

Afección gastrointestinal por enfermedad injerto contra huésped

CARMEN MARTÍNEZ

Unidad de Trasplante Hemopoyético. Servicio de Hematología. Instituto de Hematología y Oncología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España.

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) no es una enfermedad *per se*, sino la consecuencia de una respuesta inflamatoria de las células inmunocompetentes de un donante cuando estas son introducidas en un ambiente extraño. El trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (alo-TPH) es una situación clínica con alto riesgo de EICH, y esta es la principal complicación del procedimiento. En el alo-TPH, grandes cantidades de linfocitos de un donante son introducidas en un receptor severamente inmunodeprimido y con un aumento de expresión de moléculas de adhesión y reconocimiento de superficie celular y de producción de citocinas^{1,2}. Además, tras el implante, los progenitores hemopoyéticos perpetúan la producción de linfocitos que continúan reconociendo los tejidos del receptor como extraños. La EICH es una enfermedad multiorgánica, y

el objetivo de este artículo es describir las manifestaciones clínicas que corresponden más específicamente al aparato digestivo.

EICH aguda y crónica

La incidencia, el momento de aparición, las manifestaciones clínicas y la gravedad de la EICH son extraordinariamente variables y dependen de diversos factores relacionados con el donante, el receptor y el tipo de trasplante¹. Con el término de EICH aguda designamos un síndrome consistente en dermatitis, hepatitis y enteritis que aparece de forma temprana tras el alo-TPH, habitualmente en los primeros 100 días tras el trasplante. Con el término EICH crónica nos referimos a un síndrome clínicamente más polimorfo, que recuerda en muchos casos a ciertas enfermedades autoinmunitarias y aparece después del día 100.

Actualmente, a pesar de esa descripción clásica, no es excepcional que la EICH aguda ocurra tras el día 100 (EICH aguda persistente, recurrente o de inicio tardío), que la EICH crónica acontezca antes de esa fecha o que se den ambas a la vez (síndrome de solapamiento)³. Ello se debe fundamentalmente al uso de los alo-TPH con acondicionamientos de intensidad reducida y a que tras el trasplante se infunden linfocitos de donante para el tratamiento de recaídas o inducción de quimera completa.

Manifestaciones clínicas de la EICH

Los órganos diana de la EICH aguda son, por orden de frecuencia, la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado (tabla 1)¹. La afección gastrointestinal consiste habitualmente en diarrea secretora muy voluminosa, asociada a dolor abdominal intenso en las formas graves^{1,4}. El volumen de diarrea, junto con la extensión del eritema cutáneo y el grado de hiperbilirrubinemia, permite clasificar la EICH aguda en grados I, II, III y IV, que se correlacionan con la mortalidad (tabla 2). Así,

Puntos clave

- La EICH aguda gastrointestinal es una complicación frecuente del trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos asociada a una elevada morbilidad y mortalidad.
- La manifestación clínica más frecuente de la EICH aguda gastrointestinal es la diarrea secretora muy voluminosa asociada o no a dolor abdominal o hemorragia digestiva, con compromiso del equilibrio hídrico y electrolítico en las formas graves. También son posibles formas menos severas consistentes en náuseas, dispepsia, anorexia e intolerancia a la ingesta.
- El diagnóstico de EICH aguda intestinal es fundamentalmente clínico, si bien es muy recomendable confirmarlo mediante endoscopia digestiva y biopsia. Las infecciones oportunistas siempre han de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial, ya que además pueden ser concurrentes con la EICH.
- La EICH crónica gastrointestinal afecta fundamentalmente a la boca y el esófago en forma de sequedad, alteración del gusto, estenosis y úlceras dolorosas. Más infrecuentemente, se observa diarrea, mala absorción, fibrosis de la submucosa y esclerosis cuando se afectan intestino delgado y colon.

la supervivencia de los pacientes con EICH grado III es del 25% a los 5 años y del 5% para aquellos con grado IV. Mantener un adecuado equilibrio hídrico en los pacientes con formas graves puede ser difícil. La diarrea puede hacerse hemorrágica, con lo que aumentan los requerimientos transfusionales. El dolor abdominal es también de manejo complejo. El íleo intestinal grave puede ser el resultado de la propia EICH, pero también una complicación de los analgésicos opioides usados para el control de los síntomas. Desde el punto de vista diagnóstico, una diarrea de estas características, independientemente de la presencia de otros síntomas de EICH aguda, es muy sugestiva de EICH. Sin embargo, se ha de tener en cuenta otras posibles causas de la diarrea tales como la toxicidad gastrointestinal por la quimioterapia de acondicionamiento del trasplante durante las primeras semanas y, más tarde, las infecciones^{1,4,5}. Entre estas cabe destacar la infección por *Clostridium difficile*, que puede aparecer incluso en ausencia de tratamiento antibiótico previo, y la infección por citomegalovirus, que puede semejarse clínica e histológicamente a una EICH, por lo que son de gran ayuda para su

diagnóstico diferencial la tinción inmunohistoquímica y/o la detección del ADN del virus por PCR en la biopsia intestinal. Por otra parte, ambas entidades, EICH intestinal y colitis citomegaloviral, pueden concurrir en un paciente muy inmunodeprimido. Otros agentes infecciosos tales como adenovirus, rotavirus o *Cryptosporidium* pueden ocasionar diarrea en estos pacientes.

