

Hipertrigliceridemia posterior a terapia con Interferon alfa en trombocitemia esencial.

Luigi De Salvo, Zaida Plumacher, Oswaldo Gómez, Jesús Weir-Medina, Luis Paz y Dálida Salas.

Instituto Hematológico de Occidente, Banco de Sangre, Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: Trombocitemia Esencial, hipertrigliceridemia, Interferon Alfa.

Resumen. Se describe un caso de trombocitemia esencial, en una mujer mestiza de 19 años de edad tratada con hidroxiurea hasta lograr remisión y luego como mantenimiento se utilizó como única terapia interferon alfa, observando resultados en el control del número de plaquetas. Seis meses después del uso continuo de este medicamento, la paciente presenta hipertrigliceridemia con cifras de colesterol normal, y cuatro semanas después de la interrupción de éste las cifras de triglicéridos se normalizaron. Este es el primer caso reportado en Venezuela de trombocitemia esencial tratado con hidroxiurea e Interferon alfa que logra remisión hematológica total, pero luego de seis meses de uso del Interferon alfa, desarrolla hipertrigliceridemia, que remite con la interrupción del mismo. Se llama la atención sobre el desarrollo de la hipertrigliceridemia como efecto secundario del uso del Interferon alfa.

Hypertriglyceridemia after therapy with alpha Interferon in Essential Thrombocythemia.

Invest Clin 37(3): 177- 181, 1996.

Key words: Essential Thrombocythemia, hypertriglyceridemia, alpha interferon.

Abstract: A case of essential thrombocythemia treated with alpha interferon is reported, with hematological remission, but as a side effect hypertriglyceridemia is relevant. It was normalized when alpha interferon was stopped. This is the first case of essential thrombocythemia in Venezuela

treated with biological modifiers, with hematological remission, but with hypertriglyceridemia as side effect.

Recibido: 13-2-95. Aceptado: 6-2-96.

INTRODUCCION

La trombocitemia esencial, se caracteriza por una proliferación anormal de megacariocitos en médula ósea y así como la leucemia mieloide crónica y la policitemia vera, es una enfermedad clonal. La proliferación sostenida de megacariocitos con gran aumento de las plaquetas circulantes por encima de 600.000/dl, con esplenomegalia variable y episodios de sangramiento y trombosis, son los hallazgos más prominentes en estos pacientes. La trombocitemia esencial es una enfermedad autónoma.

En 1951, Damashek reportó que la trombocitemia esencial era una enfermedad mieloproliferativa (1). Estudios posteriores demostraron esta hipótesis (2), así la trombocitemia esencial puede considerarse como perteneciente al espectro de los trastornos mieloproliferativos.

El uso de Interferon alfa como una variante en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica ha dado muy buenos resultados con respuestas citogenéticas (10, 11). También ha sido usado con buenos resultados en la trombocitemia esencial (3, 4, 9).

En el presente reporte se describe el caso de una paciente con trombocitemia esencial tratada con hidroxiurea hasta la normalización del conteo plaquetario y se conti-

nuó con interferon alfa, como única terapia, para mantener la remisión completa. El uso de Interferon alfa produjo un marcado aumento de los triglicéridos. Este es el primer caso de trombocitemia esencial tratado con hidroxiurea e Interferon alfa descrito en Venezuela pero se enfatiza la hipertrigliceridemia como efecto secundario al uso de Interferon alfa.

REPORTE DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 19 años de edad, mestiza, quien fué referida a nuestro Instituto el 31-7-91 por presentar equimosis múltiples. Sin antecedentes personales, ni familiares de relevancia. Al examen físico presentó equimosis múltiples en miembros inferiores, región glútea, abdomen y miembros superiores. Presentaba además a la palpación esplenomegalia grado II.

El estudio de sangre periférica reportó cifras de hemoglobina de 11,6 g/dl; hematocrito 36%; VCM 93 fl; CHCM 32 g/dl; Glóbulos blancos 15.900 por mm^3 con conteo diferencial normal y plaquetas 4.580.000 por mm^3 . La observación del frotis de sangre periférica reveló una hipocromía moderada de glóbulos rojos y grandes acúmulos de plaquetas con marcada anisocitosis plaquetaria. El estudio de médula ósea demostraba una médula hiper-

plásica, con gran aumento de megacariocitos, (entre 30 y 50 por campo en aumento de 10X). El estudio de coagulación estuvo dentro de límites normales, pero la agregación plaquetaria no mostró respuesta a epinefrina y ADP, mientras la agregación espontánea fué de 73%. El estudio citogenético realizado en muestra de médula osea obtenida por aspirado reportó una fórmula 46XX, cromosoma Philadelphia negativo, pero se observó la presencia de dos aneuploidias. En base a los hallazgos antes mencionados se concluyó el diagnóstico de Trombocitemia Esencial.

La paciente fue tratada con hidroxurea a dosis de 3 g por día por 5 días por vía oral y allopurinol 100 mg v.o, tres veces al día. Cuando el estudio hematológico periférico de control mostró normalización del conteo de plaquetas y una nueva punción de médula ósea demostró megacariocitos dentro de límites normales, se indicó como única terapia Interferón alfa, 5.000.000 de unidades subcutáneas 3 veces por semana, a fin de mantener la remisión completa. Después de 6 meses de recibir Interferon alfa, con el conteo de plaquetas dentro de límites normales, el suero de la paciente aparece de aspecto lechoso en un control hematológico de rutina, revelando cifras de colesterol dentro de límites normales, pero con cifras de triglicéridos de 2.800 mg/dl, por lo que se interrumpió este tratamiento. Cuatro semanas después se realizó control bioquímico y se encontró normalización en las cifras

de triglicéridos; persistiendo dentro de límites normales, al igual que el recuento plaquetario, durante el período de seguimiento que abarcó cuatro meses, luego del cese de la terapia.

