



Aplasia pura de la serie roja asociada a anticuerpos neutralizantes frente a eritropoyetina inducida por epoetina alfa: una nueva forma de eritroblastopenia adquirida en pacientes urémicos

A. Cases¹, N. Esforzado², M. Mas³, M. J. Ricart² y J. M. Cruzado³

¹Servicio de Nefrología. ²Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Instituto Médico Barcelona.

³Gambro Healthcare.

RESUMEN

Se describe el caso de una paciente con insuficiencia renal crónica terminal en programa de hemodiálisis y en tratamiento con eritropoyetina recombinante humana (epoetina alfa) por vía subcutánea, que a los 8 meses de tratamiento presentó una aplasia pura de la serie roja secundaria al desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina.

A pesar de la retirada del tratamiento y de haberse ensayado tratamiento inmunosupresor con corticoides y gammaglobulinas la paciente sigue presentando unos requerimientos transfusionales muy elevados y niveles circulantes de eritropoyetina indetectables.

La eritroblastopenia secundaria al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana es una complicación rara pero grave en pacientes urémicos. En los últimos años se ha descrito un aumento de su incidencia, especialmente en pacientes tratados con epoetina alfa por vía subcutánea. Por ello, recientemente la Agencia Española del Medicamento ha contraindicado administrar epoetina alfa por vía subcutánea en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Palabras clave: *Eritroblastopenia. Anemia. Insuficiencia renal crónica. Anticuerpos antieritropoyetina.*

PURE RED BLOOD CELL APLASIA ASSOCIATED WITH NEUTRALIZING ANTIBODIES AGAINST ERYTHROPOIETIN INDUCED BY EPOETIN ALFA: A NEW FORM OF ACQUIRED ERYTHROBLASTOPENIA IN UREMIC PATIENTS

SUMMARY

We report the case of a woman with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis and treated with recombinant human erythropoietin (epoetin alfa)

Recibido: 24-X-2002.

En versión definitiva: 28-I-2003.

Aceptado: 30-I-2003.

Correspondencia: Dr. Aleix Cases

Servicio de Nefrología

Hospital Clínic

Villarroel, 170

08036 Barcelona

E-mail: acases@clinic.ub.es

administered subcutaneously, who developed a pure red cell aplasia secondary to the development of neutralizing antibodies anti-erythropoietin after 8 months of treatment.

Despite epoetin withdrawal and immunosuppressive treatment with corticosteroids and gammaglobulins the patient still has high red blood cell transfusion requirements and undetectable plasma erythropoietin levels.

Pure red cell aplasia secondary to the development of neutralizing antibodies anti-erythropoietin is a rare but severe complication associated with the use of recombinant human erythropoietin in uremic patients. In recent years, the incidence of this complication has sharply increased, specially associated with the use of epoetin alfa administered subcutaneously. For this reason, the Spanish Drug Agency has recently contraindicated treating uremic patients with epoetin alfa administered subcutaneously.

Key words: Pure red cell aplasia. Anemia. Chronic renal failure. Anti-erythropoietin antibodies.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con eritropoyetina recombinante humana ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la anemia de origen renal desde hace más de 12 años¹. Entre los efectos secundarios más importantes y frecuentes descritos con este tratamiento en los pacientes con insuficiencia renal destacan el desarrollo o agravamiento de una hipertensión arterial preexistente, la trombosis del acceso vascular, o la disminución del aclaramiento de solutos durante la sesión de hemodiálisis, entre otras.

Hasta 1998 sólo se habían descrito unos pocos casos aislados de desarrollo de anticuerpos antieritropoyetina en pacientes con insuficiencia renal tratados con este factor²⁻⁵. Sin embargo, y coincidiendo con la reciente publicación de una serie de 21 casos de eritroblastopenia por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina en pacientes urémicos⁶, se han descrito nuevos casos⁷ y los diferentes registros demuestran una incidencia creciente, especialmente en pacientes tratados con epoetina alfa por vía subcutánea. El cuadro clínico se caracteriza por una resistencia súbita al efecto del tratamiento, con aparición de una anemia severa que no responde al aumento de dosis y con elevados y frecuentes requerimientos transfusionales, la presencia de una aplasia pura de la serie roja en el aspirado o biopsia medular, y cuyo diagnóstico se confirma con la demostración de anticuerpos neutralizantes frente a la eritropoyetina⁶.

Describimos el caso de una paciente en programa de hemodiálisis en tratamiento con epoetina alfa por vía subcutánea que presentó una eritroblastopenia pura asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes frente a eritropoyetina.

