

Terapêutica com eritropoietina na síndrome mielodisplásica

Erythropoietin treatment in patients with myelodysplastic syndrome

Nuno Bernardino Vieira*, Luísa Arez**

Resumo

Introdução: A anemia é frequentemente diagnosticada em doentes com síndrome mielodisplásica (SMD) que, por norma, se tornam dependentes de suporte transfusional. A eficácia da terapêutica com Eritropoietina (EPO) na SMD é controversa, sendo questionável a relação custo/benefício.

Objectivo: Avaliar retrospectivamente a resposta à EPO em doentes diagnosticados com SMD seguidos na Consulta de Hemato-oncologia.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo onde foram incluídos todos os doentes seguidos nos últimos 5 anos na Consulta de Hemato-oncologia com o diagnóstico de SMD e tratados com EPO. Analisaram-se parâmetros demográficos, clínicos e tratamento efectuado.

Resultados: Cumpriram os critérios de inclusão cinco doentes, quatro do sexo masculino. Idade média de diagnóstico 73,4 anos. Em quatro dos cinco doentes a forma de apresentação foi anemia sintomática. A Hb média pré-tratamento foi de 9 g/dl. Três dos cinco doentes responderam ao tratamento com uma subida média de 3,1 g/dl após 1 mês de tratamento com α -EPO, por via subcutânea na dose de 40.000 UI/semana. Dentro dos respondedores não se verificaram complicações nem houve necessidade de suporte transfusional, ao contrário dos restantes, que são periodicamente transfundidos.

Conclusões: A EPO é uma arma terapêutica a ter em conta na complicada abordagem da SMD. Na nossa amostra, três dos cinco doentes responderam favoravelmente ao tratamento e sem complicações. Os respondedores não mais necessitaram de suporte transfusional.

Palavras chave: Anemia, Síndrome Mielodisplásica, Eritropoietina, Suporte transfusional.

Abstract

Introduction: Anaemia is frequently diagnosed in patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS) and generally becomes blood transfusion dependent. The efficacy of treatment with erythropoietic proteins (EPO) in MDS is controversial and the cost/benefit relationship is being questioned

Objective: To evaluate retrospectively the response to EPO in patients diagnosed with MDS, followed in our Haemato-oncology outpatient department.

Method: A retrospective study of all patients, followed over the last 5 years in the Haemato-oncology outpatient department, diagnosed with MDS and treated with EPO, were included. We analyzed demographic parameters, clinical data and treatment.

Results: 5 patients fulfilled the inclusion criteria, four of whom were males. The average diagnostic age was 73.4 years. In 80% of cases the patients presented with symptomatic anaemia. The average Hb. pre-treatment was 9 g/dl. 60% of the patients responded to the treatment with an average increase of 3.1 g/dl after 1 month of subcutaneous α -EPO 40.000 UI / weekly. In the responders group there were no treatment complications and none needed blood transfusion.

Conclusions: EPO is a therapeutic option in the complicated approach to MDS. In our patients 60% responded successfully to the treatment without complications. Responders did not require blood transfusion.

Key words: Anaemia, Myelodysplastic Syndrome, Erythropoietic proteins, Blood transfusions.

*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

Consulta de Hemato-oncologia, Serviço de Medicina do Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio, Portimão

Recebido para publicação a 29.12.05

Aceite para publicação a 01.08.06

Introdução

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) engloba um grupo heterogéneo de alterações malignas das células estaminais que se caracterizam por uma hemato-poiese ineficaz e pela presença de dismorfias ao nível dos precursores hematopoiéticos na medula óssea.

Trata-se de uma condição pré-leucémica com um risco variável de transformação em leucémia aguda.¹ Quanto à etiologia, esta situação pode ser idiopática ou surgir secundariamente a diversos factores, nomeadamente a exposição a quimioterapia potencialmente mutagénica.²

Clínicamente, a SMD manifesta-se pela presença de uma ou mais citopenias no sangue periférico, que são o resultado da hematopoiese ineficaz, sendo a anemia sintomática a forma mais frequente de apresentação.³ O diagnóstico é confirmado pela observação de displasias celulares em uma ou mais linhagens hematopoiéticas no estudo histológico da medula óssea,⁴ excluindo-se a presença de outras situações que possam justificar essas alterações citológicas, nomeadamente os défices de vitamina B12 e de ácido fólico.⁵

