

Trasplante de médula ósea en pacientes portadores de inmunodeficiencias severas combinadas

Benito González M.¹; Alejandra King D.¹; Patricia Dal Borgo A.²

Resumen

La inmunodeficiencia severa combinada (IDSC) es una inmunodeficiencia primaria cuya evolución clínica es mortal si no se realiza un tratamiento con trasplante de médula ósea (TMO). En los últimos 8 años cuatro pacientes de sexo masculino han sido sometidos a TMO, dos de ellos con donante idéntico (hermanos) y los otros dos con médula obtenida de sus respectivas madres (haploidéntico). Como elementos de importancia deben mencionarse la presencia de diseminación de la vacuna BCG en dos de ellos, una paraproteinemia de predominio IgM en un caso y la identificación de una quimera por linfocitos maternos en otro niño. En los cuatro casos existía compromiso pulmonar de importancia, con secuelas tipo bronquiectasias en dos de ellos. Dos pacientes que recibieron TMO idéntico normalizaron su trastorno inmunológico al mes y tres meses de haber recibido el TMO, encontrándose en la actualidad sanos con un tiempo de seguimiento de 1 y 7 años respectivamente. Los otros dos enfermos trasplantados con médula no idéntica fallecieron de complicaciones atribuibles a infecciones y al daño pulmonar existente, al 1 y 2 meses de efectuado el TMO. Las implicancias prácticas del diagnóstico de la IDSC y los aspectos más importantes del TMO son comentados.

(Palabras clave: trasplante médula ósea, inmunodeficiencias primarias, inmunodeficiencia severa combinada, diseminación vacuna BCG.)

Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency

Severe combined immunodeficiencies diseases (SCID) are a group of primary immunodeficiencies disorders with a fatal prognosis if they are not treated with a bone marrow transplant (BMT). In the last 8 years, we have treated four male patients with SCID, two of them with an identical bone marrow (sibling donor) and the other two with haploidentical T cell depleted parental bone marrow. Before transplantation the main clinical characteristics included: recurrent infections in 4/4, BCG disseminated infections in 2/4, IgG and IgM paraproteins in 1/4 and transplacentally-transferred maternal cell (chimerism) in 1/4. All patients had severe lung complications before BMT including bronchiectasies in 2/4. Two recipients of HLA-identical marrow achieved immunological reconstitution at 1 and 3 months after infusion. Both are alive and healthy at 1 and 7 years after BMT. In contrast, both infants who were treated with T-cell depleted haploidentical marrow died of severe bacterial infections at 1 and 2 months post-transplantation. In this report we discuss the implications of BMT and the importance of an early diagnosis in these group of immunodeficiencies.

(Key words: SCID, primary immunodeficiencies, BCG infections, bone marrow transplantation.)

INTRODUCCIÓN

Entre las inmunodeficiencias primarias (IDP) que pueden presentarse en el niño, el

grupo de las inmunodeficiencias severas combinadas (IDSC) constituye uno de los cuadros más graves, debido a la alta mortalidad que presentan estos pacientes en los primeros meses de vida¹. La IDSC es un síndrome caracterizado por una alteración de la función inmunológica de los linfocitos T y B², con una incidencia que alcanza a 1/75 000 nacidos vivos. En nuestro país su frecuencia es desconocida; sin embargo,

1. Unidad de Inmunología, Hospital Luis Calvo Mackenna.
2. Unidad de Hematología, Hospital Luis Calvo Mackenna.

datos obtenidos en base a los casos de diseminación BCG sugieren una incidencia aproximada de 3,4 casos por 1 000 000 nacidos vivos³. Estos niños fallecen muy tempranamente como consecuencia de distintas infecciones, la mayoría de ellos sin diagnóstico, lo cual puede explicar que la incidencia calculada en nuestro país sea más baja que la de países desarrollados.

Estos pacientes suelen presentar infecciones recurrentes desde las primeras semanas de vida, bronconeumonías, diarreas de curso prolongado, etc., con elementos clínicos que hacen sospechar este diagnóstico como linfopenia, lesiones cutáneas del tipo exantema generalizado, diseminación del bacilo BCG e infecciones por microorganismos oportunistas⁴.

