

## Ataque directo contra la médula ósea. Aplasia medular secundaria a tratamiento con anti-PDL1

CARLOS GUIRAO RUBIO  
*Hospital General de Elche*

TUTORA:  
Dra. María Guirado Risueño

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento con inmunoterapia basada en uso de anticuerpos anti-PD1 y anti-PDL1 está suponiendo una auténtica revolución en el manejo de paciente con diferentes tipos de neoplasias, principalmente carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de vejiga y melanoma, aunque se encuentran en desarrollo ensayos clínicos para su inclusión en el tratamiento de otras neoplasias. Sin embargo, estos tratamientos no se encuentran exentos de efectos adversos. **Las principales toxicidades de estos tratamientos afectan a piel, glándulas endocrinas e hígado. No obstante, éstas pueden actuar a cualquier nivel del organismo, entre ellos la médula ósea.**

**Las principales toxicidades de estos tratamientos afectan a piel, glándulas endocrinas e hígado. No obstante, éstas pueden actuar a cualquier nivel del organismo, entre ellos la médula ósea**

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

### ANTECEDENTES

Varón de 73 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2, EPOC y vitiligo diagnosticado de adenocarcinoma pulmonar estadio IIIB (cT3N2M0) PDL-1 5% tras estudio por disnea y dolor pleurítico en hemitórax izquierdo. **(Figura 1)**



Figura 1. TC paciente al diagnóstico.

### DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Inicia en **diciembre de 2019** tratamiento con quimioterapia + radioterapia (QT-RT) concurrente según esquema cisplatino-vinorelbina por 4 ciclos finalizando en **abril de 2020** con respuesta parcial como mejor respuesta. Durante el tratamiento, presentó como complicación, neutropenia febril por lo que necesito reducción de dosis del 20%.

Ante respuesta a tratamiento con QT-RT concurrente e inmunohistoquímica con PD-L1 > 1%, iniciamos tratamiento de consolidación con durvalumab quincenal 10 mg/kg en **mayo de 2020**. Tras primer ciclo, presento neutropenia G3 requiriendo tratamiento de soporte con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).

### SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

En **julio de 2020**, tras segundo ciclo, el paciente ingresa en Oncología por astenia intensa secundaria a anemia G4 con hemoglobina (Hb) de 3,6 g/dL asociando trombopenia G1 (94000 plaquetas). Durante su ingreso, el paciente necesitó 6

concentrados de hematíes (CH) para conseguir una Hb de 9,9 g/dL al alta. Durante el ingreso, se realizó una tomografía axial computerizada (TAC) de tórax-abdomen-pelvis (TAP) que descartó progresión de enfermedad y biopsia de médula ósea que quedó pendiente de resultado al alta.

Ingresa de nuevo un mes después por nuevo episodio de bicitopenia con afectación predominante de la serie roja (Hb de 5,9 g/dL) requiriendo nuevamente trasfusión de 4 CH alcanzando unas cifras de Hb de 9,8 g/dL. Se revisan resultados de la biopsia de médula ósea siendo informada como presencia de más de 10 espacios paratrabeculares con intensa disminución de la celularidad hematopoyética y ausencia de megacariocitos compatible con aplasia medular grado II/III. Ante dicho diagnóstico, solicitamos serologías de citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), virus hepatitis B (VHB) y C (VHC), parvovirus B19 y herpes virus tipo 6 observándose únicamente resultados compatibles con infección antigua por VEB y CMV. Solicitamos valoración por servicio de Hematología indicando probable origen autoinmune secundario a tratamiento con durvalumab por lo que iniciamos tratamiento con prednisona 80 mg diarios (1 mg/kg/día).

En controles posteriores en consultas externas de Hematología y Oncología, el paciente ha presentado recuperación progresiva de cifras de Hb y ausencia de nuevos episodios de leucopenia y trombopenia. Durante dicho seguimiento, se ha reducido de forma paulatina la dosis de prednisona. En el momento actual, el paciente toma una dosis diaria de 10 mg de prednisona manteniendo cifras de Hb en torno a 11-12 g/dL **(Figura 2)** sin afectación de la serie blanca y plaquetaria. Además, se mantiene en situación de enfermedad estable de su neoplasia pulmonar. **(Figura 3)**

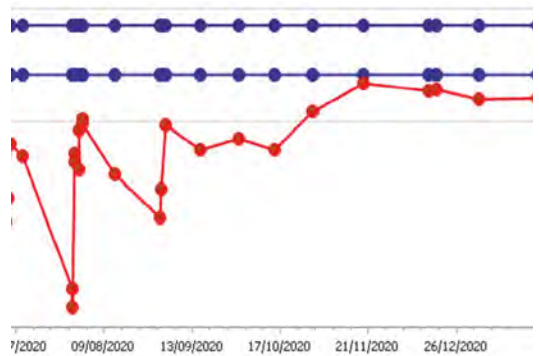


Figura 2. Evolución de cifras de Hb desde agosto 2020.

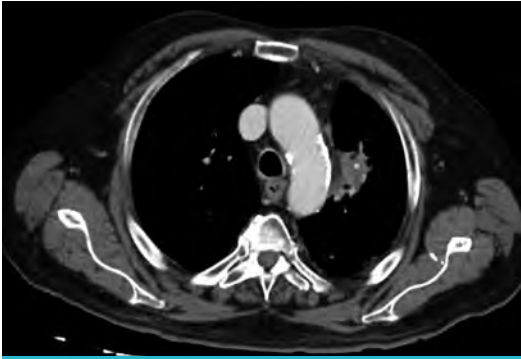


Figura 3. Último TAC de reevaluación.

