

M<sup>a</sup> E. Cela de Julián, P. Galarón García,  
M<sup>a</sup> A. Cantalejo Gómez, J.L. Díez Martín,  
J. Gil Herrera

*An Esp Pediatr 1999;51:56-59.*

## Introducción

Muchas enfermedades hereditarias no malignas que afectan el sistema linfohematopoyético son potencialmente curables con un trasplante de médula ósea (TMO) alogénico postnatal. Aunque ya se han realizado miles de TMO en el mundo, continúa siendo una técnica complicada y cara<sup>(1)</sup>. Ante un diagnóstico prenatal de una enfermedad de pronóstico infausto, generalmente, apoyado en la experiencia previa de otro hijo afecto, los padres muestran su desesperación y rechazo al verse sometidos a un calvario ya sufrido anteriormente. Las opciones que discuten con el médico que les informa son habitualmente tres: aborto terapéutico, TMO o de cordón umbilical después del nacimiento o terapia sustitutiva-sintomática según la patología. En los últimos años, se ha añadido el TMO intraútero como una modalidad terapéutica con indudables ventajas.

La lista de enfermedades congénitas susceptibles de curación con un TMO es larga, y se detalla en la tabla I. El trasplante debe prepararse rápidamente en la mayoría de ellas: la supervivencia más allá del año de vida es rara en las inmunodeficiencias<sup>(2)</sup>, en los defectos hematológicos los mejores resultados se obtienen con terapéutica precoz<sup>(3,4)</sup>, y en las enfermedades de depósito se produce pronto el daño a múltiples órganos<sup>(5)</sup>. Se realiza un tipaje HLA de los familiares buscando un donante compatible, y si no se encuentra, se inicia una búsqueda internacional de un donante no emparentado, o se valora la posibilidad de utilizar a uno de los padres como donante (trasplante haploidentico). Antes de que la médula sea infundida, el paciente se somete, en la mayoría de los casos, a un tratamiento mieloablativo con quimioterapia con dos objetivos: inmunosupresión del niño, para que no rechace la nueva médula y desaparición de las poblaciones celulares defectuosas causantes de la enfermedad. Posteriormente, se infunden intravenosamente las células progenitoras hematopoyéticas del donante, obtenidas por múltiples aspirados de médula ósea, por aféresis de sangre periférica, o de cordón umbilical de recién nacido. Si el trasplante tiene éxito, las células linfohematopoyéticas del paciente son reemplazadas por las del donante sano, cuyos linfocitos pueden atacar al receptor inmunodeficiente

## Trasplante de médula ósea intraútero

Tabla I Enfermedades congénitas tratadas con TMO

<i>Immunodeficiencias primarias</i>
<i>Defectos hematológicos</i>
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Anemia de Fanconi
- Anemia de Blackfan-Diamond
- Talasemia
- Enfermedad de células falciformes
- Tromboastenia de Glanzman
- Amegacariocitosis congénita
- Síndrome trombocitopenia-aplasia de radio
- Linfocitosis eritrofagocítica familiar
- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Neutropenia congénita
- Síndrome de Chediak-Higashi
<i>Osteopetrosis</i>
<i>Enfermedades de depósito</i>

(enfermedad injerto contra huésped); por tanto, el niño debe recibir tratamiento inmunosupresor que limite la actividad del injerto.

El TMO intraútero aprovecharía la ontogenia del sistema hematopoyético para tener mayor éxito<sup>(6)</sup>. El feto es inmunológicamente inmaduro y permite la inducción de tolerancia a antígenos extraños de células progenitoras alogénicas. Además, su médula en desarrollo se encuentra en rápida expansión y proliferación, con lo que hay "espacio" disponible para el prendimiento de las células del donante.

El trasplante intraútero de células progenitoras hematopoyéticas o *stem cells* empezó a ensayarse a mediados de la década de los 80 en fetos afectados de inmunodeficiencias primarias graves. Estudios experimentales en animales evidenciaron que el feto de pocas semanas de edad gestacional era un receptor favorable para esta terapia celular<sup>(6)</sup>. En su inicio, se utilizaron células hepáticas de fetos sanos que habían sufrido abortos y se infundieron en el feto afecto tras realizarse el diagnóstico prenatal de la inmunodeficiencia durante el embarazo. Los primeros resultados fueron controvertidos por el alto índice de interrupción del embarazo y la lenta reconstitución inmunológica obtenida.

Sección de Oncohematología Pediátrica y Unidad de Trasplante de Médula Ósea. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.  
Correspondencia: M<sup>a</sup> Elena Cela de Julián. Sección de Oncohematología. HGU Gregorio Marañón. C/ Dr. Castelo 49. 28009 Madrid

nida.

