Aplasia medular tratada exitosamente con ciclosporina en un paciente en hemodiálisis crónica

Jorge Vega S^{1,3}, María de los Angeles Rodríguez S², Alejandro Vásquez G², Carlos Torres F².

Bone marrow aplasia during hemodialysis successfully treated with cyclosporine. Report of one case

A 28 years old male on chronic hemodialysis for 40 months due to a IgA crescentic glomerulonephritis developed pancytopenia (hematocrit 16%, white blood cell count 3.800 mm³ and platelets 11.000 mm³. The bone marrow aspirate showed erythropoietic hyperplasia. Hemolytic anemia, folate or vitamin B12 deficiency and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria were ruled out. Steroids were given with a transient elevation of red cells and platelets, which lasted only for some weeks. Afterwards, intravenous immunoglobulin was given without benefit. Two months after, a bone marrow biopsy and a bone marrow magnetic resonance imaging showed severe aplasia. Cyclosporine was started with a rapid increase in blood cells count. Eight months later, he received a renal transplant from a cadaveric donor. Immunosuppression was achieved with cyclosporine, prednisone and mycophenolate mofetil. The patient required hemodialysis for the first three weeks and a mild acute cellular rejection was treated with methylprednisolone. At discharge, 6 weeks later, serum creatinine was 2.4 mg/dl and creatinine clearance 37.6 ml/min. During the first months after transplant, platelet count and hemoglobin decreased and a bone marrow biopsy showed only mild hypoplasia. Four months after renal transplant the hematocrit was 43%, white blood cell count 6.600 mm³ and platelets, 150.000 mm³ and did not change during the first year of follow up (Rev Méd Chile 2004; 132: 989-94).

(Key Words: Anemia, aplastic; Bone marrow; Glomerulonephritis, IgA; Pancytopenia)

Recibido el 15 de diciembre, 2003. Aceptado en versión corregida el 18 de mayo, 2004.
Servicio de Medicina Interna, Secciones de Nefrología¹, Hematología², Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar. Departamento de Medicina³, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

Correspondencia a: Dr. Jorge Vega Stieb. 5 Norte 1035, Viña del Mar, Chile. Fax 52-36-970050. E mail: jvegastieb@hotmail.com

La aplasia de la médula hematopoyética es un trastorno poco frecuente y potencialmente mortal. Si bien puede asociarse al uso de sustancias químicas, radiaciones, medicamentos, enfermedades inmunológicas e infecciones virales, la mayoría de las veces es idiopática¹. En estas últimas, mecanismos de autoinmunidad están involucrados y a menudo la terapia inmunosupresora logra revertirla, mejorando en forma notable la sobrevida²⁻⁴.

Esta comunicación tiene por objeto dar a conocer el caso de un paciente en hemodiálisis crónica que desarrolló una aplasia medular seve-

ra, la cual revirtió con el empleo de ciclosporina permitiendo posteriormente realizar un trasplante renal exitoso.

En la revisión de la literatura médica no encontramos ninguna publicación que informara de algún caso similar.

Caso clínico. Varón de 25 años que en julio de 1997 fue hospitalizado por hipertensión arterial severa (220/110 mmHg) e insuficiencia renal avanzada sin evidencias de una enfermedad sistémica (Tabla 1). Los riñones eran de tamaño

Tabla 1. Exámenes de laboratorio de julio 1997

- Hematocrito (%)	34,5
- Hemoglobina (g/dl)	12,1
- Volumen corpuscular medio (u3)	94
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (%)	35
- Leucocitos (mm3)	10.800
- Plaquetas (mm3)	128.000
- Velocidad de eritrosedimentación (mm/hora)	84
- Creatinina (mg/dl)	5,75
- Urea (mg/dl)	123
- Ácido úrico (mg/dl)	6,9
- Clearance creatinina (ml/min/1,73m2)	12,9
- Proteinuria (g/24 horas)	6,25
- Calcio (mg/dl)	8,37
- Glucosa (mg/dl)	85
- Proteínas (g/dl)	7,2
- Albúmina (g/dl)	4,1
- Globulinas (g/dl)	3,1
- Título de antiestreptolisina O (U.I./ml) (VN: <200)	800
- Complemento C'3 (g/l) (VN: 0,9-1,8)	1,18
- Complemento C'4 (g/l) (VN: 0,1-0,4)	0,43
- Sodio (mEq/L)	145
- Potasio (mEq/L)	5,4
- Cloro (mEq/L)	114
- Bicarbonato (mEq/L)	23,1
- Anticuerpos antinucleares	negativos
- Anticuerpos anti DNA	negativos
- Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos	negativos
- Anticuerpos anti virus C de la hepatitis	negativos
- Antígeno de superficie del virus B de la hepatitis	negativos
- Anticuerpos anti virus de la inmunodeficiencia adquirida	negativos
- Anticuerpos IgG para citomegalovirus	positivos
- Anticuerpos IgG para Epstein Barr	positivos
- Inmunoglobulina G (g/l)	11,8
- Inmunoglobulina A (g/l)	4,52
- Inmunoglobulina M (g/l)	2,56