Las IDSC se clasifican en subgrupos en base a la identificación de mutaciones observadas en estudios genéticos (tabla 1). Las formas más frecuentes (50-60%) las constituyen aquellas variantes que afectan a varones, defecto ligado al cromosoma X (IDSC-X). Los enfermos con las formas de IDSC-X presentan una disminución de las células T y poblaciones natural killer (NK), con linfocitos B presentes pero no funcionales (T-NK-B+). El tejido linfático y la estructura tímica son hipoplásicos, signo de un bloqueo severo en la diferenciación inicial de los linfocitos T⁵. Otro subgrupo frecuente de IDSC lo constituyen aquellas formas heredadas en forma autosómica recesiva, con un fenotipo T-B-, y presencia de células NK. En estos casos el defecto de maduración celular esta-

ría ubicado en los procesos de recombinación de las cadenas de inmunoglobulinas y en aquellos segmentos V(D)J de las cadenas que constituyen el receptor de la célula T⁶. También se han identificado en ese tipo de IDSC alteraciones en los genes 1 y 2 de activación de la recombinación⁷. Menos frecuentes son las IDSC que comprometen la cadena alfa de interleukina 7 (T-B+NK+), la deficiencia de JAK3 (T-B+NK-) y la disgenesia reticular (T-B-NK-). Finalmente, la ausencia de la enzima adenosin-deaminasa (T-B-NK-) tiene diferentes grados de severidad según la actividad enzimática residual que pueda encontrarse en la línea celular T.

La biología molecular ha permitido comprender mejor las consecuencias inmunológicas en estos pacientes portadores de IDSC a raíz de estos cambios genéticos. En los enfermos con IDSC-X se ha localizado el defecto cromosómico en el locus de la zona Xq12-13.1, región que codifica la cadena gamma del receptor de IL-2. La participación de esta cadena gamma en los receptores de IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 hacen de este defecto un proceso mucho más generalizado de lo que se pensó en un principio⁸. Recientemente se ha identificado una forma de IDSC muy similar a la IDSC ligada al cromosoma X con un perfil inmunológico T-NK-B+, pero con un patrón de herencia de tipo autosómico recesivo, donde el gen defectuoso afecta la síntesis de una quinasa (JAK-3) encargada de transportar la señal inducida por la activación del receptor de IL-2 hacia el núcleo⁹.

Tabla 1

Condiciones clínicas asociadas al síndrome de inmunodeficiencia severa combinada (IDSC)

Entidades clínicas	Herencia	Células afectadas	Genes
Disgenesia reticular	AR	T, B, NK, Gran*	?
Deficiencia de ADA	AR	T, B, NK	ADA**
IDSC-AR	AR	T, B	Rag 1-2
IDSC-AR	AR	T, B	PR***
IDSC-X	LX	T, NK****	yc
IDSC con LB	AR	T, NK	JAK-3
Deficiencia de LT	AR	T, NK	?

AR: autosómico recesivo; LX: ligado al cromosoma X; *Gran: granulocitos; **ADA: adenosina-deaminasa; ***PR: procesos de recombinación; **** NK: natural killer.

Hasta hace algún tiempo ningún niño sobrevivía a los primeros años de vida. A partir de 1968, cuando se conoció la importancia del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA), se pudo realizar exitosamente en un niño con IDSC el primer trasplante de médula ósea (TMO) mediante un donante idéntico¹⁰, y durante la década siguiente el principal problema suscitado con el TMO fue la enfermedad injerto contra huésped (EICH) en los casos de donante no HLA idéntico.

