

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia

Departament de Medicina



COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Aitana Balaguer Roselló

Dirigida por:

Prof. Miguel A. Sanz Alonso

Dr. Jaime Sanz Caballer

Dr. Luis Bataller Alberola



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Departament de Medicina

MIGUEL A. SANZ ALONSO, Catedrático y Profesor Honorario del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia,

JAIME SANZ CABALLER, Profesor Asociado Médico del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia,

LUIS BATALLER ALBEROLA, Profesor Asociado Médico del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia,

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada: “**Complicaciones Neurológicas en el Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos**”, ha sido realizada bajo nuestra dirección por **Aitana Balaguer Roselló**, Licenciada en Medicina y Cirugía, y reúne a nuestro juicio condiciones suficientes para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de **Doctor**.

Fdo.: Prof. Miguel A. Sanz Alonso

Fdo.: Dr. Jaime Sanz Caballer

Fdo.: Dr. Luis Bataller Alberola

València, 22 de Enero de 2019

AGRAÏMENTS

En primer lloc, als directors d'aquesta tesi doctoral,

Al Prof. Miguel Ángel Sanz, "el jefe". Per l'oportunitat d'aprendre del seu esperit crític i de la seua dedicació. Per donar-me l'empenta necessària per a acabar aquest projecte i no deixar-me procrastinar.

Al Dr. Luis Bataller, per eixe entusiasme contagiós vers la neurologia que ha fet que aquest projecte d'investigació tracte sobre les complicacions neurològiques.

Al Dr. Jaime Sanz, per mi el meu mentor, perquè no tinc paraules per descriure com estic d'agraïda. Per enganxar-me al món de l'hematologia clínica i la investigació, per mostrar-me què és ser un bon metge amb empatia i respecte cap al pacient. Per aguantar les meues intempestives interrupcions de la feina al despatx.

També vull agrair a tots els companys i companyes del Servei d'Hematologia i Hemoteràpia de l'Hospital la Fe, metges, infermeria i resta de personal sanitari, que em van vore arribar als meus inicis de resident i han participat, de moltes formes distintes, en la meua formació, tant en l'àmbit laboral com en el personal. Per fer-me poder dir que vaig contenta a la feina i que forme part d'un gran equip. A tota la gent que admire, a la 7G, al personal de clínica, banc de sang, hemostàsia i laboratori. Al Dr. Guillermo Sanz, per la seua confiança en mi.

A tot el súper grup de residents que ens vam formar junts, pel nostre grup Hu-Ha que és la bomba, i per tots els moments que ens queden per viure.

A tots els pacients, tant els que estan com els que ja no, per deixar-me compartir amb ells les seues alegries i tristeses.

A ma mare, Amparo, pel gran sacrifici que ha sigut portar-nos endavant i ser la dona més valenta que conec. A mon pare, Ernest, per ser el millor exemple que tinc d'esforç i tenacitat. Als dos pel vostre amor. Al meu germà Ernest, per estar sempre al meu costat.

Finalment, a Jaume, l'única persona que, a banda de mi, ha patit amb aquest projecte de tesi. Per tot el teu suport, per totes les vesprades que no hem estat junts i per la teua comprensió infinita. T'estime i eres el millor company que la vida em podria haver regalat.

ÍNDICE GENERAL

AGRAÏMENTS	V
ÍNDICE GENERAL	VII
ÍNDICE DE TABLAS	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	XV
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS AL ALO-TPH	3
1.2. TIPOS DE COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS	5
1.2.1. Neurotoxicidad asociada a fármacos	5
1.2.2. Accidentes cerebrovasculares	10
1.2.3. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)	10
1.2.4. Infecciones del sistema nervioso central.....	12
1.2.5. Encefalopatía.....	17
1.2.6. Crisis epilépticas aisladas.....	18
1.2.7. Mielinólisis central pontina	18
1.2.8. Mielopatía	18
1.2.9. Complicaciones neuromusculares	19
1.2.10. Complicaciones neurológicas asociadas a la EICH	21
1.2.11. Neoplasias que afectan el SNC	22
1.3. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS SEGÚN EL MOMENTO DEL TRASPLANTE.....	24
1.3.1. Periodo precoz.....	25
1.3.2. Periodo intermedio.....	25
1.3.3. Periodo tardío	26
1.4. FACTORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS	26
2. HIPÓTESIS	29
3. OBJETIVOS	33
4. MATERIAL Y MÉTODOS	37
4.1. PACIENTES.....	39
4.2. PROCEDIMIENTOS DEL TPH.....	39
4.2.1. Esquemas de acondicionamiento	39
4.2.2. Manejo de la EICH.....	39

4.2.3. Cuidados de soporte.....	40
4.2.4. Proceso de indicación, selección de modalidad de TPH, fuente de progenitores y tipo de acondicionamiento para cada paciente	43
4.3. DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS	43
4.3.1. Complicaciones del SNC	44
4.3.2. Complicaciones del SNP	45
4.4. OTRAS DEFINICIONES	45
4.4.1. Injerto mieloide	45
4.4.2. Injerto plaquetar	46
4.4.3. Fallo de injerto	46
4.4.4. Enfermedad injerto-contra-huésped aguda y crónica	46
4.4.5. Clasificación del estado de la enfermedad al trasplante.....	47
4.4.6. Recolección, almacenamiento y gestión de los datos	48
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	49
5. RESULTADOS	51
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE GLOBAL	53
5.1.1. Pacientes.....	53
5.1.2. Resultados del trasplante en la serie global.....	56
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS	62
5.2.1. Descripción general	62
5.2.2. Infecciones del SNC	65
5.2.3. Complicaciones neurológicas no infecciosas del SNC	78
5.2.4. Complicaciones neurológicas no infecciosas del SNP	93
5.2.5. SLPT con afectación del SNC.....	103
5.2.6. Otras complicaciones neurológicas.....	108
5.2.7. Factores de riesgo e influencia de las complicaciones neurológicas en la supervivencia global.....	110
5.3. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS SEGÚN PERIODO POST-TRASPLANTE	115
6. DISCUSIÓN	119
7. CONCLUSIONES	129
8. BIBLIOGRAFÍA	133

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Complicaciones neurológicas de los fármacos usados en el alo-TPH.....	6
Tabla 1.2 Agentes causales de las infecciones del SNC en el alo-TPH	12
Tabla 1.3. Tipos de complicaciones neurológicas que afectan el SNP.....	19
Tabla 1.4. Tipo de complicaciones neurológicas según el periodo post alo-TPH.....	24
Tabla 4.1. Profilaxis, monitorización y tratamiento actual de la EICH.....	40
Tabla 4.2. Medidas de profilaxis y monitorización de las infecciones	41
Tabla 4.3. Otras medidas de soporte	42
Tabla 4.4. Tipos de complicaciones neurológicas	43
Tabla 4.5. Estadio clínico de la EICH cutánea	46
Tabla 4.6. Estadio clínico de la EICH intestinal	46
Tabla 4.7. Estadio clínico de la EICH hepática.....	47
Tabla 4.8. Grados de EICH aguda global.....	47
Tabla 4.9. Clasificación de la EICH crónica según criterios clásicos	47
Tabla 4.10. Variables incluidas en los estudios de factores pronósticos	49
Tabla 5.1. Características de los pacientes.....	55
Tabla 5.2. Complicaciones neurológicas según tipo de trasplante	63
Tabla 5.3 Infecciones del SNC según periodo post-trasplante	65
Tabla 5.4 Infecciones del SNC según tipo de TPH	67
Tabla 5.5. Análisis factores riesgo para desarrollo infecciones SNC.....	75
Tabla 5.6. Complicaciones neurológicas no infecciosas según tipo de TPH	79
Tabla 5.7. Distribución de las complicaciones del SNC según periodo post-TPH	79
Tabla 5.8. Clasificación encefalopatías según la causa	87
Tabla 5.10. Análisis factores de riesgo encefalopatía	92
Tabla 5.10. Complicaciones del SNP según periodo post-TPH.....	94
Tabla 5.11. Complicaciones del SNP según tipo de TPH.....	94
Tabla 5.12. Clasificación neuropatías periféricas	97

Tabla 5.13. Clasificación miopatía y alteración unión neuromuscular	99
Tabla 5.14. Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones del SNP	101
Tabla 5.16. Características de los pacientes con SLPT-VEB de SNC.....	104
Tabla 5.17. Análisis factores de riesgo para el desarrollo de SLPT del SNC	107
Tabla 5.18. Análisis factores riesgo para desarrollo complicaciones neurológicas....	111
Tabla 5.19. Mediana de tiempo de aparición complicaciones neurológicas	115
Tabla 5.20. Complicaciones neurológicas según el periodo post-TPH.....	116

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de las enfermedades en los pacientes sometidos a alo-TPH....	53
Figura 2. Distribución según el estadio de la enfermedad al trasplante.....	54
Figura 3. Incidencia acumulada de injerto mieloide.....	56
Figura 4. Incidencia acumulada de injerto plaquetar	57
Figura 5. Incidencia acumulada de EICH agudo grado II-IV.....	57
Figura 6. Incidencia acumulada de EICH agudo grado III-IV.....	58
Figura 7. Incidencia acumulada de EICH crónica global	58
Figura 8. Incidencia acumulada de recaída en la serie global	59
Figura 9. Incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el trasplante.....	60
Figura 10. Causas de muerte sin recaída en la serie global.....	60
Figura 11. Supervivencia libre de enfermedad en la serie global	61
Figura 12. Supervivencia de la serie global.....	62
Figura 13. Incidencia acumulada de complicaciones neurológicas	64
Figura 14. Incidencia acumulada de complicaciones neurológicas según tipo de TPH64	
Figura 15. Incidencia acumulada de infecciones del SNC.....	66
Figura 16. Incidencia acumulada de infecciones del SNC según el tipo de TPH.....	66
Figura 17. Incidencia acumulada de infecciones fúngicas según el tipo de TPH.....	68
Figura 18. RNM cerebral (T2 FLAIR) en paciente con aspergilosis cerebral: se aprecian múltiples lesiones focales córtico-subcorticales en ambos hemisferios cerebrales.....	69
Figura 19. RNM cerebral T1 con gadolinio (A) y T2 (B) en paciente con aspergilosis cerebral y pulmonar. Se observa una lesión necrótico-quística con restos hemosideróticos, captación de contraste en anillo y edema perilesional en hemisferio cerebeloso derecho.	69
Figura 20. Incidencia acumulada de infecciones víricas según el tipo de trasplante ...	70
Figura 21. RNM cerebral (T2 FLAIR) en paciente con afectación límbica debido a encefalitis por VHH-6.....	71

Figura 22. RNM cerebral paciente con encefalitis por VHH-6. Imagen en T2 FLAIR (A) y secuencia de difusión (B). Se aprecia hiperintensidad de la señal en ambos hipocampos.	71
Figura 23. RNM cerebral, T2 FLAIR (A) y secuencia de difusión (B), en paciente con encefalitis por CMV. Se aprecian múltiples focos alteración intensidad de señal en la sustancia blanca de predominio periventricular y temporal medial derecho.	72
Figura 24. RNM cerebral paciente con toxoplasmosis cerebral, T1 con contraste (A) y T2 FLAIR (B). Se observa una lesión talámica derecha con necrosis central, tenue captación de contraste en anillo y edema perilesional.	73
Figura 25. Incidencia acumulada de infecciones del SNC en TSCU versus resto	76
Figura 26. Incidencia acumulada de infecciones del SNC en síndrome linfoproliferativo versus resto de diagnósticos.....	76
Figura 27. Supervivencia global según el desarrollo de infección del SNC	77
Figura 28. Mortalidad relacionada con el trasplante según el desarrollo de infección del SNC.....	78
Figura 29. Incidencia acumulada de complicaciones no infecciosas del SNC	80
Figura 30. Incidencia acumulada de complicaciones no infecciosas del SNC según el tipo de TPH.....	80
Figura 31. Incidencia acumulada de ACV	81
Figura 32. TAC cerebral paciente con hematoma cerebral extenso fronto-temporal izquierdo.....	82
Figura 33. TAC cerebral en paciente con hematoma subdural fronto-parietal izquierdo que produce efecto masa	82
Figura 34. Incidencia acumulada de SLPR	83
Figura 35. RNM cerebral (T2 FLAIR) paciente con SLPR. Se aprecian focos de hiperseñal cortico-subcortical en vertiente posterior de lóbulos temporales y occipitales y hemisferios cerebelosos.....	84
Figura 36. RNM cerebral con imagen T2 FLAIR en paciente con SLPR. Se observa un volumen normal de los hipocampos al diagnóstico (A). Un año después (B) se aprecia atrofia sobretodo de los hipocampos y en menor medida cortical difusa.....	85
Figura 37. Incidencia acumulada de encefalopatía	86

Figura 38. Incidencia acumulada de crisis epilépticas.....	88
Figura 39. Incidencia acumulada de cefalea	89
Figura 40. Incidencia acumulada de mielopatía	90
Figura 41. Incidencia acumulada de complicaciones no infecciosas del SNC según tipo de TPH	91
Figura 42. Incidencia acumulada de encefalopatía según la edad	92
Figura 43. Supervivencia global según el desarrollo de complicaciones del SNC	93
Figura 44. Incidencia acumulada complicaciones neurológicas del SNP	95
Figura 45. Incidencia acumulada de complicaciones del SNP según tipo de TPH	95
Figura 46. Incidencia acumulada de neuropatía.....	96
Figura 47. Incidencia acumulada de miopatía	99
Figura 48. Paciente con miopatía inflamatoria.	100
Figura 49. Supervivencia global según el desarrollo de complicaciones del SNP	102
Figura 50. Incidencia acumulada SLPT con afectación del SNC.....	103
Figura 51. RNM cerebral paciente con SLPT de afectación cerebral múltiple y pulmonar. Se aprecia una lesión talámica de centro necrótico y realce periférico discretamente irregular tras la administración de gadolinio en T1 (A), con edema perilesional en secuencias T2 (B).	105
Figura 52. RNM cerebral (T2 FLAIR) en paciente con SLPT de afectación sistémica y cerebral, mostrando múltiples focos de alteración de señal en córtex, sustancia blanca subcortical y en ganglios basales.....	105
Figura 53. RNM cerebral (T2 FLAIR) en paciente con lesión única cerebral frontotemporal profunda izquierda. Diagnostico por biopsia de SLPT asociado al VEB con afectación única cerebral.	106
Figura 54. Supervivencia global según del desarrollo de SLPT del SNC	108
Figura 55. Incidencia acumulada de complicaciones neurológicas TPH de hermano HLA idéntico versus resto	112
Figura 56. Incidencia acumulada de complicaciones neurológicas según la edad	112
Figura 57. Incidencia acumulada de complicaciones neurológicas según acondicionamiento con o sin fludarabina.	113

Figura 58. Supervivencia global según el desarrollo de complicaciones neurológicas	114
Figura 59. MRT según el desarrollo de complicaciones neurológicas	114
Figura 60. Distribución temporal de las principales complicaciones neurológicas	117
Figura 61. Distribución temporal de las complicaciones del SNC no infecciosas ni neoplásicas.....	117
Figura 62. Distribución de las infecciones del SNC según el periodo post-TPH.....	118

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- AGM** = Antígeno galactomanano
ADN = Ácido desoxirribonucleico
ACV = Accidente cerebrovascular
ACVi = Accidente cerebrovascular isquémico
AIR = Acondicionamiento intensidad reducida
ATG = Globulina antitimocítica
CNT = Células nucleadas totales
CMV = Citomegalovirus
CPK = Creatinfosfoquinasa
CsA = Ciclosporina A
DNE = Donante no emparentado
EICH = Enfermedad injerto-contra-huésped
EMG = Electromiografía
HLA = Human leucocyte antigen
ICN = Inhibidores de la calcineurina
LCR = Líquido cefalorraquídeo
MMF = Micofenolato mofetilo
MRT = Mortalidad relacionada con el trasplante
PCR = Reacción en cadena de la polimerasa
PNP = Polineuropatía
RNM = Resonancia nuclear magnética
SCU = sangre de cordón umbilical
SLPR = Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
SLPT = Síndrome linfoproliferativo post trasplante
SNC = Sistema nervioso central
SNP = Sistema nervioso periférico
TG = Timoglobulina
TAC = Tomografía axial computerizada
TPH = Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TOS = Trasplante de órganos sólidos
TSCU = Trasplante de sangre de cordón umbilical
VHH-6 = Virus del herpes humano 6
VHS = Virus del herpes simple
VVZ = Virus varicela-zóster

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Las complicaciones neurológicas asociadas al alo-TPH

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es un procedimiento terapéutico con una creciente actividad en todo el mundo (Niederwieser *et al*, 2016). Este crecimiento en la actividad trasplantadora se deriva fundamentalmente de la mejora de los resultados, en gran medida atribuible a los progresos en las medidas de soporte, y a la ampliación de la disponibilidad de fuentes de progenitores y de donantes, inicialmente relegada a la médula ósea de un hermano HLA-idéntico, que progresivamente se ha ido expandiendo a la posibilidad de usar progenitores de médula ósea, sangre periférica e incluso sangre de cordón, tanto de donantes familiares como de donantes no emparentados, HLA idénticos y no idénticos. Aunque los progresos en los resultados han sido enormes en todas las modalidades de alo-TPH, el patrón de mortalidad sigue mostrando que la recaída sigue siendo la primera causa de mortalidad después del trasplante en pacientes con enfermedades hematológicas malignas, seguido de la enfermedad injerto-contra-huésped (EICH) y las infecciones. Una miscelánea de otras causas contribuye a la morbilidad y mortalidad asociada a la realización de un alo-TPH, siendo el perfil de estas complicaciones muy diverso y de grado variable en relación con las distintas modalidades de trasplante, tipos de acondicionamiento, profilaxis de la EICH y otros factores. Las complicaciones neurológicas asociadas al alo-TPH constituyen una parte no despreciable de esta variedad de complicaciones que no sólo contribuyen a la mortalidad sino también a una morbilidad importante (Tutschka *et al*, 1987; Siegal *et al*, 2007; Saiz & Graus, 2010; Openshaw, 2009).

Las complicaciones neurológicas asociadas al alo-TPH, además de ser muy diversas, pueden afectar tanto al sistema nervioso central (SNC) como al sistema nervioso periférico (SNP), y aunque suelen ocurrir en el contexto próximo a la realización del trasplante, también pueden aparecer tardíamente meses o años después del procedimiento (Pruitt *et al*, 2012). La heterogeneidad de las complicaciones neurológicas, a su vez, viene también determinada por el propio procedimiento del trasplante, la toxicidad directa de los fármacos empleados en el acondicionamiento, prevención de la EICH y tratamiento de soporte, así como por la enfermedad hematológica de base y las consecuencias de la inmunosupresión, entre otras. En algunos pacientes, incluso, puede manifestarse una enfermedad neurológica preexistente que ha podido pasar clínicamente desapercibida o minusvalorada y que emerge tras el alo-TPH.

El diagnóstico de las complicaciones neurológicas asociadas al alo-TPH a menudo es complejo, ya que distintos trastornos pueden manifestarse clínicamente de la misma forma y con los mismos síntomas. Las complicaciones que afectan al SNC incluyen los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos o hemorrágicos, las infecciones, tanto bacterianas, víricas, fúngicas como parasitarias, las encefalopatías tóxico-metabólicas, el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), las mielopatías y las neoplasias cerebrales, entre otras. Las complicaciones neuromusculares que afectan al SNP incluyen las neuropatías periféricas, las miopatías y los síndromes miasténicos (Pruitt *et al*, 2012; Pustavoitau *et al*, 2011).

En conjunto, la incidencia de complicaciones neurológicas después de un alo-TPH varía ampliamente del 8% al 65% (Antonini *et al*, 1998; de Brabander *et al*, 2000; Kishi *et al*, 2004; Graus *et al*, 1996; Wiznitzer *et al*, 1984; Sostak *et al*, 2003; Barba *et al*, 2009). La amplia variabilidad que se ha reportado tiene que ver con los criterios y definiciones usados en los diferentes estudios, el tipo de complicaciones neurológicas incluidas y el tiempo de seguimiento de los pacientes trasplantados, pero también con la enfermedad de base, el tipo de trasplante y las respectivas estrategias de acondicionamiento, prevención y tratamiento de la EICH. Además, la incidencia real de estas complicaciones neurológicas probablemente esté subestimada, considerando el hecho de que en los estudios de autopsias se encontraron anomalías neuropatológicas en más del 90% de los pacientes que murieron después de un alo-TPH (Bleggi-Torres *et al*, 2000; Mohrmann *et al*, 1990). Así mismo, en la mayoría de estos estudios se ha visto que los pacientes que desarrollan complicaciones neurológicas que afectan el SNC presentan una mayor mortalidad (Uckan *et al*, 2005; Barba *et al*, 2009; Antonini *et al*, 1998). Sin embargo, es necesaria más información en este campo, dado que la mayoría de estos estudios datan de hace más de 10 años y no disponen de un seguimiento a largo plazo.

Otra brecha importante en el conocimiento de las complicaciones neurológicas asociadas al alo-TPH es lo poco que se sabe sobre la relevancia del tipo de TPH y de la fuente de progenitores hematopoyéticos en la incidencia, características y evolución de las complicaciones neurológicas de los pacientes. De hecho, hay un único estudio publicado sobre este tipo de complicaciones en pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical (Narimatsu *et al*, 2009).

En definitiva, las complicaciones neurológicas comprenden un grupo muy heterogéneo de eventos clínicos, en ocasiones de difícil diagnóstico, que confieren frecuentemente un pronóstico desfavorable. Un mayor conocimiento de sus

características, presentación clínica, tiempo de aparición y factores de riesgo podría ayudar en la práctica clínica para su prevención, un reconocimiento precoz y un manejo terapéutico adecuado.

1.2. Tipos de complicaciones neurológicas

1.2.1. Neurotoxicidad asociada a fármacos

Tanto la quimioterapia de acondicionamiento en el alo-TPH, como el tratamiento de soporte y la inmunosupresión utilizada como profilaxis y tratamiento de la EICH son una causa muy común de toxicidad neurológica.

En los esquemas de acondicionamiento hay varios fármacos antineoplásicos que pueden causar complicaciones neurológicas. Entre los más usados, se encuentran la carmustina, la ifosfamida, la fludarabina y el busulfán, que pueden causar complicaciones agudas, como crisis epilépticas y encefalopatías (DeAngelis & Posner, 2009; Openshaw, 2009). Los fármacos inmunosupresores usados para el tratamiento y la profilaxis de la EICH comprenden desde los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A, tacrolimus), los inhibidores de la vía mTOR (sirolimus, everolimus), los corticosteroides y otros fármacos anti-proliferativos como el metotrexato, el micofenolato mofetil y la ciclofosfamida post-TPH, entre otros. De ellos, los inhibidores de la calcineurina y los esteroides tienen conocidos efectos neurológicos adversos (Saiz & Graus, 2010).

En la Tabla 1.1 se muestran los fármacos con potencial toxicidad neurológica más comúnmente empleados en el alo-TPH (Dropcho, 2011; Openshaw, 2009).

Tabla 1.1. Complicaciones neurológicas de los fármacos usados en el alo-TPH

Tipo de toxicidad neurológica	Fármaco
SNC	
Encefalopatía/Crisis epilépticas	Ifosfamida Busulfán Carmustina Citarabina Etopósido Tiotepa Inhibidores de la calcineurina
Síndrome cerebeloso	Citarabina Fludarabina
Mielopatía	Metotrexato intratecal
SNP	
Neuropatía periférica	Cisplatino Vincristina Citarabina
Miopatía	Esteroides

SNC: sistema nervioso central, SNP: sistema nervioso periférico

Agentes quimioterápicos usados en el acondicionamiento pre-trasplante

- Busulfán: es un agente alquilante que puede producir cefalea, encefalopatía, crisis epilépticas y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. El busulfán atraviesa la barrera hemato-encefálica, postulándose que las crisis epilépticas ocurren por efecto neurotóxico directo. De hecho, previo al uso rutinario de profilaxis con fármacos anticonvulsivos, las crisis epilépticas generalizadas ocurrían aproximadamente en un 10% de los de los pacientes que recibían esquemas con busulfán a altas dosis (la Cámara *et al*, 1991; Eberly *et al*, 2008).
- BCNU (Carmustina): es una nitrosourea usada como agente alquilante. Entre las toxicidades que produce puede causar crisis epilépticas o bien disminución de la agudeza visual debido a alteraciones en el nervio óptico.
- Ifosfamida: es un agente alquilante. Entre las toxicidades neurológicas que produce se encuentran las crisis epilépticas y la encefalopatía metabólica con síndrome confusional en hasta un 25% de los pacientes. Hay algún caso descrito de toxicidad extrapiramidal (Anderson & Tandon, 1991).

- Fludarabina: es un nucleótido fluorado análogo de las purinas (de la deoxiadenosina) que funciona como antimetabolito. Puede causar encefalopatía y alteraciones desmielinizantes progresivas que afectan al SNC (Spriano et al, 1994).
- Citarabina (Ara-C): es un agente quimioterápico antimetabolito, análogo de pirimidinas. Se han observado crisis epilépticas y encefalopatías transitorias con altas dosis de citarabina, aunque la toxicidad neurológica más común es el síndrome cerebeloso subagudo, que ocurre en hasta un 10% de los casos, causando una ataxia permanente en aproximadamente un 3% (Baker et al, 1991). Hay casos descritos de neuropatía periférica, incluyendo pacientes con clínica y datos neurofisiológicos indistinguibles de una polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (síndrome de Guillain-Barré) (Openshaw et al, 1996).
- Metotrexato: es un agente quimioterápico antimetabolito, análogo del ácido fólico. Dentro de sus toxicidades, la encefalopatía es frecuente y dependiente de la dosis administrada.
- Tiotepa: es un agente alquilantes que a dosis mieloablativas se asocia con encefalopatía crónica y deterioro cognitivo progresivo. Pueden aparecer crisis epilépticas asociadas.
- Etopósido: es un alcaloide derivado de la podofilotoxina que administrado a altas dosis se relaciona con neuropatía axonal, más frecuentemente sensitiva, aunque también motora. Los síntomas suelen aparecer a los 1-2 meses tras la administración del mismo (Imrie et al, 1994).
- Cisplatino: es un compuesto derivado del platino cuya toxicidad neurológica característica es una polineuropatía de predominio sensitivo con afectación de fibras gruesas, siendo un factor de riesgo para su desarrollo la presencia de una historia de neuropatía previa (tóxica, diabética, otras). Se manifiesta en forma de parestesias y acorchamiento de inicio distal (patrón en guante y calcetín) que van progresando proximalmente. En el examen hay un predominio de afectación de sensibilidad propioceptiva y una disminución de la percepción distal de la sensibilidad vibratoria. Además, los pacientes presentan ataxia sensitiva (Mollman, 1990).

Inhibidores de la calcineurina (ICN)

La neurotoxicidad es común con los inhibidores de calcineurina y ocurre tanto con tacrolimus como con ciclosporina A (CsA) (Freise *et al*, 1991). Las manifestaciones

clínicas, que han sido extensamente descritas sobretodo en el campo del trasplante hepático (Aliaksei Pustavoitau, 2011), varían ampliamente. El efecto secundario más común con los ICN es el temblor distal, que se produce en el 40% de los pacientes (Walker & Brochstein, 1988), seguido de la cefalea y las parestesias aisladas hasta en un 20% y 11%, respectivamente. Estos síntomas generalmente no requieren tratamiento y suelen resolver al retirar el fármaco o disminuir la dosis.

Hasta un 5% de los pacientes tratados con CsA pueden presentar complicaciones más graves, como son las crisis epilépticas aisladas, psicosis, ataxia cerebelosa, debilidad muscular, y grados variables de encefalopatía, incluyendo síntomas psicóticos o alteraciones del estado de conciencia (síndrome confusional, estupor o coma). Una entidad poco común pero característica es la el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR, ver más adelante). Este síndrome se caracteriza por el inicio subagudo de cefalea y alteraciones visuales con una imagen sugestiva por resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral de alteraciones de la sustancia blanca en regiones parietooccipitales que suele resolverse tras la interrupción del fármaco (Hinchey *et al*, 1996). Es importante señalar que el SLPR puede ocurrir incluso en presencia de niveles de CsA en rango terapéutico.

En el trasplante hepático se han descrito los siguientes factores que predisponen a la neurotoxicidad por los ICN: hipocolesterolemia, hipomagnesemia, hipertensión arterial y encefalopatía hepática. En el alo-TPH se conocen poco los factores que se relacionan con neurotoxicidad. En un estudio de 239 pacientes sometidos a alo-TPH que recibieron CsA como profilaxis de la EICH se observó que el tratamiento con corticoides a dosis altas, la irradiación craneal previa y la hipertensión se relacionaban con un mayor riesgo de toxicidad neurológica (Reece *et al*, 1991). Además, parece que el uso de SCU como fuente de progenitores hematopoyéticos podría ser un factor de riesgo, según se vio en un estudio en el que se evaluaron 77 pacientes sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU), de los cuales 10 (13%) desarrollaron eventos neurológicos siendo 6 debidos al uso de ICN. Esta incidencia es mayor a la descrita tras el alo-TPH de médula ósea o de sangre periférica y, aunque se postula que podría ser debida a que los receptores de TSCU desarrollan reacciones precoces de tipo inmune (Narimatsu *et al*, 2009), esto no está del todo claro ya que eventos neurológicos como el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible parece tener una causa no inmunológica.

El mecanismo fisiopatológico exacto de la toxicidad de estos fármacos es desconocido, hay estudios realizados *in vitro* y en ratones que sugieren que el

mecanismo subyacente a la neurotoxicidad podría ser un efecto directo sobre las células endoteliales de los capilares cerebrales o bien sobre los oligodendrocitos que induce a su apoptosis (McDonald *et al*, 1996; Kochi *et al*, 2000).

Corticosteroides

Se asocian a una alta variedad de efectos adversos, incluso a nivel neurológico. Muchos pacientes desarrollan una miopatía inducida que puede aparecer a las 2-3 semanas de iniciar el tratamiento. También pueden causar síntomas psiquiátricos como ansiedad, depresión o cuadros maníacos.

Tratamiento de soporte

- Antimicrobianos: muchos de los antibióticos usados en el trasplante están asociados a toxicidad neurológica. Crisis epilépticas por antibióticos como la piperacilina o el imipenem, pérdida auditiva por los aminoglucósidos y la vancomicina, neuropatía periférica por metronidazol, temblores, agitación e incluso letargia por el uso de aciclovir a altas dosis, son sólo algunos ejemplos.
- Opiáceos: diversos grados de alteración del nivel de conciencia, y síntomas de privación al suspender su uso prolongado.

1.2.2. Accidentes cerebrovasculares

El accidente cerebrovascular isquémico (ACVi) es una complicación neurológica importante en los trasplantes de órganos sólidos (TOS), particularmente tras el trasplante cardíaco y renal, habiéndose reportado incidencias de hasta el 10%. Esta complicación es algo menos frecuente en el trasplante pulmonar e incluso algo menor en el hepático (Pustavoitau *et al*, 2011). En el alo-TPH es realmente una rareza. En muchos de los casos, el ACVi se observa en un contexto de hipertensión, diabetes, arritmias cardíacas, estados de trombofilia, endocarditis y aterosclerosis que puede pre-existir subyacentes o emerger durante el trasplante.

Las hemorragias intracraneales, en cambio, son relativamente más frecuentes en el alo-TPH comparado con los TOS (Pustavoitau *et al*, 2011). Así, el grupo del Fred Hutchinson Cancer Center de Seattle observó una incidencia de ACV del 2,9% (36 de 1245 pacientes sometidos a alo-TPH), siendo mortal en dos tercios de los casos (Coplin *et al*, 2001). En esta serie, la hemorragia intracraneal debida a trombocitopenia emergía como la causa más frecuente de ACV, seguido de infarto o hemorragia secundarios a infección fúngica. Otras series han reportado incidencias variables de hemorragia intracraneal, incluyendo hemorragia intraparenquimatosa, hemorragia subaracnoidea, y hematoma subdural, tales como 2% (Nevo *et al*, 1998), 3,4% (Najima *et al*, 2009) y 5,6% (Pomeranz *et al*, 1994). Sin embargo, nuevamente, estudios prospectivos de autopsias sugieren que la incidencia de hemorragias intracraneales podría ser mayor; en un estudio prospectivo de 180 autopsias realizadas a pacientes que recibieron TPH (177 alogénicos y 3 autólogos) se observó un 32% de casos de hemorragia subaracnoidea y un 28% de hemorragias intraparenquimatosas (Bleggi-Torres *et al*, 2000).

1.2.3. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

El SLPR es un síndrome con unas características clínicas y radiológicas particulares. Su presentación clínica consiste en cefalea, alteraciones visuales, síndrome confusional, crisis epilépticas o incluso coma, junto con un patrón radiológico de edema vasogénico que afecta predominantemente a la sustancia blanca de lóbulos parietales y occipital de forma simétrica y bilateral. Estas alteraciones típicamente se resuelven a las semanas de iniciar tratamiento o tras la corrección del factor precipitante (Hinchev *et al*, 1996). Aunque el patrón de afectación cerebral es parieto-occipital, hay estudios que han demostrado que el SLPR puede presentar una distribución atípica, con extensión al lóbulo frontal, cerebelo y troncoencéfalo, así como ocurrir en la corteza

cerebral o ganglios basales (McKinney *et al*, 2007). Los factores de riesgo más frecuentes, y muchas veces coexistentes, son la insuficiencia renal, la hipertensión arterial, agentes inmunosupresores y quimioterápicos, así como infecciones o ser receptor de un trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órgano sólido. Hasta un 50% de los SLPR se relacionan con los ICN (CsA o tacrolimus), siendo el resto relacionados con HTA o eclampsia.

El mecanismo fisiopatológico que produce el SLPR no está claro. Clásicamente hay dos teorías que explican su desarrollo. Una de ellas postula que su desarrollo es similar al de una encefalopatía hipertensiva, con un fallo en la autorregulación del SNC que conduce a una hiperperfusión, lesión endotelial y edema vasogénico. La otra hipótesis sugiere que el SLPR es consecuencia de una vasoconstricción cerebral con consiguiente hipoperfusión, isquemia cerebral y aparición de edema vasogénico (Bartynski, 2008).

El SLPR es una complicación neurológica relevante en el campo del trasplante, tanto de órgano sólido como de progenitores hematopoyéticos, en particular en aquellos pacientes que reciben tratamiento con ICN (tacrolimus o CsA). La incidencia de SLPR tras el trasplante de órgano sólido es del 0,4%-6%, siendo una complicación tardía tras el trasplante renal, normalmente asociado con la HTA, y más precoz tras el trasplante hepático (Pustavoitau *et al*, 2011). La incidencia tras el alo-TPH, en pacientes que reciben acondicionamiento mieloablativo y profilaxis de la EICH, varía entre el 3%-16% según la intensidad del acondicionamiento y el uso de irradiación corporal total (ICT) (Bartynski *et al*, 2004). En un análisis retrospectivo de 302 pacientes que recibieron un alo-TPH, la incidencia anual de SLPR fue del 7%, ocurriendo un 86% de los mismos en los 100 primeros días tras el procedimiento (Siegal *et al*, 2007).

Aunque en el campo del alo-TPH el SLPR se relaciona sobre todo con el tratamiento con ICN, hay pacientes aislados descritos en el tratamiento con sirolimus o everolimus. En cuanto al manejo, es primordial identificar y tratar el factor precipitante, así como el edema cerebral y las crisis epilépticas. El tratamiento suele requerir la suspensión o reducción de dosis del tratamiento con ICN. Los síntomas y las lesiones cerebrales normalmente resolverán en la mayoría de los casos, aunque pueden aparecer daños irreversibles en algunos pacientes con complicaciones como atrofia de estructuras cerebrales afectas, o infarto o hemorragia cerebral.

1.2.4. Infecciones del sistema nervioso central

La presentación clínica de las infecciones del SNC es muy variable y suele consistir en signos y síntomas de disfunción encefálica difusa (síndrome confusional agudo, estupor o coma), disfunción cerebral focal (signos focales deficitarios o crisis epilépticas), síndrome de hipertensión endocraneal y/o síndrome meníngeo. El estudio microbiológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele ser suficiente para llegar al diagnóstico, aunque en algunos casos puede requerirse una biopsia para obtener una muestra de la lesión cerebral. Es importante tener en cuenta las características del paciente, los factores de riesgo, el tiempo de aparición desde el trasplante y las pruebas de imagen cerebral, ya que, dada la gravedad de las infecciones del SNC, se requiere un tratamiento empírico precoz según la sospecha clínica hasta la llegada de la confirmación microbiológica.

Aunque la información disponible es limitada, la incidencia de infecciones del SNC en pacientes receptores de alo-TPH es del 3%-14% (Schmidt-Hieber *et al*, 2016). Las infecciones del SNC (meningitis, encefalitis, absceso cerebral o lesiones combinadas) comprenden del 4 al 29% de las lesiones del SNC detectadas en los receptores de TOS o de TPH (Singh & Husain, 2000). El periodo postrasplante en el que ocurren las infecciones del SNC se relaciona con diferentes agentes causales. En general, la neutropenia del primer mes tras el alo-TPH favorece la aparición infecciones bacterianas, pero también fúngicas y víricas. Más adelante, hay un aumento progresivo en la incidencia de infecciones virales y por agentes oportunistas que pueden estar relacionadas con infecciones sistémicas.

A continuación, se detallan los agentes más frecuentemente relacionados con infecciones del SNC en el alo-TPH (Tabla 1.2).

Tabla 1.2 Agentes causales de las infecciones del SNC en el alo-TPH

Grupo	Microorganismo
Bacterias	<i>Nocardia spp</i> , <i>L. Monocytogenes</i> , <i>M. Tuberculosis</i> , <i>S pneumoniae</i>
Virus	CMV, VHS tipo 1-2, Herpesvirus 6, Virus varicela-zóster, Adenovirus, Virus JC
Hongos	<i>A. fumigatus</i> , <i>C. Neoformans</i> , <i>Candida spp</i>
Parásitos	<i>Toxoplasma gondii</i>

CMV: citomegalovirus; VHS: virus herpes simplex

1.2.4.1 Infecciones bacterianas

La profilaxis antibiótica utilizada el primer mes del alo-TPH es particularmente efectiva para evitar infecciones por organismos gram-negativos, por lo que las meningitis bacterianas son muy raras este periodo (Openshaw, 2009). Sin embargo, pueden observarse infecciones bacterianas tanto en los primeros meses tras el alo-TPH como más adelante, sobretodo en pacientes con EICH crónica de larga evolución.

Las nocardiosis (con mayor frecuencia, *Nocardia Asteroides*) ocurren en hasta el 6% de los pacientes receptores de TOS o TPH (Aliaksei Pustavoitau, 2011). La infección generalmente comienza en los pulmones y puede diseminarse por vía hematógena a otros órganos, principalmente SNC y piel. En los casos con infección en SNC, ésta suele presentarse como abscesos cerebrales (únicos o múltiples). El tratamiento con cotrimoxazol debe prolongarse durante un largo periodo de tiempo.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* está descrita en el 0,3%-3% de los receptores de TOS, siendo más frecuentes en el trasplante renal. La afectación del SNC se observa en menos de la mitad de estos casos y generalmente se relaciona con casos de enfermedad diseminada. La presentación más característica es la meningitis tuberculosa, siendo más raros los abscesos cerebrales. El diagnóstico requiere la demostración de la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en el análisis del LCR o en la muestra de biopsia cerebral.

En los primeros meses tras el alo-TPH pueden aparecer meningitis bacterianas causadas por *Listeria monocytogenes*. Más tardíamente, especialmente en pacientes con EICH crónica de larga evolución, existen casos publicados de meningitis por *Streptococcus pneumoniae* penicilina resistentes (D'Antonio *et al*, 1992).

