

Gradu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

Transplante hematopoietikoak haurretan
Donostia Unibertsitate Ospitalean transplante hematopoietikoa
jaso duten haurren azterketa deskriptibo erretrospektiboa

Egilea:

Goizeder Etxeberria Larreina

Zuzendaria:

Nagore Garcia de Andoin Barandiaran

© 2022, Goizeder Etxeberria Larreina

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
1.1. SAILKAPENA	2
1.1.1. Helburuaren arabera	2
1.1.2. Progenitoreen jatorriaren arabera	2
1.1.3. Hartzaile eta emailearen arabera	3
1.1.4. Akondizionamendu-tratamenduaren intentsitatearen arabera	4
1.2. PHT INDIKAZIOAK PAZIENTE PEDIATRIKOETAN	5
1.3. PROZEDURA	8
1.4. KONPLIKAZIOAK	9
1.4.1. Sinusoide buxada sindromea	9
1.4.2. Pneumonia idiopatikoen sindromea	10
1.4.3. Mentuaren errefusa	10
1.4.4. Injertua hartzailearen aurkako gaixotasuna (IHAG)	10
1.4.5. Toxikotasuna	11
1.5. TPH ALOGENIKO PEDIATRIKOA EGITEKO BETE BEHARREKO IRIZPIDEAK	12
2. JUSTIFIKAZIOA	15
3. HELBURUAK	15
4. METODOLOGIA	15
5. EMAITZAK	17
5.1. DIAGNOSTIKOAK	17
5.2. SEXUA	18
5.3. ADINA	19
5.4. PHT MOTA	19

5.5. PHT PROZEDURAREN KOKAPENA	21
5.6. PHT KOPURUA URTEKO	21
5.7. KONPLIKAZIOAK	23
5.7.1. Injertua hartzailearen aurkako gaixotasuna	24
5.7.2. Bakteriemia	25
5.7.3. Sepsia	25
5.7.4. Shock septikoa	25
5.6.5. Kolonizazio bakterianoa	26
5.6.6. Goiko arnasbideetako infekzioa	26
5.7.7. Pneumonia	26
5.7.8. Beherakoa	26
5.7.9. Tiroide hormonon alterazioak	27
5.7.10. Alterazio dermatologikoak	27
5.8. BERRERITZEAK	27
5.9. HERIOTZAK	28
6. DISKUSIOA	34
7. ONDORIOAK	41
8. BIBLIOGRAFIA	42
9. ERANSKINA	45

1. SARRERA

Hezur-muinaren transplantea, gaur egun progenitore hematopoietikoen transplantea (PHT) deitua, hezur-muin disfuntzional edo aplasikoetan zelula ama hematopoietiko osasuntsuak administratzean datza, honen bidez, hezur-muinaren funtzioa handituz. Gainera, tratatzen ari den gaixotasunaren arabera, tumore zelula gaiztoen suntsiketa edo zelula disfuntzionalak ordezkatzeko zelula funtzionalen sorkuntza eragin dezake, hala nola, immunoeskasi sindromeetan, hemoglobinopietan eta bestelakoetan (1). Diziplina honen garapenak, aurretik sendagaitzak kontsideratzen ziren gaixotasunak sendatzea ahalbidetu du mundu guztian zehar (2).

Metodo hau lehen aldiz 1950. hamarkadan aztertu zen gizakietan, arratoietan eginiko azterketa obserbazional batean lorturiko datuetan oinarrituz. Denbora gutxian, 1957. urtean hain zuzen ere, lehenengo hezur-muineko transplante arrakastatsua burutu zen biki homozigotikoetan (transplante singenikoa) New Yorken, leuzemia akutua zuen paziente batean. Horren ondorioz, prozedura egin zuen fisikan aditua zen Thomas doktoreak, hezur-muinaren transplanteari buruzko ikerketarekin jarraitu zuen, gerora, Fisiologia eta Medikuntzako Nobel Saria jasoz. Ildo beretik jarraituz, hezur-muineko lehenengo transplante alogeniko arrakastatsua Minnesotan egin zen 1968an, immunoeskasi konbinatu larria zuen paziente pediatriko bati (1), bere HLA berdinberdina zuen arreba osasuntsuaren hezur-muinaren infusio bidez (3).

1969tik 1980ra bitartean, zelula ama hematopoietikoen transplantea kimioterapia konbentzionalari erantzuten ez zioten leuzemien eta gaixotasun metabolikoren baten aukera terapeutiko bihurtu zen, horietako batzuek epe luzera bizirik iraun zezaketela egiaztatuz. Ordutik gaur egun arte, patologia bakoitzerako arrisku-taldeak definitu dira, eta horiei esker, transplantearen erabilera arrazionalagoa lortu da, emaitza hobekien lortuz (3). Munduan, 50.000 transplante hematopoietiko baino gehiago egiten dira urtero (4).

Emaitza altruisten nazioarteko erregistroak sortzeak beste ikuspegi bat eman dio transplante hematopoietikoari, eta familia-emaitza egokirik ez zuten gaixoetan erabiltzeko aukera eman du. Hasi batean, emaitzak guztiz onak izan ez baziren ere, ondoren eginiko zenbait azterketa multizentrikok erakutsi dute HLA berdineko

familia-emaileen hezur-muina transplantatzearen antzekoak direla emaitzak (3). Erregistro internazional horien adibide dugu 1991. urtean sorturiko REDMO (“Registro Español de Donantes de Médula Ósea”). Entitate hau, Espainiako borondatezko emaileen datu-basearen kudeaketaz, Espainiako pazienteentzat bateragarriak diren emaileen bilaketaz eta hezur-muinaren, odol periferikoaren edo zilbor-hesteko odolaren garraioaren koordinazioaz arduratzen da (5).

1.1. SAILKAPENA

PHT sailkatzeko forma desberdinak ditugu:

1.1.1. Helburuaren arabera

- Paziente bat dosi handiko kimioterapiaren +/- radioterapiaren efektu toxikoetatik erreskatatzea (autologoa edo alogenikoa).
- Emaileen sistema hematopoietikoaren laguntzaz pazientearen odol nahaste larri kongenito zein hartutakoak zuzentzea (alogenikoa).
- Gaixotasun gaizto baten kontrola areagotzea, mentua ostalariaren aurka erreakzionatzean gertatzen diren mekanismo aloinmuneen bidez (alogenikoa).
- Immunitate-sistema berrezartzea, autoimmunitatea indargabetzeko (autologoa edo alogenikoa).

1.1.2. Progenitoreen jatorriaren arabera

- Hezur-muina, atzeko gandor iliakoaren hainbat ziztadaz eta aspirazioz bildua.
- Progenitore hematopoietiko periferiko mobilizatuak, granulozito faktore estimulatzailea (G-CSF) administratu ondoren leukoaferesiz lortuak (2).
 - Tipikoki, emaileak hazkuntza hematopoietikoaren faktorearen tratamendua jasotzen dute lau edo bost egunetan zehar, ondoren 4 ordutako aferesi sesio batean edo bitan zelula ama hematopoietikoak jasotzeko.

- Transplanterako blastoen kantitate egoki bat lortzeko, kolonia unitate formatzaileen unitatea edo CD34 antigenoaren adierazpena neurtzen da (6).
- Zilbor-hesteko odola, erditze unean bildua.

1.1.3. Hartzaille eta emailearen arabera

- Autologoa: zelula hematopoietikoak pazientetik lortzen dira (2).

Transplante mota honek tratamenduaren dosia areagotzea baimentzen du, mielosupresorea edo mieloablatiboa izan daitekeena. Gainera, ez dago injertua hartzaillearen aurkako gaixotasunaren (IHAG) arriskurik ezta immunitate-sistemaren bidez bideratutako tumorearen aurkako eraginik, neoplasia gaiztoen kasuan mugatzailea izan daitekeena (berreritzea gerta daitekeelako), baina ez aldiz gaixotasun autoimmuneetan, injertua-tumorearen aurkako efektua ez baita beharrezko (7).

- Alogenikoa: zelula hematopoietikoak emaile batetik lortzen dira (2).

Kasu honetan, mentuaren errefusaren eta injertua hartzaillearen aurkako gaixotasun akutu zein kronikoaren arriskua dago, eta hau ekiditeko, zelula ama hematopoietikoaren infusioaren ondoren immunosupresioa eragiten da. Horrez gain, immunitate-sistemaren bidez bideratutako tumorearen aurkako eraginaren bidez, tumorearen berreritzea edo progresioa ekidin daiteke. PHT mota honek toxizitate handia eragin dezake (7).

Transplante mota honetarako konkordantzia, 6. kromosoman kokatuta dagoen “human histocompatibility locus” (HLA)-ren aleloak alderatuz lortzen da. HLA antigenoak I.motakoak (A, B, C) edo II.motakoak (DRB1, DQB1, DPB1) izan daitezke, eta emailearen eta pazientearen arteko bateragarritasuna baxua, ertaina edo altua izan daiteke (2). HLArekiko bateraezintasunaren kasuan, T linfzitoek bortizki erreakzionatuko dute “antigeno nagusiekiko”. Hala ere, bateragarritasun kasu batzuetan ere, emailearen T linfzitoek hartzaillearen “antigeno txiki” edo endogenoen aurrean erreakziona dezakete, beti ere, aurreko kasuan baino intentsitate baxuagoz.

Mota desberdinak daude emailearen arabera:

- Emaile ahaidea:
 - Anai-arreba (2).
 - Emaile singenikoa: Kasuen %1ean, gutxi gorabehera, biki homozigotikoa dute pazienteek. Transplante mota honetan, ez dago injertua hartzailearen aurkako gaixotasunaren arriskurik (6)
 - Transplante haploidentikoa: Partzialki parekatutako familiako kidea. Mentu honek normalean manipulazioa behar du: T zelulen hautapen negatiboa edo CD34aren hautapen positiboa.
- Emaile ez-ahaidea:
 - HLA guztiz bateragarria, anai arreba baten antzeko kriterioak betetzen dituen.
 - HLA tipoa bateragarritasun altuagoa edo baxuagoa izan dezaketenak (2).

1.1.4. Akondizionamendu-tratamenduaren intentsitatearen arabera

Tratamenduaren intentsitatea azpiko diagnostikoaren, pazientearen adinaren eta komorbilitateen arabera da (2).

