



Trasplante alogénico de médula ósea con depleción de células T. Recolección directa por punción múltiple en un centro hospitalario de Cali, Colombia. Reporte de caso

Allogenic bone marrow transplantation with T cell depletion. Direct recollection by multiple punctation in Cali, Colombia. Case Report.

» Francisco Javier Jaramillo Echeverry. MD. Esp.¹



» Amparo Chantre Mostacilla¹ MSc.

» Lucy Pérez Lugo MD. Esp.²

» Sonia Carvajal¹

¹ Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

² Universidad Icesi

Recibido el 26 de abril de 2022; aceptado el 10 de febrero de 2023

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.395>

Resumen

La enfermedad injerto vs huésped (EICH) aguda severa tiene un alto impacto en morbilidad y costo efectividad en el trasplante alogénico de médula ósea en nuestro país. Presentamos el primer caso reportado en Colombia de recolección de médula ósea directa por punción múltiple en adultos, como estrategia costoefectiva para disminuir la incidencia de EICH aguda severa. Se trata de una paciente con diagnóstico de aplasia medular severa con fracaso a terapia inmunosupresora previa. Se evidencia notable diferencia en el conteo de linfocitos T (LT CD3) en recolección periférica, mucho más que en recolección directa.

Palabras clave: Enfermedad injerto contra huésped; trasplante de médula ósea, linfocitos T.

Abstract

Graft vs host disease grade III-IV has high morbidity and increase cost of bone marrow transplantation in our country. We Will present the first case of direct collection by multiple punctation of bone marrow in adults like strategy for decrease severe graft vs host disease. Is about female patient with severe aplastic anaemia with failure to immunosuppressive therapy before her bone marrow trasplant. Is

* **Autor para correspondencia:** Francisco Jaramillo. Médico Hematólogo PhD (c). Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

Correo electrónico: fcojaramillo77@hotmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.395>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

evident much more T lymphocytes in peripheral collection than direct way.

Keywords: Graft vs host disease; bone marrow transplant; T lymphocyte.

Introducción

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es, sin duda, la mayor complicación actual del trasplante alogénico de médula ósea en nuestro medio.

La mejor estrategia para modularla sigue siendo la correcta escogencia del donante previo al trasplante; sin embargo, hasta la fecha es necesario utilizar múltiples estrategias adicionales para atenuar la aloreactividad de las poblaciones de linfocitos T del donante y así lograr que la enfermedad injerto contra huésped (EICH) no sea severa.¹

En Colombia para profilaxis y para tratamiento se cuenta con diversas opciones farmacológicas, aunque depende del momento de la enfermedad, a veces con mínima efectividad. En ocasiones es necesario utilizar, de forma prolongada, medicamentos costosos para nuestro sistema de salud.

Los resultados reportados para enfermedad injerto contra huésped severa aguda, en trasplante haploidéntico especialmente y para trasplante histocompatible en condiciones benignas como aplasia medular, son significativamente superiores estadísticamente a favor de la recolección directa de médula del donante, comparada con la recolección celular por aféresis de sangre periférica.²

Esta opción de recolección celular es utilizada más en niños que en adultos actualmente en nuestro país, sobretodo en indicaciones benignas de trasplante. En trasplante de adultos haploidéntico y en condiciones no neoplásicas, representa en nuestro medio también una alternativa para el control de EICH

agudo y menor costo a largo plazo en trasplante alogénico de médula ósea.

Caso Clínico

Paciente femenina de 55 años con diagnóstico de anemia aplásica severa sin respuesta a terapia inmunosupresora: timoglobulina, ciclosporina, eltrombopag. Posterior a la junta de trasplantes se considera realizar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos alogénicos de donante familiar femenina, HLA 9/10 en dirección donante receptor y HLA 10/10 en dirección receptor donante. Ambas con hemoclasificación A+.

Se utilizó protocolo condicionante para paciente receptora con ciclofosfamida día -7 al -4 y timoglobulina día -4 al -2. Paralelamente se hizo movilización con G-CSF y recolección de la donante: día 4 de movilización recolección periférica por aféresis de seguridad. Día 5 de movilización: extracción directa en el quirófano de médula ósea bajo anestesia general; se recolectó un total de 650 ml con 245735 células CD34+ CD38-/ml, equivalentes a un inóculo utilizado sin congelamiento y libre de dimetilsulfóxido de 2662000 células por Kg de la paciente, infundidos en este caso por perfusión periférica, a través de catéter venoso central. La comparación entre la extracción directa y la periférica puede leerse en la Tabla 1.

