Transplante Alogénico de Médula Osea

Dr. Jorge Gallardo E.
Dr. Miguel Fodor.
Dra. Beatriz Comparini.
Dr. Francisco Orlandi.

RESUMEN:

Las indicaciones del transplante alogénico de médula ósea con donante HLA idéntico (hermano) en anemia aplásica, leucemia aguda mieloide, leucemia aguda linfoide y leucemia mieloide crónica son claras: 35-55% de los pacientes con leucemia con estudios tempranos y 50-85% de las anemias aplásticas logran curación con transplante de médula ósea. El éxito de la terapia depende de las condiciones del receptor y también del donante los cuales deben cumplir requisitos bien precisos. En general los pacientes deben ser transplantados en remisión completa. Actualmente se investiga el uso de mejores terapias de condicionamiento que erradiquen mejor las células malignas.

I. INTRODUCCION

Muchos medicamentos contra el cáncer no pueden ser aplicados en el máximo de su dosis activa contra las células malignas debido a su toxicidad en la médula ósea. (M.O). Para sobrepasar esta barrera se ha recurrido a los Transplantes de Médula Osea (TMO).

El TMO ha ganado en los últimos años un lugar bien definido especialmente en el campo de las leucemias agudas y de la Anemia aplástica. Actualmente su aplicación se ha ampliado a

Sección Oncología
Hospital Clínico U. de Chile

leucemias crónicas, a los linfomas y a algunos tumores sólidos. De la forma clásicamente llamada alogénica se ha avanzado a los autólogos los cuales se comenzaron aplicando a pacientes con médula ósea sana y en la actualidad se investiga su uso en pacientes con leucemia.

Paralelo a esto se ha desarrollado el uso del denominado trasplante de células troncales periféricas como alternativa al trasplante de células troncales obtenidas de MO. Este método consiste en obtener por medio del separador de células sanguíneas las células troncales hematógenas que normalmente circulan en fracciones pequeñísimas en sangre periférica, y que después de una quimioterapia aumentan su concentración en sangre periférica.

En el presente artículo nos referimos a los TMO alogénicos.

El TMO se diferencia del trasplante de órganos sólidos en varios aspectos. En el TMO no se trata del reemplazo de un órgano enfermo por un órgano sano, sino sobretudo es la extirpación de un sistema enfermo, el que no sólo está ubicado en la MO sino disperso por todo el organismo. Es decir está orientado a la población de células malignas (leucemia), o al sistema inmune (anemia aplásica). La extirpación se realiza por medio de una radio y/o quimioterapia intensiva. En los TMO el injerto del órgano se realiza en un lugar alejado del órgano original, es decir una vena periférica.

Por otra parte el donante es un donante vivo que, después de un tiempo recupera la MO otorgada, por la capacidad que tiene ésta de autoregenerarse.

El TMO no es en esencia la terapia de la enfermedad de base sino fundamentalmente una medida especial para corregir una aplasia iatrogénica de la MO causada por radio y/o quimioterapia. Una diferencia especialmente importante en relación a trasplantes de otros órganos consiste en que la MO injertada contiene linfocitos, los cuales reconocen su nuevo medio ambiente como extraño y por ello lo atacan originando así una temida complicación deno-

minada reacción de injerto contra huésped (RICH). La RICH se dirige además contra células leucémicas, lo cual le dá un carácter terapéutico. Este fenómeno se ha denominado reacción de injerto contra leucemia. (RICL)

II. REQUISITOS DE LOS PACIENTES

Los pacientes candidatos a TMO deben cumplir algunas condiciones esenciales. Muy importante es una condición general óptima, las funciones hepáticas, renal cardíaca y pulmonar deben ser normales. Los pacientes no deben tener infecciones. Las infecciones latentes persistentes o reactibles por ejemplo debidas a herpes virus Eptein Barr (VEB); Virus Citomegálico (VCM), Virus Herpes Zoster (VHZ), Virus Varicella Zoster (VVZ) u otros pueden posteriormente ocasionar serias complicaciones.

