



MEDICINA UNIVERSITARIA

www.elsevier.com.mx



CASO CLÍNICO

El AMD3100 (plerixafor) puede mejorar la movilización de células hematopoyéticas para hacer trasplantes autólogos. Informe de un caso

Valeria Reyes-Torres,¹ Ana Hernández-Arizpe,² Avril López-Otero,² Guillermo J. Ruiz-Delgado,^{1,2} José Luis Kramis-Cerezo,³ Guillermo J. Ruiz-Argüelles.^{1,2*}

¹Laboratorios Clínicos de Puebla. Puebla, México.

²Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Puebla, México.

³Genzyme México. México, DF, México.

Recibido: agosto, 2009. Aceptado: agosto, 2009.

PALABRAS CLAVE

Mieloma múltiple/
quimioterapia; México;
Trasplante autólogo;
Trasplante de células
madre hematopoyéticas.

Resumen

La quimioterapia a dosis alta rescatada con trasplante de células hematopoyéticas autólogas se ha convertido en el tratamiento de elección en los pacientes con mieloma múltiple menores de 65 años de edad. El éxito del autotrasplante depende de la infusión de un número suficiente de células CD34+. Algunos pacientes no movilizan adecuadamente células CD34 de la médula ósea a la sangre periférica para hacer los trasplantes, principalmente aquellos quienes han recibido quimioterapia previa. En estos casos, además de los agentes movilizantes habituales como el G-CSF, la adición de plerixafor incrementa la colección de células CD34+.

Se presenta el caso de un paciente con mieloma múltiple quien había sido sometido a un trasplante de células hematopoyéticas autólogas y que, al intentar un segundo trasplante, no movilizó adecuadamente células CD34 al usar filgrastim. La adición de plerixafor permitió hacer adecuadamente la movilización de las células hematopoyéticas y trasplantar al paciente. No existen en la literatura nacional publicaciones sobre este tema.

KEY WORDS

Hematopoietic stem cell
transplantation; Mexico;
Multiple myeloma/drug
therapy; Transplantation,
autologous.

AMD3100 (plerixafor) can improve mobilization of hematopoietic cells to perform autologous transplantations

Abstract

High-dose chemotherapy rescued with autologous hematopoietic cell transplantation has become the treatment of choice for multiple myeloma patients under 65 years of age. The success of autografting depends on the infusion of a sufficient number of CD34+ cells. Some patients do not mobilize enough CD34+ cells from the bone marrow to the peripheral blood for autografting, mainly those who have received prior chemotherapy. In these cases, besides the usual mobilizing agents as chemotherapy with or without G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor -G-CSF-, filgrastim), the addition

*Correspondencia: Dr. Guillermo J Ruiz Argüelles. Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. 8B Sur No. 3710. C. P. 72530 Puebla, Puebla, México. Teléfono: (+52 222) 243 8100 Fax: (+52 222) 243 8428. Correo electrónico: grui1@clinaruiz.com

of novel molecules such as plerixafor may increase both the mobilization and the collection of CD34+ cells. We present here the case of a patient with multiple myeloma who had undergone an autologous transplant of hematopoietic cells and, when attempting a second transplant, CD34+ cells were not adequately mobilized using only filgrastim. The addition of plerixafor enabled the mobilization of hematopoietic cells and allowed a successful allograft. To the best of our knowledge there are no publications in the Mexican literature on this topic.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) constituye aproximadamente 10% de las enfermedades hematológicas malignas y se considera incurable a pesar de los avances recientes en su tratamiento.¹ Es la neoplasia maligna más frecuente que involucra al esqueleto, en el cual más de 90% de los pacientes desarrolla lesiones óseas. Cerca de 60% presenta dolor óseo y 60% desarrolla fracturas en el curso de la enfermedad.

