

# Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas de Donante no relacionado en 61 Pacientes. Período 2004 - 2010

Jaimovich G., Fernandez Escobar N., Requejo A., Brioschi S.,  
Puente D., Bonini N., Saa G., Trentadue J., Drelichman G.,  
Real J., Milovic V., Feldman, L.

*Fundación Favoloro, Servicio de Trasplante de Médula Ósea,  
Centro de Estudios Hematológicos y Trasplante, CEHT  
Solis 443, 3°P. 1093 CABA. Argentina*

*Tel/Fax : 4381 4258*

*Correspondencia: Dr. Gregorio Jaimovich: ceht@uolsinectis.com.ar*

*Trabajo distinguido con el premio de Investigación  
Básica del XX Congreso Argentino de Hematología*

*Fecha de recepción: 05/08/2011  
Fecha de aprobación: 15/02/2012*



ARTÍCULO  
ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 2: 69-78  
Mayo-Agosto, 2012

## RESUMEN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de donante no relacionado (DNR) es la única opción curativa en pacientes con una variedad de enfermedades malignas y no malignas. El presente trabajo reporta los resultados del trasplante de CPH de DNR en 61 pacientes de un único centro. Métodos: Entre 05/2004 y 01/2011 se realizaron 61 trasplantes CPH de DNR 31 en pacientes (pac.) adultos y 30 en pac. pediátricos. Edad media 19.6 años (r: 1-54). Diagnósticos: Leucemia aguda (LA), síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, síndrome de fallo medular congénito e inmunodeficiencia congénita. El 51% de los pac. con LA estaban en remisión completa (RC). Los donantes fueron seleccionados según compatibilidad HLA, aceptando hasta 2 diferencias del sistema: 8/10 para médula ósea (MO) o sangre periférica (SP) y 4/6 para cordón umbilical (CU). Fuente de CPH: MO 36%; SP: 36% y CU: 28%. Treinta y seis pac. recibieron irradiación en el acondicionamiento. Se administró globulina anti timocito (ATG) a todos los pac. Tacrolimus y metotrexate fue el régimen más usado como profilaxis de la enfermedad injerto vs. huésped (GVHD). La media de engraftment para neutrófilos y plaquetas fue de 19.9 días (SP: 16.5; MO: 20.5, y CU: 22.7) y de 23.5 días (SP: 18.7; MO: 21, y CU: 34.6) respectivamente. La incidencia de GVHD aguda grado I, II, III y IV fue de 16.4%, 23%, 6.5% y 1.6%, respectivamente. El 52,4% de los pac. tuvo reactivación del citomegalovirus (CMV) y requirió tratamiento preventivo. El 45% de los pac. están vivos con una media de seguimiento de 24 meses. La mortalidad relacionada al trasplante (MRT) fue de 25%. La sepsis asociada a neu-

tropenia y el síndrome de distress respiratorio fueron las causas más frecuentes. Conclusiones: El 45% de los pac. se hallan vivos con un performance status muy bueno. La tasa de GVHD es comparable a la del trasplante de CPH con donante familiar. El empleo de criterios de selección de receptor y donante apropiados y la implementación de técnicas diagnósticas y terapias administradas por equipos altamente entrenados brindan resultados comparables a los de grupos cooperativos internacionales.

**Palabras clave:** Trasplante células progenitoras hematopoyéticas. Donante no relacionado. Enfermedad injerto vs huésped. Células progenitoras de cordón umbilical. Trasplante doble de cordón

## ABSTRACT

**Objective:** Hematopoietic stem cell transplant from an unrelated donor offers the only curative option for many patients with hematologic malignant and non malignant disorders. In this retrospective study we report a single center results of consecutive patients with unrelated donor hematopoietic stem cells transplantation (UDSCT).

**Patients and Methods:** Between 05/2004 and 01/2011, 61 patients (pts) were treated with an UDSCT (31 adults and 30 children). Study endpoints include cumulative incidence of acute and chronic graft-versus host disease (GVHD), transplant related mortality and overall survival.

**Results:** Median age 19,6 years (range: 1-54). Most of the patients had: Acute leukemia (AL), myelodysplastic syndrome, chronic myeloid leukemia, congenital bone

marrow failure syndrome and congenital immunodeficiency's. Fifty one percent of the AL were in complete remission. Donor selection was according HLA match, accepting up to 2 mismatches: 8/10 for bone marrow (BM) or peripheral blood stem cells (PBSC) and 4/6 for cord blood (UC). CPH source: BM 36%; PBSC 36% and UC 28%. Total body irradiation was part of the conditioning regimen in 36 patients and the entire cohort received ATG. Tacrolimus and metotrexate were the most common GVHD prophylactic regimen applied.

Granulocyte and platelet engraftment media was 19.9 days (D) (PBSCs: 16,5 D; BM: 20,5 D and UC 22,7 D) and 23,5 D (PBSC 18,7 D; BM 21 D and UC: 34,6 D) respectively. Grade 1, 2, 3 and 4 acute GVHD incidence was 16,4%, 23%, 6,5% and 1,6% respectively. Cytomegalovirus reactivation was detected in 52,4% of the pts and require preemptive therapy. With a median follow up of 24 months, 27 patients (45%) were alive. Transplant related mortality was 25%. Septic shock and acute respiratory distress syndrome were the most frequent cause of death.

**Conclusions:** The overall survival was 45% after a median follow up of 24 month. GVHD incidence was similar using match sibling donors. The use of adjusted donor selection criteria and a skilled medical management team could give comparable results with other international recognized groups.

**Key words:** Hematopoietic stem cell transplantation. Unrelated donor. Graft vs host disease. Hematopoietic cord blood cells. Double cord transplantation.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante alogénico de médula ósea o células progenitoras hematopoyéticas (CPH) es en un importante número de enfermedades malignas y no malignas la única opción curativa disponible.

Debido al mecanismo de herencia del sistema HLA solamente del 15% al 25% de los pacientes poseen un donante compatible dentro de su grupo familiar. Para los pacientes que carecen de un donante familiar compatible las opciones disponibles son el empleo de CPH de un donante compatible no relacionado, las CPH provenientes de la sangre de cordón umbilical (CU) o el trasplante de CPH de un donante familiar parcialmente compatible.