## CONCLUSIONES

- Las **complicaciones hematológicas asociadas al tratamiento con inhibidores de PD-1/PD-L1 son poco frecuentes** existiendo escasos reportes en la literatura científica que permitan conocer su incidencia y manejo más adecuado.<sup>1</sup>
- Entre las toxicidades de la médula ósea descritas en la literatura encontramos la **anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopenica autoinmune (PTI), púrpura trombocitopenia trombótica (PTT), síndrome hemolítico urémico (SHU) y la aplasia medular**,<sup>2</sup> algunas de las cuales han ocasionado consecuencias fatales en la evolución del paciente.<sup>3</sup>
- Los criterios para la sospecha de anemia aplásica adquirida severa son, junto con la hipocelularidad en biopsia de médula ósea, la presencia de dos de los tres siguientes criterios: **Hb inferior a 10 g/dL, plaquetas inferiores a 50000 y neutrófilos inferiores a 1500**.<sup>4</sup> Nuestro paciente no cumplió de forma simultánea los criterios, ya que presentó unas cifras de neutrófilos inferiores a 1500 en una única ocasión y no presenta trombopenia inferior a 50000 durante el seguimiento. No obstante, los resultados de la biopsia de médula ósea apoyan este diagnóstico.
- La causa que produce este tipo de cuadros en pacientes en tratamiento inmunoterápico es **desconocida**. No obstante, se ha descrito la teoría de que la exposición a ciertos fár-

macos no relacionados con la inmunoterapia o agentes infecciosos pueden desencadenar mecanismos autoinmunitarios que ocasionan la destrucción de las células madre hematopoyéticas.<sup>5</sup> Esto podría explicar la causa de estas alteraciones ya que la mayoría de efectos secundarios asociados al tratamiento inmunoterápico son de origen autoinmunitario.

- A la hora de evaluar a estos pacientes, se debe realizar un **diagnóstico diferencial con otras causas de anemia aplásica como el tratamiento con ciertos fármacos** con los citostáticos, antiepilépticos como fenitoina o carbamacepina, antibióticos como las sulfamidas así como el analgésico metamizol.<sup>6</sup> También se debe hacer evaluación de posibles infecciones virales asociadas (VHB, VHC, VIH, VEB y otros virus herpéticos),<sup>7,8</sup> exposición a tóxicos como el benceno, timoma, embarazo y anorexia nerviosa. El paciente del caso no había estado expuesto a ninguno de los fármacos previamente comentados y se descarta las infecciones virales en fase activa previamente comentadas.
- Con respecto al tratamiento, las guías ASCO sobre **el manejo de toxicidades asociadas a inmunoterapia recomiendan la suspensión del tratamiento junto con tratamiento de soporte en casos leves**.
- En casos severos, además de estas medidas se recomienda el **tratamiento con inmunoglobulina antitrombocítica de caballo oconejo y ciclosporina**.<sup>2</sup> Estas recomendaciones se basan en el tratamiento de anemia aplásica asociada a otras causas. No obstante, en nuestro caso se inició tratamiento corticoideo ante el posible mecanismo inmunitario del cuadro y la recomendación de uso de corticoides en otras toxicidades asociadas a inmunoterapia. Mediante el uso de prednisona, obtuvimos una notable mejoría en la evolución del paciente. Además, existe en la literatura, algún caso aislado de aplasia medular secundaria a tratamiento inmunoterápico que mejoró con tratamiento corticoideo de entrada.<sup>9</sup>

En conclusión, **las complicaciones hematológicas en general (y la anemia aplásica en particular) son efectos adversos a tener en cuenta en los pacientes tratados con inmunoterapia** a pesar de su escasa frecuencia, ya que pueden condicionar un importante deterioro de la calidad de vida y supervivencia de nuestros pacientes.

## COMENTARIOS DEL TUTOR

La inmunoterapia es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del cáncer en nuestros días. Con un mecanismo de acción bien distinto al de los fármacos citotóxicos, son muchos los retos que nos plantea en la práctica diaria, entre los que destacan la duración óptima del tratamiento, la valoración de la respuesta o el manejo de las toxicidades inmunorrelacionadas. La gran diversidad de estas toxicidades pudiendo afectar a cualquier órgano de la economía de nuestro organismo, su relativa baja frecuencia y su potencial gravedad, hacen imprescindible la colaboración entre distintas especialidades. La creación de comités multidisciplinares que permitan el manejo integral del paciente en tratamiento con inmunoterapia es un reto en el momento actual en la mayoría de centros, pero constituye una necesidad imperiosa para el adecuado abordaje de los mismos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haanen JBAG, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(4):119-142.
2. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract.* 2018;14(4):247-249.
3. Helgadottir H, et al. Lethal aplastic anemia caused by dual immune checkpoint blockade in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2017; 28: 1672–1673.
4. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *Br J Haematol.* 2007; 136(4):549-64.
5. Nissen C. The pathophysiology of aplastic anemia. *Semin Hematol.* 1991; 28(4):313-8.
6. Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med.* 2002; 136(7):534-46.
7. Locasciulli A, et al. Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group (SAA-WP, EBMT). Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. *Br J Haematol.* 2010;149(6):890-5.
8. Kurtzman G, Young N. Viruses and bone marrow failure. *Baillieres Clin Haematol.* 1989; 2(1):51-67.
9. Meyers DE, et al. Aplastic anemia secondary to nivolumab and ipilimumab in a patient with metastatic melanoma: a case report. *Exp Hematol Oncol.* 2018;7:6.