

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría: Una alternativa de tratamiento en inmunodeficiencias primarias

Alberto Olaya-Vargas,* Rocío Coronel-Moran,* Roberto Rivera-Luna,*
Amalia Bravo-Lindoro,* Yadira Bejar-Ramírez,* Doris Lormendez-Jacome*

* Programa de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Instituto Nacional de Pediatría.

***Hematopoietic stem cell
transplant in combined immunodeficiency
syndromes of childhood: An optimal
treatment for primary immunodeficiency***

ABSTRACT

The congenital immunodeficiency disorders in which the defect has been clearly traced to the stem cell can be cured with allogeneic stem-cell transplantation (SCT) from an unaffected donor. Widespread application of this treatment modality has been tempered by the fact that risk-benefit considerations do not always favor a procedure that carries a significant risk for morbidity and mortality. Some malignant disorders of childhood eventually have to be treated by an autologous or allogeneic SCT, however nonmalignant disorders can also be treated with this approach. This article reviews the current status of SCT for nonmalignant inherited immunodeficiency disorders.

Key words. Stem cell transplant. Combined immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha convertido en las últimas décadas en una alternativa de tratamiento para un grupo cada vez mayor de enfermedades tanto benignas como malignas. A pesar de que la mayor parte de las indicaciones de TCPH en pediatría se comparten con

RESUMEN

Tradicionalmente el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha utilizado en pacientes pediátricos para el tratamiento de padecimientos malignos. Sin embargo, también existen indicaciones y experiencia para padecimientos benignos dentro de los cuales se encuentran los síndromes de inmunodeficiencia combinada primaria. Estos síndromes de la infancia constituyen una serie de padecimientos que aun cuando son infrecuentes en la patología infantil constituyen un grupo de alteraciones que hasta hace más de tres décadas eran irremediamente fatales. Con el advenimiento del TCPH el pronóstico de estos síndromes ha mejorado sustancialmente, por lo que es importante conocer sus resultados, así como su morbimortalidad asociada.

Palabras clave. Trasplante de células progenitoras. Inmunodeficiencias primarias.

las del adulto, existe un grupo de padecimientos característicos de la infancia en los que el TCPH es la única alternativa real de curación, mejorando no sólo la esperanza de vida de estos niños, sino también su calidad de vida (Cuadro 1).

Sin duda uno de los grupos de padecimientos que se ha visto beneficiado con esta modalidad terapéutica son las inmunodeficiencias primarias (Cuadro 2).

Cuadro 1. Indicaciones del Grupo Europeo de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.

Enfermedad	Edad	Estadio	Hermano	VNR	Autólogo
LAM	*	1ª. RC.	R	PI	R
		2ª, 3ª RC, recaída incipiente	R	PI	R
		Recaída	D	NR	NR
LAL	Niños	Riesgo habitual 2ª RC	R	PI	R
	Adultos	Alto riesgo en 1ª RCC	C	PI	R
		1ª RC Alto riesgo, 2ª RC, recaída incipiente	R	PI	R
LMC	*	Recaída	D	NR	NR
		Fase crónica	R	R	PI
		Fase acelerada	R	D	PI
		Crisis blástica	D	NR	NR
LLC	*		PI	NR	PI
LNH					
Linfoblástico		Como LAL	PI	NR	R
Grado alto/intermedio		1ª RC	R	PI	R
Bajo grado		Recaída, 2ª RC	PI	NR	PI
Enfermedad de Hodgkin		1ª RC	NR	NR	PI
		1ª Recaída, 2ª, 3ª RC	PI	D	R
		Refractario	NR	NR	D
Mieloma	*	Estadio 1	PI	NR	PI
		Otros	R	D	R
Síndrome mielodisplásico	*	AR, ARAS, AREB, LMMC	R	R	PI
		AREBt, LAMs en 1ª o 2ª, RC	R	D	PI
Inmunodeficiencias y errores innatos del metabolismo	Niños		R	R	—
Talasemia	< 16ª		R	D	—
	> 16a		PI	D	—
Enfermedad de células falciformes	< 16ª		R	NR	—
	> 16a		D	NR	—
Aplasia	< 20ª		R	PI	—
	20-45		R	D	—
	> 46		NR	NR	—
Tumores sólidos					
Cáncer de mama	*	Adyuvante	NR	NR	PI
Cáncer de mama	*	Enfermedad metastásica	NR	NR	PI
Tumores germinales	*	—	NR	NR	PI
Cáncer ovárico	*	Enfermedad residual mínima	NR	NR	D
Carcinoma pulmonar de células pequeñas	*	Enfermedad limitada	NR	NR	D
Neuroblastoma	Niños	Estadio IV	NR	NR	PI
Tumor de Wilms	Niños	—	NR	NR	PI
Meduloblastoma	Niños	—	NR	NR	D
Sarcoma de Ewing	Niños	Alto riesgo	NR	NR	PI

R = Recomendado, o uso rutinario, PI = Protocolo de investigación, D = En desarrollo, o estudios piloto, NR = No recomendado, VNR = Voluntario no relacionado, RC = Remisión completa, LAM = Leucemia aguda mieloblástica, LAL = Leucemia aguda linfoblástica, LMC = Leucemia mieloide crónica, LLC = Leucemia linfocítica crónica, LNH = Linfoma no Hodgkin, AR = Anemia refractaria, ARAS = Anemia refractaria con anillos sideroblásticos, AREB = Anemia refractaria con exceso de blastos, AREB-t = Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, LMMC = Leucemia mielomonocítica crónica, LAMs = leucemia aguda mieloblástica secundaria * < 55 años para alogénico relacionado, < 45 años para alogénico, < 65 años autólogo, niños: pacientes menores de 16 años.