normal. Una biopsia mostró una glomerulonefritis crescéntica avanzada con depósitos de IgA y C'3. El paciente ingresó a hemodiálisis crónica tres semanas después. Posteriormente fue incorporado a la lista de espera de trasplante renal.

A los 40 meses en hemodiálisis comenzó a anemizarse, a pesar de recibir eritropoyetina 6.000 U semanales, hierro, complejo B y ácido fólico. En 8 meses, el hematocrito cayó de 29,6% a 16,9%. Se descartó una hemorragia digestiva. Fue hospitalizado a los 48 meses de estar en hemodiálisis, constatándose leucopenia (3.800 mm^3) y trombopenia severa (11.000 mm^3) con un volumen corpuscular medio de 126 u^3 . Se planteó una megaloblastosis o un síndrome de Evans. Los niveles de vitamina B12, ferritina y láctico deshidrogenasa estuvieron elevados y los de ácido fólico, test de Coombs, hemosiderina en orina, tiempo parcial de tromboplastina activada, protrombinemia, productos de degradación del fibrinógeno, antígeno de superficie del virus B de la hepatitis, anticuerpos para el virus de inmunodeficiencia adquirida y virus C, anticuerpos antinucleares y anti ADN fueron normales o negativos. El mielograma mostró una médula hiper celular por hiperplasia eritroblástica (58%) y el resto de las series normales. Una ecotomografía abdominal mostró un bazo de 12,2 por 6,6 cm y un bazo accesorio de 2,8 por 2,0 cm.

El enfermo presentó insuficiencia cardíaca y sangrado de mucosas por lo que se inició, empíricamente, terapia esteroideal con 1 g de metilprednisolona por 3 días, seguido de prednisona 60 mg/día. Ello produjo un ascenso en el hematocrito hasta 28,3% y de plaquetas hasta 66.000 mm^3 en el lapso de una semana. Fue dado de alta recibiendo losartan, hierro, ácido fólico y prednisona (previo a la hospitalización recibía metildopa, hidralazina y sertralina, las que fueron suspendidas por la eventualidad de que tuvieran un rol en sus citopenias). Al mes siguiente, recibiendo prednisona, el hematocrito, los leucocitos y las plaquetas cayeron hasta 14%, 4.100 mm^3 y 5.000 mm^3 , respectivamente. El recuento de reticulocitos fue 0,3% y el volumen corpuscular medio 106 u^3 . Presentó hematuria macroscópica, epistaxis, equimosis y petequias difusas. Se hospitalizó y recibió transfusión de eritrocitos y plaquetas. Se sospechó una hemoglobinuria paroxística nocturna que se descartó por la

normalidad del test de Ham y de sucrosa, reactividad normal de los monocitos para el antígeno CD14, CD55 y CD59 en eritrocitos y neutrófilos. Un segundo mielograma mostró importante reducción de la celularidad respecto al de 2 meses antes, con una serie eritroblástica proporcionalmente aumentada (49,5%) y la megacariocítica disminuida acentuadamente. La biopsia de médula ósea mostró una hipoplasia marcada y escasos megacariocitos. Se diagnosticó una aplasia medular. Una resonancia nuclear magnética de la médula ósea mostró su reemplazo por tejido graso. Se inició terapia con gammaglobulina iv 25 g/día durante 6 días, la cual no tuvo ningún efecto.

