

Tratamiento secuencial con factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) y eritropoyetina recombinante humana (EPO-rHu) en la anemia de un paciente con síndrome mielodisplásico y altos requerimientos transfusionales

José Rafael Borbolla-Escoboza,* Crecencio Mauricio González-Avante,* Manuel Antonio López-Hernández,* José de Diego Flores-Chapa,* María Teresa Collados-Larumbe**

Resumen

Se describe el caso de un paciente con síndrome mielodisplásico (SMD) clasificado como anemia refractaria con exceso de blastos, el cual cursó con altos requerimientos transfusionales, que fueron infructuosamente tratados con hematinicos, danazol, citarabina a dosis bajas y eritropoyetina recombinante humana (EPO-rHu). El paciente fue sometido a una terapia corta con una combinación de citocinas factor estimulante de colonia de granulocitos (FEC-G) y EPO-rHu, alcanzándose una independencia en las transfusiones, que persistió por más de 4 meses hasta su muerte por causas no asociadas con el SMD o con esta terapia. Al momento de fallecer el paciente continuaba con requerimientos transfusionales. Los autores consideran que al administrar inicialmente FEC-G se estimuló la maduración de precursores tempranos de la serie eritroide, haciéndolos capaces de finalizar su maduración al ser estimulados posteriormente por la EPO-rHu. Creemos que ésta puede ser una modalidad terapéutica útil en pacientes con SMD y altos requerimientos transfusionales.

Palabras clave: Síndrome mielodisplásico, FEC-G, EPO, Citocinas.

Summary

We describe the case of a patient with myelodysplastic syndrome (MDS) classified as Refractory Anemia with our Excess blasts, who suffered from high transfusional requirements and who did not respond to the administrations of B12 vitamin, folates, danazol, low dose cytarabine or recombinant human erythropoietin (rHuEPO). The patient was administered two cytokines granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) followed by rHuEPO. The patient remained transfusion free for more than 4 months until his death from causes not related to MDS or the therapy he received. It is the opinion of the authors that the initial G-CSF administration stimulated the early erythroid precursors, making them capable of finishing their maturation when rHuEPO was administered. We believe that this could be a useful therapeutic measure in the treatment of patients with MDS and high transfusional requirements.

Keywords: Myelodysplastic syndrome, G-CSF, Erythropoietin, Cytokines.

*Servicio de Hematología Centro Médico Nacional 20 de Noviembre: Instituto de Seguridad Social y Servicios de los Trabajadores del Estado. México, D.F.

**Departamento de Biología Celular. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México, D.F.

Correspondencia y Solicitud de Sobreaviso: Doctor José Rafael Borbolla Escoboza. Servicio de Hematología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE, Calle Tezoquipa 101-107, Colonia La Joya, Tlalpan México, D.F. C.P. 14090 México. Teléfono y Fax. +52-5-655-2033, correo electrónico: rafael@borbolla.com

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son enfermedades clonales crónicas de la médula ósea en las que existen citopenias refractarias, así como cambios displásicos en por lo menos dos de las tres líneas celulares hematopoyéticas. Esta enfermedad, dependiendo del subtipo, se transforma en leucemia entre el 8% y el 60% de los casos.¹

Con el fin de clasificar esta enfermedad, el Grupo Cooperativo de Morfología Francés-Americano-Británico (FAB), propuso en 1982 una serie de lineamientos basados en la morfología de la médula ósea, incluyendo el número y el tipo de mieloblastos, así como el grado de displasia de las diferentes líneas hematopoyéticas.²

Prácticamente todos los pacientes con SMD padecen de algún grado de anemia, la cual suele ser macrocítica y con gran disminución de la respuesta reticulocitaria. La anemia de estos pacientes se debe a eritropoyesis defectuosa secundaria a alteraciones del metabolismo del hierro³ y de la síntesis de globinas,⁴ niveles disminuidos de enzimas eritrocitarias,⁵ cantidades elevadas de hemoglobina fetal,⁶ antígenos eritrocitarios anormales,⁷ etc.

