



Seminario Central

Andrea Di Biasio
12 de Diciembre 2007

Presentación Clínica

Varón

30 años

20 de Noviembre 2006

- Leucemia Mieloblástica Aguda M2
- Fase de Inducción: Citarabina / Idarrubicina
- Remisión completa
- Fase de Consolidación: Citarabina altas dosis / Mitoxantrona

03 de Abril 2007

- Trasplante Allogénico de Médula Ósea con Stem Cells periféricas
- Donante hermana histocompatible, 32 años, sin hijos
- TMS / Fluconazol / Aciclovir
- Ciclosporina bajas dosis / Metrotexate

22 de Junio 2007

- Recaída de la enfermedad
- Tratamiento ablativo: Citarabina / Fludaravina

05 de Julio 2007

- 2ª Trasplante Allogénico de Médula Ósea con Stem Cells periféricas
- Misma donante
- TMS / Fluconazol / Aciclovir
- SIN tratamiento inmunodepresor (Ciclosporina / MTX)

Agosto 2007

- Sequedad bucal
- Lesiones en piel
- Prurito nocturno
- Alteraciones del laboratorio



1º TMO

2º TMO

Valores	Fechas	▶▶	02/04/2007	12/07/2007	20/07/2007	12/08/2007	31/08/2007
HEMATOCRITO		▼					
RECULO DE G. BLANCOS		▼					
RECULO DE PLACUETAS		▼					
EMILIOSEDIMENTACION		▼					
GLUCEMIA		▼					
UREMIA		▼					
CREATININA SANGRE		▼					
SODIO EN SANGRE		▼					
POTASEMIA		▼					
ASAT		▼	17	9	18	164	142
ALAT		▼	41	8	20	280	269
FOSFATASA ALCALINA		▼		211	540	1136	1793
GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA		▼			189	464	556
COLDESTERASA SECA		▼					
PROTEINAS TOTALES		▼					
ALBUMINA SECA		▼					
TIEMPO DE PROTROMBINA		▼					
IASA		▼					
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL CO		▼					
LACTICO DEHIDROGENASA -LDE-		▼				420	
BILIRUBINEMIA TOTAL		▼			1.80		
BILIRUBINA DIRECTA		▼					

22 de Junio 2007

- Recaída de la enfermedad
- Tratamiento ablativo: Citarabina / Fludaravina

05 de Julio 2007

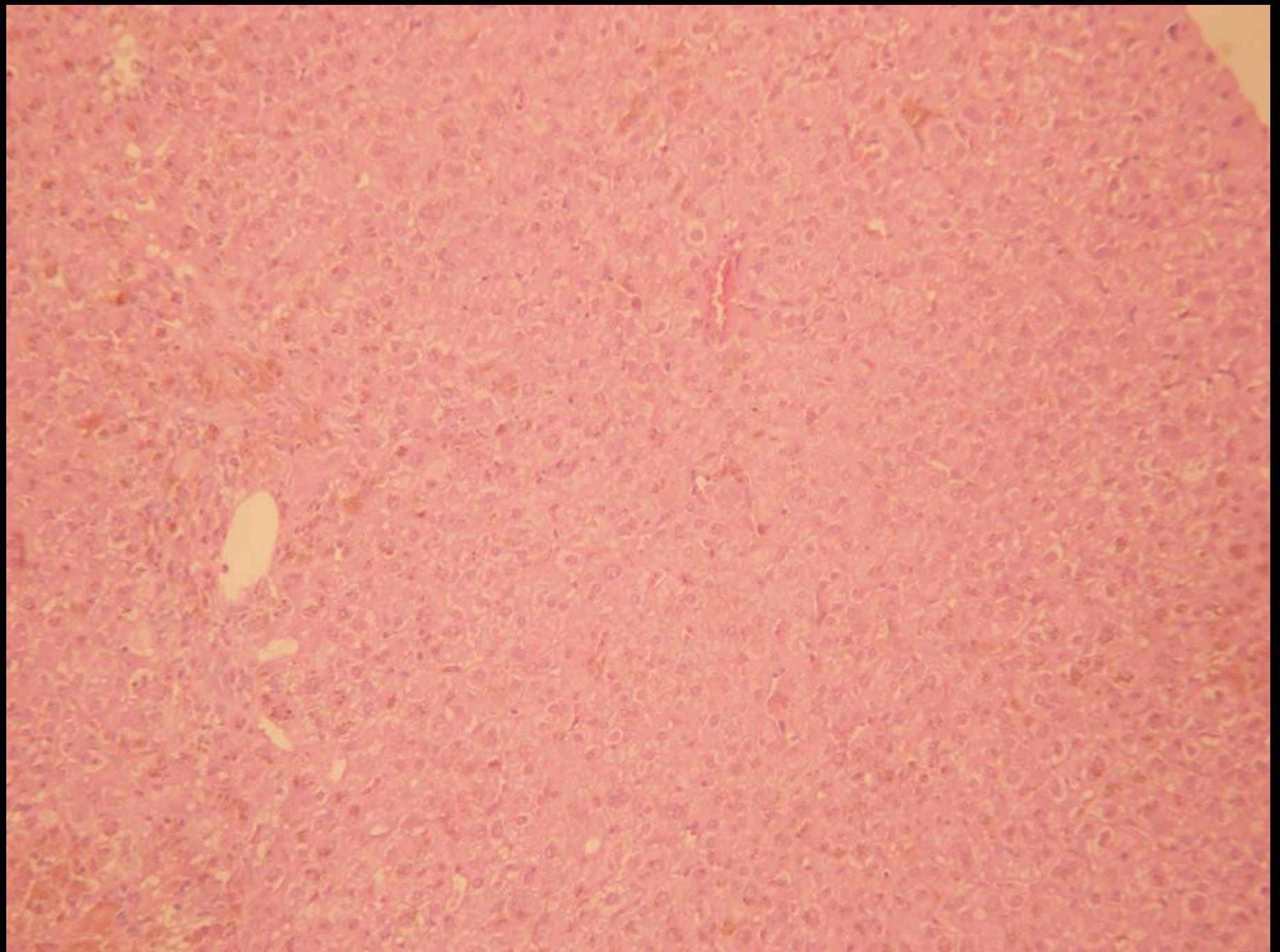
- 2ª Trasplante Allogénico de Médula Ósea con Stem Cells periféricas
- Misma donante
- TMS / Fluconazol / Aciclovir
- SIN tratamiento inmunodepresor (Ciclosporina / MTX)