La posibilidad de corregir los desórdenes inmunológicos letales, como las inmunodeficiencias combinadas severas (Severe Combined Immunodeficiency Disease, [SCID, por sus siglas en inglés]) y el síndrome de

Wiskott-Aldrich (SWA), con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) fue reportado por primera vez en 1968 por el grupo de Gatti¹ y Bach,² respectivamente. Estos logros fueron

Cuadro 2. Desórdenes inmunológicos en pediatría susceptibles a ser corregidos con trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Desórdenes inmunológicos
Inmunodeficiencias combinadas severas (SCID)
Síndrome de Chédiak-Higashi
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Deficiencia de la adhesión de leucocitos
Inmunodeficiencia combinada
Enfermedad granulomatosa crónica
Síndrome proliferativo ligado al X
Síndrome de Grisselli
Desórdenes autoinmunes (fase experimental)

posibles gracias a que los donadores tenían antígenos de leucocitos humanos (HLA) idénticos. Con el transcurso del tiempo ha habido avances en el campo del TACPH que han beneficiado directamente a este grupo de padecimientos, permitiendo ofrecer una alternativa a la falta de donadores histocompatibles. Así, actualmente se realizan trasplantes con donador familiar parcialmente histocompatible,^{1,3} con donador no relacionado,⁴ y más recientemente, trasplantes haploidénticos relacionados o no relacionados con depleción selectiva de células T. El presente artículo analiza los resultados del TACPH en el tratamiento de estos desórdenes inmunológicos propios de la infancia y da un panorama general de la situación actual de los TACPH en SCID en nuestro país.

INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS SEVERAS

Las inmunodeficiencias combinadas severas son un grupo heterogéneo de desórdenes congénitos letales de los linfocitos B y T que tienen como resultado la falla de los linfocitos T para responder ante mitógenos, células alogénicas y antígenos específicos, con deficiencia de las células B para producir anticuerpos específicos.^{5,6} Los niños con este grupo de enfermedades se han clasificado⁶ de acuerdo con el fenotipo y la función de los linfocitos circulantes, la forma de herencia y la presencia o deficiencia de alguna enzima, en:

1. SCID clásica, caracterizada por linfopenia tanto de linfocitos T como de linfocitos B y agamaglobulinemia.
2. SCID con linfocitos B, la más común, caracterizada por una cantidad normal o incrementada de células Ig+ circulantes y ausencia o presencia disminuida de linfocitos T, además de niveles variables de inmunoglobulinas en suero.

3. SCID secundaria a la deficiencia de adenosindeaminasa (ADA) que puede presentarse con células que expresan el inmunofenotipo de precursores linfoides.^{7,8} Además existen otras inmunodeficiencias menos comunes como:
4. Disgenesia reticular,⁹ un raro desorden de la hematopoyesis que tiene como resultado una neutropenia severa con hipoplasia de la serie linfóide y serie eritroide y megacariocítica conservadas.
5. Síndrome de Omen,¹⁰ en el cual los niños afectados presentan eritrodermia progresiva, leucocitosis, eosinofilia, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía secundarias a la sustitución de linfocitos por células de Langerhans y células reticulares.¹¹
6. SCID asociada a extremidades cortas, enanismo y displasia ectodérmica.¹²
7. SCID con linfocitos T no funcionales, defecto "Caping",¹³ carencia de expresión de CD7¹⁴ o una expresión anormal de subunidades de CD3;¹⁵ y finalmente
8. SCID asociado con deficiencia de CD8 y CD4 no funcionales^{16,17} (Cuadro 3). De estas variantes, la SCID asociada a deficiencia de ADA, la asociada a enanismo con extremidades cortas, el síndrome de Omen, el defecto de "Caping" y la deficiencia de CD8 tienen un patrón de herencia autosómico recesivo, mientras que la SCID clásica, la SCID con células B y probablemente la disgenesia reticular presenta un patrón de herencia ligado al X o autosómico recesivo.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Este síndrome se caracteriza por un desorden recesivo ligado al cromosoma X, con una inmunodeficiencia de linfocitos T, acompañado de la producción de anticuerpos antipolisacáridos, eccema y trombocitopenia.¹⁸ Los estudios de laboratorio demuestran una incapacidad de los linfocitos T para establecer respuesta

Cuadro 3. Inmunodeficiencias severas combinadas (SCID).

