

Enfermedad injerto contra huésped crónica: fisiopatología, clasificación y tratamiento

J.A. PÉREZ-SIMÓN

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción

El número de trasplantes alogénicos realizados a nivel mundial se incrementa año tras año. En la actualidad se realizan más de 20.000 trasplantes anuales. Si bien los resultados han mejorado significativamente en los últimos años, la enfermedad injerto contra huésped (EICH) continúa representando un grave problema que afecta tanto la supervivencia como la calidad de vida de los pacientes. Clásicamente, la EICH se ha dividido en aguda o crónica en función de que su aparición se produjera antes o después del día +100 postrasplante. Sin embargo, las manifestaciones clínicas más que el momento de aparición deben establecer el diagnóstico, tal y como se recoge en la Tabla 1 propuesta por Filipovich y cols.¹.

La EICH crónica típicamente se presenta a partir del día +100 postrasplante y puede aparecer como evolución de una EICH aguda (forma progresiva), tras un intervalo libre de enfermedad (quiescente) o sin EICH aguda previa (*de novo*). Curiosamente, algunas estrategias que han provocado un incremento en la incidencia de EICH crónica, como el uso de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica², no han incrementado de manera significativa el riesgo de EICH agudo lo que, unido al diferente momento de aparición y las diferentes manifestaciones clínicas e histológicas³ ponen en evidencia que la EICH crónica no es simplemente una prolongación de la EICH aguda sino que los mecanismos fisiopatológicos en uno y otro caso son diferentes.

Revisaremos a continuación la fisiopatología y factores de riesgo para desarrollar EICH crónica, la clínica y clasificación y el tratamiento de la misma.

Patogénesis y factores de riesgo:

Contrariamente a lo que sucede con la EICH aguda, para la que se ha desarrollado un modelo fisiopatológico

dividido en 3 fases (daño tisular y liberación de citocinas, activación linfocitaria y fase celular efectora) ampliamente aceptado^{4,5}, en la EICH crónica no disponemos de modelos experimentales adecuados.

La enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc) se inicia con la expansión de linfocitos T del donante en respuesta a alo o auto-antígenos, que escapan a los mecanismos de delección a nivel tímico o en sangre periférica⁶. El papel de la auto o alo-reactividad en el contexto de la EICHc constituye un área de debate que permanece sin clarificar. En este sentido, la alo-reactividad frente a antígenos menores de histocompatibilidad explica la EICHc como una manifestación o fase tardía de EICHa. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la EICHc frecuentemente se asemejan a las descritas en el contexto de enfermedades autoinmunes y algunos estudios han identificado linfocitos T reactivos frente a antígenos no polimórficos comunes (compartidos por donante y receptor) que aparecerían en el contexto de un daño a nivel tímico y ausencia de selección negativa⁷. Por tanto, la EICHc depende de la persistencia de linfocitos T que no desarrollan una respuesta inmuno-tolerante frente a antígenos del receptor. Por otra parte, se detectan anticuerpos antinucleares, antiDNA o antimúsculo liso en el 11 al 62% de los casos. Además, se ha encontrado una clara relación entre la generación de anticuerpos anti-Y⁸ o la expresión del marcador de activación BAFF (B-cell activating factor)⁹, que promueve la supervivencia y diferenciación de los linfocitos B, y el desarrollo de EICH crónica, lo que pone de relieve la importancia de la respuesta inmune humoral en su aparición.

El patrón de citocinas es también diferente en el contexto de la EICH aguda o crónica. Mientras que las citocinas predominantes en la EICHa son del tipo Th1, en la EICHc predominan las Th2. Sin embargo, las diferencias en el patrón de citocinas no son tan evidentes dado que la IL-13, y más recientemente la IL-5, ambas citocinas de clase Th2, también se han

Tabla 1. Clasificación de la EICH en aguda o crónica

Categoría	Momento de aparición	Síntomas característicos de EICHa	Síntomas característicos de EICHc
EICHa			
Clásica	< 100 días postrasplante	Sí	No
Persistente, recurrente o tardía	> 100 días postrasplante	Sí	No
EICHc			
Clásica	Sin límite temporal	No	Sí
Mixto o compuesto	Sin límite temporal	Sí	Sí

relacionado con el desarrollo de EICH agudo. Más aún, en modelo murino se pudo demostrar que en las fases iniciales, tanto de EICH aguda como crónica, se aprecia un incremento de citocinas Th2 como IL-4 e IL-10¹⁰.

Además de la alteración en la función tímica, también se aprecian alteraciones funcionales a nivel periférico que pueden contribuir al desarrollo de la EICHc. En este sentido, tanto las células dendríticas (CDs) del donante como las del receptor pueden contribuir al desarrollo de la EICHc mediada por linfocitos CD4 en la piel (fundamentalmente las CDs del receptor) o en el tubo digestivo (las del donante). Otros mecanismos implicados en la regulación y homeostasis del sistema inmune a nivel periférico, como los linfocitos T reguladores, se encuentran disminuidos en el contexto de la EICHc¹¹.

