

O POSIBILĂ COMPLICAȚIE RARĂ A TRATAMENTULUI CU BORTEZOMIB: PANCREATITA ACUTĂ

ROMEO-GABRIEL MIHĂILĂ¹

¹Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

Cuvinte cheie: Bortezomib, fibrilație atrială paroxistică, mielom multiplu, pancreatită acută

Rezumat: Bortezomibul este un chimioterapic care a schimbat radical răspunsul la tratament și prognosticul pacienților cu mielom multiplu. Pe lângă efectele adverse bine cunoscute (dintre care menționăm astenia, manifestările gastrointestinale, hematologice, cardiace, polineuropatia periferică), există și efecte adverse rare, cum este pancreatita acută. Prezentăm cazul unei paciente de 72 de ani care, în cursul tratamentului cu Bortezomib însoțit de corticoterapie, după un episod de fibrilație atrială paroxistică, a prezentat, la următoarea cură, dureri abdominale, grețuri, vărsături, meteorism și creșterea valorilor amilazemiei și amilazuriei, fără modificări sesizabile computertomografic, exceptând o fină lamă de lichid în spațiul Douglas. Evoluția a fost favorabilă după renunțarea la Bortezomib și cu tratament conservator pentru afecțiunea digestivă. Este discutat acest caz în comparație cu altele, similare, din literatură.

Keywords: bortezomib, paroxysmal atrial fibrillation, multiple myeloma, acute pancreatitis

Abstract: Bortezomib is a chemotherapy drug which changed radically the treatment response and the prognosis of the patients with multiple myeloma. Besides the well-known side effects (among which fatigue, gastrointestinal, hematologic, and cardiac events, peripheral polyneuropathy), there are also rare adverse effects such as acute pancreatitis. We present the case of a patient of 72 years old, who, during the treatment with bortezomib accompanied by corticosteroids, after an episode of paroxysmal atrial fibrillation, has developed, at the next cycle, abdominal pain, nausea, vomiting, bloating and elevated serum and urine amylases, without X-ray computed tomography noticeable changes, except for a thin blade of fluid in Douglas space. The evolution was favourable after giving up bortezomib and with conservative treatment for its digestive disorder. This case is discussed in comparison with others, similar in literature.

PREZENTARE DE CAZ

O bolnavă în vârstă de 72 de ani s-a internat în serviciul de Hematologie al Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, la scurt timp după diagnosticarea unui mielom multiplu IgG în stadiul IIIA.

Diagnosticul a fost făcut pe baza hiperproteinemiei (12.06 g/dL) cu creșterea monoclonală a imunoglobulinelor G (6968 mg/dL), cu scăderea valorii celorlalte tipuri de imunoglobuline (IgM 15 mg/dL, IgA 12 mg/dL, IgE 3.18 mg/dL), a prezenței infiltratului medular cu celule mielomatoase în proporție de 70-80% (majoritatea plasmocitelor uni- sau multinucleolate, cu atipii) și a leziunilor osoase (evidențiate computertomografic): osteoporoză pătată cu localizări multiple la nivelul craniului și bazinului + leziuni osteolitice multiple (bazin, vertebrele T2, T4, tasarea cuneiformă a vertebrei T7) + mase tumorale osteolitice în aripa iliacă dreaptă, aripa sacrată stângă și perivertebrală T2, care invadează țesuturile moi adiacente și canalul spinal, până la cordonul medular.

Dintre probele biologice, menționăm: fosfataza alcalină serică ușor crescută (156 mg/dL), ca și creatininemia (1.14 mg/dL); glicemia a fost normală, transaminazele, gama-glutamyl transpeptidaza, calcemia, hemoleucograma și examenul de urină au fost normale.

Ca afecțiuni asociate menționăm: diverticuloză colonică, chist ovarian stâng, hernie hiatală și boală de reflux gastro-esofagian.

Bolnava a continuat prima cură polichimioterapică începută într-un alt serviciu: Bortezomib 2 mg/zi, i.v., în zilele 8, 11, 15, 18, la care s-a adăugat Metilprednisolon 100 mg/zi, i.v., în zilele 15, 16 și 18, 19, sub protecție de Odansetronum, Metoclopramid, Ranitidină și apoi Omeprazol și supliment de potasiu per os. S-au administrat și 4 mg de acid zoledronic, i.v. în perfuzie cu 100 ml soluție de NaCl 0.9%, timp de 30 minute și s-a tratat o bronșită acută cu Amoxicilină + Acid clavulanic 1.2g la 12 ore. În timpul internării a apărut un episod de fibrilație atrială paroxistică, care a fost convertit în ritm sinusal cu Amiodaronă (inițial în perfuzie, apoi, per os). Bolnava a fost externată și a revenit după 10 zile pentru continuarea chimioterapiei. La venirea prezenta tuse seacă și era afebrilă; s-a recoltat un exudat faringian, care a fost negativ. A efectuat tratament cu Bortezomib 2mg/zi în zilele 1 și 4 + Dexametazonă 8mg/zi în zilele 1, 2 și 4, 5, după care a prezentat grețuri, vărsături, dureri abdominale, meteorism, iar probele biologice au plecat pentru o pancreatită acută: amilazemie 433 U/L, amilazurie 1050 U/L care au impus întreruperea tratamentului chimioterapic.

