

## Lectura rápida



### Introducción

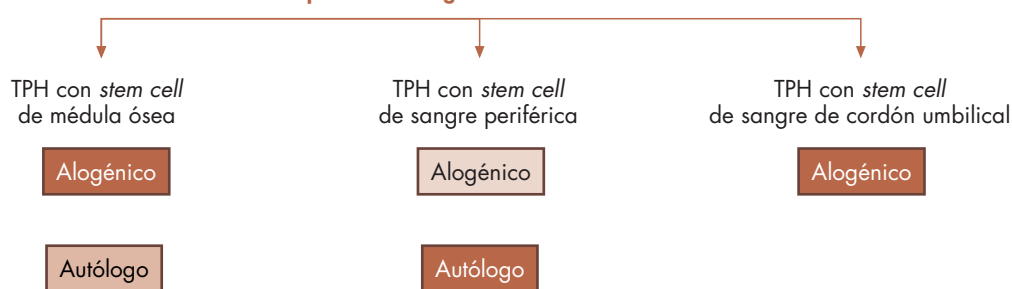
El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una técnica en continuo desarrollo que supone el único tratamiento curativo para muchas enfermedades congénitas y hemopatías adquiridas.

### Fundamento del TPH

La reconstitución de la médula ósea (MO) del donante en el receptor es posible gracias a la capacidad de regeneración de las *stem cell* hematopoyéticas (SCH), células madre capaces de originar los sistema hematopoyético e inmunológico. Se identifican como células CD34+.



### Tipos de TPH según fuente de *stem cell*



**Figura 1.** Fuentes de *stem cell* y tipo de trasplante.

Por último, también se encuentran SCH en la sangre del cordón umbilical, y se pueden obtener canalizando los vasos placentarios inmediatamente después del nacimiento. La proporción de SCH es mayor que en la MO o en sangre periférica<sup>10</sup>.

### Tipos de trasplante

El tipo de TPH se define, en primer lugar, según la procedencia de las células progenitoras:

- Autólogo: cuando el paciente es él mismo el donante y el receptor.
- Alogénico: si el donante es una persona distinta del receptor.
- Singénico: si el donante y el receptor son hermanos gemelos idénticos. Según la fuente de SCH que se emplee, habrá trasplantes de MO (TMO), TPH de sangre periférica (TPHSP) y trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) (fig. 1). Elegir una u otra fuente dependerá de la enfermedad de base, y de la disponibilidad del donante. Actualmente, para los trasplantes autólogos se usa casi exclusivamente sangre periférica. Para los alogénicos, MO preferentemente, pero en los últimos años se ha incrementado considerablemente la donación a partir de la sangre periférica, pues se evita una intervención en quirófano para la extracción, y la recuperación hematológica es más rápida; sin embargo, hay que administrar G-CSF al donante y producirle una leucocitosis transitoria, y además existe una mayor proporción de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) crónica en el receptor, de forma que es un tema de controversia actual qué fuente de *stem cell* utilizar, si MO o sangre periférica, en los alogénicos<sup>8</sup>.

En cuanto al empleo de unidades de cordón, los mayores beneficiarios de su uso son los niños, porque la cantidad limitada de SCH que contienen pueden ser insuficientes para reconstituir la hematopoyesis en un adulto. Las ventajas son que las células hematopoyéticas de la sangre de cordón son menos inmunorre-

activas que los linfocitos del adulto, lo cual origina menor proporción de EICH. Sin embargo, la recuperación hematológica es mucho más lenta que cuando se emplea SCH de sangre periférica o de MO<sup>11</sup>.

## Selección de donante

El donante de SCH para un TPH alogénico debe tener un sistema HLA lo más idéntico posible al receptor en clase I (Ag A, B y C) y clase II (DR, DQ, DP). La región cromosómica HLA, localizada en el cromosoma 6, se transfiere como un bloque de genes (haplotipo HLA) de padres a hijos, con una herencia mendeliana, de modo que un niño expresa un haplotipo materno y otro paterno. En consecuencia, la posibilidad de que dos hermanos tengan haplotipos idénticos es de un 25%, y dada la escasez de hermanos en las familias de los países industrializados, sólo el 30% de los pacientes que necesitan un TPH dispondrán de un hermano HLA idéntico. Por esta razón se crearon los Bancos de Donantes de Médula Ósea y los Bancos de Unidades de Cordón. El primero es un registro de voluntarios donde consta su HLA, que se compara con el HLA de los pacientes que precisan un TPH y carecen de donante<sup>12</sup>. En caso de existir compatibilidad, se contacta con el posible donante para realizar los análisis correspondientes y llevar a cabo la donación. Existen registros en los países con mayor nivel sanitario (EE.UU., Reino Unido, Francia, España, Australia, Italia, etc.) y la búsqueda de un posible donante se realiza simultáneamente en todos ellos, pues están interconectados. La donación se efectúa en un hospital del país de origen del donante y es la MO la que viaja hasta el centro hospitalario donde se encuentra el receptor. En el caso de los bancos de cordón, las unidades de cordón donadas se recogen inmediatamente tras el parto, se tipa su HLA y se criopreservan. De igual modo que en el caso anterior, el HLA del receptor se coteja con los datos almacenados en