El 27 de noviembre de 2001 se inició terapia con ciclosporina en dosis inicial de 6 mg/kg/día asociando luego ketoconazol, con el objeto de reducir el gasto en ciclosporina. Se observó una rápida respuesta con ascenso en las tres series desde la segunda semana de su empleo (Tabla 2). Meses después, se reincorporó al paciente a la lista de espera de trasplante renal.

El 7 de agosto de 2002 recibió un trasplante renal de un donante cadavérico. A la ciclosporina y ketoconazol se adicionó micofenolato mofetil 1.000 mg y prednisona 60 mg desde el primer día del trasplante. Evolucionó con una falla renal oligúrica por lo que continuó hemodializándose durante las primeras tres semanas. Una biopsia renal a los 14 días mostró evidencias de una necrosis tubular aguda en recuperación y un rechazo celular agudo leve. Se administraron 500 mg de metilprednisolona y en los días siguientes recuperó la diuresis retirándose la hemodiálisis.

Durante el primer mes del trasplante se produjo una caída importante en las tres series hematopoyéticas. Un mielograma y biopsia de médula ósea realizadas a los 30 días del injerto, mostraron a las tres series en proporción adecuada concluyéndose que existía una hipoplasia medular leve (Tabla 2). El paciente egresó a las 6 semanas del trasplante con creatinina de 2,4 mg/dl y un *clearance* de creatinina de 37,6 ml/min. En los meses siguientes se produjo un ascenso progresivo de las tres series y a los 4 meses del injerto ellas estaban en rangos normales (Tabla 2). A los 10 meses del trasplante su hematocrito era 50%, leucocitos 5.900 mm^3 , las plaquetas 270.000 mm^3 , creatinina 2,1 mg/dl y el *clearance* de creatinina 33 ml/min.

Tabla 2.

Evolución del hemograma con el uso de ciclosporina en aplasia medular						
Fechas	27/11/01	12/12/01	3/1/02	1/2/02	22/5/02	15/7/02
Hematocrito (%)	17,8	20,3	18,9	24,7	30,7	30,0
Hemoglobina (g/dl)	6,2	6,9	6,3	8,5	10,6	10,0
Volumen corpuscular medio (u3)	99	107	115	112	109	110
Leucocitos (mm3)	5.400	6.300	4.700	9.000	6.300	4.800
Basófilos (%)	0	0	0	0	1	0
Eosinófilos (%)	1	0	2	3	2	2
Baciliformes (%)	1	2	0	0	0	0
Segmentados (%)	48	63	53	74	76	56
Linfocitos (%)	41	28	36	17	16	33
Monocitos (%)	9	7	9	6	5	9
Plaquetas (mm3)	18.000	38.000	77.000	112.000	90.000	87.000
VHS (mm/hora)	>140		>140	>140	105	87
Dosis de CsA (mg/d)	320	150	150	150	150	150
Dosis de ketoconazol (mg/d)	0	200	200	200	200	200
Nivel de CsA Co (ng/ml)		110	315			112
Nivel de CsA C2 (ng/ml)				700	1.047	
Evolución del hemograma después del trasplante renal						
Fechas	7/8/02	26/8/02	9/9/02	7/10/02	4/11/02	2/12/02
Hematocrito (%)	32,9	20,7	23,2	27	35,2	42,9
Hemoglobina (g/dl)		7,1	7,8	9,1	11	13,7
Volumen corpuscular medio (u3)		102	102	100	107	102
Leucocitos (mm3)	10.500	8.300	4.300	7.000	5.900	6.600
Basófilos (%)	0	0	0	0	0	0
Eosinófilos (%)	2	0	1	5	0	1
Juveniles (%)	0	0	2	0	0	0
Baciliformes (%)	0	0	1	0	0	0
Segmentados (%)	70	95	84	53	62	68
Linfocitos (%)	25	1	10	38	36	24
Monocitos (%)	3	9	2	4	2	7
Plaquetas (mm3)	102.000	43.000	25.000	94.000	125.000	150.000
VHS (mm/hora)	108	94	88	101	42	38

CsA Co: ciclosporina, concentración basal; C2: concentración a las dos horas de la dosis de ciclosporina.

DISCUSIÓN

El paciente, luego de 40 meses en hemodiálisis crónica, inició una anemizaci3n progresiva con macrocitosis (volumen corpuscular medio de 126 u³) asociada a leucopenia y trombocitopenia que hizo sospechar una anemia megaloblástica, si bien recibía suplementaci3n de vitamina B12 y folatos. Esta hipótesis fue descartada por la ausencia de

megaloblastosis medular y los niveles séricos de dichas vitaminas.

