

L. Madero López, A. Benito Bernal,  
M.A. Díaz Pérez

*An Esp Pediatr 1997;46:424-426.*

## Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría

Desde los primeros trasplantes de médula ósea (TMO) realizados a nivel experimental durante los años 50, y posteriormente con la gran expansión que tuvieron estos procedimientos en su aplicación clínica durante la década de los 80 hasta la fecha, hemos asistido a grandes avances en este campo de la terapéutica médica. Ello ha sido posible gracias al desarrollo paralelo de otras áreas del conocimiento científico en las que se apoya tanto la teoría como la práctica del trasplante. El desarrollo de la teoría de la célula hematopoyética totipotente, primero como modelo biológico y posteriormente como modelo de terapia celular, ha sido fundamental en dicho avance.

La concepción inicial del TMO fue la de sustituir una hematopoyesis enferma con una pobre o inadecuada función (toxicidad postradiación, aplasia medular, enfermedades metabólicas, inmunodeficiencias y neoplasias hematológicas) por una hematopoyesis normal obtenida a partir de un donante sano histocompatible, generalmente un hermano (trasplante alogénico o singénico). La creación de registros internacionales de donantes altruistas de médula ósea dio una nueva perspectiva al TMO, permitiendo ampliar sus indicaciones iniciales a pacientes que carecían de un donante familiar adecuado<sup>(1,2)</sup>. Paralelamente, se realizaron importantes avances en el tratamiento de los enfermos oncológicos con la aparición de nuevos agentes antineoplásicos y el diseño de protocolos de quimioterapia, así como una mejora en las técnicas de irradiación y del tratamiento de soporte. Se definieron distintos grupos de riesgo en cada patología, según los cuales se determinaron las terapéuticas más adecuadas. Un mayor número de pacientes conseguían la remisión inicial de la enfermedad tras sobrevivir al tratamiento de inducción, precisando un tratamiento de consolidación para mantener dicha remisión<sup>(1,3)</sup>, y, si bien la enfermedad era sensible a los fármacos antineoplásicos, la acción de éstos estaba limitada por su toxicidad, fundamentalmente medular, al administrarlos a dosis eficaces. Surgió así otra aplicación alternativa del TMO, el trasplante autólogo, permitiendo la aplicación de altas dosis de fármacos antitumorales con efecto dosis-respuesta y rescate de la función medular con la infusión de los progenitores hematopoyéticos (PH) obtenidos previamente. Posteriormente, la demost-

tración de la existencia de PH circulantes en la sangre periférica capaces de reconstituir la hematopoyesis, llevó a desarrollar métodos para la recolección de los mismos (separadores celulares para las técnicas de leucoaféresis) y para incrementar su número en el momento de la recogida, así como para su conservación hasta la infusión<sup>(3)</sup>.

Hoy día es posible obtener PH de otras fuentes distintas de la médula ósea de modo sencillo y seguro (sangre periférica, sangre de cordón umbilical), existen métodos para incrementar el número de progenitores en los productos obtenidos (movilización a sangre periférica con citoquinas, solas o en combinación con quimioterapia, y expansión "ex-vivo" en medios de cultivo celular) y métodos de manipulación de estos productos con el fin de conseguir o evitar un determinado efecto (depleción de linfocitos T para disminuir o evitar la enfermedad injerto contra huésped-EICH, purgado "in vitro" de la médula ósea o selección positiva de las células CD34+ para limitar la contaminación con células tumorales, infusión de linfocitos T del donante para conseguir el efecto inmunológico injerto contra tumor) y es posible introducir genes a través de estas células que renueven el sistema celular<sup>(4-6)</sup>.

Actualmente, todos estos procedimientos se engloban bajo el concepto de trasplante de progenitores hematopoyéticos, variando en cada caso la fuente de obtención de los mismos. En el caso del trasplante autólogo es ya práctica habitual en la mayoría de los centros clínicos utilizar los PH obtenidos de la sangre periférica movilizada. En cambio, durante años la médula ósea ha sido la única alternativa para el trasplante alogénico y sólo muy recientemente la sangre periférica (SP) y la sangre de cordón umbilical (SCU) se han consolidado como nuevas fuentes de PH.

La utilización de SP movilizada como soporte celular después de altas dosis de quimioterapia y/o irradiación es una terapéutica ya consolidada en Pediatría<sup>(7-9)</sup>, siendo sus principales ventajas que: 1) las células progenitoras pueden ser recolectadas sin necesidad de utilizar anestesia general y con menores molestias para el paciente; 2) la reconstitución hematopoyética es rápida y estable, y 3) la contaminación tumoral del producto recolectado es hipotéticamente menor en el caso de algunos tumores sólidos.