- Akondizionamendu mieloablatiboa:

Agente bakar baten edo konbinazio bidez, hezur-muineko zelula hematopoietikoen suntsitzea eta ondoriozko panzitopenia sakona eragiten da. Panzitopenia hau luzea eta, oro har, itzulezina da, hematopoiesia progenitore hematopoietikoen infusioaren bidez berrezartzen ez bada. Honen adibide dira gorputzeko irradiazio osoa edo aho bidezko busulfana.
- Akondizionamendu ez-mieloablatiboa:

Zitopenia minimoa baina linfopenia esanguratsua eragiten da eta ez dago progenitore hematopoietikoen infusioaren beharrik. Honen adibide dira gorputzeko irradiazio osoa edo fludarabina gehi ziklofosfamida.

- Intentsitate murriztuko akondizionamendua:

Aurreko erregimenen arteko kategoria da. Hauek, zitopeniak eragiten dituzte, luzatu egin daitezkenak, morbilitatea eta heriotza-tasa esanguratsuak eraginez, eta ondorioz, zelula amen euskarria behar izanez. Honen adibide dira busulfan orala edo melfalana (8).

1.2. PHT INDIKAZIOAK PAZIENTE PEDIATRIKOETAN

Taula honetan 2 transplante hematopoiético motak eta hauen gaixotasunaren araberako indikazioa adierazten da (9) (Irudia 1).

Irudia 1. PHT mota bakoitzaren indikazioa gaixotasunaren arabera.

Indikazioa eta gaixotasunaren egoera	PHT ALOGENIKOA	PHT AUTOLOGOA
Leuzemia mieloide akutua (LMA) <ul style="list-style-type: none"> - CR1, arrisku baxua - CR1, arrisku ertaina - CR1, arrisku altua - CR2+ - Ez dagoena erremisioan 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikaziorik ez - Ebidentzia klinikoak - Tratamendu estandarra - Tratamendu estandarra - Tratamendu estandarra 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez
Leuzemia promielozitiko akutua, berreritzea	- Indikazio arraroa	- Indikazio arraroa
Leuzemia mieloide kronikoa <ul style="list-style-type: none"> - Fase kronikoa - Fase azeleratua - Fase blastikoa 	<ul style="list-style-type: none"> - Ebidentzia klinikoak - Ebidentzia klinikoak - Ebidentzia klinikoak 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez
Sindrome mielodisplasikoak <ul style="list-style-type: none"> - Arrisku baxua 	- Ebidentzia klinikoak	- Indikaziorik ez

<ul style="list-style-type: none"> - Arrisku altua - Gaztaroko leuzemia mielomonozitiko - Terapiari loturikoa 	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamendu estandarra - Tratamendu estandarra - Tratamendu estandarra 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez
<p>T zelulen ez-Hodgkin linfoma</p> <ul style="list-style-type: none"> - CR1, arrisku estandarra - CR1, arrisku altua - CR2 - CR3+ - Ez dagoena erremisioan 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikaziorik ez - Indikazio arraroa - Tratamendu estandarra - Ebidentzia klinikoak - Ebidentzia klinikoak 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikazio arraroa - Indikazio arraroa - Ebidentzia klinikoak - Ebidentzia klinikoak - Indikaziorik ez
<p>Burkitt linfoma</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sendatze primarioa - Berreritze primarioa (sentikorra) - Berreritze primarioa (erresistentea) 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikaziorik ez - Ebidentzia klinikoak - Ebidentzia klinikoak 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikaziorik ez - Ebidentzia klinikoak - Indikaziorik ez
<p>Hodgkin linfoma</p> <ul style="list-style-type: none"> - CR1 - Erresistentzia primarioa (sentikorra) - Erresistentzia primarioa (erresistentea) - Berreritze primarioa (sentikorra) - Berreritze primarioa (erresistentea) - Berreritze sekundarioa 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Ebidentzia klinikoak - Indikaziorik ez - Ebidentzia klinikoak - Ebidentzia klinikoak 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikaziorik ez - Ebidentzia klinikoak - Indikaziorik ez - Tratamendu estandarra - Indikaziorik ez - Ebidentzia klinikoak
<p>Tumore solidoak</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zelula germinalen tumorea, berreritzea - Zelula germinalen tumorea, erresistentea - Ewing sarkoma, arrisku altua edo berreritzea 	<ul style="list-style-type: none"> - Garapenean - Garapenean - Garapenean 	<ul style="list-style-type: none"> - Ebidentzia klinikoak - Ebidentzia klinikoak - Tratamendu estandarra

<ul style="list-style-type: none"> - Ehun bigunetako sarkoma, arrisku altua edo berrerritzea - Neuroblastoma, arrisku altua edo berrerritzea - Wilms tumorea, berrerritzea - Osteosarkoma, arrisku altua - Meduloblastoma, arrisku altua - Beste garun tumore gaiztoak 	<ul style="list-style-type: none"> - Garapenean - Garapenean - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez 	<ul style="list-style-type: none"> - Garapenean - Tratamendu estandarra - Ebidentzia klinikoak - Ebidentzia klinikoak - Ebidentzia klinikoak - Ebidentzia klinikoak
<p>Gaixotasun ez-gaiztoak</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia aplasiko larria, diagnostiko berria - Anemia aplasiko larria, berrerritzea edo erresistentea - Fanconi anemia - Zelula faltziformeen anemia - Talasemia - Sortzetiko tronbozitemia amegakariozitaria 	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamendu estandarra - Tratamendu estandarra - Indikazio arraroa - Ebidentzia klinikoak - Tratamendu estandarra - Indikazio arraroa 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez
<p>Immunoeskasia konbinatu larria</p> <ul style="list-style-type: none"> - T zelulen immunoeskasia - Wiskott-Aldrich sindromea - Nahaste hemofagozitikoak - Sortzetiko neutropenia larria - Gaixotasun granulomatoso kronikoa - IPEX sindromea - Gaztaroko artritis erreumatoidea - Esklerosi sistemikoa 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikazio arraroa - Indikazio arraroa - Indikazio arraroa - Tratamendu estandarra - Indikazio arraroa - Indikazio arraroa - Indikazio arraroa - Garapenean - Garapenean 	<ul style="list-style-type: none"> - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikaziorik ez - Indikazio arraroa - Indikazio arraroa

Beste gaixotasun autoimmune eta trastorno immune batzuk	- Indikazio arraroa	- Indikaziorik ez
- I motako mukopolisakaridosia (larria, Hurler sindromea)	- Indikazio arraroa	- Indikaziorik ez
- Beste mukopolisakaridosiak (II,III, IV)	- Garapenean	- Indikaziorik ez
- Gaixotasun metaboliko lisosomalak	- Garapenean	- Indikaziorik ez
- Osteopetrosia (larria, errezesiboa)	- Indikazio arraroa	- Indikaziorik ez
- Osteopetrosia (bitartekoa)	- Garapenean	- Indikaziorik ez
- Zelula globoideen leukodistrofia	- Indikazio arraroa	- Indikaziorik ez
- Leukodistrofia metakromatikoa	- Indikazio arraroa	- Indikaziorik ez
- X kromosomari lotutako garuneko adrenoleukodistrofia	- Indikazio arraroa	- Indikaziorik ez

CR "complete remission": erremisio osoa; CR1: lehenengo erremisio osoa; CR2: bigarren erremisio osoa; CR2+: bigarren erremisio osoa edo gehiago; CR3+: hirugarren erremisio osoa edo gehiago.

* Taula hemendik hartua eta moldatua: Kanate A. S., Majhail N. S., Savani B. N., Bredeson C., Champlin R. E., Crawford S., et al. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2020; 26(7): 1247–1256. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.03.002>

1.3. PROZEDURA

Behin pazienteak transplantea burutzeko indikaziorik bat duenean eta emailerabiltzeko bat dagoenean, prozedura martxan jartzen da. Normalean, hartzailea 3-5 astetan egoten da Ospitalean ingratua.

Aurretik azaldu dugun moduan, lehenengo pausua akondizionamendua da. Honen bidez, hartzailearen hezur-muinaren ablazioa eta immunosupresioa lortzen da, ondoren sartuko den emaileraren mentuaren errefusa ekiditeko zein gaixotasuna bera desagerrarazteko.

Ondoren, kateter zentral baten laguntzaz, progenitore hematopoietikoen infusioa egiten da eta konplikazio infekzioso zein ez-infekzioso desberdinekiko profilaxia egiten da.

Injerturako hemogramak maiz monitorizatzen dira, 3 egun segidan $0,5 \times 10^9/L$ -tik gorako neutrofiloen zenbaketa izan arte. Denbora hau aldakorra da (normalean 10-21 egun artean) eta faktore desberdinen menpe dago: zelula amen jatorria, zelula amen dosia eta G-CSF erabilera. Azkenik, egoera kliniko ona dagoela suposatuz, hartzaileari alta ematen zaio eta gaixo ambulatorio gisa egiten da jarraipena (4).

1.4. KONPLIKAZIOAK

Transplante ondorengo konplikazioak akutuak edo kronikoak izan daitezke. Faktore askok eragin dezakete hauen agerpenean, hala nola, pazientearen adina, egoera basala, zelula ama hematopoietikoen iturria eta akondizionamendu mota eta intentsitatea.

Alde batetik, konplikazio akutuak lehenengo 90 egunetan agertu daitezkeenak dira, eta hauen barne sartzen dira: mielosupresioa neutropeniarekin, anemia, tronbozopenia, sinusoide buxada sindromea, mukosia, injertua hartzailearen aurkako gaixotasuna, gram positibo eta negatiboen infekzioak, herpes simple birusa (HSV), zitomegalobirusa (CMV), kandida eta *aspergillus*. Beste aldetik, konplikazio kronikoak injertua hartzailearen aurkako gaixotasun kronikoa, bakterio enkapsulatuen infekzioa eta barizela zoster birusa (VZV) izan daitezke.

Zilbor-hesteko zelula amen transplantearekin aurkitu den sindrome bakarra zilbor-hestearen kolitisa da, hartzaileetan beheakoa eragiten duena. *Bradyrhizobium entericaren* ondoriozkoa dela uste da eta metronidazol edo levofloxazinoaren ziklo bati erantzuten dio.

