

Anemia aplásica adquirida del adulto. Su tratamiento a propósito de dos casos

M Elena Cabrera C, Delia Pinto A^a.

Acquired aplastic anemia of the adult. Report of two cases

Severe aplastic anemia has an elevated mortality if treatment is unsatisfactory. Immunosuppression is the treatment of choice in adults, comparable with allogeneic bone marrow transplant in children. We report two adult patients (both males, aged 59 and 67 years old) who were treated successfully with lymphoglobulin and cyclosporine. The initial response started within 3 months of treatment and was almost complete after 2 years, when cyclosporine was stopped. After three years, both patients have almost normal blood counts, with minor sequelae: avascular necrosis of both femoral heads due to the use steroids, that recovered spontaneously in 1 patient and reduced vision due to thrombocytopenic retinal hemorrhages, in the other (Rev Méd Chile 2003; 131: 1439-43).

(Key Words: Anemia, aplastic; Cyclosporine; thrombocytopenia)

Recibido 25 de julio, 2003. Aceptado en versión corregida el 21 de noviembre, 2003.
Departamento de Medicina, Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Servicio de Medicina, Hospital del Salvador, Santiago.
^aBecaria de Hematología.

La Anemia Aplásica Adquirida (AAA) es una enfermedad infrecuente pero de riesgo vital. La incidencia es de 2 casos por millón de habitantes/año en Europa, alcanzando su máximo alrededor de los 20 años. En 60-70% de los casos, la causa es desconocida y en 20-25% la causa probable son agentes químicos, fármacos o virus^{1,2}. En el mecanismo patogénico de la AAA están involucrados factores inmunológicos mediados por linfocitos T citotóxicos, que producen interferón gama y factor de necrosis tumoral que

actúan inhibiendo la hematopoyesis e inducen la apoptosis de células CD34+ mediada por Fas^{1,3}.

El tratamiento de elección en la AAA severa es el trasplante de médula ósea (TMO) de donante familiar HLA-compatible. Sin embargo, éste es posible sólo para 30% de los casos^{1,5}. Para los que carecen de donante, las posibilidades son el tratamiento inmunosupresor (TIS) y el TMO de donante no relacionado. La elección depende de la edad. En menores de 20 años, el tratamiento más efectivo es el TMO alogénico⁵. Entre 20 y 40 años, existe una leve ventaja del TMO sobre el TIS. Sin embargo, en los mayores de 40 años y los que carecen de donante, el tratamiento inmunosupresor es superior al TMO, por la alta morbimortalidad del trasplante en este grupo etario^{2,4}. La sobrevida actual para ambos grupos de tratamiento es alrededor de 80%.

Correspondencia a: Dra. M Elena Cabrera C. Departamento de Medicina, Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Servicio de Medicina, Hospital del Salvador, Santiago. Av. Salvador 364. Santiago. Fono: 3404 347. E mail: mcabrera@mi-mail.cl

En la literatura nacional existen sólo 2 publicaciones sobre TMO que incluye pacientes con AAA^{6,7} y no existen publicaciones sobre el uso de linfoglobulina en nuestro medio. Presentamos dos casos de AAA que respondieron favorablemente al TIS.

CASO 1

Hombre de 67 años, con antecedentes de exposición a pinturas y solventes un año previo al inicio de cuadro de compromiso del estado general, gingivorragia y epistaxis espontánea, en abril de 1998. El hemograma reveló un hematocrito (Hto) de 13%, hemoglobina (Hb) 4,2 g/dl, reticulocitos 0,5%, leucocitos (GB) 2.760 x mm³, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) 917 x mm³, plaquetas 2.000 x mm³. La biopsia de médula ósea y el mielograma mostraron una celularidad intensamente disminuida, compatibles con el diagnóstico de aplasia medular. Ese mismo mes inició tratamiento con anaprolina 50 mg im, cada 15 días, vitamina B1, B6 y B12 im semanal, ácido fólico 5 mg/día y prednisona 15 mg/día. Después de 3 meses sin respuesta y requiriendo transfusiones de glóbulos rojos (GR) cada 20 días, se inició tratamiento con ciclosporina (Csa) dosis inicial 5 mg/kg/d. A los 3 meses del tratamiento inmunosupresor se observó una disminución del requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas y un recuento de reticulocitos de 3%. Sin embargo, se mantenía dependiente de transfusiones y una nueva biopsia de médula ósea en junio de 1999, mostraba una imagen similar. En octubre de 1999, 18 meses después del diagnóstico, recibió tratamiento inmunosupresor para aplasia medular según Protocolo de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica⁸. Este consiste en el uso combinado de globulina antilinfocito (GAL) (Merieux) 15 mg/kg/d por 5 días y ciclosporina oral 10 mg/kg/d, para mantener niveles entre 150 y 300 ng/ml desde el día 6 de la GAL. Además metilprednisolona 5 mg/kg/d por 5 días y luego dosis decreciente hasta suspender el día 21. El hemograma inicial mostraba Hb 5,9 g/dl, RAN 641 x mm³, plaquetas 4.000 x mm³. Al tercer mes de tratamiento se hizo independiente de transfusiones y se observó un aumento progresivo de Hb, neutrófilos y plaquetas. En octubre de 2001, 2

