

TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN PEDIATRÍA. INDICACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

E. Vela Ferrer *

Introducción

El transplante de médula ósea, entendido como técnica de aplicación terapéutica, tiene, "a priori", un magnífico panorama teórico en cuanto a su aplicación en diversas enfermedades, pero tropieza con numerosos inconvenientes a la hora de ponerse en práctica.

A partir de la década de los 50 fue realizado con éxito en la experimentación animal; no tuvieron tanta suerte Thomas y Mathé cuando intentaron trasladar estas experiencias al hombre. El principal fallo radicaba, por entonces, en el desconocimiento del complejo sistema inmunocompetente de los antígenos de histocompatibilidad (HLA), que regulan la admisión o rechazo de los tejidos o células transplantadas. Desde su conocimiento, iniciado en la década de los 60, se sabe que existen dos tipos fundamentales de injerto: el *isogénico*, mediante células o tejidos extraídos del mismo individuo y conservados hasta su transplante, o bien de un hermano gemelo univitelino y el *alogénico*, en el que el dador pertenece a la misma especie, pero no mantiene identidad genética. Lógicamente el transplante *isogénico* plantea escasos problemas técnicos a la hora de su aplicación, pero la limitación en su posible uso no requiere mayor abundamiento. Por contra el transplante medular *alogénico* ofrece dos problemas principales: el rechazo del injerto y la reacción o enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), o "Graft Versus host disease". Esta temible complicación del transplante de médula ósea, tiene su base en el hecho de que el tejido transplantado posee capacidad inmunitaria en parte de sus células, y por tanto capaces de agredir inmunológicamente a un individuo al que le ha sido restado gran parte de su poder inmunitario en el tratamiento pre-transplante.

La EICH desarrolla un síndrome clínico complejo, caracterizado por fiebre ondulante, desnutrición progresiva hasta llegar a estados caquécicos, lesiones cutáneas ampollosas generalizadas, hepatitis auto-inmune

(*) Servei de Pediatria. Hospital Clínic de Barcelona. Director: Prof. M. Cruz.

y diarreas profusas de tipo coleriforme. El tratamiento de dicho síndrome podría ser efectuado mediante el uso de la globulina anti-timocítica (GAT), prevención de la infección y medidas sintomáticas adecuadas.

Indicaciones del trasplante medular

Las principales indicaciones del trasplante medular quedan resumidas en los cuadros I-A y I-B. Una indicación absoluta podría ser la pancitopenia medular grave, entendiéndose en tal grupo no tanto las formas congénitas (Fanconi y similares), sino principalmente las formas tóxicas adquiridas (radiaciones, benzol, etc...), en las que se han obtenido notables éxitos. La aplasia post-hepática, resistente a la terapia hormonal, y de pronóstico muy grave, podría verse beneficiada de esta técnica, al igual que las crisis aplásicas en el curso de la enfermedad de Marchiafava-Michelli, o hemoglobinuria paroxística nocturna (H.P.N.), de dudosa etiología, pero muy difícil recuperación.

Se han propugnado una serie de parámetros para sentar una posible indicación de trasplante en las aplasias medulares; el más generalizado lo admite en cifras persistentes por debajo de los siguientes límites: 500 granulocitos mm^3 , 20.000 plaquetas/ mm^3 1 % reticulocitos y menos de un 30 % de células de médula ósea con capacidad hemopoyética.

-
- ANEMIA APLASTICA
 - APLASIA POST-HEPATITICA
 - INMUNODEFICIENCIA CONGENITA
 - L.L.A. - L.M.A. (FORMAS RESISTENTES)
 - L. MIELO-MONOCITICA
 - L.M.C. (BROTE AGUDO)
 - HEMOGLOBINOPATIAS
-

CUADRO I-A: Indicaciones del trasplante medular.

