

# Trasplante de médula ósea en diferentes afecciones hematológicas del adulto y el niño

ANA MARIA SEGURA<sup>2</sup>

---

Se estudian 27 pacientes a los cuales se les realizó trasplante de médula ósea entre septiembre de 1974 y septiembre de 1983 en el Hospital St. Luc (Bélgica).

La Supervivencia al trasplante fué levemente superior a la mortalidad (en un 4%) . En los niños la supervivencia fué mayor que en los adultos en un 14%. El período crítico post - trasplante fué el comprendido entre el primero y el sexto mes en el cual se produjo el 64.2% de los decesos.

Se encontró que el trasplante se toleró mejor cuando donante/receptor fueron de distinto sexo; siendo mejor cuando el sexo masculino donó al femenino. En los casos en que los donantes eran del mismo sexo, se encontró que hubo un mejor resultado cuando donante/receptor fueron ambos femeninos. En cuanto a la riqueza del material, se concluye que cuando este contenía menos de 20.000 CFU/kilo de peso del receptor, el trasplante no era viable.

Palabras claves: TMO, GVH, GM - CFU - C, Ciclosporina, Inmunogenética.

---

## Introducción

El trasplante de médula ósea (T.M.O) es una práctica médica terapéutica que data del siglo pasado. Los años comprendidos de 1891 a 1896 fueron de gran inquietud en este campo, pues Brwun, Sequard y Arsonabol, hicieron lo que podría llamarse el primer trasplante de M.O.: la tomaron de una persona sana y la administraron por vía oral con el fin de lograr una mejoría en pacientes enfermos de leucemia. Fueron seguidos, posteriormente, por Quine y ensayaron varias vías

de administración. En 1946, después del estallido de la bomba atómica, se presentó un aumento desmedido de casos de leucemia lo cual reactivó nuevamente la inquietud de los hematólogos. En 1951, ya se estaba realizando la primera transfusión de M.O. después de irradiación total del cuerpo (Larcus y Col.). En 1955, ya se tenía el concepto de enfermedad GVH\* y se usó el metotrexate para controlarla (Barnes, Louitit). Fue en abril de 1957, cuando el Dr. Williams Damesheck organizó la primera reunión de la sociedad norteamericana de hematología para presentar los cinco primeros casos documentados de trasplante medular; allí se escucharon comentarios acerca del mielocultivo, la forma de preservar la M.O. para el trasplante (Laurence Berman), como también se habló de los efectos del trasplante de M.O. en los animales (1-2).

Se organizó, pues, definitivamente un vasto campo de investigación donde todavía hoy conti-

---

1. Trabajo realizado por la autora durante su permanencia en el Hospital Universitario St. Luc. Universidad Católica de Lovaina, Bruselas, Bélgica.

2. M.D. Inmunóloga. Hospital Universitario de Barranquilla. Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Libre de Colombia. Barranquilla, Colombia.

núa con el mismo entusiasmo aunque aún, no ha salido del terreno experimental.

**Inmunogenética:** Desde el punto de vista inmunológico el trasplante de M.O. es el más exigente de todos los que se realizan en este momento, porque consiste en reemplazar un sistema inmunocompetente enfermo por otro inmunocompetente sano, pero que, potencialmente, son capaces de rechazarse mutuamente, lo cual equivale a una verdadera catástrofe orgánica. Se trata de conseguir un donante lo más igual posible (si es idéntico mucho mejor) investigando todos los antígenos HLA, A, B, C, Dr, Dp, Dq. Luego, se realiza el cultivo celular mixto enfrentando las células donante-receptor. Este debe ser inexorablemente **NO REACTIVO**: se realiza el "Cross-match" de glóbulos blancos (células de donante/suero de receptor) (células de receptor/suero de donante), el cual se realiza de tres maneras, a saber: de linfocitos T, de linfocitos B y total T-B. Los tres cruces deben resultar negativos. Al mismo tiempo, se realiza además un "autocross-match" que también debe ser negativo. Es indispensable hacer un cultivo GM-CFU C\*\* en médula y sangre periférica del donante, con el fin de demostrar perfectamente que el material que se va a transplantar tiene una plena actividad en sus progenitores hematopoyéticos para dar nacimiento a un nuevo sistema hematológico en el receptor. Debemos anotar que la compatibilidad de glóbulos rojos ABO/RH se puede soslayar cuando no se consigue el donante que comparta estos antígenos, pues, mediante plasmaféresis, se pueden retirar los respectivos anticuerpos antes del trasplante llevándolo a un punto mínimo y practicando luego la irradiación total del receptor con el fin de eliminar el sistema hematológico existente.