Defecto inmune
SCID
Ligado al X o deficiencia Jak3
Deficiencia de Interleucina 7 ^a
Deficiencia RAG 1 y RAG 2
Síndrome de Omenn's
Deficiencia de ADA
Deficiencia de ZAP 70
Síndrome de linfocito desnudo tipo II

SCID: Inmunodeficiencia combinada severa, II = interleucina, ADA = adenosindeaminasa, RAG = Gen recombinante activador.

en contra de mitógenos y células alogénicas, además de niveles disminuidos en suero de IgM e isohemaglutininas,^{19,20} presencia de plaquetas pequeñas con deficiencia para su agregación y niveles de IgG normales. Los pacientes con SWA presentan una expresión aberrante de CD43, una sialoglicoproteína que se expresa en todos los linfocitos y células hematopoyéticas circulantes excepto las de serie roja.²¹

Resultados con donador HLA idéntico

El primer trasplante alogénico en SCID fue reportado en 1968,¹ a partir de un injerto de un donador HLA idéntico. En este paciente se logró un implante total, presentando una quimera completa de las células hematopoyéticas y de la línea linfoide, con reconstitución de la función inmunológica que persistía tres décadas después de haberse realizado el trasplante. A partir de este primer caso el TACPH de donador HLA idéntico emergió como una alternativa terapéutica para los niños con algún tipo de SCID, y a lo largo de los años los resultados del trasplante de donador HLA idéntico reportados por diferentes grupos han confirmado este logro inicial.

En una revisión realizada por Kenny y Hitzig en 31 pacientes trasplantados con un donador HLA idéntico realizados hasta antes de 1977, 48% tuvieron una supervivencia prolongada. De los 70 niños que recibieron un trasplante de donador HLA idéntico en Europa de 1968 a 1989, 76% lograron supervivencias a largo plazo;²² en el subgrupo de pacientes trasplantados en los últimos años (1983-1989), la supervivencia se incrementó hasta 97%.²³ De los 30 pacientes con SCID trasplantados con un donador HLA idéntico en el Hospital Necker-Enfants Malades, de 1971 a 1992, 80% sobrevivieron con una adecuada reconstitución inmunológica, con una media de seguimiento de más de 129 meses.²⁴ El reporte de Buckley²⁵ en 107 pacientes trasplantados entre 1968 a 1994, mostró 86% de supervivencia a largo plazo con una adecuada reconstitución hematopoyética.

Una de las características más importantes de este grupo de pacientes es que la recuperación hematopoyética se logra con una reconstitución total de los linfocitos T, existiendo, sin embargo, evidencia que sólo 50% logran un quimerismo de linfocitos B.^{26,27}

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda se observa en cerca de 70% de los casos, sin embargo, sólo en 10% es grave, con una mortalidad de 10%.²³ La EICH crónica es sumamente rara, lo que probablemente está en relación con la edad tan temprana de los receptores y los mejores esquemas de profilaxis y de acondicionamiento.

Un factor importante en el éxito del trasplante en este grupo de pacientes es el diagnóstico temprano, el cual idealmente debe realizarse lo antes posible, incluso en la etapa prenatal, ya que esto reduce la frecuencia de infecciones antes, durante y posterior al trasplante. En un estudio realizado por Kenny y Hitzig,²⁸ la neumonía intersticial causada por virus o por *Pneumocystis carinii* se presentó en cerca de la mitad de los niños durante el periodo postrasplante, lo que justifica el uso de profilaxis contra este agente patógeno.²⁹ La profilaxis para agentes virales a base de agentes quimioterapéuticos y gammaglobulina humana, también ha disminuido la frecuencia de infecciones postrasplante.^{30,31} Esta misma conducta debe aplicarse para prevenir infecciones secundarias a hongos.

Resultados con sangre de cordón umbilical

El trasplante de sangre de cordón umbilical, relacionado y no relacionado, para la reconstitución hematopoyética en pacientes con enfermedades malignas hematológicas, síndromes con falla de la médula ósea y enfermedades genéticas, se ha demostrado en tres grandes estudios.³²⁻³⁴ En lo que se refiere a su aplicación en el tratamiento del grupo de las inmunodeficiencias combinadas severas, existe evidencia, aunque escasa, de su utilidad en sus diferentes variedades. A la fecha se han reportado tres casos de pacientes pediátricos con desórdenes inmunológicos (SCID, WAS y el síndrome linfoproliferativo ligado a X) en los que se ha logrado la reconstitución del sistema inmune después del trasplante de sangre de cordón de sus gemelos idénticos. También se han reportado por lo menos 10 trasplantes de sangre de cordón no relacionados, sin depleción de células T (DCT), en niños con SCID, la mayoría después de un acondicionamiento con busulfán-ciclofosfamida-globulina antitímocito. Estos trasplantes se han hecho como tratamiento de primera elección en niños con SCID o como tratamiento de segunda línea en niños con SCID que previamente rechazaron un injerto de uno de los padres en los que no se utilizó un esquema de acondicionamiento (Kurtzberg, 1998).

Una de las características descritas en las CPH obtenidas de cordón umbilical es su menor capacidad para el desarrollo de EICH, lo que ha permitido realizar trasplantes con un mayor grado de incompatibilidad entre el receptor y la unidad de sangre de cordón umbilical. Esta ventaja biológica ha sido explorada de manera exitosa en los pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia letal. Así, se han reportado dos niños con el síndrome de Chédiak-Hogas-

hi, los cuales se trasplantaron de sangre de cordón no relacionado con un solo alelo-HLA compatible, encontrándose vivos y en remisión seis y 12 meses después del trasplante. Un niño con síndrome de Nezelof se reportó vivo e inmunorreconstituido 24 meses después del trasplante con sangre de cordón con disparencia en los dos alelos HLA. Por otro lado, un niño con deficiencia de la función antigénica leucocitaria (LFA-1) está vivo y sin problemas cinco meses después de un trasplante de sangre de cordón no relacionado y no depletado.

