

XXV aniversari del primer trasplantament pediàtric de medul·la òssia a l'Hospital Infantil Vall d'Hebron

Josep Sánchez de Toledo

Servei d'Oncologia i Hematologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Fa 25 anys

Aquest any celebrem el XXV aniversari del primer trasplantament pediàtric de progenitors hemopoètics realitzat a l'Hospital Infantil Vall d'Hebron de Barcelona. Des de 1984 s'han practicat –en el Servei d'Oncologia i Hematologia Pediàtrica– més de 900 trasplantaments en nens afectats de diverses malalties. Aquests anys formen part de la nostra història i agraïm haver pogut participar en el desenvolupament d'una de les fites més fascinants de la moderna història de la medicina.

Una mica d'història

A mitjan segle XX es va evidenciar que la irradiació corporal massiva induïa aplàsia medul·lar i danyava òrgans i teixits; això conduïa a la mort de l'individu. En models animals, el trasplantament de medul·la òssia (TMO) singènica o autòloga va permetre revertir el procés. També es va observar que el trasplantament al·logènic produïa una reacció, induïda pels limfòcits del donant, que provocava lesions inflamatòries en els teixits del receptor, a la qual es va denominar “malaltia de l'empelt contra l'hoste”.

El 2007 es van complir cinquanta anys de la publicació a *The New England Journal of Medicine* del treball d'E. D. Thomas¹ –guardonat amb el Premi Nobel l'any 1990– en el qual exposava a la comunitat científica una nova aproximació al tractament del càncer: radioteràpia i quimioteràpia a dosis mieloablatives seguits de la infusió de medul·la òssia al·logènica. En la dècada dels setanta, E. D. Thomas i els seus col·laboradors van publicar un article on assenyalaven que un reduït nombre de pacients

afectats de leucèmia refractària podien curar-se de la seva malaltia després d'un trasplantament de medul·la òssia. En un treball posterior, el 1979, van presentar taxes de curació en el 50% de pacients amb leucèmia aguda no limfoblàstica trasplantats en remissió clínica i hematològica².

El trasplantament al·logènic es va consolidar després de la identificació dels antígens majors d'histocompatibilitat i Leiden publicà el 1979 l'efecte antileucèmic de la malaltia de l'empelt contra l'hoste. S'havien posat els pilars del desenvolupament espectacular del trasplantament de progenitors hematopoètics que hauríem d'observar en les dècades següents.

A la dècada dels 80, la supervivència del càncer infantil tan sols assolía el 57%, vint punts menys que en el moment actual. S'exploraven alternatives terapèutiques que permetessin recuperar els pacients que requeien i també disminuir la taxa de recaigudes en els qui, malgrat una bona resposta inicial al tractament, era d'esperar una mala evolució posterior basant-se en factors clínics o biològics.

Durant la dècada dels vuitanta es va generalitzar l'ús del trasplantament de medul·la òssia com alternativa terapèutica en el món desenvolupat. Es coneixien ja les bases teòriques, els problemes inherents al procediment i al seu maneig i les seves indicacions. Les experiències prèvies mostraven l'eficàcia del trasplantament al·logènic a la leucèmia, l'anèmia aplàstica i les immunodeficiències; es disposava ja d'inhibidors de la calcineurina que prevenien la reacció de l'empelt contra l'hoste i es coneixia l'efecte de l'empelt contra la leucèmia. D'altra banda es coneixia l'efectivitat del trasplantament autòleg en el tractament del limfoma de Hodgkin.

El primer trasplantament pediàtric de medul·la òssia a casa nostra

El nostre grup inicià el seu trajecte l'any 1984. Es coneixia la quimiosensibilitat de les leucèmies i tumors sòlids pediàtrics i la millor tolerància dels nens al trasplantament de medul·la òssia. Es va portar a terme el primer trasplantament autòleg de medul·la òssia en un nen

Correspondència: Dr. Josep Sánchez de Toledo i Codina
Servei d'Oncologia i Hematologia Pediàtrica
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 30 89
Fax 93 489 30 89
Adreça electrònica: jossanch@vhebron.net

que presentava un neuroblastoma amb malaltia progressiva després de resposta inicial a la quimioteràpia. L'experiència preliminar en tumors sòlids pediàtrics va ser publicada a *Medicina Clínica* l'any 1986³. Des d'aleshores es van desenvolupar els programes de trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) en tumors sòlids i en leucèmies, els quals –amb posterioritat– es complementarien amb els d'immunodeficiències, aplàsies medul·lars, alteracions metabòliques i hemoglobinopaties.

