

Aplasia medular grave adquirida: evolución histórica de los resultados obtenidos con trasplante de progenitores hematopoyéticos de donante familiar. Estudio del Grupo Español para el Trasplante de Médula Ósea en Niños (GETMON)

A. Muñoz Villa^a, C. Díaz de Heredia^b, M.A. Díaz González^c, I. Badell Serra^d,
A. Martínez Rubio^e, M.A. González Valentín^f, M.A. Dasí Carpio^g, P. Gómez Pérez^h,
E. Bureo Dacalⁱ, T. Olivé Oliveras^b, J.M. Pérez Hurtado^j y M.S. Maldonado Regalado^a

^aHospital Ramon y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid. ^bHospital Vall d'Hebron. Barcelona. ^cHospital Niño Jesús. Madrid. ^dHospital San Pau. Barcelona. ^eHospital La Paz. Madrid. ^fHospital Carlos Haya. Málaga. ^gHospital La Fe. Valencia. ^hHospital Reina Sofía. Córdoba. ⁱHospital Valdecilla. Santander. ^jHospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Introducción

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de donante familiar compatible es el tratamiento de elección en la aplasia medular adquirida (AMA) grave en la infancia. Se presenta la experiencia de Grupo Español para el Trasplante de Médula Ósea en Niños en esta enfermedad a lo largo del período cronológico 1982-2004.

Pacientes y métodos

Recibieron un trasplante 62 pacientes con una mediana de edad de 10 años. En el período 1982-1990 lo recibieron 18 pacientes y en el período 1991-2004, 44. El régimen de acondicionamiento varió según el período cronológico; en el primero se utilizó preferentemente la asociación de radioterapia y ciclofosfamida (72% de los casos) y en el segundo ciclofosfamida con o sin globulina antitumoral (62%). La profilaxis de enfermedad injerto contra huésped más utilizada fue la ciclosporina (57/62 pacientes).

Resultados

Un total de 51 pacientes están vivos y en remisión completa de su aplasia con períodos de observación de entre 24 y 289 meses (mediana de 127 meses). La probabilidad de supervivencia actuarial libre de eventos a 5 años es del 82%. Dicha supervivencia se incrementó del 61 al 90% entre los dos períodos analizados. Un total de 11 pacientes fallecieron por fracaso o pérdida del injerto (3), enfermedad injerto contra huésped aguda o crónica asociada a infecciones (4) o fallo multiorgánico (4). El análisis univarian-

te evidenció dos factores con valor predictivo para la supervivencia: el intervalo diagnóstico/trasplante y el período cronológico en que se efectuó (en ambos, $p = 0,03$).

Conclusiones

Esta experiencia confirma que el trasplante de progenitores hematopoyéticos de donante familiar compatible es el tratamiento de elección para la aplasia medular grave adquirida, con un porcentaje de supervivencia libre de episodios del 90% en la actualidad.

Palabras clave:

Aplasia medular adquirida. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. Inmunosupresión.

SEVERE ACQUIRED APLASTIC ANEMIA: HISTORICAL OUTCOME OF PATIENTS TREATED BY ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANTATION FROM MATCHED SIBLING DONORS. A STUDY BY THE SPANISH GROUP FOR BONE MARROW TRANSPLANTATION IN CHILDREN (GETMON)

Introduction

Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation is the treatment of choice for acquired aplastic anaemia in children. Experience with this approach from Spanish

Correspondencia: Dr. A. Muñoz Villa.
Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal.
Crta. de Colmenar Viejo, km. 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: amvillatv@yahoo.es

Recibido en noviembre de 2007.
Aceptado para su publicación en marzo de 2008.

Working Party for Bone Marrow Transplantation in Children in two sequential time periods (1982-1990 and 1991-2004) is reported.

Patients and methods

Sixty two consecutive patients with a median age of 10 years were transplanted; 18 in the 1982-1990 period and 44 in the 1991-2004 period. Conditioning regimen consisted mainly of irradiation and cyclophosphamide in the first period (72% of patients) and cyclophosphamide ± anti-thymocyte globulin (62%) in the second. Graft versus host disease prophylaxis consisted of cyclosporine in most patients (57/62).

