

Inmunosupresión, trasplante de médula ósea y recuperación autóloga de la hematopoyesis en un paciente con anemia aplásica

MANUEL R. MORALES-POLANCO,
JAVIER PIZZUTO-CHAVEZ*,
ARMANDO SINCO-ANGELES,
RAUL AMBRIZ-FERNANDEZ y
AGUSTIN AVILES-MIRANDA

Se describe el caso clínico de un nuevo paciente con anemia aplásica grave que luego de inmunosupresión, injerto transitorio de médula ósea alogeneica y tratamiento con oximetolona recuperó su propia hematopoyesis. Su observación, como la de pacientes con evolución similar, reviste interés fisiopatogénico y para la terapéutica de la enfermedad.

CLAVES: Inmunosupresión y hematopoyesis; trasplante de médula ósea; hematopoyesis autóloga.

A la fecha se han informado los casos clínicos de cinco pacientes con anemia aplásica (AA) grave que luego de inmunosupresión (IMS) y trasplante de médula ósea (TMO) alogeneica HLA idéntica, recuperaron la propia hematopoyesis.¹⁻⁵

En el presente trabajo se describe un nuevo enfermo con evolución semejante, comentándose la información derivada del mismo y pacientes similares que permitió establecer relación entre IMS, TMO y mejoría de la hematopoyesis.

Recibido: 23 de agosto de 1983.

Aceptado: 5 de marzo de 1984.

* Académico numerario.

Todos los autores. Servicio de Hematología. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Resumen del caso

En junio de 1980 ingresó al hospital un paciente de 21 años de edad sin antecedentes de importancia y con síntomas de anemia desde marzo. Estaba pálido y tenía petequias diseminadas en tórax y extremidades inferiores. Con los estudios paraclínicos (cuadro 1) se estableció que padecía AA grave idiopática. Al encontrarse que tenía un hermano HLA compatible fue aceptado para tratamiento mediante el TMO.

Antes del mismo recibió cuatro transfusiones de paquete globular y plasma rico en plaquetas y el 18 de julio inició IMS pretrasplante recibiendo ciclofosfamida (CFA) 200 mg/kg en cuatro días y el 22 se transfundió la médula ósea (MO) obtenida de su hermano (fig. 1).

Postrasplante recibió metotrexate para prevenir la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y tuvo fiebre que desapareció con dosis altas de prednisona. Al día 14 el fenotipo de sus eritrocitos fue igual al del donador y aumentaron granulocitos y plaquetas; 49 días después la abundancia celular en MO era 100 por ciento, contenía todos los elementos hematopoyéticos y en piel se observaron cambios de EICH leve, confirmándose el implante y funcionamiento del injerto. Pero posteriormente disminuyeron los elementos formes de la sangre (fig. 1), la abundancia celular en MO y desapareció la EICH determinándose el día 70 que había ocurrido el rechazo del injerto.

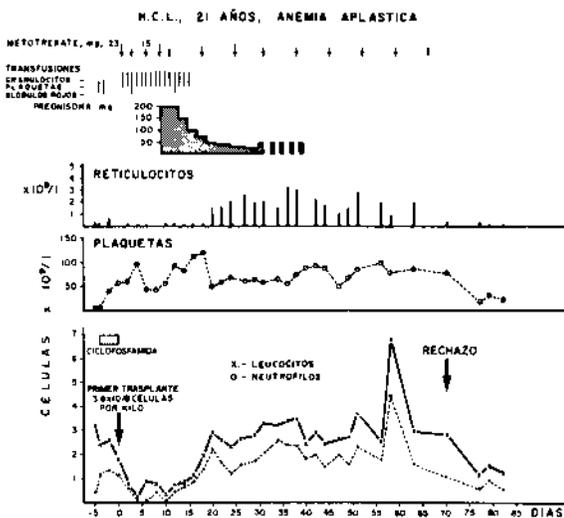


Fig. 1. Seguimiento de los niveles plasmáticos de teofilina en la paciente 1.

