

Trasplante de progenitores hematopoyéticos en Anemia de Balckfan Diamond

C. Díaz de Heredia

Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

CIEMAT. Madrid, 29 de septiembre 2016

Anemia de Blackfan-Diamond

- Insuficiencia medular congénita de serie roja
Inicio muy temprano, antes de los 18 meses de vida:
 - 50%: antes de los 3 meses
 - 75%: antes de los 6 meses
 - 90%: antes de los 12 meses

Sin embargo algunos pacientes pueden ser diagnosticados en la edad adulta

- Malformaciones constitucionales: 50%
- Posibilidad de evolución a aplasia medular
- Riesgo de SMD, leucemia, osteosarcomas y adenocarcinoma de colon

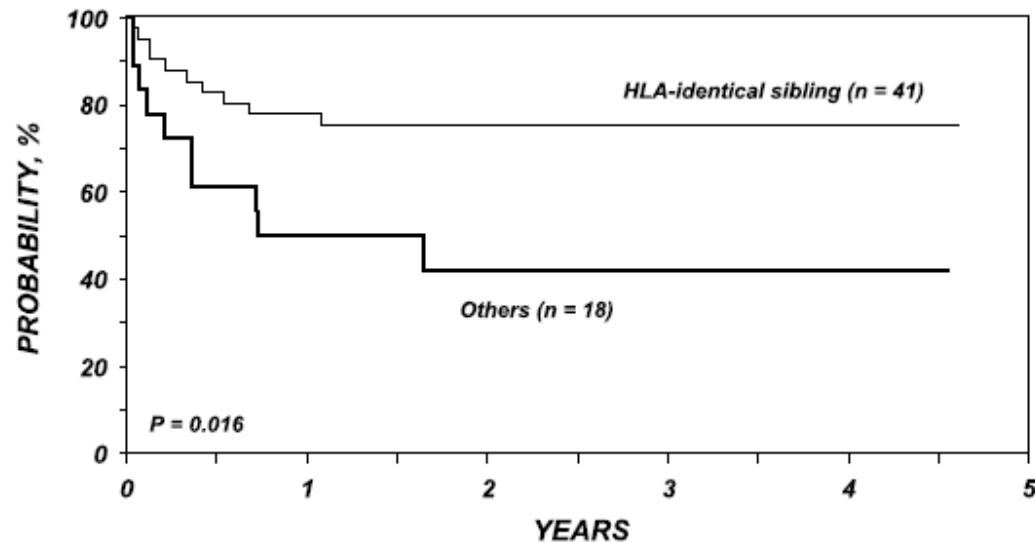
- El TPH es el único tratamiento curativo de la afectación hematológica

Indicaciones del trasplante:

- No respuesta a corticoides tras 2 intentos de tratamiento con dependencia transfusional y dificultades para la quelación del hierro
- Respuesta a corticoides pero dependencia de éstos a dosis $>0.3\text{mg/kg/día}$
- Evolución a aplasia medular
- Evolución a SMD/LAM

Primeros resultados del trasplante CIBMTR n=61 (años 1984-2000)

Outcome	No. Evaluable	Data*
VOD of the liver, n (%)	56	8 (14)
100-d mortality	61	18 (10-29)
Time to ANC $>0.5 \times 10^9/L$, median (range)†	54	17 (10-119)
ANC $>0.5 \times 10^9/L$	59	
28 d		78 (66-86)
100 d		90 (80-95)
Time to platelets $>20 \times 10^9/L$, median (range)	55	23 (9-119)
Platelets $>20 \times 10^9/L$	55	
28 d		51 (38-63)
100 d		75 (63-85)
Acute GVHD at 100 d, grades II to IV‡	58	28 (17-39)
Chronic GVHD§	49	
1 y		19 (9-28)
3 y		26 (15-39)
Survival	61	
1 y		67 (54-77)
3 y		64 (50-74)