Results

Fifty one patients are alive and disease-free at a median follow-up of 127 months. Five years probability of event-free survival is 82%. The survival increased from 61% to 91% during the two time periods. Eleven patients died from graft failure or rejection (3), acute or chronic graft versus host disease and infection (4) or multi-organ failure (4). Univariate analysis identified two significant prognostic factors: interval diagnostic/transplant and time period of transplant (for both $p = 0.03$).

Conclusions

This experience corroborates that allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation is the best treatment for severe acquired aplastic anaemia, with a current disease – free survival of 90% of patients.

Key words:

Acquired aplastic anaemia. Haematopoietic stem-cell transplantation. Immunosuppression.

INTRODUCCIÓN

La aplasia medular adquirida es una alteración hematológica caracterizada por la existencia de pancitopenia y médula ósea aplásica o hipoplásica. Los criterios diagnósticos y su clasificación de acuerdo con su gravedad (moderada, grave o muy grave) según el International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group¹ se exponen en la tabla 1. Los síndromes de fracaso medular congénito deben ser excluidos en los niños que presentan citopenias e hipoplasia medular antes de diagnosticarlos de aplasia medular adquirida (AMA), dado que el

pronóstico y la actitud terapéutica varían radicalmente entre ambos procesos. La AMA es una enfermedad infrecuente en la infancia, con una incidencia anual que oscila entre los 2 y los 6 casos por millón de habitantes en Europa y Estados Unidos. Su incidencia es más alta en la India y en Japón debido a diferencias en los factores inmunogenéticos y ambientales².

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de un donante familiar de *locus* del antígeno de histocompatibilidad (HLA) idéntico es el tratamiento de elección en la AMA grave y muy grave en la infancia^{3,4}. En los pacientes que carecen de un donante familiar adecuado debe utilizarse tratamiento inmunosupresor⁵ y en caso de fracaso del mismo puede realizarse un TPH utilizando donantes alternativos, como no emparentados o emparentados parcialmente compatibles⁶.

Los resultados obtenidos con TPH de donante familiar idéntico han ido mejorando a lo largo de los últimos 20 años gracias a nuevos regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la enfermedad injerto contra el huésped (EICH) y a mejoras en los tratamientos de soporte^{7,8}.

El Grupo Español para el Trasplante de Médula Ósea en Niños (GETMON) publicó los resultados obtenidos en España en la década de 1980 con la utilización de TPH de donante familiar compatible en AMA⁹. Este trabajo tiene como objetivo completar dicho estudio con los pacientes que recibieron trasplantes hasta el año 2004.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre enero de 1982 y diciembre de 2004, 62 pacientes con aplasia medular adquirida grave o muy grave recibieron un TPH procedente de un donante familiar compatible en 10 centros pertenecientes a GETMON, previo consentimiento informado de sus padres o tutores. En el período cronológico 1982-1990 18 pacientes recibieron un trasplante y en el período 1991-2004, 44. La mediana de edad al diagnóstico fue de 10 años, con un intervalo de entre 2 y 18 años; 30 eran varones y 32, niñas. Un total de 25 pacientes presentaban una aplasia grave y 37, muy grave. Todos habían sido sometidos a estudio cromosómico para descartar una aplasia congénita. En 50 pacientes la etiología se consideró idiopática y en 12, secundaria: a infecciones virales en 8 casos y a toxicidad por drogas (cloramfenicol) en 4. Las características de los pacientes se detallan en la tabla 2.

No hubo diferencias significativas entre los pacientes en cada período cronológico en cuanto a edad, sexo, gravedad de la aplasia, etiología, tratamiento médico previo al trasplante y número de transfusiones recibidas antes del TPH.

Características del TPH

El intervalo entre el diagnóstico de la aplasia y la realización del TPH fue de 5 a 1.020 días, con una mediana de 73 días. No hubo diferencia significativa para esta va-

TABLA 1. Clasificación de la aplasia medular adquirida de acuerdo a su gravedad

<p>Grave: celularidad en médula ósea < 25% y al menos 2 de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutrófilos en sangre periférica < $0,5 \times 10^9/l$ - Plaquetas en sangre periférica < $20 \times 10^9/l$ - Reticulocitos en sangre periférica < $20 \times 10^9/l$ <p>Muy grave: igual que lo anterior, pero con neutrófilos en sangre periférica < $0,2 \times 10^9/l$</p>

