

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS EN HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA: Estudio comparativo de trasplante vs no trasplante. En nombre del grupo de trabajo de Anemia aplásica severa (SAA WP) del Grupo Europeo de Trasplantes de Médula (EBMT) y de la Sociedad Francesa de Hematología (SFH)

Régis Peffault de Latour ^{1*}, Hubert Schrezenmeier^{2*}, Andrea Bacigalupo, MD³, Didier Blaise, MD⁴, Carmino Antonio De Souza⁵, Stephane Vigouroux, MD⁶, Roelof Willemze⁷, Louis Terriou^{8*}, André Tichelli⁹, Mohamad Mohty¹⁰, Sophie De Guibert^{11*}, Judith C. W. Marsh, PhD MD Prof¹², Jakob Passweg¹³, Mary Jean-Yves^{14*} y Gerard Socie^{15,16}

¹Hematologie Greffe, Hopital Saint-Louis, Paris, France

²Institute of Clinical Transfusion Medicine and Immunogenetics, University of Ulm, Ulm, Germany

³Dept of Hematology Oncology, Ospedale San Martino, Genoa, Italy

⁴Hematology, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

⁵Hematology & Hemotherapy Center, State Univ. of Campinas, Campinas, Brazil

⁶Hematology, CHU Bordeaux, Pessac, France

⁷Dept. of Hematology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

⁸Hôpital Claude Huriez CHRU , Lille, France

⁹Hematology, University Hospital of Basel, Basel, Switzerland

¹⁰Hematology department, CHU de Nantes, Nantes, France

¹¹Hematology Department, CHU Rennes, Rennes, France

¹²Haematological Medicine, King's College Hospital, London, United Kingdom

¹³Departement Medecine Interne, Hopitaux Universitaire de Genève, Geneva, Switzerland

¹⁴Biostatistics, Saint-Louis Hospital, Paris, France

¹⁵Hematology-Transplantation, Saint-Louis Hospital, Paris, France

¹⁶Inserm U728, Paris

Introducción:

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) es el único tratamiento curativo para la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Sin embargo, el riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento generalmente conduce a posponer el trasplante en la HPN hasta la progresión de la enfermedad (especialmente en casos de tromboembolismo mortales (TE) o anemia aplásica

severa (SAA)). Estudios recientes demuestran que eculizumab, un inhibidor del C5, es altamente eficaz en la reducción de hemólisis intravascular con efecto protector sobre el riesgo de TE. Hoy, identificar a los pacientes HPN (pts) que pueden beneficiarse de trasplante representa un reto particularmente difícil. Así, hemos realizado una comparación global de supervivencia entre una serie de pacientes HPN trasplantados y una serie coincidente de no trasplantados HPN antes de la llegada del eculizumab.

Pacientes y métodos:

Este estudio retrospectivo multicéntrico se realizó a través de la SAA WP de la Sociedad Francesa de Hematología y la Sociedad de Trasplante Europea. Entre 1978 y 2008, se han reportado 211 pacientes con HPN que fueron trasplantados en el registro de la EBMT. Los datos relativos a otros 401 no trasplantados de pacientes con HPN provenían de la SFH (Peffault de Latour Blood et al., 2008).

La comparación de los datos de supervivencia entre los dos grupos se realizó desde el momento de la aparición de las complicaciones mortales en los pacientes que experimentaron el mismo tipo de complicación, trombosis o anemia aplásica grave. En los pacientes que experimentaron una de estas complicaciones, se aplicaron dos procedimientos de coincidencias para seleccionar los pacientes no trasplantados comparables a los pacientes trasplantados. En primer lugar, un procedimiento individual de coincidencia fue completado mediante los siguientes criterios de aparición de complicación: gravedad, edad del paciente (por década), año (por década) y la demora entre el diagnóstico de la HPN y la aparición de la complicación (relativamente a 3 o 6 meses). Además, el tiempo de supervivencia desde la complicación para un paciente no trasplantado debía ser más largo que el retraso desde la complicación hasta el trasplante para el paciente trasplantado correspondiente. En un segundo paso, un procedimiento global coincidente se realizó utilizando los mismos factores de pronóstico cualitativos.

Para cada factor relacionado con los datos de supervivencia en una clase, una categoría fue descartada del análisis por ausencia o muy poco número de pacientes en una clase. Después de estas selecciones, los factores relacionados con la supervivencia permitieron definir estratos a través de sus combinaciones. Comparaciones de supervivencia entre clases se realizaron utilizando modelos proporcionales aleatorios estratificados por cada par individual coincidente o bien ajustado en estratos para permitir la prueba de interacción entre la clase y el estrato.

Resultados:

Después de una mediana de seguimiento de 5 años, la tasa de supervivencia fue 68% (3%) en el grupo de pacientes trasplantados (75 receptores de donantes no emparentados). El único factor asociado con la supervivencia fue la indicación para HSCT con peores resultados cuando la indicación era tromboembolismo ($p = 0,03$). En la clase no trasplantados, la tasa de supervivencia a los 5 años fue del

83% (2%) después de una mediana de seguimiento de 7 años. De los 122 pacientes diagnosticados de tromboembolismo en la clase de SFH, 92 fueron elegidos para el análisis de comparación de pares, mientras que de los 47 pacientes que fueron trasplantados por tromboembolismo en la población de EBMT, 42 fueron aceptados. Seguidamente se identificaron 24 pares de pacientes trasplantados y no trasplantados elegibles para la comparación de pares coincidentes. La peor supervivencia se observó en los pacientes trasplantados ($p = 0,007$, HR = 10.0 [95% CI, 1.3-78,1]). En el análisis global de coincidencia, nos resultan 2 estratos de pronóstico diferentes: Estrato A (edad menos de 30 años y demora del diagnóstico de la HPN hasta la trombosis de más de 3 meses o retraso de menos de 3 meses y estrato B (edad mayor o igual a 30 años y demora desde el diagnóstico de la HPN a la trombosis de más de 3 meses). El análisis ajustado del pronóstico por estratos se presenta en la figura 1. De los 141 pacientes que experimentaron anemia aplásica grave en la clase de SFH, 99 fueron seleccionados para el análisis de pares comparados, mientras que de los 119 pacientes que fueron trasplantados por anemia aplásica severa en la población de EBMT, 100 fueron seleccionados. A continuación, se identificaron 30 pares de pacientes trasplantados y no trasplantados seleccionados para la comparación de pares coincidentes. La peor supervivencia se observó en los pacientes trasplantados, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,06$, HR = 4.0 [0,9-18,9]).

Conclusión:

Nuestro análisis indica que el trasplante de células madre hematopoyéticas probablemente no es una opción de buen resultado para el trombolismo mortal en pacientes con HPN. No podemos hacer conclusiones sobre los pacientes de HPN con anemia aplásica grave debido a la imposibilidad de realizar el procedimiento comparativo global. Estos resultados son de especial importancia en la época de eculizumab para ayudar a los médicos en el manejo de los pacientes con HPN, especialmente pacientes con tromboembolismos.

Fuente: Revista HPN, ejemplar No. 3 de 2012, editada por la Asociación de pacientes afectados por la enfermedad Hemoglobinuria Paroxística Nocturna en Barcelona, España.