CUADRO CLÍNICO

Paciente de 42 años, sin hábitos tóxicos ni alergias medicamentosas conocidas. Entre los antecedentes patológicos destacaban insuficiencia renal crónica terminal de etiología no filiada en programa de hemodiálisis desde los 17 años de edad. Fue trasplantada de riñón de cadáver 16 años antes con éxito hasta enero de 2000 en que la paciente reinició hemodiálisis por una nefropatía crónica del injerto. Hipertensión arterial en tratamiento farmacológico. Dislipemia. Hepatopatía VHC positivo. Anemia crónica secundaria a su insuficiencia renal, iniciando tratamiento con eritropoyetina recombinante humana (epoetina alfa) en febrero de 2000, hasta alcanzar una dosis de 12.000 UI/semana, repartida en tres dosis a la semana, por vía subcutánea con buena respuesta inicial.

En noviembre de 2000 la paciente inicia anemización brusca que requirió la administración repetida de concentrados de hematíes a pesar de incrementar la dosis de eritropoyetina recombinante humana (hasta 30.000 UI/semana). Se realizaron diversas exploraciones complementarias (fibrogastroscoopia, enema opaco, pérdidas ocultas en heces) que descartaron pérdidas digestivas. La ecografía abdominal mostraba un hígado de tamaño normal y ecoestructura homogénea, vena porta permeable, de calibre normal y flujo hepatopetal, un bazo homogéneo de tamaño normal y no había ascitis.

En la bioquímica destacaba: BUN 61 mg/dl, creatinina 8,9 mg/dl, glucosa 105 mg/dl, proteínas totales 84 g/l, albumina 41 g/l, calcio 11,5 mg/dl, fósforo 4,3 mg/dl, LDH 253 U/l, haptoglobina 1.319 g/l, sideremia 188 µg/dl, transferrina 1,35 g/l, ferritina 339 mg/ml. El hemograma mostraba: hematíes

A. CASES y cols.

2,8 x 10¹²/L, hemoglobina 82 g/L, hematocrito 24%, VCM 85,3 fl, leucocitos 6,4 x 10⁹/L con fórmula normal, plaquetas 141 x 10⁹/L, reticulocitos 0,1%. Los niveles de PTHi eran de 163 pg/ml. Los niveles de aluminio eran inferiores a la sensibilidad de la técnica. Los niveles de vitamina B₁₂ eran de 528 pg/ml y los de ácido fólico de 3,1 ng/ml (normales). Los niveles circulantes de eritropoyetina fueron repetidamente indetectables (< 1 U/L).

El aspirado medular demostró una eritroblastopenia pura. La biopsia de médula ósea demostró una arquitectura medular alterada por disminución de la celularidad con aumento de la grasa, con una relación celularidad/grasa disminuida y trabéculas óseas normales. Respecto a la celularidad se demostró la presencia de precursores granulocíticos y megacariocíticos con práctica ausencia de precursores eritroides (tanto por morfología como por inmunohistoquímica), por lo que se concluyó el diagnóstico de eritroblastopenia pura. Se realizó un TAC torácico que descartó la presencia de un timoma. El estudio inmunológico reveló: anticuerpos antinucleares 1/80 con patrón homogéneo, anticuerpos antitissulares, anti-SSA, anti-SSB y anti-DNA negativos. Factor reumatoide, crioglobulinas e inmunocomplejos circulantes negativos. La determinación de inmunoglobulinas demostró un aumento de los niveles de IgG (19.900 g/L), el resto de inmunoglobulinas y el complemento eran normales. La paciente presentaba serología positiva para el virus de la hepatitis C, las serologías para virus de la hepatitis B, VIH o IgM para parvovirus B19 y citomegalovirus fueron negativas.

Ante la sospecha de la existencia de anticuerpos antieritropoyetina y dada la posibilidad teórica de utilizar darbepoetina alfa como alternativa terapéutica se enviaron muestras de suero de la paciente a un laboratorio externo donde se confirmó la presencia de anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina (medidos por radioinmunoprecipitación, ELISA o BIAcore), que neutralizaban los efectos biológicos de eritropoyetina en un bioensayo. Estos anticuerpos mostraban reacción cruzada con darbepoetina alfa *in vitro*, por lo que ya no se ensayó esta terapéutica en la paciente.