En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de EICHc, el más importante es el antecedente de EICH agudo, de manera que el 20% de los pacientes sin EICHa desarrollan EICHc (*de novo*) frente al 60% de incidencia entre los pacientes con antecedente de EICHa grado I y el 80% entre los pacientes con EICHa grados 2-4. La disparidad HLA entre donante y receptor es también uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de EICHc, que se produce en aproximadamente 40% de los pacientes sometidos a trasplante de donante emparentado HLA idéntico, el 50% de los que reciben un trasplante de un donante emparentado con disparidad HLA y hasta 70% entre los que reciben un trasplante de un donante no emparentado. Debe indicarse, no obstante, que la mayoría de estudios han evidenciado una clara relación entre disparidad HLA y EICH tanto agudo como crónico, pero no se conoce en la actualidad qué disparidades incrementan en mayor grado uno u otro, especialmente si tenemos en cuenta que el desarrollo de EICH agudo incrementa notablemente el riesgo de EICH crónico, lo que dificulta la identificación de disparidades con efecto específico sobre el primero o el segundo. En caso de identidad HLA, la disparidad de antígenos menores de histocompatibilidad y su distribución en los diferentes órganos puede además determinar las manifestaciones clínicas de la EICH¹².

La edad del paciente también influye en el riesgo de EICH. Así, la incidencia de EICHc se incrementa del 13% entre pacientes entre 10 y 20 años al 40% en pacientes con más de 20 años. También la edad del donante influye en el riesgo de EICHc y debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar el mejor donante, así como el sexo, ya que en pacientes varones, la incompatibilidad de sexo incrementa el riesgo de EICHc e incluso se ha relacionado con la aparición de bronquiolititis obliterante, lo que se ha atribuido a la presencia de anticuerpos frente a antígenos menores codificados en el cromosoma Y⁸.

La fuente de progenitores hematopoyéticos es también una variable a considerar. Diversos estudios, incluyendo un metaanálisis, han descrito una mayor incidencia de EICHc extenso en pacientes que reciben progenitores hematopoyéticos procedentes de sangre periférica³. Además, la EICHc puede ser más resistente al tratamiento en comparación con el trasplante de progenitores hematopoyéticos de médula ósea.

En cuanto a la composición del inóculo, la depleción T es un método eficaz para disminuir el riesgo de EICHa y, siendo ésta el principal factor de riesgo para su desarrollo, también se ha mostrado eficaz en cuanto a la reducción del riesgo de EICHc. Así, el uso de globulina antitimocítica disminuye el riesgo de EICHc del 62 al 39%. La depleción T empleando alemtuzumab (CAMPATH-1H) también ha mostrado su eficacia. En un estudio comparativo retrospectivo entre pacientes que recibieron un acondicionamiento de intensidad reducida, los pacientes que recibieron alemtuzumab presentaron una incidencia de EICHc del 5% frente al 66% entre los pacientes que recibieron metotrexate ($p < 0,001$)¹³. Además de los linfocitos T, la cantidad de progenitores CD34+ también influye en el riesgo de EICHc. En este sentido, la infusión de un número elevado de células CD34+ (habitualmente $> 8 \times 10^6/\text{kg}$) incrementa el riesgo de EICHc extenso en aquellos pacientes que reciben sangre periférica como fuente de progenitores. Por el contrario, la dosis de CD34+ no influye en el riesgo de desarrollar EICHc en el trasplante de médula ósea¹⁴.

Clasificación y manifestaciones clínicas

La mediana de aparición de la EICHc es de 201 días tras el trasplante en caso de donante emparentado HLA idéntico, 159 días tras trasplante de donante no emparentado y de 133 días tras trasplante de donante no emparentado con alguna disparidad HLA.

Clásicamente la EICHc se ha dividido en limitada (estos pacientes no requerirían tratamiento sistémico) o extensa (sí requieren tratamiento inmunosupresor) (Tabla 2)¹. Aunque es fácilmente reproducible, esta clasificación tiene un escaso valor pronóstico y, además, la mayoría de pacientes quedan catalogados dentro del grupo de EICHc extensa. En un intento por establecer una clasificación pronóstica, Akpek y cols.¹⁵ analizaron 151 pacientes que desarrollaron EICHc tras trasplante de médula ósea. Se identificaron 3 variables que permitían predecir el pronóstico de los pacientes: afectación extensa de la piel, trombocitopenia y EICHc progresivo. En el momento del fracaso al tratamiento de primera línea, además de los anteriores, también el estado del paciente, catalogado como Karnovski $< 50\%$, permitía distinguir

Tabla 2. Clasificación de la EICHc en limitada o extensa:

<p>a) EICH crónica limitada: (1 y/o 2) Afectación cutánea localizada (< 50% de la superficie corporal) y/o Afectación hepática limitada (alteración de tests de función hepática con bilirrubina total < 3 mg/dl)</p>
<p>b) Se considera EICHc extensa:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Afectación cutánea extensa (≥ 50% de la superficie corporal), o · Afectación cutánea y/o hepática limitada asociado a la presencia de ≥ 1 de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Biopsia hepática con histología compatible con EICHc (hepatitis crónica agresiva, puentes de necrosis, cirrosis hepática) con bilirrubina ≥ 3 mg/dl - Test de Schirmer positivo (< 5 mm) - Biopsia de mucosa oral o glándula salivar con histología diagnóstica de EICHc - Alteración pulmonar compatible con bronquiolitis obliterante sin evidencia de causa viral en el estudio histológico - Afectación intestinal: malaabsorción y/o pérdida de peso > 15% debido a anorexia sin causa evidente excepto la presencia de EICHc

a los pacientes con un peor pronóstico. La probabilidad de supervivencia a 3 años para los pacientes de bajo riesgo fue del 92%, para pacientes con riesgo intermedio del 71% y para los pacientes de alto riesgo del 9%.