Si bien la quimioterapia agresiva puede llegar a producir remisiones completas, éstas suelen ser de corta duración, y aunque el trasplante alogénico de médula ósea ha llegado a producir largas sobrevivencias libres de enfermedad hasta en el 30% de los sujetos sometidos a este procedimiento,⁸ hasta ahora, se ha utilizado solamente en una pequeña porción de sujetos jóvenes con este padecimiento.

Aunque se continúa intentando encontrar un tratamiento específico para la enfermedad, hoy en día el manejo de estos pacientes se basa principalmente en medidas de apoyo tales como transfusiones de eritrocitarios en caso de anemia, transfusión de concentrados plaquetarios en caso de sangrados por trombocitopenia, antibióticos en caso de procesos infecciosos, y en algunos casos, terapia hormonal.

La anemia es un problema muy importante en un porcentaje de pacientes con SMD, pues mientras que se debe mantener la hemoglobina en niveles que le permitan al sujeto llevar una vida lo más funcional posible, las transfusiones repetidas aumentan el riesgo de contraer infecciones virales,

y llevan, en no pocas ocasiones, a enfermedades provocadas por sobrecarga de hierro, de manera tal que en los pacientes con grandes requerimientos transfusionales se hace necesaria la administración regular de terapia quelante.⁹

A continuación describimos nuestros resultados del manejo de un paciente con SMD y grandes requerimientos transfusionales con administración secuencial de FEC-G y EPO-rHu.

Caso clínico

Masculino de 56 años sin antecedentes de importancia, que en marzo de 1994 presenta palidez, astenia y adinamia, por lo que acude con su médico familiar, quien lo refiere a nuestro servicio de hematología. A su ingreso se le encuentra leucopenia ($1,000/\mu\text{L}$), trombocitopenia ($58,000/\mu\text{L}$), anemia macrocítica (hb 6.6 g/dL, ht 18.4%, VCM 106.2 fL) y reticulocitos corregidos de 0.1%. Se realiza aspirado de médula ósea, mismo que muestra hiperplasia celular con panhiperplasia, cambios megaloblásticos generalizados y 17% de mieloblastos tipo I y II. Se practican determinaciones de ácido fólico y vitamina B12 resultando normales. El paciente es diagnosticado con SMD variedad anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) de acuerdo a criterios de la FAB. No se realiza dosificación de eritropoyetina endógena ni cariotipo.

Una vez diagnosticado se transfunde paquete globular se inicia manejo con ácido fólico, vitamina B12 y danazol a razón de 300 mg/día, obteniendo mejoría en su estado general aunque persistiendo con anemia que amerita la transfusión de hasta 2 concentrados eritrocitarios por mes. En noviembre del mismo año aumentan los requerimientos transfusionales en hasta 4 concentrados eritrocitarios por mes. Se realiza nuevo aspirado de médula ósea, el cual muestra aún 17% de mieloblastos. Se suspende la administración de danazol y se administra citarabina subcutánea a dosis 20 mg/m²/día por 15 días sin obtener respuesta. Ante la falta de respuesta se suspende el danazol y se administra EPO-rHu (Eprex, Cilag de México S.A. de C.V.) a razón de 4,000 u SC tres veces por semana por un mes, sin que se presente tampoco mejoría alguna.

El 3 de marzo de 1995 se realiza nuevo aspirado de médula ósea encontrando 11% de mieloblastos. Ante los altos requerimientos transfusionales y tras obtener la autorización por escrito del paciente, se decide llevarlo a cirujía de 10 g/dL de hemoglobina y administrar un ciclo de FEC-G (Neupogen, Hoffman-La Roche & Cie., S.A., Suiza) a razón de 300 µg SC/día por diez días (5.5 µg/kg) e inmediatamente después, EPO-rHu (Expres, Cilag de México, S.A. de C.V.) a razón de 4,000 u SC al día por doce días (74 u/kg), reiniciando, a la vez, la administración de ácido fólico y B12. El paciente no presenta ningún efecto adverso secundario a la administración de las citocinas. Tras terminar la administración de FEC-G y una semana después de haber iniciado la administración de la EPO-rHu el paciente requirió transfusión de cuatro concentrados eritrocitarios por presentar cifra de hemoglobina de 2.9 g/dL.