**Propósito del trasplante:** Eliminar un sistema hematopoyético cuyo funcionamiento era incompatible con la vida ya sea por un síndrome mieloproliferativo, leucemias, inmunodeficiencias y trastornos metabólicos y reemplazarlo por otro sano. En este intento se puede lograr una quimera (dos sistemas en un mismo individuo) o un rechazo de un sistema a otro (enfermedad GVH).

**Tratamiento:** Después de un trasplante de M.O. el paciente queda sumido en una profunda deficiencia inmunitaria que lo hace proclive a toda clase de infecciones especialmente de gérmenes

oportunistas y de virus. Por este motivo, el paciente debe aislarse dentro de una asepsia absoluta, en la cual hasta sus alimentos deben pasar por autoclave. Habrá que hacer transfusiones de plaquetas según la necesidad y transfusión de granulocitos tantas veces sea necesaria para controlar la infección. Los niveles de hemoglobina también nos hablarán de la necesidad de transfusión de glóbulos rojos. Con el advenimiento de la Ciclosporina A, la enfermedad GVH es mejor controlada actualmente y se vislumbra un porvenir un poco mejor para el trasplante en estos sufridos pacientes. Definitivamente, debemos aceptar que los resultados del trasplante M.O. en este momento son apenas regulares.

### Propósito del trabajo

La intención de este trabajo es demostrar si los trasplantes de M.O. realizados en un lapso de 10 años nos dejan una enseñanza positiva o negativa acerca de su utilidad como método terapéutico bajo la observación de aspectos diferentes a saber:

1. Viabilidad del trasplante.
2. Enfermedad G.V.H. (huésped contra hospedador)
3. Utilización del Metotrexate y Ciclosporina A, como preventivos del desarrollo de la enfermedad G.V.H.
4. Influencia del sexo donante/receptor sobre la viabilidad del trasplante.
5. Causas de muerte.
6. Viabilidad del trasplante en las diferentes afecciones hematológicas (neoplásticas o no).
7. Supervivencia en niños y adultos.
8. Relación entre el contenido del trasplante en C F U-C (células formadoras de colonias) por trasplantes y por kilos de peso y la viabilidad de éste.
9. Velocidad en la "Normalización" de las tres líneas hematológicas en sangre periférica y médula ósea. Sin transfusión.

### Material y Metodos

En la elaboración de este trabajo se agruparon niños y adultos, con el fin de hacer un balance lo

más completo posible sobre los diferentes aspectos positivos y negativos de este método terapéutico, aplicado en las diferentes etapas de la vida. Los pacientes estudiados fueron aquellos a quienes se les realizó trasplantes de medula ósea en un período comprendido entre el 1o. de septiembre de 1974 y el 1o. de septiembre de 1983. Hubo algunos pacientes a los cuales no se pudo interrogar personalmente acerca de su estado físico en el momento de realizar el trabajo, pues no se encontraban en Bélgica, pero sí se revisó su correspondencia con el médico tratante. Fue necesario revisar las historias paraclínicas en el laboratorio de inmuno-hematología y en el área clínica respectiva en el hospital St. Luc para los datos clínicos; de esta manera se organizaron datos y se elaboraron gráficas y cuadros. La totalidad de los pacientes estudiados, 27 en total, recibieron el trasplante en el Hospital St. Luc de la Universidad Católica de Lovaina, Bruselas, Bélgica.

