

# Gammapatía monoclonal en una IDSC tratada con un trasplante de medula ósea

T. Español, G. Jacques\*, F. Moraga,  
J. Bertrán\*\*, V. Rona\*\*\* y G. Ercilla\*\*\*\*

\*Inmunología y \*\*Servicio de Lactantes. Clínica Infantil.  
\*\*\*Anatomía Patológica. Residencia Sanitaria Valle Hebrón.  
\*\*\*\*Inmunología. Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.

## Monoclonal gammopathy in a SCID patient treated with bone marrow graft

Monoclonal Ig G<sub>κ</sub> type and eosinophilia following parotitis developed in a severe combined immunodeficiency (SCID) patient, one month after a bone marrow transplant (BMT) from a histocompatible mother. The eosinophilia disappeared in 3 weeks, but severe neutropenia and leucocytotoxic antibodies were detected, without evidence of graft-versus-host disease (GvHD).

Se describe la presencia de una doble banda monoclonal Ig G<sub>κ</sub> y eosinofilia tras una parotiditis en un paciente afecto de una inmunodeficiencia severa combinada (IDSC) al que se le había practicado un trasplante de medula ósea procedente de la madre (HLA compatible y cultivo mixto linfocitario negativo) un mes antes. La eosinofilia desaparece a las 3 semanas, pero se manifiesta una neutropenia progresiva con anticuerpos leucocitotóxicos, sin datos clínicos de rechazo del injerto contra el huésped (GvH).

## INTRODUCCION

El trasplante de medula ósea (TMO) es la terapéutica de elección para los pacientes afectados de una inmunodeficiencia severa combinada (IDSC) si se dispone de un donante histocompatible apropiado<sup>1,2</sup>.

Las complicaciones más frecuentes que se presentan en el curso de la reconstitución inmunológica son el rechazo del injerto contra el huésped (GvH)<sup>3</sup> y/o las infecciones<sup>4</sup>.

Las anomalías inmunológicas observadas en la fase postrasplante en pacientes afectados de leucemias y anemias aplásticas, a los que se trata igualmente con trasplante de medula ósea, son principalmente hipogammaglobulinemia y defectos severos de la respuesta celular<sup>5</sup>, pero en muy pocos casos se han observado gammapatías monoclonales<sup>6,7</sup>, y en dos de ellos fueron consecutivas a infecciones por *Citomegalovirus* y *Candida*, desapareciendo a los pocos meses.

Se describe el caso de un lactante, segundo hijo de padres primos hermanos, diagnosticado de IDSC a los 4 meses de vida y tratado con un TMO procedente de la madre HLA-compatible y cultivo mixto linfocitario negativo. Tras una parotiditis presenta una brusca elevación de la cifra de gammaglobulina, con la presencia de dos bandas monoclonales Ig G<sub>κ</sub> y eosinofilia sin datos clínicos de GvH. La eosinofilia desapareció a las 3 semanas manifestándose

una neutropenia progresiva y anticuerpos leucocitotóxicos.

## HISTORIA CLINICA

Lactante de 4 meses, segundo hijo de padres consanguíneos, hermano varón sano, que presenta episodios repetidos de dificultad respiratoria y fiebre desde los 2 meses de vida, tratado con múltiples antibióticos. A su ingreso se aprecia aspecto séptico con importante afección respiratoria y discreto retraso estaturponderal.

En la radiografía de tórax hay una neumonía bilateral. Hemocultivo, coprocultivo y cultivos de LCR y frotis faríngeo negativos. Urocultivo y contenido gástrico (+) a *Klebsiella* y *Serratia*.

Se demuestra una leucopenia e hipogammaglobulinemia (IgG: 100 mg/dl; IgM: 40 mg/dl; IgA: 20 mg/dl), con ausencia de respuesta a mitógenos (PHA, ConA y PWM), linfocitos T: 3.7 % (test de rosetas espontáneas) y linfocitos B: 52 % (rosetas EAC). Valores de adenosin-deaminasa y purín-nucleótido fosforilasa, normales.

Diagnosticado de una IDSC es tratado con antibióticos, gammaglobulina y aislamiento.

