

Trasplante alogénico de médula ósea en niños con aplasia medular grave adquirida. Resultados a largo plazo

A. Muñoz Villa¹, J.J. Ortega Aramburu², E. Bureo Dacal³, I. Badell Serra⁴, L. Madero López⁵, T. Olive Oliveras², J. Cubells Riero⁴, M^a S. Maldonado Regalado¹, M. Ramírez Orellana⁵

Resumen. Objetivos: Estudiar retrospectivamente los resultados terapéuticos del trasplante de médula ósea alogénico en niños con aplasia medular grave adquirida.

Métodos: Se trasplantaron 27 niños con edades entre 2 y 16 años, con una mediana de 11 años, con aplasia medular grave adquirida. Todos recibieron un injerto medular procedente de un hermano HLA idéntico. El acondicionamiento al trasplante consistió en radioterapia (corporal total, nodal o toracoabdominal) asociada a ciclofosfamida (120-200 mg/kg) en quince casos y en quimioterapia exclusiva con ciclofosfamida a la dosis de 200 mg/kg en doce. La mayoría de los pacientes (14) recibieron ciclosporina y metotrexato como profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Resultados: Veinticuatro de los 27 niños consiguieron el injerto medular en una mediana de 18 días para el leucocitario y de 21 días para el plaquetario. Dos pacientes no obtuvieron injerto medular y uno presentó un rechazo tardío del injerto. Trece niños desarrollaron una EICH aguda, que en tres de ellos fue grave (grado 3-4). Seis pacientes desarrollaron una EICH crónica, que en cuatro de ellos fue extensa. Veinte pacientes (71%) están vivos y en remisión completa de su aplasia con una mediana de observación de 110 meses. La probabilidad de supervivencia actuarial libre de acontecimientos a 5 años es del 67%.

El factor predictivo más significativo fue el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la realización del trasplante.

Conclusión: El TMO alogénico es un tratamiento eficaz para la aplasia medular adquirida grave en el niño. La EICH aguda asociada a infecciones y el fracaso del injerto medular fueron las causas de fracaso terapéutico.

An Esp Pediatr 1999;50:29-32.

Palabras clave: Trasplante de médula ósea; Aplasia medular adquirida grave en niños; Inmunosupresión.

ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANTATION IN CHILDREN WITH ACQUIRED SEVERE APLASTIC ANEMIA: LONG-TERM RESULTS.

Abstract. Objective: The objective of this study was to evaluate retrospectively the efficacy of allogeneic BMT in the treatment of childhood severe acquired aplastic anemia (SAAA).

Patients and methods: Twenty-seven children aged 2 to 16 years (median 11 years) received a BMT from an HLA identical sibling. Conditioning consisted in irradiation (total, nodal or thoraco-abdominal)

plus cyclophosphamide (120-200 mg/kg) in 15 patients and cyclophosphamide alone (200 mg/kg) in the rest. Prophylaxis for graft-versus-host disease (GVHD) was cyclosporine and methotrexate in most patients.

Results: Twenty-four children achieved the bone marrow graft at a median of 18 days (neutrophils) and 21 days (platelets). Two patients failed engraftment and 1 had a late graft rejection. Three patients developed acute GVHD grades 3-4 and six chronic GVHD, which was extensive in 4 of them. Twenty patients (71%) are alive and disease-free at a median follow-up of 110 months and the estimated disease free survival at 6 years is 67%.

Conclusions: Our results confirm that allogeneic bone marrow transplantation from an HLA identical sibling is the best treatment modality for children with SAAA. Acute GVHD associated with infections and graft rejection were responsible for treatment failures.

Key words: Bone marrow transplantation. Severe acquired aplastic anemia in childhood. Immunosuppression.

Introducción

La aplasia medular grave adquirida (AMGA) es una enfermedad infrecuente en niños, con una incidencia anual estimada entre 2 y 6 casos por millón de habitantes, pero produce una elevada morbi-mortalidad⁽¹⁾. Si no recibe tratamiento, presenta una mortalidad en torno al 50% dentro de los 6 primeros meses tras el diagnóstico. Las infecciones y las hemorragias son las principales causas de muerte^(2,3). En niños que disponen de un donante familiar HLA idéntico, el trasplante alogénico de médula ósea es el tratamiento de elección, con el que se obtienen tasas de supervivencia a largo plazo sin enfermedad del 70 al 90%^(4,5). Dado que sólo entre un 20 y un 25% de los pacientes disponen de un donante familiar histocompatible, se han realizado trasplantes alogénicos con donantes alternativos. Han sido utilizados familiares parcialmente compatibles, donantes no emparentados fenotípicamente idénticos y células progenitoras procedentes de cordón umbilical⁽⁶⁻⁸⁾, con resultados menos satisfactorios. Otra alternativa terapéutica en ausencia de familiar HLA idéntico es la utilización de medicación inmunosupresora y factores de crecimiento leucocitario^(9,10).