La edad es una barrera importante pues con la edad adulta se disminuyen las capacidades del sistema inmune, a lo cual se le debe agregar el daño ocasionado por las terapias previas. A mayor edad se observa además aumento de incidencia de la RICH, por esto existe consenso que sólo hasta los 45-50 de edad es razonable realizar injertos.

En todos los casos se debe ponderar individualmente las eventuales ventajas y riesgos del procedimiento. Esto es especialmente verdadero en relación a el momento de la realización del TMO, temprano por ejemplo en primera "remisión completa" (RC), o tardíamente por ejemplo en segunda RC o en recidiva.

III. ELECCION DEL DONANTE

Un TMO alogénico es aquel en el cual el paciente recibe MO de un hermano, otro pariente o un donante no pariente. El TMO singénico es una modalidad especial e infrecuente en el cual el donante es un hermano gemelo idéntico. Especialmente importante para el éxito del TMO es la determinación de antígenos de histocompatibilidad de donante y receptor para evitar una RICH o el rechazo del injerto.

Estos antígenos (Ag.) se determinan a través

haplotipos HLA. Esto comprende las características de los grupos A,B,C,DR, y DQ. Las características del grupo D se determinan con el denominado cultivo mixto de linfocitos (CML).

La máxima probabilidad de encontrar un donante haplotipo idéntico se encuentra en la familia y es de un 25%. En términos reales sólo un 10-15% de los casos se encuentra un donante adecuado. Padres, hijos y otros parientes pueden servir, bajo condiciones especiales también de donantes. Ellos, de acuerdo a la definición sólo genotípicamente haploidentico y fenotípico idéntico. El donante ideal debe ser genotipo completamente idéntico. En la medida que aumentan las diferencias genotípicas, aumentan también las complicaciones originadas por medio de una alta incidencia y de grado de severidad de RICH y de rechazo del injerto. En la selección del donante se debe tener presente la posibilidad de sensibilización de un dador en contra de Ag.-HLA por medio de transfusiones o embarazo; esto origina un mayor riesgo de RICH. La edad del donante no es una contraindicación en sí pero no debe tener contraindicaciones para una anestesia general y el peso debe ser adecuado en relación al paciente. Se deben transplantar aprox. 1×10^6 células de MO/Kg. del receptor, lo cual corresponde a aprox. 10ml de MO/Kg. del receptor.

La aspiración de MO generalmente se hace bajo anestesia general en condiciones totalmente aséptica con múltiples punciones en las espaldas anteriores y posteriores. El material obtenido se pone en medio de cultivo con anticoagulantes, filtra en mallas finas, se recolecta en bolsas de transfusión, y enseguida se transfunde de manera idéntica a la de una transfusión de productos sanguíneos. Las células troncales se irán a ubicar en forma espontánea en la MO; la diferencia de grupo sanguíneo afortunadamente no constituyen una contraindicación; según se trate de una incompatibilidad mayor o menor se separan de la transfusión plasma o eritrocitos.

IV. RESULTADOS CLINICOS

El régimen estandar de acondicionamiento en pacientes leucémicos ha sido más frecuentemente

con la combinación de radiación corporal total (RCT) fraccionada consistente en 12 Gy dosis total aplicada en 3 días (2x2 Gy por día) y altas dosis de ciclofosfamida (120mg/Kg aplicado en 2 días). En la búsqueda de régimen más efectivo o menos tóxicos se ha reemplazado la RCT por altas dosis de busulfán (16 mg/Kg. dividido en 4 días) o al reemplazo de ciclofosfamida por altas dosis de vepesid (60 mg/Kg) (2,3). Aún está por verse cual régimen es el mejor.

En adultos con leucemia aguda no linfática (LANL) se aconseja actualmente, en general, TMO en primera remisión completa (1RC). En estas condiciones la posibilidad de curación son de alrededor de 50%. Este es aún un tema de controversia pues, al menos para un subgrupo de pacientes, las ventajas del trasplante en comparación con una quimioterapia son marginales.

