

Reporte de casos

Hospital Clínicoquirúrgico «Hermanos Ameijeiras»

TRASPLANTE ALOGÉNICO NO RELACIONADO DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFÉRICA. REPORTE DEL PRIMER CASO EN CUBA

Dr. José Carnot Uría,¹ Dr. Raúl de Castro Arenas,¹ Dr. Jorge Muñio Perurena,¹ Dr. Carlos Martínez Fernández,¹ Dra. Yolanda Taquechel Varona,¹ Dr. Joaquín González Quintana,¹ Dr. Mario Wilford de León,² Dr. Peter Wernet³ y Dra. Ana Hernández Hernández⁴

RESUMEN

Se describe el caso de un paciente con una leucemia mieloide aguda en segunda remisión que fue sometido a un trasplante alogénico no relacionado de células progenitoras de sangre periférica. El proceder se caracterizó por una rápida recuperación hematopoyética, una enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda ligera y una EICH crónica localizada. El paciente se encuentra en remisión completa desde hace 24 meses, lo que es un índice alentador de las ventajas de este procedimiento realizado por primera vez en nuestro país.

Descriptores DeCS: LEUCEMIA MIELOCITICA AGUDA/terapia; TRASPLANTACION DE CELULAS HEMATOPOYETICAS BASICAS/métodos; CUBA.

El trasplante alogénico es el método de elección para el tratamiento de diversas hemopatías y cada año aumenta más el número de casos que requieren este proceder. Esto último ha estimulado el desarrollo de alternativas para incrementar los donantes y

para obtener otras fuentes de células progenitoras hematopoyéticas: la utilización de donantes no relacionados y de células progenitoras de sangre periférica.

El incremento mundial del número de personas registradas en los bancos de

¹ Hospital «Hermanos Ameijeiras», Ciudad de La Habana, Cuba.

² Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ), Ciudad de La Habana, Cuba.

³ Centro de Donante de Médula Ósea, Düsseldorf, Alemania.

⁴ Instituto de Hematología e Inmunología, Ciudad de la Habana, Cuba.

donantes voluntarios y el desarrollo de métodos de tipaje HLA más precisos, han favorecido que en los últimos años se extienda el trasplante con donantes no relacionados.¹ Los resultados de este tipo de trasplante han mejorado, y en la actualidad del 15 al 65 % de los pacientes con distintos tipos de enfermedades hematológicas pueden obtener una sobrevida libre de enfermedad prolongada mediante este tratamiento.²

Las técnicas para trasplantar un número adecuado de progenitores hematopoyéticos de donantes sanos estimulados mediante el uso de factores de crecimiento granulocítico o granulocítico-monocítico para movilizar células CD34+ hacia la sangre, están bien establecidas.¹ Se ha reportado que el trasplante alogénico de células progenitoras de sangre periférica (TCPSP), comparado con el de médula ósea, se caracteriza por una recuperación más rápida de los neutrófilos, menos rechazo, una recuperación inmunológica más favorable y una incidencia similar de enfermedad de injerto contra hospederio (EICH) aguda.³⁻⁵ Hay autores que han señalado una incidencia mayor de la EICH crónica, pero otros no lo han confirmado.⁵

Nosotros comunicamos en este trabajo el primer trasplante efectuado en nuestro país con células progenitoras de sangre periférica, procedentes de un donante voluntario no relacionado.

REPORTE DEL CASO

Paciente masculino de 24 años de edad, que ingresó en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ) en enero de 1995 por astenia, palidez y gingivorragia; se diagnosticó una leucemia mieloide aguda subtipo M2 (clasificación FAB). Logró remisión completa con una combinación de

daunomicina y citosina arabinósido (esquema 3+7) y posteriormente recibió un tratamiento de intensificación con altas dosis de ciclofosfamida (3 ciclos de 4 g x m²). Siete meses después de obtenerse la remisión se detectó un antígeno de hepatitis B positivo y fue tratado con interferón alfa recombinante. A los 9 meses presentó una recaída medular y del sistema nervioso central, que fue tratada con altas dosis de citarabina (3 g x m² x 6 dosis) y quimioterapia intratecal (citarabina, metotrexate y betametasona), con lo cual se logró una segunda remisión completa. En el período de posremisión recibió 3 ciclos adicionales con igual esquema de quimioterapia intensiva.

En septiembre de 1996 el paciente ingresó en la unidad de trasplante del Servicio de Hematología del Hospital «Hermanos Ameijeiras» y fue sometido a un trasplante alogénico no relacionado de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica de un donante voluntario del Centro de Donantes de Médula Ósea de la Universidad de Düsseldorf, Alemania. El paciente y el donante eran idénticos en 11 de los 12 alelos de los antígenos HLA I y HLA II estudiados por serología y genética molecular, respectivamente. El régimen preparatorio consistió en ciclofosfamida (60 mg x kg x 2 días) o irradiación corporal total fraccionada (333 Gy en 3 días). Las células progenitoras hematopoyéticas se recolectaron mediante 2 leucoféresis y fueron trasladadas por vía aérea desde Düsseldorf a La Habana, conservadas a 4 °C. La cantidad de células CD34+ infundidas fue de 8,2 x 10⁶ x kg, depletadas de hematíes debido a una incompatibilidad mayor de grupos sanguíneos (donante A, paciente O). Las medidas de sostén durante el período de aplasia consistieron en aislamiento protector en un cuarto con filtro de aire HEPA, terapia antimicrobiana profiláctica

