



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
PROGRAMA DE DOCTORADO DE PEDIATRÍA**

TESIS DOCTORAL

**TRASPLANTE DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS EN ENFERMEDADES
GENÉTICAS CON RÉGIMEN DE
ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD
REDUCIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

**Autora: Lucía López Granados
Directora: Profesora Isabel Badell Serra**

2015

A Norberto, Lidia y Berta

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincera gratitud a la directora del proyecto, la Profesora Isabel Badell Serra, por su disposición, por su seguimiento constante y por compartir sus ideas y conocimientos conmigo. Todo mi respeto y admiración por su gran dedicación y aporte a la Medicina y por mantener la ilusión viva en todo momento. Sin su ayuda no lo hubiera conseguido.

A mi cuñado, el Dr. Adolfo Alonso Arroyo, del Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, por su ayuda en la documentación bibliográfica y por sus conocimientos informáticos. A él le agradezco también su paciencia y apoyo, además de prestarme su atención siempre que lo he necesitado.

Al Dr. Ignasi Gich Saladich, del Servicio de Epidemiología del Hospital de Sant Pau, por su soporte en el análisis estadístico.

A todos los investigadores de los diferentes hospitales que han contribuido amablemente en la inclusión de pacientes para realizar este estudio.

A los pequeños pacientes que de forma desinteresada han participado en este estudio. Para que la investigación consiga curar sus enfermedades y aportarles una mejor calidad de vida. Se merecen disfrutar de un futuro.

A mi marido Norberto, por estar siempre a mi lado y darme ánimo en los momentos que más lo necesito. Con su cariño y apoyo constante me ha resultado más fácil recorrer este camino.

A mis hijas Lidia y Berta, que han nacido durante la elaboración de este trabajo. Su llegada nos ha llenado de fuerza y felicidad.

A mis padres José y Dolores, porque gracias a su ternura, esfuerzo y sacrificio he podido dedicarme a esta preciosa profesión. No existen suficientes palabras de agradecimiento.

A mis hermanos por todos los momentos que hemos compartido juntos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)	3
1.1.1. Definición	3
1.1.2. El sistema de Histocompatibilidad HLA	4
1.1.3. Fuentes de obtención de progenitores hematopoyéticos (PH)	5
1.1.4. Tipos de TPH según donante y fuente de los PH	6
1.1.5. Cuidados de soporte en el TPH	7
1.2. RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA (RIR)	10
1.2.1. Generalidades del RIR	10
1.2.2. Definición de implante	13
1.2.3. Reconstitución inmune	14
1.2.4. Monitorización del implante tras el RIR e Infusión de linfocitos T del donante	15
1.3. COMPLICACIONES PRECOCES DEL TPH	17
1.3.1. Complicaciones digestivas	17
1.3.2. Mucositis	17
1.3.3. Complicaciones del endotelio vascular	18
1.3.3.1. Enfermedad venooclusiva hepática	18
1.3.3.2. Síndrome de hiperpermeabilidad capilar	20
1.3.3.3. Síndrome del implante	20
1.3.3.4. Microangiopatía trombótica	20
1.3.3.5. Hemorragia alveolar difusa	21
1.3.4. Fallo del implante	21
1.3.5. Enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa)	22

1.4. COMPLICACIONES TARDÍAS DEL TPH	27
1.4.1. Enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc)	27
1.4.2. Complicaciones pulmonares	31
1.4.3. Complicaciones hematológicas	31
1.4.4. Complicaciones del aparato urinario	32
1.4.5. Complicaciones neurológicas	33
1.4.6. Complicaciones endocrinas	34
1.4.7. Problemas óseos	36
1.4.8. Otras complicaciones tardías del TPH	36
1.5. TPH EN PACIENTES CON ENFERMEDADES GENÉTICAS	38
1.5.1. Hemopatías congénitas	38
1.5.1.1. Talasemia Mayor	38
1.5.1.2. Drepanocitosis o Anemia de las Células Falciformes	40
1.5.1.3. Anemia de Fanconi	43
1.5.1.4. Deficiencia de Piruvato quinasa	48
1.5.2. Inmunodeficiencias Primarias (IDP)	50
1.5.2.1. Inmunodeficiencia Combinada Severa	52
1.5.2.2. IDP no Combinada Severa	53
1.5.3. Enfermedades metabólicas de depósito	56
2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	59
3. OBJETIVOS	63
4. PACIENTES Y MÉTODOS	67
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	69
4.2. CONSIDERACIONES ÉTICAS	69
4.3. VARIABLES A ESTUDIO	70
4.3.1. Características de los pacientes	70
4.3.2. Características del TPH	70

4.3.3. Evolución y resultados del TPH	71
4.4. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES	72
4.5. CARACTERÍSTICAS DEL TPH CON RIR	74
4.5.1. Fuente de progenitores hematopoyéticos	74
4.5.2. Tipo de donante de PH	74
4.5.3. Identidad HLA	75
4.5.4. Acondicionamiento del TPH	75
4.5.5. Depleción de linfocitos T	76
4.5.6. Profilaxis enfermedad injerto contra huésped	76
4.5.7. Celularidad de la infusión	77
4.6. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TPH SEGÚN ENFERMEDAD GENÉTICA	79
4.7. ANÁLISIS DE DATOS	81
5. RESULTADOS	83
5.1. IMPLANTE DEL TPH Y RECUPERACIÓN HEMATOLÓGICA	85
5.2. ESTUDIO DE QUIMERA	86
5.2.1. Quimera a 1-2 meses del TPH	86
5.2.2. Quimera a 6-12 meses del TPH	86
5.3. COMPLICACIONES DEL TPH	87
5.3.1. Enfermedad injerto contra huésped (EICH)	89
5.3.1.1. EICH aguda	89
5.3.1.2. EICH crónica	90
5.3.2. Fallo del implante	91
5.3.3. Mortalidad relacionada con el TPH	92
5.4. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TPH SEGÚN TIPO DE ENFERMEDAD GENÉTICA	93
5.5. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA	95
5.5.1. Supervivencia global (SG) según enfermedad genética	97

5.5.2. Supervivencia libre de evento (SLE) según enfermedad genética	98
5.5.3. SG según fuente de progenitores hematopoyéticos	99
5.5.4. SG según la familiaridad del donante	100
5.5.5. SG según la familiaridad del donante e identidad HLA	101
5.6. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TPH EN LAS ENFERMEDADES MÁS REPRESENTATIVAS	102
5.6.1. Talasemia Mayor	102
5.6.2. Anemia de Fanconi	105
5.6.3. Inmunodeficiencias Primarias	107
5.6.4. Metabolopatías	114
5.7. DETALLE DE LOS PACIENTES QUE HAN RECIBIDO INFUSIÓN DE LINFOCITOS T DEL DONANTE	115
6. DISCUSIÓN	121
6.1. EL TPH CON RIR EN ENFERMEDADES GENÉTICAS	123
6.2. EL TPH CON RIR EN HEMOPATÍAS CONGÉNITAS	128
6.2.1. Talasemia Mayor	128
6.2.2. Drepanocitosis	129
6.2.3. Anemia de Fanconi	130
6.2.4. Deficiencia de piruvato quinasa	131
6.3. EL TPH CON RIR EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	132
6.3.1. Inmunodeficiencia Combinada Severa	134
6.3.2. IDP no Combinada Severa	136
6.4. EL TPH CON RIR EN METABOLOPATÍAS	140
7. CONCLUSIONES	143
8. ANEXOS	147
8.1. PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS	149
9. BIBLIOGRAFIA	151

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Dosis inicial de Busulfán según peso del niño	11
Tabla 2.	Actividad de diversos agentes: desde inmunosupresión hasta mielotoxicidad	13
Tabla 3.	Escala de valoración OAG (Oral Assessment Guide)	17
Tabla 4.	Gradación EICH global	24
Tabla 5.	Grupos de riesgo y pronóstico de la talasemia mayor según el <i>grupo Pesaro</i>	39
Tabla 6.	Anemia de Fanconi: grupos de complementación, genes y neoplasias más frecuentes	45
Tabla 7.	Anomalías más frecuentes en la Anemia de Fanconi y su incidencia	46
Tabla 8.	Principales inmunodeficiencias congénitas y otras enfermedades genéticas subsidiarias de TPH	51
Tabla 9.	Indicaciones de TPH en Enfermedades Metabólicas Congénitas	58
Tabla 10.	Tipo de trasplante de progenitores hematopoyéticos e identidad HLA	75
Tabla 11.	Régimen de acondicionamiento utilizado	76
Tabla 12.	Profilaxis EICH utilizado	77
Tabla 13.	Celularidad infundida según fuente de PH	78
Tabla 14.	Características de los pacientes y del TPH según grupo de enfermedad genética	80
Tabla 15.	Principales complicaciones del TPH	88
Tabla 16.	Distribución de la enfermedad injerto contra huésped aguda	89
Tabla 17.	Distribución de la enfermedad injerto contra huésped crónica	90
Tabla 18.	Casos de fallo del implante	91
Tabla 19.	Detalle de la causa de mortalidad	92
Tabla 20.	Comparación de los resultados del TPH según enfermedad genética	94
Tabla 21.	Supervivencia según familiaridad del donante e identidad HLA	101

Tabla 22.	Características de los siete pacientes con Talasemia Mayor que reciben TPH con régimen de intensidad reducida	102
Tabla 23.	Características del TPH de los siete pacientes con Talasemia Mayor	103
Tabla 24.	Evolución del TPH de los siete pacientes con Talasemia Mayor	104
Tabla 25.	Características y evolución del TPH de los doce pacientes con Anemia de Fanconi	106
Tabla 26.	Características y evolución del TPH de los quince pacientes con Inmunodeficiencia Combinada Severa	110
Tabla 27.	Listado de pacientes con IDP no Combinada Severa	113
Tabla 28.	Listado de los pacientes con Metabolopatías	114

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Diferenciación hematopoyética desde la célula madre pluripotencial	3
Figura 2.	Expresión codominante de los genes HLA / CMH	4
Figura 3.	Posibles combinaciones y variación de intensidad de diferentes regímenes de intensidad reducida en el TPH	12
Figura 4.	Monitorización del implante tras el RIR	16
Figura 5.	Representación de la hemoglobina normal y hemoglobina S	40
Figura 6.	Representación de un hematíe normal y un hematíe con forma de hoz	41
Figura 7.	Función de la enzima piruvato quinasa en la vía glicolítica	49
Figura 8.	Distribución de las enfermedades genéticas	73
Figura 9.	Distribución de la fuente de progenitores hematopoyéticos	74
Figura 10.	Identidad del HLA	75
Figura 11.	Recuperación acumulada de neutrófilos $>500/\text{mm}^3$	85
Figura 12-	Recuperación acumulada de plaquetas $>20.000/\text{mm}^3$	85
Figura 13.	Estudio de quimera a 1-2 meses post-TPH	86
Figura 14.	Estudio de quimera a 6-12 meses post-TPH	86
Figura 15.	Enfermedad injerto contra huésped aguda	89
Figura 16.	Enfermedad injerto contra huésped crónica	90
Figura 17.	Supervivencia global a siete años de la serie de cincuenta y siete pacientes con enfermedad genética sometidos a TPH con acondicionamiento de intensidad reducida	95
Figura 18.	Supervivencia actuarial libre de evento a siete años de la serie global de los cincuenta y siete pacientes con enfermedad genética sometidos a TPH con acondicionamiento de intensidad reducida	96
Figura 19.	Supervivencia global según enfermedad genética	97
Figura 20.	Supervivencia actuarial libre de evento según enfermedad genética	98

Figura 21.	Supervivencia global en enfermedades genéticas según la fuente de progenitores hematopoyéticos	99
Figura 22.	Supervivencia global en enfermedades genéticas según la familiaridad del donante de progenitores hematopoyéticos	100
Figura 23.	Supervivencia global en enfermedades genéticas según la familiaridad del donante de progenitores hematopoyéticos e identidad HLA	101
Figura 24.	Supervivencia global en IDP según la fuente de progenitores hematopoyéticos	107
Figura 25.	Supervivencia global en IDP según el donante de progenitores hematopoyéticos	108
Figura 26.	Supervivencia global en IDCS y otras Inmunodeficiencias primarias sometidas a TPH con régimen de intensidad reducida	111
Figura 27.	Supervivencia global en IDCS y otras Inmunodeficiencias primarias sometidas a TPH con régimen de intensidad reducida	112
Figura 28.	Evolución de la quimera para Linfocitos T y Granulocitos del donante tras el primer TPH de intensidad reducida y el segundo TPH mieloablatoivo de la paciente con Mucopolisacaridosis tipo VII	116
Figura 29.	Evolución de la enzima deficitaria beta-D-glucuronidasa tras el primer TPH de intensidad reducida y el segundo TPH mieloablatoivo de la paciente con Mucopolisacaridosis tipo VII	117
Figura 30.	Evolución de la quimera para Linfocitos T y Granulocitos del donante tras el primer TPH de intensidad reducida y el segundo TPH mieloablatoivo del paciente con Síndrome de Wiskott-Aldrich	118
Figura 31.	Evolución de cifra de plaquetas en sangre periférica tras el primer TPH de intensidad reducida y el segundo TPH mieloablatoivo del paciente con Síndrome de Wiskott-Aldrich	119
Figura 32.	Evolución de la quimera para Linfocitos T y Granulocitos, tras las infusiones de linfocitos del donante	120

ABREVIATURAS

Ac	Anticuerpo
AF	Anemia de Fanconi
BU	Busulfán
BO	Bronquiolitis obliterante
CD 34 ⁺	Células progenitoras hematopoyéticas
CFM	Ciclofosfamida
CIBMTR	Center of Internacional Blood and Marrow Research
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
CMV	Citomegalovirus
CN	Células nucleadas
CSA	Ciclosporina
CSF-G	Factor estimulador de las colonias granulopoyéticas
DE	Diepoxibutano
DLI	Infusión de linfocitos del donante
DnE	Donante no emparentado
ED	Enfermedad Drepanocítica
EGC	Enfermedad granulomatosa crónica
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
e.v	endovenoso
EVOH	Enfermedad venooclusiva hepática
FLU	Fludarabina
FMO	Fallo multiorgánico
GAT	Globulina antitimocítica
Hb	Hemoglobina
HG	Hormona del crecimiento
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
ICT ó TBI	Irradiación corporal total o Total Body Irradiation
IDCS	Inmunodeficiencia combinada severa
IDP	Inmunodeficiencia primaria
IL	Interleucina
LAL	Leucemia aguda linfoblástica
LAM	Leucemia aguda mieloblástica
LHFF	Linfocitosis hemofagocítica familiar
MF	Melfalán

MMC	Mitomicina C
MMF	Mofetil-Micofenolato
MO	Médula ósea
MPS	Mucopolisacaridosis
MRT	Mortalidad relacionada con el transplante
MTX	Methotrexate
NK	Natural Killer
NPT	Nutrición parenteral
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PH	Progenitores hematopoyéticos
PK	Piruvato quinasa
PMN	Polimorfonucleares
RIR	Régimen de intensidad reducida
sc	Superficie corporal
SCU	Sangre de cordón umbilical
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de evento
SNC	Sistema nervioso central
SP	Sangre periférica
TPH	Transplante de progenitores hematopoyéticos
Treo	Treosulfán
TT	Tiotepa
VEB	Virus Ebstein Barr
WAS	Síndrome de Wiskott-Aldrich

1. INTRODUCCIÓN

1.1.- TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

1.1.1.- Definición

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) consiste en implantar elementos celulares capaces de generar un sistema hematopoyético nuevo y sano. Los progenitores hematopoyéticos (PH) son células pluripotenciales, capaces de diferenciarse, multiplicarse y autoperpetuarse en distintas líneas celulares (Fig. 1).

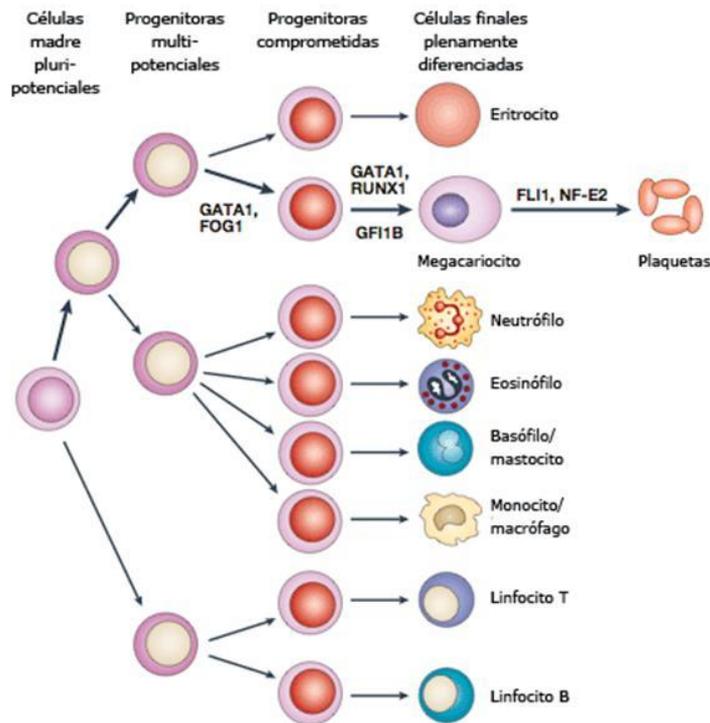


Figura 1. Diferenciación hematopoyética desde la célula madre pluripotencial.

Fuente: <http://www.tiposdecancer.net/diferenciacion-de-las-celulas>

El TPH es un tratamiento eficaz que permite curar diversas enfermedades, como aplasias medulares y ciertas enfermedades congénitas que no han podido o no pueden ser curadas por otros procedimientos.

El término régimen de acondicionamiento se refiere a la quimioterapia y/o radioterapia preparativa que se administra al paciente antes de la infusión del trasplante de progenitores hematopoyéticos. El acondicionamiento tiene dos propósitos:

- Inducir suficiente aplasia medular para que las células progenitoras del donante tengan facilidad para reconstituir la hematopoyesis. (*Tratamiento mieloablativo*).
- Inmunodeprimir al receptor para que su sistema inmunitario no rechace a las células progenitoras infundidas. (*Tratamiento inmunosupresor*).

1.1.2.- El sistema de Histocompatibilidad HLA

La disparidad genética entre donante y receptor nos puede conducir al rechazo del implante o a la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Los genes que codifican para los antígenos más asociados con estas complicaciones se encuentran en un grupo de genes conocidos como el CMH (*Complejo Mayor de Histocompatibilidad*). En humanos, el mapa del CMH se encuentra en una región del brazo corto del cromosoma 6, conocido como sistema HLA (Antígenos leucocotarios humanos).

El CMH codifica una gran variedad de genes; y la identificación y funcionalidad del producto de algunos de estos genes aún están en desarrollo. Entre los productos de los genes mejor caracterizados son proteínas que comprenden los antígenos de clase I y clase II. En humanos, el MCH de clase I incluye HLA-A, HLA-B, HLA-C, y el CMH de clase II se denomina HLA-D. Existen al menos, cinco subregiones, incluyendo DR, DQ y DP.

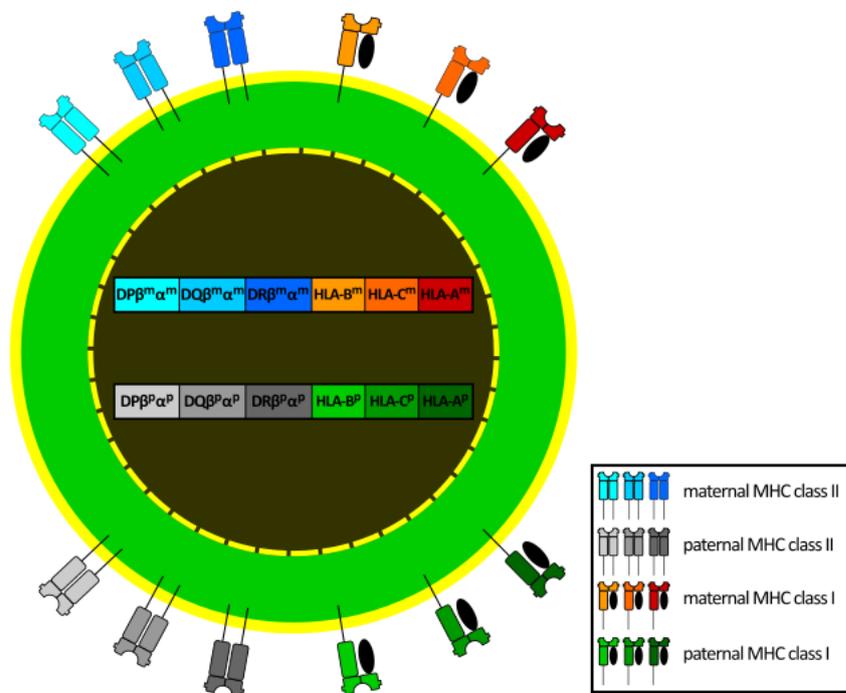


Figura 2. Expresión codominante de los genes HLA / CMH.

Fuente: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d4/MHC-expression.svg>

Con los criterios actuales se consideran HLA-compatibles para un TPH cuando existe una identidad en los pares de alelos A, B, C, DR, DQ (10 identidades), o como mínimo en los 4 primeros (8 identidades).

El CMH de clase I está presente en casi todas las células del cuerpo humano (con la rara excepción de los eritrocitos y del endotelio corneal). La expresión de los antígenos de CMH de clase II es más restringida, expresándose de forma limitada

a “profesionales” células presentadoras del antígeno, como por ejemplo células dendríticas, linfocitos B, monocitos, macrófagos y células de Langerhans.

Los antígenos de clase II pueden también estar inducidos por células T activadas o por el endotelio. Los genes del CMH se expresan de forma codominante: cada progenitor contribuye a la mitad de los antígenos expresados en el CMH, constituyendo el conjunto de antígenos originarios de cada uno un haplotipo.

La función del CMH de clase I y II es presentar proteínas intracelulares parcialmente degradadas a las células T. De esta manera, las células dañadas o infectadas por virus pueden ser identificadas por el sistema inmune. No obstante, cuando tiene lugar el trasplante, el reconocimiento de las moléculas de CMH por las células T se conoce como *aloinmunidad* y es la base de la EICH y del rechazo del injerto.

Los genes de la región del CMH son altamente polimórficos. Los hermanos idénticos son los que heredan las mismas dos copias del cromosoma 6 de sus progenitores, con lo cual presentan antígenos HLA idénticos. Sin embargo, incluso los trasplantes de hermanos HLA idénticos pueden presentar enfermedad injerto contra huésped. Esto se explica porque las diferencias en las secuencias de las proteínas intracelulares físicamente asociadas con las moléculas del CMH están causadas por polimorfismos en genes que no pertenecen al CMH, tales como antígenos del grupo sanguíneo y moléculas de adhesión celular, entre otros. La mayoría de estos polimorfismos no están identificados, pero los que se conocen que causan respuesta aloreactiva por las células T se denominan “*Antígenos del complejo menor de histocompatibilidad*”^[1]. Aunque estos antígenos pueden no ser los responsables directos del rechazo del trasplante, los estudios de tipaje en humanos sugieren que contribuyen a la generación de la EICH^{[2], [3]}.

Cuando se dispone de más de un hermano HLA idéntico, la selección puede ser más afinada según el género, la historia de paridad de la donante, la edad, el estado infeccioso del donante y otras variables, que pueden contribuir a mejor evolución del trasplante.

1.1.3.- Fuentes de obtención de los progenitores hematopoyéticos (PH)

- Obtención de PH directamente de la **médula ósea** (MO) por múltiples punciones aspiradoras en las crestas ilíacas, generalmente mediante un número limitado de agujeros en la piel, hasta obtener un volumen total de 10 a 15 ml/Kg del peso del receptor. Más rica en células mononucleadas CD34⁺. La mediana de progenitores hematopoyéticos (PH) infundidos es de 2×10^6 /kg y la de linfocitos T de $2,2 \times 10^7$ /kg. Este es un procedimiento bien tolerado por el donante y son raras las complicaciones severas, principalmente porque el donante es una persona sana y se somete a un procedimiento electivo. Las

complicaciones potenciales a corto y largo plazo incluyen los riesgos asociados con la anestesia general, la pérdida de sangre con la potencial transfusión, dolor, déficits neurológicos, y complicaciones psicosociales. Si existe una incompatibilidad ABO, una vez obtenido el producto, se deben de separar los eritrocitos del resto de médula ósea antes de infundirlo al paciente ^[4].

- Obtención de PH de **sangre periférica** (SP) por leucoaféresis. Para aumentar la proporción de células CD34⁺ en sangre periférica desde la médula ósea se debe realizar previamente una “movilización” administrando factor estimulador de las colonias granulopoyéticas (CSF-G) ^[5]. De esta manera se consigue un producto que contiene mayor número de células CD34⁺ que el que se consigue con el aspirado de médula ósea (mediana de CD34⁺: 7×10^6 /kg y de linfocitos T: 27×10^7 /kg). Es el método habitualmente preferido por los donantes adultos. Las complicaciones de esta técnica incluyen dolor óseo como efecto secundario del CSF-G, y la dificultad en la obtención de vías periféricas adecuadas para la recolecta, lo que en ocasiones requiere canalizar una vía venosa central ^[6].
- La tercera fuente de PH es la **sangre de cordón umbilical** (SCU) del recién nacido recogida inmediatamente después de seccionar el cordón. Los PH de la SCU tienen mayor potencial de multiplicación y de formación de colonias que los obtenidos de MO o SP, lo cual compensa su menor número en valores absolutos (mediana de CD34⁺: 2×10^5 /kg y con escaso número de linfocitos T: $0,4 \times 10^7$ /kg). La menor aloreactividad de los linfocitos T produce menos enfermedad injerto contra huésped (EICH) y permite aceptar cierto grado de incompatibilidad en el sistema HLA ^[7].

1.1.4.- Tipos de TPH según donante y fuente de los PH

- TPH de donante hermano HLA idéntico es la mejor opción, pero la probabilidad de disponer de un hermano HLA idéntico es sólo del 25%.
- TPH de donantes voluntarios no emparentados que conllevan mayor frecuencia e intensidad de EICH. En el año 1991 se creó la Fundación Internacional José Carreras, que da soporte al Registro Español de Donantes de Médula Ósea (REDMO) ^[8].
- TPH de cordón umbilical tiene una efectividad similar a los de médula ósea y sangre periférica si el número de células nucleadas y PH infundidas es adecuado (superiores a $3,7 \times 10^7$ /kg y a $1,5 \times 10^4$ /kg, respectivamente) y un grado de compatibilidad mínimo de 4 identidades entre los 6 alelos A, B y DRB1.
- TPH de donante familiar haploidentico, requiere infundir un número elevado de células CD34⁺ con depleción de linfocitos T ± B para disminuir la enfermedad injerto contra huésped, ya que de las 10 identidades del HLA, sólo 5 son

iguales. La fuente de PH es de sangre periférica y ofrece como ventaja la inmediatez del tratamiento para prácticamente todos los pacientes sin donante HLA idéntico. Es un procedimiento complejo con recuperación lenta de la función inmunitaria y riesgo elevado de mortalidad por infecciones ^[9].

- TPH autólogo o autogénico: es más un procedimiento de rescate que un verdadero trasplante. Este tipo de TPH está fuera de nuestro estudio ya que sólo revisaremos los trasplantes alogénicos.

1.1.5.- Cuidados de soporte en el TPH

- *Soporte transfusional*

Los regímenes de acondicionamiento utilizados para el TPH tienen como objetivo el éxito del implante, pero provocan un largo período de pancitopenia (principalmente los más mielotóxicos). De forma general, la práctica totalidad de los pacientes que se someten a un TPH requieren transfusiones de hematíes y plaquetas; incluso algunos pacientes son dependientes de transfusiones durante semanas o meses. Todos los productos hematológicos deben estar gamma-irradiados para prevenir la inducción de la EICH debido a la presencia de linfocitos T competentes del donante en el producto celular ^[10].

- *Profilaxis infecciosa y tratamiento*

A pesar de que exista implante de neutrófilos, los pacientes trasplantados continúan con la función de los linfocitos T deprimida y con la producción de anticuerpos disminuida, lo cual les hace estar a riesgo de sufrir una gran variedad de infecciones. Este riesgo es aún mayor en los trasplantes con depleción de las células T, donde a pesar de que circulen linfocitos fenotípicamente normales, la depresión de la inmunidad celular está presente al menos un año después del TPH ^[11]. Durante este tiempo las infecciones víricas son las que presentan un mayor riesgo para estos pacientes.

Tanto los pacientes CMV-positivos como los CMV-negativos que han recibido un implante de un donante CMV seropositivo están en riesgo de sufrir la enfermedad por CMV. Aunque el mayor riesgo ocurre cuando un paciente seropositivo recibe un inóculo de un donante seronegativo, ya que es cuando más facilidad tiene el virus latente para reactivarse por no existir la inmunidad del donante ^{[12], [13]}.

Las manifestaciones clínicas de la infección por CMV después del TPH incluyen: neumonía/neumonitis intersticial, colitis, hepatitis y citopenia relacionada con el CMV. Antes del uso del Ganciclovir para la profilaxis del CMV y tratamiento, las infecciones por CMV se desarrollaban en más de un tercio de los pacientes sometidos a TPH alogénico. La neumonía se desarrollaba en casi el 20%, con una mortalidad de alrededor del 85% ^[14]. Con la disponibilidad de terapias antivíricas

efectivas, prácticamente todos los pacientes con riesgo de enfermedad por CMV reciben la profilaxis durante el primer mes post-TPH. Estudios randomizados han demostrado que la profilaxis con Aciclovir, Valganciclovir o Ganciclovir iniciados cuando tiene lugar el implante son efectivos para reducir la enfermedad por CMV en los primeros 100 días post-TPH ^{[15], [16], [17]}. La profilaxis con Aciclovir también es de elección para las infecciones por Virus herpes simple.

Una vez demostrada la reactivación del virus por PCR, detección del antígeno o cultivo, Ganciclovir y Foscarnet son considerados la primera línea terapéutica ^[18]. Ganciclovir y Foscarnet son similares en eficacia, y primariamente difieren en términos de efectos secundarios ^[19].

La reactivación de Virus Epstein Barr (VEB) se asocia con el desarrollo de Síndrome linfoproliferativo post-trasplante en pacientes con tratamiento inmunosupresor intenso. Se debe monitorizar la reactivación post-trasplante mediante la detección de DNA vírico en sangre (PCR) una vez por semana en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor. Una carga viral positiva requiere la retirada o disminución del tratamiento inmunosupresor si es posible y tratamiento con Anticuerpo monoclonal anti CD 20 (Rituximab).

Las infecciones fúngicas son un problema significativo, especialmente en aquellos que reciben corticoides como tratamiento o profilaxis de la EICH. Un estudio randomizado demostró que la administración profiláctica de Fluconazol durante 75 días después del TPH confería protección contra la candidiasis diseminada y mejoraba la supervivencia ^[20]. Sin embargo, el uso de Fluconazol profiláctico se ha asociado con la aparición de especies resistentes tales como la *Cándida Krusei* ^[21]. Otras opciones profilácticas son las equinocandinas, Itraconazol y Anfotericina-B liposomal, esta última presenta menos efectos tóxicos secundarios que la Anfotericina-B ^[22].

Todos los pacientes sometidos a TPH están en riesgo de sufrir infección por *Pneumocystis jiroveci* y *Toxoplasma gondii*, después del TPH. La práctica estándar es administrar profilaxis con Cotrimoxazol hasta 6 meses después de haber finalizado el tratamiento inmunosupresor.

La profilaxis bacteriana no se recomienda de forma universal. Se puede utilizar Ciprofloxacino ± Metronidazol en pacientes que presentan neutropenia de más de 8 días de duración, a partir del día -1. El Metronidazol no sólo se utiliza por su efecto antibacteriano sino que también por su capacidad en disminuir la incidencia de enfermedad injerto contra huésped.

- Soporte nutricional

La provisión del soporte nutricional durante el TPH requiere una apreciación de las necesidades metabólicas individuales del paciente, que están influenciadas por la composición corporal, el estado nutricional previo, y las complicaciones del trasplante.

Los pacientes que presentan bajo peso han demostrado tener mayor riesgo de mortalidad que los pacientes con peso normal en el período temprano después del trasplante ^[23]. El impacto de la obesidad en los resultados del trasplante está en debate, ya que algunos estudios no han registrado efectos pero otros han demostrado menor supervivencia en los pacientes obesos ^{[24], [25]}. Tanto los efectos directos del acondicionamiento (mucositis) como las complicaciones del TPH (EICH, infecciones...) pueden inducir daño gastrointestinal que compromete al estado nutricional del paciente. La nutrición enteral ha demostrado ser efectiva y segura, y presentar menos complicaciones que la nutrición parenteral (NPT) durante el trasplante, pero este modo de alimentación no es siempre posible en los pacientes pediátricos ^[26].

Múltiples estudios han demostrado la eficacia de la NPT cuando la nutrición enteral está imposibilitada ^{[27], [28]}. Sin embargo, la nutrición parenteral presenta más complicaciones potenciales incluyendo las dificultades del acceso vascular, la inducción de colestasis y el riesgo potencial de hiperglicemia e hiperlipidemia. En conclusión, la práctica más acertada es reservar la alimentación parenteral a los pacientes incapaces de tolerar la alimentación enteral y sin expectativas de reinicio de una dieta oral aceptable en los próximos días ^[29].

1.2.- RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA (RIR)

1.2.1.- Generalidades del régimen de intensidad reducida (RIR)

En el “First International Workshop of Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation”, el Dr. Richard Champlin propuso una serie de criterios que un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (RIR) debería cumplir ^[30].

“Criterios de Champlin”:

- 1) Se define como intensidad reducida cualquier régimen de acondicionamiento que no requiera infusión de células progenitoras para la recuperación hematopoyética. (Mielosupresión reversible).
- 2) Debe causar baja toxicidad no-hematológica.
- 3) Se obtienen resultados de quimera mixta donante-receptor en una proporción de pacientes en el período temprano post-trasplante (normalmente entre los días +28 y +35).

Existe la propuesta de definir los regímenes de acondicionamiento preparativos al TPH en 3 categorías ^[31].

- Acondicionamiento Mieloablativo: consiste en administrar irradiación corporal total (ICT) y/o agentes alquilantes cuyas dosis no permiten la recuperación hematológica autóloga del paciente. La citopenia que causa es irreversible y requiere de forma obligatoria la infusión de progenitores hematopoyéticos (PH). El implante de las células del donante es más rápido, lo que conlleva a una presencia más temprana e intensa de EICH. Se asocia a mayor toxicidad y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT).
- Acondicionamiento no-Mieloablativo: este tipo de acondicionamiento no erradica la hematopoyesis del receptor y permite una recuperación hematológica temprana sino se realiza el trasplante. Una vez implantadas las células del donante, suele ocurrir *quimerismo mixto* (coexistencia de células derivadas del donante y del receptor en el mismo espacio medular). Como particularidad, necesita la infusión de un alto número de células CD34+ y linfocitos T del donante para facilitar el implante. La EICH suele aparecer de forma tardía, incluso después del día +100 post-TPH. La incidencia de toxicidad y MRT es más baja.
- Acondicionamiento de intensidad reducida: consiste en una categoría intermedia entre las dos anteriores. Causa una citopenia que no siempre es irreversible, pero la duración puede ser prolongada, por ello se debe administrar con infusión de PH. La situación de quimerismo mixto es común, y si el trasplante es rechazado suele ocurrir recuperación hematológica autóloga.

Según el CIBMTR (Center of Internacional Blood and Marrow Research), los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida son los que incluyen:

- ≤ 500 cGy ICT (irradiación corporal total) como única dosis o ≤ 800 cGy si es fraccionada.
- ≤ 9 mg/kg dosis total de Busulfán (BU).
- ≤ 140 mg/m² dosis total de Melfalán (MF).
- ≤ 10 mg/kg dosis total Tiotepa (TT).
- ≤ 120 mg/Kg dosis total de Ciclofosfamida (CF).
- ≤ 42 g/m² dosis total de Treosulfán (Treo) ^{[32], [33]}.
- Habitualmente basados en Fludarabina (Flu) ≤ 160 mg/ m² dosis total.

Según el protocolo EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) sobre Inmunodeficiencias Congénitas en niños, la dosis de Busulfán inferior o igual a 3,5 mg/kg/día x 4 días, es considerada también como acondicionamiento de intensidad reducida (Tabla1).

Tabla 1. Dosis inicial de Busulfán según peso del niño ^[34].

Peso del paciente	mg/kg/día
3 a 15 kg	3,5
15 a 25 kg	3,2
25 a 50 kg	2,8
50 a 75 kg	2,2
75 a 100 kg	1,8

Con la combinación y variación de intensidad de estos agentes podemos obtener un régimen de intensidad reducida predominantemente inmunosupresor (Fludarabina, dosis baja de radioterapia) o más mielotóxico (regímenes con dosis variable de Ciclofosfamida o Melfalán). La Fludarabina es uno de los fármacos más utilizados en los RIR, pues añadida a un régimen inmunosupresor como dosis bajas de radioterapia y junto con Ciclosporina y Micofenolato, condiciona una probabilidad alta de conseguir un buen implante (Figura 3).

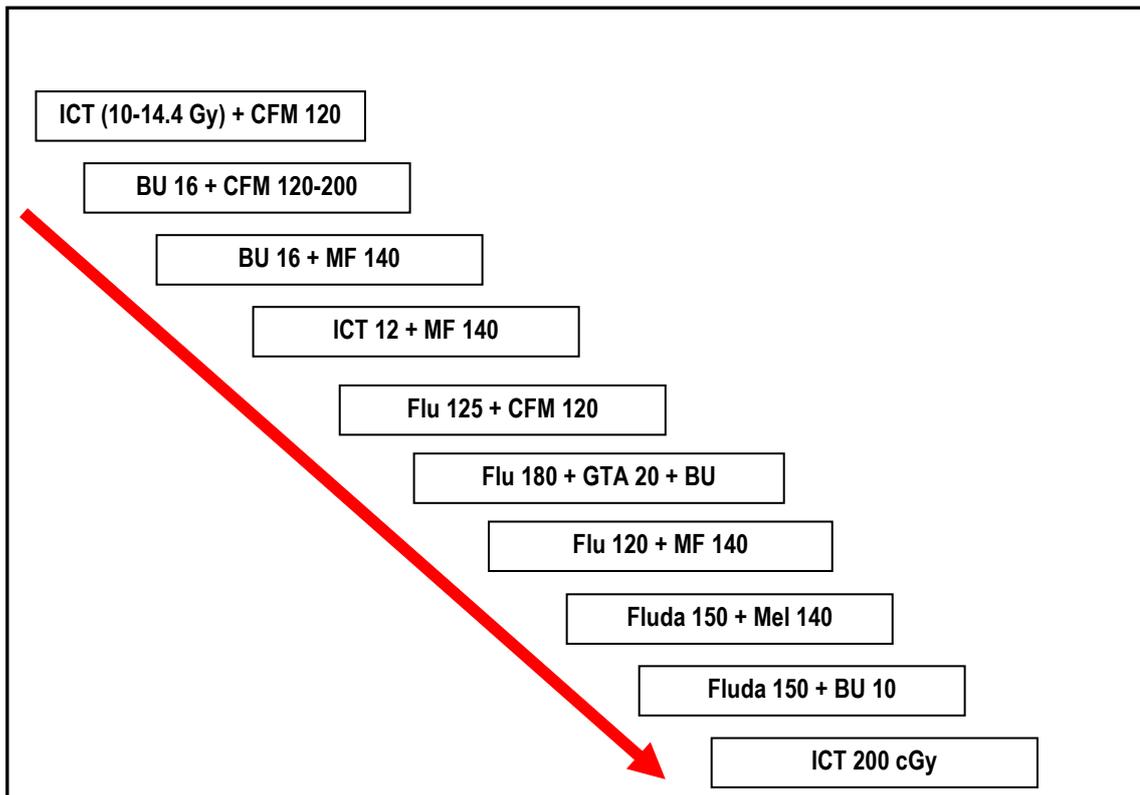


Figura 3. Posibles combinaciones y variación de intensidad (de mayor a menor según indica la flecha) de diferentes regímenes de intensidad reducida en el TPH.

- **Agentes alquilantes:** desarrollados alrededor del año 1970, la combinación de Busulfán (perteneciente al grupo de los alquilosulfonatos) con Ciclofosfamida (perteneciente al grupo de las mostazas nitrogenadas), se utiliza de forma extensa en los pacientes pediátricos con enfermedades no malignas, con intención de evitar la toxicidad de la irradiación.
- **Irradiación Corporal Total (ICT):** el propósito de la irradiación corporal total es causar ablación hematopoyética e inmunosupresión, pero con una importante limitación: la toxicidad aguda y crónica que provoca en los órganos. La administración de la dosis total en una única dosis se asocia con mayor efecto mieloablativo y una mejor inmunosupresión.

La opción de fraccionar o dividir la dosis total en el tiempo, generalmente en un programa de dos días, teóricamente aporta una mejor tolerancia para los tejidos no hematopoyéticos, disminuye la toxicidad aguda y reduce los efectos a largo plazo.

- **Fludarabina:** Perteneciente al grupo de los antimetabolitos es un nucleótido fluorado análogo del agente antiviral Vidarabina. La dosis recomendada es de 25-30 mg/m²/día de superficie corporal durante cinco días consecutivos. En pediatría su uso es básicamente como inmunosupresor en trasplantes de progenitores hematopoyéticos.
- Otra opción es el uso de la **gammaglobulina antitimocítica (GAT)** o el **Anticuerpo monoclonal anti-CD52 (Campath o Alemtuzumab)**. Estos se unen a los linfocitos T circulantes del receptor originando linfopenia y evitando así el rechazo agudo del trasplante. Por otro lado, también disminuyen la enfermedad injerto contra huésped. Su vida media es de 15 días (Tabla 2).

Tabla 2. Actividad de diversos agentes: desde inmunosupresión hasta mielotoxicidad.

	Inmunosupresión	Mielosupresión
Quimioterapia		
❖ Busulfán	-	++
❖ Ciclofosfamida	++	++
❖ Fludarabina	++ a +++	++
❖ Melfalán	+	++
❖ Tiotepa	++	++
Irradiación corporal total	++	+
Anticuerpos (GAT, Campath)	+++	+

1.2.2.- Definición de implante

Después del TPH alogénico, las células progenitoras hematopoyéticas del donante deben de expandirse, repoblar los espacios de la médula ósea vacantes y diferenciarse hacia formas maduras de células sanguíneas.

Definimos implante, recuperación hematológica o prendimiento del trasplante de progenitores hematopoyéticos cuando el receptor recupera cifras de neutrófilos en

sangre periférica $\geq 0,5 \times 10^9/L$. La recuperación de la cifra de plaquetas en sangre periférica se considera con cifra de plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$.

El implante de las células del donante se puede documentar tanto por análisis del quimerismo como por recuperación del conteo de células en sangre periférica, que se puede encontrar como muy pronto a las dos semanas del trasplante ^[35].

La proporción y probabilidad del implante después del trasplante varía con la fuente de PH, el número de celularidad infundida, el régimen de acondicionamiento empleado, etc. En general, la recuperación de la cifra de neutrófilos se consigue en 2-3 semanas y la recuperación de plaquetas en 1-2 semanas después de los neutrófilos, aunque con el régimen de intensidad reducida estos tiempos suelen ser más cortos ^[36].

1.2.3.- Reconstitución inmune.

El período después del trasplante se caracteriza por una profunda inmunosupresión, y el riesgo de muerte como resultado de las complicaciones infecciosas es en la actualidad uno de los mayores obstáculos del éxito del TPH. Los acondicionamientos más mieloablativos conducen a una situación de pérdida completa de las células necesarias para conferir protección inmune, incluyendo los linfocitos T y B y las células Natural Killer (NK). Mientras que la hematopoyesis de los neutrófilos se puede recuperar después de semanas del trasplante, la recuperación de la función del sistema inmune puede tener lugar mucho más tarde, y el riesgo de infecciones oportunistas puede perdurar hasta un año después del trasplante.

El grado de inmunodeficiencia es variable en el tiempo, y esto es debido a las diferentes contribuciones de la función inmune del donante y del receptor en las diferentes etapas después del trasplante. Los linfocitos T y B maduros y las células NK están presentes en el inoculo del donante de médula ósea, sangre periférica o de sangre de cordón umbilical y aportan cierto grado de inmunidad en el huésped en el período inmediato post-trasplante. La habilidad de estas células transferidas para proporcionar protección inmune depende de cuánto “experimentado” inmunológicamente esté el donante.

Por ejemplo, los receptores de implantes cuyos donantes son inmunes para el citomegalovirus (CMV) (quiere decir, que previamente han estado infectados por el virus y han realizado una respuesta inmune protectora) presentan una inferior proporción de enfermedad por CMV, posiblemente por la memoria inmunológica transferida para ese virus ^[37]. De forma similar, receptores cuyos donantes se han vacunado con la vacuna antineumocócica, responden de forma más rápida y con títulos más altos de anticuerpos después de trasplante. De nuevo se sugiere que la inmunidad del donante puede ser transferida al receptor ^[38]. Sin embargo, la

reconstitución inmune completa, con la habilidad de producir una respuesta inmune protectora hacia nuevos agentes patogénicos, depende de la diferenciación de las células inmunes inmaduras provenientes del inóculo del donante.

En la mayoría de los pacientes, las células NK son la primera población linfocítica en recuperarse, y en el primer mes después del trasplante, las células NK pueden representar la principal serie linfocítica en sangre periférica. Las células T se recuperan mucho más lentamente, y recuentos normales de células T CD4+ y T CD8+ no se consiguen hasta 6-12 meses después del TPH ^[39]. Este retraso en la neogénesis de los linfocitos T se debe a la complejidad de su desarrollo, un proceso que requiere meses para completarse. El desarrollo de los linfocitos T comienza con la diferenciación de las células progenitoras en médula ósea que se convierten en progenitores linfocíticos prematuros capaces de migrar al timo, donde finalmente se completa la maduración de las células T y son liberadas a sangre periférica. Las investigaciones han comprobado que este proceso requiere entre 12 y 24 meses post-TPH ^[40].

Son varios los factores que influyen en la cantidad de tiempo que se requiere para que ocurra la recuperación inmunológica. La edad del paciente afecta profundamente a la reconstitución inmune con una correlación inversa entre edad del receptor y número absoluto de células T un año después del TPH ^[41]. El uso de sangre periférica movilizada como fuente de progenitores hematopoyéticos parece estar asociado con una recuperación inmunológica más rápida que cuando se utilizan progenitores de médula ósea. Esto puede ser debido a que se infunden mayor cantidad de células progenitoras cuando el trasplante proviene de sangre periférica ^[42].

Aunque el implante de la hematopoyesis parece estar retrasado cuando se utiliza sangre de cordón umbilical, la reconstitución inmune en niños después de un TPH de SCU es comparable al que se observa en niños que se someten a un TPH de MO de donante no emparentado ^[43]. La presencia de EICH puede retrasar la reconstitución inmune de forma significativa como resultado de la interrupción del desarrollo normal de las células T y de la adicional terapia inmunosupresora que se requiere para el manejo de la enfermedad. La principal consecuencia del retraso de la recuperación inmunológica es el aumento de la incidencia de complicaciones infecciosas ^[44].

1.2.4.- Monitorización del Implante tras el RIR e Infusión de Linfocitos T del donante

En trasplantes acondicionados con RIR, como ya se ha comentado, es frecuente la observación de quimerismo mixto a nivel de las diferentes series hematopoyéticas y en las subpoblaciones linfocitarias. La presencia de células Natural Killer del receptor un mes después del TPH es predictivo de rechazo ^[45]. El quimerismo

mixto a nivel de linfocitos T protege de la enfermedad del injerto contra huésped. Es importante el seguimiento cada 2-4 semanas del quimerismo para decidir, en presencia de quimera mixta y ausencia de enfermedad del injerto contra huésped, la retirada rápida de la inmunosupresión para intentar conseguir quimera total, seguida o no de la infusión de linfocitos T del donante (Figura 4).

