

CITOPENIA AUTOINMUNE COMO COMPLICACIÓN INMUNOLÓGICA DE TRASPLANTE ALOGÉNICO NO EMPARENTADO EN NIÑO CON ANEMIA DREPANOCÍTICA, REPORTE DE UN CASO

Dra. Migleth Cisneros¹, Dra. Bella Maldonado²,
Dr. Aníbal Bonilla³, Dr. Andrés González⁴.

Médico Residente Unidad de Trasplante Médula Ósea ION SOLCA Guayaquil 1

Jefe Unidad de Trasplante Médula Ósea ION SOLCA Guayaquil 2

Médico Tratante de Pediatría ION SOLCA Guayaquil 3

Médico Residente ION SOLCA Guayaquil 4

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente masculino de 10 años con diagnóstico de anemia drepanocítica (2009), esplenectomizado con crisis veno-oclusivas recurrentes, sometido a trasplante alogénico de donante no emparentado, con acondicionamiento mieloablativo (utilizando fludarabina junto a busulfán), profilaxis timoglobulina y metotrexate; ingresado a la unidad de trasplante de médula ósea de Solca Guayaquil el día +165 post TPH (trasplante) por estudio de citopenia autoinmune vs EICH crónico. (Enfermedad Injerto contra Huésped).

PALABRAS CLAVE: Anemia drepanocítica, trasplante alogénico de células progenitoras, citopenia autoinmune.

ABSTRAC

This is the case of a 10-year-old male patient with a diagnosis of sickle cell anemia (2009), splenectomized with recurrent veno-occlusive crises. He underwent allogeneic transplantation of an unrelated donor, with myeloablative conditioning (using fludarabine together with busulfan), thymoglobulin prophylaxis and methotrexate. Admitted at the bone marrow transplant unit of Solca Guayaquil +165 post TPH (transplant) to do a study of autoimmune cytopenia vs chronic GVHD. (Graft versus Host Disease).

KEY WORDS: Sickle cell disease, allogeneic stem cell transplantation, Autoimmune cytopenias

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de células falciformes es una condición heredada prevalente en pacientes africanos, caribeños y mediterráneos, quienes producen una hemoglobina anómala (S) que desfavorece la oxigenación adecuada de los tejidos, crisis vaso-oclusivas y reacciones hemolíticas. Además presentan una activación anómala de la vía del complemento llevándolos al aumento en frecuencia de infecciones y enfermedades autoinmunes. (Li-Thiao-Te V, 2017).

Pese a la mejora en el manejo médico, persiste una elevada morbilidad y menor supervivencia. El trasplante de médula ósea supone el reemplazo por una médula ósea sana, de un donante compatible. La experiencia mundial actual es que más del 90% de los pacientes sobreviven con el trasplante de células madre hematopoyéticas. En la actualidad la supervivencia libre de enfermedad esta alrededor del 80% (Angelucci E 1, 2014) y la supervivencia global en 85% (Laura Alonso, 2019).

Los pacientes considerados aptos para realizar su tratamiento con trasplante son aquellos que han presentado crisis vaso oclusivas esplénicas y/o cerebrovasculares precoces en la evolución de la enfermedad. En un estudio realizado por (M.T. Whitehead, 2018) se determinó cambios en la perfusión medular antes y después del trasplante de médula ósea, pudiendo ser la causa de hiperplasia e hiperperfusión como mecanismo compensatorio de la anemia de células falciformes y desarrollo de células inmunes como respuesta al mismo. El alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es actualmente la única opción curativa. Sin embargo, no está exento de morbimortalidad; se ha reportado riesgo de muerte, siendo su primera causa el EICH agudo; fallo de injerto y complicaciones neurológicas con secuelas permanentes. (Marina García Morin, 2017).

Hasta ahora la experiencia con donantes no emparentados es limitada y los resultados son muy inferiores a los obtenidos con hermano idéntico HLA (antígeno de histocompatibilidad) compatible. Un ensayo llamado "SCURT" con donante no emparentado y acondicionamiento de intensidad reducida se detuvo prematuramente por rechazo grave prematuro y rechazo crónico con alta recurrencia 38% (F, 2019). Otro estudio demostró que los donantes no relacionados ayudarían a la curación siempre y cuando se logre una completa tipificación de moléculas HLA clase I y II y de acuerdo con criterios estrictos de compatibilidad con el receptor (es decir, identidad o disparidad alélica única para los loci HLA-A, B, C, DRB1 y DQB1). (Flomenberg, 2004).

