

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

SECRETARIA DE SALUD

**ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED
AGUDA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO**

TRABAJO DE TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO

TUTOR DE TESIS

DR. ALBERTO OLAYA VARGAS

MÉXICO, D. F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

El haber terminado Oncología ha sido uno de los más grandes retos a los que me he enfrentado, un reto lleno de alegrías, aprendizaje y duras decisiones que me han hecho madurar y crecer como persona y como médico.

Quiero dedicarles este trabajo a mi familia en especial a mis padres y a mi hermano que han sido el apoyo y el impulso para lograr mis metas. Su amor y compañía siempre ha sido y será la fuerza que me permitan seguir avanzando hasta cumplir mis objetivos.

A mis maestros Dra. Rocío Cárdenas, Dr. Roberto Rivera, Dr. Armando Martínez, que con sus enseñanzas fomentaron en mí la pasión y el amor por la Oncología y por creer en mí para formar parte de esta mi familia oncológica.

Al Dr. Alberto Olaya por sus consejos, sus enseñanzas y sobre todo por su apoyo en el inicio de mi camino en la investigación.

A mis amigos Adriana, Mayra y Alejandro quienes recorrieron conmigo el sinuoso camino que nos llevó a alcanzar nuestros objetivos demostrándome siempre amistad y cariño incondicional.

“Cualesquiera que hayan sido nuestros logros, alguien nos ayudó siempre a alcanzarlos”.

INDICE

Antecedentes	1-2
Patofisiología	2-4
Clasificación	4-5
Manifestaciones Clínicas	6-12
Factores de Riesgo	12-13
Profilaxis	13-21
Tratamiento	21-31
Referencias	32-33

Enfermedad Injerto Contra Huésped Aguda, Profilaxis y Tratamiento

Antecedentes

La Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) es la mayor causa de morbi y mortalidad posterior al trasplante alogénico. Es un síndrome clínico derivado de la reacción de las células inmunocompetentes del donador contra los tejidos del receptor.

Inicialmente fue descrito como una enfermedad secundaria en modelos murinos, en los cuales se sometían a radiación y se transfundían células esplénicas normales, desarrollando posteriormente una serie de manifestaciones a nivel de intestinal, hepático y en piel. Los primeros reporte en humanos se publicaron en 1960.

La incidencia de la EICH grado II a IV es de aproximadamente 40%, pero puede variar de 10 hasta 80% de acuerdo a los factores de riesgo. Así mismo su incidencia varía dependiendo del tipo de trasplante realizado, presentándose en 30 a 50% de los paciente que son sometidos a un trasplante de donador relacionado HLA idéntico y hasta 50 a 80% de los que reciben trasplante de un donador no relacionado.

En 1966 Billingham formuló tres requerimientos necesarios para la presencia de EICH

- 1.- Trasplante de un injerto que tenga células inmunológicamente competentes
- 2.- Inhabilidad del receptor de destruir o inactivar las células transplantadas

3.- El receptor debe expresar antígenos que no están presentes en el donador por lo cual son reconocidos como extraños

Los linfocitos T maduros son las células inmunocompetentes que inicialmente condicionan la EICH y su severidad correlaciona con la cantidad de células T del donador que fueron transfundidas.

La segunda condición estipula que el receptor debe ser inmunocomprometido. Un sistema inmune normal usualmente rechaza las células T del donador. El inmunocompromiso comúnmente sigue al trasplante alogénico por que los pacientes reciben dosis inmuno ablativas de quimioterapia

La tercera condición es la expresión de antígenos no presentes en el donador (complejo mayor de Histocompatibilidad CMH). Los HLA se expresan en las superficies celulares de las células nucleadas y son esenciales para la activación de células T alogénicas. Las diferencias del CMH entre el donador y el receptor es el factor de riesgo más importante para la inducción de EICH. ¹

Patofisiología

La patofisiología de la EICH aguda después de un trasplante alogénico debe ser considerada un proceso de tres pasos en la cual hay una interacción del sistema inmune innato y el adaptativo. Existiendo los siguientes pasos:

1.- Daño de los tejidos del receptor por el régimen de acondicionamiento pre trasplante (radiación, quimioterapia)

El régimen de acondicionamiento causa daño y activación de las células presentadoras de antígenos del receptor por citocinas inflamatorias.

2.- Activación y expansión clonal de células T del donador

Las células presentadoras de antígenos (CPA) presentan el aloinjerto a las células T restantes y las activa. La activación de células T del donador es caracterizada por proliferación células y secreción de IL.2, INF- γ .

3.- Factores celulares e inflamatorios.

Los fagocitos mononucleares y los neutrófilos causan inflamación dirigida por mediadores como liposacarido. La inflamación afecta a las células en los órganos blancos, amplificando el daño local a los tejidos con mayor producción de citocinas inflamatorias quienes conjuntamente con los linfocitos T citotóxicos causan destrucción del tejido blanco.^{2,3}

Tabla 1. Patofisiología		
Efectos de Acondicionamiento	Activación de células T	Efectores celulares e Inflamatorios
- Células presentadoras de antígenos del receptor - Daño a las células epiteliales	- Células T del donador (CD 4) - Células presentadoras de antígenos del receptor	- Linfocitos T citotóxicos - Células NK
- TNF- α - IL-1 - Moléculas de adhesión	- IL-2 - IFN- γ	- TNF- α - IL-1 - Oxido Nítrico

Clasificación de la Enfermedad Injerto Contra Huésped

La EICH tradicionalmente se ha dividido en aguda y crónica basados en el tiempo de presentación y las manifestaciones clínicas e histológicas. El criterio inicial de 100 días después del transplante para separar la enfermedad aguda de la crónica ha cambiado, ya que hay manifestaciones crónicas como el exantema liqueniforme que puede observarse tan tempranamente como 31 días post transplante y manifestaciones agudas que pueden persistir después de los 100 días.