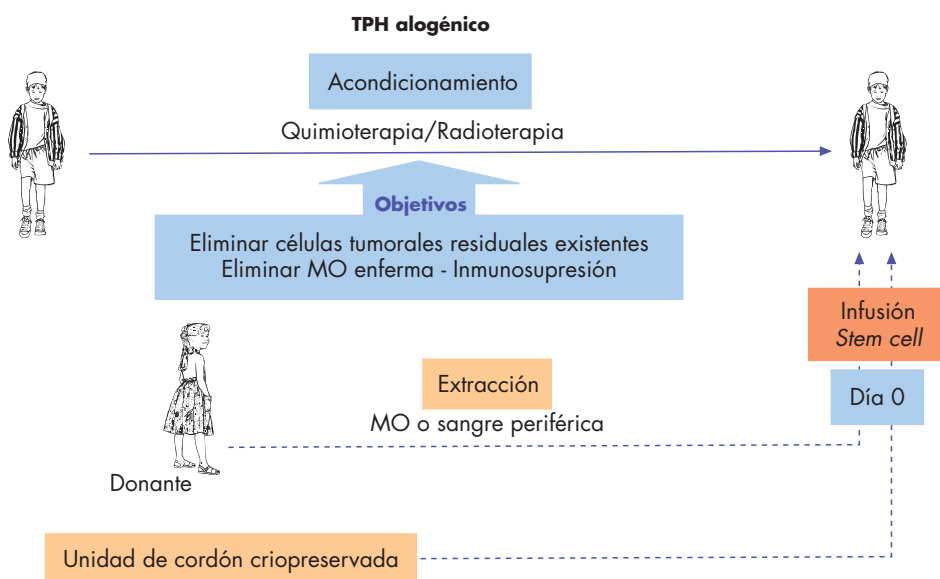


Figura 2. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

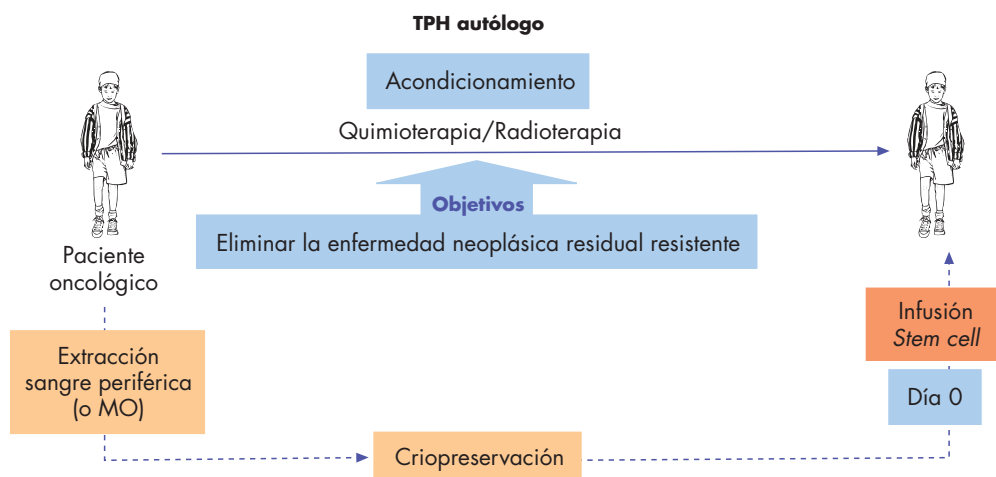


Figura 3. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

los diferentes registros, y en caso de seleccionarse una unidad, se envía al centro donde el receptor recibirá el trasplante.

Aún así puede ser imposible encontrar un donante HLA idéntico, y por ello se han buscado alternativas, como utilizar MO parcialmente idéntica<sup>13</sup>, o incluso sólo haploidéntica<sup>14</sup>; en estos casos es necesario retirar los linfocitos T del injerto para que no se produzca una EICH mortal. Esto se consigue por varios métodos; el más empleado actualmente es la selección de las células CD34+ de entre todas las poblaciones celulares que se le han extraído al donante<sup>15</sup>; de todas formas, no se pueden retirar totalmente los linfocitos, pues entonces no se produce el prendimiento de la médula. Este tipo de TPH se llevan a cabo sobre todo en inmunodeficientes, pues en muchos casos el trasplante es urgente realizarlo antes de que el niño fallezca de una in-

fección, y además no se puede producir el rechazo del injerto al carecer el paciente de inmunidad. También en casos de leucemias resistentes a la quimioterapia a dosis no mieloablativas, y que no se encuentra otro donante, se están realizando TPH haploidénticos con depleción de linfocitos.

## Fases del trasplante de progenitores hematopoyéticos

La secuencia de acontecimientos varía según se trate de un auto-TPH o alo-TPH, pero en ambos casos las etapas son las mismas (figs. 2 y 3):

1. Fase de acondicionamiento: consiste en la administración de quimioterapia y/o radioter-

## Lectura rápida



### Fuentes de stem cell

Las SCH se localizan sobre todo en la MO, pero también existen en pequeñas cantidades circulando en sangre periférica, y son relativamente abundantes en la sangre de cordón umbilical. Se puede llevar a cabo un TPH a partir de SCH recolectadas de cualquiera de estas fuentes.

### Tipos de trasplante

Los TPH pueden ser alogénicos (alo-TPH), si existe un donante y un receptor; o autólogos (auto-TPH), si el donante y el receptor es el propio paciente.



## Lectura rápida



### Selección del donante

El donante ideal para efectuar un alo-TPH es un familiar (hermano generalmente) HLA idéntico en los loci A, B y DR, pero sólo en el 30% de los casos se da esta circunstancia. La alternativa es buscar un donante HLA compatible en los bancos de MO o de sangre de cordón, o realizar trasplantes con donantes parcialmente compatibles, con menos posibilidades de éxito.