El MM es menos frecuente en México que en poblaciones caucásicas,² y es en la actualidad la enfermedad más común por lo que se indica un tratamiento combinado con altas dosis de quimioterapia rescatadas con trasplante de células hematopoyéticas autólogas.^{3,4} Diversos estímulos son capaces de movilizar a las células totipotenciales hematopoyéticas (CTH) de la médula ósea a la sangre periférica, incluyendo la quimioterapia mielosupresiva, factores de crecimiento hematopoyético o análogos de quimiocinas. Sin embargo, el agente más empleado es el factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim), con o sin quimioterapia concomitante.^{3,4}

El progreso en el tratamiento del MM ha sido notable en los últimos 10 años con el advenimiento del uso de altas dosis de melfalán seguido de trasplante autólogo de CTH y, recientemente, con la introducción de nuevos agentes como talidomida, lenalidomida y bortezomib.^{3,5} Un trasplante exitoso requiere un contenido adecuado de células injertadas. El injerto temprano es un suceso determinante de la duración de las citopenias posteriores a la mieloablación, factor crucial de la morbilidad y mortalidad relacionadas con el trasplante. El mejor predictor de la recuperación hematopoyética es la cantidad de células CD34+ infundidas.⁶ Con las técnicas actuales de movilización, hasta en 10% a 20% de los donadores se fracasa en la recolección de la dosis mínima de células y este porcentaje puede aumentar hasta 60 en pacientes expuestos previamente a quimioterapia o radioterapia.⁷ Los pacientes que son incapaces de movilizar de forma adecuada las CTH, probablemente requerirán múltiples intentos de movilización, afectando su calidad de vida y elevando los costos económicos del tratamiento.⁸ La necesidad de implementar nuevas estrategias para mejorar la movilización de las CTH en pacientes y donadores considerados "malos movilizadores" es importante en el tratamiento definitivo del MM.⁹

El AMD3100 (plerixafor) es el primero en una nueva clase de moléculas pequeñas que inhiben de forma potente, selectiva y reversible al factor 1 alfa, derivado de las células estromales (F1=DCE), bloqueando la fijación a su ligando del receptor de la quimiocina CXCR4 (RCXCR4), misma que ocurre entre las células CD34+ y las células estromales de la médula ósea (CEMO).¹⁰ El bloqueo de esta interacción provoca la liberación de las células CD34+ a la circulación sanguínea, facilitando su recolección mediante aféresis.

El AMD3100 (plerixafor), en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim), produce aumento de la movilización de las células CD34+ y ha mostrado ser efectivo para aquellos pacientes en quienes ha fallado la movilización con técnicas convencionales.¹¹ La adición de plerixafor al filgrastim es bien tolerada y aumenta la posibilidad de obtener $\geq 5 \times 10^6$ células CD34+ / kg de peso en pocas aféresis, y, además, permite la recolección de la dosis óptima de células CD34+ en un promedio de un día de aféresis, comparado con el promedio de cuatro días de aféresis con el filgrastim solo. Al eliminar la necesidad de aféresis adicionales se puede mejorar la calidad de vida de los pacientes, reducir costos y permitir un mayor aprovechamiento de los recursos.¹²

El plerixafor está aprobado para su uso en Estados Unidos de América y en México está autorizado bajo la denominación de "droga huérfana". El fármaco se ha empleado en más de 1300 pacientes en estudios clínicos, así como en un protocolo de uso por motivos humanitarios en América del Norte. En total, los estudios Fase 2 y Fase 3 fundamentan la seguridad y eficacia del plerixafor como un movilizador de CTH para el trasplante autólogo en los pacientes con linfoma o mieloma múltiple.¹³

Los pacientes idóneos para recibir plerixafor son aquellos con linfoma o MM que podrían beneficiarse de un trasplante autólogo de CTH y en quienes no se ha podido recolectar suficientes células o en aquellos a quienes su médico, con base en un número bajo de células CD34+ en sangre periférica posterior a un tratamiento convencional, no considera que tengan oportunidad razonable para que se obtengan suficientes células.