El International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) establece una clasificación pronóstica en función del estado general del paciente (Karnofsky), la presencia de diarrea crónica, de pérdida de peso y el grado de afectación cutánea.

Como se ha mencionado anteriormente, el uso de sangre periférica como fuente de progenitores hematopoyéticos modifica tanto la incidencia como las características de la EICHc, de manera que las variables que condicionan una mayor morbimortalidad también pueden ser diferentes. En una serie de pacientes que recibieron progenitores hematopoyéticos de sangre periférica la cifra de plaquetas < 100 x 10⁹/L y el antecedente de EICHa hepático fueron identificados como factores pronósticos adversos tras el diagnóstico de EICHc⁽¹⁶⁾.

La clasificación propuesta en el National Institute of Health Consensus Development Project pretende definir criterios mínimos para el diagnóstico de EICHc y establecer grupos pronósticos que permitan perfilar el tratamiento en función del riesgo del paciente. Así, distingue entre *criterios "diagnósticos"*, definidos como aquellos signos o síntomas que permiten establecer el diagnóstico de EICHc sin más estudios adicionales, *criterios "distintivos" o "característicos"*, entendidos como manifestaciones típicas de EICHc que normalmente no aparecen en el contexto de la EICH aguda pero que no permiten establecer un diagnóstico definitivo sin pruebas adicionales, *"otros" criterios*, que incluyen manifestaciones raras, controvertidas o inespecíficas que no pueden utilizarse para establecer el diagnóstico de EICHc y, finalmente, *criterios "comunes"* que aparecen indistintamente en EICH agudo o crónico¹.

Si bien se recomienda tener una confirmación histológica para establecer el diagnóstico, ésta no es obligatoria si el paciente presenta al menos un *crite-*

rio "diagnóstico" (Tabla 3). A cada órgano se le asigna una puntuación de 0 a 3 según el grado de severidad de la afectación por EICHc (Tabla 4), de manera que la EICHc se divide en: (1) leve: afectación de uno o dos órganos (excepto el pulmón) con una puntuación máxima de 1; (2) moderada: 3 o más órganos afectados con una puntuación máxima de 1 o siempre que un órgano tenga una puntuación de 2 (salvo el pulmón en el que es suficiente una puntuación de 1); (3) grave: cuando al menos 1 órgano alcanza una puntuación de 3 (o bien el pulmón alcanza una puntuación de 2). Mientras que los tipos moderado y grave requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, el leve puede manejarse con tratamiento tópico¹.

Como se aprecia en la Tabla 3, la piel, las mucosas y los pulmones son los órganos diana donde se manifiestan los *criterios diagnósticos*. Por este motivo y dada la accesibilidad a la exploración física de los dos primeros, describimos a continuación de manera resumida los signos y síntomas de EICHc en piel y mucosas^{17,18}.

Inicialmente las lesiones cutáneas suelen aparecer de manera insidiosa, con marcada sequedad (xerosis), ictiosis, prominencias foliculares, lesiones papulo-escamosas o pitiriasiformes (placas anulares), eccematosas o psoriasiformes. Posteriormente se desarrollan lesiones que ya se catalogan como *criterios "diagnósticos"* y que incluyen cambios liquenoides (afectación de dermis superficial) o escleróticos/esclerodermoides. En este último caso, de menor a mayor profundidad, se incluye el liquen escleroso (afectación de dermis profunda), la morfea (que alcanza hipodermis) y la fastitis eosinofílica (que afecta la fascia muscular). Clínicamente, la EICHc liquenoide (≈ liquen plano) se caracteriza por la aparición de pápulas poligonales violáceas, que se resuelven con hiperpigmentación. Dado que "liquenoide" es un concepto anatomo-patológico más que clínico, se recomienda la denominación global de "rash eritematoso" que incluye diversas variantes clínicas, entre ellas las lesiones tipo liquen plano, la poiquilodermia (combinación de patrón reticulado, atrofia, eritema y alteraciones

Tabla 3. Criterios diagnósticos de EICHc

Criterios:	Diagnóstico	Característico	Otros	Común con EICHa
Piel	Poiquidermia, liquen plano Cambios escleróticos Morfea, liquen escleroso	Despigmentación	Alt sudación Ictiosis Queratosis pilaris Hipo/hiperpigmentación	Eritema Rash maculopapular Prurito
Uñas		Distrofia Estrías longitudinales Uñas quebradizas Onicosis Pterigium ungueal Pérdida ungueal		
Cuero cabelludo		Alopecia cicatricial, lesiones descamativas, lesiones papulo-escomasas	Fragilidad capilar, Encanecimiento prematuro	
Boca	Lesiones liquenoides Placas hiperqueratósicas (leucoplaquia) Esclerosis	Xerostomía, mucocela, atrofia mucosa Pseudomembranas, úlceras		Gingivitis Mucositis Eritema Dolor
Ojos		Sequedad, dolor, conjuntivitis cicatricial, queratoconjuntivitis seca (requiere Schirmer)	Fotofobia, hiperpigmentación periorbital, blefaritis	
Genitales	Liquen plano, cicatrices o estenosis vaginal	Erosión, fisuras, úlceras		
Digestivo	Membrana esofágica Estenosis hasta 1/3 medio (documentados por endoscopia o contraste)		Insuficiencia pancreática exocrina	Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, retraso crecimiento (niños)
Hígado				Bilirrubina total, fosfatasa > 2 veces el límite superior de la normalidad (N) AST ó ALT > 2 x N
Pulmonar	Bronquiolitis obliterante (BO) diagnosticada por biopsia	BO diagnosticada por espirometría y radiología		Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
Muscular, fascia	Fascitis, rigidez o contracturas articulares secundarias a esclerosis	Miositis o polimiositis (requiere biopsia)	Edema, calambres, artralgia, artritis	
Hematológico e inmunológico			Trombocitopenia, eosinofilia, linfopenia, hipo/hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos	
Otros			Ascitis, derrame pleural o pericárdico, neuropatía, síndrome nefrótico, miastenia gravis, alt. conducción a nivel cardiaco, miocardiopatía	