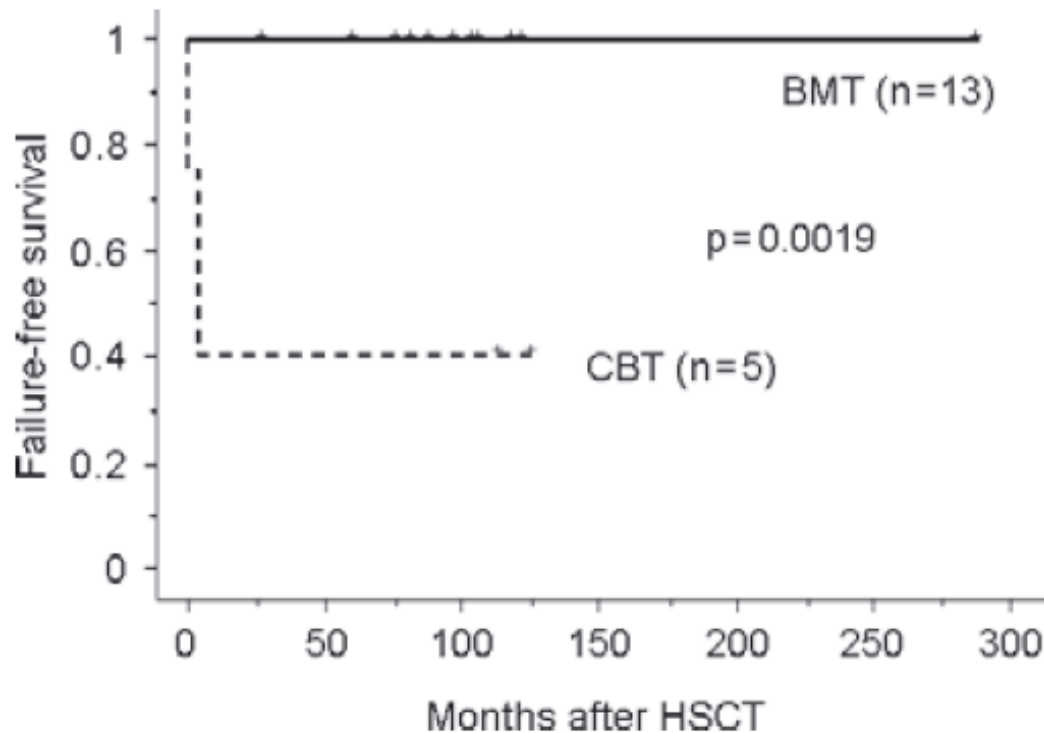
Registro Anemia de Blackfan Diamond

- 55 pacientes (hasta año 2009)
- SV niños transplantados de hermano HLA idéntico a la edad < 9 años 90%, vs 70% a la edad > 9 años
- SV TPH donante alternativo 85% a partir del año 2000 (23% anteriormente)

TPH en Anemia de Blackfan Diamond

Resultados del Registro japonés

19 TPH: 13 mo (6 hermano HLA id, 6 DNE HLA id, 1 DNE mismatched), 5 SCU (2 hermanos HLA id, 3 DNE), 1 sp haploidéntico



Registro Italiano de TPH 1990 - 2012

- 30 pacientes (17 varones, 13 mujeres)
- Características de los pacientes:
 - Mediana de edad al trasplante: 6 a (1,3 – 19,8)
 - Tiempo desde el dx al TPH, mediana: 5,2 a (0,2 – 19,8)
 - 41% tenían malformaciones constitucionales
 - 75% Sobrecarga férrica (ferritina > 1000µg/L)
- Indicación del TPH:
 - Dependencia transfusional: 28
 - Evolución a SMD: 2

