

Factor estimulante de las colonias de granulocitos como tratamiento en un trasplantado renal con leucopenia por asociación de azatioprina y alopurinol

J. M. Cruzado, S. Gil-Vernet, F. Moreso, R. García Osuna, A. Martínez Castela, J. M. Griño y J. Alsina
Servicio de Nefrología. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet (Barcelona).

RESUMEN

Se describe el caso de un varón de cuarenta y cinco años, portador de un trasplante renal, bajo tratamiento inmunosupresor con prednisona, ciclosporina y azatioprina, que experimenta una hipoplasia medular al introducir alopurinol por hiperuricemia severa. Se presenta la rápida recuperación de la cifra de neutrófilos al administrar el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) a nuestro paciente.

Palabras clave: **G-CSF. Pancitopenia. Azatioprina. Alopurinol. Trasplante renal.**

GRANULOCYTE-COLONY-STIMULATING FACTOR AS A TREATMENT OF LEUCOPENIA IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT

SUMMARY

We report a 45 year-old man who received a renal transplantation 30 months ago under immunosuppressive therapy with cyclosporin A, azathioprine and prednisone. Allopurinol was started because of hyperuricemia with gouty crisis, and a proportional decrease of azathioprine dose was not implemented. Two months later the patient developed pancytopenia secondary to medullary hypoplasia. We describe the rapid recovery of neutrophil blood count under treatment with granulocyte-colony-stimulating factor. No infectious complication was detected throughout the follow-up.

Key words: **G-CSF. Pancytopenia. Azathioprine. Allopurinol. Renal transplant.**

Introducción

En trasplantados renales tratados con azatioprina se han descrito casos de leucopenia severa al introducir alopurinol como hipouricemiante^{1,2}. Las complicaciones asociadas al tratamiento con azatioprina han disminuido, dado que en la actualidad la ciclosporina A (CsA) es el fármaco inmunosupresor más utilizado en el trasplante renal. La administración del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) ha sido poco descrita en el trasplante renal³. Presentamos un caso de hipoplasia medular con leucopenia severa en un paciente trasplantado renal por asociación de azatioprina

Recibido: 1-IV-93.
En versión definitiva: 11-VI-93.
Aceptado: 17-VI-93.

Correspondencia: Dr. J. M. Cruzado Garrit.
Servei de Nefrologia.
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.
08190 L'Hospitalet. Barcelona.

y alopurinol. El tratamiento con G-CSF se tradujo en una rápida recuperación en la cifra de granulocitos en sangre periférica.

Caso clínico

Paciente varón de cuarenta y cinco años con insuficiencia renal crónica secundaria a hialinosis segmentaria y focal, que inició programa de hemodiálisis periódicas hace ocho años. Recibió un primer trasplante renal de cadáver hace seis años, con pérdida del injerto por rechazo agudo tardío a los dos años. Treinta meses antes del ingreso recibió un segundo trasplante renal de cadáver. A los seis meses debido a nefrotoxicidad crónica por CsA se redujo la dosis de 6,5 a 3 mg/kg/día, y se añadió tratamiento con azatioprina a dosis de 1 mg/kg/día. La creatinina plasmática se estabilizó en valores alrededor de 270 $\mu\text{mol/l}$. A raíz de varios episodios de artritis gotosa con hiperuricemia severa se prescribió, dos meses antes del ingreso, alopurinol a dosis de 100 mg/d, tomando el paciente por error 300 mg/d.

El paciente consultó por astenia, anorexia y disnea progresiva de un mes de evolución. A la exploración física estaba normotenso y afebril. Se observaba palidez cutaneomucosa y discretos edemas bimaleolares. La auscultación cardíaca era rítmica a 100 latidos por minuto y sin soplos; la auscultación respiratoria evidenciaba unos crepitantes no consonantes bibasales. El abdomen mostraba una hepatomegalia no dolorosa de 8 cm, con reflujo hepatoyugular y sin esplenomegalia. La exploración neurológica era normal.