El objetivo de la infusión de linfocitos T (DLI) del donante es convertir una quimera mixta del donante en total. También se utiliza como terapia para prevenir el rechazo del injerto y para evitar la enfermedad linfoproliferativa post-TPH. La DLI está limitada por el riesgo del desarrollo de EICH agudo y crónico en el 60% de los pacientes, lo que se puede asociar a una importante morbilidad y mortalidad ^[46].

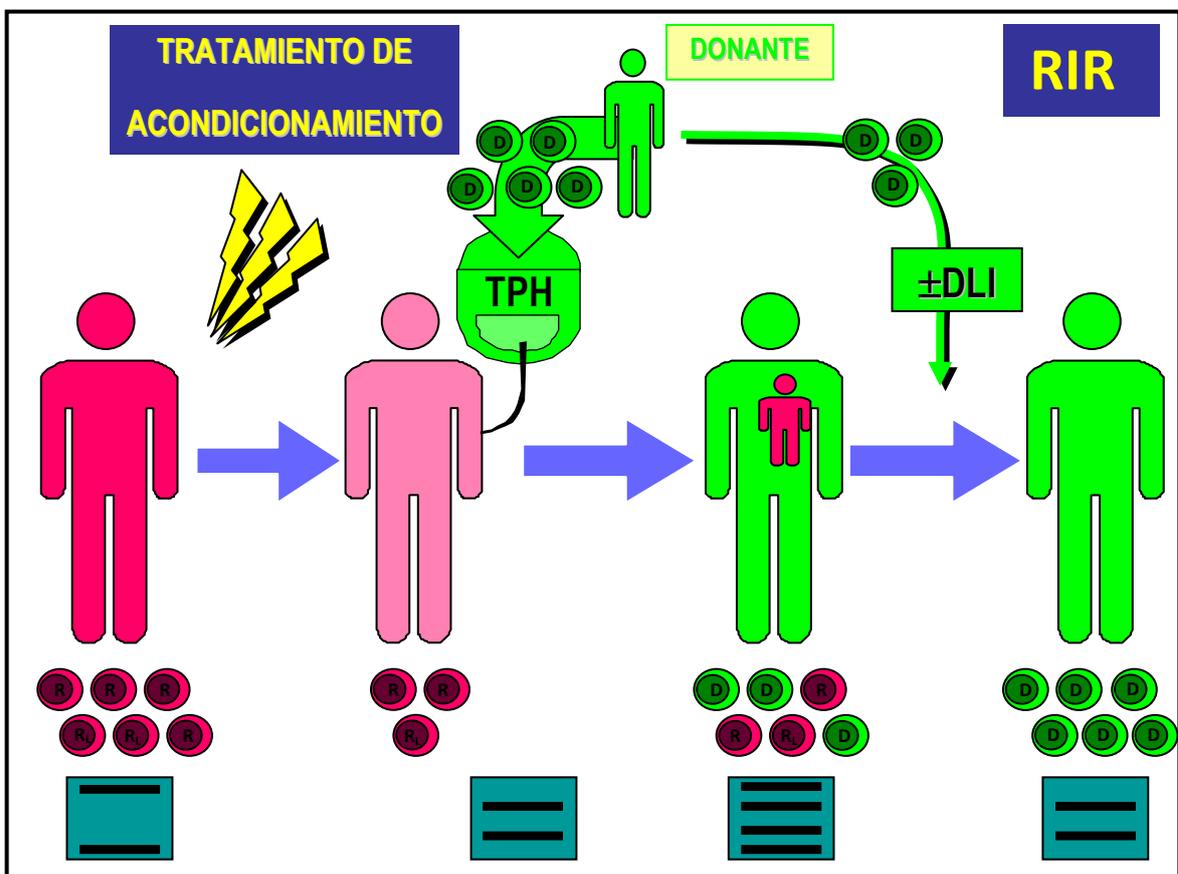


Figura 4. Monitorización del implante tras el RIR.

Nota: El paciente receptor recibe un tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida y se somete al trasplante de progenitores hematopoyéticos. Si en el seguimiento posterior presenta quimera mixta en subpoblaciones linfocitarias (células del donante y del receptor) se puede infundir linfocitos T del donante para intentar conseguir quimera total 100% del donante.

1.3.- COMPLICACIONES PRECOCES DEL TPH

1.3.1.- Complicaciones digestivas; náuseas, vómitos y diarreas:

Las causas más frecuentes son debidas a quimioterapia y radioterapia, mucositis, EICH aguda y fármacos. Las posibles opciones de tratamiento son: antieméticos, tratamiento de la mucositis, retirada del posible agente causal y en el caso de EICH utilizar Metilprednisolona.

1.3.2.- Mucositis:

Es debida al efecto directo de la quimioterapia y radioterapia al que se pueden añadir sobreinfecciones. La clínica suele aparecer entre los 5-7 días del inicio del acondicionamiento y puede durar entre 10 y 14 días. Las lesiones que aparecen son: atrofia y eritema de la mucosa, dolor local, ulceraciones, sangrado difuso o focal, sialorrea, exudados fibrinosos, disfagia y odinofagia. Su gravedad se valora con la escala OAG (Oral Assessment Guide) (Tabla 3).

Tabla 3. Escala de valoración OAG (Oral Assessment Guide).

Categoría	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Voz	Normal	Profunda y rasposa	Dificultad para hablar
Deglución	Normal	Dolorosa	Imposible
Labios	Lisos, sonrosados y húmedos	Secos y agrietados	Ulcerados y sangrantes
Lengua	Sonrosada / húmeda	Recubierta, brillante y eritematosa	Vesículas o grietas
Saliva	Acuosa	Espesa	Ausente
Mucosa	Sonrosada / húmeda	Rojas, recubierta, sin úlceras	Úlceras
Encías	Sonrosada / Firmes	Edematosas ± enrojecidas	Sangrado espontáneo o inducido por presión
Dientes	Limpios sin residuos	Placas y residuos localizados	Placas y residuos generalizados

La profilaxis se realiza manteniendo una higiene oral con enjuagues de solución antiséptica. Los alimentos no deben ser irritantes ni excesivamente calientes o fríos. La profilaxis farmacológica se realiza con Aciclovir y Fluconazol. El tratamiento consiste en tratar las sobreinfecciones, y según el grado de mucositis, se puede utilizar: analgesia tópica (Difenhidramina) o sistémica, protectores de la mucosa como Sucralfato, y en casos más graves se puede recurrir a la alimentación por nutrición parenteral.

1.3.3.- Complicaciones del endotelio vascular

1.3.3.1.- Enfermedad venooclusiva hepática (EVOH): Actualmente se denomina síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado. Se caracteriza por hepatomegalia dolorosa, ictericia cutáneo-mucosa y retención hídrica (aumento de peso) ^[47]. Su patogenia consiste en una oclusión venular por lesión endotelial debida a la quimioterapia y radioterapia que dan lugar a la activación de la coagulación (efectos microtrombóticos y expresión del factor VIII/von Willebrand en las paredes venulares) ^[48], y depósito de fibrina. Su inicio suele ser entre los días +1 y +14 post-TPH. Los factores de riesgo identificados incluyen presentar hepatopatía previa, el tipo de acondicionamiento (como los regímenes basados en Busulfán, y especialmente cuando se combina con Ciclofosfamida y Methotrexate), recibir NPT durante más de 30 días, TPH de donante no emparentado y diferencias en el HLA ^[49]. Los pacientes con EVOH presentan un riesgo incrementado de insuficiencia y fallo renal ^[50].

El diagnóstico clínico puede realizarse a través de los criterios de *Seattle*: en los primeros 20 días de trasplante, presentar 2 o más de los siguientes:

1. Bilirrubina > 2 mg/dL.
2. Hepatomegalia o dolor en hipocondrio derecho.
3. Aumento de peso (> 2% del peso basal).

O según los criterios de *Baltimore*: en los primeros 21 días de trasplante, bilirrubina > 2 mg/dL + 2 o más de los siguientes:

1. Hepatomegalia dolorosa.
2. Ascitis.
3. Aumento de peso (> 5% del peso basal).

Hemodinámicamente, gradientes de presión venosa hepática > 10mmHg en pacientes sin hepatopatía previa son específicos para el diagnóstico de EVOH, pero no son altamente sensibles ^[51]. A través de la ecografía se puede apreciar ascitis, hepatomegalia y alteraciones del flujo portal. Existe la hipótesis de que la situación de hipertensión portal debido al daño sinusoidal conduce a la disminución de la perfusión renal y daño tubular, y como resultado da lugar a la insuficiencia renal ^[52]. A nivel biológico se observan niveles séricos elevados del inhibidor tisular del plasminógeno (PAI-1).

A nivel histológico se puede observar oclusión de las vénulas hepáticas, reducción excéntrica de la luz venular, fibroesclerosis y hepatocitos necróticos ^[53].

Los registros de supervivencia en los pacientes pediátricos con una EVOH establecida se encuentran entre el 50% y 100% ^[54]. Los predictores de mortalidad registrados para niños con EVOH incluyen: TPH de donante no emparentado y HLA no idéntico, EICH concomitante moderada o severa con afectación hepática o cutánea y EVOH severa ^[55].

Las opciones de profilaxis y tratamiento para estos pacientes aún hoy están limitadas. La mejor técnica preventiva es identificar aquellos pacientes con alto riesgo y considerar un régimen de acondicionamiento alternativo cuando sea posible ^[56]. El ácido Ursodesorxicólico se ha utilizado como agente preventivo con resultados no concluyentes ^[57], ^[58].

Otras estrategias preventivas como el uso de plasma fresco congelado, Prostaglandina E1, N-acetilcisteína y Antitrombina III son potencialmente efectivas, pero precisan de más estudios ^[59], ^[60]. Debido a que entre el 70% y 80% de los pacientes se recuperan espontáneamente, los cuidados de soporte como la restricción hidrosalina, mantener la volemia y la perfusión renal, y el soporte transfusional son el objetivo del tratamiento ^[61]. Basándose en las observaciones histológicas de microtrombosis y depósitos de fibrina, junto con la evidencia analítica de anomalías en la cascada de la coagulación, muchas estrategias terapéuticas se han dirigido a promover la trombolisis o fibrinólisis ^[62], ^[63]. Múltiples pequeños estudios han investigado el uso de agentes trombolíticos y anticoagulantes (típicamente el activador tisular del plasminógeno y la Heparina) para la prevención y/o tratamiento de la EVOH ^[62], ^[63], ^[64]. Aunque estas estrategias parecen ser generalmente seguras, no han disminuido la incidencia, ni han mejorado los resultados de los pacientes con enfermedad severa, además de asociarse en algunos casos con serios sangrados ^[59].

El Defibrotide, un polideoxiribonucleótido con actividad antitrombótica y trombolítica, ha demostrado ser efectivo para la prevención y tratamiento de la EVOH con toxicidad mínima ^[65], ^[66], ^[67]. Se han registrado intervalos de respuesta entre el 35% y el 50% en pacientes con enfermedad venooclusiva hepática severa tratados con Defibrotide ^[68], ^[69]. La intervención quirúrgica es muy infrecuente.

El trasplante hepático ha mostrado una mejoría clínica en alrededor del 30% de un pequeño número de pacientes, suficientemente estables para someterse a esta intervención; aunque los resultados a medio y largo plazo han resultado formidables ^[70]. La utilización del shunt portosistémico intrahepático transyugular (en inglés TIPS) ha resultado ser una técnica segura en pacientes con EVOH severa, pero no ha demostrado mejorar la supervivencia y debería reservarse para pacientes con retención de líquidos y ascitis ^{[71], [72]}.

1.3.3.2.- Síndrome de hiperpermeabilidad capilar: Su patogenia es una lesión capilar por efecto de la quimioterapia, radioterapia, respuesta inmune e inflamación que da lugar a una pérdida de fluidos al tercer espacio. La clínica puede aparecer en los primeros 15 días post-TPH y consiste en aumento de peso (>3%), edemas/ascitis, derrame pleural y pericárdico, hipotensión arterial, hipoalbuminemia, taquicardia e insuficiencia renal. No existe un tratamiento específico para este síndrome. Los corticoides se utilizan frecuentemente, pero la respuesta es pobre ^[72].

1.3.3.3.- Síndrome del implante: Los neutrófilos por acción de citocinas endógenas liberadas durante el proceso del implante y del G-CSF exógeno se localizan a nivel de lesiones pulmonares producidas por la quimioterapia y radioterapia. La clínica aparece desde las 24 horas previas a la aparición de los neutrófilos en sangre periférica, y consiste en fiebre elevada, rash cutáneo, infiltrados pulmonares, hipoxia y ocasionalmente se pueden presentar alteraciones biológicas hepáticas y síndrome de hiperpermeabilidad capilar. El tratamiento es con Metilprednisolona ^[8].

1.3.3.4.- Microangiopatía trombótica: Su patogenia es un daño al endotelio vascular por efecto de la quimioterapia, radioterapia, respuesta inmune e inflamación que da lugar a un estadio pro-coagulante con formación de agregados de fibrina y lesión de órganos. La clínica es la aparición de una anemia hemolítica microangiopática con esquistocitosis, trombocitopenia y aumento de requerimientos transfusionales, insuficiencia renal y/o alteraciones neurológicas. El tratamiento consiste en retirar la Ciclosporina o el Tacrolimus si se están utilizando y tratar la EICH con otros fármacos. El tratamiento de soporte puede requerir diálisis, transfusiones e incluso plasmaféresis ^[8]. En estudio se encuentra el Defibrotide y los anticuerpos anti-TNF (factor de necrosis tumoral) ^{[65], [63], [68], [67], [69]}.

1.3.3.5.- Hemorragia alveolar difusa: Su patogenia es muy similar a la EVOH, a nivel pulmonar. La clínica aparece en los primeros 30 días post-TPH y se caracteriza por disnea, tos, taquipnea e hipoxemia. Para su diagnóstico se puede realizar radiografía de tórax, aunque ésta es bastante inespecífica (se suelen observar condensaciones locales o difusas). El lavado broncoalveolar es progresivamente hemático, no se hallan patógenos y se encuentran diferentes células como hemosiderófagos, neutrófilos y/o eosinófilos. El tratamiento es con Metilprednisolona a dosis altas [8].

1.3.4.- Fallo del implante

Existen tres posibles situaciones de fallo del implante:

- 1) Fallo del implante primario: valores de polimorfo nucleares (PMN) $< 0,2 \times 10^9/L$ el día +21 o +28 en TPH de médula ósea o sangre periférica, o el día +45 en TPH con sangre de cordón umbilical y ausencia de otros signos de recuperación hematológica.
- 2) Fallo del implante secundario: tras una recuperación transitoria de la cifra de PMN en sangre periférica, esta desciende por debajo de $0,2 \times 10^9/L$.
- 3) Rechazo del injerto: fallo del implante con evidencia de reaparición de linfocitos T del huésped.

El fallo del implante es un proceso inmune que ocurre por la disparidad genética entre el donante y el receptor, y se caracteriza por la presencia de células T del donante y la ausencia de células del receptor [73], [74]. El riesgo de rechazo del implante aumenta en los pacientes que presentan disparidad con su donante en el HLA-A, HLA-B o HLA-DRB1, en los que reciben un número bajo de progenitores CD34+, y en los que han recibido previamente múltiples transfusiones [75], [76].

Son también factores de riesgo la enfermedad de base (especialmente Anemia aplásica, enfermedades de depósito y Osteopetrosis), la sensibilización previa del receptor, la fuente y el tipo de PH (SCU y MO con depleción de linfocitos T), la inmunosupresión post-TPH, algunos fármacos como Ganciclovir y Cotrimoxazol e infecciones víricas como CMV, Virus herpes 6 o Parvovirus B19.

Para prevenir esta situación es conveniente evitar transfusiones de hemoderivados en el período pre-trasplante. Es interesante valorar el acondicionamiento y aumentar su capacidad inmunosupresora. Otra posibilidad es la depleción de las células T del receptor con globulina antitimocítica (GAT) y el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD52 [76], [77]. Es determinante además infundir un número adecuado de células CD34+, y si es necesario, se pueden asociar dos fuentes de PH (como SP + MO ó SCU + MO, por ejemplo).

Las opciones terapéuticas para los pacientes con fallo del implante incluyen un segundo trasplante alogénico, el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos, particularmente el factor estimulador de las colonias granulopoyéticas (CSF-G), la modificación del estado inmune del receptor y la infusión de leucocitos del donante [78]. La infusión de células progenitoras con o sin acondicionamiento adicional puede ser una intervención efectiva para el tratamiento del fallo del implante [79].

En el caso de realizar un segundo trasplante, la opción sería utilizar como fuente de PH la sangre periférica, debido a que presenta un menor período de neutropenia y una recuperación más alta de neutrófilos [76].

El fallo del implante es un proceso potencialmente mortal, y una complicación poco frecuente del trasplante de progenitores hematopoyéticos con terapias efectivas limitadas. Se debe de identificar tan pronto como sea posible a los pacientes que muestren signos de rechazo del implante, para así poder maximizar las posibles opciones terapéuticas.

1.3.5.- Enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa)

El implante de un donante genéticamente diferente, y específicamente, cualquier donante que no sea uno mismo o un gemelo idéntico, puede iniciar una reacción inmune denominada enfermedad injerto contra huésped. Esta enfermedad es la complicación más grave que puede plantearse en el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico [80].

Su incidencia es variable (30-75%), dependiendo de la compatibilidad entre el donante y el receptor, la fuente de progenitores, el régimen de acondicionamiento y la profilaxis farmacológica empleada [81].

Se define como el conjunto de manifestaciones clínicas y biológicas resultantes del reconocimiento como extraños de antígenos del receptor por parte de los linfocitos T del donante. Los mecanismos por los cuales los linfocitos T causan enfermedad injerto contra huésped incluyen tanto el efecto directo de estas células, como también la activación de los mediadores de la inflamación que causan daño tisular.

La presencia de daño tisular provocado por los procesos inmunológicos, además del daño causado por el acondicionamiento, puede propagar la respuesta inflamatoria y disparar mayor respuesta inmune, creando un *feedback* positivo denominado “*tormenta de citokinas*” [82], [83].

Para que exista la enfermedad injerto contra huésped aguda se deben cumplir las siguientes condiciones:

“Criterios de Billingham, 1966” [84]

- a) Existencia de células inmunocompetentes en el inóculo del donante.
- b) Que existan diferencias antigénicas reconocibles por dichas células inmunocompetentes (antígenos mayores o menores de histocompatibilidad).
- c) Que el receptor no pueda presentar una respuesta inmune contra el donante.

El síndrome clínico se desarrolla del día +5 al día +100 post-TPH. Los órganos diana son la piel, el hígado y el intestino, aunque el grado de afectación de cada órgano puede variar. Por esta razón, la severidad de la EICHa se gradúa por un estadio de afectación de cada órgano de forma individual (Criterios de Glucksberg), además de la afectación clínica del paciente. Después se determina una gradación global de la enfermedad (Tabla 4).

Gradación de la enfermedad injerto contra huésped. Criterios de Glucksberg:

- EICH cutánea:
 - I. Eritema maculopapuloso < 25% de la superficie corporal.
 - II. Eritema maculopapuloso en el 25-50% de la superficie corporal.
 - III. Eritrodermia generalizada.
 - IV. Eritrodermia generalizada con ampollas y descamación.

- EICH hepática:
 - I. Bilirrubina entre 2 y 3 mg/dL.
 - II. Bilirrubina entre 3,1 y 6 mg/dL.
 - III. Bilirrubina entre 6,1 y 15 mg/dL.
 - IV. Bilirrubina >15 mg/dL.

- EICH intestinal:
 - I. Diarrea 10-15 mL/kg.
 - II. Diarrea 16-21 mL/kg.
 - III. Diarrea 21-25 mL/kg.
 - IV. Diarrea > 25 mL/kg. Dolor abdominal intenso. Íleo.

Tabla 4. Gradación EICH global.

Grado	Piel	Hígado		Intestino		Afección del estado general
I	I/II	y	0	y	0	-
II	I/II/III III aislada	y	I o	y/o I	I por biopsia	+
III	II/III	y	II/III	y/o	II/III	++
IV	II/III/IV	y	II/III/IV	y/o	II/III/IV	+++

La primera manifestación de la EICH es a menudo un rash cutáneo con erupción maculopapular que suele afectar palmas y plantas, la parte posterior del cuello y las orejas. Después avanza por el tronco y las extremidades. En la biopsia de las zonas afectadas se puede observar una vacuolización de las células de la epidermis basal, infiltración linfoide y muerte por apoptosis ^[85]. De forma característica, también se pueden encontrar cuerpos eosinofílicos.

Desgraciadamente, la especificidad de la biopsia de la piel no es alta y a menudo es incapaz de diferenciar la EICH del daño tisular producido por alergia o por reacción de los fármacos del régimen de acondicionamiento ^[86]. En estados avanzados se puede observar formación de bullas con separación de la epidermis y necrosis de la piel ^[87].

La EICH hepática se suele manifestar como una colestasis con elevación de la bilirrubina, por lo que se debe diferenciar de una EVOH, infección y/o toxicidad por fármacos. A pesar del riesgo potencial de sangrado y dolor, la biopsia hepática es una técnica útil ya que los cambios anatomopatológicos que se observan son característicos de esta enfermedad y diana del diagnóstico ^[88].

La afectación gastrointestinal se puede presentar con diarrea intensa, rectorragias, dolor cólico, íleo, anorexia, náuseas, vómitos e intolerancia alimentaria ^[89]. La

biopsia rectal o de colon puede revelar necrosis de las criptas con infiltración linfocitaria.

Existen varios factores de riesgo para el desarrollo de la EICH que se han identificado. Cuanto mayor sea la disparidad genética entre el donante y el receptor, mayor será la incidencia y la severidad de la EICH ^[90] y este es el predictor más importante de la enfermedad.

De forma más reciente, otros factores de riesgo genético están siendo evaluados. La existencia de polimorfismos en los genes entre el donante y el receptor ofrece un mecanismo plausible para explicar porqué existen variaciones en la magnitud de la respuesta inmune que dan lugar al daño tisular y a la EICH. De hecho, se han hallado polimorfismos específicos de una región del gen promotor de la IL-10 y del receptor β de la IL-10 y se han asociado con una incidencia menor de EICH ^{[91], [92]}. Muchos otros genes están siendo examinados para asociaciones similares y es posible que nos ofrezca más información en los próximos años.

Otros factores que aumentan el riesgo de EICH incluyen: edad avanzada del donante y del receptor, donante mujer y receptor varón e historia previa del receptor de infección por herpesvirus ^{[93], [94]}. Los resultados de varios estudios indican que puede haber una disminución en la severidad de la EICH cuando el trasplante es de sangre de cordón umbilical, pudiendo ser debido al menor número de células T que contiene esta fuente de progenitores.

El objetivo de la estrategia terapéutica es la prevención y comienza con una selección del mejor donante disponible. Cuando no se dispone de un hermano idéntico, hallar un donante con el HLA lo más idéntico posible a través del estudio con técnicas moleculares es el factor más importante para prevenir EICH severa ^[95]. Otras consideraciones a tener en cuenta son el sexo del donante y la historia previa de paridad, si es mujer. Si el paciente es seronegativo para CMV, utilizar un donante CMV-negativo parece reducir el riesgo de EICH, así como la enfermedad por CMV después del trasplante ^[92].

Las técnicas convencionales de profilaxis intentan inhibir la respuesta de las células T realizando una inmunosupresión in vivo. Esencialmente, todos los regímenes farmacológicos actuales utilizan combinación de agentes inmunosupresores que tienen como diana diferentes moléculas que intermediarias en la señalización de las células T. La Ciclosporina y el Tacrolimus inhiben la actividad de la calcineurina, una serino-treonina fosfatasa cuya actividad es esencial para la transcripción de las citocinas de la célula T ^[96]. El Methotrexate (MTX) previene la proliferación de la célula T ^[97], mientras que altas dosis de corticoesteroides son linfofíticas. Las combinaciones actuales utilizan Ciclosporina o Tacrolimus además de MTX o Prednisona (o ambos) ^[98]. Un régimen profiláctico común incluye Ciclosporina administrada de forma endovenosa a una dosis de 1,5 mg/Kg cada 12 horas, hasta que la administración oral cada 12 horas sea tolerada. La dosis se ajusta para conseguir los niveles en sangre deseados, que suelen ser entre 150 y 200 ng/mL.

La Ciclosporina se mantiene con un programa de descenso progresivo hasta aproximadamente el día +180 post-TPH, aunque el tiempo variará según si se presenta EICH y en qué grado. El MTX se administra a dosis de 15 mg/m²/día el día +1 y 10 mg/m² los días +3,+6 y +11 después de la infusión de los progenitores hematopoyéticos. Este régimen ha demostrado reducir la incidencia y severidad de la EICHa y mejorar la supervivencia a largo tiempo cuando se compara con terapias de un solo fármaco ^[99]. Actualmente se están desarrollando combinaciones de nuevos agentes inmunosupresores, entre ellos el Sirolimus ^[100]. Prometedores son también los últimos resultados publicados con el uso del Inolinomab (un anticuerpo monoclonal anti-cadena alfa del receptor de la Interleucina 2) en la EICHa refractaria a corticoesteroides ^{[101], [102]}.

Como ya se ha comentado anteriormente, la depleción selectiva de linfocitos T del inoculo del donante puede prevenir la EICH. Los linfocitos T pueden ser recogidos de varias formas, como por ejemplo con anticuerpos monoclonales anti-células T o mediante purgación, entre otras técnicas. Pero desgraciadamente, la depleción de los linfocitos T se asocia con un alto riesgo de fallo del implante, retraso de la constitución inmune y enfermedad linfoproliferativa post-TPH ^[103].

Además, los estudios de supervivencia a largo plazo de pacientes que han recibido implantes con depleción de linfocitos T son similares a aquellos pacientes que han recibido el trasplante convencional con inmunosupresión in vivo posterior ^[104].

La calidad de la supervivencia a largo plazo de los pacientes con EICHa depende directamente del grado de EICH y de la respuesta al tratamiento. La piedra angular del tratamiento de la EICH, tanto en su forma aguda como crónica, es el uso de los glucocorticoides. El fármaco recomendado es la Prednisona a dosis de 1-3 mg/Kg/día repartido en 2 ó 3 dosis (o su equivalente en 6-Metilprednisolona) ^[98]. Esta pauta de tratamiento consigue respuestas en un 60% de los pacientes, pero solo un 30% de ellos se mantiene libre de EICH después de su supresión.

No existe un claro consenso sobre cuál es el mejor tratamiento una vez que ha fracasado el tratamiento de elección. Generalmente, se continúa con la Ciclosporina a niveles terapéuticos (entre 200 y 400 ng/ml), y aquellos pacientes que nunca la han recibido la deberían de iniciar. Otras alternativas farmacológicas serían el uso de Gammaglobulina antitimocítica (GAT), Methotrexate semanal, nuevos agentes inmunosupresores tales como el Micofenolato de mofetilo (MMF) ^{[105], [106]}, fármacos bloqueantes de las citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF α) o el Receptor de la Interleucina-2. También se ha mostrado útil el uso de la fotoaféresis extracorpórea ^{[107],[108]}, cuya tasa de respuesta es mayor cuanto más precozmente se utilice, y especialmente en pacientes con formas cutáneas y hepáticas de EICH. Es menos útil en las formas digestivas y pulmonares.

En todos aquellos pacientes que no obtengan una respuesta adecuada a los tratamientos previos, deben probarse todos los fármacos disponibles buscando de forma individualizada aquéllos más útiles para cada caso.

1.4.- COMPLICACIONES TARDIAS DEL TPH

1.4.1.- Enfermedad injerto contra huésped crónica

La enfermedad injerto contra huésped inicialmente se describió que podía tener lugar en dos fases: EICH aguda que generalmente ocurre en los primeros 100 días post-TPH, mientras que la EICH crónica ocurre después del día +100.

Formas de presentación:

- ❖ De novo: sin EICH aguda previa.
- ❖ Quiescente: tras EICH aguda resuelta.
- ❖ Progresiva: evolución de EICH aguda sin resolución.

La morbilidad y mortalidad de la EICHc es más severa en pacientes que presentan enfermedad progresiva después de la EICHa y tiende a ser menos severa en aquéllos que se presentan de novo ^[109]. Los factores de riesgo para desarrollar EICHc incluyen disparidad del HLA entre donante y receptor, EICHa previa, edad del paciente y/o del receptor elevada, y régimen de acondicionamiento basado en irradiación corporal total. Una revisión reciente de factores de riesgo en niños halló que pacientes mayores de 15 años o donantes mayores de 5 años pueden aumentar significativamente el riesgo de EICHc ^[110].

Además, el uso de donantes mujeres adultas para receptores varones también aumenta el riesgo de EICHc, probablemente relacionado con la presencia de anticuerpos de la donante contra antígenos codificados por genes del cromosoma Y del receptor ^[111]. El impacto de donantes femeninas pediátricas en la incidencia de EICHc aún no está definido.

Gradación (Lee):

- **Formas clínicas limitadas:** pacientes con algunas de las siguientes manifestaciones y una biopsia cutánea, labial o de mucosa vaginal positiva, en ausencia de otras manifestaciones de EICH crónica:
 1. Afectación oral.
 2. Alteración moderada de la biología hepática (≥ 2 x valor normal fosfatasa alcalina o ≥ 3 x valor normal ALT).
 3. < 6 lesiones papuloescamosas o rash maculopapular afectando $< 20\%$ de la superficie corporal (sc), despigmentación afectando $< 20\%$ sc o eritema afectando $< 50\%$ sc.
 4. Síndrome seco ocular: Schirmer ≤ 5 mm con síntomas oculares mínimos.
 5. Alteraciones vaginales o vulvares.

• **Formas clínicas extensas:**

1. Afectación de dos o más órganos con biopsia de EICH crónica en cualquier órgano.
2. Lansky <60%, pérdida de peso \geq 15% e infecciones recurrentes no atribuibles a otras causas, con biopsia de EICH crónica en cualquier órgano.
3. Afectación cutánea más extensa que en la forma limitada, confirmada por biopsia.
4. Esclerodermia o morfea.
5. Onicólisis u onicodistrofia con documentación de EICH crónica en cualquier órgano.
6. Disminución de la extensión de muñecas o tobillos debido a fascitis producida por EICH crónica.
7. Contracturas atribuibles a EICH crónica.
8. Bronquiolitis obliterante no atribuible a otra causa.
9. Biopsia hepática de EICH crónica o > 2 x valores normales de fosfatasa alcalina o 3 x AST o ALT, bilirrubina $> 1,6$, y documentación de EICH crónica en cualquier órgano.
10. Biopsia positiva de tracto gastrointestinal superior o inferior.
11. Fascitis o serositis no atribuible a otras causas.

Factores pronósticos al diagnóstico:

- Afectación cutánea $> 50\%$ de la superficie corporal.
- Trombocitopenia $< 100 \times 10^9/L$.
- Inicio progresivo.

Riesgo según el número de factores

- 0 Bajo.
- 1- 2 Intermedio.
- 3 Alto.

Tratamiento del EICH crónico, según el grupo español de trasplante de médula ósea en niños (GETMON 2008):

EICH CRÓNICA LIMITADA: tratamiento tópico

EICH cutánea liquenoide:

- Corticoides tópicos
- Tacrolimus tópico
- PUVA (Psoralen+ rayos UVA)

EICH oral:

- Triamcinolona 0,1%
- Tacrolimus 1mg diluído en 1 L de agua
- Budesonida 3 mg/5mL de suero fisiológico
- PUVA intraoral
- Tratamiento sintomático del Síndrome seco: pilocarpina, saliva artificial

EICH ocular:

- Ciclosporina tópica 0,1%
- Tratamiento sintomático del Síndrome seco: lágrimas artificiales diurnas y crema lubricante nocturna

EICH hepático:

- Tratamiento sintomático: ácido Ursodeoxicólico

EICH vaginal:

- Estrógenos tópicos o sistémicos
- Tratamiento sintomático: lubricantes vaginales

EICH CRÓNICA EXTENSA:

Pacientes de bajo riesgo: Prednisona 1 mg/kg/día

Pacientes de riesgo intermedio y alto:

- Tratamiento de 1ª línea: Prednisona + Ciclosporina
 - Prednisona: 1 mg/kg/día durante 2 semanas.

Si mejoría: disminuir la dosis a la mitad cada semana los días impares (a partir de la semana 3) durante 4 semanas manteniendo la dosis de 1mg/kg/día los días pares, hasta dejar Prednisona a 1mg/kg/día a días alternos (días pares) a partir de la 7ª semana de tratamiento y hasta los 6 meses en que se evaluará la respuesta.

- Ciclosporina diaria a la dosis aproximada de 10 mg/kg/día las 7 primeras semanas para mantener niveles plasmáticos de 200 ng/mL. A partir de la semana 8, disminución progresiva de la dosis de los días pares durante 4 semanas hasta dejar la Ciclosporina a días alternos (los días impares) a la semana 12 y mantener este tratamiento hasta los 6 meses en que se evaluará la respuesta.

Valoración de la respuesta al mes de tratamiento: Si no respuesta o progresión pasar a tratamientos de 2ª línea. En caso contrario, seguir la pauta hasta los 6 meses.

Valoración de la respuesta a los 6 meses:

- Si remisión completa de la EICH: iniciar disminución de dosis cada 2 semanas hasta supresión en 3 meses.
 - Si respuesta parcial: seguir 3 meses más de tratamiento y reevaluar.
 - Si no respuesta o progresión: pasar a tratamientos de 2ª línea.
-
- Tratamientos de 2ª línea, varias posibilidades:
 - Micofenolato de mofetilo: 30-40 mg/kg/día en 2-3 dosis
 - Fotoaféresis extracorpórea
 - Talidomida
 - Hidroxicloroquina
 - Rituximab
 - Daclizumab
 - Anti-factor de necrosis tumoral
 - Anti-Receptor de Interleucina-2

Además recibirán el tratamiento sintomático de las formas orales, oculares, hepáticas o vaginales que presenten clínica.

1.4.2.- Complicaciones pulmonares:

La disfunción pulmonar de naturaleza tanto restrictiva como obstructiva puede ocurrir en aproximadamente el 25% de los pacientes pediátricos sometidos a TPH. Se conoce que los pacientes con enfermedad pulmonar presentan un riesgo de mortalidad más elevado ^[112]. La *bronquiolitis obliterante* (BO) es una enfermedad obstructiva no infecciosa, de potencial riesgo vital que se puede registrar en aproximadamente el 8% de los pacientes ^{[113], [114]}. Es un proceso patológico que conduce a la obstrucción y eventual obliteración de las vías aéreas de pequeño calibre. Es característica una obstrucción crónica del paso del aire en los bronquiolos que no responde a la terapia broncodilatadora ^[115]. No se conoce su etiología completamente, aunque es posible que una desregulación inmune y la inflamación sean los factores precipitantes en su desarrollo. Esta teoría se refuerza por la asociación entre este síndrome y la EICH crónica ^{[116], [117]}.

Los pacientes suelen mostrar signos de disnea y de catarro, con test de función pulmonar que revelan un patrón obstructivo. La tomografía computarizada de alta resolución es la técnica de imagen con mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar esta enfermedad, y los hallazgos característicos son atrapamiento aéreo (patrón mosaico de atenuación pulmonar) y bronquiectasia ^[118].

La BO se ha tratado tradicionalmente con agentes inmunosupresores. La Azitromicina ha demostrado su efectividad utilizada de forma coadyuvante, presuntamente por su mecanismo de acción antiinflamatorio y antibiótico ^[119]. Las tasas de mortalidad publicadas de la BO después del TPH varían entre el 20% y el 100%. El pronóstico dependerá de lo avanzada que esté la enfermedad y de la respuesta a la primera línea de tratamiento ^[120].

Por otra parte, también se han hallado patrones restrictivos pulmonares y anomalías en la difusión del aire en pacientes pediátricos después del TPH. Estos hallazgos pueden mejorar en el tiempo, pero no suelen normalizarse ^[121]. Factores de riesgo para la enfermedad pulmonar restrictiva incluyen la administración de ICT en una única dosis, enfermedad esclerodermatosa tipo EICH y algunos agentes quimioterápicos. El tratamiento dependerá de la etiología de la enfermedad pulmonar de base. Debido a que los cambios restrictivos pueden ser asintomáticos, definir la verdadera incidencia de esta complicación dependerá de la intensidad del seguimiento post-TPH.

1.4.3.- Complicaciones hematológicas:

Los pacientes que se someten a un TPH alogénico ABO-incompatible están en riesgo de presentar anemia hemolítica inmune. En el caso de incompatibilidad ABO mayor (por ejemplo receptor O y donante A ó B), las isohemaglutininas preexistentes en el paciente pueden provocar la lisis en las células rojas del

donante. Esta situación puede potencialmente causar una reacción hemolítica aguda durante la infusión de los progenitores hematopoyéticos. Por ello, isoaglutininas anti-A y/o anti-B deben ser retiradas del producto de PH del donante mediante depleción de células rojas antes de ser infundido al receptor. En general, los problemas agudos alrededor del trasplante respecto a la incompatibilidad ABO mayor son fácilmente manejables y no suelen presentar ningún impacto en los resultados del TPH.

La incompatibilidad ABO menor (por ejemplo receptor A, donante O) se maneja mediante depleción del plasma de los progenitores antes de infundirlo al receptor.

Las situaciones de incompatibilidad de grupo pueden conducir a un mayor o menor grado de hemólisis en los primeros meses después del trasplante, y esto es debido a que los nuevos linfocitos B que se forman pueden producir isoaglutininas contra células rojas residuales del receptor. Ocasionalmente, en meses o años después del trasplante se pueden desarrollar Anemia hemolítica autoinmune, Trombocitopenia autoinmune o Neutropenia autoinmune, como resultado de la desregulación inmune después del TPH. Los corticoides y las inmunoglobulinas endovenosas son la primera opción terapéutica, aunque el Rituximab está siendo utilizado también con buenos resultados ^[122].

Se han descrito varios síndromes microangiopáticos después del trasplante, pues el uso de Ciclosporina profiláctica o terapéutica se ha asociado con la Púrpura trombocitopénica trombótica y con el Síndrome hemolítico urémico.

1.4.4.- Complicaciones del aparato urinario:

El *síndrome hemolítico urémico* (SHU), se puede desarrollar en una media de cinco meses después del TPH ^[123]. Esta alteración se manifiesta generalmente como una hemólisis moderada y disfunción renal, aunque algunos pacientes presentan hallazgos más agresivos como hipertensión severa o infarto. Los factores implicados en el desarrollo de este síndrome incluyen la exposición a la radiación y el uso de inhibidores de la calcineurina ^{[124], [125]}. La mayoría de los casos registrados se resuelven espontáneamente en el tiempo, aunque puede persistir una anemia moderada y alteraciones leves en la función renal.

La *púrpura trombótica trombocitopénica* (PTT) es rara en los pacientes pediátricos y suele ser el resultado de un daño más persuasivo en el endotelio.

La *cistitis hemorrágica* puede presentarse de forma precoz como consecuencia de la toxicidad del acondicionamiento o de forma tardía generalmente causada por infecciones víricas (Poliomavirus BK, Adenovirus tipo 11 o CMV). Los factores de riesgo son el TPH alogénico de donante no emparentado, la EICH y la inmunosupresión mantenida a la que son expuestos estos pacientes. La clínica de la cistitis hemorrágica varía en intensidad y duración en función de los factores de

riesgo. Puede presentarse desde hematuria microscópica con coágulos y obstrucción de la vía urinaria con difícil manejo. El tratamiento se realizará según la intensidad de la clínica, desde hiperhidratación y diuréticos, irrigaciones vesicales, embolización vesical y cistotomía suprapúbica en los casos más graves.

La incidencia de la *Nefropatía crónica* está probablemente desestimada. Aproximadamente el 25% de los adultos que se someten a un TPH presentan afectación renal a los diez años. La hipertensión arterial después del trasplante es el predictor más significativo de la enfermedad renal crónica ^[126]. Sin embargo, no se conoce cuál es el impacto del trasplante en la función renal en los pacientes pediátricos ^[127], pero dada la declinación natural de la función renal con la edad, monitorizar su función en el tiempo debería ser parte de los cuidados de rutina de éstos pacientes ^[128].

1.4.5.- Complicaciones neurológicas:

Los pacientes que se someten a un TPH pueden experimentar una serie de complicaciones neurológicas que pueden estar relacionadas directamente con el tratamiento, o como consecuencia de la inmunosupresión, o como resultado de las medicaciones utilizadas en los cuidados de soporte. El Aciclovir se utiliza tanto para la profilaxis como para el tratamiento del Herpes virus simple, y se ha relacionado con confusión, temblores, desilusión y psicosis ^[129]. De forma similar, cambios en el estado mental, parestesias, y con menos frecuencia ataques epilépticos, se han registrado con los agentes antivirales Ganciclovir y Foscarnet ^[130].

Tanto la Prednisona como la Ciclosporina pueden presentar efectos secundarios neurológicos. Uno de los efectos más graves de los corticoesteroides es la psicosis franca ^[131]. La Ciclosporina administrada de forma continua produce un temblor esencial, y como efectos más graves puede provocar ataques epilépticos, alteraciones visuales y encefalopatía, que suelen estar causadas por la hipertensión arterial a la que se asocia. En general los síntomas mejoran rápidamente si se realiza disminución de la dosis de Ciclosporina ^[132]. Se han registrado también accidentes cerebrovasculares después de un TPH, incluyendo hemorragia cerebral, que suele asociarse con trombocitopenia refractaria ^[133].

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) son complicaciones relacionadas con la inmunosupresión, con la EICH crónica o con ambas. Los organismos hallados con mayor frecuencia son: especies de *Aspergillus*, candidiasis, *Toxoplasma gondii*, CMV, Virus varicela-zoster, Virus herpes simple 1 y 6, Adenovirus, Leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC ^[134] e infecciones bacterianas por *Listeria* o tuberculosis, entre otras. Las infecciones oportunistas del SNC presentan una evolución fatal y se requiere estar muy alerta para sospecharlas ante los mínimos síntomas neurológicos que muestren los pacientes ^{[135], [136]}.

1.4.6.- Complicaciones endocrinas:

El sistema endocrino es uno de los más afectados cuando se emplean altas dosis de quimioterapia y/o irradiación antes del TPH en la infancia. Los factores de riesgo para el desarrollo de una disfunción endocrina dependen principalmente de la edad del paciente al trasplante, el tipo de acondicionamiento utilizado y el sexo del paciente. Los órganos endocrinos más afectados por el TPH son la glándula tiroides, la hipófisis, las gónadas y las hormonas que dan soporte y estabilidad al sistema esquelético.

Existe un gran número de publicaciones sobre los efectos endocrinológicos a largo plazo después del trasplante en el adulto; sin embargo la literatura en pediatría está relativamente limitada. Se añade la particularidad de que no se pueden extrapolar los resultados del adulto a los pacientes pediátricos, y especialmente a los pacientes prepuberales y aún en crecimiento. Por este motivo, los efectos endocrinológicos tardíos después del TPH en los niños es un campo de investigación muy importante, tanto para comprender mejor la epidemiología y los factores de riesgo del desarrollo de la disfunción endocrina, como para iniciar el desarrollo de estrategias con el fin de minimizar la incidencia de estos efectos ^[137].

Disfunción de tiroides:

Dado que aún no se conoce por completo el impacto en la disfunción del tiroides con el acondicionamiento de intensidad reducida y de los regímenes no mieloablativos en el TPH, todos los pacientes pediátricos deberían ser monitorizados anualmente. Las recomendaciones actuales son determinar la tiroxina libre en plasma (T4) y la hormona estimuladora del tiroides (TSH), y aquellos con resultados anormales deben ser derivados al endocrinólogo pediatra ^[137], ^[138]. Estudios con largas series de pacientes pediátricos confirman que la incidencia de afectación del tiroides es alrededor del 30% (bastante más alto que en los adultos, que es alrededor del 15%).

Se conoce que presentan mayor riesgo de disfunción del tiroides aquellos pacientes sometidos a TPH antes de los diez años de edad, lo que sugiere que ésta glándula es más susceptible en edades tempranas.

En general, los regímenes preparativos basados en la irradiación corporal total han demostrado ser uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de disfunción del tiroides. Aún está por demostrar si el RIR que incorpora Busulfán en combinación con Fludarabina (agente no-alquilante) produce menos disfunción del tiroides que el observado con el régimen clásico Busulfán + Ciclofosfamida ^[139].

Existen estudios que confirman que los niños sometidos a un TPH de donante no emparentado presentan más riesgo de desarrollar hipotiroidismo que aquellos que reciben un trasplante de hermano HLA idéntico (36% vs. 9%) ^[140]. Esto sugiere que

un fenómeno tipo EICH subclínico puede desempeñar un papel en algunos casos de disfunción del tiroides después del TPH alogénico.

Afectación del crecimiento:

Predecir el crecimiento lineal después del TPH es una tarea difícil ya que intervienen diferentes factores: los tratamientos previos al trasplante (en particular los corticoesteroides o la radioterapia), la edad al trasplante, el régimen de acondicionamiento empleado, y el desarrollo de EICH crónica asociada a exposición a corticoesteroides por largo tiempo.

En pacientes con enfermedades genéticas que se someten a un TPH, el crecimiento no suele afectarse con el régimen basado en Busulfán, con la excepción de que el trasplante tenga lugar durante el estirón adolescente. El TPH puede incluso acelerar el crecimiento en algunas de éstas enfermedades, como en la Talasemia mayor, ya que ésta lo inhibía ^{[141], [142]}.

Como ocurre con la disfunción del tiroides, los trasplantes realizados antes de los diez años de edad se asocian con riesgo más alto de afectación en el crecimiento. Pero afortunadamente, los pacientes más jóvenes son los que muestran mejor respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (GH) ^[143]. Los conocimientos actuales sugieren que si se dejan atrás los acondicionamientos que contengan irradiación corporal total, el déficit de GH después del TPH puede convertirse en cosa del pasado ^[132].

Riesgo en la reproducción:

El fallo gonadal después del TPH es común, los factores predictores incluyen terapia gonadotóxica previa y el régimen de acondicionamiento utilizado para el trasplante. Por ello, estos niños deben ser monitorizados cuidadosamente por un endocrinólogo pediatra cuando se acercan a la adolescencia para así poder administrar terapia hormonal sustitutiva adecuadamente en caso de que lo precisen.

Las féminas que son post-puberales en el momento del trasplante también precisan valorarse para tratamiento hormonal sustitutivo. Además, estas jóvenes están en riesgo de complicaciones ginecológicas como disminución del tamaño del útero, de la vagina y del cérvix, vulvovaginitis atrófica, estenosis del introito vaginal y pérdida del vello púbico ^[144]. Sin embargo, se ha asociado mejor preservación de la función menstrual cuando el TPH se da en niñas más jóvenes ^[138].

En los varones post-puberales, el TPH con o sin radioterapia suelen presentar a menudo azoospermia ^[145], y se debería de ofrecer la posibilidad del banco de esperma a todos los pacientes con suficiente espermatogénesis.

En ambos sexos, la recuperación espontánea de la función gonadal ha ocurrido años después del TPH. Los resultados de fertilidad en recién nacidos vivos se ha registrado tanto en varones como en féminas trasplantados ^{[146],[147]}, particularmente después del acondicionamiento con Ciclofosfamida sola. Los embarazos exitosos son menos comunes si se emplea acondicionamiento con Busulfán o ICT, ya que se observan abortos espontáneos, partos prematuros y recién nacidos con bajo o muy bajo peso al nacimiento.

Sin embargo, no parece existir un aumento de la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia ^[148]. Mantener y mejorar la fertilidad después del TPH es una de las tareas pendientes en la actualidad.

1.4.7.- Problemas óseos:

Las complicaciones óseas más importantes después del TPH son la disminución de la densidad mineral ósea y la osteonecrosis. Los pacientes que se someten a un trasplante presentan muchos factores de riesgo para una mala salud ósea: exposición a corticoides, a inhibidores de la calcineurina, fallo gonadal, tiempo prolongado en cama y períodos de alimentación subóptima. Debido a que los pacientes se encuentran asintomáticos, la incidencia de osteopenia/osteoporosis en los niños y el impacto en la salud ósea futura no está bien estudiada.

