

# Trasplante de médula ósea en las inmunodeficiencias primarias

**L. Madero**

Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Niño Jesús. Madrid. España.

## RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias constituyen un grupo de enfermedades que se caracterizan por producir graves infecciones recurrentes que generalmente llevan a la muerte del paciente a una edad temprana.

El trasplante alogénico de médula ósea de donante familiar HLA idéntico es el tratamiento de elección en algunas de ellas. En los casos en que no se dispone de donante familiar histocompatible se puede utilizar con éxito otro tipo de donantes (familiares parcialmente idénticos, haplo idénticos y donantes no relacionados).

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) puede ser prevenida en los trasplantes haplo idénticos utilizando sistemas de reducción que determinen una disminución de 2 o 3 logaritmos de células T en el inóculo.

La utilización de regímenes de acondicionamiento no mieloablativos permite garantizar el injerto con una menor incidencia de efectos tóxicos.

El uso de fuentes de progenitores alternativos a la médula ósea como es la sangre periférica y la sangre de cordón umbilical puede disminuir los índices de fracaso del injerto en el caso de la sangre periférica y disminuir la incidencia y gravedad de EICH en el caso de la sangre de cordón.

La posibilidad de utilizar donantes no emparentados fenotípicamente idénticos es una alternativa que debe ser considerada en algunos pacientes.

La utilización de otras fuentes de progenitores como son la sangre periférica o la sangre de cordón umbilical puede mejorar los resultados en el futuro. Asimismo, la terapia génica es una opción terapéutica prometedora en algunas de estas inmunodeficiencias.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencias. Trasplante de médula ósea.

## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son alteraciones congénitas de los linfocitos y/o de los macrófagos que tienen dos características en común: 1) cursar con graves infecciones de difícil tratamiento y en muchos casos de evolución fatal, y 2) ausencia de una adecuada terapia de sustitución.

El trasplante alogénico de médula ósea (TMO) es el tratamiento de elección para algunas de estas graves inmunodeficiencias primarias.

Los primeros trasplantes en humanos con hermanos HLA idénticos fueron realizados en pacientes con inmunodeficiencias primarias<sup>1,2</sup>. Desde entonces el TMO utilizando un donante familiar HLA idéntico ha sido reconocido como el tratamiento curativo para diferentes inmunodeficiencias primarias<sup>3</sup> como puede verse en la tabla I.

El problema es que cerca de un 90 % de estos pacientes<sup>4</sup> no disponen de un donante familiar HLA idéntico, motivo por el cual en los últimos años se han desarrollado otro tipo de trasplantes.

Una alternativa ha sido la utilización de trasplantes haplo idénticos realizando una manipulación de la médula ósea para conseguir una reducción de linfocitos T<sup>5</sup>. Aunque en muchos de estos pacientes se consigue la reconstitución inmune, existe un riesgo elevado de enfermedad injerto contra huésped (EICH), un tiempo prolongado hasta la reconstitución inmune y la posibilidad del desarrollo de trastornos malignos linfoproliferativos B, sobre todo en el caso de los síndromes de Wiskott-Aldrich<sup>6</sup>.

La otra posibilidad es la de realizar trasplantes con donantes no emparentados HLA idénticos. Los inconvenientes de este tipo de trasplantes radican en la demora de tiempo necesario para encontrar el donante, la necesidad de utilizar tratamientos de acondicionamiento y la alta tasa de incidencia y gravedad de la EICH<sup>7</sup>. En los últimos años los acondicionamientos no mieloablativos y fuentes de trasplantes como el cordón umbilical han contribuido en parte a soslayar este problema.

## INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

La inmunodeficiencia combinada grave (ICG) es una variedad de trastornos letales que tienen en común una deficiencia en los linfocitos T que son incapaces de responder a mitógenos, antígenos específicos y células alogénicas, además sus linfocitos B no producen anticuerpos específicos. Bajo un punto de vista clínico, las ICG pueden ser divididas en tres grupos:

1. ICG "clásica" caracterizada por linfopenia T y B así como por agammaglobulinemia.
2. ICG en las que existe un número normal de linfocitos B pero con alteraciones en el funcionalismo. Es el tipo más frecuente de ICG.
3. Las formas secundarias a deficiencias de adenosindeaminasa (ADA) y purina nucleótido fosforilasa (PNP).

## Trasplante familiar HLA idéntico en las ICG

El tratamiento de elección en las ICG es el TMO con una médula ósea familiar HLA idéntica, no precisando en estas situaciones la utilización de regímenes de acondicionamiento. Esto es posible por la profunda deficiencia en células T, que determina falta de capacidad de rechazo del injerto<sup>7</sup>.

La escasa incidencia de la EICH puede ser explicada en parte por la corta edad de los enfermos, la ausencia de infección previa en muchos casos, así como la falta de daño tisular causado por el régimen de acondicionamiento<sup>8,9</sup>.

