

TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA EN ANEMIA APLASTICA SEVERA

EDUARDO O. BULLORSKY¹, MARIANA BONDUÉL², CLAUDIA SHANLEY¹, CARLOS FIGUEROA², GERMAN STEMMELIN¹, ANA DEL POZO², JOSE CERESETTO¹, SILVIA DELFINO², MONICA PUPPO¹, FEDERICO SACKMAN MURIEL²

¹ Hospital Británico de Buenos Aires; ² Hospital de Pediatría J. Garrahan, Buenos Aires

Resumen La anemia aplásica severa (AAS) es una grave enfermedad hematológica en que el trasplante de médula ósea (TMO) es el tratamiento de elección en pacientes pediátricos y adultos jóvenes, siendo el número de transfusiones pre-TMO el factor más importante para determinar la incidencia de rechazos de injerto. Veinte pacientes con AAS, en su mayoría politransfundidos, fueron sometidos a TMO utilizando la asociación ciclofosfamida (CFM) + globulina antilinfocitaria (GAL) como régimen condicionante. Todos los pacientes evaluables tuvieron injerto funcionante ("engraftment") y no se observó rechazo de injerto en ninguno de ellos. Tres pacientes fallecieron, y los 17 restantes (85%) están vivos y con reconstitución hematopoyética completa, con una mediana de seguimiento de 27.7 meses. El TMO demostró ser una excelente opción terapéutica en esta serie de pacientes con AAS, y el régimen condicionante fue adecuado para una adecuada mieloablación e inmunosupresión pre-TMO sin rechazos tempranos o tardíos del injerto.

Abstract *Blood marrow transplantation for severe aplastic anemia.* Severe aplastic anemia is a hematological disease with a high mortality rate, for which bone marrow transplantation is the treatment of choice, specially in children and young adults. The number of transfusions undergone before the transplant is the most important factor to predict the possibility of graft failure. Twenty patients with severe aplastic anemia, most of them already multiple transfused, were transplanted utilizing cyclophosphamide combined with antilymphocyte globulin as a conditioning regimen. All the evaluable patients engrafted and there were no episodes of graft failure. Three patients died, and 17 (85%) are alive with hematopoietic recovery at a median of 27.7 months post-transplant. Bone marrow transplantation was an excellent therapeutic option in this series of patients with severe aplastic anemia and the conditioning regimen appeared to be sufficiently myeloablative and immunosuppressive to avoid early or late graft failure.

Key words: bone marrow transplantation, severe aplastic anemia

La anemia aplásica severa (AAS) o aplasia medular severa es una enfermedad hematológica con alta mortalidad desde el momento del diagnóstico.

Los criterios delineados por Camitta¹ se utilizan para identificar las formas severas de AAS y son útiles para fijar el pronóstico de la enfermedad.

Para la AAS se han intentado originalmente diversos tratamientos que mostraron ser en general inefectivos (corticoides, folatos, andrógenos), siendo el trasplante de médula ósea (TMO) el mejor tratamiento en pacientes jóvenes que tengan un donante familiar HLA idéntico^{2, 6}. Desafortunadamente, sólo un 30% de los potenciales receptores tienen donante, razón por la cual en el

resto de los pacientes se han utilizado otros tratamientos alternativos con drogas inmunosupresoras.

A través de los años se han ensayado distintos regímenes mieloablativos e inmunosupresores pre-TMO para disminuir la incidencia de rechazo del injerto.

En el presente trabajo se analiza la experiencia de TMO en pacientes con AAS de distintas etiologías utilizando la asociación de ciclofosfamida (CFM) + globulina antilinfocitaria (GAL) en el régimen condicionante pre-TMO.

