



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

CIUDAD UNIVERSITARIA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD
DE INJERTO CONTRA HUÉSPED EN PACIENTES CON TRASPLANTE
DE MÉDULA ÓSEA**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

YADIRA GANDHI MATA MENDOZA

ASESOR DE TESIS:

DR. BRAULIO MARTÍNEZ BENÍTEZ

DISTRITO FEDERAL

MÉXICO 2015





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.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de enseñanza

Dr. Arturo Ángeles Ángeles

Titular de la especialidad Anatomía Patológica

Dr. Braulio Martínez Benítez.

Director de la Tesis.

DEDICATORIA:

A Israel Zepeda.

A mis padres y hermana.

Y a la promesa que viene en camino.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

- I. Antecedentes

2. MARCO TEÓRICO

- I. Definición
- II. Epidemiología
- III. Mecanismos de regulación
- IV. Características clínicas
- V. Características histológicas
- VI. Clasificación
- VII. Diagnósticos diferenciales

VIII. JUSIFICACIÓN

- IX. OBJETIVOS

- X. HIPÓTESIS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

4. RESULTADOS

5. DISCUSIÓN

6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN

I. ANTECEDENTES.

El inicio de ésta enfermedad se describió alrededor de la década de los 70's con el advenimiento de la nueva terapéutica enfocada a las enfermedades linfoproliferativas y la sustitución del sistema inmune del paciente por células madre hematopoyéticas de un donador compatible inmunológicamente. Debido a esta condición han surgido condiciones derivadas de la misma terapéutica como la toxicidad debida al régimen condicionado, complicaciones debidas al uso de medicamentos inmunosupresores, infecciones oportunistas y la recurrencia de la propia enfermedad subyacente.

2. MARCO TEÓRICO

I. DEFINICIÓN:

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) consiste en el rechazo de las células madre hematopoyéticas trasplantadas hacia las células del receptor. Este rechazo es mediado por los linfocitos T aloreactivos del donador, reconociendo antígenos del complejo mayor y menor de histocompatibilidad en los tejidos blanco del huésped (Berno Heymer 2002).

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH), es una de las principales medidas terapéuticas curativas en el caso de neoplasias hematopoyéticas como neoplasias malignas (Neeraja 2014 2014): linfoma no

Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemias agudas, leucemia mieloide crónica, síndromes mielodisplásicos, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple. Dentro de las enfermedades no neoplásicas se encuentran la anemia aplásica, anemia de Fanconi, inmunodeficiencia severa combinada, talasemia mayor, anemia de Diamond-Blackfan, anemia de células falciformes, síndrome de Wiskott-Aldrich, osteopetrosis, errores innatos del metabolismo y otras enfermedades autoinmunes (Perumbeti 2014).

II. EPIDEMIOLOGÍA:

La EICH aguda ocurre entre 58 y 80% de los casos con TACMH y la EICH crónica ocurre en el 25-45% (Aractingi 1998). Puede ser fatal en 15% de los casos, y puede ser altamente debilitante y agresiva hasta los 5 años, y tener un rango de mortalidad de 30 a 50%, esto principalmente a la falta de regulación inmune por las infecciones oportunistas (Blazar 2012). La EICH en hígado presenta prevalencia entre 60% a más de 80% y sólo persiste en alrededor del 10% de los pacientes (Judith Stiff 2014). La afección crónica a las mucosas es de 90%, sobre todo las de la mucosa oral. En el caso del pulmón, este se ve afectado desde 25% hasta 55% de los receptores de células madre hematopoyéticas. (Neeraja 2014).

III. MECANISMOS DE REGULACIÓN:

La EICH aguda involucra en su mayoría componentes de tipo inflamatorio, mientras que la forma crónica involucra más los componentes autoinmunes y de

fibrosis (Blazar 2012). En la forma aguda, es manifestada principalmente por las células T cooperadoras de tipo 1 (Th1) y Th17, mientras que en la forma crónica predomina la respuesta de tipo Th2. Algunos de estos mecanismos se describen en las siguientes figuras.

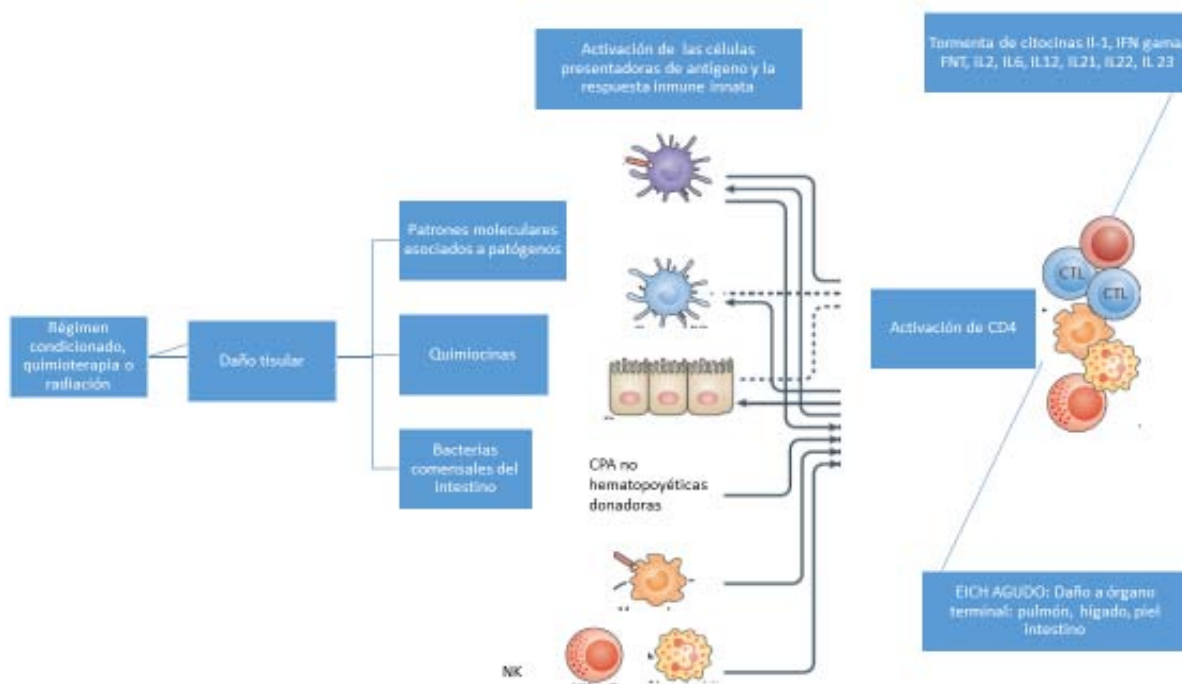


Figura 1: Cascada de activación de la **enfermedad de injerto contra huésped aguda**. La iniciación y el mantenimiento de la enfermedad aguda de injerto contra huésped (EICH) ha sido conceptualizado en cuatro fases con retroalimentación positiva que perpetúan el proceso. Aunque la fase de régimen condicionado no es absolutamente necesario para la inducción de EICH aguda, en muchos de los modelos en los que se activan las células presentadoras de antígeno (CPA), a través de la destrucción del tejido y aumenta la función CPA. A través de la liberación de las bacterias intestinales, patrones moleculares asociados a patógenos y quimiocinas, la fase de régimen condicionado también puede conducir a la activación de las células inmunes innatas que participan en el daño tisular directo y contribuyen a la tormenta de citocinas.