El uso de un donante no relacionado requiere la puesta en práctica de un complejo operativo de búsqueda y procuración que se ha visto facilitado desde la creación del Registro Argentino de Donantes de Células Hematopoyéticas del Instituto Nacional Centro Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI). Mediante dicho registro también es posible acceder a los bancos de CPH de cordón umbilical.

La elección de CPH de un donante no relacionado o de CU depende de distintas variables que favorecen a una u otra fuente: Compatibilidad HLA, tiempo disponible para la búsqueda según la enfermedad de base y estado de la misma y el peso del receptor.

Mientras que el empleo de CPH de un donante no relacionado tiene como requisito una estricta paridad HLA de donante y receptor, aceptándose hasta 1 o 2 diferencias en el sistema HLA (9/10 u 8/10), las CPH de cordón umbilical permiten criterios más laxos de compatibilidad (5/6 o 4/6).

La disponibilidad de una unidad de CPH de CU generalmente es más rápida adecuándose a situaciones en donde la prontitud del trasplante es la prioridad. Por el contrario, el número de CPH en las unidades de CU es notoriamente más bajo, recomendándose una celularidad mínima de  $4 \times 10^7$  /kg., restringiendo su uso a receptores de menor edad o peso. Esto se ha subsanado en parte con la posibilidad de trasplantar CPH de 2 unidades de CU con resultados favorables.

Estas diversas alternativas han hecho que desde el año 2007 el número de trasplantes alogénicos empleando donantes no relacionados o CPH de CU hayan superado en número a los trasplantes empleando a donantes familiares<sup>1</sup>. Dicha tendencia creciente también se ha reflejado en la casuística nacional. El número de donantes voluntarios disponibles en el mundo supera los 17.000.000 mientras que las unidades de cordón llegan a 482.000<sup>2</sup>.

El avance en las técnicas de tipificación y en la comprensión del sistema HLA, el uso de regímenes condicionantes pretrasplante adecuados, la disponibilidad y el empleo de medidas de prevención y tratamiento de la enfermedad del injerto contra huésped así como la implementación de técnicas de diagnóstico precoz y control de las complicaciones infecciosas han tornado a estos trasplantes en una posibilidad terapéutica de uso clínico.

Es el objetivo del presente trabajo comunicar los resultados del trasplante de CPH de donante no relacionado y cordón umbilical en 61 pacientes consecutivos atendidos en una única institución.

## Pacientes y métodos

Desde enero de 2003 a agosto de 2010 se iniciaron 155 búsquedas de donantes no relacionados para el mismo número de pacientes a través del Registro Nacional de Donantes de Células Hematopoyéticas del INCUCAI. Como resultado, entre mayo de 2004 y enero de 2011, 61 pacientes fueron sometidos a trasplante alogénico de donante no emparentado o cordón umbilical. Edad media 19.6 años (r:1-54). Cincuenta pacientes padecían enfermedades malignas y los 11 restantes no malignas (Tabla I).

Los pacientes fueron internados en habitaciones provistas de aire procesado a través de filtros HEPA y presurizadas. Se empleó en todos los casos profilaxis con aciclovir, quinolonas y fluconazol. Los pacientes trasplantados con CPH de CU recibieron filgrastim

desde el día + 1 hasta la recuperación granulocítica. El manejo de la neutropenia febril se realizó según normas de la sociedad americana de enfermedades infecciosas<sup>3</sup>. Todos los pacientes recibieron heparina de bajo peso molecular para la prevención de la VOD<sup>4</sup>.

Se usaron productos hemoderivados irradiados y se emplearon filtros de leucodepleción cuando estos se transfundieron a receptores con serología negativa para citomegalovirus (CMV)<sup>5</sup>.

Todos los pacientes o sus apoderados firmaron un consentimiento informado para el trasplante.

### Selección de donantes

La búsqueda de donantes se realizó a través del Registro Nacional de Donantes de Células Hematopoyéticas del INCUCAI. Luego de obtenida la tipificación confirmatoria del receptor determinada por técnica de alta resolución del HLA en 5 pares de locus (A, B, C, DRB1 y DQB1) se procedió a la selección de él o los potenciales donantes para practicarles la correspondiente tipificación confirmatoria. Contando con los resultados de receptor y donantes, se seleccionaron estos últimos aplicando los siguientes criterios:

*Para donantes de MO o CPH de SP<sup>6,7,8</sup>:*

1. Compatibilidad HLA: 10/10, 9/10 u 8/10. Si bien se inició siempre la selección buscando la paridad en el locus DRB1 no se excluyeron donantes cuan-

do la disparidad era únicamente en ese locus. De no hallarse un donante apropiado según criterio de HLA o en aquellos casos en los que a criterio médico era primordial realizar el trasplante dentro de los 90 días de iniciado el proceso se pasó a la búsqueda de células de cordón umbilical.

2. Sexo: A igual grado de paridad HLA se eligieron donantes masculinos independientemente del sexo del receptor.
3. Status serológico para CMV.
4. Compatibilidad sistema ABO.

*Para cordón umbilical<sup>9,10</sup>:*

1. Compatibilidad HLA. Si bien la tipificación confirmatoria del par receptor/ donante se realizó con técnica de alta resolución, para la selección se aplicó el criterio de paridad antigénica para locus A y B y a nivel del locus DRB1 se buscó la paridad alélica. Se consideraron unidades con una paridad 6/6, 5/6 o 4/6.
2. Celularidad. Se optó por unidades con un mínimo de celularidad total de  $4 \times 10^7$  /kg. o de células CD 34 + de  $2 \times 10^5$  /kg.

Desde enero de 2010 en el caso de no ubicarse a un donante apropiado o a una unidad de cordón umbilical que cumpliera con los requisitos de compatibilidad y celularidad se optó por el empleo de 2 unidades de CU. En estos casos las unidades seleccionadas debían ser compatibles en al menos 4/6 locus entre si y la misma paridad con el receptor. Esta paridad, como en el caso de uso de una única unidad, se considera a nivel antigénico en locus A, B y alélica en locus DRB1.