Presentamos los resultados obtenidos en un estudio retrospectivo en 27 niños con AMGA sometidos a trasplante de médula ósea alogénico procedente de donantes hermanos HLA idénticos.

Pacientes y métodos

Se evaluaron 27 niños sometidos a trasplante en cuatro centros pediátricos españoles entre 1984 y 1993. Dieciséis eran

Grupo Español para el Trasplante de Médula Ósea en niños. (GETMON).

¹Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ²Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.

³Hospital Marqués de Valdecilla, Santander. ⁴Hospital San Pablo, Barcelona.

⁵Hospital Niño Jesús, Madrid.

Correspondencia: Dr. Arturo Muñoz Villa. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. 28034 Madrid.

Recibido: Junio 1998

Aceptado: Septiembre 1998

Tabla I Criterios de gravedad en la aplasia medular adquirida

Celularidad en médula ósea < 25% de la normal y al menos dos de los siguientes criterios:
1. Neutrófilos totales < 0,5 x 10 ⁹ /L.
2. Plaquetas < 20 x 10 ⁹ /L.
3. Reticulocitos corregidos para hematócrito < 1%.
4. Aun no cumpliendo los criterios anteriores, los casos que precisen soporte transfusional intenso.

niñas y 11 varones con edades entre 2 y 16 años, con una mediana de 11 años. Todos presentaban una aplasia medular grave, de acuerdo con los criterios internacionalmente aceptados^(11,12) y que se reflejan en la tabla I y habían sido sometidos a un estudio cromosómico para descartar una aplasia congénita, aun en ausencia de rasgos malformativos. En 23 pacientes la etiología se consideró idiopática. Dos tenían antecedente de hepatitis viral y dos habían recibido tratamiento con cloranfenicol previo a la aparición de la aplasia. Las características de los pacientes se describen en la tabla II.

Los donantes fueron en todos los casos hermanos HLA idénticos con cultivo mixto bidireccional negativo (un donante era gemelo univitelino del receptor).

Técnica del trasplante

En 15 casos, el régimen de acondicionamiento consistió en irradiación (corporal total, nodal total o toracoabdominal) asociada a ciclofosfamida a la dosis de 120-200 mg/kg de peso del receptor, repartida en cuatro días. En los 12 restantes el acondicionamiento consistió exclusivamente en ciclofosfamida a la dosis de 200 mg/kg repartida en cuatro días.

Como profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), 14 pacientes recibieron ciclosporina y metotrexato en pauta corta⁽¹³⁾, 5 metotrexato y los 8 restantes ciclosporina. Los enfermos permanecieron en régimen de aislamiento en habitaciones con presión positiva de aire o flujo laminar. Todos los productos sanguíneos transfundidos a los enfermos fueron previamente irradiados para prevenir la EICH.

Tratamiento estadístico de los datos

El estudio de la supervivencia estimada libre de enfermedad se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. El análisis univariante se efectuó según el método de Cox.

Resultados

El número de células mononucleares infundidas a los pacientes fue igual o superior a 3,0 x 10⁷/kg de peso del receptor en 13 casos, e inferior en el resto. Veinticuatro enfermos consiguieron un injerto medular estable. Se alcanzaron cifras de neutrófilos totales superiores a 0,5 x 10⁹/L entre 7 y 31 días tras la

Tabla II Características de los pacientes

Edad (años)	Número
0-5	5
6-11	11
12-16	11
<i>Neutrófilos totales (x 10⁹/L)</i>	
< 0,2	10
0,2 – 0,5	17
<i>Sexo</i>	
Varones	11
Niñas	16
<i>Intervalo diagnóstico/TMO (días)</i>	
0-30	14
> 30	13
<i>Etiología</i>	
Idiopática	23
Hepatitis viral	2
Tratamiento cloranfenicol	2
<i>Tratamiento previo al TMO</i>	
Ninguno	11
Andrógenos y/o prednisolona	12
Inmunosupresores	4
<i>Transfusiones*</i>	
Politransfundidos	13
No politransfundidos	14

*Se consideraron politransfundidos a aquellos pacientes que habían recibido transfusiones de hemáties y/o plaquetas procedentes de 20 ó más donantes diferentes.

infusión medular mediana (18 días) y cifras de plaquetas superiores a 20 x 10⁹/L sin soporte transfusional entre 10 y 35 días (mediana 21 días).

