

Trasplante con precursores hematopoyéticos de cordón umbilical en adultos con neoplasias hematológicas en Chile: Serie clínica

Mauricio Burotto P¹, Pablo Bertín C-M¹, Héctor Galindo A¹, Marcelo Garrido S¹, Geraldine Melgoza P¹, Bruno Nervi N¹, Pablo Ramírez V¹, Mauricio Ocqueteau T¹, Pelayo Besa de C², Verónica García V^{2a}, Verónica Jara A^{2a}, Elvira Álvarez J^{3a}, Maritsa Betancur B^{3a}, Mirtza Rivera L^{3a}, Manuel Álvarez Z¹.

Umbilical cord hematopoietic precursors transplantation. Report of five patients

Hematopoietic precursors transplantation is a therapeutic alternative for leukemia, some metabolic diseases and some immune deficiency syndromes. In its allogeneic variety, leukemia eradication is based in the conditioning prior to transplantation and the allograft effect against leukemia. Umbilical cord blood is an alternative source of hematopoietic precursors when there are no HLA compatible relatives available. Between 2003 and 2007 we have performed five umbilical cord blood transplant in adult patients in a University hospital. All patients had malignant diseases. Conditioning protocols were ablative in all except in one patient and in all, more than one unit of umbilical cord blood was used. Hematopoietic engraftment was confirmed in all patients and the main complications registered were infectious and associated to immunosuppression (Rev Méd Chile 2009; 137: 1054-60).

(Key words: Cord blood stem cell transplantation; Fetal blood; Leukemia)

Recibido el 30 de octubre, 2008. Aceptado el 8 de junio, 2009.

Departamento de Hematología - Oncología¹, Servicio de Radioterapia, Centro de Cáncer², Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Clínica Universidad Católica de Chile³.

³Enfermera

El trasplante de precursores hematopoyéticos se inició en los años 1970-1979 en el tratamiento de leucemias. En sus fundamentos está el

erradicar la enfermedad por medio de quimioterapia y radioterapia en altas dosis, siendo el injerto o trasplante la plataforma celular de rescate para sostener la hematopoyesis¹. Esta herramienta terapéutica ha impactado en las posibilidades de curación de muchas enfermedades, siendo la primera elección en leucemias de alto riesgo de recaída, aplasia medular severa, inmunodeficiencias congénitas específicas y recaídas de linfomas².

Correspondencia a: Dr. Manuel Álvarez. Departamento de Hematología-Oncología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Diagonal Paraguay 319, Santiago. Fono: 56-2-3546919. Fax: 56-2-2472327. E mail: malvarez@med.puc.cl

Existen dos tipos de trasplante, el autólogo, con células madre del propio paciente y el alogénico con precursores hematopoyéticos genéticamente diferentes. Este último se subdivide en: relacionado, cuando el donante es un familiar y en no relacionado, si no lo es. En este último caso, los precursores proceden de la médula ósea o sangre periférica de donantes voluntarios, o de sangre de cordón umbilical³. En sus inicios el éxito del trasplante alogeneico de precursores hematopoyéticos (TAPH) en la curación de leucemias se atribuía a las altas dosis de quimioterapia utilizadas en el condicionamiento; en la actualidad la eficacia del trasplante alogénico, se fundamenta también en el efecto injerto versus leucemia (IVL). El IVL se caracteriza porque los linfocitos T del donante se encargan de erradicar la enfermedad mediante citotoxicidad contra los blastos leucémicos, efecto gatillado por incompatibilidad antigénica^{4,5}. La principal limitante para TAPH es la fuente de células troncales hematopoyéticas, ya que el contar con un donante relacionado compatible se da sólo en 30% de los casos. Cuando esto no ocurre, el paso siguiente es buscar un donante no relacionado en registros internacionales, proceso prolongado y de costo muy elevado⁶.

