

# Anagrelide y Anemia

## Anagrelide and Anemia

Musso AM

*arturomusso@yahoo.com.ar*

*Fecha de recepción: 20/09/2013  
Fecha de aprobación: 30/10/2013*



ARTÍCULO ESPECIAL  
CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N° 3: 249-250  
Septiembre - Diciembre 2013

**Palabras clave:** Anagrelide, Anemia, Mielofibrosis.

**Key words:** Anagrelide, Anemia, Myelofibrosis.

Los pacientes con Trombocitemia esencial (TE) tratados con Anagrelide pueden complicarse con anemia, cuya causa no se conoce,<sup>(1)</sup> y con progresión a mielofibrosis.<sup>(2)</sup> Estudios realizados en un paciente permitieron poner en evidencia algunas alteraciones causantes de la anemia.

Varón de 65 años, que consultó por trombocitosis descubierta en preoperatorio de cataratas. Antecedente de carcinoma de próstata tres años antes, tratado con hormonas y radioterapia externa, en remisión. No presentaba visceromegalia por ecografía. En enero 2005, los estudios mostraron Hb 14,4 g/dl, Hto 42%, GB 8.000/mcl (N: 2-62%; L: 22%), plaquetas 1.150.000/mcl con dimorfismo y macroplaquetas. Eritropoyetina sérica (Epo) 7,3 mUI/ml (N: 1,6-34). Volemia (<sup>51</sup>Cr): MG y VP normales. Biopsia de MO: "Médula ósea discretamente hiper celular. Series eritroide y mieloides con maduración normoblástica. Megacariocitos grandes, con macro y anisocariosis, núcleos hiperlobulados, con contorno nuclear liso y abundante citoplasma acidófilo. Con técnica de re-

ticulina se observó una red normal o mínimamente aumentada; con técnicas tricrómicas no se observó fibrosis colágena. CD34 negativo. CD61 positivo en megacariocitos, incrementados en número". Mutaciones BCR-ABL1 y Jak2V617F negativas. Se informó al paciente que el diagnóstico era TE y se analizaron las posibles complicaciones. Se decidió comenzar tratamiento con hidroxiurea (HU) y AAS 100 mg/día. La dosis de HU varió entre 0,5-1,5 g/día, la trombocitosis tuvo grandes variaciones y la evolución no fue satisfactoria.

En junio 2008 tenía Hb 11,5 g/dl, Hto 31%, GB 3.200/mcl (N: 68%; L: 20%), plaquetas 465.000/mcl, macrocitosis y neutrófilos hiperlobulados. Suspendió HU y comenzó con Anagrelide, en dosis que variaron entre 1 y 4 mg/día. En el curso de la evolución presentó edema de tobillos, que mejoró con diuréticos, y anemia progresiva.

En julio 2009 tenía Hb 8,7 g/dl, Hto 27%, reticulocitopenia, GB 6.800/mcl (N: 1-55%; L: 24%), plaquetas 365.000/mcl, ES: 10 mm. Haptoglobina, homocisteí-

na, Epo y P<sub>50</sub> normales. Ferritina levemente aumentada. LDH 294 mU/ml (Normal ≤ 190). Se descartó pérdida de sangre y deficiencias (hierro, folato, B<sub>12</sub>). El estudio de la Volemia <sup>51</sup>Cr reveló disminución de la MG (38% < Teórico) y del VP (8% < T). La supervida globular mostró TM <sup>51</sup>Cr 22,1 días (Normal: 25-35). Prueba de Coombs directa negativa.