En estos pacientes es posible observar al cabo de pocas semanas un quimerismo completo para las células T<sup>10</sup>, aunque el quimerismo completo en las células B solo se encuentra en un 50 % de los pacientes existiendo en el resto una reconstitución inmunológica a partir de las células B autólogas<sup>11</sup>.

La incidencia de EICH aguda grave en estos enfermos es inferior al 10 % y se relaciona muy escasamente con mortalidad<sup>12</sup>. Igualmente, la incidencia

**Tabla I**

### Immunodeficiencias corregibles con trasplante de progenitores hematopoyéticos

1. Inmunodeficiencias combinadas graves (ICG)
  - Alinfocitosis (ICG sin células T o B)
  - Ausencia de linfocitos T (ICG sin células T o B)
  - Déficit de adenosindeaminasa
  - Disgenesia reticular
2. Alteraciones de células T
  - Síndrome de Omenn
  - Déficit de Complejo Mayor de histocompatibilidad clase II
  - Déficit de purin nucleósido fosforilasa
3. Síndrome de hiper IgM
4. Síndrome linfoproliferativo ligado al X (síndrome de Purtilo)
5. Síndrome de Wiskott-Aldrich
6. Enfermedad de células fagocíticas
  - Agranulocitosis
  - Déficit de adhesión leucocitaria
  - Enfermedad granulomatosa crónica
  - Síndrome de Chediak-Higashi
  - Linfocitosis hemofagocítica familiar
  - Inmunodeficiencia con albanismo parcial (enfermedad de Griscelli)

de EICH crónica es muy baja en los pacientes que reciben una médula ósea HLA idéntica<sup>12</sup>.

Los resultados han ido mejorando de forma progresiva y en la actualidad más del 90 % de los pacientes son subsidiarios de ser curados con este procedimiento<sup>13</sup>.

Existen algunas situaciones en las que puede estar indicada la utilización de un régimen de acondicionamiento como en el caso de déficit de ADA, o en aquellas enfermedades en las que se encuentra comprometida alguna otra línea celular además de la línea linfóide como es el caso del síndrome de Omenn o de la disgenesia reticular<sup>14,15</sup>.

El factor pronóstico más importante en este tipo de trasplantes es la situación clínica en el momento de la realización del mismo.

## Trasplantes con donantes familiares parcialmente idénticos

En contraste a lo que sucede en los trasplantes familiares HLA idénticos, la posibilidad de fracaso del injerto o de EICH aguda o crónica fatal es alta cuando se utiliza un donante familiar no idéntico.

Las experiencias iniciales se realizaron en pacientes con disparidad en HLA A o B pero con cultivo mixto linfocitario negativo. Así pudo comprobarse en 21 pacientes que la utilización de donantes familiares con diferencias en A o B pero con cultivo mixto ne-

gativo determina una larga supervivencia y reconstitución inmunológica en un 30 % de los pacientes.

### **Trasplantes con donantes familiares haploidénticos, con médula ósea con niveles reducidos de células T**

Cuando se utilizaron donantes con diferencias en clase I y II, la evolución fue fatal aún a pesar de utilizar régimen de acondicionamiento (irradiación corporal total y ciclofosfamida) y profilaxis de la EICH con ciclosporina y metotrexato<sup>10</sup>.

Desde que en 1981 Reinherz et al<sup>17</sup> describieron por primera vez la reconstitución inmunológica de un paciente con ICS tras un trasplante haploidéntico con médula ósea depleccionada de linfocitos T mediante tratamientos con un anticuerpo monoclonal murino específico de célula T como era el OKT-12 y complemento, este procedimiento se ha indicado en un gran número de pacientes.

Las técnicas de reducción de células T incluyen roseteo con linfocitos de carnero y aglutinación con lecitina de soja<sup>18,19</sup> tratamientos con anticuerpos monoclonales específicos murinos y complemento de conejo<sup>20</sup>, tratamiento con el anticuerpo monoclonal de rata CAMPTH-1 y complemento<sup>21</sup> y más recientemente selección positiva de células CD34 + <sup>22</sup>. Estas técnicas consiguen una reducción de 2-3 logaritmos de células T.

La supervivencia en un grupo de 100 pacientes en Europa utilizando estas técnicas fue del 52 %. Unos resultados similares obtuvieron el grupo del Memorial Sloan Kettering (MSKCC) y de la Universidad de Ulm en un trabajo combinado en 91 pacientes<sup>9</sup>. El grupo europeo ha constatado que los únicos factores pronósticos en la reconstitución inmune son el tipo de inmunodeficiencia y el desarrollo de la EICH crónica<sup>23</sup>.

Las infecciones previas al trasplante son un factor desfavorable reconocido y por tanto la indicación del trasplante debe realizarse precozmente en cuanto el diagnóstico sea conocido.