Examenul computertomografic efectuat a semnalat doar o fină lamă de lichid în spațiul Douglas și o pleurezie

¹Autor corespondent: Romeo-Gabriel Mihăilă, B-dul Corneliu Coposu, Nr. 2-4, Sibiu, România, E-mail: romeomihaila@yahoo.com, Tel: +40726 340655

Articol intrat în redacție în 20.11.2012 și acceptat spre publicare în 21.01.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2013;2(1):108-110

ASPECTE CLINICE

bazală dreaptă în cantitate mică. Bilanțul de etapă a arătat IgG 1900 mg/dL.

Evoluția afecțiunii digestive a fost favorabilă sub hidratare parenterală, Ranitidină, Metoclopramid, antibioterapie.

Bronșita acută, prezentă la internare, tratată cu Amoxicilină + Acid clavulanic, a evoluat spre bronhopneumonie cu pleurezie parapneumonică, afecțiuni care au necesitat antibioterapie empirică cu spectru larg (Meropenem, Colistin) și tratament antimicotic (Voriconazol, apoi Fluconazol), cu evoluție favorabilă. Menționăm că hemoculturile și coprocultura recoltate cu ocazia episodului febril din ziua a 7-a de la internare au fost negative, ca și urocultura din ziua a 14-a, dar din exudatul faringian efectuat atunci s-a izolat enterobacter.

Evoluția afecțiunilor respiratorii a fost favorabilă. Din cauza suspendării temporare a alimentației per os și a nutriției deficitare ulterioare (inapetență) s-a produs, progresiv, o hipoproteinemie severă (3.5 g/dL de la 9.4 g/dL – valoarea la internare) însoțită de edeme hipoproteinemice până la anasarcă, care au necesitat administrarea de albumină umană, plasmă proaspătă congelată și diuretice.

Evoluția a fost lent favorabilă: ascita și edemele au dispărut. Ulterior i s-a administrat o cură polichimioterapică diferită de cele anterioare: Melphalan 14 mg/zi, per os, 4 zile + Metilprednisolon 125 mg/zi, i.v., 4 zile + thalidomidă 100 mg/zi, per os, pe care a continuat-o la domiciliu, sub protecție de Dalteparinum 5000 UI/zi, s.c. Faptul că această cură a fost bine tolerată duce la concluzia că nu corticoterapia a fost cauza pancreatitei acute, ci, probabil Bortezomibul sau asocierea lui cu corticoterapia. A fost externată după o lună de internare, ameliorată, cu amilazemie 1M0 U/L și proteinemie de 5.9 g/dL.

DISCUȚII

Bortezomibul este un inhibitor proteazomal util în tratamentul mielomului multiplu, inclusiv în formele refractare sau rapid progresive.(1) Administrat singur, Bortezomibul produce o rată de răspuns de 51% la pacienți nou-diagnosticați.(2)

Eficiența sa este superioară curelor polichimioterapice anterioare cu Melphalan, Ciclofosamidă, Vincristină și Prednison sau cu Melphalan + Prednison.(3) Mai mult, administrarea lui s-a dovedit a fi superioară Dexametazonei în doze mari la pacienți aflați în recidivă sau tratați cu 1-3 linii de chimioterapie.(1) Totuși, circa jumătate dintre pacienți au rezistență la acțiunea Bortezomibului, iar pe parcursul administrării lui poate apărea rezistența dobândită, prin mutația și supraexpresia subunității proteazomale β5.(7)

Combinarea sa cu Dexametazona la pacienți nou-diagnosticați conduce la o rată de răspuns de 82-90%. Acesta a fost motivul pentru care am asociat corticoterapia la Bortezomib.(4) În plus, poate fi administrat și la pacienți cu insuficiență renală apărută în evoluția nefropatiei mielomatoase sau cu altă etiologie.

Bortezomibul inhibă acțiunea caspazelor implicate în apoptoza celulelor mielomatoase, inhibă activitatea factorului NFκB, care este implicat în apariția rezistenței față de chimioterapia clasică și inhibă expresia anumitor molecule care intervin în repararea ADN-ului lezat de citostatice în celulele mielomatoase. El are și proprietatea de a sensibiliza celulele țintă față de agenți alkinanți sau antraciclone.(5) Combinația Bortezomibului cu produse imunomodulatoare, cum sunt Lenalidomida sau Thalidomida, administrate în doze mici, crește activitatea primului, (5,6) dar aceste imunomodulatoare nu sunt incluse pe lista medicamentelor din Programul Național de Cancer din România și sunt costisitoare.