1.2.4.2 Infecciones víricas

Tanto los receptores de TOS como de TPH constituyen una población en riesgo de encefalitis virales. El virus puede ser adquirido por una primoinfección, reactivación o, más raramente, transmisión de un donante infectado. Normalmente el diagnóstico se realizará mediante la detección del ácido desoxirribonucleico (ADN) viral en el LCR mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El principal causante de meningoencefalitis víricas en los pacientes trasplantados es el virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6), con una incidencia en torno al 1,5%, que varía

según la fuente de progenitores hematopoyéticos, siendo del 0%-11,6% tras el trasplante de médula ósea y sangre periférica y del 4,9%-21,4% tras el trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) (Ogata *et al*, 2015; Mori *et al*, 2010). La mayoría de las infecciones por VHH-6 en el alo-TPH son debidas a reactivaciones virales, ya que más del 90% de los adultos son seropositivos para este virus. Estas reactivaciones virales ocurren en el 38%-60% de los pacientes receptores de alo-TPH, entre las semanas 2 y 8 desde el trasplante y, aunque la reactivación de VHH-6 suele ser asintomática, sí que parece estar relacionada con el desarrollo de encefalitis por VHH-6 (Zerr *et al*, 2001).

La encefalitis por VHH-6 suele aparecer precozmente tras el alo-TPH y sus manifestaciones clínicas consisten en fiebre, cefalea, síntomas psiquiátricos, confusión y crisis epilépticas, siendo más raros los síntomas y signos deficitarios por afectación cerebral focal. El uso de SCU como fuente de progenitores hematopoyéticos y de alemtuzumab en el acondicionamientos se ha relacionado con un aumento del riesgo de encefalitis por VHH-6, incluso en pacientes que reciben profilaxis antivírica (Avivi *et al*, 2004). El estudio del LCR puede mostrar pleocitosis con aumento de proteínas. Aunque los hallazgos de neuroimagen no suelen ser reveladores, se han descrito casos con imágenes sugestivas de encefalitis límbica (Wainwright *et al*, 2001). El diagnóstico se realiza mediante la detección del DNA viral en LCR a través de PCR y el tratamiento de elección incluye ganciclovir o foscarnet.

Las infecciones del SNC por CMV pueden presentarse como encefalitis, radiculoneuropatía o retinitis, aunque son poco frecuentes en los receptores de alo-TPH, posiblemente debido al uso habitual de profilaxis o tratamiento anticipado con ganciclovir y valaciclovir. Cuando aparecen, presentan una gran mortalidad (mayor del 90%) y suelen ir asociadas a una infección sistémica por CMV en pacientes que han presentado múltiples episodios de replicación del virus. El diagnóstico se realiza mediante la detección del DNA del CMV en LCR a través de PCR.

La profilaxis con aciclovir ha disminuido la incidencia precoz de encefalitis por virus del herpes simple 1 y 2 (VHS) y virus varicela-zóster (VVZ), siendo más incierta su incidencia en las fases más tardías del alo-TPH, tras la suspensión del aciclovir. La encefalitis por VHS suele afectar típicamente los lóbulos cerebrales temporales y clínicamente se presenta con cambios de la personalidad, síndrome amnésico y crisis epilépticas. La encefalitis por VVZ es menos frecuente que por VHS y ocurre generalmente en el quinto mes desde el alo-TPH, siendo rara la afectación del SNC como encefalitis. En ambos casos, el estudio del LCR permite la detección por PCR del

DNA viral. No obstante, el tratamiento con aciclovir debe iniciarse ante la mínima sospecha y continuarse igualmente, independientemente del resultado de la PCR, en aquellos casos en los que la sospecha clínica sea muy alta.

Finalmente, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) por virus JC es una entidad muy rara, con algún caso descrito entre receptores de alo-TPH. Su pronóstico es ominoso, con una mortalidad cercana al 90%. El diagnóstico se basa en los estudios de imagen (RNM cerebral) y la detección del ADN viral, aunque también puede precisar una biopsia cerebral.

1.2.4.3 Infecciones fúngicas

Las infecciones fúngicas son un problema importante en el TPH, siendo su modo de afectación al SNC variable: los hongos filamentosos habitualmente provocan lesiones focales tipo absceso con centro necrótico, mientras que los hongos levaduriformes en general causan meningitis fúngicas. Las infecciones por *Aspergillus* spp son las predominantes y constituyen el 30%-50% de las infecciones del SNC detectadas en series de autopsias (Schmidt-Hieber *et al*, 2016). Las infecciones por *Candida Albicans* (en el 3% de los pacientes con candidiasis sistémica) o por *Cryptococcus neoformans* son menos frecuentes. Mientras que la incidencia de infecciones fúngicas que afectan el SNC es del 0,3%-1% en los receptores de TOS, aumenta al 1%-5% en los pacientes receptores de alo-TPH (Baddley *et al*, 2002). El estudio de imagen, con un contexto clínico adecuado, puede ser orientativo de el tipo de agente causante.

Los abscesos cerebrales por *Aspergillus* se relacionan con la aspergilosis pulmonar y ocurren típicamente en el periodo post-trasplante precoz (mediana aparición 1-3 meses). La presentación clínica puede ser muy variada: síndrome confusional, crisis epilépticas y, menos frecuentemente, déficits neurológicos focales, normalmente sin signos meníngeos. Típicamente, la RNM cerebral muestra una o múltiples lesiones en la sustancia gris con captación de contraste en anillo, más frecuentemente en los lóbulos frontal y parietales, que pueden estar asociadas a infartos focales o lesiones hemorrágicas secundarios a émbolos fúngicos (Aliaksei Pustavoitau, 2011). El diagnóstico requiere la biopsia de las lesiones sospechosas, aunque la detección del antígeno galactomanano (AGM) en LCR puede ser útil, siendo más sensible que el cultivo de hongos del LCR (Viscoli *et al*, 2002). Estas infecciones se tratan con voriconazol, que muestra una buena penetrancia en SNC; otros antifúngicos que han mostrado eficacia son la anfotericina B liposomal, la caspofungina y el itraconazol.

Las infecciones por *Candida* spp son menos frecuentes y, aunque se desconoce la incidencia real desde la introducción de la profilaxis con fluconazol, parece evidente que ha disminuido notablemente. En estudios neuropatológicos en receptores de TPH se han documentado infección por *Candida* spp en lesiones del SNC en un 4%-5% de los pacientes (Maschke *et al*, 1999), en su mayoría con una candidemia concomitante. La presentación clínica más frecuente es como una meningoencefalitis y, más raramente, como abscesos cerebrales (Sánchez-Portocarrero *et al*, 2000). Las pruebas de imagen pueden ser normales o bien presentar un realce meníngeo o pequeñas lesiones parenquimatosas cantantes de contraste (microabscesos). Los cultivos de hongos en LCR tienen una sensibilidad alta (80%) para su detección. El tratamiento clásicamente recomendado es anfotericina B asociado a flucitosina.

Se dispone de poca información sobre meningitis criptocócicas en pacientes receptores de TPH. Clínicamente se presenta como un síndrome confusional asociado a fiebre, cefalea, náuseas y vómitos, aunque los signos meníngeos están presentes solo en el 14% de los pacientes. El análisis del LCR puede mostrar pleocitosis o hipogluorraquia. La detección del antígeno criptococo en LCR tiene una sensibilidad cercana al 100%. El tratamiento con anfotericina B y flucitosina debe ser prolongado y, en casos de hidrocefalia, puede ser necesaria una derivación quirúrgica del LCR.

Las infecciones por *Mucor* spp y *Rhizopus* spp son muy raras y de progresión rápida o fulminante. La afectación cerebral puede ser debida a una infección diseminada o por invasión de regiones adyacentes (orbital o senos) a través de estructuras vasculares. En el diagnóstico de las mucormicosis rinocerebrales, la tomografía axial computarizada (TAC) suele mostrar destrucción ósea, aunque se requiere confirmación con un estudio histopatológico y microbiológico.

1.2.4.4 Infecciones por parásitos

Después de *Aspergillus* spp, el protozoo *Toxoplasma gondii* es uno de los agentes causales más frecuentes de infecciones del SNC, aunque su incidencia en el alo-TPH es muy variable, entre el 0,3% y el 13%, según la región. Las toxoplasmosis cerebrales ocurren en las fases más precoces del alo-TPH (hasta el día 100), en particular en aquellos pacientes que no recibieron profilaxis con cotrimoxazol (Maschke *et al*, 1999). Clínicamente los pacientes presentan una alteración del nivel de conciencia asociada a fiebre, crisis epilépticas o déficits neurológicos focales. El estudio por RNM cerebral muestra sólo en un 60% de los pacientes sometidos a alo-TPH la típica imagen de

múltiples lesiones de distribución periventricular y con captación de contraste en anillo (Mueller-Mang *et al*, 2006). La demostración del parásito en sangre, fluidos o tejidos es diagnóstica de toxoplasmosis, siendo de ayuda la detección del DNA de toxoplasma en LCR mediante PCR. El tratamiento consiste en la combinación de pirimetamina-sulfadiazina, aunque la combinación trimetoprima-sulfametoxazol es también útil.

1.2.5. Encefalopatía

La encefalopatía difusa por factores ajenos al SNC (por ejemplo alteraciones del medio interno o tóxicas) es una de las complicaciones neurológicas más importantes en los pacientes receptores de alo-TPH, sobretodo en los primeros tres meses (Dowling *et al*, 2017; Graus *et al*, 1996). Clínicamente, los pacientes suelen presentar un síndrome confusional o *delirium*, pudiendo estar asociado a crisis epilépticas. Para su diagnóstico, deben descartarse otras causas (infección, ACV, neoplasia secundaria) mediante estudios de imagen cerebral y del LCR. Si estos estudios son normales y no hay signos de déficit focal en la exploración neurológica, la causa más probable será una encefalopatía metabólica, tóxica o ambas. Sin embargo, hay muchos otros factores que pueden producir un cuadro de encefalopatía, tales como una situación de hipoxia, fracaso orgánico, alteraciones electrolíticas, toxicidad farmacológica y situaciones de estrés como una sepsis. En alguna ocasiones, las encefalopatías tienen un origen multifactorial y en otras no es posible llegar a establecer el desencadenante concreto (Saiz & Graus, 2010).

La encefalopatía cobra especial importancia en las fases más precoces del trasplante, siendo la encefalopatía metabólica la causa más frecuente de complicaciones neurológicas. Esto se debe a la neurotoxicidad de los fármacos utilizados para el acondicionamiento (busulfán, fludarabina, tiotepa), los antimicrobianos y para la profilaxis de la EICH (principalmente los ICN), así como a los trastornos hidroelectrolíticos y a los fracasos orgánicos que sucedan en el curso del alo-TPH. En un estudio realizado en una serie de pacientes que recibieron TSCU, se observaron eventos neurológicos en 18 de 232 pacientes (7,8%) en los 100 primeros días, de los cuales 15 eran debidos a encefalopatías metabólicas con presencia concomitante de hipertensión arterial, hiponatremia o hipomagnesemia (Kishi *et al*, 2004). Esto también se ha visto en el alo-TPH con regímenes de intensidad reducida (RIC), donde la encefalopatía también es la complicación neurológica más frecuente, seguida de las infecciones y los ACV (Barba *et al*, 2009).

1.2.6. Crisis epilépticas aisladas

Las crisis epilépticas en individuos sometidos a TOS o TPH, suelen ser reflejo de una alteración subyacente, bien sea estructural, como un ACV, lesiones neoplásicas o alteraciones metabólicas de origen medicamentoso, cambios en electrolitos, osmolares o infecciones. En los pacientes que presentan convulsiones se deben de revisar los niveles de los electrolitos y de los fármacos inmunosupresores en sangre, realizar un electroencefalograma, pruebas de imagen, como TAC o RNM cerebral, y valorar estudio del LCR si se sospecha una etiología infecciosa. En algunos casos no es posible establecer la causa concreta de las crisis epilépticas.

Debe iniciarse tratamiento antiepiléptico, idealmente con fármacos con un bajo potencial de interacciones farmacológicas (levetiracetam, lacosamida). El tratamiento con antiepilépticos clásicos como el ácido valproico debe realizarse con una monitorización estrecha de los niveles plasmáticos del fármaco.

1.2.7. Mielinolisis central pontina

Es un síndrome descrito principalmente en pacientes con cirrosis hepática, que consiste en una desmielinización no inflamatoria de la sustancia blanca de la protuberancia del tronco del encéfalo. Su mecanismo fisiopatológico se basa en cambios osmóticos producidos al corregirse de forma brusca una hiponatremia preexistente. Aunque esta complicación puede verse en el trasplante hepático, con una incidencia entre el 0,5%-3,5%, prácticamente no hay información de su aparición en el TPH y se postula que los ICN pueden tener un papel en su desarrollo (Aliaksei Pustavoitau, 2011; Fryer *et al*, 1996).

1.2.8. Mielopatía

Los pacientes con mielopatía presentan grados variables de paraparesia, alteraciones sensitivas y/o de control de esfínteres, según el nivel de la lesión medular. La mielopatía es una complicación muy rara. Cuando aparece puede ser secundaria a tratamientos administrados previamente, bien sea quimioterapia intratecal o radioterapia. Hay descritos casos de pacientes con mielopatía secundaria a toxicidad previa que tienen un empeoramiento clínico tras el alo-TPH. Es necesario considerar también las mielitis infecciosas, sobre todo virales, o por mecanismos inmunológicos post-infecciosos.

1.2.9. Complicaciones neuromusculares

Las complicaciones que afectan al sistema nervioso periférico (SNP) incluyen las neuropatías y las miopatías. Aunque son frecuentes, han sido menos estudiadas en el campo del trasplante, probablemente debido a que son alteraciones que aparecen de forma más tardía en la evolución post-TPH. Para el estudio del SNP, se requiere una exploración neurológica que evalúe la fuerza, el tono y los reflejos, la sensibilidad y las funciones vegetativas. Las pruebas complementarias más importantes son el estudio electrofisiológico de conducciones nerviosas, la electromiografía (EMG) y la biopsia del nervio/músculo afecto, aunque las técnicas de imagen (TAC o RNM) también pueden ayudar (DeAngelis & Posner, 2008) (Tabla 1.3).

Tabla 1.3. Tipos de complicaciones neurológicas que afectan el SNP

Lugar SNP	Tipo
Nervio periférico o pares craneales	PNP sensitiva PNP desmielinizante crónica inflamatoria PNP desmielinizante aguda inflamatoria (<i>Guillain-Barré</i>) Mononeuropatía Multineuropatía Síndrome de fasciculaciones/calambres
Unión neuromuscular	Miastenia gravis
Músculo	Miopatía esteroidea Miopatía caquética Miopatía inflamatoria asociada a EICH

PNP: polineuropatía; EICH: enfermedad de injerto contra huésped.

1.2.9.1 Neuropatía

La forma más frecuente de polineuropatía (PNP) en el paciente sometido a alo-TPH es la neuropatía sensitiva y motora asociada a situaciones de gravedad clínica (PNP del paciente crítico) y las formas de PNP tóxica (por ejemplo, por quimioterapia de acondicionamiento). Es necesario tener en cuenta que en este contexto, las PNP frecuentemente se manifiestan clínicamente como consecuencia del agravamiento tras el alo-TPH de una afectación subclínica previa, como por ejemplo pacientes con amiloidosis sistémica de cadenas ligeras, diabéticos o aquellos con neurotoxicidad por agentes quimioterápicos utilizados previamente. También puede haber

mononeuropatías o plexopatías en situaciones en las que el paciente requiera inmovilización o ventilación mecánica prolongada. Debido a la afectación de los pares craneales o de los nervios periféricos, el paciente presentará dolor focal, parestesias, pérdida sensitiva, debilidad muscular y/o disminución de los reflejos en la distribución correspondiente al tronco nervioso o raíz afecta.

En pacientes con EICH crónica, se han descrito casos ocasionales (< 1%) de PNP desmielinizante inflamatoria de curso crónico, así como PNP agudas de instauración rápida (Síndrome Guillain-Barré) (Saiz & Graus, 2010). El síndrome de Guillain-Barré consiste en una polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda ascendente que puede evolucionar de un modo grave condicionando parálisis e insuficiencia respiratoria (Rodríguez *et al*, 2002). Este síndrome está descrito en el 1% de los pacientes que reciben alo-TPH (Openshaw *et al*, 1991) y su mecanismo patogénico es incierto, aunque se relaciona con un mecanismo inmune. En hasta el 41% de los casos se puede identificar un desencadenante del cuadro, como una infección por CMV u otros patógenos como *Campylobacter jejuni*, mientras que en el resto se asocia a la EICH o a toxicidad por citarabina (Rodríguez *et al*, 2002). El diagnóstico requiere el estudio del LCR y una EMG. El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis suele ofrecer buenos resultados (El-Sabrou *et al*, 2001; Zhang *et al*, 2008).

1.2.9.2 Miopatía

La incidencia de miopatía después del trasplante hepático es del 1% - 6%, estando algo aumentada tras el trasplante cardíaco. Sin embargo, aunque probablemente mayor, se desconoce la incidencia en los receptores de alo-TPH, dado el uso más frecuente de esteroides en estos pacientes. Las miopatías, a diferencia de las neuropatías, se caracterizan por debilidad de los músculos proximales de las cinturas escapular y, sobre todo, pélvica. Las causas más frecuentes de miopatía son los corticosteroides, la caquexia, el encamamiento prolongado y, más raramente, las miopatías inflamatorias.

La miopatía esteroidea se caracteriza por debilidad muscular proximal, más notable en musculatura pélvico-femoral, en pacientes que reciban al menos el equivalente de 40 mg de prednisona al día durante más de 3 semanas (Openshaw, 2009). Los niveles de creatinfosfoquinasa sérica (CPK) son normales o sólo ligeramente elevados. Por lo general el cese de los corticosteroides se asocia a una mejoría progresiva de los síntomas.

La miopatía inflamatoria se presenta como debilidad proximal asociada a mialgias y, a diferencia de la miopatía esteroidea, los niveles séricos de CPK suelen estar elevados. Se interpreta como una manifestación inmune en el contexto de la EICH, que ocurre hasta en un 3% de los pacientes con EICH crónica, habiendo casos descritos en los que es la única manifestación de EICH (Parker *et al*, 1996; Michelis *et al*, 2015). Su mediana de aparición es 7-55 meses desde el alo-TPH (Stevens *et al*, 2003). El diagnóstico requiere de estudio con EMG y biopsia muscular, que deberá mostrar un infiltrado intersticial mononuclear y, en casos más avanzados, necrosis muscular. El tratamiento consiste en corticoides o aumento de la inmunosupresión.

La miastenia *gravis* es una complicación rara que ocurre en <0,5% de los pacientes sometidos a alo-TPH y de forma tardía, de 2 a 5 años tras el trasplante (Tse *et al*, 1999). Todos los casos descritos han sido en pacientes con EICH crónica, generalmente al reducir el tratamiento inmunosupresor. Más de la mitad de casos descritos ocurren en pacientes trasplantados por anemia aplásica, siendo frecuente la presencia de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (40%) (Zaja *et al*, 1997; Mackey *et al*, 1997). Clínicamente, los pacientes suelen presentar fatigabilidad, debilidad que aumenta con la actividad continuada, de predominio en musculatura proximal, extraocular, facial y bulbar. El diagnóstico se realiza mediante EMG y detección de anticuerpos específicos. El tratamiento requiere el aumento de la inmunosupresión, fármacos anticolinesterásicos y, eventualmente, plasmaféresis y/o inmunoglobulinas endovenosas.

1.2.10. Complicaciones neurológicas asociadas a la EICH

La EICH es un trastorno inmunológico y el problema más importante del alo-TPH. La patogenia de la EICH es una cascada compleja en la que antígenos de tejidos del receptor que se dañaron durante el acondicionamiento son asimilados por las células presentadoras de antígeno del huésped que conducen a la activación de los linfocitos T del donante, amplificando una respuesta inflamatoria que conduce al reconocimiento como extraños de antígenos del receptor y a una mayor lesión tisular (Appelbaum *et al*, 2011). Según el momento de presentación, se identifican dos formas distintas, la EICH aguda, que aparece dentro de los 100 primeros días desde el trasplante, y la EICH crónica, que aparece posteriormente. Aunque la EICH aguda se caracteriza por la afectación exclusivamente cutánea, intestinal y hepática, la EICH crónica puede afectar multitud de órganos, incluidos el SNC y SNP.

Hoy en día, parece claro que en los pacientes con EICH crónica puede haber alteraciones de origen inmunológico que afecten al sistema neuromuscular, causando miopatías inflamatorias, miastenia *gravis* o polineuropatías (ya descritas anteriormente). Sin embargo, la afectación del SNC por EICH es más controvertida, ya que, aunque hay descritos infiltrados linfocitarios en cerebro en autopsias de pacientes con EICH crónica, la relación es dudosa por la coexistencia de otras patologías, infecciosas o linfoproliferativas. En la literatura hay menos de 15 casos reportados de pacientes con EICH del SNC o angeítis del SNC. Todos ellos con clínica neurológica muy variada, como síndrome confusional, alteraciones cognitivas, crisis epilépticas o déficits motores focales (Padovan *et al*, 1999). La presencia de infiltrados linfocitarios de células T y la respuesta al tratamiento inmunosupresor son las principales características, ya que no siempre hay una afectación sistémica concomitante de la EICH. La RNM cerebral suele mostrar lesiones de la sustancia blanca y atrofia cerebral, disponiéndose de autopsia cerebral en menos de la mitad de estos casos, siendo compatibles con vasculitis o infiltrados linfocitarios perivasculares, lo que hace esta entidad difícil de demostrar (Kamble *et al*, 2007). A pesar de la complejidad de su diagnóstico por sus características histopatológicas inespecíficas y de que requiere de la exclusión de otras causas subyacentes, es una entidad que está tomando interés en la comunidad científica, dado el aumento de casos reportados este año (Gauthier *et al*, 2018; Polchlopek Blasiak *et al*, 2018).

1.2.11. Neoplasias que afectan el SNC

Los receptores de un alo-TPH pueden presentar clínica neurológica de origen neoplásico, bien sea por recaída de su enfermedad de base o por aparición de una neoplasia secundaria.

Los síndromes linfoproliferativos post-TPH (SLPT) inducidos por el VEB cobran especial importancia principalmente durante el primer año post alo-TPH, con un pico de aparición en los 2-3 primeros meses. A diferencia de los TOS, donde la proliferación B procede del receptor, en el alo-TPH la proliferación suele originarse en los linfocitos B del donante, antes de la reconstitución de los linfocitos T citotóxicos frente al VEB (Heslop, 2009). Los principales factores de riesgo para su desarrollo son la disparidad HLA entre donante y receptor, la depleción de células T, tanto *in vivo* como *ex vivo*, y la inmunosupresión medicamentosa para prevenir la EICH. Esto hace que la incidencia varíe según el tipo de alo-TPH; siendo alrededor del 0,5% en los alo-TPH de hermano HLA idéntico, 4% en los idénticos de donante no emparentado, 4,5% en los TSCU (Sanz

et al, 2013a) y hasta el 20% en los haploidénticos con depleción T selectiva (siendo mucho en los haploidénticos con ciclofosfamida post como estrategia de profilaxis de la EICH) (Dierickx & Habermann, 2018; Styczynski *et al*, 2009). La afectación extraganglionar en los SLPT es frecuente, incluyendo el SNC en hasta un 10% de los casos. Se caracterizan por un curso agresivo, por lo que requieren tratamiento anticipado con anticuerpo anti-CD20 (Rituximab) en monoterapia ante la detección de carga viral de VEB en plasma mediante PCR. En los casos con SLPT establecido el tratamiento consistirá en la reducción o suspensión del tratamiento inmunosupresor (aunque responden peor que los TOS), Rituximab y valorar quimioterapia o infusión de linfocitos del donante o linfocitos T específicos frente al VEB. En general el pronóstico es malo, siendo la afectación del SNC un factor de mal pronóstico (Dierickx *et al*, 2015).

Los SLPT de afectación única del SNC, sin adenopatías a otros niveles ni detección de cargas virales de VEB en plasma, son una entidad muy rara, ya que la afectación del SNC se produce normalmente en contexto de una enfermedad diseminada. Los SLPT primarios del SNC han sido más estudiados tras el TOS que en el TPH. De hecho, en una revisión reciente de 84 casos de SLPT primario del SNC tras TOS se observó que en su mayoría (79%) se desarrollaban en pacientes sometidos a trasplante renal, con positividad para el VEB y con un pronóstico desfavorable en la mayoría de casos (supervivencia global a tres años del 40%) (Evens *et al*, 2013). En cuanto al SLPT primario del SNC tras el alo-TPH, hay escasos casos aislados publicados en la literatura (Hamadani *et al*, 2007), en su mayoría con un pronóstico infausto.

Existen otras neoplasias secundarias que pueden afectar el SNC, de hecho, los supervivientes a largo plazo de un alo-TPH presentan un riesgo aumentado de neoplasias por tumores sólidos, incluyendo gliomas y tumores neuroectodérmicos primitivos (Bhatia *et al*, 2001; Lai *et al*, 1997). El riesgo parece hasta cuatro veces mayor en aquellos pacientes que han recibido irradiación corporal total en el acondicionamiento.

1.3. Complicaciones neurológicas según el momento del trasplante

Ante un paciente trasplantado que presenta manifestaciones clínicas neurológicas, es importante saber discernir entre las complicaciones más frecuentes según determinadas circunstancias que concurren en cada paciente. En este sentido, cobra importancia conocer las características del paciente, de su enfermedad y del procedimiento del alo-TPH (tipo de donante, acondicionamiento, profilaxis de la EICH), así como conocer qué tipo de complicaciones neurológicas son más frecuentes según el tiempo transcurrido desde el trasplante, ya que varían según el período post-trasplante.

El procedimiento del alo-TPH se podría dividir en tres periodos según el tiempo transcurrido desde la infusión de los progenitores hematopoyéticos: 1) Periodo precoz, los primeros dos meses, que incluye el acondicionamiento y la posterior recuperación hemoperiférica; 2) Periodo intermedio, 2 - 6 meses post-TPH; y 3) Periodo tardío, a partir del sexto mes post-trasplante (Saiz & Graus, 2010; Pruitt *et al*, 2012). Conocer las complicaciones neurológicas más probables en cada periodo ofrece una ayuda en la práctica clínica para el diagnóstico y manejo de estos pacientes (Tabla 1.4).

Tabla 1.4. Tipo de complicaciones neurológicas según el periodo post alo-TPH

Periodo post-aloTPH	Tipo complicaciones neurológicas
Precoz (0 a 2 meses)	Encefalopatía (tóxico-metabólica, por fallo orgánico) Crisis epilépticas SLPR Infección SNC (hongos, bacterias, VHH-6) ACV hemorrágico
Intermedio (2 a 6 meses)	Infección SNC (toxoplasmosis, aspergilosis, víricas) Encefalopatía tóxico-metabólica SLPR PNP aguda SLPT-VEB
Tardío (más de 6 meses)	Afectación SNP relacionada con la EICH Recaída Neoplasias secundarias (SLPT) ACV

1.3.1. Periodo precoz

En este periodo tiene lugar el acondicionamiento, la infusión de progenitores hematopoyéticos, el injerto celular y la subsiguiente recuperación hematopoyética. Los eventos neurológicos que sucedan precozmente en el alo-TPH son frecuentemente debidos a toxicidad por la quimioterapia de acondicionamiento, con fármacos como busulfán o ifosfamida. Hay algún caso descrito de amnesia global transitoria y ACVi relacionado con la infusión de progenitores hematopoyéticos criopreservados con dimetil sulfóxido (Hoyt *et al*, 2000).

Durante el periodo entre la infusión de progenitores hematopoyéticos y la recuperación hemoperiférica, pueden ocurrir complicaciones neurológicas de distintas causas: secundarias a fallo orgánico o sistémico (a tener en cuenta encefalopatía hepática si se desarrolla un síndrome de obstrucción sinusoidal), por alteraciones metabólicas, trastornos de la coagulación, toxicidad farmacológica, infecciones y debidas a los fármacos inmunosupresores para prevenir la EICH (a tener en cuenta los ICN, como la CsA).

Las infecciones durante el periodo de neutropenia pueden ser debidas a bacterias, virus y hongos, siendo los embolismos sépticos por *Aspergillus* la complicación neurológica de origen infeccioso más frecuente en este periodo, seguida de las infecciones bacterianas nosocomiales (Saiz & Graus, 2010). El uso de las profilaxis antivíricas parece haber retrasado la aparición de infecciones por virus del grupo herpes, sin embargo, hay casos reportados de encefalitis por VHH-6 en el segundo mes tras el alo-TPH. Los eventos hemorrágicos, sobretudo el hematoma subdural y las hemorragias intraparenquimatosas, son frecuentes en este periodo debido a la trombocitopenia y/o alteración de la coagulación. En cuanto a los efectos tóxicos medicamentosos, destacar que el uso de ICN, como CsA o tacrolimus, se asocia con numerosos efectos adversos neurológicos, tales como temblores, crisis epilépticas, encefalopatía tóxica o el SLPR.

1.3.2. Periodo intermedio

Una vez se produce el injerto y se recupera la cifra de neutrófilos, el riesgo de infecciones bacterianas disminuye, pero el receptor sigue siendo susceptible a múltiples infecciones oportunistas y víricas, debido al estado de inmunosupresión. Las aspergilosis del SNC siguen siendo frecuentes en este periodo, siendo factores de riesgo la neutropenia prolongada y el uso de quimioterapia mieloablativa. Las

toxoplasmosis ocurren prácticamente siempre en los primeros tres meses tras el alo-TPH. Los virus que causan más infecciones del SNC son los del grupo herpes, aunque la profilaxis con aciclovir y el control de las reactivaciones del CMV han reducido el riesgo de encefalitis por VHS-1, VVZ y CMV. Asimismo, puede haber reactivaciones del VEB que conlleven a la aparición de SLPT, sobre todo en los trasplantes con depleción de linfocitos T. Los eventos neurológicos secundarios al uso de ICN siguen siendo frecuentes, especialmente en los pacientes receptores de SCU (Narimatsu *et al*, 2009).

En este periodo pueden aparecer complicaciones que afecten al SNP, como las miopatías o las PNP desmielinizantes inflamatorias agudas (tipo síndrome de Guillain-Barré) o crónicas. A este respecto, merecen especial consideración los pacientes receptores de acondicionamientos de intensidad reducida (AIR), ya que presentan una mayor incidencia de PNP de causa inmune. De hecho, en un estudio en receptores de AIR con alemtuzumab, un 9% de los pacientes presentaron PNP agudas tipo Guillain-Barré o mielitis a una mediana de 151 días tras el alo-TPH (Avivi *et al*, 2004).

1.3.3. Periodo tardío

La EICH crónica puede manifestarse afectando al SNP tardíamente en forma de polimiositis, miastenia *gravis* o PNP desmielinizante inflamatoria crónica, generalmente en relación con la reducción del tratamiento inmunosupresor (Tse *et al*, 1999).

Tardíamente los receptores de alo-TPH pueden presentar manifestaciones clínicas neurológicas debidas a recaída de su enfermedad de base, al desarrollo de neoplasias secundarias o bien a la aparición retardada de neurotoxicidad a tratamientos previos, como el metotrexato o la radioterapia. Los SLPT relacionados con el VEB presentan un pico de aparición en los 2-3 meses post alo-TPH, pero pueden aparecer más tardíamente, siendo el principal factor de riesgo la depleción T.

1.4. Factores de riesgo de complicaciones neurológicas

A pesar de la heterogeneidad de los eventos neurológicos en el curso de un alo-TPH, diversos estudios han intentado identificar factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones. En este apartado, haremos una revisión somera del conocimiento acumulado al respecto.

La edad avanzada es un reconocido factor pronóstico de mortalidad relacionada con el procedimiento del alo-TPH, pero también se ha descrito como factor de riesgo

para el desarrollo de complicaciones neurológicas (Dowling *et al*, 2017). Con la idea de reducir la intensidad del tratamiento con quimioterapia a altas dosis en pacientes mayores, se han desarrollado los esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) que, aunque confieren menor mortalidad relacionada con el trasplante no impiden el riesgo de EICH y de otras complicaciones. Sin embargo, no está claro el impacto de los esquemas con AIR en el desarrollo de eventos neurológicos. La incidencia de complicaciones neurológicas en pacientes con esquemas de AIR ha sido evaluada en dos series de pacientes (Kishi *et al*, 2004; Barba *et al*, 2009), con una incidencia del 8% y 16%, similares a las descritas en acondicionamientos mieloablativos. En ambas series, la causa más frecuente de complicaciones neurológicas fue la encefalopatía metabólica y no pudieron poner en evidencia factores de riesgo significativos para el desarrollo de complicaciones neurológicas.

Entre los principales factores de riesgo de complicaciones neurológicas, la leucemia mieloide aguda como enfermedad de base, el uso de radioterapia corporal total en el acondicionamiento, la inmunosupresión prolongada y el desarrollo de EICH han sido los más reconocidos (Sostak *et al*, 2003; Antonini *et al*, 1998).

En un estudio retrospectivo en pacientes sometidos a alo-TPH (Pruitt *et al*, 2012), se identificaron como factores de riesgo para desarrollo de complicaciones neurológicas el diagnóstico previo de leucemia mieloide aguda, el uso de fludarabina o imatinib previo al acondicionamiento y el uso de ciclosporina. En relación con la fuente de progenitores hematopoyéticos, hay un único estudio en receptores de alo-TPH con AIR en el que la SCU fue encontrado como un factor de riesgo de desarrollo de complicaciones neurológicas (Kishi *et al*, 2004).

En un estudio basado en 302 pacientes sometidos a alo-TPH (Siegal *et al*, 2007), se identificaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones neurológicas en los primeros 100 días el sexo femenino del donante y la irradiación corporal total. Sin embargo, los hallazgos de estos estudios no han sido reproducido posteriormente (Dowling *et al*, 2017). Este mismo estudio puso en evidencia la asociación entre trombocitopenia ha sido asociada con diversas complicaciones neurológicas, no sólo con el ACV hemorrágico, como sería de esperar, sino también con otras como la encefalopatía, el SLPR o las infecciones (Dowling *et al*, 2017)

La profilaxis de la EICH, en especial los ICN, juega también un papel en el desarrollo de complicaciones neurológicas. Aunque no son los únicos desencadenantes, la aparición del SLPR se ha relacionado con la toxicidad por tacrolimus o CsA,. La incidencia de SLPR en pacientes sometidos a alo-TPH que

reciben tacrolimus como profilaxis de la EICH se encuentra alrededor del 2% (Wong *et al*, 2003; Maffini *et al*, 2017), siendo algo mayor (7%) en pacientes que recibían profilaxis de la EICH con ciclosporina y otro inmunosupresor (micofenolato de mofetilo o metotrexato) (Siegal *et al*, 2007).

La EICH también ha sido descrita como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas, tanto en un estudio prospectivo (Sostak *et al*, 2003) como en uno retrospectivo más recientemente (Dowling *et al*, 2017), en el que se asocia con la presencia de EICH aguda grado III-IV. El impacto de la EICH crónica no ha sido muy estudiado, dada la escasez de estudios con un seguimiento a largo plazo, pero parece relacionada con las complicaciones neurológicas de causa inmune, como polineuropatías o miositis.

En general, el desarrollo de una complicación neurológica es un evento que confiere una mayor morbilidad y mortalidad. De hecho, en diversas publicaciones el desarrollo de complicaciones neurológicas se ha asociado con una peor supervivencia global y mayor mortalidad relacionada con el trasplante (Siegal *et al*, 2007; Antonini *et al*, 1998; Sostak *et al*, 2003; Barba *et al*, 2009).

2.HIPÓTESIS

Las complicaciones neurológicas asociadas al alo-TPH son una causa relativamente común de morbilidad y mortalidad. Algunos aspectos relevantes de estas complicaciones tan diversas no son bien conocidos. Una adecuada clasificación etiopatogénica y un conocimiento más preciso de sus características, incidencia, causas que las producen, respuesta a las medidas preventivas y terapéuticas, factores de riesgo implicados y evolución de los pacientes que las desarrollan constituyen una necesidad no cubierta. Un análisis profundo y pormenorizado de los aspectos mencionados podría servir para implementar medidas preventivas y terapéuticas más eficaces que pudieran mejorar los resultados del alo-TPH.

3. OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio pretenden analizar los aspectos clínicos más relevantes que conciernen a las diversas complicaciones neurológicas que presentan los pacientes que reciben un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Esquemáticamente, son los siguientes:

1. Analizar la incidencia de las diversas complicaciones neurológicas en el alo-TPH.
2. Describir las características clínicas de los distintos tipos de complicaciones neurológicas en el alo-TPH.
3. Evaluar el impacto de las distintas complicaciones neurológicas en el pronóstico de los pacientes trasplantados, particularmente en la mortalidad relacionada con el trasplante y en la supervivencia global.
4. Analizar los factores de riesgo para el desarrollo de las diversas complicaciones neurológicas que presentan los pacientes que reciben un alo-TPH.

4.MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Pacientes

Todos los pacientes adultos consecutivos con enfermedades hematológicas que se sometieron a alo-TPH en el Hospital Universitario La Fe entre enero de 2000 y diciembre de 2016 se incluyeron en el estudio. Se requirió la firma de un consentimiento informado por escrito que fue redactado de acuerdo a las normas éticas requeridas por la declaración de Helsinki. Los diferentes protocolos fueron aprobados por el comité ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

4.2. Procedimientos del TPH

4.2.1. Esquemas de acondicionamiento

El tratamiento de acondicionamiento fue elegido de acuerdo con los protocolos institucionales, en función del tipo de alo-TPH, la edad del paciente, las comorbilidades y la enfermedad subyacente. Esquemáticamente, los esquemas de acondicionamiento fueron mieloablativos (AMA), con una intensidad convencional, o de intensidad reducida (AIR). La intensidad del régimen de acondicionamiento dependió de la enfermedad, el estado funcional y las comorbilidades del paciente, de acuerdo con los protocolos vigentes. Los regímenes de acondicionamiento para los pacientes sometidos a TSCU, TPH haploidéntico y de DNE han sido previamente descritos en detalle (Sanz *et al*, 2015; 2001; 2013c) y consistieron en una combinación de tiotepa, busulfán, ciclofosfamida o fludarabina y globulina antitimocítica (ATG). Para los alo-TPH de hermano HLA-idéntico, a excepción de 3 pacientes que recibieron irradiación corporal total, todos los pacientes recibieron busulfán combinado con fludarabina (de Lima *et al*, 2004; Martino *et al*, 2001) o ciclofosfamida (Tutschka *et al*, 1987) o una combinación de melfalán con fludarabina (Martino *et al*, 2001).

Para la prevención de crisis epilépticas se administró profilaxis con fenitoína a todos los pacientes que recibieron busulfán como parte del régimen de acondicionamiento.

4.2.2. Manejo de la EICH

Para la prevención de la EICH, la profilaxis fue distinta según el tipo de TPH realizado (Tabla 4.1). Los pacientes sometidos a TPH alogénico de hermano HLA idéntico recibieron CsA combinada con metotrexato (días +1, +3 y +6) excepto los pacientes con aplasia medular que recibieron depleción T ex vivo parcial seguido de

CsA y prednisona. A los pacientes que recibieron un alo-TPH de DNE idéntico se les administró una combinación de CsA, metotrexato y globulina antitimocítica (ATG). Los pacientes sometidos a TSCU recibieron ciclosporina combinada con prednisona o micofenolato mofetilo (MMF). Los pacientes que recibieron un trasplante haploidéntico recibieron o bien una depleción T ex vivo mediante selección CD34+ sin profilaxis farmacológicas o una combinación de ciclofosfamida post con CsA y MMF.

Los pacientes que desarrollaron EICH aguda recibieron dosis altas de metilprednisolona como terapia inicial (2 mg/kg/día a 20 mg/kg/día), usándose ATG en los casos refractarios a corticosteroides. La EICH crónica se trató con prednisona (1 mg/kg/día). Detalles de la dosis y secuencia han sido previamente descritos en detalle en diversas publicaciones de nuestro grupo (Sanz *et al*, 2012; 2001; 2013b).

