

## Tratamiento de la mielofibrosis idiopática crónica con bajas dosis de talidomida. Comunicación de 2 casos

### Treatment of chronic idiopathic myelofibrosis with thalidomide low doses. Report of 2 cases

**Dr. Onel M. Ávila Cabrera<sup>I</sup>; Dr. Edgardo Espinosa Martínez<sup>I</sup>; Dr. Carlos Hernández Padrón<sup>I</sup>; Dra. Lisset Izquierdo Cano<sup>I</sup>; Dr. Luis G. Ramón Rodríguez<sup>I</sup>; Dr. Edgardo Espinosa Estrada<sup>I</sup>**

<sup>I</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La mielofibrosis idiopática crónica (MIC), también conocida como metaplasia mieloide agnogénica, mielofibrosis primaria, mioesclerosis con metaplasia mieloide, y mielofibrosis idiopática, se caracteriza por esplenomegalia, hematopoyesis extramedular, anemia progresiva, reacción leucoeritroblástica, hematíes en lágrimas en sangre periférica y fibrosis en médula ósea. Se han obtenido beneficios modestos con las terapias para la anemia (eritropoyetina y andrógenos) o la esplenomegalia (hidroxiurea, interferón-alfa). Ninguno de estos regímenes confiere un beneficio de supervivencia o cambio demostrable en la fibrosis intramedular. La ausencia de tratamiento eficaz para la enfermedad ha llevado al estudio de sus mecanismos patogénicos y el uso de nuevas alternativas terapéuticas. Se describen 2 pacientes con diagnóstico de MIC de 9 y 5 años de evolución que debido a los altos requerimientos transfusionales y la gran esplenomegalia, se les administró tratamiento con talidomida y prednisona. El tratamiento combinado logró aumento de las cifras de hemoglobina y de los conteos de plaquetas y una reducción y eliminación de los requerimientos transfusionales.

*Palabras clave:* mielofibrosis idiopática crónica, talidomida, prednisona.

---

#### ABSTRACT

Chronic idiopathic myelofibrosis (CIM) also known as agnogenic myeloid metaplasia, primary myelofibrosis with myeloid metaplasia and idiopathic myelofibrosis is characterized by splenomegalia, extramedullary hematopoiesis, progressive anemia, leukoerythroblastosis reaction, tears white cells in peripheral blood and bone marrow fibrosis. There have been modest benefits with anemia therapies (erythropoietin and androgens) or the splenomegalia (hydroxyurea, alpha-interferon). Neither of these regimes confers survival benefit or a demonstrable change in extramedullary fibrosis. The lack of an effectiveness treatment for this disease has leads us to study its pathogenic mechanisms and the use of new therapeutical alternatives. Two cases are described diagnosed with CIM with a course of 9 and 5 years and due to the high transfusion requirements and a significant splenomegalia it was necessary to administer a treatment with thalidomide and prednisone. Combination treatment achieved an increase in hemoglobin figures and of platelet counts and a decrease and elimination of transfusion requirements.

*Key words:* Chronic idiopathic myelofibrosis, thalidomide, prednisone.

---

## INTRODUCCIÓN

La mielofibrosis idiopática crónica (MIC) se clasifica como una enfermedad mieloproliferativa crónica. El mecanismo patogénico primario es un desorden clonal de la célula madre hematopoyética que provoca una eritropoyesis ineficaz, aumento de los granulocitos inmaduros, hiperplasia y displasia megacariocítica. La mieloproliferación clonal se acompaña de mielofibrosis reactiva (fibrosis de la médula ósea y hematopoyesis extramedular en el bazo). El diagnóstico se sospecha cuando se observan en la lámina periférica hematíes en lágrimas y precursores mieloides con reacción leucoeritroblástica.<sup>1</sup> En propuestas recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el diagnóstico de la enfermedad se realiza con la presencia de los 3 criterios mayores y 2 de los menores que se describen a continuación.<sup>2</sup>

### **Criterios mayores:**

1. Presencia de hiperplasia megacariocítica dismórfica, acompañada generalmente de fibrosis reticulínica, colágena o ambas. Los cambios megacariocíticos se asocian con un aumento de la celularidad en la médula ósea caracterizada por una proliferación del sistema granulopoyético y en ocasiones, con una depresión del sistema eritropoyético (fase celular o prefibrótica).
2. Ausencia de criterios (OMS) de policitemia vera, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico o de otra neoplasia mieloide.
3. Presencia del JAK2617V-F o de otro marcador clonal (por ejemplo: MPL515W-L/K); o ausencia de marcador clonal sin evidencias de fibrosis en la médula ósea debido a alguna enfermedad inflamatoria o neoplásica.

### **Criterios menores:**

1. Leucoeritroblastosis.
2. Niveles elevados de LDH.
3. Anemia.
4. Esplenomegalia palpable.

Las terapias potencialmente curativas, como el trasplante de médula ósea, se reservan para una minoría de pacientes<sup>3</sup> y el tratamiento convencional generalmente consiste en terapias para la citorreducción tumoral, sobre todo en el bazo.<sup>4</sup> El alto grado tumoral que se observa en la mayoría de los pacientes con MIC es debido a la neoangiogénesis, que es un factor independiente para el pronóstico de la enfermedad.<sup>5</sup> Estas consideraciones incitaron a investigar la efectividad de la talidomida como inhibidor angiogénico en el tratamiento de esta enfermedad.<sup>6</sup> En este trabajo comunicamos el uso de la talidomida en 2 pacientes con MIC que tenían una gran esplenomegalia y requerimientos transfusionales frecuentes.