Se inició tratamiento con corticoides (1 mg/kg/día) con nula respuesta, y la paciente ha estado con requerimientos transfusionales de dos concentrados de hematíes cada dos semanas. Como complicación de las repetidas transfusiones la paciente está desarrollando una hemosiderosis (ferritina 4831 ng/ml). Posteriormente, se inició recientemente tratamiento con corticoides y gammaglobulinas con nula eficacia y la paciente está en la actualidad en lista de espera de trasplante renal urgente. La paciente reci-

bió en otro centro una dosis única de darbepoetina alfa por vía subcutánea tras el tratamiento con corticoides y gammaglobulinas, presentando una erupción cutánea en brazos y abdomen que requirió la administración de antihistamínicos.

DISCUSIÓN

La aplasia pura de la serie roja adquirida es una enfermedad hematológica rara, que se asocia típicamente con el timoma, infecciones virales (especialmente el parvovirus B19); enfermedades inmunológicas, como el lupus eritematoso o la artritis reumatoide; o neoplasias del sistema linfóide, como la leucemia linfocítica crónica⁹. Nuestra paciente presentó de forma súbita una anemia normocítica y normocrómica, con una cifra de reticulocitos muy baja y con una severa disminución de los precursores eritropoyéticos en el aspirado medular. Un estudio exhaustivo en nuestro caso descartó razonablemente las causas anteriores de eritroblastopenia y nos llevó a plantear la posibilidad de que la paciente presentara anticuerpos antieritropoyetina. Aunque en la literatura se habían descrito muy pocos casos hasta 1998²⁻⁵, y la FDA tenía muy pocos casos registrados en los EE.UU.⁸; una reciente publicación, ha descrito una serie de 21 pacientes urémicos tratados con eritropoyetina recombinante humana que desarrollaron una eritroblastopenia secundaria a la presencia de anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina⁶, a lo que posteriormente han seguido publicaciones de nuevos casos^{7,10,11}. La mayoría de los casos descritos estaban tratados con epoetina alfa y de ellos la mayoría por vía subcutánea; aunque también se han descrito muy pocos casos asociados al tratamiento con epoetina beta⁶ o la epoetina alfa utilizada en EE.UU. (con un proceso de fabricación distinto)⁸. Según un reciente informe de la Agencia Española del Medicamento del día 2 de diciembre de 2002 se habían descrito hasta esa fecha 179 casos mundiales de sospecha de aplasia pura de la serie roja en pacientes urémicos tratados con epoetina alfa, 155 de ellos confirmados mediante examen de médula ósea y se detectaron anticuerpos neutralizantes en 112 de un total de 136 casos (<http://www.msc.es/agemed/>, referencia 2002/12). Según este mismo informe, en España habían descrito unos 26 casos de sospecha, 21 confirmados mediante examen de médula ósea y en 14 se detectaron anticuerpos neutralizantes. Hasta la fecha, esta complicación sólo se ha reportado en pacientes con insuficiencia renal crónica (prediálisis, hemodiálisis o diálisis peritoneal), pero no en otros tipos de pacientes que recibieran epoetina, como los pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico. En los casos

en los que se dispone de información la eritroblastopenia ha aparecido en pacientes tratados por vía subcutánea (<http://www.msc.es/agemed/>, referencia 2002/12), sugiriendo una mayor antigenicidad de esta vía de administración¹². El tiempo medio de aparición de la eritroblastopenia a partir del inicio del tratamiento es de 10 meses (intervalo entre 1 y 92 meses), similar al tiempo de aparición en nuestra paciente.

Aunque se trata de un efecto secundario raro su pronóstico es grave, ya que contraindica todo tratamiento con otra eritropoyetina u otro factor eritropoyético, como darbepoetina alfa; y porque, a pesar de suspender el tratamiento, la mayoría de pacientes se hacen transfusión-dependientes, con los consiguientes riegos de adquirir enfermedades transmisibles por vía hemática, de hiperinmunización (que dificulta o impide el trasplante renal), o de hemosiderosis. El suero de estos pacientes neutraliza la eritropoyetina e inhibe la formación de colonias eritroides en cultivos de médula ósea normal. Los anticuerpos neutralizantes se dirigen contra la fracción proteica de la proteína y están dirigidos contra un epitopo conformacional de la molécula⁶.