A abordagem terapêutica destes doentes é complexa, pois a oferta de armas terapêuticas eficazes e curativas é escassa e reserva-se apenas a um pequeno grupo de doentes. Segundo o *National Comprehensive Cancer Network*, a abordagem escolhida depende de três factores: idade, *performance status* e *score* do International Prognostic Scoring System (IPSS).⁶ Apenas os doentes com menos de 60 anos, bom *performance status* e IPSS $\geq 1,5$ terão indicação para o chamado tratamento de alta intensidade onde se inclui quimioterapia intensiva e o transplante de células hematopoiéticas. Os restantes serão submetidos essencialmente a tratamento de suporte,⁷ onde a abordagem da anemia sintomática, que geralmente domina o quadro clínico, desempenha um papel central. As múltiplas transfusões de concentrados de eritrócitos, com as diversas complicações que lhe estão associadas, tornam-se uma “rotina” para estes doentes, que se tornam frequentemente dependentes de suporte transfusional a longo-prazo.⁸

Nos doentes com síndrome mielodisplásica, os níveis séricos de Eritropoietina (EPO) aumentam proporcionalmente ao grau de anemia. No entanto, evidenciou-se que este aumento é subótimo em relação ao esperado.⁹ Em função deste achado surgiu a possibilidade de utilizar EPO humana recombinante (EPOhr) com o objectivo de corrigir a anemia hipoproliferativa, tornando-se assim numa alternativa ao suporte transfusional nestes doentes.¹⁰ No entanto, hoje em dia a eficácia da terapêutica com EPOhr na SMD ainda é controversa, sendo muito questionável a sua relação custo-benefício, muito em virtude do

seu elevado custo e dos resultados iniciais obtidos não muito favoráveis.¹¹

No presente estudo propusemo-nos a avaliar retrospectivamente a resposta ao tratamento com EPOhr em doentes apresentando anemia e seguidos na consulta de Hemato-oncologia do Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio (CHBA) com o diagnóstico de SMD.

Material e métodos

Estudo retrospectivo onde se incluíram todos os doentes seguidos nos últimos 5 anos na Consulta de Hemato-oncologia efectuada pelos autores no CHBA com o diagnóstico de SMD, cujo diagnóstico resultou dos achados anatomo-patológicos (mielograma e/ou biopsia medular óssea) após exclusão de outras causas de anemia. Destes, seleccionaram-se aqueles que, por apresentarem em alguma fase da evolução da sua doença anemia sintomática, foram tratados com EPOhr.

Analysaram-se parâmetros demográficos (sexo e idade de diagnóstico) e parâmetros clínicos: forma de apresentação, classificação segundo o sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde¹² e níveis de Hemoglobina (Hb) pré-tratamento. Não se efectuou o doseamento de EPO sérica previamente ao início do tratamento porque este exame não se encontra disponível no nosso hospital, não sendo o resultado facultado em tempo útil para a decisão terapêutica.

Analysaram-se também parâmetros terapêuticos: esquema terapêutico de administração de EPOhr utilizado, resposta ao fim de 4 semanas de tratamento, bem como as necessidades transfusionais e complicações registadas durante esse período. Classifica-se como respondedor o doente que apresentar uma subida dos níveis de Hb superior a 1 g/dl após 4 semanas de tratamento.¹³

Resultados

Cumpriram os critérios de inclusão 5 doentes, 4 deles do sexo masculino. A idade média na altura do diagnóstico foi de 73,4 anos (*Quadro I*). Em 4 dos casos a forma de apresentação foi anemia sintomática. O outro caso apresentou-se por pancitopenia assintomática diagnosticada em avaliação analítica de rotina.

Registaram-se 2 casos de Anemia Refractária (AR), 1 de AR com Sideroblastos em Anel (ARSA), 1 de Citopenia Refractária com Sideroblastos em Anel (CRSA)

QUADRO I

Doentes que cumpriram os critérios de inclusão no estudo

Doente	Sexo	Idade Diag	Classificação (12)	Hb pré-EPO
1	Masc	77	AREB-2	10,4 g/dl
2	Fem	78	AR	10,3 g/dl
3	Masc	83	ARSA	10,7 g/dl
4	Masc	66	AR	6,9 g/dl
5	Masc	63	CRDMc/SA	6,9 g/dl

e 1 de AR com excesso de blastos tipo 2 (AREB-2).

