

Compromiso gastrointestinal en la enfermedad injerto *versus* huésped

Manuel Alvarez L.⁽¹⁾

INTESTINAL INVOLMENT IN GRAFT -*VERSUS*- HOST DISEASE

Introducción

La enfermedad injerto *versus* huésped, también conocida como GVH por sus siglas en inglés (Graft-*versus*-Host), es la principal causa de morbilidad y mortalidad posterior al trasplante de médula ósea (TMO). Entre un 20 y un 80% de los pacientes con TMO pueden desarrollar esta enfermedad y hasta en un 40% de los pacientes la intensidad de la afectación es clínicamente relevante. Cerca de la mitad de los pacientes con GVH mueren debido a esta enfermedad o por complicaciones derivadas de la terapia específica aplicada. El GVH puede afectar cualquier órgano pero los más frecuentemente comprometidos son el sistema gastrointestinal, la piel y el hígado. En esta revisión nos dedicaremos a analizar la afectación gastrointestinal de la enfermedad injerto *versus* huésped.

Fisiopatología

Desde el punto de vista inmunopatológico la enfermedad injerto *versus* huésped es un interesante modelo a investigar. La principal hipótesis fisiopatológica del GVH sugiere que las células inmunes que conlleva el injerto reaccionaría contra los tejidos del huésped al ser reconocidos como extraños y el huésped que se encuentra desprovisto de células inmunes producto del condicionamiento quimioterápico sería incapaz de eliminar a estas células reac-

tivas provenientes del injerto. Este efecto inmuno-reactivo del injerto podría también tener un efecto beneficioso para el huésped al eliminar células neoplásicas remanentes.

Factores predictores

Los factores de riesgo identificados para el desarrollo de una enfermedad injerto *versus* huésped se enumeran en la Tabla 1. Entre estos factores es pertinente señalar los siguiente aspectos:

- Además del claro papel de los antígenos mayores de histocompatibilidad (HLA), los antígenos menores o asociados al sexo pre-

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de un GVH

- Disparidad de HLA entre donante y huésped relacionados
- Donante y huésped no relacionados, con HLA idénticos
- Disparidad de sexo
- Paridad de la donante
- Edad del receptor
- Terapia de condicionamiento (quimioterapia / radioterapia)
- Profilaxis incompleta
- Fuente de células del injerto (médula/periférico)
- Genética: *NOD2/CARD15*

GVH = Enfermedad de injerto *versus* huésped

⁽¹⁾ Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

sentan un papel no menor. Estos antígenos serían los responsables del mayor riesgo de GVH en los TMO en que el donante y el huésped no están relacionados a pesar de tener HLA idénticos como sucede cuando el injerto se obtiene de bancos de cordón umbilical o cuando hay disparidad de sexo entre el donante y el receptor o cuando el donante ha presentado múltiples embarazos.

- Se considera cada vez más importante el papel del condicionamiento (quimio y/o radioterapia). Esto se evidenciaría en la mayor frecuencia de GVH cuando se realizan tratamientos con una mayor toxicidad, lo que alteraría y destruiría una mayor cantidad de células y tejidos, lo que haría exponer una mayor cantidad de auto-antígenos previamente escasos u ocultos, o nuevos antígenos que se desarrollaron producto de la quimio o radioterapia. Este factor podría estar implicado en el GVH autólogo (TMO en que las células a trasplantar se obtuvieron previamente del mismo individuo).
- El status del gen NOD2/CARD15. Este gen está asociado a la enfermedad de Crohn y la proteína de este gen expresada en el epitelio intestinal en el ámbito intracelular actuaría como un receptor para microorganismos. Esta observación sugiere un posible papel para la flora intestinal en esta enfermedad.

El factor temporal post TMO es muy importante como factor predictor de una enfermedad injerto *versus* huésped. Aunque pueden haber síntomas enteramente compatibles con un GVH gastrointestinal antes de la tercera semana post TMO (se ha descrito un GVH hiperagudo), los síntomas en este período son habitualmente secundarios a los efectos de la quimio y/o radioterapia, a los fármacos o a una infección gastrointestinal oportunista. El cuadro típico de un GVH se inicia posterior al día 21 y afecta el sistema gastrointestinal, la piel e hígado. Cuando el cuadro se presenta en los primeros 100 días, se clasifican como GVH agudo y cuando se presenta posterior al día 100 post TMO se clasifica como GVH crónico.

Cuadro Clínico

Las molestias gastrointestinales son muy comunes después de un TMO, las que pueden deberse a variadas causas, por lo que una adecuada y completa evaluación clínica con especial énfasis en el momento post TMO son muy importantes en lograr un adecuado diagnóstico y tratamiento. Los síntomas de un GVH gastrointestinal son inespecíficos e incluyen anorexia, náuseas, dispepsia, intolerancia alimentaria, vómitos, diarrea acuosa frecuentemente verdosa (secretora), dolor abdominal sordo, con exacerbaciones cólicas y hemorragia gastrointestinal. La gravedad de la sintomatología clínica gastrointestinal se clasifica según el volumen de la diarrea (Tabla 2). Los síntomas digestivos aunque pueden ser la única manifestación de una enfermedad de injerto *versus* huésped, en el GVH agudo se presentan en paralelo con la afectación de piel (eritema con descamación que compromete cualquier parte del organismo pero en especial cara y región palmo plantar) e hígado (patrón mixto o colestásico). En el GVH crónico puede haber una afectación multisistémica.

Los principales diagnósticos diferenciales son la de infecciones gastrointestinales oportunistas (citomegalovirus), infección por *Clostridium difficile*, toxicidad secundaria a quimioterapia o radiación, efectos laterales secundario a fármacos o enfermedad péptica.