**Resultados**

**Supervivencia:** Analizando la figura 1 y la tabla 1 podemos apreciar que la mortalidad al momento de realizar este trabajo ascendía a un 50% de los cuales un 57% eran niños. También concluimos que el período realmente crítico del trasplante era el comprendido del 1o. al 6o. mes (64% de muertes) y que, a partir de este momento, la sobrevivencia era cada vez mejor y realmente muy baja después de un año.

Para comprender mejor el índice de sobrevivencia se realizó el promedio y la mediana de los pacientes que hasta la fecha de cierre de este trabajo sobrevivían encontrándose los siguientes resultados:

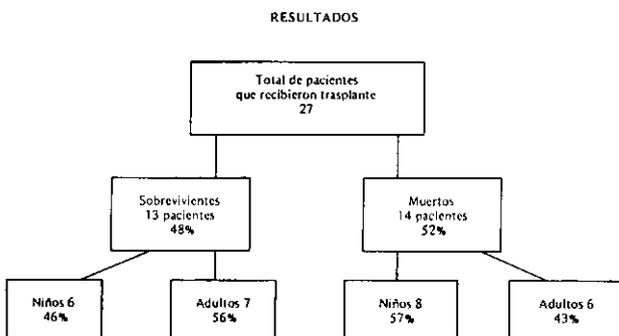


Fig. 1. Índice de sobrevivencia y muerte en 27 pacientes que recibieron T.M.O.

**TABLA 1. Relación del índice de mortalidad y el tiempo transcurrido después de realizar el trasplante.**

Tiempo transcurrido después del trasplante		Porcentaje sobre 14 pacientes nuestros
0 día	1 mes	28.6%
1 mes	6 meses	64.2%
6 meses	1 año	3.7%

PROMEDIO DE SOBREVIDA: 24.6 meses

MEDIANA DE SOBREVIDA: 12 meses

**Viabilidad del trasplante:** Figura 2. Los resultados obtenidos en este aspecto nos dicen que el trasplante tuvo una viabilidad apreciablemente superior en niños. Luego sondeando esta viabilidad se encontró que se había producido a expensas de pacientes cuya enfermedad de base (causa del trasplante) era NO NEOPLASICA. En los adultos obtuvimos resultados que nos indican que los trasplantes resultaron más exitosos en los pacientes con leucemia, a saber:

L.M.C. 37.5% – L.M.A. 33%

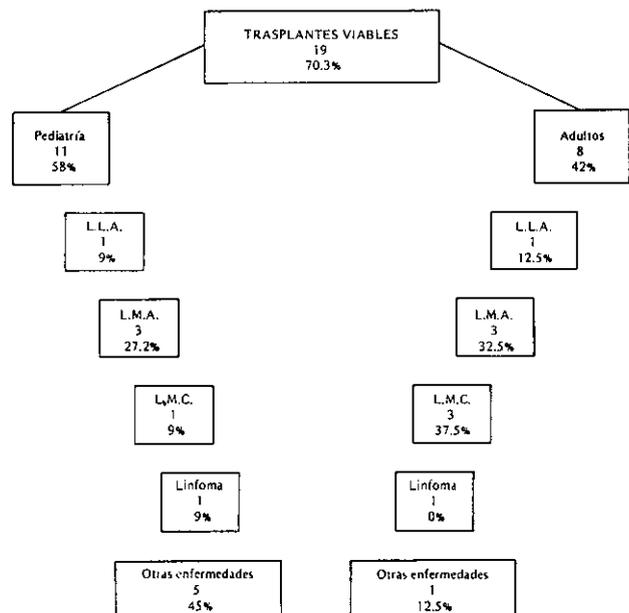


Fig. 2. Viabilidad del trasplante

Los padecimientos no neoplásicos mencionados anteriormente comprendieron:

1. Aplasia idiopática
2. Aplasia post-hepatitis
3. Aplasia familiar de Fanconi
4. Diseritropoiesis congénita

**Influencia del Sexo del Donante: Figura 3**

Cuando el donante y el receptor eran de diferente sexo el resultado fué mejor. Es importante resaltar que cuando el sexo masculino dona al femenino la viabilidad fué excelente (87.5%). En el caso de igualdad de sexo donante/receptor el resultado fué mejor cuando ambos eran de sexo femenino.

