

Neuropatía periférica debido al uso de Imatinib Peripheral neuropathy due to imatinib

Guido V. Schiappacasse-Cocio¹⁻², Patricio González Soto³

- 1 Departamento de Oncología Médica, Universidad de Chile, Región Metropolitana, Chile.
- 2 Centro Médico Integral, Avenida Progreso 238, Villa Alemana, V región, Chile.
- 3 Laboratorio de Investigación en Ciencias Biológicas de la Universidad de Valparaíso, V región, Chile.

Correspondencia: Guido Virgilio Schiappacasse Cocio, MD. Dirección: 5 Poniente 325, departamento 701; Viña del Mar, V región, Chile. Teléfono: +54 63208547, +54 0323184844. Dirección electrónica: gk.schiapp@hotmail.com

Fuente de ayuda: The Max Foundation (110 West Dayton, Suite 205, Edmonds, Washington 98020, U.S.A.) y ProgramaGipap (Glivec International Patient Assistance Program).

Declaración de conflictos de interés: Los autores no presentan ningún de tipo de conflicto de interés en la realización del estudio. El *imatinib* fue entregado a los pacientes por la Fundación Max de forma altruista.

Resumen

El *Imatinib* mejora la supervivencia de los pacientes con tumores derivados del estroma gastrointestinal (GIST),

siendo en general bien tolerado. Se presenta el caso de un varón de 56 años con un GIST metastásico que después de un mes de uso continuo de *Imatinib* presentó una neuropatía periférica sensitiva distal dolorosa con respuesta a gabapentin, logrando mantener el inhibidor de tirosina quinasa. Esta complicación ha sido descrita en el 0,07% de los casos expuestos, se documenta tras 1 a 12 meses de uso, suele ser más frecuente en los hombres y después de los 50 años. Pese a la baja frecuencia de esta complicación debe buscarse y tratarse precozmente, dado que interfiere de forma significativa con la calidad de vida lo que puede obligar a suspender o disminuir la dosis, evento que podría impactar negativamente la supervivencia.

Introducción

El *Imatinib* es una molécula pequeña que inhibe el sitio enzimático con actividad tirosina-quinasa del c-KIT (PDGFR- α , receptor para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas), al igual que el receptor anormal

derivado del gen de fusión BCR/ABL. Actualmente, está indicado como tratamiento adyuvante del GIST de alto riesgo después de una resección completa^{1,2} y cuando la enfermedad es irreseccable o metastásica³; también se ha utilizado con éxito en la leucemia mieloide crónica en su fase estable⁴, durante la fase acelerada⁵ y blástica⁶, y en la leucemia linfoblástica aguda que presenta alteraciones en el cromosoma *Philadelphia*⁷.

También se recomienda el uso del *Imatinib* en el síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo con reordenamiento del gen para el PDGFR- α , en el síndrome hipereosinófilo y/o leucemia eosinófila crónica (sobre todo con el gen de fusión FIP1L1-PDGFR- α), en la mastocitosis sistémica agresiva sin la mutación D816V (c-Kit), con estatus mutacional no conocido o asociada al gen de fusión FIL1P1-PDGFR- α (o cuando está presente la delección CHIC 2). De igual forma, el *Imatinib* se ha empleado en el Dermatofibrosarcoma Protuberans irreseccable, recurrente y/o metastásico³.

Este fármaco que ha mejorado la supervivencia de diversas neoplasias hematológicas y sólidas es bien tolerado; en general, se asocia a efectos adversos leves a moderados que incluyen el edema periorbitario y de miembros inferiores, la náusea, calambres musculares, diarrea, cefalea, dermatitis, astenia, anemia y neutropenia³. Los eventos adversos severos grado 3 ó 4 se describen en menos del 30% de los pacientes con dosis entre los 400 y 600 mg/día⁸. Ahora bien, la neuropatía periférica no es un efecto adverso habitual con el *Imatinib*, de hecho, es muy infrecuente, pero de presentarse puede interferir con la calidad de vida del paciente y obligar a interrumpir un tratamiento claramente benéfico. Es por esto, que debe considerarse este evento adverso para realizar un diagnóstico temprano que permita un tratamiento adecuado. A continuación se reporta el caso clínico de un paciente que presentó

neuropatía periférica distal, simétrica, sensitiva y dolorosa, asociada al uso de *Imatinib* y se revisa detalladamente la literatura disponible.

