

Enfermedad injerto contra huésped postransfusional. Reporte de un caso.

Lavergne M, Bacigalupo G, Camerano M, Noriega G, Sosa C, Alderete S, Pasinovich M, Yazde Puleio M, Santarcangelo S, Elena G

Hospital Pedro Elizalde. CABA

cem6elizalde@gmail.com

Fecha de recepción: 10/04/2013

Fecha de aprobación: 05/08/2013



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N°2: 137-141
136 Mayo - Agosto 2013

Resumen

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la principal complicación de los trasplantes de células hematopoyéticas y de órganos como así también en casos de transfusiones con sangre no irradiada. Se conjugan eventos inmunológicos entre el tejido injertado y el receptor, desencadenados por sus diferencias antigénicas, con manifestaciones clínicas de diversa severidad.

Se presenta el caso de un niño de 5 años con LLA B en recaída en plan de trasplante de médula ósea quien cursa con fiebre y compromiso mucocutáneo una semana luego de recibir una transfusión de sangre no irradiada, se asume como EICH-AT, presentó buena respuesta al tratamiento con corticoides inicialmente, luego cursa con afección gastrointestinal y hepática, evolucionando rápidamente con falla multiorgánica, sin respuesta al tratamiento de sostén y fallece en el transcurso de 1 mes.

Palabras clave: EICH.-AT, eventos inmunológicos entre huésped receptor y el donante

Summary

Graft versus host disease (GVHD) is a major complication of hematopoietic cells transplantation and organ as well as in cases of non-irradiated blood transfusions. Immunological events between the grafted tissue and receiver occur, triggered by their antigenic differences, with clinical manifestations of diverse severity.

We report the case of a 5-year child with diagnosis of LLA B in bone marrow transplantation plan who presents with fever and mucocutaneous commitment one week after receiving a transfusion of non-irradiated blood, is assumed as GVHD-AT, showed good response to treatment with steroids initially, then presents with gastrointestinal and liver disease, rapidly develops multiorgan failure, unresponsive to supportive treatment and died in the course of one month.

Keywords: GVHD-TA, Immunological events between the grafted tissue and receiver

Introducción

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la principal complicación de los trasplantes de células hematopoyéticas y de órganos como así también en casos de transfusiones con sangre no irradiada. El reconocimiento de la EICH postransfusional (AT) como entidad singular se alcanzó 10 años después de los casos reportados post trasplante.¹

En esta entidad se conjugan una serie de eventos inmunológicos entre el tejido injertado y el receptor, disparados por sus diferencias antigénicas, la cual produce diversas manifestaciones clínicas, que pueden incluso comprometer la vida del paciente.

Los componentes sanguíneos poseen linfocitos viables, en el caso de un individuo inmunocompetente estos permanecen en circulación, varios días después de la transfusión, hasta que son eliminados por el sistema inmune del receptor. Sin embargo, en el caso del huésped inmunocomprometido ocurre EICH-AT porque los linfocitos del donante proliferan y generan efectos deletéreos en el receptor. Este efecto sucede por activación de linfocitos CD4 y CD8 del receptor, vía presentación de antígenos por HLA II, causando producción de citocinas proinflamatorias. Esto se suma al efecto citotóxico directo mediado por las células del donante y también se observó producción de anticuerpos citotóxicos por los linfocitos del donante.²

Esta conjunción de eventos inmunológicos conlleva daño sistémico en el receptor, cuyos principales órganos diana son la piel, tracto gastrointestinal y médula ósea.

El injerto de linfocitos del donante en un receptor puede producirse si el donante es homocigótico para un haplotipo HLA clase I del receptor, lo que permite que los linfocitos transfundidos puedan evitar el reconocimiento inmunológico. Este mecanismo es a menudo responsable de la aparición de EICH-AT en los casos de transfusiones de sangre entre familiares inmunocompetentes; y contribuye a la alta incidencia de esta patología en algunas poblaciones con restringida diversidad HLA, como los Japoneses.^{2,4}

El injerto de linfocitos del donante en un receptor también puede ocurrir si el reconocimiento y/o eliminación de linfocitos del donante es inadecuado debido a la presencia de un sistema inmune comprometido en el receptor.