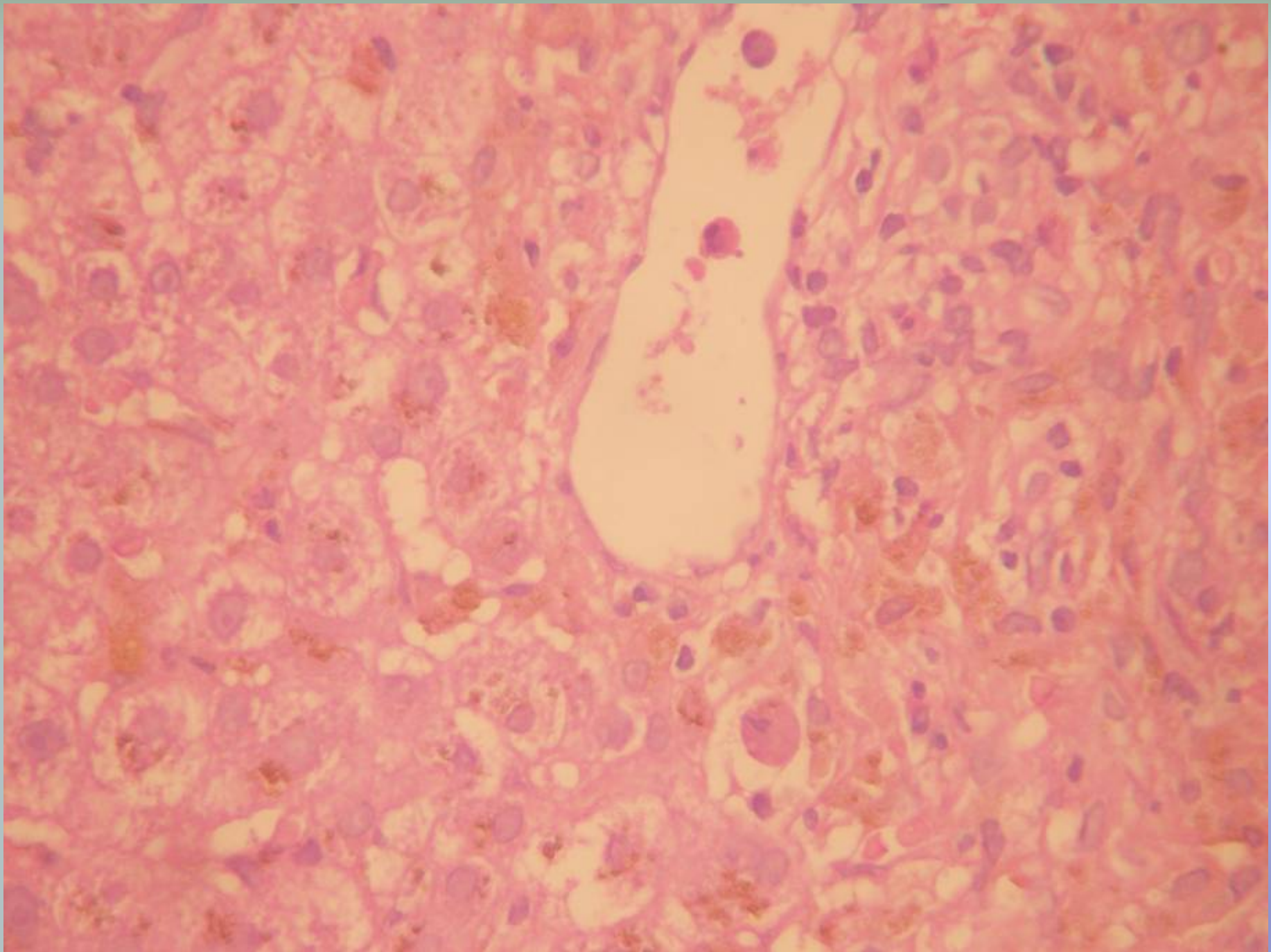
Agosto 2007

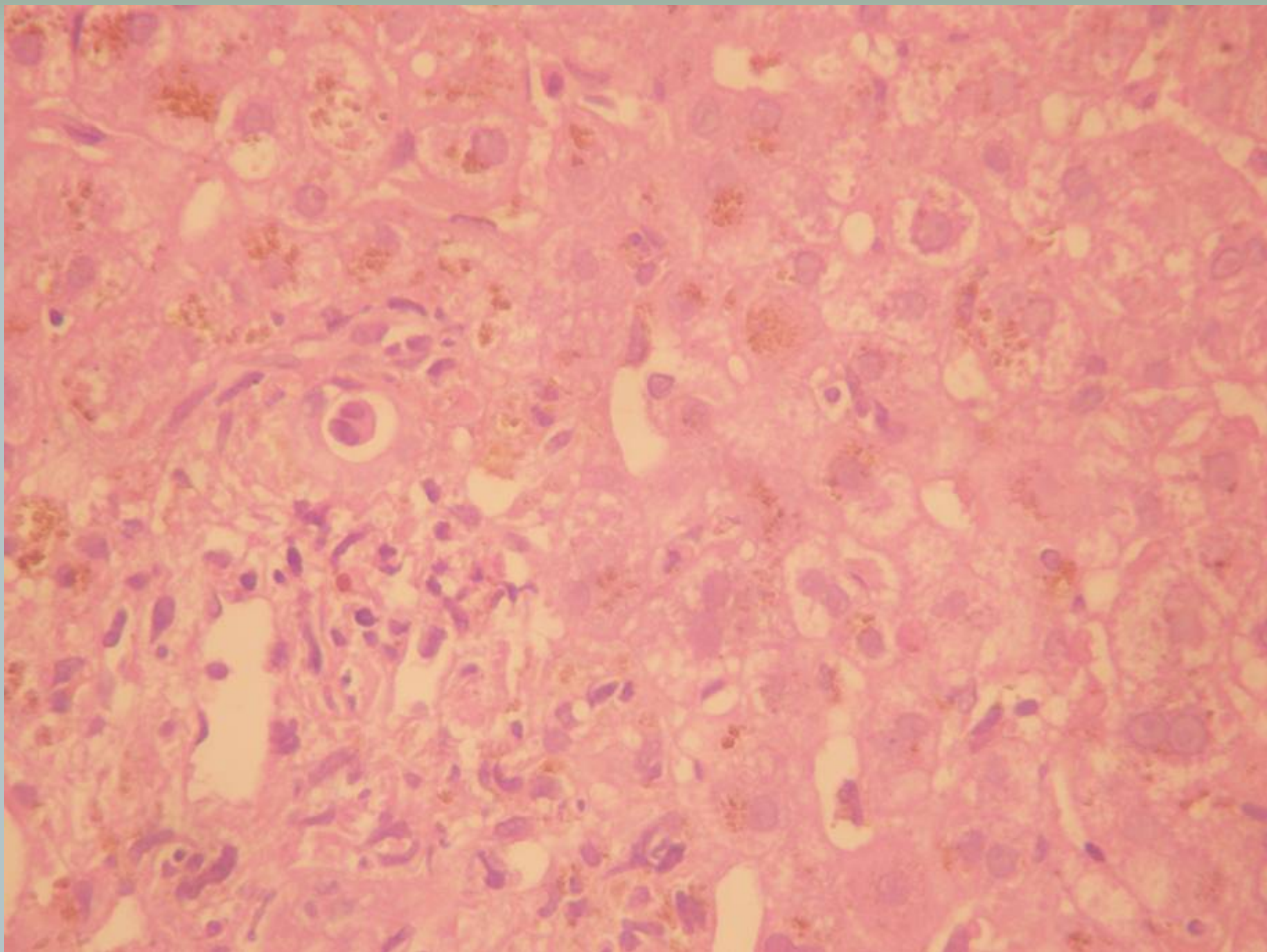
- Sequedad bucal
- Lesiones en piel
- Prurito nocturno
- Alteraciones del laboratorio