Se consideró un mínimo de  $1,5 \times 10^5$  de células CD34 +/kg. para la primer unidad y de  $0,5 \times 10^5$  de células CD34 +/kg. para la segunda unidad (11).

### Fuente de células

De los 61 pacientes trasplantados, 22 emplearon CPH de MO y en otros 22 CPH de SP movilizadas con filgrastim. La decisión acerca del tipo de células a emplear, MO o SCSP, se tomó teniendo en cuenta la enfermedad de base y estadio intentando emplear MO para los pacientes con LMC, pacientes pediátricos y enfermedades no malignas<sup>12</sup>. En ocasiones la fuente fue elegida por el centro de recolección por expreso pedido del donante.

Diecisiete pacientes fueron trasplantados con células de CU. De ellos, en 4 casos se usaron 2 unidades de CU simultáneamente.

### Régimen condicionante

El régimen condicionante empleado fue de acuerdo a la enfermedad de base y edad del receptor (Tabla II).

TABLA I.- Diagnósticos por pacientes

Diagnóstico	N= 61
LLA	
RC1, RC2, RC3	10
Recaída	8
LMA	
RC1, RC2	9
Recaída	6
LMC	
Fase crónica	5
Fase acelerada	2
Sindr. mielodisplásicos <sup>#</sup>	7
Enf. Hodgkin	2
Sindr. fallo med. congénito <sup>&amp;</sup>	4
L. M.M. juvenil	1
Osteopetrosis maligna	1
Mucopolisacaridosis <sup>~</sup>	2
Inmunodeficiencias <sup>^</sup>	3
Sindr. hemofagocítico	1

# AREB Y AREB T.

& Disqueratosis congénita, Anemia de Blackfan Diamond, Anemia de Fanconi.

~ Enf. de Hurler.

\* Sindr. Hiper IgM, Sindr. Wiskot Aldrich, Inmunodef. comb. severa.

En 36 (59%) pacientes se empleó irradiación corporal total (TBI) asociada a quimioterapia y en 17 pacientes se empleó busulfán oral o intravenoso adicionándole otras drogas quimioterápicas. En todos los pacientes se usó globulina antitímocito (ATG).

### Profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped

En los 17 pacientes trasplantados con células de CU se usó solo tacrolimus o ciclosporina A. En los pacientes trasplantados con CPH de MO o SP el tacrolimus o ciclosporina A se asoció a 4 dosis de metotrexato a 10 mg/m<sup>2</sup>. Estos pacientes recibieron rescate con leucovorina por 4 dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> luego de 24 hs. de administrado el metotrexato. La ciclosporina A se administró por vía IV desde el día -2 ajustando la dosis para obtener niveles de entre 200 a 400 ng. /ml. El tacrolimus se administró por vía IV desde el día -1 en infusión continua ajustando la dosis para lograr niveles entre 5 y 15 ng/ml. Para ambas drogas, el cambio a la vía oral se realizó según

TABLA II.- Regímenes condicionantes

Regímenes con irradiación corporal total	N pacientes (total = 36/61) = 59%
TBI Cy ATG	26
TBI Cy VP ATG	4
TBI VP ATG	4
TBI Flu ATG	2
Regímenes sin irradiación	N pacientes (total = 25/61) = 41%
Bu Cy ATG	9
Flu Bu ATG	8
Flu Cy ATG	4
Flu Mel ATG	2
Otros	2

- TBI Cy ATG: TBI 12 Gy, ciclofosfamida 120 mg/kg., globulina antitímocito de conejo 15 - 7,5 mg/kg
- TBI Cy VP ATG: TBI 12 Gy, ciclofosfamida 120 mg/kg., etopósido 30 mg/kg., globulina antitímocito de conejo 15 - 7,5 mg/kg.
- TBI VP ATG: TBI 12 Gy, etopósido 30 mg/kg., globulina antitímocito de conejo 15 - 7,5 mg/kg.
- TBI Flu ATG: TBI 12 Gy, fludarabina 90 mg/m<sup>2</sup>, globulina antitímocito de conejo 7,5 mg/kg.
- Bu Cy ATG: Busulfan oral 16 mg/kg, ciclofosfamida 120 mg/kg, globulina antitímocito de conejo 7,5 mg/kg.
- Flu Bu ATG: Fludarabina 160 mg/m<sup>2</sup>, busulfan IV 12,8 mg/kg, globulina antitímocito de conejo 7,5 mg/kg.
- Flu Cy ATG: Fludarabina 90 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 120 mg/kg, globulina antitímocito de conejo 7,5 mg/kg.
- Flu Mel ATG: Fludarabina 120 mg/m<sup>2</sup>, melfalan 140 mg/m<sup>2</sup>, globulina antitímocito de conejo 7,5 mg/kg.

tolerancia y se mantuvo durante 1 año. Dicha duración se modificó en los casos de presencia de GVHD al momento de la suspensión, estado de la quimera donante/receptor o reaparición de la enfermedad de base o recaída.

Se emplearon los criterios diagnósticos de Gluck-berg para la GVHD aguda<sup>13</sup>.

### Prevención de las infecciones por CMV y virus de Epstein Baar (EBV)

El monitoreo de la reactivación de la infección por CMV se realizó en forma semanal desde el engraftment leucocitario o desde el día +10 del trasplante (lo que ocurriera primero) midiendo la antigenemia pp65 (desde enero 2003 hasta julio de 2008) o la carga viral con recuento de copias de ADN viral por el método de PCR cuantitativo (a partir de agosto 2008). La positividad del método elegido (más de 10 células positivas en Ag pp65 o más 1000 copias/ml. en PCR) se interpretó como reactivación de la infección por CMV e indicaba el inicio del tratamiento preventivo de la enfermedad con ganciclovir IV 5 mg/kg cada 12 hs. hasta lograr la negativización de la técnica de detección y por un mínimo de 14 días. La duración del monitoreo semanal se mantuvo hasta el día +100 o hasta el +365 post trasplante si el paciente había presentado reactivación. El monitoreo de la reactivación del EBV se realizó determinando la replicación viral con técnica de PCR tomando como punto de corte un valor de más de 1000 copias/ml. en forma mensual desde el día +15 hasta el +180 del post trasplante. El tratamiento consistió en la suspensión de la inmunosupresión y la administración de rituximab en caso de persistencia de la viremia o progresión a PTLD (enfermedad linfoproliferativa postrasplante).