Registro Italiano de TPH 1990 - 2012

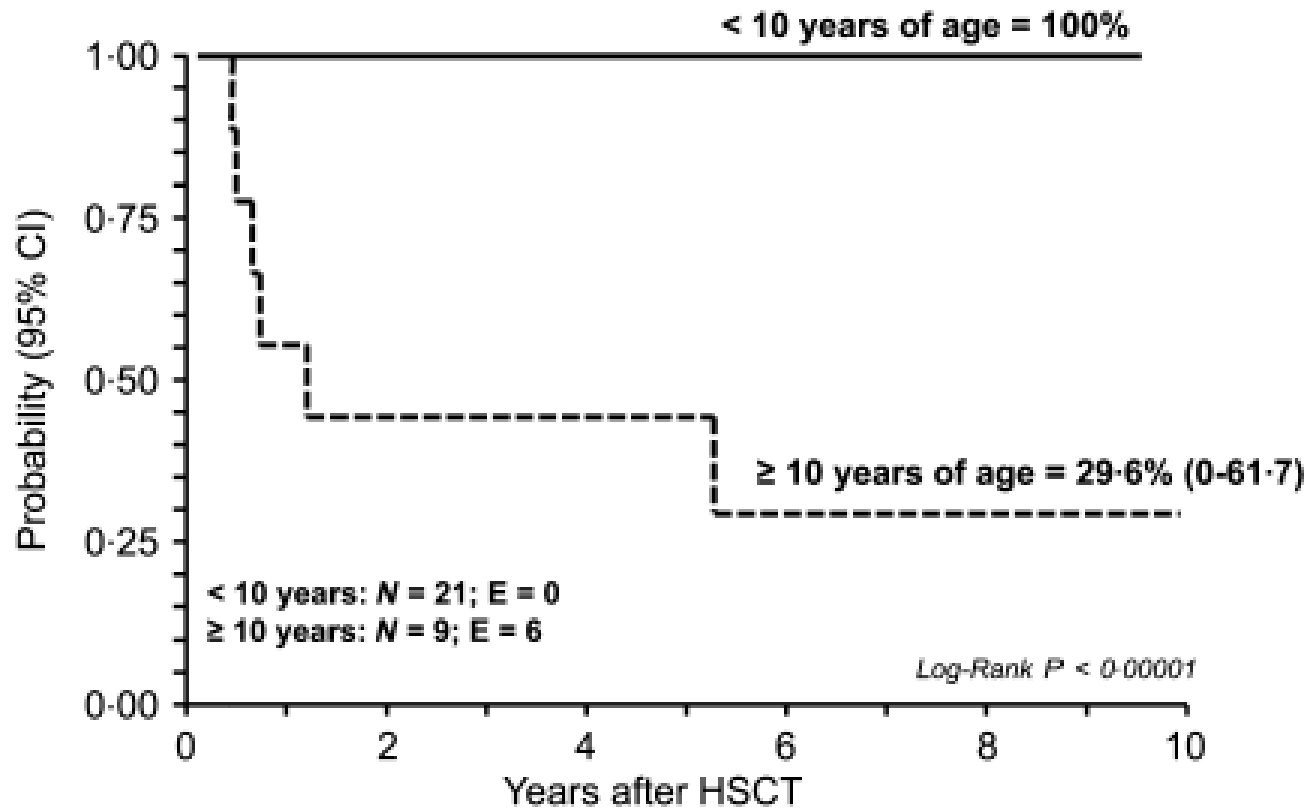
- **Donantes:**
 - 16 Hermanos HLA idénticos
 - 14 donantes no emparentados
- **Fuentes:**
 - En donantes hermanos HLA idénticos:
 - Médula ósea 9
 - Médula ósea + SCU: 5
 - SCU: 2
 - En DNE:
 - Médula ósea: 12
 - SCU: 1
 - SP: 1
- **Acondicionamiento (mieloablativo)**
 - Basado en Busulfan : 20 (BU+FLU+TT, BU+CY+TT, BU+CY)
 - Basado en Treosulfan: 4 (TREO+FLU+TT)
 - BU+CY+MEL : 1 pacientes con SMD
 - Desconocido en 5 pacientes