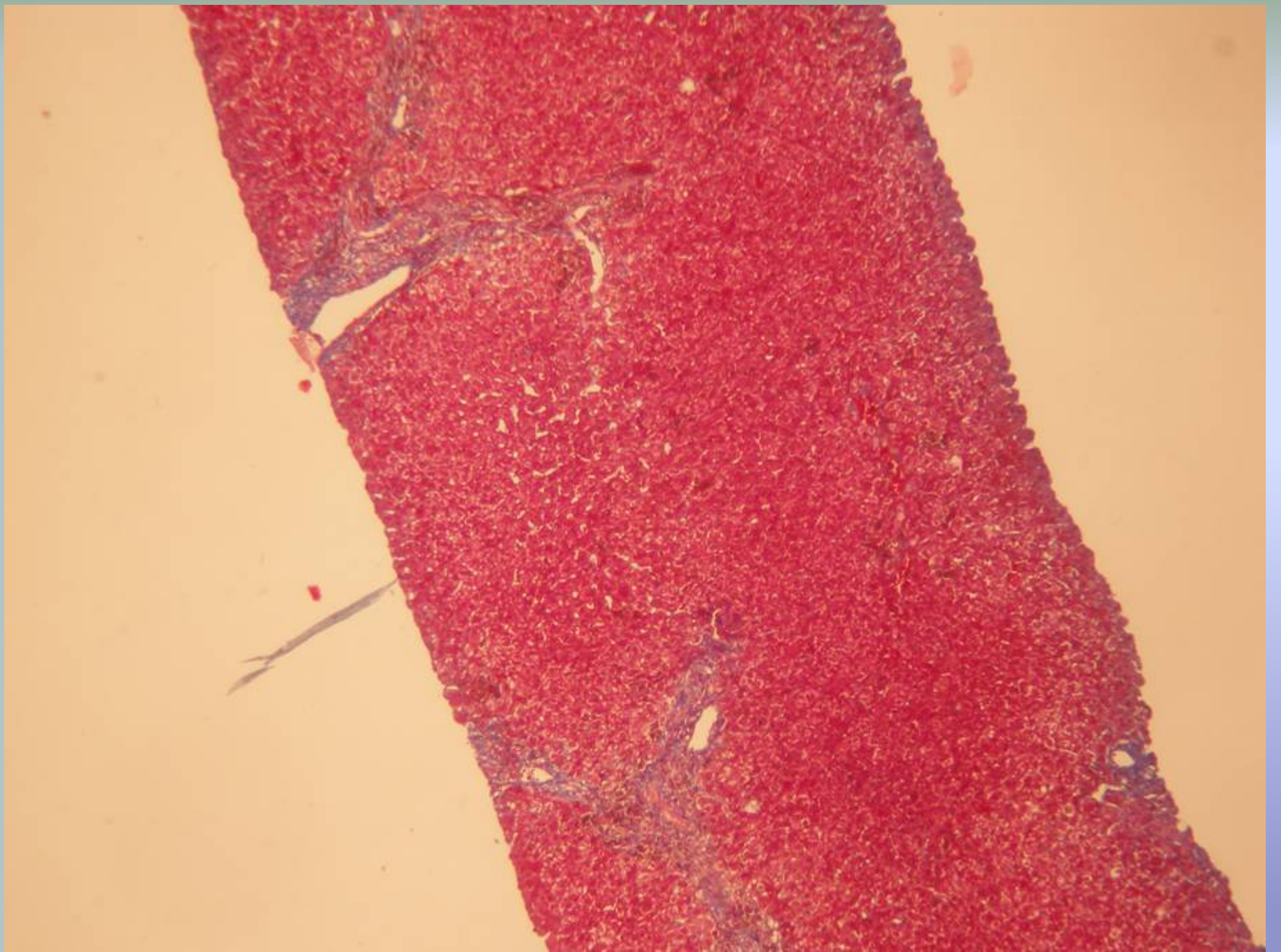
Septiembre 2007

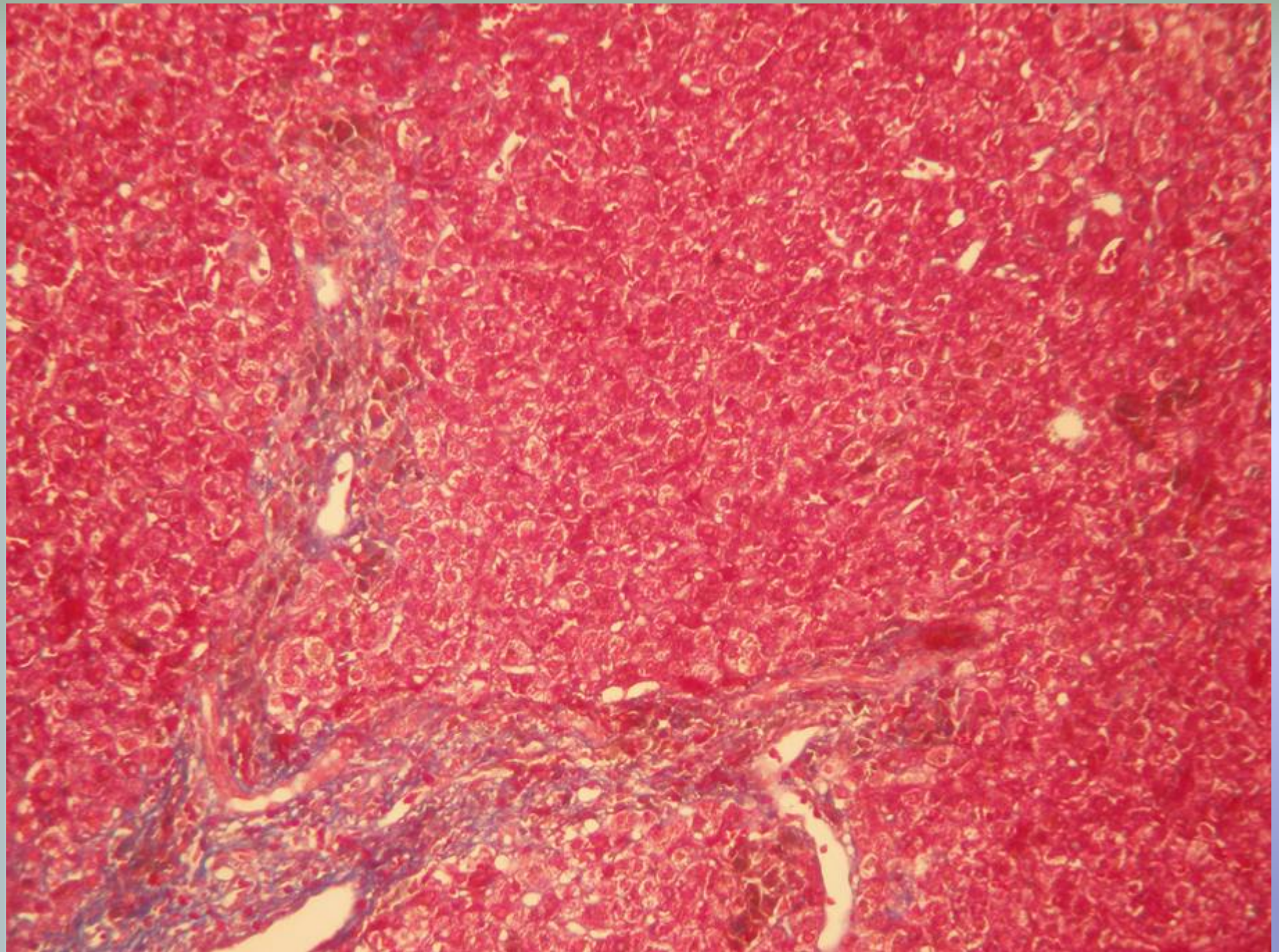
- Elisa VHC (-) PCR CMV (-) HBs Ag (-)
- Punción Biopsia Hepática