### Fases del trasplante

El receptor de un TPH debe recibir, antes de la infusión de las SCH, un tratamiento con quimioterapia con/sin radioterapia (acondicionamiento), para destruir su MO enferma o eliminar células neoplásicas residuales, y para inmunosuprimir al paciente de forma que no rechace la MO injertada.

La reconstitución total de la hematopoyesis del donante en el receptor constituye el estado de quimerismo completo, aunque pueden ocurrir reconstituciones parciales (quimera mixta) conviviendo células de donante y receptor.

pi a dosis suficientes para suprimir la MO y el sistema inmunológico del receptor, de forma que se permita el implante de un sistema hematopoyético nuevo. Suele durar 6-10 días. La radioterapia se suele utilizar en las neoplasias hematológicas, en forma de irradiación corporal total en 6-8 fracciones, siempre que el niño sea mayor de 3 años, pues por debajo de esta edad la radiación causa secuelas inaceptables. Los citostáticos empleados con más frecuencia son busulfán, ciclofosfamida, melfalán, etopósido, carboplatino y thiotepa. La selección de los quimioterápicos dependerá de la enfermedad de base. Se pueden usar dosis mieloablativas, pero hay que considerar la dosis máxima que pueden soportar los diferentes órganos (riñón, hígado, corazón...), para no sobrepasarla.

2. Extracción de los progenitores hematopoyéticos al donante: en el caso del alo-TPH se suele realizar el día siguiente del fin del acondicionamiento. En caso del auto-TPH antes de administrar el tratamiento al niño; las SCH se recolectan generalmente por citoaféresis, y se criopreservan en nitrógeno líquido.

3. Infusión del injerto: las SCH se infunden por vía intravenosa, como una transfusión; las SCH tienen un tropismo específico para localizarse en la MO. En el caso del alo-TPH la infusión se realiza "en fresco" tras la extracción al donante. En los casos de auto-TPH, o de unidades de cordón, se procede a la descongelación e infusión inmediata y rápida para evitar la muerte de los progenitores una vez descongelados.

4. Recuperación hematológica e inmunitaria: en los días siguientes a la infusión se produce una pancitopenia de duración variable en función de la fuente de *stem cell* empleada: 7-14 días si son progenitores de sangre periférica y hasta 4 semanas en caso de sangre de cordón. También influye en la rapidez de la recuperación el grado de compatibilidad HLA entre donante y receptor, o si se ha realizado depleción de linfocitos T. Las primeras células en aparecer son los neutrófilos, y progresivamente se recuperan el resto de las poblaciones hematopoyéticas, y el sistema inmunológico. La reconstitución hematológica puede ser totalmente con la del donante (quimera completa) o sólo en parte (quimera mixta).

## Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Teniendo en cuenta cuáles pueden ser los objetivos del TPH se pueden deducir qué afecciones se pueden beneficiar de esta técnica: 1) Aus-

tituir una MO no funcionante o neoplásica por otra sana; 2) permitir el aumento de las dosis de quimio y/o radioterapia en las enfermedades oncológicas para erradicar células tumorales residuales, sin importar que se produzca una mielosupresión definitiva; 3) aportar células sanas (monocitos-macrófagos) que produzcan determinadas enzimas deficitarias en el paciente.

### Enfermedades no neoplásicas

El alo-TPH es el tratamiento de elección de un amplio número de afecciones del sistema hematopoyético o inmunitario, la mayoría de ellas congénitas, y mortales a corto o a largo plazo (tabla 1).

*Hemopatías.* En la aplasia medular congénita (anemia de Fanconi) o adquirida es el tratamiento de elección, actualmente con excelente supervivencia<sup>16-18</sup>. En las talasemias homocigotas y la anemia de células falciformes severas dependientes de transfusiones debe hacerse lo más precozmente posible, para evitar la presentación de una afección derivada de la hemosiderosis secundaria al depósito de hierro<sup>19-21</sup>. En el resto de las hemopatías no malignas las indicaciones del TPH deben individualizarse según la evolución del proceso<sup>22-25</sup> (tabla 1). En todas ellas los mejores resultados se logran con un donante HLA idéntico familiar, y el régimen de acondicionamiento debe ser conseguir la erradicación total de la MO defectuosa, y la reconstitución hematopoyética completa del donante en el receptor (estado de quimerismo completo).

*Enfermedades no hematológicas.* Para muchos tipos de inmunodeficiencias el TPH es el único tratamiento curativo (tabla 1), y debe llevarse a cabo tan pronto se haga el diagnóstico, pues sin el trasplante el niño sufrirá un rápido deterioro clínico a causa de la malnutrición y las infecciones, y puede fallecer ya en el primer año de vida<sup>26</sup>. El TPH puede realizarse en algunas afecciones incluso sin acondicionar al paciente, pues el niño no puede rechazar el injerto; así se reconstituye la inmunidad con las células del donante, y se conserva la hematopoyesis del paciente (quimerismo mixto). Si el donante es un hermano HLA idéntico la supervivencia es alta (80-90%), pero en pocos casos ocurre esta circunstancia. Por ello, además de buscar donante en bancos de MO o cordón, si el tiempo apremia puede ser necesario realizar un trasplante haploidéntico por lo que uno de los padres debe ser el donante, y proceder a la retirada de linfocitos del injerto para prevenir la EICH<sup>27,28</sup>.