Tabla 4.1. Profilaxis, monitorización y tratamiento actual de la EICH

Profilaxis de la EICH
TPH hermano HLA idéntico - CsA + Metotrexato (+1, +3, +6)
TPH DNE HLA idéntico: - CsA + Metotrexato + ATG
TSCU: - CsA (-1 a +90 y suspensión progresiva) + MMF o Prednisona
TPH haploidéntico: - Depleción T ex vivo - Ciclofosfamida postrasplante (+3, +4) + CsA + micofenolato de mofetilo
Tratamiento de la EICH
Metilprednisolona - Primera línea: 2 mg/kg/día - Segunda línea: Timoglobulina 1,25 mg/Kg/día, a días alternos, 5-10 dosis
Evaluar respuesta al 3º y 7º días → si progresión a los 3 días o ausencia de respuesta a los 7 días → 2ª línea

4.2.3. Cuidados de soporte

Las medidas de soporte siguieron las pautas institucionales descritas anteriormente (Sanz *et al*, 2015). Los pacientes fueron atendidos en habitaciones

individuales con aire a presión positiva y filtros HEPA (high-efficiency particulate air) en régimen de aislamiento inverso.

Como profilaxis antifúngica se usó un azol (itraconazol, voriconazol) durante 6 meses después del TSCU, del alo-TPH de DNE y del TPH haploidéntico y mientras se usaban esteroides para el tratamiento de la EICH en el alo-TPH de hermano HLA idéntico. La profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* consistió en administrar cotrimoxazol dos días a la semana, que se mantuvo durante un mínimo de un año o hasta que se suspendió el tratamiento inmunosupresor. En caso de que el cotrimoxazol estuviera contraindicado, se usó pentamidina inhalada. Todos los productos sanguíneos fueron leucorreducidos y se irradiaron. Los pacientes seropositivos al citomegalovirus (CMV) recibieron profilaxis, ya sea con ganciclovir intravenoso o con valganciclovir oral. Cuando se detectó una PCR positiva para CMV o una prueba de Ag pp65, se inició una terapia anticipada de primera línea con ganciclovir intravenoso 5 mg/kg dos veces al día o valganciclovir oral 900 mg dos veces al día.

Todas estas medidas preventivas y terapéuticas se muestran en varias tablas a continuación (Tabla 4.2 y Tabla 4.3). Debido a la heterogeneidad de la serie en el tiempo, en las enfermedades de base y en la fuente de progenitores hematopoyéticos, las medidas de soporte utilizadas varían en función del momento histórico y de los protocolos vigentes en cada momento.

Tabla 4.2. Medidas de profilaxis y monitorización de las infecciones

Profilaxis antibacteriana	Ciprofloxacino 500 mg/12h oral desde inicio de acondicionamiento hasta PMN >500 o hasta el inicio de antibioticoterapia IV.
Profilaxis antifúngica	Fluconazol 100 mg/día oral o IV desde el inicio del acondicionamiento hasta el día 0; seguido de azol con cobertura hongo filamentoso (Itraconazol 200 mg/día IV o Voriconazol 100-200mg/12h VO o IV) desde el día +1 hasta injerto (3 días con PMN >500) o inicio de antifúngicos IV.
	Voriconazol 200 mg/12h oral o Itraconazol 200mg/día oral desde injerto y/o alta hasta el día +100 o +180, y/o si el paciente recibe más de 10 mg/día de prednisona como tratamiento de EICH.
Monitorización Ag <i>Aspergillus</i>	3 veces por semana si el paciente está ingresado; 1 vez por semana si paciente ambulatorio pero neutropénico o con >10mg/día de corticoides por EICH crónico.
Profilaxis antiviral (CMV)	Receptor CMV negativo Aciclovir 250 mg/m ² /12 h IV desde -5 hasta + 30; 400 mg/8h oral desde +30 hasta +180.
	Receptor CMV positivo - Alo-TPH emparentado HLA idéntico: Aciclovir 400 mg/m ² /12h IV desde día -5 hasta PMN>1000 3 días consecutivos.

	<p>Valganciclovir 900mg/día oral 3 veces a la semana desde prendimiento hasta día +90. Aciclovir 400mg/8h oral desde +90 hasta +180</p> <p>- Alo-TPH no emparentado o no HLA idéntico: Aciclovir 500 mg/m²/8h IV desde día -5 hasta PMN>1000 3 días consecutivos. Valganciclovir 900 mg/día oral hasta día +180.</p>
	<p>En ambos, receptor negativo y positivo, monitorizar con PCR CMV en sangre 2 veces por semana desde +7 a +120; desde +120 a +180 semanalmente si hay EICH y quincenalmente si no hay EICH.</p> <p>Si PCR positiva (al menos 2 determinaciones entre 500 y 2500 copias o al menos 1 determinación con más de 2500 copias) → tratamiento precoz de CMV con valganciclovir 900mg/12h oral. Si síntomas atribuibles a enfermedad por CMV (disnea y/o neumonía; gastroenteritis; retinitis o encefalitis; pancitopenia y fiebre; cistitis), solicitar PCR CMV en sangre y pruebas diagnósticas correspondientes (Rx y/o TAC de tórax y/o BAL con cultivo Shell-vial y PCR; endoscopia y biopsia intestinal con cultivo Shell-vial y PCR; oftalmoscopia, RNM cerebral y/o punción lumbar/humor acuoso con Shell-vial y PCR; aspirado medular con Shell-vial y PCR; orina con shell-vial)</p>
Profilaxis de <i>M. tuberculosis</i>	<p>Realizar prueba de la tuberculina (Mantoux) antes del TPH. Repetirla ('booster') en un plazo de 7-10 d.</p> <p>Si Mantoux ≥ 5 mm de diámetro, iniciar isoniazida (Cemidon-B6 300 mg) 300 mg/día durante 9 meses. No administrar durante el acondicionamiento de TPH. Debe monitorizarse función hepática dependiendo de medicación concomitante (ciclosporina, voriconazol, etc.), interacciones, toxicidades, etc.</p>
Profilaxis de <i>Pneumocystis jiroveci</i>	<p>Cotrimoxazol 160/800 mg/12h desde el ingreso hasta día -2</p> <p>Reiniciar a misma dosis 2 días por semana, desde PMN>1000 3 días consecutivos hasta un año post-transplante, o hasta que la cifra de linfocitos CD4 sea >400/mm³, o hasta 3 meses después de retirar la inmunosupresión si esto ocurre más tarde. Ácido fólico 1 capsula dos días por semana.</p>

Tabla 4.3. Otras medidas de soporte

Indicaciones de G-CSF	<p>Filgrastim desde el día + 7 hasta PMN >1000 durante 3 días consecutivos o leucocitos >10.000 un solo día.</p> <p>Dosis: si superficie corporal <1,8 m² Filgrastim 30, 1 vial/24h subcutáneo; si superficie corporal ≥1,8m² Filgrastim 48, 1 vial/24h subcutáneo.</p> <p>Administrar G-CSF a demanda en la fase post-injerto para mantener PMN >1000-1500 (sobre todo si infección previa o concomitante)</p> <p>Administrar G-CSF si PMN <1500 por toxicidad de valganciclovir o ganciclovir. Si PMN <500 → suspender valganciclovir o ganciclovir. Administrar foscarnet si toxicidad medular limitante que impida tratamiento precoz o de enfermedad por CMV con valganciclovir o ganciclovir.</p>
Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos	<p>Granisetron: 1 amp de 3 mg IV cada 24 horas solo los días en los que se administra la quimioterapia. Luego suspender. Lorazepam 1mg cada 8 horas oral como adyuvante si quimioterapia de alto poder emetógeno. Si a pesar de esta pauta no se controlan los vómitos, se añadirá Dexametasona 4 mg IV antes de la quimioterapia pudiendo repetirse la dosis hasta un total de 4 mg/6 horas).</p>
Profilaxis de la neurotoxicidad asociada a busulfán	<p>Fenitoína 100 mg/8 horas desde el día -7 al -1</p>

4.2.4. Proceso de indicación, selección de modalidad de TPH, fuente de progenitores y tipo de acondicionamiento para cada paciente

La indicación definitiva del TPH y la elección de la modalidad de trasplante, así como de la fuente de progenitores hematopoyéticos y la intensidad del acondicionamiento se decidieron de forma consensuada en una sesión específica semanal concebida para este fin. En esta sesión se hace una descripción pormenorizada de las circunstancias clínicas que concurren en cada caso y que justifican la indicación de un TPH, así como la información precisa sobre potenciales donantes y la urgencia requerida para la realización del procedimiento.

4.3. Definición, diagnóstico y clasificación de las complicaciones neurológicas

Una complicación neurológica del alo-TPH fue definida como cualquier evento neurológico que ocurre a partir del inicio de la quimioterapia de acondicionamiento y antes de la recaída o progresión de la enfermedad de base. El día de aparición de la complicación neurológica corresponde al primer día en que el paciente presenta los síntomas neurológicos.

Las complicaciones neurológicas se clasificaron según si la afectación era en SNC o SNP (Tabla 4.4).

Tabla 4.4. Tipos de complicaciones neurológicas

Tipo complicación neurológica	Subtipos
Infecciones del SNC	
Linfomas post-trasplante	
Complicaciones no infecciosas	
SNC	
ACV	Hemorrágico Isquémico
SLPR	
Encefalopatía	Fallo orgánico Sepsis Tóxica Metabólica
Crisis epilépticas aisladas	
Cefalea	

Tipo complicación neurológica	Subtipos
Mielopatía	
SNP	
Neuropatía	Mononeuropatía Polineuropatía Síndrome de Guillain Barré
Miopatía	Miopatía esteroidea Miositis
Alteraciones unión neuromuscular	Miastenia gravis

4.3.1. Complicaciones del SNC

Las complicaciones del SNC fueron clasificadas en diferentes categorías según el diagnóstico final, que se realizó mediante una combinación de hallazgos clínicos, radiológicos, de laboratorio y microbiológicos, y/o bien mediante estudios postmortem. En general, se distinguieron tres grandes grupos: las infecciones del SNC, los SLPT asociados al VEB con afectación del SNC y el resto de complicaciones no infecciosas ni neoplásicas.

El diagnóstico de las infecciones del SNC se hizo basándose en las pruebas de imagen, el estudio del LCR y los hallazgos microbiológicos. En algunos casos el diagnóstico requirió la biopsia de una lesión cerebral. Las infecciones fúngicas invasivas se clasificaron según los criterios de la EORTC/MSG (De Pauw *et al*, 2008). Las infecciones virales del SNC se diagnosticaron mediante la detección del ADN viral por PCR en el LCR. Los casos con estudio microbiológico del LCR negativo, pero con alta sospecha de infección del SNC debido a las características clínicas, de las pruebas de imagen y del LCR, fueron clasificados como “infección del SNC no documentada microbiológicamente”.

Todos los casos de SLPT asociado al VEB fueron confirmados mediante estudio histopatológico e inmunofenotípico y clasificados según los criterios de la OMS (International Agency for Research on Cancer World Health Organization, 2008). En estos pacientes, se evaluaron las cargas virales de VEB en plasma obtenidas mediante PCR cuantitativa. Así mismo, se analizó la presencia de afectación ganglionar o extraganglionar añadida a la del SNC.

Otras complicaciones neurológicas localizadas en el SNC fueron: ACV, el SLPR, la encefalopatía, la crisis epiléptica aislada y la cefalea. Los ACV (hemorrágicos o

isquémicos) fueron diagnosticados mediante pruebas de imagen. El diagnóstico de SLPR, se realizó basándose en la presencia del patrón característico de afectación mediante RNM cerebral de alteración predominantemente focal y simétrica de la sustancia blanca en áreas posteriores del cerebro, en un paciente con clínica compatible. Las encefalopatías se diagnosticaron por exclusión en aquellos pacientes con síndrome confusional agudo, con o sin crisis epilépticas asociadas, sin signos focales ni hallazgos relevantes en los estudios complementarios (pruebas de imagen, estudio del LCR). En estos pacientes se consideró la presencia de fallo orgánico, sepsis sistémica, trastornos electrolíticos o toxicidad farmacológica. También se evaluaron de forma separada los pacientes con crisis epiléptica aisladas, en ausencia de estudios de laboratorio o neuroimagen que sugirieran otra causa, o con cefalea de gran intensidad sin otras manifestaciones clínicas neurológicas asociadas que llevó al médico a solicitar un estudio de neuroimagen y/o del LCR (sin hallazgos patológicos). Se definió como mielopatía el desarrollo de síntomas y signos clínicos compatibles con afectación medular transversa (en general, mielitis transversa aguda) o cordonal (en general, degeneración combinada subaguda de la médula espinal).

4.3.2. Complicaciones del SNP

Las complicaciones del SNP evaluadas fueron las neuropatías periféricas (mononeuropatía, polineuropatía, incluido el síndrome de Guillain-Barré), las miopatías (miositis, miopatía esteroidea) y los trastornos de la unión neuromuscular. Todas ellas fueron diagnosticadas por las características clínicas, los estudios de conducción nerviosa y electromiográfico y la RNM muscular o la biopsia muscular en determinados casos.

No se incluyeron en este estudio las infecciones cutáneas por VHZ, el síndrome de hipotensión intracraneal post-punción lumbar, el temblor postural ni los trastornos psicológicos o psiquiátricos concurrentes durante el alo-TPH.

4.4. Otras definiciones

4.4.1. Injerto mieloide

Se definió como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) igual o superior a $0,5 \times 10^9/L$ en 3 días consecutivos. El tiempo para el injerto mieloide se midió teniendo en cuenta el tiempo requerido para alcanzar primer día del injerto mieloide.

4.4.2. *Injerto plaquetar*

Se definió como un recuento absoluto de plaquetas igual o superior a $20 \times 10^9/L$ sin requerir soporte de transfusiones en 7 días consecutivos. El tiempo para el injerto plaquetar es el tiempo hasta el primer día para alcanzar $20 \times 10^9/L$ plaquetas.

4.4.3. *Fallo de injerto*

Se definió como fallo primario de injerto a la ausencia de injerto mieloide en los pacientes que sobrevivieron al menos 28 días después del trasplante. El fallo secundario de injerto se definió como la pérdida de un injerto.

4.4.4. *Enfermedad injerto-contra-huésped aguda y crónica*

Se adoptaron los criterios estándar para la definición y gradación de la EICH aguda y crónica (Glucksberg *et al*, 1974; Przepiorka *et al*, 1995; Shulman *et al*, 1980). En la Tabla 4.5, Tabla 4.6 y Tabla 4.7 se muestran los criterios clínicos por órganos, en la tabla Tabla 4.8 muestra la gradación global de la EICH aguda, y en la Tabla 4.9 los criterios clínicos para la clasificación de la EICH crónica.

Tabla 4.5. Estadio clínico de la EICH cutánea

Estadio	Criterio clínico
+	Exantema maculopapular menor al 25% de la superficie corporal total
++	Exantema maculopapular entre el 25% y 50% de la superficie corporal total
+++	Eritrodermia generalizada
++++	Descamación y bullas

Tabla 4.6. Estadio clínico de la EICH intestinal

Estadio	Criterio clínico
+	Diarrea entre 500-1000 ml/d o náuseas persistentes
++	Diarrea entre 1000-1500 ml/d
+++	Diarrea mayor de 1500 ml/d
++++	Dolor abdominal intenso con o sin íleo

Tabla 4.7. Estadio clínico de la EICH hepática

Estadio	Criterio clínico
+	Bilirrubina entre 2 y 3 mg /dl
++	Bilirrubina entre 3 y 6 mg /dl
+++	Bilirrubina entre 6 y 15 mg /dl
++++	Bilirrubina mayor de 15 mg /dl

Tabla 4.8. Grados de EICH aguda global

Grado global	Cutáneo	Hepático	Gastrointestinal	Afectación del estado general
Grado 0	0	0	0	0
Grado I	+ /++	0	0	0
Grado II	+ /+++	+	+	+
Grado III	++ /+++	++ /+++	++ /+++	++
Grado IV	++ /++++	++ /++++	++ /++++	+++

Tabla 4.9. Clasificación de la EICH crónica según criterios clásicos

Extensión	Criterios
Limitada	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación cutánea limitada y/o • Disfunción hepática debida a EICH crónica
Extensa	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación cutánea generalizada o • Afectación cutánea limitada y/o disfunción hepática debida a EICH crónica, y al menos uno de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Histología hepática con afectación crónica agresiva, necrosis o cirrosis. 2. Afectación ocular test de Schimer < de 5 m 3. Afectación de glándulas salivares o mucosa oral demostrada por biopsia labial 4. Afectación de cualquier otro órgano diana

4.4.5. Clasificación del estado de la enfermedad al trasplante

El estado de la enfermedad en el momento del trasplante se clasificó del siguiente modo:

- Estadio precoz: pacientes con leucemia aguda, linfoma o síndrome mielodisplásico (SMD) en primera remisión completa (RC1), leucemia mieloide crónica (LMC) en primera fase crónica y anemia refractaria no tratada.
- Estadio intermedio: pacientes con leucemia aguda, linfoma o SMD en segunda o superior remisión completa, LMC en segunda fase crónica o fase acelerada.
- Estadio avanzado: leucemia aguda y linfoma refractario o en recaída, LMC en crisis blástica y anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) no tratada.

4.4.6. *Recolección, almacenamiento y gestión de los datos*

Revisamos retrospectivamente los datos de los pacientes, los procedimientos del trasplante y las complicaciones neurológicas que se habían recogido y registrado de manera prospectiva en una base de datos computarizada.

Los datos referentes a los pacientes sometidos a cualquier modalidad de TPH, así como los referentes a los detalles del procedimiento, las complicaciones neurológicas, la evolución y los resultados de una serie de 'end points' predeterminados fueron prospectivamente recogidos en una serie de formularios tomando como base los diseñados por el EBMT, Eurocord e IBMTR, con una ampliación de algunos datos adicionales que responden a intereses investigacionales específicos de la Unidad de Trasplante del Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Fe. Los pacientes que desarrollaron complicaciones neurológicas fueron evaluados por un neurólogo, y los cuadros clínicos fueron revisados por inconsistencias y datos faltantes.

Los datos fueron sistemáticamente introducidos y periódicamente actualizados en una base de datos (Microsoft Access, Microsoft Office®). Los datos considerados de interés para el propósito de esta tesis fueron seleccionados mediante una consulta SQL y exportados a una hoja de cálculo (Microsoft Excel, Microsoft Office®). Ésta última fue la fuente de datos para el análisis estadístico.

4.5. Análisis estadístico

Las características de los pacientes que recibieron un TSCU, alo-TPH emparentado HLA idéntico, alo-TPH no emparentado HLA idéntico o TPH haplo idéntico se compararon usando el Chi-cuadrado para las variables categóricas y el Wilcoxon rank-sum test para las variables continuas. Las variables continuas fueron categorizadas de acuerdo al punto de corte más discriminante o al establecido por trabajos previos en la literatura.

La probabilidad de desarrollar cualquier tipo de complicación neurológica se calculó mediante el método de incidencia acumulativa (riesgo competitivo) (Fine & Gray, 1999; Gooley *et al*, 1999). Para el análisis de la incidencia acumulativa, se consideraron eventos competitivos los siguientes: a) la muerte sin recaída; b) la recaída; c) el fallo de injerto; y d) la realización de un nuevo trasplante.

Las variables consideradas para el análisis de factores pronósticos de los diferentes eventos se muestran en la Tabla 4.10:

Tabla 4.10. Variables incluidas en los estudios de factores pronósticos

Paciente	Trasplante/Procedimiento
Edad	Tipo de TPH
Sexo	Régimen de acondicionamiento
Diagnóstico	Intensidad del acondicionamiento
Fase de la enfermedad	Profilaxis de la EICH
Trasplante previo	EICH aguda
Estado enfermedad al trasplante	EICH crónica
Serología CMV del receptor	

CMV = citomegalovirus; **HLA** = human leukocyte antigen; **EICH** = enfermedad injerto-contra-huésped; **TPH** = Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Las variables con un valor de $P < 0.10$ para cada 'end point' fueron incluidas en los análisis multivariantes usando el método de riesgo proporcional de Cox para eventos temporales (observaciones incompletas) como son el desarrollo de EICH agudo o crónico (Cox), o el método de Fine and Gray (Fine & Gray, 1999) para la incidencia acumulativa. El análisis estadístico se realizó usando el lenguaje y entorno de programación R version 2.12.2 (the CRAN Project) (Team, 2014) usando los paquetes maxstat v0.7-14, survival v2.36-10, Design 2.3-0, prodlim v1.2.1 y cmprsk v2.2-2 12.

La probabilidad de injerto, mieloide y plaquetar, de EICH, aguda y crónica, de mortalidad sin recaída (MSR) y de recaída se calcularon mediante el método de incidencia acumulativa (riesgo competitivo). Para el análisis de la incidencia acumulativa, se consideraron eventos competitivos los siguientes: a) para el injerto mieloide y plaquetar, la muerte precoz o realización de un segundo trasplante sin evidencia de recuperación hematopoyética; b) para la EICH aguda, la muerte antes del día 100; c) para la EICH crónica, la muerte si haber desarrollado EICH crónica; d) para la MSR, la recaída; y e) para la recaída, la muerte sin recaída previa.

El análisis actuarial se hizo mediante el método de Kaplan-Meier (Kaplan & Meier, 1958), y para comparaciones las pruebas de log-rank (Mantel). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue calculada desde la fecha del trasplante, mientras que la recaída y la muerte en RC fueron consideradas eventos no censurados (“uncensored”), cualquiera que ocurriese primero. El seguimiento de los pacientes para el presente estudio fue actualizado el 31 de diciembre de 2017.

5.RESULTADOS

5.1. Características de la serie global

5.1.1. Pacientes

Las características generales de la serie se describen en la Tabla 5.1. En total, se incluyeron en el estudio 971 pacientes que recibieron alo-TPH en el Hospital Universitari i Politècnic la Fe entre enero de 2000 y diciembre de 2016.

Brevemente, 467 pacientes fueron sometidos a trasplante de hermano HLA idéntico, 16 de los cuales tenían una disparidad HLA, 381 recibieron un TSCU, 49 un TPH HLA idéntico de DNE y 74 un TPH haploidéntico. La mediana de edad fue de 41 años (rango, 14-70), siendo más jóvenes los pacientes que recibieron TSCU o haploidéntico ($P < 0,001$). La distribución según la enfermedad de base y su estadio en el momento del trasplante se muestra en la Figura 1 y Figura 2. En resumen, la mayoría de los pacientes tenían leucemia aguda como enfermedad de base, 405 LMA (42%) y 207 LLA (21%). El estadio de la enfermedad previo al TPH fue algo distinto en el alo-TPH de DNE, con mayor proporción de pacientes (45%) con estadio avanzado ($P < 0,0003$). Un acondicionamiento mieloablativo fue más utilizado que un AIR (63 versus 37%), siendo esta diferencia más marcada en el grupo de pacientes que recibieron TSCU, de los cuales un 80% recibió un acondicionamiento mieloablativo ($P < 0,001$).

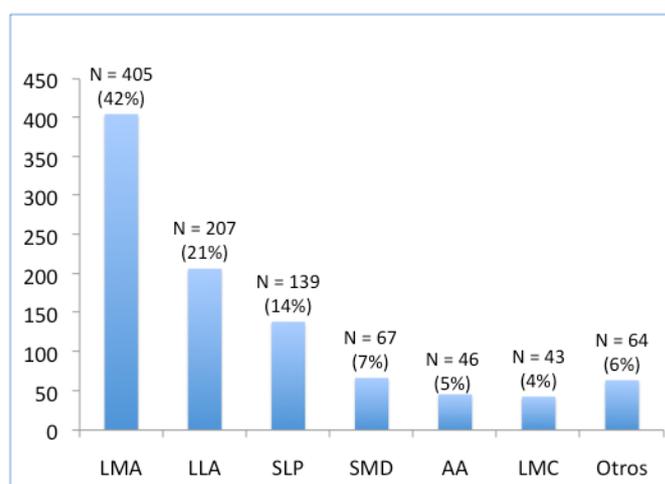


Figura 1. Distribución de las enfermedades en los pacientes sometidos a alo-TPH

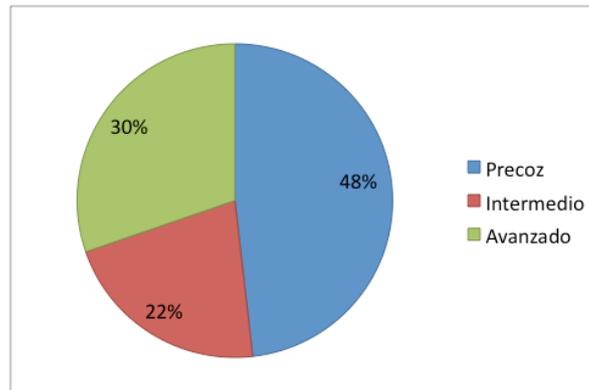


Figura 2. Distribución según el estadio de la enfermedad al trasplante

La mediana del seguimiento de los pacientes vivos fue de 72 meses (extremos, 11-213). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los distinguos grupos de alo-TPH en el sexo del paciente, en la disparidad de sexo donante-receptor, ni en el estado CMV pre-trasplante.

Entre los receptores TSCU, 363 pacientes (96%) recibieron una unidad HLA con alguna disparidad HLA. Una disparidad donante-receptor en 1 y 2 de 6 antígenos se produjo en 91 (24%) y 272 pacientes (72%), respectivamente. La mediana de células nucleadas totales (CNT) y células CD34⁺ previo a la criopreservación de la unidad de SCU fue de $3,2 \times 10^7/\text{kg}$ (extremos, 1-9) y $1,7 \times 10^5/\text{kg}$ (extremos, 0,09-7), respectivamente. La mediana de CNT y células CD34⁺ infundidas fue de $2,7 \times 10^7/\text{kg}$ (rango, 1-7) y $1,5 \times 10^5/\text{kg}$ (rango, 0,09-22), respectivamente.

Tabla 5.1. Características de los pacientes

Variables	Hermano HLA-idéntico	DNE HLA-idéntico	TSCU	Familiar haploidéntico	TOTAL
Número de pacientes	467*	49	381	74	971
Edad, años					
Mediana	45	52	38	37	41
Extremos	14-70	17-64	14-66	17-58	14-70
Sexo, n (%)					
Hombres	267 (57)	31 (63)	238 (63)	43 (58)	579 (60)
Mujeres	200 (43)	18 (37)	143 (37)	31 (42)	392 (40)
Diagnóstico, n (%)					
LMA	205 (44)	13 (27)	151 (40)	36 (49)	405 (42)
LLA	78 (17)	3 (6)	115 (30)	11 (15)	207 (21)
SMD	30 (6)	7 (14)	24 (6)	6 (8)	67 (7)
LMC	19 (4)	2 (4)	22 (6)	0 (0)	43 (4)
Linfomas y SLPC	70 (15)	14 (29)	40 (11)	15 (20)	139 (14)
AA	25 (5)	3 (6)	14 (4)	4 (5)	46 (5)
Mieloma Múltiple	24 (5)	4 (8)	3 (1)	0 (0)	31 (3)
Otros	16 (3)	3 (7)	12 (3)	2 (2)	33 (3)
Estadio al trasplante, n (%)					
Precoz	226 (48)	15 (31)	192 (50)	33 (45)	466 (48)
Intermedio	90 (19)	11 (22)	90 (24)	17 (23)	208 (21)
Avanzado	150 (32)	22 (45)	99 (26)	23 (31)	293 (30)
Estado CMV pre-trasplante, n (%)					
Positivo	354 (76)	33 (66)	290 (76)	54 (77)	732 (76)
Negativo	113 (24)	16 (33)	91 (24)	16 (23)	238 (25)
Acondicionamiento, n (%)					
Mieloablato	254 (54)	25 (51)	303 (80)	34 (46)	616 (63)
Intensidad reducida	213 (46)	24 (49)	78 (21)	40 (54)	355 (37)
Profilaxis EICH, n (%)					
Ciclosporina A + Pred	71 (15)	3 (6)	282 (75)	0	356 (37)
Ciclosporina A + MMF	13 (3)	4 (8)	97 (26)	0	114 (12)
Ciclosporina A + MTX	373 (80)	41 (84)	1 (0)	0	415 (43)
CFM post + CsA + MMF	3 (1)	0	0 (0)	45 (61)	45 (5)
Depleción T <i>ex vivo</i>	0	0	0	29 (38)	29 (3)
Otros	10 (2)	1 (2)	1 (0)	0	35 (4)

* Incluye 16 pacientes con una disparidad HLA

5.1.2. Resultados del trasplante en la serie global

5.1.2.1 Injerto mieloide

Treinta y seis pacientes no fueron evaluables por muerte precoz y 37 tuvieron fallo primario de injerto. El resto de pacientes injertaron a una mediana de tiempo de 14 días (extremos, 1-70). La incidencia acumulada de injerto mieloide a los 30 días fue del 88,6% (IC 95%: 86-90) y a 100 días del 92,5% (IC 95%: 91-94) (Figura 3). La mediana de injerto mieloide fue distinta según el tipo de donante, siendo de 13 días en el alo-TPH de DNE y de hermano HLA idéntico, 16 días en el haploidéntico y 21 días en el TSCU ($P < 0,0001$).

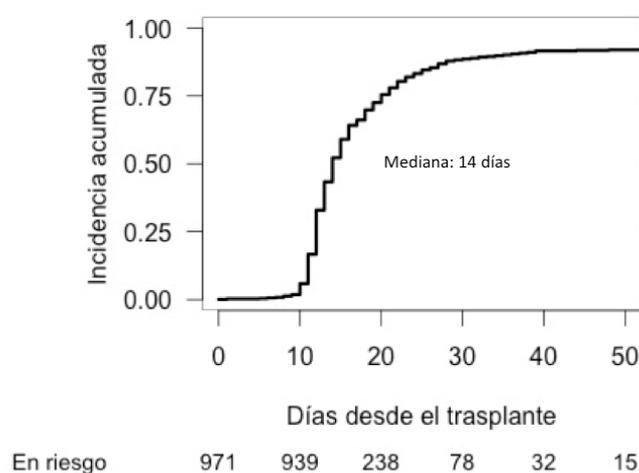


Figura 3. Incidencia acumulada de injerto mieloide

5.1.2.2 Injerto plaquetar

Treinta y siete pacientes tuvieron fallo primario de injerto y en 169 el injerto plaquetar no fue evaluable debido a recaída o fallecimiento sin injerto plaquetar. Los restantes 765 pacientes tuvieron un injerto plaquetar en una mediana de tiempo de 20 días (extremos, 1-400) (Figura 4). La incidencia acumulada de injerto plaquetar a los 100 días fue del 81% (IC 95%: 78-83). La mediana de tiempo de injerto plaquetar fue distinta según el tipo de TPH, 15 días en el TPH de hermano HLA idéntico, 19 días en el TPH de DNE, 27 días en el haploidéntico y 45 días en el TSCU ($P < 0,0001$).

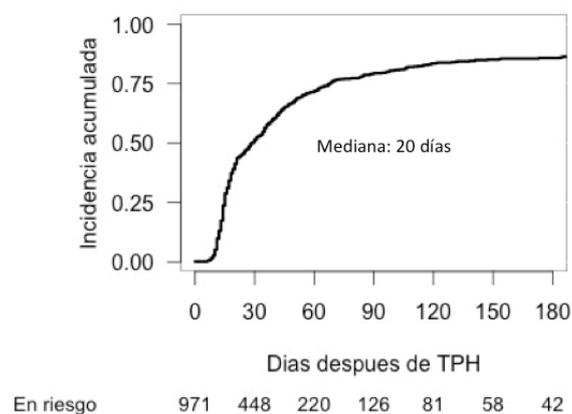


Figura 4. Incidencia acumulada de injerto plaquetar

5.1.2.3 EICH aguda

Seiscientos de 956 pacientes evaluables desarrollaron una EICH aguda. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda fue de 22 días (extremos, 6 – 143). De ellos, 425 pacientes desarrollaron una EICH aguda grado II-IV y 186 grado III-IV. La incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV y III-IV a los 100 días fue del 43% (IC 95%: 40,5-46,8) (Figura 5) y 19% (IC 95%: 17-22) (Figura 6), respectivamente.

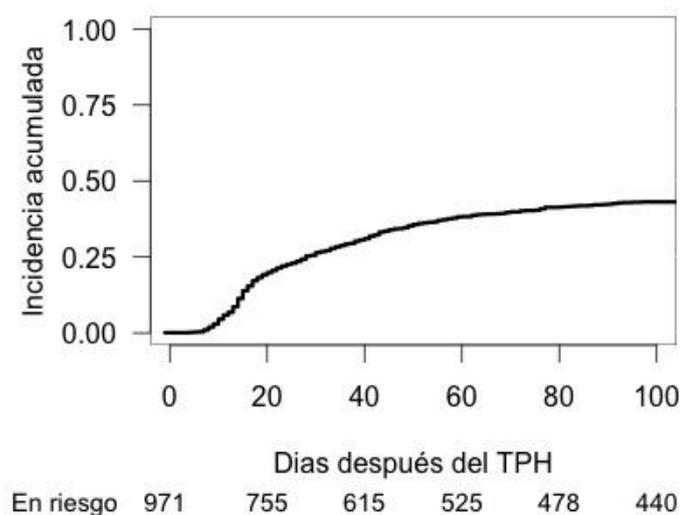


Figura 5. Incidencia acumulada de EICH agudo grado II-IV

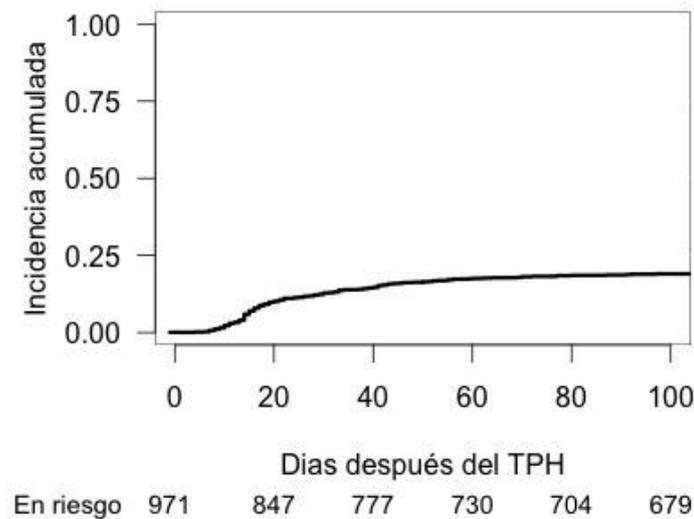


Figura 6. Incidencia acumulada de EICH agudo grado III-IV

5.1.2.4 EICH crónica

Quinientos ocho pacientes desarrollaron una EICH crónica, de ellos 372 (73%) desarrollaron una EICH crónica extensa. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH crónica fue 143 días (extremos, 39-4197). La incidencia acumulada de EICH crónica global y extensa a los 3 años fue del 53% (IC 95%: 49-55,3) (Figura 7) y 38% (IC 95%: 35-41), respectivamente.

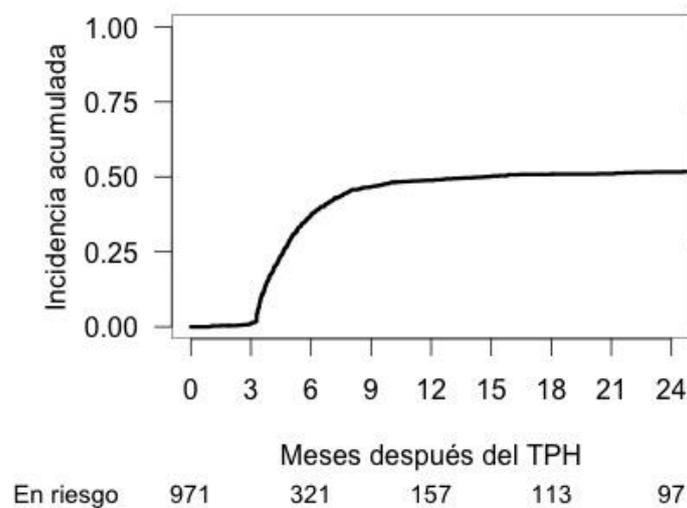


Figura 7. Incidencia acumulada de EICH crónica global

5.1.2.5 Recaída

Doscientos ochenta y seis pacientes recayeron en una mediana de tiempo de 6,5 meses (extremos, 0,5-90). La incidencia acumulada de recaída a los 5 años fue del 29% (IC 95: 26,9-32,9) (Figura 8).

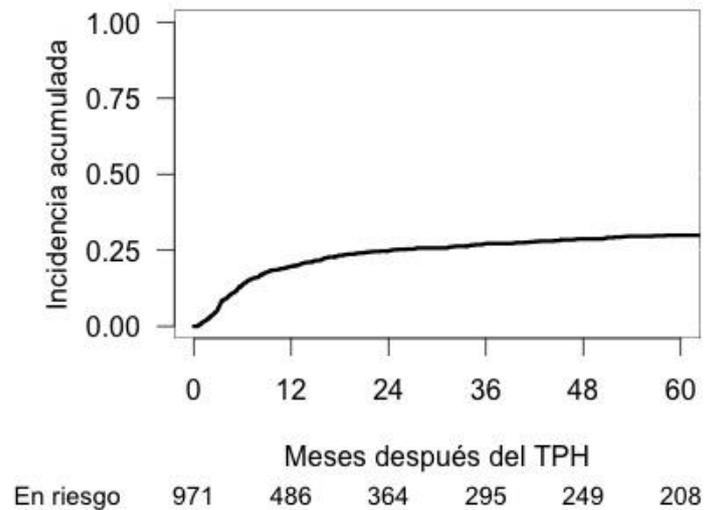


Figura 8. Incidencia acumulada de recaída en la serie global

5.1.2.6 Mortalidad relacionada con el trasplante y causas de muerte

Trescientos cincuenta y seis pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la recaída a una mediana de tiempo de 144 días desde el trasplante (extremos, 1-4600). La incidencia acumulada de mortalidad sin recaída al día 100 y a los 5 años fue 13,3% y 36,9%, respectivamente (Figura 9).

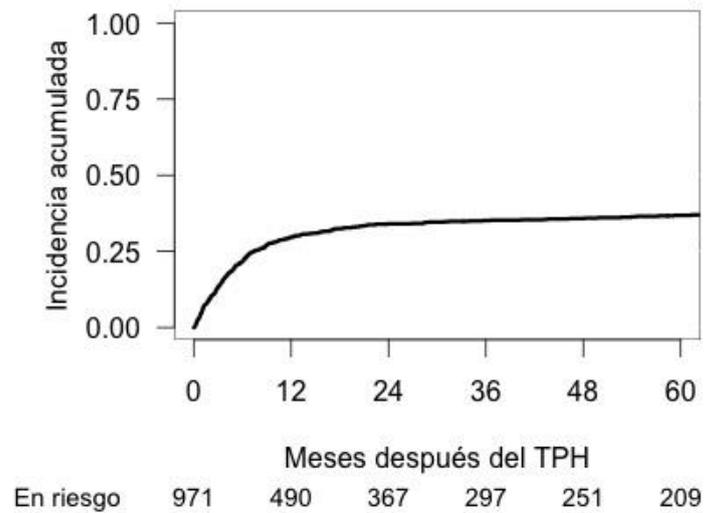


Figura 9. Incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el trasplante

Respecto a las causas de muerte, del total de 591 pacientes que fallecieron, en 286 la muerte ocurrió tras recaída de la enfermedad de base y en 305 por alguna de las siguientes causas: infección (n=194), EICH (n=63), fallo de injerto (n=34), neoplasia secundaria (n=23), hemorragia (n=13), síndrome de obstrucción sinusoidal (n=8), neumonitis (n=5), toxicidad cardíaca (n=2), desconocido (n=4), otros (n=10) (Figura 10).