Se presenta aquí el caso de un paciente con MM en quien no fue posible hacer la movilización adecuada de células hematopoyéticas con filgrastim y quien, finalmente, pudo mobilizarse y trasplantarse empleando filgrastim combinado con plerixafor. No hemos encontrado antecedentes en la literatura mexicana sobre este tema.

Cuadro 1. Características principales de los tres procedimientos de movilización realizados

	1er trasplante	2o. trasplante	
	G-CSF	G-CSF	G-CSF + plerixafor
Número de aféresis	3	2	3
Cuenta blanca máxima en sangre periférica (x 10 ⁹ /L)	36.5	24.5	32.5
Leucocitos totales obtenidos en todas las aféresis (x 10 ⁹ /L)	456 000	264 000	583 000

Caso clínico

Con motivo de dolor en el cuello, y por una tumoración de tejidos blandos de la columna cervical, un médico de 66 años de edad acudió a consulta en junio de 2004. La tumoración, extramedular y extradural, de 5 x 1.5 cm, en su estudio histológico mostró que se trataba de un plasmocitoma. Como en la resonancia magnética había numerosas zonas de captación anormal en muchas vértebras e invasión de la médula ósea por células plasmáticas anormales, además de una paraproteinemia de cadenas ligeras kappa, demostrada por inmunofijación, se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple de cadenas ligeras. Se administró tratamiento con talidomida / dexametasona / clodronato y en febrero de 2005 se hizo un trasplante de médula ósea autóloga movilizando las células hematopoyéticas sólo con filgrastim y empleando como acondicionamiento melfalán endovenoso, 200 mg/m.^{2,3} El paciente recibió tratamiento de mantenimiento pos-trasplante con talidomida / clodronato con lo que se obtuvo remisión completa de la enfermedad. Cuatro años después se instaló dolor en miembro pélvico derecho, y una tomografía computada mostró osteoporosis en fémures y numerosas lesiones osteolíticas. Al hacer un movimiento brusco el paciente escuchó un chasquido y presentó dolor en ingle derecha: en una radiografía tomada días después se encontró fractura de la cabeza femoral. En la médula ósea no se encontró invasión por plasmocitos anormales. Se hizo reducción abierta de la fractura con colocación de material ortopédico; durante la cirugía se obtuvo material óseo que mostró mieloma múltiple. El paciente recibió bortezomib y radioterapia y posteriormente se intentó un segundo trasplante autólogo que hubo que abortar por la escasa recolección de células CD34+ (sólo 16 millones de células en dos sesiones de aféresis). Posteriormente se hizo un nuevo intento de movilización empleando plerixafor + filgrastim como agentes movilizantes y se llevó a cabo de manera exitosa un segundo autotrasplante.

Método de movilización y recolección de las células CD34+

En el primer trasplante se utilizó sólo filgrastim para movilizar^{3,4} y se obtuvieron 412.4 x 10⁶ células CD34 en tres

sesiones de aféresis. En el primer intento de movilización del segundo trasplante, hecho 16 meses después del primero, el paciente recibió como tratamiento de movilización sólo G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) no pegilado (filgrastim) a razón de 10 µg/kg peso cada 12 horas, y en dos sesiones de aféresis se obtuvieron sólo 19.2 x 10⁶ células CD34, razón por la cual se suspendió la cosecha, congelando los productos de aféresis. Se decidió hacer un segundo intento de movilización 30 días después empleando G-CSF a las mismas dosis y dos dosis de plerixafor once horas antes de las sesiones de aféresis. La cantidad de plerixafor que se administró por vía subcutánea fue calculada con base en el peso del paciente, a la dosis de 240 µg/kg de peso corporal en cada inyección subcutánea, once horas antes de iniciar la aféresis.