años después del tratamiento con linfoglobulina los valores hematológicos mostraban Hb 14,4 g/dl, GB 3,950 x mm³, RAN 1.700 x mm³ y plaquetas 93.000 mm³, fecha que se suspendió la Csa. Un mes más tarde inició dolor en la cadera derecha, cuyo estudio con radiografía, cintigrafía y *scanner* confirmó la presencia de una necrosis avascular de ambas cabezas femorales, probablemente secundario al uso de corticoides durante 18 meses. El tratamiento de esta complicación fue conservador y el dolor óseo cedió alrededor de 10 meses después. A 3,5 años del TIS combinado, se mantiene con una discreta trombocitopenia, sin medicamentos y escaso dolor articular.

CASO 2

Hombre de 59 años, sin antecedentes mórbidos, consultó en julio de 1998 con historia de 2 meses de compromiso del estado general, disnea de esfuerzo y equimosis frecuentes. El hemograma mostraba Hto 18%, Hb 5,4 g/dl, VCM 101 u3, reticulocitos 1%, GB 4.000 x mm³, RAN 2.120 x mm³, plaquetas 30.000 x mm³, macrocitosis al frotis, megalocitos y ovalocitos. El mielograma mostraba eritropoyesis displásica, hipoplasia granulocítica y megacariocítica con 8% de blastos. Se diagnosticó una anemia refractaria con exceso de blastos (AREB). Sin embargo, la biopsia de médula ósea fue informada como hipoplasia medular acentuada y el estudio citogenético fue normal. Inició tratamiento con anaprolina 50 mg im/semana, complejo B 100 mg/día y ácido fólico 5 mg/día. Después de 5 meses de tratamiento, se observó progresión de la pancitopenia, un síndrome hemorrágico que incluyó una hemorragia retinal bilateral por trombocitopenia severa y se mantuvo dependiente de transfusiones cada 20 a 25 días. Una nueva biopsia ósea evidenció una celularidad menor al 1%, haciendo evidente el diagnóstico de una aplasia medular severa (Figura 1). En abril de 2000, a 21 meses del inicio del cuadro, recibió el mismo esquema inmunosupresor del paciente 1. El hemograma inicial mostraba Hb 5,0 g/dl, reticulocitos 0,4%, RAN 860 x mm³, plaquetas 17.400 x mm³. Al tercer mes, se independizó de transfusiones y al 6° mes se observó una tendencia al ascenso del recuento plaquetario. Dos años después el hemograma mostraba Hb

14,3 g/dl, GB 4.500 x mm³, RAN 1.500 x mm³ y plaquetas 70.000 x mm³, fecha en que se suspendió la ciclosporina. Una biopsia ósea de control en abril de 2003, mostró áreas de recuperación de celularidad, con otras constituidas solo por células adiposas (Figura 2). A los 3 años el paciente está sin medicamentos y como única secuela presenta una disminución de la visión bilateral, por hemorragias retinales antiguas.

DISCUSIÓN

Nuestros dos pacientes respondieron favorablemente a la terapia inmunosupresora. Podría argu-

mentarse que ambos casos no cumplían estrictamente el criterio de una anemia aplástica adquirida severa, ya que el RAN era >500 x mm³. Sin embargo, ambos presentaban síntomas de insuficiencia medular importante, eran dependientes de transfusiones, la biopsia ósea mostraba una celularidad intensamente disminuida y no hubo respuesta a los tratamientos tradicionales utilizados por un período mayor a un año. El diagnóstico inicial de un síndrome mielodisplásico del caso 2, postergó el diagnóstico correcto. Existe un bajo porcentaje de pacientes con síndrome mielodisplásico que presentan médula ósea hipocelular (8-19%). Sin embargo, las alteraciones citogenéticas son frecuentes a diferencia de la AAA, en las que