En varias enfermedades metabólicas de depósito (tabla 1) con el TPH se consigue corregir total o parcialmente el déficit enzimático cau-



sante de la enfermedad, deteniendo la progresión del cuadro; pueden mejorar las manifestaciones viscerales, pero no se revierten las alteraciones óseas ya existentes, y en general, tampoco los síntomas neurológicos. Por ello el TPH se debe realizar precozmente, cuando aún no exista deterioro neurológico severo<sup>29</sup>. En enfermedades autoinmunitarias con mala evolución (esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico) se ha comenzado a ensayar el TPH<sup>30</sup>. El auto-TPH, con el fin de lograr una inmunosupresión importante y así "reprogramar" a la población linfóide, para que no sea autorreactiva, y el alo-

TPH para sustituir a los linfocitos anómalos<sup>31</sup>. Existe aún poca experiencia, sobre todo en el alo-TPH, pues su todavía alta mortalidad en estos pacientes frena su aplicación<sup>32</sup>.

#### Enfermedades neoplásicas

Con el TPH se pretende incrementar las dosis de quimioterapia (megaterapia) sin tener en cuenta la limitación que supone la barrera de la toxicidad hematológica, para erradicar células tumorales resistentes residuales tras haber administrado un tratamiento citostático a dosis convencionales. Éste es el fundamento del empleo del auto-TPH como tratamiento de consolidación en varios tipos de neoplasias sólidas

**Tabla 1.** Indicaciones del alo-TPH en enfermedades no malignas

Enfermedades hematológicas	Errores del metabolismo <sup>b</sup>
Hemoglobinopatías	Mucopolisacaridosis tipo 1 (síndrome de Hurler)
Betatalasemia en homocigoto	Mucopolisacaridosis tipo 6 (síndrome de Maroteaux-Lamy)
Anemia de células falciformes	Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe)
Aplasia medular severa	Leucodistrofia metacromática de inicio tardío
Anemia de Fanconi	Enfermedad de Gaucher tipo 1
Anemia de Blackfan-Diamond (corticorresistente)	Enfermedad de Niemann-Pick tipo B
Agranulocitosis congénita (síndrome de Kostman) que cursa con infecciones que amenazan la vida	Alfa-manosidosis
Disqueratosis congénita	Osteopetrosis maligna infantil
Trombocitopenia amegacariocítica	Adrenoleucodistrofia (forma cerebral del niño o adolescente)
Enfermedades inmunológicas	Enfermedades autoinmunes <sup>c</sup>
Inmunodeficiencia combinada severa*	Enfermedades reumatológicas
Enfermedad de Wiskott-Aldrich	Esclerosis sistémica
Síndrome de Omenn	Artritis reumatoide
Déficit de moléculas de adhesión leucocitarias	Artritis reumatoide juvenil
Déficit de Ag HLA clase II	Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Chediack-Higashi. Disgenesia reticular	Enfermedades neurológicas
Enfermedad granulomatosa crónica	Esclerosis Múltiple
Déficit de purino-nucleótido-fosforilasa	Enfermedades hematológicas
Hipoplasia cartílago-piel	Púrpura trombocitopénica autoinmune
Síndrome hiper IgM	Anemia hemolítica autoinmune
Síndrome de DiGeorge	
Déficit de IL-2	
Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X	
Linfocitosis hemofagocítica familiar	

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; IG: inmunoglobulina; IL: interleucina.

\*En una de las formas de inmunodeficiencia combinada severa, el déficit de ADA, en los casos no severos puede ensayarse la administración de PEG-ADA.

<sup>b</sup>Enfermedades en las que puede resultar útil un alo-TPH si se efectúa precozmente. En otros cuadros o bien no es eficaz, o se encuentran en fase de estudio piloto en centros especializados.

<sup>c</sup>Enfermedades en las que se posee más experiencia en Europa, según la EBMT (European Blood and Marrow Transplantation)<sup>31</sup>.

## Lectura rápida



### Indicaciones

El alo-TPH es el tratamiento de elección en enfermedades hematológicas congénitas, como talasemias y drepanocitosis en homocigotos; en inmunodeficiencias y en varios tipos de errores congénitos del metabolismo, como las mucopolisacaridosis.

También puede ser la única posibilidad de curación en ciertas hemopatías malignas, como la leucemia mieloide crónica, o en casos de leucemias de mala evolución o de mal pronóstico.

El empleo del auto-TPH como tratamiento de consolidación de neoplasias sólidas incrementa las posibilidades de curación.



## Lectura rápida



### Complicaciones

La limitación más importante en el alo-TPH es el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped, cuya gravedad está ligada a la mayor disparidad HLA entre donante y receptor, y que conlleva una importante morbimortalidad.

La toxicidad del acondicionamiento es otra causa importante de complicaciones del TPH, por lo cual se están desarrollando nuevos regímenes menos mielotóxicos pero con mayor capacidad inmunosupresora.

de mal pronóstico (tabla 2): neuroblastoma<sup>33</sup>, sarcoma de Ewing y tumores neuroectodérmicos periféricos (PNET)<sup>34</sup> y tumores del sistema nervioso central<sup>35</sup> son los grupos de tumores en los que se cuenta con más experiencia. Aunque no hay estudios aleatorizados que lo demuestren claramente, sí parece que de esta forma se incrementa la supervivencia<sup>36</sup>. En otros tumores el auto-TPH se utiliza en casos de recaídas (nefroblastoma, tumores mesenquimales, retinoblastoma), siempre que sean quimiosensibles. En las neoplasias hematológicas (tabla 2) es preferible utilizar el alo-TPH, pues además del aumento de dosis de quimioterapia se añade el

efecto beneficioso del “injerto contra leucemia”: las células inmunitarias trasplantadas son capaces de reaccionar contra las células tumorales residuales del paciente, incrementando las posibilidades de curación. El problema es que el desarrollo de efecto injerto contra leucemia va íntimamente ligado a la aparición de EICH. En las leucemias agudas linfoblásticas (LAL) con la quimioterapia convencional la supervivencia es superior al 70%; por ello el TPH se reserva para casos de mal pronóstico en primera remisión y en recaídas (tabla 2)<sup>37-39</sup>. En las leucemias agudas no linfoblásticas (LANL), salvo en el caso de forma M3 o pro-

