

Trasplante de médula ósea en anemia aplásica. Estado actual y revisión de los primeros trasplantes alogénicos en México

MANUEL R. MORALES-POLANCO y
JAVIER PIZZUTO-CHAVEZ*,
por el Comité de Trasplantes de Médula Ósea del
Instituto Mexicano del Seguro Social.**

El trasplante de médula ósea es actualmente la mejor terapéutica de la anemia aplásica grave. Se presentan los resultados de los primeros trasplantes de médula ósea alogénica realizados en México para tratar pacientes con esta enfermedad.

CLAVES: Tratamiento de anemia aplásica, trasplante de médula ósea.

El trasplante de médula ósea (TMO) empleado para el tratamiento de la anemia aplásica (AA) grave¹⁻¹¹ aumentó significativamente el porcentaje de curaciones en tal enfermedad en comparación con las formas de tratamiento convencional.¹¹⁻¹⁴

En este trabajo se describen los primeros TMO alogénicos realizados en México y se revisa el estado actual de los conocimientos y avances de su aplicación en la AA grave.

Recibido: 23 de agosto de 1983.

Aceptado: 24 de noviembre de 1983.

* Académico numerario.

Ambos autores. Servicio de Hematología. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

** Integrado por C. Armendariz, A. Avilás, L. Butrón, L. Chacón, Ma. C. Vázquez, F. Gordon, R. Gutiérrez, L. Ize, R. Kretschmer, C. Lene, J. Mascaró, C. Rodríguez, C. Sánchez, J. Sepúlveda, L. Vergara, G. Zamacona y M. Tarazona.

Material y métodos

Los TMO se realizaron en tres pacientes varones con AA grave (cuadro 1) sin impedimento físico o psicológico para el procedimiento. Sus donadores (cuadro 2) fueron hermanos HLA similares o no reactivos con el paciente en el cultivo mixto de linfocitos (CML).⁵

La prevención de infecciones durante el procedimiento se realizó aislando a los pacientes en cuartos con flujo laminar,¹⁵ alimentándolos con dietas pobres en bacterias y empleando antibióticos orales no absorbibles.¹⁶ La inmunosupresión (IMS) pretrasplante se administró con sobrecarga de líquidos, alimentación parenteral¹⁷ y transfusiones de concentrados de granulocitos (CGN), eritrocitos o plasma rico en plaquetas (PRP) según requerimientos y tales productos fueron radiados con 2 000 rads antes de su aplicación. Un día después de terminar la IMS se obtuvo la médula ósea (MO) de los donadores normales,¹⁸ la que se transfundió a los receptores inmediatamente después de su extracción. Postras-

Cuadro 1. Resultados de los exámenes de control previos al trasplante.

Caso núm. Fecha	1 14-VIII-79	2 24-VI-80	3 25-III-81
Hemoglobina g/dl	64.0	94.0	55.0
Hematocrito %	19.0	27.0	17.0
CMHG * (%)	33.0	34.0	32.0
Reticulocitos x 10 ⁹ /L	0.1	0.1	0.2
Leucocitos x 10 ⁹ /L	2.0	1.9	4.4
Neutrófilos x 10 ⁹ /L	0.2	0.4	1.0
Plaquetas x 10 ⁹ /L	39.0	29.0	12.0
Hemólisis: Ácida	Negativa	Negativa	Negativa
Sacarosa	"	"	"
Inulina	"	"	"
Antígeno sHB	Positivo	Negativo	Negativo
Reacciones febriles	Negativas	Negativas	Negativas
Médula ósea:			
Abundancia celular**	10.0	5.0	5.0
Linfocitos (%)	85.0	95.0	75.0
Plasmáticas (%)	10.0	5.0	20.0
Células hemopoyéticas	5.0	0.0	5.0

* Concentración media de hemoglobina globular.

** Porcentaje de lo normal.

plante todos los enfermos recibieron metotrexate para prevenir la aparición de la enfermedad *injerto contra huésped* (EICH).¹⁰

Casos clínicos

CASO 1. 33 años de edad, sin antecedentes de exposición a mielotóxicos. Ingresó en agosto de 1979 con síntomas de anemia y púrpura, estableciéndose que padecía AA grave relacionada con el virus de la hepatitis B (cuadro 1). Fue seleccionado para trasplante y como donador de la MO un hermano de 18 años de edad (cuadro 2).