1.4.1. Sinusoide buxada sindromea

Gaixotasun beno-oklusibo izenez ere ezagutua, akondizionamenduan erabilitako kimioterapiaren ondorioa da (gehienbat aho bidezko busulfanarengatik eta ziklofosfamidarengatik), eta PHTren osteko 6 asteetan gertatzen da. Sindrome honetan, sinusoide hepatikoen lesio endoteliala gertatzen da, eta ondorioz, gibelaren buxada eta nekrosia. Sintomei dagokienez, hepatomegalia hedatua, hiperbilirrubinemiak eragindako ikterizia, aszitisa eta likidoen atxikipenaren ondoriozko pisuaren areagotzea ager daitezke. Prebentziorako azido ursodeoxikolkoa erabili ohi da.

1.4.2. Pneumonia idiopatikoaren sindromea

Transplantea egin eta lehenengo 90 egunetan gertatu ohi da eta akondizionamenduko kimiotoxikotasunarekin erlazioa du. Tratamendua esteroideetan oinarritzen da.

1.4.3. Mentuaren errefusa

Zelula ama hematopoietikoaren transfusioaren ondoren, hezur-muinaren funtzioaren galera bat dagoenean edo funtzio-irabazirik ez dagoenean. Konplikazio honen intzidentzia altuagoa da HLA desberdintasun handia dagoen kasuetan. Faktore eragileen artean hurrengoak topa daitezke: hartzaiaren erantzun immune erresiduala hartutako zelula amekiko, transfusio zelula kopuru baxua, in vitro kaltea zelulen bilketan eta kriokontserbazioan, akondizionamendu-tratamendu ezegokia eta infekzioak.

1.4.4. Injertua hartzaiaren aurkako gaixotasuna (IHAG)

Aurretik aipatu moduan, transplante alogenikoetan T zelulek bideratutako erreakzioa da. Konplikazio hau akutua zein kronikoa izan daiteke (1).

1.4.4.1. IHAG akutua

Akondizionamendu-tratamenduak hantura eragiten du, mentutik datozen T zelulek erantzuten dute eta azalera, traktu gastrointestinalera edota gibelera migratzen dute (10). Normalean, lehen hiru hilabeteetan garatzen bada ere, 3 hilabeteren ondoren gara daiteke, IHAG akutua berantiarra deritzona. Profilaxia kaltzineurina inhibitzaile, metotrexato eta globulina antitimozitikoaren bidez lortzen da. Larritasuna kalkulatzeko, Glucksberg-en eskala erabiltzen da, IHAG I. gradutik VI.era sailkatzen duena (1). IHAG akutua arrisku-faktore garrantzitsua da IHAG kronikoarentzat (10).

1.4.4.2. IHAG kronikoa

PHT alogenikoaren ondorengo 2-3 urteetan gertatu ohi den konplikazio larri eta ohikoa da (pazienteen %10-70ean gertatzen da). Asaldura autoimmuneen edo immunologikoen antzekoa izan daitekeen asaldura multisistemikoa da, emaiaren T eta B zelula aloerreaktibo zein autoerreaktiboek bideratutako hantura eta fibrosia

eragiten duena. Halaber, organo batera mugatua egon daiteke edo orokortua izan daiteke, hainbat tokiri eraginez: azala, aho-barrunbea, gibela, birika, begiak, traktu gastrointestinala, muskuluak, artikulazioak, traktu genitala, ilea edota azazkalak.

Aurkezpena era desberdinetakoa izan daiteke: IHAG akutuaren tratamendu arrakastatsu baten ondoren gerta daiteke, IHAG akututik progresiboki hasi daiteke edo IHAG akutuaren ebidentziarik gabe de novo hasi daiteke (10). Azkenik, tratamendua IHAG akutuaren antzekoa da, baina kasu honetan iraupena 2 urtetik gorakoa izaten da.

1.4.5. Toxikotasuna

Kimioterapiak eta akondizionamenduko erradiazioak, transplante osteko immunosupresioarekin batera, panzitopenia larria eragin dezakete PHTren ondorengo lehen astean, eta horrek infekzio potentzialki hilgarria eragin dezake. Kimioterapiak hezur-muineko produktu osasuntsuak suntsitzen ditu: neutrofiloak, makrofagoak, monozitoak eta linfuzitoak, esaterako. Suntsiketa hori kimioterapia motaren, dosiaren eta hartzaileekin zerikusia duten faktoreen araberkoa da. Gainera, kimioterapiak eragindako mukositiaren toxikotasunak, agente infekziosoetatik babesteko hesiak asaldatzen ditu, eta iraupen luzeko zain barneko kateterren erabilerak, agente infekziosoak sartzeko beste modu bat errazten du.

Konplikazio infekziosoei aurre egiteko, kinolonak ahoz edo zain barnetik (IV) ematen da transplantearen osteko 1. egunean, eta neutrofiloen zenbaketa absolutua 1.000 zelula/uL baino handiagoa izan arte edo IHAG kasuetan prednisona eten arte jarraitzen da. Trimetoprim-sulfametoxazola (TMP-SMX) ere eman ohi da, transplante ondorengo immunosupresioa dela eta. Infekzio fungikoen intzidentzia gutxitzeko, flukonazol bidezko profilaxia gomendatzen da. Herpes simple birusaren eta barizela zoster birusaren aurkako prebentzioa aziklobirren bidez lortzen da, HSVren prebentziorako hilabete batez mantentzen da eta VZVren prebentziorako, aldiz, urtebetez. Azkenik, zitomegalobirusaren aurkako profilaxia PCR bidez positibo direnei soilik gomendatzen zaie, ganziklovir bidez.

Gainera, honako agente hauen txertoa jartzea gomendatzen da: pneumokozikoa, difteria-tetanos-pertussis (DTP), *Haemophilus influenzae*, meningokoziko konjugatua,

polio inaktibatua, B hepatitis errekonbinantea, gripe inaktibatua eta triple birikoa. Horrez gain, infekzioak prebenitzeko zenbait profilaxi-erregimen proposatu dira, pazienteen arrisku-estratifikazioaren arabera (1).

1.5. TPH ALOGENIKO PEDIATRIKOA EGITEKO BETE BEHARREKO IRIZPIDEAK

Osasun Sistema Nazionalaren erreferentzia izateko CSURek (“centros, servicios y unidades de referencia”) bete behar dituzten irizpideak argitaratu ziren 2008 urtean (11) (Irudia 2).

Irudia 2. CSURek bete beharreko irizpideak.

<p>CSURaren esperientzia</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Azken 3 urteetan, unitatean paziente helduei eta haurrei egindako progenitore hematopoietikoa alogenikoen 30 transplante (emaile ahaidetuenak eta ahaidetu gabekoenak). - Azken 3 urteetan, unitatean ≤ 14 urteko 3 PHT. - Arlo horretako ikerketa, graduondoko dozentzia-jarduera, etengabeko prestakuntza, argitalpenak, diziplina anitzeko saioak, etab.
<p>CSURaren errekurtso espezifikoak</p>	<ul style="list-style-type: none"> - CSURak haurrak heldu bihurtzen direnean atentzioaren jarraipena izango dutela bermatu behar du, lankidetzaz hitzarmen baten bidez. <p>1. Giza errekurtsoak: unitateak gutxienez ondorengoak izango ditu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Koordinatzaile asistentziala - Talde mediko-kirurgikoaren etengabeko arreta, 24 orduz urteko 365 egunetan. - Hematologia, pediatria edo onkologiako mediku espezialista, gutxienez 2 urteko esperientzia duena haurren PHTn.

	<ul style="list-style-type: none"> - Erizaintza zerbitzua. <p>2. Ekipamendu espezifikoak:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pazienteak eta zentroak unitatearen baliabideetara zuzenean iristeko aukera izatea, telefonoz, posta elektronikoz edo antzekoren baten bidez. - Haurretan PHT alogenikoko programa egoki bat egiteko beharrezko diren pediatriako espezialitate guztiak izan behar ditu, isolamenduko unitatea eta zainketa intentsiboetako unitatea barne.
Beste unitate eta zerbitzu batzuetako errekurtsoak	<p>Unitatea kokatuta dagoen Ospitaleak hurrengo zerbitzuak izan behar ditu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pediatriako unitatea. - Hematologiako unitatea. - Onkologia medikoko unitatea. - Histobateragarritasun - laborategia, nazioarteko erakunde batek egiaztatua.
Pazientearen segurtasuna	<p>Unitateak, egiten duen arretak berezkoak dituen arriskuak identifikatu eta minimizatzeko, ekimenak eta estrategiak jarri behar ditu martxan.</p>
Informazio-sistema egokia izatea	<p>European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) erregistroan parte hartzea.</p> <p>Transplante Hematopoietikokoaren Espainiako Taldeak (GETH) eta Haurren Hezur-muinaren Transplantearen Espainiako Taldeak (GETMON) datuetan sartzeko aukera izatea edo GETH/GETMON erregistroaren parte izatea.</p>
CSUReko prozedura-adierazleak eta emaitza klinikoak:	<p>Transplante alogeniko familiarrean 100 eguneko hilkortasuna %20tik beherakoa izan behar da.</p>

	Hilkortasunari dagokionez, batez bestekoa baino %5 baino handiagoa ez den desbideratzea onartuko da.
--	--

* Taula hemendik hartua eta moldatua: Ministerio de sanidad [Internet]. Madril: Ministerio de sanidad, Gobierno de España. 2007 [kontsulta 2021 urriak 25]. Criterios, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud, actualizados según los criterios homologados por el Consejo Interterritorial. Erabilgarri: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/Fesp/Fesp31.pdf>

2. JUSTIFIKAZIOA

Aurreko ikasturtean hematologia zerbitzuan praktiketan nengoela ikusitako haur baten PHT baten ondorioz piztu zitzaidan gai honekiko interesa. Gainera, transplante hematopoietikoen EAeko erreferentzia zentroa Donostia Unibertsitate Ospitalea denez eta ondorioz nerabe eta haur handietan prozedurak Donostian egin izan direnez, oso interesgarria eta aberasgarria iruditu zitzaidan interbentzio honen ezaugarriak lantzea eta eginiko transplanteak aztertzea.

3. HELBURUAK

Donostia Unibertsitate Ospitalean, 2011-2021. urteen artean, Haur Onko-hematologia Unitatean artatu diren eta PHTa jaso duten pazienteen ezaugarriak aztertzea (PHTrako indikazio diagnostikoa, PHT mota, konplikazioak, birgaixotze-tasa, heriotza-tasa, etab.) eta beste azterketa batzuekin konparatzea.