Estudios recientes indican que las características histopatológicas no logran separar consistentemente a la EICH aguda y crónica.

El consenso de los Institutos Nacionales de Cáncer subdividieron en dos subcategorías a la EICH aguda, basados en signos y síntomas específicos más que en un criterio basado en el tiempo.

Tabla 2. Clasificación			
	Tiempo	Manifestaciones de EICH agudo	Manifestaciones de EICH crónico
EICH aguda			
Clásico	≤ 100 días	Si	No
Persistente o recurrente	> 100 días	Si	No
EICH crónica			
Clásico	Sin tiempo límite	No	Si
Síndrome de sobre posición	Sin tiempo límite	Si	Si

Manifestaciones Clínicas

Los principales órganos blancos de la EICH aguda son la piel, hígado, e intestinos. Además en estudios experimentales se ha observado que el pulmón también puede estar afectado por aloreactión. Cualquier órgano blanco puede estar afectado solo o en combinación.

La patología de la EICH usualmente incluye daño epitelial a órganos blanco, la cual es usualmente de naturaleza apoptótica

Posterior a un acondicionamiento convencional, la EICH se puede presentar 14-35 días después de la infusión de células progenitoras. El tiempo depende del grado de histocompatibilidad, el número de células T infundidas y el régimen profiláctico.

Involucro en piel

La manifestación más común es la presencia de un exantema maculopapular eritematoso, confluyente que involucra palmas y plantas. El exantema puede ser asintomático, prurítico o doloroso, típicamente inicia en áreas expuestas (hombros, cara, brazos y detrás de las orejas). Las manifestaciones pueden presentarse entre el 6 y el 90% de los pacientes dependiendo de la edad, el tipo de HLA y los protocolos de profilaxis empleados.

Inicialmente el diagnóstico de EICH en piel puede ser difícil por que el exantema puede ser morfológicamente inespecífica apareciendo como un exantema macular eritematoso. Los

diagnósticos diferenciales incluyen reacciones cutáneas a la radio o la quimioterapia, reacciones severas a drogas o infecciones virales. En un paciente con una erupción en piel la presencia de manifestaciones extracutáneas pueden ayudar a realizar el diagnóstico y determinar la necesidad de tratamiento, sin embargo la piel frecuentemente es el primer órgano en el que se presentan las manifestaciones clínicas.

La sensibilidad y especificidad de una biopsia de piel no ha sido establecido, sin embargo ante la sospecha de EICH en piel esta indicada la realización de este procedimiento.

Estudios previos han establecido ciertos cambios histológicos encontrando una infiltrado de linfocitos en la membrana basal con exocitosis y espongirosis que son indistinguibles de reacciones por radiación o fármacos. En otros estudios se ha demostrado que hasta en 80% de los casos los especímenes de la biopsia son interpretados como no específicos, por lo que hasta el 76% de los pacientes son tratados de manera empírica.

La unión dermoepidérmica es la mas severamente afectada presentándose una degeneración vacuolar de la epidermis y de las células basales, con desorganización de la maduración de las células epidérmicas, formación de cuerpos eosinofílicos e incontinencia melanocítica.⁴

Las manifestaciones en piel de la EICH tiene profundas implicaciones pronosticas. Aproximadamente 90% de los pacientes con enfermedad Grado I sobreviven 100% comparado con el 60% de los pacientes con enfermedad grado II o III y 0 a 20% de los que tienen enfermedad grado IV.

Involucro Hepático

La presencia de ictericia progresiva es la manifestación más común de las manifestaciones hepáticas de la EICH.

La fosfatasa alcalina es un marcador diagnóstico sensible pudiéndose encontrar valores hasta 20 veces mayores que los normales, la cual se incrementa de manera paralela con los niveles de bilirrubinas.

La EICH moderada resulta en la elevación de dos o tres veces de sus valores normales de Bilirrubina Total, en casos más severos puede llegar incluso a tener niveles entre 10 a 20 mg/dl.

Los niveles de AST y ALT están frecuentemente elevados, especialmente durante las primeras etapas de la EICH, sin embargo casi nunca se encuentran niveles más de 10 veces por arriba del valor normal.

La biopsia hepática es importante para confirmar el diagnóstico y excluir otras causas tratables de disfunción hepática como fármacos, infecciones virales o fúngicas.

Típicamente se caracteriza por un infiltrado de linfocitos en los ductos biliares pequeños pudiéndose encontrar pleomorfismo nuclear. Así mismo en los ductos biliares pequeños se

puede encontrar disrupción segmentaria, daño del epitelio biliar periductal y degeneración celular, así como colestasis.⁵

Involucro Intestinal

Se puede manifestar por náuseas, anorexia, dolor, diarrea secretora. En casos severos puede haber falla de la función intestinal dado por daño a la mucosa, causando enteropatía perdedora de proteínas con hipoalbuminemia, sangrado en evacuaciones o íleo.

Puede presentarse la EICH únicamente gástrica manifestándose como náusea o vómito.

La toma de biopsias rectal, gástrica o duodenal son específicas y algunas veces patognomónicas.

La EICH en la parte superior del tracto gastrointestinal es relativamente sensible al tratamiento con esteroides ya sean sistémicos u orales.