(ketoconazol, sulfaprín, ciprofloxacina), alimentación estéril, hemoderivados irradiados, uso de factor de crecimiento granulocítico (Neupogen) y tratamiento energético de los episodios febriles (vancomicina, amikacina, ceftazidima, anfotericín B). La profilaxis para la enfermedad de injerto contra hospedero se realizó con la combinación de metotrexate y ciclosporina A y se utilizó gammaglobulina endovenosa para la prevención de la sepsis por citomegalovirus. La recuperación hematopoyética fue rápida y se hizo evidente el día + 10,3 días después se diagnosticó una EICH aguda grado I, que fue tratada con metilprednisolona. El paciente fue egresado el día +28. El día + 68 se demostró el cambio de grupo sanguíneo y 2 estudios posteriores del DNA mediante biología molecular confirmaron que todas las células hematopoyéticas correspondían al donante. El día + 190 se diagnosticó una EICH crónica, localizada en la mucosa bucal y la piel de la región malar, que fue tratada con ciclosporina A y prednisona. Los estudios de DNA realizados a los 24 meses del trasplante mostraron que las células hematopoyéticas corresponden a las del donante. El paciente se encuentra en remisión completa, con un índice de Karnofki del 100 %.

DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes que necesitan un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas no tienen un familiar compatible, y para ellos el trasplante de médula ósea de donantes no relacionados es una alternativa que ofrece la posibilidad de curación. A pesar de que se ha reportado una mayor incidencia de fallo del injerto y una mayor severidad de la

EICH aguda, el aumento de la experiencia clínica con este tipo de trasplante y el reclutamiento de más de 4 millones de donantes voluntarios a escala mundial, ha permitido que esta terapéutica se incremente rápidamente.^{1,2} Algunos centros la recomiendan como el tratamiento de elección en algunas situaciones específicas como es la leucemia linfoblástica aguda Phl+.⁶

El desarrollo del trasplante de médula ósea también ha promovido la búsqueda de fuentes alternativas de células progenitoras hematopoyéticas, y en estos momentos, la sangre periférica se utiliza con mucho más frecuencia que la médula ósea en los trasplantes autólogos. El TCPSP también ha sido utilizado en trasplantes alogénicos de hermanos HLA idénticos y los resultados iniciales han sugerido que este tipo de trasplante produce una recuperación hematopoyética rápida y completa, menor morbilidad en el receptor y una excelente tolerancia en el donante, sin incrementar la incidencia o severidad de la EICH aguda.⁵ Además, ofrece la posibilidad de coleccionar una mayor cantidad de células progenitoras hematopoyéticas. Estas diversas ventajas del TCPSP ha hecho que también se aplique en el trasplante alogénico con donantes no relacionados.⁷ Hasta el momento, son pocas las publicaciones sobre el uso del TCPSP no relacionado, pero se ha señalado una pronta recuperación hematopoyética sin una EICH aguda severa y le brinda al donante las ventajas de no tener que hospitalizarse ni someterse a la anestesia, además de no presentar anemia después de la extracción.⁷

Nuestro reporte confirma las ventajas del TCPSP no relacionado: recuperación hematopoyética precoz, EICH aguda no severa, escasa morbilidad y la posibilidad de obtener la curación un paciente con una

LMA en segunda remisión, que no contaba con un familiar HLA idéntico. Además, demostró que a pesar de la complejidad organizativa de este proceder, es posible su ejecución con una adecuada coordinación entre los centros de extracción y de trasplante, independientemente de la distancia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. *Porfirio Hernández Ramírez*, del Instituto de Hematología e Inmunología, por la coordinación realizada con el Centro de Donantes de Médula Ósea de Düsseldorf para la localización del donante y la obtención de las células progenitoras hematopoyéticas.

SUMMARY

The case of a patient with acute myelocytic leukaemia in second remission that underwent an unrelated allogeneic transplantation of progenitor cells of peripheral blood was described. The procedure was characterized by a rapid hematopoietic recovery, a mildly acute graft vs host disease and a chronic localized graft vs host disease. The patient has been in complete remission for 24 months, which is an encouraging index of the advantages of this procedure carried out for the first time in our country.

Subject headings: LEUKEMIA, MYELOCYTIC, ACUTE/therapy; HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION/methods; CUBA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davies SM, Wagner JE, Weisdorf DJ, Shu X, Blazar BR, Enright E, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for hematological malignancies-current status. *Leuk Lymph* 1996;23:221-6.
2. Anasetti C, Etzioni R, Petersdorf EW, Martín PJ, Hansen JA. Marrow transplantation from unrelated volunteer donors. *Annu Rev Med* 1995;46:169-79.
3. Appelbaum FR. Allogeneic hematopoietic stem cell transplants for acute leukemia. *Semin Oncol* 1997;24:114-23.
4. Reisner Y, Martelli M. Bone marrow transplantation across HLA barriers by increasing the number of transplanted cells. *Immunol Today* 1995;16:437-40.
5. Besinger WI, Reginald C, Martin P, Appelbaum FR, Demirer T, Gooley T, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced hematologic malignancies: a retrospective comparison with marrow transplantation. *Blood* 1996;7:2794-2800.
6. Marks DL, Bird JM, Cornish JM, Goulden NJ, Knechtfi CJC, Panipihlon, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children and adolescents with Philadelphia - positive acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998;16:931-6.
7. Ringdén O. bone marrow transplantation using unrelated donors for haematologica malignancies. *Med Oncol* 1997;14:11-22.

Recibido: 29 de diciembre de 1998. Aprobado: 31 de diciembre de 1998.

Dr. *José Carnot Urría*. Servicio de Hematología. Hospital Clínicoquirúrgico «Hermanos Amejeiras». San Lázaro 708, Ciudad de La Habana, Cuba.