### Estudio de la quimera

Desde abril de 2007 a todos los pacientes se les realizó estudio de la quimera determinando el polimorfismo del ADN mediante técnica STR (short tandem repeat) del receptor y donante los días + 30, +60 y +90.

### Consideraciones Estadísticas

Las variables categóricas se expresaron mediante su frecuencia y porcentaje, mientras que las variables numéricas por su mediana y rango. Las tablas de contingencia se evaluaron mediante el test de Chi<sup>2</sup> o el test exacto de Fisher en el caso apropiado.

Se comparó el tiempo de búsqueda mediante la prueba U no paramétrica de Mann-Whitney, mientras que para la comparación de recuperación de plaquetas y neutrófilos se utilizó el test de Kruskal-Wallis.

Para estimar las funciones de supervivencia y SLE se utilizó el método del límite del producto de Kaplan-Meier, mientras que para comparación de los grupos se aplicó el logrank test

Se calculó la incidencia acumulada para estimar la probabilidad de recaída, considerando un riesgo competitivo la muerte por cualquier causa, para comparar la incidencia acumulada de los grupos se utilizó el test de Gray.

Para todas las pruebas estadísticas se tomó un nivel de significancia de  $p = 0.05$ .

## RESULTADOS

### Duración de la búsqueda

Se evaluó el tiempo en meses de duración de la búsqueda. Se consideró el inicio de la misma al día de remitida la planilla de búsqueda inicial al INCU-CAI y el final a la fecha de concretado el trasplante. La mediana del tiempo de búsqueda de donante de CPH fue de 7,6 meses (r: 3,3 a 28,1 meses).

### Engraftment

Se consideró que el trasplante era evaluable para engraftment granulocítico cuando el paciente lograba tener más de 1000 neutrófilos/ml. y para el plaquetario más de 20.000 plaq./ml. Se evaluaron separadamente los trasplantes hechos con CPH de MO, SP y CU. Cincuenta y tres pacientes fueron evaluables para engraftment granulocítico con una media de 16,5, 20,5 y 22,7 días para CPH de SP, MO y CU respectivamente ( $p = 0.015$ ). Para recuperación plaquetaria fueron evaluables 48 pacientes con una media de 18,7, 21 y 34,6 días para los trasplantes realizados con CPH de SP, MO y CU respectivamente ( $p < 0.001$ ).

### Enfermedad de injerto contra huésped (GVHD)

Fueron evaluables para la GVHD aguda los pacientes que lograron engraftment mieloide y vivieron más de 28 días ( $n=53$ ) y para la forma crónica a los que vivieron más de 100 días ( $n=45$ ).

Veintitrés pacientes no presentaron GVHD agudo. El grado 1 se diagnosticó en 10 casos y los grados 2 a 4 sumaron 20 pacientes. (Tabla III)

En los pacientes que recibieron CPH de MO o de la SP se comparó la incidencia y severidad de la GVHD según tuvieran una paridad HLA 10/10 vs 8/10 y 9/10 (Tabla IV).

También se evaluó la incidencia y gravedad de la GVHD aguda según fuente de las CPH (tabla V).

La GVHD crónica se manifestó en 15 (30%) pacientes de 45 evaluables. La forma moderada se diagnosticó en 8 y la severa en 7 (Tabla VI).

### Sobrevida libre de enfermedad, recaída y mortalidad relacionada al trasplante

Veintiocho pacientes (45%) pacientes se hallan vivos con una media de seguimiento de 24 meses (fig. 1).

TABLA III.- GVHD aguda incidencia

Grado	n. pac.	%
0	23	37,7
1	10	16,3
2	14	22,8
3	5	8,1
4	1	1,6
NE	8	13,1

TABLA IV.- Incidencia y gravedad de la GVHD aguda según paridad HLA

	HLA 10/10	HLA 8/10 y 9/10	P
GVHD , pacientes afectados todos			
los grados, %	56,2	69,2	$p=0,394$
Grado I	18,8	15,4	
Grado II	18,8	42,3	
Grado III	18,8	7,7	
Grado IV	0	3,8	

TABLA V.- Incidencia de GVHD agudo según fuente de CPH

GVHD	SCP n=22	MO n=22	CU n=17
Evaluables	19	20	14
Sin GVHD	3 (16%)	9 (45%)	11 (78%)
Grado 1	4 (21%)	3 (15%)	3 (22%)
Grado 2	8 (43%)	6 (30%)	0
Grado 3	3 (16%)	2 (10%)	0
Grado 4	1 (5%)	0	0

TABLA VI.- Incidencia de GVHD crónico según fuente de CPH

GVHD crónico	N (%)
NE	16 (26%)
Sin GVHD	30 (49%)
Moderado	8 (13%)
Severo	7 (12%)

Se comparó la supervivencia según grupo etario en menores y mayores de 18 años (fig. 2), logrando un 55% y 30% de supervivencia global respectivamente a los 24 meses ( $p=0,143$ ).

En los menores de 18 años se comparó la supervivencia según enfermedad de base agrupando las mismas en malignas vs no malignas (fig. 3) sin observarse diferencia significativa ( $p=0,489$ ).

Se analizó en forma independiente al grupo de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda. En ellos se comparó la supervivencia global, supervivencia libre de eventos y posibilidad de recaída según el estado de la enfermedad al momento del trasplante. El análisis incluyó a 33 pacientes, 19 en remisión completa (1° RC: 4 pac., 2° RC 10 pac. y 3° RC 5 pac.) y a 14 en recaída (1° REC 2 pac, 2° REC 10 pac. y 3° REC 2 pac.). La probabilidad de supervivencia global de los pacientes en RC vs en REC fue de 56% vs 11% ( $p=0,033$ ) (fig. 4). El análisis de la SLE para pacientes en RC vs REC fue de 50% vs 9% ( $p=0,030$ ) (fig. 5).