Los hallazgos radiográficos de la EICH intestinal no son específicos pero pueden observarse aumento del grosor de la pared intestinal, aumento de la vascularidad y asas intestinales con edema. El tránsito intestinal es extremadamente rápido y en estudios doppler se observa aumento del flujo arterial de los órganos inflamados.

La resonancia magnética puede mostrar incremento generalizado del grosor de la pared intestinal asociado con realce de la pared intestinal después de la administración de gadolinio.⁶

En el estudio histopatológico se pueden observar úlceras de la mucosa y destrucción de las criptas, siendo más afectadas las basales. El área con mayor afección es el íleo mostrando apoptosis de las células cripticas y alteraciones en las estructuras de las vellosidades.

Otros Órganos

La triada clásica de afección de la EICH es el hígado, piel e intestino, sin embargo hay múltiples reportes de manifestaciones adicionales. La más común es la afección pulmonar.

La toxicidad pulmonar puede incluir neumonitis y hemorragia alveolar masiva, esto puede ocurrir en 20 a 60% de los receptores de un trasplante alogénico, así como en algunos trasplantes autólogos.

Los pulmones pueden ser un órgano blanco de la EICH por su extenso sistema retículo endotelial y exposición directa con el medio ambiente.⁷

Los síntomas renales y urinarios son comunes después de un trasplante alogénico pero generalmente son atribuidos al régimen de acondicionamiento, el uso de agentes inmunosupresores o infección. Por lo que no hay evidencia convincente del rol de la EICH en la presencia de manifestaciones de sistema urinario.

De igual forma las manifestaciones neurológicas son comunes pero atribuidas a toxicidad por fármacos, infecciones o alteraciones vasculares. Se han reportado vasculitis en SNC que posiblemente estén asociadas con EICH.

El involucro de la EICH a cada órgano se estratifica de manera independiente y el puntaje compuesto del hígado, intestino y piel, es considerado el grado general de la EICH. El sistema original fue propuesto por el grupo de Seattle en 1974 y posteriormente fue complementado por el Registro Internacional de transplante de Médula Ósea, este se ha validado de manera retrospectiva y la severidad de este sistema refleja la incidencia de la mortalidad relacionada al transplante. ⁸

Tabla 3. Involucro por Órganos

Grado	Piel	Hígado	Tracto Gastrointestinal
1	Exantema en menos del 25% de la piel	Bilirrubina 2-3mg/dl	Diarrea >500ml/día o náusea persistente
2	Exantema en 25-50% de la piel	Bilirrubina 3.6mg/dl	Diarrea >1000ml/día
3	Exantema en más de 50% de la piel	Bilirrubina 6-15mg/dl	Diarrea >1,500ml/dl
4	Eritrodermia generalizada con formación de bulas	Bilirrubina mayor a 15mg/dl	Dolor abdominal severo con o sin íleo

Tabla 4. Grados de la Enfermedad Injerto contra Huésped

Grado	Piel	Hígado	Tracto Gastrointestinal
I	1+ a 2+	0	0
II	1+ a 3+	1+	1+
III	2+ a 3+	2+ a 3+	2+ a 4+
IV	4 +	4+	No aplica

Factores de Riesgo

La EICH puede ser considerada un respuesta exagerada y una desregulación del sistema inmune normal, derivada de la sobre estimulación de moléculas co-estimuladoras como moléculas de adhesión, el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), citocinas, quimosinas, prostanoïdes y otros mediadores inflamatorios.

El riesgo de desarrollar EICH aumenta con el empleo de células de donadores no relacionados, donadoras múltiparas, mayor edad del receptor, tipo de injerto y algunos regimenes de acondicionamiento.²

En un estudio publicado en 2006 por Kyoo-Hyung, se observó que la linfopenia y la hipoalbuminemia pueden ser útiles como factores pronósticos basales para el desarrollo de

EICH posterior a un trasplante alogénico. La hipoalbuminemia (<2.8g/dl) fue una variable independiente para predecir menor respuesta a tratamiento (OR = 0.270)⁹

Tabla 5. Factores de Riesgo	
Donador	Receptor
- Compatibilidad HLA (relacionado vs. no relacionado)	- Edad
- Sexo (femenino / masculino)	- Régimen de acondicionamiento
- Aloinmunización (paridad, transfusiones)	- Profilaxis de la EICH

Profilaxis

Fase Pre trasplante

La elección del régimen de acondicionamiento juega un papel importante en el desarrollo de la EICH. Los regímenes mieloablativos resultan daño a múltiples órganos, especialmente la mucosa gastrointestinal, esto conlleva a la secreción de citosina como IL-1, TNF- α , G-CSF e INF- γ . Los niveles elevados de estas citosina llevan a una expresión aumentada de moléculas de adhesión, de moléculas del MCH y de activación de células T. Un método para disminuir la severidad de la EICH aguda es reducir la intensidad del régimen de acondicionamiento.¹⁰

Otro método de prevención de la EICH es la modificación de los regímenes de preparación con la inclusión de a Globulina anti-timocito (GAT). Datos recientes sugieren su utilidad en la prevención de EICH grado III a IV. No se ha observado un aumento en la supervivencia de los pacientes que recibieron GAT, sin embargo disminuye la incidencia de EICH crónica y se ha observado mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

Fase de activación de células T

La mayoría de las estrategias de profilaxis están en relación con disminuir la activación o expansión de las células T del donador, que son críticas en el desarrollo de la EICH.

