Caso Clínico

Trasplante de médula ósea. Indicaciones y controversias. Bibliografía y reporte de caso clínico.

Dr. Guillermo Poulson V. Dr. Gerson Espinoza V. ** Dra. Maria Mercedes Poveda A. ** Dra. Jessica León ****

** Jefe del Servicio de Onco-pediatría.*
***Médico Internista.*
**** Médico Pediatra.*

ABSTRACTO

Presentamos el caso de una paciente de sexo femenino, 6 años de edad, con diagnóstico de leucemia aguda mieloide, en el Instituto Oncológico Dr. Juan Tanca Marengo S.O.L.C.A Guayaquil – Ecuador, en primera fase de remisión completa, sometida a quimioterapia de consolidación, que ingresa para transplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TPH), en el centro hospitalario "Sant Joan De Déu'' Barcelona – España.

A propósito del caso realizamos una revisión sobre el transplante de progenitores hematopoyèticos de sangre periférica.

Palabras claves.-
Anemia: del griego *an* (sin, negativo) y *haima* (sangre). Disminución del nomero de glóbulos rojos en la sangre.
Aplasia: del griego *a-plassein*. Desarrollo incompleto o defectuoso.
Médula ósea: del latín *medulla*. Sustancia blanda en el interior de los huesos.
Pluripotencial: del latín *pluriópotens*. Que tiene más de una manera de actuar.
Trasplante: del latín *translatio*. Aplicación de una parte de tejidos tomados de otra parte del mismo cuerpo o de otro.

ABSTRACT

We present a female a 6 years old, with acute myelogenous leukemia diagnosis, at the Oncological Institute Dr. Juan Tanca Marengo SOLCA, Guayaquil Equator, in the first phase of complete remission, into the consolidated chemotherapy, accepted for hemopoietics progenitors transplantation in the Hospital center "Sant Joan De Déu" of Barcelona, Spain.

Concerning the case, we make a review about hemopoietics progenitors of peripheral blood transplantation.

Key Words.-
Anemia: From the Greek an (without, negative) and haima (blood). Red globules decrease in the blood.
Aplasia: From the Greek a-plassein. Incomplete development or faulty.
Bone marrow: From the Latin medulla. Soft substance soft inside the bones.
Pluripotencial: From the Latin pluriopotens. With more than a way of action.
Transplant: From the Latin translation. Application of one part of tissue from another part of the same body or from another one.

Introducción.-

Los primeros trasplantes de médula ósea (TMO) que dieron lugar a la curación de enfermedades antes no curables tuvieron lugar en 1968 en dos niños afectados de inmunodeficiencia combinada grave y en un niño afectado de síndrome de Wiskott-Aldrich. Avanzados los años setenta, se lograron rescatar los primeros pacientes afectos de leucemias agudas después de recidivas. En los últimos veinte años, miles de pacientes han podido sanar de distintas enfermedades malignas y no malignas gracias al empleo de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) en cualquiera de sus modalidades[1,2]

La finalidad de los TPH es la de implantar un sistema hemopoyético sano en sustitución de uno enfermo, sea por infiltración neoplásica o por un defecto congénito o adquirido en la producción de células hemáticas sanas.

Ello presupone: 1. Eliminar previamente la médula enferma o funcionalmente defectuosa mediante un tratamiento denominado de acondicionamiento. 2. Hacer aceptables por parte del receptor las células progenitoras infundidas:

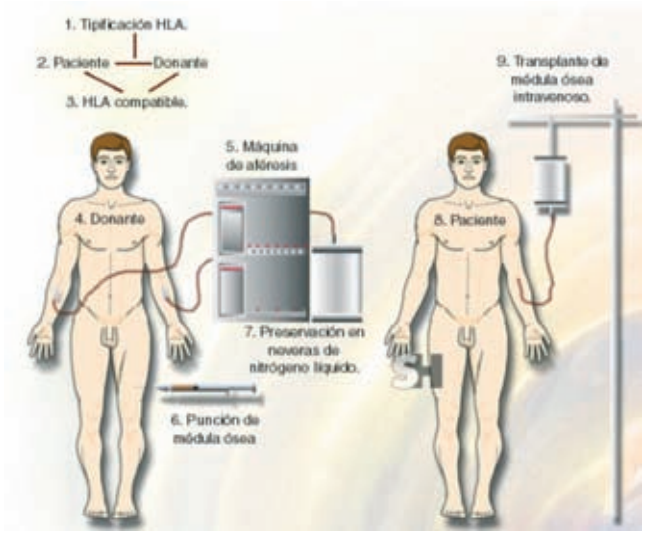
En el caso de los trasplantes alogénicos, hace necesario controlar la reacción de rechazo por parte del sistema

