

# Rol del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donante haploidentico TCPH DH en las leucemias agudas pediátricas: experiencia de tres centros

Role of hematopoietic stem cell transplantation from haploidentical donor (hsct hd) in acute pediatric leukemia: experience of three centers

Drelichman, G<sup>1,2,3</sup>; Fernández Escobar, N<sup>1,2,3</sup>; Soberón, B<sup>1</sup>; Detoni, D<sup>1</sup>; López E<sup>1</sup>; Ferraro, C<sup>1</sup>; Saa, G<sup>2</sup>; Endara, A<sup>2</sup>; Trentadue, J<sup>2</sup>; Castro, M<sup>3</sup>; Cairnie, A<sup>3</sup>; Jaimovich, G<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

<sup>2</sup> Fundación Favalaro

<sup>3</sup> Sanatorio Anchorena

drgdrelichman@yahoo.com.ar



**ROL DEL  
TRASPLANTE  
HAPLOIDENTICO  
EN LAS LEUCEMIAS  
AGUDAS**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 Numero Extraordinario  
4tas Jornadas Latinoamericanas  
de la SAH: 63-71  
Noviembre 2022

**Palabras claves:** Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donante haploidentico;  
Leucemias agudas pediátricas;  
Depleción de células T alorreactivas in vivo utilizando ciclofosfamida post TCPH.

**Keywords:** Haploidentical donor hematopoietic stem cell transplantation;  
Pediatric acute leukemias;  
Depletion of alloreactive T cells in vivo using post-HSCT cyclophosphamide.

## Introducción

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el tratamiento de elección para una variedad de enfermedades oncológicas y no oncológicas. Para las leucemias agudas de la edad pediátrica de alto riesgo o las que presentan recaídas tempranas, el tratamiento de elección es el TCPH de hermano con antígenos leucocitarios (HLA) compatible. Sin embargo, solo el 25% de los pacientes cuentan con un donante compatible. El TCPH de donante no relacionado es otra opción terapéutica

que en los últimos años se ha estandarizado logrando muy buena supervivencia libre de enfermedad (SLE) y una controlable mortalidad relacionada al trasplante (MRT). La dificultad que presenta este tipo de TCPH está en la búsqueda del donante adecuado que en parte depende del origen étnico siendo las posibilidades del 16% entre los autóctonos sudamericanos o centroamericanos hasta 75% entre las personas con ascendencia europea. Por otra parte, si bien en la actualidad se han acortado los tiempos del proceso de búsqueda, este sigue siendo prolongado

(> 3 meses) y no todos los pacientes están en condiciones de tolerar dicha demora <sup>1</sup>.

El TCPH de donante haploidentico (TCPH DH) tiene ventajas como permitir una disponibilidad casi inmediata y universal de donantes familiares, un menor costo y su fácil accesibilidad ampliando así, las opciones curativas para pacientes con leucemias agudas de alto riesgo que deban ser sometidos al procedimiento en forma perentoria. La principal desventaja de este tipo de TCPH es la alorreactividad de las células T del donante ocasionando mayor incidencia de enfermedad injerto Vs huésped (EICH), falla de engraftment y recuperación inmune tardía. En los últimos años, varias estrategias contribuyeron a disminuir las complicaciones relacionadas a este tipo de trasplante como una mejor profilaxis para el EICH (tacrolimus +micofenolato (día + 5), el seguimiento por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para Citomegalovirus (CMV) y Epstein Baar (EBV). Las dos estrategias más importantes y extendidas para atenuar la aparición de EICH son: A) la manipulación ex vivo de las células T del donante utilizando una sofisticada metodología que permite disminuir subconjuntos de células inmunitarias que causan EICH como las TCRαβ, depleción de CD45 RA+, CD19+ teniendo como objetivo fundamental mantener un subconjunto de células que proporcionan efecto de injerto contra leucemia como las células T TCR y δ, las células NK, monocitos y células dendríticas que promueven la pronta la reconstitución inmune. B) Una plataforma técnicamente más simple es la depleción de células T alorreactivas in vivo utilizando ciclofosfamida

(CFM) post TCPH <sup>2,3</sup>. En Argentina se realizan 1000 y 1200 TCPH por año de los cuales entre 100 y 120 (7-8%) son TCPH no relacionados y haploidenticos.

El objetivo de nuestro trabajo es presentar la experiencia de 3 centros en TCPH DH en pacientes pediátricos con leucemias agudas utilizando depleción de células T alorreactivas in vivo con CFM post TCPH.