En la analítica destacaba la presencia de pancitopenia (hemoglobina 5,5 g/dl, hematócrito 17,8 %, leucocitos 1.000/mm³, con 54 % de neutrófilos y 38 % de linfocitos, plaquetas 50.000/mm³) con LDH normal y reticulocitos disminuidos. Test de Coombs directo e indirecto negativos, haptoglobina de 174 mg % (normal), creatinina 320 $\mu\text{mol/l}$, urea 34,3 mmol/l, uratos 748 $\mu\text{mol/l}$, ALT 5,42 $\mu\text{kat/l}$ (normal < 0,8), albúmina 35 g/l. En la extensión de sangre periférica se observaban dacriocitos.

Con la sospecha diagnóstica de mielotoxicidad por azatioprina y alopurinol se retiraron estos fármacos y se practicó una biopsia de médula ósea en la que se observaba hipoplasia medular. Se prosiguió tratamiento con CsA a dosis de 4 mg/kg/d y prednisona a 15 mg/día.

El segundo día del ingreso la cifra de leucocitos descendió a 500/mm³, con 350 neutrófilos/mm³. El paciente desarrolló cuadro febril iniciándose cobertura antibiótica con imipenem, que fue suspendida a los cuatro días al obtener cultivos bacterianos negativos. El cultivo para citomegalovirus (CMV) fue negativo, al igual que las serologías para HIV y EBV. Precisó transfusión de hematíes y plaquetas.

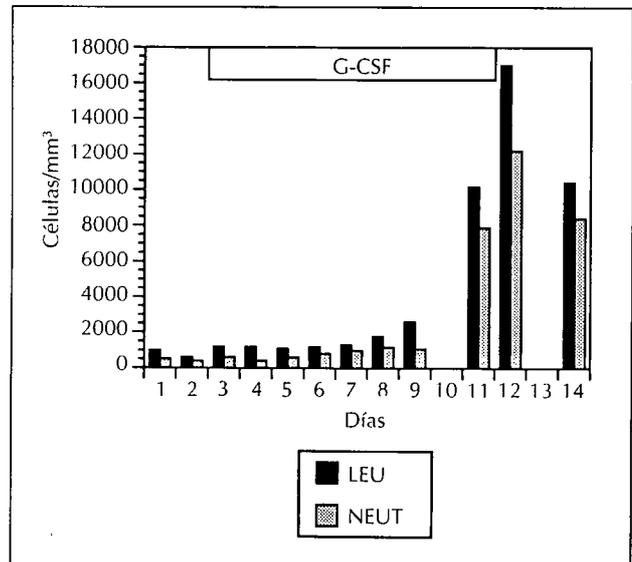


Fig. 1.—Evolución de las cifras de leucocitos y neutrófilos en relación con el tratamiento con G-CSF. La barra denota la duración del tratamiento.

Al tercer día del ingreso se inició G-CSF (Granulokine) vía subcutánea a dosis de 4 $\mu\text{g/kg/d}$. El recuento de leucocitos y neutrófilos se recuperó progresivamente (fig. 1), finalizando el tratamiento con G-CSF al noveno día; en ese momento presentaba 10.170 leucocitos/mm³ y 7.830 neutrófilos/mm³.

El paciente quedó afebril a los cinco días de tratamiento con G-CSF, no presentando ninguna reacción adversa. La cifra de ALT se normalizó. El paciente fue dado de alta hospitalaria al decimocuarto día del ingreso. Al mes del alta y en control ambulatorio la cifra total de leucocitos era de 5.700/mm³ con 4.332 neutrófilos/mm³, plaquetas 74.000/mm³, y hematócrito del 22 %. La función renal se mantuvo estable durante este período.

Discusión

En el caso expuesto existen dos aspectos remarcables: la hipoplasia medular inducida por la asociación de alopurinol con azatioprina, y la recuperación de la neutropenia con G-CSF.