A partir del 21 de marzo de 1995 y hasta la fecha de su muerte, las cifras de hemoglobina se mantienen estables alrededor de 10 g/dL, con un aumento importante en la cifra corregida de reticulocitos (Figura 1).

El día 12 de julio el paciente presenta cuadro de fiebre y dolor abdominal progresivo que aumenta con la deambulación, por lo que acude al hospital en donde es sometido a cirugía en la que se encuentra vesícula biliar dilatada sin contenido purulento. El diagnóstico postoperatorio es de hidrocolecisto. En el postoperatorio inmediato el paciente presenta cuadro de choque y fallece. Se determina que la causa de la muerte es choque séptico.

El paciente recibe su última transfusión de concentrados eritrocitarios el día 21 de marzo, falleciendo el 15 de julio.

Comentario

El tratamiento etiológico de los SMD, continúa siendo muy difícil. La mayor parte de los pacientes con esta enfermedad muere de complicaciones de sus citopenias, más que de la transformación leucémica de la enfermedad.¹⁰ Gran cantidad de tratamientos se han utilizado con mayor o menor grado de éxito en pacientes con SMD, entre ellos glucocorticoides,¹¹ andrógenos,¹² danazol,¹³ ácidos

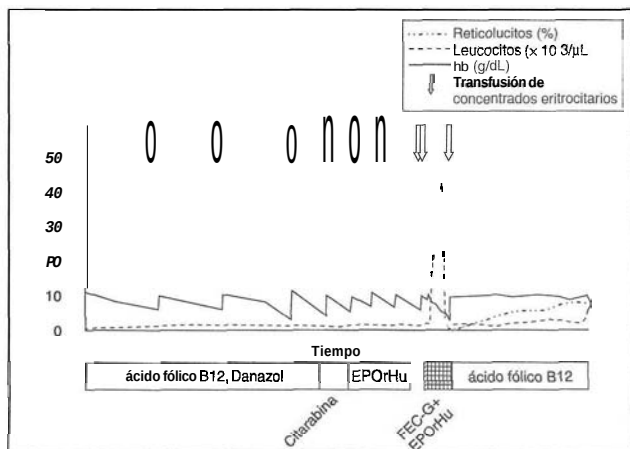


Figura 1. Evolución hematológica del paciente.

cis y trans retinóico,¹⁴ 1,25 dihidrovitamina D₃,¹⁵ eritropoyetina,¹⁶ factor estimulador de colonias granulocito-monocito,¹⁷ FEC-G,¹⁸ interleucina-3,¹⁹ interferones,²⁰ bajas dosis de citarabina,²¹ 5-azacitidina,²² globulina antitumoral,²³ ciclosporina,²⁴ quimioterapia convencional,²⁵ FEC-GM más dosis bajas de citarabina²⁶ y trasplante alogénico de médula ósea.^{27,28}

Basamos la administración secuencial de FEC-G y EPO-rHu en estudios recientes que han mostrado sinergia *in vitro* entre estas dos citocinas.²⁹⁻³⁰ Si bien existen trabajos en donde se han asociado dos citocinas para el manejo de la anemia en pacientes con SMD,³⁰⁻³⁵ los resultados son contradictorios. Aunque no parece existir duda sobre la respuesta leucocitaria tras la administración tanto de FEC-G36 como de FEC-GM,³⁶ la eritropoyetina administrada como agente único obtiene sólo repuestas parciales tanto *in vivo* como *in vitro* en los pacientes con SMD.^{37,38}

En el caso de nuestro paciente claramente existió una mejoría importante del estado general tras el tratamiento con danazol y polivitamínicos, pese a la persistencia de requerimiento transfusional. Es de notar el aumento en la diseritropoyesis sin presencia de transformación leucémica seis meses después del diagnóstico, que no respondió a la administración de citarabina a bajas dosis ni a eritropoyetina como agente único.