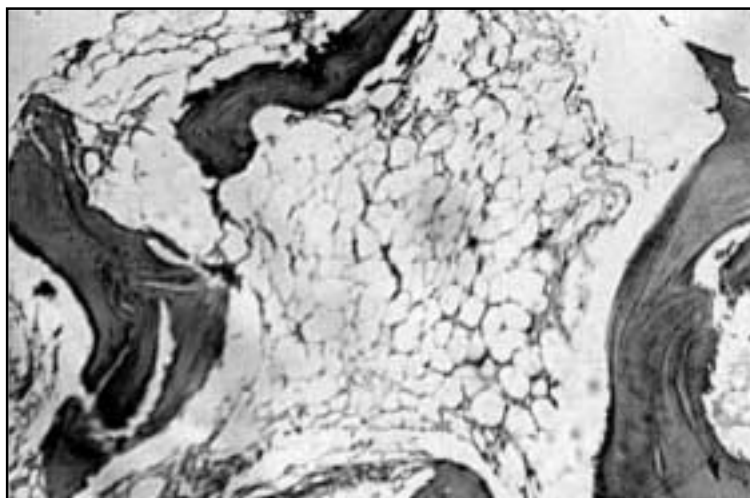


FIGURA 1. Corte histológico de médula ósea del paciente 2, antes del tratamiento, marzo 2000. Se observa una celularidad intensamente disminuida, con reemplazo total del tejido hematopoyético normal por células adiposas (tinción hematoxilina-eosina x 100).

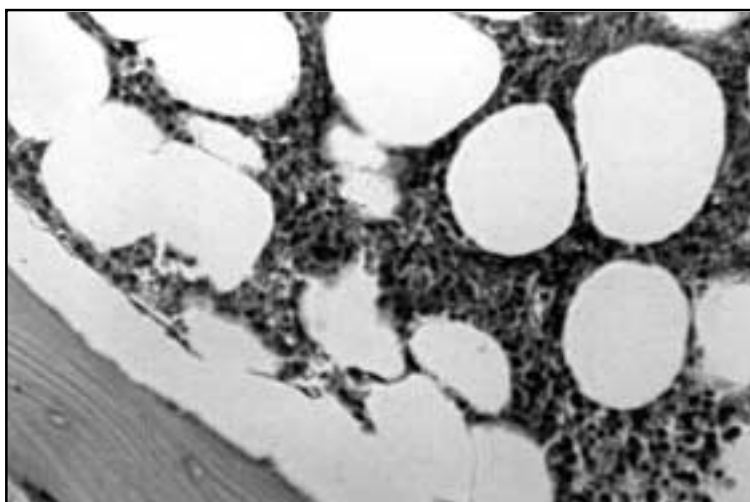


FIGURA 2. Corte histológico de médula ósea del mismo paciente, 3 años después de iniciado el tratamiento inmunosupresor, abril 2003. Se observa recuperación de la hematopoyesis en algunos espacios medulares (tinción hematoxilina-eosina x 400).

este hallazgo es excepcional. En el diagnóstico diferencial de ambas patologías, resulta útil la determinación del número de células CD34 (+) en médula ósea, que están muy disminuidas en la anemia aplásica⁹. Puede observarse también cierto grado de diseritropoyesis, como en nuestro caso, pero no debe encontrarse elementos inmaduros en médula ósea. La evolución clínica descrita, de insuficiencia medular progresiva y la recuperación medular posterior al tratamiento inmunosupresor, descartó el diagnóstico de un síndrome mielodisplásico con exceso de blastos y confirmó una aplasia medular.

El uso de tratamiento inmunosupresor en la aplasia medular adquirida fue utilizada por primera vez por Mathé¹⁰. La globulina antilinfocito y antitímocito (GAL/GAT), actuaría mediante la fijación de complemento y citotoxicidad contra linfocitos T, bloqueando la producción de interferón gama y la expresión del receptor de IL2. También existe una acción inhibitoria en el crecimiento de progenitores hematopoyéticos. Estudios in vitro muestran que la GAL incrementa la formación de colonias celulares de pacientes con AAA^{3,11}. Su uso exclusivo produ-

ce respuestas de 30 a 50%^{4,12,14,15}. La ciclosporina actúa, también, inhibiendo la producción de interleukina 2 (IL2), con una respuesta similar a la GAL en dosis de 12 a 15 mg/kg/día¹.

El uso combinado de GAL y Csa resulta en una significativa mejoría de la respuesta (60-80%) a los 3 meses de tratamiento, la respuesta es más estable y las recaídas son menores¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, los pacientes con trombocitopenia residual tienen mayor riesgo de recaída (12%) en comparación con los que logran remisión completa¹⁸. Entre las complicaciones tardías, está el desarrollo de una enfermedad clonal, como hemoglobinuria paroxítica nocturna (HPN), mielodisplasia¹, leucemia aguda, linfoma o una neoplasia sólida. El riesgo a 10 años es de alrededor de 11%¹⁸⁻²⁰.

