

# LINFOCITOSIS CON ALTERACIONES IMPORTANTES DE LA INMUNIDAD CELULAR DEBIDAS AL TRATAMIENTO CON DASATINIB EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

López López M.V.<sup>1</sup>, Groiss Buiza J.<sup>2</sup>, Rivero Cava S.<sup>1</sup>, Rangel Bravo I.<sup>1</sup>, Melero Ruiz J.<sup>3</sup>, Liso Rubio F.J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. <sup>3</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz.



53 CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA. VALENCIA 2008

JUNTA DE EXTREMADURA  
Consejería de Sanidad y Dependencia

## INTRODUCCIÓN

El pronóstico de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) ha cambiado radicalmente con la aparición de imatinib pero existen pacientes resistentes o intolerantes al mismo. Dasatinib es un potente inhibidor de actividad de las quinasas bcr-abl y src también, indicado en el tratamiento de la LMC en este tipo de casos. Observamos severas alteraciones en número, morfología y fenotipo de linfocitos en sangre periférica de estos pacientes con importante repercusión clínica que atribuimos a dasatinib.

## OBJETIVO

Describir y evaluar el efecto del dasatinib sobre la población linfocitaria y su relación con las reacciones adversas.

## MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes con LMC bcr-abl (+) en tratamiento con dasatinib desde Abril del 2007 hasta Abril del 2008 valorándose de las historias clínicas: edad, sexo, dosis y duración del tratamiento, reacciones adversas, recuento de linfocitos, inmunofenotipo mediante citometría de flujo celular, inmunidad celular y determinación de clonalidad mediante reordenamiento genético del receptor de células T (TCR).

Se estudiaron 4 pacientes: 3 hombres y 1 mujer con una edad media de 57 años (27-71) en tratamiento con dosis diaria entre 70-140mg durante 12 meses. Todos los pacientes estuvieron en terapia previa con imatinib sin manifestación de alteraciones linfocitarias.

## RESULTADOS

**1- Valoración efectos adversos:** Los pacientes tuvieron derrame pleural y diarrea (grado 3/4) remitiendo con la suspensión del fármaco y/o administración de corticoides, evidenciando este último hecho un mecanismo autoinmune.

**2- Estudio linfocitario:** De los 4 pacientes, 3 presentaron aumento en el número de linfocitos durante el período de estudio, con valor máximo de 6,8 mil/mm<sup>3</sup> para el paciente 1, siendo del 32,26 % el aumento medio en el primer mes y del 76,5 % en los 4 primeros meses en tratamiento, con una media linfocitaria de 5,36 mil/mm<sup>3</sup> y observándose en el escatergrama repetidamente características hemocitométricas de aspecto clonal. Los 3 pacientes mostraron Linfocitos Grandes Granulares (LGL) (50-59%) cuyo inmunofenotipo fue principalmente células T supresoras CD3/CD8+ (18-56%) y células NK CD56+ y CD16\* (11-41%). No se evidenció reordenamiento del gen TCR, lo cual no excluye monoclonalidad. Aunque en un paciente con derrame pleural se evidenció, en linfocitos del líquido pleural, oligoclonalidad.

Fig. 1: Inmunofenotipo

Pac/%	CD4	CD8	CD56	CD16	TCR α/β	Homogeneidad escatergrama
1	25	28	39	41	52	SI
2	33	56	11			SI
3	29	45	20	23	70	SI
4	45	18	21			NO

