

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) en anemia aplásica adquirida (AAA). Experiencia en Latinoamérica.

Hematopietic stem cell transplant for acquired aplastic anemia in Latin-America

Milovic V¹

¹Hospital Alemán, Buenos Aires

vmilovic@hospitalaleman.com



APLASIA MEDULAR

HEMATOLOGÍA

Volumen • 20

Número Extraordinario: 124 - 127

I Jornada Latinoamericana de la SAH:

Agosto 2016

Palabras clave: Trasplante, Anemia Aplásica, Latinoamérica.

Keywords: transplantation, Aplastic Anemia, Latin America.

La anemia aplásica adquirida es una enfermedad de etiología inmune caracterizada por pancitopenia periférica y una celularidad medular menor a 30%.

La enfermedad se produce por destrucción de las células madre y progenitoras hematopoyéticas y del microambiente medular por células T citotóxicas CD8+ CD28-, fenotipo helper y expresión de citoquinas inhibitorias: TNF α , IFN γ .

Al diagnóstico presenta diferentes estadios de severidad. La AAA severa definida por un recuento de plaquetas $< 20 \times 10^9/L$, reticulocitos $< 20 \times 10^9/L$ y neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$, siendo $< 0.2 \times 10^9/L$ en las formas muy severas.

La frecuencia de esta enfermedad es de 5 casos por millón de habitantes en Lejano Oriente y 1-2/millón

en Occidente. Desconocemos la frecuencia real en Argentina y Latinoamérica en general.

En las formas severas y muy severas, el tratamiento de elección es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) en pacientes menores de 40 años, aunque en los últimos años se ha extendido este límite hasta los 50 años.

El tratamiento inmunosupresor estándar, constituido por globulina antitimocito (ATG) de caballo o conejo y ciclosporina (CSA), puede presentar recaídas de la enfermedad en hasta 15% de los pacientes y evolución clonal con desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD) en 10 a 15% de los pacientes a 10 años del tratamiento. Un 20% de los pacientes será refractario al

tratamiento inmunosupresor (IS).

En el período 2000 a 2013, según el reporte de CIBMTR, 2670 pacientes recibieron un trasplante de donante relacionado histoiéntico como tratamiento de una AAA. En éstos, la sobrevida global (SG) a 3 años fue de 89% en pacientes menores de 20 años y de 76% en los pacientes mayores de 20 años.

1515 pacientes recibieron un trasplante de donante no relacionado y en este caso la SG fue de 75% en menores de 20 años y de 65% en mayores de 20 años en el mismo período de seguimiento⁽¹⁾.

Los resultados del trasplante de CPH en anemia aplásica han mejorado significativamente en los últimos 20 años.

Una serie de factores han permitido esto:

En la etapa pretrasplante:

- 1- La rápida derivación a trasplante de los pacientes diagnosticados, lo que permite reducir la posibilidad de colonización microbiana, la sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones y el compromiso de la función renal por el uso prolongado de ciclosporina (CSA). Bacigalupo y col. han demostrado una menor tasa de sobrevida cuando el trasplante se realiza luego de 6 meses del diagnóstico⁽²⁾.
- 2- Una política transfusional restrictiva, transfundiendo plaquetas al paciente cuando el recuento es menor a 10000/mm³ y glóbulos rojos con hemoglobinas menores de 8 g/dL- si el paciente se encuentra clínicamente estable y afebril.
- 3- El uso de unidades de hemoderivados filtradas e irradiadas. De esta manera se ha logrado reducir la frecuencia de refractariedad plaquetaria, de alo sensibilización a antígenos del HLA, y la consiguiente reducción de la tasa histórica de rechazo primario del trasplante, de aproximadamente 30% a 5-10% en la actualidad⁽³⁾.

Durante el procedimiento de trasplante:

- 1- El uso de regímenes de acondicionamiento predominantemente inmunosupresores, que incluyen ATG.
- 2- En pacientes mayores de 30 años, el desarrollo de esquemas con el agregado de fludarabina y dosis menores de ciclofosfamida, y en caso de trasplante de donante no relacionado, TBI 200 cGy, han mejorado las tasas de recuperación hematopoyética y la sobrevida en estos dos grupos de pacientes⁽⁴⁾.

3- El uso de CPH de médula ósea como fuente del injerto, permitiría reducir la tasa de enfermedad de injerto vs huésped crónica postrasplante⁽⁴⁾.

4- En trasplante de donante no relacionado, la selección de donantes compatibles en 8/8 locus del HLA, por técnicas de alta resolución⁽⁵⁾.

En el seguimiento postrasplante:

La administración prolongada de IS, ya sea ciclosporina o tacrolimus, la que se recomienda mantener durante 12 meses postrasplante. La administración por tiempos menores se asocia a rechazo tardío del injerto.