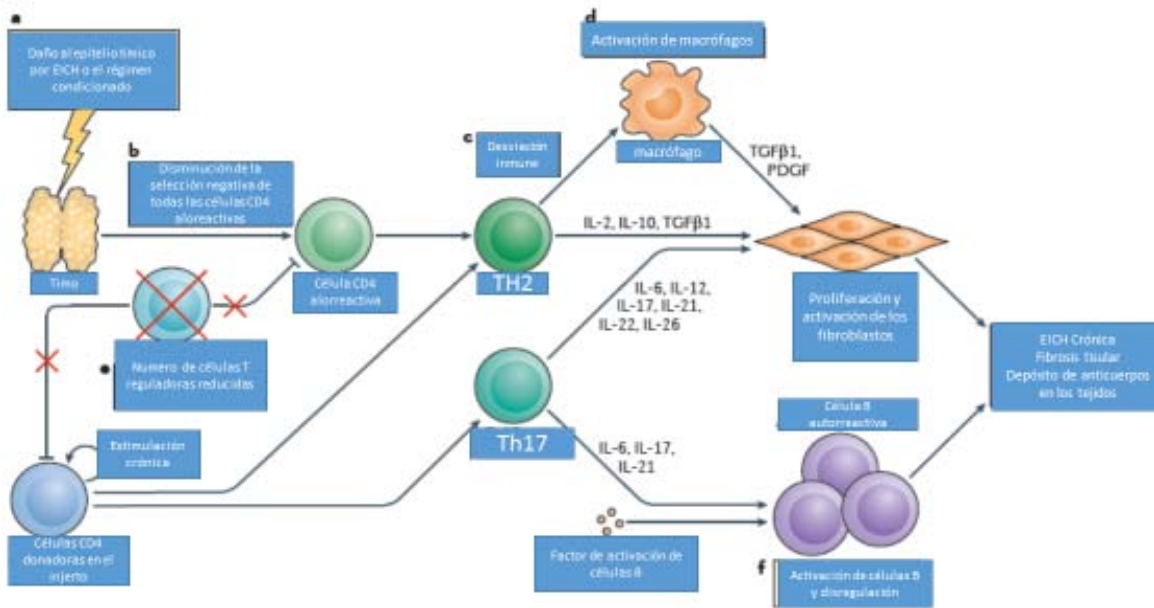


Figura 2: Factores importantes en el desarrollo de la **enfermedad de injerto contra huésped crónica**.

Datos recientes indican que la respuesta innata inmadura es responsable de la iniciación y amplificación de la EICH aguda. Moléculas tales como los lipopolisacáridos bacterianos, que son liberados a partir del daño inducido hacia el tracto intestinal durante el régimen condicionado, estos activan la respuesta innata inmune de los receptores de tipo Toll y causan una cascada de citocinas, la cual favorece el desarrollo de la EICH aguda. Paradójicamente las células B han demostrado una respuesta protectora ante la EICH controlando la inactivación de las células T efectoras aloantigénicas a células T inactivas y por la inhibición de la proliferación de la célula T. Las cuales son mediadas por IL10 y la inducción de las células T reguladoras aloantígeno específicas. Las células T que tienen un

papel crucial son la CD4 y CD8 en la inducción de la EICH debido a su capacidad de transformación a otros subgrupos de células T efectoras llamadas Th1, Th2, y Th17, las células T CD4+ son importantes en la iniciación de la EICH. Las células Th1 y las moléculas pro inflamatorias tales como IL-1, IL-6, IL-12, factor de necrosis tumoral, óxido nítrico, han mostrado ser un factor etiológico en la inducción de EICH. Ya que contribuye. Al síndrome sistémico con variables presentaciones y pérdida de peso, diarrea, cambios en la piel, e incremento en la mortalidad.

El IFN gamma, podría regular la supresión inmune en suma para soportar la citotoxicidad celular, el impacto del interferón en la forma aguda podría depender de su tiempo de producción, ya que tiene efectos inmunosupresores, cuando está presente inmediatamente después del trasplante, pero puede exacerbar la enfermedad por sus propiedades proinflamatorias en los estadios tardíos. Las citocinas de tipo Th2 tales como IL-4 puede reducir la EICH aguda, pero como en el caso del interferón, los efectos podrían depender del tiempo de aparición. Sin embargo, estas citocinas aún tienen efectos variables.

IV. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Manifestaciones cutáneas:

La primera y más frecuente manifestación cutánea de la EICH aguda es el exantema eritematopapuloso, que puede ser asintomático, pruriginoso o doloroso.

Este ocurre cerca de los días 7 y 21 postrasplante, aunque puede ocurrir antes o después. Compromete inicialmente las palmas y plantas, predilección que estaría dada probablemente por la mayor concentración de células madre en las crestas epidérmicas. Luego se extiende a los pabellones auriculares, las mejillas, el cuello, el tronco y desde allí confluyen y comprometen todo el tegumento. El exantema también puede ser escarlatiniforme con posterior descamación y evolución con áreas hiperpigmentadas. La primera y segunda semana posttrasplante incluye fiebre, progresión rápida del exantema con desprendimiento epidérmico, lesiones ampollares, signos de Nikolsky positivo y compromiso de mucosas. Esta variante se asemeja a una necrólisis epidérmica tóxica y es la forma más severa de la EICH cutánea.

Se reconocen 4 grados de afección y extensión:

Grado I: Eritema maculo papuloso que afecta a menos del 25% de la superficie cutánea. Tiene poca influencia sobre la supervivencia.

Grado II: Eritema maculo papuloso que afecta a una superficie del 25-50%.