Una de las controversias más importantes del trasplante de células progenitoras de cordón umbilical en el tratamiento de las inmunodeficiencias letales, es el tipo de régimen de acondicionamiento. Tradicionalmente se ha considerado que este grupo de pacientes no requiere de un esquema de mieloablación para lograr el injerto. Sin embargo, existe la experiencia que en cuatro niños con SCID, trasplantados con CPH de cordón con un haplotipo diferente, tres de ellos tuvieron falla del injerto, probablemente porque el trasplante se realizó sin quimioterapia de acondicionamiento (Kurtzberg J., 1998). Otro reporte también describió a un paciente pediátrico con disgenesia reticular que rechazó un trasplante de sangre de cordón no relacionado y no depletado de células T, habiendo sido acondicionado con busulfán y ciclofosfamida. El paciente se reconstituyó con un segundo trasplante de sangre de cordón, en el que se utilizó radioterapia corporal total (1,000 cGy en ocho fracciones) más ciclofosfamida como acondicionamiento, encontrándose asintomático seis meses después del segundo trasplante (Wall D., 1998).

Con base en esta información se puede concluir que el utilizar o no un esquema de acondicionamiento en este tipo de trasplantes, depende básicamente del tipo de inmunodeficiencia de que se trate (si es capaz o no de establecer una respuesta mediada por linfocitos T de rechazo, que evite el implante de las células de cordón) y en segundo lugar del grado de histocompatibilidad entre el receptor y las células de cordón umbilical, de manera que a un mayor grado de incompatibilidad requerirá de un esquema de mielosupresión más intenso, similar a lo que sucede con el trasplante de donador relacionado no histocompatible.

Resultados con donador HLA no idéntico con depleción de células T

Al considerar que la mayor parte de las inmunodeficiencias primarias letales de la infancia tienen un patrón de herencia autosómico recesivo o ligado al X,

no es inhabitual que los niños sean hijos únicos o que, en su defecto, los hermanos sufran de la misma enfermedad, lo que complica aún más el contar con un donador relacionado histocompatible. Por otro lado, en muchas ocasiones estos pacientes representan una verdadera urgencia para ser trasplantados, por lo que una de las estrategias que más ha beneficiado a este grupo de pacientes es la depleción selectiva de células T de la médula obtenida de donadores emparentados no histocompatibles.

En 1975 se demostró³⁵ que el pretratamiento de células de bazo murino con un anticuerpo antitimocito y complemento (C'), anulaban su capacidad para inducir EICH letal después de un trasplante con híbridos H-2-incompatibles. Por otro lado, Reisner, *et al.*³⁶ utilizaron la aglutinina de la planta lecitina de soya y aglutinina de maní para separar las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de las células T maduras en médula y bazo murino, la fracción medular rica de CPH pudo ser trasplantada completamente de un donador alogénico con haplotipos diferentes, a un receptor previamente irradiado, de tal manera que se pudo producir una hematopoyesis estable y quimerismo linfóide sin EICH.

En 1981, Reisner³⁷ reportó un paciente con leucemia quien recibió un injerto de uno de los padres HLA-A, B no idéntico. En este caso se realizó depleción de células T (DCT) por aglutinación diferencial con lecitina de soya y por depleción de rosetas E (SBA-E-).

Los primeros intentos por utilizar esta técnica en pacientes con SCID se realizaron en 1983, Reisner y asociados reportaron tres pacientes con SCID quienes fueron trasplantados exitosamente con CPH obtenidas de médula ósea de un familiar con diferencias en haplotipos HLA-A, B, D seguido de DCT.^{38,39} Cada uno de esos pacientes logró un injerto linfóide durable sin necesidad de recibir citorreducción pretrasplante y sin el uso de drogas profilácticas para evitar la EICH. Esos pacientes lograron quimeras linfoides estables con inmunidad normal de células T 17 años postrasplante.

Reinherz, *et al.* también describieron un paciente con SCID quien logró la reconstitución de la inmunidad celular, después de haber recibido un trasplante de médula ósea con tres antígenos diferentes en los haplotipos HLA-A, B, D de un donador relacionado;⁴⁰ la DCT fue realizada por medio de anticuerpos murinos específicos contra células T, OKT12, y complemento. El injerto se logró después de la tercera infusión, que fue precedida por un esquema de acondicionamiento con busulfán y ciclofosfamida, observándose una EICH transitoria de severidad mode-

rada. Estos pacientes se encuentran en buenas condiciones y con quimerismo permanente 16.5 años después del trasplante.

Son múltiples las técnicas de DCT que han sido utilizadas para trasplantes en niños con SCID, en las cuales se incluyen aglutinación con lecitina de soya y depleción de rosetas E,⁴¹ la cual puede ser única o múltiple.⁴² Otras técnicas utilizan complemento de conejo y anticuerpos monoclonales murinos específicos de células T citotóxicas;^{43,44} anticuerpo monoclonal Campath-1 y complemento humano,^{45,46} y más recientemente la purificación de CPH por medio de selección positiva de CD34+ con o sin depleción de células T.⁴⁷ Existen diferencias entre todas estas técnicas en términos de los tipos específicos de células eliminadas del injerto por el tratamiento utilizado y el grado de depleción de células T.⁴⁸ La técnica más utilizada ha sido el uso de depleción por medio de rosetas E y aglutinación con lecitina de soya (200 pacientes), seguida del uso de Campath-1 + C' (50 pacientes) y solamente en 26 pacientes se ha utilizado la depleción con rosetas E.^{45,46} Sin embargo, la selección positiva de células CD34 con técnicas automatizadas que utilizan electroesferas y campos electromagnéticos ha venido a sustituir todas estas técnicas, representando actualmente la mejor opción para lograr una DCT y una elevada recuperación de CPH, con una eficacia hasta de 98%.