El estudio de la quimera en el postrasplante: idealmente realizado por estudios de STR por técnica de PCR permite realizar el seguimiento de la quimera, adecuar el nivel de IS y definir el mejor momento para la suspensión de la misma⁽²⁾.

Sin embargo, estas recomendaciones no siempre pueden respetarse: una gran disparidad de peso entre donante y receptor pueden obligar al uso de CPH de SP.

Las limitaciones en algunos sectores de nuestro sistema de salud, pueden condicionar el tiempo al trasplante, determinar el uso de regímenes de acondicionamiento que no incluyen ATG, u obligar a una IS postrasplante con suspensiones reiteradas por falta de la medicación y dificultades en la realización de los estudios de quimera.

Trasplante de CPH en Argentina

Presentamos los resultados del análisis de 174 trasplantes realizados en pacientes con diagnóstico de AAA en Argentina entre 1995 y abril 2016 y reportados por 13 unidades de trasplante de CPH, miembros del Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea (GATMO). La media de edad al trasplante fue de 20 años, con un rango de 2 a 52 años. Solamente en 40 pacientes se reportó tratamiento previo: ATG y CSA en 18 (10.3%) y otros, como CSA sola, CSA y corticoides o danazol, en 22 (12.6%) pacientes.

La fuente de CPH fue cordón en 2 pacientes, médula ósea en 116 (66.7%) y sangre periférica en 46 pacientes (26.4%). En 6 pacientes se combinaron CPH de médula ósea y sangre periférica. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al trasplante fue de 5 meses, con un rango de 1 a 167 meses, y la media fue de 18 meses. La mediana de la celularidad in-

fundida x 10⁸/kg fue de 3.3, con un rango de 0.19 a 14.8.

El régimen de acondicionamiento más utilizado fue ciclofosfamida (CFM)/ATG en 104 (59.7%) pacientes, ciclofosfamida/ATG/fludarabina en 30 (17.2%), busulfan /ciclofosfamida en 15 (8.62 %), y 25 (14.3%) pacientes recibieron múltiples regímenes: ciclofosfamida sola, fludarabina sola, CFM/ATG/TBI, fludarabina/melfalan, busulfan/melfalan.

RESULTADOS: 85.64% de los pacientes presentaron una recuperación hematopoyética adecuada, que fue de 18 días (rango 9-42 días) para neutrófilos > 1000/mm³ y 23 días (rango 4 -80 días) para plaquetas > 20000/mm³. 17 pacientes fallecieron tempranamente, antes de la recuperación hematopoyética.

La mediana de seguimiento fue de 44.6 meses con rango 2 a 225 meses, la tasa de mortalidad fue de 27% (47 pacientes). La causa predominante de mortalidad fue infección en el 85.2%.

SOBREVIDA: la sobrevida global (SG) fue 77% a 12 meses y 71% a 48 meses.

Según el grupo de edad, no se observó diferencia significativa a los 12 meses postrasplante en menores de 20 años, en relación a los mayores de 20 años (p= 0.14), aunque la SG a 48 meses fue mayor en pacientes menores de 20 años (76 vs 65%).

No se observó diferencia significativa en la sobrevida de acuerdo a la fuente de CPH utilizada. En aquellos pacientes que recibieron un trasplante de CPH de médula ósea o sangre periférica, la SG fue de 80% y 70% respectivamente a 12 meses, manteniéndose esta diferencia a los 48 meses, 77% vs 61% respectivamente (p=0.106).

ENFERMEDAD DE INJERTO VS HUÉSPED: la tasa de enfermedad de injerto versus huésped aguda (EICHa) que presentaron los pacientes, grado II-IV fue de 11.4% y grado III-IV 2.7%. La incidencia de enfermedad de injerto versus huésped crónica (EICHc) fue 17.4% en pacientes que recibieron CPH de médula ósea y 12.7% en los que recibieron CPH de sangre periférica (p=0.78).

Trasplante con donante no emparentado (DNE)

24 pacientes recibieron un trasplante de donante no emparentado (DNE), a una mediana de 19 meses desde el diagnóstico de la enfermedad. La media de

edad de los pacientes fue de 16.5 años ± 10.36. El 92% de los trasplantes fueron realizados a partir del año 2008. El 50% recibió como esquema condicionante la combinación de CFM/ATG/fludarabina. La fuente de CPH fue médula ósea en 54.2 % de los pacientes, sangre periférica en 37.5% y cordón en 8.3%.

