

Rev. Chil. Pediatr. 64 (2); 129-135, 1993

Reconstitución inmunológica mediante trasplante medular en un paciente portador de inmunodeficiencia combinada severa

Benito González M.¹; Patricia Dal Borgo A.²; Esperanza Marzouka B.²; Soledad Godoy P.³

Bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency

A 6 month old boy with severe combined immunodeficiency disease was treated successfully with a bone marrow transplantation (BMT) from his HLA-identical dizygotic female twin. Development of immune functions was achieved within 3 months with full reconstitution of T- and B-lymphocyte-mediated responses. The donor was transfused with irradiated self fresh whole blood, she showed good tolerance for the procedure, without complications and was discharged 24 hours later without changes in her hematological parameters. The receptor showed clinical and bacteriological evidences of disseminated infection by bacillus of Calmette-Guerin before and after bone marrow transplantation, and was treated with rifampicine, isoniazid, ethambutol. The clinical presentation of BCG infection was like that seen in similar cases and mimicked some aspects of local reactions at BCG vaccination site that have been described in patients with Kawasaki disease. No conditioning treatment was given to the patient and a mild graft versus host disease was seen one month after bone marrow infusion, consisting of rash, hepatomegaly, thrombocytopenia and increased serum activity of liver enzymes. He was successfully treated with hydrocortisone and prednisone for three months. One year after bone marrow transplantation the patient remains clinically well and free of any significant infection.

Key words: severe combined immunodeficiency, disseminated Bacillus Calmette-Guerin, bone marrow transplantation, Kawasaki disease.)

La inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) constituye un grupo heterogéneo de afecciones caracterizadas por compromiso importante de los mecanismos de defensas mediados por linfocitos T y B, que se manifiesta por mayor susceptibilidad a infecciones, especialmente oportunistas, provocando la muerte de estos pacientes antes de cumplir un año de edad¹. Se han definido diferentes mecanismos patogénicos en la IDCS, entre ellos alteraciones genéticas, enzimáticas y defectos en las membranas celulares². En nuestro país estos enfermos suelen tener sobrevida no superior a los 12 meses de edad y los pacientes publicados han muerto principalmente a causa de diseminación de la vacuna

BCG³, lo que ha constituido un serio tropiezo en la planificación de tratamientos destinados a corregir estas inmunodeficiencias. En otras naciones, el bajo porcentaje de niños que reciben dicha vacuna permite estudiar adecuadamente a los pacientes antes que presenten la aludida complicación⁴.

Se han efectuado diversos intentos terapéuticos destinados a corregir las anomalías inmunológicas de la IDCS. En 1968 se llevó a cabo el primer trasplante medular (TM) en un niño afectado, con reconstitución total de su sistema inmunológico⁵. Desde entonces, en diferentes centros se ha demostrado la efectividad del procedimiento con sobrevidas cercanas a 80%⁶. Los resultados obtenidos han revelado también que la reconstitución inmunológica se mantiene a lo largo del tiempo, estableciéndose un estado de quimera entre las células del donante y el receptor. En forma diferente al TM efectuado a enfermos leucémicos no se ha requerido, en algunos

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

casos, de terapias condicionantes así como tampoco de medicación inmunosupresora.

Nuestro propósito es describir el primer caso de IDCS sometido a trasplante medular en nuestro país. El buen éxito obtenido, con normalización completa de los mecanismos defensivos e incorporación a una vida normal después de 6 meses de la intervención, permite recomendar este tratamiento en otros pacientes portadores de esta forma de inmunodeficiencia.