### **Trasplante con donantes no emparentados**

El desarrollo de los bancos de donantes de médula ósea ha permitido que más del 30 % de los pacientes puedan encontrar un donante no emparentado fenotípicamente idéntico. Las experiencias aún son escasas, aunque la Universidad de Minnessotta inició un programa en 1987, Filipovich et al han publicado los datos de los primeros 12 pacientes y con posterioridad la experiencia en 32 niños. La supervi-

vencia era del 82 % con una mediana de seguimiento de 3 años<sup>24,25</sup>.

Un inconveniente de este procedimiento es la demora de tiempo necesario para encontrar el donante en una enfermedad en la que el retraso terapéutico tiene una importancia capital. El otro inconveniente es la alta tasa de complicaciones de este tipo de trasplantes (fracaso del injerto, EICH aguda, infecciones).

### **Inmunobiología del trasplante de médula ósea en las ICG**

El estudio del quimerismo y de la función inmunológica en los pacientes con ICG que han recibido un trasplante haploidéntico con reducción de linfocitos T ha contribuido al conocimiento de la tolerancia injerto/huésped y de la capacidad que tienen los progenitores linfoides de un donante sano para proliferar y funcionar adecuadamente en un receptor alogénico.

#### *Cinética del injerto*

En un principio se pensó que los pacientes con ICG no tenían linfocitos T funcionales capaces de hacer fracasar el injerto de un tejido alogénico y la experiencia con donantes HLA idénticos indicaba que aún sin utilizar quimioterapia de acondicionamiento los pacientes presentaban injerto cuando menos de la línea linfóide. Por estos motivos, los primeros trasplantes haploidénticos modificados se realizaron sin ciclo citorreductor previo. Pronto se vio que entre un 30-50 % de los pacientes presentaban fracaso del injerto<sup>5</sup> y que un 86 % de los mismos podían tener un segundo trasplante con éxito si se les administraban fármacos inmunosupresores<sup>13</sup>.

Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo por el que los pacientes con ICGA pueden tener fracaso del injerto se barajan varias hipótesis:

1. Células T del huésped alorreactivas en pacientes con déficit de ADA.
2. Células maternas adquiridas por vía trasplacentaria en pacientes sin déficit de ADA.
3. Actividad de las células NK del huésped.
4. Disfunción de células accesorias.

Los pacientes con ICG y déficit de ADA en los que se realiza trasplante de médula ósea (MO) reducida de linfocitos T sin citorreducción previa, presentan un índice de fracaso del injerto cercano al 60 %<sup>5</sup>. Parece que las células del donante ADA + pueden inducir una respuesta inmunológica de los linfocitos T del receptor ADA- que provoca el fracaso del injerto<sup>12</sup>.

Aunque no se ha podido demostrar la presencia de estas células T del receptor reactivas contra el donante, el hecho de que se obtenga un injerto duradero si un paciente ADA- recibe acondicionamiento previo con Bu-Cy apoya esta hipótesis<sup>26</sup>.

En un 20-50 % de los pacientes con ICG-ADA + se han detectado linfocitos T de origen materno que presumiblemente pueden jugar un papel en el rechazo del injerto de un donante que no sea la madre. Los datos que apoyan esta teoría son meramente indirectos<sup>27,28</sup>.

Tras un trasplante no manipulado de un familiar HLA idéntico, se observa desaparición de las células de origen materno tras el injerto y el inicio de la reconstitución inmune<sup>29</sup>. En la experiencia de Fisher et al<sup>12</sup> la presencia de células T maternas antes del trasplante se asocia con un índice bajo de injerto y debe ser una indicación para acondicionamiento previo del paciente. La experiencia conjunta MSKCC-Ulm muestra que en pacientes con quimerismo de células maternas en los que ha fracasado el injerto utilizando médula ósea del padre, puede conseguir el injerto utilizando a la madre como donante en un segundo trasplante<sup>9</sup>.

En los pacientes con ICG-ADA+ con células maternas trasplacentarias en los que se utiliza MO de la madre aminorada de linfocitos T, se ha obtenido injerto y reconstitución inmune sin acondicionamiento previo del paciente. Barrett et al incluso indican que la presencia de células maternas en este tipo de trasplantes favorece el injerto y la recuperación funcional sin aumento en la incidencia ni severidad de EICH<sup>30</sup>.

En los pacientes con ICG-ADA- no se han podido detectar células de origen materno apoyando así la teoría de que estos pacientes tienen capacidad de rechazar células linfoides alogénicas durante la época embrionaria.

