

EFECTO DE LA HIDROXIUREA EN HEMOGLOBINA S

AURORA FELIU TORRES, SILVIA EANDI EBERLE, GABRIELA SCIUCCATI, MARIANA BONDUEL

Servicio de Hematología-Oncología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires.

Resumen Estudios preliminares han determinado las modificaciones en la clínica, el laboratorio y la toxicidad del tratamiento con hidroxiurea (HU) en pacientes con drepanocitosis y complicaciones clínicas severas. Se presenta la eficacia del tratamiento con HU en la prevención de las crisis vaso-oclusivas en un niño de 11 años de edad con drepanocitosis y manifestaciones graves. El número de crisis vaso-oclusivas, los días de internación y el número de transfusiones en el año previo al inicio del tratamiento con HU fueron comparados con los mismos parámetros a 6, 12, 24, 36 y 72 meses de tratamiento. Se observó una disminución en la frecuencia de las crisis vaso-oclusivas, las transfusiones y los días de internación durante el tratamiento con HU comparado con el período previo. Las respuestas clínica y de laboratorio obtenidas le permitieron al paciente su inserción escolar y social. Los efectos adversos fueron leves y revirtieron al suspender la HU transitoriamente. Concluimos que el tratamiento crónico con HU en pacientes con drepanocitosis y manifestaciones graves parece posible y libre de efectos tóxicos serios.

Palabras clave: hemoglobina S, hidroxiurea.

Abstract *Effect of hydroxyurea on hemoglobin S.* Previous studies have determined the laboratory alterations, clinical efficacy and toxicity profile associated with hydroxyurea (HU) therapy in patients with severe sickle cell anemia. We report the efficacy of HU treatment in the prevention of vaso-occlusive crises in an 11-year-old boy with severe sickle cell disease. The number of vaso-occlusive crises, hospital days and blood transfusions in the year before HU treatment were compared with the same parameters at 6, 12, 24, 36 and 72 months of treatment. A decrease in the frequency of vaso-occlusive crises, blood transfusions and days spent in hospital were demonstrated during the HU treatment period compared to the same period before hand. The clinical and laboratory response to HU was dramatic in this severely affected patient, allowing him a normal schooling and social life. The adverse effects observed were not serious and reversed after transient discontinuation of HU. We conclude that long-term chronic treatment with HU for seriously ill sickle cell patients appears feasible, and devoid of any major toxicity.

Key words: hemoglobin S, hydroxyurea.

En 1910, James Herrick describió la existencia de eritrocitos en hoz, falciformes o drepanocitos en la sangre de un estudiante negro con anemia. Posteriormente en 1917, Emmel demostró que la morfología de estos hematíes dependía de la tensión parcial de oxígeno, que al descender inducía la forma semilunar característica. Pauling y colaboradores en 1949 demostraron que la movilidad electroforética de la hemoglobina de los pacientes con drepanocitosis (DP) difería de la normal, y como consecuencia que su estructura básica era distinta. Ingram descubrió la naturaleza bioquímica del defecto, demostrando que el sexto aminoácido de la cadena β , ácido glutámico, se encontraba sustituido por valina. Esta va-

riante se denomina hemoglobina S ($Hb S_{\alpha_2\beta^S_2}$) y posee la propiedad singular de formar un polímero cuando se desoxigena. La drepanocitosis (DP) es un término amplio que abarca a un grupo de enfermedades caracterizadas por la presencia del gen de la Hb S, ya sea de forma homocigota (Hb SS) o combinado con otra hemoglobina anormal (Hb SC; Hb SD, Hb SE) o con β talasemia. Las características clínicas principales de la DP son la anemia hemolítica de severidad variable, los episodios agudos, dolorosos, recurrentes y el daño orgánico secundario a la oclusión de la microcirculación¹. Las crisis de dolor, llamadas crisis vaso-oclusivas (CVO), son generalmente severas, de duración variable, que a menudo afectan varias áreas en forma simultánea (extremidades, tórax, abdomen, columna). La frecuencia y severidad de las mismas varían entre los pacientes y son una medida de la gravedad de la enfermedad^{2,3}. El tratamiento actual de la DP comprende desde medidas de soporte hasta el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Nue-