En septiembre 2011: Hb 8,2 g/dl, Hto 27%, reticulocitopenia. En SP se observaba anisopoiquilocitosis, dacriocitos, ocasionales mielocitos y algún eritroblasto acidófilo. En noviembre 2011, la biopsia de MO mostró: "Hiperplasia eritroide de maduración normoblástica; progenie mieoide muy aumentada. Megacariocitos en número aumentado, la mayoría con núcleo hiperromático. Marcado aumento de la trama reticulínica y delgadas fibras colágenas incipientes. Células CD34 y hierro dentro de lo normal. Mielofibrosis (MF grado 3) secundaria a Trombocitemia esencial".<sup>(3)</sup>

En diciembre 2011 se suspendió Anagrelide. A pesar de la anemia, el paciente se mantenía activo y sólo manifestaba leve disnea de esfuerzo (GF II). No tenía visceromegalia ni edemas.

En mayo 2012 tenía Hb 9,8 g/dl, Hto 31%, GB 3.400/mcl (N: 48%; L: 40%), plaquetas 365.000/mcl; y comenzó tratamiento con Interferón alfa-2b (SC) 3 MU tres veces por semana.

En septiembre 2012 tenía Hb 11,5 g/dl, Hto 36%, GB 4.600/mcl, fórmula normal, plaquetas 405.000/mcl. No se observaban elementos inmaduros en SP ni alteraciones de importancia en la morfología de los eritrocitos. La LDH era normal, al igual que las restantes pruebas bioquímicas de sangre y orina.

En agosto 2013 el paciente se mantiene estable, con buena evolución. Tiene Hb 11,7 g/dl, Hto 34%, GB 5.200/mcl, fórmula normal, plaquetas 435.000/mcl. Durante tres años y medio este paciente recibió tratamiento con Anagrelide. En ese período progresó la mielofibrosis a MF grado 3, y se observó descenso de la Hb de 11,5 g/dl a 8,2 g/dl. En los últimos meses presentaba alteraciones morfológicas en los hematíes y aislados elementos inmaduros en SP. No tenía visceromegalia ni otros signos físicos de hemopoyesis extramedular.

Los estudios demostraron que la anemia era causada por eritropoyesis inefectiva (hiperplasia eritroide y reticulocitopenia), deficiencia relativa de eritropoyetina (Hb baja y Epo normal) y supervida eritrocitaria levemente disminuida, por hemólisis extravascular

(TM <sup>51</sup>Cr acortado, LDH aumentada, haptoglobina normal).

Algunas de estas alteraciones pudieron deberse a la mielofibrosis. Sin embargo, cuando se suspendió Anagrelide mejoró la anemia, y en pocos meses la Hb volvió a 11,5 g/dl. La mejoría de los hematíes, Hb, Hto y LDH, y la desaparición de mielocitos y eritroblastos de sangre periférica, sugiere una relación causa-efecto en el desarrollo del cuadro. La recuperación luego de la suspensión de Anagrelide demuestra que el compromiso de la eritropoyesis fue transitorio y reversible.

Si bien la recuperación se inició antes que el paciente recibiera Interferón, es probable que éste haya tenido un efecto favorable en la evolución posterior.<sup>(4,5)</sup> El tratamiento con Interferón y AAS continúa sin efectos adversos, y el paciente tiene buena calidad de vida.<sup>(6)</sup>

#### Declaración de conflictos de intereses:

El autor declara no poseer conflictos de intereses

#### Bibliografía

- 1- Kornbliht LI, Vassallu PS, Heller P, Molinas FC - "Diez años de experiencia con Anagrelide en el tratamiento de la Trombocitemia esencial". Medicina (Buenos Aires) 2002; 62: 231-236.
- 2- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. - "Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia". N Engl J Med 2005; 353: 33-45.
- 3- Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. - "Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment". Leukemia 2008; 22: 437-438.
- 4- Silver RT, Vandris K, Goldman JJ - "Recombinant interferon-α may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report". Blood 2011; 117: 6669-6672.
- 5- Hasselbalch HC, Kiladjian JJ, Silver RT - "Interferon Alfa in the Treatment of Philadelphia-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms". J Clin Oncol 2011; 29: e554-e565.
- 6- Scherber R, Dueck AC, Johansson P, et al. - "The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): International Prospective Validation and Reliability Trial in 402 patients". Blood 2011; 118: 401-408.