



## Desafíos y aprendizaje: primera experiencia de fotoféresis en un niño con enfermedad de injerto contra receptor

Challenges and Learning: First Experience of Photopheresis in a Child with Graft-versus-Host Disease

» Alejandra Calderón Gasca <sup>1</sup>

» Doris Alexandra Bula Anichiarico <sup>2</sup>

» Mauricio Chaparro Alzogaray <sup>3</sup>

» Marcela Estupiñán Peñaloza <sup>3</sup>



<sup>1</sup> Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia

<sup>3</sup> Hospital de La Misericordia. Bogotá, Colombia

Recibido el 22 de abril de 2024; aceptado el 3 de octubre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.685>

### Resumen

La enfermedad de injerto contra receptor (EICR) es una complicación grave y común después de los trasplantes de células madre hematopoyéticas alogénicas (alo-TCMH), siendo responsable de aproximadamente el 25 % de las muertes postrasplante. Su incidencia, que ha aumentado en las últimas dos décadas, alcanza alrededor del 50 % en pacientes sometidos a trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos. Factores como la edad del paciente, el uso de donantes no relacionados, regímenes de intensidad reducida y fuentes específicas de células madre contribuyen a este aumento. El tratamiento inicial implica corticoesteroides e inhibidores de calcineurina, pero en casos refractarios, la fotoféresis extracorpórea (FEC) emerge como una opción. **Caso clínico:** presentamos el caso de un paciente pediátrico sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante haploidéntico por una aplasia medular severa, quien posteriormente desarrolló una EICR crónica severa refractaria con compromiso hepático severo, cutáneo y pulmonar leve, a quien se le realizaron sesiones de fotoféresis extracorpórea como parte de la segunda línea de tratamiento de la EICR, con una respuesta parcial. **Conclusión:** el abordaje y tratamiento de la EICR, resulta en la imposibilidad de un único tratamiento para todos los pacientes con esta patología.

**Palabras clave:** fotoféresis extracorpórea; enfermedad de injerto contra huésped; trasplante de células madre hematopoyéticas; niños.

\* **Autor para correspondencia:** Alejandra Calderón Gasca. Especialista en Hemato Oncología Pediátrica. Fundación Santa Fe de Bogotá.

**Correo electrónico:** calderongasca@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.685>

Asociación 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/>

## Abstract

Graft-versus-Host Disease (GVHD) is a serious and common complication following allogeneic hematopoietic stem cell transplants (allo-HSCT), accounting for approximately 25% of post-transplant deaths. Its incidence, which has increased over the past two decades, reaches around 50% in patients undergoing allogeneic hematopoietic progenitor cell transplants. Factors such as patient age, the use of unrelated donors, reduced-intensity regimens, and specific sources of stem cells contribute to this increase. Initial treatment involves corticosteroids and calcineurin inhibitors, but in refractory cases, extracorporeal photopheresis (ECP) emerges as an option. **Clinical case:** We present the case of a pediatric patient undergoing haploidentical allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant for severe aplastic anemia, who subsequently developed severe refractory chronic GVHD, with severe liver, skin and mild lung involvement, who underwent extracorporeal photopheresis sessions as part of the second line of GVHD treatment, with a partial response. **Conclusion:** the approach and treatment of GVHD results in the impossibility of a single treatment for all patients with this pathology.

**Keywords:** extracorporeal photopheresis; graft-versus-host disease; hematopoietic stem cell transplantation; children.

## Introducción

La enfermedad de injerto contra receptor (EICR) es una de las causas más comunes de muerte después de un alotrasplante de células madre hematopoyéticas (alo-TCMH), (aproximadamente 25 %).<sup>1</sup> Su incidencia es de aproximadamente 50 % entre todos los pacientes que reciben un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y ha incrementado en las últimas dos décadas debido al aumento de la edad del paciente, el creciente uso de donantes no relacionados y/o donantes con disparidades en el HLA, uso de regímenes de intensidad reducida (RIC) y el uso de fuentes como la sangre periférica (PBSC).<sup>2</sup> Mientras que la incidencia de EICR crónica es menor (20-40 %) en niños, su incidencia aumenta hasta 60 % conforme aumenta la edad del paciente.<sup>3</sup>