Se inició la IMS pretrasplante el 3 de septiembre (fig. 1) mediante ciclofosfamida (CFA), 50 mg/kg/día por cuatro días, al cabo de los cuales se trasplantó la MO que contenía 4.8×10^8 células nucleadas por kg de peso del enfermo. Desde seis días antes del trasplante apareció fiebre y debido a que se aislaron múltiples gérmenes en diferentes sitios recibió diferentes antimicrobianos (cuadro 3), sin exhibir mejoría. Postrasplante desarrolló ictericia y anormalidades de la función hepática a partir del día 10 (fig. 2); y el día 14 se instaló precoma hepático, que mejoró al suspenderse la alimentación parenteral. El día 21 se

realizó una biopsia del hígado. El día 19 se presentó diarrea mucosanguinolenta que fue persistente y posteriormente se acompañó de hematemesis y melena.

Después de la IMS la piel se hiperpigmentó y después aparecieron máculas y petequias diseminadas; posteriormente ocurrió descamación furfurácea generalizada y el día 20 aparecieron grandes áreas denudadas y sangrantes en el tórax y el periné. Las biopsias de piel e hígado informaron la existencia de EICH, que tratada con metilprednisolona, no mejoró (fig. 2).

Postrasplante, la MO de los días 13, 20 y 27 demostró aumento progresivo de la abundancia celular hasta 100 por ciento, abarcando todos los elementos hemopoyéticos; simultáneamente ascendieron los granulocitos (fig. 1) y aparecieron linfocitos con el fenotipo HLA del donador, lo que junto con la EICH referida, confirmó el implante del injerto;¹⁹⁻²¹ pero tanto por el sangrado digestivo como por la trombocitopenia, el paciente siguió requiriendo numerosas transfusiones de glóbulos rojos y PRP, en tanto que los CGN administrados hasta el día 16 se reanudaron después debido a la septicemia (cuadro 3). El paciente experimentó un grave deterioro clínico y el día 33 presentó un paro

Cuadro 2. Compatibilidad donador-receptor en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

Pacientes
H.G., C.M.N.
I.M.S.S.

No.	HLA	-A	-B	-C	-CML*	Grupo**	RH
1		≠	≠	=	=	0	=
2		=	=	=	=	0	=
3		=	=	=	=	≠	=

* Cultivo mixto de linfocitos

** Grupo sanguíneo.

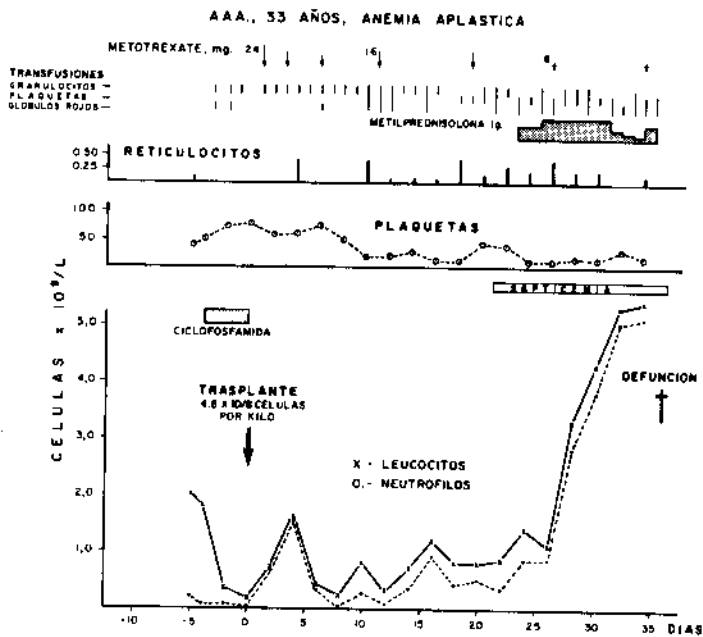


Fig. 1. Inmunosupresión pretrasplante y evolución del injerto.

Cuadro 3. Cultivos bacteriológicos y resultados del tratamiento antimicrobiano.

Día del injerto	Cultivos	Gérmenes aislados	Tratamiento (días)	Resultado
> 4	Faríngeo	<i>Staphylococcus aureus</i>	Carbenicilina (11)	Fiebre persistente (FP)
7	Piel	<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Escherichia coli</i>	Dicloxacilina (1) Amikacina (1)	Reacción medicamento- sa
9	Faríngeo	<i>Candida sp.</i>	Anfotericina B (4) Amikacina (2) Carbenicilina (2)	Aumento de urea y creatinina; FP
14	Orina	<i>Staphylococcus aureus</i>	Gentamicina (7) Carbenicilina (7)	FP FP
	Piel	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
	Faríngeo	<i>Candida sp.</i>	Anfotericina B (17)	FP
21	Sangre y orina	<i>Staphylococcus aureus</i>	Clindamicina (3) Tobramicina (10)	FP FP
	Orina, faringe y piel	<i>Staphylococcus epi- dermidis</i>		
24	Sangre	<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>epidermidis</i>	Dicloxacilina (12)	FP
26	Sangre	<i>Escherichia coli</i>		
31	Sangre	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		FP
34	Sangre	"	"	FP
35	Sangre	"		FP

cardiorrespiratorio que lo llevó al coma profundo, falleciendo tres días más tarde en el día 36 después del trasplante.