Por ello, los pacientes que sobreviven a un TPH deberían ser evaluados regularmente para asegurar que el estado hormonal y nutricional es óptimo. Estudios recientes indican que los Bifosfonatos pueden mejorar la densidad mineral ósea, pero los efectos de éste tratamiento a largo plazo en la población pediátrica se desconocen ^{[149],[150]}.

1.4.8.- Otras complicaciones tardías del TPH:

- Problemas oftalmológicos: como el Síndrome del ojo seco relacionado con la EICH crónica, retinopatía oclusiva microvascular o cataratas, entre otras afectaciones, son relativamente frecuentes después del TPH y está directamente relacionado con la intensidad del acondicionamiento y con el uso de ICT. Es esencial que estos pacientes sean examinados por un oftalmólogo anualmente y se realicen un test de Schimer para valorar xeroftalmia y una evaluación de la retina.

- Problemas dentales: los problemas dentales más graves se han detectado cuando el acondicionamiento incluye Irradiación corporal total y el trasplante tiene lugar antes de los seis años de edad del paciente ^[151]. Los hallazgos característicos son raíz dental corta y microdontia. El síndrome de la boca seca que puede ser debido a la Irradiación corporal total o la enfermedad injerto contra huésped crónica provoca lesión crónica en la mucosa oral, higiene bucal pobre, y la consecuente caída de la dentición ^[152]. Los efectos de la intervención profiláctica no están bien evaluados, pero se recomienda la evaluación anual por un odontólogo.

1.5.- TPH EN PACIENTES CON ENFERMEDADES GENÉTICAS

1.5.1.- HEMOPATIAS CONGENITAS

1.5.1.1.-Talasemia Mayor

Las Talasemias son hemoglobinopatías congénitas cuya característica común es un defecto en la síntesis de una o varias cadenas de globina normales. La disminución de la síntesis de cadenas α se denomina α -talasemia; las de cadena β , β -talasemia; las de cadena β y δ simultáneamente, se denominan $\delta\beta$ -talasemia.

La *β -Talasemia Mayor o enfermedad de Cooley* es la anemia más dependiente de transfusiones del mundo. Los pacientes presentan síndrome hemolítico crónico muy intenso con anemia grave y esplenomegalia. No pueden sintetizar hemoglobina A y la mayoría de la escasa hemoglobina es F (fetal) (60-98%).

La terapia transfusional crónica y el tratamiento quelante para prevenir la sobrecarga de hierro asociada han modificado la historia natural de la Talasemia. De hecho, han transformado una enfermedad fatal en edades tempranas de la infancia en una enfermedad o proceso crónico con disfunción progresiva de los órganos ^[153]. Estos pacientes, a pesar de cumplir el tratamiento médico, están en riesgo de sufrir importantes complicaciones como disfunción endocrina, cirrosis hepática, enfermedades cardíacas y enfermedades víricas asociadas a las transfusiones. En el mundo desarrollado, con un sofisticado manejo médico, la esperanza de vida ha aumentado de 25 a 55 años, dependiendo principalmente del cumplimiento del tratamiento quelante de hierro; pero en el mundo en desarrollo, la mayoría de los pacientes aún fallecen antes de su tercera década de vida ^[154].

La aplicación con éxito de TPH como tratamiento curativo de la Talasemia Mayor se realizó por primera vez en 1982 ^[155]. Posteriormente, existe una gran experiencia registrada por el Dr. Lucarelli y colaboradores ^[156] que han establecido un incuestionable proyecto de TPH para la talasemia y más de 2.000 pacientes en el mundo han sido trasplantados ^[157]. La mayoría de ellos han sido trasplantados de un hermano HLA idéntico y utilizando un régimen de acondicionamiento basado en Busulfán ^[158].

El pronóstico de la enfermedad, según la experiencia del *grupo de Pesaro*, está en relación con el grupo de riesgo al que pertenecen los pacientes antes del TPH. Los criterios del grupo Pesaro fueron publicados en el New England Journal of Medicine en 1990 ^[156], y según esta clasificación los pacientes que han sido correctamente quelados y no presentan hepatomegalia ni fibrosis portal son los que presentan mejores resultados (Tabla 5).

Nuevas técnicas que utilizan aumento de la inmunosupresión en combinación con Hidroxiurea o Azatioprina o Fludarabina han demostrado mejorar los resultados de los pacientes de clase III con una supervivencia libre de enfermedad talasémica del 80% en pacientes menores de 17 años ^[159]. Recientemente, se ha descrito el primer paciente tratado con terapia génica ^[160].

Tabla 5. Grupos de riesgo y pronóstico de Talasemia mayor según el *grupo Pesaro*.

Grupo de riesgo	Características	%SG	%SLE
Clase I	No hepatomegalia ni fibrosis	95	90
Riesgo bajo	Tratamiento quelante correcto		
Clase II	Una o dos características: hepatomegalia,	85	81
Riesgo intermedio	fibrosis o quelación incorrecta		
Clase III	Presentan los tres factores de riesgo	78	54
Riesgo alto			
Adultos	Generalmente pertenecen a la clase III	67	63

SG: supervivencia global; **SLE:** supervivencia libre de enfermedad.

El manejo posterior al trasplante de la preexistente afectación hepática y/o cardíaca por la sobrecarga de hierro es esencial para un resultado óptimo y puede incluso permitir que la cirrosis sea revertida ^[161].

La experiencia con TPH de DnE y con acondicionamiento de intensidad reducida todavía es escasa. En la última década existen varias publicaciones sobre resultados TPH con RIR en pacientes pediátricos con hemoglobinopatías. Las muestras de estos estudios son pequeñas y el problema principal del acondicionamiento no mieloablativo es el rechazo del injerto en pacientes multi-transfundidos ^{[162], [163], [164], [165]}.

Recientemente, y gracias a la mejora del tipaje de alta resolución del HLA, como también de los cuidados de soporte, se han conseguido supervivencias libres de talasemia del 87% para donantes hermanos HLA idénticos y del 82% para DnE, utilizando un régimen no mieloablativo basado en Tiotepa, Fludarabina y Treosulfán ^{[33], [166], [167]}.

La supervivencia libre de enfermedad con trasplantes de sangre de cordón umbilical de hermano HLA idéntico es del alrededor del 90% (resultados muy similares a los obtenidos con trasplante de médula ósea de hermano HLA idéntico).

Con sangre de cordón umbilical de donante no emparentado los resultados son inferiores; la mortalidad relacionada con el TPH es del alrededor del 20% en algunos trabajos y la proporción de pacientes con fallo del implante es superior. El reto actual es seleccionar el régimen de acondicionamiento más óptimo para asegurar el implante, pero al mismo tiempo debe de minimizar el riesgo de morbilidad y mortalidad ^{[168], [169]}.

1.5.1.2.-Drepanocitosis o Anemia de Células Falciformes

La Drepanocitosis es una enfermedad genética autonómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina falciforme (Hb S). La Hb S es la consecuencia de una mutación puntual A→T en el 6º codón del exón 1 del gen de la β-globina, que codifica para el ácido glutámico, siendo sustituido por valina, en la posición de la cadena 6 (Figura 5), lo que confiere una tendencia a la polimerización en condiciones de baja oxigenación, proporcionando a los hematíes la característica imagen de hoz ^[170] (Figura 6). Las formas clínicas graves son aquellas en las que sólo existe Hb S dentro del hematíe (los homocigotos son Hb SS o los que tienen Hb Sβ⁰) y formas más leves son los dobles heterocigotos con Hb SC y Hb Sβ⁺. Los heterocigotos con Hb AS (rasgo falciforme) no padecen la enfermedad.

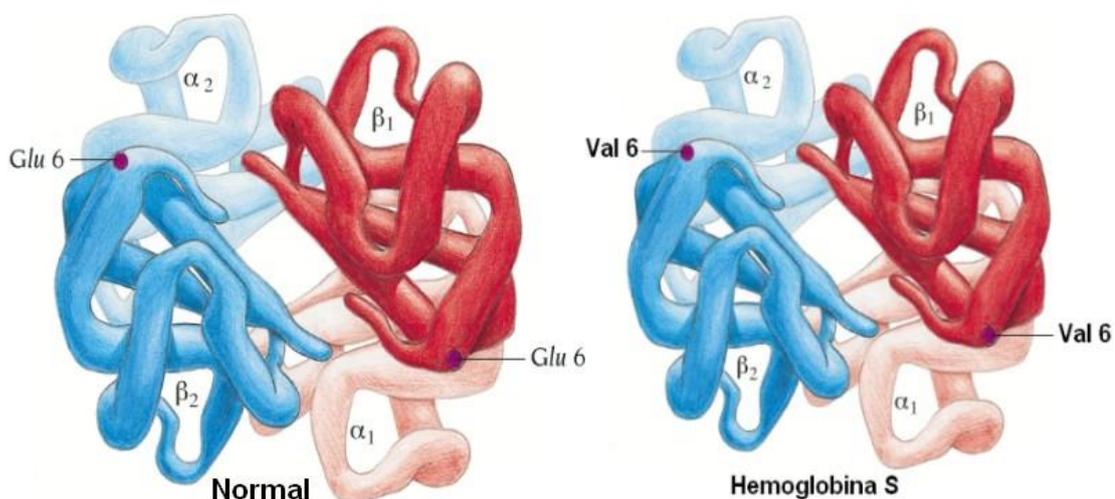


Figura 5. Representación de la hemoglobina normal y de la hemoglobina S.

<http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/hemoglobina-s/>

La fisiopatología de la enfermedad consiste en que la modificación de la carga superficial de la hemoglobina disminuye su solubilidad, y facilita la formación de polímeros de Hb (cuerpo tactoide), que alteran profundamente la morfología eritrocitaria y aumentan su rigidez. Los hematíes deformados no pueden atravesar normalmente la microcirculación de los tejidos. Su poca deformabilidad produce aumento de la viscosidad sanguínea, facilita la formación de microtrombos y la oclusión de los pequeños vasos y favorece la adhesión al endotelio vascular provocando un desequilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción a favor de esta.

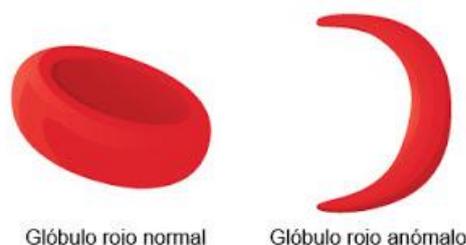


Figura 6. Representación de un hematíe normal y un hematíe con forma de hoz.

<http://neurocirujanosdelmundo.blogspot.com.es/2013/06/que-es-la-drepanocitosis.html>

Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la falta de entrega de oxígeno a los tejidos ocasionando hipoxia tisular (isquemia y microinfartos). Como eventos agudos pueden aparecer crisis vasooclusivas dolorosas en cualquier localización del organismo, síndrome torácico agudo (con dolor, dificultad respiratoria e infiltrados pulmonares), accidente vascular cerebral (infartos isquémicos y hemorrágicos), crisis de hemólisis aguda, crisis de secuestro esplénico que se caracteriza por caída súbita de la hemoglobina y hematocrito con esplenomegalia y shock hipovolémico, crisis aplásicas e infecciones potencialmente mortales y principalmente por gérmenes encapsulados. La Drepanocitosis es una enfermedad crónica y los órganos que pueden verse afectados son: bazo, SNC, huesos y articulaciones, corazón, riñón, piel y ojos principalmente ^[171].

Para el diagnóstico de la enfermedad se puede realizar electroforesis y cromatografía líquida de alta presión. Electroforesis de hemoglobinas pH alcalino y ácido (acetato-celulosa y agar ácido). También es posible el estudio genético.

El curso clínico de los niños afectados de Drepanocitosis es altamente variable y gracias a las ventajas de la profilaxis anti-bacterias encapsuladas, el tratamiento con Penicilina así como el uso de Hidroxiurea en pacientes seleccionados para aumentar la hemoglobina fetal, la morbilidad y mortalidad de estos pacientes es baja ^[172]. Pero a pesar de que la Hidroxiurea reduce significativamente la frecuencia y severidad de las crisis vaso-oclusivas, no es un tratamiento curativo y tampoco consigue revertir el daño ya establecido en los órganos.

El TPH alogénico es aún el único tratamiento curativo de esta enfermedad y está reservado preferentemente para aquellos pacientes que presentan manifestaciones clínicas severas tales como: antecedentes de infarto cerebral, signos radiológicos de afectación del SNC, fallo a la respuesta del tratamiento con Hidroxiurea con episodios repetidos de crisis vasooclusivas, nefropatía moderada-severa, anemia severa, retinopatía, osteonecrosis o aloinmunización a antígenos eritrocitarios ^[173]. Aunque en el momento actual, el principal obstáculo para el TPH en estos pacientes es la ausencia de hermano HLA idéntico. Pues solo el 18% de ellos presentan un hermano sano HLA idéntico, y la probabilidad de encontrar un donante no emparentado HLA idéntico es extremadamente baja ^[174].

Existen publicados cinco grandes estudios de TPH alogénicos en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con Drepanocitosis ^{[175], [176], [177], [178], [179]}. Los resultados de estos estudios son bastante similares y han registrado una supervivencia global del 92-94% y supervivencia libre de enfermedad del 82-86%, utilizando un acondicionamiento mieloablatoivo. Los resultados del TPH eran claramente mejores cuando procedían de hermano HLA idéntico. La complicación más frecuente es la recurrencia de la enfermedad, pues entre un 10-15% de los pacientes han presentado fallo del implante. La introducción de la globulina anti-timocítica en el régimen de acondicionamiento ha reducido significativamente el porcentaje de fallo del implante en la cohorte de pacientes registrada por el grupo cooperativo de Francia ^[178]. Después de añadir en el 1992 la GAT al régimen de acondicionamiento, el porcentaje de fallo del implante disminuyó del 22,6% al 3%.

Es importante destacar que existe un número no poco frecuente de pacientes que presentan situación de quimera mixta después del TPH. Este es un tema que merece mayor investigación, pues el valor predictivo de quimerismo mixto con respecto a la posibilidad de pérdida del implante es aún poco claro ^[180].

Los estudios actuales consideran que con un 10% de células del donante sería suficiente para mejorar o curar las alteraciones de la hemoglobina. Por otro lado, la presencia de células del huésped puede ofrecer la ventaja de reducir la incidencia y severidad de la EICH.

El TPH de sangre de cordón umbilical es una opción atractiva dada la disminución de la incidencia de EICH y la posibilidad de utilizar donantes con mayor disparidad del HLA. Estudios recientes publican que cuando la SCU procede de hermano HLA idéntico la probabilidad de cura supera el 90%, siendo tan exitoso como el trasplante de médula ósea ^[169]. Mucho menos satisfactorios son los resultados cuando se trata de un TPH de SCU de donante no emparentado. En un gran análisis retrospectivo internacional ^[181] la supervivencia global fue del 94% y la supervivencia libre de enfermedad del 50% en 16 pacientes con Drepanocitosis. El rechazo del injerto sigue siendo un obstáculo para su utilización.

La experiencia con trasplantes de donante no emparentado es muy escasa y se considera un procedimiento todavía en desarrollo. Los pocos resultados existentes hasta ahora no son favorables debido a una altísima incidencia de fallo del injerto y de EICH ^{[182], [183]} por lo que en el momento actual la ausencia de hermano HLA idéntico es la principal barrera para realizar un TPH en estos pacientes ^[184].

Nuevas estrategias de trasplante como el uso de un acondicionamiento de intensidad reducida para el régimen preparativo es una opción muy atractiva, especialmente para aquellos pacientes que sufren daño orgánico por crisis vaso-oclusivas repetidas. Algunos trabajos han demostrado la fiabilidad del uso de intensidad reducida ^{[162], [166], [185]}, aunque precisa mayor estudio hallar el acondicionamiento más adecuado para evitar el fallo del implante. Parece que la situación de quimera mixta y estable en el tiempo es una opción posible y segura ^[173].

1.5.1.3.- Anemia de Fanconi

Concepto, genética y frecuencia:

La descripción original de esta enfermedad fue publicada por Fanconi en tres hermanos que presentaban pancitopenia y anomalías físicas ^[186]. Es una enfermedad hereditaria que se transmite con carácter autosómico recesivo, excepto en unos pocos casos que se asocia al cromosoma X. La mayoría de los pacientes se diagnostican clínicamente ente los 8 y 9 años, aunque pueden aparecer entre el nacimiento y los 30 años. Presenta una incidencia de 1 por cada 100.000 nacidos vivos. Los sujetos homocigotos tienen una sensibilidad patognomónica para presentar roturas cromosómicas (debido a alteraciones del DNA) y que se demuestra bajo la acción de agentes como el Diepoxibutano (DEB), la Mitomicina C (MMC) y el Cisplatino ^{[187], [188]}.

Se conocen 13 subtipos o grupos de complementación establecidos por el comportamiento de híbridos de células linfoblastoides de distintos pacientes con Anemia de Fanconi (AF) en las pruebas de hipersensibilidad al DEB o MMC. Si el producto híbrido se hace resistente indica que ha habido una complementación entre defectos genéticos distintos. Los más frecuentes son los grupos AFA, AFC y AFG. Correspondientes a los trece grupos de complementación se han identificado hasta ahora mutaciones en trece genes como causantes de AF (Tabla 6). La alteración de cualquiera de estas trece proteínas inducidas por mutaciones del gen correspondiente produce una inestabilidad genómica que da lugar a las alteraciones fenotípicas de la AF. Además de los defectos de reparación del DNA, las células de la AF presentan otras anomalías como hipersensibilidad al oxígeno, acortamiento acelerado de los telómeros y alteraciones en el ciclo celular.

Clínica y diagnóstico:

Los pacientes con AF pueden presentar muy diversas malformaciones congénitas; las más frecuentes son: talla baja, hiperpigmentaciones cutáneas, anomalías esqueléticas (incluyendo hipoplasia del radio), alteraciones genitourinarias, cardíacas y del sistema nervioso central. Un 25% de los pacientes no presentan anomalías o estas son mínimas. En la Tabla 7 se describen las anomalías más frecuentes de la Anemia de Fanconi.

Las alteraciones hematológicas se presentan habitualmente en los primeros años de vida y el 98% de los pacientes presentan alteraciones hematológicas graves antes de los 40 años de edad. Más de la mitad de los pacientes debutan con trombopenia aislada y una tercera parte con pancitopenia. Un pequeño número de pacientes inician sus alteraciones hematológicas con la presentación de hemopatías graves, fundamentalmente Síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemias agudas mieloides (LAM). Una vez iniciada la alteración hematológica, los pacientes evolucionan hacia la pancitopenia en una media de 3 años.

La tendencia a presentar hemopatías malignas en el curso de la evolución es muy alta, en torno al 50%. En enfermos de más edad aparecen carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, y en las mujeres tumores ginecológicos ^{[189], [190]}.

La prueba diagnóstica radica en test de fragilidad cromosómica, que se basa en el análisis de las lesiones cromosómicas (roturas, intercambios y endoreduplicaciones) inducidos por un agente clasmatógeno (DEB o MMC), en cultivo de linfocitos de sangre periférica o fibroblastos. Los resultados se expresan en número de roturas por célula. En casos de mosaicismo genético (resultados dudosos) el test debe repetirse y, en caso de duda, realizarlo en fibroblastos de la piel ^[187]. El diagnóstico debe complementarse con la determinación del grupo de complementación y el análisis de la mutación del gen, útil para confirmar el diagnóstico, detección de portadores, diagnóstico prenatal y diagnóstico genético pre-implantacional.

Tabla 6. Anemia de Fanconi: grupos de complementación, genes y neoplasias más frecuentes

Grupo	Gen	Cromosoma	Frecuencia (%)	Neoplasia
AFA	FANC A	16q 24.3	66	LAM,CCE,TAG
AFB	FANC B	Xp 22.31	1-2	LAM,CCE,TAG
AFC	FANC C	9q 22.3	10	LAM,CCE,TAG
AFD1	FANC D1	13q 12-13	1.2	TW,MBL*
AFD2	FANC D2	3p 25.3	1-2	LAM,CCE,TAG
AFF	FANC E	6p 21.3	1-2	LAM,CCE,TAG
AFF	FANC F	11p 15	1-2	LAM,CCE,TAG
AFG	FANC G	9p 13	9	LAM,CCE,TAG
AFI	FANC I	15q 26.1	1-2	LAM,CCE,TAG
AFJ	FANC J	17q 22-24	1-2	LAM,CCE,TAG
AFL	FANC L	2p 16.1	1	LAM,CCE,TAG
AFM	FANC M	14q 21.3	1	LAM,CCE,TAG
AFN	FANC N	16p 12.1	1-2	TW,MBL1*

LAM: Leucemia aguda mieloide; **CCE:** Carcinoma de células espinosas de cara y cuello; **TAG:** Tumores de localización ano-genital; **TW:** Tumor de Wilms; **MBL:** Meduloblastoma. * Formas de AF muy agresivas y de inicio precoz.

Fuente: Manual práctico de hematología y oncología pediátricas. J.Sánchez de Toledo, JJ.Ortega Aramburu. Editorial Ergon, 2010.

Tabla 7. Anomalías más frecuentes en la Anemia de Fanconi y su incidencia.

Anomalías		Frecuencia
Facies	Base nasal ancha, epicantus, micrognatia	60%
Piel	Manchas “café con leche”, hiperpigmentación, áreas hipopigmentadas	64%
Crecimiento	Retardado, estatura corta	61%
Pulgares, mano, radio	Hipoplasia tenar, ausencia o hipoplasia pulgar, clindactilia, pulgar supernumerario, sindactilia, ausencia o hipoplasia de radio	51%
Ojos	Microftalmia, estrabismo, epicantus, hipertelorismo	43%
Riñones y tracto urinario	Riñones ectópicos o en herradura, hipoplásicos o ausentes, displasia, duplicaciones ureterales, hidronefrosis, hidrouréter, reflujo vesicoureteral	35%
Esqueleto	Microcefalia, facies “de pájaro”, abombamiento frontal, espina bífida, escoliosis, anomalías en costillas y vértebras	30%
Genitales	En varones: hipogenitalismo, hipospadias, testes no descendidos o atróficos, micropene. En mujeres: hipoplasia en vagina y útero	15%
Corazón	Ductus arteriosus, defectos del septo interventricular, coartación aórtica, tetralogía de Fallot	16%
Tracto digestivo	Atresia esofágica, duodenal o anal, fístula traqueoesofágica, paladar ojival	14%
Oídos	Sordera o hipoacusia, atresia, displasia	11%
SNC	Hiperreflexia, hidrocefalia, parálisis de Bell, malformaciones arteriales	7%

Según datos del IFAR (Registro Internacional de Anemia de Fanconi) en 388 pacientes.

Fuente: Manual práctico de hematología y oncología pediátricas. J.Sánchez de Toledo, JJ.Ortega Aramburu. Editorial Ergon, 2010.

Tratamiento de la Anemia de Fanconi:

La utilización de corticoides y andrógenos consigue respuestas parciales en más de la mitad de los pacientes, pero las respuestas completas son muy infrecuentes. Pese a estas terapias y a las medidas de soporte transfusionales y antiinfecciosas, la enfermedad es inevitablemente fatal una vez desarrollada la aplasia medular ^[186]. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento curativo disponible en la actualidad.

Respecto al TPH en la Anemia de Fanconi, en los primeros pacientes trasplantados se emplearon regímenes mieloablativos con Ciclofosfamida (CFM) e Irradiación corporal total. Se obtuvieron malos resultados por la hipersensibilidad de las células de AF a los agentes genotóxicos y se observó que se producían graves lesiones en los tejidos que además se agravaban por los efectos de la enfermedad injerto contra huésped ^{[191], [192]}.

Posteriormente, el empleo de regímenes de intensidad reducida con Ciclofosfamida a dosis total de 60 mg/kg o la combinación de CFM a 20 mg/kg junto a irradiación toraco-abdominal de 400 a 500 cGy, con o sin Gammaglobulina antitímocítica, fue bien tolerado dando lugar a excelentes resultados. Sin embargo, el impacto de la irradiación a dosis bajas en la recuperación inmune y en el riesgo a desarrollar tumores sólidos aún es un tema de debate que requiere un período de seguimiento de más tiempo ^{[193], [194], [195], [196]}. Por este motivo, se han desarrollado regímenes alternativos para reducir el potencial riesgo de la irradiación y de la EICH y se han utilizado terapias preparativas basadas en la no-irradiación que incluyen Ciclofosfamida a bajas dosis, Fludarabina, GAT y depleción de linfocitos T ^{[197], [198], [193]}. Como profilaxis del riesgo de EICH se administra Ciclosporina y Micofenolato de Mofetil. Según estudios recientes de CIBMTR, los regímenes pre-TPH con Fludarabina favorecen la recuperación de neutrófilos y plaquetas, reducen la mortalidad de los primeros 100 días (24% vs. 65%) y proporcionan una mayor supervivencia (52% vs. 13%). Según estos estudios fueron factores favorables el empleo de depleción de linfocitos T y desfavorables la edad superior a 10 años, seropositividad para CMV y > 20 transfusiones de hematíes y plaquetas ^[199].

Es recomendable en los TPH de donante no emparentado emplear régimen de acondicionamiento RIR con Fludarabina, depleción de los linfocitos T y realizar el TPH precozmente (antes de recibir excesivas transfusiones) ^[200].

El TPH de hermano HLA idéntico, cuando está disponible, debe realizarse como primera opción de tratamiento cuando el paciente entra en situación de pancitopenia grave (Hb < 8 g/dL, neutrófilos < 0,5x10⁹/L o plaquetas < 20x10⁹/L). Se obtienen resultados favorables en torno al 90% ^{[201], [202]}.

El TPH con donante no emparentado (DnE) había mostrado inicialmente resultados menos satisfactorios por la alta mortalidad de las complicaciones (infecciones, hemorragias, EICH y fallo multiorgánico) ^{[192], [203]}. Pero estudios recientemente publicados ofrecen resultados más esperanzadores ^[199].

En el TPH de sangre de cordón umbilical de DnE, los resultados fueron en sus inicios poco favorables por la alta proporción de fallos del implante, sin embargo han ido mejorado recientemente. Los factores de buen pronóstico para el éxito del TPH son el empleo de Fludarabina, el mayor número de células infundidas y la serología negativa para CMV ^{[204], [205]}.

Los pacientes con AF receptores de un TPH requieren un seguimiento estrecho por el riesgo de desarrollar futuras neoplasias, que incluye revisiones de crecimiento y endocrinológicos, citogenética en médula ósea y exámenes orales regulares con biopsia ante cualquier lesión sospechosa. Debe de programarse un TPH con urgencia ante un genotipo de alto riesgo, cuando el paciente presenta citopenias que requieren transfusiones y cuando aparecen alteraciones cromosómicas o inicio de Leucemia aguda mieloblástica ^[195].

El diagnóstico genético pre-implantacional se ha extendido en los últimos años, lo que permite lograr el nacimiento de hermanos sanos cuyo cordón umbilical puede utilizarse como fuente de células progenitoras ^{[206], [207]}.

Respecto a la terapia génica, se ha intentado la transmisión del gen FANC-C normal en los progenitores hematopoyéticos de los pacientes afectados, pero esta técnica se halla en fase de desarrollo. En España existe un proyecto en FANC-A.

1.5.1.4.- Deficiencia de piruvato quinasa (PK)

El déficit de PK es la enzimopatía que con más frecuencia causa anemia hemolítica crónica no esferocítica. El grado de hemólisis varía ampliamente entre sujetos afectados, pudiendo presentarse desde formas muy leves y con anemia compensada por hiperplasia eritroide, hasta anemia neonatal e ictericia grave que precisa exanguinotransfusión. Otros hallazgos comunes son esplenomegalia, ictericia crónica, sobrecarga de hierro o cálculos biliares. Su distribución es similar en ambos sexos y se transmite de forma autosómica recesiva, con frecuencia 1/20.000 recién nacidos. El gen que codifica esta enzima se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (gen PKLR 1q22) ^[208].

La enzima PK cataliza la conversión de fosfoenol piruvato a piruvato, produciéndose la síntesis de una molécula de ATP. Esta reacción es irreversible y constituye el último paso de la glicólisis (Figura 7). Se desconocen todavía los mecanismos precisos que causan la hemólisis extravascular, aunque se ha demostrado que el secuestro selectivo de reticulocitos con déficit de PK es un factor importante ^[209].

En el momento actual no existe un tratamiento específico para este error congénito del metabolismo de los hematíes, ya que no existe ninguna sustancia que se haya demostrado eficaz en el aumento de la actividad de la enzima. El tratamiento se basa en medidas de soporte. Las transfusiones de hematíes pueden ser necesarias en caso de anemias severas, particularmente en los primeros años de vida. Con frecuencia la esplenectomía resulta en un incremento de 1-3 g/dL de la hemoglobina total en sangre, pero sólo se indica en aquellos pacientes dependientes de transfusiones. Los quelantes de hierro pueden ser también útiles. Se recomienda evitar el uso de salicilatos y suplementar la dieta con Ácido fólico y Vitamina B. En los pacientes con formas más severas se ha utilizado con buenos resultados el trasplante de progenitores hematopoyéticos, pero son muy pocos los casos publicados hasta la fecha ^{[210], [211]}.

Los estudios en terapia génica están en fase experimental pero podrían ofrecer resultados esperanzadores.

Deficiencia de piruvato quinasa

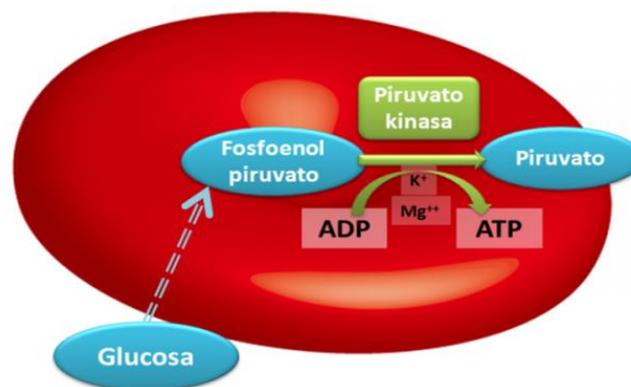


Figura 7. Función de la enzima piruvato quinasa en la vía glicolítica.

<http://www.quiametabolica.org/informacion/que-es-la-deficiencia-de-piruvato-quinasa?enfermedad=2961>

1.5.2.- INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de más de 200 enfermedades congénitas cuya clínica dominante es un síndrome infeccioso de repetición, causado por anomalías cuantitativas o cualitativas en los componentes del sistema inmune. Presentan mayor propensión a enfermedades autoinmunes y neoplasias siendo las formas más graves incompatibles con la vida sin el tratamiento curativo específico.

La clasificación actual realizada por la International Union of Immunology Societies clasifica 8 grupos: Inmunodeficiencias combinadas de células T y B, déficit predominante de anticuerpos, enfermedades de disregulación inmunitaria, defectos del número y/o función de los fagocitos, defectos en la inmunidad innata, deficiencias del complemento, y alteraciones autoinflamatorias y otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidas ^[212].

Desde finales de los años 60 el TPH alogénico se ha utilizado con éxito para curar a niños con diferentes inmunodeficiencias potencialmente letales ^[213], ^[214]. En la Tabla 8 se especifican las principales inmunodeficiencias congénitas que pueden tratarse con TPH.

Los regímenes de acondicionamiento mieloablativos se asocian con mayor morbilidad y mortalidad relacionada con el trasplante en los niños afectos de IDP. Los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida se han utilizado ampliamente sin ocasionar toxicidad aguda severa en pacientes con comorbilidades antes del TPH, con la ventaja adicional de reducir o evitar las secuelas a largo plazo tales como la infertilidad y el retraso de crecimiento. Comparado con los trasplantes convencionales, los RIR se asocian con un aumento de la incidencia de quimera mixta del donante y rechazo del trasplante.

Mientras que la situación de quimerismo mixto del donante puede ser suficiente para corregir la expresión fenotípica de la mayoría de las IDP, en otros casos puede ser necesario el uso de infusión de linfocitos del donante para aumentar el quimerismo o incluso tener que recurrir a un segundo trasplante ^[215].

Oportunidades para mejorar los resultados de los pacientes con IDP incluyen: (1) diagnóstico más temprano y específico como el cribaje neonatal mediante la cuantificación de copias TREC (T-cell receptor excision circles, útil para investigar la producción de células T) o el diagnóstico intraútero. Ambas técnicas pueden reducir el tiempo entre la presentación clínica y el TPH y limitar comorbilidades; (2) adaptar el régimen de acondicionamiento y el donante de PH a cada paciente de forma individual y según su diagnóstico molecular, reduciendo así la toxicidad de forma innecesaria y optimizando la reconstitución inmune; (3) continuando las mejoras en los cuidados de soporte. Teniendo en cuenta estas consideraciones, la supervivencia en las IDP está actualmente aproximándose al 90-100% ^[216].

Los resultados más recientes en terapia génica están siendo esperanzadores, utilizando en la mayoría de los casos vectores retrovirales que son capaces de entregar e integrar el gen deseado en el genoma del huésped. Existen ya publicaciones con pacientes afectados de déficit de adenosina deaminasa (ADA), IDCS ligada al X, Enfermedad granulomatosa crónica y síndrome de Wiskott-Aldrich. Se encuentran en desarrollo pre-clínico: Deficiencia de Jak-3, Síndrome de hiperIgM ligado al X, Agammaglobulinemia ligada al X, Defecto de adhesión del leucocito (LAD-1), Síndrome linfoproliferativo ligado al X (XLP-1) y LHFF ^{[217], [218]}.

Tabla 8: Principales inmunodeficiencias congénitas y otras enfermedades genéticas subsidiarias de TPH.

- **IDCS común (B+):** Deficiencia de JAK3, de IL7R α , de CD45 o de CD3 δ , entre otras.
- **IDCS clásica (B-):** Deficiencia de RAG 1/2, de Adenosin deaminasa (ADA), Defectos en reparación del DNA (Artemis), Disgenesia reticular, entre otras.
- **Inmunodeficiencias Combinadas de células T y B:** Síndrome de Omenn, Síndrome de HiperIgM ligado al cromosoma X, Déficit de antígeno de Histocompatibilidad de clase II (MHC-II), Deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (PNP), entre otras.
- **Deficiencias en la función fagocítica:** Enfermedad granulomatosa crónica, Déficit de adhesión de los leucocitos (deficiencia de CD11/18).
- **Deficiencias con disregulación inmune:** Linfocitosis Hemofagocítica Familiar (LHFF), Síndrome de Griscelli, Síndrome de Chédiak-Higashi, Enfermedad linfoproliferativa ligado al X (XLP), Síndrome IPEX (Disregulación inmune-Poliendocrinopatía-Enteropatía ligada al X).
- **Otras Inmunodeficiencias bien definidas:** Síndrome de Wiskott-Aldrich.

- **Otras entidades:**
 - Síndrome de Kostmann.
 - Síndrome de Shwachmann-Diamond.
 - Osteopetrosis (disfunción de los osteoclastos).
 - Aplasia medular congénita.
 - Disqueratosis congénita

1.5.2.1.- Inmunodeficiencia Combinada Severa

La Inmunodeficiencia Combinada Severa (IDCS) agrupa una serie de defectos genéticos cuya consecuencia es una deficiencia muy grave en el número y función de las células T ^[219]. Dependiendo de la anomalía genética específica la función de los linfocitos B y de las células NK también puede verse afectada. Un estudio del Reino Unido recientemente publicado concluye que los pacientes con IDCS que presentan ausencia o muy reducida actividad de las células NK muestran mayor permisividad para el implante de la celularidad del donante. Los pacientes NK (-) presentan mayor supervivencia, niveles superiores de quimerismo de linfocitos T del donante y una recuperación más temprana de la inmunidad de las células T CD4 que los pacientes NK (+) ^[220].

Sin ninguna duda, el TPH de hermano HLA idéntico para la IDCS ha sido uno de los mayores éxitos en la historia del trasplante ^[214].

En la actualidad podemos identificar varios factores que influyen en el éxito del TPH en las IDP. Estos factores son la edad del paciente y su estado general de salud en el momento del trasplante, el fenotipo B+ y la no presencia de enfermedades pulmonares antes del TPH ^[221]. Cuanto más joven es el paciente, menos comorbilidades presenta y menos expuesto ha estado a virus de la familia herpes familiares y a virus entéricos, lo que reducirá el riesgo de las complicaciones post-trasplante. Otro factor importante es la precisa selección del donante basado en el tipaje HLA de alta resolución. Los estudios más actuales reflejan que el TPH utilizando hermano HLA sano idéntico puede ser curativo para los pacientes afectados de algunas IDP (como la IDCS, WAS y otras inmunodeficiencias letales ligadas al cromosoma X) aproximadamente en el 90% de los casos ^[222].

En algunas condiciones disponer de una fuente de donante idéntico no emparentado (como de médula ósea o de sangre de cordón umbilical) puede aportar resultados similares, aunque el manejo de estos pacientes es considerablemente más complejo ^[223].

Desgraciadamente no más del 20% de los pacientes tienen un hermano histocompatible. Por ello, se ha desarrollado una serie de manipulaciones in vitro de médula o sangre periférica haploidénticas con objeto de purgarlas de los linfocitos T maduros causantes de la EICH, dejando así para inyectar células progenitoras que al diferenciarse en el timo del receptor aprenderán a reconocer como propios sus antígenos de histocompatibilidad. Los resultados son inferiores a los conseguidos con médulas de hermanos idénticos ^[221].

La reconstitución del sistema inmune tras el TPH es un proceso lento en el que no se alcanzan valores normales de células T circulantes hasta los 6-12 meses después del trasplante. En consecuencia, la morbimortalidad durante el primer año post-TPH puede ser alta ^[222].

1.5.2.2.- IDP no Combinadas Severas

- **Síndrome de Omenn**

Es un caso particular que se define como una IDC autosómica recesiva acompañada de una erupción eritematosa exfoliativa, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, eosinofilia y aumento de la IgE sérica. Se han encontrado mutaciones en los genes de activación de la recombinasa Rag 1 o Rag 2 que permiten la formación de algunos clones de células T, probablemente autorreactivos. La evolución de esta enfermedad es fatal a menos que el paciente reciba un TPH alogénico, el cual es el único tratamiento curativo. Sin embargo, las complicaciones relacionadas con el trasplante y el rechazo del implante son los mayores obstáculos para el éxito de este tratamiento ^[224].

- **Deficiencia de antígeno de Histocompatibilidad de clase II**

Se trata de una Inmunodeficiencia Combinada causada por mutaciones en los genes que regulan la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II. Los pacientes no expresan estos antígenos en aquellas células en que son constitutivos, como monocitos y linfocitos B, ni en las que aparece solo tras activación, como son los linfocitos T. Además, los linfocitos T CD4+ están disminuidos tanto porcentualmente como en números absolutos. La clínica suele comenzar en el primer año de vida y prácticamente el 100% de los pacientes presentan diarreas resistentes al tratamiento, malabsorción, y una detención del crecimiento. Son también frecuentes las neumonías y alteraciones hepáticas ^[225]. Históricamente, esta enfermedad ha presentado muchas dificultades en el trasplante con una alta incidencia de mortalidad asociada con el rechazo del injerto, infecciones y EICH, siendo la supervivencia global inferior al 50% ^[226]. En los últimos años, los resultados del TPH han mejorado significativamente tanto con el uso de hermano HLA idéntico como en los donantes alternativos (donante no emparentado o donante HLA no idéntico) con una supervivencia global del 76% y 69% respectivamente ^[227].

- **Síndrome de Hiper IgM ligado al cromosoma X o Déficit de CD40L**

Inmunodeficiencia Combinada que se caracteriza por unas IgG e IgA séricas bajas o ausentes, mientras que la IgM, y también la IgD, son normales o están aumentadas de manera policlonal. Se cree que el aumento de la IgM es un mecanismo compensatorio debido a una estimulación crónica del sistema inmune por agentes infecciosos. Esta entidad se debe a mutaciones en el gen TNFSF5 que codifica para la proteína CD40 ligando que se expresa principalmente en los linfocitos T activados y se une al receptor CD40L de la superficie de los linfocitos B para regular su función y la respuesta inflamatoria. La clínica suele comenzar

durante el primer año de vida. Las infecciones más usuales son las respiratorias y las del tracto digestivo, causadas por bacterias, microorganismos oportunistas y virus. Son frecuentes las aftas orales. La producción de anticuerpos está muy disminuida, conservándose únicamente algunos anticuerpos mediados por IgM. La demostración de la ausencia de CD40L (CD154) en linfocitos estimulados es diagnóstica [228]. El TPH es la única opción curativa, y los mejores resultados de este tratamiento ocurren cuando se realiza antes de que el paciente presente enfermedad hepática y con fuente de médula ósea de hermano HLA idéntico (supervivencia global 72%) [229]. La terapia génica se ha probado en varios ensayos clínicos realizados con animales, pero se han detectado alteraciones linfoproliferativas al introducir el gen con retrovirales, por lo que esta técnica se encuentra todavía en desarrollo [218].

- **Síndrome de Wiskott-Aldrich**

El Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) es una Inmunodeficiencia primaria bien definida que consiste en una tríada de: eczema, trombocitopenia microcítica e infecciones de repetición. La causa del síndrome reside en el gen que codifica para la proteína WAS, cuyas mutaciones producen defectos en el citoesqueleto de las células derivadas de la célula madre hematopoyética. En ausencia del tratamiento corrector el pronóstico es infausto. El TPH ofrece una opción de curación para estos niños. Son factores favorables del trasplante conseguir una quimera total del donante, ya que la situación de quimerismo mixto se ha asociado con complicaciones post-trasplante y que el paciente sea menor de cinco años [230].

Aunque hasta ahora los protocolos mieloablativos han ofrecido mejores resultados (supervivencia global alrededor del 87%), los regímenes de intensidad reducida pueden potencialmente conseguir implante de las células del donante con menor morbilidad que el régimen convencional. Esta es una consideración muy importante para aquellos pacientes en los que los riesgos del TPH mieloablativo son inaceptablemente altos [221], [231].

- **Linfocitosis hemofagocítica familiar**

La Linfocitosis hemofagocítica familiar (LHMF) o genética es una enfermedad incluida en la clasificación de las Inmunodeficiencias Primarias como defecto en los mecanismos de regulación inmune. En la mayoría la herencia es autosómica recesiva y se han hallado defectos en los genes de la Perforina (hecho que impide su maduración y da lugar a infecciones crónicas por VEB), Munc 13-D o Sintaxin-11. Clínicamente se caracteriza por la presencia de fiebre, hepatoesplenomegalia, aumento de la ferritina y citopenia. Patogénicamente es una situación

hiperinflamatoria que cursa con proliferación descontrolada de linfocitos e histiocitos activados por citocinas, con fenómeno de hemofagocitosis ^[232].

El TPH es el único tratamiento curativo de la LHHF en las formas genéticas. Con la utilización del régimen preparativo mieloablatoivo se ha registrado un mayor riesgo de complicaciones pulmonares y hepáticas ^[233]. Recientemente, el uso de acondicionamiento de intensidad reducida, principalmente basado en Fludarabina, ha demostrado mejores resultados por su menor toxicidad y mortalidad. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que exista quimerismo mixto, por lo que el manejo del tratamiento inmunosupresor post-TPH y valorar la infusión de linfocitos T del donante son clave para asegurar el éxito del trasplante ^{[234], [235], [236]}.

- **Deficiencias de la función fagocítica**

Enfermedad granulomatosa crónica (EGC): es un grupo de enfermedades causadas por defectos de activación del complejo de la NADPH oxidasa de los fagocitos, necesaria para la “explosión metabólica” y generación consiguiente de anión superóxido y H₂O₂, indispensables para la muerte intracelular de bacterias y hongos. La NADPH oxidasa consta de cinco componentes proteicos. La ausencia de uno de ellos, la gp 91-phox, da lugar a la EGC ligada al sexo, mientras que la ausencia del resto da lugar a formas autosómicas recesivas. Los neutrófilos ingieren gérmenes pero no los eliminan. La clínica suele comenzar en el primer año de vida y son frecuentes los abscesos, osteomielitis, neumonías y formación de granulomas. Las células fagocíticas son incapaces de reducir el nitroazul de tetrazolio o de generar anión superóxido medible por citometría de flujo ^[237]. El TPH es el único tratamiento curativo hasta el momento, pues la terapia génica, como ya se ha mencionado, se encuentra en fase de ensayo clínico ^[218]. Los mejores resultados en cuanto a la seguridad y eficacia del TPH se han obtenido con el donante hermano HLA idéntico. Sin embargo, se ha conseguido recientemente una supervivencia del 100% tras el trasplante con donante no emparentado utilizando la combinación “submieloablatoiva” de Busulfán (dosis acumulada respetando el área bajo la curva: 45-65 mg/Lxh) junto con Fludarabina y Alemtuzumab ^{[215], [216]}.

Déficit de adhesión de los leucocitos: son enfermedades infrecuentes heredadas de forma autosómica recesiva. La de tipo I se debe a la carencia de expresión en la superficie celular de ciertas moléculas de adhesión: la LFA-1, que se expresa en fagocitos y linfocitos, y dos receptores para productos de activación del complemento, I_c3b y C3dg, que se expresan en fagocitos. Mutaciones o deleciones en la cadena común impiden la expresión de la cadena α (CD11a, b, c). Existen dos formas clínicas, la severa, con expresión de moléculas < 1%, y la moderada, con una expresión alrededor del 10%. En la forma grave las infecciones bacterianas y fúngicas suelen comenzar muy pronto. Es muy frecuente la caída retrasada del

cordón umbilical y la onfalitis. Los neutrófilos presentan un defecto grave de adhesión, la quimiotaxis está prácticamente abolida (ausencia de pus en las infecciones de piel y tejidos blandos), y son incapaces de fagocitar normalmente las partículas opsonizadas. El Déficit de adhesión de los leucocitos de tipo II se debe a un defecto en la síntesis de fucosa; la clínica es similar a la tipo I pero además asocia retraso mental ^[238]. El TPH es el tratamiento curativo de elección y está indicado en los fenotipos más graves. Existe poca experiencia con régimen de intensidad reducida, y en los trabajos publicados, este parece estar relacionado asociado con menor toxicidad y quimerismo mixto, pero estable ^[239], ^[216]. La terapia génica se encuentra en fase de ensayo clínico y no está disponible actualmente.

1.5.3.- ENFERMEDADES METABÓLICAS DE DEPÓSITO

Las Enfermedades Metabólicas de Depósito o Metabolopatías (también llamadas Errores congénitos del metabolismo) son enfermedades en las que se producen alteraciones en el sistema hematopoyético, así como en los órganos del sistema reticuloendotelial. Los hallazgos más frecuentes son: pancitopenia, vacuolización de células mononucleadas, hepatomegalia y esplenomegalia, daños en el SNC, alteraciones óseas, alteraciones musculares, oculares y cardiovasculares, principalmente.

La patogénesis de estas enfermedades es siempre similar: existe una deficiencia genética de enzimas lisosomales y peroxisomales que condiciona un acumulo de un producto del metabolismo celular, que produce una severa alteración en múltiples órganos.

Se conocen más de 40 entidades con una incidencia global estimada de 1 por cada 5.000 nacidos vivos.

El tratamiento de estas entidades es multidisciplinar. La sustitución enzimática está disponible para la Mucopolisacaridosis ó MPS I (Síndrome de Hurler; Hurler-Scheie, con déficit de irudonidasa), MPS II (Enfermedad de Hunter, con déficit de sulfoiduronato sulfatasa), MPS VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy con déficit de β -aril-sulfatasa), Enfermedad de Gaucher tipo I y III (déficit de glucocerebrosidasa) y para la Enfermedad de Fabry (déficit de α -galactosidasa). La sustitución enzimática se encuentra en desarrollo para la MPS IV (Enfermedad de Morquio) y MPS VII (Enfermedad de Sly), entre otras.