Registro Italiano de TPH 1990 – 2012

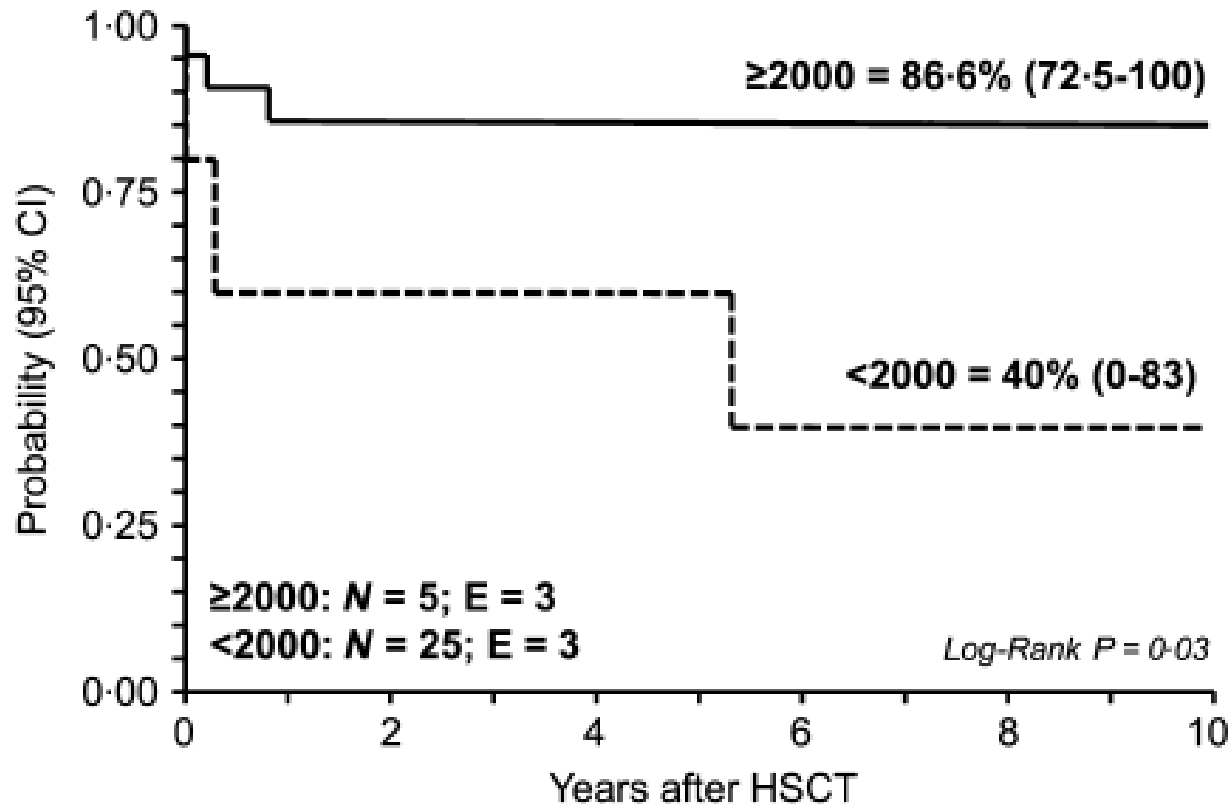
Resultados

- **Injerto: 28/30**
 - 1 paciente falleció por EVOH el día +6 post trasplante antes de injertar
 - 1 fallo injerto, 2º trasplante del mismo donante, quimerismo completo pero persistencia de las necesidades transfusionales
- **EICH (incidencia acumulada):**
 - EICH aguda II-IV: 41%
 - EICH crónica: 21%
- **Supervivencia: a los 5 años 74,4%**
 - Factores pronóstico favorables: edad al trasplante (< 10 a), fecha del trasplante (> año 2000), no presentar EICH crónico extenso
 - Los niveles altos de ferritina pre-trasplante y la EICH aguda II-IV afectaron negativamente la SV pero sin alcanzar significación estadística