En la EICR las células inmunitarias del donante interfieren con los tejidos sanos del receptor, ya que los reconocen como extraños.<sup>4,5</sup> Existe una forma aguda que se caracteriza por inflamación y afecta principalmente a la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado, y una forma crónica,

que puede afectar a casi cualquier órgano y se asemeja a las enfermedades autoinmunes sistémicas.<sup>4</sup> Originalmente se diferenciaban en función del tiempo antes del día 100 del TCMH alogénico (EICR aguda [EICRa]) o después (EICR crónica [EICRc]).<sup>4</sup>

En el 2005 el Consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH) propuso un marco para diagnosticar y caracterizar la complicación, basado en las manifestaciones clínicas en lugar del momento de aparición de las características clínicas con relación a la fecha del TCMH alogénico.<sup>4,6</sup> En el 2014 se incorporaron nuevas definiciones de compromiso de sistemas orgánicos, así como categorías adicionales como EICR aguda de aparición tardía (EICR aguda que ocurre después de 100 días) y síndrome de superposición, que tiene manifestaciones diagnósticas y/o distintivas de EICR crónica, junto con características típicas de la EICR aguda.<sup>4,7</sup>

A pesar de los avances en la compatibilidad del donante y receptor, la EICRc sigue siendo una complicación frecuente después del TCMH alogénico. La probabilidad de desarrollarlo

depende de la fuente del trasplante, siendo mayor si el injerto proviene de células madre de sangre periférica, especialmente si hay disparidades en el antígeno leucocitario humano (HLA).<sup>1,3</sup>

La EICRc es una causa de muerte en pacientes trasplantados por neoplasias hematológicas, representando hasta el 25% de todas las muertes no relacionadas con recaída, y afectando en los supervivientes su calidad de vida.<sup>1,8,9</sup>

La primera línea de tratamiento incluye los corticoesteroides y los inhibidores de calcineurina; sin embargo, en los pacientes con EICR refractaria, la fotoféresis extracorpórea (FEC) es una opción de tratamiento.<sup>10,11</sup>

La FEC se define como una terapia basada en leucoféresis, que consta de tres pasos principales: el primer paso es la extracción de sangre a través de una vena periférica adecuada o mediante un catéter central. Luego, el aislamiento de las células mononucleares (MNC) de otros componentes de la sangre, como los glóbulos rojos (RBC) y el plasma, mediante centrifugación. Posteriormente, se expone una mezcla de MNC y 8-metoxipsoraleno (8-MOP) a luz ultravioleta A (UVA) en una cámara de plástico distinta para realizar la fotomodificación celular y, finalmente, estas MNC se vuelven a infundir al paciente.<sup>12</sup>

Tres procesos principales ocurren durante el tratamiento con FEC: (1) apoptosis inducida por 8-MOP, la exposición a la luz UVA después del tratamiento con fotosensibilizador que puede llevar a la apoptosis en los leucocitos, (2) diferenciación de monocitos a células dendríticas (DC) y, (3) modificaciones en el perfil de citocinas y subpoblación de células T. La FEC pretende la modulación del sistema inmunológico a través de la regulación de la función de células específicas, como los linfocitos T y, además, busca el incremento de la tolerancia inmunológica.<sup>12,13</sup>

## Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente en la actualidad con doce años de edad, a quien a la edad de ocho años se le realizó un trasplante haploidéntico relacionado (padre) de progenitores hematopoyéticos de médula ósea por anemia aplásica severa adquirida, quien posteriormente desarrolló una EICR aguda severa (compromiso hepático severo, cutáneo y pulmonar leve), refractaria a esteroides y a segunda línea de tratamiento como etanercept.