**MATERIAL Y METODOS**

Desde septiembre del 2015 se realizaron en los tres centros 51 TCPH DH: 41 (80%) por hemopatías malignas y 10 (20%) por trastornos no malignas.

De las enfermedades malignas se evaluaron en forma retrospectiva 37 pacientes con leucemias agudas: 28 LLA y 9 LMA. Se analizaron los anticuerpos anti-HLA IgG clase I y II en todos los receptores por técnica en fase solida utilizando metodología lumines siendo negativos en 34 pacientes (92%) y positivo débil no especifico en 3 pacientes (8%). **LLA:** N: 28. Status de la enfermedad al TCPH: 1era remisión completa (RC): 4 (14%); 2da RC: 20 (72%); 3era RC: 4 (14%). X de edad al TCPH DH 9.9 años (r: 4-16). Fenotipo: pre B: 23 (82% y T: 5 (18%). Sexo: masculino n: 19 (68%), femenino: n: 9 (32%). Grupo ABO y factor Rh receptor/donante: Isogrupo-Isosfactor 23 (82%), Incompatibilidad mayor: 5 (18%). Status de CMV: donante /receptor: +/+ : n: 25 (89%); +/- : n: 2 (7%); -/+ : N:1 (4%). **LMA:** n 9 pacientes. Status de la enfermedad al TCPH: 2da RC: 9 (100%) X de edad al TCPH DH 10.6 años (r: 3-15). FAB: M2: 1 (11%); M3: 1 (11%); M4: 4 (45%); M5: 3 (34%). Sexo: masculino n: 5 (56%), femenino: n: 4 (44%).

**Tabla 1.** diagnóstico de pacientes sometidos a TCPH DH

ENFERMEDADES MALIGNAS	N PACIENTES
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA)	28 (69%)
LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA (LMA)	9 (22%)
LINFOMA T LEUCEMIZADO	2 (5%)
LEUCEMIA MIELOMONOCITICA JUVENIL	1 (2%)
MIELODISPLASIA (MDS)	1 (2%)
TOTAL, ONCOLOGICOS	41 (80%)
ENFERMRDADES NO MALIGNAS	N PACIENTES
ANEMIA APLASTICA SEVERA	4
INMUNODEFICIENCIAS	6
TOTAL	10 (20%)

Grupo y factor receptor /donante: Isogrupo-Isofactor 9 (100%). Status de CMV: donante /receptor: +/+ : n: 25 (89%); +/- : n: 2 (7%); -/+ : n: 1 (4%).

### SELECCIÓN DEL DONANTE Y FUENTES DE CPH

Los donantes fueron seleccionados en función de la disponibilidad y preferencia entre los familiares de primer grado. Para definir la preferencia de selección del donante utilizamos los siguientes criterios: 1. Compartir un haplotipo con el donante 2. Anticuerpos anti-HLA negativos o si son positivos inespecíficos 3. isogrupo – isofactor 4. Status de CMV y EBV machado con el receptor 5. si el donante es un hermano: relación peso donante/receptor adecuada. Para los pacientes con diagnóstico de LLA los donantes fueron: madre: n: 12 (43%), padre: n: 14 (50%) y hermano/a: n: 2 (7%). Para los pacientes con diagnóstico de LMA: madre: n: 4 (45%) y padre n: 5 (55%). Tanto para los pacientes con LLA como LMA la fuente más frecuente fue médula ósea (MO). LLA: MO: n:23 (82%), Sangre periférica (SP): n: 5 (18%). LMA: MO: n: 6 (67%), SP: n: 3 (33%).

### PROFILAXIS ANTI- INFECCIOSA

Todos los pacientes recibieron la misma profilaxis anti- infecciosa. 1. **Profilaxis anti bacteriana** Desde el inicio de la neutropenia (< 1.000 PMN): Levofloxacina 500 mg cada 24 hs. La profilaxis anti-bacteriana vario en caso de colonización pre-TCPH por gérmenes multirresistentes. 2. **Profilaxis anti fúngica** dirigida a hongos filamentosos + cándida: Desde el inicio de la neutropenia (< 1.000 PMN): Voriconazol 200 mg cada 12 hs (monitoreo semanal para mantener nivel en 1-2 mcg/ml). E.V.: **2 a 12 años:** dosis de carga 9 mg/kg/dosis cada 12 hs por 2 dosis, dosis de mantenimiento 8 mg/kg cada 12 hs, dosis máxima 350 mg c/12 hs; > 12 años: dosis de carga: 6 mg/kg/dosis cada 12 hs por 2 dosis, dosis de mantenimiento: 4 mg/kg/dosis c/12 hs. V.O.: 2 a 12 años: 9 mg/kg/dosis c/12 hs; VO: > 12 años < 40 kg: 200 mg/dosis c/12 hs, durante 1 día luego 100 mg/. 3. **Profilaxis anti viral:** Desde el inicio de la neutropenia (< 1.000 PMN). Aciclovir: 800 mg VO 10 mg/kg/dosis cada 8 hs ó 250 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 8 hs