Actualmente se vislumbran nuevas perspectivas de éxito para esta técnica, por la mejora en las técnicas de manipulación de las células progenitoras de médula ósea, y así se ha demostrado por algunos grupos en la práctica clínica<sup>(7-9)</sup>.

### ¿Cuáles son las ventajas del TMO intraútero?

Distintos aspectos de la ontogenia del sistema inmunológico y hematológico del feto, lo convierten en un receptor único para las células progenitoras hematopoyéticas<sup>(6)</sup>, permitiendo el prendimiento de las mismas sin ser necesaria la mieloablación para prevenir el rechazo, ni la inmunosupresión posterior para evitar la enfermedad injerto contra huésped. De esta manera se evitan las toxicidades derivadas de los quimioterápicos utilizados en los acondicionamientos de los TMO y la administración de medicación inmunosupresora.

Del mismo modo, no parece ser tan importante la histocompatibilidad del donante y receptor como en los trasplantes postnatales. Incluso es posible que el donante sea uno de los padres<sup>(7)</sup>, y por tanto, con sólo un haplotipo idéntico al niño afecto, con menos complicaciones que los TMO habituales. En este caso se realiza una selección positiva de CD34 que incrementa la "dosis" de células trasplantadas y disminuye la celularidad de linfocitos T responsables de la enfermedad injerto contra huésped. Esto permite resolver el grave problema de encontrar un donante adecuado. Si la enfermedad permite un crecimiento selectivo de células sanas, hay mayores posibilidades de que el injerto sea suficiente para aliviar o abolir la clínica que presente.

La realización de un TMO tan precozmente supondría la curación o atenuación de la enfermedad antes de que produjera daño irreversible en distintos órganos, lo cual sería especialmente interesante en los errores congénitos del metabolismo que provocan daño neurológico ya evidente al nacimiento<sup>(10)</sup>.

Una ventaja adicional la constituye el aislamiento "natural" que se consigue dentro del útero, evitándose así contacto con gérmenes peligrosos y ganando tiempo para la reconstitución inmunológica antes del desarrollo de la enfermedad, obviándose, así, las prolongadas estancias hospitalarias que supone un TMO.

Con el TMO prenatal se consigue inducción de *tolerancia* para permitir un posible TMO postnatal en el caso de un bajo prendimiento del trasplante, y por tanto, mayores posibilidades de evitar el rechazo<sup>(6)</sup>.

### Descripción de la técnica (Fig. 1)

El proceso comienza cuando un feto es diagnosticado por amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales de una enfermedad potencialmente curable con un TMO. Si los padres rechazan el aborto terapéutico, el tratamiento que se les ofrece es una terapia sintomática-sustitutiva o un trasplante al nacimiento o prenatal. Si eligen esta última opción, se inicia lo antes posible la preparación del padre como donante de médula ósea para su hijo. Tras modificar el contenido de las células pro-

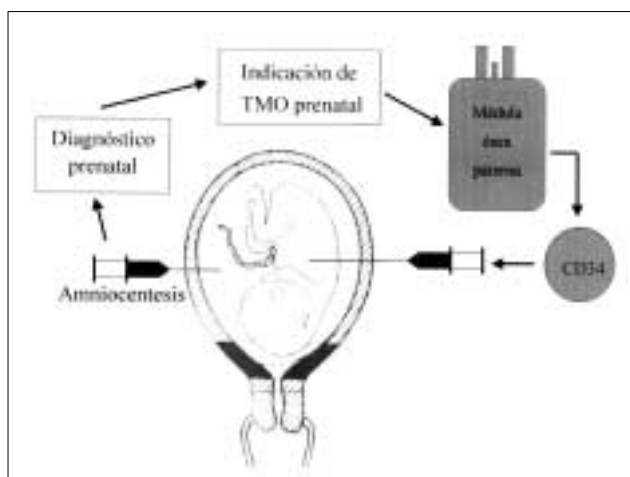


Figura 1. Descripción de la técnica del TMO intraútero.

genitoras hematopoyéticas del padre seleccionando las CD34, se congela una parte y el resto se infunde a través de la pared abdominal y del útero de la madre en la cavidad abdominal del feto o en la vena umbilical, guiándose por ecografía. El procedimiento suele requerir dos o más sesiones, separadas unas pocas semanas, administrando la médula en un volumen aproximado de 1 ml con una aguja de 22 g<sup>(7-9)</sup>.

