

Trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas. ¿El límite de la incompatibilidad?

Luz del Carmen Tarín-Arzaga, Oscar González-Llano

El trasplante de células hematopoyéticas es una opción curativa para pacientes con diversas enfermedades hematológicas. Aproximadamente 75% de los pacientes que requieren un trasplante de células hematopoyéticas carece de un hermano HLA idéntico disponible para trasplante. En este grupo de pacientes la siguiente opción es buscar un donador HLA idéntico no relacionado.¹ Para un caucásico, la probabilidad de encontrar un donador HLA idéntico no relacionado es de 50-60% y este porcentaje es menor para otros grupos étnicos; el tiempo desde que inicia la búsqueda de donador hasta que se realiza el trasplante es aproximadamente de cuatro meses.² Los pacientes que no cuentan con un donador HLA idéntico deberán recurrir a un donador alternativo, que puede ser sangre de una o dos unidades de cordón umbilical o un familiar con HLA no idéntico, que tenga dos o más antígenos diferentes e, incluso, con un solo haplotipo idéntico; es decir, un trasplante de células hematopoyéticas haploidéntico.

Los primeros informes de trasplantes haploidénticos se publicaron a finales del decenio de 1970, con resultados desalentadores debido, principalmente, a falla primaria de

injerto (19-29%), enfermedad injerto contra huésped (70-80%) y alta mortalidad no asociada con recaída.³⁻⁵ Después de conocer estos resultados, los siguientes estudios clínicos de trasplantes haploidénticos se enfocaron a buscar métodos para manipular el injerto y disminuir la cantidad de células T trasplantadas, aumentar la inmunosupresión y modificar los esquemas de acondicionamiento.

Los intentos iniciales por manipular y reducir la cantidad de células T en el injerto lograron disminuir la incidencia de enfermedad injerto contra huésped pero aumentaron el número de fallas de injerto, con lo que se demostró que una disminución excesiva de células T perjudicaba los resultados del trasplante y producía falla primaria del injerto hasta en 50% de los casos.⁶ En Italia, Aversa y sus colaboradores utilizaron la selección positiva de células CD34+ con lo que lograron disminuir el número de fallas primarias de injerto al administrar dosis mayores de 10×10^6 células CD34/kg de peso (mega dosis) con la intención de superar la barrera de la incompatibilidad en el HLA. Con este método disminuyó también la incidencia de enfermedad injerto contra huésped porque al hacer la selección positiva de células CD34+ lograban disminuir la cantidad de células T hasta en 3 logaritmos. A pesar del avance logrado por este grupo, la mortalidad relacionada con el trasplante seguía siendo alta (40%) debido al esquema mieloablativo y a la aparición de infecciones oportunistas secundarias al retraso en la recuperación inmunológica y a la disminución de células NK en el injerto.⁷

Posteriormente, en Alemania, Bethge y su grupo utilizaron como estrategia un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida y disminución selectiva de células CD3 y CD19 a través de la manipulación del injerto con perlas inmunomagnéticas. Con este procedimiento disminuyó la mortalidad relacionada con el

Servicio de Hematología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José E. González. Universidad Autónoma de Nuevo León.

Correspondencia: Dra. Luz del Carmen Tarín Arzaga. Hospital Universitario Dr. José E. González, servicio de Hematología. Av. Madero y Gonzalitos sin número, colonia Mitras Centro, Monterrey, NL. Correo electrónico: tarinarzaga@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como: Tarín-Arzaga LC, González-Llano O. Trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas. ¿El límite de la incompatibilidad? Rev Hematol Mex 2012;13(1):1-3.

www.nietoeditores.com.mx

trasplante a 20%, y demostraron que no era indispensable una dosis muy elevada de células CD34+ ni un esquema mieloablativo para lograr el injerto. La enfermedad injerto contra huésped sucedió en 48% de los pacientes y la supervivencia global fue 35% a un año, esto como consecuencia de un considerable número de recaídas atribuidas a la intensidad del esquema y al retraso en la recuperación inmunológica.⁸

Puesto que el retraso en la recuperación inmunológica fue el común denominador de los trasplantes haploideénticos con manipulación del injerto, otros grupos optaron por regresar a los injertos no manipulados. En el Hospital de la Universidad Johns Hopkins, O'Donnell y su grupo utilizaron dosis altas de ciclofosfamida para eliminar los linfocitos T alorreactivos responsables de la falla del injerto y de la enfermedad injerto contra huésped. La ciclofosfamida se administró en el periodo inmediato posterior al trasplante, cuando los linfocitos del donador y del receptor se reconocen como extraños y generan alorreactividad bidireccional. Inicialmente utilizaron esquemas no-mieloablativos y doble agente inmunosupresor; esos esquemas fueron cambiando según el riesgo de la enfermedad de los pacientes. Con este esquema se redujo la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped (5-25%) y la falla de injerto, resultados que fueron reproducidos en un estudio multicéntrico en Estados Unidos.⁹⁻¹¹