En dos pacientes no se consiguió injerto medular y uno presentó rechazo tardío del injerto 63 días después del trasplante.

Diez niños presentaron EICH aguda grado 1-2 y en tres casos se desarrolló una EICH aguda grado 3-4. En seis de los pacientes, todos los cuales habían presentado una EICH aguda, apareció una EICH crónica, en cuatro de ellos extensa.

Veinte pacientes (71%) están vivos y en remisión completa de su aplasia con periodos de observación entre 58 y 180 meses (mediana 110 meses). La probabilidad de supervivencia actuarial a 5 años es del 67% (Fig. 1). Siete pacientes fallecieron por las siguientes causas: EICH aguda grave e infección en 4, no prendimiento del injerto en 2, y rechazo tardío del injerto en 1. Se efectuó un análisis univariante para determinar la influencia sobre la supervivencia de los siguientes parámetros: edad, sexo, cifra de neutrófilos totales al diagnóstico, intervalo entre diagnóstico y trasplante, régimen de acondicionamiento empleado, número de transfusiones recibidas antes del trasplante y profilaxis de la EICH. El único factor predictivo con signifi-

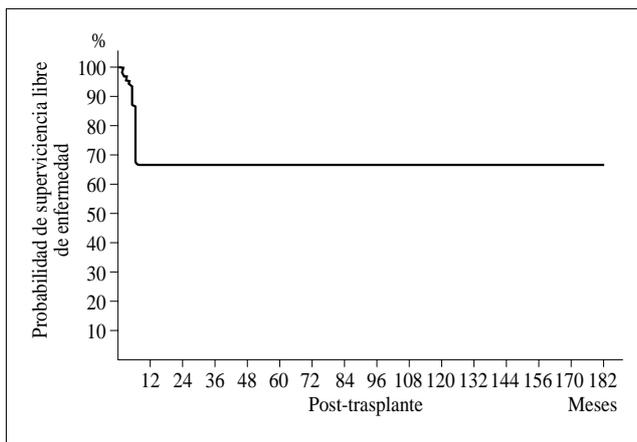


Figura 1. Probabilidad de supervivencia actuarial de los pacientes sometidos a trasplante alogénico (67%).

cación estadística fue el intervalo entre diagnóstico y trasplante ($p < 0,03$). El estudio univariante se muestra en la tabla III.

Durante el tiempo de observación no se objetivó la aparición de neoplasias secundarias ni tampoco secuelas importantes derivadas de la técnica del trasplante.

Discusión

El trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección en los niños con AMGA que disponen de un donante familiar HLA idéntico. Los resultados, tanto en niños como en adultos, obtenidos con terapia inmunosupresora son claramente inferiores. Un estudio europeo de la EBMT SAA Working Party que comparó los resultados del trasplante con los del tratamiento inmunosupresor, comprobó una supervivencia a 10 años del 63% y del 48% respectivamente. En ese estudio, en que se estudiaron 138 niños trasplantados y 133 sometidos a inmunosupresión en un periodo cronológico desde 1970 a 1978, pudo comprobarse una mejoría en los resultados con TMO, que pasaron de un 49% de supervivencia entre 1979-80 a un 81% en los niños sometidos a trasplante entre 1984 y 1988, en tanto que la supervivencia en los niños tratados con inmunosupresión no varió durante esos mismos periodos. Este hecho se explicó por una mejoría en las técnicas del trasplante, especialmente la inclusión de la ciclosporina en la prevención de la EICH, que sigue constituyendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes trasplantados^(14,15).

En cuanto al régimen de acondicionamiento, la irradiación ha resultado muy eficaz en el pasado, especialmente en pacientes politransfundidos⁽¹⁶⁾. Sin embargo, en los últimos años se han publicado estudios que refieren una alta incidencia de neoplasias secundarias en pacientes con aplasia medular sometidos a acondicionamiento con radioterapia⁽¹⁷⁾. Nuestro estudio retrospectivo abarca pacientes trasplantados desde hace 15 años, lo que explica el elevado número de niños, quince de veintisiete, que recibieron irradiación, sin que afortunadamente hayamos observado en ellos la aparición de neoplasias. Por las razones

Tabla III Factores pronósticos respecto a la supervivencia libre de enfermedad. Análisis univariante

Factor	Significación estadística
Edad (años)	
0-11	
12-16	n.s.
Sexo	
Varones	
Niñas	n.s.
Neutrófilos totales al diagnóstico ($\times 10^9/L$)	
$< 0,2$	
≥ 3	n.s.
Profilaxis de EICH	
Ciclosporina + metotrexato	
Ciclosporina	n.s.
Régimen de acondicionamiento	
Irradiación + ciclofosfamida	
Ciclofosfamida	n.s.
Transfusiones previas	
Politransfundidos	
No politransfundidos	n.s.
Intervalo diagnóstico / TMO (días)	
≤ 30	
≥ 30	$p = 0,03$
n.s. = no significativo	

indicadas, en la actualidad se prefiere utilizar como acondicionamiento la asociación de ciclofosfamida y globulina antilinfocitaria⁽¹²⁾.