Otras terapias emergentes actualmente bajo investigación son: inhibidores de la síntesis de substratos (como el Miglustat para la Enfermedad de Gaucher), la terapia génica que consiste en la inserción del DNA normal directamente en las células para corregir el defecto genético que causa la enfermedad, terapias con moléculas pequeñas (medicamentos orales que pueden presentar mejor

biodistribución e incluso atravesar la barrera hematoencefálica) y estrategias para introducir enzimas exógenos en el cerebro ^{[240], [241], [242]}.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es una posible opción terapéutica en las Enfermedades metabólicas de depósito. Cuando el acumulo lisosomal afecta en primer lugar al sistema monofagocítico, las células macrofágicas sanas del donante pueden desplazarse a los diferentes órganos del receptor y eliminar la sustancia acumulada. También pueden sintetizar y liberar la enzima deficitaria al espacio extracelular, de tal forma que puede llegar hasta los lisosomas de células vecinas contribuyendo a la mejoría de los síntomas de la enfermedad. Las células hematopoyéticas del donante, a diferencia de la terapia génica, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y presentan la capacidad de subsanar la mielina dañada. Sin embargo, la capacidad para reparar o revertir el daño a los órganos afectados de forma completa, especialmente al SNC, aún está por probar para muchas Metabolopatías.

La edad, el grado de afectación cardiopulmonar y el estado neurocognitivo en el momento del TPH son los predictores más importantes para el resultado, además de la disponibilidad de un donante HLA idéntico.

Aunque la esperanza de vida se puede prolongar, los niños que presentan afectación severa es muy poco probable que puedan mejorar la función neurocognitiva después del TPH.

Existen múltiples revisiones que publican resultados con TPH en Enfermedades de depósito, especialmente de Mucopolisacaridosis y Leucodistrofias, y en sus conclusiones coinciden que el TPH está indicado en un cuidadoso selecto número de casos ^{[243], [244]} (Tabla 9).

Los principales problemas del TPH en estas enfermedades son el fallo del implante con recuperación autóloga y la falta de donantes familiares histocompatibles ^[245]. El acondicionamiento con intensidad reducida o no-mieloablativo presenta una experiencia limitada y merece mayor investigación ^[246]. El uso de sangre de cordón umbilical proporciona una rápida disponibilidad de células hematopoyéticas, además de ser más permisivo en términos del HLA, por lo que puede aumentar el número de donantes aceptables. La SCU ha demostrado resultados favorables en estos pacientes ^[247], siendo actualmente la fuente de PH preferida para estos pacientes cuando no disponen de hermano HLA idéntico.

Publicaciones recientes ofrecen la posibilidad a los pacientes con MPS I de recibir irudonidasa por un corto espacio de tiempo (aproximadamente seis semanas durante el tiempo peritrasplante y continuarlo hasta que el implante esté establecido), con el propósito de mejorar el estado clínico del paciente en el intervalo entre el diagnóstico y el trasplante y así mejorar los resultados del TPH. No existen resultados concluyentes y ésta opción terapéutica se encuentra bajo investigación ^{[240], [248]}.

Tabla 9. Indicaciones de TPH en Enfermedades Metabólicas Congénitas.

	TPH	Otros tratamientos
Mucopolisacaridosis (MPS)		
MPS-IH y IH/S	Sí	TES ¹
MPS-II, III y IV	No	
MPS-VI grave y VII	Sí	
Leucodistrofias (LD)		
ALD- X cerebral infantil/juvenil	Sí	Aceite de Lorenzo
LD de células globoides	Sí ²	
LD metacromática ³	Sí	
Otras	No	
Fucosidosis	EP	
α-Mannosidosis	Sí	
Enfermedad de Farber	EP	
Gangliosidosis (GS) GM 1	EP	
Otras GS (GM2, Tay-Sachs, Sandhoff)	No	
Enf. De Gaucher tipo I	Sí	TES
tipo II	No	
tipo III	EP	TES ⁴
Monolipidosis II (enf. de células I)	EP	
Hipofuscinosis ceroides neuronal	EP	
Enfermedad de Niemann-Pick tipo B	Sí	TES (en ensayo)

¹ Eficaz solo en formas menos graves (MPS-IH/S). ² En período neonatal. ³ Solo en formas de inicio tardío. ⁴ Beneficio limitado.

Abreviaturas: **MPS-IH:** Enf. de Hurler; **MPS-IH/S:** Enf. de Hurler-Scheie; **ALD-X** Adrenoleucodistrofia ligada a X. **EP:** solo en estudios piloto en centros de referencia. **TES:** terapia enzimática sustitutiva.

Fuente: Manual práctico de hematología y oncología pediátricas. J. Sánchez de Toledo, J.J. Ortega Aramburu. Editorial Ergon, 2010.

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La justificación de este trabajo es analizar la evolución de los pacientes pediátricos (entre 0 y 18 años) con enfermedades genéticas que entre los años 2005-2013 se han sometido a un Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos con régimen de intensidad reducida en las Unidades de Trasplante Hematopoyético Pediátrico de distintos hospitales del Estado Español, distinguiendo entre aquellos pacientes que presentan Inmunodeficiencias primarias, Hemopatías congénitas o Errores congénitos del metabolismo.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Estudiar la evolución del TPH con régimen de intensidad reducida en pacientes pediátricos con enfermedades genéticas.

Objetivos específicos

- Comparar los resultados del TPH con régimen de intensidad reducida entre los tres grupos principales de pacientes: Inmunodeficiencias primarias, Hemopatías congénitas y Errores congénitos del metabolismo.
- Detallar los resultados del TPH con régimen de intensidad reducida en los grupos/subgrupos de enfermedades genéticas más representativos, distinguiendo entre los que han presentado resultados favorables.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio es multicéntrico, observacional, retrospectivo-prospectivo, descriptivo y analítico.

Los individuos sujetos al estudio son 57 pacientes pediátricos (entre 0 y 18 años) con enfermedades genéticas sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos con régimen de acondicionamiento de intensidad reducida, entre los años 2005-2013, en la Unidad de Trasplante Hematopoyético del Servicio de Hemato-Oncología pediátrica de los siguientes hospitales del Estado Español: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, Hospital La Paz de Madrid, Hospital La Fe de Valencia, Hospital Carlos Haya de Málaga y Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. Los investigadores de los centros participantes completaron una plantilla de recogida de datos (Anexo I).

Criterios de inclusión:

- Edad entre 0 y 18 años.
- TPH con régimen de acondicionamiento de intensidad reducida.
- Enfermedades genéticas (Hemopatías, Inmunodeficiencias congénitas y Metabolopatías)
- Realización del TPH entre los años 2005-2013.

Criterios de exclusión:

- TPH con régimen de acondicionamiento con intensidad convencional.
- Se excluyen aquellos pacientes con enfermedades malignas (Leucemias, Tumores sólidos) y con enfermedades adquiridas (Aplasia medular adquirida, Inmunodeficiencias adquiridas).
- No es excluyente que hayan sido sometidos previamente a un TPH con régimen de acondicionamiento convencional.

4.2.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

En este estudio se han respetado los principios fundamentales sobre la confidencialidad de datos personales y las normas éticas sobre estudios clínicos en pacientes pediátricos.

Todos los tutores legales de los pacientes han firmado un consentimiento informado del trasplante de progenitores hematopoyéticos y de los estudios subsidiarios.

4.3.- VARIABLES A ESTUDIO

4.3.1.- Características del paciente

- Edad y sexo.
- Enfermedad y fecha del diagnóstico.
- Fecha y edad al TPH.

4.3.2.- Características del TPH

- Tipo de TPH:
 - a) Alogénico familiar:
 - de hermano HLA idéntico
 - haploidéntico (parental)
 - b) Donante no emparentado.

- Fuente del TPH:
 - a) Médula ósea (MO).
 - b) Sangre periférica (SP).
 - c) Sangre de cordón umbilical (SCU).
 - d) Combinación de fuentes (SCU+MO ó MO+SP).

- Identidad HLA: idéntico o no idéntico.
- Sexo del donante.
- Celularidad infundida: Células Nucleadas/kg y CD34⁺/kg.
- Acondicionamiento empleado con RIR.
- Uso de gammaglobulina antitimocítica (GAT) o Anticuerpos monoclonales (Alemtuzumab).
- Profilaxis enfermedad injerto contra huésped:
 - a) No profilaxis / Depleción de linfocitos T
 - b) Ciclosporina
 - c) Ciclosporina + Micofenolato
 - d) Ciclosporina + Methotrexate
 - e) Ciclosporina + Micofenolato + Methotrexate
- Depleción de linfocitos T.

4.3.3.- Evolución y resultados del TPH

- Recuperación hematológica:
 - a) Día post-TPH recuperación neutrófilos $\geq 0,5 \times 10^9/L$.
 - b) Día post-TPH recuperación plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$.
- Injerto hemopoyético:
 - a) neutrófilos
 - b) plaquetas
- Quimera 1 - 2 meses post-TPH:
 - a) Total del donante (linfocitos y granulocitos)
 - b) Mixta
 - c) Recuperación autóloga (fallo implante primario)
- Quimera 6 -12 meses post-TPH:
 - a) Total del donante (linfocitos y granulocitos)
 - b) Mixta
 - c) Recuperación autóloga (fallo implante secundario)
- Complicaciones TPH (distintas de la EICH).
- EICH agudo:
 - a) No
 - b) Grado I-II / III-IV
- EICH crónico:
 - a) No
 - b) Limitado
 - c) Extenso
- Infusión de linfocitos T.
- Mortalidad relacionada con el TPH.
- Eventos.
- Supervivencia global y libre de evento.

4.4.- DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES

Los individuos sujetos a estudio son 57 pacientes pediátricos (entre 0 y 18 años) con enfermedades genéticas sometidos a TPH con régimen de acondicionamiento de intensidad reducida, entre los años 2005 y 2013, en la Unidad de Trasplante Hematopoyético de los siguientes hospitales del Estado Español: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, Hospital La Paz de Madrid, Hospital La Fe de Valencia, Hospital Carlos Haya de Málaga y Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

De los 57 pacientes recogidos, 32 son niños (56,1%) y 25 (43,9%) son niñas. La mediana de edad al diagnóstico fue de 6,8 meses (intervalo: 10 días-101 meses). La mediana de edad al trasplante fue de 25 meses (intervalo: 3 meses-14,8 años).

Respecto a su procedencia, 24 han sido trasplantados en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, 14 en el Hospital de la Paz de Madrid, 10 en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, 6 en el Hospital La Fe de Valencia, 2 en el Hospital Carlos Haya de Málaga y un paciente en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

Entre los 57 pacientes con enfermedades genéticas, treinta y dos tenían diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria: Inmunodeficiencia combinada severa (15), Linfocitosis hemofagocítica familiar (4), Síndrome de Hiper IgM ligado al cromosoma X (3), Síndrome de Omenn (2), Síndrome de Wiskott-Aldrich (2), Deficiencia antígenos HLA-II (2), Síndrome de Griscelli (1), Déficit de Adhesión de los leucocitos tipo 1 (1), Síndrome IPEX (1) y una IDP sin filiar. Veintiún pacientes presentaban Hemopatía congénita: Anemia de Fanconi (12), Talasemia Mayor (7), Drepanocitosis (1) y un Déficit de PK (piruvato quinasa). Cuatro presentaban Errores congénitos del metabolismo: Mucopolisacaridosis (2), Fucosidosis (1) y Leucodistrofia globoide ó Enfermedad de Krabbe (1).

Las Inmunodeficiencias Primarias suponían un 56,2% del total de pacientes, las Hemopatías congénitas suponían un 36,8% y las Metabolopatías un 7% (Figura 8).

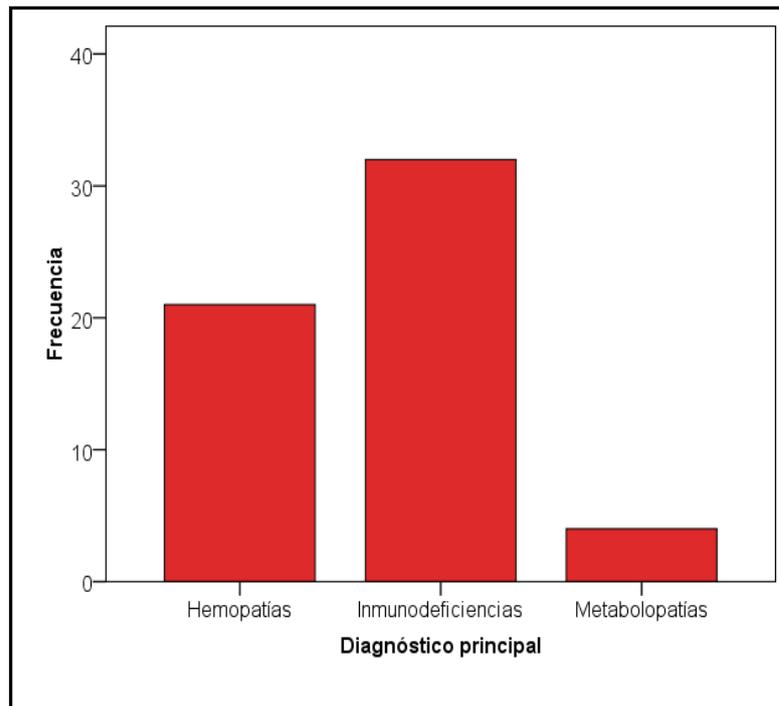


Figura 8. Distribución de las enfermedades genéticas.

Tan solo un paciente se sometía por segunda vez a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se trata de un paciente afecto de Inmunodeficiencia combinada severa que se sometió a un TPH con régimen mieloablativo con el que no presentó recuperación inmunológica. El segundo trasplante se realiza con régimen de intensidad reducida con excelente resultado y quimera total del donante.

4.5.- CARACTERÍSTICAS DEL TPH CON RÉGIMEN DE INTENSIDAD REDUCIDA

4.5.1.- Fuente de progenitores hematopoyéticos

Según la fuente de progenitores hematopoyéticos, veintitrés trasplantes se realizaron a partir de médula ósea (40,4%), diecisiete de sangre de cordón umbilical (29,8%), trece de sangre periférica (22,8%), y cuatro combinados de sangre de cordón umbilical+ médula ósea (7%) (Figura 9).

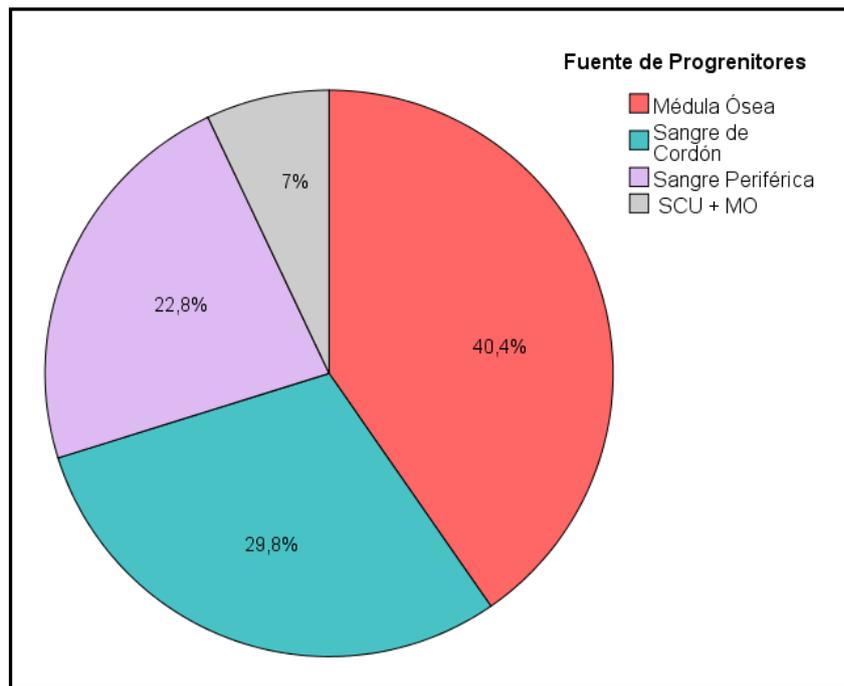


Figura 9. Distribución de la fuente de progenitores hematopoyéticos.

4.5.2.- Tipo de donante de progenitores hematopoyéticos

Respecto al tipo de TPH, treinta y nueve (68,4%) fueron de donante no emparentado (veintidós no presentaban identidad HLA y en diecisiete el HLA era idéntico) y dieciocho fueron a partir de donante familiar o emparentado (31,6%). Entre estos últimos, doce fueron de hermano HLA idéntico y seis fueron de familiar HLA no idéntico (parental) (Tabla 10).

Tabla 10. Tipo de trasplante de progenitores hematopoyéticos e identidad HLA.

	Frecuencia	Porcentaje
Emparentado hermano HLA id	12	21,1
Emparentado no HLA id	6	10,5
No emparentado HLA id	17	29,8
No emparentado HLA no id	22	38,6
Total pacientes	57	100,0

4.5.3.- Identidad HLA

Según la identidad HLA, encontramos veintinueve TPH con HLA idéntico (50,9%) y veintiocho con HLA no idéntico (49,1%) (Figura 10).

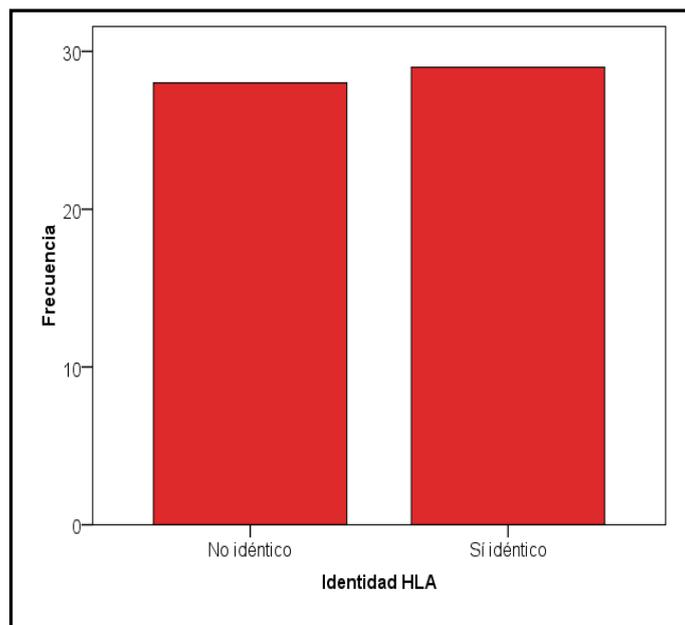


Figura 10. Identidad del HLA.

4.5.4.- Acondicionamiento del TPH

El régimen de acondicionamiento utilizado previo al TPH se basó mayoritariamente en el uso de Fludarabina, en concreto en 54 de los 57 pacientes: Fludarabina + Melfalán (25); Fludarabina + Ciclofosfamida ± TBI (13); Fludarabina + Treosulfán + Tiotepa (7); Fludarabina ± Treosulfán ± Ciclofosfamida (6); Fludarabina ± Busulfán ± Tiotepa (4); Fludarabina + Melfalán + TBI (1) y Busulfán + Ciclofosfamida (1) (Tabla 11).

Tabla 11. Régimen de acondicionamiento utilizado.

	Frecuencia	Porcentaje
Fludarabina + Melfalán	25	43,9
Fludarabina + Ciclofosfamida ± TBI	13	22,8
Treosulfán + Fludarabina + Tiotepa	7	12,3
Treosulfán ± Fludarabina ± Ciclofosfamida	6	10,5
Fludarabina ± Busulfán ± Tiotepa	4	7,0
Busulfán + Ciclofosfamida	1	1,8
Fludarabina + Melfalán +ICT	1	1,8
Total pacientes	57	100,0

Las dosis totales máximas utilizadas de los agentes quimioterápicos fueron: Fludarabina 160 mg/m², Melfalán 140 mg/m², Tiotepa 10 mg/Kg, Busulfán 14 mg/Kg, Treosulfán 42 mg/m² y Ciclofosfamida 120 mg/Kg. Respecto a la irradiación corporal total (ICT ó TBI) la dosis máxima administrada como única dosis fue de 500 cGy. En todos los casos las dosis máximas están dentro de los límites aceptados como régimen de intensidad reducida.

En 47 de los 57 pacientes se asociaron Anticuerpos monoclonales. En treinta casos (52,6%) se administró Gammaglobulina antitimocítica (GAT) con dosis total entre 6-10 mg/Kg y en diecisiete casos (29,8%) se administró Alemtuzumab (Campath) con dosis total de 1 mg/Kg.

4.5.5.- Depleción de linfocitos T

La depleción de los linfocitos T se ha realizado en once casos: cinco en TPH de sangre periférica haploidéntico parental, cuatro de sangre periférica de DnE HLA idéntico, uno de SP de hermano HLA idéntico y uno de médula ósea de DnE con HLA idéntico.

4.5.6.- Profilaxis enfermedad injerto contra huésped

Para la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) en 25 pacientes se ha utilizado la asociación de Ciclosporina + Micofenolato, en 22 casos Ciclosporina sola y en 7 casos Ciclosporina + Methotrexate ± Micofenolato.

Solo en tres pacientes no se ha utilizado profilaxis y éstos correspondían a TPH haploidénticos de madre con fuente de sangre periférica en los que se había

realizado depleción de linfocitos T como único tratamiento profiláctico de EICH previamente a la infusión del trasplante (Tabla 12).

Tabla 12. Profilaxis EICH utilizado.

	Frecuencia	Porcentaje
Ciclosporina + Micofenolato	25	43,9
Ciclosporina	22	38,6
Ciclosporina + Methotrexate ± Micofenolato	7	12,3
No profilaxis / Depleción linfocitos T	3	5,3
Total Pacientes	57	100,0

4.5.7.- Celularidad de la infusión

De los 21 pacientes que recibieron como fuente de progenitores hematopoyéticos médula ósea, la media (\pm DE) de células nucleadas infundidas fue de $18,66 \times 10^8/\text{Kg} \pm 37,9 \times 10^8/\text{Kg}$ y la de células $\text{CD}34^+$ infundidas fue de $10,47 \times 10^6/\text{Kg} \pm 14,45 \times 10^6/\text{Kg}$.

De los 16 pacientes que recibieron sangre de cordón umbilical, la media (\pm DE) de CN infundidas fue de $3,42 \times 10^8/\text{Kg} \pm 4,9 \times 10^8/\text{Kg}$ y la de células $\text{CD}34^+$ infundidas fue de $1,2 \times 10^6/\text{Kg} \pm 2,06 \times 10^6/\text{Kg}$.

De los 13 pacientes que recibieron sangre periférica, la media (\pm DE) de células $\text{CD}34^+$ infundidas fue de $14,97 \times 10^6/\text{Kg} \pm 17,46 \times 10^6/\text{Kg}$.

Cuatro pacientes recibieron combinación de SCU + MO de hermano HLA idéntico, la media (\pm DE) de células nucleadas infundidas fue de $12,82 \times 10^8/\text{Kg} \pm 21,2 \times 10^8/\text{Kg}$ y la de células $\text{CD}34^+$ infundidas fue de $4,43 \times 10^6/\text{Kg} \pm 2,04 \times 10^6/\text{Kg}$ (Tabla 13).

Tabla 13. Celularidad infundida según fuente de PH.

Fuente de progenitores		CN x10e8/ Kg	CD34x10e6/Kg
Médula ósea	Media	18,6662	10,4767
	Desviación típica	37,97626	14,45460
	Mínimo	,80	,70
	Máximo	156,10	60,00
	Nº casos	21	21
SCU	Media	3,4231	1,2053
	Desviación típica	4,90254	2,06599
	Mínimo	,18	,10
	Máximo	14,30	8,45
	Nº casos	16	16
Sangre periférica	Media	19,2625	14,9700
	Desviación típica	14,88903	17,46535
	Mínimo	8,77	3,31
	Máximo	40,60	71,00
	Nº casos	4	13
SCU + MO	Media	12,8275	4,4350
	Desviación típica	21,20319	2,03983
	Mínimo	,40	2,70
	Máximo	44,50	6,64
	Nº casos	4	4

4.6.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TPH SEGÚN ENFERMEDAD GENÉTICA

De los 21 pacientes con Hemopatía, 14 son niñas y 7 son niños; de los 32 pacientes con Inmunodeficiencia primaria 23 son niños y 9 son niñas; y de los cuatro pacientes con Metabolopatía 2 son niños y 2 son niñas.

La mediana de edad al diagnóstico en las Hemopatías congénitas es de 3,0 años (intervalo: 10 días-8,43 años), la mediana de edad al diagnóstico en las Inmunodeficiencias primarias es de 5,04 meses (intervalo: 10 días-3,9 años) y en las Metabolopatías es de 11,5 meses (intervalo: 7,8-11,9 meses).

La mediana de edad al trasplante en las Hemopatías congénitas es de 8,6 años (intervalo: 3,8 años-14,8 años), la mediana de edad al trasplante en las Inmunodeficiencias primarias es de 12,26 meses (intervalo: 3 meses-7,4 años) y en las Metabolopatías es de 26,9 meses (intervalo: 15,5 meses-3,5 años).

Según la fuente de progenitores hematopoyéticos, en los pacientes con Hemopatías congénitas han predominado los trasplantes que provenían de médula ósea (diez de veintiuno). Cabe destacar que cuatro trasplantes se han realizado a partir de la combinación de sangre de cordón umbilical más médula ósea de hermano HLA idéntico. En los pacientes con Inmunodeficiencias primarias han predominado los que provenían de sangre de cordón umbilical (quince de treinta y dos) y en los pacientes con Metabolopatías han predominado los que provenían de médula ósea (tres de cuatro).

Respecto al tipo de donante de progenitores hematopoyéticos, en las Hemopatías ha sido el donante hermano HLA idéntico (diez de veintiuno), en las Inmunodeficiencias primarias el donante no emparentado HLA no idéntico (dieciocho de treinta y dos). En el caso de las Metabolopatías se han realizado por igual trasplante de DnE HLA idéntico que DnE HLA no idéntico (dos en cada caso).

El acondicionamiento más utilizado en los tres grupos está basado en el uso de Fludarabina (se ha utilizado en 54 de los 57 pacientes). En las Hemopatías congénitas el régimen más utilizado ha sido el que asocia Fludarabina con Ciclofosfamida (\pm Irradiación corporal total). En las IDP y Metabolopatías el régimen más utilizado asocia Fludarabina con Melfalán.

En cuanto a la utilización de Anticuerpos monoclonales, el más utilizado en las Hemopatías y en las IDP ha sido la Gammaglobulina antitimocítica (en quince casos en cada grupo) y en las cuatro Metabolopatías se ha asociado Alemtuzumab.

Respecto a la profilaxis utilizada para prevenir enfermedad injerto contra huésped, en las Hemopatías ha predominado el uso de Ciclosporina sola (en once casos) y en las IDP y Metabolopatías se ha utilizado con mayor frecuencia Ciclosporina + Micofenolato (en dieciséis y en tres casos respectivamente) (Tabla 14).

Tabla 14. Características de los pacientes y del TPH según grupo de enfermedad genética.

	Hemopatía (n=21)	Inmunodeficiencias primarias (n=32)	Metaboloopatías (n=4)
Sexo	Masculino: 7 Femenino: 14	Masculino: 23 Femenino: 9	Masculino: 2 Femenino: 2
Edad al diagnóstico	Mediana: 3,0 años Mínimo: 10 días Máximo: 8,43 años	Mediana: 5,04 meses Mínimo: 10 días Máximo: 3,9 años	Mediana: 11,5 meses Mínimo: 7,8 meses Máximo: 11,9 meses
Edad al TPH	Mediana: 8,06 años Mínimo: 3,8 años Máximo: 14,8 años	Mediana: 12,2 meses Mínimo: 3 meses Máximo: 7,45 años	Mediana: 26,9 meses Mínimo: 15,5 meses Máximo: 3,5 años
Fuente PH	MO: 10 SCU: 1 SP: 6 SCU+MO: 4	MO: 10 SCU: 15 SP: 7	MO: 3 SCU: 1 SP: 0
Donante	Hermano HLA id: 10 DE no idéntico: 1 DnE HLA id: 8 DnE no id: 2	Hermano HLA id: 2 DE no idéntico: 5 DnE HLA id: 7 DnE no id: 18	Hermano HLA id: 0 DE no idéntico: 0 DnE HLA id: 2 DnE no id: 2
Acondicionamiento	Flu+CFM±TBI: 12 Treo+Flu+TT: 7 Flu+Bu+TT: 1 Flu+MF+TBI: 1	Flu+MF: 22 Treo+Flu±CFM: 6 Flu±Bu+TT: 2 Bu+CFM: 1 Flu+CFM±TBI: 1	Flu+MF: 3 Flu: 1
Anticuerpos monoclonales	No: 5 GAT: 15 Alemtuzumab: 1	No: 5 GAT: 15 Alemtuzumab: 12	No: 0 GAT: 0 Alemtuzumab: 4
Profilaxis EICH	No: 0 CSA: 11 CSA+MMF: 6 CSA+MMF+MTX: 4	No: 3 CSA: 11 CSA+MMF: 16 CSA+MMF+MTX: 2	No: 0 CSA: 0 CSA+MMF: 3 CSA+MMF+MTX: 1
<p>MO: Médula ósea; SCU: Sangre cordón umbilical; SP: Sangre periférica; DE: Donante emparentado; DnE: donante no emparentado; Flu: Fludarabina; CFM: Ciclofosfamida; TBI: Total body irradiation (Irradiación corporal total); Treo: Treosulfán; TT: Tiotepa; Bu: Busulfán; MF: Melfalán; GTA: Gammaglobulina antitimocítica; CSA: Ciclosporina; MMF: Micofenolato mofetil; MTX: Metotrexate</p>			

4.7.- ANÁLISIS DE DATOS

Se ha realizado un estudio estadístico facilitando la media, desviación estándar, mediana e intervalo, para las variables cuantitativas. Para las categóricas, se ha facilitado el porcentaje así como el número de casos.

La comparación entre los tres grupos implicados de las variables categóricas se ha llevado a cabo mediante tablas de contingencia y la inferencia mediante test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher, según corresponda. Para las variables no paramétricas se ha utilizado el Test de Kruskal-Wallis.

Las curvas de Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Evento (SLE) fueron realizadas siguiendo el método de Kaplan-Meier y comparadas por el test log-rank.

El nivel de significación estadístico se consideró cuando la $p \leq 0,05$.

El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 22.0 para Windows.

Se considera evento a los acontecimientos desfavorables que ocurran durante el período posterior al TPH, como por ejemplo: éxitus del paciente, fallo del implante primario (nunca ha tenido lugar el implante) o fallo del implante secundario (ha habido implante pero posteriormente ha fracasado con recuperación autóloga de la hematopoyesis del paciente).

Se define como Supervivencia global al tiempo transcurrido entre la realización del TPH y fallecimiento, de cualquier causa.

Se define como Supervivencia libre de evento al tiempo transcurrido entre la realización del TPH y la presentación de cualquier evento.

5. RESULTADOS

5.1.- IMPLANTE DEL TPH Y RECUPERACIÓN HEMATOLÓGICA

Cincuenta y cuatro de los cincuenta y siete pacientes (94,7%) han presentado implante de neutrófilos. Dichos pacientes han alcanzado una cifra de neutrófilos superior o igual a $0,5 \times 10^9/L$ en una mediana de 18,5 días (Figura 11).

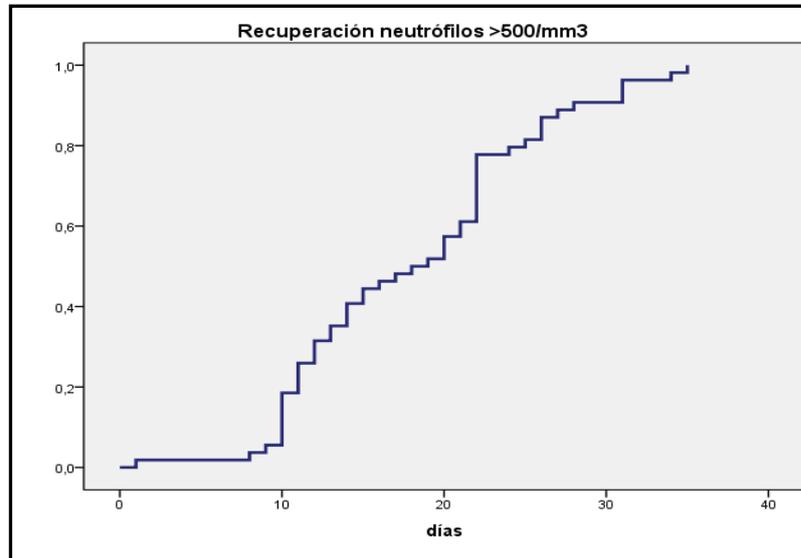


Figura 11. Recuperación acumulada de neutrófilos $>500/mm^3$.

Cincuenta y dos de los cincuenta y siete pacientes (91,2%) han presentado implante de plaquetas. Estos pacientes han alcanzado una cifra de plaquetas superior o igual a $20 \times 10^9/L$ en una mediana de 17 días post-trasplante (Figura 12).

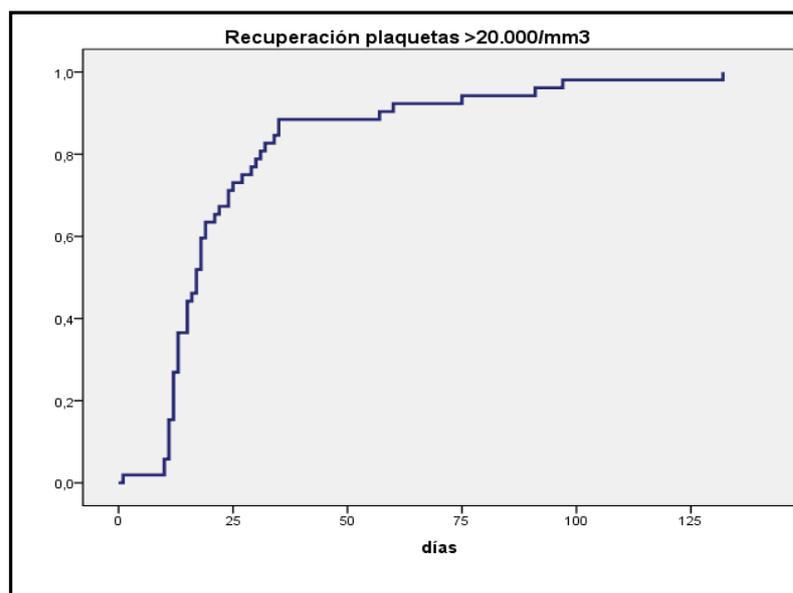


Figura 12. Recuperación acumulada de plaquetas $>20.000/mm^3$.

5.2.- ESTUDIO DE QUIMERA

5.2.1.- Quimera a 1- 2 meses post-TPH

El estudio de quimera ha mostrado quimera total (100% del donante) en linfocitos T y granulocitos entre los 30 y 60 días post-TPH en 31 pacientes (54,4%). En 22 pacientes (38,6%) se ha detectado quimera mixta y en 4 pacientes (7%) con fallo de implante primario se constató la recuperación autóloga (Figura 13).

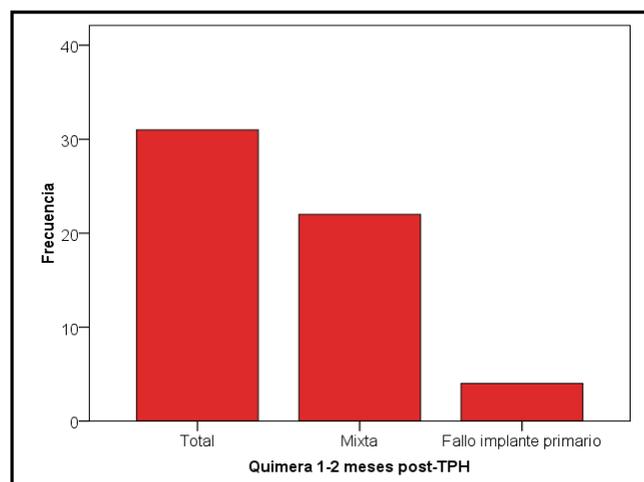


Figura 13. Estudio de quimera a 1-2 meses post-TPH.

5.2.2.- Quimera a 6 - 12 meses post-TPH

De los 49 pacientes evaluables a ≥ 6 meses post-TPH para el estudio de quimera, se observó quimera total para linfocitos T y granulocitos en veintiséis pacientes (53,1%). En dieciocho pacientes (36,7%) se ha constatado quimera mixta y estable en el tiempo y en cinco pacientes (10,2%) que inicialmente presentaron quimera mixta, evolucionaron con fallo del implante secundario. (Figura 14).

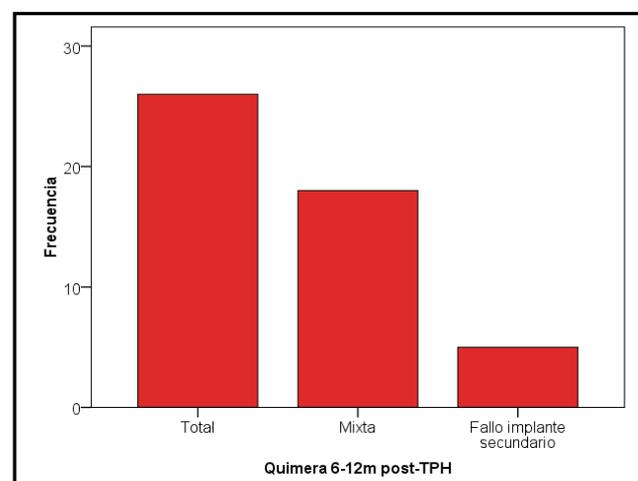


Figura 14. Estudio de quimera a 6-12 meses post-TPH.

5.3.- COMPLICACIONES DEL TPH

La toxicidad hematológica y mucositis oral han sido observadas en prácticamente la totalidad de los pacientes, precisando soporte transfusional de hematíes y plaquetas en menor o mayor número.

Entre las complicaciones más frecuentes destacan: Infección grave o sepsis bacteriana en veinte pacientes. Elevación de las cifras de tensión arterial, principalmente de causa farmacológica, en diecisiete pacientes. Síndrome febril/neutropenia febril sin detección de germen en cultivos en trece casos. Trastornos hidroelectrolíticos (10). Insuficiencia respiratoria aguda/Síndrome de distrés respiratorio (9). Infección con fallo multiorgánico (8). Colestasis hepática (7). Cistitis hemorrágica de causa infecciosa (5). Insuficiencia renal aguda (5). Hemorragia intestinal masiva (2), Leucoencefalopatía debido a Ciclosporina (2) y Síndrome hemofagocítico (2) (Tabla 15).

Las infecciones víricas han resultado ser una complicación frecuente que dificulta el éxito del TPH, en total se han diagnosticado quince casos de reactivación del Citomegalovirus, cuatro casos de reactivación del virus Ebstein Barr (VEB), y cuatro casos de infección del grupo Herpes virus (Tabla 15).

Las infecciones fúngicas severas han ocurrido en 8 pacientes, los principales gérmenes han sido de la familia de los *Aspergillus* (5) y *Cándidas* (3).

Otras complicaciones observadas individualmente han sido: Síndrome de hiperpermeabilidad capilar, eritroblastopenia por Parvovirus B19, Síndrome de refractariedad plaquetar, Síndrome mielodisplásico y un Síndrome linfoproliferativo. Cabe destacar el caso de un paciente que desarrolló un tumor óseo occipital meses después del trasplante (quiste óseo aneurismático) en el que se desconoce que su causa esté relacionada con el TPH.

Los casos de Enfermedad injerto contra huésped, Fallo del implante y Mortalidad se describirán en los siguientes apartados.

Tabla 15. Principales complicaciones del TPH.

	Frecuencia	Porcentaje
Infección-Sepsis bacteriana	20	35,1
Hipertensión arterial	17	29,8
Reactivación CMV	15	26,3
Síndrome febril/Neutropenia febril	13	22,8
Alteraciones hidroelectrolíticas	10	17,5
Insuficiencia respiratoria aguda/SDR	9	15,8
Infección + FMO	8	14,0
Infección fúngica	8	14,0
Colestasis hepática	7	12,3
Cistitis hemorrágica infecciosa	5	8,8
Insuficiencia renal aguda	5	8,8
Reactivación VEB	4	7,0
Infección virus grupo Herpes	4	7,0
Hemorragia intestinal + Infección	2	3,5
Leucoencefalopatía por CSA	2	3,5
Síndrome hemofagocítico	2	3,5
EICH aguda grado I-II	29	50,9
EICH aguda grado III-IV	11	19,3
EICH crónico limitado	3	5,3
EICH crónico extenso	5	8,8
Fallo implante primario	4	7,0
Fallo implante secundario	5	8,8
Fallecidos	14	24,6

CMV: Citomegalovirus; **SDR:** Síndrome de distrés respiratorio; **FMO:** Fallo multiorgánico; **VEB:** virus Ebstein Barr; **CSA:** Ciclosporina; **EICH:** Enfermedad injerto contra huésped.

5.3.1.- ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)

5.3.1.1.- EICH aguda

Diecisiete pacientes no han presentado ningún grado de EICH aguda (29,8%), veintinueve han presentado EICH aguda grado I-II (50,9%), once han presentado EICH aguda grado III-IV (19,3%), (Tabla 16, Figura 15).

Tabla 16. Distribución de la enfermedad injerto contra huésped aguda.

	Frecuencia	Porcentaje
No EICHa	17	29,8
Grado I-II	29	50,9
Grado III-IV	11	19,3
Total pacientes	57	100,0

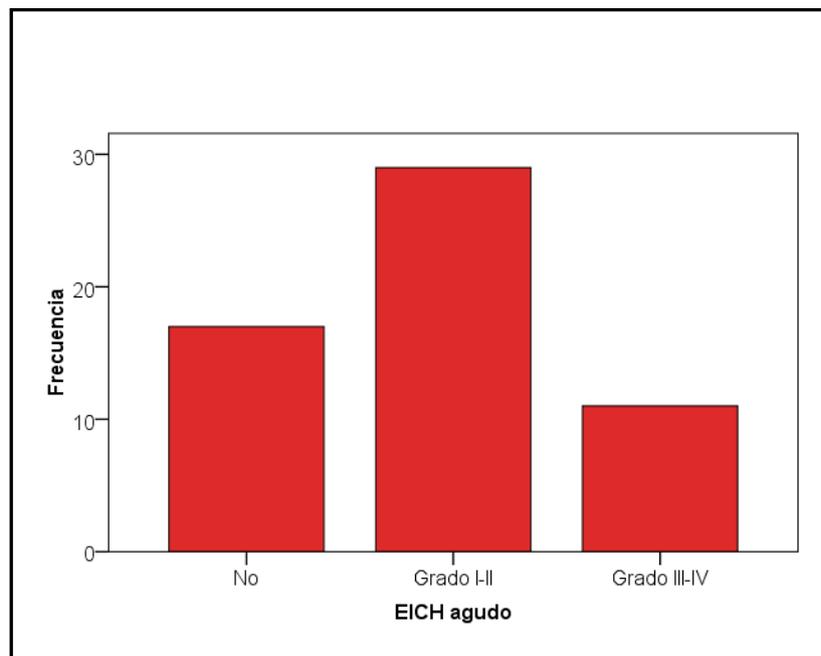


Figura 15. Enfermedad injerto contra huésped aguda.

5.3.1.2.- EICH crónica (después de 100 días del TPH)

De los cincuenta y dos pacientes evaluables para EICH crónica a 100 días post-TPH, cuarenta y cuatro no han presentado EICH crónica (77,2%), tres han presentado EICH crónica limitada y cinco han presentado EICH crónica extensa. Han fallecido cinco pacientes dentro de los primeros 100 días del TPH, por lo que no han sido evaluables para esta complicación (Tabla 17, Figura 16).

Tabla 17. Distribución de la enfermedad injerto contra huésped crónica.

	Frecuencia	Porcentaje
No EICHc	44	77,2
Limitado	3	5,3
Extenso	5	8,8
Total pacientes evaluables	52	91,2
Fallecidos en los primeros 100 días post-TPH	5	8,8
Total pacientes	57	100,0

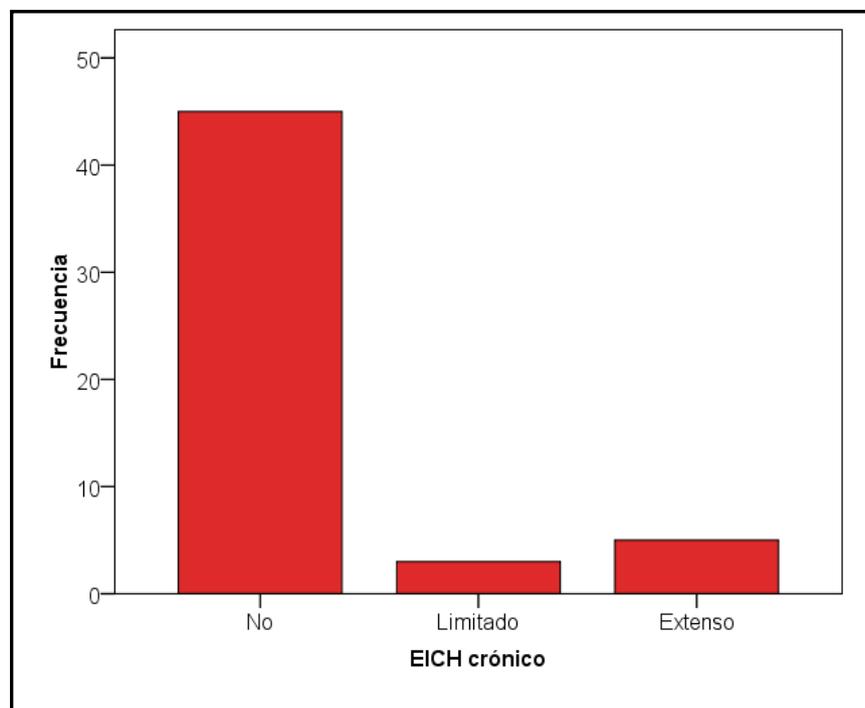


Figura 16. Enfermedad injerto contra huésped crónica.

5.3.2.- FALLO DEL IMPLANTE

Diez pacientes (17,5%) han presentado fallo del implante. Cuatro de ellos han presentado un fallo del implante primario (nunca ha tenido lugar el implante) y seis han presentado un fallo del implante de forma secundaria (ha habido implante pero posteriormente ha fracasado, con recuperación autóloga de la hematopoyesis del paciente) (Tabla 18).

Tabla 18. Casos de fallo del implante

Paciente	Diagnóstico	Fallo del implante	Evolución
1	Fucosidosis	Primario	Fallo multiorgánico/ Éxito
2	IDP sin filiar	Primario	Persistencia de la enfermedad/ Éxito
3	Anemia Fanconi	Primario	Hemorragia alveolar difusa/ Éxito
4	Síndrome IPEX	Primario	2º TPH/ Quimera total donante
5	Síndrome Omenn	Secundario	Recaída de la enfermedad/ Éxito
6	MPS-VII	Secundario	Infusión linfocitos donante/2º TPH/ Quimera total donante
7	Síndrome Wiskott-Aldrich	Secundario	Infusión linfocitos donante/2º TPH/ Quimera total donante
8	LHHF	Secundario	Fallo multiorgánico/ Éxito
9	Déficit HLA-II	Secundario	Enteropatía grave/ Éxito
10	Sdme. HiperIgM	Secundario	Infusión linfocitos donante/Quimera total donante

5.3.3.- MORTALIDAD RELACIONADA CON EL TPH

De los catorce pacientes fallecidos, trece han presentado una muerte relacionada con el trasplante (MRT) en los primeros 100 días (22,8%), y un paciente falleció a los dos años después del TPH por fallo del implante secundario y reaparición de la enfermedad. Las causas fueron: EICH + Infección + Fallo multiorgánico (FMO) en cinco pacientes, Fallo del implante + Fallo multiorgánico en dos pacientes, Fallo del implante primario o secundario en tres pacientes, un caso de hemorragia pulmonar, un caso de infección con fallo multiorgánico, un caso de reactivación del Citomegalovirus y un caso complejo de Síndrome Mielodisplásico + Infección + Fallo multiorgánico (Tabla 19).

Tabla 19. Detalle de la causa de mortalidad.

