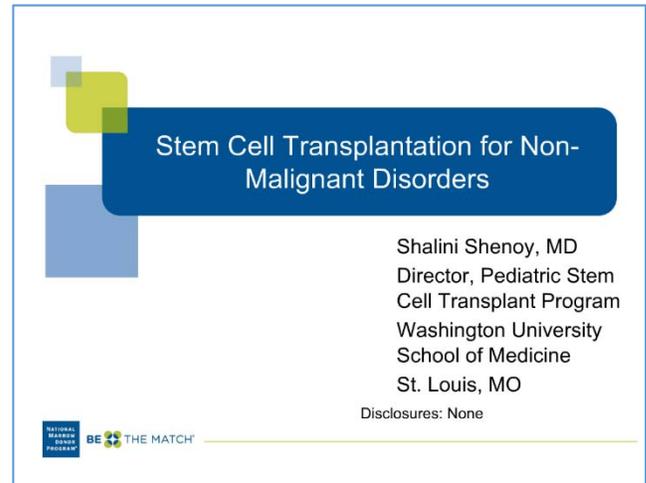


Stem Cell Transplantation for Non-Malignant Disorders

Diapositiva 1

SHALINI SHENOY, M.D.: Hola. Bienvenidos al ciberseminario sobre trasplante de células madres para enfermedades no cancerosas. Me llamo Shalini Shenoy. Soy de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington y el hospital de Niños de St. Louis, Missouri.



Stem Cell Transplantation for Non-Malignant Disorders

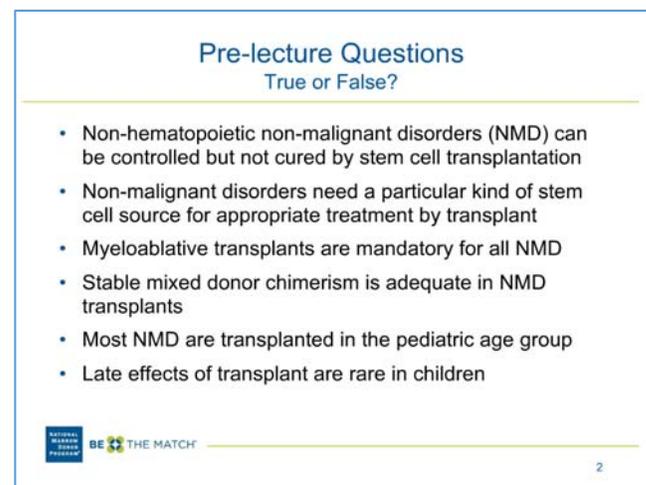
Shalini Shenoy, MD
Director, Pediatric Stem Cell Transplant Program
Washington University
School of Medicine
St. Louis, MO

Disclosures: None

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM® BE  THE MATCH®

Diapositiva 2

En la primera diapositiva, veremos cinco preguntas de 'verdadero o falso'. Son para evaluar su conocimiento previo a la presentación en el tema que vamos a ver aquí, y las respuestas se irán dando durante el transcurso de la presentación. Tómense su tiempo para responder a cada una de estas preguntas y luego continúen con el seminario. Al final de la presentación, repetiremos las preguntas para ver si las respondieron bien.



Pre-lecture Questions
True or False?

- Non-hematopoietic non-malignant disorders (NMD) can be controlled but not cured by stem cell transplantation
- Non-malignant disorders need a particular kind of stem cell source for appropriate treatment by transplant
- Myeloablative transplants are mandatory for all NMD
- Stable mixed donor chimerism is adequate in NMD transplants
- Most NMD are transplanted in the pediatric age group
- Late effects of transplant are rare in children

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM® BE  THE MATCH®

2

Diapositiva 3

Aquí vemos los objetivos de aprendizaje de esta sesión. Estos son: 1) Saber en qué casos está indicado el trasplante de células madres hematopoyéticas en las enfermedades no cancerosas. 2) Entender las distintas modalidades de trasplante y los objetivos en relación con estas enfermedades. 3) Saber cuáles son los resultados del trasplante en las enfermedades no cancerosas y los objetivos de mejoramiento en el futuro.

Learning objectives

- To learn indications for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in non-malignant disorders
- To understand different transplant approaches and goals in relation to these disorders
- To learn outcomes of transplant for NMD and future goals for improvement

Diapositiva 4

¿Qué ofrecen los trasplantes en las enfermedades no cancerosas? Pueden reemplazar células, enzimas, tejidos, el sistema inmunitario, la hemoglobina, y muchas de las enfermedades de las que hablaremos hoy son mortales sin un trasplante. Aquí pueden verlas clasificadas. Las enfermedades metabólicas, como el síndrome de Hurler, en el que el trasplante aporta la enzima faltante. Los trastornos genéticos, como la osteopetrosis, en la que se reponen células. En este caso, serían osteoclastos. Las células hematopoyéticas se reponen en los síndromes de fracaso de la médula ósea, como el síndrome de Kostmann, que es una neutropenia congénita grave. Las hemoglobinopatías, como la anemia drepanocítica y la talasemia, en las que es necesario reemplazar los glóbulos rojos por glóbulos con hemoglobina normal. Trastornos autoinmunitarios, como el síndrome de IPEX, en el que se reemplazan los linfocitos T reguladores. Trastornos de inmunodeficiencia, en los que el sistema normal del donante reemplaza el sistema deficiente del receptor. Los síndromes de desregulación inmunitaria, como la linfocitosis hemofagocítica, en la que las células citolíticas naturales son anormales y es necesario reemplazarlas. Enfermedades degenerativas, como la adrenoleucodistrofia, en la cual también se reponen enzimas, especialmente en el sistema nervioso central, lo que permite que este sane.

What can transplants provide in NMD?

-Replace cells, enzymes, tissue, immune system, hemoglobin
-Many disorders fatal without transplant

- Metabolic disorders (Hurler) - Enzyme
- Genetic disorders (Osteopetrosis) - Osteoclasts
- Hematopoietic cells (Kostmann syndrome)
- Hemoglobinopathies (SCD and thalassemia) – Red cells
- Autoimmune disorders (IPEX syndrome) – Regulatory T cells
- Immune deficiency (SCID) – Immune system
- Immune dysregulation (HLH) – NK cells
- Degenerative disorders (adrenoleukodystrophy) - enzyme

Diapositiva 5

¿Cuál es el alcance de este problema en el trasplante? Cada año se realizan más de 20,000 trasplantes alogénicos en el mundo. De todos los trasplantes pediátricos, casi un tercio son para enfermedades no cancerosas. Las principales categorías para las cuales se realizan estos trasplantes en niños son las hemoglobinopatías, las enfermedades inmunitarias, las enfermedades metabólicas/genéticas y las enfermedades de fracaso de la médula ósea. Hablaré sobre cada categoría por orden.

Diapositiva 6

Comenzaremos con las hemoglobinopatías...

Diapositiva 7

... y permítanme comenzar con un caso que vi recientemente. Tenemos una jovencita de 16 años con enfermedad de la hemoglobina SS, o Hb SS. Ha sido hospitalizada al menos seis veces por año por síntomas de dolor y cada vez su estadía en el hospital ha sido de cuatro o cinco días. En una ocasión tuvieron que llevarla a la unidad de cuidados intensivos por un síndrome torácico agudo este último año tras una exacerbación del asma. Tuvo que permanecer con respirador durante 48 horas y, lo más importante, tenía entre sus antecedentes un accidente cerebrovascular a los ocho años de edad, y ha recibido transfusiones de manera crónica desde entonces, a pesar de lo cual todavía tiene síntomas. Desea explorar la posibilidad del trasplante pero no tiene hermanos con compatibilidad HLA que se puedan evaluar para realizar el procedimiento.

Scope of the problem

- 20,000 allogeneic transplants performed worldwide per year
- Over one-third of pediatric transplants performed are for NMD
- Major NMD transplant categories in children:
 - Hemoglobinopathies
 - Immune disorders
 - Metabolic/genetic disorders
 - Marrow failure disorders

Hemoglobinopathies

Case

- 16 year old with Hb SS disease.
- At least 6 admissions per year for pain symptoms; each stay 4-5 days
- 1 trip to the ICU for acute chest syndrome last year after asthma exacerbation; required 48 hours of assisted ventilation
- Overt stroke at 8 years of age, on chronic transfusion therapy
- Would like to explore transplant but no HLA matched sibling

Diapositiva 8

¿Por qué considerar el trasplante en un caso así?
En la anemia drepanocítica, el trasplante puede controlar la vasculopatía que conlleva. A la izquierda de la pantalla pueden ver las mejorías que se han demostrado con los trasplantes, que son: control de los eventos neurológicos, función pulmonar estabilizada, reducción gradual y eliminación de los episodios de dolor, y mejor calidad de vida. Si esto es así, ¿por qué no hacer un trasplante a todos?