4. METODOLOGIA

Donostia Unibertsitate Ospitalean, 2011-2021. urteen artean, 0-17 urte bitarteko pazienteetan eginiko progenitore hematopoietikoen transplantearen azterketa erretrospektibo deskriptiboa egin dugu, historia klinikoen errebisioaren bitartez.

Azterturiko kasuak Pediatriako Onko-Hematologia unitatean izan ziren diagnostikatuak edota tratatuak. PHT prozesua, transplante motaren eta gaixoaren adinaren arabera, Donostia Ospitalean bertan egin zen: Autologoak, Pediatria zerbitzuan eta Alogenikoak, nerabeen kasuan, Helduen Hematologia zerbitzuan. Haur txikien PHT alogenikoak, aldiz, erreferentzia ospitaletara bideratu ziren, Madrileko La Paz eta Niño Jesus Ospitaletara, Bartzelonako Vall d'Hebron Ospitalera eta Valentziako La Fe Ospitalera. Aipatzekoa da, haur txikietan transplante autologoaren aferesiari dagokionez, Niño Jesus ospitalean egin zutela prozedura hau.

Historia klinikoetatik hurrengo datuak jaso ditugu: pazienteen diagnostikoa, diagnostiko-urtea, sexua, adina, PHT mota, urtea eta lekua, konplikazioak, birgaixotzeak eta heriotzak eta hauen arrazoia.

Ikerketarako gomendio etiko internazionalak eta Helsinkiko Deklarazioan jasotako gizakien azterketa klinikoak, Praktika Kliniko onerako arauak eta Medikamentuaren Espainiako Agentziaren gomendioak jarraituz egin da azterketa, Ospitaleko CEICeko baimenak adierazten duen bezala (eranskina). Subjektua identifikatzen duten erregistro guztiak konfidentzialak dira eta ez dira publikoki azalduko, datuak tutorearen eta ikaslearen eskura soilik egongo direlarik.

5. EMAITZAK

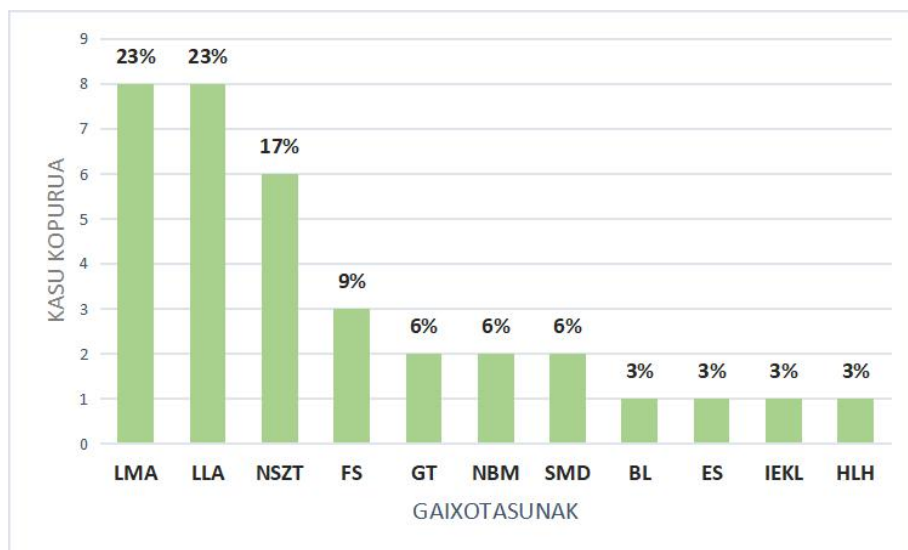
5.1. DIAGNOSTIKOAK

2011. urteaz geroztik, Donostia Unibertsitate Ospitaleko Pediatriako Onkohematologia unitatean, 35 paziente tratatu dira gerora PHT bat behar izan dutenak.

Jarraian, diagnostikoak eta diagnostiko hori zuten paziente kopurua (Grafika 1):

- Leuzemia Mieloide Akutua (LMA) 8 paziente.
 - Haietako batek LMAREN berriritzea eta gero jaso zuen transplante hematopoietikoa.
- Leuzemia Linfoide Akutua (LLA) 8 paziente.
 - Hauetatik 5 pazienteek LLA berriritzearen ondorioz jaso zuten PHT.
- Nerbio sistema zentralako tumoreak (NSZT) 6 paziente:
 - Meduloepitelioma paraespinala paziente 1.
 - Kapetan antolaturiko arrosen tumore enbrionarioa (ETMR) paziente 1.
 - Gradu altuko tumore neuroepiteliala (HGNET) paziente 1.
 - Tumore Rabdoide Teratoidea NSZ paziente 1.
 - Ependimoma anaplasiko metastasikoaren paziente 1.
 - Meduloblastoma metastasikoaren paziente 1.
- Fanconi Sindromea (FS) 3 paziente.
- Giltzurruneko tumorea (GT) 2 paziente. Batek tumore metastasikoa zuen eta besteak zelula argiena (bigarren honek PHT berriritzearen ondorioz jaso zuen).
- Neuroblastoma metastasikoa (NBM) 2 paziente.
- Sindrome Mielodisplasikoa (SMD) 2 paziente.
- Burkitt linfoma (BL) paziente 1.
- Ewing sarkoma (ES) paziente 1.

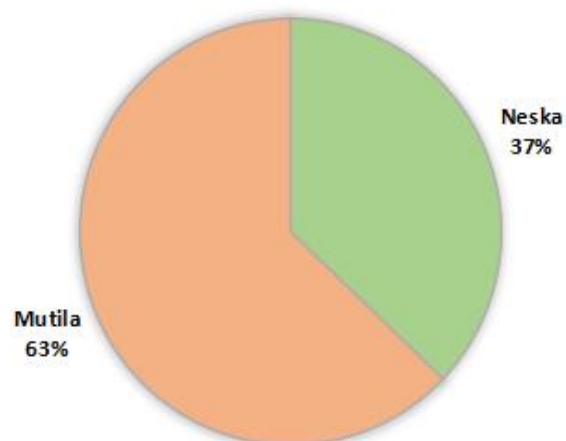
- Immunoeskasi konbinatu larria (IEKL) paziente 1.
- Linfohistiozitosi hemofagozitiko primarioa (HLH) paziente 1.



Grafika 1. Diagnostiko bakoitzak izandako kasu kopurua.

5.2. SEXUA

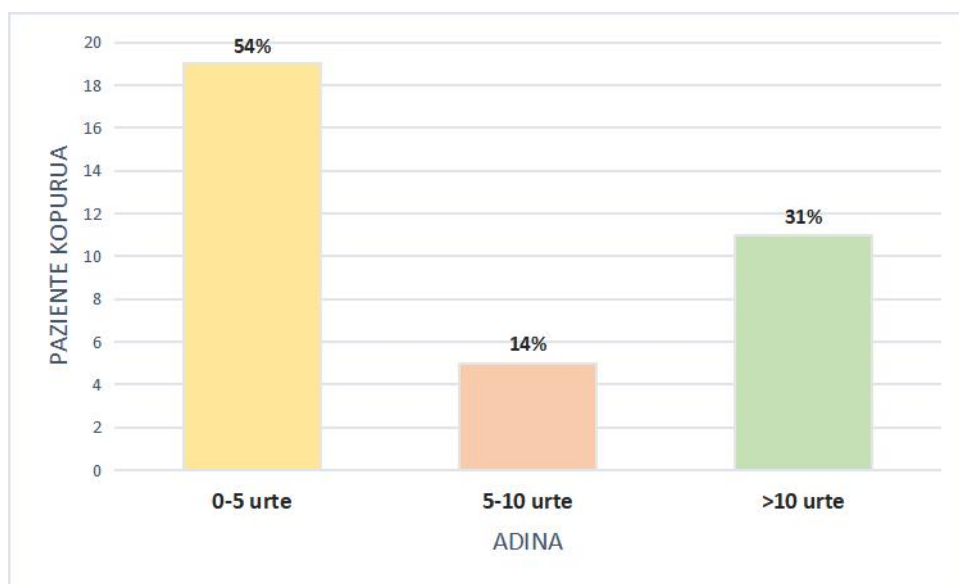
Paziente guzti hauetatik 13 neskek (%37) ziren eta 22 mutilak (%63) (Grafika 2).



Grafika 2. Aztertutako kasu guztien sexuaren arabeko banaketa.

5.3. ADINA

Diagnostiko adin nagusia 0-5 urteen artekoa izan da (%54), 3 urte eta 5 urteko pazienteak gehiengoa izanik (3 urteko 4 paziente eta 5 urteko beste 4 paziente) (Grafika 3). Adinaren mediana 5,4 urte da.



Grafika 3. PHT jasotako adinaren araberako banaketa.