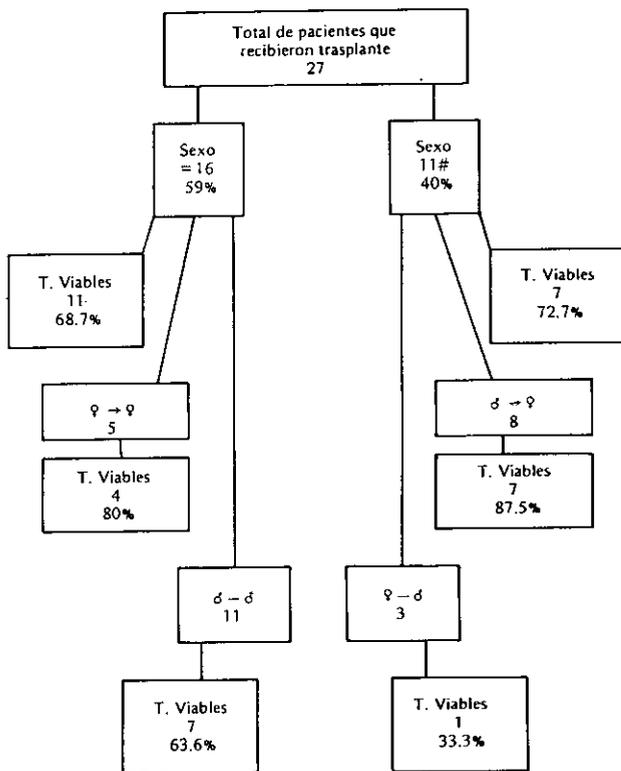


Fig. 3. Influencia del sexo donante/receptor en la viabilidad del trasplante

**Tratamiento preventivo de la enfermedad GBH con ciclosporina A: Figura 4**

Con la utilización de esta droga no se observó modificación en la presentación de la GVH aguda,

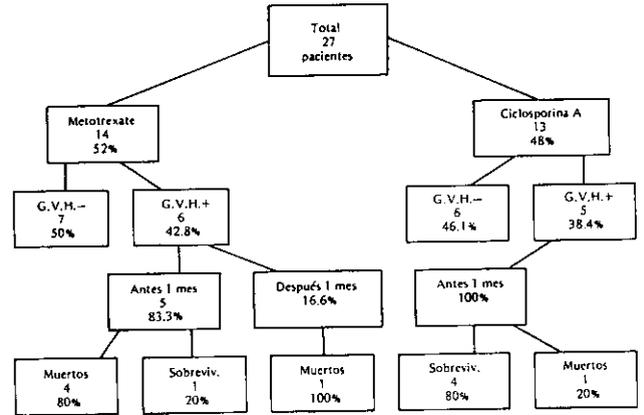


Fig. 4. Tratamiento preventivo del desarrollo de la enfermedad G.V.H. con ciclosporina A y metotrexate

pero la mortalidad por esta causa descendió verticalmente de un 83.3% a un 20%, progresando a una GVH crónica controlada.

**Normalización de las constantes hematológicas: Tabla 2**

Se hizo una observación de dos meses con parámetros establecidos de normalidad y se encontró que los neutrófilos fueron los primeros en normalizarse, llegando a un 84% de los pacientes estudiados, en el caso de las plaquetas se obtuvo un 83% y los glóbulos rojos (hemoglobina) solo se normalizó en el 46% de los pacientes.

**Causas de la muerte: Tabla 3.**

El 50% de los decesos se produjo por infecciones virales (CMV). La neumonitis intersticial y las infecciones por neucistis carini obtuvieron cada una un 14% de incidencia. La recaída medular de la leucemia tratada se produjo solamente en un 7% de pacientes, lo mismo que la meningitis blástica, la cual tuvo también una incidencia de un 7%. La Ciclosporina A llevó a un paciente a una insuficiencia renal aguda fatal, esta también equivale a un 7% de los decesos.

