



## Caso clínico

# Experiencia de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en linfoma de Hodgkin en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca



## Hematopoietic stem cell transplantation experience in Hodgkin Lymphoma at the Ixtapaluca Regional High Specialty Hospital

Gabriela Jiménez-Ríos,<sup>\*</sup> Carolina Balderas-Delgado,<sup>†</sup> Carlos Alberto Vargas-Bravo,<sup>§</sup> Pastor Israel Díaz-Hernández,<sup>§</sup> Christian Antonio Velasco-Vargas,<sup>\*</sup> Diana Velázquez-Guerrero,<sup>¶</sup> Ximena Casillas-Franco,<sup>¶</sup> Juan Sánchez-Báez,<sup>¶</sup> Tania Ramírez-López,<sup>¶</sup> David Medina-Baltazar,<sup>¶</sup> Blanca Trejo-Fuentes<sup>¶</sup>

\* Médico adscrito a la Coordinación de Donación.

† Médico adscrito a Hematología.

§ Médico adscrito a la Unidad de Cirugía y Trasplantes.

¶ Médico pasante de Servicio Social.

Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, SSA, Estado de México.

### RESUMEN

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia monoclonal de células B, la cual afecta principalmente a los ganglios linfáticos y se caracteriza habitualmente por la presencia de células anormales llamadas células de Reed-Sternberg (RS). El enfoque terapéutico ha cambiado a lo largo del tiempo con la introducción y modificación de nuevos regímenes de quimioterapia y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), que es la infusión de células progenitoras o «stem cells» (SC), a fin de restablecer la función medular e inmune, así como el soporte para pacientes que han recibido altas dosis de quimioterapia y cuya toxicidad hematológica limitaría su administración. La Unidad de Trasplantes Hematopoyéticos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca inició sus labores en diciembre de 2021, y hasta el momento se han

### ABSTRACT

*Hodgkin lymphoma (HL) is a monoclonal B-cell neoplasm, which mainly affects the lymph nodes and is usually characterized by the presence of abnormal cells called Reed-Sternberg (RS) cells. The therapeutic approach has changed over time with the introduction and modification of new chemotherapy regimens and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) which is the infusion of «progenitor cells» (SC) in order to restore marrow function and immune, as well as support for patients who have received high doses of chemotherapy and whose hematological toxicity would limit its administration. The Hematopoietic Transplant Unit of the Ixtapaluca Regional Hospital of High Specialty began its work in December 2021 and so far 4 transplants have been carried out on patients with Hodgkin's lymphoma. Among*

**Citar como:** Jiménez-Ríos G, Balderas-Delgado C, Vargas-Bravo CA, Díaz-Hernández PI, Velasco-Vargas CA, Velázquez-Guerrero D et al. Experiencia de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en linfoma de Hodgkin en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca. Rev Mex Traspl. 2023; 12 (1): 45-49. <https://dx.doi.org/10.35366/110003>



llevado a cabo cuatro trasplantes realizados a pacientes con linfoma tipo Hodgkin. Dentro de los resultados, se demostró que a más de 60 días del TCHP los pacientes se encontraron asintomáticos y con respuesta completa al finalizar este periodo, todos alcanzaron niveles normales de neutrófilos, leucocitos y plaquetas, sin presencia de síntomas B y sin nuevos crecimientos ganglionares palpables.

**Palabras clave:** linfoma de Hodgkin, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, trasplante autólogo, remisión completa.

*the results, it was shown that more than 60 days after the H SCT, the patients were asymptomatic and with a complete response at the end of this period, all reaching normal levels of neutrophils, leukocytes, and platelets, without the presence of B symptoms and without new palpable lymph node growths.*

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, hematopoietic stem cell transplantation, autologous transplant, complete remission.

## INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia monoclonal de células B, la cual afecta principalmente los ganglios linfáticos y se caracteriza habitualmente por la presencia de células anormales llamadas células de Reed-Sternberg (RS). Epidemiológicamente representa tres casos por cada 100,000/año y 10% de los linfomas en Estados Unidos, al presentar dos picos de incidencia, uno entre los 15 y 34 años y otro a los 55 años, que afecta con mayor frecuencia a varones. En México, hasta el 2003 se reportó una mayor incidencia en hombres de entre 15 a 19 años y la misma incidencia en mujeres en grupos de 15 a 19 y de 20 a 24 años. En el Instituto Nacional de Cancerología, hasta el 2004 representó 0.8% de los linfomas, con mayor prevalencia en hombres. Dentro de las manifestaciones clínicas se presentan más comúnmente crecimientos ganglionares cervicales e intratorácicos en 60 a 80% de los casos, mientras que en casos aislados, las afecciones infradiafragmáticas en menos de 10% y las afecciones al bazo en otro 37%. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica al linfoma de Hodgkin en clásico (caracterizado por la presencia de células de Reed-Sternberg) y de predominio nodular

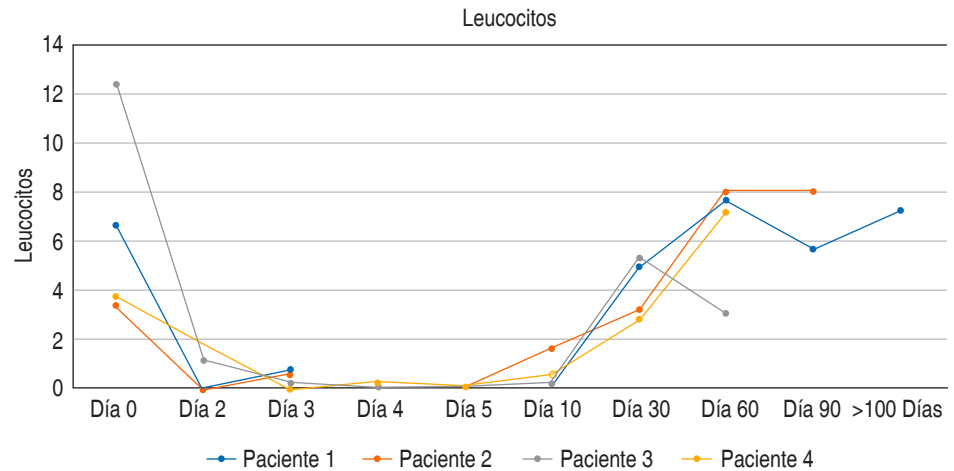
linfocitario (caracterizado por la presencia de células linfocíticas llamadas «células en palomita de maíz», que representan 95 y 5%). De acuerdo con el tipo histológico, el linfoma de Hodgkin clásico se divide en cuatro subtipos: esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y depleción linfocítica.<sup>1</sup>

El enfoque terapéutico ha cambiado a lo largo del tiempo con la introducción y modificación de nuevos regímenes de quimioterapia y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), que es la infusión de células progenitoras o «stem cells» (SC), a fin de restablecer la función medular e inmune, así como el soporte para pacientes que han recibido altas dosis de quimioterapia y cuya toxicidad hematológica limitaría su administración. Existen diversos tipos de TCPH de acuerdo con el origen de las *stem cells*, y se clasifican en alogénico, autólogo y singénico; hablaremos del autólogo, en esta forma de trasplante las SC provienen de la propia médula ósea del paciente o de la sangre periférica.<sup>2</sup> Se ha observado que mediante esta técnica de trasplante la supervivencia de los pacientes con LH ha mejorado de manera sustancial, al lograr altos porcentajes de curación con una supervivencia libre de progresión (SLP) a cinco años de 80 a 95% en estadios iniciales, y de 70 a 85% en estadios