Entonces, a la derecha de la pantalla, están los eventos adversos que hay que tener en consideración, y la necesidad de tratarlos y prevenirlos adecuadamente. Con el trasplante pueden ocurrir disfunciones orgánicas. Los enfermos de anemia drepanocítica serían más propensos a tener eventos neurológicos, hipertensión y toxicidad orgánica como parte del proceso del trasplante. Está el problema de la enfermedad del injerto contra el huésped en cualquier trasplante alogénico, con el que tenemos que lidiar. El trasplante requiere tiempo antes de la reconstitución inmunitaria y entonces las infecciones son una complicación que puede volverse grave y causar mortalidad. Los efectos a largo plazo, como la esterilidad, y otros efectos tardíos como la disfunción endocrina y el retraso del crecimiento, son un problema que debemos tener en cuenta al ofrecer un trasplante.

Why consider HSCT?

Advantages

- Control neurologic events
- Stabilize pulmonary function
- Gradually reduce and eliminate pain episodes
- Improve quality of life

Adverse events

- Organ dysfunction (neurologic events, hypertension, pulmonary toxicity, renal failure, sinusoidal obstruction syndrome)
- GVHD
- Infections/immune reconstitution
- Sterility
- Treatment related mortality
- Late effects

Diapositiva 9

Este gráfico nos muestra los resultados de los trasplantes cuando se usa un hermano compatible como donante, que es el mejor donante posible para un trasplante. Esto es después de un trasplante mieloablativo y llega a 10 años. Como pueden ver, la supervivencia en estos pacientes es muy buena. Es de más del 90%. La supervivencia sin eventos, o supervivencia sin enfermedad, es de alrededor del 84%. El riesgo de rechazo o de que la enfermedad regrese es de aproximadamente un 10%. Este es el mejor resultado que obtenemos con un trasplante, y es usando un hermano compatible como donante.

Myeloablative sibling donor SCT for SCD

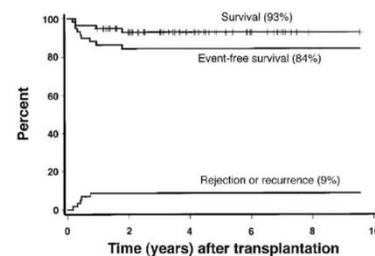


Figure 1. Outcome after transplantation for 59 children with

Walters M, BBMT 2001

Diapositiva 10

Si vemos los resultados en la talasemia, vemos que son similares, con algunas salvedades. La talasemia es una enfermedad que requiere tratamiento crónico con transfusiones desde una edad muy temprana, desde bebé, y los efectos de las transfusiones se traducen en hepatomegalia, acumulación de hierro y, como consecuencia, disfunción orgánica, especialmente del corazón y el hígado.

En el caso de la talasemia se logran mejores resultados del trasplante cuando se realiza cuando el niño es pequeño, y el gráfico a la izquierda muestra los resultados separados por edad. El mejor resultado se logra con pacientes menores de siete años sin hepatomegalia: más de un 95% de supervivencia y de supervivencia sin enfermedad. Con más de siete años y sin hepatomegalia con buena quelación, la supervivencia es menor que en el grupo anterior, de aproximadamente un 80%. Esta desciende cuando el niño tiene menos de siete años pero tiene hepatomegalia, y el resultado menos favorable se obtiene con los pacientes mayores, de más de siete años de edad y que también tienen hepatomegalia asociada.

A la derecha de la pantalla se encuentran las complicaciones que causan mortalidad en estos pacientes, e incluyen: infección, rechazo del injerto, neumonitis intersticial, enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedad venoclusiva hepática, insuficiencia cardíaca, etcétera.

Sibling donor transplants for thalassemia

Clinical status influences outcomes

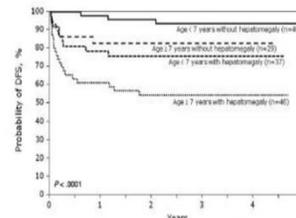


Figure 2. Probability of DFS by age and hepatomegaly.

Reasons for mortality post transplant

Table 2. Causes of death by Pesaro risk class

Cause of death	Class I	Class II	Class III	Unknown
Graft rejection	0	0	2	0
Infection	0	0	4	1
IPN	1	0	6	0
ARDS	0	1	1	0
GVHD	0	1	1	1
VOD	0	2	3	1
Cardiac failure	0	0	1	0
Hemorrhage	0	3	5	0
Other	0	0	0	1

n values are given
IPN indicates idiopathic interstitial pneumonitis, ARDS, adult respiratory distress syndrome, and VOD, veno-occlusive disease.

Sabloff M, Blood 2011

10

Diapositiva 11

Aquí es donde podemos mejorar en los métodos de trasplante, y este es un ejemplo de cómo los trasplantes en la talasemia pueden mejorarse con un nuevo tratamiento de acondicionamiento más adecuado, por ejemplo. Este es un grupo de pacientes que recibió un régimen de acondicionamiento que consistió en quelación, hidroxíurea, azatioprina, busulfán, fludarabina y ciclofosfamida, en vez de lo que se usaba con los trasplantes clásicos de antes que siempre se hacían con busulfán y ciclofosfamida como acondicionamiento. Como pueden ver, la supervivencia y la supervivencia sin enfermedad en estos pacientes es mejor, y alcanza el 85% y 93%, y las tasas de rechazo permanecen bajas, así como la mortalidad que permanece baja, a menos del 10%.

Improved outcomes with transplant modifications

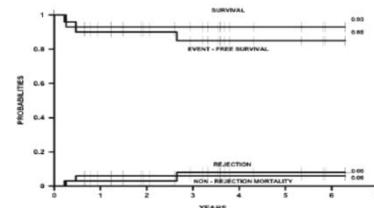


Figure 1. Kaplan-Meier probabilities of survival, thalassaemia-free survival, and cumulative incidences of rejection and nonrejection mortality in 33 thalassaemic patients aged younger than 17 years, prepared for transplantation with protocol 26.

Chelation, hydroxyurea, azathioprine, busulfan, fludarabine, cyclophosphamide

Sodani et al, Blood 2004

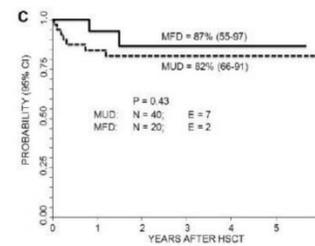
NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM THE MATCH

11

Diapositiva 12

Se han desarrollado nuevos protocolos desde entonces. Se ha descrito un nuevo fármaco llamado treosulfán que se usa en combinación con tiotepa, fludarabina y ATG, y esto se ha usado en pacientes que son mayores. Esto incluye a pacientes que son adultos que, como es de esperarse, no logran resultados óptimos y pueden ver aquí que el 82% de los trasplantes de donante no emparentado logran una supervivencia sin enfermedad con un régimen mejor.

Good unrelated donor transplant outcomes - Thalassemia



Treosulfan, thiotepa, fludarabine, ATG



Bernardo et al, Blood 2012

12

Diapositiva 13

Las lecciones que hemos aprendido con las hemoglobinopatías son las siguientes: Un trasplante exitoso puede curar una hemoglobinopatía. Muchos de estos trasplantes, sin embargo, tienen que hacerse con donantes no emparentados ya que solo entre el 15 y el 30 por ciento de estos pacientes tendrán hermanos con compatibilidad HLA. Un quimerismo mixto estable puede curar, así que no hay que insistir con un acondicionamiento fuerte e intenso y tóxico. Tiene que ser solo lo suficiente como para permitir que prenda el tipo de injerto que estamos usando y que elimine la enfermedad. Los pacientes más jóvenes logran mejores resultados. Esto es así tanto en la anemia drepanocítica como en la talasemia potencialmente, porque tienen menos daño orgánico. Buena salud antes del trasplante. Por ejemplo, en la talasemia, hay una clasificación de riesgo basada en hepatomegalia, fibrosis hepática y una buena quelación de hierro. Si no tienen factores de riesgo, los resultados son muy buenos. Con los donantes no emparentados y las fuentes alternativas de donantes, como sangre de cordón umbilical y donantes haploidenticos, hay más complicaciones y peores resultados, y hay que sopesar estas cosas con la gravedad de la enfermedad antes de proceder al trasplante.