Se analizó la probabilidad de recaída según el estado de la enfermedad al momento del trasplante (RC vs REC). La probabilidad de recaída de los pacientes trasplantados en RC fue del 15% y en recaída del 34% a los 24 meses ( $p=0,378$ ) (fig. 6).

La incidencia de mortalidad relacionada al trasplante en los primeros 100 días (MRT) incluyendo todas fuentes de CPH fue de 25% (fig. 7). Las causas principales fueron el shock séptico asociado a neutropenia y el distres respiratorio.

También se evaluó la MRT según el origen de las CPH (fig. 8), con la siguiente incidencia a los 100 días del trasplante: SP 30%, CU 27% y MO 9% ( $p=0,117$ ).

### Infección por CMV y EBV

En 32 (52,4%) pacientes se diagnosticó infección por CMV. En los casos en los que se empleó determinación de la antigenemia por pp65, el diagnóstico se hizo en el día + 47 (media r: 31-53). Cuando se aplicó la técnica de PCR cuantitativa para determinar la carga viral el diagnóstico se hizo en el día + 35 (media r: 12-80). Los pacientes fueron tratados con ganciclovir o valganciclovir. Tres pacientes desarrollaron neumonía que fue la causa de muerte en ellos. En 5 pacientes se diagnosticó enteritis por CMV. En solo uno de ellos la complicación fue fatal mientras que los 4 restantes respondieron al tratamiento.

Se analizó la incidencia de reactivación del CMV según la fuente de las células empleadas. El 76% de los pacientes que fueron trasplantados con CPH de CU sufrieron reactivación del CMV contra el 45%

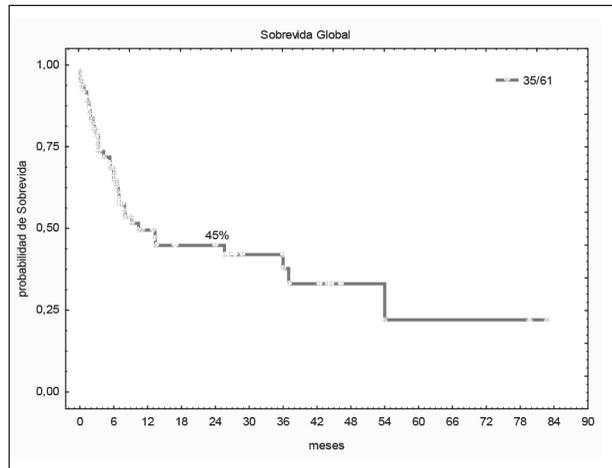


Fig. 1.- Probabilidad de supervivencia

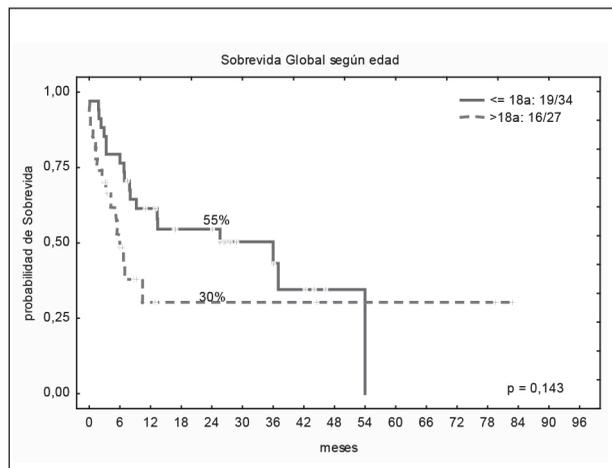


Fig. 2.- Supervivencia global según edad

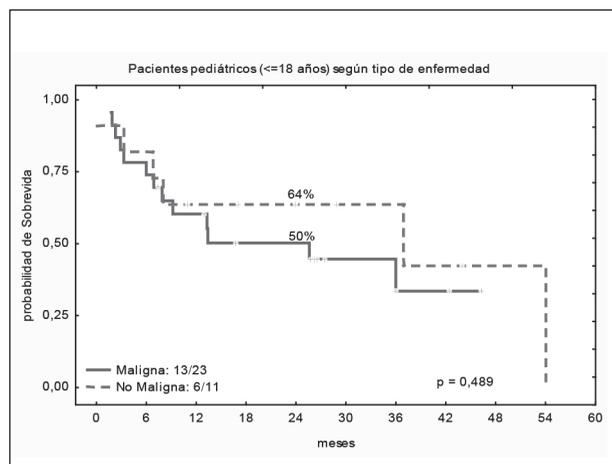


Fig. 3.- Supervivencia en menores de 18 años según enfermedad de base, maligna vs no maligna

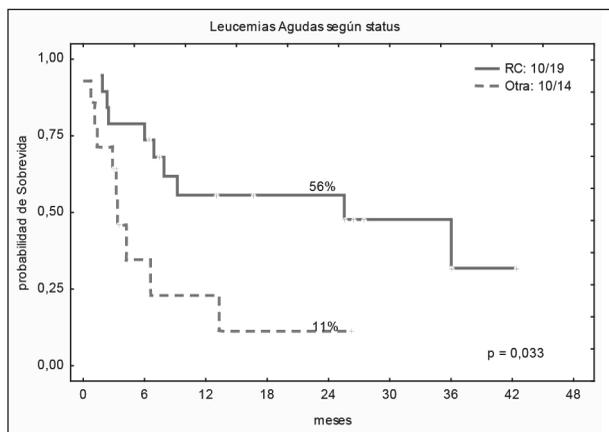


Fig. 4.- Sobrevida global en pacientes con leucemia aguda según estado de la enfermedad al trasplante. RC: remisión completa. Otra: recaída