La EICH se origina por el rechazo por parte de los linfocitos del donante al reconocer como extrañas las células del receptor. Estudios destinados a evitar esta complicación demostraron que la depleción de los linfocitos T (LT) en la médula del donante disminuía en forma importante la EICH. A comienzos de los 80, técnicas de depleción de LT de médula humana permitieron restaurar la función inmune en cualquier forma de IDSC. Debido a que los enfermos con IDSC presentan una enfermedad inmunológica más que hematológica, las posibilidades de rechazo son muy bajas, por lo que el procedimiento se simplifica al no requerir terapia previa condicionante como radioterapia y/o quimioterapia (busulfan y/o ciclosfamida). El trasplante haploidéntico o alógénico, a diferencia del idéntico, tiene un mayor riesgo de EICH, por lo que la deplección de linfocitos T es un complemento muy importante en este tipo de TMO. Otro inconveniente de TMO no idénticos, es que la reconstitución de la función inmunológica puede ser muy lenta, lo que impide evitar las consecuencias de las complicaciones infecciosas severas con que llegan estos enfermos antes del TMO. Recientemente se ha utilizado como fuente de células precursoras para el tratamiento de IDSC, sangre de cordón umbilical, terapia que involucra un elevado costo y la formación de bancos que mantengan y congelen estas unidades de sangre¹¹.

En la actualidad, el principal centro de referencia de TMO para IDSC en USA muestra una vasta experiencia con 92 pacientes tratados y un porcentaje de sobrevida total cercano al 82%¹². Nuestra unidad realizó en 1991 el primer TMO en un niño portador de una IDSC ligada al cromosoma X¹³. Desde entonces, tres nuevos pacientes han sido sometidos a TMO. En esta comunicación damos a conocer la evolución de es-

tos cuatro pacientes y se discuten los principales aspectos que deben considerarse al seleccionar la terapia de TMO en esta inmunodeficiencia primaria.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes

Se trasplantaron desde septiembre de 1991 a noviembre de 1998 cuatro varones de cuatro familias diferentes, diagnóstico a los 2, 3, 4 y 8 meses de vida. Todos reunían los criterios de IDSC según la Organización Mundial de la Salud¹⁴. El tipo de enfermedad se determinó en base a la historia familiar, sexo, características clínicas y resultados de análisis enzimáticos (tabla 2). Dos pacientes corresponden a una probable deficiencia de genes activadores 1 y 2 de la recombinación; uno a una deficiencia de cadena gamma de receptor de IL-2, 4, 7, 9 y 15, y otro a un probable déficit de IL-7Ra. Se observó la asociación de procesos pulmonares recurrentes y diarrea prolongada en los 4 casos. En un paciente (CUS) se confirmaron bronquiectasias bilaterales; en dos se realizó lavado bronquioalveolar que demostró la presencia de micobacterias tipo BCG. En el paciente JCF, la diseminación BCG se diagnosticó previo al trasplante, y en CUS el diagnóstico se confirmó una vez que se había trasplantado. NVS presentó una neumonía por *Pneumocysti carinii* a los 4 meses de edad, preTMO, con buena respuesta al cotrimoxazol. Los cuatro niños presentaron diarrea aguda recurrente (DAR), en dos se demostró *E. coli enteropatogénica* (LOS y JCF) y en otro (CUS) una *Salmonella aviatum*. En el paciente LOS un exantema generalizado con elementos eritrodérmicos previo al trasplante, orientó al diagnóstico de una enfermedad injerto contra huésped (EICH) por células maternas o transfusionales. La biopsia demostró extensas zonas de infiltración linfocitaria subdérmitica y células que alcanzaban el estrato epidérmico, con zonas de necrosis intracelular. El estudio de quimerismo no pesquisó la presencia de células maternas. En el paciente NVS se confirmó la presencia de células maternas circulantes, al identificarse células con cariotipo mixto XX-XY (quimerismo) pero sin elementos clínicos de EICH.

Tabla 2

Características clínicas en 4 pacientes portadores de IDSC

Características	Pacientes			
	LOS	JCF	NVO	CUS
Tipo IDSC				
Fenotipo	T-B-NK+	T-B+NK-	T-B-NK+	T-B+NK+
Herencia	A.R.	Lig-CrX	A.R.	Lig-CrX
	D.Gen 1 y 2?	D.C. gamma?	D. Gen 1 y 2?	D.IL7Ra?
Sexo	M	M	M	M
Edad de diagnóstico	2 m	4 m	3 m	8 m
Edad de trasplante	6 m	6 m	5 m	1 a 4 m
Clínica				
IRB	-	+	+	+
PCP	-	-	+	-
DBCG	-	+*	-	+**
Sepsis	+	-	-	-
Diarrea	+	+	+	+
Exantema generalizado	+	-	-	-
Tipo de trasplante	HLA-HI	HLA-I	HLA-I	HLA-HI
Condición actual	Fallecido	Vivo	Vivo	Fallecido