En este grupo de pacientes, la mediana de seguimiento fue de 9 meses con un rango de 2-54 meses. Los tiempos de recuperación hematopoyética, la mortalidad y la frecuencia reportada de EICH aguda grado II-IV (16.6 %) no presentan diferencias significativas con los observados en pacientes que recibieron un trasplante de donante relacionado (p=0.487 para EICHa grado II-IV).

Se observó una tasa significativamente mayor de EICHa grado III-IV, de 8.3 % (p= 0.035).

La SG fue de 79% a 12 meses y 70% a 24 meses. Desconocemos el grado de compatibilidad donante/receptor en los trasplantes realizados.

Trasplante de CPH en anemia aplásica adquirida en otros países latinoamericanos.

Entre los años 1990 y 2014, fueron realizados 204 trasplantes en pacientes con diagnóstico de anemia aplásica adquirida en 5 centros de Perú, Méjico y Colombia. La media de edad al trasplante fue de 24 años, con un rango de 2 a 65 años. Sólo 30% de los pacientes reportaron tratamiento previo al trasplante, ATG/CSA en 14% y “otros“ en 16%.

Todos los pacientes recibieron CPH de sangre periférica de donante relacionado histoidéntico. El 61% de los pacientes fue trasplantado entre los años 2001 y 2010, década en la que esta fuente de CPH se utilizó con preferencia debido a menores costos y facilidades operativas. El 73% de los pacientes recibió un régimen condicionante basado en ATG, ya sea equina o de conejo.

La recuperación hematopoyética ocurrió en 94% de los pacientes siendo de 11 días (rango 7 a 35) para neutrófilos y 12 días (7-28) para plaquetas.

La tasa de GVH agudo grado II a IV fue de 32%, y grado III-IV 11.6%. El 23.6% de los pacientes desarrollaron GVH crónico extenso. En este grupo de pacientes, con un seguimiento medio de 2140 días (rango 76 a 8289 días) la SG fue de 76% y la EFS de 73% a 5 años, similar a los resultados observados en nuestro grupo de pacientes trasplantados con CPH de médula ósea o de sangre periférica.

Comentarios

La SG no presentó diferencias de acuerdo a la fuente del injerto. En el grupo de pacientes argentinos, no se observó diferencias en la tasa de EICH agudo y crónico de acuerdo a la fuente del injerto, quizás debido al menor número de trasplantes de CPH de sangre periférica realizado.

Más del 50 % de los pacientes argentinos se trasplantaron después de los 18 meses del diagnóstico. Un 20% de los pacientes no recibieron ni ATG ni fludarabina en el régimen condicionante. Estos factores pueden haber condicionado la tasa de mortalidad temprana observada en pacientes mayores y menores de 20 años.

En el grupo de pacientes con DNE, no se observan diferencias estadísticamente significativas en SG ni en la mortalidad, con respecto a los pacientes que recibieron un trasplante de donante relacionado, a pesar del aumento de la tasa de EICHa III-IV. Estos buenos resultados probablemente se deban a la realización de los trasplantes predominantemente a partir del año 2010 (72% de los trasplantes) y al uso del régimen Flu/ATG/Ciclo, de acuerdo a lo recomendado por el EBMT.

En la actualidad, en pacientes adultos, el candidato estándar para un trasplante de DNE es aquel paciente con AA refractaria a un primer ciclo de tratamiento IS con ATG y CSA. Sin embargo dada la respuesta clínica impredecible a ATG-CSA y la posibilidad de refractariedad al tratamiento en 30% de los pacientes, y el impacto negativo del tiempo de espera al trasplante, el EBMT recomienda iniciar la búsqueda de un donante no relacionado en pacientes menores de 50 años al inicio del tratamiento IS⁽⁴⁾.

- 3- Bacigalupo A, Socie G, Hamljadi R et al. Current outcome of HLA identical siblings versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Blood* 2013;122:21.
- 4- Bacigalupo A, Sica S. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia: current experience. *Sem Hematol* 53(2016)115:119.
- 5- Neal S, Bacigalupo A, Marsh J et al. Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010;16:S1 19-25.
- 6- Pulsipher M, Young N, Tolar J et al. Optimization of Therapy for Severe Aplastic Anemia. Conclusions of an International Working Group on Severe AA, Convened by the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, March 2010. *Biol Blood and Marrow Transplant*, 2011; 17:291-299.
- 7-Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood*, 2008;111:1054-1059.
- 8-Samarasinghe S, Steward C, Hiwarkar P et al. Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in pediatric aplastic anemia following failure with immunosuppressive therapy: a United Kingdom multicenter retrospective experience. *Br J. Hematol*, 2012;157:339-346.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

- 1- Pasquini MC, Zhu X. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2015. www.cibmtr.org.
- 2- Killick S, Brown N, Cavenagh J. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anemia. *Br J Hematol*, 2016;172:187-207.