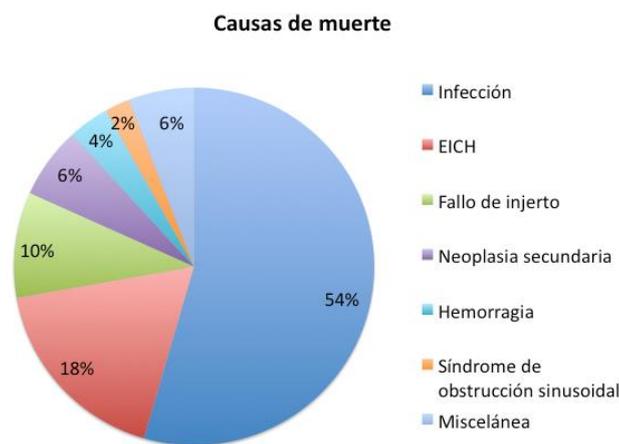


Figura 10. Causas de muerte sin recaída en la serie global

5.1.2.7 Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global

Trescientos veintidós pacientes permanecen vivos y libres de recaída a una mediana de tiempo de 77 meses post-TPH (extremos, 14-213). La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) se alcanzó a los 12,5 meses. La SLE estimada a 1, 3 y 5 años fue de 50% (IC 95%: 46,4-52,7), 37% (IC 95%: 34,1-40,3) y 33% (IC 95%: 29,9-36), respectivamente (Figura 11).

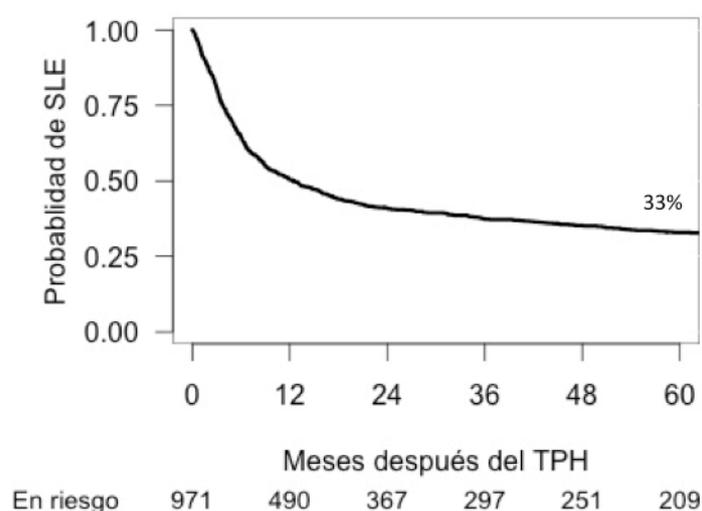


Figura 11. Supervivencia libre de enfermedad en la serie global

Trescientos setenta y un pacientes siguen vivos a una mediana de seguimiento de 72 meses (extremos, 11-213). Hubo diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,0001$) en la mediana de seguimiento según el tipo de alo-TPH realizado, siendo mayor en el TSCU y en el alo-TPH de hermano HLA idéntico, 87 meses (extremos, 13-197) y 67 meses (extremos, 6-210) respectivamente, y menor en el alo-TPH de DNE y alo-TPH haploidéntico, con unas medianas de seguimiento de 23 meses (extremos, 7-178) y 24 meses (extremos, 10-80) respectivamente.

La mediana de supervivencia global fue de 18 meses. La supervivencia de la serie global estimada a 1, 3 y 5 años fue de 55% (IC 95%: 52-58), 43% (IC 95%: 40-47) y 39% (IC 95%: 36-42) (Figura 12).

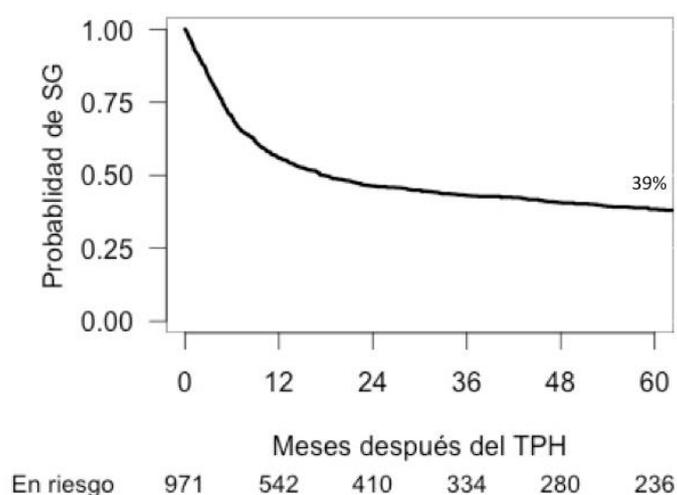


Figura 12. Supervivencia de la serie global

5.2. Características de las complicaciones neurológicas

5.2.1. Descripción general

Las complicaciones neurológicas observadas en la serie de este estudio según el tipo de trasplante están descritas en la Tabla 5.2. Se documentaron 201 complicaciones neurológicas en 168 de 901 pacientes (17%). Ciento cuarenta pacientes (70%) presentaron un único evento neurológico, 23 dos eventos (11%), 4 tres eventos (2%) y un solo paciente desarrolló 4 eventos neurológicos (1%).

Las complicaciones neurológicas más frecuentes fueron las no infecciosas (149 eventos, 74%), seguidas de las infecciones del SNC (20%) y los SLPT asociado al VEB con afectación del SNC (4%). Entre las complicaciones neurológicas no infecciosas, la más frecuente fue la encefalopatía (46 casos, 33%), seguida de la afectación del sistema nervioso periférico (38 casos, 27%). En todos los tipos de TPH las complicaciones neurológicas no infecciosas fueron las más frecuentes, siendo la encefalopatía la complicación más común tanto en el trasplante de hermano HLA idéntico como en el TSCU.

La mediana de tiempo desde el TPH hasta la aparición de un evento neurológico fue de 67 días (extremos, -5-3722). Las complicaciones neurológicas con afectación en SNC ocurrieron a una mediana de 65 días (extremos, -5 – 3722), mientras que aquellas

que afectaban al SNP ocurrieron a una mediana de 101 días desde el trasplante (extremos, 2-3722).

Tabla 5.2. Complicaciones neurológicas según tipo de trasplante

	Hermano HLA-idéntico	DNE HLA-idéntico	TSCU	Familiar haplo-idéntico	TOTAL
Número de eventos, n (%)	73 (100)	12 (100)	110 (100)	6 (100)	201 (100)
Infecciones del SNC, n (%)	8 (11)	2 (17)	31 (28)	0	41 (20)
Linfomas postrasplante, n (%)	1 (1)	1 (8)	5 (5)	1 (17)	8 (4)
Complicaciones no infecciosas, n (%)	63 (86)	9 (75)	72 (65)	5 (83)	149 (74)
ACV	5 (7)	2 (17)	7 (6)	1 (17)	15 (8)
Crisis epilépticas	3 (4)	0	6 (5)	0	9 (5)
Cefaleas	10 (14)	2 (17)	6 (5)	2 (33)	20 (10)
SLPR	1 (1)	1 (8)	4 (4)	0	6 (3)
Encefalopatía	18 (25)	2 (17)	25 (23)	1 (17)	46 (23)
Mielopatía	2 (3)	0	3 (3)	0	5 (2)
Neuropatía	11 (15)	1 (8)	12 (11)	1 (17)	25 (12)
Miopatía	13 (18)	1 (8)	9 (8)	0	23 (11)
Otros	1 (1)	0	2 (2)	0	3 (1)

La incidencia acumulada de desarrollo de al menos una complicación neurológica fue 6,3% (IC 95%: 4,75–7,8) a los 30 días, 9% (IC 95%: 7,2–10,9) a los 3 meses, 14,6% (IC: 95%: 12,4–16,9) al año y 17% (IC 95%: 14,8–19,6) a los 5 años (Figura 13). La incidencia acumulada de desarrollo de una complicación neurológica fue distinta según el tipo de trasplante, siendo a los 5 años del 24% tras el TSCU (IC 95%: 20-28), 20% (IC 95%: 9-32) tras el TPH de donante HLA idéntico no emparentado, 12,3% (IC 95%: 9-15) tras el TPH de hermano HLA idéntico y 7% tras el TPH haplo-idéntico (IC 95%: 1-12) ($P < 0,0001$) (Figura 14). La mediana de aparición de las complicaciones neurológicas también fue distinta según el tipo de trasplante, siendo de 147 días tras el TPH de hermano HLA idéntico (extremos -5 – 3722), 77 días tras el TSCU (-5 – 1161), 44 días tras el TPH de DNE (extremos, 12 - 267) y 6 días tras el TPH haplo-idéntico (extremos, 1-120) ($P = 0,01$).

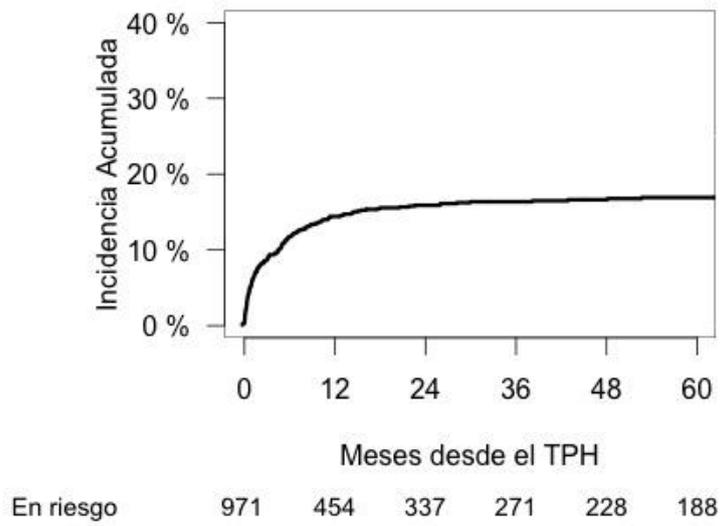


Figura 13. Incidencia acumulada de complicaciones neurológicas

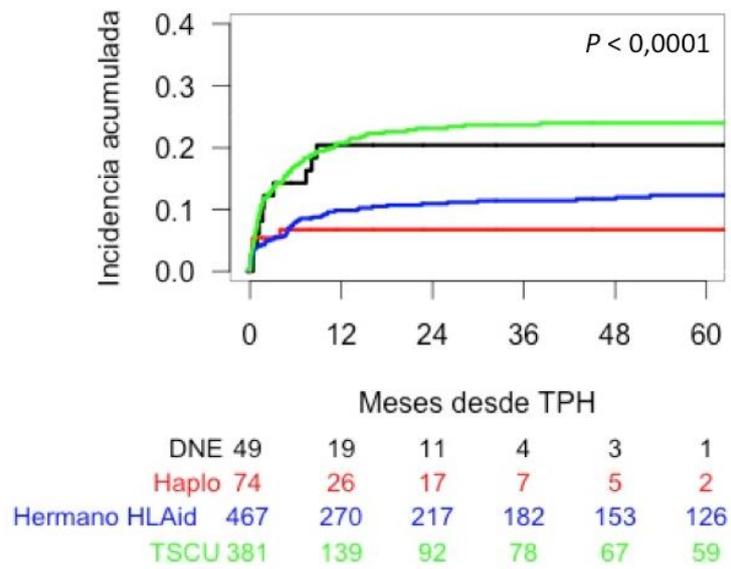


Figura 14. Incidencia acumulada de complicaciones neurológicas según tipo de TPH

5.2.2. Infecciones del SNC

5.2.2.1 Incidencia de las infecciones del SNC

Se documentaron 41 episodios de infecciones del SNC, que se distribuyeron según el tipo de trasplante del siguiente modo: 31 en TSCU, 8 en trasplante de hermano HLA idéntico y 2 en alo-TPH de DNE. No se registró ningún episodio en los receptores de TPH haploidéntico. La distribución de las infecciones del SNC según el periodo post-trasplante se muestra en la Tabla 5.3.

Tabla 5.3 Infecciones del SNC según periodo post-trasplante

Infección SNC	Total n (%)	Días 0 a 30 n (%)	Días 31 a 100 n (%)	Días 101 a 365 n (%)	> 1 año n (%)
Número de casos	41 (100)	5 (100)	13 (100)	16 (100)	7 (100)
Fúngica	13 (32)	1 (20)	4 (31)	5 (31)	3 (43)
Vírica	12 (29)	2 (40)	3 (23)	4 (25)	3 (43)
VHH-6	7	2 (40)	3 (23)	1 (6)	1 (14)
CMV	4	0	0	3 (19)	1 (14)
VVZ	1	0	0	0	1 (14)
Bacteriana	4 (10)	0	1 (15)	3 (19)	0
Toxoplasma	6 (15)	0	3 (23)	3 (19)	0
No documentada microbiológicamente	6 (15)	2 (40)	2 (15)	1 (6)	1 (14)

La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una infección del SNC fue de 146 días (extremos, 7–1161). En los pacientes receptores de TSCU fue de 139 días (extremos, 7-1161), en los alo-TPH de hermano HLA idéntico 150 días (extremos, 28-911) y en los TPH de DNE 135 días (extremos, 23-247). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($P = 0,8$).

En el momento de presentar la infección del SNC, 25 pacientes (61%) estaban recibiendo tratamiento con corticoides para el tratamiento de EICH aguda (n=11) o crónica (n=14).

Para la serie global, la incidencia acumulada del riesgo de desarrollo de una infección del SNC a los tres meses fue 1,8% (IC 95%: 0,9–2,6), a los 6 meses 2,4% (IC

95%: 1,4 -3,3), al año 3,5% (IC 95%: 2,3–4,7) y a los cinco años 4,3% (IC 95%: 3–5,6) (Figura 15).

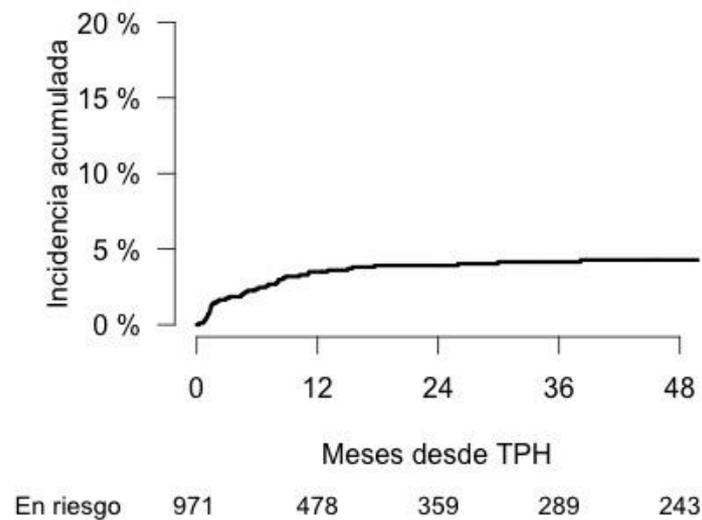


Figura 15. Incidencia acumulada de infecciones del SNC

La incidencia acumulada a 5 años fue distinta según el tipo de trasplante: 0 en los trasplantes haploidénticos, 1,8% en los receptores de alo-TPH de hermano HLA idéntico, 4,2% en los receptores de alo-TPH de DNE, y 8,2% en receptores de TSCU ($P < 0,001$) (Figura 16).

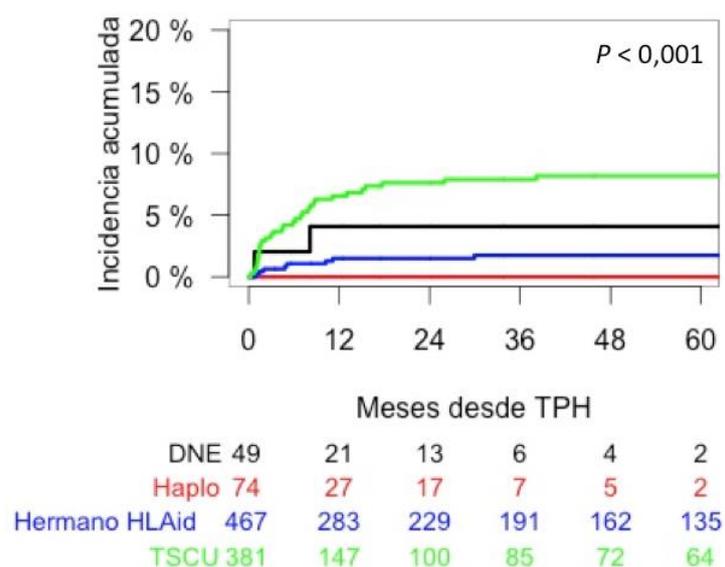


Figura 16. Incidencia acumulada de infecciones del SNC según el tipo de TPH

5.2.2.2 Características de las infecciones del SNC según el agente causante

La etiología de las infecciones del SNC según el tipo de trasplante se describe en la Tabla 5.4. Los patógenos causantes de las infecciones del SNC se distribuyen según su frecuencia del siguiente modo: hongos 13 (32%), virus 12 (29%), toxoplasma 6 (15%) y bacterias 4 (10%). Hubo seis episodios adicionales de infecciones del SNC que no se documentaron microbiológicamente. Tres de ellos se presentaron con fiebre, signos meníngeos y pleocitosis de LCR (270-460 células/mm³). Otros dos casos presentaron clínica sugestiva de una encefalitis vírica con un estudio citoquímico en LCR compatible (20-119 células/mm³ a expensas de mononucleares y aumento de proteínas), aunque con estudio de imagen normal y ausencia de aislamientos en el LCR. Tras tratamiento antibiótico, antivírico y antifúngico empírico tres pacientes se recuperaron completamente y dos progresaron a un estado de coma y fallecieron. Un último paciente presentó un absceso cerebral diagnosticado mediante neuroimagen, sin conseguirse diagnóstico microbiológico.

Tabla 5.4 Infecciones del SNC según tipo de TPH

Causantes	Hermano HLA-id n (%)	DNE HLA-id n (%)	TSCU n (%)	Haploidéntico	TOTAL n (%)
Total, n (%)	8 (100)	2 (100)	31 (100)	0	41 (100)
Fúngicas	2 (25)	0	11 (35)	0	13 (32)
VHH-6	1 (13)	0	6 (19)	0	7 (17)
CMV	0	0	4 (13)	0	4 (10)
VVZ	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Bacterianas	1 (13)	0	3 (10)	0	4 (10)
Toxoplasma	2 (25)	0	4 (13)	0	6 (15)
No documentado microbiológicamente	2 (25)	2 (100)	2 (6)	0	6 (15)

Infecciones fúngicas

Se documentaron infecciones fúngicas en 13 pacientes: once TSCU y dos TPH de hermano HLA idéntico, uno de ellos con un mismatch ($P = 0,06$). La incidencia acumulada de infecciones fúngicas fue del 1,4% (IC 95%: 0,6-2,1): 0,3% en los TPH de hermano HLA idéntico y 2,6% en los TSCU ($P = 0,004$) (Figura 17). En la serie global, la mediana de tiempo hasta la infección fúngica fue de 146 días (extremos, 20–911),

siendo de 134 días (extremos, 20-479) en el grupo de los TSCU. Los dos pacientes con infección fúngica y receptores de trasplante de hermano HLA idéntico tenían EICH activa en tratamiento inmunosupresor. Uno de ellos, afecto de EICH crónica extensa, fue diagnosticado en el día 911 tras el TPH. El otro caso, en el quinto mes post-TPH; afecto de una EICH aguda refractaria al tratamiento con corticoides y timoglobulina.

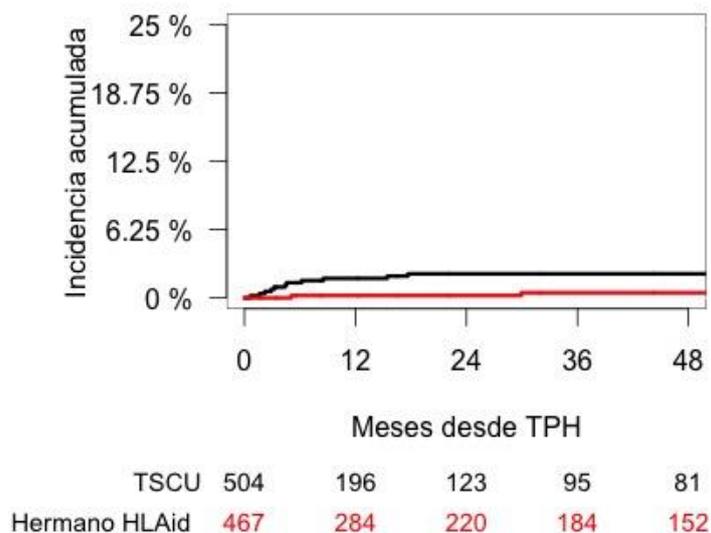


Figura 17. Incidencia acumulada de infecciones fúngicas según el tipo de TPH

Nueve pacientes tenían aspergilosis con afectación del SNC, cinco de ellos (56%) con afectación pulmonar concomitante. El diagnóstico fue de infección fúngica probada en cuatro pacientes: tres tras el estudio de la necropsia y otro caso mediante la detección del ADN de *Aspergillus* en el LCR. Los otros cinco pacientes se diagnosticaron de infección fúngica probable, con lesiones compatibles en la RNM cerebral y detección del antígeno galactomanano en suero (Figura 18, Figura 19). *Cryptococcus neoformans* fue aislado en dos casos (días 50 y 538 tras el TPH) con clínica sugestiva de meningoencefalitis y detección del antígeno en LCR, *Mucor* con rinosinusitis invasiva fue detectado en un paciente, y *Scedosporium prolificans* en el caso restante. Un paciente está vivo tras un seguimiento de 23 meses y el resto fallecieron debido a la infección fúngica a una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 31 días (extremos, 1–156).

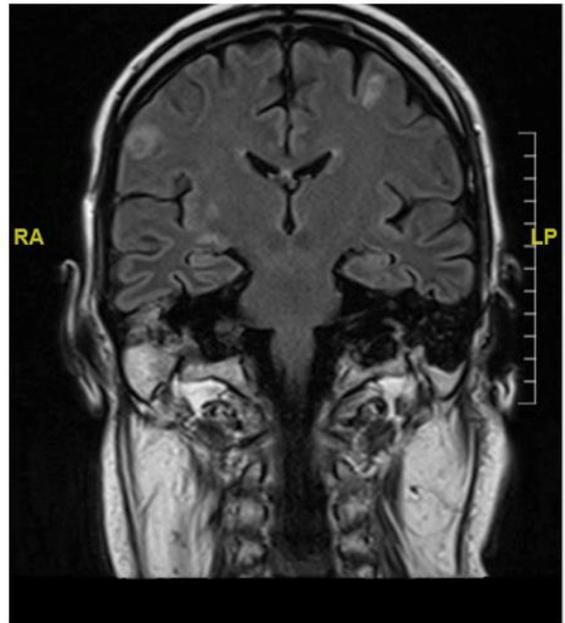
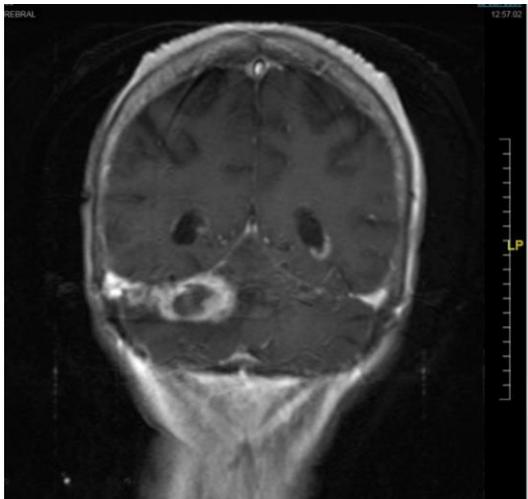


Figura 18. RNM cerebral (T2 FLAIR) en paciente con aspergilosis cerebral: se aprecian múltiples lesiones focales cortico-subcorticales en ambos hemisferios cerebrales.

A



B

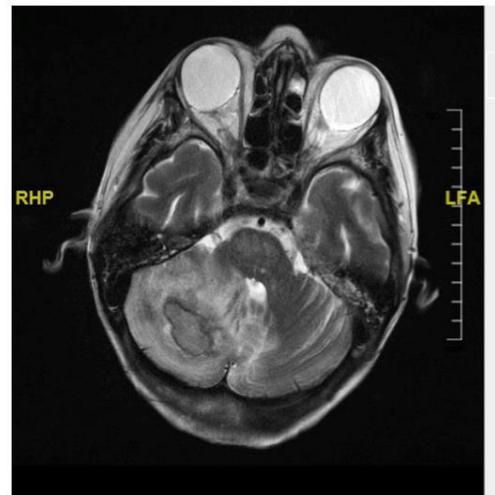


Figura 19. RNM cerebral T1 con gadolinio (A) y T2 (B) en paciente con aspergilosis cerebral y pulmonar. Se observa una lesión necrótico-quística con restos hemosideróticos, captación de contraste en anillo y edema perilesional en hemisferio cerebeloso derecho.

Infecciones víricas

Las infecciones víricas se documentaron en 12 casos (29% de todas las infecciones), 11 en pacientes receptores de un TSCU y 1 de un TPH de hermano HLA

idéntico. La incidencia acumulada a 5 años de infecciones virales fue 1,3% en la serie global, siendo 3% en el TSCU (IC 95%: 1,2-4,6) y 0,2% (IC 95%: 0,2-0,6) en el TPH de hermano HLA idéntico ($P = 0,001$) (Figura 20). Las infecciones virales ocurrieron a una mediana de 66 días (-3-3722) desde el trasplante.

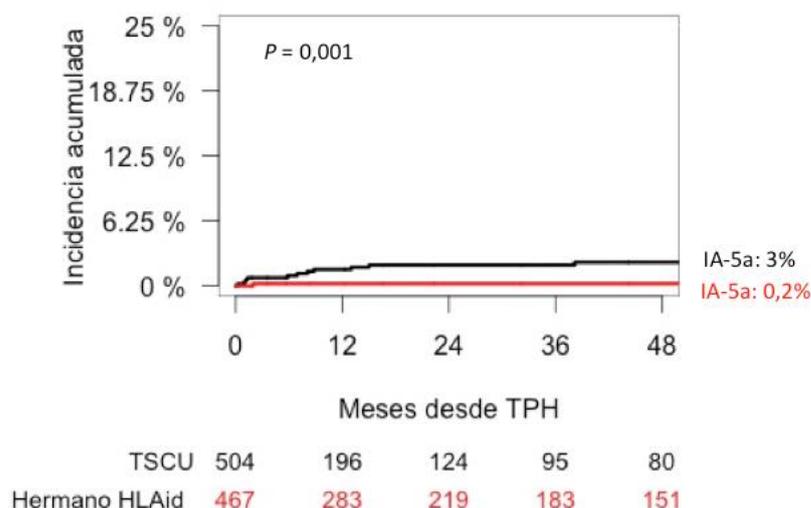


Figura 20. Incidencia acumulada de infecciones víricas según el tipo de trasplante

En siete pacientes de diagnóstico una encefalitis por VHH-6, seis en TSCU y uno tras TPH de hermano HLA idéntico, a una mediana de 41 días desde el TPH (extremos, 7-457). Clínicamente, seis pacientes debutaron con una encefalitis aguda manifestada como síndrome confusional, amnésico o alteraciones conductuales, dos de ellos con crisis epilépticas concomitantes. Un paciente desarrolló una paraparesia junto con encefalopatía progresivas debido a una encefalomielitis. Un paciente está vivo tras un seguimiento de 57 meses mientras que tres pacientes fallecieron debido a la encefalitis por VHH-6 a una mediana de 8 días (extremos, 7-34). Los restantes tres pacientes presentaron una mejoría neurológica pero fallecieron posteriormente debido a otras causas (Figura 21, Figura 22).

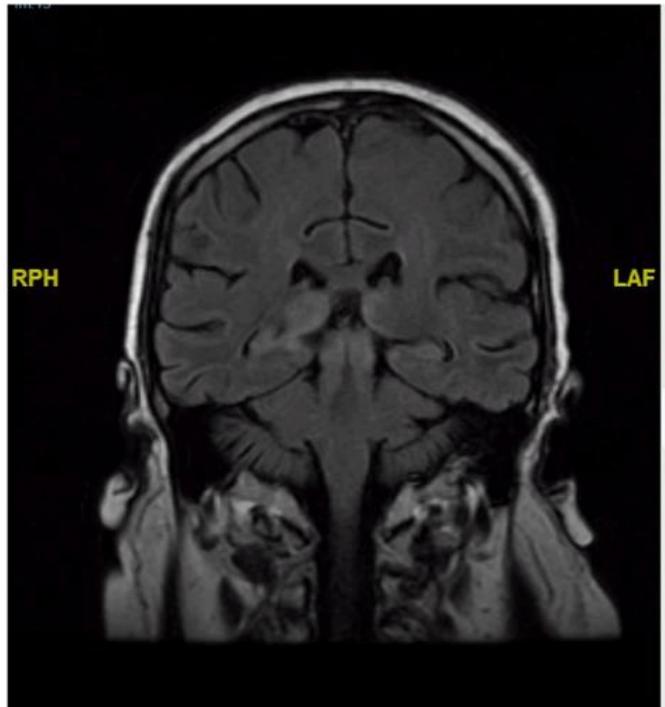


Figura 21. RNM cerebral (T2 FLAIR) en paciente con afectación límbica debido a encefalitis por VHH-6.

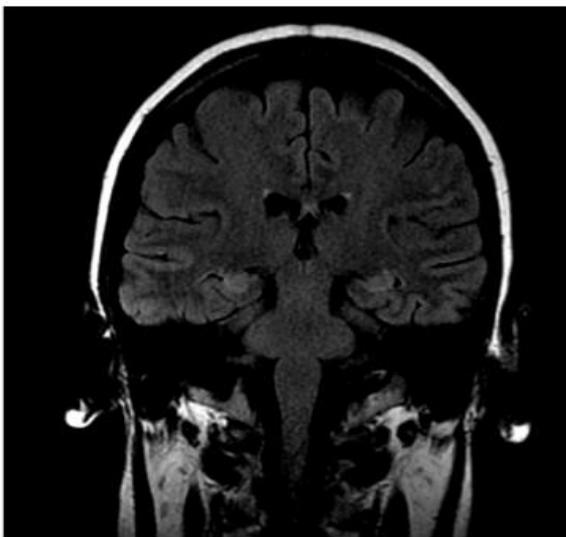
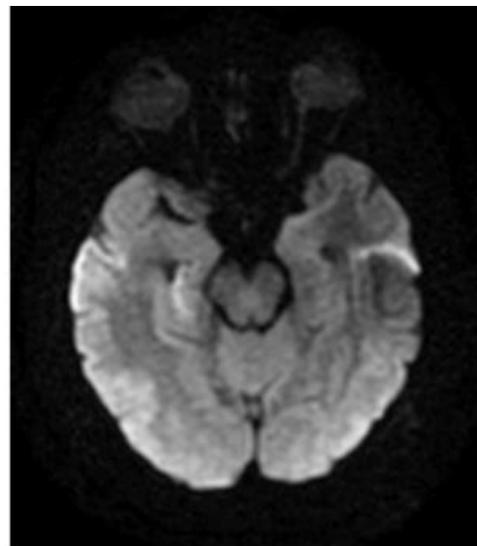
A**B**

Figura 22. RNM cerebral paciente con encefalitis por VHH-6. Imagen en T2 FLAIR (A) y secuencia de difusión (B). Se aprecia hiperintensidad de la señal en ambos hipocampos.

Las encefalitis por CMV ocurrieron en cuatro pacientes sometidos a TSCU a una mediana de 239 días (extremos, 178-396), tres de ellos con evidencia de enfermedad

diseminada por CMV y todos con detección en plasma de ADN de CMV mediante PCR. Clínicamente todos los casos se presentaron como un síndrome confusional que progresó a deterioro de nivel de conciencia, uno de ellos con síntomas y signos de multirradiculopatía asociada. Se detectó carga viral de CMV por PCR en LCR en todos los casos. Los cuatro pacientes fallecieron debido a la enfermedad por CMV a una mediana de 70 días desde el diagnóstico de la encefalitis por CMV (Figura 23). Un paciente sufrió una meningo-mielorradiculitis por VVZ en el día 1161 tras un TSCU y falleció debido a la infección.

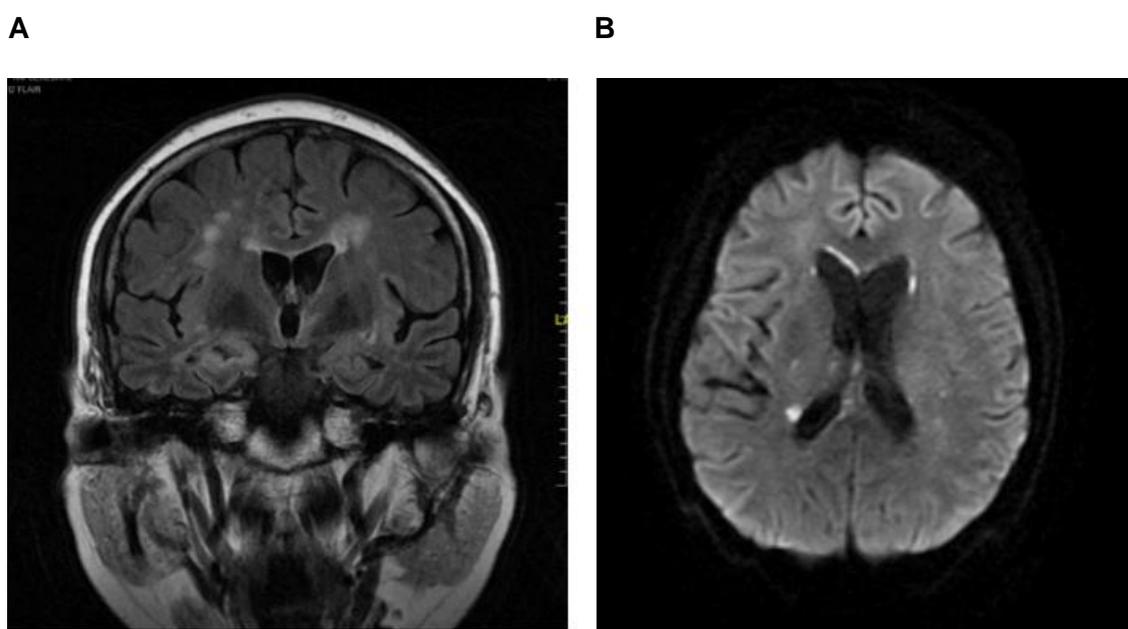


Figura 23. RNM cerebral, T2 FLAIR (A) y secuencia de difusión (B), en paciente con encefalitis por CMV. Se aprecian múltiples focos alteración intensidad de señal en la sustancia blanca de predominio periventricular y temporal medial derecho.

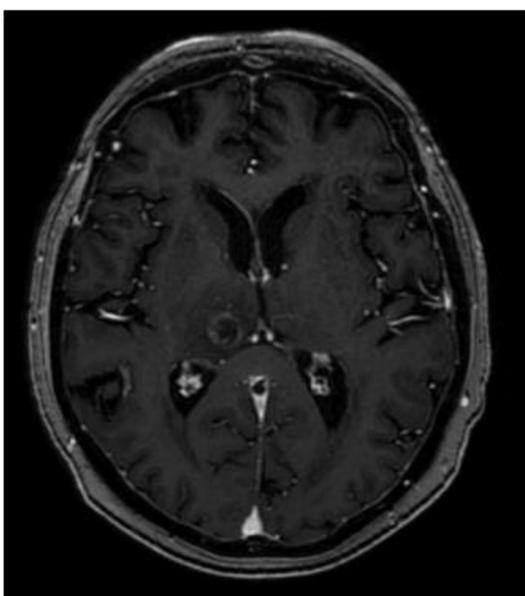
Infecciones por toxoplasma

Seis pacientes fueron diagnosticados de toxoplasmosis cerebral (15% de todas las infecciones), dos en TPH de hermano HLA idéntico y cuatro en TSCU. La incidencia acumulada de toxoplasmosis cerebral fue del 0,6% en la serie global (IC 95%: 0,1-1,1); 0,8% tras TSCU (IC 95%: 0,02-1,6) y 0,4% (IC 95%: 0-1) tras TPH de hermano HLA idéntico ($P = 0,4$).

Todos los casos fueron diagnosticados con la detección del ADN de *Toxoplasma gondii* en el LCR. Los estudios de RM cerebral mostraron una (1) o múltiples lesiones

(5) en hemisferios cerebrales, ganglios basales y cerebelo (Figura 24). La clásica presentación con captación de contraste en anillo se observó en la mitad de los casos, dos de ellos también con una hemorragia asociada. En el subgrupo de pacientes receptores de TSCU, las infecciones ocurrieron a una mediana de 40 días desde el trasplante, mientras que los dos casos observados tras TPH de hermano HLA idéntico ocurrieron en los días 146 y 311, en un contexto de EICH crónica extensa activa con tratamiento inmunosupresor. Dos pacientes fallecieron por la infección y tres de ellos por otras causas asociadas.

A



B

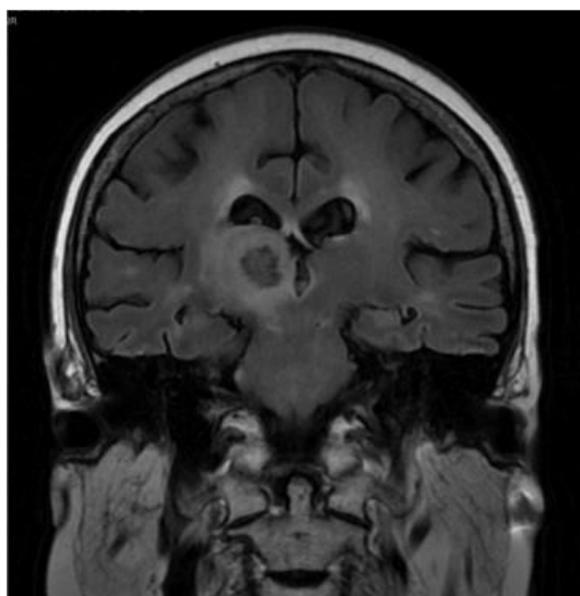


Figura 24. RNM cerebral paciente con toxoplasmosis cerebral, T1 con contraste (A) y T2 FLAIR (B). Se observa una lesión talámica derecha con necrosis central, tenue captación de contraste en anillo y edema perilesional.

Infecciones bacterianas

En cuatro pacientes (10% de todas las infecciones) se diagnosticaron infecciones bacterianas con afectación del SNC, tres tras TSCU y un caso tras alo-TPH de hermano HLA idéntico, a una mediana de 240 días (extremos, 43-339) desde el TPH. La incidencia acumulada de infecciones bacterianas a los 5 años fue del 0,4% (IC 95%: 0,009-0,8), 0,2% en los receptores de alo-TPH de hermano HLA idéntico y 0,8% en los receptores TSCU ($P = 0,5$).

Un paciente presentó una meningitis estafilocócica con hidrocefalia que requirió derivación externa de LCR y finalmente falleció debido a la infección. Otro paciente tuvo una meningitis neumocócica en el día 339 del TPH de hermano HLA idéntico y mejoró con el tratamiento antimicrobiano. Otro caso presentó un absceso cerebral parietal debido a nocardia (se detectó *Nocardia Farcinica*) en el día 240 desde el TSCU y mejoró con el tratamiento antimicrobiano. El último caso fue un paciente con abscesos múltiples cerebrales e hidrocefalia, con aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* en el LCR, que falleció debido a una hemorragia intraventricular.

5.2.2.3 Análisis de factores de riesgo para infección del SNC

En la Tabla 5.5 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulada de infecciones del SNC. Los factores de riesgo de infección del SNC que resultaron estadísticamente significativos en el estudio univariante fueron el TSCU como tipo de trasplante, el trasplante de un donante distinto a hermano HLA idéntico, la edad del paciente mayor de 30 años, el sexo masculino, síndrome linfoproliferativo como enfermedad de base, un estado de la enfermedad intermedio o avanzado y el uso de tiotepa o timoglobulina (TG) en el acondicionamiento. En el estudio multivariante, las únicas variables que mostraron tener un valor independiente como factor de riesgo para desarrollo de infección del SNC fueron:

- El trasplante de sangre de cordón umbilical como fuente de progenitores (HR 6,4, IC 95% 3-13,7, $P < 0,0001$) (Figura 25).
- Síndrome linfoproliferativo como enfermedad de base (HR 2,7, IC 95% 1,3-5,5, $P = 0,0005$) (Figura 26).
- El desarrollo de EICH aguda grado III-IV (HR 1,66, IC 95% 1,22-2,26, $P = 0,016$).

