

# Globulina antilinfocítica en el tratamiento de la anemia aplásica severa.

ULLOA PEREZ Víctor\*, RUIZ GIL Wilson\*\*, BUSTAMANTE Luz, TOKUMURA TOKUMURA Carolina\*\*\*.

## SUMMARY

**Objetivo:** To report the experience with antilymphocyte globulin in the treatment of severe aplastic anemia. **Material and methods:** We studied 58 patients with SAA between 1988-1998. Twenty five patients were treated with ALG, 56 % of them were less than 20 years old, nineteen of the patients were males. **Results:** We observed good response in 68% of the patients, the majority of the patients (64%) got a good response during the first 6 months of the follow up. Only one patient evolved into Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Side effects were mild and short in duration. (*Rev Med Hered; 1999;10:132 - 136*)

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir la experiencia en nuestro hospital en el tratamiento de anemia aplásica severa con globulina antilinfocítica. **Materiales y Metodos:** Se estudiaron 58 pacientes con AAS diagnosticados entre 1988-1998 de los cuales 25 recibieron Globulina antilinfocítica (GAL), 56% de ellos eran menores a 20 años de edad, 19 de los pacientes tratados con GAL son del sexo masculino. **Resultado:** Respondieron favorablemente 68% (17 pacientes), la mayoría de ellos (64%) alcanzaron esta respuesta durante los primeros 6 meses. Un paciente evolucionó a Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), efectos adversos fueron leves y de corta duración. (*Rev Med Hered; 1999;10:132 - 136*)

## INTRODUCCION

La pancitopenia con médula ósea (MO) grasa (hipoplásica) fue descrita por primera vez en la literatura médica por Paul Ehrlich en 1888 (1), al efectuar la autopsia de una gestante quien falleció luego de una muy corta enfermedad, pero fue Chauffard quien acuñó el término, no muy exacto, de Anemia Aplásica (AA).

Actualmente podemos definir AA como una enfermedad hematológica crónica caracterizada por:

Pancitopenia en sangre periférica y disminución o desaparición de precursores hematopoyéticos en la MO, en ausencia de enfermedad proliferativa o infiltrativa.

Si bien se ha progresado mucho en cuanto al diagnóstico, desde la época de Ehrlich pocas son las alternativas terapéuticas que se le ofrecen a los pacientes que sufren de Anemia Aplásica, estando al término del siglo XX.

La incidencia de la anemia aplásica en nuestro medio es elevada, aproximadamente de 12 a 15 casos por millón

\* Jefe del Servicio de Hemato-Oncología, Departamento de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor Auxiliar de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

\*\* Servicio de Hemato-oncología, Departamento de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor Asociado de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

\*\*\* Médico residente de hematología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

de habitantes, cifra similar a la observada en China y Corea (3). La diferencia que se observa con la incidencia reportada en USA y algunos países europeos (2 a 6 casos/millón) es significativa y la explicación para ello probablemente es ambiental sin descartarse que exista algún componente genético (4).

A excepción de la anemia aplásica congénita (Anemia de Fanconi), la mayoría de casos son adquiridos e idiopáticos, se reconoce sin embargo en un buen grupo de ellos una base genética para una mayor susceptibilidad a fármacos o virus. Se sabe también desde las observaciones iniciales de Mathé en 1970(5) que las alteraciones inmunológicas serían las predominantes en la fisiopatología de la AA.

Se reconoce que el trasplante de médula ósea alogénico (TMO) puede curar la anemia aplásica severa (AAS) pero lamentablemente la mayoría de pacientes no son elegibles para éste procedimiento debido principalmente a falta de donante histocompatible entre otras causas. El tratamiento con inmunosupresores puede otorgar similares tasas de respuesta al TMO y los estudios que comparan estas dos estrategias han mostrado equivalente sobrevida a largo plazo.

Se han publicado varios estudios clínicos que evalúan el tratamiento inmunosupresor con globulina antilinfocítica (GAL) en la anemia aplásica severa con resultados muy favorables (6,7,8,9,10,11). El presente es un reporte de la experiencia en nuestro hospital utilizando globulina antilinfocítica desde 1988 hasta 1998 en pacientes con AAS o muy severa (AAMS).