La sangre de cordón ha dejado de ser sólo una fuente de precursores hematopoyéticos alternativa, como se utilizó inicialmente en población pediátrica, y es en la actualidad considerada como terapia de primera opción en algunos centros de trasplante en el mundo cuando no existe un familiar compatible⁷. Sus ventajas incluyen no sólo la rapidez en su disponibilidad, sino también beneficios biológicos, como por ejemplo, con menos enfermedad injerto contra huésped (EICH), mayor tolerancia antigénica y lo que es más importante, equivalencia en resultados clínicos respecto a trasplantes alogénicos no relacionados tanto en niños como en adultos⁸. A nivel mundial ha aumentado rápidamente el número de bancos de sangre de cordón los cuales en su mayoría están en Europa y Norteamérica. Actualmente se dispone de más de 300.000 unidades tipificadas y disponibles para ser utilizadas. Pese a la creciente disponibilidad falta aún experiencia en su realización, es en la población pediátrica donde se inició su uso y se han sentado las bases para su utilización en adultos. Las indicaciones para patologías específicas, las mejores combinaciones de

drogas y radioterapia para condicionamiento están aún en desarrollo y dependen todavía de la experiencia particular del centro donde se realiza⁹.

La experiencia en trasplante de cordón en adultos es nueva en Latinoamérica, nuestra intención es posicionar esta modalidad de trasplante como una alternativa factible y segura en nuestro país. Presentamos a continuación los cinco primeros pacientes adultos sometidos a trasplante de cordón en Chile.

CASOS CLÍNICOS

Desde diciembre del año 2003 hasta febrero de 2007 se realizaron cinco trasplantes de precursores de cordón umbilical en adultos, los protocolos de condicionamiento, mieloablativo o no, así como el número de unidades a ser infundidas fueron consideradas caso a caso, dependiendo de variables como peso del receptor, número de células CD34 por unidad, tipo de enfermedad que motivó la indicación de trasplante y comorbilidades del paciente.

Paciente 1. Hombre de 54 años, portador de leucemia mieloide aguda M4, diagnosticada en julio de 2003, refractario a terapia de inducción. Por no contar con donante relacionado compatible, se realizó trasplante de cordón en diciembre de 2003 infundiéndose 3 unidades con condicionamiento no mieloablativo (Tablas 1 y 2). El prendimiento de neutrófilos se constató el día +30 postrasplante y el de plaquetas el día +55. En el postrasplante inmediato el paciente presentó cuadro de sepsis por hongos y citomegalovirus que requirió tratamiento antiviral y antifúngico prolongado evolucionando favorablemente. Fue dado de alta hospitalaria al día +42. Presentó EICH cutánea grado 2 en controles ambulatorios, el que fue manejado con corticoides. La recaída de su leucemia se presentó a los 5 meses y falleció por insuficiencia respiratoria.

Paciente 2. Hombre de 35 años, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en el año 2000, en tratamiento con imatinib con buena respuesta hasta abril de 2004. En agosto de ese año presentó crisis blástica, por lo que recibió 2 ciclos de

Tabla 1. Características de los pacientes, acondicionamiento y unidades de cordón

Sexo	Edad	Diagnóstico	Condicionamiento	SCU 1	SCU 2	Dosis (leucocitos x 10 ⁶)
M	54	LMA fallo inducción	Flu-Cy- TBI	4/6	5/6	50
M	35	LMC fase acelerada	Bu-Cy- ATG	4/6	4/6	40
F	16	LMA RC1	Flu-Cy-TBI	5/6	5/6	40
F	39	MDS	Flu-Cy-TBI	5/6	5/6	39
M	26	LMA RC2	Flu-Cy-TBI	5/6	6/6	40

ATG : Globulina antitimocito
 Cy : Ciclofosfamida
 Flu : Fludarabina
 LMA : Leucemia mieloide aguda
 LMC : Leucemia mieloide crónica
 MDS : Mielodisplasia
 RC : Remisión completa
 SCU : Sangre cordón umbilical
 TBI : Total body irradiation