-
- INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE
 - SINDROME DE DI-GEORGE
 - SINDROME DE NEZELOF
 - (AGAMMAGLOBULINEMIA CONGENITA)
 - (SINDROME DE WISKOTT-ALDRICH)
 - (MONILIASIS MUCOCUTANEA CRONICA)
 - (SINDROME DE ATAXIA TELANGIECTASIA)
-

CUADRO I-B: Indicaciones del trasplante medular. Inmunodeficiencias congénitas.

El transplante en los casos de leucemia es discutido y discutible; es evidente que, frente a una enfermedad la mayor parte de veces mortal, el injerto medular se contemple como una esperanza de solución definitiva; sin embargo, la complejidad técnica de su aplicación en un proceso que puede volver a reaparecer, incluso tras el éxito de asimilación del nuevo tejido medular, aconsejan limitar la aplicación a los siguientes casos: leucemias agudas mieloblásticas y linfoblásticas, resistentes a la quimioterapia y sin infiltraciones a nivel del sistema nervioso central, brote blástico agudo de la leucosis mieloide crónica, y leucemia mielomonocítica; la grave leucemia promielocítica sería una indicación excepcional.

Finalmente, y aún con notables limitaciones en su uso, hallaría dicha técnica aplicación en las enfermedades congénitas con déficit inmunitario, tanto las de déficit celular puro (disgenesia reticular, alinfocitosis de Nezelof, aplasia congénita de timo de Di George), como también en las formas mixtas (alinfoplasia tímica, ataxia-telangiectasia, enfermedad de Wiscott-Aldrich, amnesia inmunológica).

Las hemoglobinopatías graves, que en nuestro medio se limitan a los casos de Talasemia forma Mayor, podrían ver mejorado su pronóstico de lograr asimilar el transplante de tejido hemopoyético, capaz de sintetizar todas las cadenas de la hemoglobina A₁, pero el tratarse de enfermos politransfundidos limita actualmente su aplicación.

Técnica del transplante medular

Inicialmente el paso obligado estriba en la búsqueda del posible donante idóneo; deben ser investigados el mayor número posible de miembros de la familia, especialmente hermanos, en los que es posible encontrar una mayor identidad en los antígenos de histocompatibilidad; lógicamente la edad del posible donante, que conlleva una limitación en el peso, limitará el campo de aplicación de la técnica en Pediatría.

De encontrar el donante idóneo, el segundo problema estriba en preparar adecuadamente al receptor. Dicha preparación estribará en los casos de anemia aplástica, en lograr una depresión inmunitaria lo suficientemente efectiva para evitar el rechazo del injerto; en los casos de leucemia, se deberá asimismo eliminar en su totalidad, o en la mayor proporción posible, la celularidad maligna, con el fin de evitar en un futuro un nuevo brote del proceso.

La técnica para lograrlo varía según las distintas Escuelas: algunas prefieren la radioterapia, bajo la fórmula de la Total Body Irradiation (TBI), a dosis de 1000 r., mientras que otros grupos emplean la poliquimioterapia en diversos regímenes o asociaciones o bien ambos sistemas a la vez (Cuadro II).

El injerto, propiamente dicho, se lleva a cabo en el quirófano y en condiciones de máxima esterilidad; al donante se le efectúa días antes una extracción de sangre que se mantiene conservada con el fin de serle administrada durante el acto operatorio. Bajo anestesia general y con aguja tipo trócar, se efectúan punciones óseas múltiples a nivel de los huesos ilíacos, aspirando cada vez unos centímetros cúbicos de tejido medular, que, una vez filtrado para retener posibles partículas óseas, será depositado en una bolsa análoga a las utilizadas en las transfusiones. La cantidad total de médula extraída, varía según el peso del receptor, conociendo

el hecho de que para el transplante prenda, es necesario un número aproximado de células alrededor de $4 \times 10^8/\text{kg}$, siendo en un adulto de peso normal alrededor de 800 cc de aspirado medular, la cantidad total necesaria. El contenido de la bolsa se administra al receptor a modo de simple transfusión sanguínea; las células hemopoyéticas encontrarán por sí solas su lugar a nivel de los espacios intra-óseos medulares, donde colonizarán y posteriormente se multiplicarán, dando lugar, si el transplante tiene éxito, a un nuevo tejido hemopoyético en todo idéntico al del sujeto dador.