El trasplante en etapas posteriores tiene resultados peores, entre otras razones por una alta incidencia de recidiva. En pacientes jóvenes la probabilidad de cura es mayor que en pacientes adultos. En niños con riesgos estándar por esta razón se aconseja TMO en 2 CR y solo en aquellos de alto riesgo se aconseja en 1CR. (3-5)

En pacientes con leucemia linfática aguda (LLA) el TMO para pacientes en 2 CR tiene una indicación asegurada. La posibilidad de una supervivencia libre de enfermedad alcanza a un 30% con una incidencia de un 50% de recidiva. En adultos con factores de riesgos (edad mayor de 35 años, > 30.000 leucocitos/ml, LLA inmunofenotipo 0, recidiva precoz) se sugiere el trasplante en 1 CR. (6-9)

El momento para hacer TMO depende de factores pronósticos. Hasta hoy se han transplantado alogénicamente en el mundo varios miles de pacientes, lo que permite un análisis detallado y permite hacer decisiones de terapia de manera diferenciada.

En la infancia con quimioterapia convencional en 65 - 80% de los pacientes se obtiene una supervivencia larga libre de enfermedad. Sin embargo persiste un

15% de pacientes que no son curable con quimioterapia exclusiva. Los factores pronósticos desfavorables son translocación de cromosomas, leucemias indiferenciadas, leucemias a células B.

En pacientes niños que recidivan es posible aún con Qtx sola lograr una curación, sin embargo los resultados son mayores si se realiza TMO. Hoy se aconseja en niños de alto riesgo hacer TMO en 1 remisión y en aquellos de riesgo normal realizarlo 2-3 RC. A partir de los 15 años los resultados de la Qtx son aún peores, así que el TMO un tiene significado aún mayor.

Actualmente se ha identificado también en adultos factores de riesgo. Algunos autores son de la opinión que se debiera y en pacientes de riesgo hacer TMO en 1 RC en todo paciente de alto riesgo y en pacientes de riesgo normal sólo los casos en que tras haber tenido una recidiva se logre una RC.

En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) el trasplante de MO si se realiza en la denominada fase crónica de la enfermedad, la probabilidad de éxito es de 40-70%. La edad influye en los diferentes resultados. En fase crónica la incidencia de recidiva alcanza el 20%. Nuevas investigaciones han demostrado que los resultados son mejores si los pacientes son transplantado en forma precoz en la fase crónica. (10-13)

ANEMIA APLASTICA

La terapia de acondicionamiento para esta enfermedad es a base de altas dosis de ciclofosfamida (200 mgxKg dividido en 4 días). En estos pacientes no es necesario la aplicación de RCT. En algunos casos, en paciente que en los que se teme una sensibilización contra Ag. -HLA debido a trasnfusiones previas, se puede aplicar una radioterapia de las zonas ganglionares (radioterapia ganglionar total), con el propósito de evitar un rechazo del injerto.

Dependiendo de la edad y la presentación de una RICH alcanzan el porcentaje de curación entre un 45 y 75%. En niños son los resultados nuevamente

mejores que los obtenidos en adultos. El TMO precoz, es decir antes de que el paciente se haya sensibilizado por haber recibido muchas transfusiones, o bien antes que existan infecciones o hemorragias, en estas condiciones en los niños los resultados son notoriamente mejores que el trasplante en etapas más tardías de la enfermedad. (14).

La pregunta si se debe tratar a los pacientes adultos con dador HLA-idéntico primeramente con terapia inmunosupresora convencional o bien transplantar no ha sido hasta ahora definitivamente contestada.

V. OTRAS INDICACIONES DEL TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA

La inmunodeficiencia combinada severa se caracteriza por un defecto congénito tanto del sistema inmunitario humoral como celular. La enfermedad se manifiesta frecuentemente en el recién nacido y condiciona muerte a la mayoría de los paciente en el primer año de vida. La enfermedad tendría su origen en las células troncales.

Desde hace 20 años se considera que el TMO es la terapia de elección en esta enfermedad. De existir un donante HLA-idéntico disponible se puede llegar en estos pacientes una restitución del sistema inmune y una larga sobrevida. En muchos casos la linfopoyesis se obtiene aún sin haber irradiado al paciente.

En el síndrome de Wishott Aldrich, que se caracteriza por alteración de las funciones de linfocitos y trombocitos es posible la curación con TMO.

