

Artigo / Article

Agentes imunossupressores, talidomida e ácido valpróico nas síndromes mielodisplásicas

Immunosuppressive agents, thalidomide and valproate acid in myelodysplastic syndromes

Elvira R. P. Velloso

Agentes imunossupressores, como a globulina antitumoral (GAL) ou antilinfocítica (GAL) e a ciclosporina A têm mostrado eficácia nas SMD, particularmente nos subtipos Anemias refratária (AR) e nas SMD com fenótipo HLA-DR15, independente do grau de celularidade medular. Outras drogas disponíveis em nosso meio, de baixo custo, como a talidomida podem ser utilizada em pacientes refratários, e o ácido valpróico está sendo utilizado em ensaios clínicos. A quantificação da resposta a drogas deve utilizar os critérios de resposta do International Working Group (IWG). É proposto um fluxograma para uso de fatores de crescimento, agentes imunossupressores e talidomida em pacientes com SMD, de baixo risco, não candidatos a transplante de medula óssea (TMO). Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(3):213-217.

Palavras-chave: Síndromes mielodisplásicas; Globulina antitumoral; globulina antilinfocítica; ciclosporina A; talidomida; ácido valpróico

Introdução

A falência medular nas síndromes mielodisplásicas (SMD) decorre da eritropoese ineficaz, da apoptose exacerbada das células hematopoéticas e da proliferação celular inadequada do clone neoplásico. Além do mecanismo molecular pouco conhecido que leva à gênese de células anormais, existem evidências de que citocinas inibitórias tenham papel na falta de produção de células do sangue. Postula-se que as células do clone anormal interajam com células do estroma medular e células imunes, levando à produção exacerbada de TNF α , TGF β , IL-1 β e causando inflamação da medula óssea. As células normais hematopoéticas morrem sob ação desta tempestade de citocinas, e o clone anormal acaba por povoar a medula.

Algumas terapêuticas se baseiam nas premissas de que mecanismos imunes têm papel na gênese das SMD e de que o clone normal hematopoético convive com o clone neoplásico nas fases iniciais da doença. Assim, agentes diferenciadores, imunossupressores e antiapoptóticos, que pos-

sam estimular a hematopoese normal residual ou aumentar a eficácia da hematopoese mielodisplásica, podem melhorar a pancitopenia. Drogas imunossupressoras, talidomida, ácido valpróico e fatores de crescimento são algumas das drogas utilizadas nas SMD de baixo risco (AR e ARSA, IPSS baixo e intermediário I). A quantificação da resposta a essas drogas é difícil, sendo hoje estimulada a utilização dos critérios de resposta do International Working Group propostos em 2000 e revisados em 2006^{6,7} (anexo I).

Agentes imunossupressores

Agentes imunossupressores,^{1,9,10,23} como globulina antitumoral (GAT) ou antilinfocítica (GAL) e ciclosporina A (CsA) são utilizados nas SMD, visando a melhora da pancitopenia, que decorreria da supressão da hematopoese por clones de células T auto-reativos. Estudos *in vitro* mostram que a depleção de células T ou a incubação com CsA aumenta a formação de colônias celulares de pacientes com SMD. Além disso, observa-se importante similaridade clíni-

Doutora em Hematologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Correspondência: Elvira R. P. Velloso
Rua Ministro Ferreira Alves, 1031, apto 183 A
05009-060 – São Paulo-SP
Telefones: (011) 3061-5544 r:312; (011) 9990-3279; Fax.: (011) 3061-5544
E-mail: elvira@sti.com.br

ca entre as anemias aplásticas e as SMD e com frequência manifestações auto-ímmunes estão presentes em portadores de SMD.

Globulina antitimocítica (GAT) ou antilinfocítica (GAL)