Las medidas a seguir tras el injerto son extraordinariamente complejas, y en ellas reside gran parte del éxito a obtener. Elementos no comunes en nuestros Hospitales, tales como cámaras estériles y máquinas para la selección diferencial de los distintos elementos formes sanguíneos, son básicos en esta fase.

El tratamiento quimioterápico más generalizado es el empleo del methotrexate por vía endovenosa, con el fin de evitar la aparición de la E.I.C.H. Las restantes medidas encaminadas a mantener con vida y libre de complicaciones al paciente, quedan reflejadas en el Cuadro III.

Se considera que un transplante medular ha prendido cuando transcurridos 130 días desde su realización, el paciente tiene un tejido medular hemopoyético funcionante y con identidad inmunitaria correspondiente al dador.

T.B.I. 1000 u.

QUIMIOTERAPIA MULTIPLE

- CICLOFOSFAMIDA
- DAUNORUBICINA
- CYTOSINA ARABINOSIDO
- MOSTAZA NITROGENADA
- HIDROXYUREA

CUADRO II: *Tratamiento pre-injerto.*

MTX 15 mg/m² día 1
 10 mg/m² días 3,6,11
 10 mg/m² hasta d. 100

COMPLEMENTARIOS

1. AISLAMIENTO EN CAMARA ESTERIL
2. TRANSFUSION GRANULOCITOS
3. TRANSFUSION PLAQUETAS
4. CULTIVOS MICROBIANOS PERIODICOS
5. PROTECCION ANTIBIOTICA
6. ADMINISTRACION DE G.A.T. EN LA E.I.C.H.
7. HIPERALIMENTACION PARENTERAL

CUADRO III: *Tratamiento post-injerto.*

Factores de mortalidad

Las complicaciones derivadas de la enfermedad fundamental y la temida aparición de la E.I.C.H., complicada o no con infecciones, especialmente respiratorias, son las principales causas de mortalidad post-transplante, y que quedan resumidas, con los valores estadísticos aproximados, en el Cuadro IV.

Las infecciones respiratorias pertenecen principalmente al grupo de la neumonía intersticial, en su forma plasmocelular por *Neumocystis Carinii*, y en su forma viral causada por los Citomegalovirus. Un correcto aislamiento, cultivos repetidos bacterianos, víricos, micóticos y protozoarios y cuidadosa elección de agentes anti-infecciosos, son elementos básicos en la lucha contra el elevado índice de mortalidad.

-
1. E.I.C.H. - NEUMONIA INTERSTICIAL - FALLO RESPIRATORIO (30%)
 2. COMPLICACIONES EN LA ENFERMEDAD FUNDAMENTAL (30%)
 3. INFECCIONES GRAVES (10%)
 4. NEUMONIA INTERSTICIAL - FALLO RESPIRATORIO (10%)
 5. E.I.C.H. - INFECCION (10%)
 6. FALLO CARDIACO (3%)
 7. E.I.C.H. CRONICA (3%)
 8. CAUSAS DESCONOCIDAS (4%)
-

CUADRO IV: *Estadística de factores de mortalidad. Transplante medular.*

Resumen final

El transplante medular constituye una eficaz terapéutica en procesos no tratables o muy difícilmente tratables por otros métodos. Desgraciadamente su interés teórico se ve frenado por los numerosos problemas que dificultan su éxito, entre los que hacen referencia a sus aspectos técnicos no son con mucho los menores.

En nuestro medio Domingo E. y col. (2) y Rozman C. y col. (5) han logrado con éxito los primeros transplantes isogénico y alogénico en nuestro país.