Grado III: Afección mayor del 50%, que incluye la presencia de eritrodermia. Los pacientes con grados II y III tienen un pronóstico intermedio.

Grado IV: Incluye a los pacientes con NET. El pronóstico de este grupo de pacientes a menudo es fatal, la mortalidad (80-100%) es mayor que en la NET (30%), debido a la afección extra cutánea grave de la EICH y la mayor susceptibilidad a las infecciones debido a la inmunosupresión.

Si el paciente no fallece, la enfermedad progresa a una EICH crónica en casi todos los casos.

Manifestaciones gastrointestinales: aparecen como consecuencia de la afección de los epitelios del tubo digestivo (mucosa gastrointestinal y de los conductos biliares intrahepáticos). Por ello, la EICH aguda hepática suele tener un patrón colestásico (incremento de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina), aunque en casos muy graves puede llegar a comprometer la función hepatocelular. La EICH aguda digestiva proximal (alta) se manifiesta como anorexia, intolerancia alimentaria, náuseas y vómitos y, si no se identifica y trata oportunamente, puede conllevar una pérdida de peso y el deterioro del estado general del paciente.

Manifestaciones en mucosas: La mucosa oral las lesiones endobucuales aparecen principalmente en la mucosa geniana, pero también en la lengua, el paladar, y los labios. Se puede producir eritema, atrofia. Lesiones reticulares liquenoides, placas hiperqueratósicas y erosiones que se sobre infectan fácilmente. La intensidad de las erosiones y el grado de infiltración linfocitaria de las glándulas salivales menores se correlaciona con la gravedad de la EICH crónica. La xerostomía es una manifestación frecuente de la EICH crónica similar al síndrome de Sjögren, aunque es posible distinguir ambos procesos. La EICH crónica vulvo-vaginal, cuando se presenta, suele acompañarse de una afección oral, se manifiesta con sequedad, prurito y dispareunia, de no ser tratada, puede dar lugar a estenosis.

Manifestaciones pulmonares: Se manifiesta generalmente como una bronquiolitis obliterante, complicación de mal pronóstico.

V. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS:

Tracto gastrointestinal. Las células madre intestinales son objetivos celulares en la EICH y las criptas (o las glándulas gástricas) las células epiteliales y la apoptosis es el marcador de la EICH. La cariorexis en la apoptosis de las células siempre se ha asociado con aclaramiento citoplásmico, una característica común para la selección de los cortes en las biopsias. Se considera que el número de células apoptóticas tales como las células explotadas es una célula apoptótica, el resto del epitelio de la cripta usualmente muestra cambios regenerativos. La apoptosis en la mucosa gástrica puede ser menos discreta, pero tiende a estar en el cuello de las glándulas (cuerpo) o en la profundidad de las glándulas (antro). Las biopsias de intestino delgado con EICH demuestran moderada apoptosis de las criptas en ambos, tanto intestino delgado como grueso. Afectan el cuello y la profundidad de la cripta y separan la superficie vellosa. Los hallazgos tempranos del EICH podrían ser limitados a las criptas sólo con apoptosis (o a la glándula gástrica). Los grados más severos están asociados a la apoptosis confluyente. Destrucción de la cripta y dilatación de las mismas con restos eosinófilos lumbinales o células apoptóticas. Otro hallazgo no específico descrito en el EICH incluye la apoptosis pericriptica y depleción de mucina en la superficie regenerativa del epitelio. El daño al epitelio predominantemente es mediado por citocinas e inflamación a la lámina propia es típicamente escasa debido a la potente inmunosupresión. Podría haber

acentuación de la inflamación peri glandular. Las células mononucleares son predominantes pero la inflamación puede incluir neutrófilos y eosinófilos.

Los grados histológicos inicialmente se describieron por Lerner y concurrentemente se modificaron de la siguiente manera:

Grado 1: células aisladas apoptóticas sin pérdida de criptas.

Grado 2: pérdida de criptas aisladas sin pérdida de criptas contiguas

Grado 3: pérdida de 2 o más criptas contiguas

Grado 4: pérdida extensa de criptas con denudación de la mucosa.

En general, la variabilidad interobservador es alta y la especificidad de las características histológicas es baja específicamente para los grados I y IV. Incluso el esquema correlaciona pobremente con la severidad clínica al momento de la biopsia de hecho algunos centros no reportan el grado histológico. Sin embargo en nuestra opinión este esquema de clasificación es útil para transmitir la gravedad de los cambios de vistos en la biopsia hacia el equipo de clínicos.

El consenso de la EICH crónica recomienda 4 categorías diagnósticas:

- Sin/Ninguna enfermedad de injerto contra huésped
- Posible enfermedad de injerto contra huésped
- Consistente con enfermedad de injerto contra huésped

- Definitiva enfermedad de injerto contra huésped

Las biopsias preparadas inmediatamente después del inicio de los síntomas, pueden ser normales. Contribuyendo a el aumento del rango de los falsos negativos. Es importante reportar el hallazgo de apoptosis, si el paciente tiene la impresión clínica de EICH, el paciente será tratado incluso si la histología muestra sólo ocasionales apoptosis en las criptas.

Aunque un diagnóstico definitivo de EICH no puede ser dictada en los hallazgos de la únicamente de la biopsia, la presencia de cuerpos apoptóticos del menos de 6 debería de ser reportado para poder explicar la presencia de EICH en ausencia de alguna otra explicación alternativa en los síntomas del tracto gastrointestinal.

Características histológicas de la biopsia hepática:

EICH aguda: Las manifestaciones de los pacientes incluyen aumento en las enzimas hepáticas, hepatoesplenomegalia y ascitis. Los marcadores de daño al árbol biliar, fosfatasa alcalina y bilirrubinas.

Los pacientes pueden presentar obstrucción sinusoidal y síndrome / enfermedad venooclusiva. Esta enfermedad se presenta principalmente a las 3 primeras semanas del periodo pos trasplante con hepatomegalia y dolor en el cuadrante superior derecho.

En las biopsias hepáticas con síndrome de obstrucción sinusoidal puede mostrar pronunciada congestión sinusoidal. La evidencia del daño endotelial debe ser identificada, una vez que se identifique el collar de colágeno que rodea la luz de la vena central será fácil distinguir la separación del daño endotelial sobre el estroma suprayacente y la acumulación de eritrocitos en el espacio endotelial. Estos cambios endoteliales permiten al estrechamiento de la luz de la vena central y la obstrucción del flujo de sangre. La severidad clínica se ha correlacionado con la extensión de tales cambios.