Creemos que, a diferencia de lo que ocurrió cuando sólo recibió EPO-rHu, al administrar inicialmente FEC-G, se estimuló la maduración de precursores tempranos de la serie eritroide, haciéndolos capaces de finalizar su maduración al ser estimulados posteriormente por la EPO-rHu.³⁹ Si bien hubiera sido interesante conocer los valores de la EPO endógena antes del inicio del estudio, se ha demostrado que estos valores no están necesariamente relacionados con la respuesta a este tipo de tratamiento.³¹

Es claro que nuestro paciente pasó de tener altos requerimientos transfusionales que ameritaban la transfusión de cuatro concentrados de eritrocitos al mes, a volverse completamente independiente de terapia transfusional tras la administración de un ciclo corto de citocinas sin aparentes efectos colaterales. Creemos, así mismo, que el hidrocolesto no está relacionado con la administración de las citocinas.

Es la opinión de los autores que esta puede ser una modalidad terapéutica útil en pacientes con SMD y altos requerimientos transfusionales. Actualmente en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", en la ciudad de México, estamos llevando a cabo un estudio prospectivo utilizando este esquema secuencial corto de citocinas para el tratamiento de algunas variedades de SMD y de otros padecimientos hematológicos crónicos que cursen con diseritropoyesis y altos requerimientos transfusionales.

Referencias

1. THIRD MIC COOPERATIVE STUDY GROUP. Recommendations for a morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the primary and therapy-related myelodysplastic disorders. Report of the workshop held in Scottsdale, AZ, USA. Cancer Genet Cytifenet 1988;32:1-10.
2. FAB COOPERATIVE GROUP. Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982;51:189-197.
3. May SJ, Smith SA, Jacobs A, et al. The myelodysplastic syndrome: Analysis of laboratory characteristics in relation to the FAB classification. Br J Haematol 1985;59:311-319.
4. Cahlevelakis G, Karaoulis S, Yalouris AG, et al. Globin chain synthesis in myelodysplastic syndromes. J Clin Pathol 1991;44:134-138.
5. Lintuna R. Red cell enzymes in myelodysplastic syndromes: A review. Scand J Haematol, 1986 Suppl 45;36:56-63.
6. Newman DR, Pierre RV, Linman JW, et al. Studies on the diagnostic significance of haemoglobin F levels. Mayo Clin Proc 1973;43:199-202.
7. Salmon A. Blood group changes in preleukaemic states. Blood Cells 1978;2:211-215.
8. Appelbaum FR, Barral J, Sotrb R, et al. Bone marrow transplantation for patients with myelodysplasia. Ann Intern Med 1990;112:590-597.
9. Pippard MJ, Callender ST. Clinical annotation: The management of iron chelating therapy. Br J Haematol 1983;54:503-507.
10. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ, Machin D. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. Br J haematol 1985;59:425-433.
11. Bagby GC, Jr, Gabourel JD, Linman JW. Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia): identification of the responsive patients using *in vitro* techniques, Ann Intern Med 1980;92:55-58.
12. COOPERATIVE GROUP FOR THE STUDY OF APLASTIC AN REFRACTORY ANEMIAS. Refractory