Correspondencias y Separatas:
Dr. Guillermo Paulson Vernaza
Servicio de Oncopediatría
ION Solca Guayaquil
Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)
Guayaquil - Ecuador

® Los Derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer.

inmunológico del receptor.

Según el tipo de donantes los TPH pueden ser isogénicos, alogénicos y autólogos.



En los TPH alogénicos los mejores donantes son los hermanos genotípicamente HLA-idénticos; en ausencia de éstos pueden recurrirse a los donantes familiares no idénticos con afinidad antigénica o a donantes no emparentados.

En estos casos los riesgos derivados de las diferencias en HLA que se manifiestan en forma de enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica son mayores y se precisan tratamientos « in vitro» o « in vivo» con el fin de aminorarlos.

En los trasplantes alogénicos, además del posible efecto erradicativo de los tratamientos supraintensivos, existe el efecto inmunológico injerto-contra-tumor que adquiere especial relevancia en enfermedades como la leucemia mieloide crónica.

Los transplantes autólogos son en realidad un procedimiento de rescate que permite la administración de quimioterapia y de radioterapia a dosis mieloablativas para el tratamiento de hemopatías y tumores malignos. En relación a las fuentes de progenitores hemopoyéticos (PH) además de la médula ósea colectada mediante extracción directa aspirados de médula ósea, los PH pueden obtenerse de sangre periférica tras movilización previa y leucoféresis, o de la sangre del cordón umbilical de neonatos. Las características de los productos obtenidos de las tres fuentes son distintas.

Los tratamientos de acondicionamiento tienen un doble objetivo: eliminar la neoplasia residual y la médula enferma o insuficiente y favorecer el implante de la nueva médula. Por eso tienen un componente mielodepresor y otro inmunosupresor. En los últimos años se viene empleando en ciertas indicaciones los llamados tratamientos de acondicionamiento de intensidad reducida o no mieloablativos.

El TPH alogénico tiene todavía importantes riesgos y una tasa de morbilidad-mortalidad elevada, en particular cuando se usan donantes alternativos. Las principales complicaciones son: EICH aguda y crónica, las infecciones bacterianas, micóticas y virales (en particular estas dos últimas) y las debidas a toxicidad de los tratamientos de acondicionamiento (neumonías intersticiales, enfermedad veno-oclusiva hepática, cistitis hemorrágica, PTT etc.) o de los tratamientos post-trasplante (hipertensión arterial, secuelas endocrinas etc.).

Los riesgos de mortalidad y de efectos a largo plazo deben tenerse en cuenta al lado de los beneficios esperados al tomar la decisión de indicar un TPH en cualquiera de sus modalidades.

Indicaciones del TPH en niños

I. Enfermedades neoplásicas:

Las indicaciones comúnmente aceptadas son:
1. LAL. a) En 1ª RC todos los pacientes con t(9;22) o gen de fusión bcr/abl, los refractarios (no RC tras inducción) y los que tienen una pobre respuesta temprana al tratamiento y otro factor de riesgo (fenotipo T o leucocitos >100.000); también en general se incluyen los lactantes con t(4;11).
b) En 2ª RC los niños con recidivas medulares antes de los 30 meses o extramedulares precoces (antes de los 18 meses).
c) En 3ª RC, los resultados son pobres, pero es la única probabilidad de rescate.
2. LAM.
a) En 1ª RC en grupos de alto riesgo.
b) En 2ª RC en todos los pacientes.
3. LMC en todos los casos.
4. SMD y LMMJ en todos los casos.
5. En LNH y EH en formas refractarias o en 2.- RC después de recidiva precoz en estadios III y IV.