CASO 2. 21 años de edad, sin antecedentes médicos de interés. Desde marzo de 1980 tuvo síntomas de anemia e ingresó hasta el 24 de junio, refiriendo además la aparición de petequias diseminadas. Se estableció el diagnóstico de AA grave idiopática (cuadro 1) y dado que tenía un hermano histocompatible (cuadro 2), fue aceptado para tratamiento con TMO. Antes del mismo recibió cuatro transfusiones de concentrado eritrocitario (CE) y cuatro de PRP. El 18 de julio inició IMS preparatoria con CFA trasplantándose la MO con $3,8 \times 10^8$ células nucleadas por kg de peso del enfermo (fig. 3).

Postrasplante tuvo fiebre que cedió con prednisona. Desde el día 14 aumentaron granulocitos, plaquetas y reticulocitos; la abundancia celular en MO llegó a 100 por ciento y en la piel se observaron cambios leves de EICH. Más tarde disminuyeron los elementos formes en sangre, la abundancia celular en MO y desapareció la EICH, determinándose el día 70 que había ocurrido el rechazo del injerto, por lo que se decidió realizar un segundo trasplante. La preparación para éste empezó el 20 de octubre

(fig. 4) y se efectuó con CFA, 200 mg/kg en cuatro días y procarbazona, 37.5 mg/kg en 3 días y un día antes del trasplante, 700 rads de radiación nodal total,^{8,22} recibiendo el 29 de octubre la MO del mismo donador con 2.0×10^8 células nucleadas.

Postrasplante tuvo fiebre, que sólo cedió con hidrocortisona y aunque el injerto prendió, a los 42 días del mismo descendieron los granulocitos y luego plaquetas y reticulocitos (fig. 4) y el día 77 la abundancia celular en la MO, por un nuevo rechazo que no se pudo controlar con CFA y prednisona con lo que la AA se reinstaló. El día 113 posttrasplante se inició la administración de oximetolona y pocos días después las cifras de la citología hemática empezaron a ascender y se normalizaron antes de tres meses de su empleo, en tanto que en la MO la abundancia celular aumentó a 50 por ciento. El fenotipo de los eritrocitos circulantes volvió a ser el del propio enfermo, siendo aparente que había recuperado su propia hematopoyesis, la que se mantiene normal al cabo de más de 24 meses de observación.

CASO 3. 26 años de edad, sin antecedentes médicos de interés. Desde enero de 1980 mostró anemia y púrpura; en julio fue atendido en otro hospital de la ciudad de México, encontrándose pancitopenia y

A.A.A. 33 AÑOS, ANEMIA APLASTICA

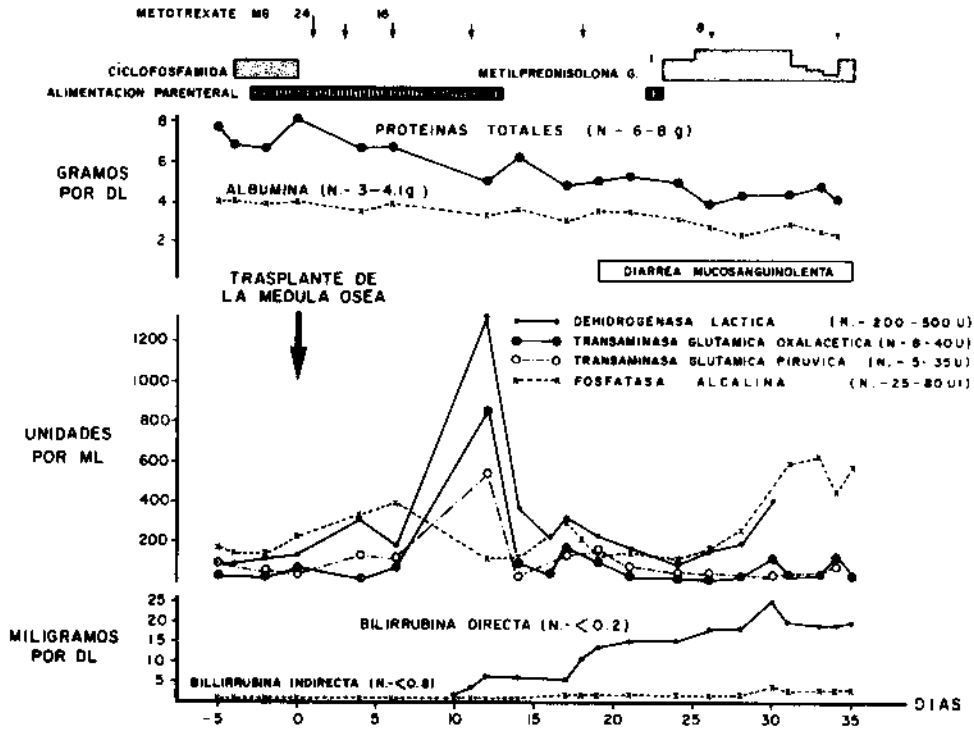


Fig. 2. Trasplante de médula ósea y evolución de las alteraciones hepáticas e intestinales debidas a la enfermedad injerto contra huésped.