EICH aguda en la biopsia hepática: Los marcadores histológicos de la EICH es el daño del conducto biliar. Los cambios pueden ser sutiles y desiguales en el epitelio biliar, variación del tamaño nuclear y variación de la vacuolación citoplásmica. La apoptosis y necrosis son menos frecuentes. La colestasis está presente, pero no es específica. Estos cambios en el conducto biliar se observan entre el día 35 y el día 90 posterior al trasplante. En los primeros 35 días los cuerpos acidófilos podrían observarse en los conductos biliares. Más allá de los 90 días la fibrosis portal y la pérdida de los conductos es observada en su mayoría. Un alto grado de hepatocitos balonoides, confieren mal pronóstico y los altos niveles de inflamación lobular confieren un buen pronóstico.

EICH crónica en la biopsia hepática: No existe un límite entre la enfermedad de injerto aguda contra la crónica. La forma de EICH aguda persistente podría

resultar en pérdida de los conductos biliares y fibrosis de los tractos portales y estos podrían por lo tanto ser considerados como hallazgos de cronicidad. Sin embargo algunos reportes sugieren que incluso con una pérdida avanzada de los conductos biliares, podrían ser reversibles con la normalización de las enzimas hepáticas.

EICH en biopsias pulmonares: La disfunción pulmonar es común, afecta de 25 a 55%. El patrón de daño pulmonar en los pacientes con trasplante se ha dividido en aquellos que generalmente presentan patrones de restricción versus patrones de obstrucción funcional. El patrón restrictivo funcional y clínico, se caracteriza por las reducciones de la capacidad vital forzada y tiende a correlacionar con la histología como el daño alveolar difuso, neumonía organizada y o neumonía intersticial. Los casos raros de proteinosis alveolar han sido reportados en este escenario caracterizado por eosinofilia acelular PAS positiva, con material fino granular en el lavado alveolar. La presentación funcional obstructiva y clínica engloba la disminución del volumen espiratorio forzado y usualmente se correlaciona con lesiones tales como la bronquiolitis, bronquiolitis clásica obliterante, algunas veces combinada con neumonía organizada. El llamado síndrome pulmonar eosinofílico ha sido reportado en pacientes con trasplante y esto pato fisiológicamente es distinto de la neumonía eosinofílica en los pacientes sin trasplante. (Síndrome de Loeffler, aspergilosis broncopulmonar eosinofílica alérgica etc.) (Neeraja 2014).

EICH en la biopsia de piel: Los criterios histológicos mínimos para la EICH activa requieren apoptosis dentro del estrato basal o espinoso de la epidermis, las características de ambos, agudo y crónico son dermatitis de interfase superficial ya sea con patrón liquenoide con inflamación linfocítica con o sin satelitosis de linfocitos o predominantemente con cambios por vacuolización en la capa basal. El hallazgo inconstante de satelitosis de linfocitos (linfocitos rodeados de un queratinocito apoptótico en la epidermis de los apéndices cutáneos, proporciona evidencia de que la dermatitis es causada por la EICH.

Las características histológicas de la EICH crónica cutánea pueden superponerse tanto en las dermatosis por fármacos como en la EICH aguda. Las erupciones de tipo liquen plano (inicialmente catalogadas como EICH crónica extensa generalizada y temprana), se refieren a una constelación de engrosamiento epidérmico por acantólisis (hiperplasia), con ortoqueratosis (estrato corneo) y paraqueratosis, hipergranulosis, y un infiltrado en forma de banda a lo largo de la unión dermoepidérmica, apoptosis extensa y vacuolización de los queratinocitos basales e inflamación alrededor de los anexos. Ésta constelación está acompañada de inflamación linfoplasmacítica alrededor de los conductos ecrinos, y es altamente específica para la EICH. La combinación de la ortoqueratosis compacta epidérmica, hipergranulosis, y acantosis, como características que están a favor de la forma crónica liquenoide de la EICH.

Algunos pacientes desarrollan esclerosis difusa dérmica con o sin la fase de inflamación liquenoide. Los criterios mínimos sugeridos para el diagnóstico del EICH crónico cutáneo esclerótico es la homogeneización (esclerosis) de la dermis papilar o reticular. En la variante morfeiforme de la EICH cutánea crónica, la esclerosis puede limitarse en gran parte a la dermis reticular y en la fascia supra yacente con poco o sin involucro epidérmico. Otra variante, la tipo fascitis, puede mostrar engrosamiento fibroso solo en la fascia y la inflamación adyacente pero sin involucro dérmico o epidérmico.

Se ha propuesto como definición de la actividad de la apoptosis marcada en la piel como más de 5 cuerpos apoptóticos epidérmicos por corte desde 4 mm en una biopsia por sacabocado. Los intentos previos para cuantificar los cambios inflamatorios de la EICH crónica tipo liquen plano no correlaciona con la respuesta a la terapia, mientras que los signos histológicos de actividad posterior al tratamiento incrementan la probabilidad de algunos daños irreversibles hacia los tejidos.

VI. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED
(Shulman 2015).

En las siguiente tabla se resumen de los criterios y la clasificación histológica de los diversos tejidos afectados.

ORGANO	CRITERIOS MINIMOS PARA EICH O AGUDA ACTIVA	CRITERIOS ESPECIFICOS PARA EICH CRÓNICA
HIGADO	Destrucción de los pequeños conductos biliares destruidos, colestasis, inflamación lobular y portal.	Ductopenia, fibrosis portal, colestasis crónica que refleja cronicidad pero no es específica para EICH crónica.
TRACTO GI	Apoptosis variable (≥ 1) en criptas	Destrucción de las glándulas, ulceración o fibrosis submucosa
PIEL EN GENERAL	Apoptosis en la capa basal epidérmica o en la capa inferior de Malpighi, otros tejidos profundos, bulbo del folículo piloso o acrosiringio / conducto sudoríparo +/- inflamación liquenoide +/- cambios vacuolares +/- satelitosis linfocítica.	
PIEL CON LESIÓN TIPO LIQUEN PLANO		Combinación de ortoqueratosis epidérmica, hipergranulosis y acantosis que recuerda el liquen plano +/- inflamación liquenoide y /o cambios vacuolares de las unidades ecrinas.