Paciente y Métodos

Niño de seis meses de edad, nacido de parto gemelar, por cesárea, a las 38 semanas de embarazo, peso 2 100 g y talla 42 cm al nacer. La hermana gemelar pesó 2 150 g y su talla fue 43 cm. Padre y madre sanos, de 29 años de edad. La madre tuvo dos hijos que fallecieron a la edades de 3 y 4 meses respectivamente, muertes atribuidas a bronconeumonías. Durante los primeros cinco meses de vida el paciente sufrió en dos oportunidades afecciones pulmonares severas, que requirieron tratamientos con antibióticos, un episodio de deshidratación debida a diarrea por *Escherichia coli* enteropatógena, que hizo necesarios hospitalización y tratamiento parenteral, desde la edad de un mes; dermatitis por *Candida albicans* y moniliasis bucal resistente a los tratamientos convencionales, y a la de tres meses infección urinaria por *E. coli*. Irritable, temperatura 38,6° C, pálido, desnutrición severa (peso 4 300 g). No se palpaban ganglios periféricos. Escaso desarrollo del tejido amigdalino. Algorra del paladar y lengua. Respiración soplate en el tercio inferior izquierdo y estertores finos diseminados en ambos campos pulmonares. Distensión abdominal y asas intestinales prominentes que dificultaban la palpación del hígado y el bazo. Condensaciones bilaterales, imagen cardíaca normal y silueta tímica ausente en la radiografía de tórax. En el hemograma, 2 800 leucocitos por mm³, 15% neutrófilos baciliformes, 12% segmentados, 15% linfocitos, 4% monocitos, hematocrito 38%, hemoglobina 9,4 g/dl, plaquetas normales. Urocultivo *E. coli* > 100 000 colonias por mm³. Pruebas de función renal y hepática normales. Fosfatasas alcalinas 230 U/l. Hemocultivos negativos. Inmunoglobulinas séricas: IgG 120 mg/dl (VN 540-1 200 mg/dl), IgM 14 mg/dl (VN = 50 a 120), IgA no cuantificable (VN 30-89). PPD intradérmico negativo. Subpoblaciones linfocitarias (mediante antisueros monoclonales): CD₃ 4% (VN: 55-75%), CD₄ 2% (VN: 36-48); CD₈ = 2% (VN: 19-29). La prueba de blastogénesis para capacidad proliferativa de los linfocitos dio índice de estimulación de 1 200 cpm (VN: > 70 000 cpm). Las concentraciones séricas de adenosina deaminasa, complemento (C₃ y C₄ y actividad global) fueron normales y los títulos de isohemaglutininas y anticuerpos VIH negativos.

Comprobada la inmunodeficiencia combinada severa se indicó terapia profiláctica para la diseminación BCG —con rifampicina e isoniazida— y la infección por *Pneumocystis carinii* —con cotrimoxazol—, como también tratamiento de candidiasis sistémica con anfotericina y cobertura con antibióticos de amplio espectro.