Resultados

El **cuadro 1** muestra los resultados del procedimiento de movilización del primer trasplante y de los dos procedimientos de movilización del segundo trasplante autólogo. Es claro que la adición del plerixafor permitió obtener un mayor número de células que cuando sólo se empleó filgrastim como agente movilizante; sin embargo, la cantidad de células movilizadas en el segundo trasplante fue menor que las obtenidas en el primero (**figuras 1 y 2**). También es claro que el tiempo de recuperación de los neutrófilos fue más corto en el segundo trasplante que en el primero (**figura 3**). El uso de plerixafor permitió retrasplantar al paciente de manera exitosa, quien se encuentra recuperado de la hematopoyesis 30 días después del segundo trasplante.

Discusión

La cantidad óptima de células CD34 necesarias para trasplantar de manera exitosa a un paciente no se conoce con detalle; algunos autores consideran que una dosis mayor de 2 X 10⁶ de células CD34+ por kilogramo de peso es la óptima para lograr un injerto adecuado.¹⁴ La dosis estándar mínima y que se considera segura para el trasplante es de 2.5 X 10⁶ de células CD34+ por kilogramo de peso para un ciclo consistente con dosis altas de quimioterapia.¹⁵

Figura 1. Número máximo de glóbulos blancos obtenidos en sangre periférica después de la movilización

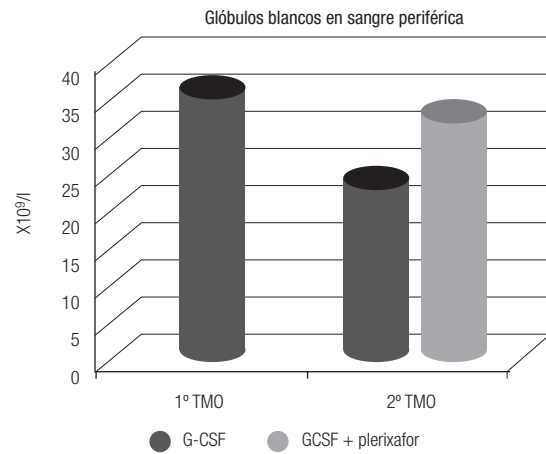


Figura 2. Número total de células CD34 obtenidas en los tres procedimientos de movilización de células hematopoyéticas

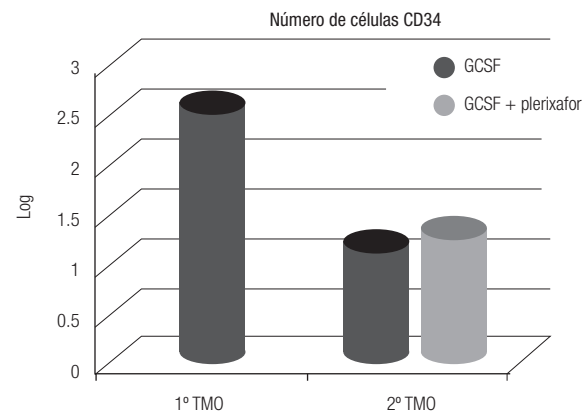
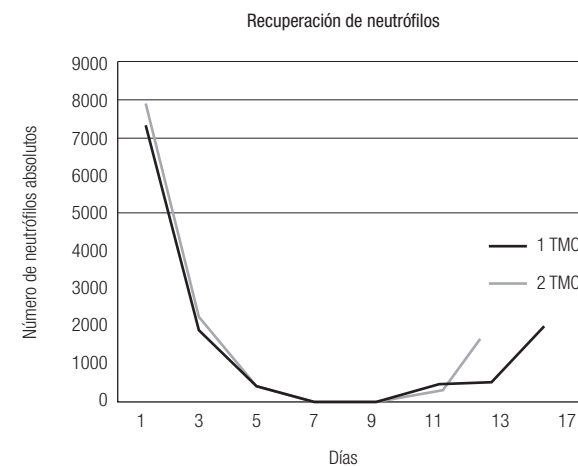


Figura 3. Tiempo de recuperación de neutrófilos después de cada uno de los dos trasplantes