Recientemente se reportó la experiencia europea del uso de DCT con varias de estas técnicas.²³ De un total de 100 niños con SCID, en 56% se logró una supervivencia libre de eventos a 10 años postrasplante, con reconstitución inmunológica (células T específicas ± e inmunidad de células B). Por otro lado, de 50 pacientes pediátricos trasplantados en el hospital Necker Enfants Malades con DCT haploide, 56% están vivos y con reconstitución inmunológica, con un seguimiento de más de 35 meses.²⁴ La experiencia del Hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) en 184 trasplantes utilizando SBA-E, en el periodo de 1980 a 1997, muestra una supervivencia a largo plazo de 58 a 76%, con una incidencia de EICH grado II de menos de 10%.^{22,49} Ninguno de estos pacientes desarrolló EICH grado III o IV a pesar de que no se administró tratamiento profiláctico. En esta misma institución las probabilidades de supervivencia con reconstitución inmunológica, a 10 años, en 54 pacientes con un donador familiar parcialmente histocompatible con depleción selectiva de linfocitos T (78%), no fue diferente a la de los pacientes con injerto de médula HLA idéntica (83%).

En resumen, los resultados con esta modalidad de trasplante son alentadores a largo plazo y muestran una supervivencia libre de eventos (SLE) de 76% en niños con SCID- T, NK-, B+ ; de 63% en niños con deficiencia de ADA; de 67% en niños con deficiencia de células B y T clásica; y de 86% en niños con SCID T-,NK+,B+, por lo que podemos concluir que el trasplante de CPH de donador relacionado con depleción de células T es una alternativa eficiente para el tratamiento de inmunodeficiencias letales de la infancia.

Trasplante de inmunodeficiencias primarias durante la etapa prenatal

La identificación de las mutaciones genéticas que son causa de muchas de las enfermedades hematológicas, metabólicas y enzimáticas, incluyendo las diferentes variantes de SCID y el síndrome de WA, permiten la identificación de fetos afectados a través de la biopsia de las vellosidades coriónicas entre la 8ª y 10ª semanas de gestación. Sin embargo, estos diagnósticos tan tempranos establecen una disyuntiva ética, en la cual los padres del producto deben decidir sobre la posibilidad de un aborto, situación que en nuestro país se complica con base en la legislación actual. Esta situación ha generado la necesidad de desarrollo de programas de TACPH *in-útero*, en donde la seguridad y sobre todo la eficacia son aspectos importantes a investigar.

Los obstáculos biológicos para lograr que un TCPH sea exitoso durante el desarrollo de la gestación son importantes. En primer lugar, el trasplante debe administrarse en un momento del desarrollo gestacional en el que el feto sea incapaz de rechazar el implante alógeno. En segundo lugar, el receptor fetal debe proporcionar al injerto un espacio adecuado y el microambiente necesario para su desarrollo y diferenciación. En tercer lugar, el injerto debe tener una cantidad adecuada de células progenitoras y al mismo tiempo debe ser suficientemente depletado de linfocitos T, para evitar una respuesta de injerto contra huésped, que pueda ser causa de complicaciones, incluso la muerte del feto. A este respecto, como se ha señalado, existen múltiples técnicas que han demostrado su eficacia en estudios clínicos y preclínicos para depletar adecuadamente de células T a los injertos, lo que disminuye significativamente el riesgo para desarrollar EICH aguda, lo que permite, por otro lado, que se logren implantes con cantidades tan bajas de CPH como 10^5 CD3 cel T/kg del peso del receptor.

El primer paciente tratado con un trasplante prenatal para corregir una inmunodeficiencia, fue una

paciente con una SCID autosómica recesiva, que recibió un trasplante de timo e hígado fetal a las 7.5 semanas de gestación. Esta paciente fue reportada por Touraine, *et al.*⁵⁰ con evidencia de injerto de los linfocitos del donador ocho a 10 meses después del nacimiento. Este paciente presentó un quimerismo parcial en la reconstitución de los linfocitos T, sin embargo, demostró que el trasplante de CPH realizado en etapas tempranas de la gestación podía reconstituir el sistema inmunológico de los fetos afectados con una SCID.

Recientemente dos pacientes con SCID ligado al X fueron reportados por Flake, *et al.*⁵¹ y por Wengler, *et al.*,⁵² respectivamente, quienes corroboraron definitivamente la capacidad de poder realizar trasplantes *in-útero*. El paciente reportado por Flanke fue diagnosticado con una SCID ligada al X a las 12 semanas de gestación, a través de una biopsia de las vellosidades coriónicas. El feto recibió una serie de tres infusiones de células progenitoras, obtenidas de su padre parcialmente histocompatible, a dosis de 114, 8.9 y 6.2 x 10⁶ células/kg de peso fetal, en las cuales se realizó una selección positiva para depletarlas de células T. Las CPH fueron infundidas en el abdomen a través de un catéter guiado por ultrasonido entre la 15 y 18.5 semanas de gestación. El total de linfocitos T administrados en el inóculo de células CD34+ fue estimado < de 5.2 x 10⁵ CD3/por kg del peso del feto o 9 x 10⁴/kg de células T totales. Al momento del nacimiento el recién nacido no presentó ninguna complicación, a excepción de un ligero exantema, que no fue secundario a EICH. El quimerismo se evaluó al nacimiento, al tercero y sexto meses de nacido, mostrando que las células T, B, NK, monocitos y granulocitos eran originarios del donador; la capacidad de respuesta de las células T ante mitógenos fue normal.