Tabla 5.5. Análisis factores riesgo para desarrollo infecciones SNC

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% IA (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Tipo de TPH	No hermano HLA id	6,7 vs 1,7	0,0001		
Tipo de TPH	TSCU	8,1 vs 1,7	0,0001	6,4 (3-13,7)	<0,0001
Edad	>30	2,6 vs 4,9	0,1		
Sexo	Masculino	5,2 vs 3	0,07		
Diagnóstico de la enfermedad	SLP	7,6 vs 3,7	0,04	2,7 (1,3-5,5)	0,0005
Estado enfermedad al trasplante	Intermedio o Avanzado	5,9 vs 2,6	0,01		
Acondicionamiento	Tiotepa	6,6 vs 1,6	0,0001		
Acondicionamiento	ATG	7,3 vs 1,5	<0,0001		
EICH aguda	Grado III-IV			2,5 (1,3-5)	0,008

IA: incidencia acumulada; SLP: síndrome linfoproliferativo; TG: timoglobulina

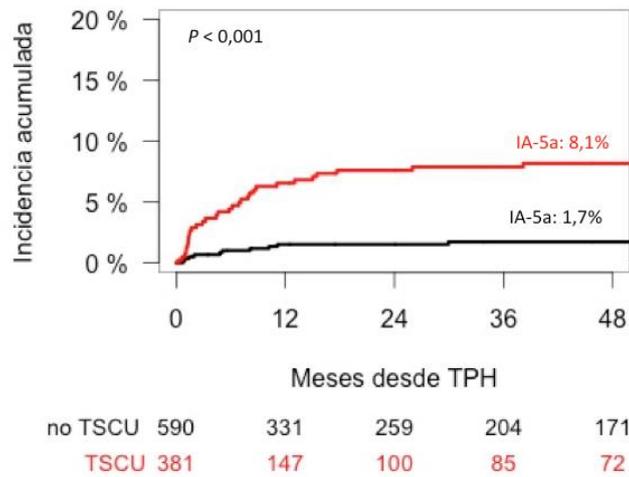


Figura 25. Incidenca acumulada de infecciones del SNC en TSCU versus resto

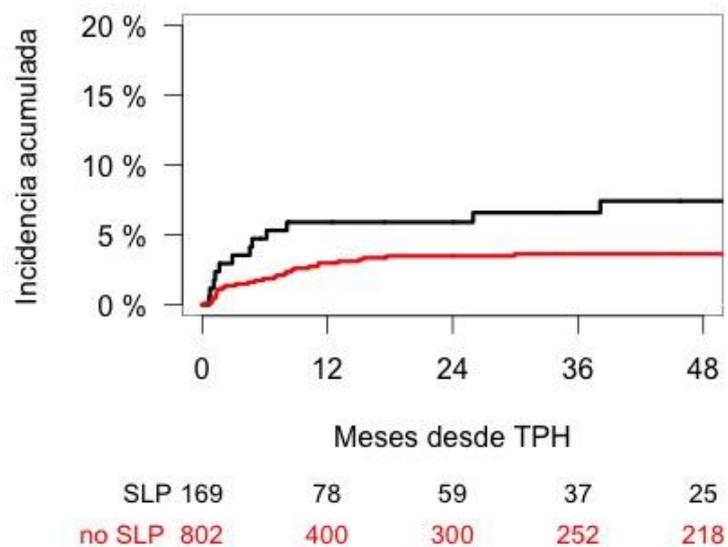


Figura 26. Incidenca acumulada de infecciones del SNC en síndrome linfoproliferativo versus resto de diagnósticos

5.2.2.4 Influencia de la infección del SNC en la supervivencia

Veinticinco de los 41 pacientes fallecieron debido a la infección del SNC a una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 50 días (1-137).

La supervivencia global a los 5 años en los pacientes que no desarrollaron infección del SNC fue del 40% (IC 95%: 37-43) y en los que tuvieron una infección del SNC del 16,7% (IC 95%: 8-33) ($P = 0,01$) (Figura 27).

La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) a los 5 años en los pacientes con infección del SNC fue del 75% (IC 95%: 62-89) y 34% (IC 95%: 31-37) en los que no presentaron infección del SNC ($P < 0,0001$) (Figura 28).

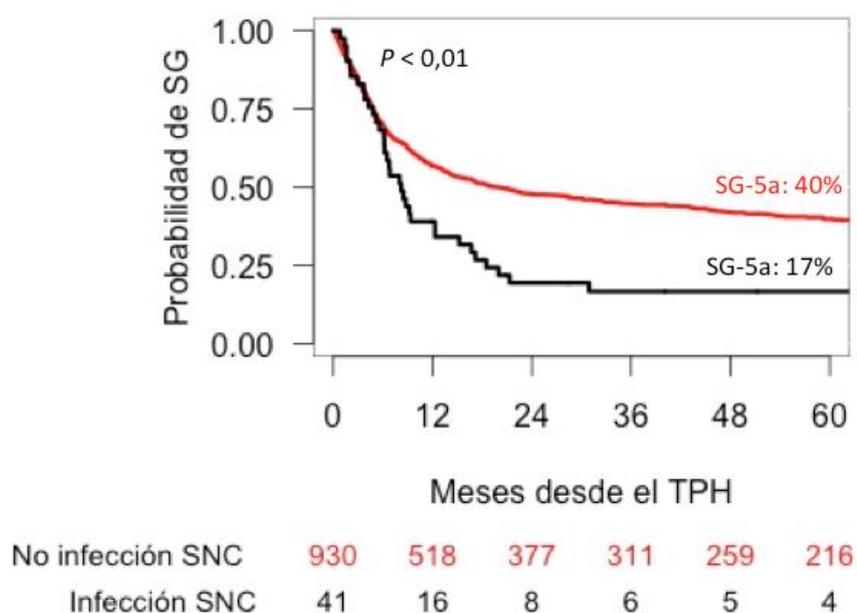


Figura 27. Supervivencia global según el desarrollo de infección del SNC

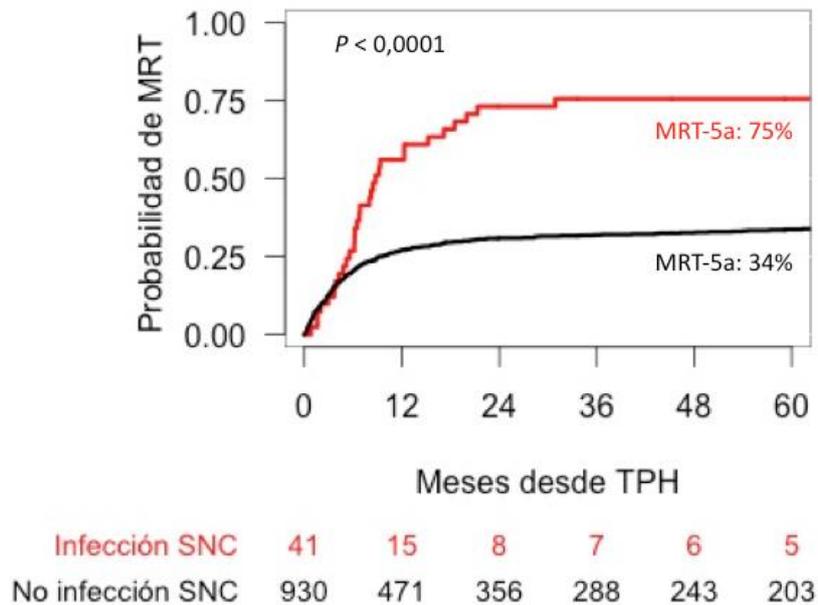


Figura 28. Mortalidad relacionada con el trasplante según el desarrollo de infección del SNC

5.2.3. *Complicaciones neurológicas no infecciosas del SNC*

Se documentaron 149 eventos neurológicos distintos de infección y neoplasia, de los cuales 101 (el 68%) fueron con afectación del SNC. Las complicaciones neurológicas no infecciosas del SNC más frecuentes fueron la encefalopatía (46 casos, 45%), seguida de las cefaleas (20 casos, 20%) y de los ACV (15 casos, 15%). Las complicaciones neurológicas no infecciosas según el tipo de trasplante se resumen en la Tabla 5.6.

Tabla 5.6. Complicaciones neurológicas no infecciosas según tipo de TPH

Variables	Hermano HLA-idéntico	DNE HLA-idéntico	TSCU	Familiar haploidéntico	TOTAL (%)
Número de casos, n (%)	63 (100)	9 (100)	72 (100)	5 (100)	149 (100)
SNC	39 (62)	7 (78)	51 (71)	4 (80)	101 (68)
ACV	5 (8)	2 (22)	7 (10)	1 (20)	15 (8)
SLPR	1 (2)	1 (11)	4 (6)	0	6 (3)
Encefalopatía	18 (30)	2 (22)	25 (35)	1 (20)	46 (23)
Crisis epilépticas	3 (5)	0	6 (8)	0	9 (5)
Cefalea	10 (16)	2 (22)	6 (8)	2 (40)	20 (10)
Mielopatía	2 (3)	0	3 (4)	0	5 (2)
SNP	24 (38)	2 (22)	21 (29)	1 (29)	48 (32)
Neuropatía	11 (18)	1 (11)	12 (17)	1 (20)	25 (12)
Miopatía	13 (21)	1 (11)	9 (13)	0	23 (11)

Las complicaciones neurológicas con afectación en SNC ocurrieron a una mediana de 65 días (extremos, -5–3722). Su distribución según el periodo post-trasplante varía según el tipo de complicación neurológica (Tabla 5.7).

Tabla 5.7. Distribución de las complicaciones del SNC según periodo post-TPH

Complicación SNC	Días 0 a 30 n (%)	Días 31 a 100 n (%)	Días 101 a 365 n (%)	> 1 año n (%)
Total casos, n	58 (100)	12 (100)	15 (100)	16 (100)
ACV	6 (10)	2 (17)	4 (27)	3 (19)
SLPR	5 (9)	0	0	1 (6)
Encefalopatía	25 (43)	7 (58)	7 (47)	7 (44)
Crisis epiléptica	4 (7)	1 (8)	3 (20)	1 (6)
Cefalea	17 (29)	0	1 (7)	2 (13)
Mielopatía	1 (2)	2 (17)	0	2 (13)

La incidencia acumulada de complicaciones neurológicas del SNC fue del 5% a los 30 días, 6% a los 3 meses, 8% al año y 9% a los 5 años (Figura 29). No hubo diferencias en la incidencia acumulada de complicaciones del SNC según el tipo de trasplante, siendo a los 5 años del 7% en el TPH de hermano HLA idéntico, del 11% en

el TSCU, del 12% en el TPH de DNE y del 4% en el TPH haploidéntico no emparentado ($P = 0,062$) (Figura 30).

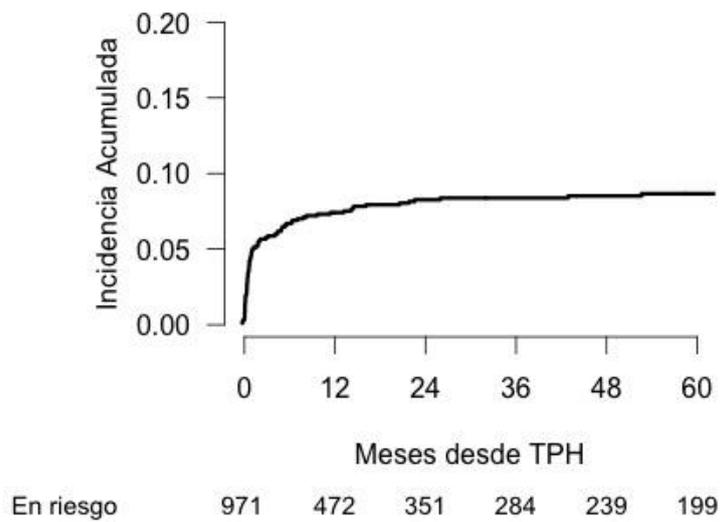


Figura 29. Incidencia acumulada de complicaciones no infecciosas del SNC

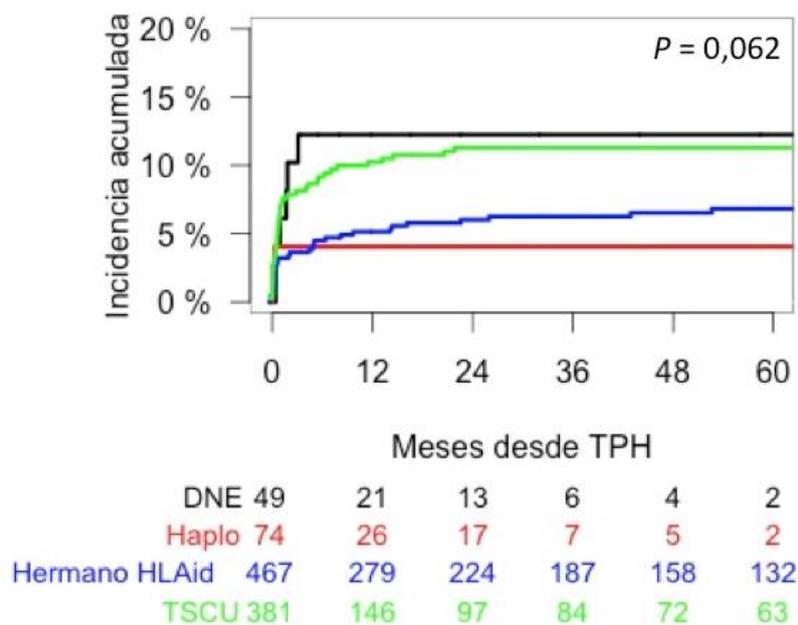


Figura 30. Incidencia acumulada de complicaciones no infecciosas del SNC según el tipo de TPH

5.2.3.1 Accidente cerebrovascular

Quince pacientes presentaron un ACV (8% de todas las complicaciones neurológicas), 7 de 381 receptores de TSCU (2%), 5 de 467 alo-TPH de hermano HLA idéntico (1%), 2 de 49 alo-TPH de DNE (4%) y uno de 74 TPH haploidéntico (1%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La mediana de tiempo hasta la aparición de un ACV fue de 55 días (extremos, 1-478). La incidencia acumulada de ACV a los 30 días fue del 0,72% (IC 95%: 0,19–1,3), a un año del 1,4% (IC 95%: 0,69–2,19) y a 5 años del 1,8% (IC 95%: 0,9–2,6) (Figura 31).

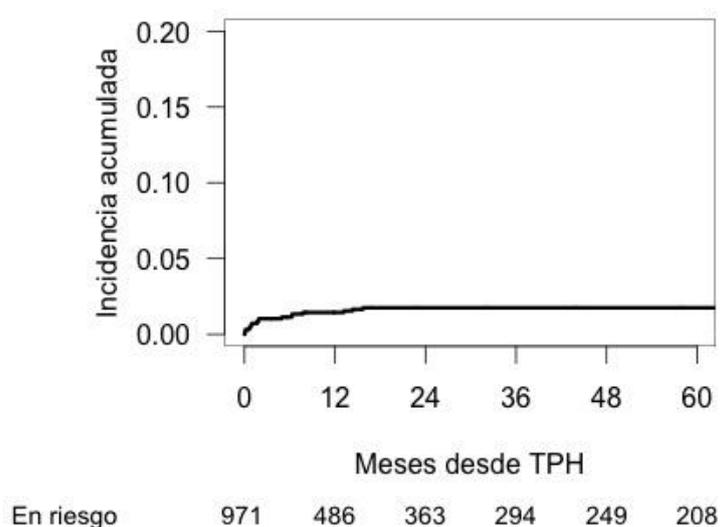


Figura 31. Incidencia acumulada de ACV

Todos los ACV fueron hemorrágicos excepto un caso. Los ACV hemorrágicos incluyeron seis hematomas subdurales, siete hemorragias intraparenquimatosas (una cerebelosa) y una hemorragia subaracnoidea (Figura 32, Figura 33). La presentación clínica consistió en un deterioro del nivel de conciencia en siete pacientes, dos con cefalea asociada, el resto se presentaron como crisis epilépticas (1), cefalea (2), síndrome confusional (2) y hemiparesia (2). El caso con hemorragia subaracnoidea fue debido a sangrado de aneurisma de la arteria comunicante anterior. Este paciente debutó con cefalea intensa, se realizó una TAC sin evidencia de sangrado, pero con un LCR hemático en la punción lumbar. Se realizó una angiografía diagnóstica y terapéutica. La mediana de la cifra de plaquetas en el momento del ACVH fue de $16 \times 10^9/L$ (extremos, 10-41).

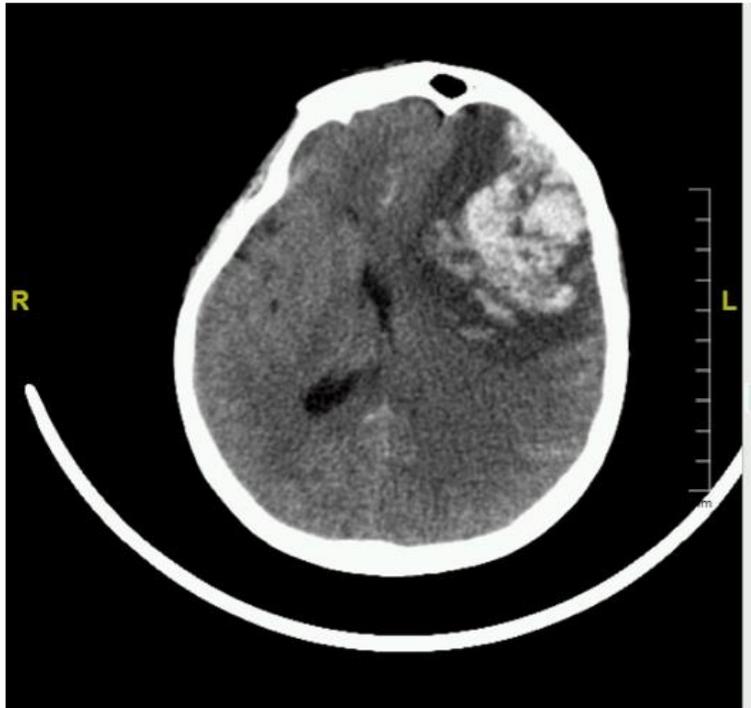


Figura 32. TAC cerebral paciente con hematoma cerebral extenso fronto-temporal izquierdo

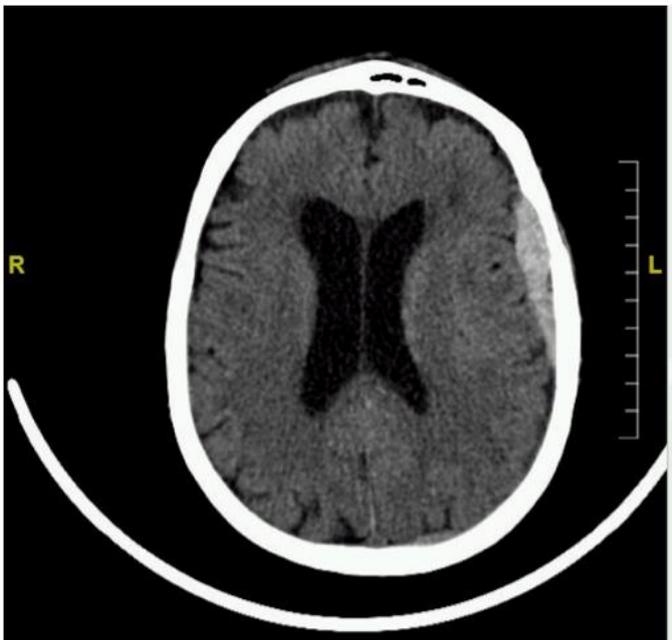


Figura 33. TAC cerebral en paciente con hematoma subdural fronto-parietal izquierdo que produce efecto masa

El ACVH fue la causa principal de muerte en diez pacientes (71%). La muerte se produjo en una mediana de 3 días desde el diagnóstico (extremos 0-17 días) a pesar de la evacuación quirúrgica del hematoma, que se realizó en cinco de los casos.

El único ACVI que registramos ocurrió a los 193 días de un TPH de hermano HLA idéntico. Se trataba de un infarto isquémico en territorio de la arteria cerebral media derecha en un paciente ingresado en la unidad de cuidados intensivos por una neumonía atípica. Presentó un cuadro de disartria y parálisis facial supranuclear. Se trató con ácido acetilsalicílico, pero el paciente falleció tempranamente en un contexto de un síndrome de distrés respiratorio.

5.2.3.2 Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Seis pacientes desarrollaron un SLPR, cuatro tras un TSCU, uno tras TPH de hermano HLA idéntico y otro tras un TPH de DNE. Los SLPR representan un 3% de todas las complicaciones neurológicas de la serie global. La mediana de tiempo desde el TPH hasta el desarrollo de un SLPR fue de 24 días (extremos, 12-656), ocurriendo todos los casos excepto uno antes del mes desde el TPH. La incidencia acumulada de SLPR a 5 años fue del 0,7% (IC 95%: 0,1-1,2) (Figura 34).

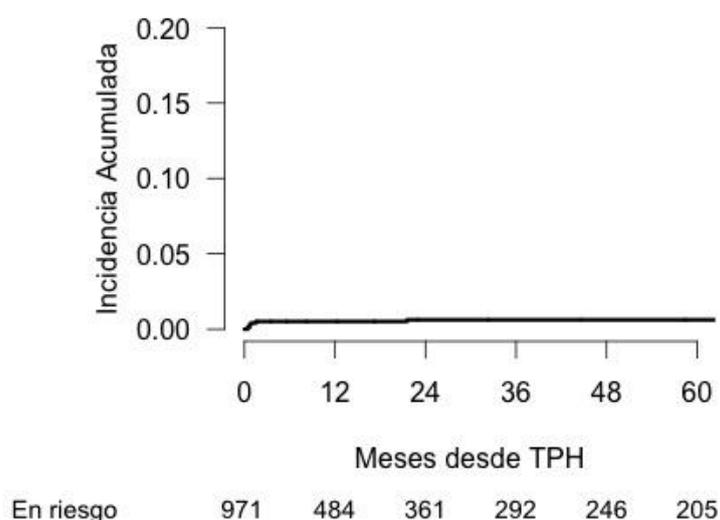


Figura 34. Incidencia acumulada de SLPR

Clínicamente, todos los pacientes presentaron crisis epilépticas al diagnóstico, bien parciales complejas o tónico-clónicas generalizadas, con alteraciones visuales

corticales asociadas (2), síndrome confusional (1) o clínica de ataxia cerebelosa (1). Todos los casos presentaron una imagen cerebral sugestiva de SLPR, bien una RM cerebral con focos hiperintensos simétricos subcorticales en regiones posteriores de lóbulos temporales y occipitales en T2 o FLAIR (5), o bien una tomografía axial computerizada (TAC) sugestiva con hipodensidades simétricas bilaterales subcorticales occipito-parietales (1) (Figura 35, Figura 36).

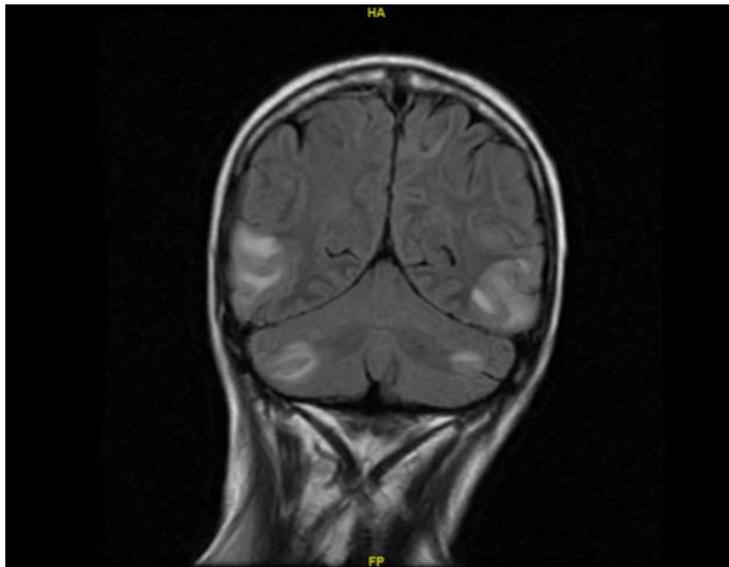


Figura 35. RNM cerebral (T2 FLAIR) paciente con SLPR. Se aprecian focos de hiperseñal cortico-subcortical en vertiente posterior de lóbulos temporales y occipitales y hemisferios cerebelosos.

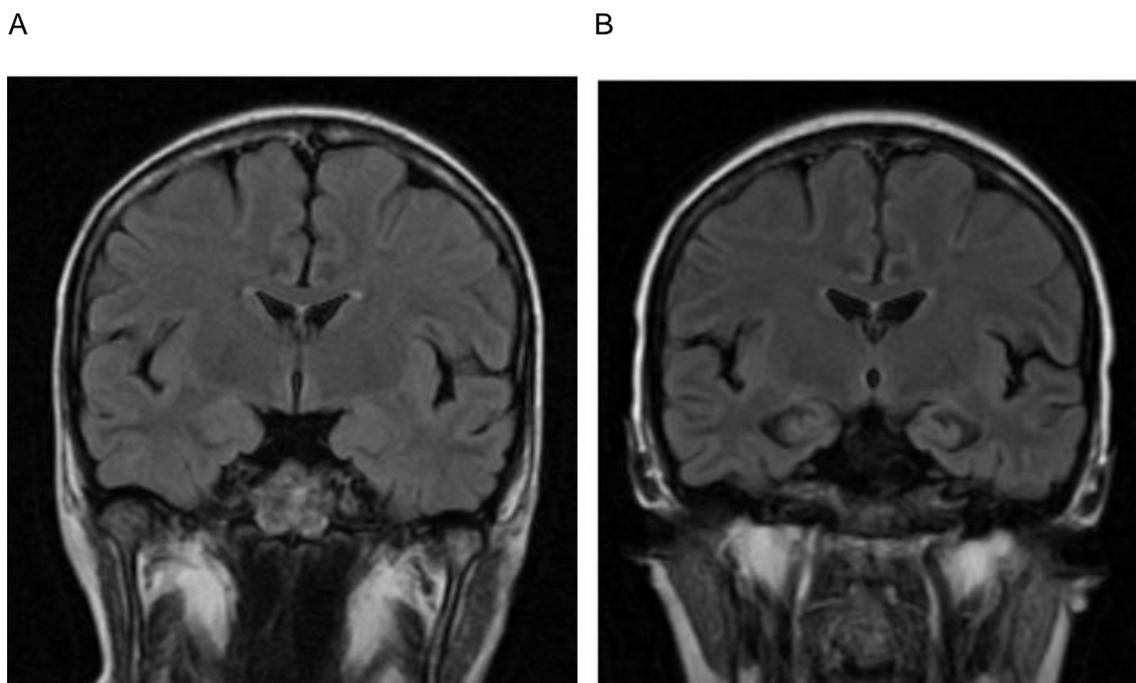


Figura 36. RNM cerebral con imagen T2 FLAIR en paciente con SLPR. Se observa un volumen normal de los hipocampos al diagnóstico (A). Un año después (B) se aprecia atrofia sobretodo de los hipocampos y en menor medida cortical difusa.

Los factores precipitantes fueron el tratamiento con ciclosporina (5), la hipertensión arterial severa (4), insuficiencia renal (1) y sepsis con fracaso multiorgánico en el único paciente que no estaba recibiendo tratamiento con inhibidores de la calcineurina. Este último caso desarrolló crisis epilépticas estando en la unidad de cuidados intensivos por un shock séptico con insuficiencia respiratoria aguda a los dos años del TPH. Ninguno de los pacientes tenía EICH activa en el momento del diagnóstico de SLPR.

En los casos que desarrollaron un SLPR mientras estaban recibiendo tratamiento con CsA, se procedió a su sustitución por micofenolato mofetilo. Las crisis epilépticas se trataron con fenitoína y/o levetiracetam junto con un control estrecho de la tensión arterial.

En todos los pacientes con SLPR se produjo una resolución de los síntomas y signos clínicos, excepto un paciente que desarrolló una hemorragia intraparenquimatosa y una hemorragia subaracnoidea, requiriendo craneotomía evacuadora. Excepto este paciente, que falleció a los 10 días del diagnóstico de SLPR, y otro que falleció posteriormente con una EICH aguda, el resto siguen vivos.

5.2.3.3 Encefalopatía

En 46 casos se diagnosticó una encefalopatía, que corresponden al 24% de todas las complicaciones neurológicas en la serie global. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una encefalopatía fue de 29 días (extremos, -7-2982). La incidencia acumulada de encefalopatía a los 6 meses y 5 años fue, respectivamente, 4% (IC 95%: 2,7-5,2) y 5% (IC 95%: 3,6-6,4) (Figura 37). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia acumulada según el tipo de TPH realizado.

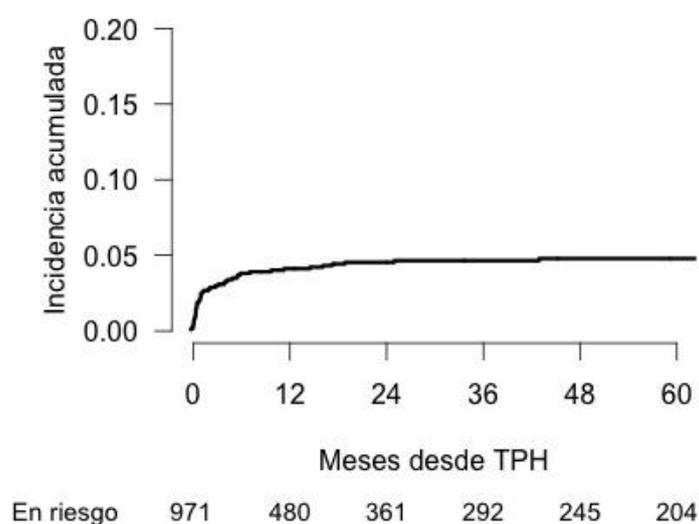


Figura 37. Incidencia acumulada de encefalopatía

Las causas de la encefalopatía se muestran en la Tabla 5.8. Trece pacientes tuvieron una encefalopatía secundaria a fármacos con distintas manifestaciones clínicas y seis pacientes presentaron síndrome confusional secundario a opiáceos (morfina) con deterioro del nivel de conciencia. En las encefalopatías secundarias a CsA, los pacientes presentaron cefalea y síndrome confusional, en un caso con crisis epilépticas asociadas y en otro con un episodio transitorio de alteración de expresión del lenguaje. Hubo dos casos de alucinaciones visuales por voriconazol y un caso con síndrome confusional y pesadillas atribuido a aciclovir. En todos los casos el cuadro clínico se resolvió con la retirada del fármaco causante.

La encefalopatía secundaria a fracaso de órgano mayor, principalmente hepática, se detectó en 10 pacientes y apareció a los 93 días de mediana desde el TPH (extremos -7- 759). Excepto un caso, todos ellos fallecieron en una mediana de tiempo de 13 días (4-118). Todos los casos fueron secundarios a fallo hepático, bien por

síndrome de obstrucción sinusoidal o por EICH, excepto por un paciente que tuvo un fracaso multiorgánico con predominio de una insuficiencia respiratoria.

Trece pacientes tuvieron una encefalopatía multifactorial, de causa orgánica y tóxica o metabólica asociada. Cinco pacientes desarrollaron una encefalopatía en el contexto de una sepsis sistémica sin afectación del SNC. En otros cinco pacientes no se pudo identificar ninguna causa.

Tabla 5.8. Clasificación encefalopatías según la causa

Causas encefalopatía	N (%)
Número de pacientes	46 (100)
Fármacos	13 (28)
Morfina	6
Ciclosporina A	4
Voriconazol	2
Aciclovir	1
Fallo de órgano mayor	10 (22)
Multifactorial	13 (28)
Sepsis	5 (11)
Desconocido	5 (11)

Veinticuatro pacientes con encefalopatía (52%) fallecieron debido a complicaciones asociadas en una mediana de 12 días (extremos, 0-42).

5.2.3.4 Crisis epilépticas

Nueve pacientes presentaron crisis epilépticas aisladas, seis tras TSCU y tres tras alo-TPH de hermano HLA idéntico. La incidencia acumulada a los 3 meses fue del 0,6% (IC 95%: 0,1-1,1) y a los 5 años fue del 0,8% (IC 95%: 0,3-1,4) (Figura 38). La mediana de tiempo hasta el desarrollo de un evento fue de 55 días (extremos, 1-1932).

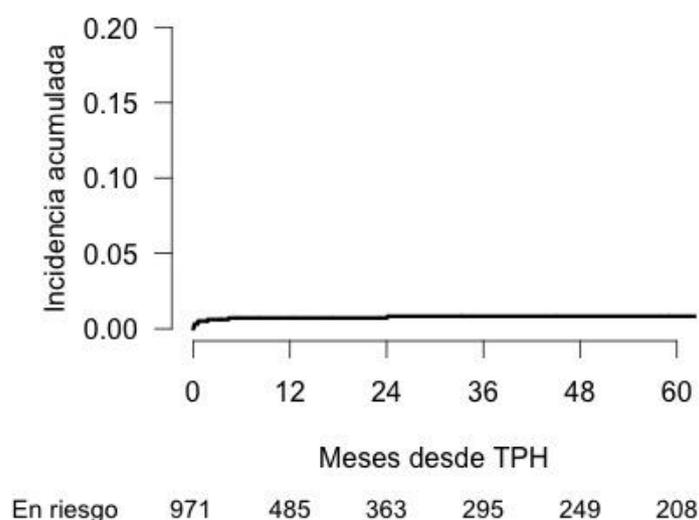


Figura 38. Incidencia acumulada de crisis epilépticas

Los pacientes presentaron las siguientes manifestaciones epilépticas: crisis parciales complejas (2), crisis tónico-clónicas generalizadas (5), crisis mioclónicas en forma de cluster (1) o ambas (1). Un paciente tuvo un único episodio, mientras que en el resto ocurrieron desde 2 hasta 15 al día. Hubo un caso de estatus epiléptico convulsivo atribuido a CsA en día +1 del alo-TPH que requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

En cuanto a los factores desencadenantes de las crisis epilépticas, en cinco pacientes se detectaron niveles elevados de ciclosporina y se procedió a su sustitución por otro inmunosupresor, en otros dos casos las crisis epilépticas se sucedieron en contexto de una fiebre de origen infeccioso (uno de ellos previo al inicio de antibioterapia), otro paciente con un retraso psicomotor de la infancia presentó una crisis aislada en la que no se llegó a establecer la causa, y finalmente otro caso sufrió crisis mioclónicas a los 5 años de un alo-TPH de hermano HLA idéntico. En este último, no hubo un factor desencadenante aparente y las crisis fueron refractarias al tratamiento inicial con levetiracetam, requiriendo tratamiento lacosamida, clonazepam y ácido valproico. Todos los pacientes recibieron tratamiento con levetiracetam en monoterapia (5) o bien con otros antiepilépticos añadidos ante ausencia de control de los síntomas (4). En todos los casos las crisis epilépticas se resolvieron con el tratamiento.

5.2.3.5 Cefalea

Veinte pacientes tuvieron cefalea de intensidad alta, requiriendo pruebas complementarias para descartar una cefalea secundaria. Diez casos tras TPH de hermano HLA idéntico, seis tras TSCU, dos tras un TPH haploidéntico y dos tras un TPH de DNE. La incidencia acumulada a los 3 meses fue del 1,5% (IC 95%: 0,8-2,3) y a los 5 años del 2% (IC 95%: 1,1-2,9) (Figura 39). La mediana de tiempo hasta el desarrollo de cefalea fue de 10 días desde el trasplante (extremos, 1-1602).

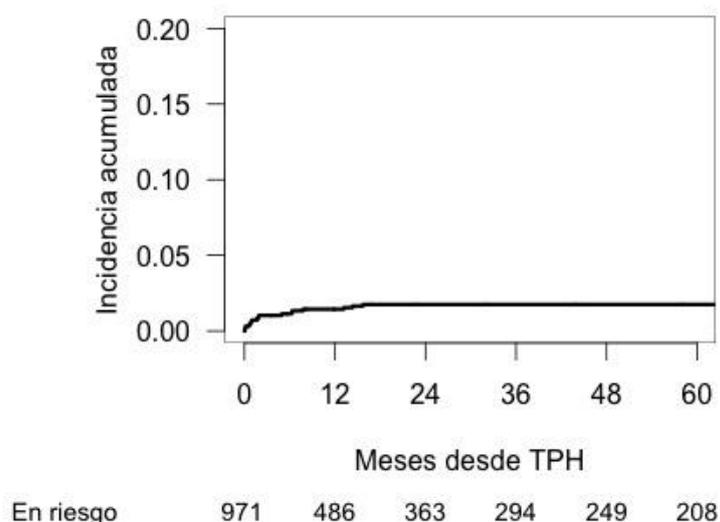


Figura 39. Incidencia acumulada de cefalea

La cefalea fue holocraneal (7), frontal (4), frontoparietal (3), biparietal (1), occipital (2) o bien migraña sin aura con cefalea hemicraneal derecha (1), o no especificada en dos casos. En 14 pacientes la cefalea sucedió durante el periodo de hospitalización del TPH, relacionándose con la quimioterapia de acondicionamiento o los fármacos utilizados en la profilaxis antiinfecciosa o de la EICH. En cinco pacientes (25%) se atribuyó a la CsA como factor desencadenante, tres de ellos con HTA y uno con insuficiencia renal asociada. En uno de estos pacientes se detectaron niveles elevados de CsA en suero. En otro caso se relacionó la cefalea con HTA. La cefalea revirtió en todos los casos tras la reducción de los niveles de CsA cuando recibían este tratamiento y con analgesia asociada. Todos los pacientes requirieron tratamiento con antiinflamatorios no esteroides o analgesia de segundo escalón (tramadol, petidina).

5.2.3.6 Mielopatía

Cinco pacientes presentaron una mielopatía, dos casos tras un trasplante de hermano HLA idéntico y tres tras TSCU. La incidencia acumulada a los 3 meses fue del 0,3% (IC 95%: 0-0,7) y a los 5 años del 0,5% (IC 95%: 0,1-1) (Figura 40). La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una mielopatía fue de 83 días (extremos, 15-626).

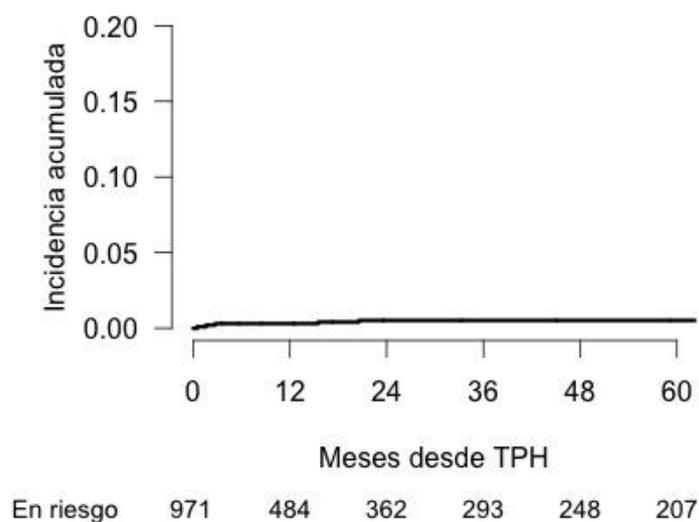


Figura 40. Incidencia acumulada de mielopatía

Dos pacientes presentaban leves síntomas de mielopatía en relación a tratamientos administrados previamente al TPH (mielopatía torácica post-radioterapia, síndrome de *cauda equina* tras quimioterapia intratecal), que empeoraron tras el acondicionamiento. Una de las pacientes desarrolló un síndrome de *cauda equina* establecido con paraplejía e incontinencia urinaria y fecal. Los síntomas mejoraron discretamente con la rehabilitación. Otro paciente presentó tras un TSCU una mielitis aguda transversa longitudinal extensa post-infecciosa, tras una infección sistémica diseminada por adenovirus, que progresó rápidamente a fallo respiratorio y muerte. Dos pacientes presentaron paraparesia leve con signos piramidales y ataxia cordonal sensitiva debido a degeneración combinada subaguda de causa desconocida (potenciales evocados somatosensoriales anormales, conducciones de nervio periférico normales, estudios de imagen y metabólicos normales). Tres pacientes fallecieron en los primeros 60 días desde el diagnóstico debido a complicaciones concomitantes.