DBCG : diseminación, BCG, *pretrasplante, **postrasplante

PCP : neumonía por *P. Carinii*

IRB : infecciones respiratorias bajas

HLA-HI : trasplante haploidéntico

HLA-I : trasplante idéntico

Una vez diagnosticada la IDSC, en todos se usó terapia de apoyo para evitar las complicaciones infecciosas y EICH, que incluyó: a) immunoglobulina endovenosa, 400 mg/kg/mensual o cada 15 días en caso de complicaciones infecciosas severas; b) isoniacida profiláctica (20 mg/kg/día); c) cotrimoxazol profiláctico para *P. carinii*; d) antimicrobianos de amplio espectro; e) terapia antifúngica, y f) transfusiones de plaquetas o glóbulos rojos irradiadas y filtradas (en niños serológicamente negativos para citomegalovirus) en caso necesario.

Los estudios de inmunidad celular se realizaron en todos los niños al momento del diagnóstico y luego del trasplante de médula ósea cada 3 semanas hasta que se estableció una adecuada función T. Inicialmente la cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T, CD3, CD4, CD8 fue realizada por mi-

croscopía de inmunofluorescencia, con anticuerpos monoclonales de ratón. Luego se agregaron las poblaciones CD19 (LB) y CD16/56 (NK) por citometría de flujo. La función celular se midió por estimulación linfocitaria con fitohemaglutinina (PHA) utilizando como controles a adultos voluntarios sanos. Los niveles de IgG, IgA e IgM se cuantificaron por inmunodifusión radial o por nefelometría. La tipificación HLA se realizó mediante ensayos de microtoxicidad y reacción de polimerasa en cadena. El quimerismo se detectó indirectamente por tipificación de HLA. En un paciente (CUS) se realizó estudio molecular en el Instituto Nacional de Salud de USA (NIH), por la Dra. Jennifer Puck, sin lograr identificar el defecto molecular.

En los pacientes en que se practicó trasplante de médula ósea haploidéntico (CUS y

LOS) por no contar con hermanos idénticos, la médula fue obtenida de sus madres y sometidas a procedimiento de depleción linfocitaria (DL) por aglutinación con lecitina de soya seguida por dos ciclos de roseteo con eritrocitos de cordero, tratados con bromuro de aminoethylisotironio¹⁵. Para esta técnica contamos con la colaboración de Sherrie Schiff MT y del Dr. Richard Schiff, de la Universidad de Duke, Carolina del Norte, USA. Los pacientes JCF y NVO fueron trasplantados con células progenitoras de médula ósea de hermanos HLA idénticos, por lo que se decidió no pretratar la médula. Ninguno de los niños recibió quimioterapia de condicionamiento o profilaxis postrasplante para EICH. La cantidad de células progenitoras infundidas por kilo de peso de los receptores fue de $2,8 \times 10^8$ (CUS), $2,4 \times 10^8$ (LOS) y $3,5 \times 10^8$ (NVS). En el caso del primer paciente no se efectuó recuento celular.

RESULTADOS

Evolución clínica postrasplante

Dos niños se encuentran vivos, JCF y NVO, TMO idéntico. El primero con un seguimiento de 7 años, en perfectas condiciones y con estudios inmunológicos normales. NVO lleva 12 meses postrasplante y no ha tenido ninguna complicación. JCF presentó diseminación de la vacuna BCG, fue tratado con rifampicina e isoniacida con rápida recuperación inmunológica luego del TMO, siendo posible suspender la terapia antituberculosa a los 90 días del trasplante. Dos años después se detectó un foco residual osteolítico en el tercio distal de la tibia izquierda que requirió drenaje quirúrgico.