Recientemente, diferentes estudios han demostrado que la recolección de progenitores hematopoyéticos de SP en donantes sanos tras la movilización con G-CSF es un procedimiento

Unidad de Trasplante de Médula Osea. Sección de Oncología Pediátrica. Hospital «Niño Jesús». Madrid.

Correspondencia: Dr. Luis Madero. Hospital Niño Jesús. Sección de Oncología Pediátrica. Unidad de Trasplante de Médula Osea. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Tabla I Resultados clínicos en trasplantes con SCU

	Wagner <sup>1</sup> (1995)	Gluckman <sup>2</sup> (1996)	Wagner <sup>3</sup> (1996)	Kutzberg <sup>3</sup> (1996)
Nº de pacientes	44	87	18	25
Media de edad	4 años	6 años	27 años	7 años
Rango de edad	1-47 años	2 meses- 39 años	1 mes- 21 años	8 meses- 23 años
Peso máximo (kg)	37	68	79	79
HLA idéntico (%)	77	48	39	4
Días hasta > 0,5 x 10 <sup>9</sup> granulocitos/l	22	-	24	22
EICH agudo grados III-IV (%)	3	21	11	10

<sup>1</sup>Donantes emparentados  
<sup>2</sup>Donantes emparentados y no emparentados  
<sup>3</sup>Donantes no emparentados

seguro y que conlleva una menor morbilidad para el donante<sup>(10,11)</sup>. En niños la experiencia es aún muy limitada, pero estudios preliminares sugieren que el trasplante alogénico con progenitores de SP puede tener ventajas en la cinética del injerto respecto a la médula ósea, sin que se evidencie una mayor incidencia y severidad de la EICH<sup>(12,13)</sup>.

Es en 1983 cuando Boyse señala por primera vez la posibilidad de utilizar para procedimientos de trasplante los PH presentes en la sangre de la placenta y del cordón umbilical (SCU), realizándose en 1984 las primeras experiencias en modelos murinos<sup>(14)</sup>. La primera experiencia clínica realizada con SCU tuvo lugar en 1988, en un niño afecto de anemia de Fanconi, al cual se le infundió SCU de su hermano HLA idéntico, permaneciendo este paciente en la actualidad vivo y libre de enfermedad<sup>(15)</sup>. Desde entonces se han realizado más de 200 trasplantes de SCU en el mundo, y actualmente se está constituyendo como una alternativa al trasplante de MO.

La obtención de la SCU es sencilla. Se realiza la ligadura del cordón antes de los 35 segundos del nacimiento del niño y mientras la placenta aún permanece en el útero, se recoge la sangre por gravedad y, tras la expulsión de la placenta, mediante la expresión del cordón. Es posible también realizar la recogida, una vez que la placenta ha sido expulsada, canalizando la vena umbilical y aspirando con jeringa tras la inyección de solución salina heparinizada o inyectando una solución heparinizada con ACDA al 10% por la arteria umbilical y aspirando con jeringa por la vena, maniobras que aumentan el rendimiento del procedimiento tanto en el volumen como en el número de células mononucleadas recogidas. El producto obtenido se criopreserva de la misma forma que la SP o la médula ósea, utilizado como conservante DMSO (dimetilsulfóxido) al 10%, congelación programada y almacenamiento en nitrógeno líquido durante tiempo indefinido. Son contraindicaciones para la recogida de la SCU la EG < de 37 semanas, la existencia de fiebre materna intraparto, amniorraxis > de 24 horas, sufrimiento fetal agudo, en-

fermedades congénitas o infecciosas transmisibles y patología materna. Es preciso descartar la presencia de enfermedades infecciosas transmisibles (hepatitis, VIH, CMV, sífilis) tanto en la madre como en el niño y controlar al recién nacido los tres primeros meses de vida, siendo necesario, asimismo, el consentimiento informado de la madre<sup>(16,17)</sup>.

La SCU tiene ventajas de orden práctico, como son la fácil recolección y almacenamiento, la ausencia de riesgos para el donante, el bajo riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas virales, la rápida localización del donante y una mayor capacidad de expansión de PH<sup>(18)</sup>. Entre sus desventajas destacan la de disponer sólo de una unidad para cada procedimiento de trasplante y la posible transmisión de enfermedades congénitas que no se puedan descartar por la historia familiar o por los tests de laboratorio habituales.