El examen endoscópico y la biopsia gastrointestinales son de gran utilidad para el diagnóstico de EICH^{4,6}. La endoscopia puede mostrar desde una mucosa de aspecto normal hasta severos cambios inflamatorios, con aparición de úlceras. El hallazgo histológico más común, aunque no específico, es la presencia de células apoptóticas⁷. Sin embargo, continúa siendo controvertido qué área del tracto gastrointestinal es la óptima para realizar la biopsia. Así, algunos autores señalan que la biopsia rectal es la que alcanza mayor rendimiento diagnóstico, mientras que otros recomiendan la biopsia gástrica y duodenal^{4,6,8}.

Además de la diarrea, se ha descrito EICH aguda con manifestaciones clínicas aisladas de tracto digestivo alto en forma de anorexia, dispepsia, intolerancia a la ingesta, náuseas y vómitos⁴. Este cuadro clínico parece responder mejor al tratamiento inmunosupresor que otras áreas del intestino.

La EICH crónica ocurre hasta en el 50% de los receptores de un alo-TPH a partir de un hermano donante de HLA idéntico. En el caso de tubo digestivo, la mucosa oral y el esófago son las zonas afectas con más frecuencia^{3,4}. La boca aparece seca, dando lugar a úlceras dolorosas y con frecuencia sobreinfección por patógenos tales como *Candida* spp. o virus del herpes simple. El hallazgo de eritema y lesiones liquenoides en la mucosa oral y labial es diagnóstico de EICH crónica. La afcción del esófago ocasiona disfagia, úlceras dolorosas y pérdida gradual de peso. Los hallazgos radiológicos consisten en membranas, anillos y estenosis esofágicos. De forma más infrecuente, la EICH crónica puede afectar al intestino delgado y el colon, con aparición de diarrea, mala absorción, fibrosis de la submucosa y esclerosis del intestino.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la EICH aguda

Piel	Eritema maculopapular
Tracto gastrointestinal alto	Náuseas, vómitos, anorexia
Tracto gastrointestinal bajo	Diarrea acuosa (> 500 ml) Dolor abdominal intenso Diarrea sanguinolenta o íleo
Hígado	Hiperbilirrubinemia

Tabla 2. Grado de afcción por órganos y gradación clínica de la EICH aguda

Órgano	Grado	Características
Piel: eritema (superficie corporal)	+	< 25%
	++	25-50%
	+++	Eritrodermia generalizada
	++++	Vesículas y descamación
Intestino: volumen de diarrea (ml)	+	500-1.000
	++	1.000-1.500
	+++	> 1.500
	++++	Dolor abdominal intenso + íleo
Hígado: bilirrubina (mg/dl)	+	2-3
	++	3,1-6
	+++	6,1-15
	++++	> 15

Grados clínicos: I, sólo piel +/++; II, piel +/++/+++ e hígado + y/o intestino +, o piel +++ o intestino + por biopsia; III, piel ++/+++ e hígado ++/+++ y/o intestino ++/+++; IV, piel ++/+++/++++ e hígado ++/+++/++++ y/o intestino ++/+++/++++.

Tratamiento de la EICH gastrointestinal

El tratamiento estándar de la EICH aguda es con corticoides por su potente efecto antiinflamatorio y antilinfocitario⁹. Aproximadamente el 50% de los pacientes responden a este tratamiento. No existe hasta la fecha ningún tratamiento de segunda línea aprobado para EICH, aunque se han ensayado múltiples opciones tales como la globulina antitimocítica, etanercept, micofenolato mofetilo, sirolimus, fotoaféresis extracorpórea, alemtuzumab y pentostatina, entre otros⁹. Recientemente, varios artículos han señalado que el uso de corticoides no absorbibles, como la beclometasona, podría ser de utilidad en la EICH gastrointestinal no grave para reducir los requerimientos de corticoides sistémicos¹⁰.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

- Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373:1551-61.
- Socié G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood*. 2009;114:4327-36.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:945-55.
- Iqbal N, Salzman D, Lazenby AJ, Mel Wilcox C. Diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3034-8.
- Davila M, Bresalier RS. Gastrointestinal complications of oncologic therapy. *Nature Clin Practice*. 2008;5:682-96.
- Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA, Liu S, Ayers GD, Cleary KR, et al. Diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:982-9.
- Washington K, Jagasia M. Pathology of graft-versus-host disease in the gastrointestinal tract. *Human Pathol*. 2009;40:909-17.
- Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study. *Gastroenterology*. 1994;107:1398-407.
- Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood*. 2007;109:4119-26.
10. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, Gooley T, Schuening F, Rowley S, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*. 2007;109:4557-63.