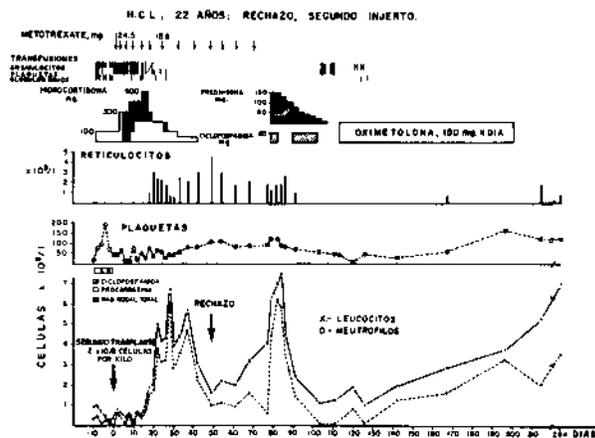


Fig. 2. Seguimiento de los niveles plasmáticos de teofilina en la paciente 2.

Ante esta situación se decidió realizar un segundo trasplante (fig. 2) cuya preparación empezó el 20 de octubre efectuándose con CFA, 200 mg/kg los primeros cuatro días; procarbazina, 37.5 mg/kg, los tres días subsiguientes y un día antes del injerto recibió 700 rads en regiones ganglionares y bazo,⁶ trasplantándose el 29 de octubre la MO del mismo donador. Esta vez tuvo fiebre desde siete días antes del trasplante que desapareció, diez días después del mismo, con hidrocortisona y el nuevo injerto prendió y funcionó (fig. 2), pero a los 42 días de su evolución disminuyeron granulocitos, luego reticulocitos y plaquetas y la abundancia celular en MO por un nuevo rechazo que no se pudo controlar con CFA y prednisona.

La AA se reinstaló y 113 días después del segundo trasplante inició oximetolona con lo que se notó en el lapso de un mes mejoría de los índices hematológicos (fig. 2), los que casi se normalizaron antes de tres meses de tratamiento, tiempo en el cual el anabólico se suspendió sin que se interrumpiera el aumento de las cifras de la citología hemática. Coincidiendo con ello, en MO la abundancia celular aumento a 50 por ciento (cuadro 1) y en sangre periférica el fe. otipo eritrocitario volvió a ser el del propio enfermo, estableciéndose que había ocurrido la recuperación de su propia hematopoyesis, la que se mantiene normal al cabo de más de 24 meses de observación.

Comentario

El conocimiento de que la AA se debe a un mecanismo inmune se estableció, entre otros hechos, gracias a la observación de que algunos pacientes recuperaron su propia hematopoyesis luego de IMS y TMO.⁷⁻¹⁰ Es por esta razón que Gmür y col.² consideran importante acumular la información acerca de enfermos con evolución similar para establecer el papel que la IMS tiene en el tratamiento de la enfermedad.

En los primeros enfermos con tal evolución la mejoría ocurrió 21 a 56 días después de IMS y TMO¹⁻⁵ lo que ha impedido aceptar en forma absoluta su relación con la IMS, en tanto que en el presente enfermo se inició a los 142 días después de dos esquemas de IMS y experimentar dos rechazos. Es importante referir que este último fenómeno tiene morbimortalidad elevada en enfermos aplásicos trasplantados^{1,11} y solo algunos de los que sobrevivieron al mismo recibieron un segundo injerto,¹² el que generalmente fracasó, muriendo los pacientes por complicaciones de la IMS y la reinstalación de la AA.¹⁻⁵

Quizá el injerto transitorio y el sostén hematológico adecuado permitieron que el paciente del presente informe sobreviviera y recuperara su propia hematopoyesis al cabo de 11 meses de evolución de la AA, tiempo durante el cual son excepcionales las curaciones espontáneas,¹³⁻¹⁵ lo que se puede atribuir a la IMS y quizá fue estimulada por el empleo de la oximetolona.

Llama la atención que la intensa IMS no abolió la actividad inmune del enfermo ni evitó que en el mismo sobrevivieran células tallo que restauraron el tejido hematopoyético devastado por la enfermedad y el tratamiento inmunosupresor.¹⁴⁻¹⁶ Lo anterior permite establecer que en pacientes con evolución similar a la del presente enfermo, la aplasia medular no se debe exclusivamente a un déficit de células tallo hematopoyéticas.^{1,17,18} Es probable que en tales enfermos, así como en los que recuperaron su propia hematopoyesis, luego de administrarles globulina

Cuadro 1. Resultados de los exámenes de control.