Material y métodos

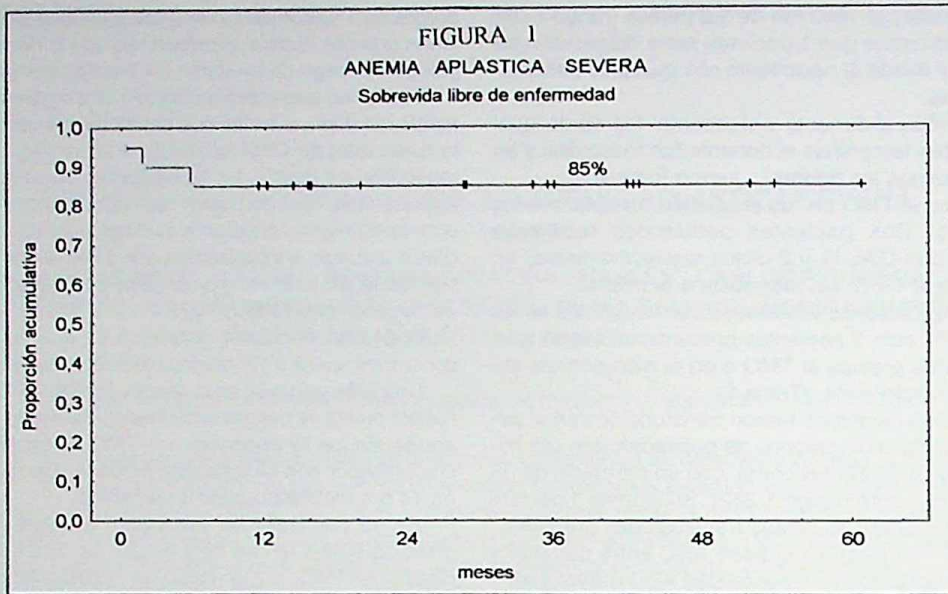
En el período mayo 1992-julio 1996, veinte pacientes (n = 20) con AAS ("idiopática" en 16, post-hepatitis en 2 y anemia de Fanconi en 2) fueron sometidos a TMO alogeneico (19/20) o singeneico (1/20) en el Hospital Británico de Buenos Aires o en el Hospital de Pediatría J. Garrahan, utilizando idénticos criterios de diagnóstico y tratamiento.

La edad promedio fue de 15.2 años (rango 4-41) y 8 eran adultos mayores de 16 años, siendo el sexo masculino en 13 y femenino en 7 pacientes. El tiempo promedio transcurrido des-

Recibido: 29-IX-1997

Aceptado: 4-III-1998

Dirección postal: Dr. Eduardo O. Bullorsky, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
Fax: 54-1-304-3393



evaluables 19 pacientes, de los cuales 18 tuvieron "engraftment" completo con recuperación total de todas las líneas hematopoyéticas, en tanto que 1 paciente tuvo una recuperación medular lenta e incompleta.

El tiempo para la recuperación medular hasta alcanzar recuentos de granulocitos neutrófilos de $500/\text{mm}^3$ fue de 12 días (rango 6-23) y de $1\ 500/\text{mm}^3$ de 14,7 días (rango 9-25).

En la serie plaquetaria, la recuperación a recuentos iguales o mayores de $25\ 000$ plaquetas/ mm^3 (sin soporte transfusional) fue de 17,5 días (rango 11-31) y a $50\ 000/\text{mm}^3$ de 21,7 días (rango 14-50).

Solamente una paciente con donante masculino tuvo recuperación autóloga parcial de la hematopoyesis, expresada como "chimerismo mixto" en los estudios citogenéticos, mostrando 20% de células 46xx y 80% de células 46xy, pero con morfología normal en médula ósea y sin citopenias periféricas.

En ninguno de los pacientes con sobrevida mayor de 21 días post-TMO se evidenció rechazo del injerto.

El requerimiento transfusional post-TMO fue de 6 unidades de glóbulos rojos (rango 0-39) y 10 transfusiones de plaquetas (rango 2-36). (Tabla 3).

2. Evaluación de enfermedad de injerto contra huésped

Dos pacientes (1 fallecido en día + 10 y 1 con TMO singeneico) no son evaluables. Solamente 4/18 pacientes (22,2%) desarrollaron enfermedad de injerto contra huésped aguda de grado leve (estadios I y II) y con recuperación completa.