## MATERIAL Y METODOS

### *Criterios de inclusión:*

Se incluyeron pacientes adultos y niños con diagnóstico de AAS ó AAMS que recibieron tratamiento con GAL desde enero 1988 hasta diciembre de 1998 en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH). Se utilizaron los criterios internacionales para definir los grados de severidad en la Anemia Aplásica (12).

#### **A. Anemia Aplásica Severa (AAS) (12)**

1. Hallazgos en sangre periférica (mínimo 2 de 3): Hematocrito <20 %; Neutrófilos <500 /mm<sup>3</sup>; Plaquetas <20,000 /mm<sup>3</sup>; Reticulocitos corregidos (IPM) <1.0
2. Hallazgos en médula ósea: Celularidad menor de 25 %

#### **B. Anemia Aplásica Muy Severa (AAMS) (13)**

Idem que AAS, pero además: Neutrófilos < 200/mm<sup>3</sup>.

### *Criterios de exclusión:*

Se excluyeron pacientes con pancitopenia por: Neoplasia con compromiso de MO y/o quimioterapia y/o radioterapia; Síndrome mielodisplásico; Hemoglobinuria paroxística nocturna y Fase aplásica de leucemia aguda.

En todos los casos se investigó la presencia de: anticuerpos antinucleares, fenómeno L.E., VDRL, serología para descartar Brucellosis. En 16 pacientes se realizó: test de Ham y sacarosa, Coombs directo, HBsAg y ELISA para VIH. Se detectó un paciente con serología positiva para HBsAg.

### *Tratamiento*

En todos los casos se utilizó Globulina Antilinfocítica de origen equina (Lymphoglobuline® Laboratorios Pasteur Merieux)

#### Día 1 al día 5:

Metil-prednisolona (MPS) 125 mg EV 1 hora previa a la infusión de GAL; Infusión de GAL a dosis de 10-20 mg/kg/d diluido en 500 ml de solución salina al 9% EV en 8 a 12 horas

#### Día 6 a día 30:

Prednisona 0.5 mg/kg/d VO.

### *Tratamiento de soporte:*

Se usó la transfusión de componentes de la sangre (glóbulos rojos (GR) y/o plaquetas) así como los antibióticos de acuerdo a la condición clínica de cada paciente.

### *Criterios de respuesta favorable (RF) al tratamiento con GAL:*

Consideramos como respuestas favorables a la recuperación total o normalización de todos los parámetros hematológicos y a la recuperación parcial o la independencia de transfusiones y aumento de neutrófilos a más de 500/mm<sup>3</sup>, durante un tiempo de observación de 6 meses luego de recibir GAL.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio, 1988-1998, se diagnosticaron 58 pacientes con AAS de los cuales 25 recibieron GAL. Un paciente falleció en el día 8 post tratamiento. Las características demográficas se describen en la tabla N°1. La edad de la mayoría de pacientes fue menor a los 18 años; a diferencia de los

**Tabla N°1. Características demográficas.**

	n (25)	%
<b>EDAD (años)</b>		
0 - 10	1	4
11 - 20	13	52
21 - 30	6	24
31 - 40	3	12
41 - 55	2	8
Media	18.4	
Mediana	17.6	
<b>SEXO</b>		
Hombres	19	76
Mujeres	6	24

**Tabla N°2. Característica clínicas.**

	n	%
<b>SEVERIDAD DE ENFERMEDAD</b>		
AAS	24	96
AAMS	1	4
<b>SIGNOS Y SINTOMAS</b>		
Palidez y debilidad	25	100
<b>Hemorragias:</b>		
Mucocutáneas	20	80
Ginecológicas	3	12
Retinianas	3	12
Melena	1	4
<b>TIEMPO DE ENFERMEDAD</b>		
<b>PREVIO AL DIAGNOSTICO</b>		
0 - 2 meses	6	24
2 - 10 meses	16	64
> 10 meses	3	12
<b>TRATAMIENTO PREVIO</b>		
Andrógenos	10	40
Corticosteroides	5	20
Soporte	10	40
<b>VALOR EN SANGRE PERIFERICA*</b>		
	Mediana	Rango
Hematocrito(%)	14.5	8 - 25
Neutrófilos x mm <sup>3</sup>	355	95 - 480
Plaquetas x 1000 mm <sup>3</sup>	3.0	0.65 - 20.0