Se describe técnica quirúrgica: bajo anestesia general y en decúbito prono se ubican reparos anatómicos bilateralmente (espinas iliacas posterosuperiores), primera punción derecha se envía 3ml a citometría (para cálculo de CD34 y células CD3).

Se realizan punciones bilaterales seriadas y

aspirado en alícuotas con jeringas heparinizadas de 50 ml, hasta obtener un total de 650 ml de médula ósea, almacenados directamente en bolsa con filtro y ACD como anticoagulante. Infiltración de ambas espinas con lidocaína

local, se cubre con gasa y fixomul. Se traslada la paciente a recuperación y se indica hierro sacarato parenteral 200mg/día x3. Evolución de la donante sin complicaciones.

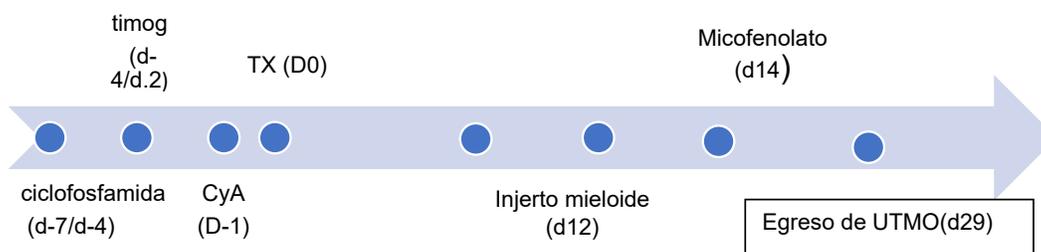
Tabla 1. Comparación de recolección celular periférica y directa

	Periférica	Medular
CD34 /kg	3670786	1662000
CD3/uml	150296	509
Aféresis	Si (Mahurkar/ Amikus)	No
Congelamiento/DMSO	Si	No
Volumen total ml	300	650

En el día +3 la paciente presenta bacteriemia asociada a lesión renal aguda AKIN III sin requerimiento de soporte dialítico, con mejoría en soporte en unidad de cuidados intensivos y uso de carbapenémicos. Recibió ciclosporina y esteroides como profilaxis para EICH, injerto mieloide al día +12, injerto plaquetar

al día +21, egreso hospitalario al día +29 con ciclosporina, micofenolato y valganciclovir oral. Posteriormente en control ambulatorio en día 140 postrasplante, libre de terapia inmunosupresora y sin enfermedad injerto contra huésped severa. La Figura 1 resume el protocolo implementado.

Figura 1. Protocolo de trasplante paciente con aplasia medular severa



Discusión

En nuestra búsqueda este es el primer reporte de caso de recolección medular directa por punción múltiple en adultos, en Colombia. La pregunta si la fuente de recolección entre sangre periférica o médula ósea en trasplante haploidéntico y en aplasia medular ofrece

algunas diferencias está ya contestada, sin embargo, hasta la fecha no existen diferencias reportadas en sobrevivencia global.

El primer metaanálisis al respecto, analizó 1759 pacientes con ciclofosfamida postrasplante (462 por recolección periférica y 1297 por médula ósea directa) provenientes de 14 estudios (4

reportes retrospectivos y 10 reportes de un solo brazo), evidenciando OR=1.741 (1.032-2.938) para EICH aguda grado III-IV en los pacientes recolectados por sangre periférica. No se reportaron en este estudio diferencias en la eficacia del trasplante: sobrevida global en dos años y sobrevida libre de enfermedad.²

Este resultado tiene explicación biológica si consideramos que en la fase de *priming* del desarrollo de la enfermedad injerto contra huésped aguda, la cantidad de linfocitos T CD4 efectoros y linfocitos CD8 citotóxicos aloreactivos provenientes del donante, pudiesen determinar la magnitud de la respuesta inflamatoria dada en el desarrollo del EICH agudo y probablemente dar “espera” al desarrollo de linfocitos T CD4 reguladores del injerto que la modulen y pueda continuarse libre de inmunosupresión.³

Precisamente en aplasia medular la enfermedad injerto contra huésped debe ser evitada al máximo posible, no solo porque no es necesario el efecto injerto contra tumor o porque la mayoría de las veces la enfermedad injerto contra huésped severa es más mórbida que la aplasia tratada con otras estrategias disponibles, sino porque el riesgo de falla del injerto supera en series haploidénticas como las de Seattle el 50 %.⁴ Para evitar esto, en los últimos 10 años en el mundo se han generado alternativas de trasplante haploidéntico para aplasia medular tales como: depleción *ex vivo* de linfocitos T, asociado a regímenes condicionantes basados en g-csf y timoglobulina, reservando la ciclofosfamida para el postrasplante.⁵ Estas terapias elevarían, en gran medida, el costo para el trasplante de médula ósea en nuestro país.