**Contenido en CFU - C del material trasplantado: Tabla 4**

Se pudo concluir que el trasplante que contenía menos de  $2 \times 10^4$  CFU-C/kilo de peso del receptor NO era viable, sin embargo, no se pudo obtener una cantidad promedio óptima que se pudiera recomendar como la ideal.

La gráfica 4 nos da como resultado una viabilidad mejor cuando donante/receptor eran de dife-

**TABLA 2. Normalización de las constantes hematológicas en tres líneas de sangre periférica y médula ósea son transfusión.**

Período post-trasplante	Neutrófilos	Plaquetas	Hemoglobina	Médula ósea
0 - 30 días	42 <sup>o</sup> /o	31,5 <sup>o</sup> /o	10.5%	31.5 <sup>o</sup> /o
30 - 60 días	42 <sup>o</sup> /o	52.6 <sup>o</sup> /o	36.8%	36.8 <sup>o</sup> /o

Se consideraron "Normales" aquellos pacientes que pudieron sostenerse sin necesidad de nuevas transfusiones en su evolución post-trasplante. El patrón de "Normalización" que se utilizó fue el siguiente:

NEUTROFILOS Mayor de 500 por mm cúbico  
 PLAQUETAS Mayor de 50.000 por mm cúbico  
 HEMOGLOBINA Mayor de 10 gr. por dl.

El período de observación post-trasplante que se hizo de (2) meses.

**TABLA 3. Causas de muerte en pacientes que recibieron trasplantes.**

No. Orden	Diagnóstico pretrasplante	Fecha de muerte	Causa de muerte
1	L.M.A.	Día 77	Neumonía intersticial
2	Aplasia idiopática	Día 38	B/neumonía-Sepsis Neumocistis carini
3	L.M.A.	Día 30	Recaída medular
4	Aplasia posthepatitis	Día 60	Neumonía intersticial Neumocistis carini
5	Smoldering Leucemia	Día 10	Septisemia C.M.V.
6	Púrpura amecarioct	Día 55	Septisemia C.M.V.
7	Aplasia idiopática		
8	L.L.A.	Día 38	Septisemia CMV
9	L.L.A.	Día 35	Septicemia CMV
10	Anem. apl. Fanconi	Día 24	Septicemia CMV
11	L.M.A.	Día 64	Encefalitis CMV
12	L.M.C.	Día 22	Septisemia - CMV
13	L.L.A.	Día 45	Meningitis blástica
14	L.L.A.	Día 29	Insuf. renal aguda

CMV = 42<sup>o</sup>/o  
 Neumocistis carini = 14<sup>o</sup>/o  
 Neumonitis intersticial = 14<sup>o</sup>/o

Recaída medular 7<sup>o</sup>/o  
 Meningitis blástica 7<sup>o</sup>/o  
 Insuficiencia renal aguda 7%

**TABLA 4. Relación entre el contenido de CFU-C por kilo de peso del paciente (receptor) y la viabilidad del trasplante.**

No. de Orden	C F U-C total de médula trasplantada	C F U-C por kilo de peso (receptor)	Viabilidad	Deceso
3	946.000	17.500	NO	SI
4	132.600	20.400	SI	NO
6	1.900.000	478.472	SI	NO
11	2.503.000	54.418	SI	NO
12	1.682.430	42.060	NO	NO
13	1.860.060	46.501	NO	SI
14	2.557.600	39.348	NO	SI
15	2.746.120	40.987	SI	SI
16	877.000	46.392	NO	SI
17	877.995	12.027	NO	SI
18	531.990	7.493	NO	NO
19	91.640	1.347	NO	SI
20	841.270	16.495	NO	NO
21	980.450	20.426	NO	NO
22	814.400	35.409	NO	SI
23	877.000	19.932	NO	NO
24	473.040	6.265	NO	NO
25	108.135	1.897	NO	NO
26	2.850.980	60.659	NO	SI
27	473.280	7.395	NO	NO
28	177.100	20.825	NO	NO
29	797.990	10.711	NO	NO

NOTA: Los numerales 13-14-15-16 corresponden a pacientes que recibieron doble trasplante (retrasplante)

rente sexo. Es importante resaltar que cuando el sexo masculino dona al femenino la viabilidad fue excelente (87.5%). En el caso donde ambos eran de igual sexo la viabilidad fue mejor cuando donante/receptor eran ambos de sexo femenino.