Tabla 2. Evolución postrasplante prendimiento, EICH y condición actual

Sexo	Edad	RAN >500	Plts >20.000	Quimerismo	EICH	Resultado
M	54	+30	+55	100% SCU 1	Agudo G2	Recidiva medular + 150
M	35	+26	—	100% SCU 1	No	Fallece por hemorragia digestiva + 55
F	16	+17	+35	100% SCU 2	No	En remisión, sin EICH, 2 años
F	39	+32	+67	100% SCU 2	Agudo G3	Fallece IRA Shock séptico, + 210
M	26	+20	+44	100% SCU 2	Agudo G3	En remisión, sin EICH, 1,5 años

EICH : Enfermedad injerto contra huésped
 G : Grado
 IRA : Insuficiencia renal aguda
 Plts : Plaquetas
 Quimerismo : Reconstitución de la hematopoyesis en el receptor, en relación al número de unidad de cordón
 RAN : Recuento absoluto neutrófilos
 SCU : Sangre de cordón umbilical

inducción, logrando remisión completa. Se realizó trasplante de cordón en diciembre de 2004, con infusión de 2 unidades usando acondicionamiento mieloablativo (Tablas 1 y 2). El prendimiento medular se constató el día +26. Evolucionó con EICH aguda cutánea grado II e intestinal grado III, manejado inicialmente con corticoides, se complicó en su evolución en las semanas siguientes con

hemorragia digestiva y sepsis de foco abdominal en el día +55. Falleció en shock séptico refractario. No se alcanzó a evidenciar alza en los recuentos plaquetarios.

Paciente 3. Mujer de 39 años, con diagnóstico mielodisplasia AREB el año 2005, uso de eritropoyetina hasta febrero de 2006. Se constató

aumento progresivo de blastos hasta 14% en mayo de 2006. En junio de 2006 se realizó trasplante de cordón con 2 unidades, condicionamiento mieloablatoivo (Tablas 1 y 2). Prendimiento medular el día +32 y de plaquetas el +67. Evolucionó con EICH cutánea grado 2 el día +30 e intestinal grado II el día +70. El día +120 presentó falla renal aguda por ciclosporina, ésta mejoró hasta creatininemia de 1,5 mg/dl después de la suspensión de la droga. Ingresó día +200 con falla renal aguda, se sospechó microangiopatía trombótica de evolución subaguda, la que no se confirmó, evolucionó con sepsis de foco respiratorio y falleció de falla multiorgánica.

Paciente 4. Mujer de 16 años, con diagnóstico de LMA M6 de alto riesgo, diagnosticada en enero 2006, se realizó trasplante de cordón en junio de 2006 en primera remisión, se infundieron 2 unidades, condicionamiento mieloablatoivo (Tablas 1 y 2). Evolucionó en el período inmediato postrasplante con hipoparatiroidismo funcional, sin causa demostrada. Con prendimiento medular el día +17 y de plaquetas el día +32. Alta hospitalaria día +36. Buena evolución, sin evidencia de recidiva a los dos años de seguimiento.

Paciente 5. Hombre 26 años con diagnóstico de LMA M2 desde octubre 2005, inició tratamiento logrando remisión en mayo 2006. Presentó recaída en octubre del mismo año, se reindujo logrando remisión y se realizó trasplante de cordón en febrero de 2007, se infundieron 2 unidades, condicionamiento ablativo (Tablas 1 y 2). Evolucionó a la cuarta semana postrasplante con EICH aguda cutánea grado III e intestinal grado II, con buena respuesta a terapia esterooidal. Presentó prendimiento medular día +20 y plaquetario día +44. Evolucionó en este período con infección por citomegalovirus que requirió tratamiento prolongado con ganciclovir. El día +120 evolucionó con sepsis de foco pulmonar en la cual se logró demostrar la presencia de 3 agentes, virus sincicial respiratorio, aspergillus y bocavirus (la búsqueda de este último agente comienza el año 2007 en nuestra institución), evolucionó en forma favorable siendo dado de alta. Actualmente en buenas condiciones sin signos clínicos de EICH crónica y en remisión a los 16 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

El trasplante de cordón es una alternativa frente a la necesidad de un trasplante alogénico y comparte con éste la propiedad de erradicar la enfermedad por medio del efecto e injerto contra leucemia. Se utiliza como primera opción en centros específicos de Estados Unidos de Norteamérica y Japón y no se conocen aún experiencias en Chile con esta modalidad de trasplante en pacientes adultos⁷.