En pacientes que han recibido TMO de donantes HLA no idénticos aminorados de células T, se ha implicado la actividad de las células NK en la patogénesis del fracaso del injerto. Tanto en los trabajos de O'Reilly et al<sup>31</sup> como en los de Peter et al<sup>32</sup> se encuentra que los pacientes con actividad NK normal o aumentada tienen mayor índice de fracaso del injerto y de retraso en la reconstitución inmune.

También se ha implicado la alteración de células accesorias en la patogénesis del fracaso del injerto<sup>33</sup>.

### *Reconstitución inmunológica*

Tras un TMO no manipulado de un donante familiar HLA idéntico, sin utilizar quimioterapia previa, se pueden observar células T del donante 1-2 semanas tras el trasplante. A las 2-4 semanas se observa re-

constitución inmune, con normalización de la función de los linfocitos T a las 6 semanas y de los linfocitos B a las 9 semanas<sup>34</sup>.

La respuesta normal de células T a mitógenos se aprecia a los 6-24 meses del trasplante en los pacientes con ICS acondicionados con Bu-Cy que reciben un trasplante no manipulado de donante HLA idéntico, no relacionado o haploidéntico<sup>24</sup>.

Los pacientes que reciben acondicionamiento previo a un trasplante HLA no idéntico manipulado (con reducción - T), tienen un injerto hematopoyético rápido con una recuperación de neutrófilos y plaquetas en 3-5 semanas. Sin embargo, estos pacientes no tienen injerto de células T del donante hasta las 9-12 semanas, generalmente tras la aparición de células B y NK del donante. Mientras que algunos autores no encuentran diferencias significativas en el tiempo ni en la calidad del injerto entre los pacientes que reciben un trasplante haploidéntico con acondicionamiento previo y los que no se acondicionan, otros autores sí encuentran recuperación más rápida en los pacientes acondicionados<sup>34,35</sup>.

En un TMO no manipulado, HLA idéntico, administrado tras citorreducción, las células T funcionales que se detectan precozmente tras el trasplante, provienen posiblemente de las células T maduras inoculadas con la médula ósea. En los pacientes que reciben médula aminorada de linfocitos T, el retraso en la reconstitución de las células T indica por una parte el escaso número de células T maduras inoculadas y por otra el tiempo necesario para que los precursores linfoides se diferencien y expandan en el microambiente medular del receptor<sup>36</sup>.

A largo plazo, la calidad y el grado de inmunidad mediada por células T que tienen los pacientes que reciben TMO haploidénticos aminorados es similar al obtenido tras TMO HLA idénticos no manipulados. Se observa un número de linfocitos T y subtipos normal, con una adecuada respuesta a mitógenos, antígenos comunes y a células alogénicas. Además los pacientes son capaces de generar reacciones de hipersensibilidad retardada intensas<sup>5,26,35</sup>.

En contraste con la recuperación total de la inmunidad celular observada en pacientes con ICS trasplantados con médula ósea no idéntica aminorada, sólo la mitad de ellos desarrolla inmunidad humoral adecuada<sup>13,26,35</sup>.

Esta deficiencia en la recuperación inmune refleja el fracaso de injerto de las células B precursoras del donante. Muy pocos pacientes en los que las células B son del huésped obtienen recuperación de la inmunidad humoral.

Se ha sugerido que el fracaso de injertar las células B se debe a una falta de espacio por la ocupación del mismo por células B no funcionantes del pacien-

te con UCS, sin embargo también se ha observado fallo del injerto de las células B del donante en pacientes con ICG clásica trasplantados sin citorreducción en los que no se detectaban células con marcadores de Ig de superficie antes del trasplante<sup>37</sup>.

El fracaso de injerto de las células B no se ha correlacionado como en el caso de las células T con la actividad NK, déficit de IL-1, presencia de células T maternas ni con un subtipo de ICG. No se conocen con exactitud los mecanismos de resistencia al injerto de las células B en estos pacientes, pero se sabe que esos mecanismos son sensibles a los regímenes de acondicionamiento.

Los estudios *in vitro* muestran que mientras las células B circulantes de adultos normales son capaces de producir IgG e IgM, las células de pacientes con ICG sólo producen IgM<sup>38</sup>. Los pacientes trasplantados que muestran células B del huésped producen IgM *in vitro* y son capaces de producir anticuerpos específicos de tipo IgM, pero no producen anticuerpos tipo IgG hasta por lo menos pasados 5 años del trasplante. En contraste, los pacientes con células B del donante, producen anticuerpos IgM durante el primer año postrasplante e inmediatamente IgG.

Estos hallazgos *in vitro* sugieren que las células B de los pacientes con ICG son intrínsecamente inefectivas. Sin embargo, a pesar de que un 50-70 % de los pacientes trasplantados no muestran células B del donante si se utiliza médula ósea HLA idéntica o parcialmente idéntica, no manipulada, sólo algunos de estos pacientes muestran un déficit de anticuerpos y los estudios realizados sugieren que las células B del huésped son células funcionantes.