Lessons learned in hemoglobinopathy

- Successful transplant can cure hemoglobinopathy (only 15-30% have HLA matched siblings)
- Stable mixed chimerism can be curative
- Younger patients have better outcomes (less organ damage)
- Good health pre-transplant (*low Pesaro stage - no hepatomegaly, fibrosis, good iron chelation*) improves outcomes
- Unrelated and alternate donor sources (cord, haplo-identical donors) have more complications and worse outcomes



13

Diapositiva 14

Hacia dónde se está yendo en este campo es lo siguiente: Se han realizado ensayos con regímenes de acondicionamiento de toxicidad reducida e intensidad reducida, que siguen en curso, para evitar las toxicidades tempranas y tardías y definir el resultado. Evaluación de fuentes alternativas de células madres, como donantes compatibles no emparentados, cordón umbilical y donantes haploidénticos, que están fuera de la norma del trasplante con donantes que son hermanos compatibles. Mejor tratamiento complementario, como control de infecciones, tratamiento contra la enfermedad del injerto contra el huésped y productos optimizados, como sangre de cordón umbilical expandida a una población grande de células hematopoyéticas, o infusión de productos derivados de sangre de cordón umbilical con células madres mesenquimatosas, etcétera, que permiten obtener mejores resultados.

- Trials of reduced toxicity and reduced intensity conditioning regimen in progress to avoid early and late toxicities
- Evaluation of alternate stem cell sources – MUD, cord, haplo-identical donors
- Improved supportive care – infection control, GVHD therapy, optimized product (cord expansion, infusion with mesenchymal stem cells)

Diapositiva 15

Y pasando a las enfermedades metabólicas hereditarias...

Inherited Metabolic Disorders

Diapositiva 16

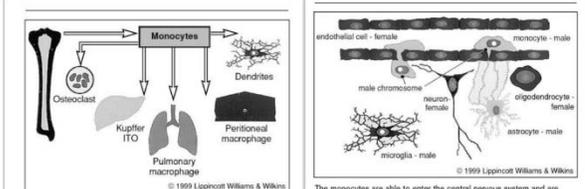
...esto es lo que esperamos lograr en estas enfermedades en las que el trasplante es apropiado. Generalmente son enfermedades por almacenamiento lisosomal o peroxisomal. Una vez que los leucocitos y monocitos normales del donante prenden en estos pacientes, aportan las enzimas faltantes y esto sucede cuando se reemplaza el sistema de macrófagos en distintos órganos y entonces se elimina la enfermedad en esos órganos. También proveen enzimas a los órganos afectados una vez que los macrófagos prenden en dichos órganos y logran una reducción del sustrato acumulado a causa de la enzima faltante.

Transplantable Inherited Metabolic Disorders

- Lysosomal and peroxisomal storage disorders
- Engrafted leukocytes and monocytes replace enzymes
- Macrophage system replaced – Kupffer and Ito cells (liver), pulmonary macrophages, dermal dendritic cells, lymphohistiocytes in lymph nodes and spleen, microglial/astroglial cells in brain
- Supply enzyme to affected organ – accumulated substrate reduction

Diapositiva 17

Este dibujo ilustra la idea. Allí, a la izquierda, pueden ver estos monocitos que han ido a diferentes regiones o diferentes órganos para convertirse en osteoclastos, o células de Kupffer en el hígado, o van al aparato pulmonar y prenden ahí o, a la derecha, pueden ver que los monocitos han ido al sistema nervioso central y se han diferenciado en microglía o astrocitos que luego aportan la enzima faltante al cerebro.



The monocytes derived from the new marrow of the normal donor circulate throughout the body. The monocytes are the precursors for the monocyte-macrophage system. The monocytes differentiate into the Kupfer cells, Ito cells, pulmonary macrophages, peritoneal macrophages and dendritic cells of the skin. Not shown are the osteoclasts of the marrow and histiocytes of the tonsils and lymphoid system, which are also derived from donor monocytes.

The monocytes are able to enter the central nervous system and are most prominent around the blood vessels. Microglia have been identified in the brain parenchyma as being derived from the donor marrow cells. Several methods have been used to note that microglia in the mature brain are of marrow origin. When mesenchymal stem cells are used for marrow transplantation, the ability of these cells to become microglia (or astrocytes) is shown in this diagram. The host in this diagram is female and the donor marrow preceding repopulation of brain microglia and macroglia is female, as tested by in-situ chromosome Y hybridization.

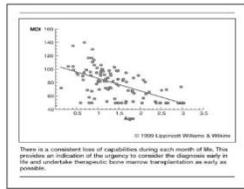
NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE THE MATCH[®] Krivit W et al. *Curr Opin Neurol* 1999 17

Diapositiva 18

El objetivo del trasplante de células madre hematopoyéticas, como dije antes, es eliminar o prevenir la acumulación de sustrato. Uno de los principios de hacer un trasplante a estos pacientes es que es necesario hacerlo temprano para poder evitar daños irreparables al cerebro. La ilustración muestra la pérdida de función con la edad y, como ven, va cuesta abajo desde el principio, comenzando desde el nacimiento y en los primeros dos o tres años. Los cambios neurológicos que ya han ocurrido no pueden revertirse; mientras que el funcionamiento del cerebro se puede estabilizar donde está con el trasplante. Resulta clave hacer el trasplante cuanto antes para tratar estas enfermedades.

HSCT goal - remove/prevent substrate accumulation

- Onset - early (infantile) and late (childhood, adult)
- Early transplant is the key especially in infantile forms



There is a consistent loss of capabilities during each month of life. This provides an indication of the urgency to consider the diagnosis early in life and undertake therapeutic bone marrow transplantation as early as possible.

Neurologic deterioration with age in the untransplanted

- Neurologic changes stabilize after HSCT and do not reverse

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE THE MATCH[®] Krivit, W. *Curr Opin Neurol* 1999 18

Diapositiva 19

Esta es una lista de enfermedades con las que normalmente consideramos el trasplante si se detectan a tiempo. A la izquierda tenemos leucodistrofias: adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, mannosidosis, fucosidosis, etcétera. Todas estas enfermedades son raras individualmente, pero, en conjunto, pueden causar mucha morbilidad y mortalidad temprana en los pacientes.

A la derecha están las enfermedades de almacenamiento lisosomal; la más conocida es el síndrome de Hurler, pero hay otras en este grupo que también responden al trasplante. Todas conllevan acumulación de glucosaminoglucanos especialmente en la piel, los ojos, el corazón, el sistema reticuloendotelial, el sistema esquelético, las articulaciones y, lo más importante, el cerebro. Todas las leucodistrofias causan deterioro neurológico y muerte debido a los substratos acumulados.

Metabolic Disorders definitely improved/cured by HSCT

Leukodystrophies	Lysosomal storage
<ul style="list-style-type: none">Adrenoleukodystrophy (VLCFA accumulation)Arylsulfatase A (metachromatic leukodystrophy)Globoid leukodystrophyMannosidosisFucosidosisMucopolipidosisWolman disease (All cause neurologic deterioration/death)	<ul style="list-style-type: none">Hurler (α-L-iduronidase – dermatan and heparan sulfate accumulates)(MPS I)Maroteaux-Lamy (Arylsulfatase B)(MPS VI)Sly syndrome (MPS VII) (All have glycosaminoglycan accumulation – skin, eyes, heart, RES, skeletal system, joints, brain)

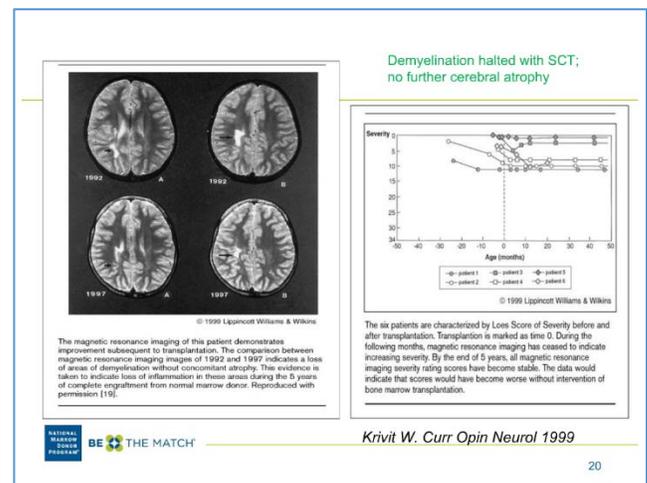
NATIONAL Marrow Donor Program BE THE MATCH

19

Diapositiva 20

Esto muestra lo que hace el trasplante en un caso así. A la izquierda vemos tomografías computarizadas del cerebro, primero, de 1992 en este paciente en particular y después, de 1997, y muestran que la atrofia cerebral que había comenzado en 1992 se había estabilizado y contrarrestado gracias al trasplante en 1997, lo que entonces permitió al paciente continuar desarrollándose después del trasplante y tenemos una cura de esta enfermedad.

