

Injerto vs. huésped transfusional

Oscar Rabinovich



CONFERENCIA

Serv. de Hemoterapia, Htal. Británico de Buenos Aires

HEMATOLOGIA, Vol. 5 N° 2: 69-70
Octubre-Noviembre, 2001

La enfermedad Injerto vs. Huésped (GVHD) es una complicación que se presenta posteriormente a la infusión de células linfoides histoincompatibles. Puede observarse comúnmente luego de un trasplante allogenico de médula ósea (TMO), y en menor frecuencia asociado a transfusión de sangre o trasplantes de órganos sólidos. La enfermedad injerto vs. huésped asociada a transfusión (TA-GVHD) resulta del engraftment de linfocitos competentes del donante contenidos en productos sanguíneos no irradiados, siendo una complicación habitualmente fatal en pacientes con déficit inmunológicos hereditarios ó adquiridos y en aquellos que presentan inmunocompromiso asociados a enfermedades malignas bajo tratamiento quimioterápico. Esta complicación puede también ocurrir en pacientes inmunocompetentes que están expuestos a recibir grandes volúmenes de componentes sanguíneos frescos, como en el caso de las cirugías cardiovasculares.

Las primeras informaciones bibliográficas asociadas a TA-GVHD datan de mitad del siglo pasado (1950), y fueron descritas como "eritrodermia postoperatoria", en relación a las alteraciones dérmicas presentes en pacientes postquirúrgicos.

Con el pasar de las décadas se fue aumentando no solo el número de casos sino que a través de las investigaciones inmunológicas se ha avanzado en el conocimiento de su patogénesis.

TA-GVHD es una enfermedad que ocurre cuando las células T y/o Natural Killer (NK) de los hemocomponentes transfundidos responden contra antígenos de histocompatibilidad mayor o menor de las células del receptor.

Los requerimientos para el desarrollo de TA-GVHD son los siguientes:

- 1- Los hemocomponentes debe contener células inmunológicamente competentes.
- 2- El donante y el receptor deben expresar diferencias en lo que respecta al complejo mayor y/o menor de histocompatibilidad.
- 3- El huésped debe ser incapaz de montar una respuesta inmunológica efectiva contra las células infundidas.

Los órganos que están comprometidos en enfermedad de injerto vs. Huésped, ya sea post TMO como asociada a transfusión son el tracto gastrointestinal, piel, hígado y médula ósea. En el caso asociado a transfusión compromete severamente a la médula ósea, marcando en este target la morbimortalidad cercana al 90% de los pacientes.

Habitualmente comienza con fiebre 7 a 10 días postransfusional. Las manifestaciones dérmicas tienden a aparecer luego de 24 a 48 hs. Compromete desde cara, cuello, tronco ó extremidades, pudiendo ir las lesiones desde rash morbiliforme ó maculopapular hasta descamación o peeling.

A nivel gastrointestinal la manifestación mas frecuente es la diarrea, a veces voluminosa.

El daño hepatocelular domina el cuadro a nivel hepático, pudiendo elevar los niveles de transaminasas 10 a 20 veces el normal; en contraste con GVHD post-TMO donde la obstrucción y daño a nivel biliar es predominante.

Los pacientes con TA-GVHD, casi invariablemente presentan compromiso de médula ósea.

La población celular de la médula ósea, posterior al trasplante medular, es la del donante y habitualmente no es afectada por GVHD, pero en TA-GVHD atacan las progenies medulares. La incidencia de

aplasia es aproximadamente del 70%, con pancitopenia progresiva. Muchos pacientes mueren por infecciones asociadas a neutropenias extremas o hemorragias incoercibles, llegando al 90% de mortalidad a las 3-4 semanas de instalado la enfermedad.

El umbral numérico de linfocitos requeridos para que se produzca TA-GVHD no es conocido, pero basados en estudios experimentales, la dosis crítica es de 10^7 linfocitos/kg. peso. La dosis de linfocitos, los factores del huésped y el grado de histocompatibilidad entre el donante y el receptor son variables de similar importancia.

Sin embargo el número requerido en humanos puede ser menor. Una unidad de sangre contiene 1×10^9 linfocitos y puede conservar de 1×10^6 a 1×10^7 posterior a la leucodepleción.