Tambi3n se planteó una anemia hemolítica y trombopenia autoinmunes (síndrome de Evans). El uso de hidralazina y metildopa eran factores de riesgo para una anemia hemolítica. Ello no fue apoyado por el laboratorio dado que el test de Coombs y los anticuerpos antinucleares fueron negativos y no existía reticulocitosis.

Una tercera posibilidad diagnóstica fue una aplasia pura de células rojas, la que se caracteriza por una anemia severa con volumen corpuscular medio normal o elevado, depósitos de hierro aumentados, ausencia de reticulocitos y de precursores eritroides en la médula ósea. La forma adquirida puede ser idiopática o asociarse a enfermedades autoinmunes, infecciones, uso de drogas, neoplasias hematológicas, tumores sólidos y durante el embarazo⁵. En estos trastornos se han aislado linfocitos T citotóxicos capaces de inducir apoptosis en las células troncales y de inhibir a las colonias eritroides en cultivos de células medulares de sujetos sanos^{6,7}.

En los últimos años se ha descrito aplasia pura de células rojas en pacientes en hemodiálisis crónica que utilizan eritropoyetina recombinante humana⁸⁻¹⁰. Se produciría la formación de anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina capaces de inhibir en cultivos *in vitro* la formación de colonias eritroides de células medulares de sujetos normales. La suspensión de la eritropoyetina y la terapia con ciclosporina y corticoides son capaces de revertir el trastorno¹⁰. En este paciente, en el mielograma inicialmente fue descrita una hiperplasia de la serie roja, lo que descartó una aplasia pura de células rojas. Es probable que la muestra haya sido de un islote de la médula en que la serie roja estaba menos afectada que las otras series, lo que simuló una hiperplasia eritropoyética. Si bien el bazo estaba ligeramente aumentado de tamaño, para lo que no tenemos una explicación, no se consideró que un hiperesplenismo fuera la causa de las citopenias. La trombopenia severa con sangramiento de mucosas y la presencia de megacariocitos normales en la médula indujo a utilizar corticoides, lo que produjo un incremento en el número de plaquetas en la primera semana de su uso, lo que incrementó la sospecha de una trombopenia inmunológica. Un mes después, estando con esteroides en dosis altas, recurrieron las citopenias lo que hizo plantear la hipótesis de una hemoglobinuria paroxística nocturna lo cual se

descartó. Por el fracaso del empleo de gammaglobulina ev, se repitió el mielograma y se efectuó una biopsia de médula ósea para conocer si habían cambios respecto a la practicada dos meses antes. Estas mostraron una aplasia medular severa. Por la sospecha de un mecanismo inmunológico, dada la buena respuesta inicial a los esteroides se inició terapia con ciclosporina^{1,2}. Ella rápidamente tuvo un efecto beneficioso permitiendo al paciente reingresar a la lista de espera de trasplante renal.

Se ha planteado una teoría integradora para la aplasia medular que postula que el daño inducido por sustancias químicas, virus, drogas u otros antígenos, produciría una activación de linfocitos T, produciendo una respuesta inhibitoria sobre las células troncales mediadas por citoquinas como interferón gamma e inducción de apoptosis¹¹⁻¹⁶.

Las terapias para los pacientes con anemia aplásica son el trasplante de células hematopoyéticas y la terapia inmunosupresora. Como la mayoría no tiene un donante compatible, la segunda opción es la más frecuentemente empleada. Se han utilizado en forma aislada o combinada la timoglobulina, ciclosporina, los esteroides, los factores estimulantes de colonias, inmunoglobulina ev y la ciclofosfamida. Estudios recientes han comunicado que el uso combinado de los cuatro primeros logra remisiones en 77% de los pacientes a los 3 meses y sobrevividas actuariales de hasta 87% a los 5 años^{1,2,17-19}.

Este paciente, gracias al empleo de ciclosporina logró superar su anemia aplásica, condición que no tenía ninguna relación con su nefropatía y recibir un trasplante renal exitosamente. Si bien en los primeros meses del trasplante renal hubo un deterioro en el recuento de plaquetas y anemia, éstos se revirtieron a los cuatro meses sin modificar la terapia. Es posible que el empleo del micofenolato pueda haber tenido un efecto frenador sobre la médula ósea especialmente durante el período en que la función renal no se había recuperado²⁰.