riable entre ambos grupos cronológicos. Las características de los TPH se muestran en la tabla 3. En lo que se refiere a las técnicas de acondicionamiento al TPH, hubo una disminución en el período 1991-2004 en la utilización de radioterapia (corporal total, nodal total o toracoabdominal) que se aplicó en el 38% de los pacientes respecto al grupo cronológico anterior (72%), diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,03$). Cuando se utilizó radioterapia se asoció ciclofosfamida a la dosis de 120-200 mg/kg de peso del receptor. En los restantes se utilizó exclusivamente quimioterapia: ciclofosfamida a la dosis de 200 mg/kg, a la que en un paciente se asoció busulfano a la dosis de 16 mg/kg y en otro fludarabina a la dosis de 90 mg/m². Hubo también un incremento en la utilización de timoglobulina antitimocitaria (ATG) en el período 1990-2004, que se aplicó al 45% de los pacientes frente al 17% en el período anterior ($p = 0,05$). La dosis de ATG utilizada fue de 30 mg/kg al día durante 3 días.

La pauta de profilaxis de la EICH más usada fue la ciclosporina, que se utilizó en 57 casos; en 5 pacientes se asoció metotrexato a la ciclosporina. Todos los productos sanguíneos transfundidos a los enfermos fueron previamente irradiados.

Tratamiento estadístico de los datos

El estudio de la supervivencia estimada libre de eventos se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. El análisis univariante se efectuó según el método de Cox. Se utilizó el test χ^2 para la comparación de frecuencias. El límite de significación estadística para los valores de p se fijó en 0,05.

RESULTADOS

Un total de 59 pacientes alcanzaron un injerto medular estable. En 2 hubo fracaso del injerto; estos pacientes, trasplantados durante el período 1982-1990, habían sido sometidos previamente al trasplante a tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y ATG. Un paciente tuvo un rechazo del injerto 63 días después del TPH.

Un total de 20 niños desarrollaron una EICH aguda grado 2-4, 6 de los cuales evolucionaron a una EICH crónica, que en tres fue extensa. La incidencia de EICH aguda fue superior en el primer grupo cronológico respecto al segundo (el 48% frente al 20%; $p = 0,06$).

Hay 51 pacientes que están vivos y en remisión completa de su aplasia, con períodos de observación de entre 24 y 289 meses tras el TPH (mediana de 127 meses). La probabilidad de supervivencia actuarial libre de eventos a 5 años es del 82%; el 90% para los que recibieron el trasplante entre 1990 y 2004 y el 61% para los que lo recibieron en 1982-1990 ($p = 0,01$) (fig. 1).

Un total de 11 pacientes fallecieron por las siguientes causas: fracaso o pérdida del injerto en 3, EICH aguda asociada a infección en 4, insuficiencia multiorgánica en

TABLA 2. Características de los pacientes

Número de pacientes	62
Edad al trasplante en años	10 (2-18)
Sexo varón/niña	30/32
Gravedad al diagnóstico:	
Grave	25
Muy grave	37
Etiología	
Idiopática	50
Secundaria	12
Tratamiento previo	
Ninguno	48
Esteroides y andrógenos	10
Inmunosupresores	4
Trasfusiones previas	
< 20	10
> 20	52

TABLA 3. Características de los trasplantes

Intervalo diagnóstico/TPH (días)	73 (5-1.020)
Compatibilidad de sexo donante/receptor	38 (61%)
Compatibilidad de grupo ABO donante/receptor	35 (56%)
Regímenes de acondicionamiento	
– Irradiación + CF	27
– Irradiación + CF + ATG	3
– CF + ATG	20
– CF	12
Profilaxis EICH	
– Ciclosporina	57 (97%)
– Ciclosporina + Metotrexato	5

ATG: globulina antitimocitaria; CF: ciclofosfamida; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

3 y EICH crónico más infección bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa* a los 263 días postrasplante en 1. Las causas de fallecimiento se describen en la tabla 4. En total, fallecieron 5 pacientes en el primer período estudiado (26% de los 18 casos) y 6 en el segundo (13% de los 44 casos).

Dos pacientes con EICH crónico extenso presentan una esclerodermia y una bronquiolitis obliterante, respectivamente. Hasta el presente no se ha observado ninguna neoplasia secundaria en nuestra casuística.