En los resultados observados en esta serie destaca el grupo variado de patologías que motivó la necesidad de un TAPH. Considerando que mundialmente la experiencia en trasplante de cordón está en desarrollo, la selección del candidato es un elemento aún en discusión. El primero de nuestros pacientes en términos pronósticos no sólo sumaba una patología de alto riesgo sino también la edad límite para un TAPH, razón por la cual se eligió un condicionamiento no ablativo. Estos esquemas se han utilizado más en los últimos 10 años y se basan en el uso de quimioterapia y radioterapia en dosis más bajas. Esto permite mielosuprimir transitoriamente y disminuir al máximo la toxicidad no hematológica (gastrointestinal, renal y hepática), con intención de trasplantar pacientes mayores o con más comorbilidades, manteniendo el efecto ICL característico del TAPH¹⁰⁻¹².

Otra característica de nuestra serie fue el utilizar dobles y triples unidades de sangre de cordón (SCU), como estrategia la primera es ampliamente utilizada en algunos centros y tiene como fundamento el alcanzar el número crítico de precursores de acuerdo al peso del receptor¹³⁻¹⁵. Laughlin y cols, en 54 pacientes adultos, demostraron la importancia de la dosis de células en relación al prendimiento medular, demostrándose una ventaja significativa del uso de 2,5 x 10⁷/kg células nucleadas infundidas o mayor¹⁶. Algunas experiencias retrospectivas recientemente publicadas comparan el uso de dobles SCU con una unidad, mostrando menos recaída de la enfermedad y una tendencia a la mayor sobrevida, al costo de una mayor EICH aguda, esto último probablemente reflejando mayor efecto injerto contra el tumor¹⁷. En relación a los resultados nuestra serie muestra en todos los casos prendimiento hematopoyético, sólo un paciente no presentó alza plaquetaria al momento de su muerte. Fallecieron tres pacientes

antes del día 100 postrasplante, siendo la morbi-mortalidad relacionada fundamentalmente a complicaciones infecciosas en el contexto de inmunosupresión y sólo uno a recaída de la enfermedad de base. Dos pacientes se encuentran vivos y en remisión hasta el momento del presente reporte.

Las series internacionales de trasplante de cordón en adultos muestran cifras favorables en resultados y equivalencia con el trasplante convencional. La experiencia europea publicada por Rocha y cols (EUROCORD), en pacientes con leucemia aguda, compara los resultados de trasplante SCU en 98 pacientes con 584 que recibieron un trasplante de médula ósea de donante no relacionado (TMNR), la mortalidad relacionada al trasplante (MRT) (44% y 38% $P = 0,13$) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) (36% y 42% $P = 0,08$) fue igual en ambos grupos, mientras que la incidencia de EICH aguda fue menor (26% y 39% $P = 0,008$)¹⁸. La experiencia americana publicada por Laughlin y cols, compara los resultados de 150 pacientes sometidos a trasplante de SCU, con 450 pacientes con TMNR. El tiempo de recuperación medular fue mayor en el grupo de SCU (27 y 18 días $P < 0,001$), pero la SLE fue similar en los dos grupos¹⁹. Este retardo en el prendimiento medular se observó también en nuestra serie, siendo el promedio 25 días para los leucocitos y 50 días para plaquetas, cifras que se comparan a lo descrito en las grandes series. Se observó quimismo en 100% de los casos predominando siempre una de las dos unidades de cordón infundidas (Tabla 2).

