

Nilotinib como factor de riesgo de ictus isquémico. A propósito de 3 casos



Nilotinib as a risk factor for ischaemic stroke: A series of three cases

Sr. Editor:

Nilotinib es un inhibidor de la tirosina cinasa (ITK) aprobado como tratamiento la leucemia mieloide crónica (LMC). Nilotinib se ha asociado a un incremento del riesgo de enfermedad arterial periférica (EAP)¹⁻³, enfermedad coronaria y eventos cerebrovasculares⁴⁻⁶. Presentamos a 3 pacientes que padecieron ictus isquémico durante el tratamiento crónico con nilotinib. Dos de ellos presentaron también EAP y aterosclerosis intracraneal. El tercero sufrió una disección de la arteria carótida interna (ACI) sin evidencia de aterosclerosis en el estudio vascular. En el momento del ictus, los 3 pacientes presentaban un riesgo cardiovascular (RCV) elevado a los 10 años según la valoración de la American Heart Association (AHA)⁷.

Descripción de los 3 casos

Caso 1

Varón de 66 años con antecedentes de hipertensión arterial y LMC en tratamiento con nilotinib 400 mg 2 veces al día durante los 8 meses previos. El RCV a 10 años según la ASCVD era de 9,6%. El paciente consultó por un cuadro brusco de vértigo, diplopía, paresia facial central y ataxia de la marcha. La resonancia magnética (RM) mostró múltiples lesiones isquémicas agudas en mesencéfalo, protuberancia y córtex occipital. La angio-RM (a-RM) mostró oclusión de la arteria vertebral e importante aterosclerosis intracraneal (fig. 1 A). Se sustituyó el tratamiento por dasatinib y se inició anticoagulación por vía oral con acenocumarol. Ocho meses después, el paciente fue diagnosticado de EAP y requirió colocación de stent en la arteria femoral.

Caso 2

Varón de 56 años de edad, fumador y con antecedente de hipertensión arterial y enfermedad coronaria. Fue diagnosticado de LMC 5 años antes del ingreso, por lo que realizó tratamiento con nilotinib 300 mg 2 veces al día. Dieciséis meses antes del ingreso, el paciente presentó oclusión de la arteria central de la retina, por lo que se suspendió el tratamiento con nilotinib y se añadió tratamiento antiagregante e hipolipidemiante. Su riesgo ASCVD a los 10 años fue del 14,8%. El paciente ingresó tras presentar varios episodios autolimitados de disartria, hemiparesia y hemihipoestesia. El estudio vascular mostró una suboclusión de la ACI izquierda, así como estenosis de ACI derecha y ambas arterias cerebrales medias (ACM). Se inició tratamiento antiagregante con heparina sódica por vía intravenosa, a pesar del cual el paciente presentó recurrencia de la sintomatología en forma de hemiplejía y afasia por oclusión de la ACI

izquierda. A pesar de angioplastia urgente y colocación de stent, no presentó mejoría clínica. Dos días después un control sonográfico mostró oclusión del stent. La a-RM confirmó ausencia de flujo en ACI y ACM izquierdas. Al alta se mantuvo tratamiento anticoagulante con acenocumarol. En el seguimiento a los 3 meses la puntuación en la escala NIHSS fue de 7. No había presentado nuevos eventos vasculares y se decidió sustituir el acenocumarol por aspirina.

Caso 3

Varón de 66 años con antecedente de LMC en tratamiento con nilotinib 300 mg 2 veces al día durante los 7 años previos. El paciente consultó por 2 episodios transitorios de hemiparesia y hemihipoestesia izquierda. Su riesgo ASCVD a los 10 años fue del 9,3%. La RM reveló múltiples lesiones isquémicas en el córtex frontal y parietal derecho. La a-RM mostró una disección de la ACI y una estenosis > 50% de la ACM (fig. 2 A y B). Se suspendió el tratamiento con nilotinib y se inició tratamiento hipolipidemiante y anticoagulante con acenocumarol. A los 3 meses una angiotomografía computarizada de control mostró persistencia de oclusión de la ACI y se sustituyó el acenocumarol por aspirina.