Recibido: 24-V-2002

Aceptado: 31-X-2002

Dirección postal: Dra. Aurora Feliú Torres, Servicio de Hematología-Oncología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina
FAX: (54-11)4308-5325 e-mail: afeliu@garrahan.gov.ar

vas estrategias terapéuticas se han desarrollado sobre la base del conocimiento actual de la patogénesis de la DP, las que incluyen la inhibición química de la polimerización de la Hb S, la reducción de la concentración intracelular de la Hb S y la estimulación de la producción de la hemoglobina fetal (Hb F)²⁻⁵.

Carache y col. demostraron que la hidroxurea (HU) es capaz de inducir la producción de Hb F y de mejorar el curso clínico en pacientes con DP con 3 o más CVO por año⁶.

En el presente trabajo se evaluaron la eficacia y la toxicidad del tratamiento con HU en un niño con Hb S homocigota y manifestaciones clínicas severas.

Caso clínico

Varón de 11 años de edad, hijo de una pareja no consanguínea, descendiente de marroquíes y españoles, con diagnóstico de Hb S homocigota efectuado a los 3 años de edad, con 6 crisis de dolor en el año previo a su admisión. A su ingreso se constató regular estado general; hepatomegalia; tronco corto secundario a colapso vertebral; hepatitis C; sobrecarga de hierro y aloanticuerpo anti Cartwright^a (Yt^a). El diagnóstico de Hb S homocigota se confirmó por métodos convencionales⁷⁻⁹. Antes del inicio del tratamiento se obtuvo el consentimiento informado escrito debido a los posibles efectos tóxicos y carcinogénicos de la HU. La evaluación inicial incluyó: el registro del número y el tipo de crisis, la duración de las mismas y el tratamiento analgésico empleado, los días de internación, el número de transfusiones en el año previo al inicio del tratamiento y el examen físico. Se realizaron los siguientes estudios de laboratorio: hemograma, recuento de reticulocitos⁷, electroforesis de Hb en acetato de celulosa buffer TEB, pH 8.4 - 8.9⁷, cuantificación de Hb S⁸ A₂⁸ y F⁹, dosaje de ferritina sérica, transaminasas

glutámico oxalacética (TGO) y glutámico pirúvica (TGP), urea y creatinina. La dosis inicial de HU fue 15 mg/kg/día y se incrementó 5 mg/kg/día cada dos meses hasta alcanzar 30 mg/kg o la dosis máxima tolerada. Se definió dosis máxima tolerada a la dosis 2.5 mg/kg/día por debajo de la cual ocurren toxicidades. La toxicidad de la HU se definió: a) hematológica: número absoluto de neutrófilos (NAN) <2.0 x 10⁹/L; número absoluto de reticulocitos y plaquetas <80 x 10⁹/L; descenso de la Hb 20% con respecto al valor basal o del control previo; b) renal: creatinina de 1mg/dl o el incremento del 50% del valor previo; c) hepática: incremento de TGO y/o TGP 2 veces el límite superior normal¹⁰. Se indicó desferoxamina 50 mg/kg/día por vía subcutánea, 5 días de la semana como tratamiento de la sobrecarga de hierro. El paciente recibió ácido fólico 1 mg/día y penicilina 250 000 Unidades cada 12 hs. El hemograma y el examen físico se realizaron cada 15 días para controlar la evolución clínica, la mielotoxicidad y los efectos adversos. Cada 2 meses se realizaron la electroforesis y la cuantificación de hemoglobinas y el control de las funciones hepática y renal. A los 17 meses de tratamiento, el paciente presentó hipertermia, adenopatías en la región cervical izquierda, anemia y neutropenia. La HU se suspendió hasta la recuperación completa, hematológica y clínica, reiniciándose con una dosis 2.5 mg/kg/día menor a la previa. La biopsia de una de las adenopatías demostró linfadenitis inespecífica. Tanto los cultivos como las serologías fueron negativos. La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos.