5.2.3.7 Análisis factores de riesgo para complicaciones neurológicas no infecciosas del SNC

No se detectaron factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones no infecciosas del SNC ni hubo diferencias estadísticamente significativas según el tipo de TPH (Figura 41), siendo la incidencia acumulada a los 5 años del 7% en el TPH de hermano HLA idéntico, del 11% en el TSCU, del 12% en el TPH de DNE y del 4% en el TPH haploidéntico no emparentado ($P = 0,062$).

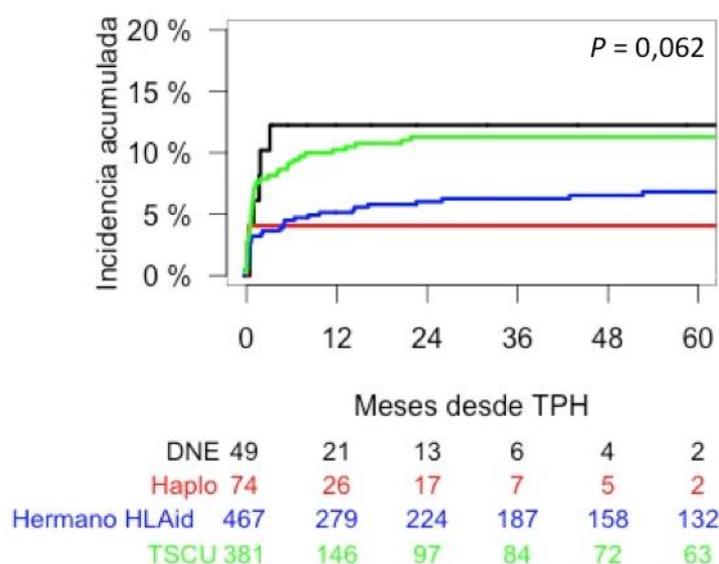


Figura 41. Incidencia acumulada de complicaciones no infecciosas del SNC según tipo de TPH

Se realizó un análisis de los factores de riesgo para los distintos subtipos de eventos neurológicos. En cuanto a la encefalopatía, el estudio univariante mostró que la edad mayor de 40 años y el acondicionamiento con fludarabina fueron las variables que resultaron estadísticamente significativas para el desarrollo de una encefalopatía, mientras que en el estudio multivariante, la única variable que mostró tener un valor pronóstico independiente fue la edad (HR 2,03, IC 95% 1,1-3,7, $P = 0,02$) (Tabla 5.9, Figura 42). No se detectaron factores de riesgo significativos para el desarrollo del resto de eventos neurológicos del SNC.

Tabla 5.9. Análisis factores de riesgo encefalopatía

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad	>40	6,5 vs 3,1	0,018	2,03 (1,1-3,7)	0,02
Diagnóstico de la enfermedad	Leucemia aguda	6,5 vs 3,8	0,051		
Acondicionamiento	Fludarabina	5,6 vs 1,9	0,0149		
Acondicionamiento	ATG	6,4 vs 3,3	0,05		
Acondicionamiento	Tiotepa	6,6 vs 1,6	0,1		

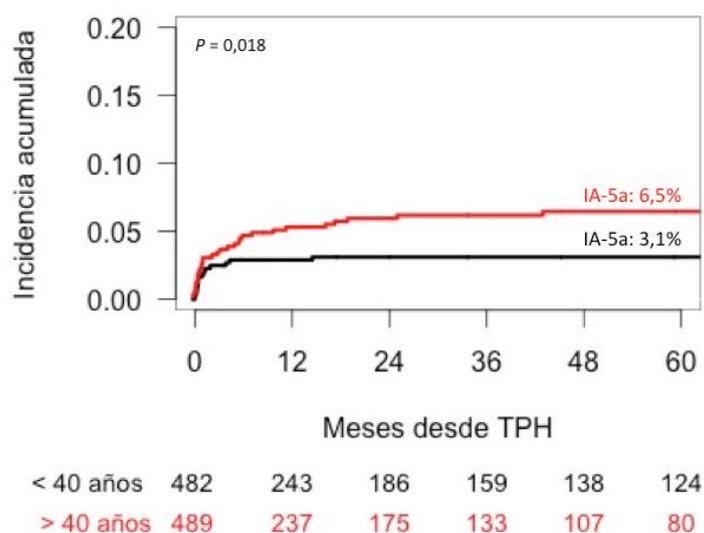


Figura 42. Incidencia acumulada de encefalopatía según la edad

5.2.3.8 Influencia de las complicaciones del SNC en la supervivencia

La supervivencia global a los 5 años en los pacientes que desarrollaron complicaciones no infecciosas del SNC fue del 20% (IC 95%: 14-28) mientras que en los pacientes que no desarrollaron estos eventos fue del 42% (IC 95%: 38-45) ($P < 0,001$) (Figura 43). No se observaron diferencias significativas según el tipo de TPH.

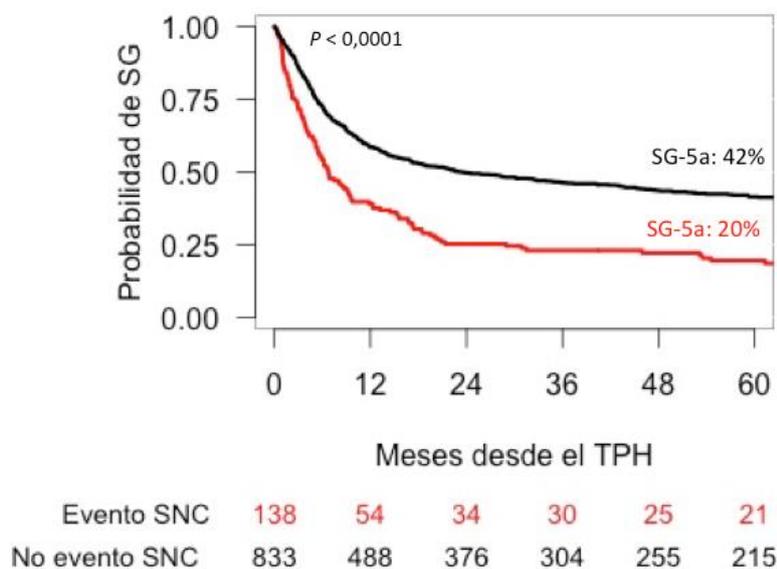


Figura 43. Supervivencia global según el desarrollo de complicaciones del SNC

La supervivencia global a los 5 años fue distinta según el tipo de complicación neurológica, siendo del 7% en los ACV, 14% en las encefalopatías, 17% en las crisis epilépticas, 33% en las mielopatías, 39% en las cefaleas y 67% en el SLPR ($P = 0,012$).

5.2.4. Complicaciones neurológicas no infecciosas del SNP

Observamos 48 eventos neurológicos no infecciosos con afectación del SNP en 41 pacientes. Estos eventos representan un 24% de la serie global. Las neuropatías representan el 52%, siendo el resto miopatías (incluyendo trastornos de la unión neuromuscular) (48%). No hubo diferencias según el tipo de trasplante. La mediana tiempo para la aparición de estas complicaciones fue de 101 días desde el trasplante (extremos, -5-3722). La distribución de los eventos del SNP en el tiempo y el tipo de trasplante se muestra en la Tabla 5.10 y Tabla 5.11

Tabla 5.10. Complicaciones del SNP según periodo post-TPH

Complicación SNP	Días 0 a 30 n (%)	Días 31 a 100 n (%)	Días 101 a 365 n (%)	Más de 1 año n (%)
Total casos, n (%)	11 (100)	14 (100)	15 (100)	8 (100)
Neuropatía	6 (54)	6 (43)	8 (53)	5 (63)
Miopatía	5 (45)	8 (57)	7 (47)	3 (37)

Tabla 5.11. Complicaciones del SNP según tipo de TPH

Variables	Hermano HLA- idéntico	DNE HLA- idéntico	TSCU	Familiar haplo- idéntico	TOTAL
SNP, n (%)	24 (100)	2 (100)	21 (100)	1 (100)	48 (100)
Neuropatía	11 (46)	1 (50)	12 (57)	1 (100)	25 (52)
Miopatía	13 (54)	1 (50)	9 (43)	0	23 (48)

La incidencia acumulada de complicaciones del SNP a los 3 meses fue del 1,5% (IC 95%: 0,8-2,3), al año del 3,4 % (IC 95%: 2,3-4,5) y a los 5 años del 4,2% (IC 95%: 2,9-5,5) (Figura 44). La incidencia acumulada a los 5 años según el tipo de trasplante fue del 4,4% tras TPH de hermano HLA idéntico (IC 95%: 2,5-6,3), 4,7% tras TSCU (IC 95%: 2,6-6,9), 4,1% tras TPH de DNE (IC 95%: 2,8-9,6) y 1,4% tras TPH haploidéntico (IC 95%:1,3-3,9) ($P = 0,67$) (Figura 45). Treinta y cuatro pacientes fallecieron, debido a otras causas, a una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 43 días (2-1180).

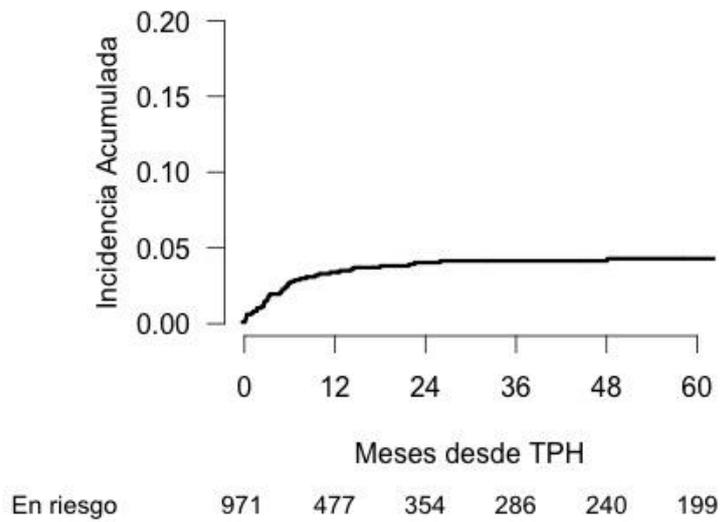


Figura 44. Incidencia acumulada complicaciones neurológicas del SNP

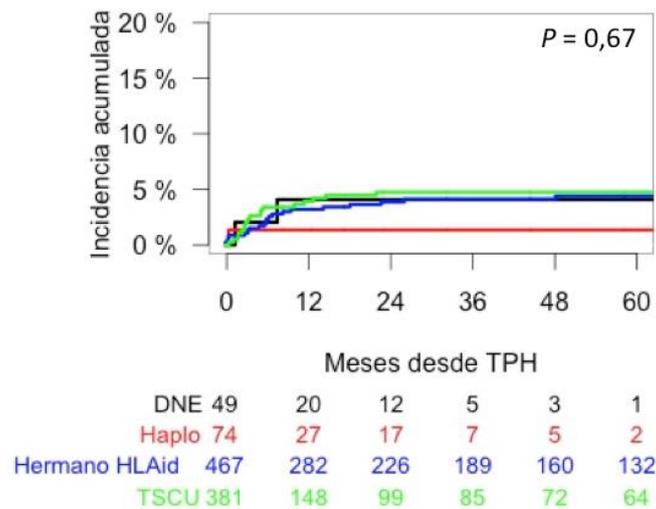


Figura 45. Incidencia acumulada de complicaciones del SNP según tipo de TPH

5.2.4.1 Neuropatía periférica o de pares craneales

Una neuropatía periférica fue diagnosticada en 25 pacientes, de los que 12 eran receptores de un TSCU, 11 de un TPH de hermano HLA idéntico, 1 de un TPH de DNE y 1 de un TPH haploidéntico. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una neuropatía periférica fue de 167 días (extremos, 5-3722). La incidencia acumulada de

neuropatía fue del 1,1% a los 3 meses (IC 95%: 0,5-1,8) y 2,5% a los 5 años (IC 95%: 1,5-3,5) (Figura 46). No hubo diferencias estadísticamente significativas según el tipo de TPH.

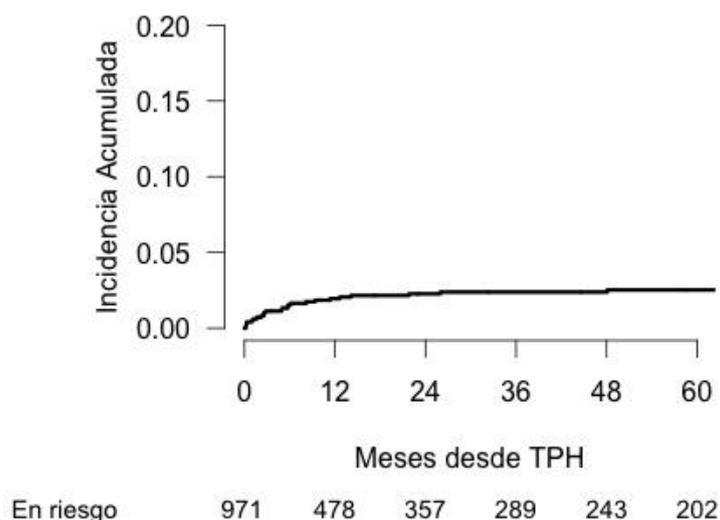


Figura 46. Incidencia acumulada de neuropatía

La clasificación de las neuropatías se resume en la Tabla 5.12. Dos pacientes presentaron una PNP aguda tipo síndrome de Guillain-Barré en los días 50 y 346 tras un TSCU. Uno de ellos manifestándose como una neuropatía post-infecciosa tras una reactivación de CMV. Ambos se presentaron con paresia arrefléxica de miembros inferiores, rápidamente progresiva en días, en el LCR se apreció disociación albuminocitológica y los estudios neurofisiológicos fueron concordantes con presencia de una polirradiculoneuropatía sensitivo-motora con signos de desmielinización. Ambos pacientes fueron tratados con inmunoglobulinas endovenosas y se recuperaron completamente. Uno de ellos falleció posteriormente por una EICH aguda hepática y cutánea refractaria a cinco líneas de tratamiento. Registramos un tercer caso de PNP sensitivo-motora aguda a los 6 meses de un TPH de hermana HLA idéntica. Se trató con inmunoglobulinas endovenosas con una inicial mejoría. Sin embargo, el paciente falleció pocos días después por una neumonía aspirativa. En este caso no se llegó a realizar estudio neurofisiológico.

Tabla 5.12. Clasificación neuropatías periféricas

Tipos Neuropatías	N (%)
Número de pacientes	25 (100)
PNP aguda - Síndrome de Guillain-Barré	3 (12) 2 (6)
PNP sensitivo-motora por QT/acondicionamiento	6 (24)
PNP sensitiva atáxica	3 (12)
PNP sensitivo-motora crónica multifactorial	2 (6)
PNP grave del paciente crítico	3 (12)
Mononeuropatía peroneal	6 (24)
Neuromiotonía	1 (3)
Multineuropatía	1 (3)

Dos pacientes presentaron una neuropatía subaguda sensitiva atáxica grave junto con una neuropatía óptica bilateral, en los días 15 y 150 después de un TSCU. Tras diversos estudios complementarios, se atribuyeron a un origen tóxico (tacrolimus en un paciente, CsA e isoniazida en otro), aunque no observamos una mejoría tras la retirada de los fármacos sospechosos. Un paciente adicional se diagnosticó de una polineuropatía atáxica grave progresiva e invalidante en el día +330 de un TSCU, que fue confirmada con un estudio neurofisiológico (PNP sensitivo-motora axonal). La causa más probable fue un tratamiento prolongado con antibioterapia intensiva (oral, intravenosa e intratecal durante meses, incluyendo linezolid y amikacina) debido a una nocardiosis, siendo un origen inmune en relación a EICH menos probable. El paciente se estabilizó posteriormente quedando con secuelas atáxicas graves.

Seis pacientes presentaron una polineuropatía axonal sensitivo-motora leve tras el acondicionamiento. Cuatro de ellos había presentado síntomas neuropáticos en la quimioterapia previa al trasplante que empeoraron tras el TPH. En tres de estos pacientes se realizó estudio neurofisiológico para confirmar el diagnóstico, apreciándose una PNP sensitivo-motora, aunque principalmente sensitiva en todos ellos, axonal longitud dependiente. Tres pacientes presentaron una polineuropatía axonal sensitivo-motora del paciente crítico, uno de ellos por encamamiento prolongado y los otros dos debido a encamamiento por estancia prolongada en la unidad de intensivos, requiriendo intubación orotraqueal. Seis pacientes presentaron una mononeuropatía del nervio ciático poplíteo externo debido a encamamiento y pérdida marcada de peso, todos ellos

con clínica de déficit motor distal en un miembro inferior. En tres casos se realizó un estudio neurofisiológico, detectándose una neuropatía aguda/subaguda de nervio ciático poplíteo externo de localización en rodilla por bloqueo conducción severa y escasa degeneración axonal, con una PNP sensitivo-motora generalizada asociada en dos de ellos. Todos mejoraron tras rehabilitación y colocación de ortesis.

Dos pacientes fueron diagnosticados más tardíamente (445 y 759 días tras el TPH), a raíz de clínica de debilidad moderada generalizada, de una PNP simétrica distal crónica sensitivo-motora axonal, relacionada principalmente con toxicidad a tratamiento previos, inmunopresores o antimicrobianos.

Un paciente fue diagnosticado de una neuromiotonía a raíz de una clínica de mialgias y calambres, a los 10 años de un TPH de hermano HLA idéntico y en el contexto de una EICHc extensa. La clínica mejoró con el tratamiento con Rituximab, que permitió reducir el resto de inmunosupresión. Otro paciente presentó a los ocho años de un TPH de hermano HLA idéntico una multineuropatía sensitiva en extremidades del hemicuerpo izquierdo (sensación quemazón) que, tras descartar otras causas con estudio con RM y LCR, se atribuyó a un origen disimmune en contexto de EICHc. En este caso, el estudio neurofisiológico y de potenciales evocados fue normal. Se trató con inmunoglobulinas endovenosas y aumento de la inmunosupresión, con lo que se logró una mejoría clínica.

Dos pacientes fallecieron debido a una progresión de la PNP sin llegarse a establecer la causa. Doce pacientes fallecieron debido a otras complicaciones en una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 43 días (2-1180).

5.2.4.2 Miopatías y alteraciones de la unión neuromuscular

Veintitrés casos de miopatía fueron detectados, 13 tras un TPH de hermano HLA idéntico, 9 tras un TSCU y 1 tras un TPH de DNE. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una miopatía fue de 95 días (extremos, -5-1464). La incidencia acumulada de miopatías a los 3 meses del TPH fue del 0,8% (IC 95%: 0,3-1,4), al año del 2% (IC 95%: 1-2,8) y a 5 años del 2,4% (IC 95%: 1,4-3,4) (Figura 47). No hubo diferencias estadísticamente significativas según el tipo de TPH. Las características de las miopatías se resumen en la tabla Tabla 5.13.

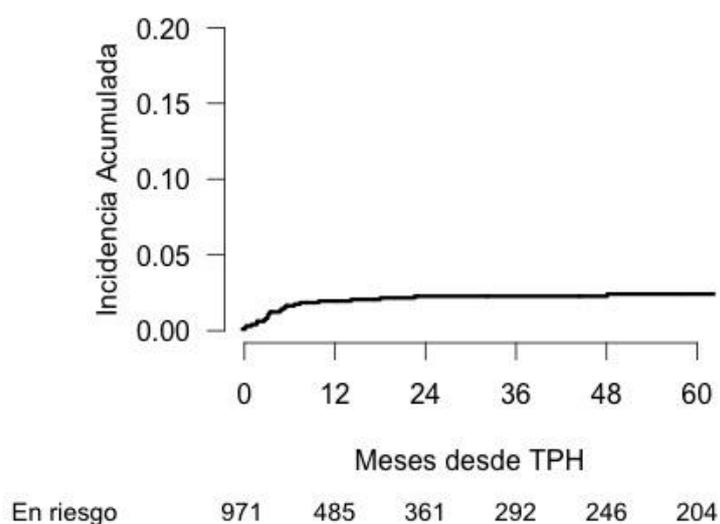


Figura 47. Incidencia acumulada de miopatía

Tabla 5.13. Clasificación miopatía y alteración unión neuromuscular

Tipos Neuropatías		N (%)
Número de pacientes		23 (100)
Miopatía del paciente crítico/esteroidea		20 (87)
Miopatía inflamatoria		2 (9)
Miastenia gravis		1 (4)

Quince pacientes presentaron una miopatía asociada al tratamiento con corticoides. En siete casos se completó el estudio con la realización de EMG, en dos con RNM muscular y en uno de ellos se confirmó el diagnóstico de miopatía esteroidea con una biopsia muscular de deltoides que mostró los hallazgos característicos de pérdida de miosina en tinciones de ATPasa, sin inflamación intersticial ni fibras necróticas. Todos los pacientes estaban en tratamiento con corticoides en el momento del diagnóstico de la miopatía esteroidea, con una dosis diaria mínima de 20 miligramos al día (extremos, 20mg/día-2mg/kg/día), bien por EICH aguda (7) o crónica (8). Cinco pacientes presentaron una miopatía del paciente crítico, en relación con una estancia en la unidad de intensivos o encamamiento prolongado asociado a desnutrición y pérdida de peso.

Dos pacientes con EICHc presentaron una miositis en los días 90 y 168 tras un TPH de hermano HLA idéntico. En ambos, una biopsia muscular del deltoides mostró alteraciones histológicas tipo dermatomiositis. Ambos tenían alteraciones en el EMG características de una miopatía inflamatoria (potenciales de unidad motora cortos y polifásicos, con actividad espontánea). Uno de ellos también presentó un síndrome de fasciculaciones y calambres con descargas neuromiotónicas en el EMG. Los dos casos se trataron con corticoides, aumento de la inmunosupresión y uno de ellos con inmunoglobulinas asociadas (Figura 48).

Otra paciente con una EICHc tuvo una *miastenia gravis* con síntomas oculares y debilidad leve de cinturas a los 2 años de un alo-TPH de hermano HLA idéntico con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina que respondió al tratamiento con piridostigmina.

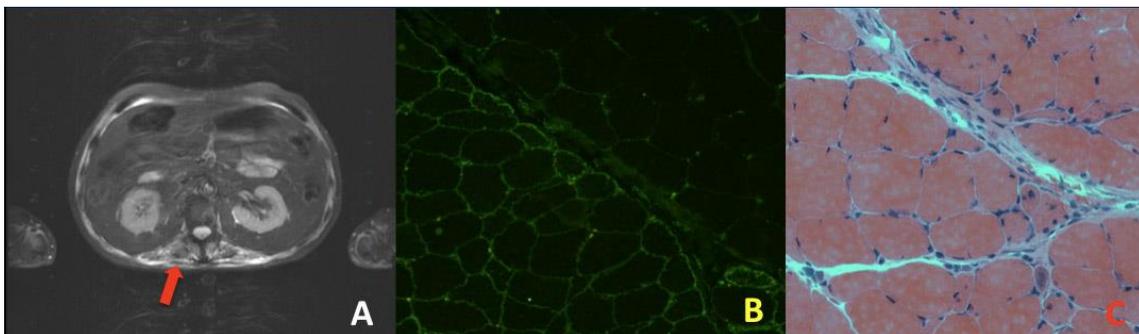


Figura 48. Paciente con miopatía inflamatoria.

Hombre de 36 años que recibió un alo-TPH de hermano HLA idéntico por un linfoma no-Hodgkin. Tres meses tras el procedimiento desarrolló una EICH con síndrome seco y dermatitis. En los meses sucesivos presenta debilidad de cinturas y calambres, junto con aumento de la creatinquinasa sérica. Un EMG mostró potenciales miopáticos. Una RM muscular mostraba aumento de señal en secuencia STIR en músculos afectados (**panel A**, flecha), sugiriendo inflamación muscular. Una biopsia de músculo deltoides mostraba hallazgos similares a la dermatomiositis. Los estudios de inmunofluorescencia evidenciaban una expresión aumentada del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC1) en la membrana de las fibras musculares con una distribución perifascicular (**panel B**). Además, la tinción con hematoxilina-eosina (**panel C**) mostraba fibras musculares miopáticas, con infiltrados inflamatorios. El paciente fue diagnosticado de miositis como manifestación de EICH y tratado con micofenolato, rituximab y bajas dosis de esteroides, con mejoría lentamente progresiva.

5.2.4.3 Análisis factores de riesgo para complicaciones neurológicas del SNP

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones del SNP según el tipo de trasplante. En el estudio univariante, la edad (mayor de 40 años) y el acondicionamiento (con fludarabina) fueron las variables que resultaron estadísticamente significativas para el desarrollo de una complicación neurológica del SNP, mientras que en el estudio multivariante, la única variable que mostró tener un valor pronóstico independiente fue el acondicionamiento conteniendo fludarabina (HR 0,974, IC 95% 0,971-0,977, $P < 0,0001$) (Tabla 5.14).

Tabla 5.14. Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones del SNP

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad	>40	6 vs 2,4	0,006		
Acondicionamiento	Fludarabina	5,2 vs 0,5	0,0013	0,974 (0,971-0,977)	<0,0001

5.2.4.4 Influencia de las complicaciones del SNP en la supervivencia

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global a los 5 años en los pacientes que desarrollaron complicaciones neurológicas del SNP, que fue del 32% (IC 95%: 20-50), y los que no, en los que fue del 39% (IC 95%: 36-42) ($P = 0,36$) (Figura 49). La supervivencia global a 5 años en los pacientes que desarrollaron complicaciones del SNP no fue distinta según el tipo de TPH. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la MRT de los pacientes que desarrollaron complicaciones del SNP, siendo la MRT a los 5 años del 50% en los que las desarrollaron y del 35% en los que no ($P = 0,1$).

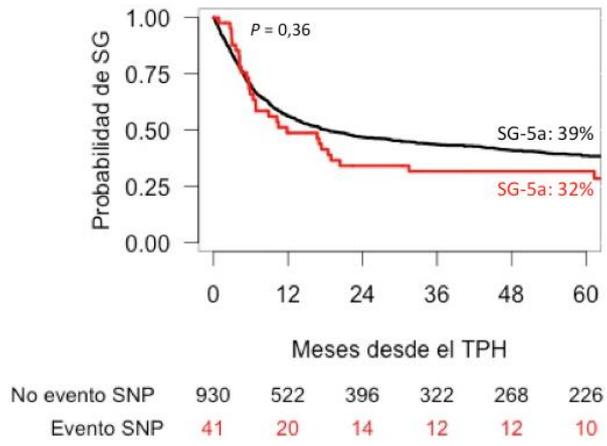


Figura 49. Supervivencia global según el desarrollo de complicaciones del SNP

5.2.5. SLPT con afectación del SNC

5.2.5.1 Incidencia

Ocho pacientes (4% de la serie global) fueron diagnosticados de SLPT asociado a VEB con afectación del SNC, cinco tras un TSCU y uno respectivamente tras un TPH de hermano HLA idéntico, un TPH haploidéntico y un TPH de DNE. En la serie global se diagnosticaron 24 pacientes de un SLPT, de los cuales la afectación del SNC ocurrió en un 33%.

La incidencia acumulada de SLPT con afectación del SNC a los 6 meses fue del 0,4% (IC 95%: 0,009-0,8), al año del 0,7% (IC 95%: 0,2-1,3) y a los 5 años del 0,8% (IC 95%: 0,3-1,4) (Figura 50). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia acumulada a los 5 años, que fue del 1,3% tras TSCU y del 0,5% en el resto de tipos de TPH ($P = 0,18$). La mediana de tiempo hasta la aparición de un SLPT del SNC fue de 146 días (extremos, 91-857).

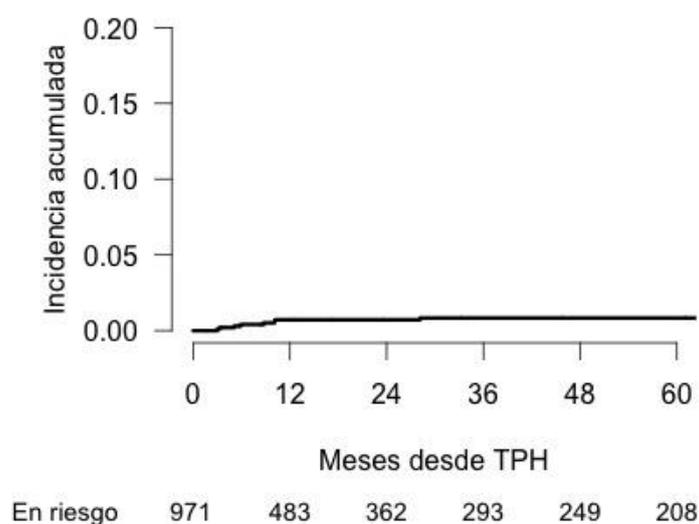


Figura 50. Incidencia acumulada SLPT con afectación del SNC

5.2.5.2 Características clínicas

Los cinco pacientes que recibieron un TSCU presentaron un SLPT con afectación diseminada, ganglionar en cuatro pacientes y con afectación extraganglionar adicional en tres pacientes, principalmente pulmonar (2) y hepática (2). Los tres

pacientes restantes (HLA idéntico, haploidénico y TPH de DNE) presentaron un SLPT de afectación única en el SNC. Las características se resumen en la Tabla 5.15.

Tabla 5.15. Características de los pacientes con SLPT-VEB de SNC

Sexo/ Edad	Enfermedad/ Tipo TPH	Afectación	Clínica	VEB plasma /LCR	LCR	Tratamiento	Estatus/ Causa muerte
M, 27	MF, haplo	SNC	Cefalea	+/+	Negativo	Rituximab + MTX- AraC, ILD, RT	Muerto/SLPT, neumonía
M, 50	MM, DNE	SNC	Cefalea, alteración lenguaje	-/+	Negativo	Rituximab + RT	Viva
H, 46	MM, HLA id	SNC	Alteración lenguaje	-/-	Negativo	Rituximab, MATRix, RT, ILD	Muerto/SLPT
H, 34	LAL, TSCU	SNC, pulmonar	No	+/-	Negativo	R-CHOP, RT, ILD	Vivo
H, 49	SMD, TSCU	SNC, ganglionar	Cefalea, alteración conciencia	+NA	NA	Rituximab	Muerto/SLPT
H, 48	LDCGB, TSCU	SNC, ganglionar, hepático, pulmonar	Convulsión	+/+	Infiltrado	Rituximab, R- CHOP, R- HyperCVAD	Muerto/SLPT
H, 19	LMA, TSCU	SNC, ganglionar, hepático	Dolor lumbar	+/+	Infiltrado	Rituximab, R-CHOP + QT IT	Muerto/SLPT
H, 56	LLC, TSCU	SNC, ganglionar	Alteración conciencia	+/+	Infiltrado	Rituximab, R-CHOP + QT IT	Muerto/SLPT

H: hombre; M: mujer; MF: mielofibrosis; LDCGB: linfoma difuso de células grandes B; DNE: TPH HLA idéntico de DNE; HLA id: TPH de hermano HLA idéntico; haplo: TPH de donante haploidénico; QT IT: quimioterapia intratecal; RT: radioterapia; ILD: infusión de linfocitos dirigidos

Excepto un caso asintomático, todos presentaron clínica neurológica al diagnóstico: cefalea (3), alteración del lenguaje (2), alteración del nivel de conciencia (2), crisis epilépticas (1) y dolor lumbar (1). La expresión en las pruebas de imagen fue heterogénea, sin ser ningún caso claramente sugestivo de afectación por linfoma en SNC. Tres pacientes presentaban alteraciones en la RNM cerebral con múltiples lesiones afectando a los hemisferios cerebrales, cerebelo y, en un caso, a la hipófisis (Figura 51, Figura 52). Otro paciente presentó una mutirradiculopatía lumbosacra con estudio de imagen normal y en un paciente no se llegó a realizar RM cerebral, pero el estudio con TAC no mostró lesiones cerebrales (diagnosticado por estudio del LCR).

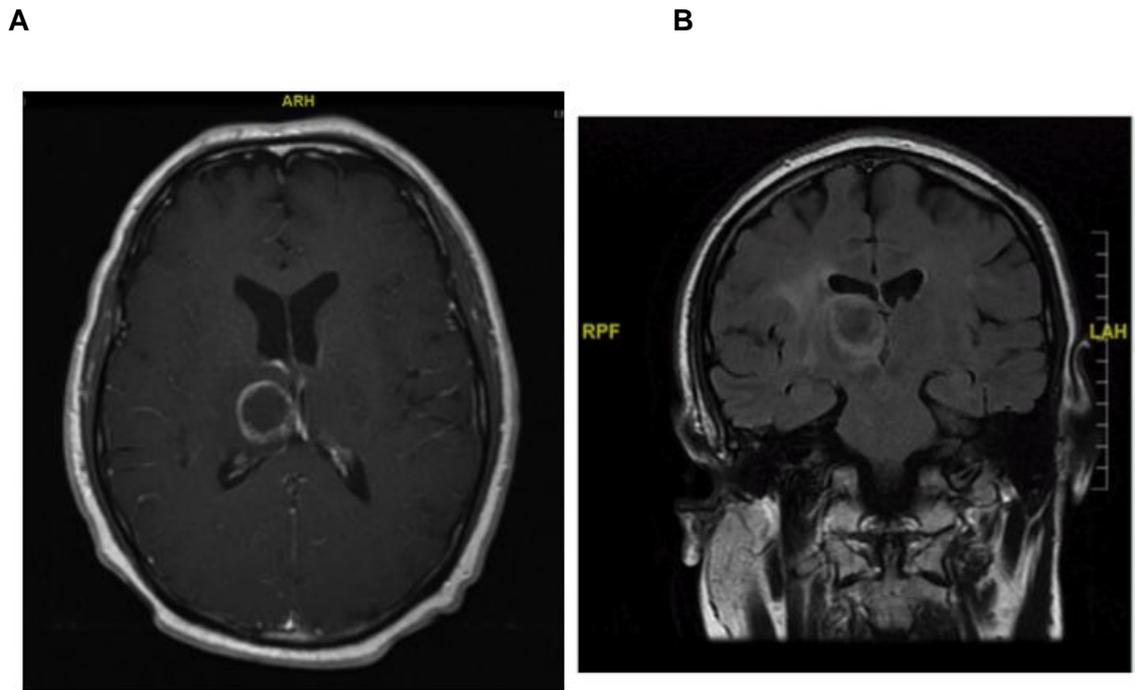


Figura 51. RNM cerebral paciente con SLPT de afectación cerebral múltiple y pulmonar. Se aprecia una lesión talámica de centro necrótico y realce periférico discretamente irregular tras la administración de gadolinio en T1 (A), con edema perilesional en secuencias T2 (B).

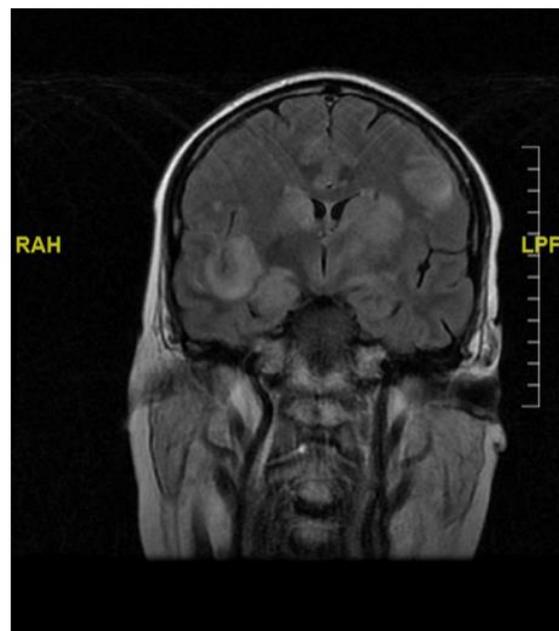


Figura 52. RNM cerebral (T2 FLAIR) en paciente con SLPT de afectación sistémica y cerebral, mostrando múltiples focos de alteración de señal en corteza, sustancia blanca subcortical y en ganglios basales.

En los casos con afectación única del SNC, esta fue en forma de lesión única en un caso (frontotemporal profunda, Figura 53), dos lesiones aisladas en lóbulo frontal izquierdo en un caso y afectación multifocal (varias lesiones supratentoriales subcorticales con captación en anillo) en el último caso.

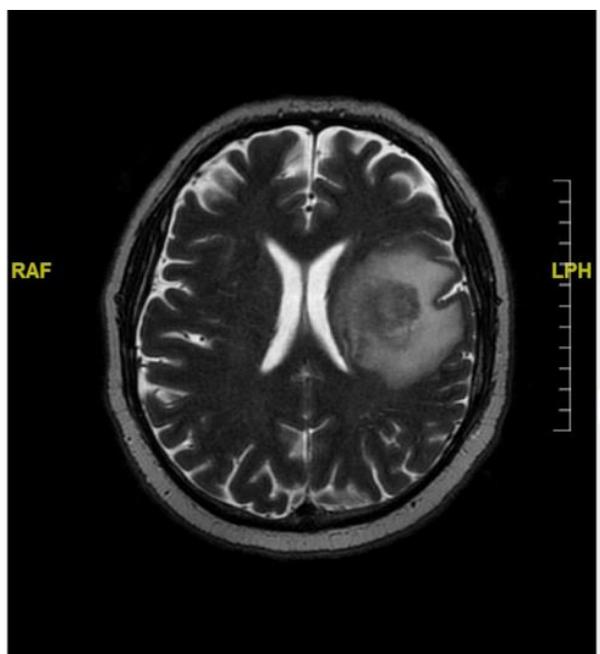


Figura 53. RNM cerebral (T2 FLAIR) en paciente con lesión única cerebral frontotemporal profunda izquierda. Diagnóstico por biopsia de SLPT asociado al VEB con afectación única cerebral.

Todos los pacientes con SLPT en SNC, excepto uno, tenían una serología VEB positiva (IgG) previo al trasplante. En todos los casos, excepto dos con afectación única del SNC, se detectaron en plasma cargas virales elevadas del VEB mediante PCR. En cuanto al estudio del LCR, en tres pacientes se detectaron cargas virales del VEB, en cuatro fueron negativas y en el paciente restante no fue analizado. Se realizó estudio citológico del LCR en siete casos, siendo en tres de ellos positivo. Todos los pacientes tuvieron una confirmación histológica de la afectación del SNC por el SLPT, cuatro mediante biopsia cerebral estereotáctica, tres por un estudio citológico del LCR positivo y el caso restante mediante el estudio necrópsico. En los casos en los que no se realizó biopsia cerebral, el diagnóstico de SLPT se confirmó en la biopsia de otro tejido (adenopatía y amigdalas en un caso). El subtipo histológico de los SLPT fue polimorfo en tres y monomorfo en cuatro casos, mientras que en el paciente restante no se pudo determinar.

En cuanto al tratamiento, los tres casos con afectación única del SNC recibieron tratamiento con Rituximab (3), poliquimioterapia con esquemas con metotrexato y citarabina en altas dosis (2), radioterapia (3) e infusión de linfocitos T anti-VEB procedentes del donante (2). El resto de pacientes, con afectación diseminada por el linfoma, se trataron inicialmente con rituximab en monoterapia en el momento de detectar la reactivación del VEB, pero al diagnóstico del SLPT se añadió tratamiento con quimioterapia tipo R-CHOP (4), R-HyperCVAD-MA (1) o Rituximab-metotrexato (1). En dos pacientes se administró quimioterapia intratecal, en otros dos se realizó radioterapia holocraneal y en un último paciente se realizó infusión de linfocitos anti-VEB.