A Hb pré-tratamento média foi de 9,0 g/dl. Dos 5 doentes, 3 (2 AR e 1 AREB-2) responderam ao tratamento (*Quadro II*) com uma subida média de 3,1 g/dl após 4 semanas de tratamento com α -EPO, por via subcutânea na dose de 40.000 UI / semana. Os não respondedores foram ainda submetidos a um período de 4 semanas de tratamento com α -EPO, na dose de 60.000 UI / semana e, posteriormente, novas 4 semanas com Darbopoietina 150 μ g/semana dos quais também não resultaram respostas favoráveis.

Dentro dos respondedores não se verificaram complicações nem houve necessidade de suporte transfusional durante o tratamento. Após o período inicial de 4 semanas, estes doentes mantiveram-se em tratamento com α -EPO, por via subcutânea na dose de 40.000 UI, com uma frequência que foi titulada de modo a manter níveis de Hb de cerca de 12 g/dl.

Uma vez que não responderam ao tratamento, os dois doentes restantes mantiveram-se dependentes de suporte transfusional a longo-prazo, pelo que são

QUADRO II

Resposta ao Tratamento com EPO nos doentes do estudo

Doente	Hb pré-EPO	Tratamento	Hb pós-EPO	Resposta*	Transfusões
1	10,4 g/dl	I	13 g/dl	Sim [§]	Não
2	10,3 g/dl	I	13,5 g/dl	Sim [#]	Não
3	10,7 g/dl	I + II + III	8,5 g/dl	Não	Múltiplas
4	6,9 g/dl	I	10,5 g/dl	Sim [§]	Não
5	6,9 g/dl	I + II + III	6,5 g/dl	Não	Múltiplas

Legenda: Tratamento I: α -EPO 40.000 UI /semana; II: α -EPO 60.000 UI /semana; III: Darbopoietina 150 μ g/semana.

*Considera-se resposta quando presente subida de Hb > 1g/dl após 4 semanas de tratamento.13

[§]Atualmente a fazer α -EPO 40000 UI /mensal com níveis de Hb de cerca de 12g/dl.

[#]Atualmente em remissão sem necessidade de EPO com níveis de Hb de cerca de 13 g/dl.

periodicamente submetidos a transfusões de concentrados de eritrócitos.

Discussão

A amostra de doentes incluídos no estudo não corresponde provavelmente ao total de doentes diagnosticados com SMD na área de referência do nosso centro hospitalar, pois, para além da consulta de Hemato-oncologia efectuada pelos autores, os doentes podem ser referenciados para a consulta de Hematologia do CHBA ou, inclusive, para outros centros, nomeadamente o Instituto Português de Oncologia de Lisboa. Tendo em conta a incidência anual de SMD (cerca de 5 / 100.000 habitantes), seria de esperar um total de cerca de 30 doentes com SMD na região do barlavento Algarvio.

A amostra incluída neste estudo ilustra o que seria de esperar numa população de doentes com SMD. Um grupo de doentes idosos à altura do diagnóstico (idade média de 73,4 anos), com predomínio do sexo masculino (80%) e cuja manifestação inicial do quadro clínico foi, na maioria dos casos, a anemia sintomática (*Quadro I*).

A abordagem terapêutica destes doentes é um verdadeiro desafio, uma vez que a oferta de opções terapêuticas eficazes é escassa. Pelos factores atrás apontados, a grande maioria dos doentes tem apenas indicação para tratamento de suporte, no qual a abordagem da anemia sintomática tem um papel fundamental.⁷

A utilização da EPOhr nestes doentes surgiu como uma alternativa ao suporte transfusional a longo prazo, na tentativa de, por um lado, poupá-los às complicações das transfusões de concentrados eritrocitários e, por outro lado, com o intuito de poupar este precioso recurso. No entanto, os resultados publicados até à data não são muito favoráveis, obtendo-se uma taxa de resposta que varia entre os 20 e os 45%,^{11,14,15} o que tem levantado muitas questões quanto à relação custo-benefício desta terapêutica.

No nosso estudo, 3 dos 5 doentes responderam ao tratamento com EPO, o que corresponde a

uma taxa de resposta de 60% (*Quadro II*). Embora superior à dos estudos previamente publicados,^{11,14,15} a reduzida dimensão da nossa amostra não permite tirar conclusões, sendo portanto do interesse a ampliação da amostragem no futuro.