**Tabla 1:** Diagnósticos y estadio de pacientes trasplantados.

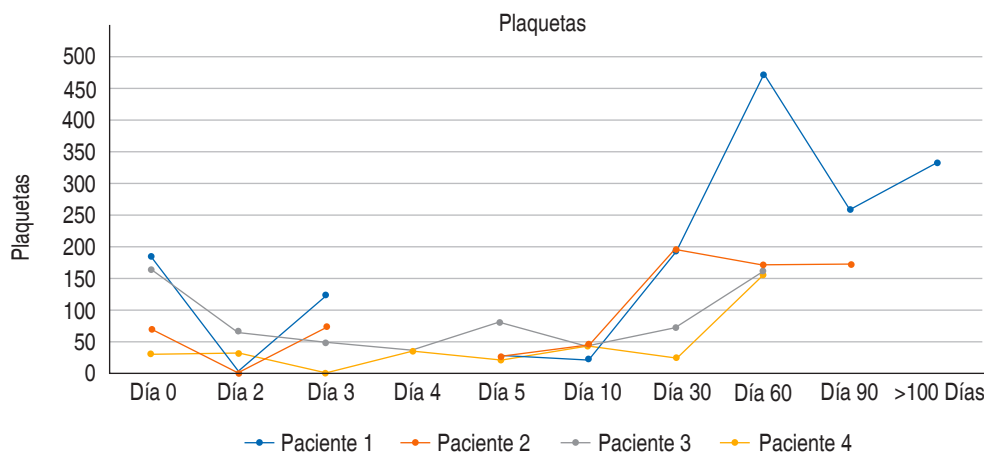
Nombre	Edad	Diagnóstico	Marcadores	Estadio clínico	IPS
Paciente 1	24	Linfoma de Hodgkin clásico	CD30, CD15 (+) ALK, LPM1 (-)	EC II B	2 puntos
Paciente 2	31	Linfoma de Hodgkin clásico variante celularidad mixta	CD40, CD15, LMP1, MUM (+)	EC II BX	3 puntos
Paciente 3	24	Linfoma de Hodgkin clásico variante esclerosis nodular	CD30, CD15, CD68, LMP1 (-), CD20 (+) focal	EC III BX	2 puntos
Paciente 4	23	Linfoma de Hodgkin clásico variante celularidad mixta	CD30 (+)	EC III BX	3 puntos

IPS = *International Prognostic Score*.



**Figura 1:**

Evolución de niveles de leucocitos 0 a 14, del día 0 hasta el día 100.



**Figura 2:**

Evolución de niveles de plaquetas 0 a 500, del día 0 hasta el día 100.

avanzados. También se ha estudiado a los pacientes con recaída o refractarios (R/R) y se ha observado que pueden verse curados con quimioterapia de rescate, esto acompañado de un trasplante autólogo, en 50 a 60%; a su vez también se han demostrado beneficios en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en 30%. De igual manera se encontró que en pacientes refractarios primarios, el pronóstico es pobre aun con el trasplante. Para poder realizar un TCPH, con células obtenidas desde sangre periférica, es necesario llevar a cabo ciertas fases tales como: 1) movilización y recolección, mediante estimulación exógena con agentes quimioterápicos y/o factores de crecimiento hematopoyéticos (Filgrastim). La movilización comienza con la administración de la quimioterapia movilizadora y a las 24 horas los factores estimulantes de colonias; alrededor del quinto y séptimo día empieza a incrementarse el recuento de granulocitos (a un valor

mayor a  $1,000 \times \text{mm}^3$ ), momento en el que inicia la recolección a través de un acceso venoso central y un catéter doble lumen que se conectan a una máquina de aféresis. Una buena cosecha resultante corresponde de 2 a  $2.5 \times 10^6/\text{kg}$  de peso de células CD34+, lo que garantiza un buen injerto. 2) Criopreservación y almacenamiento, una vez obtenido el injerto se agregan sustancias criopreservables que evitan el daño celular por congelamiento, al adicionarle HES al 6%, albúmina humana al 4% o plasma autólogo, y se almacena a temperaturas de  $-80$  a  $-135$  °C. Una vez que se realiza la recolección se inicia la fase 3) acondicionamiento, que provee un ambiente con el mayor grado posible de inmunosupresión y la erradicación de células tumorales residuales, este acondicionamiento es intensivo y a altas dosis. Para los linfomas tipo Hodgkin y no Hodgkin se utiliza el esquema carmustina, etopósido, adriamicina, mitoxantrona (BEAM), mismo que incluye

carmustina, etopósido, citarabina y melfalán (BCNU). Este régimen ha sido el mayormente utilizado debido a sus ventajas contra el esquema CBV (ciclofosfamida, carmustina y etopósido). Ya completado el acondicionamiento se realiza la fase 4) descongelamiento y reinfusión, en donde previamente se pone especial cuidado en la hidratación y la premedicación del paciente con el fin de disminuir el riesgo de colapso vascular e hipotensión. Dentro de las reacciones adversas al criopreservable (dimetilsulfóxido) se ha reportado de manera frecuente cefalea, náuseas, vómitos y hematuria. Entre el descongelamiento y la infusión no debe existir retardo y, de manera preferente, se debe conectar al paciente a un monitor electrocardiográfico, así como monitorizar presiones arteriales y oximetría; se debe garantizar un ritmo de infusión por catéter periférico que no supere los 150 mL/h. Debido al régimen de acondicionamiento intensivo se espera que la última fase sea 5) la fase aplásica y la recuperación postrasplante, en la que se presenta neutropenia severa, lo que incrementa el riesgo de infecciones oportunistas, por lo que dentro de los cuidados que deben existir se tiene que realizar aislamiento estricto y profilaxis antibiótica. Se habla de una recuperación hematológica aproximadamente entre el noveno y doceavo día cuando se tiene un recuento de neutrófilos de más de  $500 \times \text{mm}^3$ , y recuento plaquetario aproximadamente al catorceavo día con un recuento mayor a  $2,000 \times \text{mm}^3$ , sin requerimientos transfusionales.<sup>3,4</sup>