\* Valores mas bajos al diagnóstico

**Tabla N°3. Evolución y respuesta al tratamiento.**

Tiempo (meses)	Respuesta	No respuesta	Fallecidos
0 - 3	14	10	1
3 - 6	2	7	1
6 - 10	1	5	1
<b>TOTAL</b>	<b>17 (68%)</b>	<b>5 (20%)</b>	<b>3 (12%)</b>

reportes de la literatura anglosajona no observamos dos picos de frecuencia. La mayoría de pacientes (60%) no tenían historia de exposición a factores de riesgo para adquirir AAS, el 40% si tenían historia de exposición a insecticidas y/o cloramfenicol.

En la tabla N°2 se detalla las características clínicas. Los motivos de consulta más frecuente fueron: anemia y trastornos hemorrágicos. Ningún paciente tenía cursos previos de GAL u otro tratamiento inmunosupresor.

De los 25 pacientes, ninguno presentó viraje a Síndrome mielodiplásico (SMD), leucemia aguda (LA) u otra enfermedad hematológica primaria. Un paciente presentó en el curso del seguimiento hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

A los 3 meses de tratamiento con GAL, 14/25 pacientes (56%) presentaron respuesta favorable (1 paciente falleció 8 días post tratamiento). A los 6 meses de seguimiento el 64% (16 pacientes) mostraron respuesta favorable y a los 10 meses de evolución 17 pacientes (68%) tuvieron respuesta favorable. (Tabla N°3). El número de fallecidos fue de 3 (17%), dos de ellos por sepsis y hemorragia a los 5 y 6 meses post tratamiento con GAL sin evidencia de respuesta.

Respecto a la toxicidad atribuible al GAL (Tabla N°4), en 21 pacientes (84%) observamos una disminución de las citopenias durante la infusión (especialmente trombocitopenia) por lo que recibieron transfusiones de plaquetas y cuando fue necesario GR. Se observó signos y síntomas compatibles con enfermedad del suero en 6 casos (24 %).

## DISCUSION

En el presente estudio encontramos que el tratamiento inmunosupresor con GAL, produjo una respuesta favorable (RF) en el 68% de nuestros pacientes con AAS. Esta tasa a 12 meses es comparable con las tasas de respuestas descritas en otros estudios (14,15,16) en los que incluso añaden ciclosporina al esquema de GAL.

En nuestro estudio a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento encontramos RF en un 56%, 64% y 68% respectivamente. Debemos remarcar que en nuestra serie la definición RF agrupa a 10 casos de recuperación total (40%) así como 7 con recuperación parcial (28%) que se vuelven independientes de la hemoterapia; estos resultados son similares a los mejores obtenidos en otras latitudes Debemos mencionar que los criterios de respuestas son variables en los diferentes estudios (17).

**Tabla N°4. Reacciones adversas post GAL**

EVENTO	n	%
Empeoramiento de citopenias	21	84
Rash máculo papular	11	44
Prurito	7	28
Fiebre	13	52
Tipo Enfermedad del suero	6	24

El uso de la inmunosupresión para tratar anemia aplásica se inicia con las observaciones de Mathé (5) quien describió un paciente con recuperación de la médula ósea autóloga luego de un trasplante alogénico de células progenitoras fallido y propuso que ésta recuperación medular era secundaria a los efectos inmunosupresivos del GAL utilizado en el régimen de acondicionamiento.

Luego de este reporte se han realizado abundantes estudios multicéntricos en Europa y Estados Unidos de Norteamérica (6,8,17,19,20,21) que corroboran la eficacia de una variedad de preparaciones antilinfocíticas y antitimocíticas en el tratamiento de la AAS. Según los resultados de estos estudios la tasa de respuesta se ubica entre un 30% a 75%.