El segundo trasplante *in útero*, reportado por Wengler, fue realizado en un feto con SCID ligado al X, el que se trasplantó en dos ocasiones de médula obtenida del padre y depleta de linfocitos T a través de electroesferas sometidas a un campo magnético. Las células progenitoras (14 y 4 x 10⁶ CD34+ E-células y de 1.1 x 10⁴ de células T), fueron implantadas en el abdomen del feto entre las semanas 21 y 22 de gestación.

Estos dos casos demuestran la factibilidad de inducir la reconstitución de la función de células T antes del nacimiento gracias a un trasplante prenatal haploide. La utilidad y las limitaciones de este tipo de trasplantes aún están por conocerse a través de estudios clínicos que determinen su eficacia y evalúen su toxicidad.

Experiencia del INP en el tratamiento de inmunodeficiencias primarias con TCPH

Como ya se mencionó, el TCPH en pediatría tiene esencialmente las mismas aplicaciones que en los adultos. Esto no ha sido diferente en nuestro país, en donde los centros de trasplante especializados en niños se han encaminado básicamente a resolver problemas hematológicos. En el Instituto Nacional de Pediatría, desde 1998, año en el que se iniciaron los trabajos formales del programa de TCPH, se ha planteado incluir dentro del programa a pacientes con indicaciones no hematológicas.

El primer esfuerzo por realizar un trasplante en un paciente con una inmunodeficiencia en el Instituto, se realizó en la década de los 80's por el Servicio de Inmunología encabezado por el Dr. Berrón y el grupo de TCPH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el que se intentó un trasplante alogénico en un paciente con síndrome de linfocito desnudo, el resultado fue desalentador, ya que el paciente presentó una evolución tórpida debido a una falla del injerto y por lo tanto falta de recuperación inmunológica. En 1999 se realizó en colaboración con los servicios de Inmunología del INP y el programa de trasplante del Hospital Gabriel Mancera el trasplante de un paciente con síndrome de Chédiack Higashi, con células obtenidas de cordón umbilical que se importó del Banco de Cordón Umbilical de Nueva York. El paciente presentó injerto, sin embargo, en los primeros 50 días postrasplante presentó EICH aguda, con una evolución fulminante. En el año 2001 se realiza, ya por el programa del INP, el primer trasplante en un paciente con una inmunodeficiencia severa, en un paciente masculino de tres años con diagnóstico comprobado de síndrome de Wiskott-Aldrich, el cual recibió un trasplante alogénico de sangre periférica de donador familiar parcialmente histocompatible (padre con compatibilidad 5/6 antígenos), sin depleción de células T. El paciente recibió un esquema preparativo con ciclofosfamida y busulfán, lográndose datos de injerto al día + 17. En el día + 21 se realizó quimerismo por VNTR's, reportándose un injerto completo y al día + 29 presentó datos de EICH aguda, la cual respondió adecuadamente al tratamiento. Se corroboró recuperación inmunológica demostrando presencia de linfocitos T, sin embargo, el paciente falleció a los 78 días postrasplante como consecuencia de un sangrado masivo del tubo digestivo bajo secundario a infección por citomegalovirus. En el 2002 se realizó un trasplante alogénico de donador relacionado histocompatible en una paciente de 13 meses de

edad, con síndrome de Grisseli y cardiomiopatía dilatada, la cual falleció durante el trasplante por complicaciones cardiovasculares. En el 2003 ingresó al programa una paciente de tres meses de edad con el antecedente de tener un hermano mayor con una SCID el cual había sido trasplantado en el Memorial Children's Hospital en Chicago EUA. Aun cuando en ese país se había descartado un patrón hereditario de la enfermedad, la menor presentó infecciones recurrentes durante la lactancia menor, por lo que acudió al INP en donde se corroboró la presencia de una SCID con deficiencia de linfocitos T y B y presencia de células NK. La paciente recibió un injerto de sangre periférica de donador familiar parcialmente histocompatible (padre). No se consideró necesaria la depleción selectiva de células T y la paciente presentó datos de injerto a los 18 días postrasplante, corroborándose quimerismo al 100% por medio de VNTR's. En la evaluación a los tres, seis y 12 meses posteriores al trasplante se documentó recuperación de las cuentas de células T y de inmunoglobulinas. Actualmente la paciente cursa con un cuadro de EICH crónica con adecuada respuesta al tratamiento.