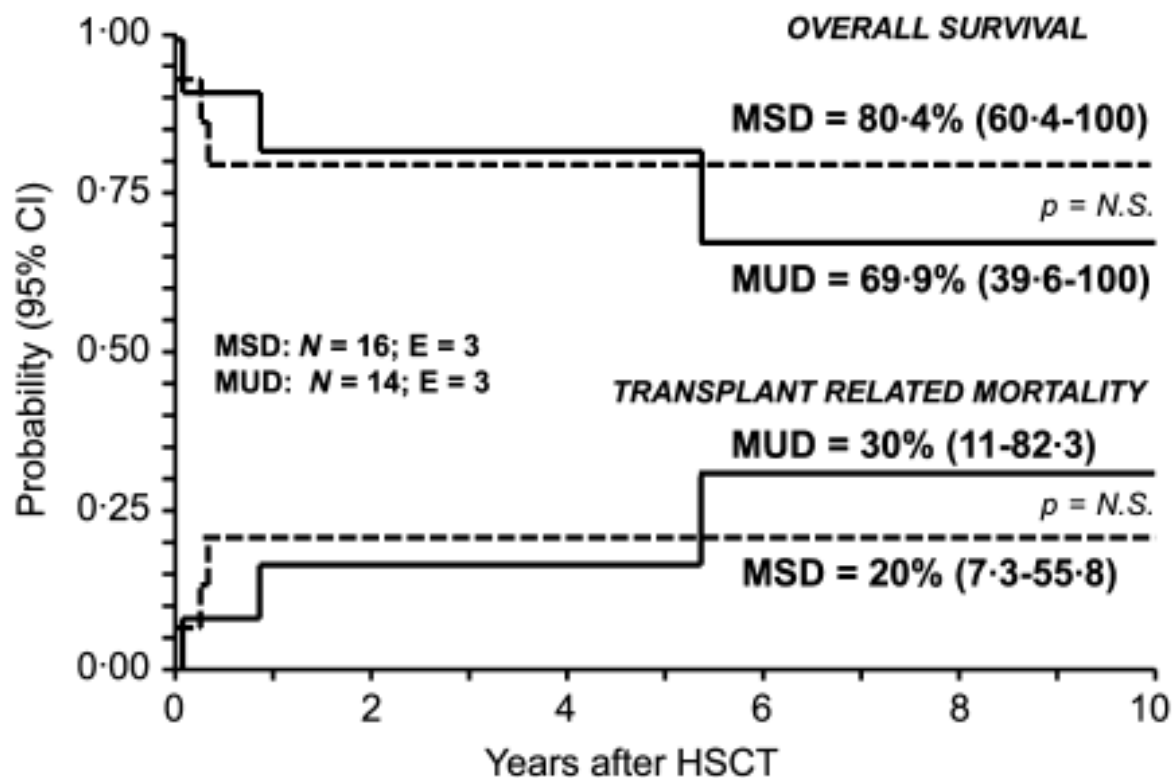
Registro Italiano de TPH 1990 - 2012



Registro Italiano de TPH 1990 - 2012



Registro Italiano de TPH 1990 - 2012



Registro Italiano de TPH 1990 – 2012

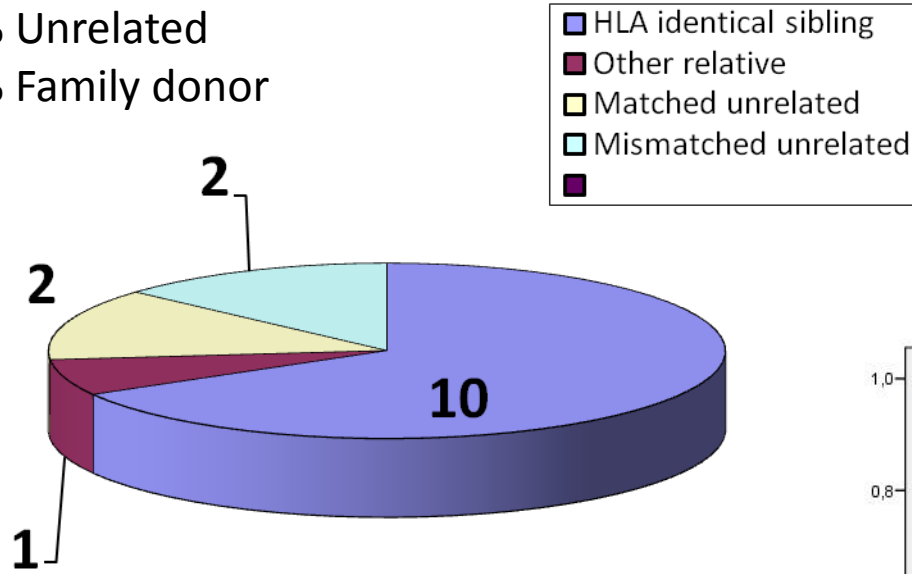
Resultados

- **MRT:** 25,6% a los 5 años
 - Factores pronóstico desfavorables: edad al trasplante (> 10 a), fecha del trasplante (< año 2000), EICH crónico extenso).