La Unidad de Trasplantes Hematopoyéticos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca inició sus labores en diciembre de 2021 y hasta el momento se han llevado a cabo ocho trasplantes de

médula ósea como tratamiento para enfermedades hematológicas, tales como mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda y linfoma tipo Hodgkin. El presente trabajo tiene como intención reportar los trasplantes realizados en pacientes con linfoma tipo Hodgkin y su evolución postrasplante a 10, 15, 30 y 60 días.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de cuatro pacientes con un promedio de edad de 25.5 años, 50% hombres y 50% mujeres, diagnosticados con linfoma tipo Hodgkin clásico en el periodo de 2020 y 2021; tres de ellos con variante de celularidad mixta y el cuarto con variante de esclerosis nodular. Dos de los pacientes, al momento del trasplante, se encontraban en estadio clínico II B, y dos pacientes en estadio clínico III B (Tabla 1). Todos los pacientes tenían variantes con marcadores positivos a CD30 y CD15, de igual manera se encontró que todos los pacientes presentaron masa voluminosa mediastinal tipo «bulky». El tratamiento quimioterapéutico previo al trasplante, en la mayoría de los pacientes, fue llevado a cabo con brentuximab y nivolumab, completando ciclos hasta presentar remisiones completas, momento en el cual fueron presentados ante el Comité Interno de Trasplantes del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, donde fueron aprobados para el TCPH. El periodo dentro del cual se llevaron a cabo los cuatro trasplantes comprende de noviembre de 2021 a mayo de 2022.

La movilización fue realizada con Filgrastim para todos, fue necesario utilizar plerixafor en dos de los cuatro pacientes para mejorar la recolección de células CD34+, ya que la obtención de éstas se realizó de

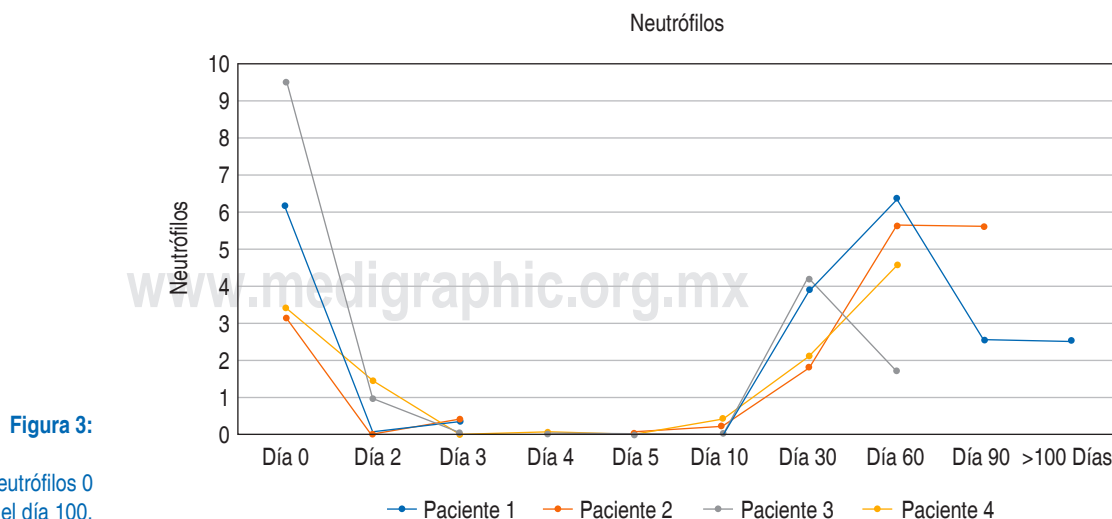


Figura 3:

Evolución de niveles de neutrófilos 0 a 10, del día 0 hasta el día 100.

sangre periférica en 100% de los pacientes. El acondicionamiento se llevó a cabo bajo esquema BEAM con reacciones adversas como hipotensión, sangrado del sitio de inserción del catéter y náuseas leves. Después del injerto se inició profilaxis antibiótica con aciclovir 400 mg VO cada 24 horas, fluconazol 100 mg IV cada 12 horas y ciprofloxacino 500 mg VO cada 12 horas.