Los dos pacientes que recibieron células progenitoras de médula haploidéntica depleta de linfocitos T (CUS y LOS) fallecieron debido a complicaciones pulmonares previas al TMO. El enfermo CUS sobrevivió dos meses postTMO, y LOS vivió seis meses postrasplante. Ambos tuvieron un período mayor que los anteriores entre el diagnóstico y el tratamiento. En el caso del paciente CUS se confirmó un daño pulmonar severo con bronquiectasias, sobreinfección bacteriana y elementos de BCG. A los 30 días de haber recibido la médula de su madre, presentó un síndrome de Distress Respiratorio que causó el deceso a los 60 días. Se trató

con antimicrobianos y terapia antibacilo de Calmette Guérin (rifampicina, isoniacida y etambutol). El segundo paciente (LOS) murió por sepsis a *S. aureus*. El enfermo ingresó a nuestra unidad con una desnutrición calórica proteica grado 3 y secuelas pulmonares de las bronconeumonías. Se constató, además, trombosis de venas periféricas como consecuencia del uso de catéteres, lo que dificultó su manejo en el período pre y postrasplante. En ambos casos no se alcanzó a evidenciar una recuperación inmunológica en el momento del fallecimiento.

En relación con la presencia de EICH, solo uno de los pacientes que falleció (LOS) presentaba evidencias leves de esta reacción previa al trasplante y que requirió de dosis bajas de esteroides durante un período corto de tratamiento. Esta reacción no aumentó luego del trasplante. Los dos pacientes que sobrevivieron tuvieron una EICH leve postrasplante, que fueron tratados también con dosis bajas de corticoides por 2-4 semanas.

Cambios inmunológicos postrasplante

En los pacientes con TMO idéntico se apreció una normalización inmunológica, inicialmente en los exámenes de función linfocitaria (cultivos con estimulación de fitohemaglutinina) y posteriormente en los recuentos numéricos de las diferentes subpoblaciones T. El incremento de los índices de estimulación se observó a los 20 días en JCF y a los 60 días en NVO. Cabe destacar que en el segundo paciente solo se logró una mejoría parcial llegando a valores iguales a la mitad de los controles sanos. Los cambios observados en las poblaciones CD3+, CD4+, y CD8+ fueron de una normalización dentro de los 60 días en el caso de JCF y se mantienen en cifras intermedias en el segundo caso después de 12 meses de seguimiento. Ambos tienen niveles de inmunoglobulinas séricas normales, por lo que no hubo necesidad de terapia de reemplazo con gammaglobulina intravenosa. En el paciente NVO, que ingresó con cifras de inmunoglobulinas muy disminuidas, un mes antes de efectuado el TMO se constató un incremento progresivo de los niveles de IgM, adoptando un patrón inmunoelectroforético monoclonal. Los valores de IgM eran de 23 mg%, el que aumentó a 1 389 mg%. Una vez efectuado

el TMO, junto con la normalización de los exámenes de inmunidad celular, disminuyeron los niveles de IgM, adoptando nuevamente un patrón policlonal. En los niños que recibieron trasplante no idéntico con médula purgada de linfocitos T no se demostró modificaciones significativas en las cifras de inmunoglobulinas séricas, dado que fallecieron precozmente después del trasplante.

En lo que dice relación con las poblaciones linfocitarias B (CD19), el paciente JCF tiene en la actualidad valores normales, muy parecidos a las cifras pretrasplante. En cambio, el niño NVO se ha mantenido con cifras de célula CD19+ que varían entre 2-4% (VN = > 10%).

DISCUSIÓN

La IDSC constituye una enfermedad cuyo pronóstico ha cambiado radicalmente desde 1968 cuando se llevó a cabo por primera vez su tratamiento con un trasplante de médula alogénico. Desde entonces este tipo de reconstitución inmunológica ha demostrado curar la mayoría de los casos de IDSC, siendo en la actualidad esta enfermedad una de las indicaciones más importantes del TMO. La IDSC, por ser una IDP que afecta tanto al sistema humorral como celular, se manifiesta en los primeros meses de vida con infecciones recurrentes, lo que debe hacer sospechar el diagnóstico en forma precoz, aspecto de gran importancia debido a que todos los pacientes que hemos transplantado han llegado con secuelas, especialmente pulmo-

nares, que ha dificultado el tratamiento con TMO, situación que ha sido enfatizada por el Grupo Europeo de TMO, quienes consideran que la indemnidad pulmonar es un elemento de buen pronóstico en el manejo de este tipo de pacientes¹⁶.