### Monitoreo de CMV y EBV

Se realizó el monitoreo para cargas virales de CMV y EBV por PCR cuantitativa en forma semanal a partir del día +15 post- trasplante. La técnica de

detección utilizada para CMV y EBV fue en sangre entera (Abbott Real Time CMV/ EBV), resultado en UI/ml. Ante cualquier número de copias informada como positiva, si el paciente estaba internado, recibió Ganciclovir 5 mg /kg/ dosis cada 12 hrs por vía EV. Si el paciente estaba externado: Valganciclovir 15-18 mg/kg cada 12 horas VO. Si presentaba neutropenia moderada (Neutrófilos < 1000) se indicó factores estimulantes (G-CSF) y se rotó a Foscarnet: 90mg/kg cada 12hrs EV.

### REGIMEN CONDICIONANTE

**LLA:** Radioterapia Corporal Total (TBI) fraccionada 300 cGy/ dosis por 3 dosis (3 días: -7; - 6 y - 5). Total 900 cGy. Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> (días -8 a -4). CFM 14.5 mg/kg (-3 y -2). MESNA 140% de la dosis de Cy (-6 y -5). **LMA:** Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días (-6 a -2). CFM 14.5 mg/kg/día x 2 días (-6 y -5). Busulfán: x 4 días (-5 a -2). El ajuste de dosis del Busulfan se realizó de acuerdo al peso: < 9 kg: 4 mg/kg/dosis; 9 a 16 Kg: 4. 8 mg/kg/dosis; 17 a 23 kg: 4.4 mg/kg/dosis; 24 a 34 Kg: 3.8 mg/kg/dosis y >34 kg: 3.2 mg/kg/ dosis.

### PROFILAXIS PARA EL EICH: (DEPLECION DE CELULAS T IN VIVO)

Tanto para LLA y LMA: CFM 50 mg/kg (+3 y +4). MESNA 140% de la dosis de Cy (-6 y -5). Tacrolimus 0.04 mg/kg/día EV o 0.12 mg/ Kg/ día cada 12 hs (+5). Mofetil micofenolato 15 mg/kg/dosis VO cada 8 horas (+5) (dosis máxima 2 g/ día). Todos los `pacientes recibieron desde el día +5: G-CSF 5 mcg/kg/ día EV (+5).

### ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizo el sistema SPSS 22.0. Estimación de supervivencia: Método Kaplan–Meier (Valor de significancia p <0,05). Las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se expresan como media, mediana, mínimo y máximo. Para el análisis univariado se evaluaron las tablas de contingencia mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

### RESULTADOS

Analizamos retrospectivamente los resultados de 37 pacientes con leucemias agudas: 28 LLA y 9 LMA. Fuente de las CPH: MO: 29 (78%) y SP: 8 (22%) El

número de células CD34 × 106/kg infundidos: 5.05 (r: 1.88-8.1); la x de días para el engraftment de neutrófilos (> 500 PMN/ ml) 14.1 días (R: 13-26); la x de engraftment de plaquetas (> 20.000 ml) 18.7 días (r: 14-28) (tabla 2)

**FALLA DE ENGRAFTMENT, MRT, RECAIDA, SLE Y SOBREVIDA**

Ningún paciente presento falla de engraftment. 4 pacientes (11%) tuvieron MRT todos dentro del día + 30: 2 pacientes fallecieron por sepsis con falla multiorgánica: uno por neumonía viral por sincicial respiratorio y otro por adenovirus; 1 paciente presento un tromboembolismo pulmonar secundario a la extracción de un catéter y 1 paciente por EICH hiperaguda. 11 pacientes (30%) presentaron recaída dentro del año post TCPH (x de 6.3 meses r: 3 -10 meses). Todos los pacientes que recidivaron fallecieron. Con una x de seguimiento de 25.8 meses (r: 11 - 208 meses) 22 pacientes (60%) están con SLE (figura 1)

Cuando comparamos la SLE entre los pacientes con LLA Vs LMA hallamos una tendencia con mejores resultados con los pacientes con LMA (SLE: LMA: 75% Vs LLA: 60%) (figura 2) con menor porcentaje de recaídas (LMA: 11% Vs LLA: 36%). Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas (P=0.47). La MRT fue más elevada en pacientes con LMA (22% Vs LLA (7%). Al comparar la supervida en pacientes con LLA de acuerdo al status de remisión los pacientes en 1era RC presentaron una significativa mejor SLE Vs los pacientes en 3 era RC (75% Vs. 25%) (P= 0.001). Los pacientes en 2da RC presentaron una SLE del 67% (figura 3).