O resultado do uso de GAT (Pharmacia) na dose de 40 mg/kg/d por quatro dias, em 25 pacientes com SMD, dependentes de transfusão e com menos de 20% de blastos na MO foi satisfatória: 11 (44%) deles ficaram isentos de transfusão, com mediana de duração de resposta de dez meses e com baixa toxicidade.¹⁵ Este estudo, quando expandido para 61 pacientes, mostrou que 34% deles se tornaram independentes de transfusão, observando-se taxa de resposta plaquetária e neutrofílica de 56% e 44%. O grau de celularidade medular (medula hipocelular *versus* medula normo ou hiper celular) não influenciou a resposta. Os portadores de risco intermediário I e com resposta apresentaram 100% de sobrevida em três anos, não havendo progressão da doença, resultado estatisticamente superior ao comparado ao grupo dos não respondedores.^{2,16} A resposta ocorre quase exclusivamente em pacientes com subtipo AR, estando associada à presença de HLA-DR15 (DR2).²⁰ Em estudo do Reino Unido, trinta pacientes com SMD com menos de 10% de blastos na medula, sendo oito com medula hipocelular, foram incluídos para uso de GAT (Lymphoglobulin®, ATG de cavalo, Sangstat, 15 mg/kg/dia por cinco dias). A medicação foi bem tolerada e dez dos vinte pacientes avaliáveis a seis meses se tornaram independentes de transfusão.¹¹ Em estudo do grupo alemão, de fase II, foi randomizado o uso de GAT de duas fontes animais em 35 pacientes com SMD, sendo 24 portadores de anemia refratária. A GAT de cavalo (Lymphoglobulin®, Sangstat, 15mg/kg/dia por cinco dias) e a GAT de coelho (Thymoglobulin®, Sangstat, 3,75 mg/kg/dia por cinco dias) foram igualmente eficazes. Pacientes portadores de anemia refratária e com curta duração de doença obtiveram melhor resposta.²² Em trabalho americano, o estudo com ATG associado a prednisona em portadores de SMD foi interrompido precocemente por falta de resposta e alta toxicidade.²⁴

Ciclosporina A

Resposta a CsA, utilizada geralmente na dose de 3 mg a 5 mg/kg/d, ocorreu em cerca de 60%-80% dos poucos pacientes com SMD tratados. Esta resposta parece ser melhor em portadores de AR e parece ser independente da celularidade da MO.^{6,8,21}

Trabalho multicêntrico no Japão, utilizando CsA em portadores de SMD foi animador. Cinquenta pacientes (47 com AR, um com ARSA e dois com AREB) com diferentes graus de celularidade na MO foram tratados com CsA, mediana de dose de 4,58 mg/kg/d. Melhora hematológica, definida pelos critérios do IWG foi observada em trinta (60%) pacientes. Resposta eritróide, plaquetária e neutro-

fílica foi observada respectivamente em 53%, 36% e 35% dos casos. Apenas portadores do subtipo AR responderam e houve associação de melhor resposta para portadores de cariótipos de bom prognóstico e naqueles com fenótipo HLA-DR15.²¹

Uso combinado da GAT e CsA

A resposta da associação de GAT e CsA em vinte pacientes com SMD foi relatada em trabalho recente do grupo nórdico. Resposta foi observada em seis pacientes (30%), três deles com resposta completa. A resposta aparentemente foi melhor em pacientes jovens, com anemia refratária e cariótipo normal. Em alguns pacientes a duração da resposta foi bastante longa, sugerindo que a CsA possa ter auxiliado na manutenção da mesma.⁵

Avaliação dos agentes imunossupressores nos consensos italiano e do Reino Unido

Agentes imunossupressores são recomendados para manejo da anemia em portadores de SMD hipocelular e para pacientes não candidatos ao uso de EPO ou EPO + G-CSF, no *guideline* britânico.⁴ O grupo italiano sugere uso de agentes imunossupressores (não havendo evidências de ser a melhor opção GAL/GAT de coelho ou de cavalo ou CsA) para portadores de pacientes com IPSS de risco baixo ou intermediário-1, sendo altamente recomendado na presença de MO hipocelular ou de haplótipo HLA-DR15.¹

Talidomida

A talidomida é uma droga com ação imunomoduladora, antiangiogênica e anti-TNF. Alguns trabalhos mostraram sua eficácia nas SMD. Atualmente, a lenalidomida, um análogo da talidomida, tem mostrado grande utilidade, particularmente no controle da anemia em portadores da deleção do braço longo do cromossomo 5 (5q-).¹⁴

Em 2001, Raza e cols utilizaram talidomida na dose de 100 a 400 mg/d em 83 pacientes portadores de SMD. Vinte e três pacientes tiveram que suspender a medicação antes de 12 semanas por efeitos colaterais. Cinquenta e um pacientes foram avaliáveis, utilizando-se os critérios do IWG. Dezesesseis pacientes obtiveram resposta, dez se tornando independentes de transfusão (resposta de 19% em intenção de tratamento, 31% nos que conseguiram manter o uso da droga). A resposta foi maior em pacientes com menor porcentagem de blastos, menor duração de transfusão de plaquetas e maior contagem plaquetária pré-tratamento. Os efeitos colaterais mais observados foram: fadiga (79%), obstipação (71%), dispnéia (54%), retenção hídrica (48%), sonolência (40%), rash (31%), parestesias de extremidades (29%), febre (27%), cefaléia (27%) e náuseas (25%).¹⁹