Otras alteraciones congénitas del sistema hematopoyético en la cual un TMO alogénico puede ser exitoso son las agranulocitosis, infantil, la granulocitosis crónica, síndrome de Chediak-Higashi, la anemia de Fanconi, y talasemia mayor entre otras.

Con frecuencia cada vez mayor se realizan alo y auto TMO en pacientes con linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, en aquellos casos en que hay recidiva

después de una terapia convencional. Los resultados obtenidos hasta hoy demuestran que tanto con alo como con auto TMO es posible lograr una nueva larga y duradera RC.

Aún no es posible saber con certeza si los buenos resultados se deben a la nueva Qtx empleada o al TMO.

Como en el caso de las leucemias, los resultados son significativamente mejores si se transplanta en RC a que si se transplanta en recidiva, pues en este caso la enfermedad ha demostrado ser resistente a la Qtx.

Existen casos de leucemias de células velludas y plasmocitomas que han sido tratados con el alo TMO.

VI. RIESGOS DEL TRANSPLANTE

A consecuencia de la terapia de acondicionamiento que provoca leucopenia y de la profilaxis y terapia de la RICH los pacientes están propensos a infecciones muy peligrosas. Según sea el momento después del TMO aparecen infecciones bacterianas micóticas o reactivaciones de virus, herpes. Entre los protozoos son importantes las infecciones por *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*. La neumonía intersticial ocasionada por citomegalovirus es una complicación muy temida.

La recidiva de leucemia es una complicación que afecta significativamente los resultados de TMO. El riesgo de recidiva aumenta con el tiempo de duración de la enfermedad.

Se ha demostrado claramente que en los casos en que se ha evitado exitosamente la RHCI por medio de la eliminación de linfocitos maduros de la médula ósea del donante ha aumentado la incidencia de recidiva, es decir, se ha afectado el denominado RICL. La incidencia de RHCI disminuyó notoriamente, pero aumentó significativamente la incidencia de recidiva (10,11). Parelelo a este efecto curativo deseado de RHCI la forma aguda de este fenómeno ya

sea a través del daño cutáneo gastrointestinal o hepático afecta seriamente la condición de salud del paciente (12). En la forma crónica del RHCI la salud del paciente se afecta debido a infecciones agudas.

El rechazo del injerto en los paciente con leucemia debido al acondicionamiento intensivo es muy bajo <1% en tanto que en pacientes con anemia aplásica se produce en un 5% de los pacientes.

VII. COMENTARIOS

Los TMO alogénicos tienen en algunas etapas precisas de enfermedades grandes ventajas, en lo que a curación definitiva de la enfermedad se refiere, en comparación con terapias tradicionales, estos es particularmente válido en las anemias aplásicas severas o leucemia mieloide crónica.

Entre la principales desventajas de esta terapia se cuenta la tecnología de soporte que exige el método: por Ej. Banco de Sangre disponible durante las 24 horas, los 7 días de la semana, con productos sanguíneos libres de virus (HIV, hepatitis, etc.). Se calcula que aproximadamente 80-90% de la población chilena es portadora de citomegalovirus (CMV). No sólo el donante debe ser no portador de CMV, sino que todo los donante de productos sanguíneos.

Las plaquetas a transfundir deben ser de donante único, HLA compatible, obtenidas a través de separador de células. Todos los productos sanguíneos deben ser irradiados antes de la transfusión.

Se debe contar con una excelente apoyo de laboratorio de microbiología que permita identificar grupos de riesgos y de diagnosticar en laboratorio, las enfermedades oportunistas. Es de una gran utilidad contar con infectólogos con experiencia en inmunodeprimidos.

Se debe tener un laboratorio que permita un diagnóstico preciso del tipo de leucemia: en LMA se debe precisar según la clasificación FAB y las LLA y linfomas deben tener inmunotipificación.

Es necesario contar con laboratorio y equipos de rayos permanentemente.