La tipificación del sistema HLA del paciente y su familia mostró identidad genética entre ambos gemelos, confirmada con análisis de cultivo mixto. Los haplotipos correspondieron a las combinaciones A1: A28: B5: B18: Dr2: Dr3. La evaluación inmunológica de la donante fue normal y los títulos serológicos para citomegalovirus, virus Epstein-Barr, toxoplasmosis, enfermedad de Chagas, hepatitis B y virus de inmunodeficiencia adquirida, fueron todos negativos. Antes del trasplante medular se extrajo a la donante 300 ml de sangre que fueron irradiados con 3 000 rads para reparar la pérdida sanguínea del procedimiento. A la edad de 6 meses se realizó el trasplante medular, sin terapia previa inmunosupresora ni ciclosporina, por el tipo de afección y eludir los riesgos de daño renal con esa droga en niños pequeños. Mediante anestesia general se obtuvieron, por punción de ambas crestas ilíacas posteriores con trócaros Jamshidi (American Pharmsal), 100 cc de médula, en alícuotas de 5 a 10 cc de médula que fueron depositadas en medio de cultivo celular estéril con heparina y luego filtradas en mallas de acero para eliminar grumos de grasa y espículas óseas. De esta manera se obtuvo el equivalente a 3,5 x 10⁶ células por kg de peso del receptor (95 cc), que le fueron transfundidas en una hora a través del catéter central. En las 48 horas siguientes sufrió hipotensión, taquicardia y taquipnea, que se corrigieron en 72 h, coincidiendo con el uso de dopamina. Al cuarto día tuvo diarrea, distensión abdominal y compromiso del estado general, que hicieron sospechar septicemia por *Clostridium difficile*, por lo que se indicó vancomicina, en coincidencia con lo cual mostró franca mejoría 48 horas después, pero los cultivos fueron persistentemente negativos. Desde la primera semana mostró una erupción morbiliforme generalizada, aumento de tamaño hepático (3 cm del reborde), incremento moderado de transaminasas, leucopenia intensa, trombocitopenia de 30 000/dl e hiponatremia —que se atribuyó a secreción inapropiada de hormona antidiurética— todo ello sugerente de reacción de injerto versus huésped (IVH) razón por la cual se indicó hidrocortisona endovenosa durante 48 h y luego prednisona oral 1 mg · kg · día. En el curso de la misma semana se detectó intensa induración y eritema localizados en la zona de la vacuna BCG, de cuya punción se obtuvieron cascum y bacilos BCG, agregándose al etambutol al tratamiento antituberculoso antes señalado. Entre la segunda y octava semana de evolución, el paciente mejoró, desaparecieron los síntomas cutáneos, persistiendo hepatomegalia dura 6 cm bajo el borde costal, franca neutropenia (200 PMN por mm³) y trombocitopenia (20 000 plaquetas por mm³). Se agregó alimentación parenteral, gammaglobulina iv 400 mg · kg semanal el primer mes y luego cada 15 días, en coincidencia con lo cual fue posible suspender la alimentación parenteral; la temperatura corporal se normalizó y el paciente pudo ser trasladado de aislamiento a sala común. La hepatomegalia desapareció al tercer mes desde el trasplante, con transaminasas normales. Los esteroides y la gammaglobulina se suspendieron al quinto mes postoperatorio. Al año de edad pasaba 9 870 g, su talla era 78 cm y se mantuvo en excelentes condiciones hasta la edad de 17 meses, cuando en un control de rutina se encontró evidencia clínica, cintigráfica y radiológica de osteomielitis del tercio superior de la tibia izquierda, cuya histología y cultivos mostraron que era debida a BCG. Los análisis para detectar compromiso sistémico han sido negativos y el paciente, después del drenaje quirúrgico, se ha mantenido asintomático hasta esta comunicación.

Las principales funciones inmunológicas del paciente fueron controladas cada 15 días en el primer mes después del trasplante, y luego, una vez al mes hasta comprobar la reconstitución inmunológica. Para la evaluación de la inmunidad celular se determinaron subpoblaciones linfocitarias mediante inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos marcados anti-CD₃ (linfocitos T totales), anti-CD₄ (auxiliares/inductores) y anti-CD₈ (supresores/citotóxicos). Las subpoblaciones B se cuantificaron con un anticuerpo polivalente antiinmunoglobulina humana. Las respuestas proliferativas de poblaciones T se probaron mediante ensayo de blastogénesis en células mononucleadas obtenidas de sangre heparinizada⁷ y cultivadas en medio RPMI-1640 con antibióticos. De la suspensión resultante se incubó 0,1 ml —conteniendo 1,5 x 10⁶ células— en cada pocillo de microplacas recubiertas con distintas concentraciones de PPD, durante 5 días a 37° C en atmósfera de 5% de CO₂ en estufa de cultivo celular. Dieciocho horas antes de terminar la incubación se agregó solución estéril de 3-metil-timidina (5,0 Ci/mmol, Amersham, Arlington). Las células fueron cosechadas en papel filtro, el contenido del isótopo incorporado por las células se midió por espectrofotometría líquida de centelleo en un contador beta. Las muestras se procesaron por triplicado, el resultado se expresó como promedio de cuentas por minuto (cpm) y desviación estándar, una vez restadas las cuentas basales (sin estímulo). El mismo procedimiento por triplicado se efectuó para determinar la respuesta de los linfocitos a la fitohemaglutinina (PHA): después de 72 h de incubación con 10 ug/ml de PHA en atmósfera húmeda de CO₂, se agregaron 2 uCi de timidina tritiada y las células cosechadas se sometieron a lecturas en el contador beta. La respuesta humoral se evaluó a través de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas por inmunodifusión radial mediante sueros monoespecíficos⁸. Del mismo modo se midieron las concentraciones séricas de complemento C₃ y C₄. La actividad de adenosina deaminasa sérica se determinó con el método colorimétrico y la técnica original de Giusti⁹.

