



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Publicación Original

Eritroblastopenia por Anticuerpos Neutralizantes Antieritropoyetina

Coloccini R, Grossi G, Miljevic J, Pussetto L, Tassi V.

Servicio de Clínica Médica - Hospital J. B. Alberdi - Rosario - Santa Fe - Argentina

Introducción:

La presencia de anemia es común entre los pacientes con enfermedad renal crónica, en quienes el tratamiento con eritropoyetina humana recombinante ha demostrado mejorar la calidad de la vida (1, 2, 3).

Esta hormona fue aprobada para su comercialización en Francia en 1988. Hasta 1998 sólo se habían descrito casos aislados de desarrollo de anticuerpos antieritropoyetina (Ac. Anti EPO) en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con eritropoyetina recombinante humana (4, 5, 6). En adelante se fueron sucediendo diferentes reportes de eritroblastopenia asociados a la presencia de estos anticuerpos en pacientes urémicos.

Caso clínico:

Mujer de 66 años de edad con antecedente de insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis desde 1996, que recibió eritropoyetina recombinante humana epoetina alfa (EPO- α) para el tratamiento de su anemia desde 1999 en dosis de 2000/6000 U/semanales por vía subcutánea con buena respuesta. A comienzo 2007 la anemia progresa a pesar del tratamiento, motivo por el cual se procede a estudiar otras causas de la misma. El 02/07 se realiza frotis de sangre periférica y análisis de laboratorio, obteniendo los siguientes resultados:

Hcto 20%	VES 85 mm/1 h
Hb 6,6 g/dl	Fibrinógeno 270 mg/dl
GR 2.600.000 mm ³	TP 19 seg
GB 5.200 mm ³ (67/3/0/27/3)	Factor V 90%
Plaquetas 250.000 mm ³ .	Sideremia 52 mg/dl
Reticulocitos relativos: 0.5%	TIBC 302 mg/dl
Aniso y poiquilocitosis.	Saturación 17%
Hipocromía. Microcitosis.	Ferritina 1000 ng/ml o μ /l

Serologías negativas: virus hepatitis A, virus hepatitis B, virus hepatitis C, virus inmunodeficiencia adquirida, virus Epstein Bar, virus varicela zoster, citomegalovirus, toxoplasmosis, virus linfotrópico T humano, VDRL, Chagas y reacción de Huddleson.

Prueba de Coombs directa e indirecta negativas. Endoscopia digestiva alta-baja: hernia hiatal pequeña, hemorroides internas congestivas, resto sin lesiones evidentes. Se descarta sangrado digestivo, enfermedad autoinmune y hemólisis.

Debido a la sostenida caída del hematocrito la paciente requiere múltiples transfusiones de glóbulos rojos. Se realiza punción biopsia de médula ósea: consistencia ósea disminuida, relación leucoeritroblástica 4/1, progenies leucoblástica normal y eritroblástica francamente disminuida, células reticulares y plasmáticas normales, megacariocitos presentes. Se observa hipoplasia de serie eritroide, algunos derrames eritrocitarios y presencia de plasmocitos.

Marzo 2008: debido a los hallazgos en el estudio de la MO se solicitan las siguientes determinaciones:

Ac. Anti EPO (+) título 1/10000
IgM parvovirus B 19 negativa
IgG parvovirus B 19 positiva
Muestra pareada IgG parvovirus B 19 positiva. Título 1/265
PCR ADN parvovirus B 19 negativo
EPO sérica: 15,9 mU/ml

Se concluye: Eritroblastopenia por Ac Anti EPO-a.

Conducta: Se suspende la terapéutica con EPO-a e inicia tratamiento con prednisona 1 mg/Kg/ día.

Por falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor y persistencia de un elevado requerimiento transfusional, al poco tiempo se realiza trasplante renal (TR) con éxito, constatándose posteriormente mejoría progresiva del cuadro de anemia luego del mismo. Meses más tarde la paciente permaneció con buen estado general y con hemoglobinas dentro de rango normal.

Discusión:

La hipoplasia pura de la serie roja adquirida es una enfermedad hematológica poco frecuente, la cual se asocia usualmente a timoma, infección viral (PV- B19, hepatitis B), linfoproliferación maligna (leucemia linfática crónica), ciertas drogas (fenitoína, isoniazida,

clorpropamida) e inmunopatías como lupus eritematoso o artritis reumatoidea (7, 8).

Hasta hace poco tiempo, el principal efecto adverso conocido de la eritropoyetina humana recombinante era un aumento excesivo del hematocrito después de un tratamiento extenso con dicha hormona en pacientes sometidos a hemodiálisis, lo que llevaba a la agravación de la hipertensión y complicaciones trombóticas por aumento de la viscosidad, incluyendo la coagulación de la de la ruta de acceso (9, 10).

