

Anemia aplásica. Tratamiento actual en niños

Oscar González-Llano*

Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL, México.

RESUMEN

La anemia aplásica adquirida (AAA) es una rara enfermedad que al parecer tiene en México una mayor incidencia que la reportada en países industrializados. Su forma grave, que es más común en niños que en adultos, resulta casi uniformemente fatal si no se trata mediante un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos o un manejo intensivo de terapia inmunosupresora.

De manera común la AAA se caracteriza por pancitopenia, una médula ósea hipocelular en grado variable y ausencia de fibrosis o infiltración neoplásica; es importante mencionar los criterios que permiten diferenciar las dos formas más importantes de presentación, en la variedad grave, se encuentra en la biopsia de médula ósea una celularidad menor a 25 % y al menos dos de los siguientes tres hallazgos en la citometría hemática: menos de 500 neutrófilos / μ l, menos de 20 mil plaquetas/ μ l y menos de 60 mil reticulocitos/ μ l. La diferencia con respecto a la forma muy severa es el que en ésta los neutrófilos totales son menores de 200/ μ l.

Palabras clave:

Anemia aplásica, alemtuzumab, globulina antitímocito

SUMMARY

Acquired aplastic anemia (AAA) is a rare disease that appears to have a higher incidence in Mexico than reported in industrialized countries. Its severe form, which is more common in children than in adults, is almost uniformly fatal if not treated with allogeneic transplant of hematopoietic precursors or intensive immunosuppressive therapy. Typically, AAA is characterized by pancytopenia, hypocellular bone marrow of variable degree and absence of fibrosis or neoplastic infiltration. It is important to mention the criteria for differentiating the two most important forms of presentation. The severe variety is found in bone marrow biopsy with a cellularity <25% and at least two of the following three findings in blood cytometry: <500 neutrophils/ μ l, <20,000 platelets/ μ l and <60,000 reticulocytes/ μ l. The difference with respect to the very severe form is that the total neutrophils are <200/ μ l.

Key words:

Aplastic anemia, alemtuzumab, antithymocyte globulin

Introducción

La anemia aplásica adquirida (AAA) es una rara enfermedad que al parecer tiene en México una mayor incidencia que la reportada en países industrializados, su forma grave, que es más común en niños que en adultos, resulta casi uniformemente fatal si no se trata mediante un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TaloPH) o un manejo intensivo de terapia inmunosupresora (TIS). Las diferentes variedades de anemia aplásica hereditarias, donde se incluyen la de Fanconi y la disqueratosis congénita por ejemplo, tienen características diferentes a la forma adquirida, por lo que su manejo es diferente.^{1,2}

Características generales

Encontrar la causa que origina la AAA es excepcional, debido a que la participación de infecciones virales, fármacos o

agentes tóxicos resulta de difícil comprobación, no obstante, parece ser aceptado por la mayoría que una respuesta inmune anormal es el aspecto etiológico clave de esta enfermedad.

Casi siempre la AAA se caracteriza por pancitopenia, una médula ósea hipocelular en grado variable y ausencia de fibrosis o infiltración neoplásica. Es importante mencionar los criterios que permiten diferenciar las dos formas más importantes de presentación; en la variedad grave, se encuentra en la biopsia de médula ósea una celularidad menor a 25% y al menos dos de los siguientes tres hallazgos en la citometría hemática: menos de 500 neutrófilos/ μ l, menos de 20 mil plaquetas/ μ l y menos de 60 mil reticulocitos/ μ l. La diferencia con respecto a la forma muy severa es que en ésta los neutrófilos totales son menores de 200/ μ l.

El pronóstico de una y otra presentaciones de la AAA es ominoso; a un año del diagnóstico más de 80% de los pacientes morirán si no se trata con un TaloPH o con TIS, sin embargo, conviene antes de entrar en los detalles de estas modalidades de manejo, insistir en la importancia del diagnóstico temprano y

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Oscar González-Llano. Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México. Madero y Gonzalitos, Col. Mitras, 64460 Monterrey, N.L. México. Tel: (01-81) 8675 6718, Fax: (01-81) 8348 6136. Correo electrónico: ogzll25@hotmail.com

en llevar a cabo las medidas de sostén bien conocidas con respecto al manejo de infecciones y al soporte transfusional, haciendo especial hincapié en tratar de transfundir el menor número de veces posible al paciente, utilizando métodos para reducir leucocitos, requiriendo el menor número de donadores y excluyendo a los familiares directos con la intención de disminuir la sensibilización. En nuestro país parece razonable insistir también en referir lo más rápido posible a estos pacientes cuando no sea posible ofrecer un trasplante y/o inmunosupresión intensiva o cuando no se tengan las condiciones óptimas para su manejo integral.