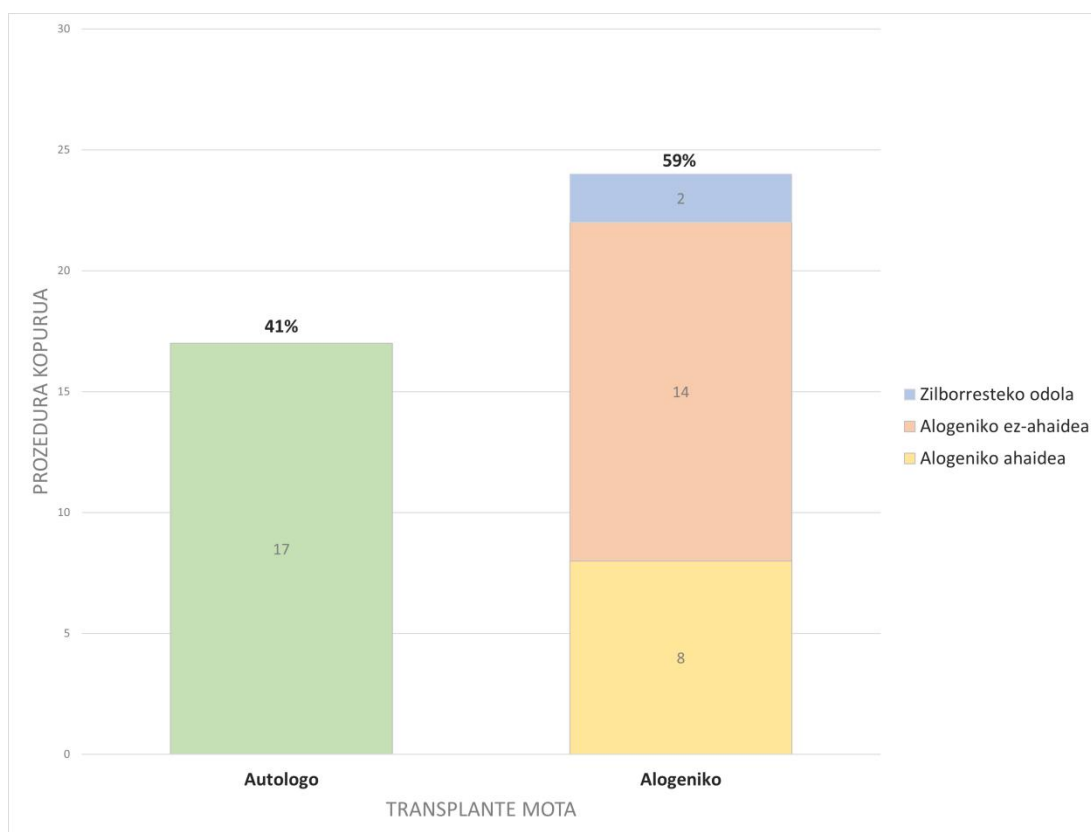
5.4. PHT MOTA

Progenitore hematopoietikoen transplante autologoa zein alogenikoa jaso zuten pazienteek. Donostia Unibertsitate Ospitaleko Pediatriako Onkohematologia zerbitzuan PHT autologoak gauzatu ziren eta Helduen Hematologia zerbitzuan PHT alogenikoak (nerabeen kasuan). Haur txikien PHT alogenikoak, aldiz, erreferentzia ospitaletara bideratu ziren: Madrileko La Paz eta Niño Jesus Ospitaletara, Bartzelonako Vall d'Hebron Ospitalera eta Valentziako La Fe Ospitalera. Aipatzekoa da, haur txikietan transplante autologoaren aferesiari dagokionez, Niño Jesus ospitalean egin zutela prozesu hau.

Alde batetik, PHT autologoa 13 pazienteek jaso zuten eta guztira 17 prozedura egin ziren, 4 pazienteek birritan jaso behar izan baitzuten transplantea.

Beste aldetik, PHT alogenikoa 22 pazientek jaso zuten eta guztira 24 prozedura egin ziren. Hasteko, PHT alogeniko ahaidea 6 pazientek jaso zuten eta hauetatik 2 PHT haploidentikoak izan ziren eta 1 singenikoa. Haploidentikoa jaso zuen paziente horietako batek birritan jaso zuen PHT haploidentikoa, eta beste batek, ondoren PHT alogeniko ahaidea (ez haploidentikoa) jaso zuen. Ondorioz, PHT alogeniko ahaidea 6 pazientek jaso bazuten ere, guztira 8 prozedura egin ziren. Jarraitzeko, PHT alogeniko ez-ahaidea 16 pazientek jaso zuten. Amaitzeko, aipatzekoa da, 16 transplante hauetatik 2 zilborresteko odolarenak izan zirela. (Grafika 4)

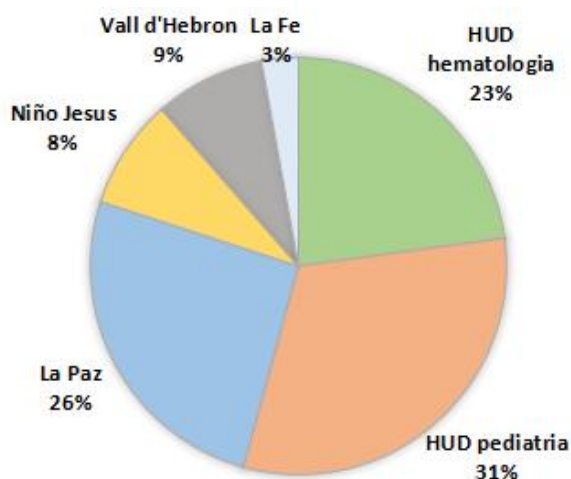
Beraz, guztira 35 pazientek jaso zuten transplante hematopoietikoa eta 41 prozedura egin ziren.



Grafika 4. Transplante motaren araberako prozedura kopurua.

5.5. PHT PROZEDURAREN KOKAPENA

Prozedurak hainbat ospitaletan gauzatu ziren. 11 pazienteek Donostia Unibertsitate Ospitaleko Pediatriako Onkohematologia zerbitzuan jaso zuten transplante hematopoietikoa eta beste 8 pazienteek hematologia zerbitzuan. Gainerako pazienteei dagokienez, 9 Madrileko La Paz Ospitalera bideratu ziren, 3 Madrileko Niño Jesus Ospitalera, beste 3 Bartzelonako Vall d'Hebron Ospitalera eta azkenik, paziente 1 Valentziako La Fe Ospitalera, zilborresteko odolaren transplantea jaso zuen pazienteetako bat, hain zuzen ere (Grafika 5).



Grafika 5. Prozedura kokapenaren arabeko pazienteen banaketa..

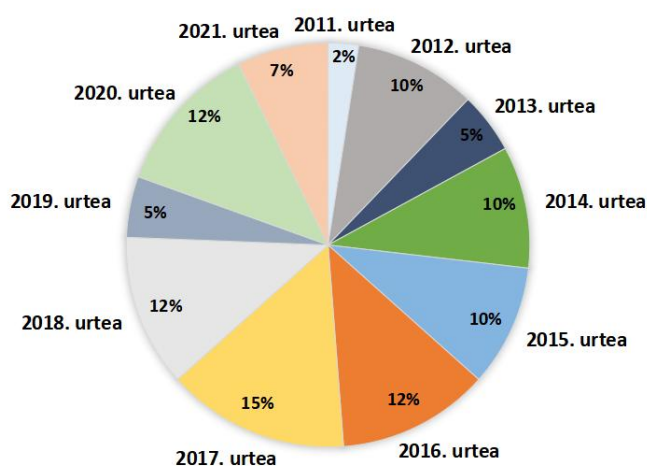
5.6. PHT KOPURUA URTEKO

Azterketa erretrospektibo deskriptibo honetan 2011 urtetik 2021 urtera arte egindako transplante hematopoietikoen datuak jaso ditugu, urte horietan transplantea jasotako paziente kopurua eta eginiko prozedura kopurua kontuan izanik. Prozedura gehien 2017 urtean egin ziren (Grafika 6):

- 2011. urtea: paziente 1 eta prozedura 1.
- 2012. urtea: 4 paziente eta 4 prozedura.

- 2013. urtea: 2 paziente eta 2 prozedura. Paziente hauetako baten bigarren PHT zen, lehenengoa 2012. urtean jaso zuelarik.
- 2014. urtea: 3 paziente eta 4 prozedura. Izan ere, paziente batek birritan jaso zuen PHT autologoa urte honetan.
- 2015. urtea: 4 paziente eta 4 prozedura.
- 2016. urtea: 4 paziente eta 5 prozedura. Paziente batek bi aldiz jaso baitzuen PHT alogeniko haploidentikoa urte honetan.
- 2017. urtea: 5 paziente eta 6 prozedura. Paziente batek birritan jaso zuelako PHT autologoa urte berean. Gainera, beste paziente baten bigarren PHT zen, lehenengoa 2016 urtean jaso zuen (biki homozigotikoaren PHT, singenikoa) eta bigarrena urte honetan (PHT alogeniko ahaidea).
- 2018. urtea: 5 paziente eta 5 prozedura.
- 2019. urtea: 2 paziente eta 2 prozedura. Paziente hauetako baten bigarren PHT autologoa zen, lehenengoa 2018. urtean jaso zuelarik.
- 2020. urtea: 5 paziente eta 5 prozedura.
- 2021. urtea: 3 paziente eta 3 prozedura.

Kontuan izan behar da 3 pazienteek PHT 2 urte ezberdinetan jaso zutenez, urte guztietako pazienteen batura egin ezker 38 paziente ateratzen direla 35 beharrean.



Grafika 6. Prozedura portzentaiak urtearen arabera.

5.7. KONPLIKAZIOAK

PHT ondoriozko konplikazioak orokorrean paziente guztiek izan zituzten, nahiz eta hauen larritasun-maila desberdina izan. Hala ere, transplante hematopoietiko autologoa jaso zuen paziente batek ez zuen konplikazio esanguratsurik izan.

Orokorrean, izandako konplikazioak hurrengoak dira:

- IHAG 10 pazienteek.
- Mentuaren errefusa 2 pazienteek.
- Mukositisia 21 pazienteek.
- Sukar-sindromea 10 pazienteek.
- Sukar neutropenia 15 pazienteek.
- Hipertentsioa (HTA) 6 pazienteek.
- Alterazio hidroeletrolitikoak 7 pazienteek.
- Tiroide hormonaren alterazioak 4 pazienteek.
- Konplikazio dermatologikoak 6 pazienek.
- Zitopenia iraunkorrak 12 pazienteek.
- Hipogammaglobulinemia 5 pazienteek.
- Tronbositia 2 pazienteek.

- Mikroangiopatia tronbotikoa (MAT) 2 pazientek.
- Sinusoide buxadaura sindromea (SBS) 3 pazientek.
- Toxikotasun hepatikoa 2 pazientek.
- Beherakoa 13 pazientek.
- Digestio aparatuko infekzioak 3 pazientek.
- Goiko arnasbideetako infekzioa 11 pazientek.
- Pneumonia 7 pazientek.
- Herpes Zoster birusa (HZV) 2 pazientek.
- Bakteriemia 8 pazientek.
- Sepsia 2 pazientek.
- Shock septikoa 3 pazientek.
- Kolonizazio bakterianoa 6 pazientek.
- Paziente gehienek izan zituzten goragaleak, gorakoak eta anorexia.

Dena den, beste konplikazio batzuk behin bakarrik agertu ziren, hots, SARS-COV19 infekzioa, epiblefarona eta ondoriozko keratopatia, polineuropatia, transmisiozko hipoakusia, kelanteekin trataturiko hemosiderosia, entzefalopatia, osteoporosia, laringitisa, otitisa eta otomastoiditis pseudomonas multierresistentea.