La azatioprina es el 5-imidazol derivado de la 6-mercaptopurina (6-MP). Tras su administración se convierte rápidamente en 6-MP por metabolización a nivel hepático. Ejerce su acción como antimetabolito bloqueando la síntesis de DNA y RNA⁴. El alopurinol, por mecanismo competitivo, actúa como sustrato e inhibidor de la xantinaoxidada, enzima clave en la degradación de las purinas, impidiendo la transformación de la 6-MP en 6-tiourico para su eliminación. Asimismo

mo, la xantina oxidasa facilita el paso de las xantinas a ácido úrico, con lo que el alopurinol disminuye la concentración plasmática de ácido úrico. A causa de este efecto inhibitorio de la metabolización de la azatioprina se recomienda disminuir la dosis de ésta al 25 % si se administra alopurinol⁵ con el fin de evitar la mielotoxicidad. A su vez, el alopurinol es citado como causa de anemia aplásica^{6,7}.

La asociación de azatioprina y alopurinol se cita como causa de morbimortalidad en el trasplante renal⁸. En la mayoría de los casos, la leucopenia se desarrolla entre cuatro y diez semanas tras el inicio de la asociación (ocho semanas en nuestro paciente), y en el mejor de los casos, la recuperación de la cifra de leucocitos se produce entre cuatro y diez semanas tras la retirada del tóxico² (menos de dos semanas en el caso expuesto).

En una situación de neutropenia por fármacos mielotóxicos, los factores que se correlacionan con el riesgo de infección son, principalmente^{9,10}, la duración de la neutropenia, la cifra más baja de neutrófilos alcanzada y el área en una gráfica que relacione el tiempo con una cifra inferior a 500 o 1.000 granulocitos/mm³. El G-CSF mejora estos tres puntos, es decir, reduce la duración de la neutropenia, aumenta la cifra más baja de neutrófilos y disminuye el área de neutropenia¹⁰.

Existen en la actualidad dos factores de crecimiento de las células mieloides hematopoyéticas obtenidos mediante técnicas recombinantes disponibles para su utilización clínica: el G-CSF y el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Tras su administración, subcutánea o endovenosa, actúan como suplemento a la producción endógena¹¹. El G-CSF provoca una leucopenia inmediata y transitoria tras cada dosis (entre quince y sesenta minutos dependiendo de la vía de administración) atribuible a un descenso de los neutrófilos y monocitos circulantes, seguida de un incremento dosis dependiente del número de neutrófilos con desviación a la izquierda. Tras suspender el fármaco se retorna a una cifra normal de granulocitos entre cuatro y siete días. Como efectos secundarios se han descrito dolores óseos, reacciones anafilácticas (incidencia < 0,01 %), y tres casos de vasculitis¹²⁻¹⁴. El GM-CSF también produce leucopenia transitoria tras su administración, que se sigue de un aumento dosis dependiente de la cifra de neutrófilos, monocitos y eosinófilos. La primera dosis de GM-CSF puede producir «flushing», taquicardia, hipotensión, dolor musculoesquelético, disnea y molestias gástricas. También se ha descrito retención de líquidos y trombosis venosa. Aunque la causa de estos efectos adversos no está demostrada se cree que podría ser consecuencia de una inducción a la producción de citocinas¹⁵.

Tras sus primeras indicaciones en el campo de la hematología y oncología, el uso tanto del G-CSF como del GM-CSF se ha extendido a otros campos, sobre todo en el SIDA¹⁶. También se ha descrito su utiliza-

ción en trasplantes renales con neutropenia de diversas etiologías³⁻¹⁸.

La leucopenia asociada a drogas (azatioprina, alopurinol, cotrimoxazol u otras) o infecciones (principalmente CMV) es una complicación potencialmente grave en el trasplante renal. Los receptores de un trasplante renal con neutropenia pueden beneficiarse del tratamiento con factores de crecimiento de las células mieloides hematopoyéticas cuando se hallen en situación de riesgo de infección (neutrófilos < 500/mm³) o presenten un proceso infeccioso grave. En casos de neutropenia asociada a infección por CMV, el tratamiento con G-CSF o GM-CSF puede permitir la introducción de ganciclovir. También puede facilitar la recuperación de la neutropenia ocasionada por el tratamiento con ganciclovir.