Nosotros hemos encontrado que con una cifra de 1×10^6 de células CD34+ por kilogramo de peso es suficiente para trasplantar de manera exitosa a un paciente con mieloma múltiple,⁹ y que los factores asociados con una mala movilización son varios, siendo el más importante el haber recibido agentes alquilantes antes del trasplante.⁹ En el caso de los pacientes con enfermedades linfoproliferativas, los factores asociados con mayor riesgo de falla en la movilización son:¹¹ a) falla de la movilización previa, con cualquier régimen; b) invasión de la médula ósea por la neoplasia; c) número de tratamientos previos; d) ciclos previos de quimioterapia; e) quimioterapia previa con fármacos tóxicos para las CTH (melfalán); f) radioterapia previa; g) trombocitopenia al momento de la movilización, y h) linfoma indolente o leucemia linfocítica crónica.

La quimioterapia a dosis altas junto con el TACTH se ha convertido en el tratamiento estándar de primera línea en pacientes menores de 65 años de edad y tal vez pueda ser benéfico en pacientes de mayor edad. El éxito del autotrasplante depende de la infusión de un número suficiente de células CD34+ y durante el curso de la enfermedad, muchos pacientes son sometidos a más de un trasplante; por ello es muy importante que la cosecha celular tenga la cantidad suficiente de células CD34+.

En casos en los que no es posible movilizar las células hematopoyéticas para trasplantar a los pacientes el uso de nuevas moléculas como el plerixafor parece ser de utilidad.

Referencias

- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ, Aguilar-Romero L. Múltiple mieloma en México: A single institution, twenty-year experience. Arch Med Res 2004;35:163-7.
- Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Genetic predisposition for monoclonal gammopathy of undetermined significance. Mayo Clin Proc 2008;83:601-3.
- López-Otero A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: A single institution experience. Bone Marrow Transplant 2009 Apr 6. [En prensa].
- Vela-Ojeda J, García-Ruiz-Esparza MA, Padilla-González Y, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma using oral versus I.V. melphalan. Ann Hematol 2007;86:277-82.
- Palumbo A, Rajkumar SV. Treatment of newly diagnosed myeloma. Leukemia 2009;23:449-56.
- Herbert KE, Walkley CR, Winkler IG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and an RAR α specific agonist, VTP195183, synergize to enhance the mobilization of hematopoietic progenitor cells. Transplantation 2007;83:375-84.
- Giralt S, et al. International mieloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). Leukemia 2009;1-9.
- DiPersio JF et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. Blood 2009;113:5720-6.

9. Ruiz-Delgado GJ, López-Otero A, Hernández-Arizpe A, Ramírez-Medina A, Ruiz-Argüelles GJ. Poor mobilizers in multiple myeloma. A single institution experience. *Enviado a publicación.*
10. Azab AK et al. CXCR4 inhibitor AMD3100 disrupts the interaction of multiple myeloma cells with the bone marrow microenvironment and enhances their sensitivity to therapy. *Blood* 2009;113:4341-51.
11. Jantunen E, Kuittinen T. Blood stem cell mobilization and collection in patients with lymphoproliferative diseases: Practical issues. *Eur J Haematol* 2008;80:287-95.
12. Fowler CJ, Dunn A, Hayes LB, et al. Rescue from failed growth factor and/or chemotherapy HSC mobilization with G-CSF and plerixafor (AMD3100): An institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:909-17.
13. Calandra G, McCarty J, McGuirk J et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: Compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2008;414:331-8.
14. Morris CL, Siegel E, Barlogie B, et al. Mobilization of CD34+ cells in elderly patients (≥ 70 years) with multiple myeloma: Influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen. *Brit Jf Haematol* 2003;120:413-23.
15. Robinson SP, Marks DI. Granulocyte transfusions in the G-CSF era. Where do we stand? *Bone Marrow Transplant* 2004;34:839-46.