	Frecuencia	Porcentaje
Pacientes vivos	43	75,4
Pacientes fallecidos y causa:		
EICH + Infección + FMO	5	8,8
Fallo implante + FMO	2	3,5
Fallo implante 1º o 2º	3	5,3
Hemorragia pulmonar	1	1,8
Infección + FMO	1	1,8
Reactivación Citomegalovirus	1	1,8
S. Mielodisplásico+ Infección + FMO	1	1,8
Total pacientes	57	100,0

5.4.- COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TPH SEGÚN ENFERMEDAD GENÉTICA

No se ha observado diferencia significativa en el implante de neutrófilos en los tres grupos de enfermedades genéticas, siendo superior al 90%. La mediana de días de recuperación de los neutrófilos ($\geq 0,5 \times 10^9/L$) en las Hemopatías es de 16,5 días (intervalo: 9-31 días); de 18,5 días (intervalo: 1-35 días) en las Inmunodeficiencias primarias, y de 19,5 días (intervalo: 8-26 días) en las Metabolopatías, sin diferencia estadísticamente significativa.

Tampoco se ha observado diferencia significativa en el implante de plaquetas en los tres grupos de enfermedades genéticas. En las Hemopatías y en las IDP ha resultado superior al 90% y en las Metabolopatías tan solo no han prendido en uno de los cuatro pacientes. La mediana de días de recuperación de las plaquetas ($\geq 20 \times 10^9/L$) es de 19 días (intervalo: 11-132 días) en las Hemopatías, de 17 días (intervalo: 1-91 días) en las Inmunodeficiencias primarias, y de 13 días (intervalo: 11-15 días) en las Metabolopatías, sin diferencia estadísticamente significativa.

El estudio de quimera al primer o segundo mes del TPH ha resultado predominantemente total en las Hemopatías (81%); sin embargo en las IDP y en las Metabolopatías ha predominado más la situación de quimerismo mixto (53,1% y 50%, respectivamente). En este caso sí existen diferencias estadísticas ($p=0,020$).

El estudio de quimera a los seis-doce meses del TPH también ha resultado predominantemente total en las Hemopatías (84,2%) y predominantemente mixta y estable en el tiempo en las IDP (51,8%). En los tres pacientes con Metabolopatías que sobreviven a los seis meses del TPH se presenta una situación de quimerismo total, una de quimerismo mixto y un tercer caso con recuperación autóloga de la celularidad del paciente (fallo del implante secundario). También existen diferencias estadísticas significativas ($p=0,004$).

Respecto a la enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa) se ha presentado con incidencia similar en los pacientes con Hemopatías e IDP (42,8% y 53,1% respectivamente). Sin embargo no se ha dado ningún caso de EICHa en los cuatro pacientes con Metabolopatía, sin que existan diferencias estadísticas. En cuanto a la EICH crónica, ha habido más casos en las Hemopatías congénitas (30%) que en las IDP (solo en dos pacientes); y no se ha dado tampoco ningún caso en las Metabolopatías. Tampoco existen diferencias estadísticas significativas.

La mortalidad relacionada con el TPH (MRT) en los primeros 100 días, ha resultado superior en las IDP (25%), que en las Hemopatías (19%). Tan sólo ha fallecido uno de los cuatro pacientes con Metabolopatía; no existe significado estadístico. Predomina como causa de muerte en las Hemopatías y en las IDP la EICH junto con infección y fallo multiorgánico.

Han fallecido más pacientes con IDP (28,1%) que con Hemopatía (19%) y Metabolopatía (25%). Cabe destacar que un paciente con Síndrome de Omenn falleció a los dos años del TPH por recaída de la enfermedad y fallo multiorgánico. No existen diferencias estadísticas significativas (Tabla 20).

Tabla 20. Comparación de los resultados del TPH según enfermedad genética.

	Hemopatías (n=21)	Inmunodeficiencias primarias (n=32)	Metabolopatías (n=4)	Significación estadística
Implante neutrófilos	20 (95,2%)	30 (93,7%)	4 (100%)	p=0,778
Días recuperación neutrófilos $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Med.:16,5 d. Mín.: 9 d. Máx.: 31 d.	Med.:18,5 d. Mín.: 1 d. Máx.: 35 d.	Med.:19,5 d. Mín.: 8 d. Máx.: 26 d.	p=0,542
Implante plaquetas	19 (90,4%)	30 (93,7%)	3 (75%)	p=0,545
Días recuperación plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$	Med.:19 d. Mín.: 11 d. Máx.: 132 d.	Med.:17 d. Mín.: 1 d. Máx.: 91 d.	Med.:13 d. Mín.: 11 d. Máx.: 15 d.	p=0,200
Quimera 1-2 meses post-TPH	Total: 17 (81%) Mixta: 3 (14,2%) Fallo implante primario: 1 (4,7%)	Total: 13 (40,6%) Mixta: 17 (53,1%) Fallo implante primario: 2 (6,2%)	Total: 1 (25%) Mixta: 2 (50%) Fallo implante primario: 1 (25%)	p=0,020
Quimera 6-12 meses post-TPH	Total: 16 (84,2%) Mixta: 3 (15,8%) Nº pacientes: 19	Total: 9 (33,3%) Mixta: 14 (51,8%) Fallo implante 2º: 1 (4,7%) Nº pacientes: 27	Total: 1 (33,3%) Mixta: 1 (33,3%) Fallo implante 2º: 1 (33,3%) Nº pacientes: 3	p=0,004
EICH agudo	9 (42,8%)	17 (53,1%)	0 (0%)	p=0,465
EICH crónico	6/20 (30%)	2/29 (6,9%)	0/3 (0%)	p=0,081
MRT primeros 100 días post-TPH	4 (19%)	8 (25%)	1 (25%)	p=0,873
Causa MRT	EICH+infección+ FMO: 2 Hemorragia pulmonar: 1 Síndrome mielodisplásico+ infección +FMO: 1	EICH+infección+ FMO: 2 Fallo implante+FMO:2 Fallo implante 1º ó 2º: 2 Infección+FMO:1 Reactivación CMV: 1	Fallo implante primario: 1	p=0,629
Evento	5 (23,8%)	11 (34,3%)	3 (75%)	p=0,089
Éxito	4 (19%)	9 (28,1%)	1 (25%)	p=0,749
Med.: Mediana, Min.: Mínimo, Máx.: Máximo, d.: días. MRT: Mortalidad relacionada con el trasplante. FMO: Fallo multiorgánico.				

5.5.- ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

En el momento actual, cuarenta y tres de los cincuenta y siete pacientes se encuentran vivos (75,4%), y los restantes catorce han fallecido (24,6%).

La supervivencia global a siete años de la serie completa de 57 pacientes con enfermedad genética sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos con intensidad reducida es del $0,74 \pm 0,06$ (Figura 17).

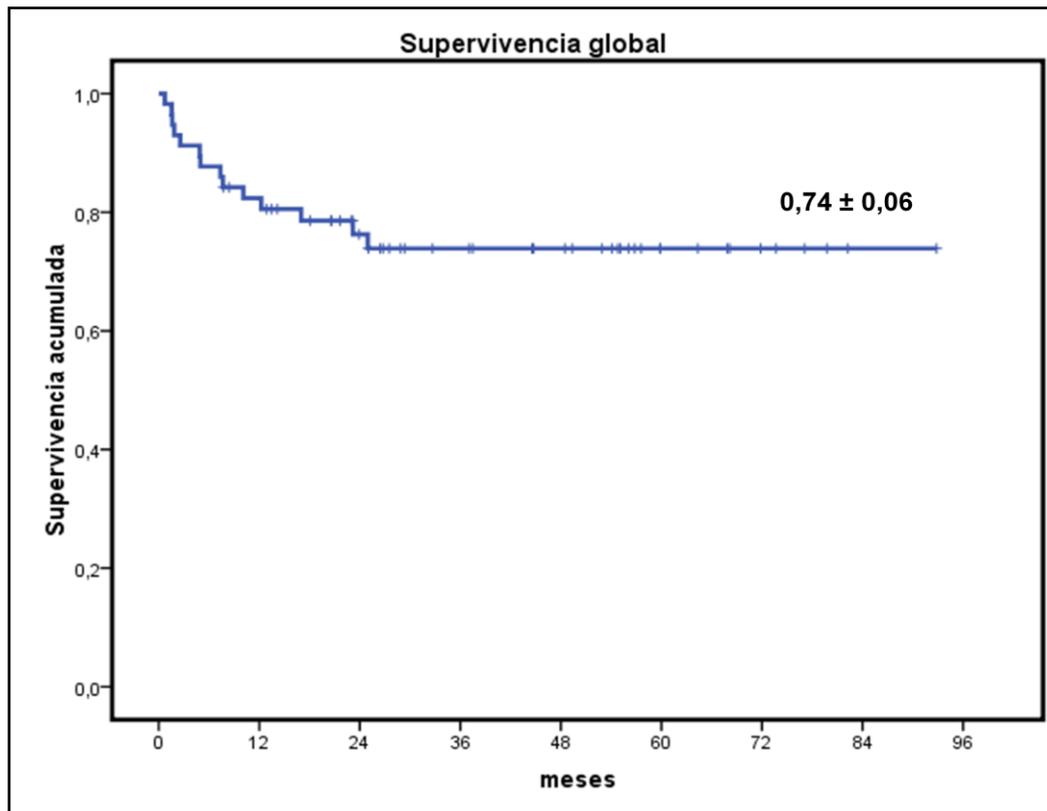


Figura 17. Supervivencia global a siete años de la serie de cincuenta y siete pacientes con enfermedad genética sometidos a TPH con acondicionamiento de intensidad reducida.

Diecinueve pacientes (33,3%) han presentado en el transcurso del TPH algún evento o acontecimiento. La supervivencia actuarial libre de evento a siete años de la serie global de 57 pacientes con enfermedad genética sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos con régimen de intensidad reducida es del $0,64 \pm 0,07$ (Figura 18).

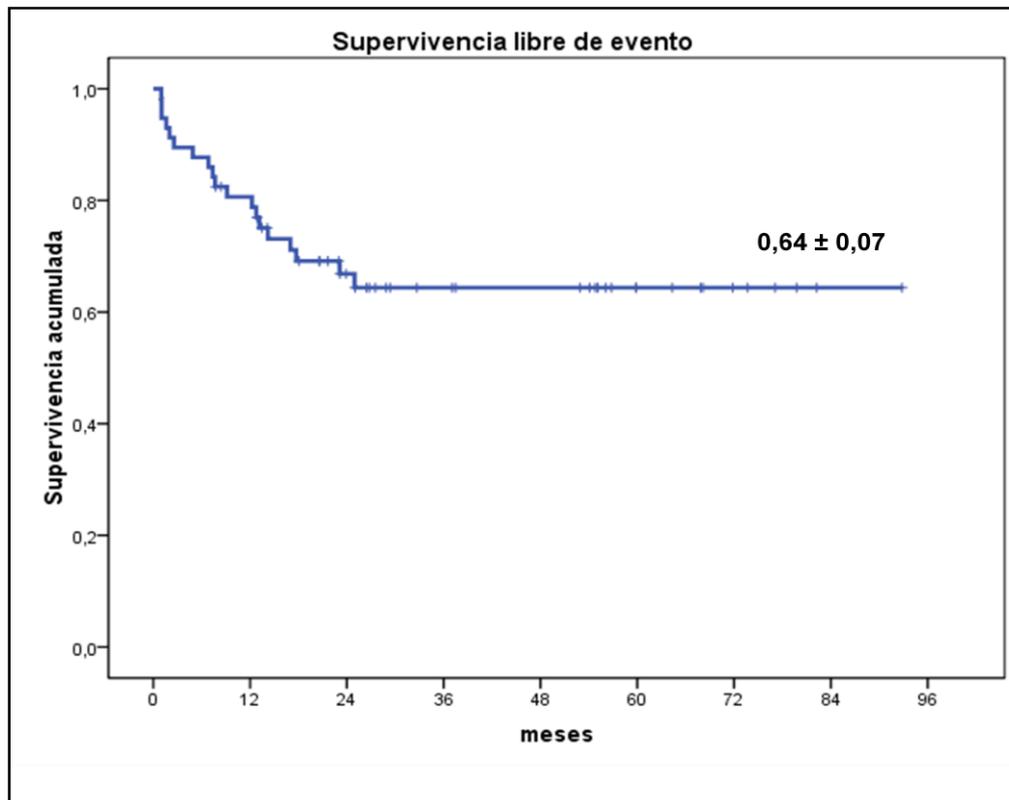


Figura 18. Supervivencia actuarial libre de evento a siete años de la serie global de cincuenta y siete pacientes con enfermedad genética sometidos a TPH con acondicionamiento de intensidad reducida.

5.5.1.- Supervivencia global según enfermedad genética

Comparando los tres grupos principales de enfermedades, de los 21 pacientes con Hemopatía, 17 continúan con vida; de los 32 pacientes con Inmunodeficiencia primaria, 23 continúan con vida, en tanto que de los 4 pacientes con Metabolopatía, 3 continúan con vida.

La supervivencia global (SG) a siete años en los pacientes con Hemopatía es del $0,80 \pm 0,09$. La supervivencia global a siete años en los pacientes con Inmunodeficiencia primaria es del $0,70 \pm 0,08$. La supervivencia global a cuatro años en los pacientes con Metabolopatía es del $0,75 \pm 0,22$. No se observa diferencia significativa (Figura 19).

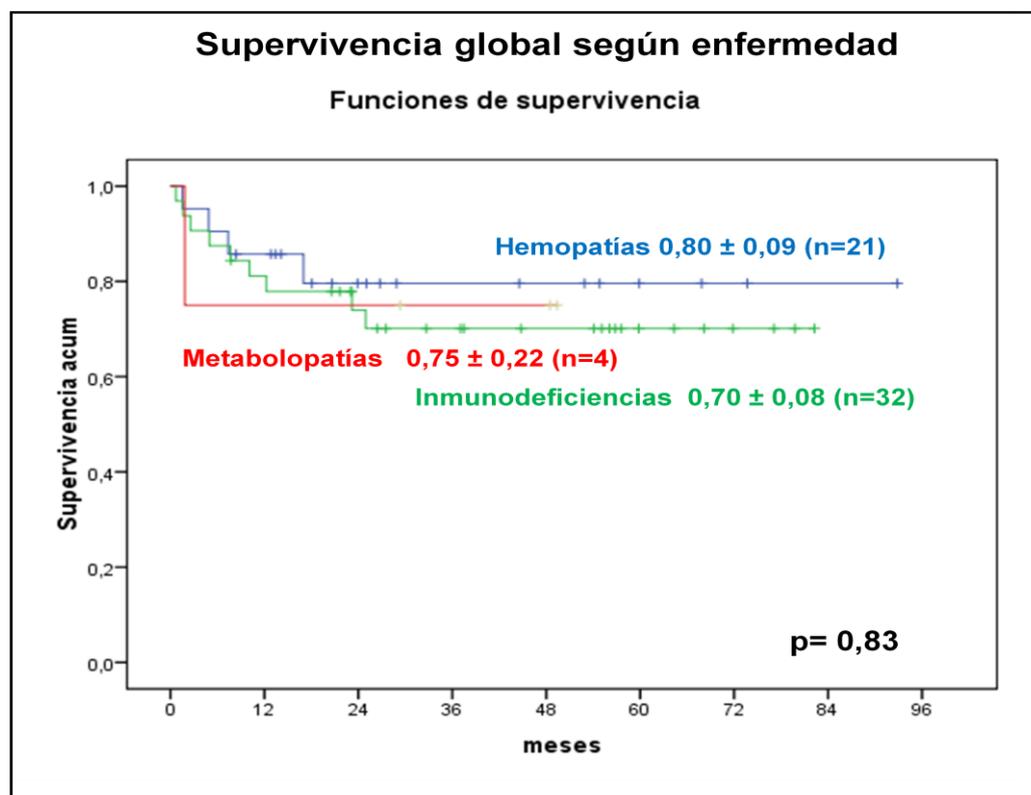


Figura 19. Supervivencia global según enfermedad genética.

5.5.2.- Supervivencia libre de evento según enfermedad genética

En relación a la supervivencia libre de evento (SLE), definiendo evento como acontecimiento adverso relacionado al trasplante (éxito, fallo del implante primario o secundario entre otros), de los 21 pacientes con Hemopatía, 5 han presentado algún evento; de los 32 pacientes con Inmunodeficiencia primaria, 11 han presentado eventos, en tanto que de los 4 pacientes con Metabolopatía 3 han presentado algún evento.

La supervivencia actuarial libre de evento a siete años en los pacientes con Hemopatía es del $0,73 \pm 0,10$. La supervivencia actuarial libre de evento a seis años en los pacientes con Inmunodeficiencia primaria es del $0,64 \pm 0,09$. La supervivencia actuarial libre de evento a dos años en los pacientes con Metabolopatía es del $0,25 \pm 0,22$. No se observa diferencia significativa (Figura 20).

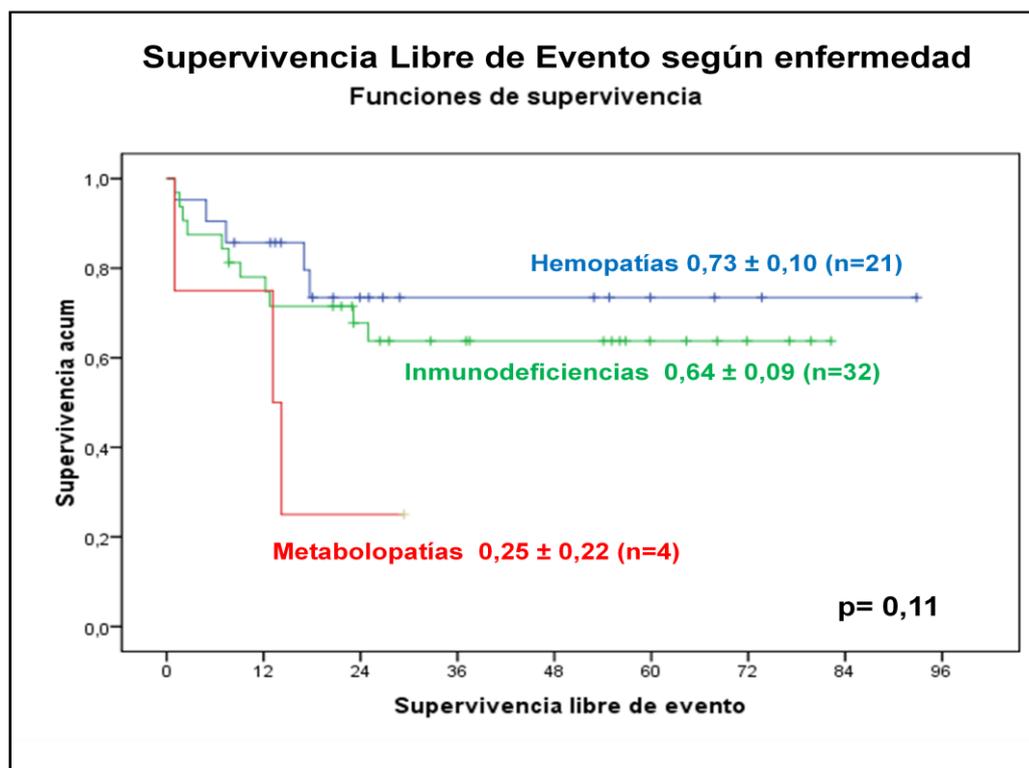


Figura 20. Supervivencia actuarial libre de evento según enfermedad genética.

5.5.3.- Supervivencia global según la fuente de PH

Según la fuente de los progenitores hematopoyéticos, 23 trasplantes se realizaron a partir de médula ósea (MO) y 17 continúan con vida, 17 trasplantes de sangre de cordón umbilical (SCU) y 12 continúan con vida, 13 de sangre periférica (SP) y diez continúan con vida y cuatro de SCU + MO encontrándose actualmente los cuatro con vida.

La supervivencia global a siete años en los pacientes trasplantados con SCU + MO es de 1, es decir el 100% de estos pacientes sobreviven. La SG a cinco años en los pacientes trasplantados con sangre periférica es del $0,74 \pm 0,13$. La SG a seis años en los pacientes trasplantados con médula ósea es del $0,70 \pm 0,10$ y la SG a seis años en los pacientes trasplantados con sangre de cordón umbilical es del $0,70 \pm 0,11$. No se observa diferencia estadística significativa (Figura 21).

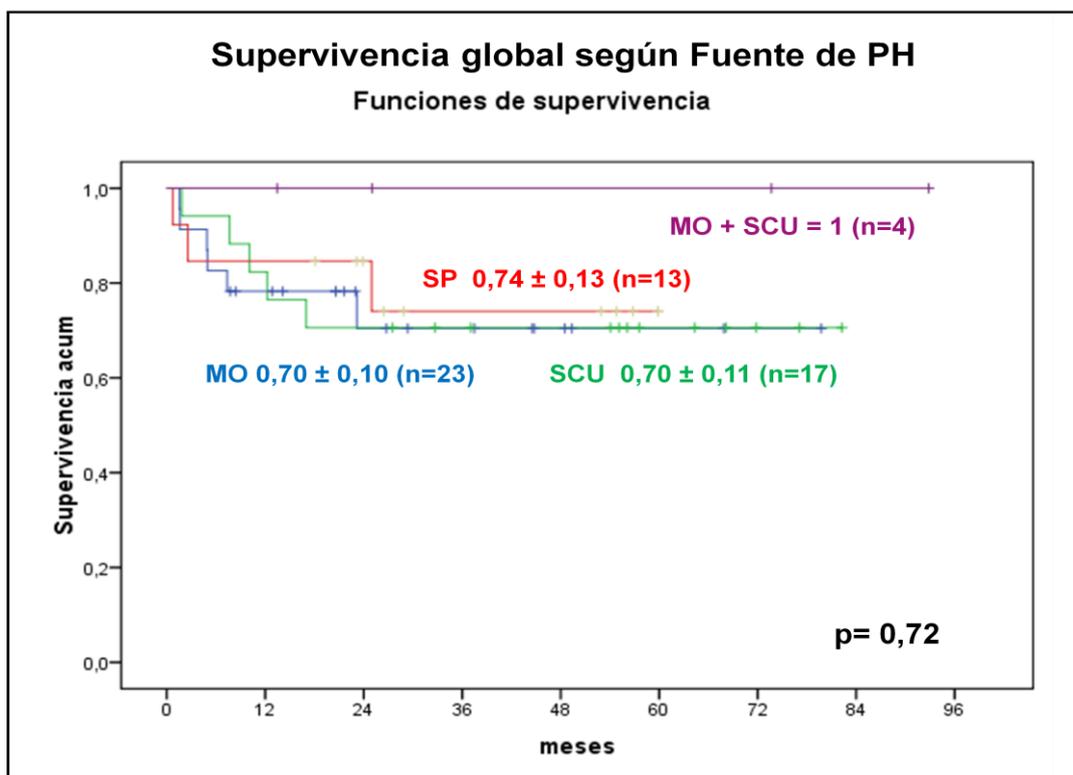


Figura 21. Supervivencia global en enfermedades genéticas según la fuente de progenitores hematopoyéticos.

5.5.4.- Supervivencia global según familiaridad del donante

Respecto a la familiaridad del donante de progenitores hematopoyéticos, de los 39 pacientes trasplantados de donante no emparentado continúan con vida 30 y de los 18 pacientes trasplantados de donante emparentado continúan con vida 13.

La supervivencia global a seis años en los pacientes con enfermedad genética y trasplantados de donante no emparentado es del $0,77 \pm 0,07$ y la supervivencia global a siete años en los pacientes trasplantados de donante emparentado es del $0,63 \pm 0,14$. No se observa diferencia significativa (Figura 22).

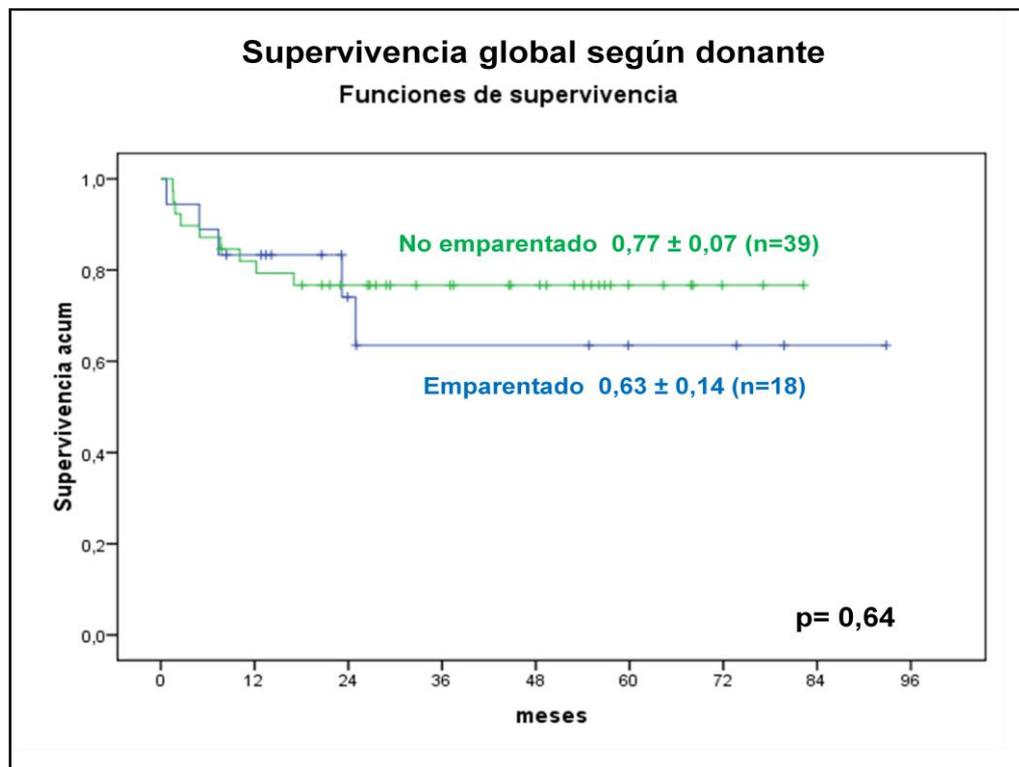


Figura 22. Supervivencia global en enfermedades genéticas según la familiaridad del donante de progenitores hematopoyéticos.

5.5.5.- Supervivencia global según familiaridad del donante e identidad HLA

Según la familiaridad del donante de progenitores hematopoyéticos e identidad del HLA, de los 22 pacientes trasplantados de DnE con HLA no idéntico continúan con vida 15 y de los 17 pacientes trasplantados de DnE con HLA idéntico continúan con vida también 15. Respecto a los pacientes trasplantados de donante emparentado (DE), de los 12 pacientes con HLA idéntico continúan con vida 10 y de los 6 pacientes con HLA no idéntico están vivos 3 (Tabla 21).

Tabla 21. Supervivencia según familiaridad del donante e identidad HLA.

Donante	Nº total	Fallecidos	Vivos
Emparentado hermano HLA id	12	2	10
Emparentado no HLA id	6	3	3
No emparentado HLA id	17	2	15
No emparentado HLA no id	22	7	15
Global	57	14	43

La supervivencia global a seis años en los pacientes trasplantados de DnE y HLA idéntico es del $0,88 \pm 0,08$ y la supervivencia global a seis años en los pacientes trasplantados de DnE y HLA no idéntico es del $0,70 \pm 0,1$. En cuanto a los donantes emparentados, la supervivencia global a siete años con HLA idéntico es del $0,83 \pm 0,1$ y a cinco años con HLA no idéntico es del $0,42 \pm 0,22$. No se observa diferencia significativa (Figura 23).

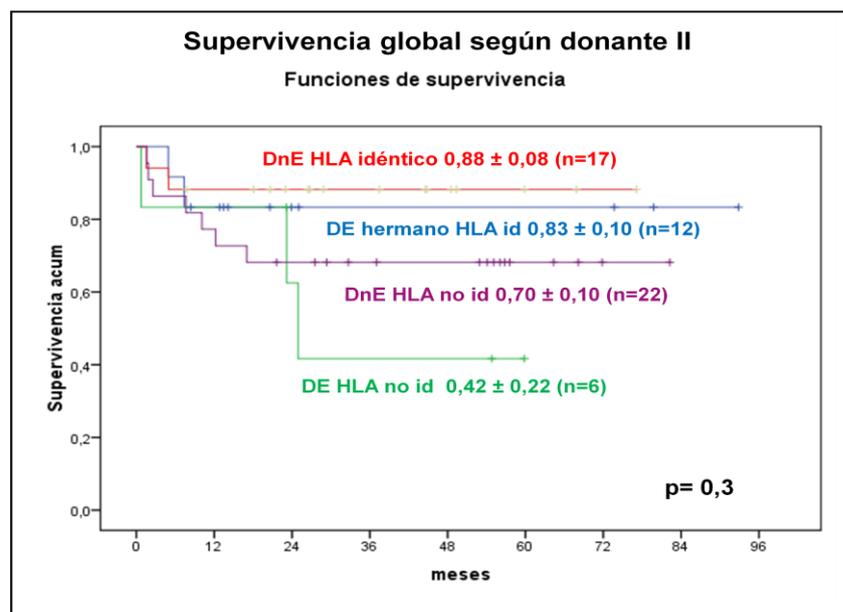


Figura 23. Supervivencia global en enfermedades genéticas según la familiaridad del donante de progenitores hematopoyéticos e identidad HLA.

5.6.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TPH EN LAS ENFERMEDADES MÁS REPRESENTADAS

5.6.1.- Talasemia Mayor

En nuestra serie de 57 pacientes, 7 están diagnosticados de Talasemia Mayor, 4 son niñas y 3 son niños (Tabla 22). La mediana de edad al diagnóstico fue de 2,5 años (intervalo: 5 meses-3,6 años). La mediana de edad al trasplante fue de 7,25 años (intervalo: 3,8 años-14,8 años). Se realizó TPH de donante familiar en 5 casos (3 fueron combinación de sangre de cordón umbilical + médula ósea de hermano HLA idéntico y 2 de médula ósea de hermano HLA idéntico); y en 2 casos de DnE HLA idéntico con progenitores de médula ósea. Como acondicionamiento de intensidad reducida previamente a la infusión del trasplante se utilizó en 6 casos Treosulfán + Fludarabina + Tiotepa y en un paciente Busulfán (dosis máxima respetando el area bajo la curva) + Fludarabina + Tiotepa. En dos pacientes se administró además gammaglobulina antitimocítica. En ningún paciente se realizó depleción de los linfocitos T (Tabla 23).

Tabla 22. Características de los siete pacientes con Talasemia Mayor que reciben TPH con régimen de intensidad reducida.

Paciente	Sexo	Edad al diagnóstico	Hepatomegalia/esplenomegalia (>2cm)	RMN hepática	Ferritina (mg/L) al TPH	Grado de riesgo (Lucarelli)
1	M	3,6 años	No/No	No depósito hierro	171	1
2	F	3,03 años	Sí/Sí	No evaluado	6.685	2
3	F	2,6 años	No/Sí	Alta sobrecarga hierro (240 µmol/g)	2.890	2
4	M	3,0 años	No/No	Baja sobrecarga hierro (45 µmo/g)	516	1
5	F	7 meses	No/Sí	Alta sobrecarga hierro (230 µmol/g)	1.510	2
6	M	3,4 años	No/Sí	Alta sobrecarga hierro (300 µmol/g)	3.362	1
7	F	5 meses	No/No	No evaluado	3.400	1

M: Masculino; **F:** Femenino; **RMN:** Resonancia magnética nuclear.

Tabla 23. Características del TPH de los siete pacientes con Talasemia Mayor.

Paciente	Edad al TPH (años)	Identidad HLA y Fuente PH	Régimen	CN/Kg	CD34+/Kg
1	7	10/10 DnE MO	Treo/TT/FLU,GAT CSA/MMF/MTX	6,59 x10 ⁸	6,55 x10 ⁶
2	7	10/10 DE SCU+MO	Treo/TT/FLU CSA/MMF	3,4 x 10 ⁷ (SCU) 1,14 x10 ⁸ (MO)	1,5 x10 ⁵ (SCU) 5,54 x10 ⁶ (MO)
3	9	10/10 DnE MO	Treo/TT/FLU,GAT CSA/MMF/MTX	3,9 x10 ⁸	5,4 x10 ⁶
4	3	10/10 DE MO	Treo/TT/FLU CSA/MMF	3,6 x10 ⁸	6,0 x10 ⁶
5	5	10/10 DE SCU+MO	Treo/TT/FLU CSA/MMF	7,7 x10 ⁸ (SCU) 3,68 x10 ⁸ (MO)	2,95 x10 ⁵ (SCU) 2,4 x10 ⁶ (MO)
6	5	10/10 DE SCU+MO	Treo/TT/FLU CSA/MMF	2,36 x10 ⁸	4,7 x10 ⁶
7	14	10/10 DE SCU+MO	BU/TT/FLU CSA	3,8 x 10 ⁷ (SCU) 1,1 x10 ⁸ (MO)	1,6 x10 ⁵ (SCU) 5 x10 ⁶ (MO)

DE: Donante emparentado; **DnE:** Donante no emparentado; **PH:** Progenitores Hematopoyéticos; **MO:** Médula ósea; **SCU:** Sangre de cordón umbilical; **CN:** Células nucleadas; **Treo:** Treosulfán; **TT:** Tiotepa; **Flu:** Fludarabina; **BU:** Busulfán; **CSA:** Ciclosporina; **MMF:** Micofenolato Mofetil.

Respecto a la evolución del TPH, se produjo injerto medular en los 7 pacientes trasplantados. Se observó una recuperación de la cifra de neutrófilos superior a 0,5 x10⁹/L en una mediana de 22 días (intervalo: 20-31 días) y una recuperación de la cifra de plaquetas superior a 20 x10⁹/L en una mediana de 17 días (intervalo: 12-35 días).

Enfermedad injerto contra huésped. Para su profilaxis se empleó en 4 pacientes Ciclosporina + Micofenolato, en 2 casos Ciclosporina + Methotrexate y en un caso Ciclosporina sola. Seis pacientes desarrollaron EICH aguda, tres en grado I y tres en grado III. Tres pacientes desarrollaron EICH crónica durante el seguimiento posterior, 2 de forma limitada y 1 extens (Tabla 24).

Otras complicaciones precoces frecuentes en el período post-TPH han sido: mucositis, síndrome febril, infecciones, reactivación del CMV, colestasis, cistitis hemorrágica, aloinmunización, toxicidad farmacológica (Leucoencefalopatía debido a Ciclosporina) y tumor óseo craneal.

Estudio de quimera. El estudio de quimera ha mostrado quimera total (100% del donante) en linfocitos T y granulocitos entre los 30 y 60 días post-TPH en 5 pacientes y en 2 pacientes se ha detectado quimera mixta. A los 6 meses-1 año del TPH, 6 pacientes presentan quimera total y solo 1 quimera mixta.

Los 7 pacientes se encuentran vivos y con quimerismo estable, sin precisar nuevas transfusiones. La supervivencia global a siete años de los 7 pacientes con Talasemia Mayor sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos con intensidad reducida es del 100% y la supervivencia libre de evento a siete años es del 75%; con independencia transfusional en todos ellos. El evento consiste en la presentación de un quiste óseo aneurismático en un paciente a los 19 meses del TPH, de dudosa relación con este.

Tabla 24. Evolución del TPH de los siete pacientes con Talasemia Mayor.

Paciente	Días en alcanzar quimera estable del donante	EICH agudo máximo/ tratamiento	Otras complicaciones mayores
1	25	I (cutáneo + intestinal)/ Prednisona sistémica	Leucoencefalopatía debido a CSA/ Reactivación CMV/tumor óseo craneal
2	26	III (cutáneo + hepático intestinal)/ Prednisona sistémica + Micofenolato	Leucoencefalopatía debido a CSA/ Reactivación CMV
3	21	III (cutáneo + intestinal)/ Prednisona sistémica + Micofenolato	Eritoblastopenia por Parvovirus B19/ Reactivación CMV
4	17	III (cutáneo + hepático)/ Prednisona sistémica + Micofenolato	Reactivación CMV/Colestasis transitoria
5	19	I (cutáneo)/ Prednisona sistémica	-----
6	53	No	Alloinmunización
7	38	I (cutáneo)/ Corticoides tópicos	Colestasis

EICH: Enfermedad injerto contra huésped. **CSA:** Ciclosporina. **CMV:** Citomegalovirus

5.6.2.- Anemia de Fanconi

En nuestra serie de 57 pacientes, 12 están diagnosticados de Anemia de Fanconi, 9 son niñas y 3 son niños. La mediana de edad al diagnóstico fue de 4,9 años (intervalo: 1 mes-8,4 años). La mediana de edad al trasplante fue de 8,1 años (intervalo: 4 años-11,7 años). Se realizó TPH de donante familiar en 5 casos (uno fue combinación de SCU + MO de hermano HLA idéntico, 2 de MO de hermano HLA idéntico, uno de SP de hermano HLA idéntico y uno de SP haploidéntico de padre); y en 7 casos de DnE HLA idéntico (4 con progenitores de sangre periférica y 3 de médula ósea). Como acondicionamiento de intensidad reducida previamente a la infusión del trasplante, se utilizó en 8 casos Ciclofosfamida + Fludarabina y en 4 pacientes Ciclofosfamida + Fludarabina + ICT.

En todos los pacientes se administró además gammaglobulina antitimocítica. En 7 pacientes se realizó depleción de los linfocitos T: seis procedían de sangre periférica (4 de ellos de DnE) y uno de médula ósea de DnE.

Respecto a la evolución del TPH, se produjo injerto medular en 11 de los 12 pacientes. Se observó una recuperación de la cifra de neutrófilos superior a $0,5 \times 10^9/L$ en una mediana de 10 días (intervalo: 9-28 días) y una recuperación de la cifra de plaquetas superior a $20 \times 10^9/L$ en una mediana de 21,5 días (intervalo: 11-132 días).

Enfermedad injerto contra huésped. Para su profilaxis se empleó en 9 pacientes Ciclosporina sola, en 2 casos Ciclosporina + Methotrexate + Micofenolato y en un caso Ciclosporina + Micofenolato. Ocho pacientes desarrollaron EICH aguda, cuatro en grado I, dos en grado II y dos en grado III. Tres pacientes desarrollaron EICH crónica extensa durante el seguimiento posterior, los tres procedían de donante familiar HLA idéntico (dos de MO y uno combinación de SCU+MO).

Otras complicaciones precoces más frecuentes en el período post-TPH han sido: mucositis, síndrome febril, cistitis hemorrágica, infección por virus Herpes, sepsis bacteriana, hemorragia intestinal y fallo multiorgánico.

Estudio de quimera. El estudio de quimera ha mostrado quimera total (100% del donante) en linfocitos T y granulocitos entre los 30 y 60 días post-TPH en 10 pacientes, en un paciente se ha detectado quimera mixta y en otro paciente recuperación autóloga. A los 6 meses-1 año del TPH, de los diez pacientes evaluables, nueve presentaban quimera total y solo uno quimera mixta (Tabla 25).

En la actualidad, 9 pacientes se encuentran vivos, con quimerismo estable y recuperación hematológica. Los tres pacientes fallecidos han presentado una MRT antes de 100 días (2 EICH + infección + fallo multiorgánico y uno hemorragia pulmonar masiva). La SG y la SLE a seis años, en los 12 pacientes con Anemia de Fanconi sometidos a TPH con intensidad reducida, es del 75% en ambas.

Tabla 25. Características y evolución del TPH de los doce pacientes con Anemia de Fanconi.

Paciente	Sexo	Edad al TPH (años)	Identidad HLA y Fuente PH	Régimen	Estado actual
1	F	4	10/10 DnE MO	FLU/CFM/GAT CSA/MTX	Viva. Quimerismo total
2	M	8	10/10 DnE SP	FLU/CFM/ICT/GAT Depleción linfoc T/ CSA	Vivo. Quimerismo mixto
3	F	10	10/10 DnE MO	FLU/CFM/GAT CSA/MTX	Éxito. Fallo implante primario
4	F	11	10/10 DE SCU + MO	FLU/CFM/GAT CSA/MMF	Viva. Quimerismo total
5	F	8	10/10 DE MO	FLU/CFM/GAT CSA	Éxito por FMO + EICHc extenso
6	M	8	10/10 DE MO	FLU/CFM/GAT CSA	Éxito por EICHc extenso + shock séptico
7	M	5	10/10 DnE SP	FLU/CFM/ICT/GAT Depleción linfoc T/ CSA	Vivo. Quimerismo total
8	F	7	10/10 DnE SP	FLU/CFM/GAT Depleción linfoc T/ CSA	Viva. Quimerismo total
9	F	6	10/10 DE SP	FLU/CFM/GAT Depleción linfoc T/ CSA	Viva. Quimerismo total
10	F	9	10/10 DnE MO	FLU/CFM/ICT/GAT Depleción linfoc T/ CSA	Viva. Quimerismo total
11	F	5	Haploidéntico parental SP	FLU/CFM/GAT Depleción linfoc T/ CSA	Viva. Quimerismo total
12	F	10	14/14 DnE SP	FLU/CFM/ICT/GAT Depleción linfoc T/ CSA	Viva. Quimerismo total

M: Masculino; **F:** Femenino; **PH:** Progenitores hematopoyéticos; **DnE:** Donante no emparentado; **DE:** Donante emparentado; **MO:** Médula ósea; **SP:** Sangre periférica; **SCU:** Sangre de cordón umbilical; **FLU:** Fludarabina; **CFM:** Ciclofosfamida; **ICT:** Irradiación corporal total; **GAT:** Gammaglobulina antitumoral; **CSA:** Ciclosporina; **FMO:** Fallo multiorgánico; **EICHc:** Enfermedad injerto contra huésped crónico.

5.6.3.- Inmunodeficiencias Primarias

Analizando la fuente de progenitores hematopoyéticos en las IDP, la sangre de cordón umbilical utilizada en 15 pacientes ha demostrado mejores resultados, con una supervivencia global a siete años del $0,80 \pm 0,10$, siendo superior a la fuente de médula ósea en diez pacientes que presenta una SG a seis años del $0,60 \pm 0,20$ y a la sangre periférica en siete pacientes con una SG a cinco años del $0,54 \pm 0,20$, aunque sin diferencia estadística significativa (Figura 24).

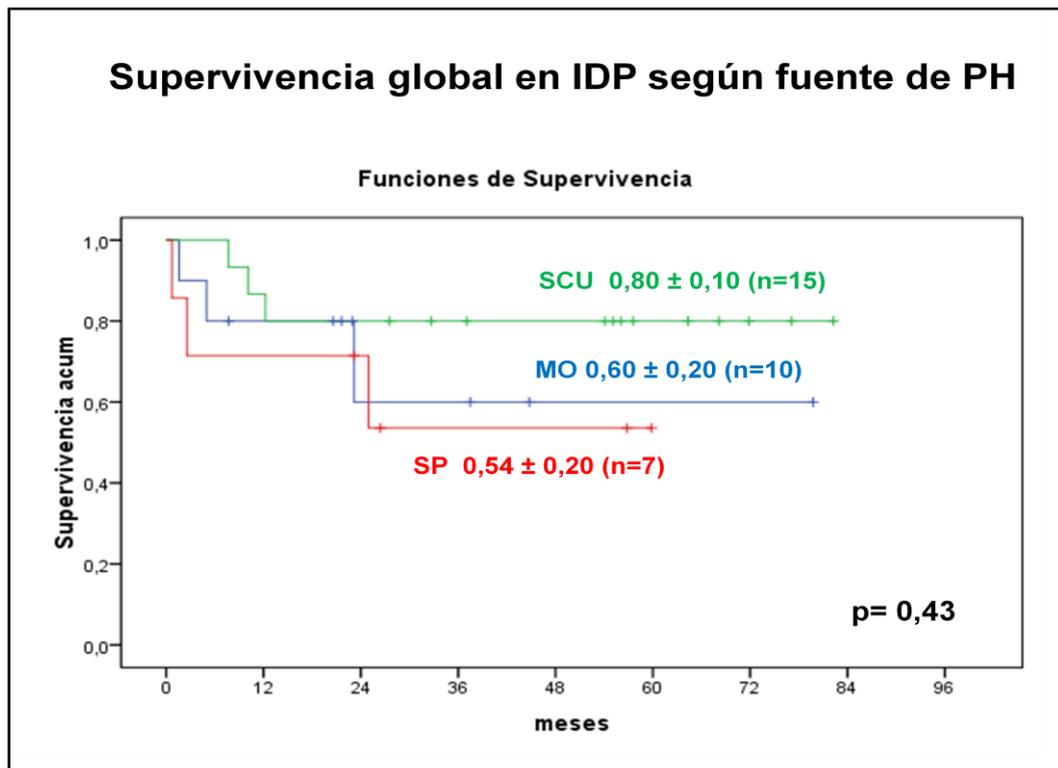


Figura 24. Supervivencia global en IDP según la fuente de progenitores hematopoyéticos.

En cuanto al donante de progenitores hematopoyéticos en las IDP, los mejores resultados se han obtenido con el hermano HLA idéntico (de los dos casos, sobreviven los dos). Con el donante no emparentado HLA idéntico (siete casos) la supervivencia global a seis años es del $0,86 \pm 0,13$ y con el DnE HLA no idéntico (dieciocho casos) la SG a siete años es del $0,72 \pm 0,10$. El donante emparentado HLA no idéntico (en cinco casos) presenta una SG a cinco años del $0,27 \pm 0,22$. No existen diferencias estadísticas significativas (Figura 25).

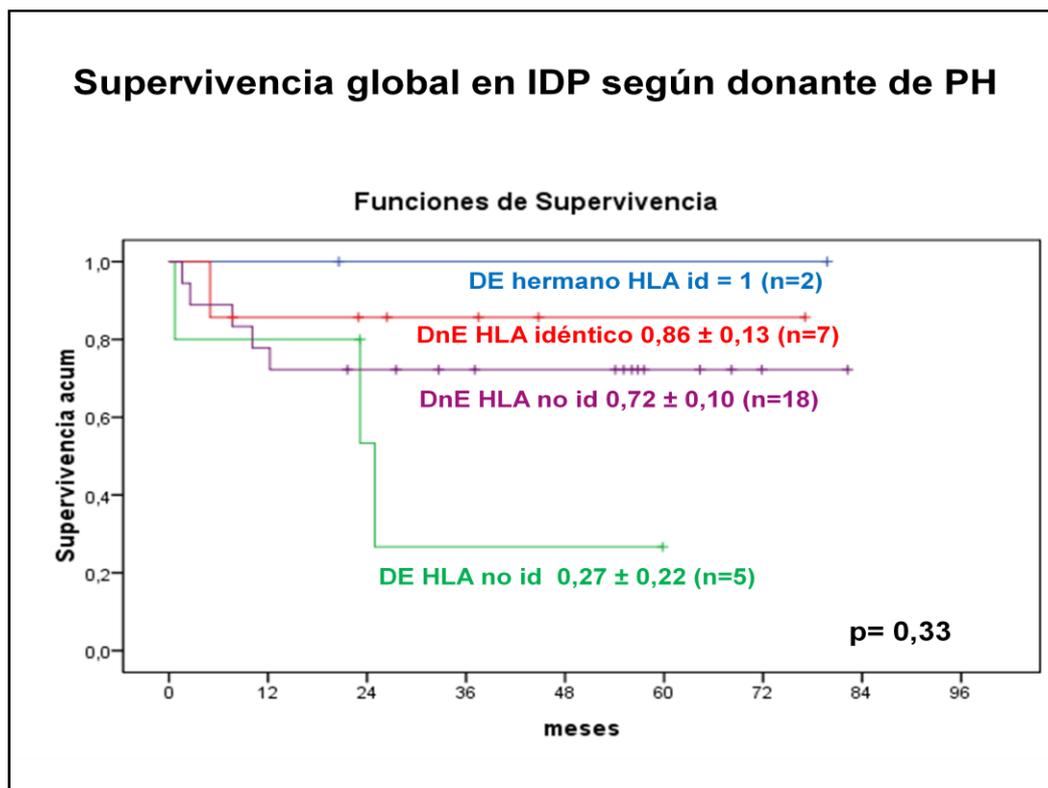


Figura 25. Supervivencia global en IDP según el donante de progenitores hematopoyéticos.