En resumen, la EICH postransfusional se presen-

ta siempre y cuando el receptor sea un inmunocomprometido, el tejido injertado contenga células inmunológicamente competentes y los antígenos tisulares del huésped sean diferentes a los del donante.

Caso Clínico

Se presenta el caso de un niño de 5 años, con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda recaída, en plan de trasplante de médula ósea, el cual consulta por cuadro de fiebre y exantema de progresión céfalo-caudal de 48 hs de evolución.

Como antecedentes el paciente recibió quimioterapia en el mes previo, cursó cuadro de neutropenia febril requiriendo transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos, no se obtuvo rescate de germen, con buena evolución del cuadro clínico.

Al examen físico, se presenta en regular estado general, hemodinámicamente estable, se observa lesiones maculares eritematosas en la región de la cabeza que se extienden en forma caudal hasta raíz de miembros inferiores, se observan lesiones ampollares en área periauricular, con signo de nikolsky positivo (**Figura 2**), con poco compromiso de miembros superiores. Se decidió la internación del paciente, se toma biopsia de piel y se indicó pulso de metilprednisolona en forma endovenosa con diagnóstico presuntivo de EICH-AT.



Figura 2:
Lesión ampollar
en pabellón
auricular

La anatomía patológica de la lesión confirma el diagnóstico, por lo cual se completan 3 pulsos de metilprednisolona, presentando el paciente buena evolución clínica. Al ingreso se constató elevación de enzimas hepáticas a 4 veces valor de referencia, como única alteración de laboratorio, la cual se recupera luego del tratamiento inicial. Permanece luego con corticoterapia de mantenimiento por vía oral y egresa del hospital.

Luego de 1 semana de evolución, el paciente cursa un cuadro de diarrea aguda, anorexia, asociado a un registro febril, manteniendo buena evolución de las lesiones en piel, las cuales se presentan como máculas hipercrómicas, sin eritema ni ampollas luego del período agudo, que luego evolucionan a lesiones hipocrómicas, (Figura 1). Se interna por 72hs con evolución autolimitada del cuadro, y muestras en materia fecal sin rescate de germen. Al egreso hospitalario mantiene corticoterapia de mantenimiento por vía oral.



Figura 1: Lesiones hipercrómicas de distribución generalizada, con eritema y lesiones ampollares asociadas.

Al mes de iniciado el cuadro clínico, el paciente presentó reagudización gastrointestinal, con diarrea, vómitos escasos y anorexia. Se constató importante descenso de peso, se decide su internación. Los exámenes de laboratorio se encuentran dentro de parámetros normales. Luego de 48 hs de internación el paciente cursó con neutropenia y registros febriles, se tomaron hemocultivos e inició tratamiento antibiótico, el cual completó por una semana sin rescate de germen. Progresó con deterioro clínico, intolerancia a la vía enteral, diarrea, dolor y distensión abdominal, con mala respuesta al tratamiento de sostén, evolucionó con hemorragia digestiva, signos de falla multiorgánica y finalmente fallece.

Discusión

Se presenta el caso de un niño de 5 años que cursa una rara complicación de una práctica frecuente como es la transfusión de hemoderivados. El cuadro clínico incluye característicamente fiebre, lesiones en piel, ya sea eritrodermia con o sin la presencia de

lesiones ampollares, síntomas gastrointestinales que abarcan diarrea, síndrome disentérico, intolerancia enteral, anorexia y afección hepática reflejada en elevación de las transaminasas. Estos signos y síntomas clínicos se presentan luego de una semana de la transfusión.

La enfermedad de injerto contra huésped ha sido ampliamente estudiada y se cuenta con vasta experiencia en su presentación posterior al trasplante de médula ósea; sin embargo es en extremo infrecuente su presentación posterior a la transfusión de hemocomponentes. Si bien comparten la presentación clínica; la mortalidad reportada para el cuadro asociado a transfusión es 3 veces mayor, 80-90%.