5.7.1. Injertua hartzaillearen aurkako gaixotasuna

10 pazientek izan zuten konplikazio hau. Kontuan izan behar da, 10 paziente hauetatik gehiengoak IHAGren azpimota bat baino gehiago izan zituztela. Alde batetik, IHAG akutuari dagokionez, 10 pazientek izan zuten: azalekoa 8 pazientek, digestiboa 7 pazientek, hepatikoa 3 pazientek eta arnas sistemakoa paziente batek (bronkiolitis buxatzailea eragin zion). Beste aldetik, IHAG kronikoari dagokionez, 2 pazientek izan zuten: hepatikoa 2 pertsonak eta digestiboa eta arnas sistemakoa paziente batek (Taula 1).

Taula 1. IHAG izan duten pazienteak eta IHAG mota.

PAZIENTEA	IHAG AKUTUA				IHAG KRONIKOA		
	Azalekoa	Digestiboa	Hepatikoa	Arnas sistemakoa	Hepatikoa	Digestiboa	Arnas sistemakoa
1	X	X			X		
5	X	X	X				
6	X	X					
20		X					
21	X						
22	X						
24	X						
28	X	X	X				
29		X	X	X	X	X	X
30	X	X					

5.7.2. Bakteriemia

8 pazientek izan zuten bakteriemia: 2 pazientek *S. epidermidisen* ondorioz, beste pare batek *E. coliren* ondorioz, beste 2k estreptokoko koagulasa negatiboak eraginda, batek *K. pneumoniaerengatik* eta azkenak, *S. pneumoniaeren* ondorioz.

5.7.3. Sepsia

Sepsia 2 pazientek izan zuten, batek *Rothia mucilagosaren* ondorioz eta besteak *S. aureusek* eraginda.

5.7.4. Shock septikoa

Shock septikoari dagokionez, 3 pertsonak izan zuten: *C. difficilek*, *E.coli* espektro zabaleko betalaktamasa sortzaileak (BLEE) eta identifikatu gabeko mikroorganismo batek eraginda.

5.6.5. Kolonizazio bakterianoa

6 pertsonak izan zuten kolonizazio bakterianoa, horietako batzuk mikroorganismo bat baino gehiagoz kolonizatuta egonik: paziente batek *P. aeruginosa* eta *E. coli* enterohemorragikoaren kolonizazioa izan zuen, 2 pazientek *K. pneumoniae*, paziente batek *S. parasanguisena* eta 2 pazientek *S. epidermidisena* (hautetako batek *S. hominisen* kolonizazioa ere izanik).

5.6.6. Goiko arnasbideetako infekzioa

11 pazientek izan zuten goiko arnasbideetako infekzioa: 8 pazientek errinobirusak eraginda (horietako batek arnas birus sinzitala (VRS) ere positibo eman zuen), paziente batek adenobirusaren ondorioz, beste batek influenzaren ondorioz eta azkenik, beste batek, identifikatu gabeko birus batengatik.

5.7.7. Pneumonia

Pneumonia 6 pazientek izan zuten:

- Pneumonia aspiratiboa: paziente 1.
- Fungikoa: paziente 1.
- CMV: paziente 1.
- VRS eta *S. pneumoniae*: paziente 1.
- *S. maltophilia*: paziente 1.

5.7.8. Beherakoa

13 pazientek izan zuten beherakoa. Identifikatutako mikroorganismoei dagokienez: 5 pazientek *C. difficilek* eraginda (hautetako batek norovirus positibo ere eman zuen), paziente batek adenobirusaren ondorioz, beste batek CMVaren ondorioz eta azkenik, batek *cryptosporidiumak* eraginda.

5.7.9. Tiroide hormonon alterazioak

4 pazientek izan zuten alterazio hau: hipertiroidismoa paziente batek izan zuen eta beste hirurek, aldiz, hipotiroidismoa.

5.7.10. Alterazio dermatologikoak

6 pazientek izan zituzten alterazio dermatologikoak: 2 pazientek presiozko ultzerak, batek erreakzio alergikoaren ondoriozko haboiak, beste batek rash eritematosoa, beste batek tioteparengatiko toxikodermia eta azkenak, lesio mugagabe orokortuak.

5.8. BERRERITZEAK

9 pazientek izan zituzten birgaixotzeak. 7 pazientek, PHT egin aurretik izan zuten berreritzea, haur hauetatik 3k transplantearen ondoren berriro berreritzea izanik eta hauetatik batek bigarren transplante hematopoietikoa jaso zuelarik. Beste 2 pazienteek, PHT ondoren izan zuten berreritzea. Ildo beretik jarraituz, berreritzea izan zuten paziente hauetatik 5 hil egin ziren (Taula 2).

Taula 2. Pazienteen berreritzeak eta horien artean izandako heriotzak.

PAZIENTEA	PHT aurretik	PHT ondoren	Heriotza	<i>Oharrak</i>
4	X			
10	X		X	
13	X	X		<i>Bigarren berreritzearen ondoren berriro PHT</i>
17	X	X	X	
28	X			
30	X			
31	X	X	X	
32		X	X	
33		X	X	
Guztira	7	5	5	

5.9. HERIOTZAK

10 paziente hil ziren arrazoi ezberdinen ondorioz (%28,6). 6 paziente gaixotasunaren garapenaren ondorioz hil ziren, hauetako 4 pazientek autoPHT jaso zutelarik eta 2k PHT alogenikoa. Beste heriotzak IHAG edo infekzioen ondoriozkoak izan ziren.

Amaitzeko, paziente bakoitzaren transplante mota, gaixotasuna, konplikazio garrantzitsuenak eta heriotza arrazoa barnebiltzen dituen taula aurkezten da (Taula 3).

Taula 3. 2011-2021. urteen artean eginiko PHT guztien transplante mota, diagnostikoa, konplikazio esanguratsuenak eta heriotza arrazoia.

PAZIE NTEA	PHT mota	DX	IHAG	KONPLIKAZIO INFEKZIOSOAK				KONPLIKAZIO HEMATOLOGIKOAK		S B S	HERIOTZA	Arrazoia
				Shock septikoa	Infekzio bakterianoa	Infekzio birikoa	Infekzio fungikoa	Zitopenia garrantzitsua	Hipogamma globulinemia			
1	PHT alogeniko ez-ahaidea	LMA	X									
2	PHT autologoa	GT										
3	PHT alogeniko ahaidea	LMA										
4	PHT alogeniko ez-ahaidea	LMA				CMV						
5	PHT alogeniko ez-ahaidea	LLA	X	X	Kolonizazioa (<i>P. aeruginosa</i> eta <i>E. coli</i>) eta abzesua		<i>Aspergillus</i>	X	X			
6	PHT zilborresteko odola	HLH	X		Kolonizazioa (<i>K. pneumoniae</i>) eta bakteriemia (<i>S. epidermidis</i>)	Adenobirusa		X				

7	PHT alogeniko ez-ahaidea	FS				Adenobirusa		X			
8	PHT alogeniko ez-ahaidea	FS				CMV pneumonia				X	CMV pneumonia
9	PHT alogeniko ez-ahaidea	FS									
10	PHT haploidentikoa	LLA		X	Zelulitisa					X	Shock septikoa
11	PHT autologoa (x2)	HGNET									
12	PHT alogeniko ez-ahaidea	IEKL			Kolonizazioa (<i>K. pneumoniae</i>)						
13	PHT singenikoa / PHT alogeniko ahaidea	LLA									
14	PHT alogeniko ahaidea	LMA			Bakteriemia (<i>E. coli</i>)						
15	PHT autologoa	ETMR						X			

16	PHT autologoa (x2)	MEPE			Kolonizazioa (<i>S. epidermidis</i>)							
17	PHT autologoa	GT			Hemokultibo + <i>S. parasanguinis</i>					X		Gaixotasunaren progresioa
18	PHT autologoa	TRT						X		X		Gaixotasunaren progresioa
19	PHT autologoa	BL			Bakteriemia (<i>K. pneumoniae</i>)			X				
20	PHT alogeniko ez-ahaidea	LLA	X							X		IHAG digestiboa
21	PHT alogeniko ez-ahaidea	LLA	X		Sepsia (<i>S. aureus</i>)	Epstein-barr birusa (EBV)		X	X			
22	PHT alogeniko ez-ahaidea	LMA	X		Bakteriemia (<i>E. coli</i>)	Adenobirusa, CMV eta EBV			X			
23	PHT autologoa	NBM										
24	PHT haploidentikoa (x2)	LMA	X		Sepsia (<i>Rothia mucilaginosa</i>)	Infekzio fungiko inbaditzaile		X	X			

25	PHT zilborresteko odola	LMA			Bakteriemia (<i>E. coli</i>)	CMV		X			X	Gaixotasunaren progresioa
26	PHT alogeniko ez-ahaidea	SMD										
27	PHT autologoa	LMA						X		X		
28	PHT alogeniko ez-ahaidea	LLA	X						X			
29	PHT alogeniko ez-ahaidea	SMD	X	X	Pneumonia (<i>S. maltophilia</i>)	CMV eta VEB		X		X	X	IHAG, arnas distres akutu sindromea eta shock septikoa
30	PHT alogeniko ahaidea	LLA	X									
31	PHT alogeniko ez-ahaidea	LLA			Bakteriemia (<i>S. epidermidis</i>)	Adenobirusa		X			X	Gaixotasunaren progresioa
32	PHT autologoa (x2)	EAM			Hemokultibo + <i>S. hominis</i> eta <i>S. epidermidis</i>						X	Gaixotasunaren progresioa

33	PHT autologoa (x2)	MBM			Bakteriemia (Estreptococo koagulasa negatiboa)						X	Gaixotasunaren progresioa
34	PHT autologoa	ES			Bakteriemia (Estreptococo koagulasa negatiboa)						X	
35	PHT autologoa	NBM										

DX: Diagnostikoa; SBS: Sinusoide buxada sindromea; LMA: Leuzemia mieloide akutua; GT: Giltzurrun tumorea; LLA: Leuzemia linfoide akutua; HLH: Linfohistiozitosi hemofagozitiko primarioa; FS: Fankoni sindromea; HGNET: Gradu altuko tumore neuroepiteliala; IEKL: Immunoeskasi konbinatu larria; ETMR: Kapetan antolaturiko arrosen tumore enbrionarioa; MEPE: Meduloepitelioma paraespinala; TRT: Tumore rabdoide teratoidea; BL: Burkitt linfoma; NBM: Neuroblastoma metastasikoa; SMD: Sindrome mielodisplasikoa; EAM: Ependimoma anaplasiko metastasikoa; MBM: Meduloblastoma metastasikoa; ES: Ewing sarkoma.