Teóricamente, la ventana de tiempo en la que es posible el trasplante está limitada por la aparición de linfocitos inmunocompetentes en el timo y sangre periférica (11-14 semanas de gestación) que sean capaces de rechazar la médula del donante. Sin embargo, la presencia de una inmunodeficiencia celular en el feto, amplía este límite indefinidamente. Por ello, parece razonable recomendar el trasplante en fetos con un sistema inmunológico normal antes de la semana 14 de gestación, y en aquellos con inmunodeficiencias de los linfocitos T en cuanto sea posible el diagnóstico, aunque sea más tardíamente<sup>(6)</sup>.

Los primeros experimentos clínicos de trasplante de células hematopoyéticas progenitoras intraútero se realizaron con hígado y timo fetales<sup>(8)</sup>. Sin embargo, los problemas éticos, prácticos (obtención de muestras de múltiples fetos), y el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de estos donantes han relegado su uso.

Otras fuentes posibles son la médula ósea del adulto, sangre de cordón umbilical, y sangre periférica. En la actualidad se utiliza la primera de ellas, preferiblemente la del propio padre por su disponibilidad, quedando las otras dos como alternativas que se estudiarán en un futuro próximo. El feto es muy susceptible a desarrollar enfermedad injerto contra huésped (EICH) tras recibir un TMO, lo cual puede ser fatal<sup>(6)</sup>. La aparición de EICH está en relación directa con el número de células T que se trasplantan, pero una depleción de células T no permite prendimiento adecuado de la médula. Por ello, se han puesto a punto distintos métodos para conseguir médulas libres de células T maduras causantes de EICH, pero al mismo tiempo enriquecidas con células progenitoras que aseguren el prendimiento del injerto. Aun

Tabla II Experiencia clínica en TMO intraútero

Ref.	Diagnóstico	Donante	EG	Evolución
9	ICS	Padre	16	- inmunidad normal
		(médula ósea)	17	- quimerismo
		18		
12	ICS	Padre	21	- quimerismo
		(médula ósea)	22	- normal
7	ICS	Padre		- normal
		(médula ósea)		
7	ICS	Padre	24	- inmunidad celular normal
		(médula ósea)	26	- quimerismo
10	Leucodistrofia	Padre	13	- feto muerto a las 20 semanas de EG por leucostasis tras prendimiento incontrolado
		(médula ósea)		
8	Sd. Linfo desnudo	Hígado y timo fetales	28	- inmunidad celular normal
8	ICS	Hígado y timo fetales	26	- quimerismo (25% donante)
8	$\beta$ Talasemia mayor	Hígado y timo fetales	12	- funcionalismo de células T deficitario
				- quimerismo
				- presencia de Hb anormal. HbA: 30%

ICS: inmunodeficiencia combinada severa; EG: edad gestacional en semanas en las que se realizaron los trasplantes.

así, el porcentaje de quimerismo (población celular del donante que convive con la del individuo) es muy bajo y se desconoce el prendimiento a largo plazo<sup>(7)</sup>.

Parece que no aumenta el grado de prendimiento por aumentar la celularidad de la muestra que se infunde en una sola administración, y que lo recomendado sería entre  $10^6$  y  $10^8$  células/kg fetal, probablemente en varias inyecciones<sup>(6)</sup>.

Los riesgos derivados de la técnica son mínimos y varían entre un 0,8 y 3,5%<sup>(11)</sup>. Las complicaciones que pueden presentarse en la madre son principalmente sangrado, infecciones y transmisión de viriasis, y en el feto aborto, infección, enfermedad injerto contra huésped y viriasis.

### Experiencia clínica

Hasta ahora se han realizado más de 20 trasplantes intraútero para distintas enfermedades congénitas desde 1986, pero sólo se ha alcanzado una curación completa en fetos afectados de inmunodeficiencias<sup>(6)</sup> (Tabla II). En conjunto, destacan 5 pacientes afectados de inmunodeficiencia combinada severa que están curados en la actualidad: 2 de ellos han sido trasplantados por el grupo de A. Flake en Philadelphia<sup>(6)</sup> y los otros 3 por el grupo italiano de F. Porta y Notarangelo en Brescia<sup>(7,12)</sup>, siendo uno de estos niños un español seguido en nuestro centro que actualmente tiene 15 meses de edad y clínicamente está asintomático.

Con estas premisas, cabe preguntarse: ¿cuáles son las enfermedades susceptibles de tratarse con esta técnica?. Los mejores resultados aportan un quimerismo mixto estable, por lo que sólo serán susceptibles de tratarse las enfermedades en las que este grado de prendimiento sea suficiente para mejorar el curso clínico.