A medida que se ha ganado experiencia en el campo del trasplante de médula ósea, los componentes sanguíneos para estos pacientes han sido irradiados. La EICH-AT no se ha informado en estos pacientes desde entonces. Sin embargo, los casos reportados fueron en niños con diferentes enfermedades de base como la leucemia, que habían sido transfundidos con productos sanguíneos no irradiados. Se debe tener presente que el paciente que recibe una transfusión, se expone a un trasplante alógeno de vida media corta y acarrea el mismo riesgo de cualquier trasplante.

Debe considerarse además del estado inmunológico del paciente, otros factores de riesgo que se detallan en la **Tabla 1**.

El cuadro clínico inicia tempranamente con fiebre, seguido de rash máculopapular desde leve hasta eritrodermia, en tronco, se generaliza a extremidades, comprometiendo palmas y plantas; diarrea y hepatitis, con o sin colestasis; siendo más tardía la afección de médula ósea con pancitopenia.^{1,3} El curso es progresivo, aún instaurando el tratamiento inmunosupresor, con un promedio de sobrevida de 21 días.³

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, y obtener la biopsia de piel. A nivel histológico se informa: vacuolización celular epidérmica, infiltrado mononuclear y degeneración basal, con formación de ampollas y úlceras. La histología es inespecífica pero apoya el diagnóstico (**Figura 3**).

En caso de realizar biopsia hepática se observa: degeneración ductal, colestasis, infiltrados de células inflamatorias; y la biopsia de médula ósea presenta: aplasia, infiltración histiocítica, puede haber hemofagocitosis. El diagnóstico definitivo requiere confir-

mar la presencia de ADN del donante en la sangre del receptor u órganos afectados.

Comprendido el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, el tratamiento está dirigido a suprimir la respuesta inmune desencadenada en el receptor. No se cuenta con un tratamiento efectivo. Se utilizan esquemas con corticoides, azatioprina, ciclosporina y metotrexate.⁵ Se han reportado casos con buena evolución utilizando esquemas combinados de ci-

clofosfamida y timoglobulina, asociado a transplante autólogo. Sin embargo, como se mencionó la mortalidad es del 90%. En el caso de nuestro paciente se utilizó un esquema de ataque con metilprednisolona, recibió tres pulsos y luego continuó corticoterapia de mantenimiento; presentó buena respuesta en el aspecto dermatológico y bioquímica inicial, progresando luego con rápido deterioro de su condición clínica hasta que fallece.

Tabla 1: Factores de riesgo para desarrollar EICH-AT

Riesgo elevado	Riesgo leve	Reportados
Síndromes de inmunodeficiencia congénita	Leucemia aguda	Recién nacidos sanos
ID combinada severa	Linfoma No Hodgkin	Pacientes con SIDA
Sd. Di George	Tumores sólidos tratados con quimioterapia intensiva o radioterapia	
Sd. Wiskott Aldrich	Exsanguineotransfusiones	
Transplante de médula ósea	Prematuros	
Alogénico (más frecuente)	Receptores de órganos sólidos transplantados	
Autólogo		
Transfusiones de donantes relacionados		
Transfusiones intrauterinas		
Transfusiones plaquetarias matched—HLA		
Enfermedad de Hodgkin		
Pacientes tratados con drogas análogos de purinas		