En la **tabla I** se resume la experiencia clínica acumulada hasta el momento con este procedimiento<sup>(19-21)</sup>. La recuperación de neutrófilos es similar al TMO, aunque la recuperación plaquetaria es más lenta, quizás por tener la SCU una mayor proporción de progenitores inmaduros. La incidencia y severidad de la EICH es moderada y con buena respuesta a la terapia esteroidea. Estos datos sugieren que el trasplante con SCU es una buena alternativa al TMO en donantes no emparentados e incluso podría permitir la realización de trasplantes con dos diferencias antigénicas en el sistema HLA.

Quedan aún varias cuestiones pendientes por solucionar: el número mínimo de PH necesarios para la reconstitución inmune en función del peso y edad del receptor, la posibilidad de selección de células de SCU con capacidad de prendimiento estable y la posibilidad de expansión "in vitro" de estas células, el papel de la contaminación de la SCU por células maternas y la comprobación clínica de la persistencia del efecto injerto contra leucemia a pesar de la disminución de EICH, así como cuestiones éticas y legales<sup>(22)</sup>.

## Bibliografía

- 1 Goldman JA. A special report: bone marrow transplants using volunteer donors. Recommendations and requirements for a standardized practice throughout the World 1994 Update. *Blood* 1994; **84**:2833-2839.
- 2 Beatty PG, Anaseti C, Hansen JA y cols. Marrow transplantation from unrelated donors for treatment of hematologic malignancies: effect of mismatching for one HLA locus. *Blood* 1993; **81**:193-200.
- 3 Korbling M, Fliedner TM. The evolution of clinical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; **17**:675-678.
- 4 Ash, RC, Casher JT, Chitamber CR y cols. Successful allogeneic transplantation of T-cell-depleted bone marrow from HLA-matched unrelated donors. *N Engl J Med* 1990; **322**:485-491.
- 5 Trigg ME, Sondel PM, Billing R y cols. Mismatched bone marrow transplantation in children with hematologic malignancy using T-lymphocyte depleted bone marrow. *J Biol Response Mod* 1985; **4**:602-609.
- 6 Brener MK, Rill DR, Holladay MS y cols. Gene marking to determine whether autologous marrow infusion restore long-term haemopoiesis in cancer patients. *Lancet* 1993; **343**:1134-1137.
- 7 Demeocq F, Kanold J, Chastagne J y cols. Successful blood stem cell

- collection and transplant in children weighing less than 25 kg. *Bone Marrow Transplant* 1994; **3**:43-50.
- 8 Díaz MA, Villa M, Alegre A y cols. Collection and transplantation of progenitor cells mobilised by G-CSF alone in children with malignancies. *Br J Haematol* 1996; **94**:148-154.
  - 9 Díaz MA, Alegre A, Villa M et al. Pediatric experience with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: influence of CD34+ cell dose in engraftment kinetics. *Bone Marrow Transplant* 1996; **18**:699-703.
  - 10 Schmitz N, Dreger P, Suttorp M y cols. Primary transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells mobilised by filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor). *Blood* 1995; **85**:1666-1672.
  - 11 Russell JA, Luider J, Weaver M. Collection of progenitor cells for allogeneic transplantation from peripheral blood of normal donors. *Bone Marrow Transplant* 1995; **15**:111-115.
  - 12 Díaz MA, Alegre A, Villa M y cols. Allogeneic peripheral blood progenitor cell (PBPC) transplantation in children with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1997; **96**:161-164.
  - 13 Villa M, Madero L, Díaz MA y cols. Successful collection and transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells from a very low weight donor. *Bone Marrow Transplant* 1996; **18**:1025-1026.
  - 14 Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G y cols. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; **86**:3828-3832.
  - 15 Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD y cols. Hematopoietic re-constitution in patient with Fanconi anaemia by means of umbilical-cord blood from a HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; **321**:1174-1178.
  - 16 Rubinstein P, Rosenfield RD, Adamson JW y cols. Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Blood* 1993; **81**:1679-1690.
  - 17 Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RD y cols. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**:10119-10122.
  - 18 Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R y cols. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute versus host disease. *Blood* 1996; **88**:795-802.
  - 19 Wagner JE, Kerman NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. Allogeneic sibling cord blood transplantation in forty four children with malignant and non malignant disease. *Lancet* 1995; **346**:214-219.
  - 20 Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML y cols. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996; **335**:157-166.
  - 21 Kernan NA, Bartsch G, Ash RC y cols. Analysis of 462 transplantation from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* 1993; **328**:593-602.
  - 22 Broxmeyer HE. Questions to be answered regarding umbilical cord blood hematopoietic stem and progenitor cells and their use in transplantation. *Transfusion* 1995; **35**:694-702.