

# PRIMER TRASPLANTE HAPLOIDENTICO EN PERÚ

## FIRST HAPLOIDENTICAL TRANSPLANT IN PERU

Mariela Moreno<sup>1</sup>, Cinthia E. Palacios<sup>2</sup>, Yessenia C. Cruz<sup>3</sup>

### RESUMEN

La leucemia bilineal es una entidad muy rara, sobre todo en la población pediátrica, asociada a mal pronóstico, aún sin uniformidad de criterios terapéuticos. Nosotros presentamos a un niño de 4 años de edad, que debutó como Linfoma linfoblástico de células T, recibió inicialmente el tratamiento de inducción correspondiente sin respuesta, mostrando evidencia con estudios posteriores de ser Leucemia Bilineal (T-LMA M5). Continuó tratamiento de inducción para LMA seguida de cuatro consolidaciones, logrando RC. Al no contar con donante emparentado HLA compatible, se decidió realizar trasplante haploidentico del hermanastro, con acondicionamiento individualizado. Siete meses post TPH se mantiene en RC. Este caso coincide con lo reportado en la literatura, respecto a la pobre respuesta frente a la quimioterapia, siendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos la única opción terapéutica con intención curativa; y en nuestro país debido a los altos costos que implica un trasplante no emparentado con cordón umbilical, hemos optado por empezar el programa de TPH haploidentico para ofertar a este tipo de pacientes, una posible alternativa curativa.

### ABSTRACT

Bilineal leukemia is a very rare condition, especially in the pediatric population, associated with poor prognosis, even without uniformity therapeutic criteria. We present to a 4-year-old, who debuted as T-cell lymphoblastic lymphoma, initially received treatment induction unanswered, further studies showing evidence of being bilinear leukemia (T-AML M5). He continued to AML induction therapy followed by four consolidations, achieving CR. In the absence of HLA-matched related donor, it was decided to make haploidentical transplant of half-brother, with individual conditioning. Seven months post HSCT remains in CR. This case coincides with that reported in the literature, concerning the poor response to chemotherapy, being the stem cell transplantation the only treatment option with curative intent; and in our country due to the high costs of a transplant not related to umbilical cord, we have chosen to start the program haploidentical HSCT to offer to these patients, a possible alternative healing.

<sup>1</sup>Médico Jefe del Servicio de Hematología Clínica y Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

<sup>2</sup>Médico Residente del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

<sup>3</sup>Médico Residente del Servicio de Hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren. Lima, Perú.

#### Correspondencia:

Mariela Moreno

#### Dirección:

Servicio de Hematología Clínica y Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú

#### Teléfono:

(01) 265 4901

#### Correo electrónico:

moreno\_mariela@yahoo.com

## INTRODUCCIÓN

Dentro del grupo de leucemias híbridas agudas se encuentran, las leucemias bifenotípicas y las leucemia mixtas o bilineales. Aunque la gran mayoría de las leucemias agudas pueden clasificarse como B, T o mieloides, un pequeño porcentaje tiene características de más de un linaje de tal manera que la clasificación definitiva no es posible <sup>1</sup>.

Con el uso de anticuerpos monoclonales, la mayoría de las leucemias agudas se pueden clasificar según su fenotipo, y determinar también su grado de promiscuidad clonal, de acuerdo a la expresión de marcadores antigénicos mieloides y linfoides <sup>1,2</sup>.

Estas características morfológicas e inmunofenotípicas pueden ser diferentes y estar presente en una población de blastos (leucemia bifenotípica) o pueden presentarse dos poblaciones blásticas distintas en un solo paciente (leucemia bilineal). Las leucemias que cambian su linaje de origen durante terapia o muestran características poco diferenciadas también se incluyen en esta categoría <sup>3</sup>.

Las leucemias de linaje ambiguo son un grupo de leucemias raras en los niños y representan menos de 5% de todas las leucemias; y las leucemias bilineales son aún más raras, representado menos del 1% <sup>4</sup> y que probablemente surgen de una célula progenitora multipotente con la capacidad de diferenciarse atípicamente en ambos linajes mieloides y linfoides.

De acuerdo a los resultados de los datos obtenidos en las tesis de maestría y doctorado de médicos hematólogos peruanos, hemos demostrado que las leucemias agudas de alto y muy alto riesgo constituyen el 60% de las leucemias debut <sup>5,6</sup>, a diferencia de lo que reportan literaturas extranjeras <sup>4</sup>.

Existen criterios de puntuación numérica ideado por EGIL (European Group for Immunologic classification of Leukemia) para el diagnóstico inmunofenotípico de leucemias bifenotípicas, sin embargo no existen estándares cuantitativos bien definidos para el diagnóstico de las bilineales, debido a que son más infrecuentes <sup>3,4</sup>.

Por razones étnicas nuestros pacientes tienen dificultad para encontrar un donante HLA compatible para optar por el trasplante de donante no emparentado; y al ser las leucemias mixtas un grupo de leucemias de difícil control con las estrategias convencionales, nuestro centro trasplantador ha iniciado el programa de trasplante Haploidentico, con la intención de buscar una mejor opción terapéutica para este grupo.