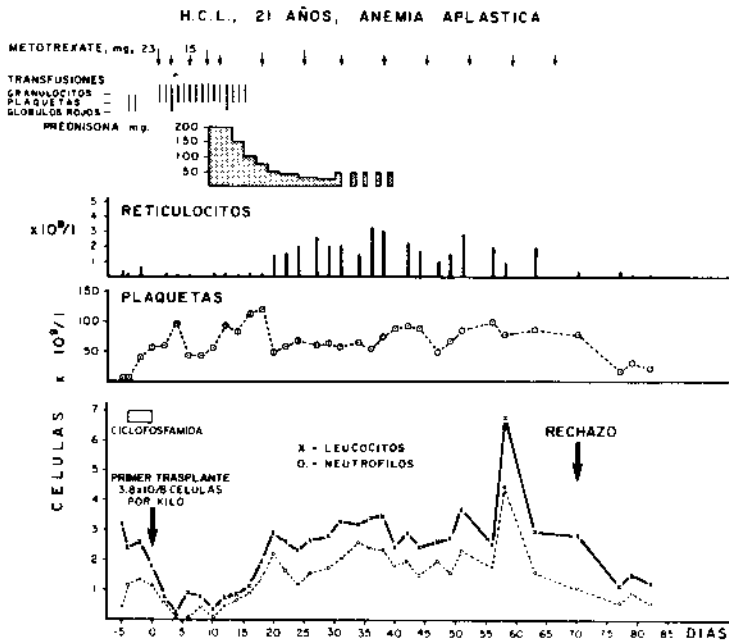


Fig. 3. Inmunosupresión para el trasplante, evolución del injerto y rechazo.

MO hipocelular, por lo que recibió transfusiones de CE y prednisona pero no mejoró, por lo que en septiembre ingresó al servicio. Exhibía palidez, petequias y equimosis diseminadas confirmando el diagnóstico de AA grave idiopática (cuadro 1).

De noviembre de 1980 a febrero de 1981 recibió CFA y prednisona²³ pero la aplasia tampoco mejoró, por lo que en marzo inició la preparación para el TMO. Antes del mismo se intercambiaron sus glóbulos rojos por otros similares a los de su hermana (cuadro 2) (fig. 5). La IMS se aplicó del 30 de marzo al 7 de abril con CFA, procarbazona y radiación nodal total, trasplantándole la MO de su hermana con $1,6 \times 10^6$ células nucleadas.

Al empezar la IMS padecía herpes simple labial que desapareció a los tres días; durante la misma, presentó taquicardia sinusal, náusea, vómito, púrpura mucocutánea y cistitis hemorrágica, recibiendo hidrocortisona, transfusiones de PRP (fig. 5) y antibióticos parenterales por el hallazgo de *Escherichia coli* en orina.

Posttrasplante tuvo diarrea, hepatomegalia, inquietud, insomnio y fiebre, recibiendo dicloxacilina y dosis altas de corticosteroides (fig. 5), normalizándose la temperatura. Experimentó un brote psicótico agudo, durante el cual rompió el catéter de Hickman, sufrió laceraciones cutáneas múltiples e interrumpió el aislamiento preventivo. El herpes reapareció y se diseminó al cráneo, al tórax y a la cavidad oral y el día 8 postrasplante se instaló neumonía de focos múltiples. En la sangre, la orina y

la cavidad bucal se aisló *Citrobacter sp.*, administrándosele amikacina, clindamicina y metronidazol. A pesar de lo anterior, aumentó la concentración de las plaquetas y los granulocitos (fig. 5), pero el día 9 se instaló estado de coma, dos días más tarde insuficiencia respiratoria por infección y hemorragia pulmonar; el enfermo falleció el día 12 postrasplante.

Comentarios

De acuerdo con los resultados informados hasta la fecha (cuadro 4), el TMO mejoró en forma significativa el pronóstico de enfermos con AA grave.^{1,3,8,12,19,24,25} Sin embargo, dicho tratamiento sólo es aplicable en los pocos enfermos que tienen un hermano histocompatible.