El hecho de que algunos pacientes permanezcan agammaglobulinémicos e incapaces de generar anticuerpos específicos sugieren defectos en la interacción entre las células B del huésped y las células T del donante<sup>32,39</sup>.

### *Enfermedad injerto contra huésped*

La incidencia de EICH aguda grado II-IV tras TMO haploidénticos aminorados es baja (45 %) y con poca mortalidad<sup>40</sup>. Parece que el grado de EICH se correlaciona con el número de linfocitos T infundidos<sup>41</sup>.

En los pacientes con ICG trasplantados con médula ósea haploidéntica aminorada se ha observado consistentemente el desarrollo de una "tolerancia" frente a los aloantígenos del receptor que se extiende incluso a otros antígenos alogénicos no expresados por el donante ni por el receptor si el paciente presenta injerto de otras células en el momento del trasplante<sup>42,43</sup>. Así, en 2 pacientes trasplantados se-

cuencialmente con médula ósea de sus padres, se ha encontrado células T funcionantes derivadas de uno solo de los progenitores, pero con un quimerismo de células B de los dos progenitores y del propio paciente. En estos pacientes, las células T funcionales no reaccionan contra células del huésped ni del otro progenitor<sup>43</sup>.

### **SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH**

El síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, caracterizada por una inmunodeficiencia de células T y B progresiva, alteración en la producción de anticuerpos contra antígenos polisacáridos, eccema y trombocitopenia<sup>44</sup>.

El gen responsable se localiza en el cromosoma X (Xp11.1)<sup>45</sup>. El cuadro clínico de los varones afectados es muy variable presentando algunos pacientes síntomas escasos y otros un cuadro muy grave. Las complicaciones más importantes son infecciones, hemorragia, enfermedades autoinmunes y linfomas.

Aunque el pronóstico de los pacientes ha mejorado en los últimos años con la antibioterapia y esplenectomía, el pronóstico continúa siendo malo<sup>46</sup>. El TMO HLA idéntico constituye un tratamiento seguro y eficaz obteniéndose curación en el 80-90 % de los pacientes<sup>47,48</sup>. Si no se dispone de donante familiar, el TMO con donante no relacionado HLA idéntico, se ha mostrado como una alternativa válida<sup>49,50</sup>. Sin embargo el TMO con familiares parcialmente idéntico ha mostrado resultados pobres<sup>49,51</sup>. Por este motivo, en los pacientes sin donante familiar, la indicación del trasplante deberá ser revisada y aunque en principio se reserva para pacientes con curso clínico desfavorable, también hay que tener en cuenta que las complicaciones del trasplante aumentan con la progresión de la enfermedad.

### **DÉFICIT DE ADHESIÓN LEUCOCITARIA**

El déficit de adhesión leucocitaria es una inmunodeficiencia congénita poco frecuente de herencia autosómica recesiva. Se produce por un fallo de la expresión de moléculas de adhesión celular conocidas como integrinas leucocitarias. Esto conduce a una adherencia y migración leucocitaria deficiente. La alteración genética se encuentra en el gen que codifica la molecular CD18- $\beta_2$ -integrina (52-54 %).

La forma grave (ausencia de expresión de  $\beta_2$ -integrina conduce a la muerte del paciente antes de los 2 años de edad por infecciones bacterianas severas. En las formas menos graves, la supervivencia es ma-

yor pero la calidad de vida de los pacientes es mala, con infecciones recurrentes.

Se ha propuesto el TMO con donantes HLA idénticos o parcialmente idénticos como una opción terapéutica en estos pacientes. Thomas et al<sup>55</sup> describen la evolución de 14 pacientes afectos a esta patología en los que se realizó TMO HLA idéntico o parcialmente idéntico con buenos resultados. Los pacientes con la forma grave muestran una capacidad escasa para rechazar el injerto, lo que facilita la utilización de médulas idénticas reducidas de linfocitos T. Esto tiene como contrapartida una mayor gravedad de la EICH. En el futuro, la terapia génica puede constituirse en una opción terapéutica para estos pacientes<sup>56</sup>.

## DÉFICIT DE CMH CLASE II: SÍNDROME DEL LINFOCITO DESNUDO

El déficit del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II es una inmunodeficiencia congénita caracterizada por una expresión muy deficiente de moléculas HLA clase II, expresión incompleta de moléculas HLA clase I y fallo de respuesta inmune celular y humoral frente a antígenos extraños<sup>57</sup>.

Los pacientes sufren infecciones recurrentes graves bacterianas, víricas, fúngicas y por protozoos desde el primer año de vida, falleciendo generalmente a los 4 años de edad.

El TMO es actualmente el tratamiento de elección y se ha mostrado eficaz en la reconstitución inmune de los pacientes afectos de esta enfermedad<sup>58</sup>. Se ha observado que la evolución de los pacientes sometidos a TMO haploidéntico es peor que en el caso de otras inmunodeficiencias.

