

TRANSPLANT ALOGEN DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE LA UN CAZ DE BOALĂ HODGKIN STADIUL IV ÎN RECĂDERE DUPĂ TRANSPLANT AUTOLOG

ERZSÉBET BENEDEK LÁZÁR¹, JUDIT BEÁTA KÖPECZI², ENIKŐ KAKUCS³, ALIZ BEÁTA TUNYOGI⁴, ORSOLYA BENEDEK⁵, ISTVÁN BENEDEK⁶

^{1,2,3,4}Clinica de Hematologie și Transplant Medular Tîrgu-Mureș, ^{5,6}Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Cuvinte cheie: boala Hodgkin, transplant alogen, celule stem

Rezumat: Prezentăm cazul unui bolnav tânăr cu boală Hodgkin cu scleroză nodulară stadiul IVB la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice de la un donator familial compatibil. Bolnavul a recăzut la 3 ani după un transplant autolog. La prezentarea în clinica noastră constatăm recăderea bolii, prezența ganglionilor mediastinali, laterocervicali, retroperitoneali, inghinali, bolnavul fiind în stadiul IVB. Am administrat două cure DHAP cu răspuns favorabil cu ameliorarea stării generale cu scăderea în volum a adenopatiilor dar, cu boală reziduală semnificativă. Bolnavul având o soră compatibilă, am considerat că are indicația de transplant alogen de celule stem hematopoietice. Având în vedere boala reziduală, am decis să administrăm înaintea transplantului o cură miniBEAM care să fie urmată de allotransplant. Prezentăm evoluția, complicațiile și rezultatele obținute.

Keywords: Hodgkin disease, allogenic transplant, stem cell

Abstract: We present the case of a young patient with Hodgkin disease who benefited from an allogeneic stem cell transplantation from a compatible sibling. 3 years prior the allogeneic transplant, the patient received an autologous hematopoietic stem cell transplant after which it relapsed. Upon admission in our clinic, he was in stage IVB with high fever, abdominal masses and adenopathies on both sides of the diaphragm. We administered 2 DHAP salvage courses with relatively good response, with the disappearance of the B symptoms and the decreasing of the volume of the adenopathies. Having in view the significant residual disease we decided to administer a miniBEAM protocol before the allogeneic transplantation. We present the evolution of the case, the complications and the results obtained.

INTRODUCERE

Scopul prezentării unui caz de boală Hodgkin std. IV. B, tip histologic scleroză nodulară, cu debut în copilărie, cu multiple recăderi, ultima după un transplant autolog este de a demonstra posibilitatea de tratament prin transplant alogen și în cazuri în care fără această metodă de tratament ar fi imposibil de salvat prin metode convenționale.

De asemenea, intenționăm să prezentăm o nouă metodă de tratament utilizată pentru boala reziduală, constând în administrarea înainte de efectuarea transplantului alogen a unei cure, conform schemei miniBEAM. După redresarea valorilor hemogramei post tratament miniBEAM se recurge imediat la tratamentul de condiționare, urmat de transplantul alogen. Prin această metodă complexă de tratament putem obține vindecare la pacienți cu limfoame deosebit de grave.(1,2)

Metodele de tratament utilizate și prezentate sunt transplantul autolog și transplantul alogen de la un donator înrudit HLA compatibil.(3)

În cazul limfoamelor Hodgkin și non-Hodgkin, transplantul autolog este o metodă frecvent utilizată la cazuri cu recăderi multiple chimiosensibile.(4) În cazul în care apare recădere după un transplant autolog, se recurge la chimioterapii tip salvare, urmate de transplant alogen familial sau neînruudit HLA compatibil.

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unui bolnav de sex masculin în vârstă de 24 de ani, cu debut al bolii în copilărie, la vârsta de 14 ani.