Por tal razón, en ocasiones el donador de MO ha sido un familiar HLA diferente, como ocurrió en el primer paciente del presente trabajo y en otros con AA,^{2,4,5,9} leucemia aguda²⁶ e inmunodeficiencia congénita mixta.²⁷ En dicho enfermo el injerto prendió y funcionó,^{20,22} pero la EICH y complicaciones infecciosas ocasionaron su muerte. En individuos trasplantados con MO alogeneica idéntica, la EICH exhibía morbimortalidad elevada (cuadro 4) que disminuyó gracias a la mejoría de los criterios para su diagnóstico,²¹ el conocimiento del sistema de histocompatibilidad, el empleo del sostén hematológico y la realización temprana del injerto. La EICH

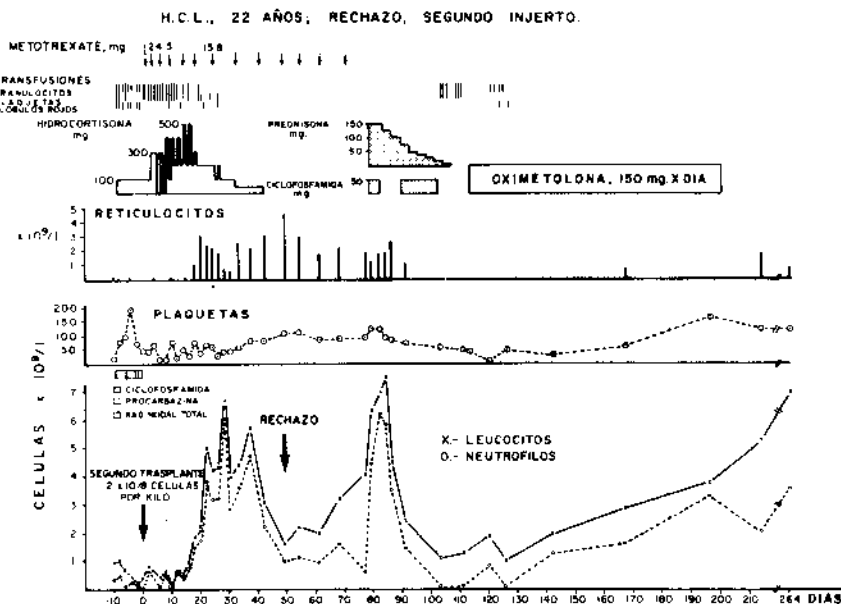


Fig. 4. Preparación para el segundo trasplante, rechazo y recuperación de la propia hematopoyesis.

Cuadro 4. Resultados del trasplante de médula ósea alogénea histocompatible en pacientes con anemia aplásica.

	Núm.	%
Total de trasplantes	574	
Total de pacientes trasplantados	497	
Injertos valorables	515	
Rechazos	131	25.4
Injerto útil	384	74.5
Sobrevivientes (33 a 2 535 días)	304	59.0
Desarrollaron E.I.C.H.* aguda	175	57.0
E.I.C.H. crónica	39	13.0
Fallecieron por: E.I.C.H.	51	26.4
Infección	59	30.5
Otras causas	83	43.0

* E.I.C.H. Enfermedad injerto contra huésped.

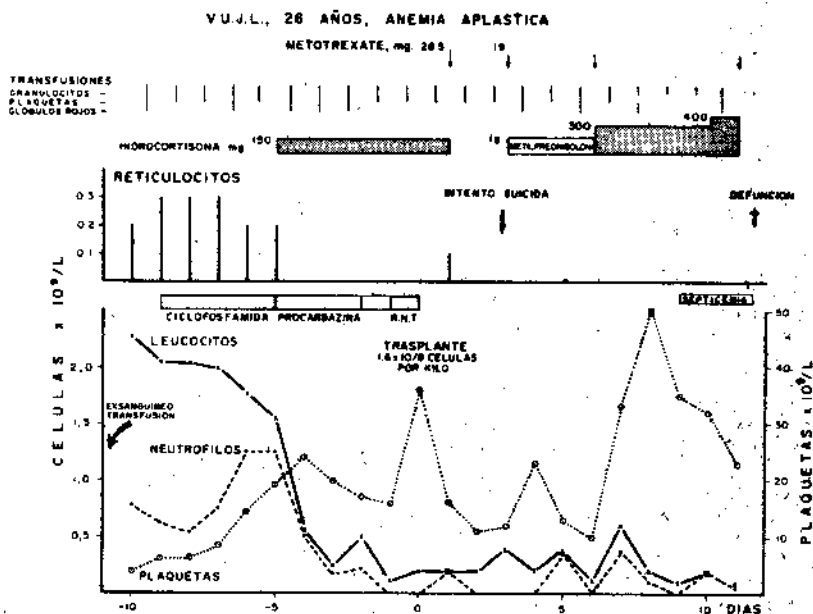


Fig. 5. Inmunosupresión, trasplante de médula ósea y evolución hematológica y clínica.