Dado que las infecciones virales persistentes son un factor de riesgo para el trasplante en estos pacientes, el TMO debe realizarse en una edad temprana, antes de que el paciente presente complicaciones relacionadas con infecciones, especialmente en el caso de trasplantes haploidénticos. La terapia génica puede ser una alternativa de futuro para estos pacientes<sup>59</sup>.

## SÍNDROME DE OMENN

El síndrome de Omenn es una inmunodeficiencia congénita de herencia autosómica recesiva. La diferencia fundamental con otras inmunodeficiencias estriba en que el número de linfocitos T está aumentado, así como su actividad, invadiendo la piel, bazo, hígado y ganglios linfáticos. Esto produce en los primeros meses de vida eritrodermia, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía.

La tendencia a infecciones severas lleva a la muerte del paciente en los primeros 6 meses de vida. La producción de anticuerpos (excepto IgE) está ausente y hay una alteración de la función de los linfocitos T<sup>60</sup>.

Los pacientes con síndrome de Omenn, tienen una mayor incidencia de fracaso de injerto por mecanismos no específicos, por lo que requieren una citorreducción mayor. Existe alguna experiencia en la utilización de donantes no emparentados con buenos resultados<sup>61</sup>.

## CONCLUSIONES Y FUTURAS DIRECCIONES

El TMO es la única opción curativa para un determinado grupo de inmunodeficiencias primarias. El tipo de trasplante y las manipulaciones que se realizan sobre la médula ósea han cambiado de forma sustancial en las últimas décadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gatti RA, Meeuwissen HJ, Allen HD, et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968;2:1366-9.
2. Bach FH, Albertini RJ, Anderson JL, et al. Bone Marrow Transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet*. 1968;2:1364-6.
3. Rosen FS, Wedgood RJ, Eibl M, et al. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO Scientific Group. *Clin Immunol Immunopathol*. 1986;40:166-196.
4. Lewinsky RJ, Davies EG, Butler M. Problems of mismatched bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency after soybean lectin fractionation. *Birth Defects*. 1983;19:147-52.
5. O'Reilly RJ, Keever CA, Small TN. The use of HLA-non identical T-cell depleted marrow transplants for correction of severe combined immunodeficiency disease. *Immunodef Rev*. 1989;1:273-309.
6. Fisher A, Friedrich W, Fasth A, et al. Reduction of graft failure by a monoclonal antibody (anti LFA-1 CD11a) after HLA non-identical bone marrow transplantation in children with immunodeficiencies, osteopetrosis and Fanconi's anemia: a European Group for immunodeficiency (European group for Bone Marrow Transplantation report. *Blood*. 1991;77:249-56.
7. Porta F, Friedrich W. Bone Marrow Transplantation in congenital immunodeficiency diseases. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21:521-3.
8. Deeg HJ, Cottler-Fox. Clinical spectrum and pathophysiology of graft versus host disease. Burakoff SJ, Deeg HJ, Ferrara J, editors. New York: Marcel Dekker Inc; 1990. p. 311-35.
9. O'Reilly RJ, Friedrich W, Small TN. Transplantation approaches for severe combined immunodeficiency disease, Wiskott-Aldrich syndrome and other lethal genetic, combined immunodeficiency disorders. En: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, editors. *Bone Marrow Transplantation*. Boston: Blackwell scientific publications; 1994. p. 849-73.
10. Kenny AB, Hitzig WH. Bone Marrow Transplantation for severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 1979;131:155-77.
11. Korver K, Delange GG, Van Der Bergh ER, et al. Lymphoid chimerism after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987;44:643-50.