Las citadas indicaciones se refieren en general a TPH alogénicos de donante familiar idéntico. En LNH y EH en general se da preferencia a los TPH antólogos. Las LMC,

SMD y LMMJ, LAL y LAM en RC2 o estudios más avanzados son indicaciones de TPH de donante alternativo en ausencia de familiar HLA-idéntico.[3,4]

II. Enfermedades no neoplásicas:

1. Aplasia medular severa.
2. Anemia de Fanconi y otros síndromes de insuficiencia medular congénita.[5,6]
3. Inmunodeficiencias primarias graves.
4. Ciertas enfermedades metabólicas de depósito.
5. Hemoglobinopatías: talasemia mayor y formas graves de la enfermedad de células falciformes.

III. Indicaciones objeto de controversia:

1. En LAL el uso de TPH autólogo, tanto en 1.- RC de alto riesgo como en 2.- RC, es controvertido. En 2.- RC, puede ser eficaz tras recidiva extramedular temprana y tal vez tras recidiva medular tardía. El TPH tras recidiva medular tardía es discutido aunque estamos a favor si hay donante familiar adecuado.
2. En LAM en 1.- RC el papel del TMO y ATPH es discutido en especial en casos de bajo riesgo.
3. En LMC si no hay donante familiar, actualmente es controvertido el TPH de donante no familiar a la vista de los resultados con Imatinib (Glivec).
4. En ciertos tumores sólidos (neuroblastoma, sarcoma de Ewing, sarcomas de tejidos blandos, tumores de SNC) no está aclarada la eficacia del TPH y sólo debería usarse éste en estudios prospectivos multicéntricos.

Sobre el empleo de las distintas fuentes, en general no hay diferencias en relación a los resultados a largo plazo entre el empleo de PH de médula ósea o sangre periférica. Si deben hacerse manipulaciones, como selección positiva de CD34, es mejor disponer de productos de leucoféresis más ricos en progenitores.

Respecto a la sangre de cordón umbilical de donante no emparentado, la limitación en el número de células progenitoras no favorece su empleo en síndromes de insuficiencia medular ni en hemoglobinopatías.

Reporte de caso clínico.-

Motivo de Ingreso:

Paciente de 3 años 5 meses de edad, con diagnóstico de leucemia aguda mieloide en primera remisión completa que ingreso para transplante de progenitores hematopoyèticos de sangre periférica (TPH), en el centro hospitalario "SANT JOAN DE DÊU" – BARCELONA – ESPAÑA. -.

Antecedentes:

Leucemia Aguda mieloide diagnosticada en Ecuador en Diciembre del 2001 y tratada según protocolo BFM-93 modificado para MSPHO-97. En septiembre del 2002 fue remitida al centro hospitalario "SANT JOAN DE DÉU "– BARCELONA – ESPAÑA. para transplante. Se administraron 2 ciclos de de quimioterapia de consolidación con mitoxantrone y citarabina a altas dosis. Se indica transplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TPH) en primera remisión completa.

Exploración física al ingreso del transplante:

Peso 11 Kg. – Talla 87 cm. – Superficie cutánea: 0,52
ACR: auscultación cardiorespiratoria normal
Abdomen no visceromegalias.

Exámenes complementarios previos:

Hemograma: Hb 14,8 gr/dl – VCM 101 fl – plaquetas 242000 – leucocitos 900 PMN 83 x 10 (9)/l – linfocitos 2,2 x 10 (9)/l.
Pruebas de Coagulación: TP 90 %, cefalina 34/30, fibrinogeno 2,2 g/l
Bioquímica general: ALT 46 UI/l – AST 29 UI/l – Bilirrubina 0,2 mg/dl – creatinina 0,59 mg/dl – Na 134 mmol/l. – K 4,4 mmol/l - Albúmina 32 g/l
Serologìa vírica: HIV (-); CMV (Ig G+); VHC (-); VHB (-)
Radiografía de tórax: normal
Ecocardiograma: corazón normal con función ventricular normal.