La serie japonesa de Takahashi y cols, compara los resultados en 100 pacientes sometidos a trasplante SCU con pacientes con trasplante relacionado de precursores de sangre periférica, demostrando similar resultado en MRT (9% y 13%) y

SLE (70% y 60%)²⁰. Todas estas series son retrospectivas y existe en mayor o menor grado el sesgo en la selección de los pacientes para el trasplante. La Tabla 3 resume las características principales de las series internacionales comentadas anteriormente. El número de complicaciones infecciosas que se presentan en este tipo de trasplante así como el tipo inhabitual de agentes oportunistas, están descritas en trasplantes de SCU. Esto se explica por el prendimiento medular tardío que expone a tiempos de neutropenia prolongados y al uso de agentes altamente inmunosupresores como la fludarabina para la prevención de EICH^{21,22}. La morbimortalidad infecciosa y presencia de agentes oportunistas como citomegalovirus y aspergillus está presente en nuestra serie y se asocian en 2 casos por lo menos a injuria inflamatoria producto de EICH. Es por esta misma asociación que es necesario plantear nuevas estrategias que permitan un control equilibrado del rechazo y EICH, condicionamiento y manejo inmunosupresor postrasplante y al mismo tiempo disminuir la incidencia de infecciones oportunistas, mejorando variables como la temporalidad y la magnitud de las profilaxis infecciosas que se deben utilizar en relación a esta modalidad de trasplante.

Estos son los primeros cinco casos en adultos comunicados en nuestro país, la importancia de esta experiencia radica en las proyecciones que puede tener esta terapia para países como Chile, donde la factibilidad de trasplantes en base a donantes no es viable a gran escala. Este esfuerzo a nivel local combinado con el seguimiento a más de 10 años de series internacionales en adultos, pueden dar paso a una era en la cual la fuente de precursores hematopoyéticos no será un obstáculo para el tratamiento con intención curativa de un gran número de pacientes.

Tabla 3. Características TAPH con células de cordón en adultos. Series internacionales

	Barker 2003	Rocha 2004	Laughlin 2004	Takahashi 2007
Número ptes y tipo de reporte	43 ptes 18 LMA	98 ptes LMA	150 ptes LMA	100 ptes 57 LMA
Edad	retrospectivo 49	retrospectivo 24,5	retrospectivo 48% >30 a 26% > 40 a	prospectivo 38
Peso prom	73	58	68	55
Match HLA, donante-receptor	20 (51%) 1-2 mismatch	5/6:6 ptes 4/6:48 ptes 3/6:37 ptes 2/6:4 ptes	6/6:0 ptes 5/6:34 ptes 4/6:116 ptes	6/6:0 5/6:16 4/6:54 3/6:28 2/6:2
Células nucleadas infundidas	3,2 x 10 ⁷ /kg	2,3 x 10 ⁷ /kg	2,2 x 10 ⁷ /kg	2,43 x 10 ⁷ /kg
Prendimiento mieloide	5-28 días prom: 9,5 d	14-80 días prom: 26 d	25-29 días prom: 27 d	16-46 días prom: 22 d
EICH aguda	II-IV:44%	II-IV:26%	II-IV:40%	II-IV:51%
Grado	III-IV:9%	III-IV:13%	III-IV:NR	III-IV:6%
Falla prendimiento	1 pte	20 ptes (20%)	NR	9 ptes (9 %)

EICH : Enfermedad injerto contra huésped
 LMA : Leucemia mieloide aguda
 Match HLA : Compatibilidad complejo mayor de histocompatibilidad
 NR : No reportado
 Pcte : Paciente
 Prom : Promedio
 TAPH : Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos

REFERENCIAS

1. COPELAN EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354: 1813-26.
2. INTERNATIONAL BONE MARROW TRANSPLANT REGISTRE (IBMTR). State of the art in clinical transplantation 2003. Autologous Blood and Marrow Transplant Registry (ABMTR).
3. GREWAL SS, BARKER JN, DAVIES SM, WAGNER JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood* 2003; 101: 4233-44.
4. CHAMPLIN R, KHOURI I, SHIMONI A, GAJEWSKI J, KORNBLAU S, MOLLIDREM J ET AL. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol* 2000; 111: 18-29.
5. BARON F, SANDMAIER MB. Chimerism and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Leukemia* 2006; 20: 1690-700.
6. ARCESE W, ROCHA V, LABOPIN M, SANZ G, IORI AP, DE LIMA M ET AL. Unrelated cord blood transplants in adults with hematologic malignancies. *Haematologica* 2006; 91: 223-30.
7. BARKER JN, ROCHA V, SCARADAVOU A. Optimizing unrelated donor cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 15(1 Suppl): 154-61.
8. OOI J, ISEKI T, TAKAHASHI S, TOMONARI A, TAKASUGI K, SHIMOHAKAMADA Y ET AL. Unrelated cord blood trans-

- plantation for adult patients with *de novo* acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103: 489-91.
9. SCHOEMANS H, THEUNISSEN K, MAERTENS J, BOOGAERTS M, VERFAILLIE C, WAGNER J. Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 38: 83-93.
 10. BARON F, SANDMAIER BM. Current status of hematopoietic stem cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 435-43.
 11. BARON F, BAKER JE, STORB R, GOOLEY TA, SANDMAIER BM, MARIS MB ET AL. Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2004; 104: 2254-62.
 12. CHAO NJ, KOH LP, LONG GD, GASPARETTO C, HORWITZ M, MORRIS A ET AL. Adult recipients of umbilical cord blood transplants after nonmyeloablative preparative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 569-75.
 13. HASPEL RL, BALLEEN KK. Double cord blood transplants: filling a niche? *Stem Cell Rev* 2006; 2: 81-6.
 14. BALLEEN KK, SPITZER TR, YEAP BY, MCAFEE S, DEY BR, ATTAR E ET AL. Double unrelated reduced-intensity umbilical cord blood transplantation in adults. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 82-9.
 15. DE LIMA M, ST JOHN LS, WIEDER ED, LEE MS, MCMANNIS J, KARANDISH S ET AL. Double-chimaerism after transplantation of two human leucocyte antigen mismatched, unrelated cord blood units. *Br J Haematol* 2002; 119: 773-6.
 16. LAUGHLIN MJ, BARKER J, BAMBACH B, KOC ON, RIZZIERI DA, WAGNER JE ET AL. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001; 344: 1815-22.
 17. VENERIS MR, BRUNSTEIN C, DEFORD RE, BARKER J, WEISDORF DJ, BLAZAR BR ET AL. Risk of relapse after umbilical blood cord transplantation in patients with acute leukemia: marker reduction in recipients of two units. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2005; 106: 93a. Abstract 305.
 18. ROCHA V, LABOPIN M, SANZ G, ARCESE W, SCHWERDTFEGER R, BOSI A ET AL. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 2276-85.
 19. LAUGHLIN MJ, EAPEN M, RUBINSTEIN P, WAGNER JE, ZHANG MJ, CHAMPLIN RE ET AL. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 2265-75.
 20. TAKAHASHI S, OOI J, TOMONARI A, KONUMA T, TSUKADA N, OIWA-MONNA M ET AL. Comparative single-institute analysis of cord blood transplantation from unrelated donors with bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from related donors in adult patients with hematologic malignancies after myeloablative conditioning regimen. *Blood* 2007; 109: 1322-30.
 21. TOMONARI A, ISEKI T, OOI J, TAKAHASHI S, SHINDO M, ISHII K ET AL. Cytomegalovirus infection following unrelated cord blood transplantation for adult patients: a single institute experience in Japan. *Br J Haematol* 2003; 121: 304-11.
 22. TOMONARI A, ISEKI T, TAKAHASHI S, OOI J, TAKASUGI K, SHIMOHAKAMADA Y ET AL. Varicella-zoster virus infection in adult patients after unrelated cord blood transplantation: a single institute experience in Japan. *Br J Haematol* 2003; 122: 802-5.