Descripción del caso

Paciente de sexo masculino de 56 años de edad con antecedente de hipertensión arterial crónica en tratamiento con amlodipino e hiperplasia prostática benigna leve. En abril del año 2013 debutó con obstrucción intestinal mecánica. Se realizó una derivación tipo Hartmann. En la exploración abdominal se describió la presencia de múltiples masas intracavitarias. Se tomaron biopsias que demostraron la presencia de células fusiformes con atipias y pleomorfismo nuclear, y más de 5 mitosis por 50 campos de gran aumento. En la inmunohistoquímica destacó la reactividad para CD117 (c-Kit) y CD 34. La evaluación escanográfica posterior a la cirugía describió una imagen nodular en la raíz del mesenterio de 29 mm, hacia la gotera parietocólica izquierda otro nódulo de 67 mm, en la región posterolateral de la vejiga un nódulo de 34 mm, y un tumor en la región presacra de 26 por 22 mm.

Se hizo el diagnóstico de un GIST metastásico resecado incompletamente con factores de mal pronóstico (masa tumoral >5 cm, atipia y pleomorfismo nuclear, y más de 5 mitosis por 50 campos de gran aumento). En mayo de 2013 se inició *Imatinib* 400 mg/día. Un mes después, el paciente presentó un cuadro caracterizado por dolor quemante y tipo corriente eléctrica en los artejos y en el antepie que se exacerbaba con el roce. Además, parestesia en las plantas que en el transcurso de pocos días se extendió a los tobillos y luego hasta las rodillas (intensidad del dolor 6/10 según la Escala Visual Análoga).

Al cuestionario DN-4 (test validado que permite diferenciar dolor nociceptivo del neuropático) presentó más de 3 puntos; por ende, se hizo el diagnóstico de un síndrome doloroso neuropático (Tabla 1)⁹.

Pregunta 1: ¿Tiene su dolor alguna de estas características?		SI	NO
1	Quemazón		
2	Sensación de frío doloroso		
3	Descargas eléctricas		
Pregunta 2: ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?			
4	Hormigueo		
5	Pinchazos		
6	Entumecimiento		
7	Escozor		
Pregunta 3: ¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorosa?			
8	Hipoestesia al tacto		
9	Hipoestesia al pinchazo		
Pregunta 4: ¿El dolor se provoca o intensifica por?			
10	El roce		

A cada respuesta positiva se le otorga 1 punto. Se confirma el diagnóstico de dolor neuropático y se considera caso de estudio si la puntuación es mayor o igual a 3 sobre 10.

Tabla 1. Cuestionario DN 4.

Responda a las cuatro preguntas siguientes marcando sí o no en la casilla correspondiente.

A la exploración clínica se encontró que la sensibilidad superficial termoalgésica estaba conservada, así como la propiocepción, la sensibilidad vibratoria y la sensación vibracional a 125 Hertz. Al examen motor no se encontró déficit y la fuerza de los reflejos osteotendinosos fue normal. No se describieron síntomas autonómicos (útil en el diagnóstico diferencial etiológico, ya que las neuropatías sensitivas dolorosas que presentan síntomas autonómicos se encuentran en la diabetes mellitus, amiloidosis, síndromes paraneoplásicos y en neuropatías hereditarias sensitivo-autonómicas)¹⁰. El potencial de acción sensitivo del nervio sural tuvo una reducción menor al 5% lo que apoyó la afección de fibras nociceptivas tipo C (no mielinizadas), y de fibras pequeñas pobremente mielinizadas (Ad), respetando las fibras mielinizadas, que son las valoradas en

estudios neurofisiológicos. El potencial de acción motor del nervio peroneal fue normal (apoyando la valoración clínica en ausencia de algún déficit motor). Se hizo el diagnóstico sindromático de neuropatía periférica sensitiva simétrica dolorosa grado 3, debido a los síntomas sensitivos, y por el resto de los parámetros evaluados de acuerdo al instrumento Total Neuropathy Scale (Tabla 2)^{11,12}.

Las pruebas de función hepática y renal fueron normales (lo que alejó posibilidad de neuropatía amiloidótica, neoplásica, Enfermedad de Fabry y Tangier). También los niveles de colesterol, triglicéridos y lipoproteína de alta densidad, lo que descartó una Enfermedad de Fabry. También se desestimó una neuropatía asociada a vasculitis y por proteínas monoclonales, y no se realizó determinación

de arsénico por la ausencia de exposición laboral o ambiental. La prueba de VIH y el anticuerpo onconeural anti-Hu fueron negativas.