de pigmentación) o la keratosis pilaris like, caracteriza da por papulas perifoliculares eritematosas con lesión queratósica. En mucosa bucal, las manifestaciones incluyen las lesiones liquenoides (placas blanquecinas de aspecto reticulado), leucoplaquia (placas hiperqueratósicas, forma evolucionada de lesiones liquenoides) y mucocelas (rotura de glándulas salivares).

En cuanto a las lesiones de espectro esclerodermiforme, se describen formas superficiales como el li-

quen esclero-atrófico (placas hipopigmentadas de superficie brillante con esclerosis leve y no muy induradas), morfea (más palpable que visible, de superficie brillante, indurada pero desplazable) y formas profundas como la paniculitis y la fascitis (no desplazables, pétéo, de aspecto abollonado y adherido a planos profundos/hidebound).

El tiempo medio dedicado a la exploración del paciente para llevar a cabo una evaluación completa se-

Tabla 4. Puntuación asignada a cada órgano para evaluar la severidad de la EICHc

	<i>Puntuación: 1</i>	<i>Puntuación: 2</i>	<i>Puntuación: 3</i>	<i>Puntuación: 4</i>
Estado general	Asintomático ECOG 0 Karnofsky 0	Sintomático; paciente ambulatorio, limitado únicamente con actividad intensa ECOG 1 Karnofsky 1	Sintomático, paciente ambulatorio, capaz de llevar a cabo medidas elementales de higiene personal ECOG 2 Karnofsky 2	Sintomático, capacidad limitada para llevar a cabo medidas de higiene personal ECOG 3 Karnofsky 3
Piel Rash maculopapuloso Similares a liquen plano, Ictiosis o lesiones papuloescamosas Hiperpigmentación Hipopigmentación Queratosis pilaris Eritema, Eritrodermia Poiquidermia Cambios escleróticos Prurito Afectación capilar Afectación ungueal % SCA	Asintomático Sin hallazgos a la exploración	< 18% SCA pero sin signos de esclerosis	19-50% SCA o lesiones superficiales escleróticas (la rigidez permite "pellizcar" la piel)	> 50% SCA o cambios escleróticos profundos (no se puede "pellizcar" la piel) o alteración de la movilidad ulceraciones o prurito severo
Boca	Asintomático	Sintomatología leve con signos de enfermedad en mucosa, pero que no limita la ingesta	Sintomatología moderada con signos de enfermedad en mucosa y limitación parcial de la ingesta oral	Sintomatología severa con signos de enfermedad que limitan la ingesta
Ojos Schirmer > 10 mm 6-10 mm < 5 mm	Asintomático	Síntomas leves de ojo seco que no afectan la AC (requiere gotas oculares ≤ 3 / día) o asintomático con signos de QS	Síntomas moderados que afectan parcialmente la AC (gotas > 3 / día) sin afectación de agudeza visual	Síntomas severos que afectan la AC o incapacidad para trabajar debido a la sintomatología ocular o pérdida de visión causada por QS
Tubo digestivo	Asintomático	Disfagia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea sin pérdida significativa de peso (< 5%)	Síntomas asociados a pérdida moderada de peso (5-15%)	Síntomas asociados a pérdida de peso > 15%, requiere aporte nutricional o dilatación esofágica
Hígado	PFH normales	Alteración PFH < 2 x LSN	Bilirrubina > 3 mg/dL o enzimas hepáticas 2-5 x LSN	PFH > 5 x LSN
Pulmones FEV1 DLCO	Asintomático FEV1 > 80% ó PFP	Síntomas leves (disnea tras subir un piso de escaleras) FEV1 60-79% ó PFP 3-5	Síntomas moderados (disnea tras caminar en llano) FEV1 40-59% ó PFP 6-9	Síntomas graves (disnea de reposo) FEV1 < 39% ó PFP 10-12
Articulaciones y músculos	Asintomático	Tirantez en brazos o piernas, movilidad articular normal o levemente disminuida que no afectan la AC	Tirantez en brazos o piernas o contracturas articulares, eritema debido a fascitis, movilidad articular afectada moderadamente que limita la AC de manera leve o moderada	Contracturas con afectación severa de la movilidad articular que afecta severamente la AC (incapaz de atarse los zapatos, vestirse, etc.)
Tracto genitourinario	Asintomático	Sintomático con signos de afectación leve que no afectan el coito; mínimas molestias a la exploración ginecológica	Sintomático con signos moderados de afectación a la exploración con dispareunia leve o molestias a la exploración	Sintomático con signos severos de afectación (estenosis, ulceración) con dispareunia severa o imposibilidad de introducir un espéculo ginecológico