Nuestra serie muestra una edad promedio de pacientes afectados de 17 años, a diferencia de lo que se señala en la literatura anglosajona que describe usualmente dos picos, de 15 a 25 y mayores de 60 años (22,23). La mayor frecuencia en población adolescente ya ha sido descrita en nuestro medio en un reporte previo en 1992 (24). Asimismo el presente reporte confirma una alta frecuencia de esta enfermedad en esta parte de Latinoamérica semejante al sudeste asiático (25).

El nivel socio económico ha sido asociado con alta incidencia de AA y se postula que representa una puerta de exposición para factores tóxicos y ambientales, en sociedades como las nuestras.

El presente estudio muestra un franco predominio de los pacientes de sexo masculino (2/1), hallazgo similar a lo reportado en otras series (12,16). Se reporta un peor pronóstico en pacientes mujeres jóvenes con AAS (26).

Respecto a la fisiopatología de la AAS, diversos estudios demuestran que hay una marcada disminución de las células precursoras hematopoyéticas más primitivas llamadas células Stem ó CD 34+, las mismas que cuando la enfermedad está activa disminuyen en número hasta menos del 10% de la cantidad normal e incluso luego de la recuperación y rara vez normalizan su número en la MO (27). Casi todos los estudios señalan a los mecanismos inmunológicos como los principales responsables de la desaparición de los CD4+. Asimismo, en cultivos de MO de pacientes con AA se ha encontrado un marcado incremento del interferon (ITF) y del factor de necrosis tumoral (FNT) y se ha demostrado una mayor producción de estas citoquinas por parte de los linfocitos T de estos pacientes. Ambas sustancias, inhiben la formación de colonias hematopoyéticas tanto en vivo como in vitro; también, ambas inducen la expresión del Receptor Fas por parte de las células CD 34+ y la activación de este receptor por sus "ligantes" induce la apoptosis, o muerte celular programada, de dichos precursores (28). Todos estos mecanismos activarían una serie de genes que son vitales tanto para la proliferación como para la viabilidad de las células hematopoyéticas (22).

Los mecanismos de acción propuestos para explicar el efecto del GAL en la MO han sido extensamente evaluados (29) y como era de esperarse está casi plenamente demostrado que la inmunosupresión es el principal mecanismo de acción del GAL en AA.

Los efectos colaterales ocasionados por el GAL son observados a corto plazo, y son tres: reacción alérgica inmediata, enfermedad del suero y depresión transitoria de las células sanguíneas.

En conclusión podemos informar que la terapia inmunosupresora con GAL para AAS es efectiva, con pocos efectos colaterales. Nuestros resultados nos permiten ser optimistas y confirmar que el uso de GAL, para pacientes con AAS, es la mejor alternativa terapéutica luego del trasplante autólogo de médula ósea.

Existen reportes (30,31) donde se compara la sobrevida a corto y largo plazo entre pacientes tratados con GAL y TMO, siendo en la mayoría de ellos similares o ligeramente a favor del uso de GAL. Sin embargo la sobrevida no es el único criterio para juzgar la efectividad del tratamiento en AA. El TMO es más costoso y tiene mucho mayor riesgo en el corto plazo pero generalmente es capaz de restaurar permanentemente y por completo la hematopoyesis. La inmunosupresión es más barata, mucho menos tóxica pero no siempre los pacientes obtienen recuperación hematológica total.

Felizmente en nuestra serie la mayoría de pacientes han tenido RF y hasta el momento no hemos observado recidivas o virajes a otras enfermedades hematológicas clonales, tal como se ha reportado en otros estudios clínicos.

### Correspondencia:

Dr. Víctor Ulloa Pérez

Servicio de Hemato-Oncología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado s/n. San Martín de Porres. Lima, Perú.