Discusión

Nilotinib ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la LMC⁸. Los estudios de seguimiento a largo plazo han mostrado la aparición de complicaciones vasculares tales como la EAP, enfermedad coronaria o enfermedad cerebrovascular en una proporción de pacientes tratados^{9,10}. Se han propuesto varios mecanismos para explicar esta asociación. Los efectos de nilotinib sobre células no hematopoyéticas, como células vasculares y perivasculares, mastocitos o células pancreáticas podrían predisponer al desarrollo de aterosclerosis, así como a hiperglucemia e hipercolesterolemia². Además, ponatinib, otro TKI, se ha relacionado con eventos vasculares y cerebrales, lo que indica un potencial efecto de grupo^{1,11}. Sin embargo, no se han descrito este tipo de eventos con imatinib o dasatinib.

Dos de nuestros pacientes presentaban marcada aterosclerosis intracraneal. Hallazgos similares se han descrito anteriormente en pacientes en tratamiento con nilotinib⁴ y ponatinib¹¹. El tercer paciente presentó una disección de un gran vaso extracraneal. Esta afectación vascular no ha sido descrita previamente en pacientes en tratamiento con nilotinib.

Algunos expertos han sugerido que la evaluación del RCV mediante escalas validadas como las de la AHA⁷ o la European Society of Cardiology score¹² puede ayudar a identificar los pacientes con un mayor riesgo de efectos adversos vasculares^{1,13}.

Es importante que la asociación entre nilotinib y eventos cerebrovasculares sea conocida por los clínicos a fin de evitar este tratamiento en los pacientes con un RCV elevado o de controlar las alteraciones metabólicas que puedan surgir derivadas del tratamiento, como, por ejemplo, hipercolesterolemia o hiperglucemia. Asimismo, resulta aconsejable informar a los pacientes en tratamiento con

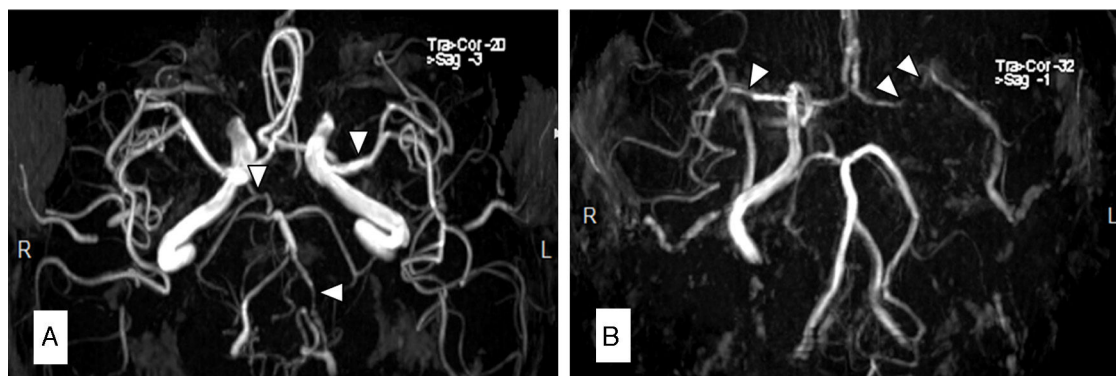


Figura 1 La angiografía por resonancia magnética (a-RM) del paciente 1 (A) mostró una oclusión de la arteria vertebral (AV) izquierda y aterosclerosis difusa intracraneal, especialmente en la AV derecha, la arteria cerebral media (ACM) izquierda y la arteria cerebral posterior (ACP) derecha. La a-RM del paciente 2 (B) mostró una ausencia de flujo en la arteria carótida interna (ACI) izquierda y la ACM izquierda, con aterosclerosis intracraneal de predominio en la ACM derecha y la ACP derecha.