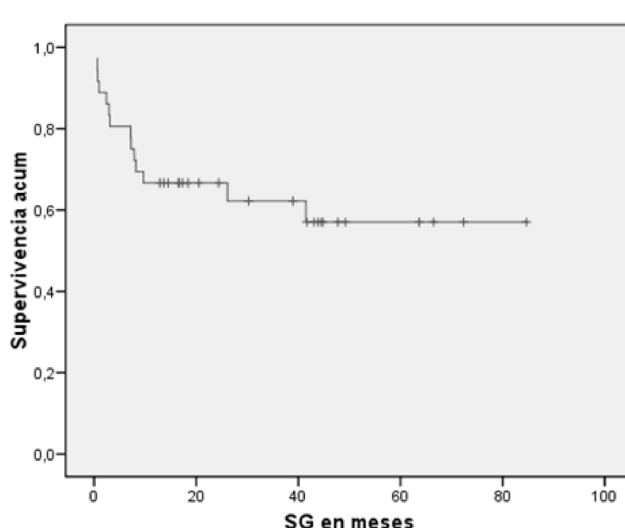
**Citomegalovirus y EBV**

Evaluamos el porcentaje de reactivación del CMV y EBV en los 37 pacientes con leucemia agudas que realizaron un TCPH DH (tabla 3): 24 pacientes (65%) presentaron durante su evolución PCR positivas para el CMV (x de nuero de copias 1234 (r: 233-4500 copias) dentro del dia +100 (x 67 días (r:

**Tabla 2.** resultados de 37 pacientes con leucemias agudas pediátricas

TIPO DE LEUCEMIA	N PACIENTES	X DE CELULAS CD34 × 106/KG	ENGRAFTMENT DE NEUTROFILOS (> 500 PMN)	ENGRAFTMENT DE PLAQUETAS (> 20.000 mm <sup>3</sup> )
LLA	28	5.2 (r: 1.88 - 8,1)	13.8 días (r: 13-24)	18 días (r: 14-26)
LMA	9	4.9 (r: 2 - 7.2)	14.5 días (r: 16-26)	19.5 días (r: 16-28)
TOTAL	37	5.05 (r: 1.88-8.1)	14.1 días (r: 13-26)	18.7 días (r: 14-28)

**Figura 1.** SLE de 37 pacientes con leucemia aguda en pediatría con TCPH DH



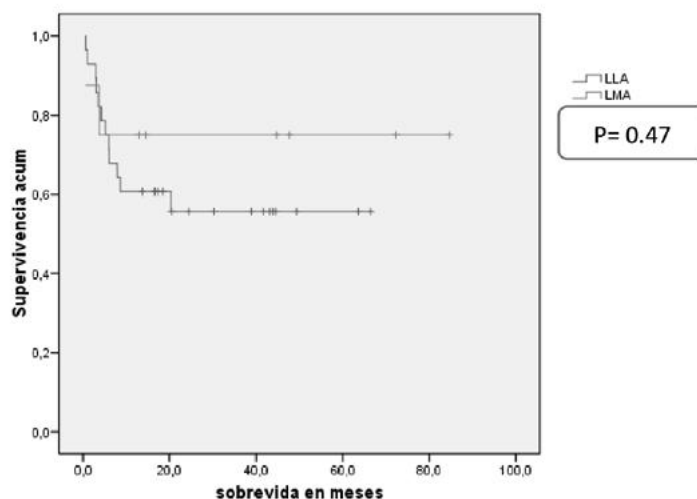
15-97 días). Ningun paciente desarrolló enfermedad por CMV y todos negativizaron la viremia en una x de 19 días de tratamiento(r: 14- 24 días). 12 pacientes (32%) presentaron detección positiva para EVB (número de copias 2300- 97.000) dentro del día +100 (x 58 días r: 39-89 días). 1 solo paciente (3.6%) con LLA desarrolló una enfermedad linfoproliferati-

va post trasplante (PTLD) al día +79 del TCPH DH tratado con anti CD20 con buena evolución.

