



Aplasia medular en Hospital Luis Calvo Mackenna

Dra. Carolina Abarzúa Cantero

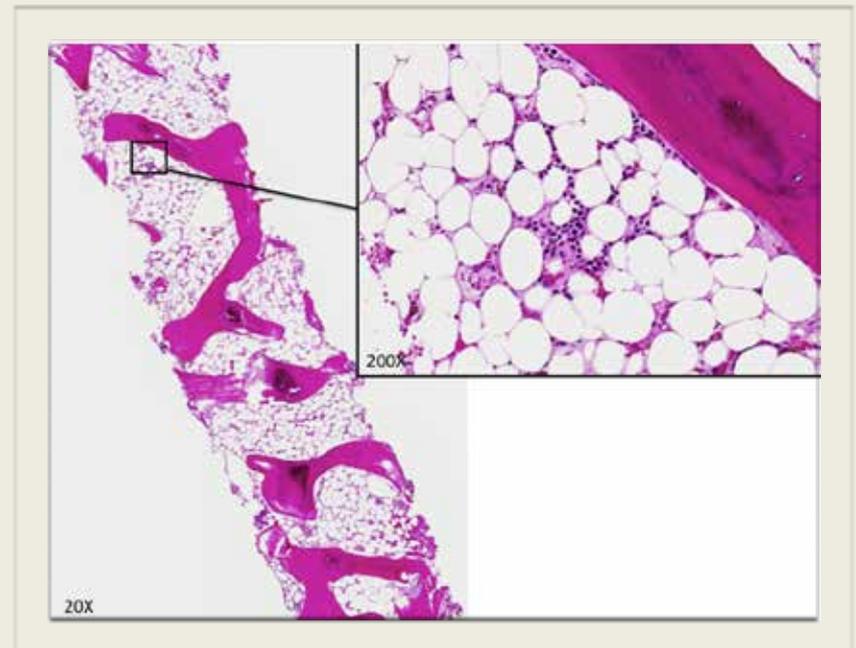
Dr. Hans Hesse Igor

Hematología Oncológica Pediátrica

SOCHIHEM Julio 2015

Definición

- ✿ Falla medular caracterizada por pancitopenia en sangre periférica, debido a abolición o disminución de la producción en MO.
- ✿ Sin Fibrosis ni displasia medular
- ✿ Severidad es dada por recuentos periféricos
- ✿ < 25 % celularidad en médula ósea



Epidemiología

- ✿ Enfermedad poco frecuente en pediatría
- ✿ Incidencia de 2-4 casos por 1.000.000 niños < 15 años en Chile
- ✿ 2 casos en 1.000.000 en USA y Europa.
- ✿ 6 casos en 1.000.000 en Asia
- ✿ Sin diferencia de género
- ✿ Peak en adolescencia y ancianos
- ✿ Sobrevida actual > 90%

Table 1
Etiology associated with acquired AA

Infectious		Hepatitis-associated, typically seronegative Epstein-Barr virus Cytomegalovirus Parvovirus Mycobacterial infections Human immunodeficiency virus Human herpesvirus 6 Varicella zoster virus Measles Adenovirus And others
Nutritional		Copper deficiency Vitamin B ₁₂ Folic acid
Drugs	Toxic	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs Antibiotics Anticonvulsants Sulfonamides Gold salts
	Idiosyncratic	Many additional agents rarely associated with aplastic anemia Chloramphenicol
Chemicals		Benzene Insecticides Pesticides Solvents
Radiation		
Other associations		Pregnancy Inflammatory and autoimmune (eg, systemic lupus erythematosus) Graft-versus-host disease
Idiopathic		Of unknown etiology, this term is increasingly replaced by "immune-mediated AA"

Hepatitis y AMS

- ✿ Variante
- ✿ Hepatitis precede a aplasia
- ✿ Aguda y severa, incluso fulminante
- ✿ 28% adultos jóvenes post-transplante hepático
- ✿ Mecanismo inmune (citoquinas e IFN)
- ✿ Supervivencia con TPH ► 82%
- ✿ Respuesta a inmunosupresores ► 70%.