Las variadas y frecuentemente graves complicaciones que tienen estos pacientes exigen que el personal a cargo de estos pacientes tengan una vasta experiencia práctica y una excelente formación teórica. La mortalidad por trasplante puede llegar a sobrepasar el 35%, sobretodo cuando no se tiene una formación idónea. Debe haber personal de enfermería en forma permanente en turnos.

Otras de las dificultades del método es la necesidad de contar con salas de aislamiento, con aire filtrado, sistema adecuado para la preparación de nutriciones parenterales o terapias endovenosas las cuales se deben aplicar por cateteres centrales de tipo Hickman.

En muchos centros se realizan radioterapia corporal total lo cual exige equipos especiales, de preferencia se utiliza aceleradores lineales.

Como consecuencia de lo anterior se origina el problema más serio: altos costos. Se calcula que un trasplante en Alemania Federal cuesta, traducido a moneda chilena, alrededor de \$ 24.000.000. (DM 120.000).

Sin duda de que haber experiencia en TMO en Chile éstas se deberían concretar en los Hospitales Universitarios, bajo criterio de investigación y perfeccionamiento de las terapias empleadas, en un trabajo conjunto y armónico entre los distintos centros. En la realidad esto no se da así. En comparación con las clínicas privadas el desarrollo de esta área de la medicina está retrasado, y los centros que trabajan en TMO lo hacen en forma independiente.

Nuestro Hospital cuenta prácticamente con todos los recursos humanos necesarios como para contribuir al desarrollo de trasplantes y se está por inaugurar un Centro de Trasplante de Médula Osea en leucemias y linfomas.

Bibliografía

- 1.- Siebert W, Huhn D.: *Die Allogene Knochenmarkstransplantation: Voraussetzungen, Indikationen und Ergebnisse Medizinische Woche 1991.*
- 2.- Blume KG, Forman SJ, O'Donnell Mr, et al: *Total Body irradiation and High-Dose Etoposide: a New Preparatory Regimen for Bone Marrow Transplantation in Patient with Advanced Hematologic Malignancies Blood 69: 1015-20, 1987.*
- 3.- Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al: *Marrow Transplantation for Acute Non-lymphocytic Leukemia after Treatment with Busulfan and Cyclophosphamide. N. Engl J. Med. 309:861-4, 1989.*
- 4.- McGlave PB, Haake RJ, Bostrom BC, et al: *Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Acute Lymphocytic Leukemia in First Remission. Blood 72:1512-17, 1988.*
- 5.- Hurd DD: *Allogeneic and Autologous Bone Marrow Transplantation for Acute Nonlymphocytic Leukemia. Seminars in Oncol. 14:407-415, 1987.*
- 6.- Blume KG, Forman SJ, Snyder DS, et al: *Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia During First Complete Remission. Transplantation 43:389-92, 1987.*
- 7.- Doney K, Buckner CD, Kopecky KJ, et al: *Marrow Transplantation for Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in First Marrow Remission. Bone Marrow Transplantation 2:355-63, 1987.*

-
- 8.- *Herzing RH, Barrett AJ, Gluckman E, et al: Bone Marrow Transplantation in High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia in First and Second Remission. Lancet I 786-788, 1987.*
- 9.- *Nesbit ME, Woods WG, Weissdor FD, et al: Bone Marrow Transplantation for Acute Lymphocytic Leukemia. Seminars in Oncol. 12:149-59, 1985.*
- 10.- *Apperley JF, Mauro FR, Goldman JM. et al: Bone Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia in First Chronic Phase: Importance of a Graft-Versus-Leukaemia Effect. Br J. Haematol. 69:239-45, 1988.*
- 11.- *Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM: Bone Marrow Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase. Increased Risk for Relapse Associated with T-Cell Depletion. Ann Intern Med. 108:806-14, 1988.*
- 12.- *Thomas ED, Clift RA, : Indication for Marrow Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia. Blood 73:861-4, 1989.*
- 13.- *Thomas ED, Clift RA, Fefer, et al: Indication for Marrow Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia. Ann Intern Med. 104:155-63, 1986.*
- 14.- *Neudorf S, Filipovich A, Ramsay N, et al: Prevention and Treatment of Acute Graft-Versus-Host Disease. Seminars in Hematol. 21:91-100, 1984.*