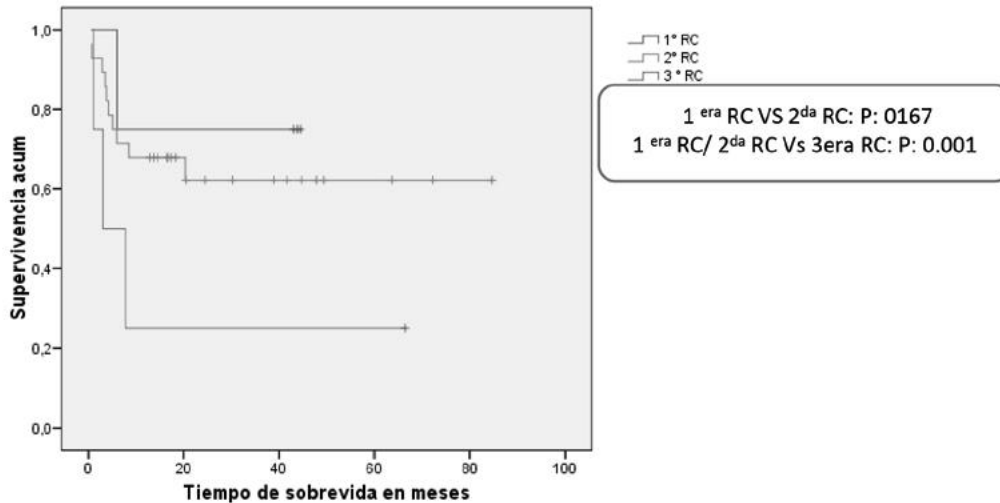
### EICH AGUDA Y CRONICA

19 pacientes (51%) presentaron EICH agudo (grado 1 y 2): 43%; (grado 3 y 4): 8%. x de comienzo de la sintomatología: 45 días (r: 21- 67 días). Todos

**Figura 2.** SLE en TCPH DH para LLA Vs LMA



**Figura 3.** SLE de acuerdo al status de remisión al TCPH DH



**Tabla 3.** TCPH DH: reactivación de CMV y EBV

TIPOS DE LEUCEMIAS	N PACIENTES	REACTIVACION DE CMV	ENFERMEDAD POR CMV	REACTIVACION DE EBV	PTLD	MORTALIDAD
LLA	28	20 (71%)	0	10 (36%)	1 (3.6%)	0
LMA	9	4 (44%)	0	2 (22%)	0	0
TOTAL	37	24 (65%)	0	12 (32%)	1 (2.7%)	0

los pacientes respondieron a corticoides (meprednisona): dosis de comienzo 2 mg/kg/día. 2 pacientes (7%) desarrollaron EICH crónico con compromiso hepático y cutáneo. X de comienzo de la sintomatología: 137 días (r: 119- 156 días). Fuente: SP. Ambos fueron tratados con tacrolimus y micofenolato resolviendo el compromiso hepático con lesiones residuales en piel (tabla 4).

**COMPARACION DE TCPH DH Vs, NO RELACIONADOS**

Con el objetivo de comparar los resultados de estas dos modalidades de TCPH seleccionamos 38 pacientes con leucemias agudas que realizaron un TCPH No relacionado en 2 de las instituciones (Fundación Favaloro y Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez) en el mismo periodo de tiempo que los TCPH DH con similares características en cuanto a edad, enfermedad.

Se analizaron 38 pacientes: **LLA**: 26 y **LMA**: 12. LLA: X de edad al TCPH No Relacionado 8.2 años (r: 4-15). Fenotipo: pre B: 18 (69%); T: 5 (19%) y Filadelfia +: n: 3 (12%). Sexo: masculino N: 19 (73%), femenino: n: 7 (27%). Fuente: MO: 24 (92%); SP: n: 2 (8%). Grupo y factor receptor/donante: Isogrupo-Isfactor: 26 (100%). Status de CMV: donante / receptor: +/+ : n: 26 (100%). **LMA**: n 12 pacientes. X

de edad al TCPH DH 9,9 años (r: 2-14). FAB: M2: 2 (17%); M4: 4 (33%); M5: 6 (50%). Sexo: masculino n: 6 (50%), femenino: n: 6 (50%). Status al TCPH No Relacionado: 2da da RC: 12 (100%). Fuente: MO: 11 (92%); SP: 1 (8%). Grupo y factor receptor /donante: Isogrupo-Isfactor: 12 (100%). Status de CMV: donante /receptor: +/+ : n: 12 (100%).