Strupp, em 2002, analisou a resposta em 34 pacientes com SMD de vários subtipos, utilizando dose mediana de 400 mg/dia de talidomida. Quatro pacientes descontinuaram

o tratamento por efeitos colaterais (fadiga e rash cutâneo) e um foi a óbito. Resposta foi observada em 19/34 pacientes (56%), incluindo resposta eritróide, plaquetária e/ou de neutrófilos.²⁵ Em estudo multicêntrico, de fase II, recentemente divulgado, o uso de talidomida nas doses de 200 a 1000 mg/dia mostrou eficácia limitada e alta toxicidade.¹⁷ A talidomida não é citada no consenso britânico, e no italiano o nível de evidência é considerado 2+ (resposta positiva em um estudo longitudinal).^{1,4}

A talidomida não parece ser sinérgica com a EPO; pacientes com altos níveis séricos de EPO podem responder à talidomida.¹⁸ A associação com alfa-darbepoetina,²⁶ mostrou alta incidência de eventos tromboembólicos.

Em nosso meio, estudo realizado na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo mostrou resposta eritróide em 5/13 pacientes com SMD já tratados previamente com EPO. A resposta não foi restrita a pacientes de baixo risco ou recém-diagnosticados e teve duração de 3 a 18 meses.³

No Serviço de Hematologia do HC-FMUSP temos utilizado a droga, sempre administrada à noite, na dose inicial de 50 mg, com aumento da dose a cada uma ou duas semanas, até atingir dose máxima de 300 mg/dia. Temos associado piridoxina 100 mg/dia, apesar de haver controvérsias quanto à profilaxia da neuropatia. Em pacientes com antecedentes ou risco trombóticos, deve ser considerado o uso profilático de heparina ou warfarin sódico.

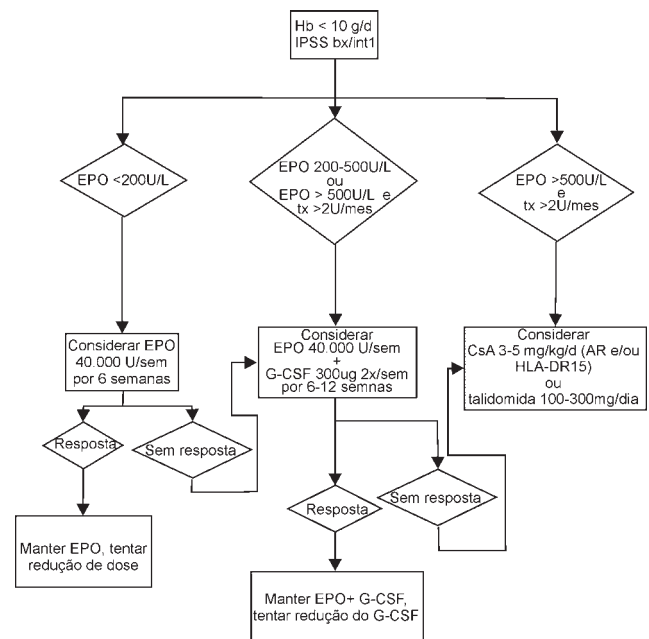
Outras drogas: ácido valpróico

Várias outras drogas estão em estudo nas SMD. Salientamos o ácido valpróico, por ser medicação disponível em nosso meio. A droga age como inibidora da acetilação de resíduos de aminoácidos das histonas, modificando o acesso dos fatores transcripcionais ao DNA, e *in vitro* induz diferenciação de células blásticas mielóides. O ácido valpróico isolado ou associado ao ácido trans-retinóico tem sido utilizado em ensaios clínicos englobando pacientes com mielodisplasia ou pacientes idosos com leucemia mielóide aguda. A dose inicial do valproato foi de 10 mg/kg/dia (ajustada para nível sérico de 50-100 µg/ml) e o do ácido trans-retinóico entre 45 e 80 mg/m²/dia.^{12,13} Em um estudo houve melhora significativa do nível de plaquetas em pacientes com o uso isolado do valproato, sendo dor óssea e neurotoxicidade os efeitos colaterais mais observados.²⁷ Em outro trabalho, 44% dos pacientes com SMD de baixo risco apresentaram resposta hematológica ao ácido valpróico.¹²

Salientamos que estas drogas ainda não estão liberadas pelo FDA para tratamento das SMD e seu uso deve estar associado a protocolos de pesquisa.