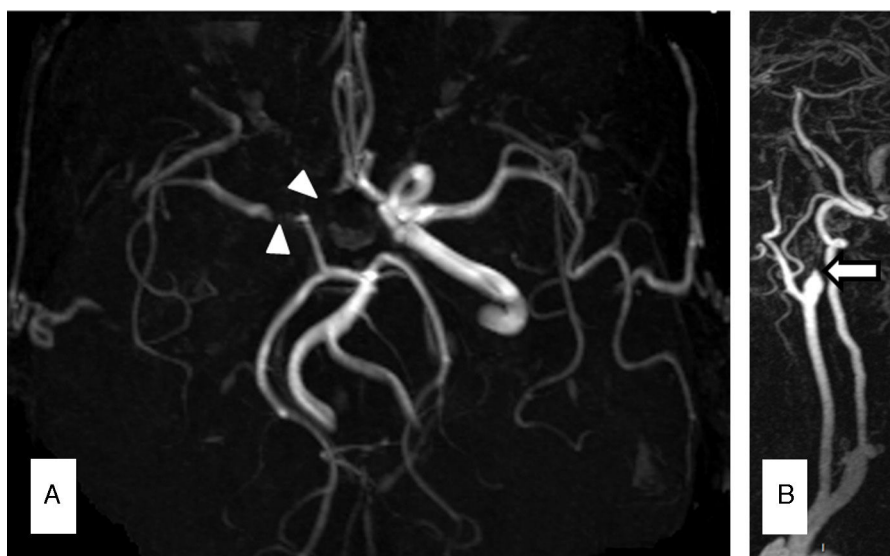


Figura 2 La a-RM del paciente 3 mostró estenosis moderada (> 50%) de la ACM derecha (A) y oclusión de la ACI derecha por disección (B).

nilotinib acerca de los síntomas del ictus para que consulten rápidamente.

Agradecimientos

Al Dr. Francisco Cervantes por su colaboración.

Bibliografía

1. Valent P, Hadzijusufovic E, Scherthner G, Wolf D, Rea D, le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood*. 2014;125:901–6.
2. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthner GH, Schillinger M, Mitterbauer-Hohendanner G, Sillaber C, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol*. 2011;86:533–9.
3. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. 2013;27:1316–21.
4. Coon E, Zalewski N, Hoffman E, Tefferi A, Flemming K. Nilotinib treatment-associated cerebrovascular disease and stroke. *Am J Hematol*. 2013;88:534–5.
5. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-associated vascular events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012;12:337–40.
6. Jager N, Stuurman F, Baars J, Opdam F. Cerebrovascular events during nilotinib treatment. *Neth J Med*. 2014;72:113–4.
7. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;129:S49–73.

8. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362:2251–9.
9. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, Ortmann CE, McNeill C, Woodman RC, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: A retrospective cohort analysis. *Leukemia.* 2013;27:1310–5.
10. Gambacorti-Passerini C, How Piazza R. I treat newly diagnosed chronic myeloid leukemia in 2015. *Am J Hematol.* 2014;90:156–61.
11. Mayer K, Gielen G, Willinek W, Müller M, Wolf D. Fatal progressive cerebral ischemia in CML under third-line treatment with ponatinib. *Leukemia.* 2013;28:976–7.
12. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635–701.
13. Breccia M, Colafigli G, Molica M, Alimena G. Cardiovascular risk assessments in chronic myeloid leukemia allow identification of patients at high risk of cardiovascular events during treatment with nilotinib. *Am J Hematol.* 2015;90:E100–1.

J.B. Gómez-Galván^a, S. Borrego^a, N. Tovar^b y L. Llull^{a,*}

^a Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Clínic, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bllull@clinic.ub.es (L. Llull).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.11.003>
0213-4853/

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>).