Adaptado de: Schroeder. Brit J Haem 2002

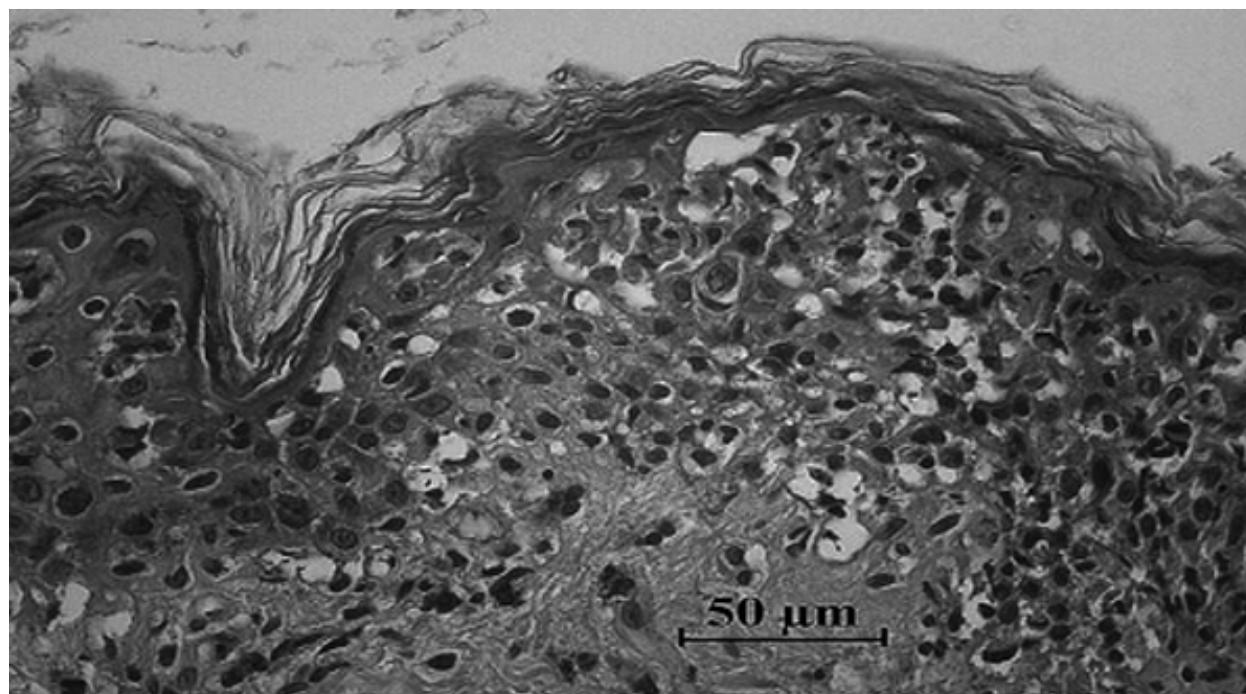


Figura 3: HE 400x: epidermis con queratinocitos necróticos, cuerpos apoptóticos rodeados de linfocitos intraepidérmicos (fenómeno de necrosis satélite); vacuolización de células de la capa basal; moderados linfocitos con epidermotropismo y melanófagos en la dermis superficial.

Al presente, la principal estrategia constituye la prevención del cuadro. Todos los hemocomponentes según las recomendaciones internacionales de riesgo de EICH-AT, deben pasar por procesos de leucofiltración y ser irradiados. La irradiación gamma es el único método para la prevención; produce cross-linkage de las bandas de DNA, presenta como riesgo la salida masiva de K y la transfusión de células mutadas malignas radioinducidas.^{6,7}

Es reconocida la estrategia de prevención, pero no se cuentan con consensos internacionales para determinar riesgo de EICH-AT, asimismo en países en vías de desarrollo como el nuestro, es difícil la situación en cuanto a la disponibilidad de hemocomponentes y los recursos para su condicionamiento pre transfusional. Es fundamental redoblar los esfuerzos y recursos para acercar el conocimiento de esta patología al médico pediatra y contar con las estrategias de prevención de un cuadro en su mayor porcentaje iatrogénico.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses

5. Jennie T, Andrew G. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. 2010 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 152, 35–51
6. Lorna M, Dorothy S. The impact of universal leukodepletion of the blood supply on hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-host disease. TRANSFUSION Volume 47, August 2007
7. D. M. Dwyre & P. V. Holland. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Vox San-guinis (2008) 95, 85–93

BIBLIOGRAFÍA

1. Heiko R, Gregor B, and Ulrich J.H. Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease. Transfusion Medicine Reviews, Vol 23, No 1 (January), 2009: pp 62-71
2. Nelson J. Chao. Minors Come of Age: Minor Histocompatibility Antigens and Graft-versus-Host Disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation 10:215-223 (2004)
3. Kikkeri N, Gautam M, y col. Transfusion induced Graft versus host disease. Case report in a 2 year child. Transfusion and apheresis science (2012). <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2012.03.010>
4. Ketan Patel, Atul K. Transfusion Associated Graft Versus Host Disease following whole Blood Transfusion from an Unrelated Donor in an immunocompetent patient. Indian J Hematol Blood Transfus (July-Sept 2010) 26(3):92–95