Presentación Clínica

- ✿ Petequias y trombopenia manifestación temprana
- ✿ Epistaxis y/o metrorragias en niñas postmenárquicas
- ✿ Anemia, palidez, fatiga o intolerancia al ejercicio.
- ✿ Neutropenia, infecciones y fiebre
- ✿ En general sin hepatoesplenomegalia ni adenopatías

Diagnóstico

- ✿ Historia Clínica:
Anamnesis y búsqueda de antecedentes familiares hematológicos, exposición a tóxicos, infecciones o fármacos.
- ✿ Examen Físico:
orientado a anomalías y malformaciones físicas.



CRITERIOS DE GRAVEDAD

- **Aplasia medular grave**
 - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 por mm^3
 - Plaquetas < 20.000 por mm^3
 - Reticulocitos corregidos $< 1 \%$
 - Soporte transfusional repetido
- 2 criterios anteriores de sangre periférica más el siguiente:
 - - Menos del 25% de celularidad medular normal en biopsia de médula ósea
- **Aplasia medular muy grave**
- RAN < 200 por mm^3
- Resto igual

Exámenes Hematológicos Obligatorios

- ✿ Hemograma completo con recuento de reticulocitos
- ✿ Mielograma
- ✿ Biopsia medular
- ✿ Cariotipo en MO
- ✿ Fragilidad cromosómica espontánea e inducida con diepoxibutano en sangre periférica.
- ✿ Hb fetal

Exámenes Hematológicos Obligatorios

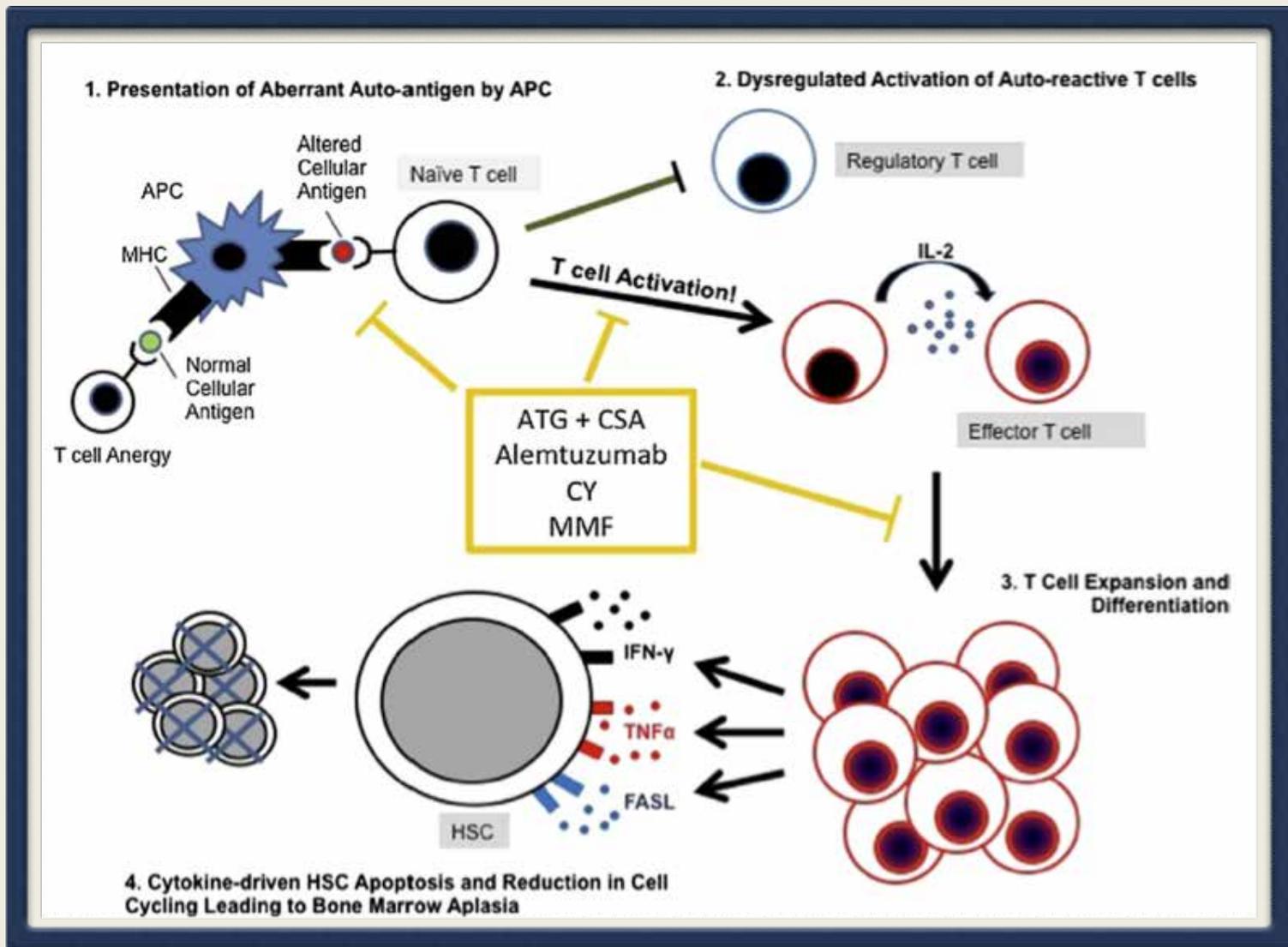
- ✿ Coombs directo
- ✿ Cinética del hierro
- ✿ Estudio de coagulación
- ✿ Estudio de HPN por citometría de flujo y/o test de HAM
- ✿ Igs y subpoblaciones linfocitarias