En pacientes sometidos a TCMH (trasplante de células hematopoyéticas), puede producirse la sensibilización a los antígenos de glóbulos rojos, posiblemente junto con el desarrollo de anticuerpos anti-HLA. En estas circunstancias, el régimen de acondicionamiento ideal

debería ser capaz de erradicar la médula enferma y ser suficientemente inmunosupresor para permitir un injerto sostenido. Durante muchos años, el régimen preferido incluía busulfán oral (Bu) a 14 mg / kg y ciclofosfamida (Cy) a 120-200 mg / kg. La adición de azatioprina, hidroxiurea y fludarabina al régimen de BuCy contribuyó de manera importante a mejorar los resultados en pacientes de alto riesgo. En la última década, se han introducido nuevos regímenes de acondicionamiento para pacientes con anemia drepanocítica con mejores resultados, como Busulfán intravenoso o treosulfán asociado con tiotepa y fludarabina. En particular, la fludarabina se ha incluido en el régimen de acondicionamiento por varios grupos en la última década con un riesgo de rechazo reducido.

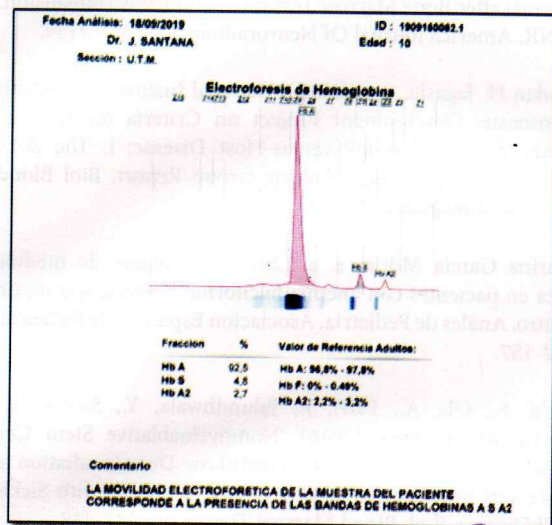
Otra variable a considerar previo al trasplante es decidir entre un régimen de acondicionamiento mielo ablativo vs un no mielo ablativo. El primero llega a mostrar hasta un 98% de supervivencia, pero un 6% de riesgo de EICH crónica antes de los 15 años y riesgo de infertilidad (Bernaudin, y otros, 2018) y el régimen de acondicionamiento no mielo ablativo con 13% de rechazo, 87% de enfermedad injerto contra huésped, sin EICH y sin remisión total de la enfermedad, pero se requiere inmunosupresión más larga para obtener tolerancia (Saraf, y otros, 2016) (Walters, 2017).

Se sabe que aproximadamente el 11% de los pacientes trasplantados desarrollan quimerismo mixto estable a largo plazo después del trasplante de células hematopoyéticas, siendo este porcentaje mayor en pacientes que reciben un trasplante de un pariente HLA idéntico. En pacientes en donde el quimerismo no supera el 20%, pueden alcanzar un estado de injerto funcional caracterizado por un nivel de hemoglobina normal, sin necesidad de transfusión de glóbulos rojos, sin incremento en las reservas de hierro y un grado limitado de hiperplasia eritroide que no tiene relevancia clínica. Por lo tanto, la enfermedad puede controlarse adecuadamente sin la erradicación completa de la hematopoyesis patológica. (Jessica A. Neely, 2019). Otra herramienta para prevenir la falla del injerto podría ser el uso sistemático de la globulina antitrombocítica. (Angelucci E 1, 2014).

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente masculino de 10 años con diagnóstico de Anemia drepanocítica (2009) con esplenectomía y crisis veno-oclusivas recurrentes, tratado en Hospital Verdi Cevallos de Portoviejo (Ecuador). Sometido a trasplante Alogénico donante no emparentado (10/10), sangre periférica en Hospital Universitario Austral (Argentina). ISOGRUPO ORh+. CMV (Receptor+/Donante-) acondicionamiento mieloablativo con Fludaravina junto a Busulfán, profilaxis Timoglobulina+Metotrexate; Ingresado a la unidad de trasplante de médula ósea de Solca Guayaquil el 3/09/2019 para mejorar condiciones por estudio de bicitopenia autoinmune y síndrome febril al día +165 post TPH. No datos de EICH (enfermedad injerto contra huésped) a ningún nivel, al examen físico palidez ++ piel y mucosa

indemne, no adenomegalias, no visceromegalias, ingresa con hemograma: GB 360 uL Neutrófilos 14% VAN 50, HB 7.90g/dL, plaquetas 25000 uL, ferritina 4695ng/ml, IgG total 9.88, LDH 190. Proteína C reactiva 2.79mg/dL, procalcitonina 0.13ng/mL; Posterior a descartar infección viral, completa tratamiento antibiótico de amplio espectro y suspensión de tratamiento inmunosupresor sospechando efecto adverso del mismo, sin respuesta. Ha presentado quimerismo día +20 del 73%, día +60 del 74% y último Quimerismo presentado por el paciente 80%, electroforesis de hemoglobina corresponde a