La epoetina alfa es una versión recombinante de la eritropoyetina endógena con una secuencia de aminoácidos idéntica a la hormona natural, y con mínimas diferencias en la glicosilación. Aunque la causa de esta complicación es desconocida, está claramente relacionada con el tratamiento con eritropoyetina recombinante. Desde la introducción de la eritropoyetina recombinante hace 14 años, se ha analizado la presencia de anticuerpos antieritropoyetina y hasta 1998 sólo se habían descrito algunos casos aislados^{2-5,8}. La aparición de un número creciente de casos en los últimos años difícilmente puede atribuirse a una falta de diagnóstico, dado que una anemia de instauración tan rápida y tan severa, difícilmente hubiera pasado desapercibida al nefrólogo. La literatura científica sugiere que todas las proteínas exógenas tienen potencial inmunogénico, especialmente cuando son administradas por vía subcutánea¹². La explicación más plausible para esta complicación sería que una pequeña modificación durante el proceso de producción conllevara un aumento del poder antigénico de la hormona, aunque ello no ha sido demostrado. En este sentido, un estudio reciente sugiere que hasta un 67% de los pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana desarrollan anticuerpos antieritropoyetina¹³; aunque estos anticuerpos no están totalmente caracterizados, no neutralizan a la eritropoyetina, como en los casos anteriormente mencionados, y podrían ser anticuerpos de baja afinidad dirigidos contra un epitopo que está alejado de la zona de unión al receptor.

Curiosamente, nuestra paciente recibió después del tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas una única dosis de darbepoetina alfa subcutánea, presentando un rash cutáneo que requirió de la administración de antihistamínicos. Recientemente se ha publicado un caso parecido de eritroblastopenia por anticuerpos neutralizantes que presentaba así mismo una reacción cutánea en las zonas donde se había administrado previamente epoetina subcutánea cada vez que se le administraba un factor eritropoyético tanto por vía subcutánea como endovenosa y en el cual la reacción cutánea precedió al desarrollo de la eritroblastopenia¹¹.

Respecto al tratamiento, una vez diagnosticado el proceso, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con eritropoyetina recombinante y no utilizar otra eritropoyetina (epoetina beta) u otro factor eritropoyético (darbepoetina alfa), dado que estos anticuerpos presentan reacción cruzada frente a todos ellos. Tras la retirada del tratamiento se aprecia una lenta disminución del título de anticuerpos. El tratamiento inmunosupresor parece acelerar 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 recombinante⁶. El tratamiento inmunosupresor de inicio suele ser los corticoides, aunque en caso de no respuesta a este tratamiento se ha ensayado añadir ciclosporina o ciclofosfamida con resultados dispares. En dos pacientes, que previamente en diálisis no respondieron al tratamiento inmunosupresor, se consiguieron niveles normales de hemoglobina meses después del trasplante renal⁶. Por otro lado, se ha descrito un caso de fallecimiento por la terapia inmunosupresora administrada para el tratamiento de la eritroblastopenia.

La aplasia pura de la serie roja secundaria al tratamiento con eritropoyetina recombinante es una complicación rara, pero grave en pacientes urémicos. Su incidencia ha aumentado rápidamente en los últimos 4 años, especialmente asociada al tratamiento con epoetina alfa, sobre todo cuando es administrada por vía subcutánea. Por ello, recientemente la Agencia Española del Medicamento ha contraindicado la administración de epoetina alfa por vía subcutánea en pacientes con insuficiencia renal crónica, esta limitación no afecta a otros factores eritropoyéticos actualmente utilizados (epoetina beta o darbepoetina).

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Gómez JM: Anemia. En: Manual de Nefrología. Lorenzo V, Torres A, Hernández Marrero D, Ayus JC. Eds. Ediciones Hartcourt, Madrid. pp. 483-91, 2002.

A. CASES y cols.

- Prabhakar SS, Muhlfelder T: Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. *Clin Nephrol* 47: 331-5, 1997.
- Peces R, De la Torre M, Alcázar R, Urrea JM: Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia. *N Engl J Med* 335: 523-4, 1996.
- Montagnac R, Boffa GA, Schillinger F, Guillaumie J: Sensibilization à l'erythropoïétine humaine chez une hémodialisée. *Presse Med* 21: 84-5, 1992.
- 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, Wiczorek L, eds. Erythropoietin: molecular physiology and clinical applications. Marcel Dekker. New York. pp. 265-73, 1993.
- Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P: Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 346: 469-75, 2002.
- Mercadal L, Sutton L, Casadevall N, Bagnis C, Jacobs C: Immunological reaction against erythropoietin causing red-cell aplasia. *Nephrol Dial Transplant* 17: 943, 2002.
- Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR, Braun MM: Pure red-cell aplasia and recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 346: 1584-5, 2002.
- Krantz SB: Pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 291: 345-50, 1974.
- Casadevall N, Mayeux P: Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 346: 1585, 2002.
- Weber G, Gross J, Kromminga A, Loew HH, Eckardt KU: Allergic skin reaction and systemic reactions in a patient with pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies challenged with different erythropoietins. *J Am Soc Nephrol* 13: 2381-2383, 2002.
- Porter S: Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharmacol Sci* 90: 1-11, 2001.
- 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.