Discusión

La sustitución de adenina por timina en el codón 6 del gen de la globina β ocasiona el reemplazo del ácido glutámico por valina en dicha cadena, dando origen a la Hb S, menos soluble y con capacidad de polimerizarse cuando se desoxigena. El cuadro clínico de la DP se caracteriza por la asociación de anemia hemolítica cróni-

TABLA 1. Parámetros clínicos y de laboratorio durante el tratamiento con hidroxurea (HU)

	Basal	Meses					
		6	12	17	24	36	72
Hb g/dl	7.5	7.9	8.8	6.4	9.6	9.7	10.5
VCM fl	110.9	122.6	130.2	125.6	124.5	127.7	124.8
Reticulocitos x 10 ⁹ /l	552	386	-	-	285	95.8	237
Leucocitos x 10 ⁹ /l	10.9	5.9	6.2	2.3	5.0	5.5	6.4
NAN x 10 ⁹ /l	5.01	2.18	2.85	1.15	2.95	2.97	3.7
Hb F %	6.2	11	11	-	40	38	38
Hb S %	91	86	85.8	-	58	60.1	69
Nº de crisis de dolor	6	1	2	-	1	0	1
Días de internación	89	0	0	25	0	0	0
Número de transfusiones	6	0	0	1	0	0	0
Ferritina ng / ml	1588	944.2	524.9	-	-	-	463
Hierro hepático mg/g tejido seco	11.54	-	3.3	-	-	-	-
Toxicidad:							
-Mielotoxicidad	0	0	0	1	0	0	0
-Hepática / renal	0	0	0	0	0	0	0
Reacciones adversas	--	--	--	--	HC*	--	--
Peso	30	32.7	33.6	37.3	37.7	45.1	53
HU mg/kg/día	15	25	29.76	32.10	30.31	28.75	23

*HC: hiperpigmentación cutánea

ca, CVO recurrentes y dolorosas y daño orgánico secundario a la oclusión de la microcirculación. La fisiopatología de la oclusión vascular es compleja y requeriría de la interrelación y adhesión de múltiples elementos celulares y de la secreción de varias citoquinas inflamatorias y hematopoyéticas. El paso inicial involucraría la activación del endotelio secundaria a la generación de radicales oxígeno, la adhesión de drepanocitos o la acción de citoquinas inflamatorias. Posteriormente, la adhesión de los leucocitos al endotelio activado alteraría las características del flujo en la microcirculación favoreciendo la interacción entre los drepanocitos y los leucocitos. Estos procesos culminarían en la oclusión transitoria o prolongada por dichos agregados celulares¹. El papel importante de los leucocitos en este proceso ha sido sugerido por estudios clínicos, constatándose la asociación entre la leucocitosis y el aumento de la mortalidad y de los accidentes cerebro-vasculares silentes en pacientes con DP^{1,4}. Así, la leucocitosis y el aumento de la adhesión leucocitaria luego de la administración de factores estimulantes de colonias mieloides precipitaría la aparición de CVO severas, contraindicando el uso de dichos factores en estos pacientes¹. El análisis de la historia natural de la DP ha permitido reconocer que niveles elevados de Hb F se asocian con una evolución clínica más favorable. La presencia de moléculas de Hb F entre las de Hb S reduce las posibilidades de contacto de estas últimas, la polimerización, el número de células densas y la hemólisis. La reactivación de la síntesis de cadenas α es una forma apropiada de mejorar la severidad clínica de la DP³. Cuando la transición de la síntesis de Hb F a Hb A se completó, una población de progenitores eritroides, que mantiene el programa para la síntesis de HbF, permanece en estado latente. Bajo la acción de ciertas drogas, estos progenitores pueden ser reclutados. La 5-azacitidina fue la primer droga utilizada en pacientes con DP para aumentar la concentración de HbF. Si bien los resultados fueron alentadores, la toxicidad a corto y largo plazo impidieron el uso masivo de la droga⁵.