Nos parece trascendente este caso en particular, por la

rareza de su presentación, el pronóstico y la alternativa curativa recientemente iniciada en nuestra institución, dado que optar por un donante no emparentado (cordón umbilical) resulta muy costoso para nuestro país.

## REPORTE CASO

Nosotros presentamos el caso de un niño de 4 años de edad, sin antecedentes de importancia; que en agosto de 2014 debutó con múltiples adenomegalias no dolorosas, siendo estudiado inicialmente por el Servicio de infectología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, descartándosele etiología infecciosa.

En noviembre de 2014 reingresó por emergencia pediátrica, debido a la persistencia de adenomegalias, asociada a hepatoesplenomegalia y citopenias (plaquetopenia y anemia) por lo que se hospitalizó en Oncología pediátrica; donde se realizó diferentes estudios:

1. Biopsia ganglionar: Proceso linfoproliferativo de células grandes y pleomorfas, sugestivas de ser de doble estirpe T (:CD3: + / CD4+/ CD8) y estirpe B (CD20+/ TdT+).
2. Biopsia de Médula Osea: con infiltración de 10 % blastos que marcaban CD3+.
3. Citogenética: 46XY.
4. Inmunofenotipo (IFT) de Sangre Medular: Con 11% blastos de estirpe mieloides inmaduro.

Los hallazgos iniciales (1 y 2) sugirieron el diagnóstico de LINFOMA LINFOBLASTICO DE CÉLULAS T, por lo que recibió quimioterapia según protocolo de INDUCCIÓN Linfoma No Hodgking T por 8 semanas, a cargo de Oncología Pediátrica (prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> por 26 días, Vincristina 1.5mg/m<sup>2</sup>/sem, Daunorubicina 40 mg/m<sup>2</sup>/sem por 8 semanas, Laspar 5000 UI /día, 1 dosis. Metroxate 3 gr/m<sup>2</sup> 1 día, Ciclofosfamida 1000mg/m<sup>2</sup> por 1 día).

Debido a que durante y post las 8 semanas de quimioterapia presentó plaquetopenia y esplenomegalia persistentes, se solicitó evaluación por hematología pediátrica; realizándosele nuevo aspirado de Médula Osea (AMO) e IFT, que mostró: 22% blastos CD34+/ CD117+/ CD 7+/CD 13+/CD 33+/CD 11b+/CD 22+/CD 71+/CD 64+/ HLA-DR+/ CD 3-/CD4-/CD 8-/CD 16-/CD10-/CD 203-/CD 15-/CD 36-/CD 99-/CD 5-/CD 2-/ NG2-/IREM2-/ TCRgd-/TCRab--: resultados compatibles con LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA(LMA) monocítica, fue transferido al servicio de hematología Pediátrica, y recibió quimioterapia como LEUCEMIA AGUDA BILINEAL.

Al ingreso a nuestro servicio, se realizó estudio molecu-

lar (E2A/PBX1, MLL/AF4, BCR/ABLp190, BCR/ABLp210, TEL/AML1, AML1-ETO; FLT3-ITD y JAK2 V617F): todos negativos. Posteriormente recibió Inducción según protocolo LMA; con persistencia post quimioterapia; por lo que se decide segunda inducción con altas dosis de Citarabina, logrando remisión completa morfológica (RC) por AMO e IFT.

Continuó con esquemas de consolidación: 4 cursos de altas dosis de citarabina en combinación con otros quimioterápicos, manteniéndose en remisión completa morfológica y por IFT. El paciente recibió terapias intratecales triples profilácticas para evitar infiltración al sistema nervioso central.

En el contexto de una leucemia de muy alto riesgo y al no contar con donante HLA compatible emparentado, se decidió realizar Trasplante Haploidéntico del hermano de 18 años de edad, recibió como acondicionamiento individualizado: Fludarabina 30mg/m<sup>2</sup> /d por 5 días y Busulfán 4mg/kg/d por 3 días; la Infusión de Stem Cells; fuente Sangre periférica, (02/11/15): 6.7x10<sup>6</sup> CD34+/kg. (se criopreservó 11.45 x 10<sup>6</sup> CD34+). En el día +2 presentó neutropenia febril sin foco con cultivos negativos, recibió antibioticoterapia de amplio espectro.

En el día +16 se evidenció prendimiento medular. La profilaxis para Enfermedad injerto contra huésped fue Ciclofosfamida post (50mg/kg/d) por dos días + micofenolato a 15mg/Kg/d por 30 días y tacrolimus 0.5mg cada 12 horas regulándose según nivel sérico por 6 meses.

Fue dado de alta en el día +19 post trasplante en buenas condiciones clínicas. Reingresó en el día + 25, por cuadro febril sin foco, asociado a rash dérmico morbiliforme pruriginoso, se encontró carga viral positiva para CMV por PCR; por lo que recibió tratamiento con Ganciclovir endovenoso por 14 días. Luego salió de alta para control ambulatorio, manteniéndose en buen estado clínico hasta el momento.