Proposta

Pacientes com IPSS de risco baixo/intermediário-1, solicitar s-EPO e pesquisa de HLA-DR



Fluxograma para uso dos fatores de crescimento e de outras drogas utilizadas nas SMD de baixo risco

Avaliação da eficácia ao tratamento nas SMD⁷

Modificação da história natural da doença

Remissão completa (RC): resposta deve durar pelo menos quatro semanas

- Avaliação da medula óssea (MO): MO com menos de 5% de mieloblastos e maturação normal de todas as linhagens; pode haver persistência de displasia.
- Avaliação do sangue periférico (SP): Hb > 11g/dl, neutrófilos > 1.000/mm³, plaquetas > 100.000/mm³, Blastos: 0%

Resposta parcial (RP): valores absolutos mantidos por pelo menos quatro semanas:

- Todos os critérios de RC, exceto: redução dos blastos em MO em 50% ou mais, mas ainda >5%; celularidade e morfologia não relevantes.

Remissão completa da MO:

- MO com < 5% de blastos e diminuição para >50% pré-tratamento.

Doença estável

- Falência em se obter RP, mas sem evidência de progressão da doença por pelo menos 2 meses.

Falha

- Morte durante o tratamento ou progressão da doença caracterizada por piora das citopenias, aumento da porcentagem de blastos ou progressão para subtipo FAB mais avançado.

Recaída após RC ou RP- um ou mais dos seguintes:

- Retorno a porcentagem de blastos pré-tratamento, diminuição em 50% ou mais do máximo de resposta do nível dos granulócitos ou plaquetas, redução na Hb em pelo menos 1,5g/dl ou dependência transfusional.

Progressão da doença:

- Para pacientes com <5% de blastos: aumento igual ou superior a 50% do número de blastos, para mais de 5% de blastos.
- Para pacientes com 5% a 10% de blastos: aumento igual ou superior a 50% do número de blastos, para mais de 10% de blastos
- Para pacientes com 10% a 20% de blastos: aumento igual ou superior a 50% do número de blastos, para mais de 20% de blastos
- Para pacientes com 20% a 30% de blastos: aumento igual ou superior a 50% do número de blastos, para mais de 30% de blastos
- Um ou mais dos seguintes: decréscimo de 50% ou mais do máximo de resposta nos níveis de granulócitos ou plaquetas, redução na concentração de Hb em pelo menos 2g/dl ou dependência transfusional

Transformação da doença

- LMA (mais de 30% de blastos)

Resposta citogenética (análise de 20 metáfases com técnica de citogenética convencional)

Resposta maior: ausência de anormalidade citogenética detectada em exame prévio

Resposta menor: redução em 50% ou mais das metáfases anormais

Qualidade de vida: medida por instrumentos como questionário FACT

- Melhora hematológica (MH):

A melhora hematológica deve ser mantida por pelo menos dois meses, na ausência de terapêutica citotóxica. A melhora deve ser descrita nas linhagens afetadas, conforme exemplos: melhora hematológica eritróide (MH-E), melhora hematológica neutrofílica (MH-N), melhora hematológica plaquetária (MH-P), melhora hematológica eritróide e neutrofílica (MH-E+MH-N).

- Resposta eritróide (MH-E) com Hb pré-tratamento > 11g/dl

Aumento da Hb em >1,5g/dl, relevante redução da quantidade de transfusões de concentrado de hemácias de pelo menos quatro unidades/oito semanas comparada à necessidade transfusional pré-tratamento nas oito semanas prévias.

- Resposta plaquetária (MH-P) com plaquetas pré-tratamento < 100.000/mm³

Aumento absoluto de >30.000/mm³ para pacientes com nível basal >20.000/mm³; aumento de <20.000/mm³ para >20.000/mm³ e pelo menos em 100%.

- Resposta neutrofílica (MH-N) com neutrófilos pré-tratamento <1.00/mm³

Pelo menos 100% de aumento e elevação dos neutrófilos para >500/mm³.

- Progressão/recaída após MH: um dos seguintes: decréscimo em 50% ou mais da resposta máxima em granulócitos ou plaquetas, redução na taxa de Hb em pelo menos 1,5g/dl ou dependência transfusional.