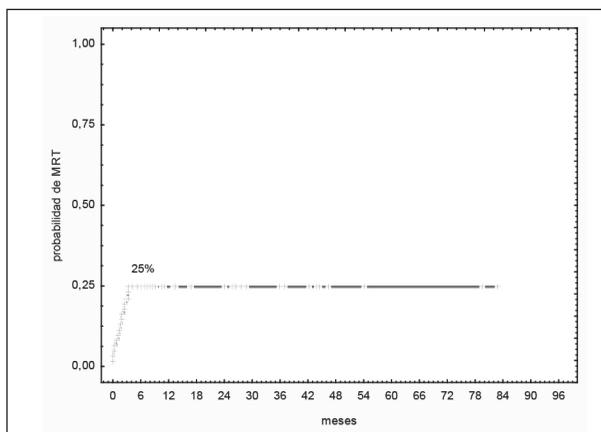


Fig. 7.- MRT incluyendo todas las fuentes de CPH

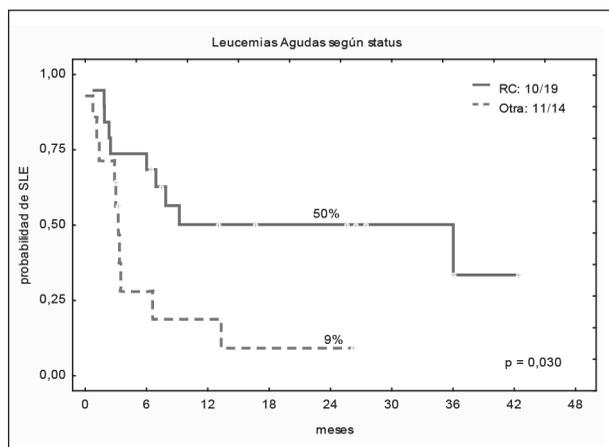


Fig. 5.- Sobrevida libre de eventos en pacientes con leucemia aguda según estado de la enfermedad al trasplante. RC: Remisión completa. Otra: Recaída

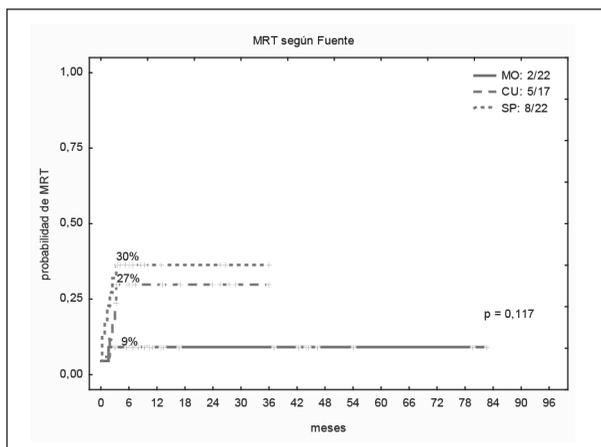


Fig. 8.- MRT según origen de las CPH

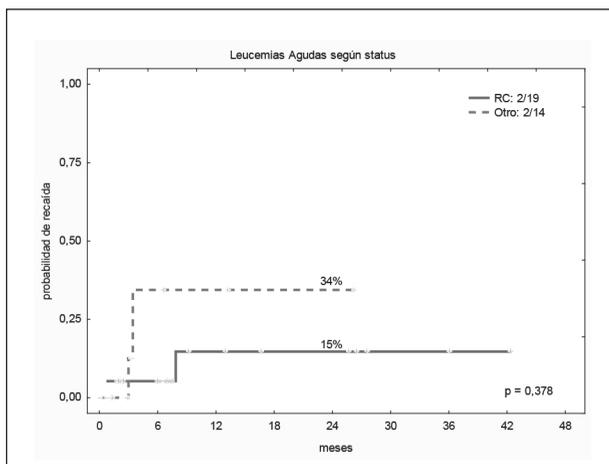


Fig. 6.- Probabilidad de recaída según estado de la leucemia RC: Remisión completa. Otra: Recaída

y 41% de los trasplantados con CPH de SP y MO respectivamente (Tabla VII).

En 3 de 55 pacientes se detectó reactivación del EBV diagnosticándose PTLD entre los días +57 a +170. Luego de la suspensión de la inmunosupresión 2 pacientes recibieron rituximab. Los 3 pacientes no respondieron al manejo terapéutico, falleciendo por dicha causa.

TABLA VII.- Datos de reactivación de CMV según fuente CPH

	SCP (n=22)	MO (n=22)	CU (n=17)
Reactivó	10 (45%)	9 (41%)	13 (76,4%)
No reactivó	9 (41%)	12 (54,5%)	4 (23,6%)
NE	3 (14%)	1 (4,5%)	-

## DISCUSIÓN

El presente trabajo reporta las observaciones y resultados de un grupo de 61 pacientes que por diversas patologías fueron sometidos a un trasplante alogénico de CPH de un donante no emparentado. Los donantes de CPH y las unidades de CPH de CU fueron ubicados y provistos por el Registro Nacional de Donantes de Células Hematopoyéticas del INCUCAI. El tiempo que medió entre el inicio de la búsqueda y el trasplante fue de 7,6 meses (mediana). Ese lapso es la suma de los tiempos que insumen todos los pasos del proceso, a saber: Búsqueda inicial, aprobación de gastos por parte del financiador, traslado de las muestras a los EEUU para la tipificación HLA confirmatoria, envío de los resultados, ubicación y entrevista del donante, tipificación del donante, evaluación médica del mismo, programación de la obtención de las células y su envío a la Argentina. A eso se le deben adicionar posibles demoras por desfases administrativos entre el financiador y el efector, carencia circunstancial de lugar de internación y otras contingencias como las catástrofes naturales (Ej. cenizas volcánicas que interrumpieron el transporte aéreo). Durante el período de búsqueda no es infrecuente la progresión de la enfermedad lo que en ocasiones implica la pérdida del paciente por deterioro de la condición clínica, la necesidad de someterlo a tratamientos de rescate o la realización del trasplante en etapas avanzadas de la enfermedad<sup>14</sup>. El tiempo de búsqueda es considerablemente menor empleando CPH de CU. Su uso en receptores adultos se ha ido extendiendo y la técnica del doble CU permite abordar el tratamiento de pacientes en los que una única unidad resulta insuficiente por su celularidad<sup>10</sup>. En los 2 últimos años, para pacientes en alto riesgo de progresión o inmunodeficiencias se inició la búsqueda de CPH de CU en paralelo con una de donante. En estos casos las CPH de CU se trasplantaron en 4,5 meses (mediana).