**Tabla 2.** Indicaciones del TPH en enfermedades malignas

	Alo-TPH	Auto-TPH
<b>Enfermedades hematológicas</b>		
<b>Leucemia aguda linfoblástica</b>	En primera remisión: - t(9;22) (reordenamiento Bcr/abl) - t(4;11) (reordenamiento MLL) - Sin remisión tras inducción En segunda remisión	En primera remisión: - Riesgo muy alto sin alteraciones citogenéticas En segunda remisión - Recaídas tardías extramedulares
<b>Leucemia aguda no linfoblástica</b>	En primera remisión, si hay donante familiar HLA idéntico <sup>a</sup> En segunda remisión	En primera remisión, si no hay donante familiar HLA idéntico
<b>Síndromes mielodisplásicos</b> - Anemia refractaria con exceso de blastos - Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación	Donante HLA familiar compatible o donante no emparentado HLA idéntico	—
<b>Síndromes mieloproliferativos</b> - Leucemia mielomonocítica crónica - Leucemia mieloide crónica	Donante HLA familiar compatible o donante no emparentado HLA idéntico	—
<b>Linfomas no Hodgkin</b>	Recaídas con afectación MO	Recaídas sin afectación MO
<b>Linfoma Hodgkin</b>	Recaídas con afectación MO	Recaídas sin afectación MO
<b>Tumores sólidos</b>		
<b>Neuroblastoma</b>	Protocolos experimentales	Estadio IV Estadio III N-Myc amplificado Recaídas quimiosensibles
<b>Sarcoma Ewing/PNET</b>	—	Alto riesgo: tumores axiales, metastásicos Recaídas quimiosensibles
<b>Tumores del SNC (meduloblastoma, PNET)</b>	—	Alto riesgo: diseminación neuromeningea Recaídas quimiosensibles
<b>Tumores mesenquimales</b>	—	Recaídas quimiosensibles
<b>Tumores germinales</b>	—	Recaídas quimiosensibles
<b>Tumor de Wilms</b>	—	Recaídas quimiosensibles

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; auto-TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; MO: médula ósea; PNET: tumor neuroectodérmico periférico; SNC: sistema nervioso central.

<sup>a</sup>Salvo en leucemia aguda no linfoblástica (LANL) M<sup>+</sup> (promielocítica) LANL-M7 en niños con síndrome de Down, y casos seleccionados de cualquier LANL con criterios de buen pronóstico y que logren la remisión tras un ciclo de inducción.



mielocítica (cuyo pronóstico ha mejorado mucho en los últimos años gracias al uso de ácido trans-retinoico), la supervivencia aumenta cuando se realiza un alo-TPH tras conseguir la primera remisión (el 40-72% a los 4-5 años frente al 39-50% sólo con quimioterapia convencional)<sup>40</sup>.

El auto-TPH también parece incrementar la tasa de supervivencia en las leucemias, particularmente en las LANL<sup>41</sup>; la mortalidad peritrasplante es menor, pero se incrementan las posibilidades de recaídas.

Para otras neoplasias hematológicas (tabla 2), como síndromes mielodisplásicos (SMD) y síndromes mieloproliferativos (leucemia mieloide crónica y leucemia mielomonocítica crónica) el único tratamiento curativo es el alo-TPH, por lo cual se debe realizar tan pronto se disponga de un donante compatible<sup>42,43</sup>.

En los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin en la infancia se consigue muy buena respuesta con la quimioterapia convencional en la mayoría de los casos. El TPH se reserva para los pacientes que recaen<sup>44</sup>, y se puede realizar un auto-TPH si no hay afectación de la MO.

## Complicaciones del TPH

Aunque en las dos últimas décadas se ha avanzado mucho en el conocimiento de la fisiopatología de los diferentes acontecimientos que ocurren durante un TPH, y en su profilaxis y tratamiento, lo cierto es que el TPH conlleva aún una importante morbilidad, mucho mayor en el alo-TPH. Las principales causas de ello son:

1. La enfermedad del Injerto contra el huésped, producida por la reactividad de los linfocitos T del donante contra el organismo del receptor; su gravedad es proporcional a la disparidad HLA entre donante y receptor, pero puede aparecer aún en el caso de TPH entre hermanos HLA idénticos. En su forma aguda afecta a la piel (rash), el hígado (colestasis) y el tracto gastrointestinal (diarrea), con diversos grados de severidad<sup>45</sup>. Para prevenirla se administran inmunosupresores (ciclosporina, metotrexato) en el periodo inmediato postrasplante (6-12 meses). A diferencia de los trasplantes de órgano sólido, si la EICH no se cronifica, se termina produciendo una tolerancia inmunológica de la MO trasplantada hacia el receptor, lo cual permite retirar de forma permanente la inmunosupresión. La EICH puede ser crónica, con manifestaciones clínicas superponibles a las de las enfermedades autoinmunitarias (esclerodermia, síndrome "seco", etc.). El tratamiento consiste en administrar corticoides e incrementar la inmunosupresión, de forma que

el paciente es muy susceptible a infecciones oportunistas que a menudo determinan su fallecimiento<sup>46</sup>.