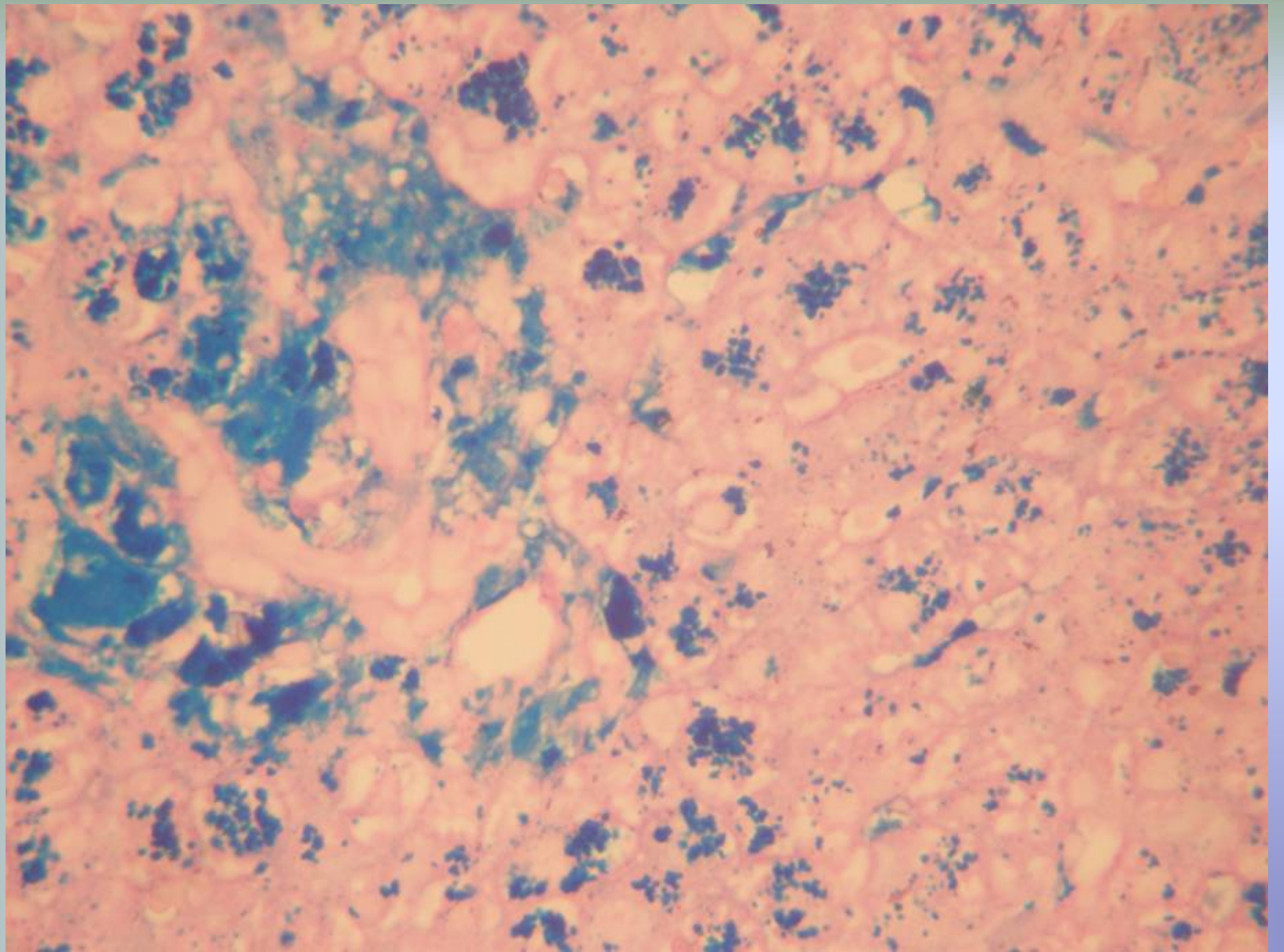












Septiembre 2007

- Elisa VHC (-) PCR CMV (-) HBs Ag (-)
- Punción Biopsia Hepática
- **Comienza tratamiento con Ciclosporina / Prednisona**

Octubre 2007

- Desaparecen lesiones en piel
- Sin prurito nocturno ni sequedad en boca

Actualmente...

- Enfermedad de base en remisión
- Ciclosporina 250 mg/día Prednisona 20 mg/día
- Alteraciones del hepatograma estable

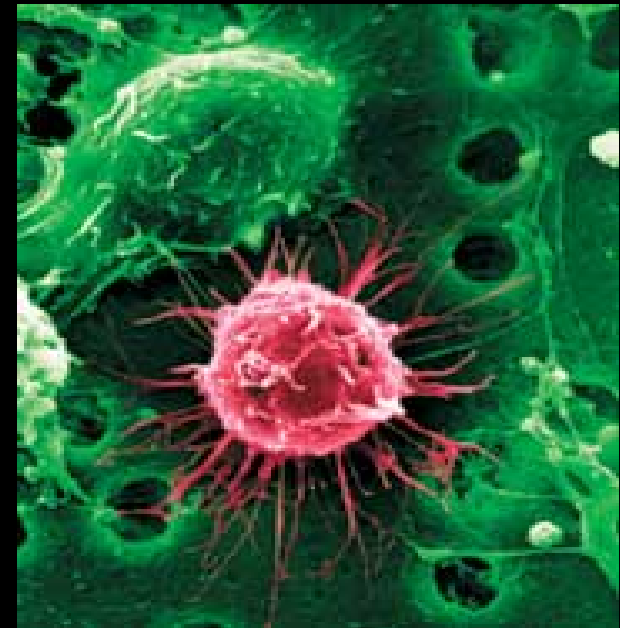
CTC
CCP

Valores	Fechas	▶▶	31/08/2007	27/09/2007	08/10/2007	31/10/2007	08/11/2007	15/11/2007	22/11/2007
HEMATOCRITO		▼	0.0						40.0
RCTO. DE G.BLANCOS		▼							4600
RCTO. DE PLAQUETAS		▼							138000
ERITROSEDIMENTACION		▼							
GLUCEMIA		▼							
UREMIA		▼	30						
CREATININA SANGRE		▼	0.90						
SODIO EN SANGRE		▼	138						
POTASEMIA		▼	3.90						
ASAT		▼	142	128	175	48	55	39	39
ALAT		▼	289	233	558	437	275	202	177
FOSFATASA ALCALINA		▼	1793	1424	851	474	417	389	364
GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA		▼	558			689		563	565
COLINESTERASA SERICA		▼							
PROTEINAS TOTALES		▼							
ALBUMINA SERICA		▼							
TIEMPO DE PROTROMBINA		▼							
TASA		▼			100				
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARC		▼							
LACTICO DEHIDROGENASA -LDH-		▼							
BILIRRUBINEMIA TOTAL		▼		1.40	1.30	0.80	0.90	1.30	1.36



Complicaciones gastrointestinales y hepáticas del Trasplante de Médula Ósea

**Enfermedad Injerto
vs
Huésped**



TMO



Actualmente tratamiento standard de múltiples enfermedades hematológicas

AUTÓLOGO

células trasplantadas pertenecen al propio paciente

SINGÉNICO

donante genéticamente idéntico al paciente

ALLOGÉNICO

donante compatible, pero genéticamente diferente al paciente

Precedidos de altas dosis de agentes citotóxicos

- Erradicar enfermedad maligna pre –TMO
- Suprimir respuesta inmune del paciente contra el injerto y consecuente rechazo del trasplante