 - Los niveles altos de ferritina pre-trasplante y la EICH aguda II-IV afectaron negativamente la SV pero sin alcanzar significación estadística
- **Causas de muerte:** 6 pacientes fallecieron
 - Trasplantes de donante hermano HLA idéntico: 2 por infección, 1 por EVOH
 - Trasplantes de DNE: 2 por EICH crónico, 1 por EICH agudo

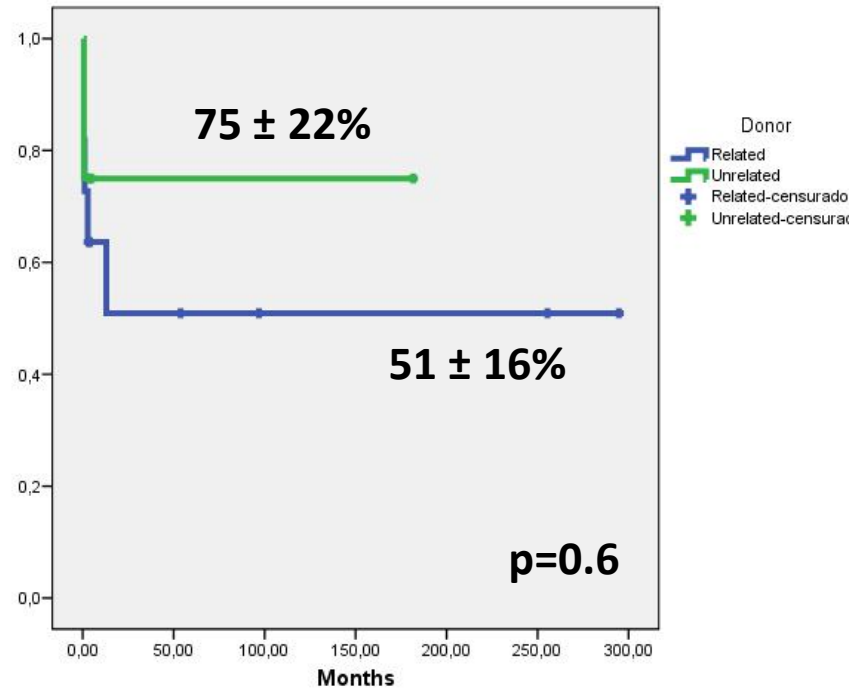
GETMON

Blackfan-Diamond Anemia (n=15)