En la actualidad, el programa de TCPH y el Servicio de Inmunología del INP han implantado las estrategias para someter a trasplante, a la brevedad posible, aquellos pacientes con inmunodeficiencias graves, ya que como se ha mencionado, el trasplante temprano antes del primer año de vida ofrece las mejores expectativas de éxito para este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

El trasplante de CPH en pediatría se ha constituido en la última década en una opción de tratamiento para un grupo cada vez mayor de padecimientos, entre los que destacan las enfermedades no hematológicas. Un grupo de padecimientos que se ha beneficiado con las diferentes modalidades de TACPH con las que se cuenta actualmente son las inmunodeficiencias severas infantiles. En éstas se pueden realizar trasplantes no sólo de donadores familiares relacionados, sino también de CPH de sangre de cordón umbilical. La depleción selectiva de linfocitos T ha permitido utilizar a un donador familiar, habitualmente el padre, aun cuando no sea histocompatible, disminuyendo la posibilidad de EICH aguda y crónica y la morbimortalidad asociada. Más recientemente y aun de manera experimental se ha demostrado la posibilidad de realizar trasplante en la etapa prenatal para corregir estos desórdenes, con lo cual se abre un horizonte cada vez más amplio en la aplicación del TCPH dentro del campo de la pediatría.

REFERENCIAS

- Gatti RA, Meewissenn HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2: 1366-9.
- Bach FH, Albertini RJ, Anderson JL, et al. Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968; 2: 1364-6.
- Copenhagen Study Group of Immunodeficiencies. Bone-marrow transplantation from an HLA-non-identical but mixed-lymphocyte-culture identical donor. *Lancet* 1973; 2: 1146-50.
- O'Reilly RJ, Dupont B, Pahwa S, et al. Reconstitution in severe combined immunodeficiency by transplantation of marrow from an unrelated donor. *N Engl J Med* 1977; 297: 1311-18.
- Rosen FS, Cooper MD, Wedgewoods RJP. The primary immunodeficiency disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 431-40.
- Rosen FS, Aiuti F, Hitzig W, et al. Meeting report: Primary immunodeficiency disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 28: 450-75.
- Giblet ER, Anderson JE, Cohen F, Pallara B, Meeuwisen HG. Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1972; 2: 1067-9.
- Carson DA, Kaye J, Seegmiller JE. Lymphospecific toxicity in adenosine deaminase deficiency and urine nucleoside phosphorylase deficiency: possible role of the nucleoside kinase(s). *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 74: 5677-82.
- DeVaal OM, Seynhave V. Reticular dysgenesis. *Lancet* 1959; 2: 1123-5.
- Ommen G. Familial reticuloendotheliosis. *N Engl J Med* 1965; 273: 427-32.
- Ruco LP, Stoppacciaro A, Pezzella F, et al. The Omenn syndrome: Histological, immunohistochemical and ultrastructural evidence for a partial T cell deficiency evolving in an abnormal proliferation of T lymphocytes and s-100+/T6+ Langerhans-like cells. *Virchows Arch* 1985; 407: 69-82.
- Gatti RA, Platt N, Pomerance HH, et al. Hereditary lymphopenic agammaglobulinemia associated with a distinctive form of short-limbed dwarfism and ectodermal dysplasia. *J Pediatr* 1969; 75: 675-84.
- Gelfand EW, Oliver JM, Schuurman RK, Matherson DS, Dosch HM. Abnormal lymphocyte capping in a patient with severe combined immunodeficiency. *N Engl Med* 1979; 301: 1245-9.
- Jung LKL, Fu SM, Hara T, Kappor N, Good RA. Defective expression of T cell associated glycoprotein in severe combined immunodeficiency. *J Clin Invest* 1986; 77: 940-6.
- Alarcon B, Rigueiro JR, Arnaiz-Villena A, Terhorst C. Familial defect in the surface expression of the T-cell receptor-CD3 complex. *N Engl J Med* 1988; 319: 1203-8.
- Roifman CM, Hummel D, Martinez-Valdez H, et al. Depletion of CD8+ cells in human thymic medulla results in selective immune deficiency. *J Exp Med* 1989; 170: 2177-82.
- Monafo WJ, Polmar SH, Neudof S, Mather A, Filipovich AH. A hereditary immunodeficiency characterized by CD8+ T lymphocytes deficiency and impaired lymphocyte activation. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 390-3.
- Cooper MD, Chase HP, Lowman JT, Krivit W, Good RA. The Wiskott-Aldrich syndrome. An immunologic deficiency disease involving the afferent limb of immunity. *Am J Med* 1968; 44: 499-513.
- Blasé RM, Stoober W, Brown RS, Waldmann RA. The Wiskott-Aldrich syndrome. A disorder with possible defect antigen processing or recognition. *Lancet* 1968; 1: 1056-61.
- Parkman R, Remold-O'Donnell E, Kenney DM, Perrine S, Rosen FS. Surface protein abnormalities in lymphocytes and platelets from patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1981; 2: 1387-8.