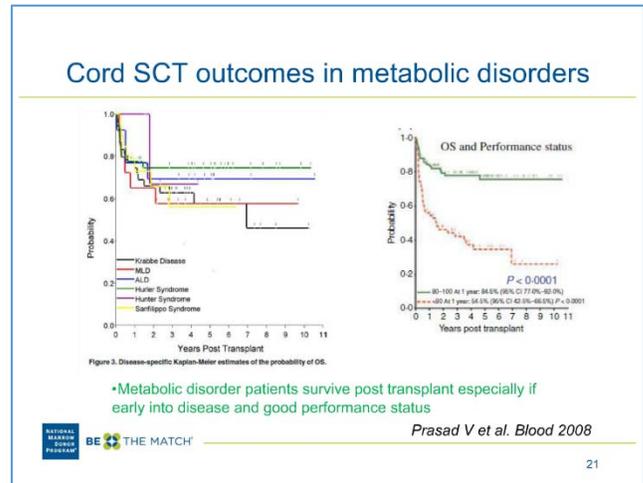
A la derecha, el injerto demuestra contrarrestar la atrofia cerebral. Estos pacientes van empeorando hasta el momento del trasplante, indicado como la línea que dice cero, y también durante un breve período después. Entonces se logra estabilizar la función neurológica y esto, nuevamente, destaca la importancia de que, cuanto antes se hace el trasplante, mejor evoluciona el paciente.



Diapositiva 21

Estos son resultados de trasplantes de sangre de cordón umbilical en enfermedades metabólicas y, a la izquierda, se ven las enfermedades en las que se ha hecho un trasplante y se ven los resultados de supervivencia en estos pacientes, para mostrar cómo se los puede estabilizar y pueden continuar con su vida después del trasplante. Normalmente, todos estos pacientes hubieran ido deteriorándose y hubiesen muerto tempranamente si no hubieran recibido un trasplante.

A la derecha se ve la supervivencia, en comparación con el estado funcional. La línea verde representa pacientes sometidos a trasplante con un estado funcional del 90 al 100 por ciento antes del inicio del deterioro; mientras que la línea roja muestra un deterioro progresivo con trasplantes realizados tardíamente. Ese es un paciente que había tenido un estado funcional deficiente al momento del trasplante, y el trasplante no ayuda en esos casos.



Diapositiva 22

Lo que aprendimos de los trasplantes en las enfermedades metabólicas, especialmente en la mucopolisacaridosis, es lo siguiente: El momento, especialmente según la edad en que comenzó la enfermedad, es muy importante para que el trasplante tenga éxito. En general, en los pacientes con síndrome de Hurler, el trasplante debe hacerse antes de los dos años de edad. Los beneficios se observan en el sistema nervioso central, los ojos y los tejidos blandos, pero el sistema esquelético no se ve afectado por el trasplante. Las complicaciones pulmonares son comunes en estos pacientes después del trasplante, y el tratamiento de reposición enzimática en las semanas previas contribuye a disminuir esta toxicidad. Deben saber que la enzima no va al sistema nervioso central. El trasplante es imprescindible en estos pacientes, pero la enzima ayuda a mitigar muchas de las otras toxicidades en los otros órganos hasta que se puede hacer el trasplante. El trasplante de células madres beneficia no solo a los enfermos de Hurler sino también en todas las otras mucopolisacaridosis, excepto que en las otras debe hacerse el trasplante si hay afectación neurológica. De lo contrario, se puede considerar el tratamiento de reposición enzimática disponible para la mucopolisacaridosis de tipo I, II y IV, porque llegará a todos los otros sistemas orgánicos, excepto el sistema nervioso central.

Lessons learned in mucopolysaccharidosis

- Timing – depends on age of onset of disease
- Before 2 years of age in Hurler. Benefits CNS, eyes, soft tissue, organs - *but not the skeletal system*
- Pulmonary complications are common post HSCT; enzyme replacement therapy in the preceding 12 weeks help decrease pulmonary toxicity
- HSCT benefits MPS I - Hurler and VII
- Enzyme replacement therapy available for I, II and VI. Except MPS I, others should be transplanted if neuro involvement

22

Diapositiva 23

Los principios generales en las enfermedades metabólicas, como dije, serían realizar el trasplante lo antes posible, antes del deterioro neurológico. En cuanto al donante, debe ser un hermano no portador; la sangre umbilical de donante no emparentado es un buen sustituto porque estas células aportan grandes cantidades de enzima. Eso se debe a que hay células progenitoras no hematopoyéticas en la sangre de cordón umbilical, lo que permite una mejor reposición enzimática. El trasplante proveniente de un hermano portador aporta solo un 50 por ciento de los niveles de enzima y esto impide una recuperación cognitiva efectiva. La mieloablación es estándar con los trasplantes de sangre de cordón umbilical ya que las células de esta sangre conllevan un riesgo mayor de rechazo del injerto. En el caso de la médula ósea, se puede considerar el trasplante de toxicidad reducida e intensidad reducida ya que las tasas de prendimiento del injerto son mejores con médula ósea que con sangre de cordón umbilical.

General principles for metabolic disorder HSCT

- Transplant ASAP before cognitive deterioration
- Non carrier sibling donor and unrelated UCBT with good cell dose are equivalent
- Non-hematopoietic progenitor cells in UCB may provide better enzyme replacement
- Transplant from a carrier sibling provides only 50% enzyme levels – and deters from an effective cognitive recovery
- Myeloablation is standard for UCBT as cord cells have a higher risk of graft rejection

Diapositiva 24

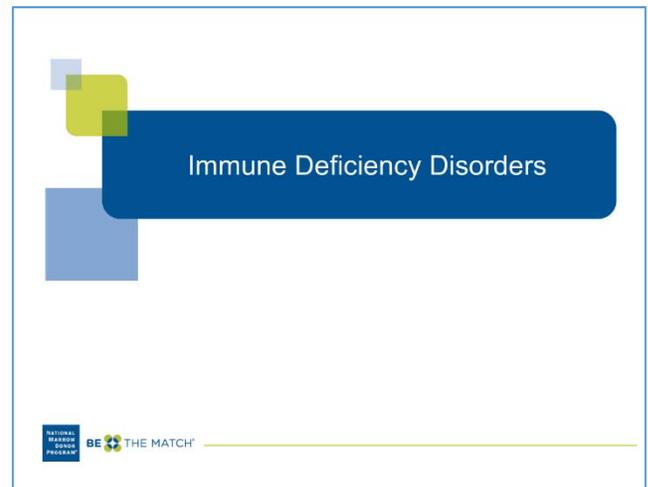
Desde la perspectiva del receptor, es mejor realizar el trasplante cuando el estado funcional es óptimo, cuando el paciente no tiene infecciones u otras complicaciones subyacentes. Es esencial una evaluación previa al trasplante, como presión intracraneal, audición, función cardíaca, desarrollo neurológico y neurocognición. Si hay maneras de hacer que el trasplante sea menos riesgoso, como resecando amígdalas y adenoides agrandadas, insertando tubos de miringotomía para evitar el compromiso de la vía aérea, deben realizarse antes de proceder al trasplante. Las terapias ocupacional, física, del habla y alimentaria antes y después del trasplante resultan esenciales para que el paciente se recupere y vaya alcanzando los hitos de desarrollo lo más rápido posible.

