

# Desafíos terapéuticos en la enfermedad injerto contra huésped

Karen Cueto Sarmiento, Paula Andrea Enz, Ana Clara Torre, María Julia Cura, María Manuela Martínez Piva, Gonzalo Ariel Ferini y Alicia Kowalczyk

## RESUMEN

La enfermedad injerto contra huésped es una entidad en la cual las células inmunológicas competentes de un tejido injertado reconocen y dañan antígenos presentes en el receptor del trasplante, que es incapaz de defenderse de ellas. Es una complicación frecuente del trasplante alogénico de médula ósea, y con menor frecuencia se produce luego de trasplantes de órganos sólidos o transfusiones de hemoderivados no irradiados.

Se comunica el caso de una paciente de sexo femenino de 23 años, con leucemia linfoblástica aguda y trasplante alogénico de médula ósea, que presentó una enfermedad injerto contra huésped con compromiso cutáneo y gastrointestinal dependiente de corticoides, con mejoría de los signos y síntomas cutáneos luego del tratamiento con infliximab y fotoféresis extracorpórea.

**Palabras clave:** enfermedad injerto contra huésped, trasplante de médula ósea, fotoféresis extracorpórea.

## THERAPEUTIC CHALLENGES IN GRAFT VERSUS HOST DISEASE

### ABSTRACT

Graft versus host disease is an entity in which competent grafted immune cells recognize and damage tissue antigens present in the transplant recipient, who is unable to defend from them. It is one of the most serious complications in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation, although less frequently it may be associated with solid organ transplants or transfusions of not irradiated blood products.

We report the case of a 23 year-old patient with acute lymphoblastic leukemia and allogeneic bone marrow transplantation, that presented graft versus host disease with skin and gastrointestinal involvement, dependent on corticosteroids, that showed improvement in signs and skin symptoms after treatment with infliximab and extracorporeal photopheresis.

**Key words:** graft versus host disease, bone marrow transplantation, extracorporeal photopheresis.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2017; 37(2): 68-72.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 23 años, con antecedente de leucemia linfoblástica aguda (LLA), que había sido tratada con quimioterapia con remisión completa de la enfermedad. Presentó luego dos recaídas, por lo que se le realizó un trasplante alogénico de médula ósea (TAMO Alo). El acondicionamiento para este fue mieloablativo con irradiación corporal total y fludarabina. Como tratamiento postrasplante recibió tacrolimus 1 mg c/12 horas y mofetil micofenolato 1 g c/12 horas. Luego del trasplante sufrió varias complicaciones como neutropenia febril, mucositis e interurrencias infecciosas, como reactivación de citomegalovirus.

La paciente consultó 45 días luego del trasplante por lesiones cutáneas de 7 días de evolución. Al examen físico se encontraba en buen estado general, afebril y presentaba pápulas y placas eritematosas, redondeadas, de 2 a 20 mm de diámetro, brillantes, localizadas en dorso de manos,

tronco y brazos (Fig. 1). En ambos glúteos se observaban lesiones “en diana” atípicas (Fig. 2). Las lesiones eran pruriginosas y dolorosas.

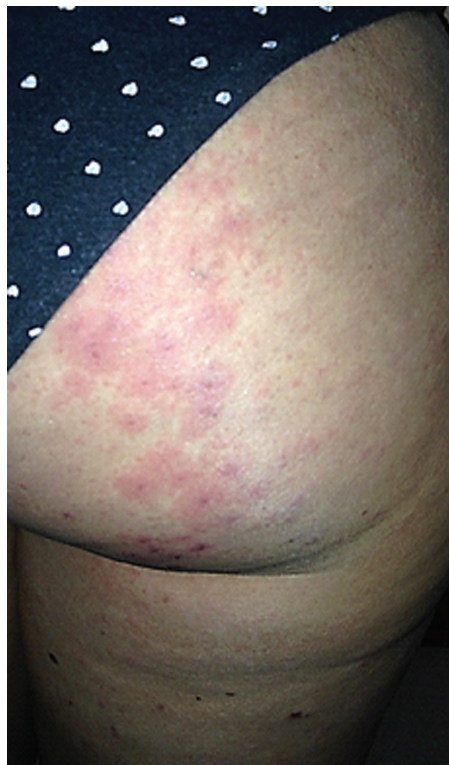
El examen de laboratorio evidenció tricitopenia (hematocrito 27,5%, hemoglobina 9,2 mg/dL, leucocitos totales 3120 cel/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 71%, linfocitos 16,7%, eosinófilos 0,68%, plaquetas 130 200/mm<sup>3</sup>), deterioro de la función renal (creatinina 1,8 mg/dL, urea 88 mg/dL), transaminasa glutámica oxalacética 77 UI/L, transaminasa glutámica pirúvica 180 UI/L, serologías para hepatitis B y C negativas.