Su indicación para confirmar el diagnóstico de neuropatía periférica dolorosa ocurre cuando el estudio electrofisiológico es normal y el test sensitivo cuantitativo es positivo, que no

Escala	Puntaje				
	0	1	2	3	4
Síntomas sensitivos	Ninguno	Síntomas en dedos y pies	En tobillo y muñecas	Hasta rodilla o codo	Sobre rodilla o codo
Síntomas motores	Ninguno	Dificultad leve	Dificultad moderada	Requiere asistencia	Parálisis
Síntomas autonómicos	0	1	2	3	4
Sensibilidad	Normal	Reducido en pies y tobillos	En tobillos y muñecas	En rodillas y codos	Sobre rodilla o codo
Sensibilidad vibratoria	Normal	Reducido en pies y manos	En tobillos y muñecas	En rodilla o codo	Sobre rodilla o codo
Fuerza de los reflejos	Normal	Merma leve reflejo aquiliano	Merma moderada	Merma absoluta	Sin ningún reflejo
Sensación vibracional (Unidad de medida Hertz)	Normal a 125	126-150	151-200	201-300	Más de 300
Potencial de acción Normal/reducido (Sensitivo del nervio sural)	76-95%	51-75%	26-50%	0-25%	Menos de 5%
Potencia de acción Normal/reducido (Motor del nervio peroneal)	76-95%	51-75%	26-50%	0-25%	Menos de 5%

Escala validada que permite evaluar la gravedad de la disfunción neuropática en sus distintos componentes otorgando puntaje a cada uno de ellos de 0 a 4.

Tabla 2. Total Neuropathy Scale.

No se llevó a cabo una biopsia de piel para el estudio de fibra nerviosa intradérmica porque los test sensitivos cuantitativos (estudio de sensibilidad al calor, frío, calor-nocicepción y sensibilidad vibratoria), fueron negativos.

fue el caso. Tampoco se practicó una biopsia de nervio periférico pues se realiza ante la sospecha de amiloidosis o vasculitis. Además, el examen físico descartó la posibilidad de obstrucción arterial o trombosis venosa profunda de las extremidades.

Tras el análisis minucioso del cuadro, y la evaluación de los estudios de laboratorio se concluyó que esta neuropatía periférica correspondió con un efecto adverso poco frecuente del *Imatinib*. Pese a que este efecto adverso se catalogó como grado 3, se decidió continuar el inhibidor a dosis terapéuticas e iniciar un gabapentoide (pregabalina 75 mg c/12 horas), logrando una regresión completa del dolor en el lapso de tres semanas. Además, al aplicar la Escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente con respecto a su dolor neuropático, se encontró una mejoría clínica sustancial (Tabla 3). También se suspendió el amlodipino, dado que se ha relacionado con aumento de riesgo de neuropatía por *Imatinib*, y se inició un beta bloqueador dado el mayor tono adrenérgico por su creciente ansiedad. Actualmente, el paciente ha completado tres ciclos de *Imatinib* en espera de la tomografía por emisión de positrones para evaluación de respuesta.

El PGI-I consiste en una sola pregunta que solicita al paciente que clasifique el alivio obtenido con el tratamiento que sigue según una escala de Likert de siete puntos:

1. Muchísimo mejor
2. Mucho mejor
3. Un poco mejor
4. Ningún cambio
5. Un poco peor
6. Mucho peor
7. Muchísimo peor

Se consideran tratamientos "con éxito" si responden "muchísimo mejor" o "mucho mejor". Todas las otras opciones de respuesta se definen como fallo de tratamiento.

Tabla 3. PGI-I, Patient Global Impression of Improvement Scale (Escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente).

Discusión

La neuropatía periférica como complicación del *Imatinib* es poco frecuente, por lo que existe poca información en la literatura sobre este tema. Uno de los primeros casos de neuropatía periférica como efecto adverso del *Imatinib* se reportó en enero de 2011 por Chakupurakal¹⁴; correspondió con un paciente con leucemia mieloide crónica que sólo desarrolló el cuadro neurológico después de cinco años de tratamiento con *Imatinib*, hallazgo que resolvió al suspender el fármaco. Esto apoyó la relación causa efecto entre el *Imatinib* y la neuropatía periférica, aunque se desconoce el mecanismo fisiopatológico involucrado. Además, este caso planteó la importancia del seguimiento de las complicaciones menos frecuentes a largo plazo, debido a su potencial para deteriorar la calidad de vida.