Estudio endoscópico

Debido a la inespecificidad de los síntomas,

Tabla 2. Índice de gravedad del GVH gastrointestinal agudo

Grado 0	Sin diarrea
Grado 1	500-1.000 cc deposiciones/día, náuseas y anorexia
Grado 2	1.000-1.500 cc deposiciones/día
Grado 3	1.500-2.000 cc deposiciones/día
Grado 4	> 2.000 cc deposiciones/día, ileo y dolor importante

GVH = Enfermedad de injerto *versus* huésped

en la mayoría de los centros con una alta experiencia en TMO el estudio endoscópico-histológico es parte de la evaluación integral de los pacientes con sospecha de GVH, ya que mientras antes se establezca el diagnóstico y se inicie el tratamiento, el pronóstico es mejor. En un estudio con un reducido número de pacientes se encontró que en 14 de 24 pacientes la enfermedad injerto *versus* huésped se detectó sólo en el estudio histológico obtenido del intestino y no en el de la piel. Aunque un estudio endoscópico normal no descarta un GVH intestinal, existe un amplio espectro de afectación de la mucosa (Tabla 3). Los rasgos endoscópicos que sugieren la presencia de un GVH intestinal incluyen hiperemia, gastroduodenitis y pérdida difusa de la mucosa. El edema de la mucosa es un hallazgo común pero inespecífico, mientras que la descamación de la mucosa es inhabitual pero altamente específica. Aunque cualquier parte del tubo digestivo puede estar comprometida, los sitios mayormente afectados son el antro gástrico, duodeno, íleon y recto.

Cuando el síntoma es principalmente diarrea y en especial si hay rectorragia el estudio endoscópico bajo está indicado. Cuando los síntomas se localizan en el hemiabdomen superior, con dispepsia, intolerancia alimentaria, náuseas o vómitos, el estudio endoscópico alto está indicado. Un 18% de los pacientes tienen un GVH limitado al tubo digestivo alto. No existe un protocolo para determinar el número de biopsias necesarias a tomar y es necesario resaltar que la plaquetopenia es común y aunque rara vez existen complicaciones hemorrá-

gicas, se requiere sobre 30.000 a 50.000 plaquetas para realizar el estudio endoscópico. Cuando el cuadro clínico es compatible y el estudio de deposiciones descarta una infección, con una biopsia de piel compatible con un GVH, el estudio endoscópico e histológico no es mandatorio.

Estudio histológico

Existen criterios diagnósticos histológicos específicos para el diagnóstico de enfermedad injerto *versus* huésped intestinal. El principal marcador es la apoptosis de las células epiteliales, la cual puede estar acompañada de inflamación de grado variable y de destrucción epitelial. Sin embargo, estas mismas alteraciones pueden ser observadas en el período inmediato post TMO secundario al efecto tóxico de la quimioterapia (día < 20 post TMO), por lo cual el estudio endoscópico-histológico se recomienda realizarlo posterior a la tercera semana. El estudio inmunohistoquímico para citomegalovirus está siempre recomendado.

Profilaxis y tratamiento

Todos los protocolos de TMO incluyen en su esquema medicamentos para prevenir el desarrollo de GVH. El esquema más habitual incluye la administración de corticoides y ciclosporina. Esquemas profilácticos alternativos incluyen entre otros medicamentos al metotrexato, micofenolato, tacrolimus o sirolimus.

Cuando un GVH ya se ha desarrollado la terapia inicial consiste en la administración de corticoides intravenosos a dosis de 2 mg/kg/día de metilprednisolona. Se puede adicionar según el esquema tacrolimus o ciclosporina. Estos esquemas tienen efectividad variable pero en promedio están sobre el 50%. Terapias de rescate que están asociadas a un alto riesgo de complicaciones se enumeran en la Tabla 4. Entre los tratamientos específicos para el GVH intestinal se incluyen además de los corticoides sistémicos y tacrolimus, la budesonida oral, el uso de octreotide, 5-aminosalicílicos, colestiramina, loperamida, antiespasmódicos y analgésicos de tipo opioides.

Tabla 3. Índice de afectación endoscópica secundario a GVH

Grado 0	Normal
Grado 1	Edema leve o eritema focal
Grado 2	Edema moderado y eritema difuso
Grado 3	Eritema difuso asociado a erosiones y/o escaso sangrado
Grado 4	Ulceración con exudado y marcada hemorragia

GVH = Enfermedad de injerto *versus* huésped

Tabla 4. Terapias de rescate para el GVH gastrointestinal

Globulina antitimocito
Anticuerpos anti CD25 / Anti IL-2
Anticuepos anti TNF α (Infliximab)
Anticuerpos anti CD3 (Visilixumab)
Pulsos de ciclofosfamida

GVH = Enfermedad de injerto *versus* huésped

Bibliografía

- 1.- Iqbal N, Salzman D, Lazenby A J, Wilcox C M. Diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3034-3038.
- 2.- Tabbara I A, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Complications and Results. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1558-1566.
- 3.- Chao N J, Chen B J. Prophylaxis and treatment of acute graft-versus-host disease. *Semin Hematol* 2006; 43: 32-41.
- 4.- Cox G J, Matsui S M, Lo R S, Hinds M, Bowden R A, Hackman R C, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1398-1407.
- 5.- Epstein R J, McDonald G B, Sale G E, Shulman H M, Thomas E D. The diagnostic accuracy of the rectal biopsy in acute graft-versus-host disease: a prospective study of thirteen patients. *Gastroenterology* 1980; 78: 764-771.
- 6.- Bolanos-Meade J. Update on the management of acute graft-versus-host disease. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 120-125.

Correspondencia a:
Dr. Manuel Alvarez Lobos
E-mail: alvarezl@med.puc.cl