En China, Huang y sus colaboradores utilizaron un esquema mieloablativo, con una combinación de células hematopoyéticas de médula ósea y sangre periférica, previa estimulación con FEC-G, sin manipulación del injerto y con inmunosupresión intensa. Con este esquema, la mortalidad relacionada con el trasplante fue 13%, enfermedad injerto contra huésped 48% y recaída a tres años de 20%, obtuvo uno de los mejores resultados en supervivencia libre de enfermedad.¹² También se ha indicado alemtuzumab, anticuerpo monoclonal anti-CD52, para disminuir *in vivo* las células T y la enfermedad injerto contra huésped, pero asociado con más recaídas relacionadas con la dosis de alemtuzumab.¹³

En la última década, los resultados de los trasplantes haploideénticos han mejorado de forma significativa. La investigación básica y clínica continúa avanzando en trasplantes haploideénticos al determinar la importancia y la forma de manipular las células NK, los linfocitos Treg, la tolerancia feto-materna, los antígenos maternos

no heredados, el ligando KIR, todos ellos decisivos en el reconocimiento del antígeno y la alo-reactividad adquirida durante el proceso de este tipo trasplantes.

En el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León se realizó el primer trasplante haploideéntico en enero de 2009 a un niño con leucemia linfoblástica aguda de riesgo alto que a la fecha continúa en remisión. Hasta el momento se han realizado 24 trasplantes haploideénticos en niños y adultos.

Las ventajas de optar por un trasplante de células hematopoyéticas haploideéntico incluyen la posibilidad de escoger entre varios candidatos, evitar pérdida de tiempo en búsquedas, disponibilidad posterior al trasplante en caso de falla del injerto o, posteriormente, si es necesario terapia celular. Prácticamente todos los pacientes tienen un donador haploideéntico que puede ser madre, padre, hijo, hermano o medio hermano.

El lugar del trasplante haploideéntico dentro de los lineamientos internacionales para el tratamiento de las enfermedades hematológicas no está claro. Sabemos que el mejor donador para un paciente que requiere un trasplante de células hematopoyéticas es un hermano HLA idéntico; sin embargo, con los esquemas actuales de trasplantes haploideénticos los resultados indican que a mayor disparidad de antígenos HLA mayor supervivencia libre de enfermedad,¹⁴ por lo que es probable que además de ser una opción para pacientes que no cuentan con donador HLA idéntico, lo sea para el grupo de pacientes con enfermedades resistentes. El hecho de que un porcentaje de pacientes permanezca en remisión y en buen estado de salud años después de un trasplante haploideéntico fomenta el entusiasmo de continuar el esfuerzo para mejorar el procedimiento y beneficiar a mayor número de pacientes.

REFERENCIAS

1. Weisdorf DJ, Anasetti C, Antin JH, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: comparative analysis of unrelated versus matched sibling donor transplantation. *Blood* 2002;99:1971-1977.
2. Barker JN, Krepski TP, DeFor TE, et al. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cell: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:257-260.
3. Falk PM, Herzog P, Lubens R, et al. Bone marrow transplantation between a histocompatible parent and child for acute leukemia. *Transplantation* 1978;25:88-90.

4. Dupont B, O'Reilly RJ, Pollack MS and Good RA. Use of HLA genotypically different donors in bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1979;11:219-224.
5. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, et al. Marrow transplantation for related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985;313:765-771.
6. O'Reilly RJ, Kernan NA, Cunningham I, et al. Allogeneic transplants depleted of T cells by soybean lectin agglutination and E rosette depletion. *Bone Marrow Transplant* 1988;3:3-6.
7. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 2005; 23:3447-3454.
8. Bethge W, Faul C, Bornhauser M, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40:13-19.
9. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using postrasplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:377-386.
10. Luznik L, O'Donnell P, Symons H, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using non-myeloablative conditioning and high-dose, postrasplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641-650.)
11. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation: results of parallel phase II trials using HLA-mismatched related bone marrow or unrelated umbilical cord blood grafts. *Blood* 2011;118:282-288.
12. Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:257-267.
13. Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al. Partially matched, non-myeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. *J Clin Oncol* 2007; 25:690-697.
14. Wang Y, Liu D-H, Xu L-P, et al. Superior graft-versus-leukemia effect associated with transplantation of haploidentical compared with HLA-identical sibling donor grafts for high-risk acute leukemia: an historic comparison. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:821-830.