Se realizó una biopsia de las placas del tronco cuyo estudio histológico mostró vacuolización de la capa basal y queratinocitos necróticos con satelitosis en la epidermis; esto confirmó la sospecha clínica de enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda (Fig. 3). El estudio histológico de la biopsia hepática evidenció hallazgos compatibles con toxicidad farmacológica.

Se inició administración de meprednisona 1 mg/kg/día con resolución completa del cuadro. Al disminuir la meprednisona a 30 mg/día, luego de 3 semanas de tratamiento, desarrolló nuevas lesiones en piel similares a las previas, asociadas a diarrea y dolor abdominal. Se le realizó una



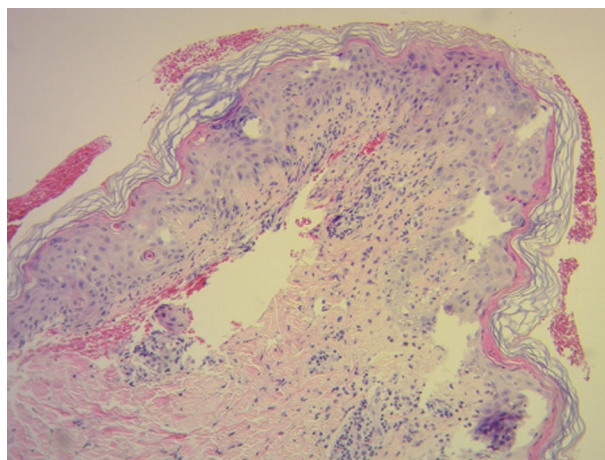
**Figura 1.** Pápulas y placas eritematosas, redondeadas, brillantes, localizadas en tronco y brazos



**Figura 2.** Lesiones "en diana" atípicas en glúteos

endoscopia digestiva y una biopsia colónica cuyo estudio histológico evidenció EICH en tracto digestivo asociada a infección por citomegalovirus (CMV).

Ante la recaída de la EICH con compromiso cutáneo e intestinal y la reactivación de CMV, se mantuvo el tratamiento con tacrolimus 1 mg/12 horas, se incrementó la dosis de meprednisona a 60 mg/día, se inició ganciclovir 380 mg/12 horas vía oral y 10 días después inició infusiones con infliximab a 10 mg/kg por semana por 4 semanas para mejorar el compromiso intestinal. Con el objetivo de poder disminuir la dosis de inmunosupresores que recibía la paciente, dos semanas después se inició fotoféresis extracorpórea (FEC) en 2 sesiones cada 2 semanas. A partir de la segunda sesión de FEC y la cuarta infusión de infliximab mejoraron las lesiones cutáneas y la diarrea. A los dos meses se suspendió el tacrolimus, se realizó el descenso paulatino de los corticoides sistémicos y luego de 4 meses de tratamiento con FEC, se logró disminuir la dosis de corticoides a 30 mg/día de hidrocortisona, con mejoría importante del cuadro intestinal, desaparición de la diarrea y evolución de las lesiones cutáneas a máculas residuales hiperpigmentadas.



**Figura 3.** (H-E, 10x). Se observan queratinocitos necróticos en la epidermis y satelitosis, vacuolización de la capa basal y despegamiento dermoepidérmico

### COMENTARIOS

La EICH es el resultado de la activación y expansión clonal de las células linfoides inmunocompetentes del injerto, que desencadenan una respuesta inmunitaria celular dirigida contra los tejidos del receptor, cuando este se encuentra inmunosuprimido<sup>1</sup>.

Se considera que es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes trasplantados y que su incidencia se en-

cuentra en aumento debido al incremento del número de trasplantes de células madre. Se estima que en el mundo se llevan a cabo más de 20 000 trasplantes por año, de los cuales del 10 al 80% desarrollan EICH según los factores de riesgo y los centros que informan los casos. Se calcula que, del total de pacientes que desarrollan la enfermedad, alrededor del 40-50% son refractarios a los corticoides sistémicos y de ellos el 26% tienen muy alta mortalidad. La enfermedad puede aparecer con menor frecuencia, después del trasplante de órganos sólidos que porten linfocitos inmunocompetentes, en neonatos sometidos a exanguinotransfusiones o inmunosuprimidos por transferencia de linfocitos maternos, y tras la infusión de derivados sanguíneos no irradiados<sup>1,2,5</sup>.

Existen factores de riesgo para el desarrollo de la EICH, que pueden ser dependientes del donante (donante no emparentado, alosensibilización previa, edad avanzada), del receptor (edad avanzada, infección por CMV, pacientes esplenectomizado) o del procedimiento (acondicionamiento mieloablativo, profilaxis de EICH menos intensiva)<sup>4,10</sup>. En el caso presentado, los factores de riesgo fueron el antecedente de infección por CMV y haber realizado un acondicionamiento mieloablativo previo al trasplante, lo que condujo al desarrollo de una EICH aguda con compromiso cutáneo y gastrointestinal.