- **Immunodeficiencia Combinada Severa**

En nuestra serie de 15 pacientes con IDCS, 10 eran niños y 5 niñas. La mediana de edad al diagnóstico fue de 5 meses (intervalo: 10 días-3,9 años). La mediana de edad al trasplante fue de 9,8 meses (intervalo: 3 meses-3,3 años). Respecto al donante y fuente de progenitores hematopoyéticos, 10 trasplantes procedían de SCU de DnE (9 con HLA idéntico y uno no idéntico); 3 de sangre periférica haploidénticos y 2 de MO (uno de hermano HLA idéntico y otro de DnE HLA no idéntico). Como acondicionamiento de intensidad reducida previamente a la infusión del trasplante se utilizó en 9 casos Fludarabina + Melfalán y en 6 pacientes Fludarabina ± Ciclofosfamida ± Treosulfán. En nueve pacientes se administró además gammaglobulina antitimocítica y en dos Alemtuzumab. En los 3 pacientes con donante haploidéntico se realizó depleción de linfocitos T previamente a la infusión del injerto.

Respecto a la evolución del TPH, se produjo injerto medular en todos los pacientes. Se observó una recuperación de la cifra de neutrófilos superior a $0,5 \times 10^9/L$ en una mediana de 19 días (intervalo: 16-22 días) y una recuperación de la cifra de plaquetas superior a $20 \times 10^9/L$ en una mediana de 12,5 días (intervalo: 12-13 días).

Enfermedad injerto contra huésped. Para su profilaxis se empleó en 8 pacientes Ciclosporina + Micofenolato y en 5 casos Ciclosporina sola. En dos pacientes no se

administró ninguna profilaxis, pues se realizó depleción de los linfocitos T. Ocho pacientes desarrollaron EICH aguda entre los grados I-II y un paciente grado III. Ningún paciente desarrolló EICH crónica.

Otras complicaciones precoces más frecuentes en el período post-TPH han sido: mucositis, síndrome febril, 6 pacientes sepsis bacteriana, 2 casos reactivación del CMV y 2 casos de infección grave con fallo multiorgánico.

Estudio de quimera. El estudio de quimera ha mostrado quimera total (100% del donante) en linfocitos T y granulocitos entre los 30 y 60 días post-TPH en 6 pacientes y en 9 pacientes se ha detectado quimera mixta. A los 6 meses-1 año del TPH, de los 14 pacientes evaluables, 5 pacientes presentaban quimera total y 9 quimera mixta y estable.

En la actualidad, 13 pacientes se encuentran vivos, con quimerismo estable y recuperación hematológica e inmunológica, excepto un paciente con defecto de reparación del DNA (Artemis) que recibió TPH haploidéntico parental y que presenta quimerismo mixto y reconstitución inmunológica parcial, pues no ha recuperado linfocitos B y precisa de infusión de inmunoglobulinas e.v mensuales. Los dos pacientes fallecidos han presentado una MRT (infección + fallo multiorgánico y reactivación del CMV) (Tabla 26).

Tabla 26. Características y evolución del TPH de los quince pacientes con Inmunodeficiencia Combinada Severa.

Paciente	Diagnóstico	Sexo	Edad al TPH	Identidad HLA y Fuente PH	Régimen	Estado actual
1	IDCS-X	M	10 meses	9/10 DnE SCU	Treo/CFM CSA/MMF	Vivo. Quimerismo mixto
2	IDCS-X	M	10 meses	8/10 DnE SCU	Treo/CFM CSA/MMF	Vivo. Quimerismo mixto
3	IDCS-X	M	13 meses	9/10 DnE SCU	Treo/FLU CSA/MMF	Vivo. Quimerismo mixto
4	Alteración receptor IL-2	F	7 meses	5/6 DnE SCU	FLU/MF/GAT CSA	Viva. Quimerismo mixto
5	Alteración receptor IL-2	M	3 meses	5/6 DnE SCU	FLU/MF/GAT CSA	Vivo. Quimerismo total
6	Alteración receptor CD3δ	M	23 meses	Haploidéntico parental SP	FLU/MF/GAT Depleción linfocitos T /CSA	Vivo. Quimerismo mixto
7	Fenotipo T-, B-, NK+	F	7 meses	5/6 DnE SCU	FLU/MF/GAT CSA	Viva. Quimerismo mixto
8	Fenotipo T-, B+, NK+	M	8 meses	Haploidéntico parental SP	FLU/MF/GAT Depleción linfocitos T	Éxito
9	Fenotipo T-, B-, NK+	F	3 meses	10/10 DE MO	Treo/FLU CSA/MMF	Viva. Quimerismo total
10	Fenotipo T-, B-, NK+	M	8 meses	5/6 DnE SCU	FLU/MF/GAT CSA	Vivo. Quimerismo total
11	Fenotipo T-, B-, NK+	M	19 meses	8/8 DnE SCU	FLU/MF/GAT CSA/MMF	Vivo. Quimerismo total
12	IDCS-X	M	15 meses	5/6 DnE SCU	FLU/MF/GAT CSA/MMF	Vivo. Quimerismo total
13	Déficit Jak3	F	11 meses	5/6 DnE SCU	FLU/MF/GAT CSA/MMF	Éxito
14	Defecto reparación DNA (Artemis)	M	3,3 años	Haploidéntico parental SP	Treo/FLU/Alemtuzumab Depleción linfocitos T /CSA	Vivo/ Q. mixto Reconstitución inmunológica parcial
15	Fenotipo T-, B-, NK+	F	7 meses	9/10 DnE MO	Treo/FLU/Alemtuzumab CSA/MMF	Viva. Quimerismo mixto

M: Masculino; **F:** Femenino; **PH:** Progenitores hematopoyéticos; **DnE:** Donante no emparentado; **DE:** Donante emparentado; **MO:** Médula ósea; **SP:** Sangre periférica; **SCU:** Sangre de cordón umbilical; **FLU:** Fludarabina; **CFM:** Ciclofosfamida; **Treo:** Treosulfán; **MF:** Melfalán; **GAT:** Gammaglobulina antitímocítica; **CSA:** Ciclosporina; **MMF:** Micofenolato-mofetil; **FMO:** Fallo multiorgánico.

La supervivencia global a seis años en los 15 pacientes con IDCS sometidos a TPH con intensidad reducida es del 85% y en los 17 pacientes con otras IDP es del 56%, sin presentar diferencia estadística significativa entre los dos grupos (Figura 26).

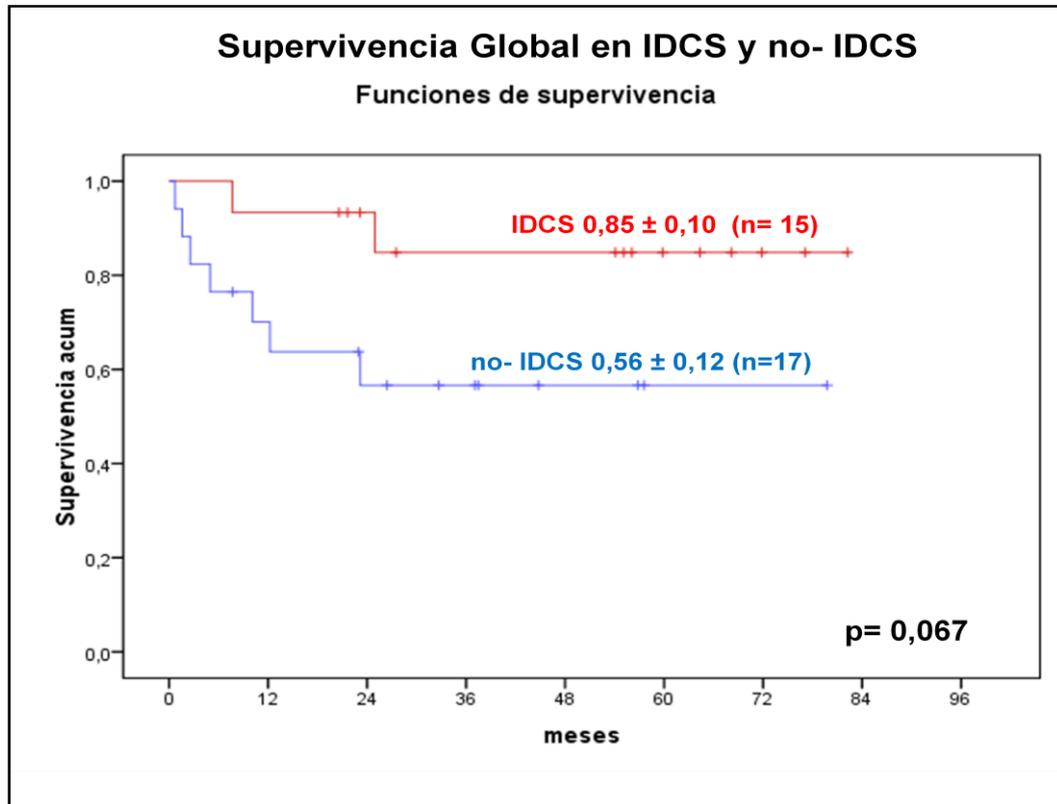


Figura 26. Supervivencia global en IDCS y otras Inmunodeficiencias primarias sometidas a TPH con régimen de intensidad reducida.

La supervivencia libre de evento a seis años en los 15 pacientes con IDCS sometidos a TPH con intensidad reducida es del 85% y en los 17 pacientes con otras IDP es del 44%, presentando diferencia estadística significativa entre los dos grupos (Figura 27).

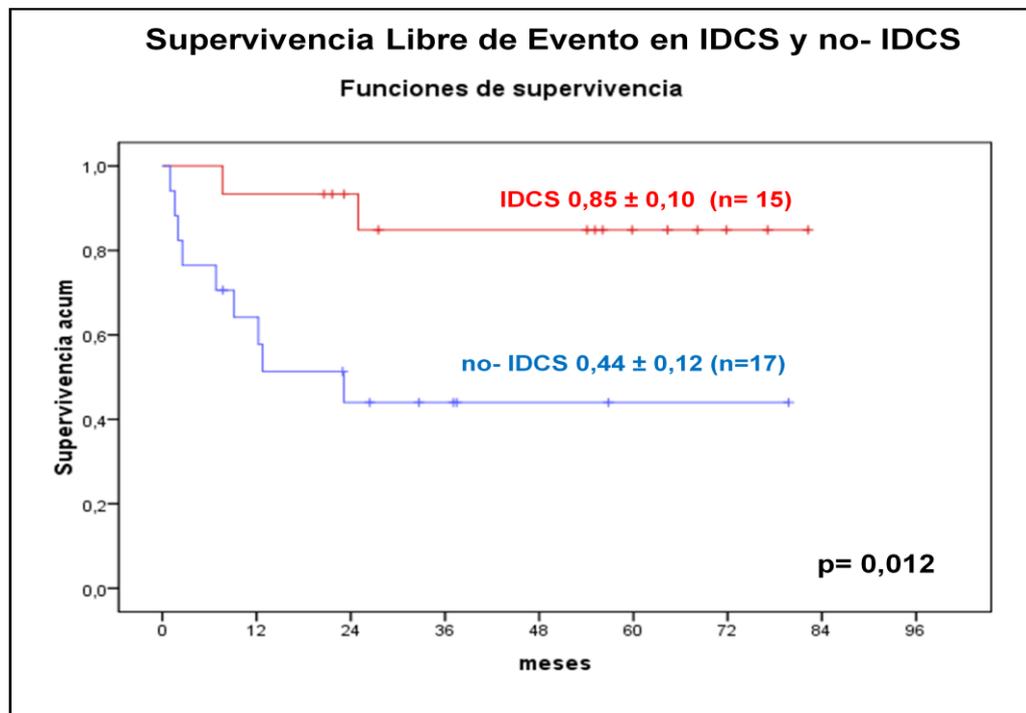


Figura 27. Supervivencia libre de evento en IDCS y otras Inmunodeficiencias primarias sometidas a TPH con régimen de intensidad reducida.

Tabla 27. Listado de pacientes con IDP no Combinada Severa

Paciente	Diagnóstico	Sexo	Edad al TPH	Identidad HLA y Fuente PH	Régimen	Estado actual
1	Sd. Omenn	M	8 m.	9/10 DE MO	FLU/MF/GAT	Éxito
2	Hiper IgM-X	M	7 años	9/10 DnE MO	FLU/MF/GAT	Éxito
3	WAS	M	11 m.	10/10 DE MO	BU/CFM	Quimera total
4	Sd. Griscelli	M	6 años	9/10 DnE SP	FLU/MF/Campath	Quimera total
5	LAD-1	M	20 m.	9/10 DnE SP	FLU/MF/Campath	Éxito
6	WAS	M	12 m.	10/10 DnE MO	FLU/MF/Campath	Infusión linfos donante/2º TPH/ Q.total
7	LHHF	M	17 m.	5/6 DnE SCU	FLU/MF/Campath	Éxito
8	IDP sin filiar	M	11 m.	Haploidéntico parental SP	FLU/MF/GAT Depleción linfos T	Éxito
9	IPEX	M	4 años	5/6 DnE SCU	FLU/MF/Campath	2º TPH/ Vivo
10	LHHF	F	2 años	10/10 DnE MO	FLU/MF/Campath	Quimera mixta
11	LHHF	M	12 m.	4/6 DnE SCU	FLU/BU/GAT	Éxito
12	Déficit HLA-II	F	2 años	10/10 DnE MO	FLU/MF/GAT	Éxito
13	Hiper IgM-X	M	15 m.	10/10 DnE MO	FLU/BU/Campath	Infusión linfos donante/Q. total
14	Déficit HLA-II	F	19 m.	5/6 DnE SCU	FLU/MF/GAT	Quimera total
15	LHHF	M	5 m.	10/10 DnE MO	FLU/MF/Campath	Quimera mixta
16	Sd. Omenn	F	7 m.	5/6 DnE SCU	FLU/CFM/Campath	Quimera total
17	Hiper IgM-X	M	3 años	10/10 DnE SP	FLU/MF/Campath	Quimera mixta

WAS: Síndrome de Wiskott-Aldrich; **LAD:** Déficit de adhesión de los leucocitos; **LHHF:** Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar; **DnE:** Donante no emparentado; **DE:** Donante emparentado; **MO:** Médula ósea; **SP:** Sangre periférica; **SCU:** Sangre de cordón umbilical; **FLU:** Fludarabina; **CFM:** Ciclofosfamida; **BU:** Busulfán; **MF:** Melfalán; **GAT:** Gammaglobulina antitumoral; **CSA:** Ciclosporina; **MMF:** Micofenolato-mofetil.

5.6.4.- Metabolopatías

A continuación se presentan las características de los 4 pacientes afectados de Errores congénitos del metabolismo y la evolución del TPH con régimen de intensidad reducida (Tabla 28).

Tabla 28. Listado de los pacientes con Metabolopatías.

Paciente	Diagnóstico	Sexo	Edad al TPH	Identidad HLA y Fuente PH	Régimen	Estado actual
1	LD globoide	F	15 meses	10/10 DnE MO	FLU/MF/Alemtuzumab CSA/MMF	Vivo. Quimerismo mixto escaso
2	MPS-VII	F	29 meses	10/10 DnE MO	FLU/MF/Alemtuzumab CSA/MMF	Infusión linfos donante/ 2º TPH/ Quimera total
3	Fucosidosis	M	25 meses	5/6 DnE SCU	FLU/MF/Alemtuzumab CSA/MMF	Éxitus. Fallo implante primario
4	MPS-I	M	3,5 años	11/12 DnE MO	FLU/ Alemtuzumab CSA/MTX	Vivo. Quimerismo total

M: Masculino; **F:** Femenino; **PH:** Progenitores hematopoyéticos; **LD:** Leucodistrofia; **MPS:** Mucopolisacaridosis; **DnE:** Donante no emparentado; **MO:** Médula ósea; **SCU:** Sangre de cordón umbilical; **FLU:** Fludarabina; **MF:** Melfalán; **CSA:** Ciclosporina; **MMF:** Micofenolato-mofetil; **MTX:** Metotrexate; **FMO:** Fallo multiorgánico.

5.7.- DETALLE DE LOS CASOS DE INFUSIÓN DE LINFOCITOS T DEL DONANTE

A continuación se detallarán tres pacientes en los que se ha detectado pérdida del implante tras el TPH con régimen de intensidad reducida y han precisado infusión de linfocitos T donante. En dos de ellos este recurso no resultó y han debido someterse a un segundo trasplante con régimen mieloablativo convencional. En el tercero sí se ha conseguido revertir la situación de quimerismo mixto.

El primero de ellos se trata de una paciente afecta de una Metaboloopatía denominada Mucopolisacaridosis tipo VII (Enfermedad de Sly), causada por la deficiencia de la enzima beta-D-glucuronidasa, que cursa con manifestaciones clínicas y esqueléticas propias de las mucopolisacaridosis: hepatoesplenomegalia, cifoescoliosis y otras deformidades esqueléticas, estatura baja y retraso mental.

La pequeña se sometió a los veintinueve meses de vida a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante no emparentado de médula ósea de identidad HLA 10/10 realizado el día 02/06/2010. Se utilizó como acondicionamiento preparativo Fludarabina + Melfalán + Alemtuzumab. El trasplante transcurrió sin complicaciones graves salvo la reactivación del virus Ebstein Barr. Al día +30 post-TPH presentaba quimera total para linfocitos T (100%) y granulocitos (98%) del donante. Alcanzó normalidad de la enzima beta-D-glucuronidasa y que se mantuvo durante 6 meses post-TPH.

La paciente continuó seguimiento en Hospital de día, donde se observó quimerismo mixto con pérdida paulatina del implante (quimerismo en linfocitos T el 9/11/2011 donante 29%, receptor 71%), por lo que se realizan infusiones de linfocitos del donante, con aumento gradual de dosis de linfocitos hasta 1×10^6 /Kg sin presentar signos de EICH ni mejoría de la quimera.

Al mismo tiempo se constató una disminución progresiva de niveles de beta-D-glucuronidasa (alcanzando niveles de enfermedad). Ante la evidencia del fracaso del TPH con intensidad reducida se decide realizar un segundo trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento mieloablativo para asegurar el implante. Se escogen progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical (para disminuir la aloreactividad) de donante no emparentado con identidad HLA 10/10, realizado el día 2/12/2011 (Figura 28).

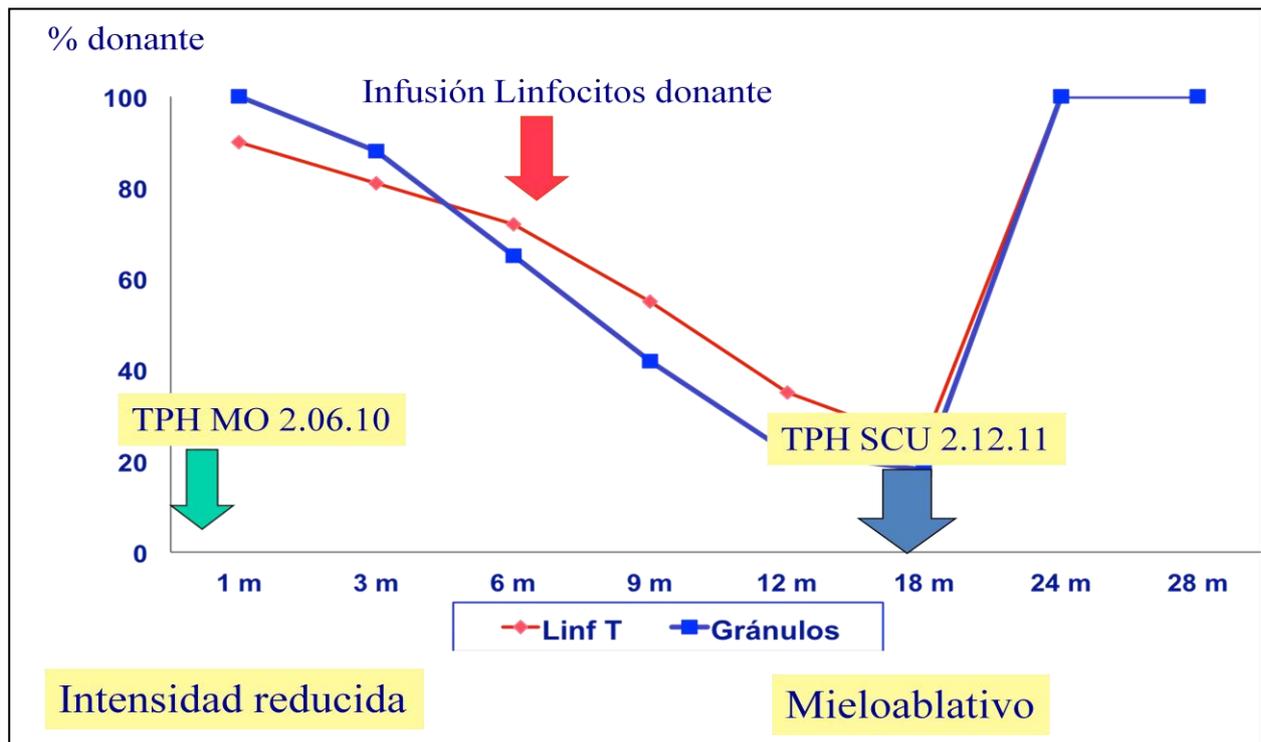


Figura 28: Evolución de la quimera para Linfocitos T y Granulocitos del donante tras el primer TPH de intensidad reducida y el segundo TPH mieloablativo de la paciente con Mucopolisacaridosis tipo VII.

En este segundo trasplante ocurren algunas complicaciones como síndrome de preimplante, distrés respiratorio y EICH aguda grado II. Se demuestra quimera total (100%) en linfocitos T y granulocitos del donante en todos los controles quiméricos posteriores hasta la actualidad. Los niveles de la enzima beta-D-glucuronidasa se mantienen estables y con actividad totalmente normalizada después del segundo TPH y hasta la actualidad (Figura 29).

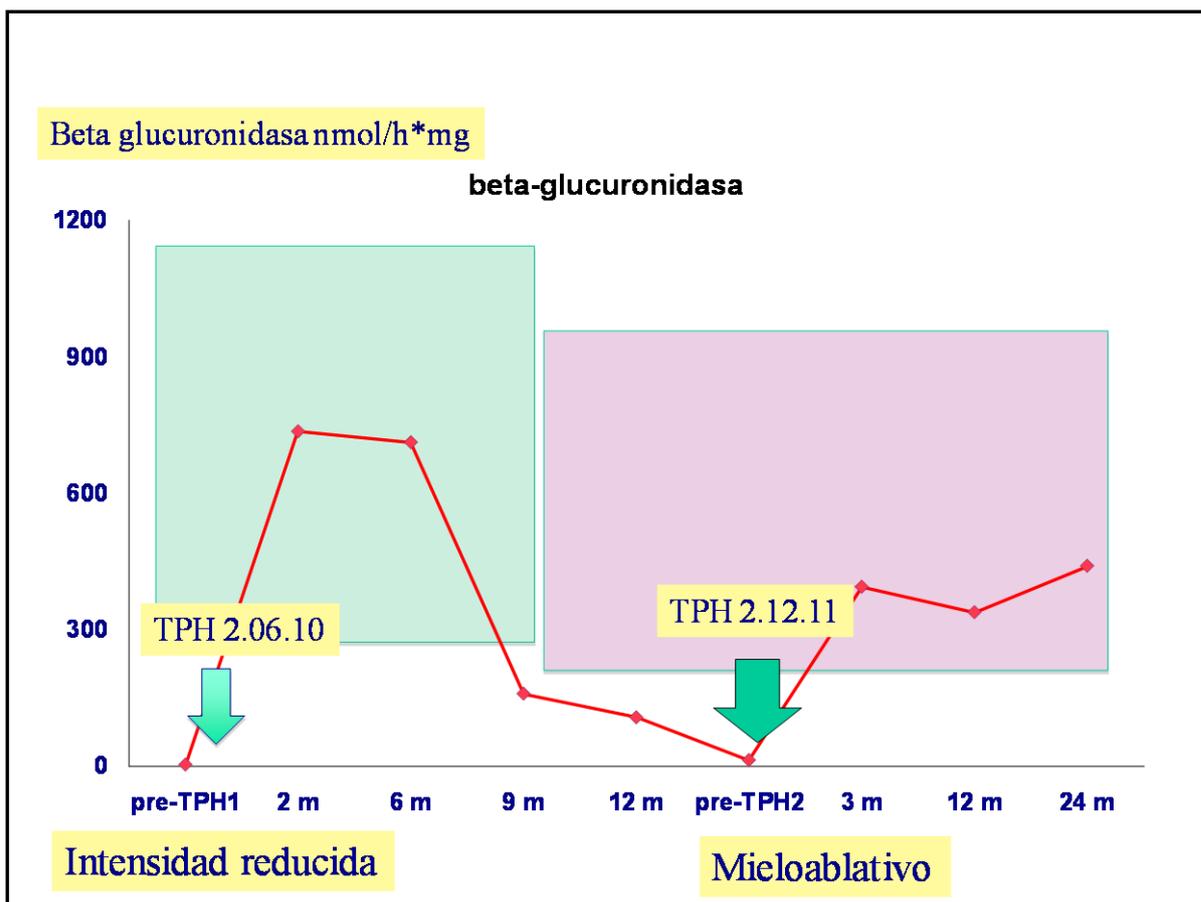


Figura 29: Evolución de la enzima deficitaria beta-D-glucuronidasa tras el primer TPH de intensidad reducida y el segundo TPH mieloablatoivo de la paciente con Mucopolisacaridosis tipo VII.

El segundo caso se trata de un paciente afecto de una Inmunodeficiencia Primaria denominada Síndrome de Wiskott-Aldrich que consiste en una tríada clínica caracterizada por eccema, trombocitopenia microcítica e infecciones de repetición.

El paciente se sometió a los doce meses de vida a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de DnE de médula ósea de identidad HLA 10/10 realizado el día 23/09/2010. Se utilizó como acondicionamiento preparativo Fludarabina + Melfalán + Alemtuzumab. El trasplante cursó sin complicaciones graves, destacando tan sólo EICH aguda cutáneo grado II y bacteriemia por *Staphilococcus coagulasa* negativo con buena respuesta al tratamiento.

En los primeros controles post-TPH se comprobó quimera total (100%) para linfocitos T y granulocitos del donante, pero posteriormente presentó recuperación hematológica autóloga con pérdida progresiva del injerto plaquetar (alcanzando niveles de la enfermedad), quimera mixta y reaparición del eczema. El estudio de quimera en ADN muestra el día 07/09/2012 linfocitos T donante 60% y granulocitos 14%. Se realizan infusiones de linfocitos del donante, con aumento gradual de

dosis, sin presentar signos de EICH, pero sin recuperación plaquetar, ni mejoría de la quimera.

Ante la pérdida del injerto plaquetar se decide realizar un segundo trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento mieloablativo para asegurar el implante. En esta ocasión, se escogen progenitores hematopoyéticos de médula ósea de donante no emparentado con identidad HLA 10/10, realizado el día 19/10/2012 (Figura 30).

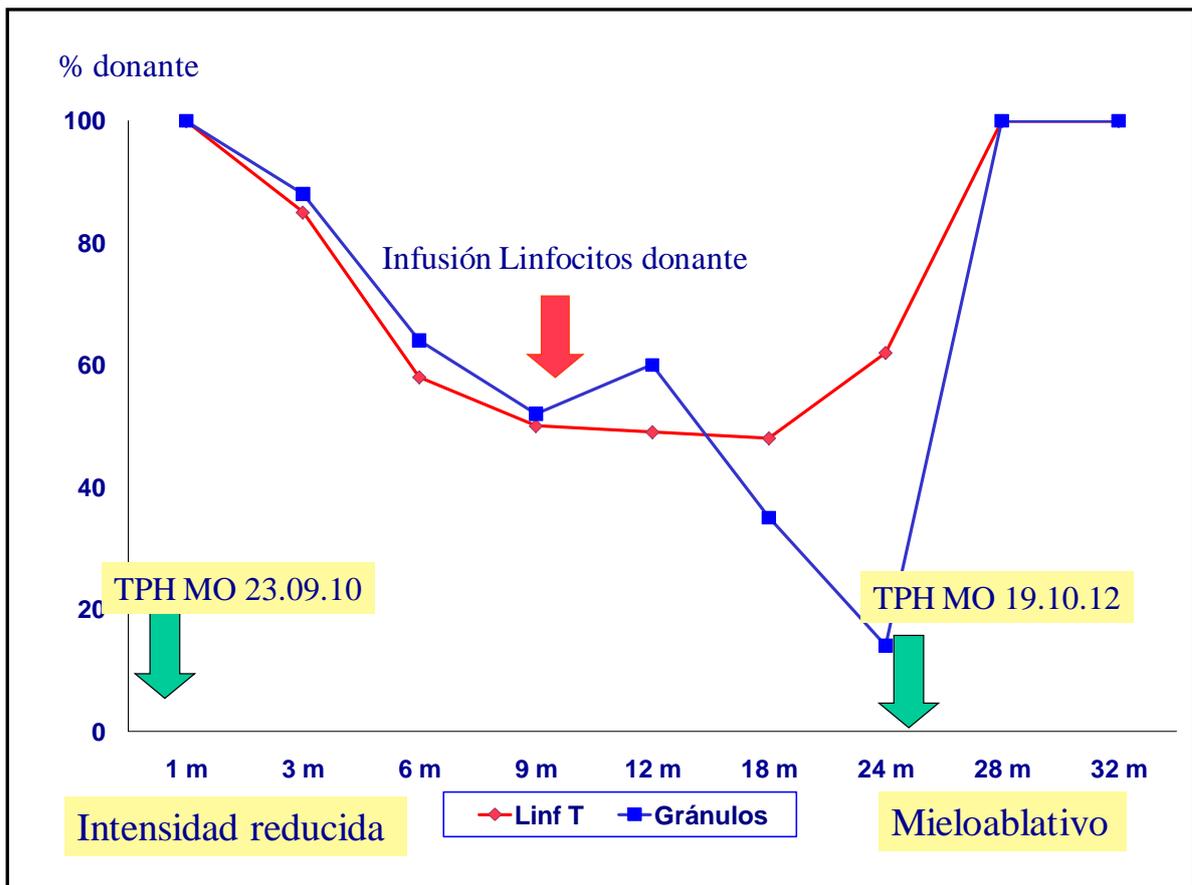


Figura 30: Evolución de la quimera para Linfocitos T y Granulocitos del donante tras el primer TPH de intensidad reducida y el segundo TPH mieloablativo de la paciente con Síndrome de Wiskott-Aldrich.

En este segundo trasplante ocurren algunas complicaciones como EICH aguda grado III y síndrome febril sin detección de germen. Se demuestra quimera total (100%) en linfocitos T y granulocitos del donante en todos los controles quiméricos posteriores hasta la actualidad. Respecto a los niveles de plaquetas, después del primer mes post-TPH, inician un ascenso progresivo hasta alcanzar niveles de $350 \times 10^9/L$ que se mantienen en la actualidad (Figura 31).

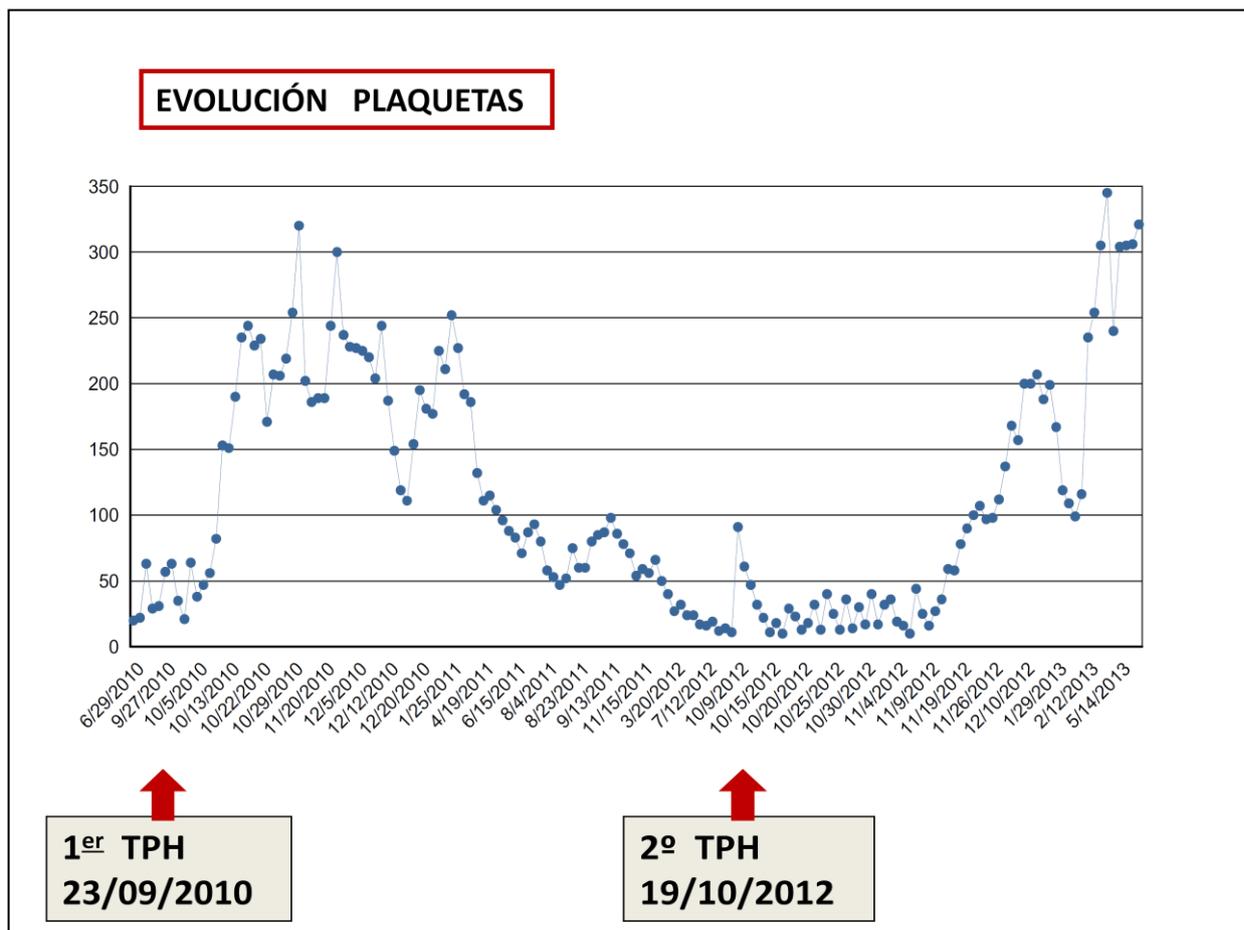


Figura 31: Evolución de cifra de plaquetas en sangre periférica tras el primer TPH de intensidad reducida y el segundo TPH mieloablativo del paciente con WAS.

El tercer caso también se trata de una Inmunodeficiencia Primaria denominada Síndrome de Hiper-IgM ligado al cromosoma X. A nivel inmunológico el paciente presentaba déficit de IgG e IgA con poblaciones linfoides normales y aumento policlonal de IgM. En el estudio de inducción de CD40L en linfocitos T estimulados se observó una respuesta deficitaria, aunque no ausente.

El pequeño se sometió a los quince meses de vida a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante no emparentado de médula ósea de identidad HLA 10/10 realizado el día 24/10/2013. Se utilizó como acondicionamiento preparativo Fludarabina + Busulfán + Alemtuzumab. El trasplante transcurrió sin complicaciones graves salvo la reactivación del CMV, que precisó tratamiento con Ganciclovir y Foscarnet, con buena respuesta; y EICH aguda cutáneo grado II + intestinal grado I, también con buena respuesta al tratamiento con Metilprednisolona. Al día +15 post-TPH presentaba quimera mixta siendo del donante en linfocitos T el 84% y de granulocitos el 94%.

El paciente siguió controles clínicos en Hospital de día, donde se observó quimerismo mixto con disminución progresiva de la celularidad del donante

(quimerismo el 10/02/2014 en linfocitos T 11% y granulocitos 78%), por lo que se realizan en total ocho infusiones de linfocitos del donante, con aumento gradual de dosis hasta 10×10^6 /Kg, sin presentar reactivación de EICH (Figura 30).

Al mismo tiempo se constató un aumento gradual de las poblaciones de linfocitos T y granulocitos del receptor, hasta que tras la última infusión el día 16/09/2014, el paciente presentó unos valores linfocitos T del 86% y granulocitos 100% del receptor. En este caso se ha podido evidenciar el éxito de la infusión de linfocitos del donante para revertir la situación de quimerismo mixto (Figura 32).

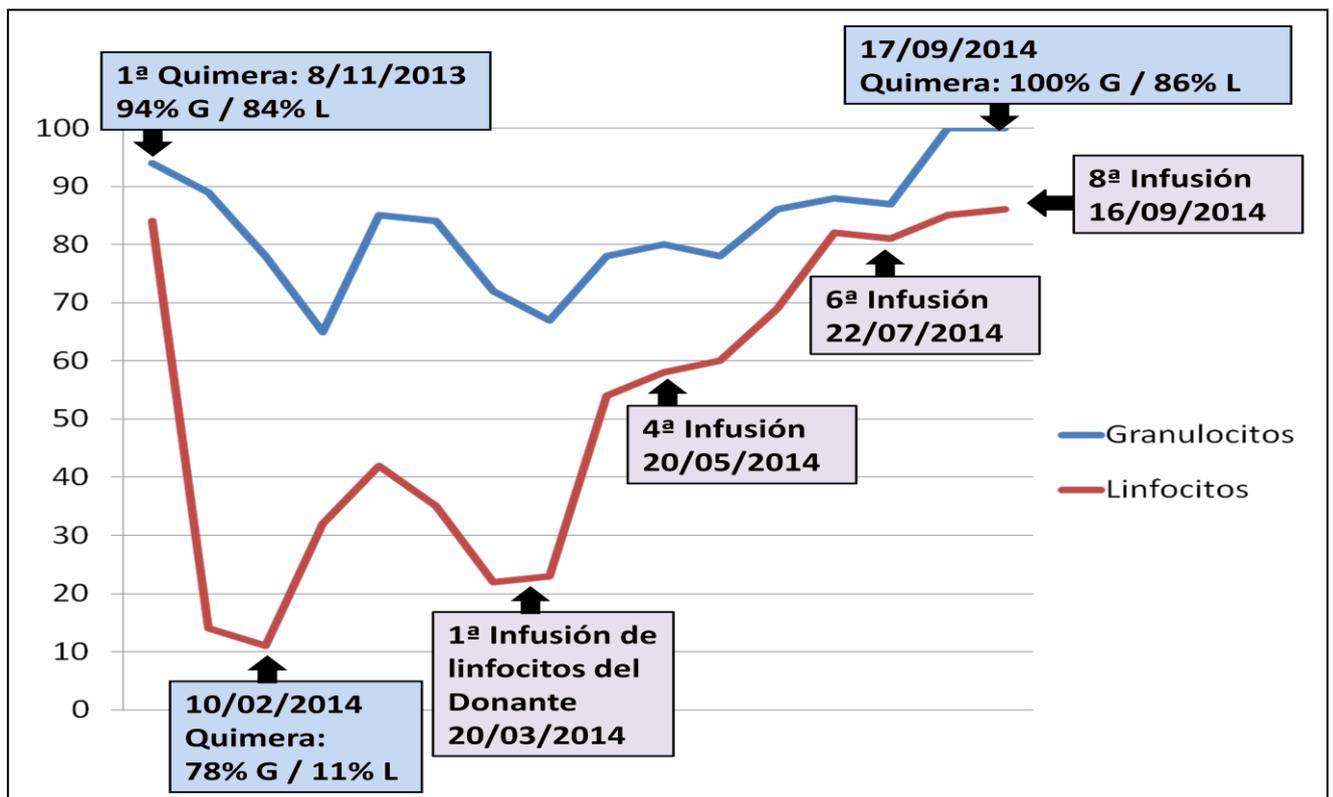


Figura 32: Evolución de la quimera para Linfocitos T y Granulocitos, tras las infusiones de linfocitos del donante.

6. DISCUSIÓN

6.1.- EL TPH CON RIR EN ENFERMEDADES GENÉTICAS

Este estudio recoge los resultados obtenidos en 57 pacientes pediátricos con enfermedades genéticas sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos con régimen de acondicionamiento de intensidad reducida. Se trata de un estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo-prospectivo, descriptivo y analítico. Se ha conseguido reunir un número considerable de pacientes teniendo en cuenta que se estudian enfermedades genéticas con baja prevalencia en la población infantil. Sin embargo existen limitaciones por el número de pacientes para establecer resultados estadísticamente significativos.

Los pacientes con enfermedad genética tienen una mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad de 6,8 meses y una mediana de edad al trasplante de 25 meses. Esto nos indica que las enfermedades genéticas se trasplantan en los primeros años de vida, una vez diagnosticada la enfermedad y tan pronto se encuentra un donante de progenitores hematopoyéticos para intentar su curación.

En los pacientes con Hemopatía predomina el sexo femenino (14 niñas y 7 niños), y en las IDP predomina el sexo masculino (23 niños y 9 niñas), pues muchas de las patologías del sistema inmune van ligadas genéticamente al cromosoma X.

En cuanto a la infusión de los progenitores hematopoyéticos, en los pacientes que recibieron MO la media de células nucleadas infundidas fue de $18,66 \times 10^8/\text{Kg}$ y la de células CD34^+ infundidas fue de $10,47 \times 10^6/\text{Kg}$. En los pacientes que recibieron SP la media de CN fue de $19,26 \times 10^8/\text{Kg}$ y de CD34^+ fue de $14,97 \times 10^6/\text{Kg}$. En los pacientes que recibieron SCU la media de CN infundidas fue de $3,42 \times 10^8/\text{Kg}$ y células CD34^+ $1,2 \times 10^6/\text{Kg}$. Cuatro pacientes recibieron combinación de SCU + MO de hermano HLA idéntico, la media de CN infundidas fue de $12,82 \times 10^8/\text{Kg}$ y de CD34^+ $4,43 \times 10^6/\text{Kg}$ (Tabla 13). Es remarcable la inferioridad de células nucleadas y de CD34^+ infundidas con la SCU, pero cabe destacar que los progenitores hematopoyéticos de la SCU presentan mayor potencial de multiplicación y formación de colonias que los obtenidos con MO o SP, lo cual compensa su menor número en términos absolutos. Cuando el donante de SCU es un hermano HLA idéntico, se puede recoger además médula ósea para conseguir una celularidad total de progenitores más óptima.

El implante de neutrófilos del TPH con el régimen de intensidad reducida ha mostrado buenos resultados, siendo superior al 90% en los tres grupos de pacientes. La media de días en recuperar la cifra de neutrófilos y de plaquetas ha sido muy similar en los tres grupos de pacientes, sin que se hayan observado diferencias estadísticamente significativas (Tabla 20).

En lo que se refiere al estudio de quimera, tanto al mes como a los seis meses del TPH, para linfocitos T y granulocitos destaca que ha resultado ser total del donante con más frecuencia y con resultado estadísticamente significativo en las Hemopatías congénitas (> 81%); situación de alta importancia ya que el problema

principal del acondicionamiento no mieloablativo (especialmente en las Talasemias) es el rechazo del injerto en pacientes multitransfundidos, con su sistema inmunológico hiperestimulado. En las Inmunodeficiencias primarias se han obtenido más casos de quimera mixta y esta se ha mantenido estable en el tiempo permitiendo la estabilización o mejora de la enfermedad del paciente. En los tres pacientes con Metabolopatías que sobreviven a los seis meses del TPH se presenta una situación de quimerismo total, una de quimerismo mixto y un tercer caso con recuperación autóloga de la celularidad del paciente (fallo del implante secundario) (Tabla 20).

Respecto a la EICH aguda se ha presentado de forma similar en los pacientes con Hemopatías e IDP (42,8% y 53,1% respectivamente). Sin embargo no se ha dado ningún caso de EICHa en los cuatro pacientes con Metabolopatía, no existiendo diferencias estadísticas significativas. En cuanto a la EICH crónica, ha habido más casos en las Hemopatías congénitas (30%) que en las IDP (sólo en dos pacientes); y no se ha dado tampoco ningún caso en las Metabolopatías, sin que tampoco existan diferencias estadísticas (Tabla 20).

Entre los pacientes fallecidos la causa ha estado mayoritariamente relacionada con el TPH antes de los 100 días (en trece de los catorce fallecidos), pues un paciente afecto de Síndrome de Omenn falleció a los dos años del trasplante por fallo del implante y recaída de la enfermedad. La mortalidad relacionada con el TPH en los primeros 100 días ha resultado superior en las IDP (25%), que en las Hemopatías (19%). Tan solo ha fallecido uno de los cuatro pacientes con Metabolopatía; no existe significado estadístico. Predomina como causa de muerte en las Hemopatías y en las IDP la enfermedad injerto contra huésped junto con infección y fallo multiorgánico (Tabla 20).

En nuestra serie completa de 57 pacientes afectados de enfermedad genética y sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos con régimen de intensidad reducida la supervivencia global (SG) a siete años es del $0,74 \pm 0,06$; y la supervivencia libre de evento (SLE) es del $0,64 \pm 0,07$ (Figuras 17 y 18).

Los mejores resultados respecto a la supervivencia global por grupo de enfermedad se han obtenido en las Hemopatías congénitas con una SG a siete años en del $0,80 \pm 0,09$. La SG a siete años en los pacientes con Inmunodeficiencia primaria es del $0,70 \pm 0,08$ y la SG a cuatro años en los pacientes con Metabolopatía es del $0,75 \pm 0,22$; sin observarse diferencia estadística significativa entre los grupos de enfermedades (Figura 19).

En relación a la supervivencia libre de evento (SLE) por grupo de enfermedad, los mejores resultados también se han obtenido en las Hemopatías congénitas con una SLE a siete años del $0,73 \pm 0,10$. La SLE a seis años en los pacientes con Inmunodeficiencia primaria es del $0,64 \pm 0,09$ y SLE a dos años en los pacientes con Metabolopatía es del $0,25 \pm 0,22$. Tampoco se observa diferencia significativa (Figura 20).

Revisando la literatura reciente, prácticamente todas las enfermedades genéticas subsidiarias de un TPH han sido trasplantadas con régimen de intensidad reducida. Sin embargo, la experiencia del TPH con RIR en niños y adolescentes es escasa. La mayoría de los estudios publicados hasta el 2007 muestran la experiencia de un único centro con un pequeño grupo heterogéneo de pacientes con regímenes de acondicionamiento variables y poco tiempo de seguimiento.

S. Slavin et al. ^[249] publicó un trabajo con 35 pacientes alotrasplantados en Jerusalén. Los pacientes presentaban enfermedades no malignas y autoinmunes (Enfermedad de Gaucher, β -Talasemia mayor, osteopetrosis, anemia aplásica y anemia de Fanconi). Como acondicionamiento se utilizó en todos ellos Fludarabina + Busulfán + GAT. La SG fue del 95%, pero la SLE fue del 80%, porque algunos pacientes con enfermedad no maligna presentaban una función medular normal o hiperplásica, como es el caso de la β -Talasemia mayor, que pueden mostrar recurrencia de la enfermedad de base si no se consigue un implante duradero.

Jacobson N et al. ^[250] describe una serie de 13 niños con enfermedades no malignas (entre ellas Inmunodeficiencias congénitas, Hemoglobinopatías y Metabolopatías), sometidos a TPH con régimen basado en Fludarabina + Busulfán + GAT, de donantes emparentados y no emparentados HLA idénticos, procedentes de SP o SCU. En sus resultados un 8% de los pacientes presentaron EICH aguda, la supervivencia a un año fue del 84%, pero la mayoría de los pacientes con Hemoglobinopatías rechazaron el implante. La conclusión de su estudio es que en los pacientes afectados de Hemoglobinopatías se requiere más inmunosupresión para asegurar el implante del TPH. En nuestro estudio se discrepa con los resultados de estos dos trabajos anteriores, pues se incluyen siete pacientes con β -Talasemia mayor que en la actualidad seis presentan quimera total del donante y uno quimera mixta. Podemos afirmar que la combinación de Fludarabina + Tiotepa + Treosulfán está mostrando muy buenos resultados. En cuanto a los 12 pacientes con anemia de Fanconi, tan solo uno ha presentado fallo del implante.

