

Rol del trasplante haploidéntico en leucemia aguda. Experiencia del Hospital Italiano.

Role of haploidentical transplantation in acute leukemia.
Experience of the Italian Hospital.

Makiya, Monica

Hospital Italiano de Buenos Aires.

monica.makiya@hospitalitaliano.org.ar



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

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 120-123
Noviembre 2022

Palabras claves: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas haploidéntico,
Leucemia Aguda,
Depleción linfocitaria.

Keywords: Haploidentical stem cell transplantation,
Acute leukemia,
Lymphocyte depletion.

Introducción

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCPH) de donante emparentado haploidéntico ofrece la opción de trasplante inmediato prácticamente a cualquier paciente que necesite un aloinjerto y no tenga un donante HLA compatible adecuado.

Con el fin de eliminar las células T, responsables de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), y las células B, de las que puede surgir la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD), la selección positiva de células CD34 + ha sido empleado durante muchos años en este tipo de trasplantes.^[1]

Aunque la administración de “megadosis” de células CD34 + demostró ser un abordaje adecuado para prevenir tanto el fracaso del injerto como la EICH severa en receptores de haploidénticos, la extracción

de células linfoides y progenitores hematopoyéticos comprometidos del injerto implicaba una linfopenia prolongada y una reconstitución inmunitaria retrasada, lo que generaba un mayor riesgo de mortalidad sin recaídas, principalmente por infecciones oportunistas.^[2]

Un método prometedor para evitar este retraso en la recuperación inmunitaria está representado por un método la manipulación de injertos, basado en el agotamiento selectivo de los linfocitos T $\alpha\beta$ y de las células B.^[3] A través de este enfoque, es posible transferir al receptor no solo las células progenitoras del donante, sino también las células asesinas naturales maduras (NK) y las células T $\gamma\delta$, siendo estos dos subconjuntos de linfocitos capaces de ejercer un efecto protector contra la regeneración de las células leu-

cémicas y las infecciones potencialmente mortales.^[4,5]

Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires:

A la luz de resultados prometedores de grupos internacionales, en la unidad de trasplante pediátrico del Hospital Italiano de Buenos Aires iniciamos en el año 2014 el programa de trasplante haploideéntico con depleción de células T $\alpha\beta$.

En este documento, informamos el resultado de una cohorte de 37 pacientes pediátricos que recibieron TCPH haploideéntico con depleción linfocitaria por método inmunomagnético desde noviembre de 2014 hasta junio de 2022.

Cohorte de pacientes con TCPH haploideéntico en general:

Cuatro niños con anemia aplásica severa, dos con síndromes hemofagocítico congénitos, dos portadores de inmunodeficiencias severas y 29 niños con leucemias agudas: 17 leucemia linfoblástica aguda (LLA) y 12 leucemia mieloblástica aguda (LMA).

La sobrevida global de los pacientes con trasplantes haploideénticos con depleción ex vivo en nuestra institución fue de 35% y para las patologías no malignas de 87%

Análisis de pacientes portadores de una leucemia aguda:

La media de edad de los pacientes fue 10,4 años (3 a 18).

El sexo de los pacientes: 13 niños y 16 niñas.

La sobrevida global de los pacientes con leucemia aguda fue de 27.5%.

Los pacientes que recibieron trasplante haploideéntico, portadores de una LLA tuvieron una sobrevida global de 23.5% y los pacientes con diagnóstico de LMA de 33.3%.

Respecto a las LLA, dos pacientes eran portadores de una LLA Ph+ recaída, 3 pacientes segundas recaídas y 4 LLA-T con recaída muy temprana, una paciente portadora de una t (4;11) sin respuesta al día 33. De los pacientes portadores de una LMA: 2 tuvieron un síndrome mielodisplásico previo, dos pacientes fueron segundas recaídas.

Ninguno de los pacientes tenía dador histoidéntico relacionado y todos ellos iniciaron búsqueda de donante no relacionado.

El donante fue el padre en los 23 pacientes, la madre en 5 pacientes y en un caso un hermano mayor.

La mediana de edad de los donantes fue 32 años (19 a 54).

Los donantes recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos durante 5 días a 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal en 2 dosis divididas para inducir la movilización periférica de progenitores hematopoyéticos CD34 +. La aféresis se realizó el día 5 después del inicio de la movilización. En 1 donante de sexo masculino con mala movilización se administró Plerixafor (Mozobil) a 0,24 mg/kg con el objetivo de impulsar la movilización de células madre/progenitoras hematopoyéticas.

Dos donantes experimentaron dolores óseos intensos, una donante presentó un cuadro febril y posterior aparición súbita de una lesión abscedada de rápida evolución en axila que drenó espontáneamente.

Depleción linfocitaria:

Las manipulaciones se realizaron en un sistema cerrado, los procedimientos se realizaron con el dispositivo CliniMACS completamente automatizado en una campana de flujo laminar, ubicada en una sala limpia certificada para manipulaciones estériles.

Los procedimientos se iniciaron después de la primera leucoféresis en todos los casos con "reposo" nocturno (el producto se almacenó a 4°C en)

La dosis de células CD34 + /kg de peso corporal varió entre 4,4 a 11,8 x 10⁶ con una viabilidad superior a 87%. La de linfocitos TCR $\alpha\beta$: 0,04 x 10⁶, TCR $\gamma\delta$: 2,4 x 10⁶ y NK 8,6 x 10⁶.