Las diferencias de histocompatibilidad entre el donador y el receptor son el mayor determinante de la activación de las células T del donador. El número de células T del donador está directamente asociado con la severidad de la EICH aguda. La depleción de células T es la forma más efectiva de profilaxis. Una dosis de células T $\leq 10^5$ por Kg. se ha asociado con un control completo si un hermano HLA idéntico fue el donador. Sin embargo una remoción no específica de células T resulta en un aumento de infecciones oportunistas.

Después de la infusión de células alogénicas, las células T inmunológicamente competentes del donador, a través de los receptores de células T, reconocen los antígenos extraños presentados por las células presentadoras de antígenos del CMH. Las células presentadoras de antígenos (CPA) como péptidos se unen a las moléculas del CMH, iniciando la respuesta inmune. Los péptidos unidos al CMH son derivados de varias proteínas y sirven con antígenos de histocompatibilidad menores, asociándose con el desarrollo de la EICH.

Así mismo hay señales co-estimuladoras dadas por CPA que requieren el contacto célula con célula. Múltiples moléculas co-estimuladoras se han identificado; las mejores caracterizadas son CD80, CD 86. Así como CD 28, CTLA-4 que son dos ligandos de superficie de células T unidos a B7. Normalmente la CPA da una señal co-estimuladora de CD28 y una inhibitoria para CTLA-4 determinando la activación de las células T. En ausencia de una señal co-estimuladora de CD28 se presenta un estado de anergia, así mismo CTLA-4-Ig (creada por la fusión de CTLA-4 y una cadena de inmunoglobulina) bloquea la co-estimulación de las células T a través de la vía de señalización B7-CD28 induciendo anergia.

Un método de prevención de la EICH es la inducción de un estado de anergia clonal que es específica para los antígenos alogénicos del receptor.

Otra molécula que puede ser afectada a través de la señalización de la molécula CD 28 es sirolimus (rapamicina), esta inhibe específicamente la progresión de las células de G1 a la fase S. Así mismo puede tener un efecto en la vía de transducción de señales mediada por respuesta de citocinas específicas, observando que bloquea IL-1 e IFN- γ .

Bloqueo de los estímulos inflamatorios

La eliminación de la colonización intestinal por bacterias reduce la EICH ya que minimiza las señales para los monocitos y macrófagos que conlleva una reducción en la activación de las CPA.

Pacientes con niveles séricos altos de TNF- α durante el régimen de acondicionamiento tienen una incidencia de 90% de EICH grado II ó mayor con una mortalidad del 70%, comparado con una mortalidad del 20% en pacientes sin elevación de TNF- α .

La segunda mayor citosina pro-inflamatoria con un rol importante en la fase efectora de la EICH es IL-1. En modelos murinos la secreción de IL-1 ocurre predominantemente durante la fase efectora de la EICH en el bazo y en la piel.

IL-6 puede tener también un rol en la fisiopatología de la EICH ya que tiene propiedades inflamatorias y es inducida en monolitos después de la estimulación por INF- γ y TNF- α

Modulación de la respuesta de las células T

Depleción de células T

Si las células T no están presentes, no ocurre la EICH ya que esta mediada por este tipo de células. En algunos estudios clínicos se ha podido prevenir la EICH con una depleción vigorosa de células T, sin embargo la depleción no específica causa un aumento de incidencia de recaída o retardo en la recuperación de la respuesta inmune llevando a un número mayor de complicaciones infecciosas.

Remoción de células T alorreactivas

El efecto de injerto contra leucemia puede estar mediado por las células T antígeno específicas del receptor y por células T específicas contra antígenos tumorales. La separación de la EICH del efecto injerto contra leucemia se puede llevar a cabo con una depleción selectiva de las células T antígeno específica. La mayoría de las estrategias han usado anticuerpos contra CD 25.

Mediante un proceso de purificación se pueden eliminar significativamente las células T citotóxicas específicas del receptor así como la secreción de INF- γ , de esta manera se previene la EICH preservando el efecto injerto versus leucemia, esto requiere que las células T sean activada exclusivamente por lo antígenos de histocompatibilidad del receptor sin contaminación de antígenos tumorales.

Remoción de las Células T Nativas

Otra acción potencial puede estar dirigida contra subpoblaciones de células T que son responsables primariamente de la inducción de la EICH. Las células T nativas (CD62L) son células T que nunca se han expuesto a antígenos específicos a su receptor. Las células T de memoria previamente se han expuesto a sus antígenos correspondientes. Si las células T del donador no se encuentran con aloantígenos del receptor, las células T que inducen EICH pueden ser células T nativas, están no serán específicas para aloantígenos del receptor y no podrán inducir EICH.

Inserción de Genes Suicidas

Otro método de selección de células T es la inserción de marcadores genéticos específicos que ayuden a las células T a ser activadas de manera selectiva disminuyendo la posibilidad de que se presente la EICH

Linfocitos T con el gen de timidina cinasa del virus Herpes simple pueden ser infundidos en el receptor como parte del injerto inicial. Si se presenta EICH el tratamiento con ganciclovir puede eliminar estas células. Esta manipulación genética de los linfocitos del donador puede servir para eliminar la presencia de la EICH.

Células T específicas contra antígenos del complejo menor de histocompatibilidad

Algunas células T específicas al Complejo Menor de Histocompatibilidad (miHS) median el efecto injerto contra leucemia sin causar EICH, esto es dado por una expresión disminuida del miHS en los órganos blancos de la EICH comparado con las células hematopoyéticas. Esta estrategia aun requiere de un mayor estudio, en ensayos en humanos.