Tomando como criterio la sobrevida mayor de 100 días post-TMO para evaluar el injerto contra huésped crónico y excluyendo la paciente con TMO singeneico,

17/20 pacientes son evaluables, de los cuales 13 (76,5%) no lo presentaron; 4/17 pacientes (23,5%) desarrollaron enfermedad de injerto contra huésped crónico, en 2 "de novo" y leve, y en 2 precedido por enfermedad de injerto contra huésped aguda y con presentación clínica severa (1 de ellos fallecido).

3. Evaluación de la sobrevida

Tres pacientes fallecieron (15%). Las causas de muerte fueron sepsis agua, fallo multiorgánico y enfermedad de injerto contra huésped crónica con "engraftment" pobre, en los días +10, +58 y +178 respectivamente. La sobrevida actuarial (coincidente con la sobrevida libre de eventos) estimada a 36 meses fue del $85\% \pm 1,56$, 95% intervalo de confianza. (Fig. 1). La curva alcanza plateau a partir del 6^o mes post-TMO, manteniéndolo hasta la actualidad. No se observó diferencia en la evolución entre los pacientes politransfundidos y aquellos con menos de 20 transfusiones.

En ninguno de los 17 pacientes vivos se evidenció mielodisplasia secundaria durante todo el período de seguimiento.

La calidad de vida de estos pacientes es buena y una de las pacientes logró un embarazo, naciendo un niño normal. Solamente un paciente presenta moderada limitación debido a enfermedad de injerto contra huésped crónica.

Discusión

La AAS es una enfermedad caracterizada por lesión de la célula progenitora hematopoyética, lo que trae aparejado fallo medular y citopenias progresivas^{1,6}.

En la mayoría de los pacientes no puede reconocerse un agente etiológico (AAS "idiopática"). En ésta, se postula un mecanismo inmune subyacente que llevaría al daño de la célula progenitora hematopoyética, lo que justifica el uso de tratamientos inmunosupresores (GAL; Ciclosporina A)^{1, 6, 11}.

Sin embargo, en los pacientes con respuesta a la inmunosupresión la corrección de la función deficiente de la célula progenitora no siempre es completa, pudiendo quedar con citopenias de grado variable.

La reaparición de la enfermedad y el desarrollo de trastornos clonales tardíos (síndromes mielodisplásicos y leucemias) también han sido descritos luego de tratamientos inmunosupresores.

En una minoría de los pacientes con AAS puede determinarse la causa de la misma (hepatitis viral, drogas, radiación), y se postula que el mecanismo fisiopatogénico podría residir en la agresión directa a la célula progenitora hematopoyética o bien existiría un mecanismo inmune que se activaría mediado por virus o drogas⁶.

Finalmente, en los pacientes con anemia de Fanconi, la aparición de anemia aplástica se observa muy frecuentemente en la evolución natural de la enfermedad y el tratamiento inmunosupresor generalmente no es efectivo⁹.

El TMO es el tratamiento de elección de la AAS en pacientes pediátricos y en adultos jóvenes (menores de 30 años). Con el TMO, la célula progenitora hematopoyética dañada es reemplazada por una "sana" aportada por la médula ósea del donante, a partir de la cual se reconstituye la hematopoyesis y el sistema inmune del receptor luego de un potente régimen condicionante pre-transplante, el cual debe ser mieloablatoivo y adecuadamente inmunosupresor^{2, 6, 9, 12-14}.

Ya desde los reportes iniciales de TMO en AAS utilizando ciclofosfamida en altas dosis en el régimen condicionante, se observó una elevada incidencia de rechazo tardío de injerto, de hasta un 26%^{2, 13, 14}.

Entre los factores pronósticos conocidos, el número de transfusiones pre-TMO es el más importante para condicionar el fallo de injerto (excluyendo disparidad HLA entre donante y receptor o la utilización de donantes no relacionados^{3, 4, 13, 15}.

Para disminuir la incidencia de rechazo de injerto, diversos investigadores han modificado la inmunosupresión aportada por el régimen condicionante pre-TMO, asociando a la CFM de los protocolos originales irradiación corporal total (TBI)^{2, 16}, irradiación linfóide total (TLI)^{12, 17} o globulina antilinfocitaria (GAL) o antitímocito (ATG)^{5, 7, 18, 20}.

