

LAS MUJERES ADOLESCENTES AUMENTAN EL RIESGO DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED TRASPLANTE ALOGÉNICO DE MÉDULA ÓSEA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

PAOLA FRIEDRICH¹, PILAR GUERRA GARCÍA², CHRISTINE DUNCAN¹, LESLIE LEHMANN¹.
¹Dana-Farber / Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Boston, Massachusetts (EEUU)
²Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid (España)

INTRODUCCIÓN

- ✓ El éxito de un trasplante alogénico de médula ósea depende, en gran parte, de la correcta selección del donante.
- ✓ La disparidad sexual entre donante/receptor, la edad y la paridad del donante son factores de riesgo conocidos en los adultos para desarrollar enfermedad de injerto contra huésped (EICH).
- ✓ Posiblemente la causa sea la aloinmunización contra antígenos menores de histocompatibilidad del cromosoma Y.

OBJETIVO:

- ✓ Dilucidar si la edad y el sexo del donante aumentan el riesgo de EICH en la población pediátrica, tomando como punto de corte el inicio de la adolescencia, y poder entender mejor el mecanismo patogénico.

RESULTADOS

n = 189

TABLA 1. Características de los pacientes y donantes

	M-M n=40	M-H n=48	H-M n=41	H-H n=60	p*
Edad del paciente, mediana (rango)	6.9 (1.1-20.0)	10.6 (0.2-21.1)	11.4 (0.4-34.6)	11.5 (0.9-22.9)	0.06
Edad del donante, mediana (rango)	7.4 (0.5-20.6)	11.9 (0.6-26.8)	10.5 (0.3-37.3)	10.8 (0.5-32.5)	0.05
Paciente >10 años	15 (38%)	26 (54%)	21 (51%)	34 (57%)	0.28
Donante >12 años	7 (18%)	23 (48%)	16 (40%)	26 (43%)	0.02
Categoría diagnóstica					
Oncología bajo riesgo	12 (30%)	19 (40%)	17 (43%)	24 (40%)	0.14
Oncología alto riesgo	12 (30%)	9 (19%)	9 (22%)	23 (39%)	
Hematología	15 (37%)	16 (33%)	14 (35%)	11 (18%)	
Immunología	1 (3%)	4 (8%)	0 (%)	2 (3%)	
Acondicionamiento**					
Cy-TBI	23 (58%)	25 (52%)	22(55%)	37 (62%)	0.77
Bu-Cy-ATG	12 (30%)	15 (31%)	9 (22.5%)	16 (27%)	
Otro	5 (12%)	8 (17%)	9 (22.5%)	7 (11%)	
Año del trasplante					
1996-2003	21 (53%)	26 (54%)	23 (56%)	23 (38%)	0.23
HLA-identico	37 (93%)	48 (100%)	37 (90%)	56 (95%)	0.20
Células procedentes de MO	40 (100%)	45 (92%)	39 (95%)	56 (93%)	0.34
Profilaxis EICH:					
Ciclosporina-Metotrexato	36 (90%)	40 (85%)	36 (90%)	56 (93%)	0.58
CMV (n=177)					
-/-	19 (53%)	16 (37%)	23 (59%)	31 (54%)	0.33
+/+	7 (19%)	14 (32%)	5 (13%)	12 (21%)	
+/-	7 (19%)	5 (11%)	7 (18%)	8 (14%)	
-/+	3 (8%)	9 (20%)	4 (10%)	6 (11%)	
EICH agudo (n=188)	8 (20%)	8 (17%)	10 (24%)	14 (23%)	0.82
EICH crónico (n=178)	5 (13%)	11 (24%)	7 (18%)	5 (9%)	0.20
Supervivencia 100 días (n=188)	39 (98%)	45 (94%)	38 (93%)	55 (92%)	0.70
Supervivencia 1 año (n=188)	36 (90%)	44 (92%)	33 (83%)	47 (78%)	0.19
Supervivencia 5 años (n=128)	22 (73%)	32 (82%)	21 (70%)	16 (55%)	0.11

* H: hombre, M: mujer; Kruskal-Wallis para mediana de edad de pacientes y donantes. Para el resto: Chi-cuadrado.
 **Cy: ciclofosfamida, TBI: irradiación corporal total, Bu: busulfán, ATG: timoglobulina

