

PRIMER TRASPLANTE HAPLOIDENTICO EN PERÚ EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON LEUCEMIA BILINEAL

First haploidentical trasplantation in Perú for a pediatric patient with bilineal leukemia

Mariela Moreno Larrea¹, Cinthia E. Palacios De la Cruz², Yessenia C. Cruz Merino³

INTRODUCCION

La leucemia bilineal es una entidad muy rara, sobre todo en la población pediátrica, asociada a mal pronóstico, aún sin uniformidad de criterios terapéuticos. Dentro del grupo de leucemias híbridas agudas se encuentran, las leucemias bifenotípicas y las leucemia mixtas o bilineales que se caracterizan por la presencia de una población de blastos con características linfoides y otra con características mieloides^(1, 2). 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, en la expresión de marcadores antigénicos mieloides y linfoides.⁽²⁾

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^(3,4), a diferencia de lo que reportan literaturas extranjeras⁽⁵⁾.

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.

REPORTE:

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 realizaron 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 mieloide 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/m² por 26 días, Vincristina 1.5mg/m²/sem, Daunorubicina 40 mg/m²/sem por 8 semanas, Laspar 5000 UI /día, 1 dosis. Metrotexate 3 gr/m² 1 día, Ciclofosfamida 1000mg/m² 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 mostraron: 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, siendo transferido al servicio de hematología Pediátrica, y recibir quimioterapia

¹ Médico Jefe del Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

² Médico Residente del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

³ Médico Residente del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

e-mail: moreno_mariela@yahoo.com.pe

como LEUCEMIA AGUDA BILINEAL.

Al ingreso se realizó estudio molecular (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 de LMA post quimioterapia; por lo que se decide segunda inducción con altas dosis de Citarabina, logrando remisión completa morfológica por AMO e IFT.

Continuó con esquemas de consolidación: HAE (1era consolidación), HIDAC (2da y 3era consolidación) y BLOQUE I (4ta consolidación) manteniéndose en remisión completa morfológica y por IFT. El paciente recibe terapias intratecales triples cada 15 días según protocolo.

En el contexto de una leucemia de muy alto riesgo y al no contar con donante HLA compatible emparentado, se decidió realizar Trasplante Haploidentico del hermanastro de 18 años de edad, recibiendo como acondicionamiento individualizado: Fludarabina 30mg/m² /d por 5 días y Busulfán 4mg/kg/d por 3 días; la Infusión de Stem Cells; fuente Sangre periférica, (02/11/15): 6.7x10⁶ CD34+/kg. (se criopreservó 11.45 x 10⁶ 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.

Es dado de alta en el día +19 post trasplante en buenas condiciones clínicas. Reingresa en el día + 25, por cuadro febril sin foco, asociado a rash dérmico morbiliforme pruriginoso, encontrándose carga viral positiva para CMV por PCR; recibiendo tratamiento con Ganciclovir endovenoso por 14 días. Luego sale de alta para control ambulatorio.

COMENTARIO

Aunque la gran mayoría de las leucemias agudas puede clasificarse como B, T o mieloide, un pequeño porcentaje tiene características de más de un linaje, de tal manera que la clasificación clásica no es posible (5). Estas características morfológicas e inmunofenotípicas pueden ser divergentes y estar presentes 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 (5).

Las leucemias de linaje ambiguo son un grupo de leucemias raras en los niños y representan menos de 5% de todas las leucemias, las leucemias bilineales son aún más raras, representado menos del 1% (6) y que probablemente surgen de una célula progenitora multipotente con la capacidad de diferenciarse atípicamente en ambos linajes mieloides y linfoides.

Existen criterios de puntuación numérica ideados 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 muy infrecuentes (5,6). La distinción entre leucemia bifenotípica y bilineal no está bien establecida en la literatura (7,8). En la mayoría de los reportes, 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.

En nuestra institución, este tipo de leucemias son manejados con esquemas que resultan de la combinación de ambos protocolos.

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 a 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(6).

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(9,10).

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, el paciente fue tratado inicialmente como LNH; 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 pronósticos favorables. Hasta el momento de la publicación el paciente permanece en remisión completa post trasplante (día +30 post TPH quimerismo: full donante).

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, Oddballs: Acute Leukemias of Mixed Phenotype and Ambiguous Origin. *Hematol Oncol Clin N Am*. 20011; 25: 1235–1253
3. 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, Peru. 2010.
4. 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.
5. Porwit A., Bené MC. Acute leukemias of ambiguous origin. *Am J Clin Pathol*.2015; 144:361-376
6. 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
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-LariM., 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.