es un síndrome complejo y se espera que su pronóstico mejorará aún más cuando se hallen los medios para acelerar la reconstitución inmunológica de los receptores.²⁸

Por otro lado, los TMO contribuyeron a determinar la fisiopatogenia de la AA. Por ejemplo, los TMO singeneicos que prendieron sin IMS confirmaron que en algunos casos la AA se debe a una deficiencia de células tallo hematopoyéticas y en cambio, los que sólo prendieron después de inmunosuprimir al receptor^{29,30} o el caso de los pacientes que recuperaron su propia hematopoyesis gracias a IMS y TMO³¹ o sólo con IMS,^{13,23} así como observaciones *in vitro*,³² confirman que en ocasiones la enfermedad se debe a un trastorno inmune, como es el caso del segundo paciente de la presente revisión (figs. 3 y 4).

Dicho enfermo experimentó dos rechazos, complicación común y de graves repercusiones en los aplásicos trasplantados (cuadro 4), que se atribuye a sensibilización pretrasplante por transfusiones^{3,33} o bien a la aplicación de un injerto con escasas células nucleadas.^{12,34} No existen medidas eficaces para el control del rechazo y su predicción aún es imprecisa.^{3,5,14,24,35} Para disminuir su frecuencia es recomendable trasplantar luego de establecer el diagnóstico, evitar las transfusiones antes del trasplante,³⁶ emplear IMS adecuada^{8,25} y aplicar CGN del mismo donador de la MO cuando el número de células injertadas es inferior al ideal.^{12,34,36}

La realización de un segundo trasplante en un mismo paciente generalmente fracasa, como ocurrió en el enfermo 2 (fig. 4),^{8,12,22} pero afortunadamente este, al igual que otros en circunstancias similares recuperó la propia hematopoyesis gracias a la IMS.³³

De acuerdo con lo referido conviene llamar la atención acerca de hechos tales como el implante de MO parcialmente compatible^{2,5} y la aparición del rechazo y la EICH en receptores de trasplante idénticos,³ lo que obliga a considerar cuál es la verdadera importancia de las determinantes alogeneicas individuales y cómo participan en los fenómenos mencionados.⁴

En el tercer paciente de la presente serie, el trasplante se realizó a pesar de la incompatibilidad menor de grupo sanguíneo con su donadora (cuadro 2), pues tales diferencias no interfieren con la evolución del injerto.^{14,19,37,38} El enfermo tenía herpes simple al iniciar la IMS, lo que tampoco contraindica la realización del trasplante^{12,39,40} pero después del mismo tales infecciones provocan una elevada morbimortalidad,^{3,40} sobre todo si la IMS fue intensa, aparecen el rechazo o la EICH.

En este paciente, el aspecto más importante de su evolución fue la reacción emocional que dio lugar a la interrupción del aislamiento. Se desconoce la frecuencia de tales reacciones y para prevenirlas se recomienda informar a los pacientes acerca de la marcha de su tratamiento, dotarlos de comodidades, facilitarles la visita de familiares⁴¹ y brindarles

terapia física y ocupacional, lo cual se realizó en este enfermo según sus necesidades. La experiencia obtenida con el mismo debe obligar a extremar la vigilancia del paciente trasplantado para evitar o controlar el desarrollo de tales reacciones e impedir que interfieran con la reconstitución del injerto.

REFERENCIAS

1. Camitta, B.M.; Rapoport, J.M.; Parkman, R. y Nathan, D.G.: *Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia*. Blood 45: 355, 1975.
2. Clift, R.A.; Hansen, J.A.; Thomas, E.D.; Buckner, C.D.; Singer, J.W. y Goodell, B.W.: *Marrow transplantation from donors other than HLA identical siblings*. Transplantation 28: 235, 1979.
3. Gluckman, E.; Barret, A.J.; Arcese, W.; Devergie, A. y Degoulet, P.: *Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia: a survey of the European Group for Bone Marrow Transplantation (E.G.B.M.T.)*. Br. J. Haematol. 49: 165, 1981.
4. Hansen, J.A.; Clift, R.A.; Mickelson, E.M.; Nisperos, B. y Thomas, E.D.: *Marrow transplantation from donors other than HLA identical siblings*. Human Immunol. 1: 31, 1981.

