

PB-066

EFFECTOS INMUNOLÓGICOS INDUCIDOS POR LOS INHIBIDORES DE BCR. EXPERIENCIA EN VIDA REAL EN EL HOSPITAL CLÍNICO LOZANO BLESA. ZARAGOZA

De Poo Rodríguez V¹, Auria Caballero C¹, Amarilla Lanzas I¹, Pimentel Feliciano A¹, Martínez Fernández R¹, Sánchez Quiñones B¹, Olave Rubio T¹

¹Hospital Clínico Lozano Blesa Zaragoza

Introducción: Ibrutinib es un fármaco inhibidor de la TKB utilizado en Leucemia linfática crónica (LLC), linfoma del manto en recaída y Macroglobulinemia de Waldenström e Idelalisib es un inhibidor de PI3K ϵ aprobado en LLC en recaída. Ambos disminuyen la proliferación de los linfocitos B inactivando el BCR, siendo altamente efectivos. No obstante, su interacción con el microambiente tumoral provoca reacciones inmunológicas como la neumonitis y colitis severa. Nuestro objetivo ha sido determinar la incidencia y el manejo terapéutico de dichas reacciones en nuestro centro.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo donde se incluyen todos los pacientes tratados con Ibrutinib o Idelalisib durante el periodo de tiempo : 01/2015- 05/2019. Criterios de inclusión: 1. Colitis: diarrea grado =3 con confirmación histopatológica ; 2. Neumonitis: TAC pulmonar compatible y lavado bronquioalveolar (BAL) excluyendo causas infecciosas.



Figura 1. Sigmoiditis Figura 2. Neumonitis bibasal. Vidrio deslustrado Figura 3. Alveolitis en lóbulos superiores.

Resultados: Se han incluido 27 pacientes, 10 (37%) mujeres y 17 (63%) hombres. La media de edad fue 73 años (53-84). Tratamiento con Idelalisib: 7 pacientes (25.9%); Ibrutinib: 20 pacientes (74.1 %). No patología pulmonar ni digestiva previa al inicio del tratamiento. De los pacientes tratados con Idelalisib, 1 presentó una sigmoiditis (14%)(caso1) y 1 presentó neumonitis intersticial (14%) (caso 2) . De los tratados con Ibrutinib 1 paciente presentó alveolitis (5%) (caso 3). Del total de pacientes estudiados el 11 % han presentado reacciones inmunológicas.

Caso 1: Enteritis grave (20 deposiciones diarias). PCR CMV, coprocultivos, toxina *C.difficile*, parásitos en heces y hemocultivos negativos. Biopsia colon: Colitis focal activa, presencia de eosinófilos en lámina propia, linfocitos intraepiteliales y atrofia epitelial. IHQ y PCR CMV negativo. No respuesta a tratamiento antibiótico. Se inicia corticoterapia sistémica (prednisona 1mg/kg/día) sin resultado por lo que se decide uso de corticoide no absorbible (budesonida oral) y retirada de Idelalisib. Mejoría clínica en 4 semanas.

Caso 2 y 3: Los dos pacientes fueron tratados con antibióticos de amplio espectro y oxigenoterapia sin mejoría. BAL: PCR CMV, galactomanano, *P. Jirovecii*, micobacterias, aerobios y hongos negativos. Frotis de virus respiratorios y hemocultivos: negativos. En ambos se inició corticoterapia (prednisona 1mg/kg/día), en el caso 2 se decidió discontinuación de Idelalisib mientras que en el caso 3 se continuó con Ibrutinib.

Discusión: La incidencia de colitis/diarrea severa asociada a Idelalisib es (7-9%)y pneumonitis (4-6%) según la literatura y su frecuencia aumenta en relación al tiempo de exposición al fármaco. Sin embargo, con Ibrutinib es < 5% en ambos casos. Los efectos inmunológicos vienen determinados por la interacción del fármaco con los linfocitos T (LT). Diferentes estudios han demostrado cómo Ibrutinib interacciona con la señalización, los receptores y la liberación de citoquinas de los LT, mejorando la alteración inmunológica causada por la hemopatía; sin embargo, la depleción de la actividad de los LTreg por parte de Idelalisib junto con el incremento de los LT CD8 podría explicar el mayor número de eventos citotóxicos relacionados al tratamiento.