Hasta la fecha se ha observado un aumento en el número de reportes de hipoplasia de la serie roja asociada a Ac. Anti EPO en pacientes urémicos, sugiriéndose un mayor potencial inmunogénico de las proteínas exógenas cuando se administran por vía subcutánea (11).

Un estudio reciente sugiere que hasta un 67% de los pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana desarrollan anticuerpos antieritropoyetina (12). El cuadro clínico se caracteriza por (9, 10, 13, 14, 15, 16):

- Anemia con resistencia súbita al efecto del tratamiento, seguida de anemia severa refractaria al aumento de la dosis y con elevado requerimiento transfusional, asociado a un bajo recuento de reticulocitos.

Es característica la presencia de un cuadro de anemia mucho más severo que aquel que llevó a la necesidad de terapia con EPO. En estos casos el anticuerpo reacciona no sólo contra la epoetina sino también contra la pequeña cantidad de eritropoyetina endógena que los pacientes con insuficiencia renal pueden producir.

- Ausencia de eritroblastos en la biopsia de médula ósea.
- Demostración de anticuerpos neutralizantes frente a eritropoyetina.

El tiempo medio de aparición de la eritroblastopenia a partir del inicio del tratamiento es de 10 meses (entre 1 y 92 meses).

Una vez diagnosticado el proceso, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con eritropoyetina recombinante y no utilizar otra eritropoyetina (epoetina beta) u otro factor eritropoyético (darbepoyetina alfa) dado que estos anticuerpos podrían presentar reacción cruzada frente a todos ellos.

Al retirar el tratamiento se observa una lenta disminución del título de anticuerpos y reducción de la necesidad de transfusiones.

El tratamiento inmunosupresor de inicio suelen ser los corticoides aunque en caso de falta de respuesta se ha ensayado añadir ciclosporina o ciclofosfamida con resultados dispares. Recurriendo en última instancia al trasplante renal.

El tratamiento inmunosupresor tendría un efecto acelerador en la reducción de la tasa de anticuerpos permitiendo recuperar la eritropoyesis endógena a

niveles similares a los observados antes de iniciar el tratamiento con eritropoyetina recombinante.

Conclusión:

La hipoplasia pura de la serie roja secundaria al tratamiento con EPO- α es una complicación rara, pero grave en pacientes urémicos. Resulta oportuno tener conocimiento de la existencia y características clínicas de esta entidad ya que su incidencia ha aumentado rápidamente en los últimos años, especialmente asociada al tratamiento con EPO-a subcutánea, aunque han sido descritas secundariamente a epoetina beta y darbepoyetina alfa poniendo en juicio los beneficios derivados de su uso, generando una considerable controversia.

Para su diagnóstico, además del cuadro clínico, se deben descartar causas potenciales (las cuales hemos citado anteriormente) y confirmar la presencia de Ac-anti EPO- α en el suero del paciente. Ante la presencia de esta entidad es necesaria la inmediata suspensión del tratamiento con toda clase de EPO. En el caso descrito, ante el fracaso del tratamiento con corticoides la paciente realizó el TR con éxito, con recuperación progresiva de la hemoglobina y el hematocrito.

Bibliografía:

1. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162:1401-8.
2. Jones M, Ibels L, Schenkel B, Zagari M. Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int* 2004;65: 757-67.
3. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-90.
4. Prabhakar SS, Muhlfelder T: Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. *Clin Nephrol* 47: 331-5, 1997.
5. Bergrem H, Danielson BG, Eckardt KU, Kurtz A, Stridsberg M: A case of antierythropoietin antibodies following recombinant human erythropoietin treatment. En: Bauer C, Kock KM, Scigalla P, Wiecek L, eds. *Erythropoietin: molecular physiology and clinical applications*. Marcel Dekker. New York. pp. 265-73, 1993.
6. Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR, Braun MM: Pure redcell aplasia and recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 346: 1584-5, 2002.
7. Krantz SB: Pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 291: 345-50, 1974.
8. Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1989;321:519-23.
9. H. Franklin Bunn. Drug induced autoimmune red cell aplasia *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 7. February 14, 2002

10. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469-75.
11. Porter S: Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharmacol Sci* 90: 1-11, 2001
12. Castelli G, Famularo A, Semino C y cols. Detection of antierythropoietin antibodies in haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Pharmacol Res* 41:313-18, 2000.
13. Aantje V Kharagjitsingh, Joke C. Korevaar, et al. Incidence of recombinant erythropoietin (EPO) hyporesponse, EPO-associated antibodies, and pure red cell aplasia in dialysis patients. *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 1215-1222
14. Charles L. Bennett, et Al. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. *N Engl J Med* 2004;351:1403-8.
15. Micromedex. Englewood: Micromedex Healthcare Series. Vol. 113.
16. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Barcelona: Consejo General de COF, 2002.