5. Opels, G.; Gale, R.P.; Feig, S.A.; Walker, J.; Terasaki, P.I.; Saxon, A. y el UCLA Bone-Marrow Transplantation Team: *Significance of HLA and non-HLA antigens in bone marrow transplantation*. Transplant. Proc. 10: 43, 1978.
6. O'Reilly, R.J.; Pahwa, R.; Kirpatrick, D.; Sorell, M.; Kapadia, A.; Kapoor, N.; Hansen, J.A.; Pollack, M.; Schutzer, S.E.; Good, R.A. y Dupont, B.: *Successful transplantation of marrow from HLA-A, B, D, mismatched heterozygous sibling donor into an HLA-D-homozygous patient with aplastic anemia*. Transplant. Proc. 10: 957, 1978.
7. Pizzuto, J.; Conte, G.; Sinco, A.; Morales, M.; Avilés, A.; Ambriz, R. y Fernández, A.: *Use of androgens in acquired aplastic anaemia. Relation of response to aetiology and severity*. Acta Haematol. 64: 18, 1980.
8. Ramsay, N.K.C.; Kin, T.G.; Nesbit, M.E.; Krivit, W.; Coccia, P.F.; Levitt, S.H.; Woods, W.G. y Kersey, J.H.: *Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide as preparation for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia*. Blood 55: 344, 1980.
9. Speck, B.; Gratwohl, A.; Nissen, C.; Leibungut, U.; Ruggiero, D.; Osterwalder, B.; Burri, H.P.; Cornu, P. y Jeannot, M.: *Treatment of severe aplastic anaemia with antilymphocyte globulin or bone-marrow transplantation*. Br. Med. J. 282: 860, 1981.
10. Storb, R.E.; Thomas, E.D.; Buckner, C.D.; Clift, R.A.; Johnson, F.L.; Fefer, A.; Gluksberg, H.; Giblett, E.R.; Lerner, K.G. y Neiman, D.: *Allogeneic marrow grafting for treatment of aplastic anemia*. Blood 43: 157, 1974.
11. U.C.L.A. Bone Marrow Transplantation Team: *Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia*. Lancet 2: 921, 1976.
12. Bortin, M.M.; Gale, R.P.; Rimm, A.A., por el Committee of the International Bone Marrow Transplantation Registry: *Allogeneic bone marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia*. J.A.M.A. 245: 1132, 1981.
13. Mathé, G. y Schwarzenberg, L.: *Bone marrow transplantation in France, 1958-1973*. Transplant. Proc. 6: 335, 1974.
14. Storb, R.; Weiden, P.L.; Prentice, R.; Buckner, C.D.; Clift, R.A.; Einstein, A.B.; Fefer, A.; Johnson, F.L.; Lerner, K.G.; Neiman, P.E.; Sanders, J.E. y Thomas, E.D.: *Aplastic anemia (AA) treated by allogeneic marrow transplantation: The Seattle experience*. Transplant. Proc. 9: 181, 1977.
15. Buckner, C.D.; Clift, R.A.; Sanders, J.E.; Meyers, J.; Counts, G.W.; Farewell, V.T.; Thomas, E.D. y el Seattle Marrow Transplantation Team.: *Protective environment for marrow transplants recipients. A prospective study*. Ann. Intern. Med. 89: 893, 1978.
16. Levine, A.S.; Siegel, S.E.; Schreiber, A.D.; Hauser, J.; Preisler, H.; Golstein, I.M.; Seidler, F.; Simon, R.; Perry, S.; Bennett, J.E. y Henderson, E.S.: *Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia*. New Engl. J. Med. 288: 477, 1973.
17. Bjeletich, J. y Hickman, R.O.: *The Hickman indwelling catheter*. Am. J. Nurs. 80: 62, 1980.
18. Thomas, E.D. y Storb, R.: *Technique for human marrow grafting*. Blood 36: 507, 1970.
19. Advisory Committee of the Bone Marrow Transplantation Registry. ACS/NIH Bone Marrow Transplantation Registry: *Bone marrow transplantation from donors with aplastic anemia*. J.A.M.A. 236: 1131, 1976.
20. Naeim, F.; Smith, G.S.; Gale, R.P. y el U.C.L.A. Bone Marrow Transplantation Team.: *Morphologic aspects of bone marrow transplantation in patients with aplastic anemia*. Human Pathol. 9: 295, 1978.
21. Weiden, P.L.; Doney, K.; Storb, R. y Thomas, E.D.: *Anti-human thymocyte globulin for prophylaxis of graft-versus-host disease*. Transplantation 27: 227, 1979.
22. Wright, S.E.; Thomas, E.D.; Buckner, C.D.; Clift, R.A.; Fefer, A.; Neiman, P.E. y Storb, R.: *Experience with second marrow transplants*. Exp. Hematol. 4: 221, 1976.
23. Pizzuto, J.; Conte, G.; Ambriz, R.; Avilés, A. y Morales, M.: *Cyclophosphamide for aplastic anemia*. N. Engl. J. Med. 298: 164, 1978.