PIEL MORFEIFORME LOCALIZADO Y DIFUSO		Engrosamiento y homogeneización de los haces de colágeno a través de la dermis reticular o esclerosis pandémica con sobreposición de cambios de interfase+/- engrosamiento y homogeneización de los septos subcutáneos
PIEL TIPO LIQUEN ESCLEROSO		Homogeinización +/- esclerosis de la dermis papilar, colágena con cambios de interfase supra yacentes incluyendo en los melanofagos en la dermis papilar e infiltrado linfocitico infiltrado
PIEL TIPO FASCITIS		Engrosamiento de los septos faciales con inflamación adyacente +/- esclerosis subcutánea
GLANDULA SALIVAL MENOR O GLANDULA LAGRIMAL		Infiltrado linfocitico periductal con infiltración y daño intralobular y ductos, fibroplasia e n el estroma peri ductal, infiltrado linfoplasmocitario con destrucción del tejido acinar
PULMON		Bronquiolitis obliterante obstructiva: cicatrización densa eosinofílica del epitelio respiratorio
RIÑON		Nefropatía membranosa, enfermedad por cambios mínimos

VII. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES EN LAS BIOPSIAS DEL TRACTO

DIGESTIVO: La apoptosis de las criptas no es un dato específico, puede ser vista en la infección por CMV. El régimen condicionado causa daño a la mucosa idéntico a EICH pero mejora posterior al día 20 del trasplante. La clínica y la correlación microbiológica es de ayuda para la agudeza en el diagnóstico. Aunque el infiltrado intra epitelial de linfocitos y eosinófilos han sido descritos en la colitis inducida por drogas mismos que se ven en la forma aguda del EICH. El mofetil de micofenolato es un antimetabolito usado comúnmente en la inmunosupresión. La colitis por micofenolato se caracteriza por cambios tales como incremento en la apoptosis, dilatación de las criptas con adelgazamiento del epitelio, y detritos apoptóticos intraluminales. Otros cambios descritos incluyen desarreglo estructural de la cripta, que simulan la enfermedad inflamatoria. El mofetil de micofenolato causa úlceras en el esófago y gastropatía reactiva. Tanto las infecciones como las drogas incrementa la expresión de las células madre hematopoyéticas donadas precipitando la EICH. La infección por criptosporidio genera apoptosis del enterocito, el CMV semeja la enfermedad de injerto contra huésped. Otros agentes que generan apoptosis epitelial son Norovirus, rotavirus, cándida. La infección crónica por *Helicobacter pylori* puede semejar la EICH temprana, tanto por endoscopia como en análisis histológico del estómago. La apoptosis de cripta se ha descrito en la infección H.pylori, además de que incrementa la función reguladora de las células T, modula la respuesta inmune contra el fenotipo TH1/Th17 y posiblemente reduce el riesgo de EICH.

Muchas veces los síntomas de tracto gastrointestinal persisten después del tratamiento, el cual podría indicar falla del tratamiento, coexistir con el tratamiento y la infección entérica pos tratamiento, en tales casos se recomienda repetir la biopsia. En pacientes con EICH persistente o recurrente la repetición de la biopsia siempre revela extensa pérdida de las criptas con tejido de granulación en la lámina propia y atipia regenerativa. La biopsia en el tejido adyacente de las criptas relativamente preservadas podría ayudar en el análisis de la severidad hacia el tejido, la presencia de fibrosis en la mucosa puede sugerir la evolución hacia la EICH crónica. En el esófago el principal diagnóstico diferencial incluye herpes simple o *Candida sp.*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN LA BIOPSIA HEPÁTICA: Los hallazgos que semejan los cambios en el conducto biliar en la forma aguda podrían ser producidos por fármacos, particularmente en agentes quimioterapéuticos, cuando el hígado es biopsiado inmediatamente después del trasplante, o cuando hay daño isquémico al árbol biliar. La colestasis e ictericia podrían resultar ser ocasionadas por infecciones, pero los cambios histológicos podrían ser característico del infiltrado portal neutrofílico, la reacción ductular y la colestasis ductular, en presencia de significativo infiltrado mononuclear portal e inflamación lobular, el diagnóstico diferencial podría incluir causas de hepatitis crónica y aguda.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL EN LA BIOPSIA DE PULMON: La bronquiolitis obliterante constrictiva se considera una característica diagnóstica en la enfermedad de injerto contra huésped crónica, ésta semeja el rechazo crónico pulmonar, la enfermedad de Castleman pulmonar sistémica, estados pos infecciosos. (Shulman 2015).

VIII. JUSTIFICACIÓN

La EICH representa una constelación de lesiones potencialmente mortales, debido a que en la presente institución es un centro de concentración de trastornos linfoproliferativos que tiene como uno de sus protocolos de tratamiento principal el trasplante de células madre hematopoyéticas y a consecuencia de esto, la enfermedad de injerto contra huésped es una de las complicaciones que no deben de pasar por desapercibidas ante los ojos del patólogo.

Debido a la presencia de múltiples enfermedades asociadas con el trasplante de células hematopoyéticas es importante su distinción entre estas debido a que en algunos casos los cambios histológicos son similares. La terapéutica cambia entre cada una de estas y por lo tanto el pronóstico

Es importante en las biopsias la descripción de la gravedad en el daño observado de manera histológica para adecuada correlación clínica y de ésta manera se podría ayudar al clínico en la toma de decisiones con respecto a nuevas tomas de biopsia, pronóstico del paciente. Una vez logrando la adecuada correlación clínica patológica se podría correlacionar estos hallazgos con la prueba terapéutica.

IX. OBJETIVO:

Analizar las características clínicas de los pacientes con EICH así como las biopsias enviadas al departamento de patología (con previa sospecha clínica), re evaluar los criterios diagnósticos a los que fueron sometidos estos tejidos e identificar los diagnósticos diferenciales.

X. HIPÓTESIS:

La probabilidad de presentar EICH será diferente dependiendo de la enfermedad inicial y las características clínicas y patológicas de los pacientes con trasplante de médula ósea.

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

I. POBLACIÓN

Se analizaron biopsias de 49 pacientes con sospecha clínica de EICH, sometidos a TCMH en un periodo entre 26 meses. Las biopsias fueron analizadas con tinciones de H y E, únicamente se realizó previamente Citoqueratina 7 en las biopsias hepáticas para identificación de los conductos biliares, todas estas con controles positivos presentes y adecuados.

II. DISEÑO DEL ESTUDIO:

El presente estudio es de tipo descriptivo, longitudinal y observacional

III. ANÁLISIS DE DATOS

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva (medidas de tendencia central y dispersión).