Células Natural Killer Alogénicas

Otro componente de células que puede prevenir la EICH son las células Natural Killer (NK), estas son críticas en la respuesta inmune innata de los linfocitos contra agentes infecciosos o transformación maligna. Actúan elaborando citocinas reguladas por receptores

específicos que reconocen antígenos propios. Funcionalmente las células NK son importantes en la inmunoregulación de citocinas (INF- γ , TNF- α , GM-CSF) que juegan un papel importante en la respuesta inmune.

Algunos modelos murinos recientes sugieren que las células NK facilitan en injerto al mismo tiempo que previenen la EICH.

Células T Natural Killer

En la década de 1980 se reportó la existencia de un subgrupo diferente de células T $\alpha\beta$ en ratones quienes tenían una secreción alta de citocinas inmunoreguladoras incluyendo IFN- γ , IL-4 y TNF, posteriormente notaron que también expresaban lectina tipo C, NK1.1 (restringidos a las células NK), colectivamente estas células se denominaron NKT.

Son un subgrupo único de células que comparten receptores con los linfocitos T convencionales y con las células NK. Las células NKT reconocen antígenos glicolípidos presentados por el CMH clase 1 CD1d, teniendo una selección positiva en el timo y activándose en la periferia. Después de su activación secretan una gran cantidad de IL-4 promoviendo la respuesta de Th2.

El tipo 1 de NKT (también conocido como células TNKi o invariantes) se caracteriza por el reconocimiento específico de glicolípidos sintéticos, expresan receptores altamente conservados. El reconocimiento de antígenos de glicolípidos característicamente lleva a una rápida producción de citosina inmunomoduladoras particularmente INF- γ e IL-4. Así mismo se ha observado que las células TNK tipo 1 producen citocinas Th1 y Th2 y tienen

un papel importante en la vigilancia antitumoral. El tipo 2 de las células NKT esta menos caracterizado ya que no se puede identificar empleando tecnología convencional.

Los efectos inmunomoduladores de las células NKT después de un trasplante alogénico dependen del predominio existente entre las células NKT del donador o las residuales del receptor. Se ha demostrado que enriquecer específicamente al receptor de células NK mediante irradiación total de linfocitos o globulina anti linfocito disminuir significativamente la EICH y parece depender de la habilidad de estas células de generar IL-4. Así mismo se ha observado que la infusión de células NKT protege contra EICH letal en modelos murinos.

Las células NKT representan un subtipo celular de gran importancia ya que su modulación puede mejorar el pronóstico de la EICH.^{1,11}

Células madre mesenquimales

Estas son células madre multipotenciales no hematopoyéticas que son capaces de diferenciarse en varios linajes celulares de mesénquima (condrocitos, miocitos y neuronas). Se caracterizan por ausencia de marcadores hematopoyéticos (CD45, CD 34) y la expresión de moléculas de adhesión específicas (C106, CD 105).

Se ha observado que suprimen *in vitro* las reacciones linfocíticas primarias y secundarias en un medio dependiente de indolamina 2,3-dioxigenasa y en modelos murinos disminuye la reacción de injerto en piel a través de barreras del CMH posiblemente por inducción de

mecanismos reguladores de poblaciones de células presentadoras de antígenos. Aún se requieren estudios clínicos para demostrar la eficacia de las células madre mesenquimales en la modulación de la EICH.

Células dendríticas

Se ha observado que las células dendríticas (CD) son antígenos de células presentadoras de antígenos críticas para estimular las células T CD 4+ del donador. Las CD derivadas del donador son suficientes para activar las células TCD8+ que juegan un papel importante en la presentación de antígenos cruzada en modelos in vivo de EICH. Sin embargo las células T CD8+ del donador derivadas de las CD no son suficientes para causar EICH significativa.

Las CD del huésped pueden ser blancos específicos para desarrollar estrategias de tratamiento preventivo contra la EICH, sin embargo aun se requiere mayor experiencia al respecto.¹²

Tratamiento de la EICH

Estrategias preventivas

La ciclosporina A y el metotrexate, se han empleado comúnmente para prevenir la EICH. Su combinación es el régimen profiláctico que más se emplea. La mayoría de los centros emplea la combinación estándar de ciclosporina a 15mgm² en el día 1 y metotrexate 10mgm² en los días 3, 6 y 11.

Los esteroides son el tratamiento de primera línea para EICH aguda, pero su papel en la profilaxis no está bien establecido. Algunos estudios donde se ha evaluado la adición de esteroides no han encontrado beneficios. Store reportó que la adición de metilprednisolona junto con ciclosporina y metotrexate incrementa la incidencia de EICH aguda. Administraban la metilprednisolona del día 0 al 35 post trasplante. Si se pospone su inicio hasta el día 15 no se observaba aumento de la EICH.¹³

En el estudio publicado por Ruutu se incluyeron 108 pacientes, 53 recibieron metilprednisolona y 55 no la recibieron de manera profiláctica a dosis de 0.5mg/kg en los días 14 a 20, 1mg/kg del día 21 a 34 y 0.5mg/kg del día 35 a 48. En el grupo que recibió metilprednisolona la incidencia de EICH aguda fue menor (19% vs. 56% P= 0.0001). No se encontraron diferencias de recaída o supervivencia en ambos grupos.¹⁴

El Tacrolimus (FK506) inhibe la activación de células T formando un complejo con la proteína FK la cual bloquea la actividad de serin-treonina fosfatasa de la calcineurina. El tacrolimus es más efectivo que la Ciclosporina para tratamiento y prevención de rechazo de trasplante de hígado y riñón. Se ha demostrado que su potencia inmunosupresora in vitro es 50 a 200 veces mayor que la de la ciclosporina. En estudios preclínicos el tacrolimus previene EICH después de un trasplante de médula ósea en ratas y perros. En estudios clínicos fase 2 se ha establecido que es bien tolerado y efectivo en la profilaxis de EICH. En estudios fase 3 se ha visto que reduce la incidencia de EICH cuando se emplea de manera conjunta con metotrexate.