Resultados

Modificaciones de las subpoblaciones T. Antes del trasplante había disminución significativa de las tres subpoblaciones de linfocitos T, (tabla 1), con sólo 3% de linfocitos T totales alcanzó (130 x mm³) y disminución global de las poblaciones CD₄ y CD₈. Las subpoblaciones supresoras/citotóxicas (CD₈) alcanzaron valores normales 30 días después del trasplante. Las cantidades totales de linfocitos T (CD₃) y auxiliares (CD₄), solamente lo hicieron al cabo de tres meses de efectuado el procedimiento. La última evaluación de estas subpoblaciones linfocitarias se efectuó una vez cumplido el año de seguimiento y los resultados obtenidos fueron valores normales para las tres series analizadas.

Efecto del trasplante sobre la capacidad proliferativa de los linfocitos T. Los índices de proliferación de las células T frente a un mitógeno (fitohemaglutinina) y a un antígeno (PPD) se muestran en la tabla 2. Las respuestas proliferativas a PHA aumentaron significativamente a los 15 días de efectuado el TM, a 35 000 cpm, 50% de lo considerado normal en nuestro laboratorio, coincidiendo con intenso viraje tuberculínico en la segunda semana de evolución y la presencia de material caseoso en el lugar de la vacunación BCG. Los controles posteriores han demostrado valores intermedios de estimulación, aun cuando hay que tener presente que durante ese tiempo el

Tabla 1

Modificaciones de las subpoblaciones linfocitarias antes y después del trasplante medular

	Linfocitos (mm ³)	Linfocitos T (%)		
		CD ₃	CD ₄	CD ₈
Pretrasplante	120	3	1	2
Posttrasplante				
15 días	1 200	12	18	13
30 días	3 200	36	12	32
60 días	4 900	63	27	40
3 meses	3 600	68	41	42
4 meses	3 400	85	46	43
9 meses	2 800	52	39	30
12 meses	3 200	67	41	29
R. Normales	> 1 500	55-75	36-48	19-29

Tabla 2

Respuesta proliferativa de linfocitos obtenidos de sangre periférica estimulados con fitohemaglutinina (PHA) y PPD antes y después del trasplante de médula ósea**

	PHA		PPD*			
	Basal	PHA	Basal	25	50	100
Pretrasplante	1 553	2 696	539	320	755	598
Postrasplante						
15 días	738	34 954	1 162	6 392	13 294	13 418
30 días	1 230	35 243	2 360	9 870	33 260	67 380
60 días	3 877	20 800	3 877	5 533	16 663	23 789
90 días	1 540	40 113	1 376	4 350	8 342	11 366
9 meses	1 400	65 000	3 200	32 220	36 700	42 000
12 meses	1 200	140 000	—	—	—	—
R. Normales	< 2 000	> 70 000	< 2 000	> 15 000	> 20 000	> 35 000

* Se utilizaron 3 concentraciones de PPD, 25, 50 y 100 µg/ml.

