

Regímenes de condicionamiento en pacientes pediátricos que van a trasplante de CPH a partir de donador no emparentado

Alberto Olaya*

Programa de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Instituto Nacional de Pediatría, SSA, México D. F., México

RESUMEN

En el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas la compatibilidad en los antígenos HLA es predictivo de un posible resultado clínico. La incompatibilidad HLA entre el receptor y el donador, incrementa tanto el riesgo de rechazo como el de enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Ésta última causada por células T inmunocompetentes del donador contenidas en los productos de las células progenitoras trasplantadas.

En un intento por incrementar la disponibilidad de donadores y reducir la morbi-mortalidad asociada al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico a partir de donador no relacionado, múltiples grupos de investigadores clínicos alrededor del mundo han evaluado las características de la sangre del cordón umbilical (UCB) como una alternativa en la obtención de progenitores hematopoyéticos, convirtiéndose rápidamente en una opción de donador no relacionado.

Palabras clave:

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, antígenos de histocompatibilidad, HLA, quimerismo, acondicionamiento

SUMMARY

In transplantation of hematopoietic progenitor cells, compatibility in human leukocyte antigens (HLA) is a possible predictor of clinical outcome. HLA incompatibility between the recipient and donor increases the risk of rejection as well as graft vs. host disease (GVHD), the latter being caused by immunocompetent donor T cells in the products of the transplanted progenitor cells. In an attempt to increase donor availability and to reduce morbidity and mortality associated with allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation from unrelated donors, multiple groups of clinical researchers worldwide have evaluated the characteristics of umbilical cord blood as an alternative for obtaining stem cells. This is rapidly becoming an unrelated donor option.

Key words:

hematopoietic progenitor cell transplantation, histocompatibility antigens, human leukocyte antigen, chimerism, conditioning

Introducción

En el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas la compatibilidad en los antígenos HLA es predictivo de un posible resultado clínico. La incompatibilidad HLA entre el receptor y el donador incrementa tanto el riesgo de rechazo como el de enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Esta última causada por células T inmunocompetentes del donador contenidas en los productos de las células progenitoras trasplantadas.

Cuando no existe disponibilidad de un donador relacionado compatible o parcialmente compatible para antígenos HLA, se puede considerar a un donador no relacionado fenotípicamente compatible. El programa Nacional de donadores voluntarios de médula ósea se fundó en 1986 en los Estados Unidos de América para establecer un registro de donadores voluntarios de médula ósea que sirviera como una fuente alterna para la

obtención de médula ósea en aquellos pacientes que carecían de donador emparentado. La posibilidad de hallar un donador no relacionado HLA compatible depende del genotipo HLA del paciente.¹ Por otra parte, el polimorfismo de los genes del sistema HLA entre los diferentes grupos raciales, disminuye la posibilidad de encontrar un donador compatible. La compatibilidad alélica HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-DRB1 es recomendada para realizar un trasplante proveniente de un donador no relacionado.

En un intento por incrementar la disponibilidad de donadores y reducir la morbi-mortalidad asociada al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico a partir de donador no relacionado, múltiples grupos de investigadores clínicos alrededor del mundo han evaluado las características de la sangre del cordón umbilical (UCB) como una alternativa en la obtención de progenitores hematopoyéticos, convirtiéndose rápidamente en una opción de donador no relacionado.²

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alberto Olaya. Instituto Nacional de Pediatría, Hemato-Oncología, Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530 México D. F., México. Tel: (55) 1084 0900. Correo electrónico: albertoolaya@aol.com

Regímenes de acondicionamiento

El tratamiento de acondicionamiento que recibe el paciente pediátrico durante los días previos al trasplante de donador no relacionado tiene como objetivos:

1. Conseguir inmunosupresión que garantice que los linfocitos T del receptor no presenten una respuesta de rechazo agudo, lo que condicionaría la falla del injerto.
2. Eliminar las células tumorales residuales. Si bien al menos en algunas neoplasias y de manera más clara en padecimientos benignos, éste es un objetivo secundario.
3. Finalmente el crear un espacio físico para que implanten los progenitores trasplantados.

La mayor parte de los agentes quimioterapéuticos, así como la irradiación corporal total (ICT), tienen un doble efecto inmunosupresor y citorreductor. Recientemente, nuevos esquemas de acondicionamiento han buscado ser menos citorreductores y más inmunosupresores. La adición de nuevos medicamentos como la gammaglobulina antitimocito y la fludarabina han logrado este objetivo. Las dosis de irradiación corporal total también se han modificado con el fin de lograr inmunosupresión y reducir los efectos colaterales.