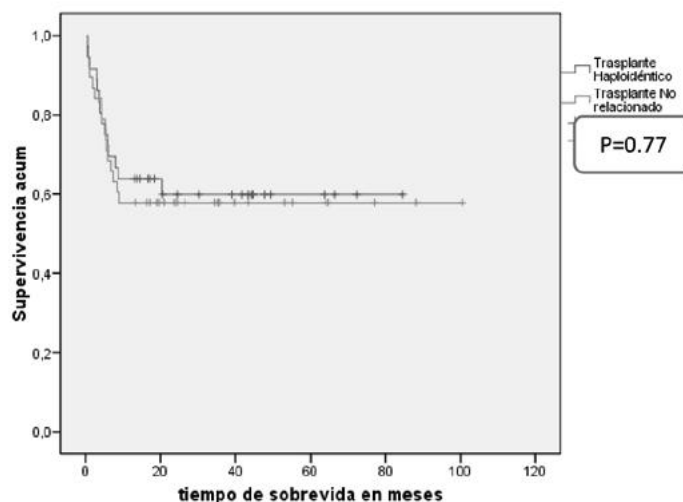
**COMPARACION DE LA FALLA DE ENGRAFMENT, MRT, RECIDIVAS, SLE Y SOBREVIDA: TCPH H Vs NO RELACIONADOS**

Ningún paciente que realizo TCPH No relacionado presento falla de engraftment. 5 pacientes (13%) tuvieron MRT todos dentro del día + 30: 3 pacientes fallecieron por sepsis con falla multiorgánica y 2 paciente por síndrome de obstrucción sinusoidal (VOD). 11 pacientes (29%) presentaron recaídas todas dentro del año post TCPH No relacionado (x de 5.9 meses (r: 3 -9 meses). Todos los pacientes que recidivaron fallecieron. Con una x de seguimiento de 28 meses (r: 12 - 208 meses) 22 pacientes (60%) están con SLE. La comparación de resultados (SLE) entre TCPH DH Vs No relacionados no muestra diferencias significativas (P=0.77) SLE: TCPH DH: 63% Vs No relacionado: 57% (Figura 4). No hubo diferencias significativas al comprar: MRT: TCPH

**Tabla 4.** TCPH DH: EICH agudo y crónico

TIPOS DE LEUCEMIAS	N PACIENTES	EICH AGUDO ESTADIO 1 y 2	EICH AGUDO ESTADIO 3 y 4	EICH CRONICO
LLA	28	12 (43%)	2 (7%)	2 (7%)
LMA	9	4 (44%)	1 (4%)	0 (0%)
TOTAL	37	16 (43%)	3 (8%)	2 (3%)

**Figura 4.** Comparación de SLE entre TCPH DH Vs NO relacionados



DH: 11% Vs No relacionado: 13% y recaídas: TCPH DH: 27% Vs No relacionados: 29%.

La comparación de la SLE entre los TCPH DH Vs TCPH no relacionados de acuerdo al grado de disparidad del HLA no mostró diferencias significativas entre los no relacionados 10/10 (SLE: 70%) y los TCPH DH (SLE: 63%)  $P= 0.345$ . Si se encontró diferencias significativas con los No relacionados 9/10: (SLE 10%)  $P= 0,001$  (Figura 5). 6 paciente No relacionados 9/10 recayeron y 4 presentaron MRT.

### COMPARACION DE REACTIVACIONES VIRALES, EICH AGUDA Y CRONICA

Los TCPH DH Vs. los no relacionados presentaron un porcentaje mayor significativo de reactivación de CMV y EBV (65% Vs 32% y 32% Vs 8%) respectivamente  $P=0.001$ . También el porcentaje de EICH aguda fue mayor en el TCPH DH Vs el no relacionado (43% Vs. 11%  $P=0.001$ ) tabla 5.

### DISCUSIÓN

Las leucemias agudas constituyen el grupo de neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica.

Representando un 32% de los cánceres durante este periodo (menores de 15 años). La LLA comprende el 80% de todas las leucemias agudas. En los últimos años el pronóstico de los niños con LLA ha mejorado sustancialmente logrando con protocolos intensivos tasas de curación global que se aproxima al 80%. La LMA representa aproximadamente el 20 % de los casos de leucemia pediátrica. El pronóstico para la LMA pediátrica también ha mejorado logrando tasas de SLE mayor al 50- 60% <sup>4,5</sup>. Para las leucemias agudas de la edad pediátrica de alto riesgo o las que presentan recaídas tempranas, el tratamiento de elección es el TCPH.