Majoritatea efectelor adverse ale Bortezomibului sunt ușoare sau moderate.(7) Printre cele care apar frecvent se

numără astenia, manifestările digestive, toxicitatea hematologică și polineuropatia periferică.(8) Tulburările de ritm cardiac apărute în cursul administrării sale sunt rare, dar sunt citate în literatură. Așa se explică, probabil, și episodul de fibrilație atrială apărut la pacienta noastră.

Se citează în literatură și apariția unui bloc atrio-ventricular total după Bortezomib și Dexametazonă.(9)

Primul caz de pancreatită acută apărută în timpul terapiei cu 2 doze de Bortezomib și Dexametazonă (+ Levotiroxină pentru hipotirozism) a fost publicat în 2010.(10) Se apreciază că incidența acestui efect advers ar fi de 0.1-2%.(11) Acel caz s-a manifestat prin epigastralgie și printr-o creștere a lipazemiei, fără creșterea amilazemiei, cu aspect computertomografic pancreatic normal și fără colecții lichidiene peripancreatice. Readministrarea Bortezomibului după 10 zile a produs un al doilea episod de pancreatită acută, tot cu epigastralgie și cu creșterea lipazemiei, fără creșterea amilazemiei, care a evoluat favorabil după oprirea Bortezomibului.(10)

Alt caz de pancreatită acută publicat ulterior a apărut la un pacient cu mielom multiplu IgGκ care, după 3 cure cu Melphalan și Prednison, a efectuat o primă cură cu Bortezomib și Dexametazonă. S-a manifestat prin dureri în etajul abdominal superior, febră, vărsături și hematemeză. A prezentat o creștere importantă a lipazemiei (544 U/L), cu discretă creștere a amilazemiei (181 U/L). Computertomografia a evidențiat un proces inflamator la nivelul capului pancreatic, care a dus la dezvoltarea unui pseudoanevrism al arterei pancreaticoduodenale inferioare, și care, în dinamică, s-a trombozat și a format un pseudochist. Enzimele pancreatice au revenit la valorile normale în ziua a 18-a, când pacientul s-a externat. După 3 luni, capul pancreatic era complet vindecat (imagistic).(12)

Toate cele 3 cazuri prezentate au apărut după Bortezomib + corticoterapie, au avut gravitate diferită, dar au evoluat favorabil. E important pentru clinicienii care folosesc Bortezomibul să aibă în vedere și acest posibil efect advers și să monitorizeze atent pacienții pentru descoperirea lui precoce și să-l trateze adecvat.

REFERINȚE

1. Driscoll JJ, Burris J, Annunziata CM, Targeting the Proteasome with Bortezomib in Multiple Myeloma: Update on Therapeutic Benefit as an Upfront Single Agent, Induction Regimen for Stem-Cell Transplantation and as Maintenance Therapy. *Am J Ther.* 2012;19(2):133-44.
2. Dispenzieri A, Jacobus S, Vesole DH, Callandar N, Fonseca R, Greipp PR. Primary therapy with single agent bortezomib as induction, maintenance, and re-induction in patients with high risk myeloma: results of the ECOG E2A02 trial. *Leukemia.* 2010;24(8):1406-11.
3. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359:906-17.
4. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBORd) induction for newly diagnosed multiple myeloma: High response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia.* 2009;23(7):1337-41.
5. Laubach JP, Mitsiades CS, Rocco AM, Ghobrial M, Anderson KC, and Richardson PG. Clinical challenges associated with bortezomib therapy in multiple myeloma and Waldenström's Macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(5):694-702.

ASPECTE CLINICE

6. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Richardson PG, Hideshima T, et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood*. 2002;99:4525-30.
7. Mateos MV, San Miguel JF. Bortezomib in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(4):701-15.
8. Chen D, Frezza M, Schmitt S, Kanwar, Dou QP. Bortezomib as the first proteasome inhibitor anticancer drug: current status and future perspectives. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011;11(3):239-53.
9. Lee WS, Kim DH, Shin SH, Woo SI, Kwan J, Park KO, et al. Complete Atrioventricular Block Secondary to Bortezomib Use in Multiple Myeloma *Yonsei Med J*. 2011;52(1):196-8.
10. Elouni B, Salem CB, Zamy M, Sakhri J, Bouraoui K, Biour M. Bortezomib-Induced Acute Pancreatitis. *JOP. J Pancreas (Online)*. 2010;11(3):275-6.
11. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2008;31:823-37.
12. Destri DL, Innao V, Pettilo G, Cataldo AD. A rare pancreatic pseudoaneurysm in patient with acute pancreatitis and multiple myeloma. *Ann Ital Chir*. 2011;82:301-4.