4. RESULTADOS

Se analizaron biopsias de 49 pacientes con sospecha clínica de EICH, sometidos a TCMH. De estos 61% son hombres, 39% mujeres, cuyas edades oscilan entre 16 años hasta 61 años, con una mediana de 30 años. A 40 pacientes se les tomó biopsias con sospecha clínica de enfermedad de injerto contra huésped, de los cuales fueron confirmados histológicamente a 32 pacientes. De estas biopsias, se estudiaron 29 en biopsias de piel, 11 biopsias de tejido gastrointestinal, incluyendo mucosa oral, 11 biopsias hepáticas y 2 biopsias por médula ósea. (Tabla 2).

Tabla 2. Pacientes con sospecha clínica de EICH y sus hallazgos en las biopsias.

PACIENTE	SEXO	EDAD	PIEL:		MUCOSA ORAL		BIOPSIA GÁSTRICA	BIOPSIA DE DUODENO	BIOPSIA HEPÁTICA	MEDULA ÓSEA
1	H	59								
2	H	41			CC				A	
3	H	31							EICH	
4	H	44							EICH	
5	M	28	--	--	--	-	--	--	--	--
6	H	30	--	--	--	-	--	--	--	--
7	H	34	SIN	EICH						
8	H	35	CC							
9	H	42	EICH				SIN EICH	SIN EICH		
10	M	29	--	--	--	-	--	--	--	--

11	H	28							SIN EICH	
12	M	29					SIN EICH	EICH	SIN EICH	CEICH
13	H	22	SIN	EICH	CEICH					
14	H	22	CEICH						CEICH	
15	M	49	CEICH							
16	M	19	CEICH		SIN EICH		SIN EICH		CEICH	
17	M	30	CEICH						SIN EICH	
18	M	42					SIN EICH (2 BX)	SIN EICH	SIN EICH	
19	M	38							SIN EICH	
20	H	50	EICH				SIN EICH	SIN EICH		
21	M	63	EICH							
22	M	64	CEICH		EICH	CEI CH	SIN EICH			
23	H	25	SIN EICH							
24	H	41	CC*						CEICH	
25	H	50	CEICH							
26	M	44	SIN EICH				SIN EICH	SIN EICH		
27	H	25	EICH					EICH		
28	H	19			EICH					
29	H	37	CEICH EICH							
30	LAM	20	CEICH				EICH		NO EICH	
31	H	36	CEICH							
32	M	21							NO EICH.	

33	M	49							
34	M	32			NO EICH:				
35	M	32	NO EICH					NO EICH.	
36	M	33	NO EICH						
37	H	56	NO EICH					NO EICH:	
38	H	35	CEICH						
30	H	51						NO EICH	
40	H	26							

Abreviaturas: A: EICH agudo; CA: compatible con EICH agudo; C: EICH crónico; CC: compatible con EICH crónico; EICH: Enfermedad de injerto contra huésped; CEICH: Compatible con EICH

En los casos de EICH en piel, los principales diagnósticos diferenciales emitidos fueron: pitiriasis liquenoide, liquen ampolloso, necrosis epidérmica en piel perianal, farmacodermia, reacción por medicamentos, enfermedad de Gali Gali, epidermoplastia verruciforme siendo 18 en total, de 29 biopsias confirmadas en 25 pacientes ya sea con EICH o con diagnóstico de compatible con EICH.

En el caso de las biopsias hepáticas, los principales diagnósticos excluyentes de EICH fueron hemosiderosis (2 casos) y 7 casos se confirmaron ya sea con: EICH aguda, EICH crónica o compatible con EICH.

En los casos de mucosa oral se encontró que a todos los casos se les diagnosticó EICH (3 casos). En las biopsias gástricas, un caso se diagnosticó como EICH y el resto (8 biopsias) tenían como diagnóstico principal gastritis crónica. En el Duodeno, 7 se diagnosticó como duodenitis y en 3 se diagnosticó compatible con EICH. Cinco biopsias de recto se diagnosticó colitis compatible con EICH al igual que sólo un caso en médula ósea con EICH. En ninguna de las biopsias pulmonares se identificó EICH (4 biopsias).

TABLA 3: Características de pacientes con EICH

	EICH (Número)
Género: Hombres	24
Mujeres	16
Edad	Mediana:
19-65 (años)	30 años
Enfermedad de base:	
Leucemia aguda linfocítica	13 (26.5%)
Leucemia mieloide crónica	10 (25%)
Síndrome mielodisplásico	9 (18.3%)
Anemia aplásica	7 (14.2%)
otros	10 (20.5%)

Tabla 4: número de biopsias con EICH por tejido

	Piel	Estomago	Colon	Hígado	Mucosa oral	Duodeno	Pulmón	Hueso
Número	18 de 29	1 de 8	5 de	7 de 11	5 biopsias en 3 pacientes	5	3	2
Con EICH	11	0	1	6	4 biopsias en 3 pacientes	1	0	1
Con otros Dx	6	8	4	5	1	4	3	0

PARAMETROS PARA EVALUAR POR BIOPSIAS:

PARAMETROS PARA EVALUAR BIOPSIAS DE PIEL Y MUCOSAS

1. Diagnóstico morfológico (Lesión tipo liquen plano, morfeiforme, liquen escleroso, tipo fascitis).
2. Diagnóstico conforme las categorías del consenso de la National Institute of Health. (No EICH, Posible EICH, Consistente con EICH, EICH)

3. Presencia de los criterios de la enfermedad activa de acuerdo con el Pathology Working Group Report.

4. Posibles diagnósticos diferenciales.

PARAMETROS PARA EVALUAR LAS BIOPSIAS HEPÁTICAS:

Criterios mínimos para EICH agudo o activo:

1. Destrucción de conductos de conductos biliares

2. Colestasis

3 inflamación lobular o portal

Criterios específicos en la EICH crónica:

4. Ductopenia

5. Fibrosis portal

6. Colestasis crónica

PARÁMETROS PARA EVALUAR EN LAS BIOPSIAS DEL TRACTO GASTRO INTESTINAL

Criterios mínimos:

1. Apoptosis en criptas

PARAMETROS PARA EVALUAR EN LAS BIOPSIAS PULMONARES

1. Bronquiolitis constrictiva obliterante
2. Infiltrado eosinófilo del epitelio respiratorio
3. Obliteración fibrosa
4. Bronquiolitis linfocítica sin fibrosis intraluminal.