Exámenes opcionales

- ✿ Vitamina B12, Ac fólico sérico y eritrocitario
- ✿ Epo sérica
- ✿ Bioquímica general
- ✿ Rx (alteraciones esqueléticas)
- ✿ Serología Vírica

Estudios de Compatibilidad

- ✿ HLA B y DR en paciente, padres y hermanos
- ✿ Estudio de compatibilidad de alta resolución
- ✿ Estudio precoz en AMS y muy severa



Tratamiento

Helge D Pediatr Clin N Am 60 (2013)
Young NS. Blood 2006;108
Shin SH Int J Hematol 2013

Tratamiento

- ✿ Se recomienda iniciar tratamiento 2-3 semanas del diagnóstico para:
 - ✿ Observar posible resolución espontánea.
 - ✿ Descartar leucemia de inicio aplásico
 - ✿ Estudio de compatibilidad a hermanos y familiares
- ✿ Intervenciones tempranas:
 - ✿ Iniciar tratamiento IS antes de 4 semanas
 - ✿ TPH antes de 12 sem mejora pronóstico

Tratamiento 1º Línea

- ✦ TPH Donante Familiar Idéntico (mejor opción)

SLE: 70-90 %

Mayor riesgo de EICH

Mejor fuente MO



¿Porqué trasplantar?

- ✿ Riesgo de recaída : de 10 a 33% actualmente
- ✿ Dependencia a la Ciclosporina : 15-25%
- ✿ Alteración Clonal:
 - ✿ Hemoglobinuria paroxística Nocturna:10-20%
 - ✿ Mielodisplasia
 - ✿ Leucemización
- ✿ Enfermedad Autoinmune:10%
- ✿ Tumor Sólido:11%

Tratamiento Alternativo

- ✿ *Inmunosupresión:*
- ✿ *ATG*
- ✿ *CSA*
- ✿ *Corticoides*



ATG conejo / ATG caballo

- ✿ 1980 ATG de caballo
- ✿ 1999 ATG de conejo (rechazo agudo de transplante renal)
- ✿ ATG de caballo y conejo similar depleción de linfocitos T citotóxicos CD8+, pero ATG conejo tiene mayor depleción de linfocitos T CD4+.
- ✿ Linfocitos T CD4+ tienen efecto positivo sobre hematopoyesis.

ORIGINAL ARTICLE

Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia

Phillip Scheinberg, M.D., Olga Nunez, R.N., B.S.N., Barbara Weinstein, R.N.,
Priscila Scheinberg, M.S., Angélique Biancotto, Ph.D., Colin O. Wu, Ph.D.,
and Neal S. Young, M.D.

- ✿ Estudio randomizado compara 2 formulaciones de ATG con regimenes convencionales.
- ✿ Diciembre 2005 a julio 2010
- ✿ Se enrolaron 60 pacientes en cada grupo

Resultados

	ATG Caballo	ATG conejo
Respuesta Hematológica p<0.001	68%	37%
Sobrevida 3 años P<0.04	96%	76%

ATG de caballo fue superior a ATG de conejo como 1º línea en AAS

Segundo Curso ATG (90 días)

- ✿ ATG conejo
- ✿ Respuesta entre 22-77%
- ✿ Tercer curso inefectivo.