### BIBLIOGRAFIA

1. Ehrlich P. Ueber eine
2. n Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. Charit-Annalen 1888; 13:300.
2. Yin D, Wu Y, Lin Z, et al. Epidemiological and etiological studies on aplastic anemia in the Mudanjiang area. Chin J Hematol 1980;1:33.
3. Whang KS. Aplastic anemia in Korea: a clinical study of 309 cases. In : Hibino S, Takaku F, Shahidi NT, eds. Aplastic anemia. Baltimore, University Park Press, 1978:225.
4. Aoki K, Fujiki N, Shimizu H, Ohno Y. Geographic and ethnic differences of aplastic anemia in humans. In: Najean Y, ed. Medullary aplasia. New York, Masson, 1980 :79.
5. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. Bone marrow graft in man after conditioning by antilymphocytic serum. Br Med J 1970;2:131
6. Gluckman E, devergie A, Degoulet P. Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anaemia. Br J Haematol 1982;51:541.
7. Rothmann SA, Streeter RR, Bukowski RM, Hewlett JS. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin. Exp Hematol 1982;10:809
8. Camitta B, O'Reilly RJ, Sensenbrenner L, et al. Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anemia. Blood 1983;62:883.
9. Doney K, Storb R, Buckner CD, et al. Treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin, high-dose corticosteroids, and androgens. Exp Hematol 1987;15:239.
10. Young N, Griffith P, Brittain E, et al. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases. Blood 1988;72:1861.
11. Delgado-Lamas JL, Lopez-Karpovitch X, Marin-López A, et al. Low doses of high-potency antithymocyte globulin (ATG) in severe aplastic anemia: experience with the Mexican ATG. Acta Haematol 1989;81:70.
12. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. N Engl J Med. 1982;306(11):645-652 and 306(12) : 712-718.
13. Björkholm M. Aplastic anaemia: pathogenetic mechanisms and treatment with special reference to immunomodulation. J Int Med 1992;231:575-582.
14. Young NS, Barret A. The treatment of severe acquired aplastic anemia. Blood. 1995; 85:3367-77.
15. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Study Group. N Engl J Med. 1991;324:1297-304.
16. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. Blood. 1995;85:3058-65.
17. Guinan E.C. : Clinical aspects of aplastic anemia. 1997; Hematol/Oncol, Clin of North, 11:6:1025-1044.
18. Fairhead S, Chipping P, Gordon-Smith E: Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin (ALG). Br J Haematol 55:7-16, 1983.
19. Gluckman E, Marmont A, Speck B, Gordon-Smith EC: Immunosuppressive treatment of aplastic anemia as an alternative treatment for bone marrow transplantation. Semin Hematol 21:11-19, 1984.
20. Marsh J, Hows J, Bryett K, et al: Survival after antilymphocyte globulin therapy for aplastic anemia depends on disease severity. Blood 70 :1046-1052, 1987.
21. Young N, Griffith P, Brittain E, et al: A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases. Blood 72:1861-1869, 1993.
22. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anaemia. N E J of Med 1997 ; 336(19):1365-1372.
23. Fonseca R, Tefferi A. Practical aspects in the diagnosis and management of aplastic anemia. Am J Med Sci 1997; 313(3).
24. Ulloa V, Musayón C. Aplasia medular. Rev. Med. Hered. 1993,4(3)106-14.
25. Issaragrisil S, Kauffman DW, Anderson TE, Chansung K, Thamprasit T, Sirijirachai J, et al. An association of aplastic anemia in Thailand with low socioeconomic status. Aplastic Anemia Study Group. Br J Haematol. 1995;91:80-4.
26. Nissen C, Grawtwohl A, Tichelli A, Stebler Ch, Würsch A, Moser Y, et al. Gender and response to antiLymphocyte globulin (ALG) for severe aplastic anaemia. Br J Haematol 1993;83:319-325.
27. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS. A Severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive Hematopoietic Cells (Long-Term culture-Initiating Cells) in Acquired Aplastic Anemia. Blood 1996; 88(6): 1983-1991.
28. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS. Increased expression of Fas antigen on bone marrow CD 34+ cells of patients with aplastic anaemia. Brithis Journal of Haematology . 1995; 91: 245-252.
29. Smith AG, O'Reilly RJ, Hansen JA, Martin PJ. Specific antibody-blocking activities in antilymphocyte globulin as correlates of efficacy for the treatment of aplastic anemia Blood 1985 ; 66:721.
30. Speck B, Gratwohl A, Nissen C, et al. Treatment of severe aplastic anemia with anti-lymphocyte globulin or bone-marrow transplantation. Br Med J 1981;282:860.
31. de Planque MM, Bacigalupo A, et al. Long-term followup of severe aplastic anemia patients treated with antithymocyte globulin. Br J Haematol 1989;73:121.