En niños, el TaloPH de un donador familiar idéntico es el tratamiento de elección, los resultados han ido mejorando con el tiempo y la mayor parte de los centros reportan supervivencias libres de enfermedad (SLE) de hasta 90%. Diversos regímenes de acondicionamiento han sido utilizados, la mayor parte de ellos incluyen la administración de ciclofosfamida (CFM) y globulina anti-timocito (GAT) y cada vez menos el uso de radioterapia, principalmente para evitar las complicaciones a largo plazo, tema de gran importancia en el grupo pediátrico. La adición de fludarabina al régimen de GAT + CFM ha ofrecido prendimientos de injerto en porcentajes superiores a 90% en pacientes que recayeron después de un primer trasplante e incluso en aquellos con alo-sensibilización y más riesgo de rechazo.³⁻⁵

La obtención de los precursores hematopoyéticos de donadores diferentes a los familiares idénticos ha sido explorada como se comentará más adelante en los casos que no respondieron o que recayeron después de la TIS. Por otro lado, la combinación de fludarabina, busulfán y ciclofosfamida en un régimen de intensidad reducida obteniendo los precursores de sangre periférica estimulada, ha sido practicada en nuestro país con muy buenos resultados en un pequeño número de enfermos. Parecería razonable considerar esta opción de TaloPH en nuestro medio por las ventajas que un régimen de estas características implica.

La obtención de los precursores de sangre periférica obteniendo con esto una menor probabilidad de rechazo y mayor porcentaje de enfermedad injerto contra huésped cuando se compara contra médula ósea, es un tema aún controversial que requiere de un análisis más extenso.

En términos generales, dos de cada tres pacientes que requieren de TaloPH no cuentan con un donador familiar compatible. La administración de TIS, generalmente con la combinación de GAT y ciclosporina A (CyA), es la opción recomendada para este grupo de pacientes, reportándose respuestas completas entre el 60 y 80% de los casos e incluso superiores a 90% como ha sido reportado recientemente en pacientes con la variedad muy severa de la enfermedad. Por otro lado, si bien existen reportes de la asociación a este esquema de corticosteroides y/o factor estimulante de colonias granulocíticas, su administración no parece ofrecer ventajas claras cuando se compara sólo con GAT + CyA. Los dos aspectos negativos más importantes con respecto a la TIS son el alto porcentaje de recaídas que van de 20 a 40%, de las cuales muchas pueden revertirse al reiniciar el manejo inmunosupresor, así como y la evolución a enfermedades clonales como mielodisplasias o leucemia mieloblástica aguda, con tasas de entre 10 y 20%. Es importante mencionar que esta última complicación es mu-

cho menos frecuente en los pacientes tratados con un TaloPH.

Las estrategias para los casos que recaen después de un curso de TIS pueden consistir desde la administración de un segundo ciclo de inmunosupresión, donde por ejemplo se podría sustituir la GAT utilizada inicialmente, es decir la de caballo por la de conejo o viceversa, hasta la realización de un TaloPH con diferentes tipos de donadores, idéntico no emparentado, familiares con un solo antígeno distinto o con unidades de sangre de cordón umbilical hasta con un antígeno diferente. Los datos recientemente publicados por el grupo japonés apoyan en mucho al TaloPH como la mejor opción para este grupo de pacientes en recaída cuando se comparó con un segundo ciclo de TIS.

Algunas publicaciones han informado resultados variables con la administración de dosis altas de ciclofosfamida (CFM) sin rescate con precursores hematopoyéticos, los últimos estudios no recomiendan su uso por los largos períodos requeridos para la recuperación de los valores hematológicos y las altas probabilidades de complicaciones infecciosas, así como los altos requerimientos transfusionales que esto implica. En nuestro medio, con nuestras limitaciones, actualmente no parece ser una opción aconsejable.

Opciones de tratamiento

La administración de alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD52 y con efecto sobre las diversas poblaciones linfocitarias, ha empezado a ser utilizado junto con otros agentes inmunosupresores y también como parte de los regímenes de acondicionamiento con resultados prometedores.^{6,7}

Conclusiones

La conducta a seguir en nuestro medio debe ser, como en los países industrializados, efectuar diagnósticos tempranos de AAA y ofrecer rápidamente un TaloPH a quienes cuenten con un donador familiar compatible o la combinación de GAT + CyA a aquellos que no lo tengan, o como ya fue mencionado, referirlos a centros que cuenten con los medios necesarios para la atención integral de estos enfermos.

Referencias

1. Young, NS et al. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2008;108:2509.
2. Fuhrer M, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood* 2008;106:2102.
3. Kosaka Y. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe aplastic anemia. *Blood* 2008;111:1054.
4. Gómez-Almager D, et al. Allografting in patients with severe, refractory aplastic anemia using peripheral blood stem cells and fludarabine-based conditioning regimen: the Mexican experience. *Am J Hematol* 2006;81:157.
5. Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood* 2006;108:1485.
6. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *Br J Haematol* 2007;136:549.
7. Scheinberg P, et al. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. *J Pediatr* 2008;153:814.