27% Unrelated
73% Family donor



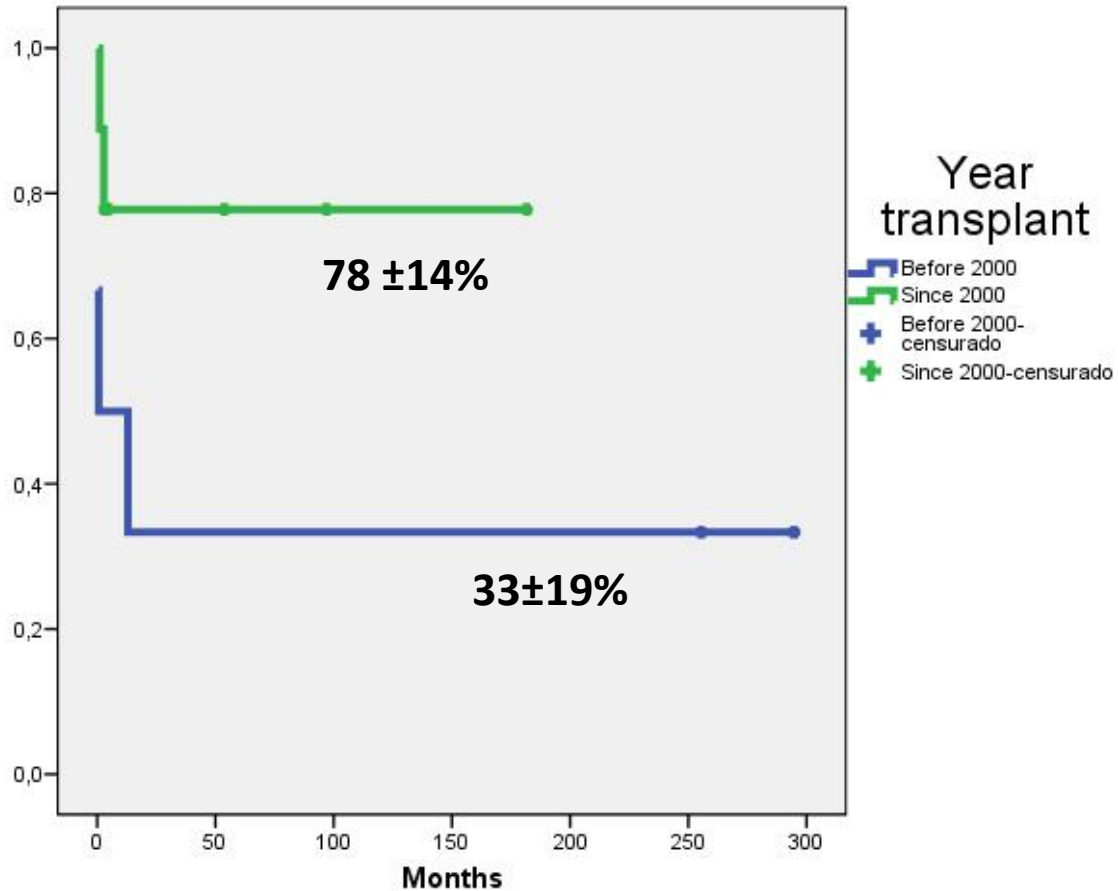
OS according type of donor



GETMON

Blackfan-Diamond Anemia (n=15)

OS according year of transplant



Conclusiones

- Indicaciones
 - enfermedad c3rtico resistente con dependencia transfusional y dificultades para la quelaci3n del hierro
 - enfermedad c3rticodependiente $\geq 0,3$ mg/kg/d3a
 - Evoluci3n a aplasia medular, SMD o LAM
- La edad al trasplante es un factor pron3stico muy importante: el TPH est3 especialmente indicado en ni1os < 10 a1os
- Valoraci3n del paciente previa al trasplante : muy importante valorar y tratar la sobrecarga f3rrica
- Donantes: muy importante en el caso de hermano HLA id3ntico descartar que est3 afecto de la enfermedad (posibilidad de hermano afecto asintom3tico)
- Fuente: mejor la mo para disminuir el riesgo de EICH cr3nica. La SCU de hermano HLA id3ntico tambi3n es una buena fuente
- Acondicionamiento mieloablativo vs intensidad reducida. Hasta ahora los r3gmenes de intensidad reducida se han reservado para pacientes adultos o ni1os con comorbilidades importantes asociadas. Importante fludarabina (injerto). No ICT (riesgo segundas neoplasias)