5.2.5.3 Factores de riesgo para el desarrollo de un SLPT

En el estudio univariante, las variables que fueron estadísticamente significativas como factores de riesgo para el desarrollo de un SLPT asociado a VEB con afectación del SNC fueron: el tipo de TPH (distinto a hermano HLA idéntico), haber recibido un trasplante previo y tener un síndrome linfoproliferativo/mieloma múltiple como enfermedad de base. En el estudio multivariante, las únicas variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron: tener un síndrome linfoproliferativo como enfermedad de base (HR 6, IC 95% 1,5-24, $P = 0,011$) y haber recibido un TSCU (HR 1,9, IC 95% 1,05-3, $P = 0,031$) (Tabla 5.16).

Tabla 5.16. Análisis factores de riesgo para el desarrollo de SLPT del SNC

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Tipo de TPH	No hermano HLA idéntico	1,4 vs 0,2	0,042	1,9 (1,05-3)	0,031
Trasplante previo	Sí	1,8 vs 0,6	0,07		
Diagnóstico de la enfermedad	SLP	2,5 vs 0,5	0,014	6 (1,5-24)	0,011

5.2.5.4 Influencia del SLPT del SNC en la supervivencia

Seis pacientes (75%) fallecieron debido a un curso agresivo del SLPT. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue 17 días (extremos, 8-163). Dos pacientes, uno con afectación diseminada y otro con afectación única del SNC, están vivos y en remisión completa de su SLPT. La supervivencia global a los 3 años en los pacientes que desarrollaron SLPT del SNC fue del 25% (IC 95%: 8-83) mientras que en los pacientes que no desarrollaron estos eventos fue del 43% (IC 95%: 40-46) ($P = 0,048$) (Figura 54). La mediana de supervivencia en los pacientes que desarrollaron SLPT del SNC fue de 12 meses, mientras que en el resto de la serie fue de 18 meses. La supervivencia global en los pacientes con SLPT del SNC no fue distinta según el tipo de TPH.

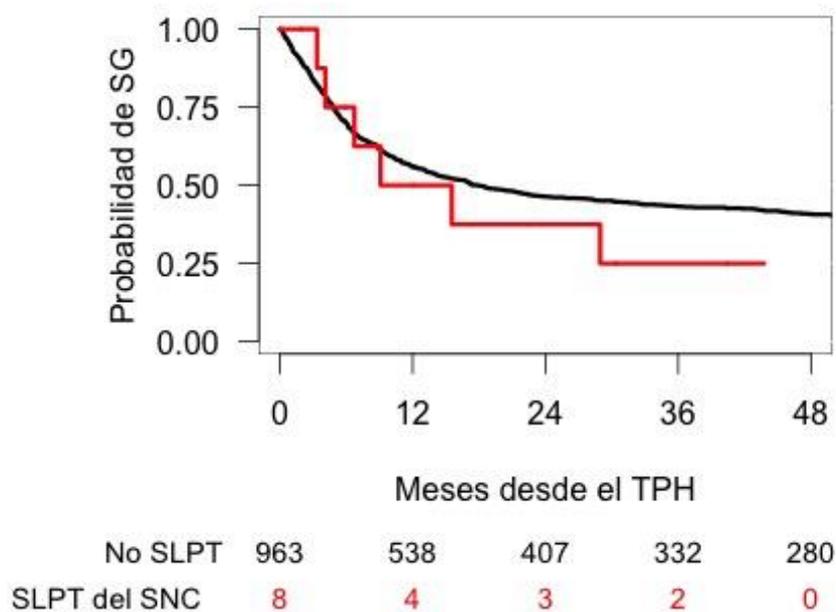


Figura 54. Supervivencia global según del desarrollo de SLPT del SNC

5.2.6. Otras complicaciones neurológicas

En tres pacientes no se pudo llegar a un diagnóstico ni incluirlos en la clasificación etiopatogénica aplicada al resto de los pacientes. A continuación, procedemos a su descripción individual:

- Mujer de 19 años que presentó crisis tónico-clónicas generalizadas y alteración del estado mental en día 342 tras un TSCU por un linfoma T anaplásico ALK negativo, que como complicaciones post-TPH había presentado un SLPT asociado a VEB, en respuesta completa tras inmunoterapia. A su ingreso se inicia tratamiento con antiepilépticos y antivíricos ante la detección de cargas virales de VHH-6 en plasma. No se pudo llegar a realizar estudio de LCR ni RNM cerebral. Como posibles causas se barajaron un SLPR (en relación al con CsA y la sepsis), infeccioso o una recaída de su SLPT asociado a VEB. Durante ingreso presenta shock séptico por *P. aeruginosa* multirresistente que progresa a fracaso multiorgánico y muerte.
- Hombre de 41 años con antecedente de esclerosis múltiple que en el día 135 de un TSCU por una leucemia mielomonocítica crónica presenta un deterioro de la agudeza visual bilateral. El estudio con RNM cerebral muestra estabilidad en lesiones desmielinizantes ya conocidas, el estudio de potenciales evocados es normal y la exploración neurológica muestra un edema de papila unilateral con atrofia contralateral. Como posibilidades diagnósticas se planteó una neuropatía óptica tóxica (tacrolimus como posible causante) o una papilitis secuencial asociada a su esclerosis múltiple. Sin mejoría clínica, el paciente fallece por fallo secundario de injerto.
- Mujer de 50 años que en día 163 tras un TPH de hermano HLA idéntico por un mieloma múltiple presenta una hipoacusia neurosensorial bilateral severa súbita con síndrome vestibular asociado y ataxia de características centrales. Al ingreso estaba en tratamiento en pauta descendente de corticoides por EICH aguda cutánea en respuesta completa. En la RNM cerebral presentaba lesiones multifocales en sustancia blanca, incluyendo en cuerpo caloso. Tras un estudio exhaustivo, el cuadro se interpretó como de naturaleza microangiopática coclear y cerebral (similar a síndrome de Susac). El origen se postula que podría haber sido disímune (EICH) o bien por otras causas de microangiopatía. La evolución clínica fue favorable con mejoría de la alteración del equilibrio.

5.2.7. Factores de riesgo e influencia de las complicaciones neurológicas en la supervivencia global

5.2.7.1 Análisis de factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas

La incidencia acumulada de complicaciones neurológicas a los 5 años según el tipo de TPH fue: 24% tras el TSCU, 20% tras el TPH de DNE, 12% tras el TPH de hermano HLA idéntico y 7% tras el TPH haploidéntico. En el análisis univariante, los factores de riesgo que resultaron estadísticamente significativos para el desarrollo de complicaciones neurológicas fueron el tipo de TPH (distinto de hermano HLA idéntico), la edad del paciente mayor a 40 años, síndrome linfoproliferativo como enfermedad de base, un estado de la enfermedad intermedio o avanzado y el uso de acondicionamiento de intensidad reducida, con fludarabina, tiotepa o fludarabina (Tabla 5.17).

En el estudio multivariante, las únicas variables que mostraron un valor independiente como factor de riesgo para el desarrollo de una complicación neurológica fueron:

- El trasplante de donante distinto a hermano HLA idéntico (HR 4, IC 95% 1,4-2,6, $P < 0,0001$) (Figura 55).
- Edad mayor de 40 años (HR 2,9, IC 95% 1,2-2,2, $P = 0,0037$) (Figura 56).
- Fludarabina en el esquema de acondicionamiento (HR 2,2, IC 95% 1,01-1,14, $P = 0,027$) (Figura 57).
- Desarrollo de EICH aguda grado II-IV (HR 2,45, IC 95% 0,3-0,6, $P < 0,0001$).
- Desarrollo de EICH crónica extensa (HR 0,5, IC 95% 0,32-0,83, $P = 0,007$).

Tabla 5.17. Análisis factores riesgo para desarrollo complicaciones neurológicas

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% IA (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Tipo de TPH	No hermano HLA id	21 vs 12	0	4 (1,4-2,6)	0,0001
Edad	>40	13 vs 20	0,006	2,9 (1,2-2,2)	0,0037
Diagnóstico de la enfermedad	SLP	15,6 vs 23	0,01		
Estado enfermedad al trasplante	Intermedio o Avanzado	13,7 vs 20	0,014		
Acondicionamiento	Fludarabina	19,5 vs 7,7	0,00003	2,2 (1-1,14)	0,027
Acondicionamiento	Tiotepa	20 vs 13,5	0,01		
Acondicionamiento	AIR	20 vs 15	0,03		
EICH agudo	Grado II-IV			2,45 (1,7-3,5)	<0,0001
EICH crónico	Extenso			2,1 (1,3-3,4)	0,003

IA: incidencia acumulada; **SLP:** síndrome linfoproliferativo; **TG:** timoglobulina; **AIR:** acondicionamiento intensidad reducida; **EICH:** enfermedad injerto contra huésped

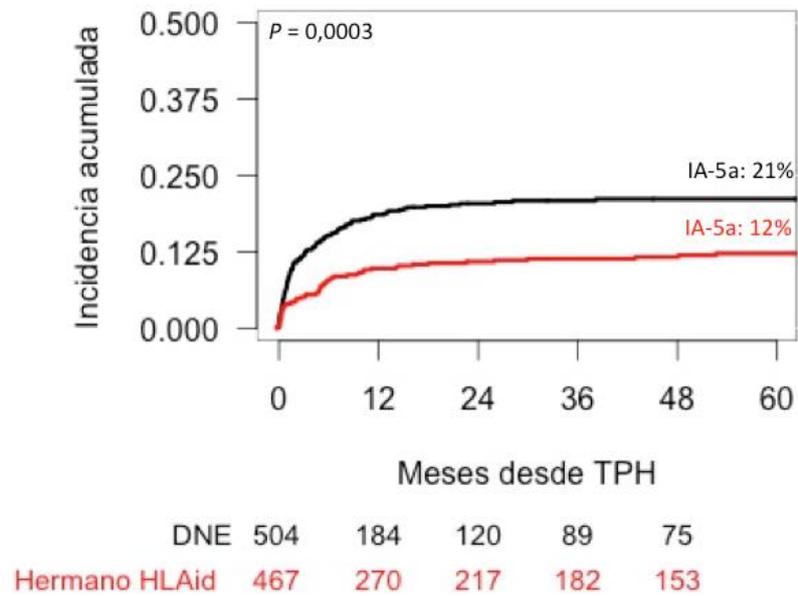


Figura 55. Incidencia acumulada de complicaciones neurológicas TPH de hermano HLA idéntico versus resto

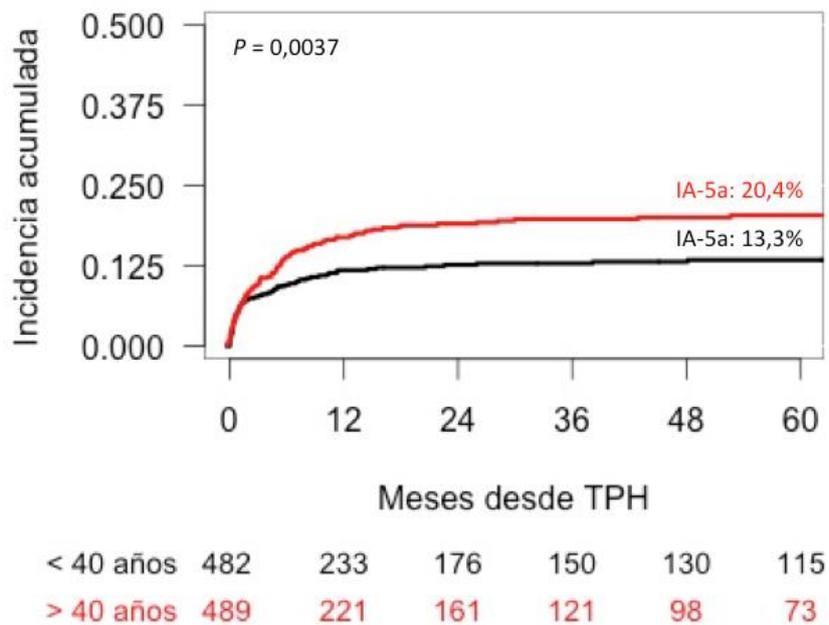


Figura 56. Incidencia acumulada de complicaciones neurológicas según la edad

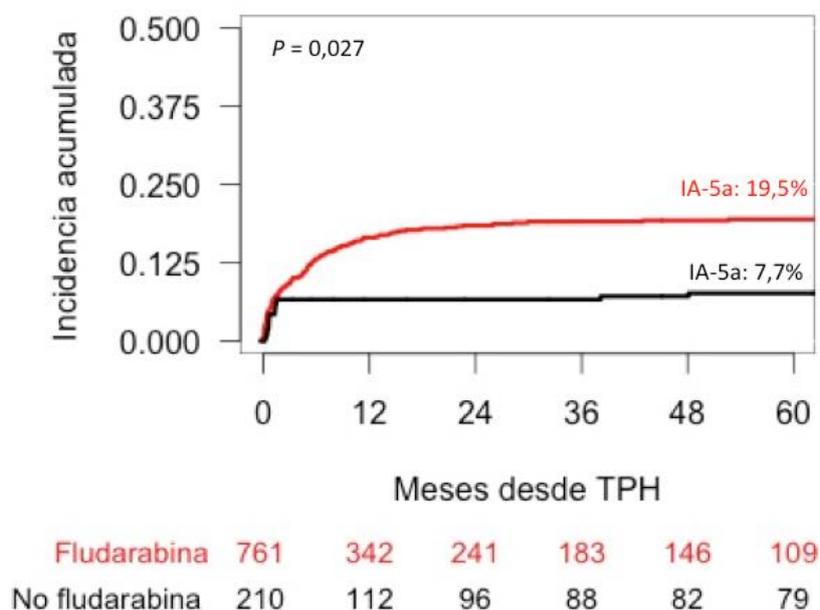


Figura 57. Incidencia acumulada de complicaciones neurológicas según acondicionamiento con o sin fludarabina.

5.2.7.2 Influencia de las complicaciones neurológicas en la supervivencia

La mediana del seguimiento de los pacientes vivos fue de 72 meses (extremos, 11-213). La mediana de supervivencia fue distinta según el desarrollo de complicaciones neurológicas, siendo de 7 meses en los pacientes desarrollaron estos eventos y de 26 meses en los que no ($P < 0,0001$). La supervivencia global a los 5 años en los pacientes que no desarrollaron complicaciones neurológicas fue del 42% (IC 95%: 39-46) y en los que sí que las presentaron del 21% (IC 95%: 16-29) ($P < 0,0001$, Figura 58).

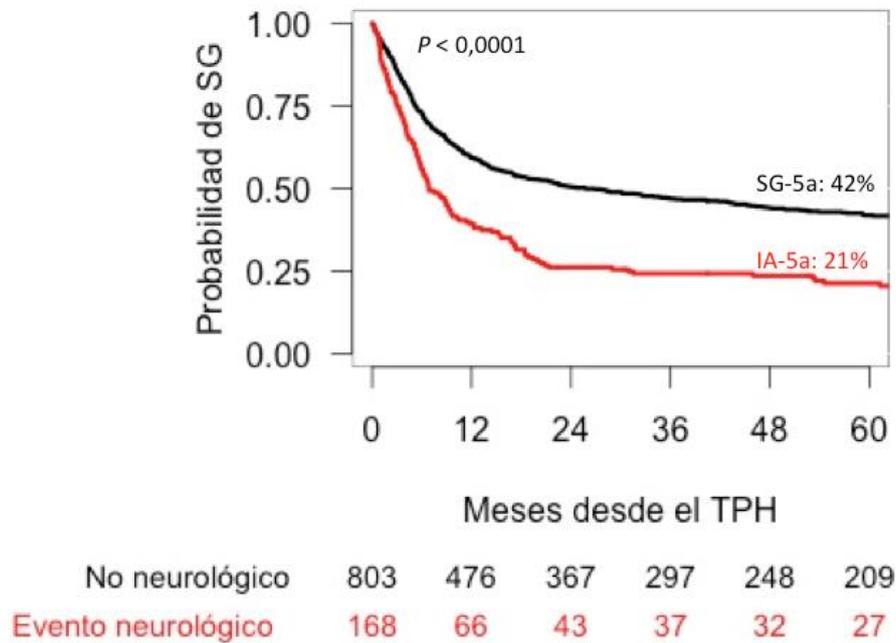


Figura 58. Supervivencia global según el desarrollo de complicaciones neurológicas

La incidencia acumulada a los 5 años de mortalidad relacionada con el trasplante fue del 63,9% (IC 95%: 57-71) en los pacientes que presentaron complicaciones neurológicas y del 29,5% (IC 95%: 26-32) en los que no las presentaron ($P < 0,0001$, Figura 59)

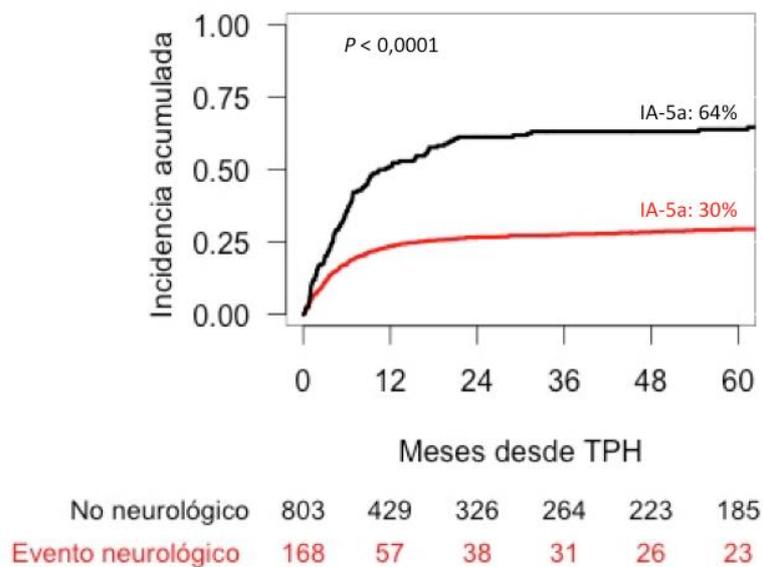


Figura 59. MRT según el desarrollo de complicaciones neurológicas

5.3. Complicaciones neurológicas según periodo post-trasplante

La mediana de tiempo hasta el desarrollo de un evento neurológica en la serie global fue de 77 días (extremos, -5- 3722). Esta fue distinta según el tipo de complicación neurológica, según se muestra en la Tabla 5.18. Los eventos que sucedieron más precozmente fueron las cefaleas, la encefalopatía y el SLPR (mediana tiempo aparición inferior a 30 días). Entre el primer y el tercer mes se encuentra la mediana de aparición de los ACV y las crisis epilépticas. Entre el tercer mes y los 6 meses ocurrieron las mielopatías y miopatías. Más tardíamente, a partir del sexto mes post-TPH sucedieron las infecciones del SNC, las neuropatías y los SLPT asociados al VEB con afectación del SNC.

Tabla 5.18. Mediana de tiempo de aparición complicaciones neurológicas

Tipo complicación neurológica	Mediana aparición	Extremos
Cefalea	10	1-1602
SLPR	24	12-656
Encefalopatía	29	-7-2982
ACV	55	1-478
Crisis epilépticas	55	1-1932
Mielopatía	83	15-626
Miopatía	95	-5-1464
Infección	146	7-1161
Neuropatía	167	5-3722
SLPT del SNC asociado a VEB	197	91- 857
Otros	163	135-342

La distribución de las complicaciones neurológicas según el periodo post-trasplante se resume en la Tabla 5.19 y en la Figura 60. En el primer mes post-trasplante los eventos neurológicos más frecuentes son aquellos no infecciosos ni neoplásicos que afectan al SNC (83%), especialmente las cefaleas (24%) y las encefalopatías (36%). Desde el primer mes hasta los 100 días predominan las infecciones del SNC (32%) y la afectación del SNP (34%), aunque las encefalopatías siguen siendo eventos frecuentes (15%). Desde los 100 días hasta el año post-TPH siguen predominando las infecciones del SNC (29%) y las complicaciones del SNP (38%). Hay menos eventos tardíos, más allá

del año desde el trasplante, y entre ellos son más frecuentes las complicaciones del SNC (48%), principalmente encefalopatías (21%), las del SNP (27%) y las infecciones del SNC (21%). En cuanto a la distribución de los SLPT del SNC asociados al VEB, estos eventos son menos frecuentes y suceden entre los 30 días y el año desde el TPH.

Tabla 5.19. Complicaciones neurológicas según el periodo post-TPH

Tipo de complicación neurológica	≤ 30 días n (%)	Días 31 a 100 n (%)	Días 101 a 365 n (%)	Más de 1 año n (%)
Total casos, n	70 (100)	41 (100)	56 (100)	33 (100)
Infección SNC	5 (7)	13 (32)	16 (29)	7 (21)
SLPT del SNC	0	2 (5)	4 (7)	1 (3)
Complicaciones SNC	58 (83)	12 (29)	15 (27)	16 (48)
ACV	6 (9)	2 (5)	4 (7)	3 (9)
SLPR	5 (7)	0	0	1 (3)
Encefalopatía	25 (36)	7 (17)	7 (13)	7 (21)
Cefalea	17 (24)	0	1 (2)	2 (6)
Crisis epilépticas	4 (6)	1 (2)	3 (5)	1 (3)
Mielopatía	1 (1)	2 (5)	0	2 (6)
Complicaciones SNP	7 (10)	14 (34)	21 (38)	9 (27)
Neuropatía	5 (7)	6 (15)	9 (16)	5 (15)
Miopatía	2 (3)	8 (20)	9 (16)	4 (12)
Otros	0	0	3 (5)	0

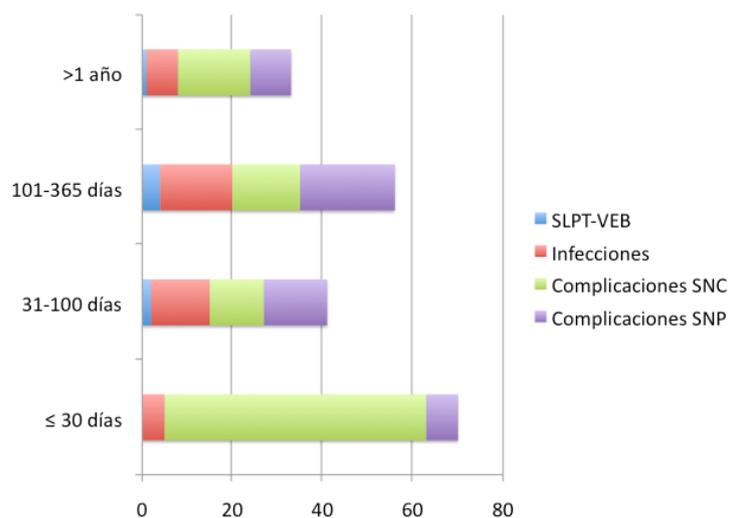


Figura 60. Distribución temporal de las principales complicaciones neurológicas

En cuanto a las complicaciones no infecciosas ni neoplásicas del SNC, resumidas en la Figura 61, estas predominan en los 30 primeros días desde el TPH, sobretodo las cefaleas, las encefalopatías, las crisis epilépticas y los SLPR. Más tardíamente disminuye la cantidad de eventos neurológicos de este tipo y sigue siendo la encefalopatía la complicación más frecuente.

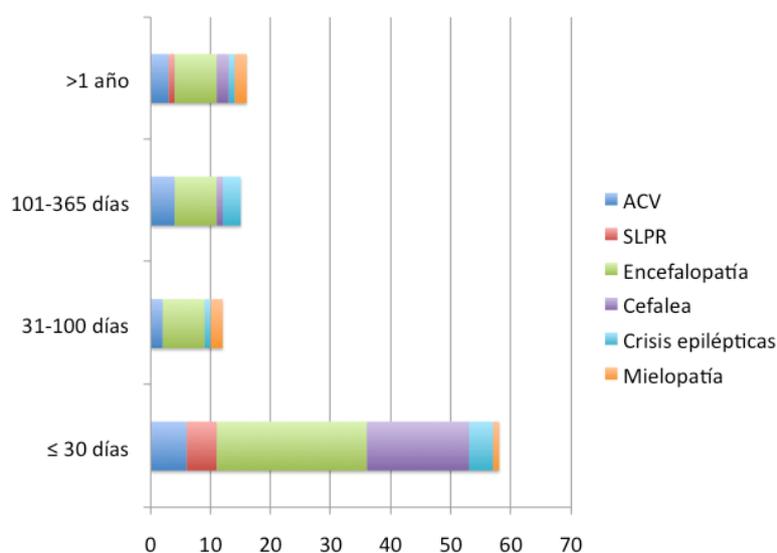


Figura 61. Distribución temporal de las complicaciones del SNC no infecciosas ni neoplásicas

Las infecciones del SNC según periodo post-trasplante se resumen en la Figura 62. La mayoría de eventos infecciosos ocurren entre los 30 días y el año del trasplante, con una frecuencia similar de infecciones fúngicas, víricas y por toxoplasma. Más tardíamente, disminuye la frecuencia de infecciones del SNC y estas son sobretodo fúngicas o víricas.

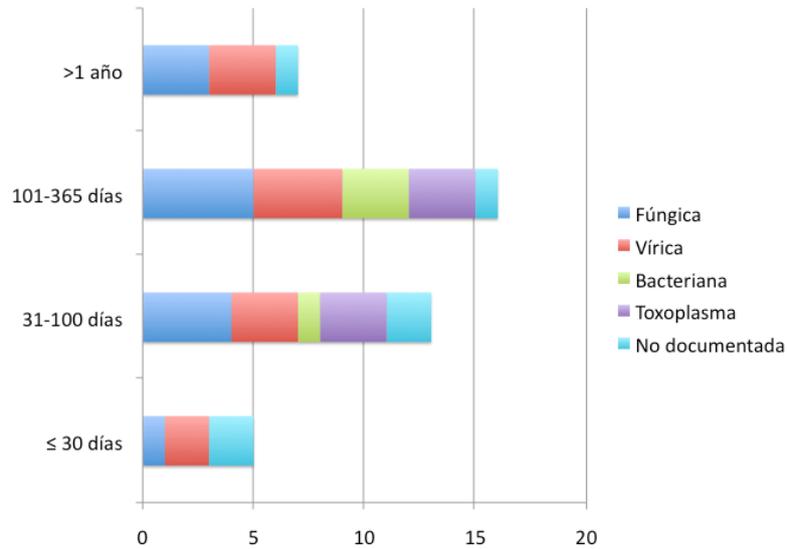


Figura 62. Distribución de las infecciones del SNC según el periodo post-TPH

6.DISCUSIÓN

Este Proyecto de Tesis Doctoral nos ha permitido observar que las complicaciones neurológicas que ocurren en los receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos representan una causa importante de morbilidad y mortalidad asociada a este procedimiento. Estas complicaciones neurológicas son en su mayoría no infecciosas ni neoplásicas (74%), principalmente afectando al SNC, con una mayor proporción de encefalopatías, ACV y cefaleas. Las complicaciones infecciosas fueron debidas principalmente a infecciones por hongos y virus, que corresponden cada uno a un tercio de las mismas, y se relacionaron con una elevada mortalidad. En cuanto al impacto pronóstico del resto de complicaciones neurológicas, observamos que los pacientes con afectación del SNC comparados con los que tenían afectación del SNP presentaron una peor supervivencia y mayor mortalidad, mientras que estos últimos tuvieron una supervivencia similar a la de los pacientes que no desarrollaron complicaciones neurológicas. Respecto al impacto del tipo de trasplante en el desarrollo de complicaciones neurológicas, éstas fueron más frecuentes en los receptores de un trasplante distinto a hermano HLA idéntico y, en el caso de las infecciones del SNC y los SLPT asociados a VEB, se observaron con más frecuencia en los receptores de un TSCU.

En la literatura se dispone de escasa información sobre la incidencia real, características etiopatogénicas y factores de riesgo de las complicaciones neurológicas asociadas al TPH (Saiz & Graus, 2010; Pruitt *et al*, 2012). A nuestro entender, el presente estudio constituye la mayor serie de un solo centro con un largo seguimiento reportada hasta la fecha.

La incidencia reportada de las complicaciones neurológicas en el alo-TPH oscila entre el 8% y el 55% (Bleggi-Torres *et al*, 2000; Maffini *et al*, 2017), probablemente debido a analizar distintos periodos de seguimiento pero también a distintas definiciones de los eventos neurológicos. Así mismo, hay diferencias en cuanto a la gravedad de las complicaciones evaluadas, centrándose algunas publicaciones sólo en aquellos trastornos más graves o bien sólo en aquellas que afectan únicamente al SNC (Siegal *et al*, 2007). En nuestro estudio, hemos recurrido a una clasificación mixta de las complicaciones neurológicas, combinando criterios sindrómicos (basados en las manifestaciones clínicas y diagnóstico de localización de las estructuras nerviosas afectas) y de la causa del proceso (etiopatogénica). Basándonos en esta clasificación, sólo tres eventos neurológicos fueron inclasificables. Otras opciones podrían haber sido una clasificación únicamente por el periodo de aparición post-TPH, una clasificación

sindrómica (difícil, debido a que no hay manifestaciones clínicas específicas de una complicación) o únicamente por agentes causales.

En relación con la definición de complicación neurológica, se decidió excluir las recaídas de la enfermedad en SNC, ya que éstas no podemos considerarlas una complicación del TPH *stricto sensu*. También decidimos excluir los trastornos psiquiátricos o psicológicos, centrándonos únicamente en las complicaciones neurológicas orgánicas.

El estudio, no obstante, tiene las limitaciones propias de un estudio retrospectivo abarcando un prolongado periodo de estudio. Sin embargo, comprende la serie más amplia de pacientes estudiada en un solo centro, con homogeneidad en los esquemas de acondicionamiento, soporte y manejo de las complicaciones neurológicas, en un hospital con larga trayectoria en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Quisiéramos resaltar que la evaluación neurológica de los pacientes fue sistemáticamente dirigida por un restringido grupo de profesionales coordinados por un neurólogo que actúa como consultor de la Unidad de Enfermedades Oncohematológicas y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, lo que entendemos confiere un plus de calidad en la valoración y apropiado manejo de las complicaciones neurológicas.

La incidencia global de las complicaciones neurológicas observadas en este estudio, 9% a los 3 meses y 17% a los 5 años, se encuentra dentro de los amplios márgenes descritos en la literatura (8% al 55%) (Dowling *et al*, 2017; Siegal *et al*, 2007; Antonini *et al*, 1998; Kishi *et al*, 2004; Barba *et al*, 2009; Aliaksei Pustavoitau, 2011). Poco más podemos discutir en este aspecto con los otros estudios, ya que algunos están restringidos a la población pediátrica (Weber *et al*, 2007; Wiznitzer *et al*, 1984; Kang *et al*, 2015), a pacientes que reciben esquemas de AIR (Barba *et al*, 2009; Avivi *et al*, 2004), muchos estudios no incluyen las complicaciones del SNP (Kishi *et al*, 2004; Siegal *et al*, 2007), o se limitaban a las complicaciones que ocurrían hasta los 100 días o el año desde el trasplante (Kishi *et al*, 2004). Además, el largo periodo de seguimiento (mediana 72 meses) de este estudio, ha permitido la detección de complicaciones tardías que en otros trabajos no habían sido consideradas.

La mayor incidencia de complicaciones no infecciosas ni neoplásicas del SNC, siendo la encefalopatía la complicación más común, es un hallazgo prácticamente universal en todas las series. En cambio, las complicaciones del SNP (27% del total) parece discretamente mayor que la reportada en otros estudios (Dowling *et al*, 2017), probablemente debido al prolongado periodo de seguimiento, ya que generalmente

estas complicaciones aparecen más tardíamente. La comparación de la incidencia de complicaciones infecciosas y SLPT asociados al VEB en nuestra serie con lo reportado en la literatura es también difícil ya que muchos estudios los analizan en el contexto de un análisis conjunto de las complicaciones (Siegal *et al*, 2007; Barba *et al*, 2009).

Algunos estudios, limitados por su tamaño muestral o por estar restringidos a cohortes muy específicas, han sugerido una mayor incidencia de complicaciones neurológicas en el TSCU {Kishi:2004gp}{Narimatsu:2009gp} y en los TPH HLA-idéntico de DNE{Weber:2007cl}. En nuestro estudio también pudimos constatar una incidencia acumulada a los 5 años significativamente superior en el TSCU (24%) y en el TPH de donante HLA-idéntico de DNE (20%), comparado con el resto de modalidades de TPH, que fue del 12% en el TPH de hermano HLA idéntico y del 7% en el TPH familiar haploidéntico. Esta mayor incidencia de complicaciones neurológicas en el TSCU y en el TPH HLA-idéntico de DNE se debió principalmente a un aumento de complicaciones infecciosas y de SLPT asociado a VEB. De hecho, hallazgos similares habían sido previamente reportados en pacientes trasplantados con esquemas de AIR (Kishi *et al*, 2004) y en pacientes pediátricos sometidos a trasplante de DNE (Weber *et al*, 2007). Sin embargo, no se disponía de información sobre el impacto del tipo de trasplante en el desarrollo de los distintos tipos de complicaciones neurológicas. En este sentido, nuestro estudio puso en evidencia la ya comentada anteriormente mayor de incidencia de infecciones del SNC en el TSCU y de SLPT asociado al VEB en el TPH de DNE. No obstante, en este estudio no pudimos demostrar diferencias significativas en la incidencia de complicaciones neurológicas no infecciosas ni neoplásicas según el tipo de trasplante.

La constatación de que las complicaciones neurológicas conllevan un peor pronóstico (MRT 64% a los 5 años; supervivencia global 21% a los 5 años) comparado con los pacientes que no desarrollaron estas complicaciones (MRT 30% a los 5 años; supervivencia global 42% a los 5 años) es consistente con lo publicado en la literatura (Dowling *et al*, 2017; Siegal *et al*, 2007; Barba *et al*, 2009). Sin embargo, no todas las complicaciones neurológicas tuvieron el mismo impacto negativo en la supervivencia. Así, pudimos observar que las infecciones del SNC y el SLPT asociado al VEB con afectación cerebral son las que presentan peor pronóstico. También pudimos ver que los pacientes con complicaciones neurológicas del SNC presentaron mayor mortalidad y menor supervivencia global que los que tenían complicaciones del SNP. Otros hallazgos no documentados en la literatura son que, entre las complicaciones no infecciosas ni neoplásicas del SNC, los ACV, las crisis epilépticas y las encefalopatías tuvieron un peor pronóstico, mientras que las cefaleas, mielopatías y el SLPR tuvieron

mejor pronóstico. En el presente estudio, el pronóstico se evaluó sólo en términos de mortalidad y supervivencia, pero desafortunadamente no se evaluaron las secuelas neurológicas de los pacientes supervivientes, que en algunos casos pueden llevar a diversos grados de incapacidad.

Mientras en la literatura se ha descrito la asociación de la EICH aguda grado III-IV (Dowling *et al*, 2017) o II-IV (Sostak *et al*, 2003) con un mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas, no encontramos referencia en la literatura de una asociación similar con la EICH crónica. Este último hallazgo en nuestro estudio podría ser debido al largo periodo de seguimiento de nuestra serie. Debemos también destacar que la asociación encontrada en nuestro estudio entre complicaciones neurológicas y la inclusión de fludarabina en el acondicionamiento y una edad mayor de 40 años es especialmente relevante, ya que la fludarabina ha sustituido a la ciclofosfamida en muchos esquemas de acondicionamiento 22 (Bosi *et al*, 2015). Debido al uso extendido de la fludarabina en los actuales esquemas de acondicionamiento, la neurotoxicidad es un posible efecto adverso que, aunque infrecuente (Beitinjaneh *et al*, 2011; Cheson *et al*, 1994), debemos estar en alerta, sobretodo en pacientes mayores.

En relación con las complicaciones infecciosas del SNC, que sólo representaron una quinta parte del total, su perfil microbiológico merece algún comentario, ya que los hongos y virus fueron claramente los microorganismos más frecuentemente implicados (32% y 29%, respectivamente), mientras las bacterias sólo se documentaron en un 10%, en una proporción incluso menor que el toxoplasma. La mayor frecuencia de infecciones fúngicas y víricas entre las complicaciones infecciosas del SNC está en línea con lo observado en las infecciones sistémicas {Parody:2015im}. La relativa baja incidencia de las complicaciones infecciosas del SNC, con el tamaño muestral del presente estudio, no nos permite establecer un perfil específico según el tipo de trasplante. Además de una mayor incidencia de estas complicaciones en los TSCU, también reportado en las infecciones sistémicas {Parody:2015im}{Ninin:2001in}, las infecciones del SNC producidas por VHH-6 son, sin duda, las más prevalentes entre las infecciones víricas, mientras que *Aspergillus* es el hongo más frecuentemente implicado en las infecciones fúngicas. El diferente perfil microbiológico de las infecciones víricas del SNC con respecto al conjunto de infecciones víricas en los diversos tipos de alo-TPH {Parody:2015im} está claramente influido el particular tropismo de algunos virus. Mientras el VHH-6 y VVZ tienen un conocido tropismo por el SNC, los virus implicados en infecciones respiratorias y en la cistitis hemorrágica, muy frecuentes en los pacientes trasplantados, obviamente no son objeto de análisis en esta tesis. Llama también la atención la baja incidencia detectada de encefalitis por CMV. Ésta podría deberse al uso

sistemático de una estrategia de tratamiento anticipado con valganciclovir y a una estrecha monitorización de las cargas virales de CMV. Con respecto a las encefalitis víricas por VHH-6 antes mencionadas, debemos resaltar que todas menos una se observaron en receptores de TSCU. Este hallazgo ya ha sido previamente descritos (Vu *et al*, 2007), especialmente en aquellos que reciben un segundo TSCU (Mori *et al*, 2010; Sashihara *et al*, 2002; Ogata *et al*, 2015).

La constatación de una mayor incidencia de complicaciones infecciosas del SNC en los pacientes sometidos a TSCU es un hecho que, aunque no bien documentado en la literatura, no resulta sorprendente en modo alguno. Podemos especular sobre el papel que la depleción T in vivo tuvo en la relativa alta incidencia de complicaciones infecciosas del SNC en los pacientes sometidos a TSCU en nuestra serie. De hecho, usando procedimientos sin depleción de células T no se ha demostrado un aumento del riesgo de infecciones (Ponce *et al*, 2015). La cronopatía de esta complicación observada en nuestro estudio apoya la hipótesis de una fuerte asociación con el retraso en la recuperación inmunológica propio del TSCU y del alo-TPH de DNE, ya que la mediana de tiempo para la aparición de estas infecciones fue más allá de los 3 meses postrasplante (100 días), es decir, bastante tardíamente respecto a la recuperación mieloide.

Otro aspecto a destacar, es la aparición de toxoplasmosis cerebrales entre el segundo y sexto mes tras el alo-TPH, sugiriendo que el esquema de tratamiento con trimetoprima y sulfametoxazol utilizado para la profilaxis de *Pneumocystis Jirovecii* (dos a la semana), podría ser insuficiente para la prevención del *Toxoplasma spp* (Gallant *et al*, 1994). Acorde a estos datos, se valora la posibilidad de aumentar la profilaxis con cotrimoxazol a tres días por semana.

Como lo observado en otros estudios (Siegal *et al*, 2007; Barba *et al*, 2009; Antonini *et al*, 1998), las infecciones del SNC tras un alo-TPH tuvieron un impacto negativo en la supervivencia global, especialmente las causadas por hongos. Sin embargo, no observamos diferencias en la mortalidad relacionada con las infecciones del SNC según el tipo de trasplante, sugiriendo que el tratamiento de estas infecciones graves es igualmente inefectivo en la mayoría de casos. Estos datos hacen hincapié en la importancia de la prevención y el diagnóstico precoz, con estudio del LCR si es posible, ya que éste aportó información sobre el agente patógeno en casi la mitad de los casos. Basándonos en nuestros hallazgos, es necesario reforzar la monitorización, así como realizar una profilaxis más eficaz, si ello es posible, y un tratamiento empírico muy precoz, especialmente en los casos de alto riesgo, como son los receptores de un

TSCU, con un síndrome linfoproliferativo como enfermedad de base o que desarrollan una EICH aguda.