**Discusión**

**Leucemias y TMO:** Las patologías del sistema hematopoyético que más llevan a la realización de un TMO (trasplante de médula ósea) son las leucemias; sin embargo, no en todos los casos este procedimiento es exitoso. Lo más grave que puede acontecer es una recaída de la respectiva leucemia después del trasplante, la cual se atribuye a células

tumorales residuales después de la irradiación total y del uso de citostáticos previas al trasplante, siendo el período más crítico para una recaída los dos primeros años posteriores al trasplante, las formas de recaídas todas son graves y mortales y van desde las recaídas limitadas a un solo sistema, ej. en el sistema nervioso central, en la médula ósea o la recaída sistémica general. En nuestro trabajo obtuvimos: recaída medular en sistema nervioso central (un caso), lo cual representó un 70% de los pacientes tratados. Resultados similares a los nuestros han sido obtenidos por Thomas y col. (3) quienes refirieron también casos de recaída de la leucemia no solamente en las células del paciente (receptor) sino también en las células

del donante; Goh K.O. y Klemperer (4) aseguran también la presencia de leucemia en las células trasplantadas con igual agresividad a la de la células del receptor. ¿Era potencialmente leucémico el donante? ¿Había presencia, aun en el huésped, de un virus causante de mutagénesis? Son interrogantes de la autora del trabajo.

#### Cyclosporina A:

La Cyclosporina A ha sido utilizada en muchos centros de trasplante en lugar del Metotrexate como profilaxis de la enfermedad GVH. En nuestro trabajo no encontramos ninguna diferencia en cuanto a la presentación de la enfermedad GVH aguda en el primer mes post-trasplante, lo que sí llamó poderosamente la atención fué que la mortalidad por esta causa descendió verticalmente de un 80 a un 20% progresando a una enfermedad GVH crónica controlada. Similares resultados obtuvieron Storb R y Col (5) quienes afirman no haber encontrado diferencia en la presentación de GVH aguda pero si un descenso de un 31 a un 14% en la muerte por esta causa. Witherspoon y Col (6) y Atkinson y Col (7) fueron un poco más lejos anotando que en los primeros 3 meses post-trasplante no había una diferencia notable en cuanto a repoblación linfocitaria T/B, niveles de anticuerpos y complemento en los pacientes tratados con Cyclosporina y no con Metotrexate, sin embargo, afirman que al año la sobrevida si era superior, aunque aún en este momento había una disfuncionalidad de la respuesta T dependiente (igual a la observada con el Metotrexate) y dejan la incognita ¿que sucederá a la larga data? progresarán estos pacientes inexorablemente a otro tipo de proceso maligno (Linfoma-Linfosarcoma), esto ya ha sido informado y se necesitará bastante tiempo para dar una respuesta definitiva. (8).

#### Repoblación celular en sangre y médula ósea:

Los primeros 100 días son cruciales para procesos infecciosos graves, especialmente virales y por gérmenes oportunistas, pero si observamos la fórmula de normalización de las leucocitos podemos encontrar la causa. En el caso de los neutrófilos a los 30 días solamente el 42% de los pacientes aproximaban su fórmula a  $500 \text{ células/mm}^3$ . Resultados similares fueron obtenidos por el Marsden Group en 1984 (no publicado) (7), quienes encontraron que sus pacientes solo a las 6 semanas se aproximaban a poblaciones celulares de  $500 \text{ células/mm}^3$ , con una duración promedio de

18 días. Siguiendo un ordenamiento se produjo la repoblación de plaquetas en la misma proporción, sin embargo, la línea roja no respondió lo mismo, en un mes de observación solo se aproximaban a una hemoglobina de 10g/dl el 40% de los pacientes.