SCA: superficie corporal afectada; AC: actividades cotidianas; PFH: pruebas de función hepática (bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas); QS: queratoconjuntivitis seca; LSN: límite superior de la normalidad; PFP: pruebas de función pulmonar (al FEV1 y DLCO se les asigna un valor de acuerdo al siguiente criterio: > 80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; < 40% = 6)

Tabla 4. Puntuación asignada a cada órgano para evaluar la severidad de la EICHc

<i>Otros indicadores, manifestaciones clínicas o complicaciones relacionadas con EICHc (indicar puntuación 0 a 3 según que el grado de afectación sea leve, moderado o severo)</i>		
Membrana esofágica	Derrame pericárdico	Derrame pleural
Ascitis	Síndrome nefrótico	Neuropatía periférica
Miastenia gravis	Miocardopatía	Eosinofilia > 0,5 x 10 ⁹ /L
Polimiositis	Alteraciones en la conducción	Afectación arteria coronaria
Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L	Comienzo progresivo	
Otros		

SCA: superficie corporal afectada; AC: actividades cotidianas; PFH: pruebas de función hepática (bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas); QS: queratoconjuntivitis seca; LSN: límite superior de la normalidad; PFP: pruebas de función pulmonar (al FEV1 y DLCO se les asigna un valor de acuerdo al siguiente criterio: > 80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; < 40% = 6)

ría de 36 minutos con 14 minutos adicionales dedicados a completar los auto-cuestionarios de valoración de síntomas por parte del paciente¹⁹. La evaluación de la respuesta al tratamiento de debe llevar a cabo cada 3 meses o bien siempre que se requiera algún cambio importante en el tratamiento. El NIH propone formularios de evaluación disponibles en www.asbmt.org/GvHDForms (apéndices A a D). Para cada órgano se

propone una medición objetiva que permita cuantificar el grado de respuesta (Tabla 5). Para cada órgano remisión completa indica la resolución de todas las manifestaciones reversibles, respuesta parcial la mejoría > 50%, progresión el empeoramiento > 25% (en www.asbmt.org/GvHDForms formulario C). Es importante tener en cuenta que algunas lesiones pueden no ser reversibles y, por tanto, no deben considerarse

Tabla 5. Propuesta del NIH de evaluación de la EICHc

Componente	Manifestación o parámetro analizado	Medición	Evaluador
Piel	Rash eritematoso	% superficie corporal afectada 0-100% para cada una	Médico (M)
	Esclerosis desplazable	Regla de los 9	M
	Esclerosis fija o fascitis	Medición de la de mayor tamaño	M
	Úlceras	Escala de 0 a 10	M
	Picor		Paciente (P)
Ojos	Test de Schirmer	Medición en mm	M
	Síntomas en el momento de la visita	Escala de 0 a 10	P
Boca (escala Schubert)	Eritema (1)	Escala de 0 a 15	M
	Lesiones liquenoides/hiperqueratosis (2)		M
	Úlceras (3)		M
	Mucoceles (4)		M
	Síntomas de dolor, sequedad o hipersensibilidad	Escala de 0 a 10	P
Datos hematimétricos	Recuento plaquetario	Número/microL	M
	Eosinófilos	%	M
Tubo digestivo	Síntomas de afectación alta ^Ω	Escala de 0 a 3	M
	Síntomas por afectación esofágica ^Σ	Escala de 0 a 3	M
	Diarrea	Escala de 0 a 3	M
Hígado	Bilirrubina total	Mg/dL	M
	ALT, fosfatasa alcalina	U/L	M
Pulmones	Bronquiolitis obliterante	FEV1, DLCO	M
Escala de síntomas de EICHc	30 parámetros, 7 subgrupos	0-100	P
Escala de actividad global de EICH	Severidad de los síntomas de EICHc	0-10	M/P
	Percepción de cambio	-3 a +3	M/P
	Severidad global	Leve-moderado-severo	M/P

En www.asbmt.org/GvHDForms formularios A y B

(Ω): se valoran: anorexia, náuseas, vómitos e ingesta calórica; (Σ): se valoran disfagia y odinofagia

a la hora de evaluar la respuesta, como la afectación ocular por síndrome seco, la bronquiolitis obliterante o las lesiones escleróticas cutáneas avanzadas. Por otra parte, debe tenerse en cuenta también la evolución previa de las lesiones, de manera que una estabilización de la enfermedad debe considerarse respuesta en caso de que la trayectoria previa fuese la progresión¹⁹. Finalmente, si bien la biopsia puede ser de gran valor en el diagnóstico, el papel de la realización de biopsias de reevaluación no ha sido establecido.