Se egresó a los pacientes hasta que las cuentas de neutrófilos, plaquetas y leucocitos alcanzaron niveles que permitían ser medianamente inmunocompetentes.

## DISCUSIÓN

Los pacientes fueron hospitalizados para movilización 9.25 días en promedio, previo al trasplante.

En el día cero los pacientes se encontraban en su mayoría con niveles dentro de rangos de leucocitos y neutrófilos, no así en niveles de plaquetas.

Posterior al injerto de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH), los pacientes presentaron durante los primeros cinco días náuseas leves, constipación intestinal y evacuaciones disminuidas en consistencia. A 100% de los pacientes se le administró factor de estimulación de colonias (FSC) dentro de este periodo inicial, y 75% requirió transfusión de aféresis plaquetaria por presencia de efectos adversos.

Del día 10 al 15, 75% de los pacientes presentó neutropenia profunda y plaquetopenia persistente aun con transfusión de aféresis plaquetaria, por lo que se realizó injerto de neutrófilos y plaquetas, así como nueva administración de FSC, todas ellas realizadas sin complicaciones adversas. Veinticinco por ciento de los pacientes presentó mucositis grado 2 que remitió; otro 25% presentó reactivación de infección de tejidos blandos, misma que se trató de manera empírica con resultado favorable. En promedio los pacientes fueron dados de alta en una estimación de 16 días desde el día cero.

En el periodo de los 15 a los 30 días posteriores al trasplante, 25% restante de los pacientes recibió injerto de neutrófilos y administración de FSC sin presencia de efectos adversos. Para el día 30, 50% de los pacientes logró alcanzar niveles normales de plaquetas ( $> 150 \times 10^3$  uL), 100% de ellos alcanzó niveles normales de neutrófilos ( $> 1.4 \times 10^3$  uL) y 50% de ellos alcanzó niveles normales de leucocitos ( $> 3.9 \times 10^3$  uL).

A más de 60 días del TCPH, los pacientes se encontraron asintomáticos al momento del interrogatorio durante la consulta. Cincuenta por ciento de los pacientes inició esquema de vacunación contra SARS-CoV-2. Cincuenta por ciento de los pacientes alcanzó respuesta completa al finalizar este periodo y el otro 50% a los 90 días, todos alcanzaron niveles normales de neutrófilos, leucocitos y plaquetas (*Figuras 1 a 3*), todos sin presencia de síntomas y sin nuevos crecimientos ganglionares palpables. A nivel tomográfico, los pacientes no presentan cambios en las masas ni crecimientos adicionados a los estudios iniciales, se les envía a realizar tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-CT) al Instituto Nacional de Cancerología (INCan) para complementar valoración de respuesta completa.

## CONCLUSIONES

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas representó una mejora al tratamiento con quimioterapia en los pacientes con linfoma tipo Hodgkin en estadio II/III B del hospital, lo que permitió una remisión completa y con menores complicaciones a corto plazo dentro del esquema de tratamiento. A casi 90 días del trasplante la gran mayoría de ellos pudo mantenerse con niveles de líneas celulares dentro de parámetros normales, sin sintomatología y con disminuciones de las masas mediastinales. Se espera que la evolución a seis meses postrasplante siga siendo la misma que hasta el momento.

## REFERENCIAS

1. Oliveros AJW, Sandoval CC, Cires DRS, Blum MMA, Tafur CAJ. Trasplante de células hematopoyéticas. *Medicina*. 2003; 9: 174-185.
2. Languasco A, Larotonda R, Makiya M. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Argentina: Sociedad Argentina de Hematología. *An Sist Sanit Navar*. 2017; 2006; 29 (Supl. 2): 137-152.
3. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL et al. Linfoma de Hodgkin. *Rev Hematol Mex*. 2019; 20 (2): 124-130.
4. Labardini J, Cervera E, Corrales C et al. Oncogüía: linfoma de Hodgkin. *Cancerología*. 2011; 6: 133-138.

Correspondencia:

Gabriela Jiménez-Ríos

E-mail: greenrocks\_17@hotmail.com