Otro elemento de gran importancia en la evolución de un paciente con TMO, está dado por una diseminación del bacilo de Calmette-Guérin (BCG), complicación que reviste un gran riesgo debido a que de no producirse una reconstitución inmunológica rápida, la infección generalizada del BCG es prácticamente imposible de tratar con los esquemas antituberculosos tradicionales. La inmunización con BCG en nuestro país tiene una amplia cobertura, alcanzando prácticamente a más del 80% de los recién nacidos¹⁷. Este antecedente local, a diferencia de otros países desarrollados en donde no se exige esta vacuna, agrega un elemento que debe considerarse al momento del diagnóstico de una IDSC. Por otra parte, en un paciente con este tipo de infección y una IDSC, el TMO idéntico constituye la mejor alternativa de terapia, a causa de la rapidez con que puede obtenerse una normalización inmunológica; esta situación se evidenció claramente en el caso de nuestro paciente JCF, que presentando una diseminación BCG severa, mejoró su condición rápidamente después del TMO, sin requerir una terapia antituberculosa prolongada.

Generalmente, el tratamiento con TMO en los pacientes con IDSC tiene la ventaja de no requerir quimioterapia previa (destinada a prevenir el rechazo) ya que el receptor, por su enfermedad de base, presenta

Tabla 3

Principales hallazgos inmunológicos en cuatro pacientes portadores de IDSC tratados con trasplante de medula ósea

Pacientes % células	LOS		JCF		NVO		CUS		R normales
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
CD3	18	13	4	62	40	64	12	10	> 58
CD4	9	10	2	35	21	43	9	8	> 38
CD8	3	4	2	20	20	24	3	5	> 18
CD19	0	0	1	23	1	4	24	20	> 19
NK	10	10	1	11	58	25	10	13	> 8
PHA*	2400	3000	1200	83000	1400	35000	2300	4000	> 45000

*PHA= Test de Fitohemaglutinina (cuentas por minutos).

ausencia de linfocitos T maduros, células responsables del rechazo que ocurre habitualmente en otras enfermedades que requieren TMO, especialmente hematooncológicas. Esta característica del TMO en la IDSC permite disminuir el riesgo de complicaciones inherentes a la terapia condicionante como neutropenia, aplasia medular, enfermedad venooclusiva, mucositis, enfermedad pulmonar (busulfan) y trastornos del crecimiento¹⁸. Otra características del TMO en el niño con IDSC es que en general no se requiere prevención de la enfermedad injerto contra huésped con ciclosporina, cuyo uso constituye una alternativa útil para aquellos niños que desarrollan un EICH de cierta magnitud que pueda hacer fracasar el prendimiento de las células precursoras. En el caso del paciente LOS se decidió efectuar este tipo de tratamiento debido a un EICH cutáneo tipo eritrodermia generalizada que respondió rápidamente a la terapia inmuno-supresora; los otros tres pacientes presentaron EICH cutánea leve que no requirió este tipo de tratamiento.

La normalización de la respuesta inmunológica posTMO, depende de si el TMO es idéntico o haploidéntico. Además la dinámica de recuperación de los linfocitos T es diferente de aquella que se observa a nivel de los linfocitos B. En el caso del TMO con donante idéntico, los primeros eventos ocurren habitualmente a las 2-4 semanas de efectuada la intervención, en donde es posible apreciar una normalización de la función de los linfocitos T evaluado tanto fenotípicamente como por test de transformación blástica. En cambio, en el caso de TMO no idéntico y con depleción de linfocitos, esta mejoría puede demorar unos 3-6 meses luego de efectuada la infusión de médula ósea¹⁹.

Los factores que intervienen en una evolución favorable del TMO se relacionan directamente con la edad del paciente, la existencia de células maternas circulantes y el número de linfocitos NK del receptor. Los niños trasplantados antes de los tres meses de edad presentan una tasa de sobrevida cercana al 95%, en comparación a los niños trasplantados a mayor edad cuya sobrevida baja a 76%¹². En todos nuestros pacientes, el diagnóstico de IDSC se estableció después de los 3 meses de edad. El tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico y el TMO alcanzó un promedio de 3,5 meses

(2 - 8 meses), período que refleja las dificultades inherentes en nuestro medio para llevar a cabo este tipo de tratamiento.