La clasificación actual de la EICH se basa en el cuadro clínico y es independiente de los días transcurridos desde el trasplante. El compromiso cutáneo de la EICH aguda se manifiesta como un *rash* maculopapular, eritematoso, localizado en tronco, cuello y extremidades. Algunos pacientes presentan lesiones en mucosas con úlceras orales y afectación conjuntival, y un porcentaje pequeño puede presentar eritrodermia o formación de ampollas con presencia de signo de Nikolsky. Cuando estas lesiones comprometen áreas extensas y dejan amplias zonas desnudas de piel pueden simular una necrólisis epidérmica tóxica. Luego de que el eritema involuciona, pueden aparecer descamación y máculas hiperpigmentadas residuales. Los pacientes suelen referir prurito y pueden manifestar dolor cuando se ejerce presión sobre palmas y plantas (Figs. 1 y 2). Las manifestaciones extracutáneas pueden aparecer aisladas, o en forma concomitante con las lesiones cutáneas. Las más frecuentes son fiebre, hepatitis y síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal<sup>2,3,10</sup>.

La EICH crónica puede aparecer, después, de una forma aguda, como recurrencia de la enfermedad tras un período libre de síntomas, o aparecer sin el antecedente de enfermedad aguda preexistente. Las lesiones pueden ser de tipo liquenoide o esclerodermiforme. Las primeras se presentan como pápulas eritematovioláceas, con una escama fina superficial, aisladas o confluentes, localizadas en manos, antebrazos y tronco. En general, estas lesiones aparecen en etapas tempranas de la enfermedad crónica. La forma

esclerodermiforme se presenta con placas escleróticas, induradas, brillantes, amarillentas, de límites mal definidos, con zonas hipopigmentadas que alternan con otras de hiperpigmentación; esas placas pueden ser localizadas o generalizadas y ocasionan retracción y trastornos en la movilidad si se ubican sobre las articulaciones. Cuando se presenta esclerosis grave de todos los tejidos blandos del tronco, la insuficiencia respiratoria restrictiva puede ser una causa de muerte<sup>2,3,10</sup> (Fig. 4).

En el caso presentado, la paciente cursó con una EICH aguda grado II determinada por el compromiso cutáneo y gastrointestinal.

La gravedad de la EICH aguda se establece según los órganos afectados. En la piel se tiene en cuenta el porcentaje de superficie corporal; el compromiso gastrointestinal se evalúa con el volumen de producción de heces y la afectación hepática, con los niveles de bilirrubina<sup>12</sup> (Cuadros 1 y 2). La gravedad de la EICH crónica se determina de acuerdo con el grado de afectación de cada órgano comprometido (leve, moderado y grave). Ocho órganos (piel, ojos, tracto gastrointestinal, hígado, pulmones, articulaciones, fascia, y tracto genital) son considerados para calcular la puntuación global, la cual solo puede aplicarse después que el diagnóstico de EICH crónica sea confirmado por la clínica, la histopatología o el laboratorio o por todos ellos<sup>7</sup>. El diagnóstico de la EICH cutánea se basa en el examen clínico y en el estudio histopatológico; en este se observa característicamente una infiltración por linfocitos en la



**Figura 4.** Lesiones esclerodermiformes: placas escleróticas, induradas, brillantes, amarillentas, de límites mal definidos, con zonas hipopigmentadas que alternan con otras de hiperpigmentación, que pueden simular una esclerodermia.

**Cuadro 1.** Estadificación de la EICH aguda (Tomado y modificado de Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol.* 1997; 97:855)

Etapa	Compromiso cutáneo (% superficie corporal afectada)	Compromiso hepático (Nivel de bilirrubina mg/dL)	Compromiso gastrointestinal (Diarrea mL/día)
1	< 25%	2-3	500-1000
2	25-50%	3-6	1000-1500
3	Eritrodermia	6-15	> 1500
4	Eritrodermia y formación de ampollas	> 15	Íleo, dolor abdominal

**Cuadro 2.** Grados de la EICH (Tomado y modificado de Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol.* 1997; 97:855)

Grado	Piel	Hígado	Gastrointestinal	Deterioro clínico
I	1-2	0	0	Sin deterioro
II	1-3	1	1	Leve
III	2-3	2-3	2-3	Moderado
IV	2-4	2-4	2-4	Severo

dermis superficial y cambios citopáticos en los queratinocitos. Desde el punto de vista histopatológico se reconocen cuatro grados: I) vacuolización de la capa basal, II) apoptosis de queratinocitos, III) ampollas subepidérmicas y IV) necrosis total de la epidermis y separación completa de la dermis<sup>3,4,10</sup> (Fig. 3). En nuestro caso, la paciente presentaba, desde el punto de vista histopatológico, una EICH grado II con vacuolización de la capa basal y queratinocitos necróticos.