1º TMO con donante relacionado

1º TMO en enfermedad no neoplásica

1º TMO con donante NO relacionado

1º Trasplante combinado MO - Hígado

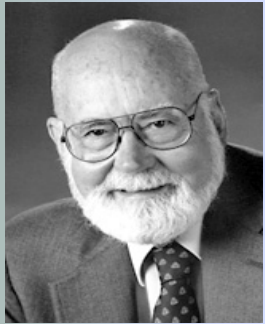
1956

1968

1973

1990

1998



The Nobel Prize in Physiology or Medicine



Dr. E. Donnall Thomas
New York

Dr. Robert A. Good
Minnesota

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York

King's College Hospital, London

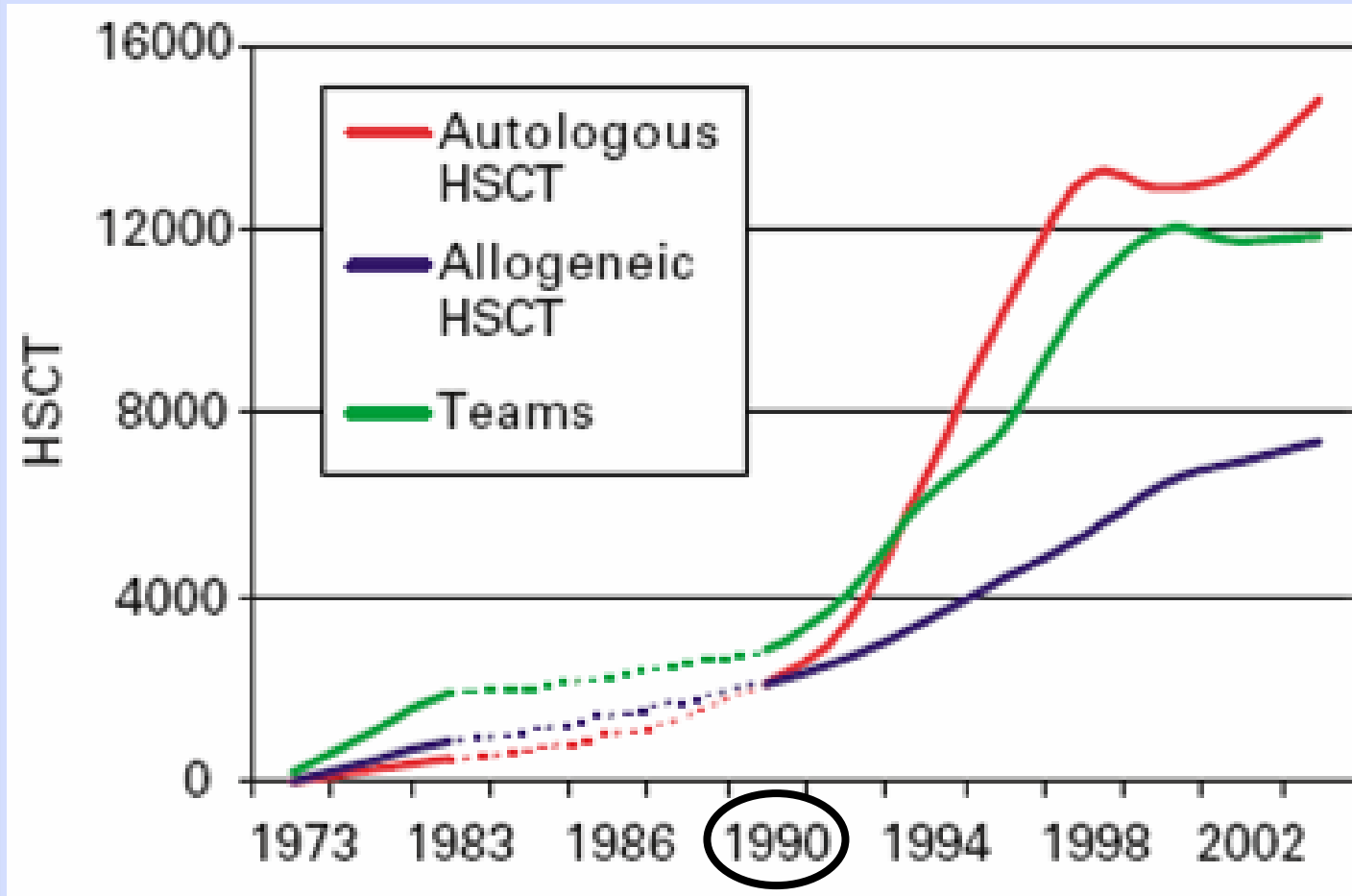
Remisión completa de una leucemia, utilizando como donante al gemelo del paciente