## **DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS**

### **Caso 1**

Paciente masculino de 55 años con diagnóstico de MIC hace 9 años, que llevó tratamiento con interferón alfa recombinante (3 millones de UI 3 veces por semana), prednisona (40 mg/día) y colchicina (2 tabletas/día) por 7 años. Durante este tiempo fue necesario administrar radioterapia en 2 ocasiones por esplenomegalia gigante, anemia y leucopenia. Posteriormente, fueron aumentando los requerimientos transfusionales a transfusiones semanales. En esta fase presentaba leucopenia ligera, hepatomegalia de 18 cm y esplenomegalia gigante, por lo que se decidió comenzar tratamiento con talidomida en dosis de 100 mg/día y se mantuvo la prednisona en 20 mg/día. Después del tratamiento se transfundió en 8 ocasiones con una última transfusión hace 1 año. Actualmente presenta cifras de hemoglobina que oscilan entre 100 y 120 g/L, leucocitos y plaquetas normales, hepatomegalia de 8 cm y esplenomegalia de 14 cm, sin requerimientos transfusionales.

### **Caso 2**

Paciente femenina de 80 años con diagnóstico de MIC durante 5 años, llevó tratamiento primero con interferón alfa recombinante (3 millones de UI 3 veces por semana), prednisona (30 mg/día) y colchicina (2 tabletas/día), que se suspendió al año por intolerancia al interferón y comenzó esquema secuencial con myleran (2 mg/día), hidroxiurea (500 mg/día) y 6-mercaptopurina (100 mg/día), 21 días cada una. Recibió radioterapia esplénica en 2 ocasiones por esplenomegalia gigante, dolorosa y hepatomegalia de 6 cm. A los 3 años del diagnóstico comenzó con requerimientos transfusionales que fueron cada vez más frecuentes hasta ser semanales. La esplenomegalia volvió a hacerse gigante, por lo que se decidió comenzar tratamiento con talidomida 100 mg/día y prednisona 20 mg/día. Con

posterioridad a este tratamiento se transfundió en 5 ocasiones con una última transfusión en abril del año 2007. Las cifras de hemoglobina se mantuvieron entre 90 y 100 g/L, leucocitos entre  $14-19 \times 10^9/L$  y plaquetas normales. La esplenomegalia se redujo a 10 cm y la hepatomegalia a 4 cm. Falleció en febrero de 2008 por sepsis respiratoria.

## COMENTARIOS

La talidomida como inhibidor angiogénico, se utiliza en varias neoplasias y enfermedades inflamatorias. Su actividad clínica en la MIC ha sido informada en otros ensayos clínicos,<sup>4</sup> y hay estudios que plantean que mejora la anemia, disminuye la trombocitopenia y la esplenomegalia.<sup>7-9</sup> No obstante, la mayoría de los pacientes tratados con dosis normales (200-800 mg/día) presentaron efectos adversos que requerían disminuir la dosis al 50 % a los 3 meses de tratamiento.<sup>7</sup> Un estudio informó que el mecanismo de acción de la talidomida con prednisona en la MIC todavía permanece incierto, pero no parece involucrar una acción directa en la fibrosis intramedular, angiogénesis o hematopoyesis extramedular, pero que la combinación de bajas dosis de talidomida y prednisona aumentan la tolerancia de la droga y su eficacia clínica.<sup>4,10</sup> Otros estudios plantean que el uso de la talidomida en dosis de 200-400 mg/día no demostró eficacia para el tratamiento de la anemia en los pacientes con MIC.<sup>6</sup>

En los casos informados en este trabajo se observó buena tolerancia al tratamiento sin manifestaciones de los efectos adversos atribuibles a la talidomida. Con la terapia combinada de talidomida y prednisona utilizada se logró aumentar las cifras de hemoglobina y el conteo de plaquetas en ambos casos, lo que permitió disminuir y eliminar los requerimientos transfusionales. Estos resultados sugieren que la aplicación de esta terapia constituye una alternativa en el tratamiento de la MIC, por lo que se deberán proyectar estudios en un número mayor casos para evaluar su eficacia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ayalew Tefferi MD. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Medical Progress* 2006;342(17):1255-65.
2. Ayalew Tefferi MD, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110(4):1092-7.
3. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, Cervantes F, Runde V, et al. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: A European Group for Blood and Marrow Transplantation, Societe Francaise de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center Collaborative Study. *Blood* 1999;93(9):2831-8.
4. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, Viarengo G, Gentili S, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: A phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22(3):425-31.

5. Arora B, Ho CL, Hoyer JD, Mesa RA, Tefferi A. Bone marrow angiogenesis and its clinical correlates in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Haematologica* 2004;89(12):1454-8.
6. Abgrall JF, Guibaud I, Bastie J-N, Flesch M, Rossi J-F, et al. Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: A prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Haematologica* 2006;91(8):1027-32.
7. Barosi G, Elliott M, Canepa L, Filippo B, Pier Paolo P, et al. Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia: A pooled-analysis of individual patient data from 5 studies. *Leuk Lymphoma* 2002;43(12):2301-7.
8. Barosi G, Grossi A, Comotti B, Musto P, Gamba G, et al. Safety and efficacy of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2001;114(1):78-83.
9. Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, Cortes JE, Verstovsek S, et al. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer* 2006;106(9):1974-84.
10. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliot M, et al. A phase II trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003;101(7):2534-41.

Recibido: 28 de enero de 2010.

Aprobado: 2 de febrero de 2010.

Dr. *Onel M. Ávila Cabrera*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. Ciudad de La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 643 8268, Fax (537) 644 2334. e-mail: [ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu) Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>