6. DISKUSIOA

Azken urteetan (2011-2021) Donostia Unibertsitate Ospitalean PHT indikazioa izan zuten pazienteen artean gehiengoak Leuzemia diagnostikoa zuten (%46), hauen artean erdiak LMA izanik (%23) eta beste erdiak LLA (%23). Hurrengo gaixotasun ohikoena NSZ tumoreak izan ziren, indikazioen %17, zehazki (Grafika 1). Bibliografiari erreparatuz, Wuerzburgeko umeen Unibertsitate Ospitalean (Alemania) 2015eko urtarrilaren 1etik 2015eko abenduaren 31ra eginiko azterketa erretrospekibo batean (12) ere, Leuzemiak izan ziren PHT indikazio nagusia, baina kasu honetan portzentaia baxuago batean (%31,9). NSZ tumoreei dagokienez, indikazioen portzentaia oso antzerakoa izan zuten (%17,8).

Ildo beretik jarraituz, LLaren kasuan, 8 pazientetatik bostek gaixotasunaren berrerritzearen ondorioz jaso zuten transplante hematopoietikoa. LMAren, aldiz, 8 pazientetatik batek soilik jaso zuen PHT gaixotasunaren berrerritzearengatik.

Paziente pediatrikoetan dauden PHT indikazioak kontuan izanik (Irudia 1), orokorrean indikazioak bete direla esan genezake:

- Leuzemia mieloide akutua: 7 pazientek PHT alogenikoa jaso zuten, non tratamendu estandarra den kasu batzuetan (arrisku altuko CR1, CR2+ eta erremisioan ez dagoenean) eta ebidentzia klinikoak dauden arrisku ertaineko CR1 kasuan. Emaila bateragarririk ez zuen eta arrisku altuko leuzemia bat zuen paziente batek, berriz, autoPHT jaso zuen (gaur egun ez duena indikaziorik), kimioterapia intentsoagoa jaso ahal izateko. Aipatzekoa da, transplante hau egin zen urtean (2012), PHT haploidentikoak haurretan ez zeudela behar bezala garatuta.
- Leuzemia linfoide akutua: paziente guztiek PHT alogenikoa jaso zuten. Kasu honetan, CR2 kasuan tratamendu estandarra da eta ebidentzia klinikoak daude CR3+ eta erremisioan ez dauden kasuetan. CR1 egoeran zeuden pazienteetan egin ziren transplanteei dagokienez, hauek arrisku altuko LLAk ziren edo erremisio osoan berandu sartu ziren, egoera hauetan PHT indikazioa izanik.

- Nerbio sistema zentraletako tumoreak: guztiek jaso zuten autoPHT eta honek ebidentzia klinikoak ditu. Hauetako 4k erregimen bikoitza jaso zuten, ETMR, HGNET, TRT eta MB metastasikoa zutenek, hain zuzen ere.
- Fanconi sindromea: guztiek jaso zuten transplante alogenikoa, gaixotasun honen kasuan indikazio arraroa duena.
- Giltzurruneko tumorea: 2 kasuek autoPHT jaso zuten, Wilms tumorearen berreritzearen kasuan ebidentzia klinikoak dituena (gure kasuan paziente soilik zuen berreritzea, besteak Wilms metastasikoa zuen).
- Neuroblastoma metastasikoa: autoPHT jaso zuten, arrisku altuko NB eta berreritzeen kasuan tratamendu estandarra dena.
- Sindrome mielodisplasikoa: transplante alogenikoa jaso zuten 2 pazienteek. Kasu honetan, arrisku baxukoari dagokionez ebidentzia klinikoak daude eta beste kasuetan tratamendu estandarra da.
- Burkitt linfoma: autoPHT jaso zuen, berreritze primario sentikorren kasuan ebidentzia klinikoak dituena. Gure pazientearen kasuan, erremisio partzialean zegoen (bihotzean tumorazio bat zuen, ezin zena biopsiatu) eta transplantea tratamendua intentsifikatzeko modu bat izan zen.
- Ewing sarkoma: PHT autologoa jaso zuen, tumorea arrisku altukoa edo berreritzea denean tratamendu estandarra dena.
- Immunoeskasi konbinatu larria: PHT alogenikoa jaso zuen, kasu honetan indikazio arraroa duena.
- Linfohistiozitosi hemofagozitiko primarioa: PHT alogenikoa jaso zuen, indikazioa duena gaixotasuna kongenittoa denean edo tratamenduari gaizki erantzuten dionean.

Fanconi sindromea zuten 3 pazienteak izan ziren Madrileko Niño Jesus Ospitalean transplantatutakoak. Hauek, hasiera batean entsegu kliniko batean sartu ziren eta terapia genikoa jaso zuten (honetarako genetikoki modifikatutako materiala autoPHT bitartez jasoz). Gerora, tratamendu honek ez zuenez funtzionatu, PHT alogenikoa egin zitzaien (13)(14).

Kasu gehienak mutilak izan ziren (%63) eta 0-5 urteen artean burutu ziren prozedura gehien, adinaren mediana 5,4 urte izanik. Horrez gain, transplanteen %57 alogenikoak izan ziren eta %43 autologoak. Gainera, transplantatutako pazienteen %28,6 hil egin zen (heriotzetatik %60a mutilak izanik, mutil kasu kopuruaren portzentai berdintsua), heriotza horietatik %50a gaixotasunaren berrerritzearen ondoren izanik eta %30a infekzioek eraginda (Taula 4).

2011-2015. urteen artean Atenasen eginiko kohorte azterketa prospektibo baten (15) eta aurretik aipaturiko Wuerzburgeko azterketaren emaitza antzerakoak lortu ziren, ondoren ikus dezakegun moduan (12)(Taula 4).

Taula 4. Donostia Unibertsitate Ospitalea 2011-2021, Atenaseko "Aghia Sophia" Ospitalea 2011-2015 eta Wuerzburg Unibertsitate Ospitalea 2005-2015.

		Donostia		Atenas		Wuerzburg	
		n	%	n	%	n	%
Guztira		35		165		229	
Sexua	Mutilak	22	63	107	64,8	124	54,1
	Neskak	13	37	58	35,2	105	45,9
PHT mota	Alogenikoa	22	59	139	72,4	126	55
	Autlogoa	17	41	53	27,6	103	45
Adinaren mediana		5,4 (0,75-18)		5,6 (0,1-18,5)		7	
Heriotzak		10	28,6	49	29,7	58	25,32
Heriotza arrazoia	Gaixotasunaren berrerritzea	5	50	28	57,1		
	Infekzioak	3	30	5	10,2		

Orokorrean lorturiko emaitzak oso berdintsuak izan direla ikus daiteke, nahiz eta aldagai batzuetan desberdintasun txiki batzuk egon. Azterketa guztietan, mutilak gehiengoa izan ziren, PHT alogeniko gehiago burutu ziren, adinaren mediana antzekoa izan zen (Wuerzburgekoan zertxobait altuagoa) eta heriotza portzentaia ere parekoa izan zen. Hala eta guztiz ere, infekzioak eragindako heriotzen ehuneko Donostian altuagoa izan zen Atenaseko azterketan baino.

Konplikazioei dagokienez, desberdintasuna ikusi daiteke da PHT motaren arabera (Taula 3):

- IHAG, shock septikoa, infekzio birikoak, infekzio fungikoak eta hipogammaglobulinemia izan zuten guztiek PHT alogenikoa jaso zuten.
- Infekzio bakterianoak izan zituzten pazienteei dagokienez, 11k PHT alogenikoa jaso zuten eta 6k autoPHT.
- Zitopenia iraunkorrek izan zituztenetik 8 pazientek transplante hematopoietikoa alogenikoa jaso zuten eta 4k autologoa.
- Sinusoide buxada sindromea, autoPHT jaso zuten 2 pazientek eta PHT alogenikoa jaso zuen paziente batek eduki zuten.

Donostia Unibertsitate Ospitaleko PHT alogenikoen artean 4 pertsonen (transplante hematopoietikoa alogenikoen %18,18) eta autoPHT artean beste 4 pertsonen (autotransplanteen %28,57) ez zuten konplikazio esanguratsurik izan (Taula 3). Kontuan izan behar da, paziente hauetako batzuk konplikazio arin batzuk izan zituztela.

Hezur-muinaren transplante alogenikoa jaso zutenen artean, 10 hurrek garatu zuten IHAG akutua (PHT alogenikoa jaso zutenen %45) eta 2 hurrek IHAG kronikoa (PHT alogenikoa jaso zutenen %9). Jasotako datuak Wuerzburgen eginiko azterketarekin bat datoz (12) (Taula 5).

Taula 5. Donostia Unibertsitate Ospitaleko eta Wuerzburg Unibertsitate Ospitaleko IHAG.

	Donostia		Wuerzburg	
	IHAG akutua	IHAG kronikoa	IHAG akutua	IHAG kronikoa
Guztira	10 (%45)	2 (%9)	75 (%59,5)	28 (%22,2)
Azalekoa	8 (%80)	0	69 (%92)	23 (%82,1)
Digestiboa	7 (%70)	1 (%50)	15 (%20)	6 (%21,4)
Hepatikoa	3 (%30)	2 (%100)	11 (%14,7)	2 (%7,1)
Besteak	1 (%10)	1 (%50)	1 (%1,3)	3 (%13)

Ikus daiteke bi azterketetan IHAG akutua izan zela ohikoagoa, desberdintasun nahiko handiarekin. Gainera, bi kasuetan azaleko IHAG akutua izan zen ohikoena. Nolanahi ere, gure pazienteen artean IHAG kronikoa oso gutxik pairatu zuten (%9) eta Wuerzburgeko Unibertsitate Ospitalean, ordea, zertxobait ohikoagoa izan zen (%22).

Jarraian, Donostia Unibertsitate Ospitaleko eta Wuerzburgeko azterketako (Taula 6) konplikazio batzuen datu batzuk barnebiltzen dituzten taulak, PHT alogeniko eta autologoaren araberako konplikazioak alderatu ahal izateko (12).