- anemia with excess blasts cells: prognostic factors and effect of treatment with androgens and cytosine arabinoside; results of a prospective trial in 58 patients. *Cancer* 1979;44:1976-1982.
13. Stadmauer E, Cassileth PA, Edelstein M, et al. Dana-zol treatment of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1991;77:502-508.
 14. Besa EC, Abraham JL, Bartholomew MJ, Hyzinski M, Nowell PC. Treatment with cis-retinoic acid in transfusion dependent patients with myelodysplastic syndrome with decreased toxicity with addition of alpha-tocopherol. *Am J Med* 1990;89:739-747.
 15. THE SOUTHERN CALIFORNIA LEUKEMIA STUDY GROUP. 1,25-dihydroxyvitamin D3: in vivo and in vitro effects on human preleukemic and leukemic cell. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1399-1407.
 16. Greenberg PL. Treatment of myelodysplastic syndromes with hemopoietic growth factors. *Semin Oncol* 1992;19: 106-114.
 17. Schuster MW, Larson RA, Thompson JA, et al. Granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for myelodysplastic syndrome (MDS): results of a multicenter randomized controlled trial. *Blood* 1990;76 (suppl 1):319a.
 18. Greenberg PL, Negrin R, Negler A, et al. Effects of CSF on preleukemia. *Bone Marrow Transplant* 1990;6(suppl 1):121-126.
 19. Ganser A, Seipelt G, Lindeman A, et al. Effects of recombinant interleukin-3 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 1990;76:455-462.
 20. Nand S, Ellis T, Messmore H, Fisher SG, Gaynor E, Ficher RI. A phase II study of interferon 2a in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1990;76(suppl 1):303a.
 21. Miller KB, Kim K, Morrison FS. Evaluation of low dose ARA-C versus supportive care in the treatment of myelodysplastic syndromes: an intergroup study by the Eastern Cooperative Oncology Group and the Southwest Oncology Group. *Blood* 1988;72 (suppl 1):215a.
 22. Silverman LR, Davis RB, Holland JF, et al. 5-Azacytidine (AZ) as low dose continuous infusions is an effective therapy for patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Proc Annual Meet Am Soc Clin Oncol* 1989;8:198.
 23. Sulecki M, Shadduck RK, Ziegler Z. Anti-thymocyte globulin for hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Blood* 1988;72(suppl 1):229a.
 24. List AF, Glimsman-Gibson B, Spier C. In vitro and in vivo response to cyclosporin A in myelodysplastic syndromes (MDS) Identification of a hypocellular subset responsive to immune suppression. *Blood* 1992;80(suppl 1):28a.
 25. Noel P, Solberg A. Myelodysplastic syndromes. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Crit Rev Onc/Hem* 1992;12:193-215.
 26. Economopoulos T, Papageorgiou E, Stathakis N, Asprou N, Karmas P, Devenoulas J, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) combined with low-dose cytosine arabinoside. *Eur J Haematol* 1992;49:138-142.
 27. Anderson JE, Appelbaum FR, Fisher LD, Schoch G, Shulman H, Anasetti C, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 1993;82:677-681.
 28. Dewitte T, Zwaan F, Hermans J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukemia and myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1989;74:151-156.
 29. Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: Effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986;232:61-69.
 30. Greenberg PL, Negrin RS, Glinzton N. G-CSF synergizes with erythropoietin for enhancing erythroid colony-formation in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1991; 78(suppl 1):38a.
 31. Negrin RS, Stein R, Vardiman J, Doherty K, Cornwell J, Krantz S, Greenberg L. Treatment of the anemias of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. *Blood* 1993;82:737-743.
 32. Hellstrom-Lindberg E, Birgegard G, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, Dybedal Y, Grimfors G, Merk K, Tangen JM, Winqvist I, et al. A combination of G-CSF and erythropoietin may synergistically improve the anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymph* 1993;11:221-226.
 33. Imamura M, Kobayashi M, Kobayashi S, Yoshida K, Mikuni C, Ishikawa Y, et al. Failure of combination therapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin in myelodysplastic syndromes. *Ann Haematol* 1994;68:163-166.
 34. Musto P, Falcone A, Carotenuto M, Catalano L, Cennamo A, Rotoli B. Granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin alone?. *Blood* 1994;84:1687-1688.
 35. Hansen PB, Johnsen He, Hippe E, Hellstrom-Lindberg E, Ralfkiaer E. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus recombinant human erythropoietin may improve anemia in selected patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 1993;44:229-236.
 36. Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A, Kobayashi Y, Sklar J, Donlon T, Vincent M, Greenberg PL. Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1990;76:36-39.
 37. Greenberg P. In vitro culture studies in the myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 1992;19:34-38.
 38. Merchav S, Nielsen OJ, Rosenbaum H, et al. In vitro studies of erythropoietin dependent regulation of erythropoiesis in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1990;1:771-774.
 39. Leary AG, Zeng HQ, Clark SC, Ogawa M. Growth factor requirements for survival in G0 and entry into the cell cycle of primitive human hematopoietic progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4013-4019.