DISCUSION

Desde que Damashek (1) hipotetizó que la Trombocitemia Esencial podría ser un síndrome mieloproliferativo crónico y la demostración de que era una enfermedad clonal (2), la Trombocitemia Esencial ha sido incluida dentro de los síndromes mieloproliferativos. Muy pocos casos han sido estudiados en Venezuela, su incidencia es desconocida, siendo en general una enfermedad muy rara. De acuerdo a un estudio en mujeres jóvenes que data del año 1973, se demostró que éstas son mas propensas a este síndrome (8).

Muchas de las complicaciones de la Trombocitemia Esencial están relacionadas con sangramientos y trombosis (5). Parece ser que este fenómeno es inducido por el incremento en el número de plaquetas, sin embargo, otros no encuentran ninguna relación entre sangramiento y/o trombosis con el aumento del número de plaquetas (7). El caso que se describe en este reporte, presentó sangrado como consecuencia del aumento de la masa plaquetaria y su alteración cualitativa (12).

Recientemente el uso de sustancias biológicas como el Interferón alfa, ha sido muy importante en el control de los síndromes mieloproliferativos.

ferativos. En un reporte de 26 casos de Trombocitemia Esencial, 60% de los pacientes presentaron remisión hematológica completa con el uso de Interferón alfa por más de 56 semanas (9). En el presente reporte, el paciente recibió Interferón alfa con muy buenos resultados, manteniendo la remisión hematológica completa por más de seis meses. Recientemente han sido publicados reportes sobre el uso de Interferón alfa y la aparición de hipertrigliceridemia en pacientes tratados por síndromes mieloproliferativos, tumores sólidos y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (6). El Interferón alfa modula el metabolismo lipídico aumentando los triglicéridos plasmáticos probablemente por disminución de su metabolismo. Este reporte es el primer caso de Trombocitemia Esencial en Venezuela, tratado con modificador biológico, alcanzando la remisión hematológica, pero con hipertrigliceridemia como efecto secundario importante, en donde los niveles de triglicéridos se encontraron en 2.800 mg/dl después de seis meses de uso del Interferón alfa, retornando a niveles normales después de discontinuar la terapia con este medicamento.

El presente estudio sugiere el uso del Interferón alfa en la Trombocitemia Esencial, así como en la leucemia mieloide crónica, como una terapia importante para mantener la remisión hematológica, obviando así el uso de agentes alquilantes por largo tiempo; sin embargo, se llama la atención sobre el desarrollo de la hipertrigliceridemia, como efecto se-

cundario importante con el uso de esta terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- DAMASHEK W.: Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 6:372-376, 1951.
- 2- FIALKOW P.J., FAGUET G.B., JACOBSON R.J., KALPPANA V., MURPHY S.: Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. *Blood* 58:916 - 919, 1981.
- 3- GUGLIOTTA L., MACCHI S., CATANI L.: Recombinant alpha 2a Interferon (alpha IFN) in the treatment of essential thrombocythemia: preliminary report. *Haematologica (Budap)*72:277-280, 1987.
- 4- GILES F.J., SINGER C.P.J., GRAY A.G.: Alpha interferon for essential thrombocythemia. *Lancet* II:70-72, 1988.
- 5- GEWIRTZ A.M., BRUNO E., ELWELL J., HOFFMAN R.: *In vitro* studies of megakaryocytopoiesis in thrombocytic disorders of man. *Blood* 61:384-389, 1983.
- 6- GRUFELD C., PANG M.Y., DOERRLER W., SHINGENAGAS J.K., KOTER D.P., FEINGIOLD K.R.: Metabolic disturbances in AIDS; the role of circulating interferon alpha (IFN-Alpha) and tumor necrosis factor (TNF) in the hypertriglyceridemia of AIDS. Abstracts Vol 1, p 70. 6th Intl. Conf AIDS, San

- Francisco, USA. June 20-21, 1990.
- 7- HELMAN R., JAHN M., BAUMANN B., KOPCKE W.: Essential Thrombocythemia: Clinical characteristics and course of 61 cases. *Cancer* 61:2487-2496, 1988.
 - 8- HOAGLAND H.C., SILVERSTEIN M.N.: Primary thrombocythemia in the young patient. *Mayo Clinic Proc* 53:578-580, 1978.
 - 9- LAZZARINO M., VITALE A., MORRA E.: Interferon alpha 2b as treatment for Philadelphia negative myeloproliferative disorders with excessive thrombocytosis. *Br J Haematol* 72:173-175, 1989.
 - 10- TALPAZ M., KANTARJIAN H., MCCREDIE K., TRUJILLO J.M., KEATING M.J., GUTTERMAN J.V.: Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alfa in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 314, 1065-1069, 1986.
 - 11- TALPAZ M., KANTARJIAN H., KURZROCK R., TRUJILLO J.M., GUTTERMAN J.: Interferon alpha induces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. *Ann Int Med* 114, 532-538, 1991.
 - 12- WU K.K.Y.: Platelet Hyperaggregability and Thrombosis in patients with thrombocythemia. *Ann Int Med* 88:7-11, 1978.