De los 61 pacientes trasplantados, 53 fueron evaluables para engraftment granulocítico y 48 para el megacariocítico. Los pacientes trasplantados con CPH de SP, MO y CU registraron engraftment granulocítico en día +16, +20 y +22 respectivamente logrando el plaquetario los días +18, +21 y +34 según fuente de CPH (SP, MO y CU). La diferencia resultó estadísticamente significativa para ambas líneas celulares. Sin embargo esta diferencia en tiempo para la recuperación de la hematopoyesis no influyó en la MRT.

La GVHD es una de las complicaciones más frecuentes y graves en los trasplantes no relacionados<sup>16</sup>. Las técnicas de tipificación en alta resolución aplicadas a los locus A, B, C, DQB1 y DRB1 permiten definir con qué grado de paridad se realiza el trasplante y predecir el riesgo de GVHD relacionado

a la misma. Los 17 pacientes que presentaban una paridad HLA 10/10 tuvieron una incidencia global de GVHD agudo de 56% mientras que en los 27 trasplantados con paridad 9/10 u 8/10 fue de 69% ( $p=0,394$ ). Comparando los grados de GVHD II a IV la incidencia fue de 37% para 10/10 y de 54% para 9/10 y 8/10 con una tendencia de mayor gravedad para estos últimos. Los pacientes trasplantados con CPH de SP tuvieron una mayor incidencia global de GVHD cuando se compararon con CPH de MO ( $p=0,048$ ) y CU ( $p=0,0031$ ). Cuando se elige la fuente de CPH se debe tener presente que la ventaja en el tiempo de recuperación hematológica con el uso de CPH de SP no siempre redundaba en una mejoría en la sobrevida debido a la alta incidencia de GVHD agudo y crónico<sup>12</sup>. En el grupo de CPH de CU, 11 de 14 pacientes no tuvieron GVHD y 3 pacientes manifestaron grado I de la enfermedad. Esto podría atribuirse a la permisividad inmune de las CPH de CU<sup>9,11</sup>.

Todos los pacientes recibieron globulina antitimo-cito. La inclusión de ATG en el acondicionamiento pretrasplante puede ser en parte responsable de la baja incidencia de los grados III y IV de la GVHD aguda, especialmente en aquellos con mayor disparidad HLA<sup>17</sup>. La dosis empleada en los primeros años fue de 15 mg/kg. Debido a la aparición de 3 casos fatales de PTLD se disminuyó 7,5 mg/kg, administrada entre los días -4 al -2. Desde el cambio no ha habido nuevos casos de PTLD.

Treinta y dos pacientes presentaron reactivación de infección por CMV y 4 de ellos murieron por compromiso respiratorio o digestivo. El 76% de los pacientes trasplantados con CPH de CU tuvieron reactivación por CMV, que fue mayor a la reactivación cuando se usaron CPH de MO (41%) o SP (45%). Esta alta tasa de reactivación con CPH de CU es atribuible a la mayor inmadurez inmune de las mismas. La baja mortalidad observada por esta complicación es atribuible al monitoreo periódico mediante la detección de antígenos virales o amplificación viral por PCR y el tratamiento preventivo de la misma.

La sobrevida global (SG) para todo el grupo es de 45%, 28 pacientes, a 24 meses de seguimiento medio. Cuando comparamos la SG según edad al trasplante no observamos diferencia si bien se objetiva una tendencia a la mejor evolución en pacientes menores de 18 años. Es de notar que en el grupo de menores de 18 años hay mayor presencia de pacientes con enfermedades no malignas. Para continuar la evaluación se comparó la sobrevida de los pacientes menores de 18 años según padecieran una enfermedad maligna o no. La sobrevida a 2 años fue para enfermedades no malignas vs. malignas de 64% y 50% respectivamente con una  $p=0,489$ . De los 61 pacientes, 33 fueron trasplantados con diagnóstico de leucemia aguda.

Comparamos a aquellos trasplantados en remisión vs. en recaída. La SG y SLE para los trasplantados en RC fue de 56% y 50% y de 11% y 9% para aquellos en recaída;  $p=0.033$  y  $p=0.030$  respectivamente. Sin embargo, el trasplante alogénico permite el rescate de un porcentaje de pacientes sin otra opción terapéutica<sup>14,15</sup>. Estos resultados son comparables a los obtenidos por grupos cooperativos<sup>18</sup> y centros de referencia internacionales<sup>14,15</sup>. Se evaluó la posibilidad de recaída según el estado de la enfermedad (RC vs. REC). Para los trasplantados en RC y REC la posibilidad de recaída a los 24 meses fue de 15% y 34% respectivamente ( $p=0,378$ ) mostrando una tendencia favorable para aquellos trasplantados en RC.

Desde abril de 2007 se realizó el monitoreo de la quimera donante/receptor en forma periódica con el objetivo de evitar el rechazo modulando la inmunosupresión. En los casos que hubieran logrado una quimera completa y luego reapareciera el patrón del receptor se suspendió la inmunosupresión logrando en 3 de 5 casos la restauración del 100% del patrón del donante. La misma conducta se tomó en 2 casos de enfermedades no malignas logrando similar respuesta.

La mortalidad relacionada al trasplante (MRT) medida a los 100 días fue para todo el grupo del 25%. Se analizó también la MRT según la fuente de CPH: SP 30%, CU 27% y MO 9%,  $p=0,117$ . Si bien la diferencia no muestra significancia estadística, la mayor MRT con el uso de CPH de SP y CU podría obedecer a que los pacientes trasplantados con dichas células tenían enfermedades malignas y en fases avanzadas, mientras que en el grupo de los trasplantados con MO había más pacientes con LMC y enfermedades no malignas.