En aplasia medular llevada a trasplante de médula ósea de donante histoidéntico (HLA 9-10/10) también se prefiere recolección directa a sangre periférica, sin existir estudios

comparativos ni diferencia en sobrevida global, pero con diferencia también en el desarrollo de EICH aguda severa.^{6,7} En este caso y en otros no reportados (por no contar con consentimiento informado para publicación), hemos medido notable menor cantidad de linfocitos T del inóculo a trasplantar por la técnica de recolección directa y hasta la fecha el resultado clínico es positivo. Hace falta una muestra mayor de población bajo esta técnica de recolección para tener una conclusión estadísticamente significativa, especialmente en el costo que significa para el país la atención de nuestros queridos pacientes.

Conclusión

En Colombia la recolección de médula ósea de manera directa por punción múltiple en trasplante alogénico, especialmente en aplasia medular y en trasplante haploidéntico, podría disminuir la incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda severa y por ende mejorar los resultados y disminuir los costos de la atención en salud.

Aspectos Éticos

Previo a la redacción del reporte de caso se firmaron voluntariamente consentimientos informados de procedimiento y publicación por parte de la paciente y la donante. El comité institucional de ética médica no encontró ningún conflicto de interés entre la publicación y la integridad de la paciente. Los autores se hacen responsables de lo aquí escrito, en veracidad y contenido. La conclusión y algunas ideas son propias de los autores y no pretenden ser impuestas en ninguna conducta médica actual.

Conflictos de Interés

Ninguno que manifestar. No se reciben honorarios por redacción de este artículo.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer al Dr. Joaquín Rosales Jefe de la Unidad de Médula Ósea, Fundación Valle del Lili. También al Dr. Andrés Domínguez, por su ayuda en el procedimiento de recolección.

Colaboraciones

Francisco Jaramillo contribuyó en el diseño del estudio, la adquisición, el análisis de los datos y la escritura del manuscrito.

Amparo Chantre, Lucy Pérez y Sonia Carvajal contribuyeron en la adquisición y análisis de los resultados.

Biografía de autores

Francisco Jaramillo. Medicina Interna, Hematología. Candidato PhD.

Amparo Chantre. Enfermera profesional, Magíster.

Lucy Pérez. Medicina Interna, Residente Hemato-Oncología.

Sonia Carvajal. Enfermera profesional.

Referencias

1. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(22):2167-2179. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1609337>.
2. Yu X, Liu L, Xie Z, Dong C, Zhao L, Zhang J, Zhu H-Hu, Gu J. Bone Marrow Versus Peripheral Blood as a Graft Source for Haploidentical Donor Transplantation in Adults Using Post-Transplant Cyclophosphamide—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet] 2018;133:120-128. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.017>
3. Martínez-Cibrian N, Zeiser R, Pérez-Simon JA. Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions. *Blood Rev* [Internet] 2021 Jul;48:100792. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100792>. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33386151.
4. Wagner JL, Deeg HJ, Seidel K, Anasetti C, Doney K, Sanders J. et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia from genotypically HLA-nonidentical relatives. an update of the Seattle experience. *Transplantation* [Internet] 1996; 61:54–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00007890-199601150-00012>.
5. Zheng-Li Xu, Xiao-Jun Huang. Haploidentical stem cell transplantation for aplastic anemia: the current advances and future challenges. *Bone Marrow Transplantation* [Internet] 2021;56:779-785. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01169-7>
6. Peinemann F, Bartel C, Grouven U. First-line allogeneic hematopoietic stem cell transplantation of HLA-matched sibling donors compared with first-line ciclosporin and/or antithymocyte or antilymphocyte globulin for acquired severe aplastic anemia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2013(7):CD006407. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006407.pub2>. PMID: 23881658; PMCID: PMC6718216.
7. Korrapati N, Nanganuru HY. A comprehensive review on perfusion method development for bone marrow collection and stem cell transplantation. *Curr Stem Cell Res Ther* [Internet] 2014;9(6):522-5. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1574888x0906140930110950> PMID: 25312979.