El estudio familiar de los antígenos de histocompatibilidad (tabla I) muestra compatibilidad con la madre para los locus A, B y C. El cultivo mixto linfocitario fue negativo.

Se administraron  $4 \times 10^8$  células nucleadas/kg y dos dosis de metotrexato los días 1 y 3 postrasplante (15 mg/m<sup>2</sup>). A las 3 semanas, el 80 % de los leucocitos eran procedentes del donante (cariotipo en célu-

TABLA I Grupos sanguíneos y antígenos de histocompatibilidad

	ABO	Rh	Locus A	Locus B	Locus C	Locus D
Padre	0	-	A 32, A-	B35 (w6) B-	Cw4	DR2 DR4, MT1,3
Madre	0	-	A 2, A 32	B35 (w6) B14 (w6)	Cw2, Cw4	DR2 DRI, MT1
Paciente	0	-	A 2, A 32	B35 (w6) B14 (w6)	Cw2, Cw4	
Hermano	0	-	A 32, A-	B 35 (w6) B-	Cw4	

las estimuladas con PHA), se había corregido la linfopenia y el número de rosetas espontáneas era de 15%, pero la respuesta a la PHA persistía negativa. Al mes del TMO presenta una parotiditis sin fiebre y eosinofilia importante (25% del total leucocitario) e hipergammaglobulinemia con una IgG de 2.450 mg (fig. 1) y dos bandas monoclonales en la electroforesis (fig. 2). La inmunoelectroforesis muestra que ambas son G<sub>1</sub>k. No se detectan proteínas en la orina. No hay datos clínicos de GvH.

Tratándolo con corticoides, 1-2 mg/kg, y antibióticos remite la eosinofilia, pero aparece una neutropenia progresiva con fiebre y se cultivan *Pseudomonas* en frotis faríngeo y contenido gástrico. La evolución clínica fue fatal detectándose anticuerpos leucocito-tóxicos pocos días antes de fallecer.

**HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS**

**Timo displásico.** Depoblación linfocitaria importante, ausencia de corpúsculos de Hassall y diferenciación corticomedular.

**Ganglio linfático.** Ausencia de centros germinales y delimitación corticoparacortical. Cierta grado de proliferación inmunoblástica y linfoplasmocitaria con abundancia de células plasmáticas. (fig. 3).

**Piel.** Discreta infiltración perivascular por células linfoides en la dermis. Escasos linfocitos en la capa epidérmica; sin evidencia de reacción.

**Bazo.** Escaso tejido linfoides, formado principalmente por células plasmáticas.

**Intestino.** La mucosa muestra algunas agrupaciones de células plasmáticas.

**Glándula salival.** Escasa infiltración por células redondas sin evidencia de inclusiones intracitoplásmicas.

**Pulmón.** Neumonitis intersticial con infiltración linfoplasmocitaria, especialmente alrededor de los bronquiolos. No se encuentran células con inclusiones intracitoplásmicas.

**Medula ósea.** Aplasia medular; sólo algunos focos de células linfoplasmocitarias y eritrofagocitosis.

**DISCUSION**

El mayor problema en el tratamiento de la IDSC con TMO, es la selección del donante, ya que en la

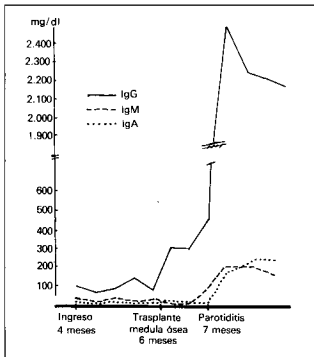


Fig. 1. Evolución de las cifras de las inmunoglobulinas.

mayoría de los casos el número de hermanos es pequeño por la incidencia familiar de este déficit inmunológico. En muy pocos casos se ha conseguido una reconstitución completa<sup>8</sup> utilizando a otros familiares como donantes. El GvH se presenta además en un alto porcentaje de TMO de hermanos compatibles<sup>9</sup> y aun en hermanos gemelos<sup>10</sup> pero en la actualidad esta terapéutica es la única posibilidad de conseguir una respuesta inmunológica normal.