El esquema de acondicionamiento ideal debe definirse con base en dos factores: 1) el grado de inmunosupresión y 2) el grado de mielosupresión. Uno y otro factores pueden variar de acuerdo al régimen seleccionado. A aquellos regímenes en los que la mieloablación no ocurre o no es absoluta, se les conocen como regímenes de intensidad reducida. Uno de los beneficios más importantes de estos regímenes es la reducción de la toxicidad observada en el período peri-trasplante con disminución de las infecciones, la enfermedad venooclusiva del hígado, etc. El régimen de condicionamiento debe tomar en cuenta variables del donador como son el número de células T trasplantadas, grado de compatibilidad HLA, edad del donador, etc. Y variables del hospedero que incluyen entre otras, la enfermedad, estado clínico, tratamientos previos, edad, potencial para la reactivación de enfermedades virales como citomegalovirus, etc. Estos factores permiten establecer marcos de referencia con el fin de lograr un quimerismo total en enfermedades malignas y parcial en enfermedades no malignas. Por otra parte, es importante tomar en cuenta que es necesario administrar suficientes células inmunológicas para producir el efecto deseado de injerto contra tumor y hasta donde sea posible, disminuir el riesgo de enfermedad de injerto contra hospedero (ICH) tanto en su forma aguda como en la crónica.³

En pediatría, los estudios de trasplante de CPH con regímenes de condicionamiento de intensidad reducida son escasos. En un ensayo clínico se evaluaron a 21 pacientes pediátricos que recibieron un esquema de condicionamiento variable aplicándose fludarabina, busulfan y globulina antitimocítica en 11 de los pacientes, seguido de la infusión de células hematopoyéticas progenitoras de sangre periférica o sangre de cordón umbilical de donador no relacionado. De los 11 pacientes que recibieron este régimen usando donadores compatibles, sólo 5 lograron un quimerismo total y duradero.

Los que sufrieron falla de injerto primaria fueron: un paciente con hemoglobinopatía y otro paciente con anemia aplásica.^{4,5} Catorce de los pacientes recibieron células hematopoyéticas de cordón umbilical. De este estudio no se pueden establecer conclusiones porque el número de pacientes es pequeño con múltiples regímenes y una gran variedad de diagnósticos, sin embargo, este estudio demostró que es factible usar este tipo de regímenes en pediatría incluyendo células hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical. Jacobsohn y col. reportaron el uso de un régimen de intensidad reducida en 13 pacientes con enfermedades no malignas incluyendo: inmunodeficiencias (n=5), enfermedades metabólicas (n=4), hemoglobinopatías (n=4). En este estudio el 72% de los pacientes lograron un quimerismo total y duradero, estos pacientes fueron trasplantados en la consulta externa y únicamente fueron admitidos al hospital cuando se presentó alguna complicación. El tiempo de hospitalización promedio fue de 7 días. La recuperación plaquetaria se logró en una media de 13 días mientras que la recuperación de neutrófilos por arriba de $0.5 \times 10^9/L$ se logró en 18 días. El régimen que se usó en estos pacientes fue más consistente aunque hubo ciertas variaciones y consistió en fludarabina 30 mg/m²/día del día -10 al día -5, busulfan intravenoso en dosis de 3.2 mg/Kg/día por 2 días, tratando de llegar a una área bajo la curva de 4000 µMol x minuto. En otros pacientes se administró busulfan a una dosis de 0.8mg/kg por 8 dosis teniendo como objetivo una área bajo la curva de 1000µMol x min. Los dos regímenes se administraron en los días -5 y -4 y por último globulina antitimocítica equina (n=10), de conejo (n=3) los días -4 a -1.

En este estudio la mortalidad relacionada al trasplante fue del 15% siendo la causa principal recurrencia de la enfermedad o infecciones virales. La incidencia de enfermedad de ICH fue menos de 8% y la supervivencia a un año fue de 84%.

La conclusión que se logró de este estudio es que fue bien tolerado, que los pacientes con hemoglobinopatías tuvieron problemas para la toma de injerto, mientras que el resto de los pacientes logró quimerismo total y permanente.⁶

Referencias

1. Hurley CK, Fernandez-Viña M, Setterholm M. Maximizing optimal hematopoietic stem cell donor selection from registries of unrelated adult volunteers. *Tissue Antigens* 2003;61:415-424.
2. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood (PCB) transplants from unrelated donors. *New Engl J Med* 1998;339:1565-1577.
3. Rao K, Amrolia PJ, Jones A, et al. Improve survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using reduced intensity conditioning regimen. *Blood* 2005;105:879-885.
4. Del Toro G, Satwani P, Harrison L et al. A pilot study of reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation from unrelated cord blood and matched family donors in children and adolescent recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:613-622.
5. Jacobsohn D, Duerst R, Tse W, Kietzel M. Reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation for treatment of non-malignant diseases in children. *Lancet* 2004;364:156-162.
6. Crawley C, Szydlo R, Lalancette M, et al. Outcomes of reduced intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: analysis of prognostic factors from The Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* first edition paper published on line July 5th 2005; DOI 10.1182/blood 2004;09:3544.