12. Fisher A, Friedrich W, Levinsky R, et al. Bone marrow transplantation for immunodeficiencies and osteopetrosis. European survey 1968-1985. *Lancet*. 1986;2:1080-3.
13. Fisher A, Landsais P, Friedrich W, et al. European experience of bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet*. 1990;336:850-4.
14. Junker AK, Chan KJ, Massing BG. Clinical and immune recovery from Omenn syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr*. 1989;114:596-600.
15. Lewinsky RJ, Tiedman K. Successful bone marrow transplantation for reticular dysgenesis. *Lancet*. 1983;1:671-3.
16. O'Reilly RJ, Kapoor N, Kirkpatrick D, et al. Transplantation of hematopoietic cells for lethal congenital immunodeficiencies. *Birth Defects*. 1983;19:129-37.
17. Reinherz E, Geha R, Rappaport JM, et al. Reconstitution after transplantation with T-Lymphocyte-depleted HLA haplotype-mismatched bone marrow for severe combined immunodeficiency. *PNAS*. 1982;79:6047-51.
18. Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick, et al. Transplantation for severe combined immunodeficiency with HLA A, B, D DR incompatible parental marrow fractionated by soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Blood*. 1983;61:341-8.
19. Fisher A, Durandy A, Villarty JP. HLA haploidentical bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency using E-rosette fraction and cyclosporine. *Blood*. 1986;67:444-9.
20. Moen RC, Horowitz D, Sondel PM, et al. Immunological reconstitution after haploidentical mismatched bone marrow transplantation for immune deficiency disorders: treatment of bone marrow cells with monoclonal antibody CT-2 and complement. *Blood*. 1987;70:604-69.
21. Morgan G, Linnen DC, Knott LT, et al. Successful haploidentical mismatched bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency: T-cell removal using CAMPATH-1 monoclonal antibody and E rosetting. *Br J Haematol*. 1986;62:421-30.
22. Martín Hernández MP, Arrieta R, Martínez A, et al. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with a combination of CD34 selection and T cell depletion as graft versus host prophylaxis in a patient with severe combined immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20:795-800.
23. Haddad E, Landais P, Friedrich W, et al. Long-term immune reconstitution and outcome after HLA-non-identical T-cell-depleted bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency: A European retrospective study of 116 patients. *Blood*. 1998;91:3646-53.
24. Filipovich AH, Shapiro RS, Ramsay NKC, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for correction of lethal congenital immunodeficiencies. *Blood*. 1992;80:270-6.
25. Filipovich AH. Bone marrow transplantation from unrelated donors for congenital immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant*. 1993;11:78-80.
26. Blüthters-Sawatzki R, Friedrich W, Ebell W, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation in three infants with adenosine deaminase deficiency: stable immunological reconstitution and reversal of skeletal abnormalities. *Eur J Pediatr*. 1989;149:104-9.
27. Pollack MS, Kirkpatrick D, Kapoor N, et al. Identification by HLA typing of intrauterine-derived maternal T-cells in four patients with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1982;307:662-6.
28. Geha RS, Reinherz E. Identification of circulating maternal T and B lymphocytes in uncomplicated severe immunodeficiency by HLA typing of subpopulations of T-cells separated by the fluorescence-activated cell sorter and of Epstein-Barr virus-derived B cell lines. *Immunol*. 1983;130:2493-5.
29. Burzy MS, Magen MS, Tomar D. Bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency in an infant with chimerism due to intrauterine-derived maternal lymphocytes; donor-engraftment documented by chromosomal marker studies. *Am J Med Genet*. 1984;18:527-39.
30. Barrett M, Buckley RH, Schiff SE, et al. accelerated development of immunity following transplantation of maternal marrow stem cells into infants with severe combined immunodeficiency and transplacentally required lymphoid chimerism. *Clin Exp Immunol*. 1988;72:118-23.
31. O'Reilly RJ, Brochstein J, Kernan NA, et al. HLA A,B,C disparate, SBA-E marrow grafts for severe combined immunodeficiency disease (SCID). *Blood*. 1988;72:399a.
32. Peter HH, Kliche A, Drager R, et al. NK-cell function in severe combined immunodeficiency disease (SCID): possible relevance for classification and prognosis. En: Vossen J, Gricelli C (eds). *Progress in immunodeficiency research and therapy II*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1986. p. 287-95.
33. Sahdev I, O'Reilly J, Hoffman MK. Correlation between interleukin-1 production and engraftment of transplanted bone marrow stem cells in patients with lethal immunodeficiencies. *Blood*. 1989;73:1712-9.
34. Wijnaendts L, Le Deist C, Gricelli C, et al. Development of immunologic functions after bone marrow transplantation in 33 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood*. 1998;72:408A.
35. Buckley RH, Schiff SE, Sampson HA, et al. Development of immunity in human severe primary T-cell deficiency following haploidentical bone marrow stem cell transplantation. *J Immunol*. 1986;136:2398-407.
36. Polmar SH, Sachter BZ, Sorensen RV. Long-term immunological reconstitution by peripheral blood leukocytes in severe combined immunodeficiency disease: implications for the role of mature lymphocytes in histocompatible bone marrow transplantation. *Clin Exp Immunol*. 1986;64:518-25.
37. O'Reilly RJ, Keever C, Kernan NA, et al. Investigation of humoral immune deficiencies following T-cell depleted, HLA-haplotype mismatched parental marrow transplants for the treatment of severe combined immunodeficiency. En: Eibl MM, Rosen FS, editors. *Primary immunodeficiency diseases*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1986. p. 301-7.
38. Small TN, Keever CA, Dupont T, et al. Phenotypic and functional characterization of B cells from patients with severe combined immunodeficiency disease. *Hum Immunol*. 1989;25:181-93.
39. Geha RS. Is the B-cell abnormality secondary to T-cell abnormality in severe combined immunodeficiency? *Clin Immunol Immunopathol*. 1976;6:102-6.
40. Hayward AR, Murphy S, Githens J, et al. Failure of a pan-reactive anti-T cell antibody, OKT, to prevent graft-versus-host disease in severe combined immunodeficiency. *J Pediatr*. 1982;100:665-8.
41. Kernan NA, Collins NH, Juliano L, et al. Cloneable T-lymphocytes in T-cell depleted bone marrow transplants correlate with development of graft versus host disease. *Blood*. 1986;68:770-3.
42. Keever CA, Flomenberg N, Brochstein J, et al. Tolerance of engrafted donor-T cells following bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol*. 1988;48:261-76.
43. Schiff SE, Buckley RH. Modified responses to recipient and donor B-cells by genetically donor T cells from human haploidentical bone marrow chimeras. *J Immunol*. 1987;138:2088-94.
44. Remold-O'Donnell E, Rosen FS. Sialophorin (CD43) and the Wiskott-Aldrich syndrome. En: Rosen FS, Seligmann M, editors. *Immunodeficiencies*. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers; 1993. p. 225-42.
45. Derry MJ, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell*. 1994;78:635-44.
46. Lum LG, Tubergen DG, Corash L, et al. Splenectomy in the management of the thrombocytopenia of the Wiskott-Aldrich syndrome by allogeneic bone-marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1980;302:921-7.