La asociación de esteroides no aporta beneficios, como tampoco el uso de factores estimulantes de granulocitos¹.

En conclusión, demostramos que el tratamiento inmunosupresor es un tratamiento efectivo en la anemia aplásica severa de adultos mayores, una terapia antiguamente jamás imaginada en una insuficiencia medular severa.

REFERENCIAS

1. KUMINSKY G, BARAZZUTTI L, LANARI E. Tratamiento de la Aplasia Medular con Globulina Antilinfocitaria. *Medicina* (Buenos Aires) 1988; 48: 225-30.
2. DONEY K, LEISENRING ScD, STORB R, APPELBAUM FR. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Seattle Bone Marrow Transplant Team. *Ann Intern Med* 1997; 126: 107-15.
3. ASCENSO J, PAHWA R, KAGAN W, HANSEN J, MOORE M, GPPD R. Aplastic anemia: Evidence for an immunological mechanism. *Lancet* 1976; 1: 669-71.
4. BACIGALUPO A, BRAND R, ONETO R, BRUNO B, SOCIE G, PASSWEG J ET AL. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematology* 2000; 37: 69-80.
5. KOJIMA S, HORIBE K, INABA J, YOSHIMI A, TAKAHASHI Y, KUDO K ET AL. Long-term outcome of acquired aplastic anaemia in children: comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2000; 111: 321-8.
6. DEL FAVERO H, FIGUEROA H, MONSALVE V, ZUÑIGA C, MADRID J, BRAUN S, ABOITIZ MG. Trasplante de médula ósea alogeneico: comunicación de 3 casos efectuados en Chile. *Rev Méd Chile* 1989; 117: 174-8.
7. BARRIGA F, BERTIN P, BAEZA R, PEREIRA J, SCHARTZMANN H, OLIVA J ET AL. Trasplante de médula ósea en el tratamiento de enfermedades hematológicas malignas. *Rev Méd Chile* 1995; 123: 605-11.
8. *Protocolo de estudio y tratamiento de la aplasia medular adquirida*. Sociedad Española de Hematología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría. AMA 1997.
9. ORAZI A, ALBITAR M, HEEREMA NA, HASHINS S, NEIMAN RS. Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be dis-

- tinguished from acquired aplastic anemia by CD34 and PCNA immunostaining of bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 268-74.
10. MATHE G, AMIEL JL, SCHWARZENBERG L, POUILLARD P. Bone marrow graft in man after conditioning by antilymphocytic serum. *Br Med J* 1970; 2: 131-6.
 11. TERAMURA M, KOBAYASHI S, IWABE K, YOSHINAGA K, MIZOGUSHI H. Mechanism of action of antithymocyte globulin in the treatment of aplastic anaemia: in vitro evidence for the presence of immunosuppressive mechanism. *Br J Haematol* 1997; 96: 80-4.
 12. MARTÍNEZ J, AYALA R. Insuficiencia medular. Anemia aplásica. *Medicine* 2001; 8: 2625-31.
 13. CAMITTA B, O'REILLY RJ, SENSENBRENNER L, RAPPEPORT J, CHAMPLIN R, DONEY K ET AL. Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anemia. *Blood* 1983; 62: 883-8.
 14. CHAMPLIN R, HO W, GALE RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. A prospective randomized trial. *N Engl J Med* 1983; 308: 113-8.
 15. FRICKHOFEN N, KALTWASSER JP, SCHREZENMEIER H, RAGHAVACHER A, VOGT HG, HERRMANN F ET AL. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1297-304.
 16. BACIGALUPO A, HOWS J, GLUCKMAN C, NISSEN C, MARSH J, VAN LINT MT, ET AL. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA Working Party. *Br J Haematol* 1988; 70: 177-82.
 17. ROSENFELD S, FOLLMANN D, NUNEZ O, YOUNG NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term response. *JAMA* 2003; 289: 1130-35.
 18. PAQUETTE RL, TEBYANI N, FRANE M, IRELAND P, HOWE WG, CHAMPLIN RE ET AL. Long-term outcome of aplastic anemia in adults treated with antithymocyte globulin: comparison with bone marrow transplantation. *Blood* 1995; 85: 283-90.
 19. FRICKHOFEN N, HEIMPEL H, KALTWASSER JP, SCHREZENMEIER H, GERMAN APLASTIC ANEMIA STUDY GROUP. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11 years follow up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101: 1236-42.
 20. SOCIÉ G, HENRY-AMAR M, BACIGALUPO A, HOWS J, TICHELLI A, LJUNGMAN P ET AL. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anemia Working Party. *N Engl J Med* 1993; 329: 1152-57.