#### Sexo y trasplante:

Esta apreciación ha sido pocas veces tomada en cuenta, por este motivo y viendo que los resultados hasta este momento son tan diversos decidimos tomarla en cuenta. En nuestro trabajo encontramos que el trasplante marchó muchísimo mejor cuando el HOMBRE dona a la MUJER (un 87.5% de viabilidad. En 1978 ya Bortin MM y Rimma A (9) habían publicado un trabajo en el que denominan a la mujer "donante peligrosa" sea cual sea el sexo del receptor, nosotros, sin embargo, encontramos que el caso mujer - mujer marchó muy bien (80% de viabilidad). Gluckman (10), también adjudican al hombre un mejor lugar como donante. Es de anotar que los registros internacionales y el registro europeo de trasplante de médula ósea están de acuerdo con nuestros resultados. Estudios de Storb-Thomas (8) publicados en 1977 muestran al hombre como donante más a menudo rechazado por el sexo contrario, sin embargo, y ellos llaman la atención sobre los pocos casos estudiados. Yo pienso que el poliforfismo celular que existe en el sexo femenino, ya que el cromosoma X masculino se inactiva en una células y el femenino en otras puede ser la causa de esa poca aceptación de los tejidos trasplantados. La presencia de hormonas (esteroides femeninos) en el material de trasplante podría tener también alguna influencia.

#### Exito o Fracaso del trasplante:

Sobre esto nadie tiene la última palabra. En nuestros fueron la LMC y la LMA las que se comportaron mejor ante el TMO. Similares resultados obtuvieron Vernant y Col (11) en ambos casos se realizó el trasplante en la primera remisión. No se puede decir lo mismo en el caso de la LLA cuyos resultados no fueron buenos ni en niños ni en adultos. En los trabajos realizados por Blume y Col (12) y en el nuestro los resultados son decepcionantes, 9% de viabilidad en niños y un 12% en adultos. Los TMO mencionados se han realizado en la 2a. remisión ya que se tiene siempre la esperanza de "curación" después de la primera remisión. Por estos pésimos resultados algunos cen-

tros han propuesto que se realice el TMO en la primera remisión en aquellos pacientes que por su masa tumoral se considere paciente de alto riesgo, considerando como masa crítica tumoral  $10^{12}$  células tumorales (1 kilo) del peso total del paciente.

#### Calidad del material trasplantado:

Para conocer la buena calidad del material que se va a trasplantar es necesario hacer un mielocultivo para GM - CFU (progenitores medulares). Concretamente en este trabajo tratamos de demostrar cuál es la cantidad óptima de GM - CFU - C para el éxito de un trasplante, sin embargo, solo se pudo demostrar que aquellas médulas cuyo recuento no llegaba a un mínimo de  $2 \cdot 10^4$  GM - CFU - C no eran viables; la cantidad óptima no se pudo establecer, ya que 8 de las médulas que poseían cantidades muy por encima de la mencionada no fueron viables. Un trabajo similar realizado por Spitzer y Cul (13) para el autotrasplante de médula ósea encontró que el título óptimo de GM CFU - C era de  $4 \cdot 10^4$  para tumor líquido y que podría reducirse a la mitad en caso de tumor sólido. ( $2 \cdot 10^4$ )

#### Conclusión

Sobre 27 pacientes que recibieron trasplante medular, encontramos lo siguiente:

La supervivencia al trasplante fue levemente superior a la mortalidad (en un 4%). Esta fue superior en los niños, en los cuales hubo un índice mayor en un 14% a la del adulto. El período crítico post-trasplante fue el comprendido entre el 1o. y el 6o. mes, en el cual se produjo el 64.2% de los decesos. Se obtuvo un promedio de supervivencia de 24.6 meses; se notó una mejor viabilidad en niños, siendo ésta a expensas de pacientes que recibieron trasplantes con enfermedades no neoplásicas. En los adultos, sin embargo, se encontró una mejor viabilidad en casos de LMC (38%) y L.M.A. (32.5