O esquema utilizado em todos os respondedores foi α -EPO, por via subcutânea, na dose de 40.000 UI / semana inicialmente, sendo depois a frequência de administração titulada em cada doente de modo a manter níveis de Hb de cerca de 12 g/dl, de acordo com o que está recomendado pela ASCO (American Society of Clinical Oncology) e pela ASH (American Society of Hematology).¹³ Segundo as recomendações da ASCO e da ASH para a utilização de EPO em doentes com neoplasias hematológicas, se a resposta não for favorável (subida superior a 1g/dl de Hb) ao fim de 4 semanas de tratamento, este deve ser prolongado por mais 4 semanas aumentando a dose de EPO utilizada. Se ao fim deste período continuarmos a não ter resposta, a terapêutica deve ser suspensa definitivamente,¹³ estratégia que adoptámos nos nossos doentes não respondedores. Embora ainda não existam recomendações para tal, uma possível opção a ter em conta no futuro no grupo dos não respondedores poderá ser a associação de EPO com o Factor Estimulante de Colónias Granulocitário (G-CSF), pois existem estudos publicados onde se atingiram taxas de resposta de 60%,^{16,17}

A resposta à EPO foi independente do nível de hemoglobina inicial. Segundo o estudo de Terpos et al,¹⁵ os subgrupos de doentes onde se obtêm melhores taxas de resposta são os com AR, “bom” cariótipo (Cariótipo sem alterações, -Y, del5q e del20q) e com níveis séricos de EPO < 150 mU/ml.

Entre os doentes respondedores, a EPO afirmou-se como uma verdadeira alternativa ao suporte transfusional com bons resultados, uma vez que estes doentes após iniciarem EPO não mais necessitaram de transfusões de concentrados eritrocitários. Além disso, nestes doentes não se registaram quaisquer complicações relevantes secundárias à utilização crónica de EPO. Pelo contrário, os dois doentes não respondedores mantiveram-se dependentes de suporte transfusional, necessitando periodicamente de múltiplas transfusões de concentrados eritrocitários para manterem níveis de Hb aceitáveis.

Como conclusão final podemos afirmar que a EPO é uma importante arma terapêutica a ter em conta na complexa abordagem dos doentes com

SMD, podendo tomar um papel fulcral no tratamento destes doentes assumindo-se como uma verdadeira alternativa ao suporte transfusional a longo-prazo nos doentes respondedores. Sugerimos que a EPO seja utilizada na abordagem inicial de todos os doentes com SMD e anemia sintomática, devendo este tratamento ser prolongado indefinidamente caso ocorra uma resposta favorável nas primeiras 8 semanas de terapêutica. ■

Bibliografia

1. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Eng J Med* 1999; 340 (21): 1649-1660.
2. Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation and environmental exposure. *Semin Oncol* 1992; 19 (1): 47-84.
3. Noel P, Solberg LA. Myelodysplastic syndromes. *Pathogenesis, diagnosis and treatment. Crit Rev Oncol Hematol* 1992; 12 (3): 193-215.
4. Bowen D, Culligan D, Jowitt S et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 120 (2): 187-200.
5. Hofmann WK, Ottmann OG, Ganser A et al. Myelodysplastic syndromes: clinical features. *Semin Hematol* 1996; 33: 177-185.
6. Greenberg P, Cox C, Le Beau MM et al. **International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes.** *Blood* 1997; 89 (6): 2079-2088.
7. NCCN practice guidelines for the myelodysplastic syndromes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2003; 1: 456-489.
8. Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 1996; 94 (2): 288-299.
9. Jacobs A, Janowska-Wieczorek A, Caro J et al. Circulating erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1989; 73 (1): 36-39.
10. Rose EH, Abels RI, Nelson RA et al. **The use of r-HuEPO in the treatment of anaemia related to myelodysplasia.** *Br J Haematol* 1995; 89 (4): 381-387.
11. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995; 89 (1): 67-71.
12. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100 (7): 2292-2302.
13. Rizzo JD et al. Use of epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002;100 (7): 2303-2320.
14. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G et al. Efficacy of a single, weekly dose of recombinant erythropoietin in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 122 (2): 269-271.
15. Terpos E, Mougou A, Kouraklis A et al. **Prolonged administration of erythropoietin increases erythroid response rate in myelodysplastic syndromes: a phase II trial in 281 patients.** *Br J Haematol* 2002; 118 (1): 174-180.
16. Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R et al. **Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model.** *Br J Haematol* 1997; 99 (2): 344-351.
17. Mantovani L, Lentini G, Hentschel B et al. **Treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin.** *Br J Haematol* 2000; 109 (2): 367-375.