Algunos estudios retrospectivos han evaluado el valor pronóstico de la nueva clasificación del NIH. En nuestra experiencia²⁰, la incidencia acumulada de EICHc leve, moderado o severo es del 29%, 42% y 28%, respectivamente, en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica de donante emparentado. Globalmente, 68% de los pacientes no recibe tratamiento inmunosupresor a los 5 años del trasplante. La ausencia de EICHa previo (HR = 2; p = 0,004) y el EICHc leve (HR = 4,2; p = 0,007) permiten identificar a los pacientes en los que, con mayor probabilidad, se podrá suspender el tratamiento inmunosupresor. Por otra parte, el diagnóstico de EICHc severo tiene un efecto desfavorable en la supervivencia global (HR = 13,27; p = 0,001) mientras que, al contrario, el tipo de comienzo *de novo* (HR = 0,094; p = 0,003) tiene un valor pronóstico favorable. La combinación de

ambas variables (grado de severidad según el NIH y el tipo de comienzo) permite identificar 4 grupos de pacientes con supervivencia global del 82, 70, 50 y 25%, respectivamente (Figura 1).

Tratamiento

Si bien la EICHc incrementa el riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante a largo plazo y afecta la calidad de vida de los pacientes, también se asocia con un efecto injerto contra leucemia, de manera que numerosos estudios han descrito un efecto favorable de la EICHc en la supervivencia en pacientes con LMA, MM o LLC, entre otros^{21,22}. Por tanto, a la hora de iniciar el tratamiento inmunosupresor debe tenerse en cuenta el grado de afectación (leve, moderado o severo), así como el riesgo de recaída del paciente.

Profilaxis y tratamiento de primera línea

De manera muy resumida, en lo que se refiere a la profilaxis, exceptuando el impacto favorable de algunos tipos de depleción T que se han mencionado anteriormente, ningún procedimiento se ha mostrado eficaz como profilaxis de EICHc, incluyendo dos estudios randomizados que han planteado retrasar la retirada de Ciclosporina o administrar talidomida desde el día +80 postrasplante^{23,24}.

En cuanto al tratamiento, el más comúnmente utilizado ha sido la prednisona. La supervivencia a 3 años en pacientes de alto riesgo (identificados como aquellos con EICHc extenso y trombocitopenia) fue del 26% cuando se empleó prednisona como agente único. En ese subgrupo de pacientes, la combinación con ciclosporina incrementa la supervivencia al 52%, mientras que en pacientes con EICHc de riesgo estandar la adición de ciclosporina no aportó una mejoría en la supervivencia de los pacientes. El grupo de Seattle describió el empleo de prednisona a 1 mg/kg/día y ciclosporina. Tras dos semanas, una vez confirmada la ausencia de progresión de la enfermedad, se inicia un descenso de la prednisona hasta administrar 1 mg/kg a días alternos. La respuesta al tratamiento se evalúa a las 8, 20 y 40 semanas. En caso de respuesta a la semana 20 se continúa el descenso de prednisona hasta alcanzar 0,5 mg/kg a días alternos seguido de un descenso de la dosis de ciclosporina. Tras 40 semanas de tratamiento se realiza un descenso paulatino hasta suspender ambos fármacos²⁵.

La adición de mofetil micofenolato al tratamiento inmunosupresor como primera línea de tratamiento no se ha mostrado eficaz en un estudio randomizado²⁶.

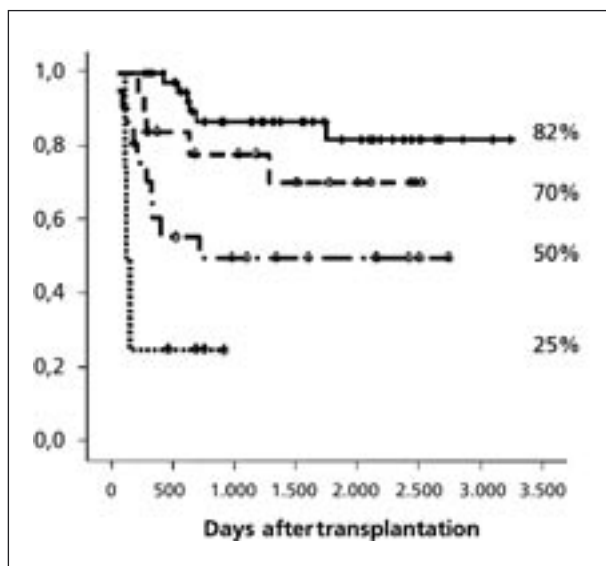


Figura 1. Supervivencia global en pacientes con EICHc en función de la clasificación del NIH y el tipo de comienzo: 82% en pacientes con EICHc leve independientemente del tipo de comienzo o EICHc moderado y comienzo *de novo*; 70% en pacientes con EICHc moderado y comienzo quiescente o progresivo; 50% en pacientes con EICHc severo y comienzo *de novo* y 25% en pacientes con EICHc severo y comienzo quiescente o progresivo.

En resumen, la prednisona en combinación con un inhibidor de la calcineurina en pacientes de alto riesgo puede considerarse el tratamiento estándar para la EICHc. Desafortunadamente, los resultados de esta estrategia son aún peores en pacientes que reciben progenitores hematopoyéticos de sangre periférica que los descritos en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. En este sentido, en un estudio comparativo, 25 de 39 pacientes que recibieron sangre periférica como fuente de progenitores requirieron más de dos líneas de tratamiento en comparación con 14 de 32 pacientes que recibieron progenitores de médula ósea. En nuestra experiencia, en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, únicamente el 41% de los pacientes que desarrolló EICHc alcanzó remisión completa con la primera línea de tratamiento y el 58% de éstos recayó posteriormente²⁰.