24. Gluckman, E.; Devergie, A.; Marty, M.; Bussel, A.; Rottembourg, J.; Dausset, J. y Bernard, J.: *Allogeneic bone marrow transplantation in aplastic anemia*. Transplant. Proc. 10: 141, 1978.
25. Storb, R.F.; Thomas, E.D.; Weiden, P.L.; Buckner, C.D.; Clift, R.A.; Fefer, A.; Goodell, B.W.; Johnson, F.L.; Neiman, P.E.; Sanders, J.E. y Singer, J.: *One-hundred-ten patients with aplastic anemia (AA) treated by marrow transplantation in Seattle*. Transplant. Proc. 10: 135, 1978.
26. Buckner, C.D.; Epstein, R.B.; Rudolph, R.H.; Clift, R.A.; Storb, R. y Thomas, E.D.: *Allogeneic marrow engraftment following whole body irradiation in a patient with leukemia*. Blood 35: 741, 1970.
27. Park, B.H.; Biggar, W.B. y Good, R.A.: *Minnesota experience in Bone-Marrow transplantation in man*. Transplant. Proc. 6: 379, 1974.
28. Reunherz, E.L.; Parkman, R.; Rapoport, J.; Rosen, F.S. y Schlossman, S.F.: *Aberrations of suppressor T cells in human graft-versus-host disease*. New Engl. J. Med. 300: 1061, 1979.
29. Appelbaum, F.R.; Fefer, A.; Cheever, M.A.; Sanders, J.E.; Singer, J.W.; Adamson, J.W.; Mickelson, E.M.; Hansen, J.A.; Greenberg, P.D. y Thomas, E.D.: *Treatment of aplastic anemia by bone marrow transplantation in identical twins*. Blood 55: 1033, 1980.
30. The Royal Marsden Hospital Bone Marrow Transplantation Team: *Failure of singeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia*. Lancet 2: 742, 1977.
31. Territo, M.C. por el U.C.L.A. Bone Marrow Transplantation Team: *Autologous bone marrow reconstitution following high dose cyclophosphamide and allogeneic bone marrow transplantation in aplastic anemia*. Br. J. Haematol. 36: 305, 1977.
32. Bacigalupo, A.; Podestá, M.; Van Lint, M.T.; Vimercati, R.; Cerri, R.; Rossi, E.; Rizzo, M.; Carrella, A.; Santini, G.; Damasio, E.; Giordano, D. y Marmont, M.: *Severe aplastic anemia: correlation of in vitro test with clinical response to immunosuppression in 20 patients*. Br. J. Haematol. 47: 423, 1981.
33. Storb, R.; Thomas, E.D.; Buckner, C.D.; Clift, R.A.; Deeg, J.H.; Fefer, A.; Goodell, B.W.; Sale, G.E.; Sanders, J.E.; Singer, J.; Stewart, P. y Weiden, P.L.: *Marrow transplantation in thirty "Untransfused" patients with severe aplastic anemia*. Ann. Intern. Med. 92: 30, 1980.
34. Storb, R.; Prentice, R.L. y Thomas, E.D.: *Marrow transplantation for treatment of aplastic anemia. An analysis of factors associated with graft rejection*. New Engl. J. Med. 296: 61, 1977.
35. Gale, R.P.; Ho, W.C.; Feig, S.; Champlin, R.; Tesler, A.; Avenson, E.; Ladish, S.; Young, L.; Winston, D.; Sparkes, R.; Fitch, J.; Territo, M.; Sarna, G.; Wong, L.; Paik, Y.; Brison, Y.; Golde, D.; Fahey, J. y Cline, M.: *Prevention of graft rejection following bone marrow transplantation*. Blood 57: 9, 1981.
36. Storb, R. y Weiden, P.L.: *Transfusion problems associated with transplantation*. Seminars Hematol. 18: 163, 1981.
37. Gale, R.P.; Feig, S.; Ho, W.C.; Falk, P.; Rippee, C. y Sparkes, R.: *ABO blood group system and bone marrow transplantation*. Blood 50: 185, 1977.
38. Hershko, C.H.; Gale, R.P.; Ho, W.C. y Fitch, A.B.: *AB-antigens and bone marrow transplantation*. Br. J. Haematol. 44: 65, 1980.
39. Clift, R.A.; Buckner, C.D.; Fefer, A.; Lerner, K.G.; Neiman, P.E.; Storb, R.; Murphy, M. y Thomas, E.D.: *Infectious complications of marrow transplantation*. Transplant. Proc. 6: 389, 1974.
40. Winston, D.J.; Gale, R.P.; Meyer, D.F.; Young, L.S. y el U.C.L.A. Bone Marrow Transplantation Group: *Infectious complications of human bone marrow transplantation*. Medicine 58: 1, 1979.
41. Popkin, M.K.; Meldow, C.F.; Wall, R.C.; Brands, R.F. y Archoan, R.Y.: *Psychiatric aspects of allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia*. Dis. Nerv. System 38: 925, 1977.