Obtención de progenitores hematopoyéticos:

Se procedió por parte del servicio de Cirugía a colocación de catéter de aféresis en yugular interna derecha el 02/01/03 bajo anestesia general. El catéter de aféresis se retiró el 13/02/03 colocándose en su lugar dispositivo PAC.
Se inició movilización con G-CSF 12 mcg/Kg/12h el 04/01/03. El 07/01/03 se realizó leucoféresis de grandes volúmenes (6 volemias) con cebado del circuito extracorpóreo con sangre total reconstituida (1 concentrado de hematíes y una unidad de plasma fresco) sin incidencias. Se obtuvo un producto de 78 ml con un contenido de CMN 11,12x 10 (8)/Kg y CD34 2,15 x 10 (6)/Kg y viabilidad 99% que se criopreservó a -80ºC con DMSO al 5% en baño de metanol.

Tratamiento de acondicionamiento:

Busulfan 1 mg/Kg/dosis c/6h días 8-7-6 y 5
Etopósido 30 mg/Kg/ dìa 4
Ciclofosfamida 60 mg/Kg/dosis días 2-3

Profilaxis Enfermedad Veno – Oclusiva Hepática:
Heparina sòdica 1 mg/kg/día ev. BIC desde el día 9 al día 21
Infusión de Progenitores Hematopoyèticos:
Se realizó el 17/01/03 sin complicaciones durante la infusión.
Complicaciones: Ninguna
Soporte nutricional: no ha requerido alimentación parenteral
Soporte hematopoyètico:
Ha recibido transfusión de 1 concentrado de hematíes y 5 pooles de plaquetas (15 unidades) irradiados y desleucotizados.
Estado Actual del Paciente post transplante:
Actualmente paciente femenina de 6 años de edad en remisión completa de su enfermedad, fue transplantada en Enero del 2003, en el hospital San Juan de Dios – Barcelona, se encuentra en control en el hospital de SOLCA. Instituto "Dr. Juan Tanca Marengo"
Exámenes complementarios (09/XII/05):
Glóbulos blancos 8,91 10.3/ul neutrofilos 61% hemoglobina 13,6g/dl hematocrito 40%
Plaquetas 439.10 10.3/ul glicemia 98 mg/dl urea 23.3 mg/dl creatinina 0.76 mg/dl GOT 18 U/l GPT 20 U/l GAMMA GT 15 U/l Sodio 135 mEq/l Potasio 4.3 mEq/l cloro 100 mEq/l.
Tiempo de intervalo de control clínico: cada 4 meses.

Conclusión
El trasplante de médula ósea es un procedimiento médico que cada día tiene mayor acogida en la comunidad científica. Es un procedimiento que se realiza aproximadamente desde hace 60 años. El primer reporte existente data del año 1939 en donde un paciente recibió de su hermano 18c.c intravenosos de médula ósea para el tratamiento de su enfermedad base (Leucemia). En la década de 1960 el doctor E. Donnall Thomas realiza el primer transplante de médula ósea con éxito y es premiado con el Nobel de Medicina.

Cada año, más de 56.000 personas son diagnosticadas con leucemia, aplasia medular u otras 60 enfermedades mortales. Para muchos de ellos, la única posibilidad de cura es el transplante de médula ósea. Son numerosas las indicaciones de transplante de médula, siendo cada vez mayor el número de pacientes que se benefician de esta forma de terapia.

Al tener una Unidad de transplante en un futuro mediato en el Instituto Oncológico Dr. Juan Tanca Marengo S.O.L.C.A el pronóstico de estos pacientes se hará más alentador, lo que aumenta considerablemente los índices de sobrevida relacionados a estas enfermedades. Para lo cual existe la necesidad de estandarizar protocolos de esquemas de tratamiento para transplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TPH) basándonos en otros centros oncológicos del mundo.