Pérdida visual debido a trombosis de senos venosos en neuro-Behçet



Visual impairment due to venous sinus thrombosis in neuro-Behçet's disease

Sr. Editor:

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad inflamatoria y multisistémica de etiología desconocida, que se caracteriza por el desarrollo de úlceras aftosas bucales y genitales, inflamación ocular, lesiones cutáneas como eritema nudoso y erupciones acneiformes¹. Además, puede haber un compromiso neurológico, cardiovascular y gastrointestinal². Si bien antiguamente se estimaba una mayor prevalencia de la enfermedad en varones³, estudios recientes apuntan a una distribución por sexos más equilibrada⁴. Aun así, cuando hay participación neurológica, el sexo más afectado es el masculino⁵. Afecta a adultos jóvenes, siendo la edad de inicio de la enfermedad un dato predictivo de severidad clínica⁶. El diagnóstico se basa en el hallazgo de manifestaciones clínicas compatibles, tanto sistémicas como oculares, ya que no existe ningún test diagnóstico patognomónico. La afectación ocular en pacientes con EB suele cursar en forma de brotes inflamatorios que se generan sobre una inflamación vascular retiniana crónica de base. Los brotes pueden afectar al polo anterior en forma de iridociclitis aguda, o al polo posterior con vitritis intensas, exudados y hemorragias retinianas, edema macular quístico o papilitis⁷. La EB puede afectar a nivel neurológico en forma de meningoencefalitis recurrentes habitualmente con afectación de tronco, hipertensión intracraneal (HIC) idiopática (con o sin trombosis de senos), mononeuritis craneales, ataxia cerebelosa, mielitis, crisis comiciales e incluso deterioro cognitivo⁸. Puede seguir 2 formas sindrómicas bien definidas: parenquimatosa y no parenquimatosa. En este segundo grupo la

manifestación más habitual consiste en una trombosis de los senos venosos⁹.

Presentamos el caso excepcional de un paciente diagnosticado de neuro-Behçet (NB), con escasos brotes de inflamación ocular, que presentaba una atrofia óptica binocular por un papiledema crónico en el contexto de una HIC por trombosis de los senos venosos duros.

Un varón caucásico de 37 años fue remitido a la Unidad de Neuro-Oftalmología de nuestro hospital para estudio. Refería una disminución de la visión progresiva y persistente en ambos ojos (AO) de varios meses de evolución. Había sido diagnosticado de EB a los 18 años debido a la presencia de úlceras orales recurrentes desde la adolescencia, 2 brotes previos de uveítis anterior bilateral y erupciones acneiformes faciales. A los 24 años fue diagnosticado de NB debido al hallazgo de trombosis de los senos longitudinal superior, transversos y sigmoideos (fig. 1) a raíz de una clínica de cefalea, déficit visuales intermitentes y papiledema. Fue tratado con prednisona por vía oral, azatioprina, colchicina, ciclosporina y anticoagulantes. Durante los últimos años, antes de la evaluación actual, el paciente refirió fluctuaciones de la calidad de la visión que fueron atribuidos al papiledema por una HIC originada por la trombosis de los senos duros. Se realizó en 2 ocasiones un drenaje lumboperitoneal para el control de la HIC, con buenos resultados tensionales, disminución del papiledema y de los episodios fluctuantes de pérdida visual. Años más tarde, ante la persistencia de un papiledema leve, se propuso la realización de un drenaje lumboperitoneal permanente pero el paciente rechazó la cirugía. No presentaba otros antecedentes oftalmológicos ni familiares de interés. En el momento de la visita, se hallaba en tratamiento con acetazolamida por vía oral, azatioprina, antiagregantes y anticoagulantes. En la exploración oftalmológica presentaba una agudeza visual (AV) de 0,1 en AO. La biomicroscopia reveló precipitados retroqueráticos pigmentados en AO, sin signos activos de inflamación ocular. La presión intraocular, la motilidad ocular intrínseca y extrínseca fueron normales. En el fondo de ojo se halló una palidez papilar bilateral, sin signos inflamatorios. La campimetría