La eficiencia de agotamiento resultó en una reducción de más de 4 log en el número de células TCR $\alpha\beta$ +, pero en 5 casos con un valor medio de células TCR $\alpha\beta$ + en el producto agotado, ligeramente por encima de la solicitud clínica de 25 x 10³ / kg, por lo que se indicó micofenolato profiláctico. El resto de los procedimientos tuvieron una depleción que permitió no hacer tratamiento inmunosupresor post infusión.

Resultados

Dos pacientes tuvieron falla primaria del injerto y dos falla secundaria; 2 pacientes fueron rescatados con éxito mediante infusión de producto deplecionado del otro progenitor, mientras que los otros fallecieron por infección diseminada.

La mediana del tiempo hasta la recuperación de neutrófilos en toda la población que no requirió

reinfusión fue de 20 días (rango, 9 - 31), no se observó correlatividad entre la dosis de células CD34+ y el tiempo hasta la recuperación.

Al igual que en otras series^[6] no documentamos ninguna influencia favorable de la aloreactividad de NK y del donante KIR B informado en otros estudios principalmente basados en la infusión de células CD34 +.

Ocho pacientes tuvieron EICH grado I-II, en piel y 1 paciente tuvo diarrea con biopsia que confirmó EICH II que cedió sin recibir corticoterapia. Ninguno desarrollo la forma crónica. Cinco pacientes recibieron profilaxis con micofenolato hasta el día + 30. El resto no recibió ningún tratamiento inmunosupresor.

La causa de muerte fue infección diseminada por fusarium en un paciente, sepsis por pseudomona en otro y progresión de la enfermedad en el resto.

Comparación con otras modalidades de TCPH:

Analizamos en particular las leucemias agudas y se compararon los resultados de estos niños con los pacientes portadores de leucemias agudas trasplantados en nuestro centro en el mismo período: 19 paciente trasplantados con hermano histoiéntico (17 LLA y 2 LMA) y 32 pacientes trasplantados con dador no relacionado familiarmente (26 LLA y 6 LMA).

La sobrevida global para las leucemias agudas trasplantadas con hermano histoiéntico fue 68.4% (70.55 para LLA y 50% para LMA) y la sobrevida

global de los pacientes que recibieron un trasplante de dador no relacionado fue de 68.7% (70.3% para LLA y 66% para LMA).

Las causas de muerte en los pacientes que recibieron trasplante de dador histoiéntico relacionado fueron: 1 paciente por shock séptico luego de los 100 días del trasplante y el resto por progresión de la enfermedad

De los pacientes que recibieron trasplante de dador no relacionado, dos pacientes fallecieron por complicaciones tardías de EICH crónico, un paciente por VOD más sepsis y el resto por recaída de la enfermedad.

Cuatro pacientes que recibieron trasplante de dador relacionado tuvieron EICH de grado III-IV, refractario a corticoides; de los pacientes que recibieron trasplante de dador no relacionado 6 tuvieron EICH grado III-IV, uno de ellos desarrollo un EICH crónico con severas complicaciones.

Conclusión

Nuestros datos indican que, a través de esta modalidad de TCPH es posible ofrecer la oportunidad de trasplantar niños que no cuentan con un donante histoiéntico, aunque los resultados son inferiores respecto a la sobrevida, cabe señalar que se trata de una población de segundas recaídas, pacientes que han permanecido tiempo prolongado desde la indicación del TCPH hasta su efectivización y algunos pacientes trasplantados con ERM positiva.

Comparación entre las distintas modalidades de TCPH en leucemia aguda

TCPH	SG	N		EICHa III-IV	EICHc severo
		LLA	LMA		
Haplo	27.5%	17	12	0	0
Rel	68.4%	17	2	4	1
No Rel	68.7%	26	6	6	1
Total	54.8%	60	20	10	2

Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Mancusi, A., L. Ruggeri, and A. Velardi, *Haploidentical hematopoietic transplantation for the cure of leukemia: from its biology to clinical translation*. Blood, 2016. 128(23): p. 2616-2623.
2. Martelli, M.F. and F. Aversa, *Haploidentical transplants using ex vivo T-cell depletion*. Semin Hematol, 2016. 53(4): p. 252-256.
3. Chaleff, S., et al., *A large-scale method for the selective depletion of alphabeta T lymphocytes from PBSC for allogeneic transplantation*. Cytotherapy, 2007. 9(8): p. 746-54.
4. Locatelli, F., P. Merli, and S. Rutella, *At the Bedside: Innate immunity as an immunotherapy tool for hematological malignancies*. J Leukoc Biol, 2013. 94(6): p. 1141-57.
5. Locatelli, F., et al., *Negative depletion of α/β T cells and of CD19+ B lymphocytes: a novel frontier to optimize the effect of innate immunity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation*. Immunol Lett, 2013. 155(1-2): p. 21-3.
6. Locatelli, F., et al., *Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after $\alpha\beta$ T-cell and B-cell depletion*. Blood, 2017. 130(5): p. 677-685.



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.