Abstract

Patients with refractory anemia subtypes and HLA-DR15 with any degree of marrow cellularity have good responses to immunosuppressive agents, such as antithymocyte globulin, antilymphocyte globulin and cyclosporine A. Other cheaper drugs available in Brazil, including thalidomide may be useful in refractory patients. Valproate acid has started to be used in clinical trials. Response to treatment should be reported using the criteria proposed by the International Working Group. The use of growth factors, immunosuppressive agents and thalidomide in low risk patients with myelodysplastic syndromes who are not candidates for hematopoietic stem cell transplantation is suggested at the end of this publication. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(3):213-217.

Key words: Myelodysplastic syndromes; antithymocyte globulin; antilymphocyte globulin; cyclosporine A; thalidomide; valproate acid.

Referências Bibliográficas

1. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN, et al; Italian Society of Hematology. Evidence – and consensus –based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002;87(12):1.286-306.
2. Barrett AJ, Suntharajah Y. Immune mechanism and modulation in MDS. In "Hematology 2000. American Society of Hematology Education Program Book", 2000. p.117-22.
3. Bortolheiro TC, Fonseca LG, Peres ALM, Hardt D, Iqueoka RY, Chiattonne CS. Thalidomide therapy for myelodysplastic syndromes, one year follow-up. *Hematol J* 2003;4[suppl 2]:221.
4. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Mufti G, Oscier D, et al; UK MDS Guidelines Group. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 120(2):187-200.
5. Broliden PA, Dahl IM, Hast R, Johansson B, Juvonen E, Kjeldsen L, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006;91(5):667-70.
6. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al; World Health Organization (WHO) international working group. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 96(12):3.671-4.

7. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, *et al.* Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108(2):419-25.
8. Dixit A, Chatterjee T, Mishra P, Choudhary DR, Mahapatra M, Saxena R, *et al.* Cyclosporin A in myelodysplastic syndrome: a preliminary report. *Ann Hematol* 2005;84(9):565-8.
9. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Engl J Med* 1999; 340(21):1.649-60.
10. Hellstrom-Lindberg E. Update on supportive care and new therapies: Immunomodulatory drugs, growth factors and epigenetic-acting agents. In "Hematology 2005. American Society of Hematology Education Program Book", 2005. p.161-6.
11. Killick SB, Mufti G, Cavenagh JD, Mijovic A, Peacock JL, Gordon-Smith EC, *et al.* A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with 'low-risk' myelodysplasia. *Br J Haematol* 2003;120(4):679-84.
12. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Bernhardt A, Hildebrandt B, Haas R, *et al.* Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. *Blood* 2004;104(5):1.266-9.
13. Kuendgen A, Knipp S, Fox F, Strupp C, Hildebrandt B, Steidl C, *et al.* Results of a phase 2 study of valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid in 75 patients with myelodysplastic syndrome and relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2005;84 Suppl 13:61-6.
14. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, *et al.* Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352(6):549-57.
15. Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1997;99(3):699-705.
16. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, Sauntharajah Y, Rivera M, Dunbar C, *et al.* Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med* 2002;137(3):156-63.
17. Moreno-Aspitia A, Colon-Otero G, Hoering A, Tefferi A, Niedringhaus RD, Vukov A, *et al.* Thalidomide therapy in adult patients with myelodysplastic syndrome: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 2006;6; [Epub ahead of print].
18. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C. Combination of erythropoietin and thalidomide for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2005;7 [Epub ahead of print].
19. Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, Lisak L, Nascimben F, *et al.* Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001;98(4):958-65.
20. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, Robyn J, Loberiza F, Maciejewski JP, *et al.* HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100(5):1.570-4.
21. Shimamoto T, Tohyama K, Okamoto T, Uchiyama T, Mori H, Tomonaga M, *et al.* Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leuk Res* 2003;27(9):783-8.
22. Stadler M, Germing U, Kliche KO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, *et al.* A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs. rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 18(3):460-5.
23. Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81(1):104-130.
24. Steensma DP, Dispenzieri A, Moore SB, Schroeder G, Tefferi A. Antithymocyte globulin has limited efficacy and substantial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003;101(6):2.156-8.
25. Strupp C, Germing U, Aivado M, Misgeld E, Haas R, Gattermann N. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2002;16(1):1-6.
26. Steurer M, Sudmeier I, Stauder R, Gastl G. Thromboembolic events in patients with myelodysplastic syndrome receiving thalidomide in combination with darbepoietin-alpha. *Br J Haematol* 2003; 121(1):101-3.

Avaliação: Um revisor externo e *editorial board*
 Conflito de interesse: Não declarado

Recebido: 14/03/2006
 Aceito após modificações: 11/09/2006