Se efectuó un análisis univariante para determinar la influencia sobre la supervivencia de los siguientes parámetros: edad, sexo, tratamiento previo al TPH, número de transfusiones recibidas pretrasplante, intervalo entre diagnóstico y trasplante, compatibilidad de sexo donante/receptor y período cronológico del TPH. Los dos factores predictivos con significación estadística fueron el intervalo diagnóstico/trasplante y el período cronológico, siendo superior la supervivencia en los que recibieron el trasplante antes de 1 mes tras el diagnóstico y los que lo recibieron en el período 1990-2004 (en ambos, $p = 0,03$).

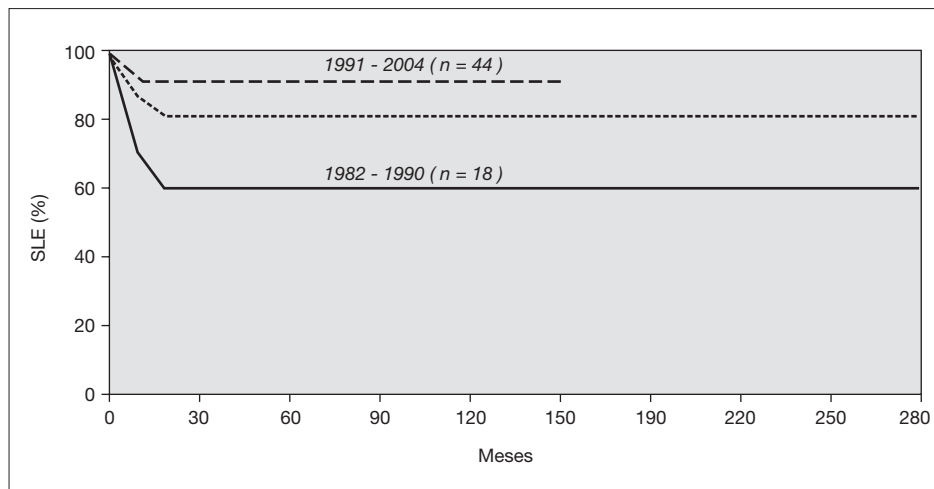


Figura 1. Supervivencia libre de eventos (SLE) del total de pacientes y por periodos cronológicos.

TABLA 4. Causas de fallecimiento

	Período 1982-1990	Período 1991-2004
Fracaso/pérdida del injerto	2	1
EICH aguda + infección	2	1
Fallo multiorgánico	1	3
EICH crónica + infección	–	1

EICH: enfermedad injerto contra huésped.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra que los resultados obtenidos con el TPH de donante familiar compatible han mejorado a lo largo del período analizado, lo que se corresponde con las observaciones de otros autores^{7,10}. La supervivencia en niños que han recibido un trasplante de un donante familiar compatible alcanza actualmente el 90% y convierte esta técnica en obligatoria para todos los pacientes que dispongan de un donante de esas características¹⁰. Además de los avances en la terapia de soporte y en el tratamiento de las infecciones, otros factores han contribuido a la obtención de esos mejores resultados. Los regímenes sin radioterapia, con utilización de ciclofosfamida y ATG, obtienen excelentes porcentajes de injerto medular con menor toxicidad y menor riesgo de desarrollo de EICH y de aparición de tumores secundarios¹¹⁻¹⁴. Nuestra casuística confirma esas observaciones, ya que la disminución en la utilización de radioterapia y el incremento en la utilización de la combinación ciclofosfamida/ATG a lo largo del período estudiado se ha acompañado de un descenso en el fracaso del injerto y en la incidencia y gravedad de la EICH aguda. Actualmente hay consenso en no aplicar regímenes de acondicionamiento con irradiación en pacientes con AMA grave que van a recibir un trasplante de un donante familiar compatible^{2,10}.

La AMA grave es una enfermedad potencialmente fatal que requiere una atención inmediata en un centro con

experiencia en esta patología. La prontitud en la aplicación del TPH es esencial. El intervalo entre diagnóstico y la realización del TPH ha demostrado ser un importante factor predictivo en nuestros pacientes, con una mayor supervivencia en los pacientes tratados precozmente. Este dato ha sido ampliamente confirmado en la literatura médica^{4,7,8,10,15}.

La irradiación de todos los productos sanguíneos transfundidos a los pacientes con AMA para lograr su desleucocitación es muy eficaz en la prevención del rechazo del injerto¹⁶.

Se ha comprobado que los pacientes con AMA sometidos a tratamiento inmunosupresor antes de la realización de un trasplante sufren un incremento en la incidencia de dicho rechazo¹⁷, como ocurrió en 2 de nuestros pacientes que recibieron el trasplante en el período 1984-1993.