La encefalopatía ya ha sido descrita previamente como una de las causas más frecuentes de complicaciones neurológicas en todos los periodos post-TPH (Pruitt *et al*, 2012; Dowling *et al*, 2017). Las causas pueden ser múltiples (Maffini *et al*, 2017), pero ciertos fármacos quimioterápicos, como la fludarabina, pueden ser causantes de cuadros de encefalopatía que pueden evolucionar a un deterioro neurológico grave (Annaloro *et al*, 2015; Beitinjaneh *et al*, 2011). En nuestro estudio no se observó ningún caso con deterioro neurológico grave atribuible únicamente a fludarabina, aunque su uso en el acondicionamiento sí se relacionó como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas en general.

En relación con las complicaciones neurológicas asociadas al uso de ICN, con una toxicidad neurológica bien conocida que ocurre particularmente en los primeros meses post-TPH, cuando las dosis son mayores (Saiz & Graus, 2010; Wong *et al*, 2003; Chohan *et al*, 2003), encontramos en nuestro estudio una incidencia no despreciable. Sin embargo, la elevada proporción de pacientes que recibieron ICN en nuestro estudio (más de un 90%) probablemente no nos permitió establecer su impacto como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas. Como aspecto a destacar, los SLPR tuvieron una incidencia baja, sin poder descartar que la incidencia de SLPR en esta serie (0,7% a los 5 años) pudo haber sido infraestimada, ya que es inferior a la reportada en otras series {Siegal:2007dm, Lamy:2014da, Singer:2015fm}. Además, hay que considerar que en los casos de SLPR asociados a ICN, no se puede descartar en una proporción de los casos el daño del endotelio vascular asociado a la EICH (Bartynski, 2008).

En nuestra serie, las crisis epilépticas aisladas detectadas fueron muy escasas. Las que ocurrieron precozmente tras el alo-TPH podrían tener relación con el busulfán utilizado en el acondicionamiento. Podríamos especular sobre el interés de explorar la sustitución de la fenitoína por nuevos fármacos antiepilépticos potencialmente eficaces, y con un menor perfil de interacciones farmacológicas, como levetiracetam o lacosamida (Soni *et al*, 2012; Eberly *et al*, 2008). De hecho, en nuestro servicio, en vista a estos datos se ha substituido la profilaxis con fenitoína por levetiracetam.

En relación con los ACV hemorrágico queremos destacar su relativa baja frecuencia (1,5%) y su alta mortalidad (70%) en nuestra serie. Incidencia que parece menor a la reportada en un estudio del Fred Hutchinson Cancer Center de Seattle, en el que 36 pacientes de 1.245 pacientes sometidos a un alo-TPH desarrollaron un ACV

(2,9%) (Coplín *et al*, 2001). En cambio, la mortalidad relacionada con el ACV en ambas series fue muy alta y similar (69% y 70%).

Las mielopatías han sido escasamente reportadas en la literatura y, en general, suelen considerarse secundarias a tratamientos previos (McCoyd & Gruener, 2011). En nuestra serie hubo dos casos de mielopatía en los que no pudimos establecer la causa.

La incidencia de las complicaciones que afectan al SNP en nuestra serie (4,2% a los 5 años) es aparentemente superior a la publicada en otros estudios (Barba *et al*, 2009; Dowling *et al*, 2017). Probablemente esto sea debido, al menos en parte, al muy largo seguimiento de nuestra serie, poco común en otros estudios, que nos permitió detectar eventos muy tardíos, incluso más allá de los 10 años después del alo-TPH. Como ha sido ya descrito, las complicaciones del SNP aparecieron en general más tardíamente que las complicaciones del SNC {Maffini:2017cu, Pruitt:2012bk}. Nos parece de interés resaltar que, aunque no en todos los casos se realizó un estudio electrofisiológico de conducciones nerviosas y EMG, en los casos en los que se realizó éste fue de gran ayuda para el diagnóstico diferencial. En los pacientes trasplantados que presentan una debilidad muscular, hay una cierta tendencia en la práctica clínica a atribuirla al prolongado reposo en cama, con la consiguiente falta de movilidad, y al frecuente tratamiento con corticosteroides. En los casos con una debilidad muscular, es aconsejable una exploración neurológica completa y un estudio neurofisiológico, en ocasiones con RNM y biopsia muscular, para discernir entre miopatía y neuropatía, así como filiar la causa de la debilidad de modo más preciso (DeAngelis & Posner, 2008). De hecho, en las miopatías, que en su mayoría (65%) fueron secundarias a los corticoides, se detectaron dos casos de miositis en pacientes que tenían una EICHc. No hay que olvidar que hasta un 3% de los pacientes con EICHc presentan miositis con debilidad muscular que no mejoran con la retirada de corticoides, sino al contrario (Michelis *et al*, 2015; Stevens *et al*, 2003).

La observación de otras alteraciones de tipo inmune que afectan al sistema neuromuscular, como las dos PNP agudas tipo Guillain-Barré o un único caso miastenia gravis, han sido descritas en este contexto con una incidencia también muy baja en la literatura (< 1%) {Rodríguez:2002hy, Mackey:1997ez}. No observamos ningún caso de afectación del SNC por EICH o angeítis del SNC que han sido descritas en otras series (Kamble *et al*, 2007; Gauthier *et al*, 2018). No podemos descartar que esto se debiese a que la complejidad de su diagnóstico y a la inespecificidad de sus características histopatológicas, lo que hace difícil su confirmación diagnóstica.

La afectación del SNC por un SLPT asociado al VEB es una complicación singular que merece algunos comentarios, particularmente la agresividad de su presentación y su mayor incidencia en los pacientes sometidos a un TSCU. Esta observación ya había sido destacada en publicaciones previas de nuestro grupo en las que también se destacaron como factores de riesgo el uso de AIR y la enfermedad de Hodgkin (Sanz *et al*, 2013a; Sanz & Andreu, 2014). La relativa precocidad de esta complicación (mediana de aparición a los 5 meses) ha sido ya reportada por otros (Dierickx *et al*, 2015). Cabe destacar también que tres pacientes presentaron una afectación del SNC exclusivamente, algo raro en los SLPT asociados al VEB tras TPH {Maffini:2017cu}. La afectación exclusiva del SNC por SLPT asociados al VEB ha sido descrita tras el trasplante de un órgano sólido, especialmente renal, en series de pacientes muy amplias (Evens *et al*, 2013). Sin embargo, en el contexto del TPH están solo descritos como casos aislados (Hamadani *et al*, 2007) (Nozzoli *et al*, 2006) (Lieberman *et al*, 2012). En nuestra experiencia, el pronóstico de los pacientes con SLPT asociado al VEB con afectación del SNC fue malo, independientemente del tipo de TPH y del tipo de afectación (sistémica o solo del SNC). Este curso agresivo de los SLPT asociados a VEB ha sido ya descrito previamente (Dierickx & Habermann, 2018; Romero *et al*, 2018).

En resumen, las complicaciones neurológicas tras el alo-TPH, tanto del SNC como del SNP, son un problema clínico relevante y en ocasiones una complicación mortal, especialmente tras el TPH de DNE y TSCU. Estas complicaciones ocurren principalmente en el periodo precoz post-TPH (en el primer año), aunque las que afectan el SNP ocurren más tardíamente. La evaluación precoz de pacientes con clínica neurológica nos permitirá reconocer de forma precoz complicaciones frecuentes y banales como la encefalopatía y discernir entre otras complicaciones de mal pronóstico, como son los ACV, las infecciones del SNC o el SLPT asociado al VEB del SNC. Un mejor conocimiento de la presentación clínica, tiempo de aparición y factores de riesgo puede guiar a la práctica clínica implementando estrategias preventivas y prestando más atención a aquellos pacientes que van a requerir una intervención terapéutica precoz.

7.CONCLUSIONES

1. Las complicaciones neurológicas tras un alo-TPH fueron relativamente frecuentes (17% de los pacientes), siendo claramente las no infecciosas las más frecuentes (74%), seguido de las infecciosas (20%) y de los SLPT asociados al VEB (4%).
2. Además de una importante morbilidad, las complicaciones neurológicas en su conjunto tuvieron un impacto negativo en la MRT y la SG de los pacientes trasplantados, particularmente las que afectaron al SNC.
3. Los factores de riesgo de presentar complicaciones neurológicas que identificamos fueron: TSCU y TPH de DNE, edad mayor de 40 años, acondicionamiento conteniendo fludarabina, EICH aguda grado II-IV y EICH crónica extensa.
4. Entre las complicaciones neurológicas no infecciosas, las del SNC fueron dos tercios, siendo las encefalopatías (45%), cefaleas (20%) y ACV (15%) las más frecuentes, y las del SNP el tercio restante, distribuyéndose en una proporción similar las neuropatías y las miopatías.
5. A destacar que una proporción (17%) de las complicaciones del SNP fueron de causa inmune en el contexto de una EICH, tales como miopatía inflamatoria, miastenia gravis y síndrome de Guillain-Barré.
6. Entre las complicaciones no infecciosas del SNC, las cefaleas, SLPR y encefalopatías (mediana <30 días) tuvieron una presentación más precoz que las crisis epilépticas, mielopatías y ACV (mediana >55 días), mientras que las del SNP fueron aún más tardías (mediana >95 días).
7. Las complicaciones no infecciosas del SNC tuvieron impacto peyorativo en la MRT y SG, particularmente los ACV y las encefalopatías, mientras que dicho impacto no fue significativo en las del SNP.
8. Las complicaciones infecciosas del SNC fueron causadas en un tercio por hongos (principalmente *Aspergillus* spp), otro tercio encefalitis víricas (VHH-6 el más frecuente, seguido por CMV), y otro tercio por toxoplasma (15%) y bacterias (10%).
9. La mayoría de las infecciones del SNC ocurrieron en el primer año desde el TPH (mediana 146 días), con una incidencia acumulada del 3,5% al año y del 4,3% a los cinco años y tuvieron un impacto muy peyorativo en la MRT y SG.
10. Los factores de riesgo de infección del SNC fueron: el TSCU, un síndrome linfoproliferativo como enfermedad de base y una EICH aguda grado III-IV.

11. Los pacientes con SLPT asociado a VEB en SNC, que tuvieron una incidencia baja (0,8% a los cinco años), aunque significativamente mayor en el TSCU y en los pacientes con un síndrome linfoproliferativo o mieloma múltiple, se caracterizan por un curso clínico muy agresivo y un impacto peyorativo en la MRT y SG.

8.BIBLIOGRAFÍA

- Aliaksei Pustavoitau, A.B.A.R.S. (2011) Neurological Complications of Transplantation. *J Intensive Care Med.* **26**:209–222.
- Anderson, N.R. & Tandon, D.S. (1991) Ifosfamide extrapyramidal neurotoxicity. *Cancer*, **68**, 72–75.
- Annaloro, C., Costa, A., Fracchiolla, N.S., Mometto, G., Artuso, S., Saporiti, G., Tagliaferri, E., Grifoni, F., Onida, F. & Cortelezzi, A. (2015) Severe fludarabine neurotoxicity after reduced intensity conditioning regimen to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report. *Clinical Case Reports*, **3**, 650–655.
- Antonini, G., Ceschin, V., Morino, S., Fiorelli, M., Gragnani, F., Mengarelli, A., Iori, A.P. & Arcese, W. (1998) Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia A prospective study. *Neurology*, **50**, 1441–1445.
- Appelbaum, F.R., Forman, S.J., Negrin, R.S. & Blume, K.G. (2011) *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation* John Wiley & Sons.
- Avivi, I., Chakrabarti, S., Kottaridis, P., Kyriaku, C., Dogan, A., Milligan, D.W., Linch, D., Goldstone, A.H. & Mackinnon, S. (2004) Neurological complications following alemtuzumab-based reduced-intensity allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **34**, 137–142.
- Baddley, J.W., Salzman, D. & Pappas, P.G. (2002) Fungal brain abscess in transplant recipients: epidemiologic, microbiologic, and clinical features. *Clinical transplantation*, **16**, 419–424.
- Baker, W.J., Royer, G.L. & Weiss, R.B. (1991) Cytarabine and neurologic toxicity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, **9**, 679–693.
- Barba, P., PiNana, J.L., ValcArcel, D., Querol, L., Martino, R., Sureda, A., Briones, J., Delgado, J., Brunet, S. & Sierra, J. (2009) Early and Late Neurological Complications after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **15**, 1439–1446.
- Bartynski, W.S. (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR. American*

- journal of neuroradiology*, **29**, 1043–1049.
- Bartynski, W.S., Zeigler, Z.R., Shadduck, R.K. & Lister, J. (2004) Pretransplantation conditioning influence on the occurrence of cyclosporine or FK-506 neurotoxicity in allogeneic bone marrow transplantation. *AJNR. American journal of neuroradiology*, **25**, 261–269.
- Beitinjaneh, A., McKinney, A.M., Cao, Q. & Weisdorf, D.J. (2011) Toxic Leukoencephalopathy following Fludarabine- Associated Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **17**, 300–308.
- Bhatia, S., Louie, A.D., Bhatia, R., O'Donnell, M.R., Fung, H., Kashyap, A., Krishnan, A., Molina, A., Nademanee, A., Niland, J.C., Parker, P.A., Snyder, D.S., Spielberger, R., Stein, A. & Forman, S.J. (2001) Solid cancers after bone marrow transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, **19**, 464–471.
- Bleggi-Torres, L.F., de Medeiros, B.C., Werner, B., Neto, J.Z., Loddo, G., Pasquini, R. & de Medeiros, C.R. (2000) Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases. *Bone Marrow Transplantation*, **25**, 301–307.
- Cheson, B.D., Vena, D.A., Foss, F.M. & Sorensen, J.M. (1994) Neurotoxicity of purine analogs: a review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, **12**, 2216–2228.
- Chohan, R., Vij, R., Adkins, D., Blum, W., Brown, R., Tomasson, M., Devine, S., Graubert, T., Goodnough, L.T., DiPersio, J.F. & Khoury, H. (2003) Long-term outcomes of allogeneic stem cell transplant recipients after calcineurin inhibitor-induced neurotoxicity. *British journal of haematology*, **123**, 110–113.
- Coplin, W.M., Cochran, M.S., Levine, S.R. & Crawford, S.W. (2001) Stroke after bone marrow transplantation: frequency, aetiology and outcome. *Brain*, **124**, 1043–1051.
- Cox, D.R. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc B* 1972;**34**:187-220.
- D'Antonio, D., Di Bartolomeo, P., Iacone, A., Olioso, P., Di Girolamo, G., Angrilli, F., Papalinetti, G., Fioritoni, G., Betti, S. & Torlontano, G. (1992) Meningitis due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in patients with chronic graft-versus-

- host disease. *Bone Marrow Transplantation*, **9**, 299–300.
- de Brabander, C., Cornelissen, J., Smitt, P.A., Vecht, C.J. & van den Bent, M.J. (2000) Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, **68**, 36–40.
- de Lima, M., Couriel, D., Thall, P.F., Wang, X., Madden, T., Jones, R., Shpall, E.J., Shahjahan, M., Pierre, B., Giralt, S., Korbling, M., Russell, J.A., Champlin, R.E. & Andersson, B.S. (2004) Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood*, **104**, 857–864 Available at: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=15073038&retmode=ref&cmd=prlinks>.
- De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P., Stevens, D.A., Edwards, J.E., Calandra, T., Pappas, P.G., Maertens, J., Lortholary, O., Kauffman, C.A., Denning, D.W., Patterson, T.F., Maschmeyer, G., Bille, J., Dismukes, W.E., Herbrecht, R., Hope, W.W., Kibbler, C.C., Kullberg, B.J., Marr, K.A., et al (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*, **46**, 1813–1821.
- DeAngelis, L.M. & Posner, J.B. (2008) *Neurologic Complications of Cancer* OUP USA.
- DeAngelis, L.M. & Posner, J.B. (2009) Side effects of chemotherapy. In *Neurologic Complications of Cancer*, Gilman S & Herdman WJ (eds) pp 447–487. New York: Oxford University Press.
- Dierickx, D. & Habermann, T.M. (2018) Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med*, **378**, 549–562.
- Dierickx, D., Tousseyn, T. & Gheysens, O. (2015) How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood*, **126**, 2274–2283.
- Dowling, M.R., Li, S., Dey, B.R., McAfee, S.L., Hock, H.R., Spitzer, T.R., Chen, Y.-B. & Ballen, K.K. (2017) Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stemcell

- transplantation: risk factors and impact. , 1–8.
- Dropcho, E.J. (2011) The neurologic side effects of chemotherapeutic agents. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, **17**, 95–112.
- Eberly, A.L., Anderson, G.D., Bubalo, J.S. & McCune, J.S. (2008) Optimal prevention of seizures induced by high-dose busulfan. *Pharmacotherapy*, **28**, 1502–1510.
- El-Sabrou, R.A., Radovancevic, B., Ankoma-Sey, V. & Van Buren, C.T. (2001) Guillain-Barré syndrome after solid organ transplantation. *Transplantation*, **71**, 1311–1316.
- Evens, A.M., Choquet, S., Kroll-Desrosiers, A.R., Jagadeesh, D., Smith, S.M., Morschhauser, F., Leblond, V., Roy, R., Barton, B., Gordon, L.I., Gandhi, M.K., Dierickx, D., Schiff, D., Habermann, T.M. & Trappe, R. (2013) Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, **13**, 1512–1522.
- Fine, J.P. & Gray, R.J. (1999) A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*, **94**, 496–509
Available at:
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1999.10474144>.
- Freise, C.E., Rowley, H., Lake, J., Hebert, M., Ascher, N.L. & Roberts, J.P. (1991) Similar clinical presentation of neurotoxicity following FK 506 and cyclosporine in a liver transplant recipient. *Transplantation Proceedings*, **23**, 3173–3174.
- Fryer, J.P., Fortier, M.V., Metrakos, P., Verran, D.J., Asfar, S.K., Pelz, D.M., Wall, W.J., Grant, D.R. & Ghent, C.N. (1996) Central pontine myelinolysis and cyclosporine neurotoxicity following liver transplantation. *Transplantation*, **61**, 658–661.
- Gallant, J.E., Moore, R.D. & Chaisson, R.E. (1994) Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. *Annals of internal medicine*, **120**, 932–944.
- Gauthier, J., Vermersch, P., Chauvet, P., Varlet, P., Coiteux, V., Magro, L. & Yakoub-Agha, I. (2018) Successful treatment with fingolimod of graft-versus-host disease of the central nervous system. *Blood advances*, **2**, 10–13.
- Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C.D., Neiman, P.E., Clift, R.A., Lerner,

- K.G. & Thomas, E.D. (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, **18**, 295–304.
- Gooley, T.A., Leisenring, W., Crowley, J. & Storer, B.E. (1999) Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Statistics in medicine*, **18**, 695–706.
- Graus, F., Saiz, A., Sierra, J., Arbaiza, D., Rovira, M., Carreras, E., Tolosa, E. & Rozman, C. (1996) Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia A comparative study. *Neurology*, **46**, 1004–1009.
- Hamadani, M., Martin, L.K., Benson, D.M., Copelan, E.A., Devine, S.M. & Hofmeister, C.C. (2007) Central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder despite negative serum and spinal fluid Epstein-Barr virus DNA PCR. *Bone Marrow Transplantation*, **39**, 249–251.
- Heslop, H.E. (2009) How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood*, **114**, 4002–4008.
- Hinchey, J., Chaves, C., Appignani, B., Breen, J., Pao, L., Wang, A., Pessin, M.S., Lamy, C., Mas, J.L. & Caplan, L.R. (1996) A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*, **334**, 494–500.
- Hoyt, R., Szer, J. & Grigg, A. (2000) Neurological events associated with the infusion of cryopreserved bone marrow and/or peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplantation*, **25**, 1285–1287.
- Imrie, K.R., Couture, F., Turner, C.C., Sutcliffe, S.B. & Keating, A. (1994) Peripheral neuropathy following high-dose etoposide and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **13**, 77–79.
- International Agency for Research on Cancer/World Health Organization (2008) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues World Health Organization.
- Kamble, R.T., Chang, C.-C., Sanchez, S. & Carrum, G. (2007) Central nervous system graft-versus-host disease: report of two cases and literature review. *Bone Marrow Transplantation*, **39**, 49–52.

- Kang, J.-M., Kim, Y.-J., Kim, J.Y., Cho, E.J., Lee, J.H., Lee, M.H., Lee, S.-H., Sung, K.W., Koo, H.H. & Yoo, K.H. (2015) Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 1091–1098.
- Kaplan, E.L. & Meier, P. (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations J Am Stat Assoc.
- Kishi, Y., Miyakoshi, S., Kami, M., Ikeda, M., Katayama, Y., Murashige, N., Kusumi, E., Yuji, K., Kobayashi, K., Kato, D., Hamaki, T., Matsumura, T., Kim, S.-W., Morinaga, S., Mori, S., Kanemaru, M., Hayashi, T., Takaeue, Y., Taniguchi, S. Tokyo Stem Cell Transplantation Consortium (2004) Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **10**, 561–568.
- Kochi, S., Takanaga, H., Matsuo, H., Ohtani, H., Naito, M., Tsuruo, T. & Sawada, Y. (2000) Induction of apoptosis in mouse brain capillary endothelial cells by cyclosporin A and tacrolimus. *Life sciences*, **66**, 2255–2260.
- la Cámara, de, R., Tomas, J.F., Figuera, A., Berberana, M. & Fernandez-Rañada, J.M. (1991) High dose busulfan and seizures. *Bone Marrow Transplantation*, **7**, 363–364.
- Lai, S., Page, J.B. & Lai, H. (1997) Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, **337**, 345–346.
- Lieberman, F., Yazbeck, V., Raptis, A., Felgar, R. & Boyiadzis, M. (2012) Primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorders following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of neuro-oncology*, **107**, 225–232.
- Mackey, J.R., Desai, S., Larratt, L., Cwik, V. & Nabholtz, J.M. (1997) Myasthenia gravis in association with allogeneic bone marrow transplantation: clinical observations, therapeutic implications and review of literature. *Bone Marrow Transplantation*, **19**, 939–942.
- Maffini, E., Festuccia, M., Brunello, L., Boccadoro, M., Giaccone, L. & Bruno, B. (2017) Biology of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **23**, 388–397.

- Mantel, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*, 163–170.
- Martino, R., Caballero, M.D., Canals, C., Simon, J.A., Solano, C., Urbano-Ispizua, A., Bargay, J., Rayon, C., Leon, A., Sarra, J., Odriozola, J., Conde, J.G., Sierra, J. & San Miguel, J. (2001) Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective multicentre study. **115**, 653–659 Available at: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=11736950&retmode=ref&cmd=prlinks>.
- Maschke, M., Dietrich, U., Prumbaum, M., Kastrup, O., Turowski, B., Schaefer, U.W. & Diener, H.C. (1999) Opportunistic CNS infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **23**, 1167–1176.
- McCoyd, M. & Gruener, G. (2011) Neurologic aspects of lymphoma and leukemias. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, **17**, 73–94.
- McDonald, J.W., Goldberg, M.P., Gwag, B.J., Chi, S.I. & Choi, D.W. (1996) Cyclosporine induces neuronal apoptosis and selective oligodendrocyte death in cortical cultures. *Annals of neurology*, **40**, 750–758.
- McKinney, A.M., Short, J., Truwit, C.L., McKinney, Z.J., Kozak, O.S., SantaCruz, K.S. & Teksam, M. (2007) Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR. American journal of roentgenology*, **189**, 904–912.
- MD, D.A.R., MD, A.G., MSc, A.M., MSc, C.B., MD, M.C.M., MD, A.B., MD, B.B., MD, I.C., MD, S.S., MD, R.R., MD, M.M., MD, G.M., MD, P.C., MD, D.P., MD, S.G., MD, F.P., MD, A.M.R., MD, G.S., MD, M.P., MD, E.T., et al (2015) Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. , 1–12.
- Michelis, F.V., Bril, V. & Lipton, J.H. (2015) A case report and literature review of chronic graft-versus-host disease manifesting as polymyositis. *International journal of hematology*, **102**, 144–146.
- Mohrmann, R.L., Mah, V. & Vinters, H.V. (1990) Neuropathologic findings after bone

- marrow transplantation: an autopsy study. *Human pathology*, **21**, 630–639.
- Mollman, J.E. (1990) Cisplatin neurotoxicity. *N Engl J Med*, **322**, 126–127.
- Mori, Y., Miyamoto, T., Nagafuji, K., Kamezaki, K., Yamamoto, A., Saito, N., Kato, K., Takenaka, K., Iwasaki, H., Harada, N., Abe, Y., Teshima, T. & Akashi, K. (2010) High incidence of human herpes virus 6-associated encephalitis/myelitis following a second unrelated cord blood transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **16**, 1596–1602.
- Mueller-Mang, C., Mang, T.G., Kalhs, P. & Thurnher, M.M. (2006) Imaging characteristics of toxoplasmosis encephalitis after bone marrow transplantation: report of two cases and review of the literature. *Neuroradiology*, **48**, 84–89.
- Najima, Y., Ohashi, K., Miyazawa, M., Nakano, M., Kobayashi, T., Yamashita, T., Akiyama, H. & Sakamaki, H. (2009) Intracranial hemorrhage following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology*, **84**, 298–301.
- Narimatsu, H., Miyamura, K., Iida, H., Hamaguchi, M., Uchida, T., Morishita, Y. & NBMTG, F.T.N.B.A.M.T.G. (2009) Early Central Nervous Complications after Umbilical Cord Blood Transplantation for Adults. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **15**, 92–100.
- Nevo, S., Swan, V., Enger, C., Wojno, K.J., Bitton, R., Shabooti, M., Fuller, A.K., Jones, R.J., Braine, H.G. & Vogelsang, G.B. (1998) Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT)- incidence and effect on survival. A quantitative analysis in 1,402 patients. *Blood*, **91**, 1469–1477.
- Niederwieser, D., Baldomero, H., Szer, J., Gratwohl, M., Aljurf, M., Atsuta, Y., Bouzas, L.F., Confer, D., Greinix, H., Horowitz, M., Iida, M., Lipton, J., Mohty, M., Novitzky, N., Nunez, J., Passweg, J., Pasquini, M.C., Kadera, Y., Apperley, J., Seber, A., et al (2016) Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplantation*, **51**, 778–785.
- Nozzoli, C., Bartolozzi, B., Guidi, S., Orsi, A., Vannucchi, A.M., Leoni, F. & Bosi, A. (2006) Epstein–Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease with

- central nervous system involvement after unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma*, **47**, 167–169.
- Ogata, M., Fukuda, T. & Teshima, T. (2015) Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. *Bone Marrow Transplantation*, **50**, 1030–1036.
- Openshaw, H. (2009) Neurological Complications of Hematopoietic Cell Transplantation. In *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Third Edition*, Blume KG Forman SJ Appelbaum FR & Negrin RS (eds) pp 1653–1663. Wiley-Blackwell, Oxford, UK.
- Openshaw, H., Hinton, D.R., Slatkin, N.E., Bierman, P.J., Hoffman, F.M. & Snyder, D.S. (1991) Exacerbation of inflammatory demyelinating polyneuropathy after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **7**, 411–414.
- Openshaw, H., Slatkin, N.E., Stein, A.S., Hinton, D.R. & Forman, S.J. (1996) Acute polyneuropathy after high dose cytosine arabinoside in patients with leukemia. *Cancer*, **78**, 1899–1905.
- Padovan, C.S., Bise, K., Hahn, J., Sostak, P., Holler, E., Kolb, H.-J. & Straube, A. (1999) Angiitis of the central nervous system after allogeneic bone marrow transplantation? *Stroke*, **30**, 1651–1656.
- Parker, P., Chao, N.J., Ben-Ezra, J., Slatkin, N., Openshaw, H., Niland, J.C., Linker, C.A., Greffe, B.S., Kashyap, A., Molina, A., Nademanee, A., O'Donnell, M.R., Planas, I., Sheibani, K., Smith, E.P., Snyder, D.S., Spielberger, R., Stein, A.S., Stepan, D.E., Blume, K.G., et al (1996) Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Medicine*, **75**, 279–285.
- Parody, R., Martino, R., la Cámara, de, R., García-Noblejas, A., Esquirol, A., Garcia-Cadenas, I., Villaescusa, T., Caballero, D., Rovira, M., Fernandez-Avilés, F., Marquez-Malaver, F.J., Espigado, I., Castilla-Llorente, C., Heras, I., Cabero, M.A., Cabrera, J.R., Barba, P., Valcarcel, D., Sánchez-Ortega, I., Duarte, R.F., et al (2015) Fungal and viral infections after allogeneic hematopoietic transplantation from unrelated donors in adults: improving outcomes over time. *Bone Marrow Transplantation*, **50**, 274–281.
- Parody, R., Martino, R., Rovira, M., Vazquez, L., Vázquez, M.J., la Cámara, de, R., Blazquez, C., Fernández-Avilés, F., Carreras, E., Salavert, M., Jarque, I., Martín, C.,

- Martínez, F., López, J., Torres, A., Sierra, J. & Sanz, G.F. (2006) Severe Infections after Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults: Comparison of Cord Blood Transplantation with Peripheral Blood and Bone Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **12**, 734–748.
- Polchlopek Blasiak, K., Simonetta, F., Vargas, M.-I. & Chalandon, Y. (2018) Central nervous system graft-versus-host disease (CNS-GvHD) after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ case reports*, **2018**.
- Pomeranz, S., Naparstek, E., Ashkenazi, E., Nagler, A., Lossos, A., Slavin, S. & Or, R. (1994) Intracranial haematomas following bone marrow transplantation. *Journal of Neurology*, **241**, 252–256.
- Ponce, D.M., Eapen, M., Sparapani, R., O'Brien, T.A., Chan, K.W., Chen, J., Craddock, J., Schultz, K.R., Wagner, J.E., Perales, M.-A. & Barker, J.N. (2015) In Vivo T Cell Depletion with Myeloablative Regimens on Outcomes after Cord Blood Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 2173–2179.
- Pruitt, A.A., Graus, F. & Rosenfeld, M.R. (2012) Neurological complications of transplantation: part I: hematopoietic cell transplantation. *Neurohospitalist*, **3**, 24–38.
- Przepiorka, D., Weisdorf, D., Martin, P., Klingemann, H.G., Beatty, P., Hows, J. & Thomas, E.D. (1995) 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. In pp 825–828.
- Pustavoitau, A., Bhardwaj, A. & Stevens, R. (2011) Neurological complications of transplantation. *Journal of intensive care medicine*, **26**, 209–222.
- Reece, D.E., Frei-Lahr, D.A., Shepherd, J.D., Dorovini-Zis, K., Gascoyne, R.D., Graeb, D.A., Spinelli, J.J., Barnett, M.J., Klingemann, H.G. & Herzig, G.P. (1991) Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. *Bone Marrow Transplantation*, **8**, 393–401.
- Rodriguez, V., Kuehnle, I., Heslop, H.E., Khan, S. & Krance, R.A. (2002) Guillain-Barré syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **29**, 515–517.
- Romero, S., Montoro, J., Guinot, M., Almenar, L., Andreu, R., Balaguer, A., Beneyto, I.,

- Espí, J., Gómez-Codina, J., Iacoboni, G., Jarque, I., López-Andújar, R., Mayordomo-Aranda, E., Montalar, J., Pastor, A., Pastor, M., Piñana, J.L., Rojas-Ferrer, N., Sánchez-Lázaro, I., Sandoval, J., et al (2018) Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma*, 1–9.
- Saiz, A. & Graus, F. (2010) Neurologic Complications of Hematopoietic Cell Transplantation. *Seminars in Neurology*, **30**, 287–295.
- Sanz, G.F., Saavedra, S., Planelles, D., Senent, L., Cervera, J., Barragán, E., Jiménez, C., Larrea, L., Martín, G., Martínez, J., Jarque, I., Moscardó, F., Plumé, G., Andreu, R., Regadera, A.I., García, I., Mollá, S., Solves, P., La Rubia, de, J., Bolufer, P., et al (2001) Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood*, **98**, 2332–2338.
- Sanz, J. & Andreu, R. (2014) Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder after allogeneic stem cell transplantation. *Current opinion in oncology*, **26**, 677–683.
- Sanz, J., Arango, M., Senent, L., Jarque, I., Montesinos, P., Sempere, A., Lorenzo, I., n, G.M.I., oacute, F.M., Mayordomo, E., Salavert, M., igral, C.C.N., Boluda, B., Salazar, C., pez-Hontangas, J.L.L.O., Sanz, M.A. & Sanz, G.F. (2013a) EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder after umbilical cord blood transplantation in adults with hematological diseases. , 1–6.
- Sanz, J., Boluda, J.C.H., Martín, C., González, M., Ferrá, C., Serrano, D., de Heredia, C.D., Barrenetxea, C., Martínez, A.M., Solano, C., Sanz, M.A., Sanz, G.F. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH) (2012) Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfan, thiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplantation*, **47**, 1287–1293.
- Sanz, J., Cano, I., González-Barberá, E.M., Arango, M., Reyes, J., Montesinos, P., Lorenzo, I., Jarque, I., Martínez, J., López, F., Arilla, M.J., Lancharro, A., Moscardó, F., López-Hontangas, J.L., Salavert, M., Sanz, M.A. & Sanz, G.F. (2015) Bloodstream infections in adult patients undergoing cord blood transplantation from unrelated donors after myeloablative conditioning regimen. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow*

Transplantation, **21**, 755–760.

Sanz, J., Picardi, A., Hernández Boluda, J.C., Martín, C., Ferrá, C., Nozzoli, C., Gonzalez-Vicent, M., Rambaldi, A., ValcArcel, D., Verdeguer, A., Serrano, D., de Heredia, C.D., Pascual, M.J., de Paz, R., Montesinos, P., Bartolozzi, B., Algarotti, A., Sanz, M.A., Arcese, W., Sanz, G.F., et al (2013b) Impact of graft-versus-host disease prophylaxis on outcomes after myeloablative single-unit umbilical cord blood transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 1387–1392.

Sanz, J., Wagner, J.E., Sanz, M.A., DeFor, T., Montesinos, P., Bachanova, V., Lorenzo, I., Warlick, E., Sanz, G.F. & Brunstein, C. (2013c) Myeloablative cord blood transplantation in adults with acute leukemia: comparison of two different transplant platforms. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 1725–1730.

Sashihara, J., Tanaka-Taya, K., Tanaka, S., Amo, K., Miyagawa, H., Hosoi, G., Taniguchi, T., Fukui, T., Kasuga, N., Aono, T., Sako, M., Hara, J., Yamanishi, K. & Okada, S. (2002) High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood*, **100**, 2005–2011.

Sánchez-Portocarrero, J., Pérez-Cecilia, E., Corral, O., Romero-Vivas, J. & Picazo, J.J. (2000) The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, **37**, 169–179.

Schmidt-Hieber, M., Silling, G., Schalk, E., Heinz, W., Panse, J., Penack, O., Christopeit, M., Buchheidt, D., Meyding-Lamadé, U., Hähnel, S., Wolf, H.H., Ruhnke, M., Schwartz, S. & Maschmeyer, G. (2016) CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)-Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, **27**, 1207–1225.

Shulman, H.M., Sullivan, K.M., Weiden, P.L., McDonald, G.B., Striker, G.E., Sale, G.E., Hackman, R., Tsoi, M.S., Storb, R. & Thomas, E.D. (1980) Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American journal of medicine*, **69**, 204–217.

Siegal, D., Keller, A., Xu, W., Bhuta, S., Kim, D.H., Kuruvilla, J., Lipton, J.H., Messner,

- H. & Gupta, V. (2007) Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, manifestations, and clinical significance. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **13**, 1369–1379.
- Singh, N. & Husain, S. (2000) Infections of the central nervous system in transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*, **2**, 101–111.
- Soni, S., Skeens, M., Termuhlen, A.M., Bajwa, R.P.S., Gross, T.G. & Pai, V. (2012) Levetiracetam for busulfan-induced seizure prophylaxis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric blood & cancer*, **59**, 762–764.
- Sostak, P., Padovan, C.S., Yousry, T.A., Ledderose, G., Kolb, H.-J. & Straube, A. (2003) Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology*, **60**, 842–848.
- Spriano, M., Clavio, M., Carrara, P., Canepa, L., Miglino, M., Pierri, I., Celesti, L., Rossi, E., Vimercati, R. & Bruni, R. (1994) Fludarabine in untreated and previously treated B-CLL patients: a report on efficacy and toxicity. *Haematologica*, **79**, 218–224.
- Stevens, A.M., Sullivan, K.M. & Nelson, J.L. (2003) Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Rheumatology (Oxford, England)*, **42**, 34–39.
- Styczynski, J., Reusser, P., Einsele, H., la Cámara, de, R., Cordonnier, C., Ward, K.N., Ljungman, P., Engelhard, D. Second European Conference on Infections in Leukemia (2009) Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, **43**, 757–770.
- Szabolcs, P. & Niedzwiecki, D. (2007) Immune reconstitution after unrelated cord blood transplantation. *Cytotherapy*, **9**, 111–122.
- Team, R.D.C. (2014) R: A Language and Environment for Statistical Computing. Available at: <http://www.R-project.org>.
- Tse, S., Saunders, E.F., Silverman, E., Vajsar, J., Becker, L. & Meaney, B. (1999) Myasthenia gravis and polymyositis as manifestations of chronic graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplantation*, **23**, 397–399.

- Tutschka, P.J., Copelan, E.A. & Klein, J.P. (1987) Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. **70**, 1382–1388
Available at:
<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=3311203&retmode=ref&cmd=prlinks>.
- Uckan, D., Cetin, M., Yigitkanli, I., Tezcan, I., Tuncer, M., Karasimav, D., Oguz, K.K. & Topçu, M. (2005) Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation*, **35**, 71–76.
- Viscoli, C., Machetti, M., Gazzola, P., De Maria, A., Paola, D., Van Lint, M.T., Gualandi, F., Truini, M. & Bacigalupo, A. (2002) Aspergillus galactomannan antigen in the cerebrospinal fluid of bone marrow transplant recipients with probable cerebral aspergillosis. *Journal of clinical microbiology*, **40**, 1496–1499.
- Vu, T., Carrum, G., Hutton, G., Heslop, H.E., Brenner, M.K. & Kamble, R. (2007) Human herpesvirus-6 encephalitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **39**, 705–709.
- Wainwright, M.S., Martin, P.L., Morse, R.P., Lacaze, M., Provenzale, J.M., Coleman, R.E., Morgan, M.A., Hulette, C., Kurtzberg, J., Bushnell, C., Epstein, L. & Lewis, D.V. (2001) Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Annals of neurology*, **50**, 612–619.
- Walker, R.W. & Brochstein, J.A. (1988) Neurologic complications of immunosuppressive agents. *Neurologic clinics*, **6**, 261–278.
- Weber, C., Schaper, J., Tibussek, D., Adams, O., MacKenzie, C.R., Dilloo, D., Meisel, R., Göbel, U. & Laws, H.-J. (2007) Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **41**, 253–259.
- Wiznitzer, M., Packer, R.J., August, C.S., Pa, B. & Edith, D. (1984) Neurological complications of bone marrow transplantation in childhood. *Annals of neurology*, **16**, 569–576.
- Wong, R., Beguelin, G.Z., de Lima, M., Giralt, S.A., Hosing, C., Ippoliti, C., Forman, A.D., Kumar, A.J., Champlin, R. & Couriel, D. (2003) Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell

transplantation. *British journal of haematology*, **122**, 128–134.

Zaja, F., Barillari, G., Russo, D., Silvestri, F., Fanin, R. & Baccharani, M. (1997) Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation. A case report and a review of the literature. *Acta neurologica Scandinavica*, **96**, 256–259.

Zerr, D.M., Gooley, T.A., Yeung, L., Huang, M.L., Carpenter, P., Wade, J.C., Corey, L. & Anasetti, C. (2001) Human herpesvirus 6 reactivation and encephalitis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **33**, 763–771.

Zhang, L., Arrington, S. & Keung, Y.-K. (2008) Guillain-Barré syndrome after transplantation. *Leukemia & Lymphoma*, **49**, 291–297.