El tratamiento de primera línea para la EICH aguda o crónica en su fase inicial son los corticoides y la respuesta a estos es un importante predictor de supervivencia. Los pacientes con EICH aguda grado I no requieren tratamiento sistémico: se debe optimizar la dosis de los inhibidores de la calcineurina y se indican corticoides tópicos asociados a antihistamínicos si hay prurito. En la EICH grados II a IV se utilizan como primera línea los corticoides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg/día de metilprednisolona por 2 semanas, que luego se disminuye de forma progresiva en las siguientes 4 a 8 semanas. Si no hay respuesta al tratamiento en 5 días o hay progresión de los síntomas después de 72 horas, se puede usar una segunda línea de tratamiento que incluye la fotoféresis extracorpórea

y los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral como el infliximab. Este último es de particular utilidad cuando existe compromiso digestivo<sup>2,5,6</sup>.

En el caso clínico presentado, la paciente realizó 8 ciclos de FEC con buena respuesta y sin efectos adversos. La FEC es una terapia inmunomoduladora indicada de segunda línea en la EICH con compromiso mucocutáneo y hepático, cuando hay refractariedad, dependencia o intolerancia a los corticoides sistémicos, como en el caso descrito. Se define como EICH refractaria la falta de respuesta a la terapia de primera línea con prednisolona en dosis de 1 mg/kg/día o su equivalente por un mínimo de 4 semanas; la dependencia hace referencia a la dificultad de disminuir la prednisolona por debajo de 10 mg/día y la intolerancia se define como la presentación de efectos adversos a los corticoides, como hiperglucemia, osteopenia, hipertensión arterial, entre otros. La forma inicial de administrar la FEC es de un ciclo de dos sesiones consecutivas cada una o dos semanas según la gravedad del cuadro. Se evalúa la respuesta al tratamiento cada semana en la forma aguda y cada 3 meses en la forma crónica, y se mantiene, aumenta o disminuye la frecuencia según la respuesta global obtenida<sup>6,8,9</sup>.

En general, la FEC es muy bien tolerada tanto por niños como por adultos. El 80% de los pacientes con compromiso mucocutáneo y el 68% de los pacientes con compromiso hepático presentan una buena respuesta a ella. De los pacientes con compromiso cutáneo, la mayor respuesta se observa en aquellos con formas de presentación liquenoide y esclerodermiforme. El perfil de seguridad de la FEC es excelente y sus beneficios están relacionados con sus escasos efectos adversos. A su vez, permite el ahorro de corticoides, la prevención de las complicaciones a corto y largo plazo asociadas a estos y la prolongación de la sobrevida<sup>6,8,9</sup>. El TAMO Alo es una opción terapéutica que ha incrementado la esperanza de vida de muchos pacientes con

enfermedades linfoproliferativas. Sin embargo, no se encuentra exenta de complicaciones. La EICH es una de ellas y es la causa más frecuente de morbimortalidad; de ahí la importancia de realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos. El manejo de esta patología se ha convertido en un gran desafío terapéutico y es importante conocer las diferentes líneas de tratamiento disponibles.

Destacamos la utilidad de la FEC por su alto perfil de seguridad y es de elección en aquellos pacientes con EICH refractaria, dependiente de corticoides, o que presentan intolerancia a inmunosupresores sistémicos.

---

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

---

## REFERENCIAS

1. Galimberti R, Carbajosa A, Subizar D, et al. Enfermedad injerto contra huésped. *Piel*. 2005; 20:443-5.
2. Villafañe MJ, Moreno LH. Enfermedad injerto contra huésped. *Dermatol Perú*. 2012; 22:161-70.
3. Beirana A, Alcalá Pérez D, Franco Castro A. Enfermedad injerto contra huésped. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2000; 9: 74-80.
4. Brufau C, Fernández G, Vallejo JC. Enfermedad injerto contra huésped en el trasplante hematopoyético. *Piel* 2004;19:431-41.
5. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012;158(1):30-45.
6. Enz PA, De Luca DA, Galimberti RL. Enfermedad injerto contra huésped crónica y fotoféresis extracorpórea: comunicación de cinco casos. *Dermatol Argent*. 2013; 19(5):341-46.
7. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945-56.
8. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28 Suppl 1:1-37.
9. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, et al. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):659-78.
10. García H, Velásquez E, Magaña MC, et al. Enfermedad injerto contra huésped. *Rev Mex*. 2006; 50:174-84.
11. Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(3):369-92; quiz 393-6.
12. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol*. 1997;97(4):855-64.