Presencia de bandas de hemoglobina A F A2. (Grafico #1)

Se suspende tacrolimus y se realiza estudio medular por citometría de flujo evidenciando: médula ósea hiper celular +++, presencia de las 3 series displasia mieloides, megacariocitos disminuido. En la muestra recibida se detecta un 0,43% de células inmaduras (CD34+ y CD117+, CD45+). La población linfocítica B se encuentra disminuida. Línea linfocítica T policlonal representa el 11,9% de la muestra analizada (CD4+/CD8). La serie granulocítica madura (CD34- y CD117-) se encuentra disminuida (37,15%) de la celularidad total, muestra un patrón alterado para CD11b/CD13 con descenso de células en estadios intermedios (mielocito y metamielocito). Se observa población monocítica del (7,6%) del total global evaluado. Existe serie eritroide (39,76%), con características atípicas (mayor tamaño y homogéneo para toda la serie). Determinando así, médula ósea con disminución de la línea linfocítica B, presencia de línea linfocítica T policlonal, descenso en la serie granulocítica en sus estadios intermedios. Se observa población de mastocitos del 0,52% (Valor referencial: 0,02±0,01). Cuantificación de anticuerpos irregulares negativos.

Se concluye citopenia autoinmune como complicación inmunológica del trasplante, por lo que requirió hospitalización, recibió múltiples transfusiones (6U de plaquetoféresis y 2U de glóbulos rojos concentrados). Se utilizó pulsos de metilprednisolona por 3 días y continuó con prednisona 30mg por 14 días con reducción posterior

gradual para inicio de rituximab y ciclosporina. Se completa el tratamiento con Inmunoglobulina 6g IV por 5 días. Siendo dado de alta con hemograma: GB: 5080, Neutrófilos 67%, Hb 9,20, plaquetas 20000, VAN 3403 después de 18 días de ingreso hospitalario.

DISCUSIÓN

Se sabe que después de un trasplante de células hematopoyéticas es común la anemia hemolítica autoinmune refractaria a terapias convencionales como esteroides, inmunoglobulinas, esplenectomía y uso de anticuerpos monoclonales, haciendo que los pacientes dependan mucho de transfusiones sanguíneas. Se especula que pacientes mayores podrían tener incrementado el riesgo de anemias inmunes por involución tímica debido a la edad. (Baker, 2004).

Sin embargo, queda la duda de que la aparición de citopenias autoinmunes en este tipo de pacientes sea una representación de EICH crónico dado que fisiopatológicamente se evidencia una desregulación en las células B, produciendo un posible enmascaramiento entre citopenia inmune y EICH crónico. Los criterios actuales del consenso de NIH (Madan H. Jagasia, 2015) con respecto al EICH crónico para los ensayos clínicos reconocen a las anomalías hematopoyéticas e inmunológicas incluidas la anemia hemolítica autoinmune y la trombopenia inmune como asociación común en EICH crónico, sin embargo, la presencia de solo uno de estos criterios no se lo considera un diagnóstico de EICH crónico.

Nuestros resultados sugieren que puede ser razonable considerar las citopenias autoinmunes como una manifestación hematológica diagnóstica de la EICH crónica. Alternativamente, es posible el tratamiento de la citopenia inmune con esteroides, rituximab y otros inmunosupresores inclusive en población pediátrica que curse con esta clínica. De acuerdo con la literatura previa, encontramos que las citopenias autoinmunes son refractarias al tratamiento de primera línea, con solo el 25% que demuestra la respuesta a la terapia inicial. Además, nuestro caso demostró una mala respuesta general al rituximab. Las terapias dirigidas a las células B, como el rituximab, tratan un aspecto de la patogénesis de la citopenia autoinmune atacando a la presunta población clonal de células B que está mediando la autoinmunidad. Sin embargo, si las células plasmáticas residuales del huésped son responsables de la producción de anticuerpos desregulada, la determinación de CD20 es insuficiente y pueden ser necesarias terapias como bortezomib (Waespe N, 2014) o daratumumab. (Schuetz C, 2015). Es así, como en un estudio realizado se demostró que la terapia con ABATACEPT inhibe la activación de células T contra CD80 CD86 y células presentadoras de antígeno bloqueando la acción requerida contra CD28 inhibiendo así la hemólisis. (Hess J, sep 2018). Sin embargo, cuando se permite que estas poblaciones anormales de células B prosperen en el contexto de la desregulación o insuficiencia de células T, la adición de sirolimus puede ayudar a permitir la supervivencia y expansión preferenciales de las células T reguladoras, restableciendo el control sobre las células auto reactivas y permitiendo el desarrollo de la tolerancia. Es posible que esta terapia sea eficaz tanto en entornos de quimerismo mixto de células T con linfocitos residuales del huésped como en la reconstitución incompleta de células T