El TPH es un método eficaz capaz de curar hemopatías malignas y no malignas no curables por otros procedimientos. La morbilidad y mortalidad de los TPH alogénicos es alta, en especial con TPH de donantes alternativo

Referencias

1. Carreras E, Brunet S, Ortega JJ, Rovira M, Sierra J, Urbano A. Manual de Trasplante Hemopoyético. 2ª edición 2001.Ed Antares. Barcelona
2. Thomas DE, Blume KG, Forman SJ. (eds). Hemopoietic cell transplantation 2nd edition. Blackwell Sc Pub Boston (MA) 1999
3. Bleakley M, Shaw PJ, Nielsen JM. Allogeneic Bone Marrow Transplantation for childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: comparison of outcome in patients with and without family donor. Bone Marrow Transplant 2002;30:1-7
4. Ortega JJ, Olivé T. Haematopoietic progenitor cell transplant in acute leukemias in children: indications, results and controversies. Bone Marrow Transplant 1998;21(supl 2):S11-16.
5. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi G et al. Bone Marrow Transplantation in patients with thalassemia. N Engl J Med 1990;322:417-421.
6. Walters MR, Patience M, Leisenring W et al. Bone Marrow Transplantation for sickle cell disease. N Engl J Med 1996;335:369-376.
7. Wagner JE, Barker JN, Defor TE et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and non-malignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. Blood 2002; 100:1611-1618.
8. Passmore SJ, Hann IM: Paediatric myelodysplasia. Br Med Bull 1996; 52: 778-86.
9. Bader-Meunier B, Miélot F, Tchernia G: Myelodysplastic syndromes in childhood: Report of 49 patients from a French multicentre study. Br J Haematol 1996; 92: 344-5.
10. Brandwein JM, Horsman DE, Eaves AC, et al: Childhood myelodysplasia: Suggested classification as myelodysplastic syndromes based on laboratory and clinical findings. Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; 12: 63-70.
11. Tuncer MA, Pagliuca A, Hincsonmez G, et al: Primary myelodysplastic syndrome in children: The clinical experience in 33 cases. Br J Haematol 1992; 82: 347-53.

12. Passmore SJ, Hann IM, Stiller CA, et al: Pediatric myelodysplasia: A study of 68 children and a new prognosis scoring system. Blood 1995; 85: 1742-50.
13. Hasle H, Kemdrup G: Spontaneus remission of myelodysplastic syndromes in childhood. Blood 1994; 84 (Suppl 1): 632.
14. Hasle H: Myelodysplastic syndromes in childhood: Classification, epidemiology and treatment. Leukemia and Lymphoma 1994; 13: 11-26.
15. Freefman M, Estrov Z, Chan H: Juvenile chronic myelogenous leukemia. Am J Pediatr Hematol Oncol 1988; 10: 261-7.
16. Niemeyer CM, Aricó M, Baro G, et al: Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: A retrospectiva analysis of 110 cases. Blood 1997; 89: 3534-43.
17. Aricó M, Biondi A, Pui CH: Juvenile myelomocytic leukemia. Blood 1997; 90: 479-88.
18. Luna-Fineman S, Shannon KM, Lange BJ: Childhood monosomy 7: Epidemiology, biology and mechanistic implications. Blood 1995; 85: 1985-99.

Del Editor

PUBLICACIÓN DUPLICADA

El estándar de una publicación científica dicta que los artículos originales enviados para publicación no han sido publicados previamentes ni están siendo considerados simultáneamente para su publicación en otra revista científica periódica. Los autores que envíen artículos para ser considerados en "ONCOLOGÍA" serán recordados de este requerimiento al firmar la carta de exclusividad y la de cesión de los derechos de autor sobre la publicación enviada. La duplicación de una publicación es contraria a la ética que gobierna la diseminación de la información científica y los autores de trabajos científicos deben estar conscientes de que esta conducta es inaceptable.

FUME Y VIVIRÁ POCO

El cigarrillo contiene sustancias químicas nocivas para la salud de quien lo consume y de quienes lo rodean. Algunas de ellas son: **ACETONA,** capa de disolver pintura de uñas y pegamento: **AMONÍACO**, como el de limpiar baños; **ARSÉNICO**, que es veneno; **BENCENO**, que es un dislovente químico; **BUTANO**, como el de los fósforos; **CIANURO**, que es otro veneno; **POLONIO**, que es un componente de desperdicio ácido nuclear; **CADMIO**, que es usado en pilas racargables; **MONÓXIDO DE CARBONO**, como el de los autos; **ÁCIDO CLORHÍDRICO**, usado en cámaras de gas para ejecuciones.... **NO FUME**

No Consuma Tabaco y Respete al No Fumador