(38%) y L.M.A. (32.5%). Se tomó en consideración el sexo donante/receptor, encontrándose que el trasplante se toleró mejor cuando donante/receptor fue de distinto sexo: siendo mejor cuando el sexo masculino donó al femenino. En los casos en que los donantes eran del mismo sexo, se encontró que hubo un mejor resultado cuando donante/receptor fueron ambos femeninos. Se hizo una comparación de la Ciclosporina A y el Metotrexate en prevención

de la enfermedad G.V.H., encontrándose que dicha enfermedad se desarrolló así igualmente en ambos casos. No obstante, la mortalidad con la Ciclosporina A descendió en un 63%, lo cual es bastante significativo. Se consideraron tres líneas hematológicas (neutrófilos, plaquetas, eritrocitos) encontrándose una "Normalización" más rápida en la línea de neutrófilos (84%), seguida por las plaquetas (83%) y la última en normalizar fue la roja, que sólo llegó a un 46%. La complicación que condujo a la muerte más frecuente fue la sepsis viral y hubo solamente dos recaídas medulares de las respectivas leucemias tratadas. En cuanto a la riqueza del material trasplantado se concluyó que, cuando este contenía menos de 20.000 CFU/kilo de peso del receptor, el trasplante no era viable. Sin embargo, no fue posible encontrar un promedio exacto de CFU-C ideales en el material trasplantado.

#### Referencias

1. JAFFE, E.R. Editorial. *Seminars in Hematology*, (1), 1, 1984.
2. DAUSSET, J. Perspectivas en inmunología e inmunogenética de los trasplantes. *In: Rose, N.R. y Friedman, H. El Laboratorio en Inmunología Clínica* 2 ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 1984, pp. 1060 - 1062.
3. THOMAS, E.D. et al, Leukemie transformation of engrafted human marrow cells *in vivo*. *Lancet*, 1: 1310 - 1313, 1972.
4. GOH, K.O and KLEMPERER, M.R. *In vivo* Leukemic transformation: Cytogenetic evidence of *in vivo* Leukemic transformation of engrafted marrow cell, *Am. J. Hematol.*, 2: 283 - 290, 1977.
5. STORB, R. et al. Aplastic anemia treated by allogenic bone marrow transplantation: A report of 49 new cases from Seattle. *Blood*, 48: 817 - 841, 1976.
6. WITHERSPOON, R.P. et al. Recovery of antibody production in human allogenic marrow graft recipients: Influence of time post - transplantation, the presence or absence of chronic graft versus host disease and antithymocyte globulin treatment. *Blood* 58: 360 - 368, 1981.
7. ATKINSON, R. et al. Cell subpopulation identified by monoclonal antibodies after human marrow transplantation. I. Helper/Induces and citotoxic supresor subsets. *Blood*, 59: 1292 - 1298, 1982.

8. STORB, R. et al. Marrow transplantation for aplastic anemia. *Seminars in Hematology*, 21 (1), 27 - 35, 1984.
9. BORTIN, M.M. and RIMMA, A. Bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *JAMA*, 240: 1245 - 1250, 1978.
10. GLUCKMAN, E. et al. Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia: A survey of the european group for BMT. *Br. J. Haematol.*, 49: 173, 1981.
11. VERNANT, J.P. et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation after reversion to chronic phase of blast crisis in chronic myeloid leukemia. *Am. J. Hematol.*, 11: 205 - 207, 1981.
12. BLUME, K.C. et al. Bone marrow ablation and allogeneic marrow transplantation in acute leukemia. *M. Engl. J. Med.*, 302: 1041 - 1046, 1980.
13. SPITZER, G. et al. The myeloid progenitor cell, its value in predicting hematopoietic recovery after autologous bone marrow transplantation. *Blood*, 55: 317 - 323, 1980.

### Agradecimientos

Por mi formación en Hematología, expreso mis más vivos agradecimientos a los profesores G. Sokal y G. Cornue.

Por mi formación en Immunología, mi gratitud se dirige a los profesores Pierre Masson y Marck De Bruyere.

Este trabajo se ha realizado gracias a la colaboración del personal médico, de enfermería y técnico de los servicios de Hematología del Hospital Universitario St. Luc, Universidad Católica de Lovaina (Bélgica).