TABLA 3. Efecto combinado de edad y disparidad sexual

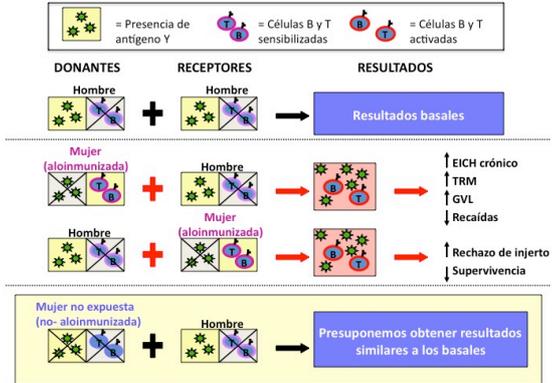
EICH AGUDO*	Mismo sexo		Disparidad sexual	
	p	p	p	p
Donante adolescente (>12 años)	1.2 (0.4, 3.5)	0.79	4.8 (1.3, 17.7)	0.02
Donante niño (<12 años)	Referencia	NA	0.39 (0.1, 1.3)	0.13
EICH AGUDO**				
Donante >12 años	Paciente <10 años	p	Paciente >10 años	p
Donante <12 años	Referencia	0.03	1.5 (0.5, 3.9)	0.47
		NA	3.1 (1.0, 9.3)	0.05
EICH CRÓNICO***				
Donante mujer	Paciente hombre	p	Paciente mujer	p
Donante hombre	Referencia	0.02	0.7 (0.2, 2.7)	0.63
		NA	2.8 (0.8, 10.1)	0.12
EICH CRÓNICO*				
Donante mujer	Donante <12 años	p	Donante >12 años	p
Donante hombre	Referencia	0.56	4.3 (1.2, 16.4)	0.03
		NA	0.32 (0.1, 1.2)	0.10

* Ajustado para la edad del paciente y acondicionamiento; ** Ajustado para acondicionamiento y año del trasplante; *** Ajustado para edad del paciente y donante.

CONCLUSIONES

- ✓ El riesgo de EICH crónico aumenta en trasplantes donde el donante es una mujer > 12 años.
- ✓ No se objetivó aumento de riesgo de EICH agudo o crónico si el donante es una mujer < 12 años.
- ✓ Los datos sugieren que el aumento de riesgo de EICH crónico se debe a aloinmunización previa del donante.

HIPÓTESIS:



TRM: mortalidad relacionada con trasplante; GVL: efecto injerto contra leucemia.

MÉTODO

- ✓ Estudio descriptivo, retrospectivo de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de médula ósea, con donantes hermanos compatibles (n=189), en el Dana Farber Cancer Institute/Boston Children's Hospital, entre 1996 y 2009.

- ✓ Se recogieron los siguientes datos: edad y sexo del donante y receptor, diagnóstico, acondicionamiento, año del trasplante, compatibilidad HLA, profilaxis de EICH, CMV. Además, los casos de EICH agudo y/o crónico. La supervivencia se calculó a los 100 días, 1 y 5 años.

TABLA 2. Análisis univariante para EICH agudo, crónico y supervivencia a los 5 años

	EICH AGUDO		EICH CRÓNICO		SUPERVIVENCIA 5 AÑOS	
	n=188	p*	n=178	p*	n=128	p*
Disparidad sexual						
Sí	18(20%)	0.80	18(64%)	0.06	53(77%)	0.17
No	22(22%)		10(36%)		38(64%)	
Edad paciente						
<10 años	12(13%)	0.006	5(6%)	0.0003	48(75%)	0.44
≥10 años	28(30%)		23(26%)		43(67%)	
Edad donante						
<12 años	17(15%)	0.004	13(12%)	0.09	60(75%)	0.23
≥12 años	23(22%)		15(22%)		31(65%)	
Sexo paciente						
Mujer	18(22%)	0.78	12(16%)	1.0	48(71%)	1.0
Hombre	22(21%)		16(16%)		43(72%)	
Sexo donante						
Mujer	16(18%)	0.40	16(13%)	0.31	37(63%)	0.08
Hombre	24(24%)		12(13%)		54(78%)	
Categoría diagnóstica						
Oncología bajo riesgo	15(21%)	0.28	11(16%)	0.11	31(62%)	0.01
Oncología alto riesgo	15(28%)		3(6%)		22(61%)	
Hematología	10(18%)		13(24%)		33(89%)	
Inmunología	0(0%)		1(14%)		4(100%)	
Año del trasplante						
1996-03	27(29%)	0.01	13(15%)	0.84	23(61%)	0.09
2004-09	13(14%)		15(17%)		68(76%)	
Acondicionamiento						
Cy-TBI	30(28%)	0.01	10(10%)	0.02	46(62%)	0.02
Otro	10(12%)		18(23%)		44(83%)	
Fuente de células						
Médula ósea	37(20%)	0.45	25(15%)	0.15	87(72%)	0.41
Sangre periférica	3(30%)		3(33%)		4(57%)	
Profilaxis EICH						
Cyc/MTX	34(20%)	0.55	23(24%)	0.30	78(69%)	0.34
Otro	5(26%)		4(15%)		11(84%)	
CMV (n=177)						
-/-	19(21%)	0.99	9(11%)	0.20	39(65%)	0.12
+/+ or +/-	15(25%)		13(23%)		35(85%)	
+/-	5(19%)		4(16%)		12(75%)	

* Chi cuadrado para categoría diagnóstica y Cochran-Mantel-Haenszel para CMV; para el resto, test exacto de Fisher.