** Los resultados expresan los promedios de las cuentas por minuto obtenidas de las muestras procesadas en triplicado.

enfermo recibió esteroides, que pueden alterar los resultados de estos análisis. El último control de blastogénesis se efectuó a la edad de 1 año 6 meses, obteniéndose índices de estimulación de 140 000 cpm, que se consideran dentro de los normales. La respuesta específica al PPD se caracterizó por intensa proliferación de los linfocitos a concentraciones de 50 y 100 µg/ml de tuberculina, que coincidió con lesiones en el sitio de inoculación de BCG y fue seguida de declinación en los índices de estimulación, cuyas tasas alcanzaron rangos normales al mes de observación. Antes del trasplante dos reacciones intradérmicas de 5 UI de PPD dieron resultados negativos (0 mm induración), pero en la segunda semana de efectuado el procedimiento hubo intensa reacción, con 15 mm de induración a las 72 horas y una respuesta precoz, en las 6 primeras horas, con eritema—de aproximadamente 20 mm—que disminuyó progresivamente en 24 horas. A la edad de 17 meses, cuando se indentificó un foco óseo de BCG, la intradermorreacción tuberculínica produjo una induración de 14 mm.

Efecto del trasplante sobre las concentraciones de inmunoglobulinas y anticuerpos séricos. Las inmunoglobulinas séricas IgG e IgM experimentaron rápida normalización, evidente tres meses después del trasplante. La IgA se mantuvo por debajo de lo normal. Los títulos de isohemaglutininas eran normales a los seis me-

ses del procedimiento (1/120). El complemento sérico —C₃C₄— no se modificó después del trasplante.

Comentario

Se describe el primer caso en Chile de trasplante de médula ósea —en un niño afectado por inmunodeficiencia combinada severa— procedente de una donante gemelar, bivitelina de 6 meses de edad. Se obtuvo rápida reconstitución de los mecanismos de inmunidad mediados por linfocitos T y B, dentro de los tres meses siguientes, sin signos de rechazo pero con moderada reacción de injerto versus huésped. Tan favorable respuesta del sistema inmune probablemente guardó relación con la buena compatibilidad antigénica de ambos niños, lo que hizo posible hacer el trasplante sin terapia condicionante previa ni régimen inmunosupresor, procedimientos empleados para evitar la reacción de injerto contra huésped y el rechazo por parte del receptor, especialmente cuando no se dan condiciones de identidad genética entre receptor y donante.

Otros aspectos importantes para el buen éxito del trasplante de médula en estos niños han sido la presencia de adenosina deaminasa y la actividad de las células NK (destructoras naturales o "natural killer"¹⁰). En nuestro paciente la

Tabla 3

Inmunoglobulinas séricas y linfocitos B antes y después del trasplante medular

	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	LB (%)
Pretrasplante	120	< 10	23	25
Posttrasplante				
15 días	190	< 10	52	28
30 días	540	< 10	72	30
60 días	650	8	94	29
90 días	1 180	10	85	32
9 meses	1 087	12	199	28
12 meses	795	8	196	22
R. Normales	756-1 190	50-128	53-141	18-20

actividad de la enzima era normal, mientras en otros, que carecen de ella, las posibilidades de resultados favorables con el procedimiento disminuyen notoriamente, pues en tal caso se hace necesaria una serie de manipulaciones en las células del donante para efectuar el trasplante. Los niños con actividad NK muy elevada también tienen peor pronóstico que los lactantes en que ella es más baja, pero este aspecto no fue investigado en nuestro paciente debido a problemas inherentes a la técnica de laboratorio¹¹⁻¹³.

La donante de médula, hermana gemelar del paciente, tenía 5 meses de edad cuando se iniciaron los estudios para el trasplante. Los riesgos potenciales para ella fueron evaluados cuidadosamente antes de someterla a la extracción medular. El Registro Internacional de Trasplante de Médula Osea (IBMTR) ha informado de nueve casos de complicaciones serias al donar la médula, dos en niños: uno, de 10 años, sufrió septicemia; otro, de 4 años, taquicardia ventricular¹⁴. En otra serie, donde diecinueve donantes eran menores de 2 años, no se registraron complicaciones de importancia¹⁵. Estos antecedentes hacían suponer que el riesgo potencial para nuestra donante era mínimo. En efecto, no registramos incidentes y se dio de alta a las 24 horas de extraída la médula ósea.