2. Complicaciones derivadas de la toxicidad del tratamiento de acondicionamiento: además de la pancitopenia obligada, se pueden producir cuadros de toxicidad orgánica a cualquier nivel. El hígado y el riñón son los que se afectan con más frecuencia. Con el fin de disminuir la morbilidad por esta causa actualmente se están ensayando regímenes de acondicionamiento menos intensos, no mieloablativos, pero que sean lo suficientemente inmunosupresores para conseguir el prendimiento de las células del receptor<sup>47</sup>. Tras este tipo de trasplantes, es frecuente que se produzcan estados de quimerismo mixto. Está aún sin determinar si aportan o no beneficios a medio y largo plazo<sup>48</sup>.

3. Complicaciones infecciosas, facilitadas por la pancitopenia inicial y por del estado de inmunosupresión postrasplante. Inicialmente predominan las infecciones bacterianas, sobre todo, y fúngicas; pasadas las primeras semanas son los virus (citomegalovirus [CMV] principalmente, virus de la varicela-zoster) y diferentes gérmenes oportunistas los causantes de afección infecciosa que puede ser mortal<sup>49</sup>. Gracias al empleo de potentes antibióticos y antifúngicos, y las modernas técnicas de detección precoz del CMV<sup>50</sup>, se ha conseguido disminuir mucho la morbilidad infecciosa en el curso del TPH.

Todas estas complicaciones, en especial el desarrollo de la EICH, suponen un límite al éxito del alo-TPH, sea cual fuere la afección de base. En el futuro, el mejor conocimiento de la biología de la reconstitución inmunitaria postrasplante, el empleo de acondicionamientos menos agresivos y adaptados a cada paciente, y la continua mejora en los tratamientos de soporte (antifúngicos, antivirales, inmunosupresores) permitirán ampliar las posibilidades de realizar trasplantes con donantes HLA parcialmente idénticos, y mejorarán la supervivencia, disminuyendo también los efectos secundarios precoces y tardíos.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

1. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet*. 1968;2:1364-6.
2. Morrison SJ, Uchida N, Weissman IL. The biology of hematopoietic stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1995;11:35-71.

## Bibliografía recomendada

Buckley RH. A historical review of bone marrow transplantation for immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:793-800.

*Se trata de una revisión de la situación del trasplante de progenitores hematopoyéticos en las inmunodeficiencias. Como en el caso de las enfermedades metabólicas, las indicaciones y los resultados de los diferentes tipos de trasplantes han evolucionado a lo largo de la historia.*

Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer*. 2004;101:1936-46.

*La enfermedad injerto contra huésped sigue siendo la mayor causa de morbilidad del trasplante de progenitores hematopoyéticos. En esta revisión los autores resumen la situación actual de la patofisiología, la clínica y el tratamiento de esta severa complicación.*

Gross TG, Egeler RM, Smith FO. Pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001;15:795-808.

*En esta revisión se comentan y actualizan diversos aspectos del trasplante de progenitores hematopoyéticos, como las innovaciones en los tratamientos de acondicionamiento, y el uso de las diferentes fuentes de stem cell.*



## Bibliografía recomendada

**Malatack JJ, Consolini DM, Bayever E.** The status of hematopoietic stem cell transplantation in lysosomal storage disease. *Pediatr Neurol.* 2003;29:391-403.

*En este artículo se aborda la situación del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el complejo mundo de las enfermedades metabólicas, en el cual se suceden los cambios en las indicaciones según se va ensayando esta técnica. Aporta un amplio listado de estos procesos con su tratamiento recomendado.*

**Woodard P, Lubin B, Walters CM.** New approaches to hematopoietic cell transplantation for hematologic diseases in children. *Pediatr Clin N Am.* 2002;49:989-1007.

*Revisión de las indicaciones, los objetivos y los resultados del trasplante de progenitores hematopoyéticos en las enfermedades hematológicas, con especial atención a las talasemias y la drepanocitosis. Son particularmente interesantes los comentarios acerca de las situaciones de quimerismo mixto después del trasplante.*

3. Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, May WS. CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood.* 1996;87:1-13.
4. Terstappen LW, Huang S, Safford M, Lansdorp PM, Loken MR. Sequential generations of hematopoietic colonies derived from single nonlineage-committed CD34+CD38- progenitor cells. *Blood.* 1991;77:1218-27.
5. Zubair AC, Zahrieh D, Daley H, Schott D, Gribben JG, Al-yea EP, et al. Engraftment of autologous and allogeneic marrow HPCs after myeloablative therapy. *Transfusion.* 2004;44:253-61.
6. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Bensinger WI, Doney KC, et al. Marrow harvesting from normal donors. *Blood.* 1984;64:630-4.
7. De Fabritiis P, Iori AP, Mengarelli A, Gozzer M, Ferrazza G, De Propriis MS, et al. CD34+ cell mobilization for allogeneic progenitor cell transplantation: efficacy of a short course of G-CSF. *Transfusion.* 2001;41:190-5.
8. Levine JE, Wiley J, Kletzel M, Yanik G, Hutchinson RJ, Koehler M, et al. Cytokine-mobilized allogeneic peripheral blood stem cell transplants in children result in rapid engraftment and a high incidence of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:13-8.
9. Ringden O, Barrett AJ, Zhang MJ, Loberiza FR, Bolwell BJ, Cairo MS, et al. Decreased treatment failure in recipients of HLA-identical bone marrow or peripheral blood stem cell transplants with high CD34 cell doses. *Br J Haematol.* 2003;121:874-85.
10. Wang JC, Doedens M, Dick JE. Primitive human hematopoietic cells are enriched in cord blood compared with adult bone marrow or mobilized peripheral blood as measured by the quantitative in vivo SCID-repopulating cell assay. *Blood.* 1997;89:3919-24.
11. ● Gluckman E, Rocha V, Arcese W, Michel G, Sanz G, Chan KW, et al. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: guidelines for donor choice. *Exp Hematol.* 2004;32:397-407.
12. Oudshoorn M, Van Leeuwen A, Vd Zanden HG, Van Rood JJ. Bone Marrow Donors Worldwide: a successful exercise in international cooperation. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14:3-8.
13. ● Kanda Y, Chiba S, Hirai H, Sakamaki H, Iseki T, Kodera Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood.* 2003;102:1541-7.
14. Henslee-Downey PJ, Abhyankar SH, Parrish RS, Pati AR, Godder KT, Neglia WJ, et al. Use of partially mismatched related donors extends access to allogeneic marrow transplant. *Blood.* 1997;89:3864-72.
15. Markiewicz M, Holowiecki J, Wojnar J, Krawczyk-Kulis M, Jagoda K, Giebel S, et al. Allogeneic transplantation of selected peripheral CD34+ cells with controlled CD3+ cells add-back in high-risk patients. *Transplant Proc.* 2004;36:3194-9.
16. Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, Chauncey T, Forman SJ, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7:39-44.
17. Passweg JR, Socie G, Hinterberger W, Bacigalupo A, Biggs JC, Camitta BM, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood.* 1997;90:858-64.
18. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood.* 1995;86:2856-62.
19. Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Marrow transplantation for patients with thalassemia: results in class 3 patients. *Blood.* 1996;87:2082-8.
20. ● Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood Rev.* 2002;16:81-5.
21. Vermynen C. Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease. *Blood Rev.* 2003;17:163-6.
22. Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard AA, Boxer L, et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood.* 2000;95:1195-8.
23. Greinix HT, Storb R, Sanders JE, Deeg HJ, Doney KC, Sullivan KM, et al. Long-term survival and cure after marrow transplantation for congenital hypoplastic anaemia (Diamond-Blackfan syndrome). *Br J Haematol.* 1993;84:515-20.
24. Lackner A, Basu O, Bierings M, Lassay L, Schaefer UW, Revesz T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2000;109:773-5.
25. Ghavamzadeh A, Alimoghadam K, Nasser P, Jahani M, Khodabandeh A, Ghahremani G. Correction of bone marrow failure in dyskeratosis congenita by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:299-301.
26. Bertrand Y, Landais P, Friedrich W, Gerritsen B, Morgan G, Fasth A, et al. Influence of severe combined immunodeficiency phenotype on the outcome of HLA non-identical, T-cell-depleted bone marrow transplantation: a retrospective European survey from the European group for immunodeficiency. *J Pediatr.* 1999;134:740-8.
27. ● Smogorzewska EM, Brooks J, Annett G, Gerritsen B, Morgan G, Fasth A, et al. T cell depleted haploidentical bone marrow transplantation for the treatment of children with severe combined immunodeficiency. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2000;48:111-8.
28. ● Antoine C, Muller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet.* 2003;361:553-60.
29. ● Malatack JJ, Consolini DM, Bayever E. The status of hematopoietic stem cell transplantation in lysosomal storage disease. *Pediatr Neurol.* 2003;29:391-403.
30. Tyndall A, Saccardi R. Hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions. *Clin Exp Immunol.* 2005;141:1-9.
31. Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Van Lalar JM, Farge D, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:869-79.
32. Hough RE, Snowden JA, Wulffraat NM. Hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: a European perspective. *Br J Haematol.* 2005;128:432-59.
33. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med.* 1999;341:1165-73.
34. Ladenstein R, Hartmann O, Pinkerton R. A multivariate and matched pair analysis on high risk Ewing Tumor patients treated by megatherapy and stem-cell reinfusion in Europe. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 1999;18:555.
35. Gardner SL. Application of stem cell transplant for brain tumors. *Pediatr Transplant.* 2004;8 Supl 5:28-32.
36. Verdegue A, Munoz A, Cañete A, Pardo N, Martinez A, Donat J, et al. Long-term results of high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma patients: a report of the Spanish working party for BMT in children (Getmon). *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21:495-504.
37. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;342:998-1006.
38. Chessells JM, Harrison CJ, Watson SL, Vora AJ, Richards SM. Treatment of infants with lymphoblastic leukaemia: results of the UK Infant Protocols 1987-1999. *Br J Haematol.* 2002;117:306-14.
39. ● Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock BH, Zhang MJ, Bortin MM, Buchanan GR, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N Engl J Med.* 1994;331:1253-8.
40. ● Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood.* 2001;97:56-62.
41. Ortega JJ, Diaz de Heredia C, Olive T, Bastida P, Llorca A, Armadans L, et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation after consolidation therapy in high-risk acute myeloid leukemia in children. Towards a risk-oriented therapy. *Haematologica.* 2003;88:290-9.
42. Luna-Fineman S, Shannon KM, Atwater SK, Davis J, Masterson M, Ortega J, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. *Blood.* 1999;93:459-66.
43. Locatelli F, Niemeyer C, Angelucci E, Bender-Gotze C, Burdach S, Ebell W, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a report from the European Working Group on Myelodysplastic Syndrome in Childhood. *J Clin Oncol.* 1997;15:566-73.
44. Ladenstein R, Pearce R, Hartmann O, Patte C, Goldstone T, Philip T. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: a report from the European Lymphoma Bone Marrow Transplantation Registry. *Blood.* 1997;90:2921-30.
45. ● Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:825-8.
46. Ringden O. Introduction to graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:17-20.
47. Schwartz JE, Yeager AM. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation: Graft versus tumor effects with decreased toxicity. *Pediatr Transplant.* 2003;7:168-78.
48. ● Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood.* 1998;91:756-63.
49. Benjamin DK Jr, Miller WC, Bayliff S, Martel L, Alexander KA, Martin PL. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:227-34.
50. Ljungman P, Reusser P, De la Camara R, Einsele H, Engelhardt D, Ribaud P, et al. Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:1075-81.