General principles from recipient perspective

- Optimize performance status – no infections, etc.
- Pre-evaluation – intracranial pressure, hearing, cardiac function, neurocognition, neurodevelopment
- Resect tonsils / adenoids if enlarged, myringotomy tubes (to avoid airway compromise)
- Pre and post occupational, physical, speech and feeding therapy
- Transplant ASAP

Diapositiva 25

Pasemos ahora a las enfermedades de inmunodeficiencia.



Diapositiva 26

Esta es una lista de enfermedades de inmunodeficiencia que típicamente vemos para el trasplante. El paciente con inmunodeficiencia combinada grave, o SCID, que puede tener pérdida total de la función linfocítica. El síndrome de Wiskott-Aldrich, con el que se tienen cifras bajas de plaquetas, linfocitos T que funcionan de manera anormal, y también concentraciones bajas de IgM. Enfermedad granulomatosa crónica, que es una enfermedad de los neutrófilos y fagocitos. El síndrome de hiperinmunoglobulinemia M, que es una mutación en el ligando de CD40 que hace que los linfocitos B sean disfuncionales. El síndrome de Chediak-Higashi, en el que hay una falla en el tráfico de proteínas para estos pacientes. La linfohistiocitosis hemofagocítica, en la que los linfocitos citolíticos naturales son defectuosos. La histiocitosis de las células de Langerhans, que es una enfermedad de los macrófagos con manifestaciones sistémicas que a menudo progresan con el tratamiento, y requiere trasplante.

Primary Immune Deficiency Disorders (PID)

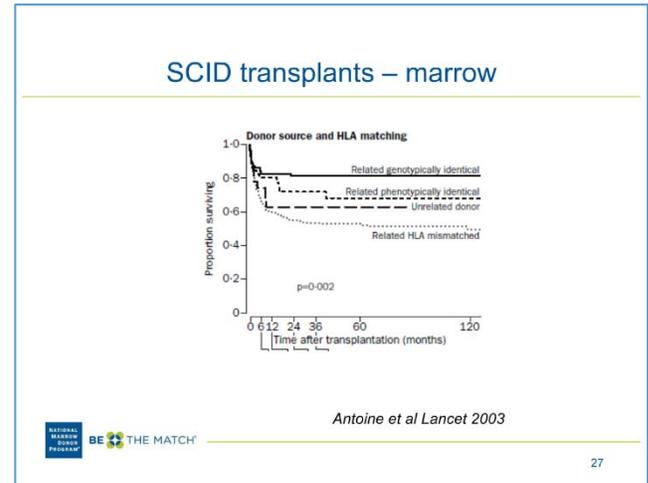
- Severe Combined Immune Deficiency (T, B, NK defect combination)
- Wiskott Aldrich Syndrome (\downarrow platelets, T cells, Ig M +/- IgG)
- Chronic Granulomatous Disease (phagocyte disorder)
- Hyper IgM syndrome (CD40 ligand mutation)
- Chediak-Higashi syndrome (protein trafficking)
- Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (NK defect)
- Langerhans Cell Histiocytosis with systemic progression

A presentation slide with a white background and a blue border. At the top, there is a horizontal line. Below it, the title "Primary Immune Deficiency Disorders (PID)" is written in blue. Underneath the title is a bulleted list of seven conditions. At the bottom left, there are two logos: "NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM" and "BE THE MATCH". At the bottom right, the number "26" is displayed.

Diapositiva 27

Si observamos los resultados de los trasplantes de médula ósea en pacientes con inmunodeficiencias combinadas graves, o SCID, vemos que el resultado es diferente según el tipo de donante. En la primera barra se usaron donantes que eran hermanos compatibles, y los resultados son los mejores de ese grupo. El segundo grupo, que es muy similar al grupo de donantes no emparentados, son receptores de trasplantes de donantes emparentados, no hermanos sino familiares fenotípicamente idénticos, y los resultados parecieron ser iguales a los obtenidos con donantes no emparentados compatibles que se usaron para el trasplante en este grupo.

Los trasplantes de donantes HLA incompatibles son los que peor evolucionan, y son la última barra en esta diapositiva. Son trasplantes con donante emparentado HLA incompatibles por falta de un donante mejor, y como los niños necesitan recibir el trasplante lo antes posible, antes de que contraigan una infección, generalmente en estos casos se usa el mejor donante que se pudo encontrar.



Diapositiva 28

Los trasplantes en pacientes con SCID pueden prender tanto si son células compatibles como incompatibles, porque no hay un sistema inmunitario que rechace el injerto. Especialmente los pacientes que no tengan linfocitos T, B o citolíticos naturales funcionales aceptarán el injerto sin ningún tipo de acondicionamiento. El problema con los trasplantes en la SCID es que las células hematopoyéticas y los linfocitos B tardan en prender en muchos pacientes cuando no se usa ningún acondicionamiento, y muchos de estos pacientes dependen de infusiones intravenosas de inmunoglobulina a largo plazo.

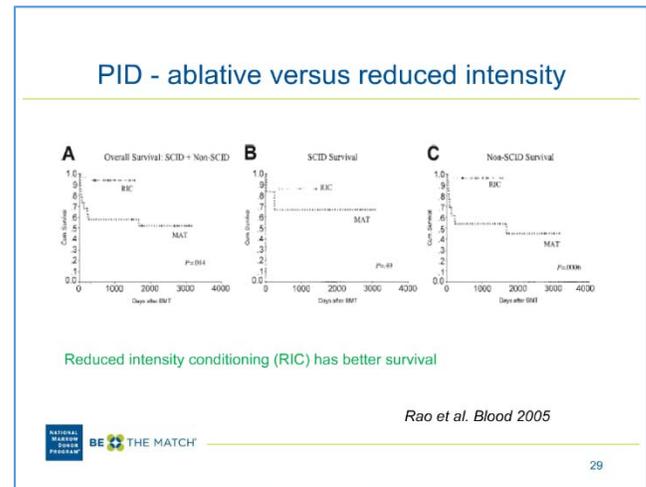
En el caso de una SCID parcial con algunos linfocitos T o B funcionales o algunos linfocitos citolíticos funcionales, es necesario acondicionar al paciente debido al riesgo de rechazo. Nunca se ha probado el trasplante de sangre de cordón umbilical, que es una fuente más débil de células madres, sin acondicionamiento debido a que es menos probable que el injerto prenda si no se usa algo de acondicionamiento.

- ### SCID transplants
- Engraft matched & mismatched cells (PBSC from parent) without conditioning if all lymphocyte immunity is depleted (T, B, NK)
 - Hematopoietic and B cell engraftment lags in 50% when no conditioning is used; long-term IVIG infusions
 - Conditioning necessary if partial SCID due to rejection risk
 - UCB not tested without conditioning – unlikely to engraft as it is “weaker”
- NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE THE MATCH
- 28

Diapositiva 29

Los trasplantes en enfermedades de inmunodeficiencia primaria enfrentan mucha toxicidad con el tipo de acondicionamiento que se ha estado usando, que es el acondicionamiento mieloablativo. Hay nuevos protocolos en los que se usa un acondicionamiento de intensidad reducida en estas enfermedades y han dado mejores resultados y desenlaces.

Si vemos estos tres gráficos, el primer gráfico es la supervivencia global para todos los tipos de enfermedades de inmunodeficiencia. La barra en la parte de arriba del gráfico, rotulada RIC, es el acondicionamiento de intensidad reducida en el que los pacientes han tenido mejores resultados que en la segunda barra, la de abajo, que es trasplante con acondicionamiento mieloablativo. Lo mismo ocurre si separamos a los pacientes con SCID y lo mismo en los pacientes que no tienen SCID. Esto se debe a que el acondicionamiento de intensidad reducida, si bien no es tan intenso como el mieloablativo, se considera más débil y permite que prenda el injerto y también conlleva menor toxicidad.



Diapositiva 30

Si comparamos el acondicionamiento mieloablativo y el de intensidad reducida, notamos que hay más quimerismo mixto en el grupo de intensidad reducida pero es un régimen que se tolera mejor y con menor mortalidad. La diferencia en la mortalidad entre ambos es significativa, como se aprecia en la tabla. Es de menos de 0.01. Las tasas de reconstitución inmunitaria y enfermedad del injerto contra el huésped son similares. El acondicionamiento de intensidad reducida funciona suprimiendo la inmunidad, en vez de eliminar la médula. Existe un riesgo de infecciones en este proceso, pero, una vez superado el estado inmunodeficiente inicial, el riesgo desaparece. En esta etapa inicial después del trasplante, es necesario estar atento al aumento de las infecciones en el grupo de acondicionamiento de intensidad reducida.