Nuestra experiencia confirma los excelentes resultados del trasplante y muestra que el intervalo entre el diagnóstico y el trasplante tiene una importancia pronóstica decisiva, como ha sido señalado por otros autores^(3,13). Otros factores relacionados con la supervivencia reseñados en la literatura son el número de transfusiones realizadas antes del trasplante, la cifra de neutrófilos totales al diagnóstico, y la celularidad infundida^(18,19), lo que no se ha comprobado en nuestra experiencia, posiblemente por el tamaño de la muestra.

En ausencia de donante familiar HLA idéntico se aconseja la aplicación de terapia inmunosupresora. La utilización de trasplante medular alogénico con donantes no emparentados debe considerarse en caso de fracaso de la inmunosupresión o recaída tras una respuesta inicial a la misma⁽²⁰⁾.

Bibliografía

- 1 The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Studies: risk of agranulocytosis and aplastic anemia. *JAMA* 1986; **256**: 1748-1754.
- 2 Li FP, Alter BP, Nathan DG. The mortality of acquired aplastic anemia in children. *Blood* 1972; **40**: 153-162.

- 3 Young NS, Barret AJ. The treatment of severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; **85**: 3367-3377.
- 4 Storb R. Bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Cell Transplant* 1994; **2**: 365-272.
- 5 Sanders JE, Storb R, Anasetti et al. Marrow transplant experience for children with severe aplastic anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; **16**: 43-49.
- 6 Hows J, Bacigalupo A, Downie T. Alternative donor BMT (ALT-BMT) for SAA in Europe. *Blood* 1995; **86** (suppl 1): 290 a (Abstr).
- 7 Gluckman E. Umbilical cord blood transplant in human. *Bone Marrow Transplant* 1997; **18** (suppl 1): 166-170.
- 8 Gluckman E, Rocha V, Boyer Chammand ACT et al. Allogeneic umbilical cord blood transplant: report of the Eurocord Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 1997; **19** (suppl 1): 91 (Abstract)
- 9 Camitta BM, Doney K. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia: indications, agents, mechanisms and results. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; **12**: 411-424.
- 10 Hord JD, Gay J, Whitlock JA et al. Long-term granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and immunosuppression in the treatment of acquired severe aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; **17**: 140-144.
- 11 Camitta BM, Thomas ED. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood* 1976; **48**: 63-70.
- 12 Protocolo de estudio y tratamiento de la aplasia medular adquirida AMA. Sociedad Española de Hematología Pediátrica 1997.
- 13 Locasciulli A, Veer L, Bacigalupo A et al. Treatment with marrow transplantation or immunosuppression of childhood acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMTSAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* 1990; **6**: 211-217.
- 14 May WS, Sensenbrenner LL, Burns WH et al. BMT for severe aplastic anemia using cyclosporine. *Bone Marrow Transplant* 1993; **11**: 459-466.
- 15 Rosenfeld SJ, Kimbarl J, Vining D et al. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; **85**: 3058-3065.
- 16 Fernández MC, Delgado L, Gutierrez C et al. Irradiación linfocítica total como preparación para el trasplante de médula ósea en anemia aplásica grave. *Oncología* 1998; **21**: 93-97.
- 17 Socie G, Henry-Amar M, Bracigalupo A et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *New Eng J Med* 1993; **329**: 11525-1159.
- 18 Bortin MM, Gale RP, Rimm AA. Allogenic bone marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia. *JAMA* 1981; **245**: 1137-1139.
- 19 Arranz R, Otero MJ, Ramos R et al. Clinical results in 50 multiply transfused patients with severe aplastic anemia treated with bone marrow transplantation or immunosuppressive therapy. *Bone Marrow Transplant* 1994; **13**: 383-387.
- 20 Azuma E, Kojima S, Kato C. Conditioning with cyclophosphamide/antithymocyte globulin for allogeneic bone marrow transplantation from HLA-matched siblings in children with severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1997; **19**: 1085-1087.