En un estudio publicado por Przepiorka se administró tacrolimus a 0.03mg/kg/d en infusión continua en el día -2 y posteriormente VO así como metotrexate a 5mg/m² en los días 1,3,6 y 11, presentándose EICH grados 2 a 4 en 34% de los pacientes. Presentándose toxicidad renal limitada. Concluyendo que el Tacrolimus combinado con metotrexate era seguro y activo para prevenir EICH ¹⁵

En un estudio fase 3 publicado por Nash y cols. Se aleatorizaron 180 pacientes para recibir tacrolimus concursos cortos de metotrexate vs. Ciclosporina mas cursos cortos de metotrexate, después de transplante de donadores no relacionados. Se incluyeron 90 pacientes en cada grupo. Encontrando que la probabilidad de EICH aguda grado II a IV en el grupo de tacrolimus fue significativamente menor que en el grupo de ciclosporina (56% vs. 74% P= 0.002) ¹⁶

Estrategias terapéuticas

Actualmente el mejor predictor de supervivencia a largo plazo es la respuesta primaria al tratamiento, existiendo actualmente múltiples agentes que han demostrado efectividad.

En general la presencia de EICH grado II o mayor es indicación para iniciar tratamiento.

Esteroides

Los esteroides continúan siendo la primera línea de tratamiento. El mecanismo de acción es directamente citotóxico o pro apoptótico sobre los linfocitos. Así mismo hay evidencia de

un efecto anti-inflamatorio que resulta en la disminución de la producción de citocinas o de las moléculas de adhesión.

Se han empleado múltiples dosis y esquema desde 1 a 20mgkgd. Sin embargo la dosis inicial en base a metilprednisolona es de 2mgkgd por 7 a 14 días, sin embargo la respuesta completa se presenta en menos de 40% de los pacientes conllevando una alta morbi-mortalidad por la terapia crónica con esteroides especialmente con el desarrollo de infecciones oportunistas. La supervivencia a largo plazo de los pacientes resistentes al tratamiento con esteroides es de 5 a 30%.

Existen estudios aleatorios multicéntricos donde se ha observado que altas dosis de esteroides (metilprednisolona 10mgkg) no mejora la respuesta comparada con dosis en 2mgkg, así mismo se identificaron pacientes de alto riesgo que no presentaban respuesta después de 5 días de tratamiento quienes pueden ser elegibles para tratamiento alternativo.^{17, 18}

Clínicamente se han distinguido dos tipos de falla al tratamiento con esteroides: la verdadera resistencia o progresión de los síntomas y manifestaciones de la EICH en quienes reciben tratamiento a dosis estándares y los que son dependientes de los esteroides presentando re ocurrencia de los síntomas cuando se suspende el tratamiento. El pronóstico de los pacientes con resistencia verdadera a los esteroides es peor que el de los pacientes dependientes de estos.

Tabla 6. Falla a tratamiento con esteroides

- Progresión	- 3 días de tratamiento
- No respuesta	- 7 días de tratamiento
- Respuesta Incompleta	- 14 días de tratamiento

Globulina anti-timocito

Se ha observado que el mecanismo de acción de la GAT es inducir apoptosis y disminuir la respuesta de las células T.

Existen varios estudios donde se describe el empleo Globulina anti-timocito (GAT) en pacientes con EICH, como agente único no ha mostrado ser más efectivo que los esteroides.

Graniazi publicó un estudio donde se incluían 15 pacientes tratados con GAT como primera línea (en los primeros 14 días del diagnóstico de la EICH) y en 12 como tratamiento de segunda línea. A dosis de 2 a 5 mg/kg/día. Observado que después de 30 días de tratamiento existía una respuesta de 80% en el grupo donde se administró la GAT de manera temprana y de 38% en el grupo donde se administró después de 14 días. Con una mortalidad a tres años de 40 vs. 74%.¹⁹

Con la evidencia actual la GAT debe ser considerada como parte del tratamiento inicial de los pacientes con EICH ya que se obtienen respuestas adecuadas en estos pacientes.

Fotoquimioterapia extracorporea

Se ha descrito el empleo de esta herramienta para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T, algunas enfermedades autoinmunes y para rechazo después de un transplante de órganos sólidos.

Esta basada en la infusión de células mononucleares antólogas de sangre periférica colectadas por aféresis e incubadas con la droga fotoactiva 8-metoxisolareno (8-MOP) y radiación UV-A. Así mismo se ha empleado en pacientes con EICH refractaria a esteroides sin embargo la experiencia en este tratamiento aun es pobre.