Tratamiento de rescate

En la actualidad no existe ninguna estrategia que pueda considerarse como estándar en esta situación. Los pacientes deben incluirse dentro de ensayos clínicos controlados. A continuación se mencionan alguna de las estrategias terapéuticas descritas para estos pacientes:

a) *Mofetil micofenolato (MMF)*: es un antimetabolito que actúa como inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa, lo que produce una inhibición de la síntesis de purinas y, en consecuencia, de la proliferación linfocitaria. En el tratamiento de la EICHc refractaria, 35% de los pacientes alcanzaron remisión completa y 44% respuesta parcial en una serie de 34 pacientes. Otros autores han descrito un porcentaje de respuestas del 67%²⁷.

b) *Sirrolimus*: es un macrólido con capacidad inmunosupresora que actúa uniéndose a la proteína de unión de FK, inhibiendo de este modo la ruta de activación linfocitaria de mTOR (mamalian target of rapamycin). Se ha utilizado como tratamiento de rescate en una serie de 35 pacientes con EICHc resistente a una dosis de carga de 6 mg vía oral seguido de 2 mg al día posteriormente. Se obtuvo respuesta en el 63% de los pacientes, incluyendo 6 remisiones completas y 16 respuestas parciales. En otra serie de 19 pacientes, 15 de 16 evaluables alcanzaron algún tipo de respuesta. No obstante, los efectos adversos son relativamente frecuentes e incluyen alteración en la función renal, citopenias, síndrome hemolítico urémico e hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. En la serie más amplia publicada, Jurado et al describen un 81% de respuestas (completas en 18 y parciales en 20 pacientes) en una serie de 47 pacientes con EICHc refractario²⁸.

c) *Rituximab*: Aunque la mayoría de opciones de tratamiento en la EICHc tienen como diana terapéutica los linfocitos T, existe una evidencia creciente acerca de la importancia de los linfocitos B en su desarrollo. Estos hallazgos han llevado a evaluar el papel del Rituximab en el tratamiento de la EICHc. En las dos series más extensas publicadas, Cutler y cols., en una serie de 21 pacientes, describen un 70% de respuestas que se aprecian fundamentalmente a nivel cutáneo y músculo-esquelético. El Grupo Italiano de Trasplante, en una serie de 38 pacientes con EICHc refractario, describe un 65% de respuestas globales (63% en piel, 48% en boca, 43% en ojos, 25% en hígado)²⁹.

d) *Otros fármacos*: La pentostatina es un análogo de nucleósidos que inhibe la adenosina deaminasa; de esta manera bloquea el metabolismo de la 2'-deoxiadenosina. Diversos estudios han demostrado su eficacia en el manejo de la EICHa. En el contexto de la EICHc la experiencia es más limitada. En una serie de 58 pacientes con EICHc refractario tratados con pentostatina a 4 mg/m²/día cada 2 semanas hasta completar ≥ 12 dosis se alcanzó un 55% de respuestas objetivas con una supervivencia del 70% a dos años³⁰.

Las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T activados son susceptibles a la acción de la radiación UVB o Uva en presencia de 8-metoxipso-lareno (8-MOP). En la fotoaféresis extracorpórea el concentrado leucocitario se incubaba con 8-MOP, se irradia y posteriormente se reinfunde al paciente, comenzando habitualmente por 2 a 3 fotoaféresis semanales y después manteniendo el tratamiento unas 12 semanas según respuesta. Algunos estudios han descrito respuestas de hasta el 80% en piel, 70% en hígado o 54% en pulmones aunque raramente se obtienen remisiones completas. En un estudio randomizado, tras 12 semanas de tratamiento se constató una mejoría de la afectación cutánea del -14,5% en pacientes que recibieron fotoaféresis versus -8,5% en los controles (datos similares) mientras que en un 25% de pacientes que recibieron fotoaféresis versus 12,8% de los controles se consiguió reducir los esteroides un 50% o más ($p = 0,13$). Los autores describen mejores resultados en el grupo de fotoaféresis cuando juntan ambos criterios (mejoría del store cutáneo más descenso de esteroides)³¹.

El tratamiento en pacientes con formas avanzadas de EICH crónico con manifestaciones escleróticas es complejo y, frecuentemente, insatisfactorio. El Imatinib es capaz de inhibir la señalización intracelular tanto del TGF β como del PDGF, factores involucrados en los cambios fibróticos/escleróticos de estos pacientes. En una serie de 19 pacientes se ha descrito un 79% de respuestas con 7 remisiones completas y 8 respuestas parciales, e incluyen-

do entre las respuestas pacientes con afectación pulmonar severa³².

e) *Otras estrategias y tratamiento de soporte*: Es importante destacar que, siempre que sea posible, es útil el uso de tratamiento tópico. En este sentido, puede resultar útil la beclometasona, que administrada por vía oral, ejercería su efecto antiinflamatorio a nivel local sobre la mucosa intestinal. En el contexto de la EICHc, en nuestra experiencia > 80% de pacientes obtienen algún tipo de respuestas aunque finalmente muchos de ellos recaen, lo que probablemente esté en relación con el periodo de tratamiento³³. Otras formulaciones basadas en el uso tópico de corticoides, como el clobetasol, betametasona, dipropionato o hidrocortisona están disponibles y pueden ser de utilidad en el manejo de la EICHc a nivel cutáneo, mucoso o vaginal. Finalmente, es importante mencionar el papel del tratamiento de soporte y recomendaciones higiénico-dietéticas propuestas por el NIH Consensus Development Project³⁴ y que incluirían la protección solar, el uso de inhibidores de calcineurina tópicos, medidas físicas en caso de afectación muscular o de fascia, o el uso de lágrimas artificiales, entre la amplia gama de medidas complementarias.