# Estudio inmunológico de las inmunodeficiencias primarias de células T y B

M. CRUZ GARCÍA-RODRÍGUEZ Y GUMERSINDO FONTÁN-CASARIEGO

Unidad de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.  
mcruzgarcia.hulp@salud.madrid.org; gfontan.hulp@salud.madrid.org

Los defectos genéticos causantes de estas inmunodeficiencias dan lugar a enfermedades con una susceptibilidad a infecciones mayor y más graves que los cuadros derivados de un defecto predominantemente de anticuerpos (Ac). Se manifiestan en los primeros meses de vida y raramente sobreviven más allá de la infancia o adolescencia. En este grupo se incluye un amplio espectro de defectos<sup>1</sup> (tabla 1), desde la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), con ausencia de inmunidad humoral y celular, hasta otros cuadros con afectación parcial de ambas ramas de la inmunidad. Hace más de 50 años que se describió la primera de estas enfermedades<sup>2</sup> y una cuidadosa evaluación clínica junto con la historia familiar, enseguida permitió ver que unas tenían una herencia ligada al cromosoma X y otras se heredaban de manera autosómica recesiva.

Su conocimiento fue en aumento al poder identificar desde finales de los años sesenta el número de linfocitos T y B presentes en cada enfermo y mediante tecnología cada vez más sofisticada ha sido posible conocer no sólo su número, sino también muchas de sus funciones. Fue en el año 1972 cuando por primera vez se pudo asociar un defecto con a una inmunodeficiencia, concretamente la deficiencia de adenosin-desaminasa (ADA)<sup>3</sup>. Desde entonces los avances para localizar los diferentes defectos genéticos no han cesado y en los últimos 10 años se han llegado a conocer diversos genes cuyas mutaciones dan origen a una determinada enfermedad con variantes atípicas<sup>4,5</sup>, a la vez que en inmunodeficiencias bien caracterizadas se ha podido confirmar como un mismo fenotipo clínico puede ser debido a alteraciones en genes diferentes<sup>6,7</sup>. Llegar a un diagnóstico temprano se considera urgente, ya que el pronóstico depende en gran medida de la precocidad con que se instaure el tratamiento.

### Puntos clave

● En este grupo se incluye un amplio espectro de defectos, desde la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), con ausencia de inmunidad humoral y celular, hasta otros cuadros con afectación parcial de ambas ramas de la inmunidad.

● Las IDCG se caracterizan por presentar desde los primeros meses de vida muguet de repetición, diarreas frecuentes, otitis, neumonías, sepsis por gramnegativos, infecciones por gérmenes oportunistas como *Pneumocystis carinii*, así como enfermedades víricas, todo lo cual se atribuye a una incapacidad para ganar peso y mueren en el primer año de vida si no se instaura el tratamiento adecuado.

● En cuanto a la analítica para su diagnóstico, empezaremos por un recuento de las tres series, ya que la presencia de una linfopenia nos hará pensar en una IDCG.

● Una vez que se sospecha la inmunodeficiencia según los datos clínicos y analíticos, y partiendo de DNA y RNA, se estudia el gen para el diagnóstico definitivo del defecto, así como el estudio de posibles portadores.

● Además de la gammaglobulina intravenosa utilizada para corregir el defecto humoral, el trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección en las diferentes formas de inmunodeficiencia combinada grave, así como en la deficiencia de antígenos de histocompatibilidad de clase II, en la de PNP y en la hiper IgM ligada al X.

### Clínica

Las IDCG se caracterizan por presentar desde los primeros meses de vida muguet de repetición, diarreas frecuentes, otitis, neumonías, sepsis por Gram negativos, infecciones por gérmenes oportunistas tales como *Cándida albicans* y *Pneumocystis carinii*, así como enfermedades virales, todo lo cual contribuye a una incapacidad de los niños para ganar peso, por lo que mueren en el primer año de vida si no se instaura el tratamiento adecuado<sup>8</sup>. Estos pacientes son incapaces de rechazar tejidos ajenos, por lo que aproximadamente un 40% de ellos puede presentar una reacción injerto contra huésped debido a células T de origen materno que pasan al feto durante su vida intrauterina<sup>9,10</sup> o después si reciben transfusiones de sangre no irradiada. Esta reacción es la causa de que aparezca en el niño un eritema, dermatitis exfoliativa, diarrea persistente, hepatosplenomegalia y eosinofilia. Ante estos síntomas debemos pensar también en la posibilidad de un síndrome de Omenn<sup>11</sup>.

En el síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X en los primeros años de vida presentan patología sinopulmonar y en algunos pacientes el primer síntoma es una anemia aplásica inducida por parvovirus o una neumonía por *Pneumocystis carinii*. Con frecuencia se infectan por *Mycobacterium tuberculo-*