En general, las inmunodeficiencias primarias serían las can-

didatas ideales, con mayores posibilidades de curación escogiendo el TMO intraútero como modalidad terapéutica. Así, se ha demostrado que con quimerismos tan bajos como menos del 3% de células del donante, se consigue una inmunidad celular normal en los niños con inmunodeficiencia combinada severa<sup>(9)</sup>. No obstante, cada inmunodeficiencia tiene sus características biológicas propias que deben considerarse en el momento de decidir el tratamiento.

Además, se han hecho considerables esfuerzos para tratar las hemoglobinopatías con TMO intraútero<sup>(8)</sup>. Se ha comunicado una disminución de la sintomatología de beta talasemia mayor y enfermedad de células falciformes con quimerismos mixtos<sup>(3,13)</sup> (presencia de un 20 a un 70% de células del donante), gracias a la mayor supervivencia de los hematíes sanos frente a los talasémicos o falciformes.

Los errores congénitos del metabolismo constituyen un heterogéneo tercer grupo, donde la deficiencia de enzimas específicas lisosomales conduce al acúmulo de mucopolisacáridos, glucógeno o esfingolípidos. El objetivo del TMO en estas enfermedades es aportar células mononucleares que se extiendan a los órganos deficitarios: piel, hígado, pulmones, bazo, ganglios linfáticos, amígdalas y cerebro. El TMO prenatal estaría especialmente recomendado en aquellas enfermedades en que el daño neurológico se inicia antes del nacimiento<sup>(10)</sup>.

Por último, queda en el terreno experimental la utilización del TMO intraútero como una manera de inducción de tolerancia para trasplante postnatal de órganos sólidos.

En resumen, a pesar de la limitada experiencia clínica hasta el momento en el trasplante de médula ósea intraútero, los avances en diagnóstico prenatal, terapéutica fetal y tecnología con las células progenitoras hematopoyéticas, convierten a esta téc-

nica en una esperanza para la curación de múltiples enfermedades congénitas. Quedan aún por resolver distintos aspectos prácticos, técnicos y éticos que probablemente amplíen la aplicación clínica de este novedoso tratamiento, ya que numerosos centros de todo el mundo están interesados en desarrollar protocolos de actuación sobre el mismo.

## Bibliografía

- 1 Deeg HG, Klingemann HG, Phillips GL: A guide to bone marrow transplantation. 2nd edition, 1992. Springer-Verlag eds.
- 2 Fischer A: Thirty years of bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999; **340**:559-561.
- 3 Walters MC, Patience M, Leisenring W: Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996; **335**:369-376.
- 4 Lucarelli G, Clift RA: Bone marrow transplantation in thalassemia. En: Bone marrow transplantation. Ed: SJ Forman, KG Blume y ED Thomas. Blackwell scientific publications 1994;829-839.
- 5 Krivit W, Shapiro EG: Bone marrow transplantation for storage diseases. En: Bone marrow transplantation. Ed: SJ Forman, KG Blume y ED Thomas. Blackwell scientific publications 1994;883-893.
- 6 Flake AW, Zanjani ED: In utero hematopoietic stem cell transplantation: a status report. *JAMA* 1997; **278**:932-937.
- 7 Porta F: In utero stem cell transplantation. Continuing medical education. 40th Annual Meeting of the American Society of Hematology. Miami, Dec 1998.
- 8 Touraine JL, Roncarolo MG, Bacchetta R, Raudrant D, Rebaud A, Laplace S et al: Fetal liver transplantation: biology and clinical results. *Bone Marrow Transplant* 1993; **11** (suppl 1):119-122.
- 9 Flake AW, Roncarolo MG, Puck JM: Treatment of X-linked severe combined immunodeficiency by in utero transplantation of paternal bone marrow. *N Engl J Med* 1996; **335**:1806-1810.
- 10 Bambach BJ, Moser HW, Blakemore K, Corson VL, Griffin CA, Noga SJ et al: Engraftment following in utero bone marrow transplantation for globoid cell leukodystrophy. *Bone Marrow Transplant* 1997; **19**:399-402.
- 11 Bowman J: Hemolytic disease. En: Creasy R eds. Maternal-fetal medicine: principles and practice. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 1994:730-733.
- 12 Wengler GS, Lanfranchi A, Frusca T, Verardi R, Neva A, Brugnani D et al: In utero transplantation of parental CD34 haematopoietic progenitor cells in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1996; **348**:1484-1487.
- 13 Andreani M, Manna M, Lucarelli U: Persistence of mixed chimerism in patients transplanted for the treatment of thalassemia. *Blood* 1996; **87**:3494-3499.