En nuestro caso, por la consanguinidad paterna, disponíamos de un donante, la madre, HLA-compatible, y se consiguió el quimerismo a las 3 semanas del injerto sin datos clínicos de GvH.

La gammapatía monoclonal y eosinofilia puede interpretarse como una respuesta anormal frente a un antígeno vírico en un paciente con linfocitos en sangre periférica, procedentes del donante, pero sin



Fig. 2. Dos bandas monoclonales en la electroforesis del paciente, comparadas con dos electroforesis normales.



Fig. 3. Ganglio linfático. Ausencia de delimitación corticoparacortical con abundancia de células plasmáticas (HE X 320).

capacidad de respuesta inmunológica adecuada. La leucopenia y la eosinofilia podrían también ser manifestaciones de GvH, no obstante la ausencia de manifestaciones clínicas (afección hepática, fiebre, adenopatías, diarrea y exantema) y de datos específicos en el estudio anatomopatológico no apoyan esa teoría.

En la literatura se encuentra en algunos casos de gammapatía monoclonal en la fase de reconstitución inmunológica en pacientes afectos de IDSC<sup>11</sup> y en monos *Rhesus* irradiados y reconstituidos con medula ósea autóloga<sup>12</sup>. Otros autores creen que la infección es el desencadenante de la proliferación monoclonal<sup>7</sup>. La ausencia de anticuerpos antiviricos no excluye el papel de la infección, ya que el paciente no presentaba todavía capacidad para producir una respuesta humoral completa.

Los anticuerpos leucocitotóxicos detectados fueron posiblemente los responsables de la neutropenia y no estaban presentes antes de la parotiditis, por lo que no puede ser excluida la infección vírica como desencadenante de la anomalía inmunológica.

#### Bibliografía

1. Bortin MM, Rimm AA. Severe combined immunodeficiency. Characteristics and bone marrow transplant results. *JAMA* 1977; 238:591-600.
2. Thomas ED. Bone marrow transplantation. En: Burchenal JH, Oettgen HF, ed. *Cancer*. Nueva York, Grune and Stratton, 1980; 625-652.

3. Tutschka PJ, Bortin MM. Graft-versus-host disease. *Transplant Proc* 1981; 13:1.267-1.271.
4. Atkinson K, Storb R, Prentice RL et al. Analysis of late infections in 89 long-term survivors of bone marrow transplantation. *Blood* 1979; 53:720-731.
5. Storb R, Tsoi MS, Witherspoon RP et al. Unique immunologic problems in human bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc* 1981; 13:1.624-1.627.
6. Elfenbein GJ, Anderson PN, Humphrey RL. Immune system reconstitution following allogeneic bone marrow transplantation in man: a multiparameter analysis. *Transplant Proc* 1976; 8:641-646.
7. Feuilhade F, Bierling P, Intrator L et al. Anomalies des immunoglobulins et pics monoclonaux après greffe de moelle allogénique. *Nouv Presse Med* 1980; 9:3.184.
8. Vossen JM, de Koning J, Van Beckum. Successful treatment of an infant with severe combined immunodeficiency by transplant of bone marrow cells from an uncle. *Clin Exp Immunol* 1973; 13:9-13.
9. Clift RA, Hansen JA, Thomas ED. The role of HLA in marrow transplantation. *Transplant Proc* 1981; 13: 234-236.
10. Rapoport J, Mihn M, Reinhertz E, Lopansri S, Parkman R. Acute graft-versus-host disease in recipients of bone-marrow transplants from identical twin donors. *Lancet* 1979; 2:717-720.
11. Radl J, Dooren LJ, Eijvoogel VP, Went JJ, Van Hifmans W. An immunological study during post-transplantation follow-up of a case of severe combined immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 1972; 10:367-374.
12. Van den Berg P, Radl J, Löwenberg B, Swart ACW. Homogenous antibodies in lethally irradiated and autologous bone marrow reconstituted Rhesus Monkeys. *Clin Exp Immunol* 1976; 23:355-359.