Estudio NIH

- 22 pacientes
- 2º curso a los 205 días
- 30% respuesta día 100
- 70% sobrevida
- Evolución clonal 18%

Estudio italiano

- 30 pacientes
- Intervalo 151 días
- Independencia de transfusiones 77%.
- Respuesta completa 30%
- Sobrevida 93%
- Media de seguimiento 914 días
- G-CSF desde día +1 a +90

PROTOCOLO DE ANEMIA APLÁSTICA

Rama de Hemato-Oncología, Sociedad
Chilena de Pediatría

Sociedad Chilena de Hematología

2011

TRATAMIENTO

INMUNOSUPRESOR: TRIASOCIADO

- Timoglobulina, Ciclosporina y Metilprednisolona
- **Timoglobulina (inmunoglobulina antitimocito de conejo)** frascos de 25 mg 1,5 frascos por cada 10 kg de peso por día por 5 días.
- Recuento de plaquetas de $> 50.000/\text{mm}^3$, pues induce trombocitopenia.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

- **Ciclosporina (CSA)**
- 10 mg/kg/día, oral, en 2 dosis, desde 6º día. Medir niveles plasmáticos (basales) 2 veces por semana, mientras se estabilizan los niveles, luego semanal y finalmente mensual. (VN: 120 - 275 ng/ml con técnica de fluoresceína y entre 200 - 400 con RIA).
- **Metilprednisolona**
- 5 mg/kg/día por 5 días, ev, distribuido en 1 mg/kg/día a pasar previo al inicio de la infusión de la Timoglobulina cada día, y 4 mg/kg/día, dividido en 2 dosis, cada 12 horas. Luego 1 mg/kg/día, ev u oral, hasta el día 28, disminución progresiva desde el día 18 al 28.
- Se puede dar prednisona oral como equivalencia.

FACTOR ESTIMULANTE G-CSF

- 10 mcg/kg/día, sc, dividido en dos dosis, desde 6^o día hasta obtener un RAN > de 1000 en 3 días consecutivos, pasando luego a 3 dosis por semana. Se suspende con RAN > de 1500 y reiniciar con RAN < de 500. Evaluar el día 21 y suspender si no se ha demostrado eficacia.

OTRAS PRECAUCIONES

- **Profilaxis antibiótica y cuidado bucal**
- Mientras se administra la timoglobulina:
 - Enjuague bucal con clorhexidina 4 veces al día
 - Fluconazol oral 5 mg/kg, 1 vez al día
 - Ciprofloxacino oral: 20 a 30 mg/kg día en 2 dosis
 - Neomicina dosis standard 24 - 48 hrs antes de la timoglobulina
- **Clorprimetón**
0,2 mg/kg/dosis (máximo 10 mg), ev, previo al inicio Timoglobulina
- **Alimentación**
Régimen todo cocido y sin sal.

EXÁMENES DURANTE TRATAMIENTO

- Hemograma con reticulocitos en forma semanal
- Mielograma y biopsia de médula ósea anual
Niveles de ciclosporina semanal hasta estabilizarlos
- Determinación de magnesio y glicemia
- Creatinina días 4 y 8, luego semanal por 2 semanas, posteriormente cada 3 semanas
Transaminasas, bilirrubina y fosfatasas alcalinas cada 3 semanas

CRITERIOS DE RESPUESTA

- **Respuesta completa**

- Hemoglobina > de 10 gr/dl
- Reticulocitos corregidos > de 1%
- RAN > de 1500 por mm³
- Plaquetas > de 100.000 por mm³

- **Respuesta parcial**

- Hemoglobina > de 8 gr/dl
- RAN > de 500 por mm³
- Plaquetas > de 20.000 por mm³
- Sin requerimiento transfusional

- **Sin respuesta**

- Ninguno de los criterios anteriores

- **VALORACIÓN DE RESPUESTA A LOS 90 DÍAS**

RESPUESTA COMPLETA

- Ciclosporina con iguales niveles terapéuticos al menos por 2 años e iniciar descenso progresivo en forma muy lenta (en 10% de la dosis total en forma mensual).
- Si se suspende dentro de los primeros meses, se ha visto que los pacientes pueden recaer y a veces no se obtiene respuesta al reiniciar la ciclosporina.

RESPUESTA PARCIAL

- Mantener dosis de ciclosporina hasta lograr respuesta total
- Completar al menos 2 años, y efectuar descenso según esquema de respuesta completa.