El uso de sangre fresca puede ser uno de los factores de riesgos predisponente a TA-GVHD. Aunque el número de linfocitos y su viabilidad en unidades de más de 4 días conservadas a 4°C no varía, si se observó un descenso en la expresión de CD3, CD4, CD28 y CD45 directamente correlacionado con un descenso en la habilidad a inducir la activación de la señal de transducción del Linfocito T.

Estos cambios irreversibles producen una disminución en la capacidad de activación de la respuesta inmune, pudiendo explicar la relativa baja incidencia de TA-GVHD seguida de transfusiones de sangre de más de 4 días de vida.

En el pasado, el uso de sangre fresca en pacientes que eran intervenidos de cirugía cardiovascular, resultó ser uno de los factores de mayor riesgo en Japón. A pesar de haber cambiado su política transfusional, se evidenció una mayor incidencia con respecto a otras poblaciones. Se observaron dos parámetros interrelacionados:

1- Era frecuente que los donantes fueran familiares relacionados al paciente.

2- Al ser un país predominantemente monoracial, se observó aumento de determinados haplotipos con mayor frecuencia que en otras poblaciones.

En relación a este último punto se observa que la asociación A24B52 es de 19,2% del total. Por lo tanto, cuando un donante es homocigota para un haplotipo HLA y el receptor es heterocigota para aquel haplotipo, el sistema inmune puede fallar en reconocer a las células linfáticas transfundidas como extrañas. Los linfocitos del donante pueden "prender" y armar una respuesta inmune contra los tejidos del huésped causando la reacción de injerto vs. huésped

Se ha logrado en modelo animal "camuflar" los receptores y moléculas de adhesión necesarios para la activación de las células T a través de una unión covalente de los linfocitos infundidos tratados con

mPEG (methoxypoly ethylene glycol), el cual disminuye el reconocimiento antigénico con la consiguiente disminución en la capacidad de respuesta humoral de las células T del donante en el sistema inmune del huésped inmunocompetente.

La evidencia de TA-GVHD fatal, seguida a terapia con Fludarabina en el tratamiento de un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico, sugiere que esta droga es lo suficientemente inmunoadlativa como para ser considerada per se como factor de riesgo independiente, asociándola no solo a enfermedades hematológicas sino en enfermedades autoinmunes.

La terapia de TA-GVHD incluye corticoides, globulina antitumoral, azatioprina, metotrexate y ciclosporina. Ninguno de estos agentes ha demostrado ser particularmente efectivo, enfatizando por lo tanto, la necesidad de búsqueda de medidas preventivas en la población susceptible, siendo la irradiación de los hemoderivados a transfundir su indicación precisa. Todos los hemocomponentes, a excepción de plasma fresco congelado y crioprecipitados, han sido descriptos en la bibliografía internacional como causales de TA-GVHD.

Sin embargo, existe un caso publicado, en donde se combinó anticuerpos monoclonales anti CD3 con ciclosporina A (CsA), metilprednisolona y G-CSF en la fase de inicio, previo a que las células pluripotentes sean completamente deplecionadas por las células T citotóxicas del aloantígeno específico, obteniéndose el primer registro de éxito terapéutico. La mayoría de las células T CD3+ fueron temporalmente bloqueadas por opsonización y destruida por mecanismo mediado por complemento. Se postula que el efecto citolítico específico inhibe el efecto mitógeno sobre la célula T. Por otro lado la CsA colabora suprimiendo el efecto de inducción de las células CD3+.

Bibliografía

- Burdick JF y col "Severe graft-versus-host disease in a liver-transplant recipient" *N Engl J Med* 1988; 318: 689-691.
- Chen y col. "Prevention of transfusion associated graft-versus-host disease by cellular camouflage" *Transfusión* 2000 Vol 40:41 S.
- SFLeitman y col. "Fludarabine therapy as independent risk factor for transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD)" *Transfusión* 2000 Vol 40: 126 S.
- Hong Chang y col. "Irreversible loss of donor blood leucocyte activation may explain a paucity of transfusion-associated graft-versus-host disease from stored blood". *Br J Haematology*, 2000; 111: 146-156.
- Masaki Yasukawa y col. "Successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease" *Br J Haematology*, 1994, 86: 831-8336
- Greenbaum BH "Transfusion-associated graft-versus-host disease: Historical perspectives, incidence, and current use of irradiated blood products." *J Clin Oncol* 1991, 9: 1889-1902.