En nuestro paciente decidimos utilizar el G-CSF porque produce menos efectos adversos que el GM-CSF. Dado que en esencia lo que pretendemos es disminuir el riesgo de infección asociado a neutropenia no precisamos estimular la producción de monocitos y eosinófilos.

Por ello, en el trasplante renal puede ser útil el uso de G-CSF en toda situación de neutropenia severa (neutrófilos < 500/mm³) que implique un riesgo vital.

Bibliografía

1. Lennard L, Brown CB, Fox M, Maddocks JL: Azathioprine metabolism in kidney transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 18:693-700, 1984.
2. Venkat-Raman G, Sharman VL, Lee HA: Azathioprine and allopurinol: a potentially dangerous combination. *J Intern Med* 228:69-71, 1990.
3. Alonso A, Falcón TG, Cao M, Fernández-Ribera C, Arrojo F, Moncalian J y cols.: Tratamiento de la leucopenia en el trasplante renal mediante factores de crecimiento hematopoyético (resúmenes del I Congreso Hispanoamericano de Nefrología). *Nefrología* XII(2):151, 1992.
4. Goodman y Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Macmillan Publishing Co, Inc, 1980.
5. Kaplan SR, Calabresi P: Immunosuppressive agents. *N Engl J Med* 289:1234-1236, 1973.
6. Conrad ME: Fatal aplastic anaemia associated with allopurinol therapy. *Am J Hematol* 22:107-108, 1986.
7. Shinohara K, Okafuji K, Ayame H, Tanaka M: Aplastic anemia caused by allopurinol in renal insufficiency. *Am J Hematol* 35(1):68, 1990.
8. Kirkman RL, Strom TB, Weir MR, Tilney NL: Late mortality and morbidity in recipients of long-term renal allografts. *Transplantation* 34:347-352, 1982.
9. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 64:328-340, 1966.
10. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I y cols.: Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 325:164-170, 1991.
11. Lieschke GJ, Burgess AW: Drug therapy: G-CSF and GM-CSF (First of two parts). *N Engl J Med* 325:164-170, 1991.
12. Welte K, Zeidler C, Reiter A, Muller W, Odenwald E, Souza L,

- Riehm H: Differential effects of GM-CSF and G-CSF in children with severe congenital neutropenia. *Blood* 75:1065-1063, 1990.
13. Wodzinski MA, Hampton KK, Reilly JT: Differential effects of G-CSF and GM-CSF in acquired chronic neutropenia. *BR J Haematol* 77:249-250, 1991.
 14. Glaspy JA, Baldwin GC, Robertson PA, Souza L, Vicent M, Ambersley J, Dolge DV: Therapy for neutropenia in hairy cell leukemia with recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Ann Intern Med* 109:789-795, 1988.
 15. Hazenberg BPC, Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Stern AC, Vellenga E: Correction of granulocytopenia in Felty's syndrome by granulocyte-macrophage colony stimulating factor: simultaneous induction of interleukin-6 release and flare-up of the arthritis. *Blood* 74:2769-2770, 1989.
 16. Lieschke GJ, Burgess AW: Drug therapy: G-CSF and GM-CSF (Second of two parts). *N Engl J Med* 327:99-106, 1992.
 17. Katsogiannis DJ, Crowther MA, Lazarovits AI: Granulocyte macrophage colony stimulating factor for the therapy of cytomegalovirus and ganciclovir-induced leukopenia in a renal transplant recipient. *Transplantation*, 53:930-932, 1991.
 18. Tajima A, Aso Y, Kawabe K, Suzuki K, Ohtawara Y, Ohta N y cols.: Colony stimulating factor for treatment of leukopenia after kidney allografting. *Transplantation Proceedings* 23:1369-1370, 1991.