SIN RESPUESTA

- Evaluar segunda cura con timoglobulina repitiendo esquema terapéutico inicial: timoglobulina asociado a metilprednisolona, G-CSF,
- Mantener la dosis en rango terapéutico de ciclosporina (se recomienda usar **linfoglobulina de caballo en la segunda cura**, debe ser con observación estricta de anafilaxia).

VALORACIÓN DÍA 180

Respuesta completa

- Mantener CSA con iguales niveles al menos por 2 años e iniciar descenso progresivo en forma muy lenta (disminuyendo en 10% de la dosis total en forma mensual).

Respuesta parcial

- Mantener CSA.

Sin respuesta

- Seguir con CSA. Evaluar posibilidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

VALORACIÓN DÍA 365

Respuesta completa

- Seguir con CSA hasta completar dos años, si se suspende dentro de los primeros meses, se ha visto que los enfermos recaen y a veces no se obtiene respuesta al reiniciarla.

Respuesta parcial

- Seguir con CSA.

Sin respuesta

- Seguir con CSA. Evaluar posibilidad de TPH.

MEDIDAS DE SOPORTE

- Todas las transfusiones **deben ser filtradas e irradiadas.**
- Transfundir glóbulos rojos con Hb < de 7.0 gr/dl o Hto < de 20%
- Plaquetas con recuento < de 20.000 x mm³
Antibióticos en caso necesario

AMS Refractaria

- ✿ Citopenia persistente 6 meses despues de segundo curso de IS (ATG + CSA)
- ✿ Factores predictores de mala respuesta en AA:
 - ✿ Mayor edad
 - ✿ Bajo recuento absoluto de reticulocitos
 - ✿ Bajo recuento de linfocitos
 - ✿ Enfermedad severa

TPH no compatible, Alentuzumab, inmunosupresión de 2ª línea

Realidad Local

- ✿ 1975-2015
- ✿ 48 pacientes
- ✿ 32 hombres
- ✿ 16 mujeres
- ✿ Edad promedio 9 años
- ✿ Se inicia uso de timoglobulina 1988

Aplasia medular adquirida HLCCM

AM adquirida	Masculino	Femenino	Total
Idiopática	21	11	32
Post hepatitis	9	4	13
Post tx hígado	1	0	1
VEB	1	0	1
Insecticidas	0	1	1
Vivos	18/32	5/16	23/48

6 pacientes sometidos a TPH

Aplasia medular leucemizadas

AM leucemizadas	Masculino	Femenino	Total
LLA	4	4	8
LMA	1	1	2
Vivos	3/5	5/5	8/10

Media aparición leucemia 6 meses

Sobrevida

23/48 pacientes.

Datos relativos por distintos esquemas terapéuticos utilizados y soporte.

Era pre Timoglobulina(1975-1988): 4/12
(Oximetolona, Prednisona, Testosterona)

hATG (1988-2004) y 2014 7/10

No todos recibieron tratamiento

2 recuperación sin tratamiento

TMO 3/6 4 en HLCLM

rATG (2004-2014) 1/4

TMO en Chile

Hospital Luis Calvo Mackenna y PINDA

Número de pacientes trasplantados: 18 pacientes

1 paciente con trasplante de hígado pre trasplante de médula ósea

Número de trasplantes: 19 trasplantes

1 paciente con re trasplante por pérdida del injerto

Todos de donante familiar idéntico de médula ósea

Sobrevida (n=18)

Mediana de seguimiento: 107 meses (27 a 178 meses)

Número de pacientes vivos: 15/18 pacientes

Sobrevida estimada según Kaplan Meier: 81%

Causas de muerte:

1 Meningococcemia 4 años post trasplante

1 Falla Multiorgánica por Infección Fúngica Posible, 1 mes post trasplante

1 EICH agudo GIV (paciente con trasplante de hígado previo), 1 mes y medio post trasplante

TMO en Chile

Hospital Luis Calvo Mackenna y PINDA

- **Pérdida de Implante: 3/19 trasplantes (2014)**
 - 1 precoz, 2 meses post trasplante se logra rescatar con retrasplante
 - 1 tardío, 1 año post trasplante se mantiene estable con transfusiones cada 2 meses sin trasplante
 - 1 tardío, 1 año post trasplante se mantiene con quimerismo fluctuante con CSA, pero sin infecciones graves ni requerimiento de transfusiones.
- EICH crónico (n= 16 pacientes expuestos)**
- EICH crónico: 9/16
- EICH crónico Extenso: 8

Resumen Aplasia Medular Adquirida