El mecanismo exacto por el cual se obtiene una respuesta no ha sido elucidada, se considera que puede aumentar el proceso apoptótico contra células T activas contra el injerto. Algunos hallazgos en modelos animales han mostrado inducción de células T autorreguladoras específicas como linfocitos T CD8+ con habilidades citotóxicas y de supresión

Greinix reportó un estudio piloto de 21 pacientes con EICH grado II a IV refractaria a esteroides, sometidos a este tratamiento, encontrando una respuesta de 100% en pacientes con EICH grado II, 67% en los que tenían enfermedad grado III y 12% de los que tenían EICH grado IV. Posterior a tres meses se encontró respuesta de 60% de los pacientes con manifestaciones cutáneas, 67% hepáticas y 0% de las manifestaciones intestinales.²⁰

Así mismo Greinix en el 2006 publicó un estudio fase II con 59 pacientes con EICH refractaria a esteroides, encontrando una respuesta 82% de las manifestaciones cutáneas, 61% de las hepáticas y 61% del involucro intestinal. Con una supervivencia de 59% en los pacientes que presentaron una respuesta completa comparado con 11% de los que no respondieron. Concluyendo que esta modalidad terapéutica es altamente afectiva con una supervivencia a largo plazo de hasta 50%.²¹

Mofetil micofenolato

Es una prodroga del potente inmunosupresor ácido micofenólico, que es un inhibidor competitivo reversible de la ionosin monofosfato deshidrogenasa, la cual bloquea la síntesis de novo de los nucleótidos de guanosina. Su actividad depende de los linfocitos. La utilidad del mofetil micofenolato (MMF) para el tratamiento de EICH aguda, ha sido evaluada en múltiples estudios, mostrando cierta eficacia. La toxicidad es particularmente renal y tiene reacción cruzada con la ciclosporina, así mismo se han reportado altas tasas de infección por la inmunosupresión que produce. Recientemente se ha probado que la adición de MMT y ciclosporina no ofrece ningún beneficio sobre regímenes estándar de ciclosporina y metotrexate. El uso principal de MMF continua siendo en EICH refractaria a esteroides^{22 23}

Anticuerpos Monoclonales

Anti IL-2 (Daclizumab)

Es un anticuerpo monoclonal (IgG1) que se une específicamente a la subunidad alfa del receptor de alta afinidad de IL-2 que es expresado en los linfocitos activados e inhibe la unión a IL-2.

Este fármaco se ha empleado en el trasplante de órganos sólidos donde se ha observado que disminuye el número y severidad de los episodios de rechazo. En trasplante de células hematopoyéticas se han observado respuestas de entre 40 a 50%.

Dada la gran afinidad del receptor de IL-2 de solo ser expresado por linfocitos activados, se ha realizado la hipótesis de que el Daclizumab puede tener actividad contra los linfocitos T aloreactivos, separándolos del resto de los linfocitos T.

Lee y colaboradores publicaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, donde se incluyeron 166 pacientes quienes recibieron metilprednisolona 2mg/kg y daclizumab 1 mg/kg o placebo en los días 1, 4 y 8 y después de manera semanal. La respuesta al día 42 fue similar en los dos grupos. Sin embargo la supervivencia después del día 100 fue menor para los pacientes que recibieron esteroides y daclizumab (77% vs 94% $P = 0.02$). Así mismo la supervivencia a un año también fue menor para el grupo de tratamiento combinado (29% vs. 60% $P = 0.002$). Concluyendo que esta combinación no debe ser empleada como terapia inicial de la EICH aguda. ²⁴

Przepiorka y colaboradores trataron 43 pacientes con EICH avanzada o refractaria a esteroides. En la primera cohorte fueron 24 pacientes tratados con daclizumab 1mg/kg en los días 1, 8, 15, 22 y 29. En el día 43 se encontró respuesta completa en 29%, con una supervivencia a 120 días de 29%. En una segunda cohorte de 19 pacientes se administró daclizumab a 1 mg/kg en los días 1, 4, 8, 15 y 22 para estos pacientes la respuesta completa en el día 43 fue de 47% y supervivencia a 120 días de 53%. Sin que se reportaran efectos adversos serios relacionados al medicamento.²⁵

Anti TNF α (infliximab)

El TNF- α es una citocina que juega un papel primordial en la cascada inflamatoria para el desarrollo de la EICH. Es secretada por macrófagos conjuntamente con IL-1 ocasionando daño a la mucosa intestinal secundario a los regímenes de acondicionamiento.

Los niveles séricos de los receptores I y II de TNF α y TNF- α soluble se encuentran incrementados en pacientes con EICH, se ha demostrado que es un parámetro sensible y específico para la presencia de esta complicación.

Algunos estudios clínicos han sugerido que infliximab un anticuerpo contra TNF- α puede tener efectos benéficos en pacientes con EICH refractaria a esteroides. La unión con el TNF- α soluble neutraliza su acción, así mismo su unión con la forma transmembrana de TNF- α causa lisis de las células afectadas por toxicidad celular mediada por la inducción del anticuerpo.

Patriarca y colaboradores publicaron su experiencia en 32 pacientes con EICH refractaria a esteroides quienes recibieron tratamiento con Infliximab de manera semanal por 3 semanas. De estos 50% presentaron una respuesta al tratamiento 19% completa y 40% respuesta parcial. Los 13 pacientes que no presentaron respuesta al Infliximab fallecieron. Así mismo mostraron que el involucro intestinal y el tiempo transcurrido entre el trasplante y la administración de Infliximab son factores que predicen una respuesta favorable.²⁶

Actualmente se sabe que el Infliximab es un tratamiento activo contra la EICH resistente a esteroides, particularmente cuando existe involucro intestinal.

Anti CD147(ABX/CBL)

ABX-CBL es anticuerpo monoclonal IgM murino que reconoce a CD147 en la superficie celular. CD 147 es también conocido como neurotelina o EMMPRIN y es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas. Se expresa en lo leucocitos, granulocitos, células rojas entre otras. Una vez que se activa regula a la alza a los linfocitos B y T.

Las células T activadas (CD4+ y CD8+) y las células B, son repletadas *in vitro* por ABX-CBL, los linfocitos no activados no son afectados. Así mismo ABX-CBL inhibe los linfocitos reactivos por depleción de monocitos, células dendríticas y por mecanismos citotóxicos dependientes del complemento.