Conditioning intensity and outcomes in PID

Table 4. Complications

	MAT, no. children with GvHD/ total no. children (%)	RIC, no. children with GvHD/ total no. children (%)	P
Acute GvHD less than grade 2	9/19 (47)	12/33 (36)	.44
Acute GvHD more than grade 2	2/19 (10)	3/33 (9)	.87
Limited chronic GvHD	3/19 (16)	0	.02
Extensive chronic GvHD	1/19 (5)	1/33 (3)	.69
Viral reactivations	4/19 (21)	13/33 (39)	.02
Mortality	9/19 (47)	2/33 (6)	<.01

- More mixed chimerism in the RIC group (50%)
- Well tolerated; decreased mortality
- Rate of immune reconstitution and GvHD similar
- RIC is immune suppressive – increased viral infections





30

Diapositiva 31

El trasplante de sangre de cordón umbilical en estas enfermedades de inmunodeficiencia funciona bien. Lo que sugieren es que, al buscar un donante no emparentado, se puede buscar un donante no emparentado compatible o una unidad de sangre de cordón umbilical, ya que ambas fuentes de células madres dan buenos resultados.

Cord transplant for PID – good survival

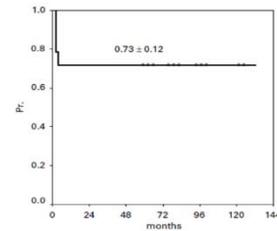


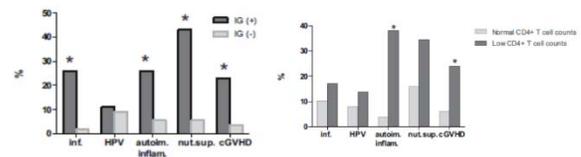
Figure 2 Survival of 15 PID patients under going cord blood transplantation. Four patients died from MRT before day 104. A total of 11 patients remain alive.

Diaz de Heredia et al. BMT 2008

Diapositiva 32

Cuanto antes ocurra la reconstitución inmunitaria, menor cantidad de complicaciones habrá, y en estos dos gráficos, las barras de color claro indican los casos en que ocurrió la reconstitución inmunitaria, donde las cifras de linfocitos T CD4 se normalizan más rápido. Como pueden ver, las complicaciones del trasplante, como autoinmunidad e infecciones y GVHD crónica, son mucho menores que en los pacientes indicados por las barras oscuras, en quienes las cifras de linfocitos T CD4 son bajas después del trasplante y todas estas complicaciones son mucho mayores.

If immune reconstitution is deficient post transplant...



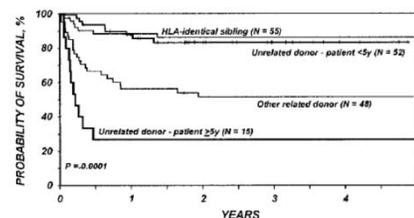
.....this results in more post-transplant complications

Neven B et al. Blood 2009

Diapositiva 33

El trasplante en el síndrome de Wiskott-Aldrich ha demostrado ser curativo y lo que se destaca en este gráfico es que, cuanto más joven es el paciente, mejor es el resultado. Los pacientes con donantes HLA idénticos, ya sean hermanos o no emparentados, evolucionan muy bien si reciben el trasplante a los cinco años de edad o menos; mientras que, si reciben el trasplante después de los cinco años de edad, ya sea de un donante no emparentado o emparentado, tienen una evolución mucho peor. El trasplante en estos casos debe hacerse en cuanto se hace el diagnóstico para lograr buenos resultados.

HSCT for Wiskott Aldrich Syndrome

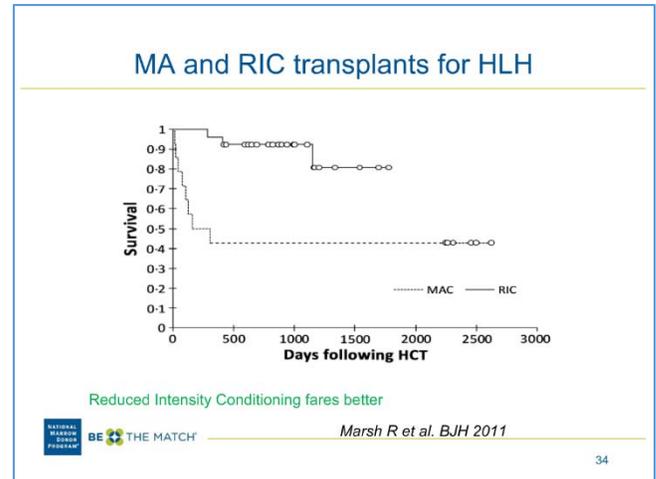


- Transplant <5 yrs of age has survival advantage
- Conditioning - myeloablative

Filipovich AH et al. Blood 2001

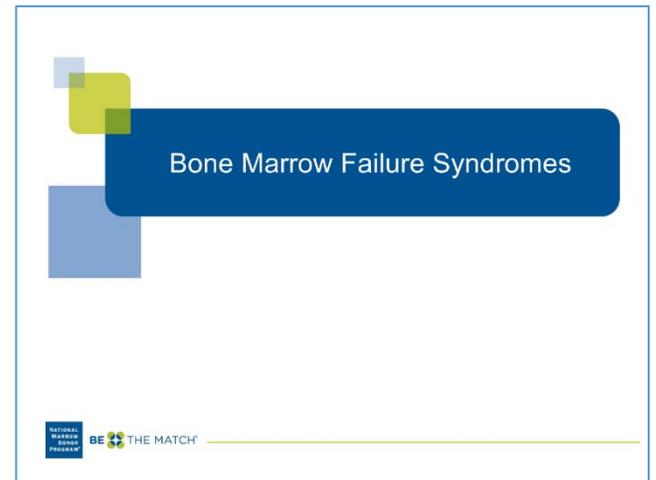
Diapositiva 34

En la linfohistiocitosis hemofagocítica, o HLH, los pacientes tienen mucha toxicidad, y si vemos el tipo de acondicionamiento que funciona mejor en estos pacientes, los trasplantes mieloablativos no funcionan muy bien, con una supervivencia del 50%; mientras que los trasplantes de intensidad reducida funcionan mucho mejor, con una supervivencia de casi el 80%. Está muy claro que en este grupo de pacientes debe hacerse un trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida.



Diapositiva 35

Pasando al síndrome de fracaso de la médula ósea...



Diapositiva 36

...vemos que algunos pacientes se curan con el trasplante como se ve acá. Anemia de Diamond-Blackfan en la que no hay eritropoyesis. Síndrome de Kostmann en el que no hay mielopoyesis y hay una deficiencia de neutrófilos. Trombocitopenia amegacariocítica congénita, en la que ocurre la trombopoyesis y tienen cifras muy bajas de plaquetas. Síndrome de Shwachman-Diamond, especialmente cuando se presenta con neutropenia y fracaso de la médula ósea. Anemia de Fanconi, que causa pancitopenia y fracaso de la médula ósea. Disqueratosis congénita, que es una enfermedad en la que los telómeros están acortados, una alteración genética, y estos pacientes, con el tiempo, presentan pancitopenia y fracaso de la médula ósea.

Estos dos últimos tienen anomalías sistémicas y son enfermedades precancerosas. Es importante destacar que el trasplante puede curar solo las anomalías medulares en estos pacientes pero que aún pueden continuar susceptibles a otras complicaciones que trae la enfermedad, y esto hay que mencionarlo al analizar con la familia la posibilidad del trasplante.

Congenital bone marrow failure syndromes cured by transplant

- Diamond Blackfan (no erythropoiesis)
 - Kostman syndrome (no myelopoiesis)
 - Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (no thrombopoiesis)
 - Shwachmann-Diamond syndrome (neutropenia)
 - Fanconi anemia (pancytopenia – marrow failure)
 - Dyskeratosis congenita (pancytopenia – marrow failure)
- the latter two have systemic abnormalities and are pre-malignant conditions. Transplant can cure the marrow abnormalities but with careful conditioning strategies due to their susceptibility to radiation and chemotherapy agents

Diapositiva 37

Las dos opciones de producto donado que vemos aquí nos dan las diferencias entre la médula ósea y la sangre de cordón umbilical que hay que tener en cuenta al buscar un donante para estos pacientes. Con la médula ósea, el injerto prende pronto, hay menor rechazo del injerto y se puede reducir la intensidad del acondicionamiento porque estas células tienden a prender con mayor facilidad. La reconstitución inmunitaria ocurre antes, pero hay riesgo de que la enfermedad del injerto contra el huésped sea más grave, y también lleva tiempo preparar al donante no emparentado después de la búsqueda.