La presencia de células NK podría interferir en la normalización de la respuesta inmunológica postransplante, especialmente aquella mediada por linfocitos T²⁰. La participación de las células NK en el éxito de un trasplante ha hecho plantear al Grupo de Trasplante Europeo la necesidad de un tratamiento condicionante con busulfán, ciclofosfamida y eventualmente un anticuerpo monoclonal antiLFA-1²¹.

En el caso de los dos niños con IDSC que recibieron un TMO idéntico, JCF y NVO, normalizaron la función T a los 20 días y 2 meses, respectivamente. En el paciente JCF no se detectaron linfocitos NK circulantes, con una evolución caracterizada por una normalización muy rápida de todos los parámetros inmunológicos. En tanto, el segundo enfermo se trasplantó con cifras de células NK muy elevadas que pudieran haber influido en una normalización más tardía e incompleta de la respuesta celular. En los otros dos pacientes que recibieron medula haploidéntica y depletada de linfocitos T, la participación de la células NK es difícil de analizar, debido a la evolución de estos niños, ya que fallecieron precozmente como consecuencia de infecciones bacterianas.

La transferencia de linfocitos maternos a través de la placenta puede condicionar en algunos casos una cierta reacción de EICH que se manifiesta a nivel cutáneo y menos frecuentemente en otros parénquimas. La presencia de este tipo de células circulantes favorece el prendimiento de las células progenitoras trasplantadas. En nuestra casuística, en solo un paciente se pudo demostrar la existencia de células maternas circulantes (NVO) pero sin evidencia de EICH, en el cual, aun cuando presentaba un elevado número de células NK, la reconstitución inmunológica fue satisfactoria.

En lo que respecta a la síntesis de inmunoglobulinas (Ig), se conoce que el TMO puede mejorar total o parcialmente la respuesta humorar. Varios pacientes trasplantados en diferentes centros deben continuar con terapia de reemplazo al no normalizar las cifras de estas proteínas plasmáticas. Habitualmente los pacientes portadores de IDSC que reciben médula depleta y que presentan una deficiencia de la cadena ga-

mma y/o deficiencia de JAK-3, tienen valores bajos de linfocitos B que no son corregidos por el TMO. Los dos pacientes transplantados en nuestra Unidad con médula idéntica demostraron una mejoría total de estas inmunoglobulinas, lo que permitió suspender el aporte exógeno. El enfermo NVO presentó niveles de IgG, IgM e IgA muy disminuidos cuando se hizo el diagnóstico de IDSC; sin embargo, en forma espontánea y un mes previo al TMO, evidenció un alza espontánea de todas las Ig, alcanzando IgM cifras de 1 389 mg% y la presencia de paraproteínas con componentes monoclonales. Una vez efectuado el TMO, los niveles de inmunoglobulinas y las bandas monoclonales se normalizaron a los 60 días. No tenemos una explicación para estos hallazgos; sin embargo, es interesante hipotetizar que células maternas circulantes pudieran ser las responsables.

Un comentario importante que se origina una vez efectuado el TMO en este tipo de enfermos, lo constituye la necesidad de realizar un diagnóstico oportuno de la IDSC y considerarla como una verdadera emergencia pediátrica. En este sentido es de gran importancia que el neonatólogo conozca los antecedentes familiares de cada recién nacido, especialmente lo que dice relación con hermanos fallecidos por infecciones o diagnósticos previos de IDP. Otro elemento de ayuda que facilita la sospecha de IDSC en esta etapa de la vida lo constituye la presencia de hemogramas con recuentos linfocitarios bajos. Frente a una mínima sospecha de IDSC obtenida por estos antecedentes, el médico tratante debería suspender la inmunización con BCG y evitar toda transfusión que no sea con productos irradiados y filtrados.