Inclusive, algunos centros administraron células mononucleares del donante ("buffy coat") en el período post-TMO inmediato¹⁹. La irradiación como parte del régimen condicionante pre-TMO disminuye la incidencia de rechazos de injerto pero está asociada al desarrollo

de otras complicaciones tardías (tumores secundarios, retraso del crecimiento, esterilidad y disfunción tiroidea).

En el presente trabajo, analizamos nuestra experiencia de TMO en 20 pacientes con AAS, en los que se utilizó la asociación CFM + GAL como régimen condicionante pre-transplante.

Es de destacar que 19 pacientes de esta serie arribaron al TMO ya transfundidos (36 transfusiones/paciente), lo que a priori los coloca en un grupo de mayor riesgo para rechazo del injerto^{3, 4, 13, 15}.

El número de transfusiones pre-TMO se relaciona en forma directa con el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de AAS y la concreción del TMO (promedio: 9 meses) y también refleja la heterogeneidad de los pacientes derivados a los dos hospitales participantes de esta experiencia, los que provenían de diversos centros asistenciales de nuestro país, sin una política transfusional uniforme en pacientes con AAS.

Combinando CFM con GAL en el régimen condicionante pre-TMO se observó que evaluando en el día +21 el funcionamiento medular post-TMO ("engraftment"), 18/19 pacientes evaluables tuvieron actividad hematopoyética completa y sólo 1 paciente de sexo masculino tuvo "engraftment" pobre, asociado a otros factores desfavorables pre-TMO, tales como sepsis severa y donante femenina embarazada.

La adecuación de la dosis de CFM en los pacientes con anemia de Fanconi (20 mg/kg en lugar de 200 mg/kg), dosis propuesta por Gluckman y col^{8, 9}, ha probado también ser muy útil en su asociación con GAL. Esta disminución en dosis de CFM se justifica por el trastorno en la reparación del ADN que se observa en la anemia de Fanconi, dado que dosis mayores podrían generar mucositis severa, enteritis u otras alteraciones asociadas al retardo en la reparación y cicatrización tisular.

Todos los pacientes recibieron un inóculo con adecuada celularidad, por lo que no tenemos evidencia clara del beneficio que los factores estimulantes de colonias (G/GM-CSF) tengan en acelerar la reconstitución hematopoyética post-TMO.

La incidencia de enfermedad de injerto contra huésped aguda (22.2%) y crónica (23.5%) fue baja, probablemente debido al número de pacientes pediátricos en esta serie y una adecuada profilaxis de la forma aguda combinando ciclosporina A con corticoides o metotrexate^{2, 14}.

Durante el período de observación no se registraron rechazos del injerto (tempranos o tardíos) y una sola paciente presentó chimerismo mixto (20% de células femeninas con 80% de células del donante masculino) como manifestación de recuperación autóloga de hematopoyesis, aunque sin citopenias y manteniendo imagen de médula ósea normal.

En nuestra serie, la sobrevida global fue similar a la sobrevida libre de eventos (85%). Esta cifra es destacable, teniendo en cuenta el status transfusional pre-TMO de la mayoría de los pacientes. Resultados similares fueron publicados por otros centros utilizando este régimen condicionante pre-TMO pero en pacientes escasamente transfundidos.

Consideramos que el TMO, utilizando la asociación de CFM + GAL como régimen condicionante, demostró ser un tratamiento muy efectivo para intentar la curación en los pacientes con AAS (si bien esta serie es limitada), dado que no se observaron rechazos tempranos o tardíos del injerto y el 85% de ellos están vivos y con hematopoyesis normal.

En el futuro esta asociación deberá ser comparada con otros regímenes condicionantes en el marco de protocolos prospectivos.