La administración de butirato y sus análogos, otro fármaco evaluado en pacientes con trastornos de la β globina, resultó en un incremento en la síntesis de cadenas α pero el aumento en la concentración de hemoglobina y de Hb F no fue sostenido. La toxicidad resultante de la administración a largo plazo del butirato provocaría la pérdida de respuesta a nivel de la Hb F⁵.

La HU al inhibir a la ribonucleótido reductasa, provoca mielotoxicidad. Esto ocasiona tanto la estimulación de los precursores eritroides, que mantienen la capacidad de síntesis de cadenas α como la caída del número elevado de leucocitos y neutrófilos, los cuales constituyen un factor predictivo independiente de mal pronóstico en pacientes con DP^{4,5}. La HU reduce la expresión de la molécula de adhesión endotelial VCAM-1, dificultando así la unión del eritrocito al endotelio y ocasiona la

liberación sistémica de óxido nítrico favoreciendo la perfusión sanguínea. Así, la interrupción temprana del proceso vaso-oclusivo podría prevenir o demorar el daño tisular, responsable de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con DP. El efecto beneficioso de la HU ha sido probado en estudios controlados en adultos y niños y la administración crónica de la droga sería posible, efectiva y sin toxicidades graves. Las respuestas clínica y de laboratorio, obtenidas en el paciente, fueron similares a las reportadas por otros autores^{4,10-14}. La HU disminuyó el número de crisis de dolor, el número de días de internación y favoreció la recuperación ponderal. La mejoría del paciente le permitió su reinserción escolar y social. Los efectos adversos fueron leves obteniéndose una recuperación completa al suspender la HU transitoriamente y ajustar la dosis. La HU sería una alternativa terapéutica posible en pacientes pediátricos con DP grave.

Bibliografía

1. Frenette PS. Sick cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 101-6
2. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1021-31
3. Steinberg MH, Griffin PR. Pathophysiology of sickle cell disease: role of cellular and genetic modifiers. *Semin Hematol* 2001; 38: 299-306
4. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 762-9
5. Atweh GF and Loukopulos D. Pharmacological induction of fetal hemoglobin in sickle cell disease and β -thalassemia. *Seminars in Hematology*, 2001; 38: 367-73
6. Charache S, Terrin ML, Moore RD. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317-22
7. Bain BJ. Basic haematological techniques. In: Dacie JV, Lewis SM (eds). *Practical Haematology*. 9th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001, p 27-30.
8. Brozovi'c M, Henthorn J. Investigation of abnormal haemoglobins and thalassaemia. In: Dacie JV, Lewis SM (eds). *Practical Haematology*. 9th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001, p 231-267.
9. Chudwin, DS and Rucknagel, DL. Immunological quantification of hemoglobins F and A2. *Clinical Chimica Acta* 1974; 50: 413.
10. Kinney T, Helms RW, O' Branski E. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Blood* 1999; 94: 1550-4
11. Koren A, Segal-Kupershmit D, Zalman L. Effect of hydroxyurea in sickle cell anemia: a clinical trial in children and teenagers with severe sickle cell anemia and sickle cell β -thalassemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 1999; 16: 221-32
12. Scott JP, Hillery CA, Brown ER. Hydroxyurea therapy in children severely affected with sickle cell disease. *J Pediatr* 1996; 128: 820
13. Voskaridou E, Kalotychoy V, Loukopoulos D. Clinical and laboratory effects of long-term administration of hydroxyurea to patients with sickle-cell / β thalassaemia. *Br J Haematol*, 1995; 89: 479-84
14. Ferster A, Tahriri P, Vermeylen C. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease *Blood* 2001; 97: 3628-32.