La sangre de cordón umbilical, en cambio, como está almacenada, está lista para usar. Conlleva una incidencia baja de enfermedad del injerto contra el huésped porque las células son vírgenes. No transmiten infecciones tampoco, por esa misma razón, pero pueden transmitir alteraciones genéticas que no se conocían al momento de extraer la sangre del cordón umbilical. Requieren un acondicionamiento más intenso debido al riesgo de rechazo y conlleva una mayor incidencia de infecciones debido a que la reconstitución inmunitaria tarda más, y estas son cosas que hay que sopesar con la familia.

Choice of donor product

Bone marrow	UCB
<ul style="list-style-type: none">• Early engraftment• Decreased graft rejection• Can decrease intensity of conditioning• Early immune reconstitution• Increased GVHD• Takes time to line up an unrelated donor	<ul style="list-style-type: none">• Easy availability• Low incidence of GVHD• Does not transmit infection; can transmit genetic disorders• More intense conditioning due to risk of rejection• Higher infection risk due to delayed immune reconstitution

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE THE MATCH 37

Diapositiva 38

Para seleccionar un donante para enfermedades de inmunodeficiencia, por ejemplo, la primera opción siempre es un hermano compatible. En los pacientes con SCID o síndrome de Wiskott-Aldrich, si se consigue sangre de cordón umbilical, como es esencial realizar el trasplante lo antes posible, se recomienda usar sangre de cordón umbilical, y como alternativa se puede buscar un donante en el registro; mientras que con la HLH, que es la última columna en este gráfico, los trasplantes con sangre de cordón umbilical en general no han dado buenos resultados debido al riesgo de rechazo del injerto, y generalmente se prefiere un donante no emparentado compatible si no hay un hermano compatible.

Donor selection

Table 1. Algorithm for Choosing the Optimal Stem Cell Source for PID

	SCID	WAS	HLH
First choice	MSD	MSD	MSD
Alternative	UCB or MURD or MMRD	1. UCB 2. MURD	1. MURD 2. UCB
Notes	<ul style="list-style-type: none">• Minimal data on the use of UCB without pretransplant conditioning chemotherapy in SCID	<ul style="list-style-type: none">• For MURD, outcomes are better if HCT performed before age 5	<ul style="list-style-type: none">• For MSD, disease risk in the sibling donor must be determined• Engraftment of UCB with reduced-intensity conditioning may be inferior

Abbreviations: PID, primary immune deficiency; SCID, severe combined immune deficiency; WAS, Wiskott-Aldrich syndrome; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; MSD, HLA-matched sibling donor; MMRD, mismatched related donor; MURD, matched unrelated donor; UCB, umbilical cord blood.

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE THE MATCH Smith AR. Semin Hematol 2010 38

Diapositiva 39

La cuestión del quimerismo mixto es importante porque esta no es una enfermedad cancerosa y también es más común usar un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida, que se considera más seguro en estos pacientes; pero el quimerismo mixto puede resultar curativo en las enfermedades no cancerosas, especialmente cuando es estable y adecuado. El umbral del nivel de quimerismo del donante necesario para curar la enfermedad subyacente es variable y debe vigilarse cuidadosamente, al igual que los síntomas de la enfermedad.

Si es estable y los síntomas de la enfermedad están bajo control, no es necesario intervenir y tratar de aumentar el prendimiento del injerto, algo que se haría en el caso de una enfermedad cancerosa, por ejemplo, infundiendo linfocitos o células madres del donante, lo que no solo es riesgoso sino costoso, y conlleva el riesgo de una mayor enfermedad del injerto contra el huésped.

Mixed chimerism

- More common with reduced intensity conditioning regimen
- Curative in NMD when stable and adequate
- Threshold donor chimerism levels required to cure underlying disease is variable
- If stable, and disease symptoms are controlled, unnecessary interventions should be avoided
 - DLI – risk of GVHD
 - Stem cell infusion – combined with additional conditioning / toxicities / cost

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE THE MATCH 39

Diapositiva 40

Es necesario hacer que los trasplantes sean más seguros, y este es un campo en el que es necesario progresar porque todavía tenemos, con muchos de nuestros regímenes de acondicionamiento, toxicidad orgánica, GVHD, infecciones y muchos efectos tardíos que incluyen esterilidad, disfunción endocrina, cánceres secundarios y enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante. Cada uno de estos aumenta la morbilidad y la mortalidad con el trasplante.

Why we need to make transplants safer

- Organ toxicity
- GVHD
- Infections
- Late effects
- Sterility
- Endocrine, growth, neurocognition
- Second cancers
- PTL
- Morbidity/Mortality

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE THE MATCH 40

Diapositiva 41

Esta diapositiva un poco recargada es solo para mostrarles los tipos de efectos tardíos sobre los que hay que preocuparse: disfunción renal; disfunción hepática a largo plazo; cánceres secundarios, cuyo riesgo continúa aumentando con la edad, y problemas de estado funcional debido a las toxicidades que conllevan estos protocolos de trasplante, sobre los que es necesario continuar trabajando.

Transplant and organ toxicity

Figure 1. Cumulative incidence of secondary solid cancer by disease group among recipients of allogeneic HCT using high-dose Bu-Cy conditioning for

Variable	LIVER	Odds ratio	95% CI	P
Allogeneic HSC transplantation		8.25	3.31-20.57	<.001
Receipt of imatinib before HSC transplantation		2.60	1.10-5.84	.02
Receipt of busulfan in the conditioning regimen		2.18	1.25-3.80	.006
Serum ferritin level higher than 1000 ng/mL		1.78	1.02-3.08	.04

95% CI indicates 95% confidence interval; and HSC, hematopoietic stem cell.

Figure 1. Percent of pediatric HCT survivors with poor physical function by mechanism of measurement.

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE THE MATCH Hingorani BBMT '08; Maradei Blood '09; Socie JCO '00; Parsons BBMT '12 41

Diapositiva 42

Esta tabla aquí enumera algunas de las razones de la mortalidad después del trasplante. La enfermedad del injerto contra el huésped es un gran problema. El fracaso del injerto es otro, pero también están las insuficiencias orgánicas y los cánceres secundarios, que son problemas en el período posterior al trasplante.

Late deaths after NMD transplants

Table 2. Primary Causes of Death in Children Age 2-6 Years

Cause of Death	SCID (n = 10)	Non-SCID (n = 12)	IEM (n = 27)	Total (n = 49)
Chronic GVHD	2	5	7	14
Infection without GVHD*	3	2	6	11
Organ failure†	3	—	10	13
PTLD-EBV positive	1	1	—	2
AML	—	2	—	2
Graft failure	—	1	—	1
Seizure	—	—	1	1
Accidental death	—	1	1	2
Acute abdomen	—	—	1	1
Not reported	1	—	1	2

*Infection without GVHD: bacterial, n = 8; viral, n = 1; no isolate, n = 2.
 †Organ failure: multiorgan failure (IEM, n = 1), cardiac (SCID, n = 2; IEM, n = 3), and pulmonary (SCID, n = 1; IEM, n = 5).

Eapen M et al. BBMT 2012

42

Diapositiva 43

El riesgo de cánceres secundarios. Aquí vemos una lista de las enfermedades de inmunodeficiencia para las cuales se hicieron trasplantes y, en la segunda columna, vemos los cánceres secundarios que, con el tiempo, se diagnosticó a los pacientes.

Second malignancies

Table 4. Ratio of Observed to Expected Cases and Absolute Excess Risk of New Malignancy Occurring 2 Years after Transplantation

Primary Disease	New Malignancy	Observed	Expected	Observed/Expected (95% CI)	P Value	AER*
Chronic granulomatous disease	Melanoma of skin	1	0.0027	370.33 (9.37-2063)	.005	1.40
Wiskott-Aldrich syndrome	Kidney	1	0.0656	15.23 (0.39-84.85)	.127	1.31
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	Brain stem glioma	1	0.0212	46.98 (1.19-262)	.042	1.37
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	Hodgkin's lymphoma	1	0.0727	13.75 (0.35-76.63)	.140	1.30
Wiskott-Aldrich syndrome	AML	2	0.0533	37.55 (4.55-135.66)	.003	2.72
Chediak-Higashi syndrome	MDS	1	0.0516	19.38 (0.49-108)	.101	1.33
Langerhan cell histiocytosis	Mucoepidermoid cancer	1	0.2043	4.89 (0.12-27.27)	.369	1.11

*Absolute excess risk; number of observed cases minus number of expected cases per 10,000 person-years at risk.