Otras complicaciones neurológicas poco frecuentes del *Imatinib* son la ptosis palpebral y la parálisis de los músculos extraoculares¹⁵. La Food and Drug Administration (FDA, por su sigla en inglés), reportó en mayo de 2013 tras el seguimiento de 19.753 pacientes tratados con *Imatinib*, la presencia de 14 casos (0,07%) con neuropatía periférica (Figura 1). Después de 1 a 6 meses de tratamiento con *Imatinib* se presentó neuropatía periférica en el 33,3% de los casos, y entre 6 y 12 meses se observó el inicio de esta complicación en 66,6%. El recuento destaca que antes de completar el primer mes de tratamiento con *Imatinib*, y después de 12 meses de intervención continua con él mismo, se reportó el cuadro de neuropatía periférica en los sujetos susceptibles (Tabla 4).

De los casos que presentaron neuropatía periférica asociada al uso de *Imatinib* el 28,5% tenía leucemia mieloide crónica, el 21,4% GIST y un 14,2% algún tumor glial de alto grado. Los medicamentos más usados junto con el *Imatinib* en estos casos fueron: el Ondansetron (21,4%), la Sertralina (21,4%), el Dextropropoxifeno (analgésico nar-

cótico de acción central, 21,4%), el Alopurinol (21,4%) y la Prometazine (antipsicótico, 21,4%). Como se mencionó previamente el otro fármaco de uso común que puede interactuar con el *Imatinib* es el Amlodipino; Ross y colaboradores reportaron en el 2009¹⁶ esta relación.



Figura 1. Tendencia temporal para la presentación de neuropatía periférica reportada por la FDA (2002-2007).

Tiempo	< 1 mes	1 - 6 meses	6 - 12 meses	1 - 2 años	2 - 5 años	5 - 10 años	Más de 10 años
Neuropatía	0.00%	33.33%	66.67%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

No se reportaron casos neuropatía antes de completar un mes de tratamiento con *Imatinib* o después de 1 año de uso del medicamento.

Conclusiones

Si bien la neuropatía periférica como complicación asociada al uso de *Imatinib* es poco frecuente y existe poca información reportada en la literatura, debe tenerse en mente dada la frecuencia de uso del inhibidor de tirosin quinasa. Su hallazgo es más frecuente después del primer mes de tratamiento y antes del decimo segundo ciclo, suele ser mayor en el sexo masculino, y después de los 50 años. Esta complicación aumenta con el uso concomitante del Amlodipino (tal como se presentó en nuestro caso clínico).

Referencias

1. Corles CL, Ballman KV, Antonescu C. Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): results of the intergroup phase 3 trial ACOSOG Z9001. *J Clin Oncol.* 2010;28:10006.
2. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al. One versus three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(12):1265-1272.

3. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinibmesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347(7):472-480.
4. Peggs K, Mackinnon S. Imatinibmesylate: The new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):1048-50.
5. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: Results of a phase 2 study. *Blood*. 2002;99(6):1928-37.
6. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis: Results of a phase 2 study. *Blood*. 2002;99(10):3530-9.
7. Thomas DA, Cortes J, Giles FJ. Combination of Hyper-CVAD with imatinibmesylate for Philadelphia (Ph)-positive adult acute lymphoblastic leukemia or chronic myelogenous leukemia in lymphoid blast phase. *Blood*. 2001;98:803-808.
8. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Safety and efficacy of imatinib in metastatic gastrointestinal stromal tumours: A phase 1 study. *Lancet*. 2001;358(9291):1421-1423.
9. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.
10. Low PA. Laboratory evaluation of autonomic function: Low PA, ed. *Clinical Autonomic Disorders*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997:179-208.
11. Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seyse-dadr M, Miernicki M, Joh T. et al. Total Neuropathy Score: validation and reliability study. *Neurology*. 1999;53(8):1660-1664.
12. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Piatti M, Colombo N, et al. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale. *Neurology*. 2003;61(9):1297-300.
13. Íñiguez C. Painful sensitive neuropathies. *Rev Soc Esp Dolor*. 2000;7(Supl. II): 49-59.
14. Chakupurakal G, Etti RJ, Murray JA. Peripheral neuropathy as an adverse effect of imatinib therapy. *J Clin Pathol*. 2011;64(5):456.
15. Fraunfelder FW, Solomon J, Druker BJ, Esmaeli B, Kuyf J. Ocular side-effects associated with imatinibmesylate (Gleevec). *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003;19(4):371-5.
16. Ross DM. Peripheral neuropathy on imatinib treatment for chronic myeloid leukaemia: suspected adverse drug interaction with amlodipine. *Intern Med J*. 2009;39(10):708.