Es conocido que una de las grandes dificultades que origina el tratamiento con TMO en estos niños, y que suele atrasar el procedimiento durante varias semanas o meses, lo representa el alto costo de la intervención. Es por eso que se necesita normar lo antes posible este tipo de terapia, así como también obtener el financiamiento adecuado para que nuestros hospitales puedan llevar a cabo este tratamiento curativo.

Es posible que el advenimiento de la terapia génica pueda dar una solución definitiva en aquellos casos de IDSC que no se benefician en su totalidad del TMO.

REFERENCIAS

1. Fischer A, Leonard WJ: Inherited immunodeficiencies. Immunologist 1995; 3: 237-240.
2. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RPJ: The primary immunodeficiencies. N Engl J Med 1995; 333: 431-40.
3. González B, Moreno S, Burdach R, et al: Clinical presentation of bacillus Calmette-Guérin infections in patients with immunodeficiency syndromes. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 201-6.
4. WHO Scientific Group: Primary immunodeficiency diseases. Clin Exp Immunol 1995; 99 (Suppl.1): 1-24.
5. Fischer A: Severe combined immunodeficiencies. Immunodef Rev 1992; 3: 83-100.
6. Schwarz K, Hansen-Hagge TE, Knobloch C, Friedrich W, Kleinhauer E, Bartram CR: Severe combined immunodeficiency (SCID) in man; B cell negative (B-) SCID patients exhibit an irregular recombination pattern at the JH locus. J Exp Med 1991; 174: 1039-48.
7. Puck JM, Deschenes SM, Porter JC, et al: The interleukin-2 receptor chain maps to Xq13.1 and is mutated in X-linked severe combined immunodeficiency SCIDX. Hum Mol Genet 1993; 2: 1099-106.
8. Noguchi M, Yi H, Rosembalat HM, et al: Interleukin-2 receptor chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. Cell 1993; 3: 147-56.
9. Macchi P, Villa A, Giliani S, et al: Mutations of JAK-3 gene in patients with autosomal severe combined immunodeficiency. Nature 1995; 377: 65-8.
10. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA: Immunological reconstitution of sex-linked lymphoproliferative immunological deficiency. Lancet 1968; 2: 1366-9.
11. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R: Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. Blood 1996; 88: 795-802.
12. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al: Hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. New Engl J Med 1999; 340: 18.
13. González B, Dal Borgo P, Marzouka E, Godoy S: Reconstitución inmunológica mediante trasplante medular en un paciente portador de inmunodeficiencia combinada severa. Rev Chil Pediatr 1993; 64: 129-35.
14. WHO Scientific Group: Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO scientific group. Clin Exp Immunol 1997; 99:1-24.
15. Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D: Transplantation for severe combined immunodeficiency with HLA-A, B, D, DR incompatible parental marrow cells fractionated by soybean agglutinin and sheep red blood cells. Blood 1983; 61: 341-8.
16. Fischer A, Landais P, Friedrich W, et al: European experience of bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. Lancet 1990; 336: 850-4.
17. De la Fuente M, Carrasco R: Vacunas de uso programático en Chile. Rev Chil Pediatr 1981; 52: 353-6.
18. Clement-De Boers A, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Van den Broeck J, Wit JM, Vossen JM: Final height

- and hormonal function after bone marrow transplantation in children. *J Pediatr* 1996; 129: 544-50.
19. Buckley RH, Schiff SE, Sampson HA, et al: Development of immunity in human severe primary T cell deficiency following haploidentical bone marrow stem cell transplantation. *J Immunol*, 1986; 136: 2398-407.
20. Murphy WJ, Kumar V, Bennett M: Rejection of bone marrow allograft by mice with severe combined immunodeficiency disease. *J Exp Med* 1987; 165: 1212-7.
21. Bertrand Y, Landais P, Friedrich W, et al: Influence of severe combined immunodeficiency phenotype on the outcome of HLA non-identical, T-cell-depleted bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1999; 134: 740-8.

AVISO A LOS AUTORES

Los autores que deseen enviar sus trabajos en disquete deben hacerlo en disco flexible 3,5" de alta densidad, PC compatible, escrito en WordPerfect o MS Word, además de 2 copias impresas. Recordamos que el uso de disco permite agilizar el proceso editorial al que es sometida cada publicación.