Deeg et al publicó la experiencia con 21 pacientes con EICH refractaria a esteroides quienes recibieron ABX-CBL a 0.1 a 0.3mg/kg por día, por 7 días consecutivos y posteriormente 2 veces por semana por 2 semanas más, observando respuesta en 51% de los pacientes de estos (25% con respuesta completa y 25% con respuesta parcial) sin embargo aun se requieren mas estudios para determinar su eficacia a largo plazo.²⁷

REFERENCIAS

- ¹ Morris ES, Hill GR. Advances in understanding of acute graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology*. 2007;137:3-19
- ² Ferrara JLM, Cooke KR, Pan L, Krenger W. The Immunopathophysiology of Acute Graft-Versus-Host-Disease. *Stem Cells*. 1996;14:473-489
- ³ Ferrara JLM, Reddy P. Pathophysiology of Graft-Versus-Host Disease. *Semin Hematol*. 2006;43:3-10
- ⁴ Firoz BF, Lee SJ, Nghiem P, Qureshi A. Role of Skin Biopsy to Confirm Suspected Acute Graft-vs-Host Disease. *Arch Dermatol*. 2006;142:175-182
- ⁵ Akpek G, Boitnott JK, Lee LA, et al. Hepatic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood*. 2002;100:3903-3097
- ⁶ Donnelly LF, Morris CL. Acute Graft-versus-Host Disease in Children: Abdominal CT Findings. *Radiology*. 1996;199:265-268
- ⁷ Yanik G, Cooke KR. The Lung as a Target Organ of Graft-Versus-Host Disease. *Semin Hematol*. 2006;43:42-52
- ⁸ Deeg HJ, Antin JH. The Clinical Spectrum of Acute Graft-Versus-Host Disease. *Semin Hematol*. 2006;43:24-31
- ⁹ Kyoo-Hyung L, Seong-Jun C, Jung-Hee L et al. Prognostic factors identifiable at the time of onset of acute graft-versus-host disease after allogenic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica* 2005;90:939-948
- ¹⁰ Mohty M, Blaise D, Faucher C et al. Inflammatory cytokines and acute graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogenic stem cell transplantation. *Blood*. 2005;106:4407-4411
- ¹¹ Chao NJ, Chen BJ. Prophylaxis and Treatment of Acute Graft-Versus-Host Disease. *Semin Hematol*. 2006;43:32-41
- ¹² Duffner UA, Maeda Y, Cooke KR et al. Host Dendritic Cells Alone Are Sufficient to Initiate Acute Graft-versus-Host Disease. *The Journal of Immunology*. 2004;172:7393-7398
- ¹³ Storb R, Pepe M, Anasetti C et al. What role for prednisone in prevention of acute graft-versus-host disease in patients undergoing marrow transplants ? *Blood*. 1990;76:1037
- ¹⁴ Ruutu T, Volin L, Parkkali T et al. Cyclosporine, methotrexate, and methylprednisolone compared with cyclosporine and methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease in bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donor : a prospective randomized study. *Blood*. 2000;96:2391-2398
- ¹⁵ Przepiorka D, Ippoliti C, Khouri I et al. Tacrolimus and Minidose Methotrexate for Prevention of Acute Graft-Versus-Host Disease after Matched Unrelated Donor Marrow Transplantation. *Blood*. 1996;43:4383-4389
- ¹⁶ Nash RA, Antin JH, Karanes C et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood*. 2000;96:2062-2068

-
- ¹⁷ Uderzo VL, Locasciulli A, Scimé MR et al. Early Treatment of Acute Graft-Versus-Host Disease with High or Low-Dose 6-Methylprednisolone : A Multicenter Randomized Trial From the Italian Group for Bone Marrow Transplantation.. *Blood*. 1998;92:2288-2293
- ¹⁸ Van Lint MT, Milone G, Leotta S et al. Treatment of acute graft-versus host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood*. 2006;107: 4177-4181
- ¹⁹ Graziani F, Van Lint MT, Dominietto A et al. Treatment of acute graft-versus.host disease with low-dose, alternate-day antithymocyto globulin. *Stem Cell Transplantation*. 2002;87:973-978
- ²⁰ Greinix HT, Volc.Platzer B, Kalhs P et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood*. 2000; 96:2426-2431
- ²¹ Greinix HT, Knobler RM, Worel N et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute grafo-versus-host disease. *Haematologica*. 2006;91:405-408
- ²² Nash RA, Johnston L, Parker P et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogenic hematopoietic cell transplantation. *Biology pf blood and Marroe Transplantation*. 2005;11:495-505
- ²³ Mookerjee B, Altomonte V, Vogelsang G et al. Salvage therapy for refractory chronic graft-versus-host disease with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Bone Marrow Transplantation*.1999;24:517-520
- ²⁴ Lee SJ, Zaire D, Agura E et al. Effect of up-front daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute grafo-versus-host disease: results of a randomized trial. *Blood*. 2004;104:1559-1564
- ²⁵ Przepiorka D, Kernan NA, Ippoliti C et al. Daclizumab, a humanizad anti-interleukin-2 receptor alpha Caín antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. *Blood*. 200;95:83-89
- ²⁶ Patriarca F, Sperotto A, Damiani D et al. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease.*Haematologica*. 2004;89:1352-1359
- ²⁷ Deeg HJ, Blazar BR, Bolwell BJ et al. Treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease with anti-CD147 monoclonal antibody ABX-CBL. *Blood*.2001;98:2052-2058