Fig. 2: Escatergrama

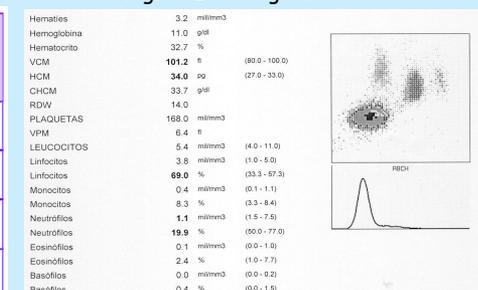
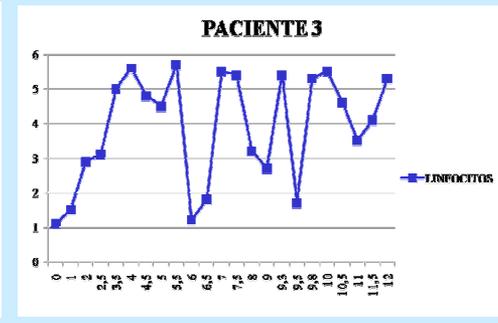
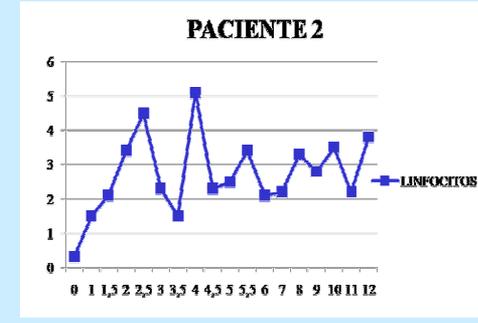
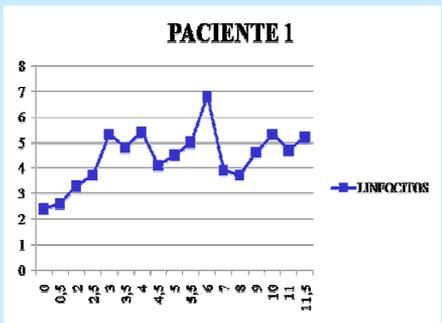
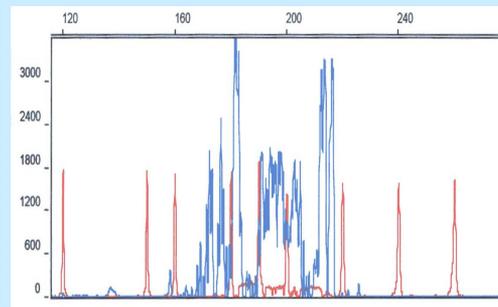


Fig. 3: Oligoclonalidad en liquido pleural



Valoración de la activación mediante medidores del metabolismo tras estimulación celular con Fitohemaglutininas (PHA) y Concanavalina A (Con A) y análisis estadístico empleando la U de Mann-Whitney.

	CONTROL Activación		PHA Activación		Con A Activación	
	% BrdU	%S	% BrdU	%S	% BrdU	%S
Control 1	0,9	0,8	49,8	49,9	29,8	28,2
Paciente 1	0,7	0,5	29,2	29,9	19,3	18,4
Control 2	0,7	0,8	64,9	64,6	40,6	39,3
Paciente 2	0,3	0,8	30,7	31	31,6	31,8
Control 3	0,6	0,6	61,6	59,1	43,2	33,4
Paciente 3	0,5	0,4	47,9	41,6	24,4	14,9
Control 4	0,3	0,3	54,4	53,7	33,7	38,8
Paciente 4	0,3	0,6	20,9	22,6	12,4	15,9
			p=0,02	p=0,02	p=0,05	p=0,05

## CONCLUSION

- En nuestros pacientes se produjo una linfocitosis transitoria de células LGL supresoras posiblemente responsables de los efectos adversos mediados por fenómenos autoinmunes.
- Dasatinib, al actuar sobre la familia de quinasas SRC (FYN, LCK) que intervienen inicialmente en la ruta de activación y señalización del TCR, induciría inmunosupresión de células T normales desencadenando la aparición de poblaciones supresoras CD8+ y células NK patológicas.
- A la vista de los resultados, se podría especular a cerca de un nuevo papel terapéutico del dasatinib como supresor T- específico

CONFLICTO DE INTERESES Ninguno