S. Shenoy et al. ^[166] presenta una muestra de 16 pacientes pediátricos y adultos, tratados con Fludarabina + Melfalán + Alemtuzumab. Los pacientes estaban diagnosticados de diferentes enfermedades no malignas y autoinmunes (Síndrome de Hurler, LHHF, β -Talasemia mayor, Drepanocitosis, Anemia aplásica severa, Adrenoleucodistrofia ligada al X y otras hemopatías); y recibieron como fuente de progenitores hematopoyéticos MO o SP o SCU, tanto de donantes emparentados como de DnE. En sus resultados, todos los pacientes supervivientes (75%) se encuentran bien con reversión o mejoría de su enfermedad de base. Se implantan 14/16, un 24% presentan EICH aguda entre grados I-II, ninguno de ellos presenta EICH crónica y de los 4 pacientes que fallecieron, en 3 fue por infecciones durante el período de neutropenia. En sus conclusiones afirma que mantener un implante estable y baja incidencia de EICH significativa, independientemente de la edad del paciente o de la fuente de PH, hace este RIR atractivo para el tratamiento de enfermedades no malignas.

Según la fuente de los progenitores hematopoyéticos, los mejores resultados respecto a la supervivencia global se han obtenido con la combinación de SCU + MO de hermano HLA idéntico, con una SG a siete años de 1 (Figura 21). Parikh, et al publicó en 2014 un estudio con 22 pacientes pediátricos diagnosticados de enfermedades genéticas (Metabolopatías (n=8), IDP (n=9), Hemoglobinopatías (n=4), y anemia de Blackfan Diamond (n=1)); trasplantados de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado, siendo además la mayoría de ellos HLA no idéntico. El protocolo de RIR consiste en Fludarabina + Melfalán + Tiotepa y Campath. En sus resultados, la SG a un año es del 77,3% y del 68,2% a los 31 meses de seguimiento ^[251]. En nuestro estudio la SG a seis años en los pacientes trasplantados de SCU de donante no emparentado es del $0,70 \pm 0,1$, presentando mejores resultados que en el estudio de Parikh.

El TPH de sangre de cordón umbilical de DnE se ha establecido como una alternativa muy válida en los pacientes que no disponen de un hermano HLA idéntico. Algunos centros incluso lo prefieren antes que la fuente de médula ósea de DnE, y especialmente para los pacientes pediátricos ^[252].

Respecto a la familiaridad del donante de PH y a la identidad HLA, los mejores resultados se han obtenido, en cuanto a la SG, cuando el DnE y con HLA idéntico (SG a seis años de $0,88 \pm 0,08$). En segundo lugar se encuentran los trasplantes de donante emparentado a partir de hermano con HLA idéntico (SG a ocho años de $0,83 \pm 0,1$). En tercer lugar los pacientes trasplantados de DnE y HLA no idéntico (SG a seis años de $0,70 \pm 0,1$); y en último lugar los seis trasplantes de DE con HLA no idéntico (SG a cinco años de $0,42 \pm 0,22$) de los que cuatro son haploidénticos de madre; sin observarse diferencia significativa. (Figura 23).

La elección de la fuente de progenitores hematopoyéticos para el trasplante alogénico, cuando no se dispone de un hermano HLA idéntico, sigue siendo un proceso complejo y dificultoso. Este suele depender del estado de la enfermedad, de la urgencia con que se requiera el TPH, de la experiencia del centro, de la dosis de células nucleadas recogidas y de las características del donante. Los progenitores de MO o SP de donante no emparentado han presentado un importante progreso en los últimos años. Este avance es debido a la mejoría en la selección del donante utilizando un sofisticado método de tipaje molecular del HLA (de clase I y II) de alta resolución. También ha influido el refinamiento tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la EICH, que ha permitido reducir la mortalidad relacionada con el trasplante ^[253]. Gracias a los últimos avances, cuando se dispone de un donante voluntario que coincide totalmente con los alelos HLA del receptor (principalmente los loci A y DRB1), los resultados conseguidos es este tipo de trasplante pueden compararse con los obtenidos en el trasplante de hermano HLA idéntico ^[254]. Pues en nuestro estudio, los resultados en cuanto a la supervivencia global han sido incluso mejores.

Debido al aumento en el uso del régimen preparativo con RIR en las enfermedades no malignas, los clínicos especialistas en trasplante pediátrico deben de enfrentarse, cada vez con mayor frecuencia, a manejar la situación de quimerismo mixto. Desgraciadamente, existe muy poca literatura al respecto para poder utilizarla como guía. Recientemente, en Enero del 2015, se ha publicado un estudio americano que demuestra la potencial utilidad de la infusión de linfocitos T del donante (DLI) para revertir el quimerismo mixto ^[255]. Se revisan de forma retrospectiva a 27 pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con DLI por quimerismo mixto después de ser sometidos a un régimen preparativo con Fludarabina + Melfalán + Alemtuzumab. Todos estaban diagnosticados de IDP excepto un paciente con MPS tipo I. En sus resultados, 21 pacientes (78%) se encuentran con vida después de 35 meses de seguimiento post-TPH. Siete pacientes (26%) presentan quimerismo total y estable después de recibir DLI; nueve pacientes (33%) continúan con quimerismo mixto (no han presentado respuesta a la infusión de linfocitos del donante) y en cinco casos ha sido preciso un segundo TPH convencional por no presentar tampoco respuesta al DLI. El tipo de donante parece que puede influir en los resultados, pues en los pacientes trasplantados de DnE HLA no idéntico presentaron mejor respuesta al DLI, aunque también se observó mayor incidencia de EICH. Es posible que debido a la disparidad del HLA aumente la aloreactividad de los linfocitos del donante y por ello aumente también su eficacia. No hubo respuesta al DLI en los pacientes que recibieron progenitores de donante hermano HLA idéntico. En nuestro estudio, se ha realizado DLI en tres casos (apartado 5.7) y sólo ha sido efectivo en el paciente afecto de Síndrome de Hiper IgM ligado al X, trasplantado de médula ósea de DnE HLA idéntico y con régimen Fludarabina + Busulfán+ Alemtuzumab. La parte débil de este interesante trabajo es que no puede concluirse qué casos se beneficiarían de la infusión de linfocitos del donante, ni tampoco con cuál porcentaje de quimerismo mixto debería aplicarse.

Un estudio del Children's Hospital de Filadelfia publicado en 2014 ^[256] asocia al régimen de intensidad reducida basado en Alemtuzumab a mayor incidencia de quimerismo mixto con necesidad de DLI e incluso a pérdida del implante. En su estudio recoge a 31 pacientes pediátricos con enfermedades no malignas trasplantados con RIR y como acondicionamiento Alemtuzumab + Fludarabina + Melfalán/ Busulfán. Dieciocho pacientes desarrollaron quimerismo mixto y entre ellos seis precisaron DLI (en 4 casos pudo retenerse el implante y en 2 se perdió). Coincidentemente, nuestros 3 pacientes que han precisado DLI también habían recibido el mismo tipo de acondicionamiento, aunque debido al limitado número de casos no es posible extraer conclusiones significativas al respecto.

6.2.- EL TPH CON RIR EN LAS HEMOPATÍAS CONGÉNITAS

6.2.1-Talasemia Mayor

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es hasta el momento el único tratamiento potencialmente curativo para los pacientes afectados de Talasemia Mayor. Nuestros 7 pacientes afectados de esta enfermedad se encuentran vivos y con quimerismo estable, sin precisar nuevas transfusiones. La supervivencia global a siete años de los 7 pacientes sometidos a TPH con régimen de intensidad reducida es del 100% y la supervivencia libre de evento a siete años es del 75%; con independencia transfusional en todos ellos.

Comparando con nuestros resultados, Bernardo, Locatelli et al. ^[33] han publicado recientemente un interesante estudio en el que presentan a 60 pacientes pediátricos y adultos jóvenes afectados de Talasemia. Como acondicionamiento previo al TPH utilizan un régimen de intensidad reducida que consiste en Treosulfán + Fludarabina + Tiotepa. Veinte pacientes se trasplantan de hermano HLA idéntico y 40 de donante no emparentado. En sus resultados, 8 pacientes desarrollan EICH aguda y tan solo uno EICH crónica. La supervivencia global y libre de enfermedad a cinco años es del 93% y 84%, respectivamente. Ni el grado de riesgo en la clasificación de Pesaro ni el tipo de donante influenciaron en la evolución del trasplante; pues el tipaje de alta resolución y los estrictos criterios de selección del donante no emparentado contribuyeron a los excelentes resultados. Así como en nuestro estudio, siguiendo el protocolo del grupo italiano, la preparación basada en Treosulfán ha demostrado ser segura y efectiva para pacientes con Talasemia que reciben un alo-TPH.

Otros estudios, como el de Lisini, Locatelli, et al. ^[257] o el de Angelucci et al. ^[258] afirman que la situación de quimerismo mixto tras el trasplante de sangre de cordón umbilical es un evento frecuente que no predice el fallo del implante. En nuestro estudio no existe ningún paciente trasplantado únicamente de SCU, pero sí en tres pacientes se utilizó SCU + MO y todos ellos presentan actualmente quimera total.

Cabe destacar que no todos los trabajos publicados que utilizan acondicionamiento de intensidad reducida en pacientes con Talasemia presentan buenos resultados. Choudhary et al. ^[259] analizó en un estudio la seguridad y eficacia del régimen de intensidad reducida basado en Treosulfán + Fludarabina + Tiotepa y lo comparó con los resultados retrospectivos obtenidos en 12 pacientes que recibieron TPH con régimen mieloablativo (Busulfán + Ciclofosfamida + GAT). El RIR se utilizó en 28 pacientes pediátricos afectados de Talasemia Mayor, con una mediana de edad al trasplante de 9,7 años (intervalo: 2-18 años) y una mediana de células CD34+ infundidas de $6,18 \times 10^6/\text{Kg}$. El implante de neutrófilos y plaquetas ocurrió en una mediana de 15 días (intervalo: 12-23 días) y 21 días (intervalo: 14-34 días), respectivamente. Tres pacientes desarrollaron enfermedad venooclusiva hepática, 4 pacientes EICH aguda, y dos EICH crónica. La mortalidad relacionada con el

trasplante (MRT) fue del 21,4%. Comparando sus resultados con los de los 12 pacientes que recibieron un régimen mieloablatoivo, no se encuentran diferencias estadísticas significativas entre los dos grupos de pacientes respecto a la EICH aguda y crónica, ni a la MRT ni al fallo del implante. Sin embargo, afirman que existe una tendencia a presentar una mayor MRT cuando el acondicionamiento empleado es RIR basado en Treosulfán. En nuestro estudio la MRT ha resultado ser de 0 con el régimen basado en Treosulfán.

6.2.2-Drepanocitosis

La Enfermedad Drepanocítica (ED), a pesar de tratamientos como la Hidroxiurea y las medidas profilácticas, es una enfermedad crónica que cursa con un daño orgánico progresivo. El TPH alogénico es aún hoy el único tratamiento curativo.

Las indicaciones para el TPH en la ED son menos claras que en la Talasemia Mayor, debido principalmente a la variabilidad del curso de la enfermedad en cada paciente y a la dificultad en hallar un hermano HLA idéntico. La literatura muestra que hay una amplia experiencia en trasplante en los pacientes talasémicos, mientras que solamente se han realizado unos cuantos cientos de trasplantes para la ED en toda Europa ^[178].

Históricamente, la indicación para el TPH en la Drepanocitosis se basaba principalmente en la morbilidad asociada a la enfermedad: cuánto más complicaciones presentaba el niño, más clara era la indicación. Pero en los últimos años, con la reducción de la MRT y conociendo mejor la severidad de las complicaciones en los pacientes no tratados, las indicaciones de trasplante son menos restrictivas ^[260].

Según el consenso publicado en 2014 por la EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) Paediatric Diseases Working Party, las recomendaciones para el alo-TPH en la Drepanocitosis son las siguientes ^[261]:

- Los pacientes jóvenes con sintomatología que dispongan de un hermano HLA idéntico deben ser trasplantados lo antes posible, preferiblemente en la edad pre-escolar.
- La fuente de progenitores hematopoyéticos recomendada es la MO o SCU de hermano HLA idéntico.
- El TPH de donante no emparentado debería ser solamente considerado si el paciente presenta al menos una de las manifestaciones clínicas severas ^[173].
- Respecto al acondicionamiento, el “gold standard” es el régimen basado en Busulfán + Ciclofosfamida + GAT. Los RIR precisan de mayor investigación. Se han publicado estudios con pequeñas series de pacientes, utilizando principalmente un régimen basado en Fludarabina, que han demostrado

resultados prometedores, con una supervivencia global del 100% y una supervivencia libre de enfermedad del 95% [185], [262], [263]. El empleo de Alemtuzumab o GAT en el contexto del RIR parece ser indispensable para mantener el implante estable [162].

En nuestra serie, tan solo presentamos un caso de Drepanocitosis. Es un paciente varón al que se le diagnosticó la enfermedad a los 4 meses de vida. Se trasplantó de SCU de donante no emparentado con HLA no idéntico a los 13 años de edad. El régimen utilizado fue Fludarabina + Melfalan + ICT 500 cGy + Alemtuzumab. Para la profilaxis de la EICH se administró Ciclosporina y no se realizó depleción de los linfocitos T. El implante de neutrófilos y de plaquetas ocurrió en los días +13 y +97, respectivamente. Presentó EICH aguda grado IV y no presentó EICH crónica. El estudio de quimera al mes y al año post-TPH fue en las dos ocasiones del 100% del donante. Falleció a los 17 meses del trasplante a causa de infecciones repetidas por CMV y fallo multiorgánico. A pesar de nuestro resultado, existen estudios esperanzadores con RIR. Matthes-Martin et al. [264] publicaron en Austria una cohorte de 8 pacientes que se sometieron a un trasplante de hermano HLA-idéntico con un RIR basado en Fludarabina + Melfalan + Tiotepa + GAT o Alemtuzumab. En sus resultados la supervivencia libre de enfermedad es del 100% y el implante se mantiene estable en el tiempo.

6.2.3-Anemia de Fanconi

El TPH es el tratamiento de elección para los pacientes afectados de Anemia de Fanconi con manifestaciones hematológicas severas. Estos pacientes son muy sensibles al acondicionamiento mieloablativo debido a la alta fragilidad cromosómica que presentan, por este motivo el protocolo de acondicionamiento establecido es el régimen de intensidad reducida.

En nuestra serie de 57 pacientes, 12 están diagnosticados de Anemia de Fanconi, 9 son niñas y 3 son niños. Como acondicionamiento de intensidad reducida previamente a la infusión del trasplante se utilizó en 8 casos Ciclofosfamida + Fludarabina y en 4 pacientes Ciclofosfamida + Fludarabina + ICT. En la actualidad, 9 pacientes se encuentran vivos, con quimerismo estable y recuperación hematológica. Los tres pacientes fallecidos han presentado una MRT anterior a 100 días (2 EICH + infección + fallo multiorgánico y uno hemorragia pulmonar masiva). La SG y la SLE a seis años en los 12 pacientes con Anemia de Fanconi sometidos a TPH con intensidad reducida son del 75%.

Un estudio japonés publicado en 2012 presentó a 8 pacientes afectados de AF (7 niñas y un niño) con una mediana de edad al diagnóstico de 4,5 años (intervalo: 2-12 años). Los 8 pacientes se sometieron a un TPH de MO, tanto de donante familiar (4) como de DnE (4) y recibieron un acondicionamiento de intensidad reducida previo al TPH que consistía en Flu + CFM a bajas dosis + GAT ± ICT.

EICH aguda se desarrolló en un paciente y en ningún caso se observó EICH crónica. Todos los pacientes se encuentran vivos y con recuperación hematológica, con una mediana de seguimiento de 72 meses. En su estudio concluyen que el TPH con RIR basado en Flu + CFM a bajas dosis + GAT ± ICT, sin influenciar la familiaridad del donante, es un tratamiento beneficioso para los pacientes con AF [199]. En nuestro estudio, también podemos afirmar que este procedimiento presenta buenos resultados. Se precisa, sin embargo, un mayor tiempo de monitorización en estos pacientes debido a su particular sensibilidad a los agentes tóxicos y al alto riesgo de desarrollar enfermedades malignas a largo plazo [195].

6.2.4-Deficiencia de Piruvato quinasa (PK)

En el momento actual no existe un tratamiento específico para la deficiencia de PK y su manejo se basa en medidas de soporte. En los pacientes con formas más severas se ha utilizado con buenos resultados el trasplante de médula ósea, pero son muy limitados los casos publicados hasta la fecha.

Un estudio tailandés se publicó en el año 2000 el primer trasplante de médula ósea que realizaban con éxito en un niño de 5 años afecto de Déficit de PK. El paciente ya mostró al nacimiento ictericia neonatal y dependencia de transfusiones por anemia hemolítica severa desde los pocos meses de vida. Recibió progenitores de MO de su hermana sana HLA idéntica, tras un acondicionamiento mieloablativo con Busulfán + Ciclofosfamida. No hubo complicaciones destacables durante el período post-TPH, y tras 3 años de seguimiento, el niño presenta unos niveles de hemoglobina y actividad de la enzima PK normales con quimerismo total del donante [211].

La paciente con Déficit de PK de nuestro estudio se trata de una niña esplenectomizada que precisa soporte transfusional crónico. Recibe trasplante de MO de familiar HLA idéntico, a los 7 años de vida. El acondicionamiento RIR consiste en Fludarabina + Treosulfán + Tiotepa + GAT. Se produjo injerto medular y como complicaciones destacaron EICHa grado II y reactivación del CMV. El estudio de quimera al mes mostró quimerismo total del donante, pero a los 6 meses pasa a ser quimerismo mixto, manteniéndose estable tras un año de seguimiento. La paciente presenta actualmente niveles de hemoglobina y actividad de la enzima PK normales.

El régimen de intensidad reducida podría ser una óptima elección en la Deficiencia de PK cuando el paciente precisa TPH por la severidad de la enfermedad. A pesar de que este acondicionamiento podría asociarse a mayor incidencia de quimerismo mixto, no se requiere una actividad de la enzima del 100% para que esta tenga una función normal y el paciente no presente hemólisis. Sería necesario realizar mayor estudio para demostrar la efectividad de esta técnica.

6.3.- EL TPH CON RIR EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Los pacientes con IDP fueron históricamente la primera cohorte de pacientes pediátricos tratados con alo-TPH. En 1968, se realizó en primer TPH con éxito en un paciente afectado de IDP; se trataba de un trasplante de médula ósea de hermano HLA idéntico en un niño afectado de IDCS ^[214].

Great Ormond Street Hospital (GOSH) en Londres, publicó una serie de 113 pacientes con IDP que habían recibido un alo-TPH con RIR entre los años 1998 y 2006. La mayoría de los niños (93 de los 113) recibieron un régimen que consistía en Fludarabina 150 mg/m² + Melfalán 140 mg/m² + Alemtuzumab, mientras que 20 pacientes recibieron un acondicionamiento de mínima intensidad. La fuente de progenitores hematopoyéticos fue principalmente de donante no emparentado (81 de 113). La supervivencia global fue del 82% (93 de 113) con una mediana de seguimiento de 2,9 años. Quimerismo estable del donante se consiguió en 91 pacientes (81%), mientras que 14 niños (12%) precisaron de procedimientos adicionales incluyendo infusión de linfocitos T del donante, un segundo TPH o terapia génica ^[215]. En nuestro estudio, 22 pacientes con IDP han utilizado un RIR preparativo a trasplante con Fludarabina + Melfalán + Alemtuzumab o GAT. La fuente de progenitores hematopoyéticos ha sido principalmente también de donante no emparentado (18 de 22). La supervivencia global, sin embargo, ha mostrado peores resultados, pues continúan con vida 14 de los 22 pacientes (36%) a seis años de seguimiento. Quimerismo total y estable se ha conseguido en 6 pacientes; y quimerismo mixto y estable en 8. Dos pacientes han precisado procedimientos adicionales debido a fallo del implante con recuperación medular autóloga: uno de ellos afecto del Síndrome de Wiskott-Aldrich se infundieron linfocitos T del donante sin éxito y se sometió a TPH con régimen mieloablativo con buen resultado posterior; el segundo paciente estaba afecto del Síndrome IPEX y se realizó un segundo TPH convencional, también con buen resultado posterior.

Los pacientes con IDP, y particularmente los menores de un año de edad, experimentan una toxicidad importante después del TPH cuando el acondicionamiento se ha basado en agentes alquilenates como Busulfán o Melfalán. El uso de Treosulfán causa menos enfermedad venooclusiva que el Busulfán y no requiere monitorización farmacocinética ^[265].

La experiencia del Reino Unido (Slatter, Rao et al. ^[266]) con la utilización del Treosulfán ha demostrado resultados alentadores. En su trabajo presentaron a 70 niños con IDP que recibieron como acondicionamiento preparativo Treosulfán en combinación con Fludarabina (n=40) o Ciclofosfamida (n=30), además de Alemtuzumab en la mayoría de ellos. La mediana de edad al TPH fue de 8,5 meses (intervalo: 1,2-175 meses); 46 (66%) pacientes tenían ≤ 12 meses de vida. Los donantes fueron los siguientes: hermano HLA idéntico 8, donante familiar 13, haplo idéntico 4 y DnE 45. La mediana de seguimiento fue de 19 meses. La supervivencia global fue del 81%, sin que influyera la edad de los pacientes. La

toxicidad cutánea fue una complicación común. Enfermedad venooclusiva ocurrió en dos casos con Ciclofosfamida. Dieciocho pacientes (26%) desarrollaron EICHa, y en solo 7 fue superior a grado II. Dos pacientes rechazaron el trasplante; 24 de los 42 mayores de un año de edad mostraron quimera total 100% del donante después del TPH y el resto quimerismo y estable, pero suficiente para curar la enfermedad. En este estudio, el quimerismo en los linfocitos T resultó significativamente mejor con Treosulfán + Fludarabina. Como conclusión, se precisa mayor tiempo de seguimiento, pero la combinación de Treosulfán + Fludarabina es una buena elección como acondicionamiento para el TPH en los pacientes con Inmunodeficiencias primarias.

Nuestro trabajo cuenta con 6 pacientes afectos de IDP (concretamente de IDCS) que recibieron Treosulfán en combinación con Fludarabina (n=4) o Ciclofosfamida (n=2); en sólo dos se asoció Alemtuzumab. Cuatro de ellos eran menores de un año de edad en el momento del trasplante. Respecto a los donantes de PH: 4 eran de DnE y no idéntico, uno de hermano HLA idéntico y uno haploidéntico familiar con depleción de células T. Todos han presentado toxicidad cutánea, pero ninguno EICHa superior a grado II. No se ha registrado ningún caso de EICH crónica y la toxicidad ha sido generalmente baja, aunque las infecciones bacterianas severas sí han ocurrido con frecuencia. La SG es del 100% con una mediana de seguimiento de cuatro años. Cinco pacientes muestran quimerismo mixto y estable con reconstitución inmunológica (excepto el trasplante haploidéntico que no ha recuperado linfocitos B y precisa administración mensual de inmunoglobulina e.v.) El paciente que recibió PH de hermano HLA idéntico actualmente presenta quimerismo total del donante. Podemos concluir también, a pesar del limitado número de casos, que el régimen basado en Treosulfán con Fludarabina o Ciclofosfamida es una óptima elección como acondicionamiento para el TPH en las IDP y más específicamente en las IDCS.

Respecto a la fuente y donante de progenitores hematopoyéticos, para los pacientes que no disponen de hermano o donante no emparentado HLA idéntico, la sangre de cordón umbilical ofrece una alternativa potencial al trasplante haploidéntico parental. Publicaciones recientes sugieren que la supervivencia global en los pacientes con IDP es similar entre la SCU y el trasplante haploidéntico, pero la utilización de SCU está asociada con mejores resultados en cuanto a la reconstitución de las células progenitoras y de las células B (y con ello menor necesidad de administrar terapia sustitutiva con inmunoglobulinas) ^{[267], [268]}.

Chiesa et al. ^[269] describió una cohorte de 30 pacientes que alcanzaron rápidamente la reconstitución inmune después del TPH de sangre de cordón umbilical de DnE, sin realizar depleción de linfocitos T previo a la infusión del trasplante. De los 10 pacientes con IDP, 9 recibieron régimen de intensidad reducida y uno ningún acondicionamiento. La SG fue del 90% y el artículo concluye que la SCU representa una opción atractiva para los pacientes con IDP sin hermano HLA idéntico.

Morio et al. [270] presentó en un estudio japonés a 88 pacientes afectados de IDP trasplantados con SCU de DnE entre los años 1998 y 2008. La SG a cinco años fue del 69% (71% para las IDCS), siendo la infección la principal causa de muerte antes del día +100. El régimen de intensidad reducida se asoció a una disminución de la mortalidad en comparación con el régimen mieloablativo. En su estudio también concluyen que la SCU debe ser considerada en los pacientes con IDP que no disponen de un donante hermano HLA idéntico. Controlar las infecciones antes del TPH y una adecuada selección del donante-HLA conducirá a obtener mejores resultados.

Nuestra experiencia con la SCU también ha demostrado resultados ventajosos, con una SG a siete años del 80%, siendo superior a la MO (SG del 60% a seis años) y a la SP (SG del 54% a cinco años), aunque sin diferencia estadística significativa (Figura 24). En cuanto al donante de progenitores hematopoyéticos, los mejores resultados se han obtenido con el hermano HLA idéntico (de los dos casos, sobreviven los dos), aunque también se han obtenido buenos resultados con el donante no emparentado HLA idéntico (SG del 86% a seis años) y con el DnE HLA no idéntico (SG del 72% a siete años). Sin embargo, por nuestra experiencia es poco recomendable realizar trasplante de donante emparentado HLA no idéntico (haplo idéntico parental) ya que ha presentado una SG del 27% a cinco años. No existen diferencias estadísticas significativas (Figura 25).

6.3.1- Inmunodeficiencia Combinada Severa (IDCS)

Las IDCS son la forma más grave de las Inmunodeficiencias Primarias con una incidencia de aproximadamente 1:50.000 nacidos vivos. Es un síndrome poco frecuente pero mortal, debido a una ausencia combinada de las funciones de los linfocitos T y B.

En nuestro trabajo se incluyen 15 pacientes diagnosticados de IDCS, entre ellos:

- IDCS común (T-, B+) 9 pacientes: Ligada al cromosoma X (4), alteración del receptor de la IL-2 (2), alteración del receptor CD3δ (2) y un paciente con déficit de Jak3.
- IDCS clásica (T-, B-) 6 pacientes: Cinco pacientes sin diagnóstico molecular pero con fenotipo T-, B-, NK+ y un paciente con defecto de reparación del DNA (Artemis).

En la actualidad, 13 pacientes se encuentran vivos, con quimerismo estable y recuperación hematológica e inmunológica, excepto un paciente con defecto de reparación del DNA (Artemis) que recibió TPH haplo idéntico parental presenta quimerismo mixto y reconstitución inmunológica parcial, pues no ha recuperado

linfocitos B y precisa de infusión de inmunoglobulinas e.v mensuales. Los dos pacientes fallecidos han presentado una MRT (infección + fallo multiorgánico y reactivación del CMV).

La SG a seis años en los 15 pacientes con IDCS sometidos a TPH con intensidad reducida es del 85% y en los 17 pacientes con otras IDP es del 56%, sin presentar diferencia estadística significativa entre los dos grupos (Figura 26). La SLE a seis años en los 15 pacientes con IDCS sometidos a TPH con intensidad reducida es del 85% y en los 17 pacientes con otras IDP es del 44%, presentando diferencia estadística significativa entre los dos grupos (Figura 27).

DiNardo L et al. ^[271] publicó en 2012 una serie de 39 pacientes pediátricos con IDP que se sometieron entre los años 1986 y 2010 a un TPH. Estos pacientes estaban diagnosticados de IDCS (n=25) y el resto presentaban otras IDP (n=14). La mayoría de los pacientes con IDCS recibieron régimen de intensidad reducida o ningún acondicionamiento previo al trasplante. En su estudio, la SG de las IDCS fue del 88% (similar a nuestros resultados) y en las otras IDP fue del 88% (superior a nuestros resultados).

El grupo de trasplante hematopoyético de Australia y Nueva Zelanda ^[272] publicó en 2013 una cohorte de 135 pacientes pediátricos trasplantados entre los años 1992 y 2008. Los pacientes estaban afectos de IDCS (n=65) y otras IDP (n=70). Respecto al acondicionamiento, también la mayoría de las IDCS recibieron RIR o ningún acondicionamiento previo al trasplante. La SG de toda la cohorte a los cinco años fue del 72% (en nuestro estudio la SG de los 32 pacientes con IDP a siete años es del 70%). De los 65 pacientes con IDCS, la mediana de tiempo en recuperar implante de neutrófilos fue de 14 días (en nuestra serie 19 días). La presencia de EICHa fue del 25% para los grados I-II (en nuestra serie fue del 53%) y del 9% para los grados III-IV (en nuestro grupo solo un paciente); un 11% presentaron EICH crónico (en nuestro grupo no se registró ningún caso). La MRT fue de 23% un año después del TPH. La fuente de PH no repercutió en la MRT ni en la SG, obteniéndose resultados similares entre la SCU y MO de DnE. La SG a cinco años fue del 70% (en nuestra serie ha resultado superior, alcanzando el 85%).

A pesar del limitado número de casos, en nuestra experiencia podemos afirmar que en los pacientes con IDCS el TPH con régimen de intensidad reducida basado en Fludarabina es una óptima opción terapéutica, eficaz y segura, demostrando una excelente supervivencia tanto en el trasplante de donante emparentado como con el donante no emparentado, y especialmente con la sangre de cordón umbilical.

6.3.1- IDP no Combinada Severa

Entre las Inmunodeficiencias Combinadas se encuentra el **Síndrome de Omenn**, una enfermedad rara que se caracteriza por eritrodermia, eosinofilia y elevación de los niveles de IgE. Su evolución es fatal a menos que el paciente reciba un TPH alogénico lo antes posible. Las complicaciones relacionadas con el trasplante y el rechazo del implante son los mayores obstáculos para el éxito de este tratamiento.

En nuestra serie se encuentran dos pacientes afectados de Síndrome de Omenn. El primero de ellos es un varón que se trasplantó a los 9 meses de vida con fuente de MO de donante emparentado HLA idéntico. Recibió un régimen basado en Fludarabina + Melfalán + GAT. En su evolución presentó implante de neutrófilos y plaquetas, con quimerismo mixto inicialmente pero presentó pérdida del implante y recaída de la enfermedad a los dos años del TPH, motivo por el que falleció. La segunda paciente es una niña que se trasplantó a los 8 meses de vida con SCU de DnE y HLA no idéntico. Como régimen de acondicionamiento recibió Fludarabina + Ciclofosfamida + Alemtuzumab. En su evolución se implantó de neutrófilos y plaquetas, con quimerismo mixto inicialmente que pasó a ser total del donante a los 6 meses post-TPH. Como complicaciones presentó EICHa grado II y sepsis fúngica. En la actualidad presenta reconstitución inmune completa, con quimerismo total del donante.

Revisando el la literatura, existen muy pocos casos publicados sobre Síndrome de Omenn trasplantados con RIR, a destacar un paciente de que se trasplantó a los 5 meses de vida con una infección grave y prolongada por CMV. Recibió fuente de MO de hermano HLA idéntico y Fludarabina + Melfalán como acondicionamiento. Al mes del trasplante ya presentaba recuperación inmunológica y quimerismo total. Recibió tratamiento del CMV con Ganciclovir y Foscarnet y al día +84 los niveles del virus ya eran indetectables ^[224]. El RIR debe considerarse en estos pacientes cuando presentan infecciones graves o daño orgánico severo que no tolerarían un régimen mieloablativo convencional.

Otra Inmunodeficiencia Combinada también poco frecuente es la **Deficiencia de Antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II (MHC-II)** que se caracteriza por la ausencia de expresión del HLA de clase II y como resultado existe una linfopenia y falta de respuesta específica de los linfocitos T CD4+. Sin el TPH la mayoría de estos pacientes fallecen a causa de infecciones en sus primeros años de vida.

La dificultad del TPH en esta enfermedad consiste en la alta incidencia enfermedad injerto contra huésped, de infecciones víricas que se presentan antes o durante el trasplante y del rechazo del implante (este último caso parece que se da con más frecuencia con el régimen de intensidad reducida) ^[273]. Además, muchos pacientes a pesar de conseguir quimera total del donante continúan presentando cifras de linfocitos T CD4+ inferiores a 400/μl, manteniéndose la susceptibilidad a sufrir infecciones severas. Esto sugiere que pueden existir defectos en la timopoyesis

después del alo-TPH (y más concretamente cuando se realiza depleción de los linfocitos T antes de la infusión del injerto en los donantes HLA no idénticos). La utilización de la sangre de cordón umbilical, que permite una expansión periférica más rápida de las células T CD4+ nativas, parece que puede superar este problema ^{[216], [226]}. En nuestra experiencia solo ha resultado con éxito el paciente trasplantado de SCU de DnE (con identidad HLA 5/6) que actualmente se encuentra con quimera total del donante y recuperación inmunológica. Es evidente que se necesitan más estudios para determinar el régimen de acondicionamiento y la fuente de PH más apropiados para este tipo de enfermedad.

El **Síndrome de Hiper IgM ligado al cromosoma X o Déficit de CD40L** es una IDP Combinada rara y el TPH es el único tratamiento curativo. Nuestros tres pacientes trasplantados de esta enfermedad han presentado resultado dispares con el régimen de intensidad reducida. El primero de ellos recibió infusión de MO de DnE HLA no idéntico y régimen basado en Flu + MF + GAT. Falleció a los dos meses por EICHa grado IV y fallo multiorgánico. El segundo paciente (comentado en el apartado 5.7) se trasplantó con MO de DnE HLA idéntico y con régimen Flu + BU + Alemtuzumab. Presentó en los meses posteriores pérdida progresiva del implante, que se ha recuperado con infusiones de linfocitos T del donante hasta alcanzar quimera total. Y el tercer caso es un paciente trasplantado con MO de DnE HLA idéntico y con régimen Flu + MF + Alemtuzumab que tras dos años de seguimiento se encuentra con quimera mixta pero estable y recuperación normal inmunológica y hematológica.

Esta enfermedad generalmente requiere un acondicionamiento preparativo para prevenir el rechazo del implante mediado por las células T. Sin embargo, la situación de quimerismo parcial, que resulta con mayor frecuencia con el régimen de intensidad reducida, parece que puede restaurar la función inmune con resultados similares como los que se consiguen con quimera total del donante. Teóricamente, la introducción de algunos linfocitos T que expresen con normalidad CD40 ligado puede ser suficiente para revertir la enfermedad. En la literatura existen muy pocos casos publicados, pero hay descritos algunos pacientes que han presentado mejoría de los síntomas de la enfermedad con quimerismo mixto, aunque no se haya realizado un análisis detallado de las células B ^{[221], [274], [275]}.

El **Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)** es una enfermedad que combina un síndrome de inmunodeficiencia con eczema severo, trombocitopenia microcítica y susceptibilidad a infecciones y enfermedades malignas. Antes del 1968, cuando se realizó el primer TPH con éxito de donante hermano HLA idéntico en paciente con WAS ^[276], la terapia de soporte, incluyendo transfusiones y esplenectomía, era la única opción para estos pacientes.

El TPH es, hasta el momento, el único tratamiento curativo aceptado y todos los pacientes afectados de este síndrome deberían ser considerados a trasplante a una edad temprana (al ser posible antes de los 5 años de edad). En cuanto al tipo de

donante, los mejores resultados se han obtenido con donante hermano HLA idéntico alcanzando una supervivencia global superior al 80% [277], [278]. En los últimos años, el DnE HLA idéntico ha demostrado también resultados similares. Sin embargo, la experiencia con el donante haploidéntico asocia una alta incidencia de EICH y rechazo del injerto con una SG que no supera el 50% y por ello no se recomienda. Respecto a la fuente de PH, la médula ósea es la de elección, por su amplia experiencia; aunque estudios recientes también han demostrado resultados excelentes con la sangre de cordón umbilical [277], [278].

Más controvertidas son las recomendaciones del régimen de acondicionamiento. Particularmente en los pacientes con WAS, la situación de quimerismo mixto se ha asociado con complicaciones post-TPH, entre ellas aumento de la incidencia de autoinmunidad, linfopenia y trombocitopenia microcítica. El régimen mieloablativo (principalmente la combinación de Busulfán + Ciclofosfamida) es el tipo de acondicionamiento que ofrece mayor probabilidad de obtener un quimerismo total del donante y estable en el tiempo [230], [279]. El uso del acondicionamiento de intensidad reducida (dosis bajas de Busulfán o regímenes basados en Treosulfán) se recomienda cuando el paciente presenta infecciones graves u otras comorbilidades que le dificultarían tolerar un régimen convencional. Varios grupos han demostrado la posibilidad de alcanzar un quimerismo completo y duradero con el RIR utilizando donante emparentado o no, pero siempre con HLA idéntico y como fuente MO o SCU [280], [266]. Es importante destacar que los casos obtenidos hasta el momento son limitados y con mayor incidencia de quimerismo mixto.

En nuestra experiencia solo disponemos de dos casos: el primero de ellos es un paciente trasplantado a los 11 meses de vida, con MO de hermano HLA idéntico y con régimen BU (dosis total 4 mg/kg) + CFM. Actualmente presenta quimera total del donante con recuperación inmune y hematológica completa. El segundo caso (descrito en el apartado 5.7) es un paciente trasplantado a los 12 meses de vida, con MO de DnE HLA idéntico y con régimen Flu + MF+ Alemtuzumab. Presentó pérdida progresiva del implante, y no respondió al tratamiento con infusión de linfocitos del donante, por lo que se sometió a un segundo TPH mieloablativo y se encuentra con quimerismo total y también con recuperación completa inmunológica y hematológica. En el momento actual, se requieren de más estudios para determinar cuál es el régimen de acondicionamiento más adecuado en los pacientes afectos del Síndrome de Wiskott-Aldrich.

Interesantes son los tratamientos emergentes que se encuentran en desarrollo y perfeccionamiento, como el TPH autólogo gen-modificado, utilizando vectores lentivirales que expresan la proteína WAS. Este tratamiento se ha probado en tres pacientes con buenos resultados, aunque es preciso mayor tiempo de seguimiento para confirmar su seguridad y eficacia [281].

En la **Linfocitosis Hemofagocítica Familiar (LHHF)** el alo-TPH es el único tratamiento curativo reconocido. Al tratarse de una enfermedad con disregulación del sistema inmune, los pacientes presentan con frecuencia infecciones y morbilidades significativas antes del trasplante, por ello la utilización de un régimen de acondicionamiento menos tóxico puede ser suficiente para curar la enfermedad y disminuir la mortalidad relacionada al trasplante ^[234].

Presentamos a 4 pacientes afectados de LHHF, 3 niños y una niña. La mediana de edad al diagnóstico fue de 4,7 meses (intervalo: 12 días-1,4 años). La mediana de edad al trasplante fue de 1,2 años (intervalo: 5 meses-2 años). Dos trasplantes procedían de SCU de DnE con HLA no idéntico y dos de MO de DnE con HLA sí idéntico. Como acondicionamiento se utilizó en 3 casos Fludarabina + Melfalán + Alemtuzumab y en un paciente Fludarabina + Busulfán + GAT. Se produjo implante medular en los cuatro pacientes. La quimera al mes del TPH resultó total del donante en 2 casos y en los otros dos fue mixta, pero a los seis meses del trasplante 3 pacientes presentaban quimerismo mixto y uno fallo del implante secundario con recuperación medular autóloga. Fallecieron dos pacientes (los dos procedentes de SCU con HLA no idéntico con una MRT: el primero fue por EICHa grado IV, infección bacteriana y fallo multiorgánico y el segundo por fallo del implante con reactivación de la enfermedad de base y fallo multiorgánico).

Los estudios publicados sobre esta enfermedad recogen series reducidas de pacientes ya que se trata de una entidad con herencia autosómica recesiva muy poco frecuente. En el 2010, Marsh y colaboradores publicaron los resultados de 26 niños con LHHF que se sometieron a TPH utilizando Fludarabina + Melfalán + Alemtuzumab: los autores notificaron una remarcable superioridad de la supervivencia global a 3 años en los pacientes que recibieron RIR (92%) frente a los pacientes que recibieron un régimen mieloablativo tratados en la misma institución (43%) ^[282]. En el grupo RIR se detectó una alta incidencia de quimerismo mixto (en un 65% de los casos) y varios niños precisaron infusión de linfocitos para estabilizar o aumentar el implante del donante.

En el 2014, un estudio alemán ^[236] analizó los resultados de una serie de 19 pacientes que recibieron como acondicionamiento Fludarabina + Treosulfán + Alemtuzumab. Tanto la SG como la SLE fueron del 100%. Dos pacientes precisaron un segundo TPH mieloablativo. En seis pacientes el quimerismo total inicial pasó a ser mixto y recibieron infusión de linfocitos del donante. Las complicaciones no fueron muy graves: un caso de EVOH, un EICHa grado III y dos casos de infección viral severa (virus de la gripe y VEB). El régimen basado en Fludarabina + Melfalán/Treosulfán en la LHHF es efectivo mostrando una baja toxicidad con buenos resultados en cuanto a la SG y SLE. Sin embargo, la incidencia de quimerismo mixto es frecuente y aunque los pacientes no manifiesten síntomas de la enfermedad de base, este hecho debería ser más estudiado en el futuro.

6.4.- EL TPH CON RIR EN LAS METABOLOPATÍAS

El primer trasplante de progenitores hematopoyéticos en Errores congénitos del metabolismo se realizó en el año 1980. Se trataba de un varón con un año de edad afecto de Mucopolisacaridosis tipo I, en el que después del trasplante desaparecieron la hepatoesplenomegalia y la opacidad corneal. Además, aumentaron las cifras de α -L-irudonidasa hasta niveles normales ^[283].

El objetivo primario del TPH en los pacientes con Metabolopatía es prolongar la supervivencia a largo plazo, optimizar la calidad de vida y mejorar el funcionamiento neurocognitivo. El TPH no es un tratamiento curativo y no se ha demostrado, de momento, que mejore la afectación valvular cardíaca ni las manifestaciones clínicas óseas. No obstante, sí se ha demostrado que evite la progresión de la enfermedad ^[246].

El grupo de expertos en Errores Congénitos del Metabolismo reunido en el Consenso Europeo de 2011, recomendó que la preparación previa al trasplante debe ser suficientemente inmunosupresora y mieloablativa para un injerto óptimo. La depleción de las células T y los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida son los factores de riesgo más significativos para el fallo del implante, mientras que el uso de Busulfán protege contra éste. El protocolo de acondicionamiento que se recomienda, concretamente para la Enfermedad de Hurler, es la asociación de Busulfán + Fludarabina ^{[246], [284]}.

Respecto a la fuente de progenitores hematopoyéticos, la médula ósea es la de elección si se dispone de hermano HLA idéntico. La SCU proporciona una alta tasa de quimerismo total del donante y niveles enzimáticos normales, que parecen asociarse a un mejor pronóstico neurocognitivo, por lo que se propone como fuente preferente en los trasplantes de donante no emparentado.

En la literatura es muy escaso el número de publicaciones que traten de TPH en Metabolopatías con régimen de acondicionamiento de intensidad reducida. Miller et al. ^[285] publicó una cohorte de 60 pacientes pediátricos afectados de Adrenoleucodistrofia cerebral que recibieron TPH durante los años 2000-2009. La supervivencia global a cinco años de toda la serie fue del 76%. La supervivencia global a cinco años en el grupo de pacientes con estado clínico favorable en el momento del trasplante fue del 89%, bajando al 60% en el grupo de pacientes con estado clínico avanzado. La MRT a los 100 días del trasplante fue del 8%. Dieciséis pacientes con estado avanzado recibieron acondicionamiento con régimen de intensidad reducida (Melfalán / ICT 200cGy / Alemtuzumab) y solo seis alcanzaron quimera total del donante. La SG el primer año post-TPH en el grupo RIR fue del 81%. Hansen et al. ^[286] utilizó RIR en siete pacientes con MPS tipo I. El régimen se basó en FLU + MF + Alemtuzumab. Seis pacientes se trasplantaron de DnE y uno de familiar HLA idéntico. Todos los pacientes presentaron inicialmente implante del injerto, pero uno de ellos falló secundariamente con recuperación medular

autóloga. No se registró ningún caso de EICH aguda severa. Seis pacientes sobrevivieron, con una mediana de seguimiento de 1.014 días post-TPH. Como conclusión de su estudio, el régimen preparativo con intensidad reducida tiene el potencial de dar soporte al implante, y mejorar tanto la supervivencia como los resultados en los pacientes con síndrome de Hurler que se someten a TPH alogénico.

En nuestro trabajo hemos recogido a cuatro pacientes: dos Mucopolisacaridosis (un tipo I y un tipo VII), un paciente afecto de Fucosidosis y una Leucodistrofia globoide. Dos eran niños y dos niñas. La mediana de edad al diagnóstico fue de 11,5 meses y la mediana de edad al trasplante fue de 26,9 meses. Respecto al donante y fuente de progenitores hematopoyéticos, 3 trasplantes procedían de MO de DnE (2 con HLA idéntico y uno no idéntico); y uno de SCU de DnE con HLA no idéntico. Como acondicionamiento de intensidad reducida se utilizó en 3 casos Fludarabina + MF + Alemtuzumab y en un paciente Fludarabina + Alemtuzumab.

Respecto a la evolución del TPH, los cuatro pacientes presentaron implante de neutrófilos, y en uno no implantaron las plaquetas. Ningún paciente desarrolló EICH aguda ni crónica. El estudio de quimera ha mostrado quimera total del donante en un paciente y otro paciente presenta actualmente quimerismo mixto escaso (53% linfocitos T y 22% granulocitos del donante). El paciente afecto de Fucosidosis falleció a los dos meses del TPH por fallo del implante primario y shock séptico. La paciente afecta de MPS-VII (descrita en el apartado 5.7) presentó fallo del implante secundario. No respondió al tratamiento con infusión de linfocitos del donante y se sometió a un segundo TPH mieloablativo. Actualmente presenta quimerismo total del donante y niveles de la enzima beta-D-glucuronidasa estables y con actividad totalmente normalizada.

La aplicación del TPH en los pacientes con Errores Congénitos del Metabolismo requiere una consideración individualizada y considerada por un equipo multidisciplinario. Los mejores resultados se obtienen en los niños diagnosticados de la enfermedad a una edad temprana y trasplantados en fases iniciales de la enfermedad, cuando aún no presentan daño neurológico avanzado. Se preveé que en los próximos años mejoren los resultados en el tratamiento de las Metabolopatías, gracias a los avances en el diagnóstico y en las terapias emergentes, que incluyen: combinación de TPH y terapia enzimática sustitutiva, reductores del sustrato y terapia génica. Esta última debe mejorar el sistema de entrega de los enzimas a la células, utilizando técnicas de terapia génicas más seguras ^[246].

El acondicionamiento de intensidad reducida se considera una técnica que precisa de mayor desarrollo debido a su limitada experiencia y dificultad en alcanzar una elevada y estable quimera del donante.

7. CONCLUSIONES

El Trasplante de progenitores hematopoyéticos con régimen de acondicionamiento de intensidad reducida permite aplicar TPH a pacientes con enfermedad genética en los que no es deseable añadir comorbilidad por las altas dosis de quimioterapia que conlleva el régimen mieloablatoivo convencional.

Objetivo general. Estudiar la evolución del TPH con régimen de intensidad reducida en pacientes pediátricos con enfermedades genéticas:

En nuestro trabajo evidenciamos unos buenos resultados en enfermedades genéticas con una supervivencia global del 0,74 y una supervivencia actuarial libre de evento del 0,64; incluso cuando los progenitores hematopoyéticos proceden de donante no emparentado, y sobre todo con la combinación de sangre de cordón umbilical + médula ósea de hermano HLA idéntico.