Bibliografía

1. Camitta B, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 645-52, 712-8.
2. Gluckman E, Horowitz MM, Champlin R, Hows JM, Bacigalupo A, Bigg JC, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: Influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood* 1992; 79: 269-75.
3. Storb R. HLA-identical bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. In Atkinson K (ed). *Clinical bone marrow transplantation: a reference textbook*. Cambridge; Cambridge University Press, 1994, 230-7.
4. Storb R, Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Deeg HJ, Fefer A, et al. Marrow transplantation in thirty "untransfused" patients with severe aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1980; 92: 30-7.
5. Storb R, Anasetti C, Appelbaum F. Marrow transplantation for severe aplastic anemia and thalassemia. *Seminars in Hematology* 1991; 28: 235-9.
6. Young NS, Barrett AJ. The treatment of severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85: 3367-77.
7. Storb R, Champlin RE. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Bone marrow transplantation* 1991; 8: 69-72.
8. Gluckman E. HLA - identical sibling bone marrow transplantation for Fanconi's anemia. In Atkinson, K (ed) *Clinical bone marrow transplantation. A reference textbook*. Cambridge; Cambridge University Press, 1994; 238-41.
9. Gluckman E, Devergie A, Schaison G. Bone marrow transplantation in Fanconi anemia. *Brit J Hematol* 1980; 45: 557-61.
10. Kaplan EL, Meier P. Nonparametrics estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
11. Maciejewski JP, Hibbs JR, Anderson S, Katevas P, Young NS. Bone marrow and peripheral blood lymphocyte phenotype in patients with bone marrow failure. *Exp Hematol* 1994; 22: 1102-9.
12. McGlave PV, Haake R, Miller W, Kim T, Kersey J, Ramsay N. Therapy of severe aplastic anemia in young adults and children with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1987; 70: 1325-30.
13. Storb R, Thomas ED, Buckner CD, Appelbaum A, Clift RA, Deeg HJ et al. Marrow transplantation for aplastic anemia. *Sem Hematol* 1984; 21: 27-35.
14. Storb R, Sanders JE, Pepe M. Graft-versus-host disease prophylaxis with methotrexate/cyclosporine in children with severe aplastic anemia treated with cyclophosphamide and HLA-identical marrow grafts. *Blood* 1991; 78: 1144-9.
15. Anasetti C, Doney KC, Storb R. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: long term outcome in fifty "untransfused" patients. *Ann Intern Med* 1986; 104: 461-6.
16. Feig SA, Champlin R, Arenson E. Improved survival following bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Brit J Haematol* 1983; 54: 509-17.
17. Gluckman E, Socie G, Devergie A, Bordeau-Esperou H, Traineau R, Cosset JM. Bone marrow transplantation in 107 patients with severe aplastic anemia using cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning: long term follow up. *Blood* 1991; 78: 2451-5.
18. Storb R, Etzioni R, Anasetti C, Appelbaum FR, Buckner CD, Bensinger W, et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood* 1994; 84: 941-9.
19. Anasetti C, Storb R, Longton G. Donor buffy coat cell infusion after marrow transplantation for aplastic anemia (Letter). *Blood* 1988; 72: 1099.
20. Azuma E, Kojima S, Kato K, Matsuyama T, Yamada Y, Kondo N, et al. Conditioning with cyclophosphamide/antithymocyte globulin for allogeneic bone marrow transplantation from HLA - matched siblings in children with severe aplastic anemia. *Bone Marrow transplantation* 1997; 19: 1085-7.

LA PORTADA

Schiaffino, Eduardo (1858-1935). **Desnudo**. Oleo sobre tela, 50 x 58 cm.
Cortesía del Museo Municipal de Bellas Artes Juan B. Castagnino, Rosario, Argentina.

Para datos biográficos del autor, ver MEDICINA (Buenos Aires), 1989; 49: 386. Este óleo, dice Rafael Sendra¹, fue realizado en París en 1998. Pocos desnudos anteriores hay en la pintura argentina. "El baño" de Prilidiano Pueyrredón, "El despertar de la sirvienta" de Sívori, y éste, que además muestra un ambiente burgués, un recinto novedoso en la arquitectura argentina.

¹En: Obras del Museo Municipal de Bellas Artes Juan B. Castagnino. Secretaría de Cultura y Educación, Municipalidad de Rosario, 1996. Pág. 32.