Tabla 5. Características histológicas de las biopsias de hígado

CARACTERISTICAS HISTOLÓGICAS	NUMERO DE BIOPSIAS=7
Inflamación lobular o portal	4/7
Ductopenia	4/7
Fibrosis portal	4/7
Destrucción de conductos biliares	3/7
Colestasis	1/7

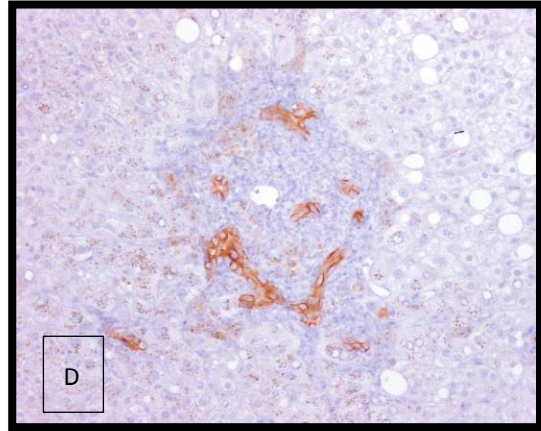
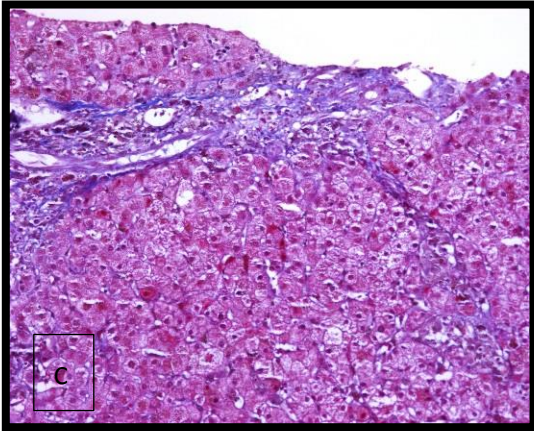
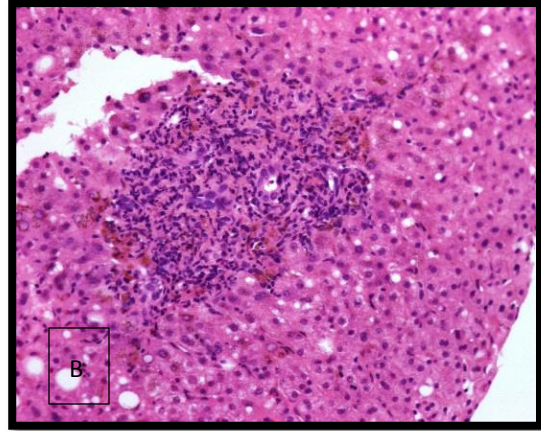
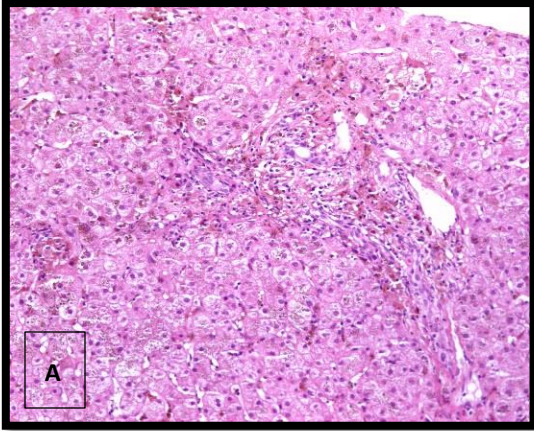


Figura 3: Biopsias hepáticas con los hallazgos morfológicos A) y B) inflamación lobular y portal, destrucción de conductos biliares. C) Fibrosis portal. D) Citoqueratina 7 que demuestra destrucción de conductos.

Tabla 6: Resultados de las biopsias de tracto gastrointestinal evaluadas por parámetro histológico

PARAMETRO HISTOLÓGICO	TOTAL DE BIOPSIAS: (7)
Apoptosis en criptas	7/7
Ulceración de la mucosa	2/7
Destrucción de glándulas	1/7
Fibrosis de la submucosa	1/7

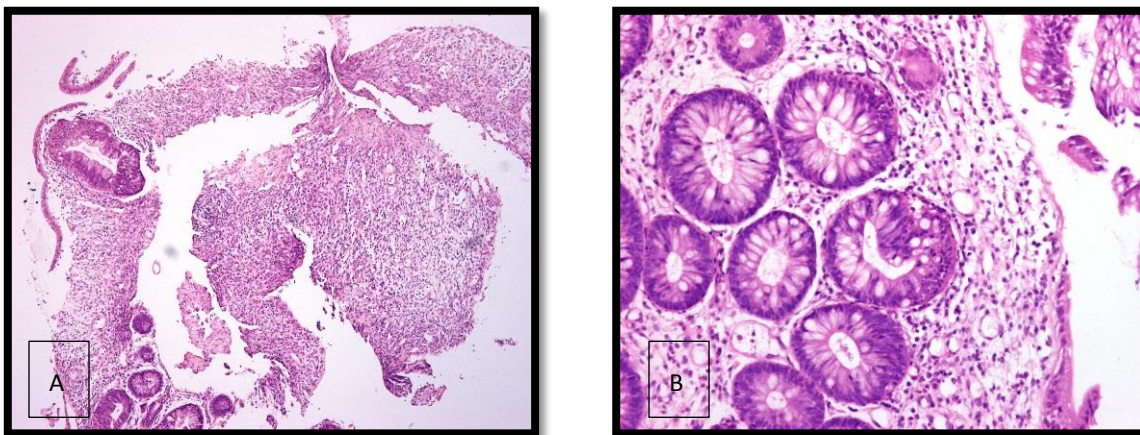


Figura 4: Biopsia de colon sigmoides: A) Ulcera de la mucosa, destrucción de las glándulas. B) apoptosis de las criptas.