El objetivo de nuestro trabajo es mostrar la experiencia de 3 centros en TCPH DH en pacientes pediátricos con leucemias agudas. Los criterios que utilizamos para realizar esta modalidad de TCPH fueron: presentar una leucemia aguda en 1<sup>era</sup> RC de alto riesgo o en 2<sup>da</sup> RC con recaídas tempranas, no tener donantes HLA compatible ni donantes no relacionados o que por motivos de su enfermedad y a criterio de los médicos tratantes, no podían esperar el tiempo necesario para la llegada de una CPH no

Figura 5. SLE entre Haplo Vs NO relacionado 10/10 Vs 9/10

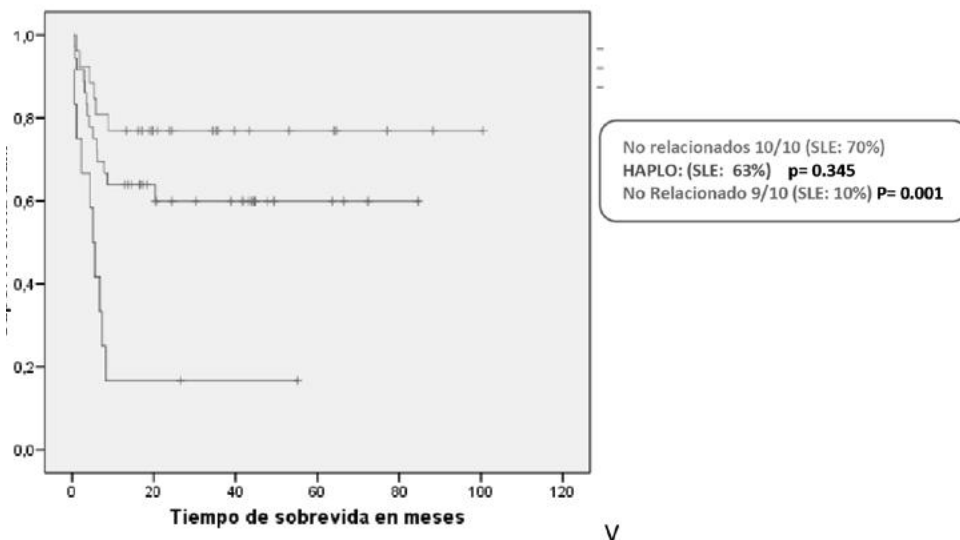


Tabla 5. comparación de reactivación de CMV y EBV y EICH entre los TCPH DH Vs. No relacionados

TIPOS DE TCPH	N PACIENTES	EICH AGUDO 1 y 2	EICH AGUDO 3 y 4	EICH CRONICO	REACTIVACION DE CMV	REACTIVACION DE EBV
TCPH H	37	43%	8%	3%	65%	32%
TCPH NO RELACIONADO	38	11%	2%	2%)	21%	8%
TOTAL	75	54%	10%	5%)	86%	40%

relacionada. Desde septiembre de 2015 se evaluaron en forma retrospectiva 37 pacientes con leucemias agudas: 28 LLA y 9 LMA. Metodológicamente los tres centros utilizaron los mismos criterios de selección del donante, regímenes condicionantes, profilaxis infecciosa y EICH y todos realizaron depleción de células T alorreactivas in vivo utilizando CFM post TCPH. Con una x de seguimiento de 25.8 meses (r: 11- 208 meses) los resultados de este estudio mostraron una muy buena SLE: 22 pacientes (60%) con una tasa de MRT aceptable (11%) y una tasa de recaída del 30%. No observamos recaídas luego del año de seguimiento: x 6.3 meses (r: 3- 10 meses) y todos los pacientes que recayeron post TCPH DH fallecieron con una x de 2.7 meses post recaída. Ningún paciente presentó falla de engraftment. Si bien observamos una mejor SLE en los pacientes con LMA Vs LLA (75% Vs 60%) esta diferencia no fue estadísticamente significativa (P: 0.47). Los pacientes con LMA presentaron mayor incidencia de MRT (22% Vs. LLA 7%) siendo la causa más frecuente de la sepsis. En la LLA el status de la enfermedad al TCPH mostro diferencias significativas entre 1<sup>era</sup> y 2<sup>da</sup> RC Vs 3<sup>era</sup> RC: P: 0.001). La problemática mayor de este tipo de TCPH fueron las recaídas (30%) post TCPH DH y la mayor frecuencia de cargas positivas para CMV: N: 24 pacientes (65%). Todas las cargas fueron positivas dentro de los 100 días post TCPH (x: 67 días). Todos negativizaron las cargas con ganciclovir o Valganciclovir y ningún paciente desarrolló enfermedad. El EBV fue otra carga positiva frecuente: N: 12 pacientes (32%) dentro de los 100 días post TCPH (x: 58 días). 1 solo paciente (3.6%) desarrolló PTLD con buena respuesta al Rituximab.