REFERENCIAS

1. BRODSKY RA. Biology and management of acquired severe aplastic anemia. *Curr Opin Oncol* 1998; 10: 95-9.
2. YOUNG NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002; 136: 534-46.
3. FRICKHOFEN N, HEIMPEL H, KALTWASSER JP, SCHREZENMEIER H, GERMAN APLASTIC ANEMIA STUDY GROUP. Antithymocyte globulin with or without cyclospo-

- rine A: 11 years follow up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101: 1236-42.
4. BACIGALUPO A, BRUNO B, SARACCO P, DI BONA E, LOCASCIULLI A, LOCATELLI F ET AL. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo. *Blood* 2000; 95: 1931-4.
 5. YOUNG N. Aplastic anemia. *Lancet* 1995; 346: 228.
 6. GÖTIC M, BASARA N, RLOVIC Z, ANTUNOVIC P, MARISAVLJEVIC D, BRKIC S. Successful treatment of refractory pure red cell aplasia secondary to chronic lymphocytic leukaemia with cyclosporine A: a correlation between clinical and *in vitro* effects. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36: 307-9.
 7. TOHDA S, NARA N, TANIKAWA S, IMAI Y, MURAKAMI N, AOKI N. Pure red cell aplasia following autoimmune haemolytic anaemia. Cell mediated suppression of erythropoiesis as a possible pathogenesis of pure red cell aplasia. *Acta Haematol* 1992; 87: 98-102.
 8. CASADEVALL N, NATAF J, VIRON V, KOLTA A, KILADJIAN J, MARTIN-DUPONT P. Pure red-cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-75.
 9. CASADEVALL N. Antibodies against rHuEPO: native and recombinant. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 5: 42-7.
 10. CHNG W, TAN L, LIU T. Cyclosporine treatment for patients with CRF who developed pure red blood cell aplasia following EPO therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 692-5.
 11. NISTICO A, YOUNG NS. Gamma interferon gene expression in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1994; 120: 463.
 12. SLOAND E, KIM S, MACIEJEWSKI JP, TISDALE J, FOLLMAN D, YOUNG NS. Intracellular interferon-gamma in circulating and marrow T cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia. *Blood* 2002; 100: 1185.
 13. ISMAIL M, GIBSON FM, GORDON-SMITH EC, RUTHEFORD TR. Bcl-2 and Bcl-x expression in the CD34+ cells of aplastic anaemia patients: relationship with increased apoptosis and upregulation of Fas antigen. *Br J Haematol* 2001; 113: 706.
 14. VIBHUTI TRIPATHY NK, NITYANAND S. Massive apoptosis of bone marrow cells in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002; 117: 993.
 15. XU JL, NAGASAKA T, NAKASHIMA N. Involvement of cytotoxic granules in the apoptosis of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2003; 120: 850.
 16. MACIEJEWSKI JP, SELLERI C, SATO T, ANDERSON S, YOUNG NS. Increased expression of Fas antigen on bone marrow CD34+ cells of patients with aplastic anemia. *Br J Haematol* 1995; 91: 245.
 17. ROSENFELD S, FOLLMANN D, NÚÑEZ O, YOUNG NS. Antithymocyte Globulin and Cyclosporine for Severe Aplastic Anemia: Association Between Hematologic Response and Long-term Outcome. *JAMA* 2003; 289: 1130.
 18. GLUCKMAN E, ROKICKA-MILEWSKA R, HANN I, NIKIFORAKIS E, TAVAKOLI F, COHEN-SCALI S ET AL. European Group for Blood and Marrow Transplantation working Party for Severe Aplastic Anemia. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002; 119: 1075.
 19. MARSH J, SCHREZENMEIER H, MARIN P, ILHAN O, LJUNGMAN P, MCCANN S ET AL. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia. A report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 1999; 93: 2191.
 20. ENGELEN W, VERPOOTEN G, VAN DER PLANKEN M, HELBERT M, BOSMANS J, DE BROE M. Four cases of red blood cell aplasia in association with the use of mycophenolate mofetil in renal transplant patients. *Clin Nephrol* 2003; 60: 119-24.