Bolnavul, inițial a beneficiat de șase cure tip BEACOPP ultima cură fiind administrată în 2006. Din acest an a fost pierdut din evidență datorită neprezentării la control. Prima recădere apare în 2008, manifestată prin prezența adenopatiilor pulmonare, retroperitoneale, inghinale bilaterale cu fenomene de compresie manifestate prin edem de tip limfatic al membrului inferior drept. Au fost reluate curele citostatice cu răspuns parțial la tratament și apariția unei tromboze la nivelul venei jugulare drepte.

În anul 2010, bolnavul a fost îndrumat în serviciul nostru pentru mobilizare și recoltare de celule stem în vederea efectuării transplantului autolog de celule stem. Transplantul autolog este o metodă de tratament utilizată frecvent în cazul limfoamelor Hodgkin și non-Hodgkin chemosensibile cu recădere post-chimioterapie convențională sau chimioterapie de "salvare". Mobilizarea s-a efectuat prin administrarea de chimioterapie conform protocolului DHAP urmată de administrarea de factori de creștere granulocitari (G-CSF). S-a obținut un număr de 9.5×10^6 celule CD34+/kgcorp. Condiționarea a fost standard conform protocolului BEAM (BCNU 300 mg/m²ziua 6, Etoposid 400-800 mg/m² zilele 5, 4, 3, 2, Ara-C 800-1600 mg/m² zilele 5, 4, 3, 2, Melphalan 140 mg/m² ziua 1). În perioada de aplazie a apărut o infecție urinară cu Pseudomonas aeruginosa și o bronhopneumonie cu E. Coli cu răspuns la tratamentul antibiotic administrat. Evoluția a fost favorabilă, grefarea apărând în ziua +14 posttransplant pentru granulocite și ziua +21 pentru trombocite. Bolnavul a fost în remisie până în luna aprilie 2012 când apare a doua recădere

¹Autor corespondent: Köpeczi Judit Beáta, Str. Revoluției, Nr. 35, Tîrgu-Mureș, România, E-mail: kopeczib@yahoo.com, Tel: +40265 218739
Articol intrat în redacție în 04.11.2012 și acceptat spre publicare în 19.12.2012
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2013;2(1):61-62

ASPECTE CLINICE

manifestată prin reapariția simptomelor tip B (febră, prurit, transpirații, scădere în greutate), dispnee, adenopatii generalizate, limfedeem al membrului inferior drept. La examinarea CT se constată prezența adenopatiilor mediastinale, noduli parenchimatoși în segmentul superior stâng mase de adenopatii la nivel abdominal și retroperitoneal cu dimensiuni până la 12 cm.

Figura nr. 1. Aspectul CT la a doua recădere post-transplant autolog



Au fost reluate curele de tip "salvare" conform protocolului DHAP cu răspuns favorabil cu scădere în dimensiune a adenopatiilor. Având în vedere evoluția cazului, prezența recăderilor, inclusiv recăderea după autotransplant s-a decis asupra necesității efectuării unui transplant alogen, bolnavul având o soră HLA compatibilă.

Din cauza prezenței bolii reziduale considerabile s-a decurs la o nouă metodă de tratament introdusă recent în tratamentul pre-transplant în scop de "debulking". Acesta este tratamentul citostatic conform protocolului miniBEAM care constă din următoarele citostatice: BCNU 60 mg/m² ziua 1, Etopozid 200 mg/m² zilele 2-6, Cytosar 100 mg/m² zilele 2-6, Melphalan 20 mg/m² ziua 7. Donatorul nu a fost una ideală, fiind de sex feminin, cu trei nașteri în antecedente, dar în lipsa altui donator s-a efectuat recoltarea, obținându-se un număr de celule stem de 4.27 X10⁶ celule CD34+/kgcorp cu număr de celule T 417 X10⁶ celule CD3+/kgcorp. Tratamentul de condiționare a fost standard conform protocolului Bu-Cy (Busulfan 16 mg/kg zilele 7, 6, 5, 4, Cyclofosamid 60 mg/kg/zi zilele 3, 2) Immunosupresia s-a efectuat cu Methotrexat 3 aplicații și Tacrolimus. Complicațiile apărute în perioada de aplazie au fost următoarele: mucozită grad 2, esofagită cu Candida albicans, stare septică cu Stafilococ MRSA cu rezistență la Teicoplanin, tromboză venoasă profundă la nivelul venei iliace stg. Timpul de urmărire este în prezent de 5 luni. La ultimul control s-a constatat lipsa simptomelor subiective, stare generală bună, cu următoarea hemogramă: nr. leucocite 8480/mm³, Hgb 14.6 g/dl, număr de trombocite 110.000/mm³. La examinarea de chimerism efectuată s-a constatat chimerism de donator 100%. Examenul CT evidențiază diminuarea și dispariția adenopatiilor după transplantul alogen.