Nuestro grupo ha tratado tres pacientes con esta enfermedad, empleando trasplantes de epitelio tímico en dos y de hígado fetal en el otro, observándose respuesta inmunológica favorable inicial, pero todos murieron antes de transcurridos dos meses desde las intervenciones, a causa de

diseminación de la vacuna BCG. El paciente que se comenta tenía, al momento de efectuar el trasplante, algunas evidencias de esta complicación, como pápulas y vesículas en la cara, cierto grado de infiltración pulmonar y hepatomegalia, que fue confirmada y tratada con rifampicina, isoniacida y etambutol en espera de la respuesta al trasplante medular, presentándose —once meses después— un foco residual de osteomielitis de la tibia causado por el BCG que, sin embargo, no constituyó problema después de haber sido drenado, dada la integridad alcanzada en su sistema inmune.

Otra complicación que suele afectar a niños sometidos a trasplantes de médula ósea es la reacción injerto versus huésped, originada en las células del donante, que reconocen como extrañas ciertas estructuras del receptor, produciendo estimulación descontrolada de los linfocitos T que infiltran ciertos parénquimas, preferentemente la piel, hígado y el tubo digestivo. Este tipo de reacción ensombrece el pronóstico y hay cierto grado de correlación entre su intensidad y la evolución posterior. En nuestro paciente las principales manifestaciones de la reacción ocurrieron en la piel, el hígado y la sangre, pero su intensidad fue considerada leve y sólo se hizo tratamiento con esteroides, con buenos resultados. Los estudios histológicos de la piel de niños sometidos a trasplante a causa de inmunodeficiencia combinada severa que desarrollaron reacción de injerto versus huésped, han mostrado cambios significativos en la epidermis, intensa distorsión de la arquitectura celular, necrosis de

las células basales y del estrato de Malpighi, degeneración liquenoide de las células epiteliales, bulas intracelulares y edema prominente de las regiones intercelulares. En la biopsia de nuestro paciente, obtenida del lugar de aplicación del BCG, diez días después del trasplante, había signos muy sugerentes de dicha reacción, mientras en la zona subepidérmica los cultivos confirmaban la presencia de bacilos BCG. La explicación para esta observación es difícil, aun cuando es interesante recordar que en niños con enfermedad de Kawasaki se han descrito lesiones eritematosas en la zona de aplicación de la vacuna BCG, cuya frecuencia guardó relación con el tiempo transcurrido entre inoculación de la vacuna y edad de presentación de la enfermedad, ya que los lactantes en que el lapso fue 5 ó 6 meses tuvieron mayores probabilidades de presentar esta manifestación. Estos hallazgos sugieren una reacción semejante a la de injerto versus huésped en la erupción eritematosa de la enfermedad de Kawasaki¹⁶.

La rápida normalización de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas y anticuerpos en este niño, confirman que cuando se trasplanta médula sin manipulación previa para disminuir el riesgo de injerto versus huésped o regímenes condicionantes en el receptor, se normaliza más rápido la respuesta humoral del receptor. La cantidad de linfocitos B del paciente, antes del trasplante, era normal para su edad, pero estaban imposibilitados para sintetizar inmunoglobulinas. La respuesta al trasplante confirmó la importancia de las poblaciones T para el buen funcionamiento de las células productoras de anticuerpos. No fue posible establecer fehacientemente la presencia de una quimera inmunológica debido a fallas técnicas en los cultivos para análisis cromosómico, pero, como lo han demostrado otros autores, estos niños sobreviven con linfocitos provenientes tanto del donante como del receptor. Mientras las tasas circulantes de linfocitos T se normalizaron precozmente después del trasplante, la capacidad funcional de ellos, evaluada en la blastogénesis, lo hace más lentamente, al cabo de varios meses.

Los resultados que se están obteniendo con el trasplante de médula ósea hacen aconsejable que nuestro país no se mantenga alejado de estos procedimientos. Su elevado coste podría minimizarse mediante el trabajo cooperativo de las diversas especialidades involucradas. De esta

manera, el TM puede constituir una alternativa de tratamiento definitivos para una serie de enfermedades que en la actualidad son irremediablemente fatales.