Otra de las complicaciones analizadas en esta serie fue la incidencia de EICH aguda y crónica: 43% presentaron EICH agudo estadios 1 y 2, y 8% estadios 3 y 4. Todos los pacientes respondieron a los corticoides y 2 pacientes (8%) con EICH agudo presentaron sintomatología de EICH crónica. 1 solo paciente (2.7%) falleció por EICH hiperagudo.

Otro objetivo del trabajo fue comparar los resultados de los TCPH DH Vs los No Relacionados realizados en 2 de las 3 instituciones intervinientes. Se seleccionaron para tal fin 38 pacientes (LLA: 26 pacientes y LMA: 12 pacientes) que realizaron un TCPH no relacionado con similares características en cuanto enfermedad, estatus al ingreso y periodo de tiempo entre las dos modalidades de TCPH. La

comparación de resultados entre TCPH DH Vs. No relacionados no mostro diferencias significativas al comparar MRT (11% Vs 13%) recaídas (27% Vs 29%) y SLE (63% Vs. 57%). Al comparar la SLE de acuerdo al grado de disparidad del HLA de los No relacionados no se encontró diferencias significativas entre los TCPH DH Vs No relacionados 10/10 (63% Vs. 70%) pero si con los no relacionados 9/10 (63% VS 10%). En relación a las cargas de CMV Y EBV los TCPH DH presentaron un mayor porcentaje de cargas positivas Vs. Los No relacionados: CMV (65% Vs. 32% y 32% Vs. 8%) respectivamente.

Hay pocas publicaciones de resultados del TCPH DH en pediatría y en general son casos con número bajo de pacientes, no son prospectivos ni randomizados y utilizan distintas plataformas de depleción de células T. Nuestros resultados son consistentes con los datos recientemente publicados por algunos grupos pediátricos. El grupo español (GETMO) publicó los resultados de 192 pacientes con leucemias agudas pediátricas que recibieron un TCPH DH en 10 centros de España. 41 de estos pacientes (LLA: 24 y LMA: 10) realizaron el TCPH con depleción in vivo utilizando CFM post TCPH. La SLE a 2 años para pacientes con LLA fue del 39.6% y para LMA del 65.7%<sup>6</sup>. Trujillo et al<sup>7</sup> publicaron 42 pacientes pediátricos con TCPH DH con depleción ex vivo con CFM post TCPH (26 LLA y LMA: 13) con una SLE de 46%; recaída: 50% y una MRT del 14%. W. Owattanapanich et al<sup>8</sup> publicó en 2021 un metaanálisis comparando los resultados de los TCPH DH Vs otras fuentes. La supervivencia global fue comparable, la incidencia de recaída acumulada fue significativamente menor en TCPH DH pero la EICH aguda y a largo plazo fue significativamente mayor en TCPH DH.

En conclusión, en los últimos años hay un uso creciente de la utilización de TCPH DH en leucemias agudas pediátricas dado fundamentalmente por la facilidad de disponer de un donante. Varios adelantos han moderado las distintas complicaciones de esta modalidad de TCPH. La facilidad de disponer de una plataforma de bajo costo para moderar la alorreactividad de las células T del donante con CFM post TCPH es sin duda, un adelanto importante. Si bien nuestra serie es pequeña muestra buena SLE, baja MRT y complicaciones controlables a largo plazo. Son necesarios estudios randomizados con un gran número de pacientes para definir con más exactitud el rol del TCPH HD en las leucemias pediátricas.



**Conflictos de interés:** Los autores declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Ravi M. Shah et al. Contemporary haploidentical stem cell transplant strategies in children with hematological malignancies. Received: 23 November 2020 / Revised: 1 February 2021 / Accepted: 15 February 2021.
2. Emmanuel Katsanis et al. Haploidentical bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide/bendamustine in pediatric and young adult patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 October; 24(10): 2034–2039. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.06.007
3. Yongzhan Zhang et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation may improve long-term survival for children with high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Chinese Medical Journal* 2022. 135 (8)
4. Bassan R et al. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 29:532-543 2011.
5. Bassan R. Novel approaches for therapy of resistant acute lymphocytic leukemia. *Educational program EHA* 2012; 6:9-22
6. Antonio Pérez-Martínez et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am J Hematol.* 2020; 95:28–37.
7. Angela María Trujillo et al. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Children with High-Risk Leukemia Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen and Peripheral Blood as the Stem Cell Source. *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (2021) 427.
8. Weerapat Owattanapanich et al. A Comparison of the Clinical Outcomes of Haploidentical Transplantation and Other Graft Sources in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* March 2022



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.