## DISCUSIÓN

La distinción entre leucemia bifenotípica y bilineal no está bien establecida en la literatura<sup>7,8</sup>. En la mayoría de los reportes, los casos de leucemia bilineal se combinan con bifenotípica. A pesar del mejor reconocimiento gracias a los métodos sofisticados de análisis inmunofenotípicos, la decisión terapéutica es aún controversial, debido a la falta de uniformidad de criterios, a la data limitada de casos y al pobre pronóstico.

Johns Hopkins Medical Institution publicó la serie de 16 casos de pacientes con leucemia bilineal entre niños y adultos, de los cuales nueve son T-mieloide y siete casos B mieloide. Sólo seis de estos 16 casos alcanzaron la remisión completa después de la quimioterapia

de inducción; y de ellos tres se sometieron a trasplante de células madre; finalmente dos de recayeron y fallecieron, el tercero permanece libre de enfermedad 2,5 años después del diagnóstico y los tres restantes, recayeron y murieron. Cuatro pacientes B mieloides y seis T-mieloide fracasaron quimioterapia de inducción. De los 10 pacientes que fallaron a la inducción, tres murieron dentro de los 10 días siguientes al diagnóstico; y siete fueron sometidos a trasplante, de los cuales seis recayeron poco después y el restante permanece en remisión 4,5 años después del diagnóstico<sup>4</sup>.

Los datos presentados en la literatura sugieren que la leucemia bilineal tiene un pronóstico muy desolador, tanto en niños como en adultos; relacionado con las anomalías cromosómicas subyacentes. Una tasa baja de remisión completa post inducción y tiempos de supervivencia cortos han sido reportados a pesar de quimioterapias muy ablativas y de trasplante de células madre hematopoyéticas<sup>9,10</sup>.

En nuestra institución, este tipo de leucemias son manejados con esquemas que resultan de la combinación de ambas líneas de tratamiento.

Nuestro paciente debuta como leucemia linfoma T por biopsia ganglionar y biopsia de MO pero presentó un IFT con blastos mieloides alrededor de 20%, sin embargo, debido a la falta de uniformidad de criterios para la definición de leucemias bilineales, al retraso en el procesamiento de las muestras y a la carencia de la gama completa de marcadores monoclonales en la institución fue tratado inicialmente como Linfoma No Hodgking; y posteriormente, como leucemia aguda.

A pesar de que este tipo de leucemia está frecuentemente asociado a anomalías cromosómicas, nuestro paciente presentó cariotipo normal y pruebas moleculares negativas, siendo ellos indicadores de pronóstico favorables. Hasta el momento de la publicación el paciente permanece en remisión completa post trasplante.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) parece ser una de las opciones más efectivas en el manejo de este tipo de leucemias muy agresivas. La imposibilidad de iniciar en nuestro país, por motivos económicos, un programa de trasplante no emparentado con cordón umbilical nos ha impulsado a empezar el programa de TPH haploidéntico para ofertar a estos pacientes, una posible alternativa curativa frente a las pobres respuestas a la terapia convencional.

**Fuente de financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

**Recibido:** 08/02/2016

**Aprobado:** 12/04/2016

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Matutes E, Pickl W, Morilla R. et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood*. 2011;117: 3163-3171.
2. Steensma DP, Odoballs: Acute Leukemias of Mixed Phenotype and Ambiguous Origin. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2011; 25: 1235–1253.
3. Porwit A., Bené MC. Acute leukemias of ambiguous origin. *Am J Clin Pathol*. 2015; 144:361-376.
4. Rubnitz J., Onciu M., Pounds S. et al. Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2009; 113:5083-5089.
5. Moreno L.M. Características clínicas, epidemiológicas, sobrevida libre y sobrevida total en pacientes pediátricos con Leucemia Linfática Aguda: Experiencia del Hospital Rebagliati 2000-2005. Lima, Perú. 2010.
6. Murillo V.S. Características clínicas, epidemiológicas, sobrevida libre y sobrevida total en pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Aguda: Experiencia del Hospital Rebagliati 2000-2005 Lima, Perú. 2011.
7. Vizcaino M., Guzman C., De los reyes I., Quijano S., Campos A. Diagnóstico de leucemias bifenotípicas por citometría de flujo. *Biomedica*. 2010;30: 22-26.
8. Weir EG., Ansari-Lari M., Batista D. et al. Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. *Leukemia*. 2007. 21: 2264–2270
9. Oliveira, J., Kumar, R., Khan, S. et al. Successful treatment of a child with T/myeloid acute bilineal leukemia associated with TLX3/BCL11B fusion and 9q deletion. *Pediatr. Blood Cancer*. 2011; 56: 467–469.
10. Gerr, H., Zimmermann, M., Schrappe, M. et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *British Journal of Haematology*. 2010; 149: 84–92.