Las complicaciones a largo plazo del TPH deben tenerse en cuenta. La aparición de una EICH crónica supone un incremento en el riesgo de riesgo de infecciones, de alteraciones dermatológicas, pulmonares, etc.^{7,18}. Uno de nuestros pacientes con EICH crónica extensa falleció por infección y 2 viven con importantes secuelas. No hemos observado en nuestra casuística la aparición de neoplasias secundarias, que es otra de las complicaciones tardías referidas en la literatura científica, especialmente en los pacientes sometidos a regímenes de acondicionamiento con radioterapia^{14,19}.

Finalmente, podemos señalar que en los pacientes que no disponen de un donante familiar compatible, los resultados obtenidos en los últimos años con trasplantes de donantes alternativos (donante familiar no compatible, donante compatible no familiar, cordón umbilical) son esperanzadores^{24,25}.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento por su colaboración en este trabajo a los doctores J. Cubells Rieró (Hospital Sant Pau), J.J. Ortega Aramburu (Hospital Vall d'He-

bron), E. Monteagudo Montesinos (Hospital La Fe) y L. Madero López (Hospital Niño Jesús).

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group. Incidence of aplastic anemia: The relevance of diagnostic criteria. *Blood*. 1989;70:1718-21.
2. Locasciulli A. Acquired aplastic anemia in children: Incidence, prognosis and treatment options. *Pediatric Drugs*. 2002;4:761-6.
3. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;108:2506-19.
4. Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2000;37:30-42.
5. Protocolo de estudio y tratamiento de la aplasia medular adquirida. AMA-2006. Sociedad Española de Hematología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría.
6. Passweg JR, Pérez WS, Eapen M, Camitta BM, Gluckman E, Hinterberger W, et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:641-9.
7. Kojima S, Horibe K, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Kudo K, et al. Long-term outcome of acquired aplastic anemia in children: Comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 2000;111:321-8.
8. Ades L, Mary JY, Robin M, Ferry C, Porcher R, Esperou H, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 2004;103:2490-7.
9. Muñoz Villa A, Ortega Aramburu JJ, Bureo Dacal E, Badell Serra I, Madero López L, Olivé Oliveras T, et al. Trasplante alogénico de médula ósea en niños con aplasia medular grave adquirida. Resultados a largo plazo. *An Esp Pediatr*. 1999;50:29-32.
10. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Kothof E, Bekassy, A et al. Outcome of patients with acquired aplasia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: A report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2007;92:11-8.
11. McCann SR, Bacigalupo A, Gluckman E, Hinterberger W, Hows J, Ljungman P, et al. Graft rejection and second bone marrow transplants for acquired bone marrow aplasia. A report from the aplastic anemia working party of the European source. *Bone Marrow Transplant*. 1994;13:233-7.
12. Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, Chaucey TR, Flowers ME, Martin PJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as conditioning for allogeneic bone marrow transplantation in patients with aplastic anemia: A long-term follow up. *Br J Haematol*. 2005;130:1718-21.
13. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, Marsh J, Socié G, Maury S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative transplants in acquired severe aplastic anemia: A report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:947-50.
14. Pierga JY, Socié G, Gluckman E, Devierge A, Henry-Amar M, Bridier A, et al. Secondary solid malignant tumors occurring after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia living thoraco-abdominal irradiation. *Radiother Oncol*. 1994;30:55-8.
15. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anemia in children. *Br J Haematol*. 2007;136:549-64.
16. Storb R, Prentice RL, Thomas ED. Marrow transplantation for treatment of aplastic anemia. An analysis of factors associated with graft rejection. *N Engl J Med*. 1977;296:61-6.
17. Kobayashi R, Yabe H, Hara J, Morimoto A, Tsuchida M, Mughishima H et al. Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Br J Haematol*. 2006;135:693-6.
18. Deeg HJ, Leisenring W, Nims J. Long-term outcome and quality of life after marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 1996;88:643.
19. Deeg HJ, Socié G, Schoch G, Henry-Amar M, Witherspoon RP, Devergie A, et al. Malignancies after bone marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: A joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood*. 1996;87:386-92.
20. Ohga S, Ichino K, Goto K, Hattori S, Nomura A, Takada H, et al. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia after a modified conditioning. *Pediatr Transplant*. 2006;10:497-500.