	Inicial (25-VII-80)	Final (20-V-82)
Hemoglobina (g/dl)	55.0	160.0
Hematocrito (%)	17.0	48.0
Reticulocitos ($10^9/l$)	0.1	1.0
Leucocitos ($10^9/l$)	1.0	7.0
Neutrófilos ($10^9/l$)	0.4	3.5
Plaquetas ($10^9/l$)	29.0	122.0
Hemólisis ácida	Negativa	
Hemólisis sucrosa	Negativa	
Hemólisis con inulina	Negativa	
Reacciones febriles	Negativas	
Antígeno sHB	Negativo	
Médula ósea:		
Abundancia celular (%)*	5.0	50.0
Predominio de linfocitos y células plasmáticas	Sí	No
Predominio de células hematopoyéticas	No	Sí

* Porcentaje del valor normal.

antilinfocito (GAL) y un TMO alogeneica HLA disimular,^{9,15,19,20} la recuperación hematológica obedece, entre otros factores, a agentes o sustancias liberadas por el tejido trasplantado^{8,17} y que en el paciente tales efectos fueran facilitados además por la oximetolona.

Ya se mencionó que el conocimiento de que en algunos casos la AA se debe a un trastorno inmunológico se basó en estudios *in vitro*^{17,18,21} y los resultados favorables del empleo de CFA,^{10,22} metilprednisolona²³ o GAL.^{8,9,15,19,20,24,25} los cuales junto con la evolución de pacientes como el presente ilustran la eficacia de la IMS en el tratamiento de la enfermedad, pero la diversidad de métodos empleados trae a colación el problema, aún no resuelto, sobre el tipo y dosis de inmunosupresores por emplear.

De acuerdo con la experiencia referida es conveniente concluir que por el momento el tratamiento con dosis altas de inmunosupresores es experimental y su uso se limite a pacientes con la variedad grave y con mayor frecuencia mortal de la AA.^{13,20} Seguramente cuando se cuente con medios adecuados para identificar en forma oportuna, precisa y rápida a los pacientes en los que la AA es de naturaleza inmune,^{17,24} la IMS adquirirá mayor importancia y difusión.

REFERENCIAS

1. Territo, M.C. for the UCLA Bone Marrow Transplantation Team: *Autologous bone marrow repopulation following high dose cyclophosphamide and allogeneic bone marrow transplantation in aplastic anemia*. Br. J. Haematol. 1977; 36:305.
2. Grmür, J.; von Felten, A.; Rhyner, K.; y Frick, P.G.: *Autologous hematologic recovery from aplastic anemia following high dose cyclophosphamide and HLA-matched allogeneic bone marrow transplantation*. Acta Haematol. 1979; 62:20.
3. Sensenbrenner, L.L.; Steele, A.A. y Santos, G.W.: *Recovery of hematologic competence without engraftment following attempted bone marrow transplantation for aplastic anemia*. Exp. Hematol. 1977; 5:52.
4. Speck, B.; Cornu, P.; Jeannot, M.; Niessen, C.; Burri, H.P.; Groff, P.; Nagel, G.A. y Buckner, C.D.: *Autologous marrow recovery following allogeneic marrow transplantation in a patient with severe aplastic anemia*. Exp. Hematol. 1976; 4:151.
5. Thomas, E.D.; Storb, R.; Giblett, R.; Longpre, B.; Weiden, P.L.; Fefer, A.; Weatherspoon, R.; Clift, R.A. y Buckner, C.D.: *Recovery from aplastic anemia following attempted marrow transplantation*. Exp. Hematol. 1976; 4:97.
6. Ramsay, N.K.; Kin, T.; Nesbith, M.E.; Krivit, W.; Coccia, P.F.; Levitt, S.H.; Woods, W.G. y Kersey, J.H.: *Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide as preparation for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia*. Blood 1980; 55:344.
7. Górski, A.; Rowińska, D.; Skipińska, E. y Orolowski, T.: *Circulating suppressor cells in aplastic anemia*. Vox. Sang. 1979; 36:356.