A finals de 1984 es va realitzar el primer trasplantament de medulla òssia al·logènica i el 1985 el primer TMO de familiar haploidèntic amb depleció de limfòcits T. El 1992 es va dur a terme el primer trasplantament de progenitors hematopoètics haploidèntic de sang perifèrica, amb selecció positiva de CD34 i el 1994 el primer TMO al·logènica de donant no familiar. També l'any 1994 es va realitzar el primer TPH de sang de cordó umbilical (SCU) de germà compatible, el primer dut a terme a Espanya, i el 1996 el primer TPH amb SCU de donant no familiar procedent de banc de sang de cordó umbilical. La sang de cordó permetia d'incrementar les opcions de trobar donants, alhora que disminuïa la incidència de la malaltia de l'empelt contra l'hoste aguda i crònica.

Han passat ja vint-i-cinc anys i el Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtrica de l'Hospital Infantil Vall d'Hebron actualment ja ha realitzat més de 900 trasplantaments i s'ha consolidat com el centre amb un volum més gran de trasplantaments pediàtrics de progenitors hematopoètics del país.

És moment de recordar aquelles persones que van participar d'aquest procés en els seus inicis i els qui van contribuir al seu desenvolupament. El Dr. Juan José Ortega liderà, durant els anys de la seva activitat professional, el desenvolupament dels programes, amb contribucions científiques d'incalculable valor^{4,5}; el Prof. Jordi Prats impulsà sense protagonismes el desenvolupament del procediment en els tumors sòlids i el Dr. Lluís Massuet va ser imprescindible en el suport necessari per a l'èxit dels programes⁶. La Dra. Cristina Díaz de Heredia i la Dra. Teresa Olivé han donat continuïtat al desenvolupament dels programes. No podem oblidar la Dra. Soledad Gallego, el Dr. German Javier, el Dr. Jaume Pérez Payarols i el

Dr. Jaume Macià, que van estar presents amb el seu quefer científic i il·lusió en l'inici del camí. També el reconeixement a totes les infermeres, sense el concurs de les quals res no hagués estat possible.

A l'èxit han contribuït no només persones sinó també organitzacions, sense les quals no hagués estat possible el nostre camí; per tant, el nostre reconeixement a OCATT, ONT, EBMT, CIBMTR, Fundació Josep Carreras, REDMO, BST de Barcelona i, especialment, a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

L'èxit dels programes de TPH es basa en equips multidisciplinaris que intenten donar resposta a les problemàtiques associades al trasplantament, equips on també participen radioterapeutes, intensivistes, infectòlegs, nutricionistes, psicòlegs i molts professionals als quals també hem de retre el nostre reconeixement.

Finalment, volem recordar tots aquells nens i nenes que han estat tractats en el nostre Servei, i les seves famílies, i agrair-los les ensenyances que ens han transmès al llarg de tots aquests anys. La seva contribució ha estat fonamental per poder progressar en els aspectes humans que envolten qualsevol activitat científica.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferree JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257:491-6.
2. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med*. 1979;301:597-9.
3. Sánchez de Toledo Codina J, Gallego Melcón S, Pérez Payarols J, Prats Viñas J, Javier G, Massuet L, et al. Altas dosis de melfalán seguidas de autotrasplante de médula ósea en tumores sólidos en la infancia: nuestra experiencia. *Med Clin (Barc)*. 1986;86(15):621-3.
4. Ortega JJ, Olivé T, Sánchez C, Giralt J, Serret E. Trasplante de medula ósea en anemia de Fanconi. Resultados en cinco pacientes. *Sangre (Barc)*. 1990 Dec;35(6):433-40.
5. Ortega JJ, Díaz de Heredia C, Olivé T, Bastida P, Llorca A, Armadans L, et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation after consolidation therapy in high-risk acute myeloid leukemia in children. Towards a risk-oriented therapy. *Haematologica*. 2003 Mar;88(3):290-9.
6. Díaz de Heredia C, Ortega JJ, Díaz MA, Olivé T, Badell I, González-Vicent M, et al. Unrelated cord blood transplantation for severe combined immunodeficiency and other primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Apr;41(7):627-33.