Bibliografía

- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945-55.
- Allogeneic Peripheral Blood Stem-Cell Compared With Bone Marrow Transplantation in the Management of Hematologic Malignancies: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Nine Randomized Trials. *Stem Cell Translators' Collaborative Group*. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5074-87.
- Shulman H, Kleiner D, Lee S, Morton T, Pavletic S, Farmer E. Histopathologic Diagnosis of Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12: 31-47.
- Ferrara JLM, Antin J. The pathophysiology of graft-vs.-host disease. En *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 3rd ed. Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR editores. Blackwell Publishing, USA, pp 353, 2004.
- Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301.
- Toubai T, Sun Y, Reddy P. GVHD pathophysiology: is acute different from chronic? *Best Pract Clin Hematol* 2008; 21: 101-17.
- Hess A, Thoburn C, Bright E et al. Specificity of effector mechanisms in syngeneic GVHD: recognition of the MHC class II invariant chain peptide. *Transplant Proceedings* 1997; 29: 725-7.
- Miklos DB, Kim HT, Guo L, et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood* 2005; 105 (7): 2973-8.
- Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT et al. High levels of B-cell activating factor in patients with active cGVHD. *Clin Cancer Research* 2007; 13: 6107-14.
- De Wit D, van Mechelen M, Zanin C et al. Preferential activation of Th2 cells in chronic graft versus host reaction. *J Immunol* 1993; 150: 361-6.
- Shlomchik WC, Couzens MS, Tang CB, et al. Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen presenting cells. *Science* 1999; 285: 412-5.
- Kaplan DH, Anderson BE, McNiff JM et al. Target antigens determine graft-versus-host disease phenotype. *J Immunol* 2004; 173: 5467-75.
- Pérez-Simón JA, Kottaridis P, Martino R, et al. Non-myeloablative transplants with or without CAMPATH-1H: comparison between two prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 2002; 100 (9): 3121-7.
- Pérez-Simón J, Díez-Campelo M, Martino R, et al. Impact of CD34+ cell dose on the outcome of patients undergoing reduced intensity conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102 (3): 1108-13.
- Akpek G, Zahurak M, Piantadosi S, et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft versus host disease. *Blood* 2001; 97: 1219-26.
- Pavletic S, Smith L, Bishop M, et al. Prognostic factors of chronic graft versus host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2005; 78: 265-74.
- Hymes S, Turner M, Champlin R, Couriel D. Cutaneous manifestations of cGVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1101-13.
- Häusermann P, Walter R, Halter J, Biedermann B et al. Cutaneous GVHD: a guide for the dermatologist. *Dermatology* 2008; 216: 287-304.
- Pavletic S, Martin P, Lee S, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen E et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response criteria working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 252-266.
- Pérez-Simón JA, Encinas C, Silva F, Arcos MJ, Díez-Campelo M, Sánchez-Guijo F, et al. Prognostic factors of chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: the national institutes health scale plus the type of onset can predict survival rates and the duration of immunosuppressive therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(10): 1163-71.
- Valcárcel D, Martino R, Caballero D, Martin J, Ferra C, Nieto JB, et al. Sustained Remissions of High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Transplantation: Chronic Graft-Versus-Host Disease Is the Strongest Factor Improving Survival. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 577-84.
- Pérez-Simón J, Sureda A, Fernández-Avilés F, Sampol A, Cabrera J, Caballero D, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2006; 20: 542-5.
- Chao NJ, Parker PM, Niland JC et al. Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on cGVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996; 2: 86-92.
- Kansu E, Gooley T, Flowers M et al. Administration of cyclosporine for 24 months compared with 6 months for prevention of GVHD: a prospective randomized trial. *Blood* 2001; 98: 3868-70.
- Koc S, Leisenring W, Flowers M, et al. Therapy for chronic graft versus host disease: a randomised trial comparing cyclosporine and prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002; 100: 48-51.
- Paul J, Martin Barry E, Storer, Scott D, Rowley, Mary E.D. Flowers. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009, republished.

27. López F, Parker P, Nademanee A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11: 307-13.
28. Jurado M, Vallejo C, Pérez-Simón JA, Brunet S, et al. Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 (6): 701-6.
29. Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, Stanzani M, et al. Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 40 (3): 273-7.
30. Jacobsohn DA, Chen AR, Zahurak M, Piantadosi S, et al. Phase II study of pentostatin in patients with corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (27): 4255-61.
31. Flowers M, Apperley J, Besien K, Elmaagacli A et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease *Blood* 2008; 112: 2667-74.
32. Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, Sanna A, Cimminiello M, Raimondi R et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood* 2009 (prepublished).
33. Villanueva NE, Pérez-Simón JA, Silva F, Caballero-Velazquez T, Sánchez-Guijo F, Cañizo C, Vazquez L, Caballero D, San Miguel JF. Oral beclomethasone dipropionate for the treatment of gastrointestinal chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 (prepublished)
34. Couriel D, Carpenter P, Cutler C, Bolaños-Meade J, Treister N, Gea-Banacloche J et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institute of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. Ancillary therapy and supportive case working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 375-396.