8. Silingardi, V. y Torelli, V.: *Recovery from aplastic anemia after treatment with antilymphocyte globulin*. Arch. Intern. Med. 1979; 139:582.
9. Doney, K.C.; Weiden, P.L.; Buckner, C.D.; Storb, R. y Thomas, E.D.: *Treatment of severe aplastic anemia using antilymphocyte globulin with or without an infusion of HLA haploidentical marrow*. Exp. Hematol. 1981; 9:829.
10. Baran, D.T.; Griner, P.F. y Klemperer, R.: *Recovery of aplastic anemia after treatment with cyclophosphamide*. New Engl. J. Med. 1976; 295:1522.
11. Storb, R.; Prentice, R.L. y Thomas, E.D.: *Marrow transplantation for the treatment of aplastic anemia. An analysis of factors associated with graft rejection*. New Engl. J. Med. 1977; 296:61.
12. Wright, S.E.; Thomas, E.D.; Buckner, C.D.; Clift, R.A.; Fefer, A.; Neiman, P.E. y Storb, R.: *Experience with second marrow transplantations*. Exp. Hematol. 1976; 4:221.
13. Pizzuto, J.; Conte, G.; Sinco, A.; Morales, M.; Avilés, A.; Ambriz, R. y Fernández, A.: *Use of androgens in acquired aplastic anemia. Relation of response to aetiology and severity*. Acta Hematol. 1980; 64:18.
14. Appelbaum, F.R. y Fefer, A.: *The pathogenesis of aplastic anemia*. Seminars. Hematol. 1981; 18:241.
15. Speck, B.; Gratwohl, A.; Nissen, C.; Leibundgut, V.; Ruggero, D.; Osterwalder, B.; Burri, H.P.; Cornu, P. y Jeannot, M.: *Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin or bone marrow transplantation*. Br. Med. J. 1981; 282:860.
16. Appelbaum, F.R.; Gertz, G.P.; Ziegler, J.L.; Caw, R.G.; Levine, A.S. y Deisseroth, A.B.: *Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with lymphoma*. Blood 1978; 52:85.
17. Abdou, N.I.; Verdirame, J.D.; Amare, M. y Abdou, N.L.: *Heterogeneity of pathogenetic mechanisms in aplastic anemia*. Ann. Intern. Med. 1981; 95:43.
18. Cline, M.J. y Golde, D.W.: *Immune suppression of hematopoiesis*. Am. J. Med. 1978; 64:301.
19. Mathé, G.; Amiel, J.L.; Schwarzenberg, L.; Choay, J.; Trolard, P.; Schneider, M.; Hayat, M.; Schlumberger, J.R. y Jasmin, C.L.: *Bone marrow graft in man after conditioning by antilymphocyte globulin*. Br. Med. J. 1970; 2:131.
20. Pedersen-Bjergaard, J.; Ernst, P. y Nissen, N.I.: *Severe aplastic anaemia with complete autologous marrow reconstitution following treatment with antilymphocyte globulin. Report of a case and review of literature*. Scand. J. Haematol. 1978; 21:14.
21. Kagan, W.A.; Ascensao, J.A.; Pahwa, R.N.; Hansen, J.A.; Goldstein, G.; Valera, E.B.; Ibeffy, G.S.; Moore, M.A.S. y Good, R.A.: *Aplastic anemia: Presence in human bone marrow of cells that suppress myelopoiesis*. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 1976; 73:2890.
22. Pizzuto, J.; Conte, G.; Ambriz, R.; Avilés, A. y Morales, M.: *Cyclophosphamide for aplastic anemia*. New Engl. J. Med. 1978; 298:164.
23. Bacigalupo, A.; Van Lint, M.T.; Cerri, R.; Giordano, D.; Santini, G.; Carella, M.; Damasi, E.; Rossi, E.; Risso, M.; Vimercati, R.; Podestá, M.; Durando, A.; Reali, G.; Avanzi, G.; Barbanti, M. y Marmont, A.M.: *Treatment of severe aplastic anemia with bolus 6-methylprednisolone and antilymphocyte globulin*. Blut 1980; 41:168.
24. Gluckman, E.; Devergie, A.; Poros, A. y Degoulet, P. (EGBMT): *Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anaemia*. Br. J. Haematol. 1982; 51:541.
25. Cairo, M.S. y Baehner, R.L.: *The use of antilymphocyte globulin in the treatment of severe aplastic anemia in children*. J. Ped. 1982; 100:307.