Figura nr. 2. Examen CT pre și post transplant



CONCLUZII

Considerăm că acest caz este unul de succes, având o dificultate deosebită datorită debutului din copilărie, cu 2

recăderi inclusiv recădere după autotransplant cu complicații severe multiple de tip infecțios și trombotic.

Evoluția cazului demonstrează importanța efectuării transplantului autolog și alogen la cazuri cu limfoame la care această metodă de tratament prezintă singura posibilitate de vindecare.

Transplantul autolog este o metodă curativă în cazul limfoamelor chimiosenzitive.(5) În cazul în care apare recădere post transplant autolog, bolnavii cu limfom Hodgkin și non Hodgkin au indicație de transplant alogen de la donator înrudit familial iar în lipsa acestuia de la donator neînruudit HLA compatibil.

Noutatea prezentată la acest caz a fost administrarea de chimioterapie conform protocolului miniBEAM utilizată ca metodă de "debulking" pentru boala reziduală, metodă nou introdusă în tratamentul limfoamelor.(6,7) Aceste cure trebuie urmate imediat după redresarea valorilor hemogramei de un transplant alogen, pentru a preveni o nouă recădere.

Concluzia noastră pe baza acestui caz și al datelor apărute recent în literatura de specialitate este că, în cazul pacienților cu limfoame cu recăderi multiple post-chimioterapie inclusiv recădere după autotransplant, transplantul alogen precedat de un tratament de miniBEAM pentru boala reziduală este o metodă nouă și fezabilă de tratament. Transplantul alogen este utilizat în scop curativ. Deși este o metodă laborioasă cu complicații multiple, este singura care poate duce la vindecare și în aceste cazuri extrem de dificile.

REFERINȚE

1. Martín A, Fernández-Jiménez MC, Caballero MD, Canales MA, Pérez-Simón JA, García de Bustos J, Vázquez L, Hernández-Navarro F, San Miguel JF. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease, British Journal of Haematology. 2001;113(1):161-171.
2. Brusamolino EA, Carella M. Treatment of refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma: facts and perspectives, doi: 10.3324/haematol.11130 haematol January 1. 2007;92(1):6-10.
3. Carella AM, Cavaliere M, Lerma E, Ferrara R, Tedeschi L, et al. Autografting Followed by Nonmyeloablative Immunosuppressive Chemotherapy and Allogeneic Peripheral-Blood Hematopoietic Stem-Cell Transplantation as Treatment of Resistant Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma, JCO December 1. 2000;18(23):3918-3924.
4. Byrne BJ, Gockerman JP. Salvage Therapy in Hodgkin's Lymphoma, The Oncologist February. 2007;12(2):156-167.
5. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, Gonzalez M, Zelenetz AD. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease, British Journal of Haematology. 2004;124(5):645-652.
6. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, et al. The EBMT Handbook 2008 Revised Edition Hematopoietic Stem Cell Transplantation, European School of Hematology, 5th edition, Genoa; 2008. p. 128-146.
7. Carreras E, Monserrat R, Munoz CM. Manual de transplante Hematopoietico, Editorial Antores; 2010. p 117-127.