Se indicó inicio de tratamiento con fototerapia extracorpórea, técnica off-line (Terumo BCT),<sup>12</sup> dado el bajo peso del paciente -esta técnica se introdujo en 2003 para tratar a paciente de bajo peso-. Se realizó cebado del circuito de la leucoféresis con glóbulos rojos irradiados y leucorreducidos -independientemente del nivel basal de hemoglobina- de acuerdo con la Sociedad Italiana de Hemaféresis y Manipulación Celular-Grupo Italiano de Trasplante de Médula Ósea.<sup>12,14</sup>

El paciente fue tratado con FEC dos veces por semana durante el primer mes, cada dos semanas durante el segundo y tercer mes, y luego mensualmente durante cinco meses, para un total de 22 sesiones, obteniendo una respuesta parcial, con mejoría de los signos clínicos de EICRa en piel y disminución de la cifra de bilirrubina total y transaminasas. Sin embargo, no se logró respuesta en la EICRa pulmonar, y nunca se logró una respuesta completa en ninguno de los órganos comprometidos.

Tras 22 sesiones con la respuesta obtenida, se realizó trasplante hepático con donante vivo relacionado, el mismo donante de progenitores hematopoyéticos (padre del paciente), con posterior normalización de la función hepática.

Actualmente, en seguimiento con neumología por bronquiolitis obliterante. Completó inmunizaciones con vacunas vivas atenuadas. Está en seguimiento por infectología.

## Discusión

Los trasplantes pediátricos representan el 30 % o menos de todos los TCMH alogénicos en todo el mundo. A pesar del uso de donantes compatibles HLA, la EICRc todavía afecta entre el 6 y el 33 % de los pacientes pediátricos.<sup>1</sup>

Los factores de riesgo conocidos para la EICRc en pacientes adultos y pediátricos incluyen: donante no relacionado y/o no emparejado, células madre periféricas (PBSC) como fuente donante, mayor edad del donante, donante femenino en receptor masculino y el uso de irradiación corporal total.<sup>3</sup> Otros factores asociados con mayor riesgo de EICRc incluyen el uso de irradiación corporal total y diagnóstico de malignidad. Hasta ahora, el predictor más fuerte es la historia y gravedad de la EICRa.<sup>1,2,3</sup>

La elección de la profilaxis de la EICR también es un factor de riesgo relevante para el desarrollo de la EICRc, aunque los datos sobre la profilaxis ideal son limitados en pediatría. La combinación de un inhibidor de la calcineurina con un ciclo corto de metotrexato postrasplante, parece conferir una mejor protección que otras combinaciones inmunosupresoras en el TCMH repleto de células T. Sin embargo, el riesgo puede reducirse mediante la administración de globulinas antitimocitos y el uso de ciclofosfamida en dosis altas postrasplante en la profilaxis de la EICR.<sup>15,16</sup>

Desafortunadamente no hay un único agente que haya probado mejorar la supervivencia global de los pacientes que tuvieron falla al tratamiento con esteroides, siendo la supervivencia de los pacientes que responden a esteroides aproximadamente 36% vs. los no respondedores con 17 %.<sup>12</sup>

No obstante, se ha demostrado que la FEC es eficaz en el tratamiento de pacientes con EICRa tanto resistentes como dependientes de esteroides. En particular en el ámbito pediátrico, la tasa de respuesta reportada oscila entre el

50 y el 100 %, según los órganos afectados. En pacientes con EICRa resistentes a los esteroides, se logra tener un impacto en la supervivencia global a cinco años al aumentar de manera significativa en los pacientes respondedores a un 69 % en comparación con un 12 % para los no respondedores.<sup>12,13</sup>

La FEC es otra opción terapéutica que se ha utilizado para la EICRc, aunque es de anotar que la respuesta no es homogénea y, tanto variables clínicas como de laboratorio, han sido analizadas como predictores de la respuesta. En términos de variables clínicas, el factor más consistente que se correlaciona con la respuesta es el grado de EICR al inicio de la FEC, aunque este es un indicador pronóstico más que un predictor específico de la respuesta a la FEC. El inicio temprano de la FEC se ha asociado con mejores respuestas en la EICRa, mientras que en la EICR crónica un recuento bajo de plaquetas se ha asociado con una probabilidad más baja de respuesta.<sup>10,12</sup>