Objetivos específicos:

1.- Comparar los resultados del TPH con régimen de intensidad reducida entre los tres grupos principales de pacientes: Inmunodeficiencias primarias, Hemopatías congénitas y Errores congénitos del metabolismo:

1. En nuestro trabajo hemos comprobado unos buenos resultados en los tres grupos principales de enfermedades genéticas. Los mejores resultados respecto a la supervivencia global se han obtenido en las Hemopatías congénitas con una SG del 0,80. En las Inmunodeficiencias primarias la SG ha resultado del 0,70 y en las Metabolopatías del 0,75; sin observarse diferencia estadística significativa.
2. En relación a la supervivencia libre de evento, los mejores resultados igualmente se han obtenido en las Hemopatías congénitas con una SLE del 0,73. La SLE en las Inmunodeficiencias primarias ha resultado del 0,64 y del 0,25 en las Metabolopatías. Tampoco se ha observado diferencia significativa.

2.- Detallar los resultados del TPH con régimen de intensidad reducida en los grupos/subgrupos de enfermedades genéticas más representativos, distinguiendo entre los que han presentado resultados favorables:

1. En pacientes afectados de Talasemia Major, el régimen con Treosulfán + Tiotepa + Fludarabina ha demostrado seguridad y eficacia, con una SG de 1 y una SLE del 0,75.
2. En pacientes con Anemia de Fanconi, el régimen basado en Ciclofosfamida + Fludarabina ha demostrado también ser seguro y efectivo, con una SG y SLE del 0,75. Se recomienda el uso de RIR en estos pacientes debido a la particular sensibilidad que presentan a los agentes tóxicos.
3. En pacientes con Inmunodeficiencias primarias el RIR con Fludarabina es una opción terapéutica eficaz y segura, demostrando una SG del 0,70. Destaca el éxito del trasplante cuando se utiliza donante HLA idéntico y especialmente con la fuente de sangre de cordón umbilical. Cabe destacar la excepción en el caso del síndrome de Wiskott-Aldrich, en el que se ha evidenciado fallo secundario del implante con el RIR.
4. En cuanto a las Metabolopatías, se han detectado situaciones de quimerismo mixto y fallo del implante. La aplicación del TPH en los pacientes con Errores Congénitos del Metabolismo requiere una consideración individualizada para sopesar en cada paciente los riesgos y beneficios que comporta el régimen de intensidad reducida.

8. ANEXOS

8.1.- PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS

TPH DE INTENSIDAD REDUCIDA EN ENF. GENÉTICAS
(Enero 2005-Junio 2013)

Centro: Médico Responsable:

Siglas nombre paciente: Sexo: F M

Fecha nacimiento:

Enfermedad genética:

Fecha diagnóstico de la enfermedad:

Fecha TPH:

TPH: alogénico familiar donante no emparentado

Identidad HLA: SCU /6 MO/SP FAM /6 MO/SP DNE: /8 o /10

SEXO DONANTE: F / M

Fuente TPH: MO SP SCU

Infusión (indicar unidades): CN/kg: CD34+/kg:

Acondicionamiento (Fármaco y dosis total/Kg):

GAT SI / NO

CAMPATH SI / NO

DEPLECIÓN LINFOCITOS T: SI / NO

Profilaxis EICH (fármacos):

9. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Goulmy EAJM, LUMC. Minor Histocompatibility antigens: from T cell recognition to peptide identification [Internet]. *Human Immunol.*, 54, 8 - 14, (1997)1997 [citado 2013 feb 26]; Available from: <https://openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/2994>
2. Goulmy E, Schipper R, Pool J, Blokland E, Falkenburg F, Vossen J, et al. Mismatches of Minor Histocompatibility Antigens between HLA-Identical Donors and Recipients and the Development of Graft-Versus-Host Disease after Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine* 1996;334(5):281-5.
3. Den Haan J, Sherman N, Blokland E, Huczko E, Koning F, Drijfhout J, et al. Identification of a graft versus host disease-associated human minor histocompatibility antigen. *Science* 1995;268(5216):1476-80.
4. Clift RA. Cellular support of the marrow transplant recipient. *Prog Clin Biol Res* 1990;337:87-92.
5. Bensinger WI, Weaver CH, Appelbaum FR, Rowley S, Demirer T, Sanders J, et al. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor [see comments]. *Blood* 1995;85(6):1655-8.
6. Schmitz N, Dreger P, Suttorp M, Rohwedder EB, Haferlach T, Loffler H, et al. Primary transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells mobilized by filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) [see comments]. *Blood* 1995;85(6):1666-72.
7. Carreras E. Manual de trasplante hemopoyético. Barcelona: Escofet Zamora S.L.; 2010.
8. Sánchez de Toledo J, Ortega Aramburu J. Manual práctico de Hematología y Oncología Pediátricas. Madrid: Ergon; 2010.
9. Chen Y-B, Spitzer TR. Current status of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation using alternative donors. *Leukemia* 2008;22(1):31-41.
10. Brubaker DB. Immunopathogenic Mechanisms of Posttransfusion Graft-vs-Host Disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993;202(2):122-47.
11. Maury S, Mary J-Y, Rabian C, Schwarzwinger M, Toubert A, Scieux C, et al. Prolonged immune deficiency following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and complications in adult patients. *British Journal of Haematology* 2001;115(3):630-41.
12. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection after Human Marrow Transplantation. *J Infect Dis* 1986;153(3):478-88.
13. Dj W, Es H, Mj M, Ch L, Wg H, Rp G, et al. Molecular epidemiology of cytomegalovirus infections associated with bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1985;102(1):16-20.
14. Ljungman P, Brand R, Einsele H, Frassoni F, Niederwieser D, Cordonnier C. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood* 2003;102(13):4255-60.
15. Goodrich JM, Boeckh M, Bowden R. Strategies for the Prevention of Cytomegalovirus Disease After Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis* 1994;19(2):287-98.

16. Dj W, Wg H, K B, C DM, Df E, Wc B, et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1993;118(3):179-84.
17. Ljungman P, Camara R de la, Milpied N, Volin L, Russell CA, Crisp A, et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002;99(8):3050-6.
18. Boeckh M, Fries B, Garrett Nichols W. Recent advances in the prevention of CMV infection and disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation* 2004;8:19-27.
19. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation Presented in part at the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September 1999 (abstract H144). *Blood* 2002;99(4):1159-64.
20. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers MED, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96(6):2055-61.
21. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in Allogeneic Blood and Marrow Transplant Recipients: Evolution of Risk Factors after the Adoption of Prophylactic Fluconazole. *J Infect Dis* 2000;181(1):309-16.
22. P S, M PP, S KP, R B, H G. Use of liposomal amphotericin B in bone marrow transplant. *Journal of Postgraduate Medicine* 2005;51(5):49.
23. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Appelbaum FR. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 15(3):461-8.
24. Deeg HJ, Seidel K, Sullivan KM. Body weight and outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Med* 1998;104(6):607-8.
25. Fleming DR, Rayens MK, Garrison J. Impact of obesity on allogeneic stem cell transplant patients: A matched case-controlled study. *The American Journal of Medicine* 1997;102(3):265-8.
26. Seguy D, Berthon C, Micol J-B, Darr?? S, Dalle J-H, Neuville S, et al. Enteral Feeding and Early Outcomes of Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation Following Myeloablative Conditioning. *Transplantation* 2006;82(6):835-9.
27. Hwang TL, Chiang CL, Wang PN. Parenteral nutrition support after bone marrow transplantation: comparison of total and partial parenteral nutrition during the early posttransplantation period. *Nutrition* 2001;17(9):773-5.
28. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Fanelli FR. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002;75(2):183-90.
29. Arfons LM, Lazarus HM. Total parenteral nutrition and hematopoietic stem cell transplantation: an expensive placebo? *Bone Marrow Transplant* 2005;36(4):281-8.

30. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(3):367-9.
31. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(12):1628-33.
32. Casper J, Knauf W, Kiefer T, Wolff D, Steiner B, Hammer U, et al. Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;103(2):725-31.
33. Bernardo ME, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, Zecca M, Bertaina A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood* 2012;120(2):473-6.
34. Bartelink IH, van Kesteren C, Boelens JJ, Egberts TCG, Bierings MB, Cuvelier GDE, et al. Predictive Performance of a Busulfan Pharmacokinetic Model in Children and Young Adults: Therapeutic Drug Monitoring 2012;34(5):574-83.
35. Del Toro G, Satwani P, Harrison L, Cheung Y-K, Brigid Bradley M, George D, et al. A pilot study of reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation from unrelated cord blood and matched family donors in children and adolescent recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(6):613-22.
36. Satwani P, Morris E, Bradley MB, Bhatia M, van de Ven C, Cairo MS. Reduced intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with malignant and non-malignant diseases. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(1):1-8.
37. Li CR, Greenberg PD, Gilbert MJ, Goodrich JM, Riddell SR. Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses after allogeneic bone marrow transplant: correlation with CMV disease and effect of ganciclovir prophylaxis. *Blood* 1994;83(7):1971-9.
38. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R, et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2003;101(3):831-6.
39. Small TN, Papadopoulos EB, Boulad F, Black P, Castro-Malaspina H, Childs BH, et al. Comparison of Immune Reconstitution After Unrelated and Related T-Cell–Depleted Bone Marrow Transplantation: Effect of Patient Age and Donor Leukocyte Infusions. *Blood* 1999;93(2):467-80.
40. Douek DC, Vescio RA, Betts MR, Brenchley JM, Hill BJ, Zhang L, et al. Assessment of thymic output in adults after haematopoietic stemcell transplantation and prediction of T-cell reconstitution. *The Lancet* 2000;355(9218):1875-81.
41. Mackall CL, Stein D, Fleisher TA, Brown MR, Hakim FT, Bare CV, et al. Prolonged CD4 depletion after sequential autologous peripheral blood progenitor cell infusions in children and young adults. *Blood* 2000;96(2):754-62.

42. Talmadge JE, Reed E, Ino K, Kessinger A, Kuszynski C, Heimann D, et al. Rapid immunologic reconstitution following transplantation with mobilized peripheral blood stem cells as compared to bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(2):161-72.
43. Moretta A, Maccario R, Fagioli F, Giraldi E, Busca A, Montagna D, et al. Analysis of immune reconstitution in children undergoing cord blood transplantation. *Experimental Hematology* 2001;29(3):371-9.
44. Parkman R, Weinberg KI. Immunological reconstitution following bone marrow transplantation. *Immunological Reviews* 1997;157(1):73-8.
45. Matthes-Martin S, Lion T, Haas OA, Frommlet F, Daxberger H, König M, et al. Lineage-specific chimaerism after stem cell transplantation in children following reduced intensity conditioning: potential predictive value of NK cell chimaerism for late graft rejection. *Leukemia print*;17(10):1934-42.
46. Passweg JR, Tichelli A, Meyer-Monard S, Heim D, Stern M, Kühne T, et al. Purified donor NK-lymphocyte infusion to consolidate engraftment after haploidentical stem cell transplantation. *Leukemia* 2004;18(11):1835-8.
47. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive Disease of the Liver after Bone Marrow Transplantation: Diagnosis, Incidence, and Predisposing Factors. *Hepatology* 1984;4(1):116-22.
48. Shulman HM, Gown AM, Nugent DJ. Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Immunohistochemical identification of the material within occluded central venules. *Am J Pathol* 1987;127(3):549-58.
49. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Veno-occlusive Disease of the Liver and Multiorgan Failure after Bone Marrow Transplantation: A Cohort Study of 355 Patients. *Ann Intern Med* 1993;118(4):255-67.
50. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic Injury to Hepatic Sinusoids: Sinusoidal Obstruction Syndrome (Veno-Occlusive Disease). *Seminars in Liver Disease* 2002;22(1):027-42.
51. Utility of Transvenous Liver Biopsies and Wedged Hepatic Ven... : Transplantation [Internet]. [citado 2013 abr 4];Available from: http://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1995/04150/Utility_of_Transvenous_Liver_Biopsies_and_Wedged.17.aspx
52. Hingorani SR, Guthrie K, Batchelder A, Schoch G, Aboulhosn N, Manchion J, et al. Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: Incidence and risk factors. *Kidney Int* 2005;67(1):272-7.
53. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Venoocclusive disease of the liver after marrow transplantation: Histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 1994;19(5):1171-81.
54. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G, et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2005;90(10):1396-404.

55. Cheuk DKL, Wang P, Lee TL, Chiang AKS, Ha SY, Lau YL, et al. Risk factors and mortality predictors of hepatic veno-occlusive disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(10):935-44.
56. Richardson P, Guinan E. The Pathology, Diagnosis, and Treatment of Hepatic Veno-Occlusive Disease: Current Status and Novel Approaches. *British Journal of Haematology* 1999;107(3):485-93.
57. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic Review of Controlled Clinical Trials on the Use of Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Hepatic Veno-occlusive Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007;13(2):206-17.
58. Giles F, Garcia-Manero G, Cortes J, Thomas D, Kantarjian H, Estey E. Ursodiol does not prevent hepatic venoocclusive disease associated with Mylotarg therapy. *Haematologica* 2002;87(10):1114-6.
59. Batsis I, Yannaki E, Kaloyannidis P, Sakellari I, Smias C, Georgoulis I, et al. Veno-occlusive disease prophylaxis with fresh frozen plasma and heparin in bone marrow transplantation. *Thrombosis Research* 2006;118(5):611-8.
60. Weiss L, Reich S, Zeira M, Or R, Resnick IB, Slavin S, et al. N-acetylcysteine mildly inhibits the graft-vs.-leukemia effect but not the lymphokine activated cells (LAK) activity. *Transplant Immunology* 2007;17(3):198-202.
61. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006;23(1):11-25.
62. Morris JD, Harris RE, Hashmi R, Sambrano JE, Gruppo RA, Becker AT, et al. Antithrombin-III for the treatment of chemotherapy-induced organ dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 20(10):871-8.
63. Leahey AM, Bunin NJ. Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in pediatric bone marrow transplant patients. *Bone marrow transplantation* 17(6):1101-4.
64. Bearman SI, Lee JL, Barón AE, McDonald GB. Treatment of Hepatic Venocclusive Disease With Recombinant Human Tissue Plasminogen Activator and Heparin in 42 Marrow Transplant Patients. *Blood* 1997;89(5):1501-6.
65. Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *British Journal of Haematology* 2000;111(4):1122-9.
66. Corbacioglu S, Kernan N, Lehmann L, Brochstein J, Revta C, Grupp S, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Review of Hematology* 2012;5(3):291-302.
67. Chalandon Y, Roosnek E, Mermillod B, Newton A, Ozsahin H, Wacker P, et al. Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10(5):347-54.

68. Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood* 2002;100(13):4337-43.
69. Sucak GT, Aki ZS, Yağcı M, Yeğin ZA, Ozkurt ZN, Haznedar R. Treatment of Sinusoidal Obstruction Syndrome With Defibrotide: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings* 2007;39(5):1558-63.
70. Hj S, Hj T, B R, G R, H M, H D, et al. Allogeneic liver transplantation for hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation--clinical and immunological considerations. *Bone Marrow Transplant* 1995;16(3):473-8.
71. Azoulay D, Castaing D, Lemoine A, Hargreaves GM, Bismuth H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for severe veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2000;25(9):987-92.
72. Rubia J de la, Carral A, Montes H, Urquijo JJ, Sanz GF, Sanz MA. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease in a peripheral blood progenitor cell transplant patient with a transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS). *Haematologica* 1996;81(6):536-9.
73. Davies SM, Kollman C, Anasetti C, Antin JH, Gajewski J, Casper JT, et al. Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: a report from the National Marrow Donor Program. *Blood* 2000;96(13):4096-102.
74. Hamby K, Trexler A, Pearson TC, Larsen CP, Rigby MR, Kean LS. NK Cells Rapidly Reject Allogeneic Bone Marrow in the Spleen Through a Perforin- and Ly49D-Dependent, but NKG2D-Independent Mechanism. *American Journal of Transplantation* 2007;7(8):1884-96.
75. Taylor MA, Ward B, Schatzle JD, Bennett M. Perforin- and Fas-dependent mechanisms of natural killer cell-mediated rejection of incompatible bone marrow cell grafts. *European Journal of Immunology* 2002;32(3):793-9.
76. Jakubowski AA, Small TN, Young JW, Kernan NA, Castro-Malaspina H, Hsu KC, et al. T cell-depleted stem-cell transplantation for adults with hematologic malignancies: sustained engraftment of HLA-matched related donor grafts without the use of antithymocyte globulin. *Blood* 2007;110(13):4552-9.
77. Simpson D. T-cell depleting antibodies: new hope for induction of allograft tolerance in bone marrow transplantation? *BioDrugs* 2003;17(3):147-54.
78. Guardiola P, Kuentz M, Garban F, Blaise D, Reiffers J, Attal M, et al. Second early allogeneic stem cell transplantations for graft failure in acute leukaemia, chronic myeloid leukaemia and aplastic anaemia. *British Journal of Haematology* 2000;111(1):292-302.
79. Sm D, Dj W, Rj H, Jh K, Pb M, Nk R, et al. Second infusion of bone marrow for treatment of graft failure after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;14(1):73-7.
80. Ferrara JLM, Reddy P. Pathophysiology of Graft-Versus-Host Disease. *Seminars in Hematology* 2006;43(1):3-10.

81. Reddy P, Ferrara JL. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. *Blood Reviews* 2003;17(4):187-94.
82. Ferrara J, Cooke K, Deeg HJ. *Graft-vs.-Host Disease, Second Edition*,. CRC Press; 1996.
83. Ferrara JLM, Antin JH. The Pathophysiology of Graft-Versus-Host Disease [Internet]. En: Head FRAMMD, Physician SJFMDs, Chief RSNMd of M, Medicine KGBM, FACP Emeritusessor of, editores. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Wiley-Blackwell; 2009 [citado 2013 abr 18]. página 208-21. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444303537.ch16/summary>
84. Billingham R. The biology of graft-versus-host reactions. *Subject Strain Bibliography* 1966 1966;21-78.
85. Sale GE, Lerner KG, Barker EA, Shulman HM, Thomas ED. The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man. *Am J Pathol* 1977;89(3):621-35.
86. Kohler S, Hendrickson MR, Chao NJ, Smoller BR. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. *Am J Surg Pathol* 1997;21(9):988-96.
87. Peck GL, Elias PM, Graw RG Jr. Graft-versus-host reaction and toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1972;2(7787):1151-3.
88. Snover DC, Weisdorf SA, Ramsay NK, Mcglave P, Kersey JH. Hepatic Graft Versus Host Disease: A Study of the Predictive Value of Liver Biopsy in Diagnosis. *Hepatology* 1984;4(1):123-30.
89. Mcdonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. I. *Gastroenterology* 90(2):460-77.
90. Beatty PG, Hansen JA, Longton GM, Thomas ED, Sanders JE, Martin PJ, et al. Marrow transplantation from HLA-matched unrelated donors for treatment of hematologic malignancies. *Transplantation* 1991;51(2):443-7.
91. Lin M-T, Storer B, Martin PJ, Tseng L-H, Gooley T, Chen P-J, et al. Relation of an Interleukin-10 Promoter Polymorphism to Graft-versus-Host Disease and Survival after Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine* 2003;349(23):2201-10.
92. Tseng L-H, Storer B, Petersdorf E, Lin M-T, Chien JW, Grogan BM, et al. IL10 and IL10 receptor gene variation and outcomes after unrelated and related hematopoietic cell transplantation. *Transplantation* 2009;87(5):704-10.
93. Gale RP, Bortin MM, van Bekkum DW, Biggs JC, Dicke KA, Gluckman E, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology* 1987;67(4):397-406.
94. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119(1):296-307.
95. Petersdorf EW, Longton GM, Anasetti C, Martin PJ, Mickelson EM, Smith AG, et al. The significance of HLA-DRB1 matching on clinical outcome after HLA-A, B, DR identical unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 1995;86(4):1606-13.

96. Powell JD, Zheng Y. Dissecting the mechanism of T-cell anergy with immunophilin ligands. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7(11):1002-7.
97. Jolivet J, Cowan KH, Curt GA, Clendeninn NJ, Chabner BA. The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N Engl J Med* 1983;309(18):1094-104.
98. Peters C, Minkov M, Gadner H, Klingebiel T, Vossen J, Locatelli F, et al. Statement of current majority practices in graft-versus-host disease prophylaxis and treatment in children. *Bone Marrow Transplantation* 2000;26(4):405-11.
99. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, Appelbaum F, Anasetti C, Beatty P, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989;73(6):1729-34.
100. Cutler C, Antin JH. Sirolimus for GVHD prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(6):471-6.
101. García-Cadenas I, Valcárcel D, Martino R, Piñana JL, Novelli S, Esquirol A, et al. Updated experience with inolimomab as treatment for corticosteroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(3):435-9.
102. Girerd S, Renaud M, Guilhot J, Giraud C, Larchee R, Jollet I, et al. Long-term follow-up of corticosteroid refractory acute GVHD treated with an Inolimomab-based algorithm: a single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(9):1243-8.
103. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75(3):555-62.
104. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, Bekkum D van, et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 1991;78(8):2120-30.
105. Basara N, Blau WI, Kiehl MG, Römer E, Rudolphi M, Bischoff M, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant recipient. *Transplant Proc* 1998;30(8):4087-9.
106. Basara N, Kiehl MG, Blau W, Römer E, Bischoff M, Schmetzer B, et al. Mycophenolate Mofetil in the treatment of acute and chronic GVHD in hematopoietic stem cell transplant patients: four years of experience. *Transplant Proc* 2001;33(3):2121-3.
107. Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, Fischer G, Rosenmayr A, Keil F, et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood* 2000;96(7):2426-31.
108. Flowers MED, Apperley JF, Besien K van, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008;112(7):2667-74.
109. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, Weiden PL, Witherspoon RP, McDonald GB, et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* 1981;57(2):267-76.

110. Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood* 2002;100(4):1192-200.
111. Miklos DB, Kim HT, Miller KH, Guo L, Zorn E, Lee SJ, et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood* 2005;105(7):2973-8.
112. Eikenberry M, Bartakova H, Defor T, Haddad IY, Ramsay NKC, Blazar BR, et al. Natural history of pulmonary complications in children after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(1):56-64.
113. Duncan CN, Buonanno MR, Barry EV, Myers K, Peritz D, Lehmann L. Bronchiolitis obliterans following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(11):971-5.
114. Chien JW, Duncan S, Williams KM, Pavletic SZ. Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation - An Increasingly Recognized Manifestation of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1 Suppl):S106-14.
115. Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM. Obstructive Lung Disease after Allogeneic Marrow Transplantation Clinical Presentation and Course. *Ann Intern Med* 1989;111(5):368-76.
116. Reznik SI, Jaramillo A, Zhang L, Patterson GA, Cooper JD, Mohanakumar T. Anti-HLA antibody binding to HLA class I molecules induces proliferation of airway epithelial cells: A potential mechanism for bronchiolitis obliterans syndrome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000;119(1):39-45.
117. Alonso Riofrío R, Villa Asensi JR, Sequeiros González A, Díaz Pérez MA, González Vicent M, Madero López L. [Obstructive lung disease after allogeneic stem cell transplantation in children]. *An Pediatr (Barc)* 2004;61(2):124-30.
118. Lee ES, Gotway MB, Reddy GP, Golden JA, Keith FM, Webb WR. Early bronchiolitis obliterans following lung transplantation: accuracy of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology* 2000;216(2):472-7.
119. Khalid M, Saghir AA, Saleemi S, Dammas SA, Zeitouni M, Mobeireek AA, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J* 2005;25(3):490-3.
120. Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatric Pulmonology* 2005;39(3):193-208.
121. Wieringa J, van Kralingen K w., Sont J k., Bresters D. Pulmonary function impairment in children following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Blood & Cancer* 2005;45(3):318-23.
122. Raj K, Narayanan S, Augustson B, Ho A, Mehta P, Duncan N, et al. Rituximab is effective in the management of refractory autoimmune cytopenias occurring after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;35(3):299-301.

123. Bergstein J, Andreoli SP, Provisor AJ, Yum M. Radiation nephritis following total-body irradiation and cyclophosphamide in preparation for bone marrow transplantation. *Transplantation* 1986;41(1):63-6.
124. Holler E, Kolb HJ, Hiller E, Mraz W, Lehmacher W, Gleixner B, et al. Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation. *Blood* 1989;73(7):2018-24.
125. Oran B, Donato M, Aleman A, Hosing C, Korbling M, Detry MA, et al. Transplant-associated microangiopathy in patients receiving tacrolimus following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and response to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(4):469-77.
126. Kersting S, Hené RJ, Koomans HA, Verdonck LF. Chronic kidney disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(10):1169-75.
127. Grönroos MH, Bolme P, Winiarski J, Berg UB. Long-term renal function following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(11):717-23.
128. Patzer L, Kentouche K, Ringelmann F, Misselwitz J. Renal function following hematological stem cell transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol* 2003;18(7):623-35.
129. Wade JC, Meyers JD. Neurologic symptoms associated with parenteral acyclovir treatment after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1983;98(6):921-5.
130. Chrisp P, Clissold SP. Foscarnet. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with cytomegalovirus retinitis. *Drugs* 1991;41(1):104-29.
131. Hall RC, Popkin MK, Stickney SK, Gardner ER. Presentation of the steroid psychoses. *J Nerv Ment Dis* 1979;167(4):229-36.
132. Reece DE, Frei-Lahr DA, Shepherd JD, Dorovini-Zis K, Gascoyne RD, Graeb DA, et al. Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. *Bone Marrow Transplant* 1991;8(5):393-401.
133. Bleggi-Torres LF, Werner B, Gasparetto EL, de Medeiros BC, Pasquini R, de Medeiros CR. Intracranial hemorrhage following bone marrow transplantation: an autopsy study of 58 patients. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(1):29-32.
134. Minn AY, Fisher PG, Barnes PD, Dahl GV. A syndrome of irreversible leukoencephalopathy following pediatric allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):213-7.
135. Maschke M, Dietrich U, Prumbaum M, Kastrup O, Turowski B, Schaefer UW, et al. Opportunistic CNS infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(11):1167-76.
136. De Medeiros BC, de Medeiros CR, Werner B, Neto JZ, Loddo G, Pasquini R, et al. Central nervous system infections following bone marrow transplantation: an autopsy report of 27 cases. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9(4):535-40.

137. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, et al. NCI, NHLBI/PBMTTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges--thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(12):1725-38.
138. Bhatia S, Davies SM, Scott Baker K, Pulsipher MA, Hansen JA. NCI, NHLBI first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: etiology and pathogenesis of late effects after HCT performed in childhood--methodologic challenges. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(10):1428-35.
139. Katsanis E, Shapiro RS, Robison LL, Haake RJ, Kim T, Pescovitz OH, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation: long-term follow-up of 80 pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 1990;5(5):335-40.
140. Bailey HK, Kappy MS, Giller RH, Gralla J. Time-course and risk factors of hypothyroidism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children conditioned with fractionated total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(3):405-9.
141. Brachet C, Heinrichs C, Tenoutasse S, Devalck C, Azzi N, Ferster A. Children with sickle cell disease: growth and gonadal function after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(7):445-50.
142. Eggleston B, Patience M, Edwards S, Adamkiewicz T, Buchanan GR, Davies SC, et al. Effect of myeloablative bone marrow transplantation on growth in children with sickle cell anaemia: results of the multicenter study of haematopoietic cell transplantation for sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2007;136(4):673-6.
143. Bakker B, Oostdijk W, Geskus RB, Stokvis-Brantsma WH, Vossen JM, Wit JM. Growth hormone (GH) secretion and response to GH therapy after total body irradiation and haematopoietic stem cell transplantation during childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(4):589-97.
144. Schubert MA, Sullivan KM, Schubert MM, Nims J, Hansen M, Sanders JE, et al. Gynecological abnormalities following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990;5(6):425-30.
145. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(7):447-51.
146. Gulati SC, Van Poznak C. Pregnancy after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1978-85.
147. Hammond C, Abrams JR, Syrjala KL. Fertility and risk factors for elevated infertility concern in 10-year hematopoietic cell transplant survivors and case-matched controls. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3511-7.
148. Sanders JE. Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(2):223-7.
149. Carpenter PA, Hoffmeister P, Chesnut CH 3rd, Storer B, Charuhas PM, Woolfrey AE, et al. Bisphosphonate therapy for reduced bone mineral density in children with chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(6):683-90.

150. Kananen K, Volin L, Laitinen K, Alfthan H, Ruutu T, Välimäki MJ. Prevention of bone loss after allogeneic stem cell transplantation by calcium, vitamin D, and sex hormone replacement with or without pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):3877-85.
151. Dahllöf G, Forsberg CM, Ringdén O, Bolme P, Borgström B, Näsman M, et al. Facial growth and morphology in long-term survivors after bone marrow transplantation. *Eur J Orthod* 1989;11(4):332-40.
152. Hölttä P, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Alaluusua S. Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation. Dental root development after SCT. *Cancer* 2005;103(7):1484-93.
153. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood* 2004;104(1):34-9.
154. Lawson SE, Roberts IAG, Amrolia P, Dokal I, Szydlo R, Darbyshire PJ. Bone marrow transplantation for beta-thalassaemia major: the UK experience in two paediatric centres. *Br J Haematol* 2003;120(2):289-95.
155. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, De Stefano P, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet* 1982;2(8292):227-9.
156. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassaemia. *N Engl J Med* 1990;322(7):417-21.
157. Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation for thalassaemia. *Reprod Biomed Online* 2005;10(1):111-5.
158. Roberts I. Current status of allogeneic transplantation for haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 1997;98(1):1-7.
159. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E, et al. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassaemia aged younger than 17 years. *Blood* 2004;104(4):1201-3.
160. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, Wang G, Hehir K, Fusil F, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassaemia. *Nature* 2010;467(7313):318-22.
161. Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, Baronciani D, Erer B, Gaziev J, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassaemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100(1):17-21.
162. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, Chen AR, Jones RJ, Woolfrey A, et al. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and beta-thalassaemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(8):519-28.
163. Locatelli F. Reduced-intensity regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;398-401.
164. Horan JT, Liesveld JL, Fenton P, Blumberg N, Walters MC. Hematopoietic stem cell transplantation for multiply transfused patients with sickle cell disease and thalassaemia after

- low-dose total body irradiation, fludarabine, and rabbit anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(2):171-7.
165. Smiers FJ, Krishnamurti L, Lucarelli G. Hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies: current practice and emerging trends. *Pediatr Clin North Am* 2010;57(1):181-205.
 166. Shenoy S, Grossman WJ, DiPersio J, Yu LC, Wilson D, Barnes YJ, et al. A novel reduced-intensity stem cell transplant regimen for nonmalignant disorders. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(4):345-52.
 167. Mathews V, George B, Viswabandya A, Abraham A, Ahmed R, Ganapule A, et al. Improved clinical outcomes of high risk β thalassemia major patients undergoing a HLA matched related allogeneic stem cell transplant with a treosulfan based conditioning regimen and peripheral blood stem cell grafts. *PLoS ONE* 2013;8(4):e61637.
 168. Pinto FO, Roberts I. Cord blood stem cell transplantation for haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 2008;141(3):309-24.
 169. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101(6):2137-43.
 170. Ballas SK. Sickle cell anaemia: progress in pathogenesis and treatment. *Drugs* 2002;62(8):1143-72.
 171. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103(11):4023-7.
 172. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008;358(13):1362-9.
 173. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood* 2011;118(5):1197-207.
 174. Krishnamurti L, Abel S, Maiers M, Flesch S. Availability of unrelated donors for hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(7):547-50.
 175. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996;335(6):369-76.
 176. Walters MC, Storb R, Patience M, Leisenring W, Taylor T, Sanders JE, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Blood* 2000;95(6):1918-24.
 177. Vermynen C, Cornu G, Ferster A, Brichard B, Ninane J, Ferrant A, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(1):1-6.

178. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007;110(7):2749-56.
179. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, Marsh J, Bredeson CN, Gale RP, et al. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol* 2007;137(5):479-85.
180. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Rogers ZR, Aquino VM, Buchanan GR, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7(12):665-73.
181. Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A, Cairo MS, Bhatia M, Kurtzberg J, et al. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(9):1375-82.
182. Adamkiewicz TV, Mehta PS, Boyer MW, Kedar A, Olson TA, Olson E, et al. Transplantation of unrelated placental blood cells in children with high-risk sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(5):405-11.
183. Bhatia M, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. *Bone Marrow Transplant* 2007;41(2):109-17.
184. Mc W, M P, W L, Jr E, Gr B, Zr R, et al. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996;2(2):100-4.
185. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009;361(24):2309-17.
186. Sagaseta de Ilurdoz M, Molina J, Lezáun I, Valiente A, Durán G. Anemia de Fanconi: Consideraciones actuales. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2003;26(1):63-78.
187. Auerbach AD. FANCONI ANEMIA DIAGNOSIS AND THE DIEPOXYBUTANE (DEB) TEST. *Experimental hematology* 21(6):731-3.
188. Cervenka J, Arthur D, Yasis C. Mitomycin C Test for Diagnostic Differentiation of Idiopathic Aplastic Anemia and Fanconi Anemia. *Pediatrics* 1981;67(1):119-27.
189. Rosenberg PS, Socié G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005;105(1):67-73.
190. Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, Leblanc T, Rigolet A, Pascal F, et al. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2008;113(12):3315-22.
191. Gluckman E, Berger R, Dutreix J. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Semin Hematol* 1984;21(1):20-6.
192. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995;86(7):2856-62.

193. MacMillan ML, Wagner JE. Haematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia - when and how? *Br J Haematol* 2010;149(1):14-21.
194. Kapelushnik J, Or R, Slavin S, Nagler A. A fludarabine-based protocol for bone marrow transplantation in Fanconi's anemia. *Bone Marrow Transplant* 1997;20(12):1109-10.
195. Dalle J-H. HSCT for Fanconi anemia in children: factors that influence early and late results. *Bone Marrow Transplant* 2008;42 Suppl 2:S51-3.
196. Bonfim CM, de Medeiros CR, Bitencourt MA, Zanis-Neto J, Funke VAM, Setubal DC, et al. HLA-matched related donor hematopoietic cell transplantation in 43 patients with Fanconi anemia conditioned with 60 mg/kg of cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(12):1455-60.
197. Yabe M, Yabe H, Hamanoue S, Inoue H, Matsumoto M, Koike T, et al. In vitro effect of fludarabine, cyclophosphamide, and cytosine arabinoside on chromosome breakage in Fanconi anemia patients: relevance to stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2007;85(4):354-61.
198. Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Koike T, Ishiguro H, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low-dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 2006;134(2):208-12.
199. Shimada A, Takahashi Y, Muramatsu H, Hama A, Ismael O, Narita A, et al. Excellent outcome of allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen. *Int J Hematol* 2012;95(6):675-9.
200. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, Harris RE, Pasquini R, Boulad F, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* 2007;109(5):2256-62.
201. Farzin A, Davies SM, Smith FO, Filipovich A, Hansen M, Auerbach AD, et al. Matched sibling donor haematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anaemia: an update of the Cincinnati Children's experience. *British Journal of Haematology* 2007;136(4):633-40.
202. Zanis-Neto J, Flowers MED, Medeiros CR, Bitencourt MA, Bonfim CM, Setúbal DC, et al. Low-dose cyclophosphamide conditioning for haematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors in patients with Fanconi anaemia. *British Journal of Haematology* 2005;130(1):99-106.
203. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, Ortega JJ, van Weel-Sipman M, Marsh JC, et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2000;95(2):422-9.
204. Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, Bierings M, Harris RE, Wagner J, et al. Results of unrelated cord blood transplant in fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(9):1073-82.
205. Ayas M, Al-Seraihi A, El-Solh H, Al-Ahmari A, Khairy A, Aldali A, et al. The Saudi Experience in Fludarabine-Based Conditioning Regimens in Patients with Fanconi Anemia Undergoing Stem Cell Transplantation: Excellent Outcome in Recipients of Matched Related Stem Cells but Not

- in Recipients of Unrelated Cord Blood Stem Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012;18(4):627-32.
206. Grewal SS, Kahn JP, MacMillan ML, Ramsay NKC, Wagner JE. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood* 2004;103(3):1147-51.
207. Dufour C, Svahn J. Fanconi anaemia: new strategies. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(S2):S90-5.
208. Miwa S. Pyruvate kinase deficiency. *Prog Clin Biol Res* 1990;344:843-52.
209. Zanella A, Fermo E, Bianchi P, Valentini G. Red cell pyruvate kinase deficiency: molecular and clinical aspects. *Br J Haematol* 2005;130(1):11-25.
210. Suvatte V, Tanphaichitr VS, Visuthisakchai S, Mahasandana C, Veerakul G, Chongkolwatana V, et al. Bone marrow, peripheral blood and cord blood stem cell transplantation in children: ten years' experience at Siriraj Hospital. *Int J Hematol* 1998;68(4):411-9.
211. Tanphaichitr VS, Suvatte V, Issaragrisil S, Mahasandana C, Veerakul G, Chongkolwatana V, et al. Successful bone marrow transplantation in a child with red blood cell pyruvate kinase deficiency. *Bone Marrow Transplant* 2000;26(6):689-90.
212. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova J-L, Chapel H, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1161-78.
213. Antoine C, Müller 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(9357):553-60.
214. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2(7583):1366-9.
215. Chiesa R, Veys P. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplant in primary immune deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8(3):255-66; quiz 267.
216. Worth AJJ, Booth C, Veys P. Stem cell transplantation for primary immune deficiency. *Curr Opin Hematol* 2013;20(6):501-8.
217. Cavazzana-Calvo M, Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Aiuti A. Gene therapy for primary immunodeficiencies: Part 1. *Curr Opin Immunol* 2012;24(5):580-4.
218. Rivat C, Santilli G, Gaspar HB, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Hum Gene Ther* 2012;23(7):668-75.
219. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343(18):1313-24.
220. Hassan A, Lee P, Maggina P, Xu JH, Moreira D, Slatter M, et al. Host natural killer immunity is a key indicator of permissiveness for donor cell engraftment in patients with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(6):1660-6.

221. Burroughs L, Woolfrey A. Hematopoietic cell transplantation for treatment of primary immune deficiencies. *Cell Ther Transplant* 2010;2(8).
222. Slatter MA, Gennery AR. Advances in hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9(10):991-9.
223. Frangoul H, Wang L, Harrell FE Jr, Manes B, Calder C, Domm J. Unrelated umbilical cord blood transplantation in children with immune deficiency: results of a multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(2):283-8.
224. Gozdzik J, Czogala W, Skoczen S, Krasowska-Kwiecien A, Wiecha O, Mordel A, et al. Rapid full engraftment and successful immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in Omenn syndrome. *Pediatr Transplant* 2009;13(6):760-5.
225. Saleem MA, Arkwright PD, Davies EG, Cant AJ, Veys PA. Clinical course of patients with major histocompatibility complex class II deficiency. *Arch Dis Child* 2000;83(4):356-9.
226. Siepermann M, Gudowius S, Beltz K, Strier U, Feyen O, Troeger A, et al. MHC class II deficiency cured by unrelated mismatched umbilical cord blood transplantation: case report and review of 68 cases in the literature. *Pediatr Transplant* 2011;15(4):E80-6.
227. Al-Mousa H, Al-Shammari Z, Al-Ghonaïum A, Al-Dhekri H, Al-Muhsen S, Al-Saud B, et al. Allogeneic stem cell transplantation using myeloablative and reduced-intensity conditioning in patients with major histocompatibility complex class II deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(6):818-23.
228. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(6):373-84.
229. Tsai H-Y, Yu H-H, Chien Y-H, Chu K-H, Lau Y-L, Lee J-H, et al. X-linked hyper-IgM syndrome with CD40LG mutation: Two case reports and literature review in Taiwanese patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* [Internet] [citado 2014 nov 14];0(0). Available from: <http://www.e-jmii.com/article/S168411821200148X/abstract>
230. Buchbinder D, Nugent DJ, Filipovich AH. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet* 2014;7:55-66.
231. Filipovich A. Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant* 2008;42 Suppl 1:S49-52.
232. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology* 2009;2009(1):127-31.
233. Schechter T, Naqvi A, Weitzman S. Risk for complications in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis who undergo hematopoietic stem cell transplantation: myeloablative versus reduced-intensity conditioning regimens. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;1-6.
234. Cooper N, Rao K, Goulden N, Webb D, Amrolia P, Veys P. The use of reduced-intensity stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis and Langerhans cell histiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2008;42 Suppl 2:S47-50.

235. Hamidieh AA, Pourpak Z, Hashemi S, Yari K, Fazlollahi MR, Movahedi M, et al. Fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Haematol* 2014;92(4):331-6.
236. Lehmborg K, Albert MH, Beier R, Beutel K, Gruhn B, Kröger N, et al. Treosulfan-based conditioning regimen for children and adolescents with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2014;99(1):180-4.
237. Goldblatt D, Thrasher AJ. Chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol* 2000;122(1):1-9.
238. Roos D, Law SKA. Hematologically Important Mutations: Leukocyte Adhesion Deficiency. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2001;27(6):1000-4.
239. Qasim W, Cavazzana-Calvo M, Davies EG, Davis J, Duval M, Eames G, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *Pediatrics* 2009;123(3):836-40.
240. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50(suppl 5):v49-59.
241. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50(suppl 5):v4-12.
242. Rohrbach M, Clarke JTR. Treatment of lysosomal storage disorders : progress with enzyme replacement therapy. *Drugs* 2007;67(18):2697-716.
243. Boelens JJ. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):413-20.
244. Prasad VK, Kurtzberg J. Emerging trends in transplantation of inherited metabolic diseases. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(2):99-108.
245. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, Veys P, Bertrand Y, Souillet G, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(3):225-33.
246. Wynn R. Stem cell transplantation in inherited metabolic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:285-91.
247. Prasad VK, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Br J Haematol* 2010;148(3):356-72.
248. Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, Whitley CB, Shapiro EG, Charnas L, et al. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(6):531-5.
249. Bacigalupo A. Third EBMT/AMGEN Workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem cell transplants (RIC-HSCT), and panel consensus. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(7):691-6.
250. Jacobsohn DA, Duerst R, Tse W, Kletzel M. Reduced intensity haemopoietic stem-cell transplantation for treatment of non-malignant diseases in children. *Lancet* 2004;364(9429):156-62.

251. Parikh SH, Mendizabal A, Benjamin CL, Komanduri KV, Antony J, Petrovic A, et al. A novel reduced-intensity conditioning regimen for unrelated umbilical cord blood transplantation in children with nonmalignant diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):326-36.
252. Hwang WYK, Ong SY. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation without a matched sibling donor: current options and future potential. *Ann Acad Med Singap* 2009;38(4):340-6.
253. Rocha V, Locatelli F. Searching for alternative hematopoietic stem cell donors for pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(2):207-14.
254. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110(13):4576-83.
255. Haines HL, Bleesing JJ, Davies SM, Hornung L, Jordan MB, Marsh RA, et al. Outcomes of donor lymphocyte infusion for treatment of mixed donor chimerism after a reduced-intensity preparative regimen for pediatric patients with nonmalignant diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(2):288-92.
256. Oshrine BR, Olson TS, Bunin N. Mixed chimerism and graft loss in pediatric recipients of an alemtuzumab-based reduced-intensity conditioning regimen for non-malignant disease. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(10):1852-9.
257. Lisini D, Zecca M, Giorgiani G, Montagna D, Cristantielli R, Labirio M, et al. Donor/recipient mixed chimerism does not predict graft failure in children with beta-thalassemia given an allogeneic cord blood transplant from an HLA-identical sibling. *Haematologica* 2008;93(12):1859-67.
258. Angelucci E, Baronciani D. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Haematologica* 2008;93(12):1780-4.
259. Choudhary D, Sharma SK, Gupta N, Kharya G, Pavecha P, Handoo A, et al. Treosulfan-thiotepa-fludarabine-based conditioning regimen for allogeneic transplantation in patients with thalassemia major: a single-center experience from north India. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(3):492-5.
260. Majumdar S, Robertson Z, Robinson A, Starnes S, Iyer R, Megason G. Outcome of hematopoietic cell transplantation in children with sickle cell disease, a single center's experience. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(5):895-900.
261. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99(5):811-20.
262. Horwitz ME, Spasojevic I, Morris A, Telen M, Essell J, Gasparetto C, et al. Fludarabine-based nonmyeloablative stem cell transplantation for sickle cell disease with and without renal failure: clinical outcome and pharmacokinetics. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(12):1422-6.

263. Krishnamurti L, Kharbanda S, Biernacki MA, Zhang W, Baker KS, Wagner JE, et al. Stable long-term donor engraftment following reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(11):1270-8.
264. Matthes-Martin S, Lawitschka A, Fritsch G, Lion T, Grimm B, Breuer S, et al. Stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning for sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2013;90(4):308-12.
265. Greystoke B, Bonanomi S, Carr TF, Gharib M, Khalid T, Coussons M, et al. Treosulfan-containing regimens achieve high rates of engraftment associated with low transplant morbidity and mortality in children with non-malignant disease and significant comorbidities. *Br J Haematol* 2008;142(2):257-62.
266. Slatter MA, Rao K, Amrolia P, Flood T, Abinun M, Hambleton S, et al. Treosulfan-based conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: United Kingdom experience. *Blood* 2011;117(16):4367-75.
267. Fernandes JF, Rocha V, Labopin M, Neven B, Moshous D, Gennery AR, et al. Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? *Blood* 2012;119(12):2949-55.
268. Chan W-Y, Roberts RL, Moore TB, Stiehm ER. Cord blood transplants for SCID: better B-cell engraftment? *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(1):e14-8.
269. Chiesa R, Gilmour K, Qasim W, Adams S, Worth AJJ, Zhan H, et al. Omission of in vivo T-cell depletion promotes rapid expansion of naïve CD4+ cord blood lymphocytes and restores adaptive immunity within 2 months after unrelated cord blood transplant. *Br J Haematol* 2012;156(5):656-66.
270. Morio T, Atsuta Y, Tomizawa D, Nagamura-Inoue T, Kato K, Ariga T, et al. Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan. *Br J Haematol* 2011;154(3):363-72.
271. Dinardo L, Brown V, Perez E, Bunin N, Sullivan KE. A single-center study of hematopoietic stem cell transplantation for primary immune deficiencies (PID). *Pediatr Transplant* 2012;16(1):63-72.
272. Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, Tiedemann K, Shaw P, Teague L, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(3):338-43.
273. Small TN, Qasim W, Friedrich W, Chiesa R, Blesing JJ, Scurlock A, et al. Alternative donor SCT for the treatment of MHC class II deficiency. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(2):226-32.
274. Kikuta A, Ito M, Mochizuki K, Akaihata M, Nemoto K, Sano H, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation for nonmalignant diseases in children with severe organ dysfunction. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(10):665-9.
275. Khawaja K, Gennery AR, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Bone marrow transplantation for CD40 ligand deficiency: a single centre experience. *Arch Dis Child* 2001;84(6):508-11.

276. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;2(7583):1364-6.
277. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, Schulz A, Thrasher AJ, Mazzolari E, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2008;111(1):439-45.
278. Moratto D, Giliani S, Bonfim C, Mazzolari E, Fischer A, Ochs HD, et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980-2009: an international collaborative study. *Blood* 2011;118(6):1675-84.
279. Stepensky P, Krauss A, Goldstein G, Zaidman I, Elhasid R, Bielorai B, et al. Impact of conditioning on outcome of hematopoietic stem cell transplantation for wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(6):e234-8.
280. Burroughs LM, Storb R, Leisenring WM, Pulsipher MA, Loken MR, Torgerson TR, et al. Intensive postgrafting immune suppression combined with nonmyeloablative conditioning for transplantation of HLA-identical hematopoietic cell grafts: results of a pilot study for treatment of primary immunodeficiency disorders. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(7):633-42.
281. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, Ferrua F, Cicalese MP, Baricordi C, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science* 2013;341(6148):1233151.
282. Marsh RA, Vaughn G, Kim M-O, Li D, Jodele S, Joshi S, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010;116(26):5824-31.
283. Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, Byrom N, Chambers D, Henry K, et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet* 1981;2(8249):709-12.
284. De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:55.
285. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011;118(7):1971-8.
286. Hansen MD, Filipovich AH, Davies SM, Mehta P, Bleesing J, Jodele S, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in Hurler's syndrome using a reduced intensity preparative regimen. *Bone Marrow Transplant* 2007;41(4):349-53.