con escasez de células T reguladoras. Se necesita un ensayo formal del uso temprano de sirolimus en pacientes con citopenia autoinmune postrasplante.

COMENTARIOS

Una evaluación inmunológica exhaustiva que incluye subconjuntos de linfocitos con recuentos de CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD19 +, células T vírgenes y de memoria, subconjuntos de células T reguladoras, fenotipo de células B, PHA e IgA e IgM totales puede ayudar a aclarar el trastorno inmunitario subyacente y guiar a una decisión basada en el mecanismo para usar la terapia dirigida a células T o B (o ambas). Por último, se cree que es necesario un estudio prospectivo colaborativo de las citopenias autoinmunes para comprender la verdadera incidencia y caracterizar mejor los factores de riesgo y la desregulación inmune que conducen a esta complicación posterior al trasplante. (Jessica A. Neely, 2019).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Angelucci E I, M.-M. S. (2014). Trasplante de células madre hematopoyéticas en talasemia mayor y enfermedad de células falciformes: indicaciones y recomendaciones de manejo de un panel internacional de expertos. *Hematology*, 811-820.

Baker, T. A. (2004). Autoimmune haemolytic anaemia complicating haematopoietic cell transplantation in paediatric patients: high incidence and significant mortality in unrelated donor transplants for non-malignant diseases. *British Journal of Haematology*, 121-127.

Bernaudin, F., Dalle, J., Bories, D., Peffault de Latour, R., Robin, M., Bertrand, Y., y otros. (2018). Long-term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France. *Haematologica*, 203-207.

F, B. (2019). Why, Who, When, and How? Rationale for Considering Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Sickle Cell Disease. *J Clin Med*, 3390-3423.

Flomenberg, B.-L. L.-V. (2004). Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood*, 1923-1930.

Hess J, S. L. (sep 2018). Successful treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia after hematopoietic stem cell transplant with abatacept. *Transfusion* , 2122-2127.

Jessica A. Neely, C. C. (2019). Autoimmune Cytopenias in Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Patients. *Frontiers in Pediatrics*, 171-178.

Laura Alonso, E. a. (2019). Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with thalassemia and sickle cell disease: An experience of the Spanish Working Group for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON). Elsevier, 135-140.

Li-Thiao-Te V, U. F.-M. (2017). Coexistent sickle-cell anemia and autoimmune disease in eight children: pitfalls and challenges. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 12969-12986.

M.T. Whitehead, A. S. (2018). Cerebral Blood Flow and Marrow Diffusion Alterations in Children with Sickle Cell Anemia after Bone Marrow Transplantation and Transfusion. *AJNR, American Journal Of Neuroradiology*, 2132 - 2139.

Madan H. Jagasia, e. a. (2015). 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*, 389-401.

Marina García Morin, e. a. (2017). Trasplante de médula ósea en pacientes con anemia falciforme. Experiencia en un centro. *Anales de Pediatría, Asociación Española de Pediatría*, 142-157.

Saraf, S., Oh, A., Patel, P., Jalundhwala, Y., Sweiss, K., Koshy, M., y otros. (2016). Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation with Alemtuzumab/Low-Dose Irradiation to Cure and Improve the Quality of Life of Adults with Sickle Cell Disease. *Biol. Blood Marrow Transplant*, 441-448.

Schuetz C, H. M. (2015). Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2250-2253.

Waespe N, Z. U. (2014). Treatment-refractory multilineage autoimmune cytopenia after unrelated cord blood transplantation: remission after combined bortezomib and vincristine treatment. *Pediatr Blood Cancer* , 2112-2114.

Walters, C. D. (2017). The case for HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation in children with symptomatic sickle cell anemia. *Blood Advances*, 563-567.

Correspondencia:

Dra. Migleth Cisneros López
Email: m_cisneros_l@hotmail.com