47. Parkman R, Rapoport J, Geha R, et al. Complete correction of the Wiskott-Aldrich syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1978;298:921-7.
48. Ozsahin H, Le Deist F, Benkerrou M, et al. Bone marrow transplantation in 26 patients with Wiskott-Aldrich syndrome from a single center. *J Pediatr.* 1996;129:238-44.
49. Lenarsky C, Weinberg K, Kohn DB, et al. Unrelated donor BMT for Wiskott-Aldrich syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 1993;12:145-7.
50. Fishcer A, Griscelli C, Blanche S, et al. Prevention of graft failure by an anti-LFA-1 monoclonal antibody in HLA-mismatched bone marrow transplantation. *Lancet.* 1986;2:1058-61.
51. Brochstein JA, Gillio AP, Ruggiero M, et al. Marrow transplantation from human leucocyte antigen-identical or haploidentical donors for correction of Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr.* 1991;119:907-12.
52. Anderson DC, Springer TA. Leukocyte adhesion deficiency: An inherited in the Mac-1, LFA-1 and p150,95 glycoproteins. *Ann Rev Med.* 1987;38:175-81.
53. Arnaout MA, Spits H, Terhost C, et al. Deficiency of a leukocyte surface glycoprotein (LFA-1) in two patients with MO-1 deficiency. *J Clin Invest.* 1984;74:1291-5.
54. Fischer A, Lisowska-Grospierre B, Anderson DC, et al. Leukocyte adhesion deficiency: Molecular basis and functional consequences. *Immunodef Rev.* 1988;1:39-43.
55. Thomas C, Le Deist F, Cavazzana-Calvo M, et al. Results of allogeneic bone marrow transplantation in patients with Leukocyte adhesion deficiency.
56. Wilson J, Ping A, Krauss J, et al. Correction of CD18-deficient lymphocyte by retrovirus mediated gene transfer. *Science.* 1990;248:1413-7.
57. Griscelli C, Lisowska-Grospierre B, Mache B. Combined immunodeficiency with defective expression of MHC class II genes. *Immunodef Rev.* 1989;1:135-40.
58. Klein C, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F. Bone Marrow Transplantation in Major Histocompatibility Complex class II deficiency: a single-center study of 19 patients. *Blood.* 1995;85:580-7.
59. Blaese RM, Culver KW. Gene therapy for primary immunodeficiency disease. *Immunodef Rev.* 1991;3:329-35.
60. Saint-Basile G, Le Deist F, Villartay JP, et al. Restricted heterogeneity of T lymphocytes in combined immunodeficiency with hypereosinophilia (Omenn's syndrome). *J Clin Invest.* 1991; 87:1352-9.
61. Madero L, Benito A, Díaz MA, Alonso F, et al. Successful unrelated umbilical cord blood transplantation in a child with Omenn's syndrome. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999;16:361-6.
62. O'Reilly RJ, Small TN, Friedrich W. Hematopoietic cell transplant for immunodeficiency diseases. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. *Hematopoietic cell transplantation*, 2<sup>nd</sup> ed. Blackwell Science, Malden; 2004. p. 1430-42.
63. Persis A, Gaspar HB, Hassan A, et al. Non myeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies. *Blood.* 2000;96:1239-45.
64. Sarzotti M, Patel DD, Li X, et al. T cell repertoire development in humans with SCID after non-ablative allogeneic marrow transplantation. *J Immunol.* 2003;170:2711-8.