Taula 6. Donostia Unibertsitate Ospitaleko eta Wuerzburg Unibertsitate Ospitaleko PHT motaren arabera konplikazioak.

		Donostia		Wuerzburg	
		PHT alogenikoa	PHT autologoa	PHT alogenikoa	PHT autologoa
Guztira		22	13	126	103
Konplikazioak	Bai	18 (%82)	10 (%71)	112 (%88,9)	58 (%56,3)
	Ez	4 (%18)	4 (%29)	14 (%11,1)	45 (%43,7)
Mentuaren errefusa		2 (%0,09)	0	2 (%1,6)	0
Sepsia / infekzio bakterianoa		11 (%50)	6 (%42)	11 (%8,7)	1 (%1)
Infekzio birikoa		9 (%40)	0	33 (%26,2)	3 (%2,9)
Infekzio fungikoa		2 (%0,09)	0	4 (%3,2)	0

Datuei begiratu, bi azterketen kasuan PHT alogenikoei konplikazio gehiago sortu dituztela ikus daiteke, nahiz eta portzentaia ezberdinak izan.

Bestalde, kontuan izan behar dugu PHT helburu desberdinarekin egin ohi dela gaixotasunaren arabera: leuzemietan sendatzeko intentzioarekin burutu ohi da eta tumore solidoen kasuan, aldiz, gehienetan kimioterapia intentsiboagoa eman ahal izateko, pronostiko okerragoa baitute.

PHT ondoren egon ziren berreritzei dagokienez, 5 pazientek izan zituzten. 13. pazienteak LLaren berreritzea izanik, lehenik PHT singenikoa jaso zuen, emailea anai biki homozigotoa izanik. Nolanahi ere, mentuaren bigarren berreritze bat izan zuen, bigarren PHT bat jasoz (kasu honetan, bikia ez zen beste anai-arreba baten transplante alogenikoa) eta erremisio osoa lortuz. Haatik, PHT ondoren egon ziren gainerako 4 berreritzei dagokienez (Taula 2), laurak hil ziren gaixotasunaren progresioaren ondorioz. Hauetako hiruk autoPHT erregimen bikoitza jaso zuten tumore solidoen ondorioz eta batek PHT alogenikoa, LLaren berreritzearengatik.

Heriotza kausak ezberdinak izan ziren gaixotasunaren arabera:

- Tumore solidoen artean denak gaixotasunaren progresioaren ondorioz hil ziren.
- Leuzemiak zituztenetatik 2 gaixotasunaren progresioarengatik hil ziren, 1 shock septikoaren ondorioz eta beste 1 IHAG digestibo batengatik,.
- Sindrome mielodisplasikoa zuen pazienteak IHAG, arnas distres akutuaren sindromea eta shock septikoaren ondorioz hil zen.
- Fanconi sindromea zuena CMV pneumonia baten ondorioz hil zen. Azken honen kasuan, aipagarria da izan zuen konplikazio bakarra heriotza eragin zion pneumonia izan zela.

Hariari jarraituz, infekzioek eragindako heriotzei dagokienez, infekzio akutuak izan ziren denak.

Hortaz, tumore solidoen kasuan heriotza kausa gaixotasunaren progresioa izan zen, orokorrean hauek pronostiko okerragoa izaten dutelako. Beste kasuetan, PHT alogenikoa jaso zuten kasuetan, heriotza kausa ezberdinak egon ziren, oro har, PHTak eragindako konplikazioak.

Azkenik, Donostiako Unibertsitate Ospitaleak, haur eta nerabeei eginiko PHT prozedura bolumen baxua dela eta, ez ditu CSUREk bete beharreko kriterioak betetzen eta ondorioz, haur txikien PHT alogenikoak beste Ospitale batzuetara bideratu behar izaten dira.

7. ONDORIOAK

- Gure azterketan lortutako datuak bibliografian topatutako beste herrialdeetako datuen antzekoak dira: pazienteen ezaugarriak (adina, indikazio nagusienak,...), erabilitako PHT moten portzentaia, berreritze-tasak eta heriotza-tasa.
- Transplante gehien 0-5 urte bitarteko pazienteetan burutu dira (%54.4) eta adinaren mediana 5,4 urte izan da, bibliografian aurkitutako datuen oso antzekoa dena.
- PHT indikazio nagusia leuzemiak izan dira (%46), NSZ tumoreak jarraituta (%17).
- PHT alogenikoek konplikazio gehiago sortu dituzte (%82) autoPHTak baino (%71).
- Heriotza gehien tumore solidoak (heriotzen %40; guztiak gaixotasunaren berreritze edo progresioagatik) eta leuzemiak (heriotzen %40; 2 gaixotasunaren progresioagatik eta 2 konplikazioengatik) zituztenengan eman dira. Hortaz, PHT jaso zuten tumore solidoen %33,33 eta leuzemien %25 hil egin zen.

Hau guztiarekin esan dezakegu:

- Donostia Unibertsitate Ospitalean haur eta nerabeei eginiko PHT prozedura bolumen baxua dela eta, ez ditu CSUREk bete beharreko kriterioak betetzen eta ondorioz, haur txikien PHT alogenikoak beste Ospitale batzuetara bideratu behar izaten dira.
- Donostia Unibertsitate Ospitaleko funtzionamendua eta Estatuko beste Ospitaleekin duen koordinazioa egokia da.

Nolanahi ere, ume batzuk transplante hematopoietikoen konplikazioen ondorioz hiltzen dira oraindik ere. Heriotza hauek saihestu ahal izateko, konplikazioei eta heriotzei buruzko azterketa gehiago beharko lirateke eta euskarri-tratamenduak egokitu.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. [Updated 2021 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [kotsulta 2021 urriak 24]. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/>
2. Barriga F, Ramírez P, Wietstruck A, Rojas N. Hematopoietic stem cell transplantation: clinical use and perspectives. Biol. Res. [Internet]. 2012 [kotsulta 2021 urriak 24]; 45(3): 307-316. Erabilgarri: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-97602012000300012&lng=en.
3. González Vicent M, Molina Angulo B, López Torija I, Peretó Moll A, Díaz Pérez M.A. Transplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en Pediatría. Pediatr Integral [Internet]. 2021 [kotsulta 2021 urriak 27]; 25(6): 328.e1-328.e6. Erabilgarri: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-09/trasplante-alogenico-de-progenitores-hematopoyeticos-en-pediatria/>
4. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. Curr Oncol. [Internet] 2019 [kotsulta 2021 urriak 24]; 26(3): 187–191. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6588058/>
5. Fundación Josep Carreras [Internet]. Barcelona: Fundación Josep Carreras contra la Leucemia. 2014-2022 [kotsulta 2021 urriak 25]. Que hacemos: Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO). Erabilgarri: <https://www.fcarreras.org/es/redmo>
6. Appelbaum FR. Trasplante de células hematopoyéticas. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. et al. Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e. McGraw Hill; 2018.
7. Joseph H. Antin MD MS. Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Considerations. DynaMed [Internet]. 2018 [kotsulta 2021 urriak 28]. Erabilgarri: <https://www.dynamed.com/procedure/hematopoietic-stem-cell-transplantation-hsct-considerations>

8. Negrin RS. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation . UpToDate [Internet]. 2010 [kotsulta 2021 urriak 28] Erabilgarri: https://www.uptodate.com/contents/preparative-regimens-for-hematopoietic-cell-transplantation?search=preparative-regimens-for-hematopoietic-cell-&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
9. Kanate A. S., Majhail N. S., Savani B. N., Bredeson C., Champlin R. E., Crawford S., et al. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2020; 26(7): 1247–1256. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.03.002>
10. Antin MD MS J. Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Complications [Internet]. DynaMed. 2018 [kotsulta 2021 urriak 28]. Erabilgarri: <https://www.dynamed.com/condition/hematopoietic-stem-cell-transplant-hsct-complications#GUID-47EF41C0-C8BA-4DF8-A6FD-DCA6D555B35A>
11. Ministerio de sanidad [Internet]. Madril: Ministerio de sanidad, Gobierno de España. 2007 [kotsulta 2021 urriak 25]. Criterios, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud, actualizados según los criterios homologados por el Consejo Interterritorial. Erabilgarri: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/Fesp/Fesp31.pdf>
12. Hierlmeier S, Eyrich M, Wolfl M, Schlegel P-G, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A retrospective analysis over 11 years. PLoS ONE [Internet]. 2018; 13(10). Erabilgarri: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0204914>
13. Sevilla J, Navarro S, Rio P, Sánchez-Domínguez R, Zubicaray J, Gálvez E, et al. Improved collection of hematopoietic stem cells and progenitors from Fanconi anemia patients for gene therapy purposes. Mol Ther Methods Clin Dev. 2021; 22: 66–75.

14. Río P, Navarro S, Wang W, Sánchez-Domínguez R, Pujol RM, Segovia JC, et al. Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia. *Nat Med.* 2019; 25(9): 1396-1401.
15. Tsumakas K., Giamaïou K., Goussetis E., Graphakos S., Kossyvakis A., Horefti E., et al. Epidemiology of viral infections among children undergoing hematopoietic stem cell transplant: A prospective single-center study. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society.* 2019; 21(4): e13095. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1111/tid.13095>

9. ERANSKINA



OSI-Donostialdea

El CEI del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha evaluado la solicitud de Nagore García de Andoin Barandiaran, en calidad de Tutora del Trabajo Fin de Grado de Medicina de la alumna Goizeder Etxeberria Larreina, estudiante de 6º de Medicina, en calidad de autora del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2021/2022 y titulado:

“Transplante hematopoiético en la vejez”

Y Resuelve:

Aprobarla, dado el compromiso expresado de que se respetará la “Ley Orgánica 3/2018 de 5 de Diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales” que proporcionará la información de manera anonimizada y garantiza los derechos de privacidad de sus pacientes de acuerdo al marco legal vigente.

Además los datos del estudio serán almacenados electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de Protección de Datos.

Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 19 de Octubre de 2021

Firmado:

Iratxe Urreta Barallobre
Secretaría CEI del AS Gipuzkoa

Este CEI no ha accedido ni ha evaluado el protocolo del estudio. Esta aprobación sólo es válida para el fin que expresa este documento: tutorización que garantiza la protección de datos personales y derechos digitales.