21. Shelly CS, Remold-O'Donnell E, Davis III, AE, et al. Molecular characterization of sialophorin (CD43), the lymphocyte surface sialoglycoprotein defective in Wiskott-Aldrich syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 819-22.
22. Buckley RH, Schiff S, Schiff R, et al. Haploidentical bone marrow transplantation in human severe combined immunodeficiency. *Semin Hematol* 1993; 30(Supl. 4): 92-104.
23. Fischer A, Landais P, Friedrich W, et al. European experience of bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency disease. *Lancet* 1990; 336: 830-4.
24. Stephan JL, Viekova V, Le Deist F, et al. Severe combined immunodeficiency. A retrospective single center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993; 123: 564-72.
25. Buckley RH. Bone marrow reconstitution in primary immunodeficiency. *Clin Immunol Principles Practice* 1995; 2: 1813-30.
26. Gricelli C, Dorandy A, Villerizier JL, Bauses JJ, Daguiland E. Selective defect of precursor T cells associated with apparently normal B lymphocytes in severe combined immunodeficiency disease. *J Pediatr* 1978; 93: 404-11.
27. Korver K, Delange GG, Van Der Verg ER, et al. Lymphoid chimerism after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 44: 643-50.
28. Kenny AB, Hitzig WH. Bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 1979; 131: 155-77.
29. Leggiardo RJ, Winkenstein JA, Hughes WT. Prevalence of pneumocystis carini pneumonitis in severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 1981; 99: 96-8.
30. Hall CB, McBride JT, Walsh EE, et al. Aerosolised ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infections. A randomized double-blind study. *N Engl J Med* 1983; 308: 1443-7.
31. Emmanuel D, Caminham I, Jules-Elysea K, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 1988; 109: 777-82.
32. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham M, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cell for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996; 335: 157-165.
33. Wagner J, Rosenthal J, Sweetman R, et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: Analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996; 88: 795-802.
34. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chamard A, et al. Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors. *N Engl J Med* 1997; 337: 373-82.
35. Von Boehmer H, Sprent J, Nabholz M. Tolerance to histocompatibility determinants in tetraparental bone marrow chimeras. *J Exp Med* 1975; 141: 322-34.
36. Reisner Y, Itsicovitch L, Meshorer A, Sharon N. Hematopoietic stem cell transplantation using mouse bone marrow and spleen cells fractionated by lectins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 2933-6.
37. Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D, et al. Transplantation for acute leukemia with HLA-A and B non-identical parental marrow cells fractionated with soybean agglutinin and sheep red cells. *Lancet* 1981; 2: 327-31.
38. Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D, et al. Transplantation for severe combined immunodeficiency HLA-A,B,D,Dr incompatible parental marrow fractionate by soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Blood* 1983; 61: 341-8.
39. O'Reilly RJ, Kapoor N, Kirkpatrick D, et al. Transplantation for severe combined immunodeficiency using histoincompatible parental marrow fractionated by soybean agglutinin and sheep red blood cells: Experience in six consecutive cases. *Transplant Proc* 1983; 17: 455-9.
40. Reinherz E, Geha R, Rapoport JM, et al. Reconstitution after transplantation with T-lymphocyte-depleted HLA haplotype-mismatched bone marrow for severe combined immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 6047-51.
41. Kapoor N, Jung LKL, Engelhard D, et al. Lymphoma in a patient with severe combined immunodeficiency with adenosine deaminase deficiency, following un-sustained engraftment of histoincompatible TCD bone marrow. *J Pediatr* 1986; 100: 435-8.
42. Fischer A, Durandy A, De Villaraty JP, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency using E-rosette fractionation and cyclosporine. *Blood* 1986; 67: 444-9.
43. Ritz J. Use of monoclonal antibodies in autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Hematol* 1983; 12: 813-32.
44. Moen RC, Horowitz SD, Sondel PM, et al. Immunologic reconstitution after haploidentical bone marrow transplantation for immune deficiency disorders: Treatment of bone marrow cells with monoclonal antibody CT-2 and complement. *Blood* 1987; 70: 664-9.
45. Morgan G, Linen 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 Hematol* 1986; 62: 421-30.
46. Dickinson AM, Reid MM, Abunum M, et al. In vitro T cells depletions using Compath 1M for mis-match BMT for severe combined immunodeficiency(SCID). *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 323-9.
47. Flake A, Ronkarolo M, Puck J, et al. Treatment of X-linked severe combined immunodeficiency by in utero transplantation of paternal bone marrow. *N Engl J Med* 1996; 335: 1806-10.
48. Frame J, Collins NJ, Cartagena T, et al. T-cell depletion of human bone marrow: Comparison of COMPATH-1^a plus complement, anti T cell ricin a chain immunotoxin and soybean agglutinin alone or in combination with sheep erythrocytes or immunomagnetic beads. *Transplantations* 1989; 47: 984-8.
49. Dror Y, Gallagher RM, Wara DW, et al. Immune reconstitution in severe combined immunodeficiency disease after lectin-treated, TCD haplo-identical bone marrow transplantation. *Blood* 1993; 81: 2021-30.
50. Touraine J. In utero transplantation of fetal liver stem cell transplantation. *J Am Med Assoc* 1997; 278: 932-7.
51. Flake AW, Roncarolo MG, Puck JM, et al. Treatment of X-linked severe combined immunodeficiency by in utero transplantation of paternal bone marrow. *N Engl J Med* 1996; 335: 1806-10.
52. Wengler G, Lanfranchi A, Frusca T, et al. In-utero transplantation of paternal CD34 hematopoietic progenitor cells in a patient with x-linked severe combined immunodeficiency (SCID-XI). *Lancet* 1996; 348: 1484-7.

Reimpresos:

Dr. Alberto Olaya-Vargas

Insurgentes Sur 3700,

Col. Insurgentes Cuicuilco.

Del. Coyoacán.

México, D.F.

Tel.: 10-84-09-00, Ext. 1339.

Correo electrónico: albertoolaya@aol.com