Tabla 7: resultados de las biopsias de pulmonares evaluadas por parámetro histológico

PARAMETRO HISTOLÓGICO	TOTAL DE BIOPSIAS: (2)
Bronquiolitis obliterante constrictiva	0/2
Infiltrado eosinófilo del epitelio	0/2
Obliteración fibrosa	0/2
Bronquiolitis linfocítica sin fibrosis intraluminal	0/2

Tabla 8: resultados de las biopsias de piel evaluadas por patrón morfológico

PATRÓN MORFOLOGICO	TOTAL DE BIOPSIAS: 8
LIQUEN PLANO	3/8
LIQUEN ESCLEROSO	1/8
MORFEA	0/8
FASCITIS	0/8

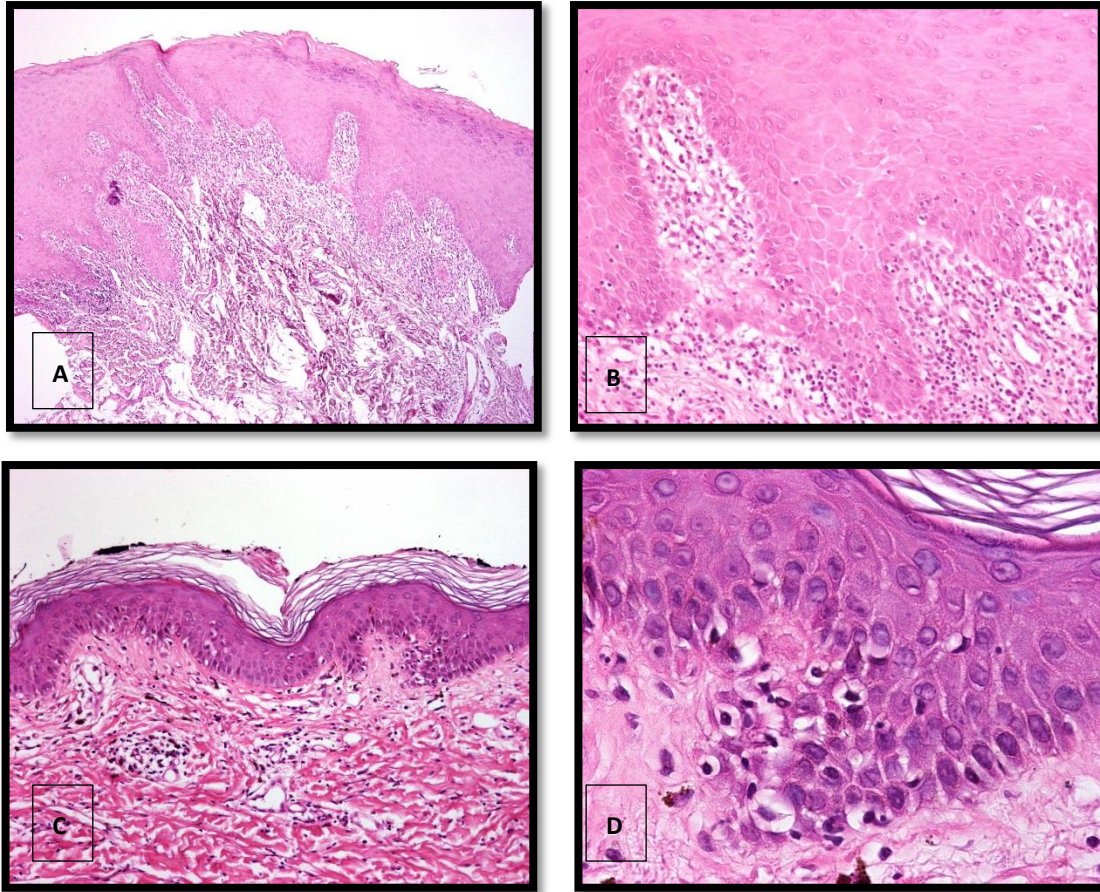


Figura 5: Biopsias de piel y mucosas con los diversos patrones encontrados.

A y B) infiltrado liquenoide. C y B) Apoptosis en las capas basales.

En el seguimiento de un plazo de 26 meses, a 32 pacientes con sospecha clínica se les dio tratamiento con dosis altas de metilprednisolona, a 17 pacientes requirieron dosis de inmunomoduladores. De estos, el 66% presentaron respuesta completa. La mortalidad asociada a la enfermedad de injerto contra huésped fue de 18%.

5. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se analizaron de manera conjunta todos los casos con sospecha clínica de EICH, en sus diversas manifestaciones tanto en el tracto gastrointestinal, piel y mucosas, hígado, pulmón y médula ósea. Éstas biopsias se reevaluaron en 26 pacientes y analizaron con forme a los datos encontrados en la bibliografía.

Dentro de los hallazgos encontrados, se observó que aquellos casos de EICH en biopsias de piel coincidían con afección hepática, la cual no tenían correlación con la severidad clínica. Sin embargo, los hallazgos globales con la prueba terapéutica resultaron que el seguimiento de un plazo de 26 meses, a 32 pacientes con sospecha clínica se les dio tratamiento con dosis altas de metilprednisolona, a 17 pacientes requirieron dosis de inmunomoduladores. De estos, el 66% presentaron respuesta completa. La mortalidad asociada a la enfermedad de injerto contra huésped fue de 18%.

6. CONCLUSIONES

La enfermedad de injerto contra huésped presenta un amplio espectro de características clínicas e histológicas, las cuales presentan diversos diagnósticos diferenciales con otras enfermedades, lo que conlleva determinadas limitaciones en el diagnóstico histológico. La correlación clínica al momento de la interpretación determina un factor importante para la confirmación diagnóstica.

7. BIBLIOGRAFIA

- Blazar 2012 BR, Murphy WJ, Abedi N. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nature Reviews Immunology* 2012;12: 443-458.
- Berno Heymer. Clinical and diagnostic pathology of graft versus-host disease. Springer: 2002 34-35.
- Judith Stift & Hideo A. Baba & Elisabeth Huber & Birgit Federmann & Hans-Peter Fischer et al. *Virchows Arch* (2014) 464:175–190
- Perumbeti, A. Sancher R. *Hematopoietic stem cell transplantation* March 2014. (Medscape).
- Neeraja K, John P, Higgins, Uma Sundram, and Troxell M. *Hematopoietic stem cell transplantation: graft versus host disease and pathology of gastrointestinal tract, liver, and lung*. *Advances Anatomic Pathology* 2014;21: 301–320.
- Cavet, J. *Interferon- γ and interleukin6 gene polymorphisms associate with graftversushost disease in HLA-matched sibling bone marrow transplantation*. *Blood* 2001; vol (98): 1594–1600.
- Imanguli M, Cowen E, Rose J. *Comparative analysis of FoxP3p regulatory T cells in the target tissues and blood in chronic graft versus host disease*. *Leukemia* (2014): 1–12

- Shulman H, Cardona D, Greenson J, Hingorani S, Horn T, et al. *NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft – versus – Host Disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report*. *Biology Blood Marrow Transplant* 2015; vol (21): 589 – 603.
- Brufau C, Redondo A, Fernández G, y Vallejo JC. *Enfermedad injerto contra huésped en el trasplante Hematopoyético Revisión*. *Piel* 2004;19(8):431-41
- Aractingi S, Chosidow O. *Cutaneous graft-versus-host disease*. *Arch Dermatol* 1998;134:602-612.