Por todo ello, frente a los factores negativos (Cuadro V) que sin duda ofrece la técnica, se ve superada por los positivos (Cuadro VI), que permiten sentirnos moderadamente optimistas en cuanto a su aplicación en el campo de la Hematología Pediátrica para su futuro inmediato.

- ELEVADO INDICE DE MORTALIDAD
- DIFICULTAD EN OBTENCION DE DONANTES IDONEOS
- REQUISITOS PREVIOS COMPLEJOS
- E.I.C.H.
- EQUIPO HUMANO Y MATERIAL COMPLEJO
- COSTE ECONOMICO ELEVADO

CUADRO V: *Factores negativos del trasplante medular.*

- TRATAMIENTO "DE FONDO" EN EL PROCESO MORBOSO
- POSIBILIDAD DE "CURACION" DEFINITIVA
- AVANCE EN EL ARSENAL TERAPEUTICO
- ESPERANZA EN MAYOR PERFECCIONAMIENTO
- ULTIMO ESLABON TERAPEUTICO EN "INCURABLES»

CUADRO VI: *Factores positivos del trasplante medular.*

Resum

Article de revisió sobre transplants medulars; indicacions i perspectives futures.

Summary

Review article on bone marrow transplantation, its indications and future prospects.

Bibliografia

1. Bach, F.H., Albertini, R.J., Joo, P. et al.: «Bone marrow transplantation in a patient with Wiscott Aldrich Syndrome». *Lancet*, 2, 1364, 1968.
2. Domingo Albos, A., Cubells, J., Pujol, N., Madoz, P., Masagué, I. y Alomar, E.: «Trasplante isogénico de médula ósea en un caso de L.M.A.». Comunicación a la XIX Reunión Anual de la A.E.H.H. Octubre 1976.
3. Dooren, L. y cols.: «Bone marrow transplantation in children». *Semin. Hemat.*, 11, 369, 1974.
4. Janossy, G., Greaves, M.: «Functional analysis of murine and human B lymphocyte subsets». *Transplant. Rev.*, 24, 177, 1975.
5. Rozman, C., Grañena, A. y otros: «Nuestra primera experiencia con el trasplante de médula ósea». *Med. Clin.*, 67, 437, 1976.
6. Sanders, J.E., Bucknev, C.D., Stewart, P., Thomas, E.D.: «Successful treatment of juvenile chronic granulocytic leukemia with marrow transplantation». *Pediatrics*, 63, 44, 1979.
7. Thomas, E. y cols.: «One Hundred Patients, with Acute Leukemia, Treated by Chemotherapy, Total Body Irradiation, and Allogenic Marrow Transplantation». *Blood*, 49, 511, 1977.
8. Thomas, E. y cols.: «Current status of bone marrow transplantation for aplastic anemia and leukemia». *Blood*, 49, 671, 1977.
9. Thomas, E.D., Flournoy, N., Buckner, C.D., Clift, R.A., Fejer, A., Neiman, P.E., Storg, R.: «Cure of leukemia by marrow transplantation». *Leukemia Research*, 1, 67, 1977.

Coloquio tras la intervención del Dr. Vela

Dr. Zubillaga: Querría saber en qué lugares de España se realizan trasplantes de médula ósea.

Dr. Vela: Que yo conozca, trasplantes con médula alogénica se vienen realizando con cierta asiduidad desde hace más de un año en la Unidad de Trasplantes de Médula Osea del Hospital Clínico de Barcelona, si bien en algún centro se ha practicado algún trasplante con médula ósea isogénica.

Dra. Dasi: En Valencia se han realizado hasta la fecha tres trasplantes con médula ósea alogénica.

Dr. J. J. Ortega: Realmente la técnica del trasplante es costosa y se requiere un equipo adiestrado. Seguramente surgirán otros centros en España que la practiquen pero no es conveniente ni deseable que sea en muchos. Es preferible que, como ocurre en otros países, como en Estados Unidos, se concentren en unos pocos centros con experiencia la mayoría de pacientes.