

INCIDENCIA DE INFECCIONES POR VIRUS HERPESVIRIDAE EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DE ALTO RIESGO (LAL-AR). COMPARACIÓN ENTRE LOS PROTOCOLOS PETHEMA LAL-AR/2003 Y LAL-AR/2011

Son Llätzer
HOSPITAL

Autores: Cladera Serra A, Amer Salas N, Mascaró Riera M, Del Campo García R, Guerra Hernando JM, Gómez Pérez D, González Bachs E, Domínguez Esteve J, Herráez Balanzat I, Bargay Leonart J.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Son Llätzer. Palma de Mallorca

INTRODUCCIÓN

El grupo PETHEMA dispone de protocolos terapéuticos adaptados al riesgo y al subtipo de LAL del adulto. Para el tratamiento de la LAL-AR ha habido tres protocolos terapéuticos (LAL-AR/93, 2003 y 2011). En el protocolo de 2003 hubo un 9% de muertes en la inducción y un 5% en las consolidaciones por toxicidad, sobre todo sepsis bacterianas. Para reducir esta toxicidad, en el de 2011 se han reducido la dosis de daunorubicina en la inducción, la de los fármacos no esenciales de los bloques de consolidación (citarabina, mercaptopurina, ciclofosfamida, mitoxantrone, etopósido) y se ha eliminado la L-ASA en el mantenimiento con reinducciones del primer año.

No obstante, se ha utilizado la peg-ASP o dosis más altas de L-ASA nativa en la inducción y en los tres bloques de consolidación precoz. En los no respondedores se ha cambiado la intensificación por una inducción-2 con FLAG-IDA y se ha optado por un alotrasplante (alo-Tx) temprano. Finalmente, en el caso de las LAL-T también se ha aumentado la dosis de metotrexato (de 3 a 5g/m²).

En nuestro centro, hemos observado un aumento de las infecciones herpéticas con el protocolo LAL-AR/2011, por lo que hemos revisado nuestra casuística. En ninguno de los protocolos se sugiere profilaxis antiherpética, tampoco en los protocolos pediátricos.

OBJETIVO

Valorar la incidencia de infecciones víricas por herpesviridae en los pacientes con LAL-AR tratados con los protocolos PETHEMA LAL-AR/2003 y 2011.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes incluidos en los protocolos de PETHEMA LAL-AR/2003 y 2011 en el Hospital de Son Llätzer, mirando la incidencia de infecciones víricas tipo virus herpes simple (VHS), herpes zoster (VHZ) o citomegalovirus (CMV). Asimismo, se ha revisado el grado de linfopenia que presentaban los pacientes durante el tratamiento con ambos protocolos.

RESULTADOS

Desde enero de 2004 hasta abril de 2017, diez pacientes fueron tratados con el protocolo de PETHEMA LAL-AR/2003 y cinco pacientes con el protocolo LAL-AR/2011 (Tabla). No se han observado diferencias en el grado de linfopenia a lo largo del tratamiento con ambos protocolos.

De los diez pacientes del protocolo de **PETHEMA LAL-AR/2003** (inclusión 2005-2011):

- Ocho están vivos y en remisión completa (RC) y dos fallecieron durante el alotrasplante (uno en la recaída y otro por refractariedad).
- Ninguno de ellos ha presentado infecciones herpéticas ni por CMV.

De los cinco pacientes del protocolo de **PETHEMA LAL-AR/2011** (inclusión 2013-2015), todos permanecen en RC:

- Ha habido cinco episodios por VHS, tres por VHZ (dos en un mismo paciente) y uno por CMV. De la paciente con infección por CMV, no se ha podido establecer si se trataba de una primoinfección o reactivación por falta de serología al diagnóstico.
- Dos pacientes precisaron reinducción con FLAG-IDA recibiendo profilaxis antiherpética durante el tratamiento. Posteriormente, recibieron valaciclovir profiláctico tras el primer episodio herpético, presentando una nueva infección al disminuir la dosis o suspenderlo.
- En un mismo paciente ha habido hasta cuatro episodios de infección (dos por VVZ y dos por VHS).
- El 80% de las infecciones se han producido durante el 2º año de mantenimiento. En los dos pacientes que recibieron FLAG-IDA, las infecciones se manifestaron antes.

Paciente LAL-AR/03	Edad al diagnóstico	Tipo LAL	Alo-Tx	Infección herpética	Momento	Estado actual
1	14 (2005)	LAL-T Tímica cortical	No	No	-	RC
2	23 (2005)	LAL-T Tímica madura	No	No	-	RC
3	18 (2005)	LAL-pro-B	SI	No	-	RC
4	31 (2004)	LAL-T Tímica cortical	No	No	-	RC
5	36 (2007)	LAL-pre-B	No	No	-	Exitus (recaída 2009)
6	34 (2007)	LAL-pro-B	No	No	-	RC
7	52 (2008)	LAL-B madura	No	No	-	RC
8	35 (2008)	LAL-pre-B	No	No	-	RC
9	17 (2011)	LAL-pre-B	SI	No	-	Exitus (refractario 2011)
10	40 (2011)	LAL-pre-T	No	No	-	RC
Paciente LAL-AR/11	Edad al diagnóstico	Tipo LAL	Alo-Tx	Infección herpética	Momento	Estado actual
1	54 (2013)	LAL-pro-B	No	VHS generalizado (lesiones cutáneas generalizadas + dolor abdominal) Biopsia VHS +	2º año mantenimiento	RC
2	54 (2013)	LAL-B común	No	VHZ craneal (diagnóstico en fase de costra)	2º año mantenimiento	RC
3	54 (2014)	LAL-B común	No	Primoinfección por CMV. Ictericia. Hepatitis	2º año mantenimiento	RC
4**	18 (2014)	LAL-T Tímica cortical	No	Infección por VHZ tronco VHS labial VHS genital VHZ tronco	C3 2º año mantenimiento	RC
5**	29 (2015)	LAL-pre-T	No	VHS labial	1º año mantenimiento	RC

*Recibieron re-inducción con FLAG-IDA
*Profilaxis hasta mantenimiento primer año
** Inicio profilaxis al diagnóstico por herpes labial, presentando nuevo episodio tras disminuir profilaxis

CONCLUSIONES

Aunque nuestra casuística es muy pequeña, resulta llamativa la incidencia de infecciones por herpesviridae en los pacientes incluidos en el protocolo de PETHEMA de LAL-AR/2011, respecto al de 2003, dado que el 100% las han presentado. Habrá que analizar si nuestros resultados se reproducen en otros centros y si se verifican, plantearse realizar profilaxis sistemáticamente. No se han encontrado referencias bibliográficas relacionando el uso de asparaginasa con aumento de incidencia de infecciones herpéticas, ni siquiera en la población pediátrica.

REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

- Protocolo LAL-AR/2003 y 2011 grupo PETHEMA
- Ribera JM, et al. J Clin Oncol. 2014. May 20;32(15):1595-604. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial.
- Tapan M. Kadia et al. Am J Hematol. 2015 February; 90(2): 120-124. Phase II study of methotrexate vincristine, pegylated-asparaginase and dexamethasone (MOPAD) in patients with relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.
- British Journal of Hematology, 1999, 104, 197-200. Letaf systemic Herpes Simplex virus type I infection during chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia.
- M. Lauten et al. Klin Padiatr 2014; 226(03): 188-189. Herpes Simplex virus reactivation and disease during treatment for childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.