Según los órganos afectados, la EICR cutánea aguda tiene una mejor respuesta que la EICR del tracto gastrointestinal o del hígado. Además, las respuestas en la EICR mucocutánea crónica suele ser satisfactorias, mientras que la enfermedad pulmonar tiene un mal pronóstico y rara vez responde a la FEC. Los parámetros biológicos relacionados con una mejor respuesta a la FEC en la EICR incluyen la presencia de poblaciones clonales amplificadas de células T, una proporción más baja de células B inmaduras (CD19+ CD21-), y niveles altos del factor activador de células B, así como cantidades mayores de células dendríticas circulantes, células asesinas naturales CD56 brillantes y células T CD3+.<sup>13-15</sup>

Se necesita una evaluación prospectiva de estos y otros factores para identificar a los pacientes que se beneficiarán más del tratamiento con FEC.<sup>13</sup> En un estudio reportado por Kozlov y colaboradores en el 2021,<sup>17</sup> se presentaron los datos retrospectivos sobre la fotoféresis extracorpórea en 42 pacientes pediátricos con

EICRc refractaria a esteroides, la mayoría tenían leucemia aguda (n= 32, 76%). Todos los pacientes recibieron FEC como segunda (n= 18, 43 %) o tercera (n= 24, 57 %) línea de tratamiento. El régimen inicial de FEC consistió en un esquema bimestral durante dos días consecutivos con la posibilidad de reducción adicional según la respuesta. Cualquier tratamiento concurrente administrado antes de la FEC podría continuar si se consideraba necesario. Se registró una respuesta completa a la FEC en siete (17 %) pacientes y una respuesta parcial en 24 (57 %). La respuesta general según la afectación de los órganos fue la siguiente: piel (n= 24, 75 %), membranas mucosas (n= 16, 73 %), hígado (n= 8, 80 %), tracto gastrointestinal (n= 4, 80 %), pulmones (n= 2, 22 %) y articulaciones (n= 2, 67 %). La supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de fallos a cinco años fueron del 57 %, 56 % y 30 %, respectivamente. Para el estudio de Kozlov et al., la mortalidad no relacionada con la recaída a los cinco años fue del 14 %.<sup>13,17</sup>

La FEC es un tratamiento muy bien tolerado y seguro para la EICRc en pacientes en edad pediátrica, con una significativa tasa de respuesta clínica (principalmente en la piel y las mucosas), sin embargo, hay un grupo de pacientes con respuesta insuficiente. En nuestro caso, si bien tuvo respuesta parcial en piel e hígado, no logró respuesta en la EICRa pulmonar y eventualmente sin respuesta completa hepática. Por esto, en la institución donde le fue realizado el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, consideraron en junta multidisciplinaria la necesidad de realizar un trasplante hepático con donante vivo relacionado, el mismo donante de las células progenitoras hematopoyéticas, con posterior normalización completa de la función hepática, y actualmente, en seguimiento con neumología por bronquiolitis obliterante.

La fotoféresis extracorpórea ha demostrado una notable eficacia en el tratamiento de pacientes pediátricos con EICR en sus formas aguda y crónica. A pesar de la ausencia de un único protocolo de tratamiento de segunda línea, es posible que la administración temprana de esta terapia en pacientes que muestran resistencia a los esteroides pueda tener un impacto positivo en los resultados y desenlaces clínicos.

## Conclusión

La fisiopatología de la enfermedad injerto contra receptor crónica varía con respecto a la de la enfermedad injerto contra receptor aguda, y se caracteriza por el compromiso de los mecanismos de tolerancia inmune, tanto en la inmunidad adaptativa, como en la inmunidad innata.

Uno de los aspectos a destacar en la fisiopatología de la enfermedad es la variabilidad en la reconstitución inmune, la cual está relacionada con la edad y depende de la función tímica y hormonal, entre otros factores, lo que contribuye a la impredecibilidad de los efectos y complicaciones relacionadas con un trasplante de progenitores hematopoyéticos en un paciente pediátrico.