Eapen M et al. BBMT 2012

43

Diapositiva 44

El riesgo de muerte continúa siendo alto después del trasplante. El asterisco muestra las diferencias significativas en el exceso de muertes, en comparación con el control, ajustado por edad y sexo, de la población general. Como pueden ver, su significación aumenta entre dos y seis años después del trasplante en la primera hilera y continúa entre seis y 10 años después del trasplante en algunos grupos de enfermedades, como las enfermedades metabólicas en la última columna.

Continued risk of death in the first decade post HSCT

Table 5. Estimated Excess Deaths per 1000 Compared with an Age-, Sex-, and Nationality-Matched General Population

	Excess Deaths per 1000 (95% CI)		
	SCID	Non-SCID	IEM
2-6 years after HSCT	54 (28-79)*	38 (25-51)*	90 (77-103)*
6-10 years after HSCT	25 (-2-51)	16 (-6-39)	33 (15-50)*

*Significant difference in excess deaths compared with an age- and sex-matched general population.

Eapen M et al. BBMT 2012

44

Diapositiva 45

En resumen, las enfermedades no cancerosas se curan con el trasplante por diversos mecanismos. La mayoría requiere un trasplante de células madres en el grupo etario pediátrico y lo antes posible para prevenir que las manifestaciones de la enfermedad se vuelvan irreversibles. Tanto la competencia inmunitaria del paciente como la fuente de células madres utilizada, la edad del paciente, el acondicionamiento utilizado y la intensidad del acondicionamiento inciden en los resultados del trasplante y el quimerismo mixto estable es curativo en estos pacientes.

Summary

- Non-malignant disorders are cured by transplant by a variety of mechanisms
- The majority require HSCT in the pediatric age group and ASAP
- Immune competence, stem cell source, conditioning intensity factor into increased graft rejection risks in NMD
- Stable mixed chimerism is curative

Diapositiva 46

Regresemos ahora a las preguntas previas a la lección. ¿Las enfermedades no hematopoyéticas no cancerosas se pueden controlar pero no curar con un trasplante de células madres?

Post-lecture Questions

True or False?

- Non-hematopoietic non-malignant disorders (NMD) can be controlled but not cured by stem cell transplantation?

Diapositiva 47

Eso es falso, porque las hemoglobinopatías y las enfermedades de inmunodeficiencia se pueden curar. Cualquiera de estas puede curarse por completo con un trasplante.

Post-lecture Questions

True or False?

- Non-hematopoietic non-malignant disorders (NMD) can be controlled but not cured by stem cell transplantation? (**False**)

Diapositiva 48

¿Las enfermedades no cancerosas necesitan un tipo particular de fuente de células madres para que el tratamiento con trasplante resulte adecuado?

Post-lecture Questions
True or False?

- Non-hematopoietic non-malignant disorders (NMD) can be controlled but not cured by stem cell transplantation? (**False**)
- Non-malignant disorders need a particular kind of stem cell source for appropriate treatment by transplant?

 BE  THE MATCH

48

Diapositiva 49

Eso es falso. Hay fuentes preferidas y otras que no lo son tanto, pero usamos lo que podemos conseguir para poder curar la enfermedad.

Post-lecture Questions
True or False?

- Non-hematopoietic non-malignant disorders (NMD) can be controlled but not cured by stem cell transplantation? (**False**)
- Non-malignant disorders need a particular kind of stem cell source for appropriate treatment by transplant? (**False**)

 BE  THE MATCH

49

Diapositiva 50

¿Es obligatorio hacer un trasplante mieloablativo para todas las enfermedades no cancerosas?

Post-lecture Questions
True or False?

- Non-hematopoietic non-malignant disorders (NMD) can be controlled but not cured by stem cell transplantation? (**False**)
- Non-malignant disorders need a particular kind of stem cell source for appropriate treatment by transplant? (**False**)
- Myeloablative transplants are mandatory for all NMD?

 BE  THE MATCH

50

Diapositiva 51

Eso es falso. Como han visto, los trasplantes de intensidad reducida logran mejores resultados ya que disminuyen la toxicidad, siempre que se logre que el injerto prenda con la intensidad reducida.

Post-lecture Questions

True or False?

- Non-hematopoietic non-malignant disorders (NMD) can be controlled but not cured by stem cell transplantation? **(False)**
- Non-malignant disorders need a particular kind of stem cell source for appropriate treatment by transplant? **(False)**
- Myeloablative transplants are mandatory for all NMD? **(False)**

Diapositiva 52

¿Un quimerismo mixto estable es adecuado en las enfermedades no cancerosas?

Post-lecture Questions

True or False?

- Non-hematopoietic non-malignant disorders (NMD) can be controlled but not cured by stem cell transplantation? **(False)**
- Non-malignant disorders need a particular kind of stem cell source for appropriate treatment by transplant? **(False)**
- Myeloablative transplants are mandatory for all NMD? **(False)**
- Stable mixed donor chimerism is adequate in NMD transplants?

Diapositiva 53

Eso es verdad.

Post-lecture Questions

True or False?

- Non-hematopoietic non-malignant disorders (NMD) can be controlled but not cured by stem cell transplantation? **(False)**
- Non-malignant disorders need a particular kind of stem cell source for appropriate treatment by transplant? **(False)**
- Myeloablative transplants are mandatory for all NMD? **(False)**
- Stable mixed donor chimerism is adequate in NMD transplants? **(True)**

Diapositiva 54

¿Se hace trasplante con la mayoría de las enfermedades no cancerosas en el grupo etario pediátrico?

Post-lecture Questions

True or False?

- Non-hematopoietic non-malignant disorders (NMD) can be controlled but not cured by stem cell transplantation? (**False**)
- Non-malignant disorders need a particular kind of stem cell source for appropriate treatment by transplant? (**False**)
- Myeloablative transplants are mandatory for all NMD? (**False**)
- Stable mixed donor chimerism is adequate in NMD transplants? (**True**)
- Most NMD are transplanted in the pediatric age group?

Diapositiva 55

Eso es verdad con la lista de enfermedades que hemos examinado.

Post-lecture Questions

True or False?

- Non-hematopoietic non-malignant disorders (NMD) can be controlled but not cured by stem cell transplantation? (**False**)
- Non-malignant disorders need a particular kind of stem cell source for appropriate treatment by transplant? (**False**)
- Myeloablative transplants are mandatory for all NMD? (**False**)
- Stable mixed donor chimerism is adequate in NMD transplants? (**True**)
- Most NMD are transplanted in the pediatric age group? (**True**)

Diapositiva 56

¿Son poco frecuentes los efectos tardíos del trasplante en los niños?

Post-lecture Questions

True or False?

- Non-hematopoietic non-malignant disorders (NMD) can be controlled but not cured by stem cell transplantation? (**False**)
- Non-malignant disorders need a particular kind of stem cell source for appropriate treatment by transplant? (**False**)
- Myeloablative transplants are mandatory for all NMD? (**False**)
- Stable mixed donor chimerism is adequate in NMD transplants? (**True**)
- Most NMD are transplanted in the pediatric age group? (**True**)
- Late effects of transplant are rare in children?

Diapositiva 57

Eso es mentira. Según cómo se haya hecho el trasplante y cuáles sean los efectos del trasplante, hay muchos efectos tardíos preocupantes después del trasplante en los niños.

Gracias.

Post-lecture Questions

True or False?

- Non-hematopoietic non-malignant disorders (NMD) can be controlled but not cured by stem cell transplantation? (**False**)
- Non-malignant disorders need a particular kind of stem cell source for appropriate treatment by transplant? (**False**)
- Myeloablative transplants are mandatory for all NMD? (**False**)
- Stable mixed donor chimerism is adequate in NMD transplants? (**True**)
- Most NMD are transplanted in the pediatric age group? (**True**)
- Late effects of transplant are rare in children? (**False**)