Conclusiones: Pese a ser dos fármacos muy seguros debemos tener en cuenta sus interacciones con el sistema inmunológico. Es importante descartar todo tipo de patología infecciosa antes de iniciar corticoterapia.

PB-067

RÁPIDA PROGRESIÓN TRAS DISCONTINUACIÓN DE IBRUTINIB EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Pérez González JA¹, Fernández Jiménez D¹, Sánchez Moreno G¹, González Navarro P¹, Pérez Gutierrez EM¹, Leyva Ferrer RN¹

¹Hospital Clínico San Cecilio, Granada

Introducción: El tratamiento con inhibidores de la tirosin kinasa de Bruton, como el Ibrutinib, y con antagonistas de BCL2, como el Venetoclax, han revolucionado el manejo de los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), obteniendo grandes respuestas globales, sin embargo, todavía existe poca experiencia en cuanto a sus efectos adversos e interacciones farmacológicas.

Objetivo: Describir la estrategia diagnóstica y terapéutica realizada en nuestro servicio ante un evento poco frecuente no descrito en ficha técnica de Ibrutinib y Venetoclax .

Caso: Varón 70 años diagnosticado de LLC en estadio RAI IV y Binet C por trombopenia en Octubre 2011 que recibe primera línea con clorambucilo-prednisona en junio 2012 alcanzando remisión completa (RC) que mantiene durante 5 años hasta que en marzo 2018 se produce su primera recaída. Se reevalúa con presencia en estudio citogenético de del13q y del17p con IgH no mutada por lo que se inicia segunda línea con Ibrutinib alcanzando nuevamente RC que mantiene durante 14 meses hasta mayo 2019 cuando presenta su segunda recaída, siendo candidato a tercera línea con Venetoclax. El paciente es ingresado para hidratación intravenosa por alto riesgo de lisis tumoral al presentar un RAL > 25x10x3/uL, discontinuando Ibrutinib el 12/05/19 e iniciando Venetoclax el 13/05/19. Inicialmente se produce un descenso aproximado del RAL del 75% en el día +2, sin embargo, a partir del día +3 el paciente comienza con mal estado general, fiebre, sudoración, aumento LDH y aparición de cuadro poliadenopático en 24/48h con reascenso rápido y progresivo del RAL. Algunos estudios *in vitro* sugieren que Ibrutinib inhibe la adhesión de linfocitos de la LLC circulantes a los tejidos lo que podría explicar un aumento de los ganglios linfáticos al desaparecer el efecto inhibitor de este. Por ello, se decide reiniciar Ibrutinib a dosis habituales (420mg) en el día +5, con remisión progresiva del cuadro clínico y analítico. Como efectos secundarios tardíos aparecieron anemia grado 2 (Hb 8.3g/dL), neutropenia grado 3 (RAN 830/uL), trombopenia grado 3 (Plaquetas 43.000/uL) e hipocalcemia grado 2 (Ca 7.02), con buena respuesta a EPO, G-CSF y gluconato cálcico, no requiriendo la suspensión del fármaco.

Conclusiones: Recalcar la importancia de notificar los efectos adversos de nuevos fármacos con el fin de mejorar su perfil beneficio/riesgo y permitir mantener la información actualizada para los profesionales sanitarios, las autoridades reguladoras y los pacientes. Existe poca evidencia científica que respalde el solapamiento con Ibrutinib en estos casos, basándose las recomendaciones actuales en la experiencia de expertos así como en los ensayos clínicos en combinación dónde se manifiesta la seguridad de usarlos conjuntamente.

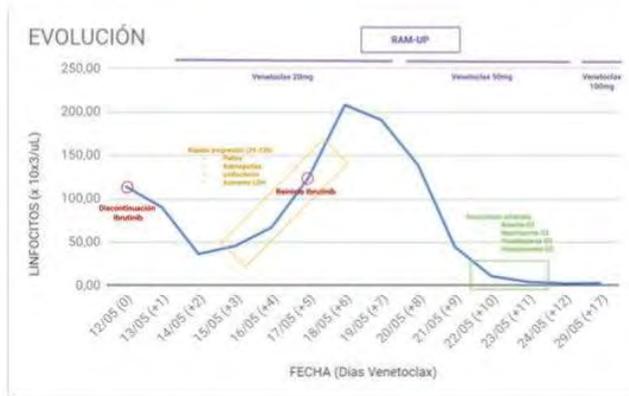


Figura 1.