## CONCLUSIÓN

Este trabajo analiza la evolución y complicaciones de 61 pacientes con diversas patologías que recibieron CPH de donantes no emparentados y de CU. La sobrevida obtenida por el grupo es alentadora y nos permite seguir adelante con un programa que ha aplicado los adelantos científicos disponibles para ofrecer esta metodología de tratamiento. La incorporación de nuevos casos permitirá el análisis futuro de las enfermedades en forma individual para su mejor estudio y prevención de las complicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gratwohl A., Baldomero H., Schwendener A. et al. The EBMT activity survey 2008 impact of team size, team density and new trends, *Bone Marrow Transplantation* (2010), 1–18.
2. [www.bmdw.org/donors/php](http://www.bmdw.org/donors/php)
3. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H. et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among

- Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 1143-1238 (2009)
4. Simon M., Hahn T., Ford L., et al. Bone Marrow Transplantation (2001) 27, 627–633 Retrospective multivariate analysis of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: possible beneficial use of low molecular weight heparin.
  5. James L. Gajewski, Viviana V. Johnson, et al. *Blood*. 2008 October 15; 112(8): 3036–3047 A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation.
  6. Flomenberg N, Baxter-Lowe L, Confer D, et al. *Blood*. 2004;104:1923-1930. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome.
  7. Lee S, Klein J, Haagenson M, et al. *Blood*. 2007;110:4576-4583. High resolution donor recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation.
  8. Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, et al. *Blood*. 2004;104:2976-2980. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation.
  9. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, et al. *Blood* 2002; 100: 1611–18. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival.
  10. Barker J., Weisdorf D., DeFor T. et al. *Blood*, 2005 105: 1343-1347 Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy
  11. Lee S., Kamani N., Confer D. et al. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14:112-119 (2008) Principles and Tools for Selection of Umbilical Cord Blood and Unrelated Adult Donor Grafts.
  12. Eapen M., Logan B., Confer D. et al, **Biology of Blood and Marrow Transplantation** Volume 13, Issue 12, 1461-1468, December 2007 Peripheral Blood Grafts from Unrelated Donors Are Associated with Increased Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease without Improved Survival Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors.
  13. Glucksberg H, Storb R, Fefer A. et al. *Transplantation* 1974; 18: 295-304.
  14. Blum W., Bolwell B., Phillips G. et al. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 12:61-67 (2006) High Disease Burden Is Associated with Poor Outcomes for Patients with Acute Myeloid Leukemia Not in Remission Who Undergo Unrelated Donor Cell Transplantation
  15. Small T., Young J., Castro-Malaspina H. et al. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 13:235-244 (2007) Intravenous Busulfan and Melphalan, Tacrolimus, and Short-Course Methotrexate Followed by Unmodified HLA-Matched Related or Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Advanced Hematologic Malignancies
  16. Weisdorf D., Nelson G., Lee S. et al. **Biology of Blood and Marrow transplantation** Volume 15, Issue 11, 1475-1478, November 2009 Sibling versus Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for CML: Refined HLA-matching shows more GVHD but not less relapse.
  17. Sedláček P, Formánková R, Keslová P, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Dec;38(11):745-50. Low mortality of children undergoing hematopoietic stem cell transplantation from 7 to 8/10 human leukocyte antigen allele-matched unrelated donors with the use of antithymocyte globulin.
  18. NMDP data [http://marrow.org/Physicians/Outcomes\\_Data/Outcomes\\_Data.aspx](http://marrow.org/Physicians/Outcomes_Data/Outcomes_Data.aspx)

# Trasplante hematopoyético no relacionado en la Argentina

Dr. Kusminsky G.

*gdkusminsky@gmail.com*



**COMENTARIO  
EDITORIAL**

HEMATOLOGIA, Vol. 16 Nº 2: 78  
Mayo-Agosto, 2012

El trabajo de Jaimovich y colaboradores representa una prueba concluyente de que el trasplante hematopoyético con donantes no relacionados es una realidad que se ha establecido en nuestro país y que los resultados, en términos globales, son representativos de los comunicados en la literatura internacional.

Si bien la muestra es heterogénea y no permite sacar conclusiones sobre los resultados en cada patología, un objetivo del mismo probablemente sea el de permitir una mayor confianza en este procedimiento para que los hematólogos de cabecera hagan las derivaciones cuando ello se encuentra indicado.

Desde hace tiempo se conocen las características que permiten predecir las posibilidades de desarrollar complicaciones como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en el contexto de trasplante de donante no relacionado, tales como la disparidad antigénica o la edad del donante<sup>1,2</sup>.

En este sentido, el trabajo de Jaimovich y colaboradores ha reflejado este tipo de situaciones. Sin embargo el trabajo señala un problema particular y sin duda se debe encontrar alguna forma de solución, pues resulta evidente que el tiempo de búsqueda de un donante adecuado en nuestro medio es más largo que el reportado por la literatura internacional<sup>3</sup>. Numerosos factores intervienen en este inconveniente,

tales como lo describen los autores en su discusión, y es un imperativo encontrar los modos de acortar los mismos, pues el riesgo de recaída en esperas prolongadas es muy elevado.

El curso de los próximos congresos y publicaciones locales en el campo del trasplante hematopoyético favorecerá sin dudas que la experiencia argentina en este tipo de procedimientos crezca y se enriquezca con un seguimiento prolongado de los pacientes sometidos a trasplante hematopoyético, entendiendo que la complejidad de estos pacientes es de máxima dificultad tanto en la Argentina como en centros de reconocida experiencia internacional. Los resultados de la experiencia del Dr Jaimovich son cabal demostración de ello.

**Gustavo Kusminsky**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lee SJ, Klein J, Haagenson M et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110:4576-83
2. Kollman C, Howe CWS, Anasetti C, et al. Donor characteristics as risk factors in recipient after transplantation of bone marrow unrelated donors: The effect of donor age. *Blood* 2001;98:2043-51
3. NMDP sitio [www.marrow.org](http://www.marrow.org)