Dada la heterogeneidad en su presentación clínica, y su compleja fisiopatología, el abordaje y tratamiento de la enfermedad injerto contra receptor, resulta en la imposibilidad de un único tratamiento para todos los pacientes con esta patología.

## Conflictos de Interés

Los autores del artículo declaran no tener relaciones de interés comercial o personal dentro del marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.



## Colaboraciones

Alejandra Calderón contribuyó con la concepción del estudio y todos los autores contribuyeron en la escritura del manuscrito y la revisión crítica de su contenido intelectual.

## Biografía de autores

Alejandra Calderón. Especialista en Hemato Oncología Pediátrica. Fundación Santa Fe de Bogotá.

Doris Alexandra Bula. Fellow de Hemato Oncología Pediátrica. Instituto Nacional de Cancerología.

Mauricio Chaparro. Especialista en Hemato Oncología Pediátrica y en trasplante de progenitores hematopoyéticos. Hospital de La Misericordia.

Marcela Estupiñán. Especialista en Hemato Oncología Pediátrica y en trasplante de progenitores hematopoyéticos. Hospital de La Misericordia.

## Referencias

1. Grube M, Holler E, Weber D, Holler B, Herr W, Wolff D. Risk factors and outcome of chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation-results from a single-center observational study. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2016;22(10):1781-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.06.020>
2. Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: A report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015;21(2):266-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.10.021>
3. Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2010;57(1):297-322. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2009.11.003>
4. Haroun E, Agrawal K, Leibovitch J, Kassab J, Zoghbi M, Dutta D, et al. Chronic graft-versus-host disease in pediatric patients: Differences and challenges. *Blood Rev* [Internet]. 2023;60(101054):101054. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2023.101054>
5. Choi SW, Levine JE, Ferrara JLM. Pathogenesis and management of graft-versus-host disease. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2010;30(1):75-101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2009.10.001>
6. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2005;11(12):945-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.09.004>
7. Jagasia M, Greinix H, Arora M, Williams K, Wolff D, Cowen E, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. the 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015;21(3):389-401.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>
8. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>
9. Defilipp Z, Alousi AM, Pidala JA, Carpenter PA, Onstad LE, Arai S. Non relapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the chronic

- GVHD consortium Blood Adv. Blood Adv. 2021;5:4278-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004941>
10. Nygaard M, Wichert S, Berlin G, Toss F. Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group. *Eur J Haematol* [Internet]. 2020;104(5):361-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13381>
  11. Drexler B, Buser A, Infanti L, Stehle G, Halter J, Holbro A. Extracorporeal photopheresis in graft-versus-host disease. *Transfus Med Hemother* [Internet]. 2020;47(3):214-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000508169>
  12. Calore E, Marson P, Pillon M, Tumino M, Tison T, Mainardi C, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease in childhood with extracorporeal photochemotherapy/photopheresis: The padova experience. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015;21(11):1963-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.007>
  13. Asensi Cantó P, Sanz Caballer J, Solves Alcaína P, de la Rubia Comos J, Gómez Seguí I. Extracorporeal photopheresis in graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 2023;29(9):556-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtct.2023.07.001>
  14. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion* [Internet]. 2013;53(10):2340-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.12059>
  15. Qayed M, Wang T, Hemmer M, Spellman S, Arora M, Couriel D, et al. Influence of age on acute and chronic GVHD in children undergoing HLA-identical sibling bone marrow transplantation for acute leukemia: Implications for prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2018;24(3):521-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.11.004>
  16. Chang Y-J, Wu D-P, Lai Y-R, Liu Q-F, Sun Y-Q, Hu J, et al. Antithymocyte globulin for matched sibling donor transplantation in patients with hematologic malignancies: A multicenter, open-label, randomized controlled study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38(29):3367-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00150>
  17. Kozlov A, Estrina M, Paina O, Bykova T, Osipova A, Kozhokar P, et al. Extracorporeal photopheresis in children with chronic graft-versus-host disease. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2021;14(8):808. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ph14080808>