Resumen

Un paciente de 6 meses de edad, portador de una Inmunodeficiencia Combinada Severa, fue tratado mediante trasplante de médula idéntica (TM), obtenido de una hermana gemelar, bivi-telina. El lactante no recibió terapia condicionante previa y tampoco terapia inmunosupresora. La evolución que siguió al procedimiento demostró una rápida normalización de los mecanismos inmunológicos mediados por linfocitos T y B. Como complicación al TM se apreciaron diferentes manifestaciones sugerentes de reacción injerto versus huésped (GVH) la que fue controlada mediante el uso de esteroides endovenosos y orales. Un eritema en el lugar de inoculación de la vacuna BCG, hallazgo que no hemos encontrado en la literatura relacionada con pacientes sometidos a este procedimiento, fue analizado con biopsia de piel, demostrando signos locales de reacción GVH. En las estructuras profundas se pudo identificar material caseoso y los estudios bacteriológicos demostraron la presencia de bacilos BCG. Una reacción eritematosa semejante ha sido descrita en la E. de Kawasaki. La evolución posterior, después de un año de efectuado el trasplante, se ha caracterizado por un incremento notable del desarrollo pondoestatural, con excelente estado general, evaluación inmunológica dentro de rangos normales y ausencia de episodios infecciosos.

(Palabras clave: Trasplante medular, inmunodeficiencia combinada severa, enfermedad de Kawasaki).

Agradecimientos

Los autores agradecen la cooperación recibida por parte del equipo médico y paramédico de la Unidad de Tratamiento Intensivo de la Clínica Alemana.

Referencias

1. Buckley RH: Advances in the diagnosis and treatment of immunodeficiency diseases. Arch Intern Med 1986; 146: 377-384.

2. *Buckley RH*: Immunodeficiency Diseases. JAMA 1987; 25: 2841-2850.
3. *González B, Moreno S, Burdach R, Valenzuela MT*: Clinical presentation of Bacillus Calmette-Guérin infections in patients with immunodeficiency syndromes. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 201-206.
4. *Kenny A, Hitzig W*: Bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency disease. *Eur J Pediatr* 1979; 131: 155-177.
5. *Gatti RA, Meuwissen JJ, Allen HD, Hong R, Good RA*: Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 1: 1366.
6. *Wijnaendts L, Le Deist F, Griscelli C*: Development of immunologic functions after marrow transplantation in 33 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood* 1989; 74: 2212-2219.
7. *Boyum A*: Separation of lymphocytes from blood and bone marrow. *Scand J Lab Clin Invest* 1968; 21: 77.
8. *Mancini G, Carbonara A and Heremans F*: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochem* 1965; 2: 235.
9. *Giusti G*: Adenosine deaminase. In Bergmeyer, H.U. Edít. *Methods of enzymatic analysis*. New York Academic Press Inc. 1974; 1092-1099.
10. *Fischer A, Griscelli C, Friedrich W*: Bone marrow transplantation for immunodeficiencies and osteopetrosis; European survey 1968-1986. *Lancet* 1986; 2: 1080-1084.
11. *Warner J, Dennert G*: Bone marrow graft rejection as a function of antibody-directed natural killer cells. *J Exp Med* 1985; 161: 563.
12. *Murphy W, Kumar V, Bennett M*: Acute rejection of murine bone marrow allografts by natural killer cells and T cells. *J Exp Med* 1987; 166: 1499-1509.
13. *Simmons M*: Graft versus host reactions: Their natural history and applicability as tools of research. *Prog Allergy* 1962; 6: 349.
14. *Sanders J, Buckner CD, Bensinger WI, Levy W, Chard R*: Experience with marrow harvesting from donors less than two years of age. *Bone Marrow Transplantation* 1987; 2: 45.
15. *Bortin MM, Buckner CD*: Major Complications of Marrow Harvesting for Transplantation. *Exp Hematol* 1983; 11: 916.
16. *Kawasaki T*, Kawasaki disease *Cardiol Young* 1991; 1: 184-191.