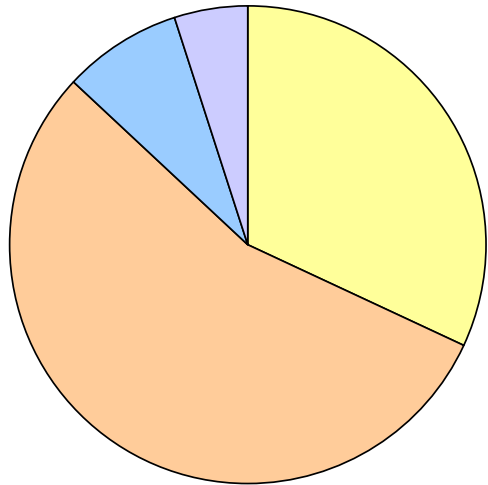
Niño de 4 ms con severa inmunodeficiencia hereditaria, utilizando como donante a la hermana de 8 años

Niño de 5 años con síndrome de inmunodeficiencia combinada, utilizando como donante a un dinamarqués

Joven de 18 años con deficiencia del Ligando CD40

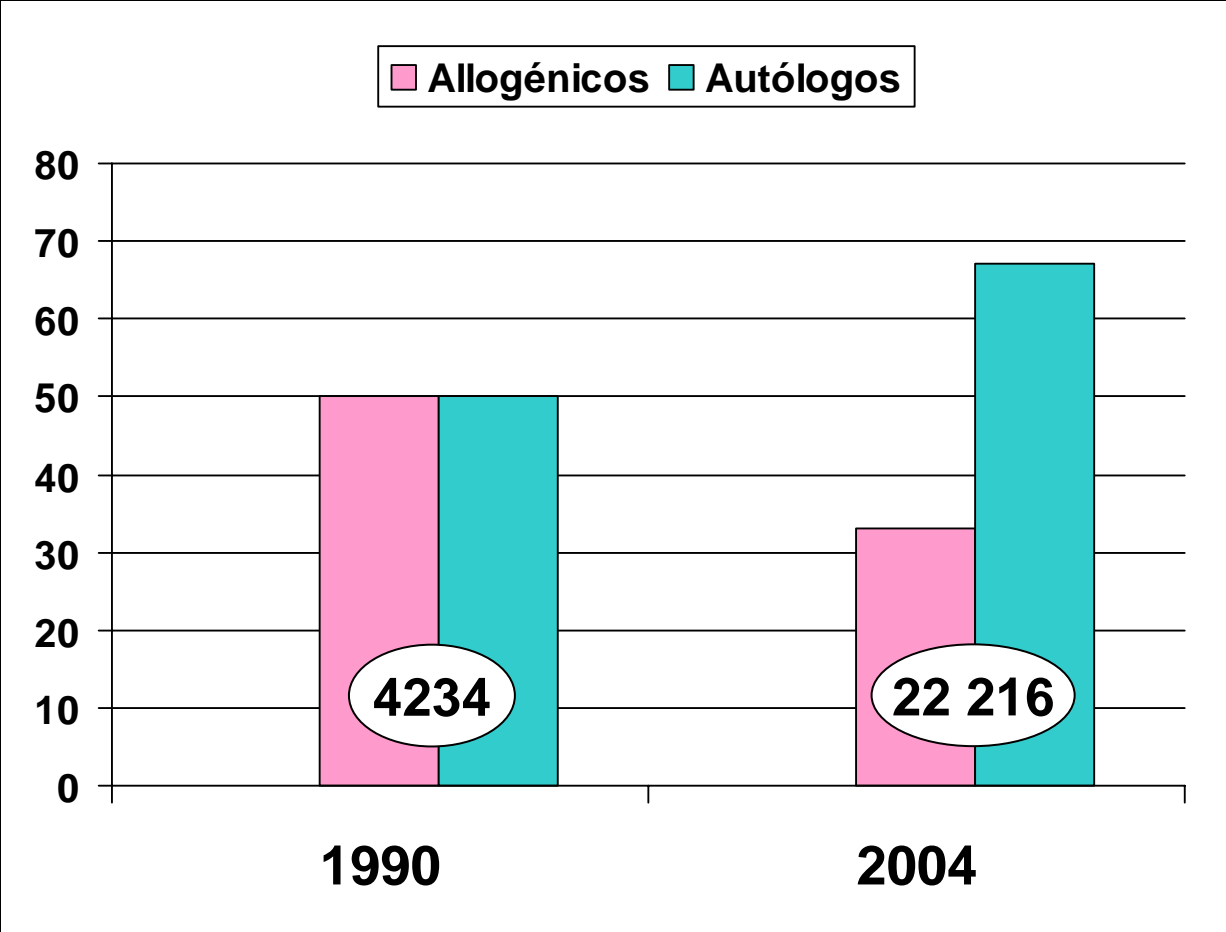
Evolución de Transplante de Células Hematopoyéticas desde 1973 – 2004 en Europa (European Group for Blood and Marrow Transplantation)





- Leucemias
- Linfomas
- Tumores Sólidos
- Desordenes No Malignos

Principales indicaciones de THSC durante 2004



Enfermedad Injerto vs Huésped

1º causa de morbimortalidad post-TMO

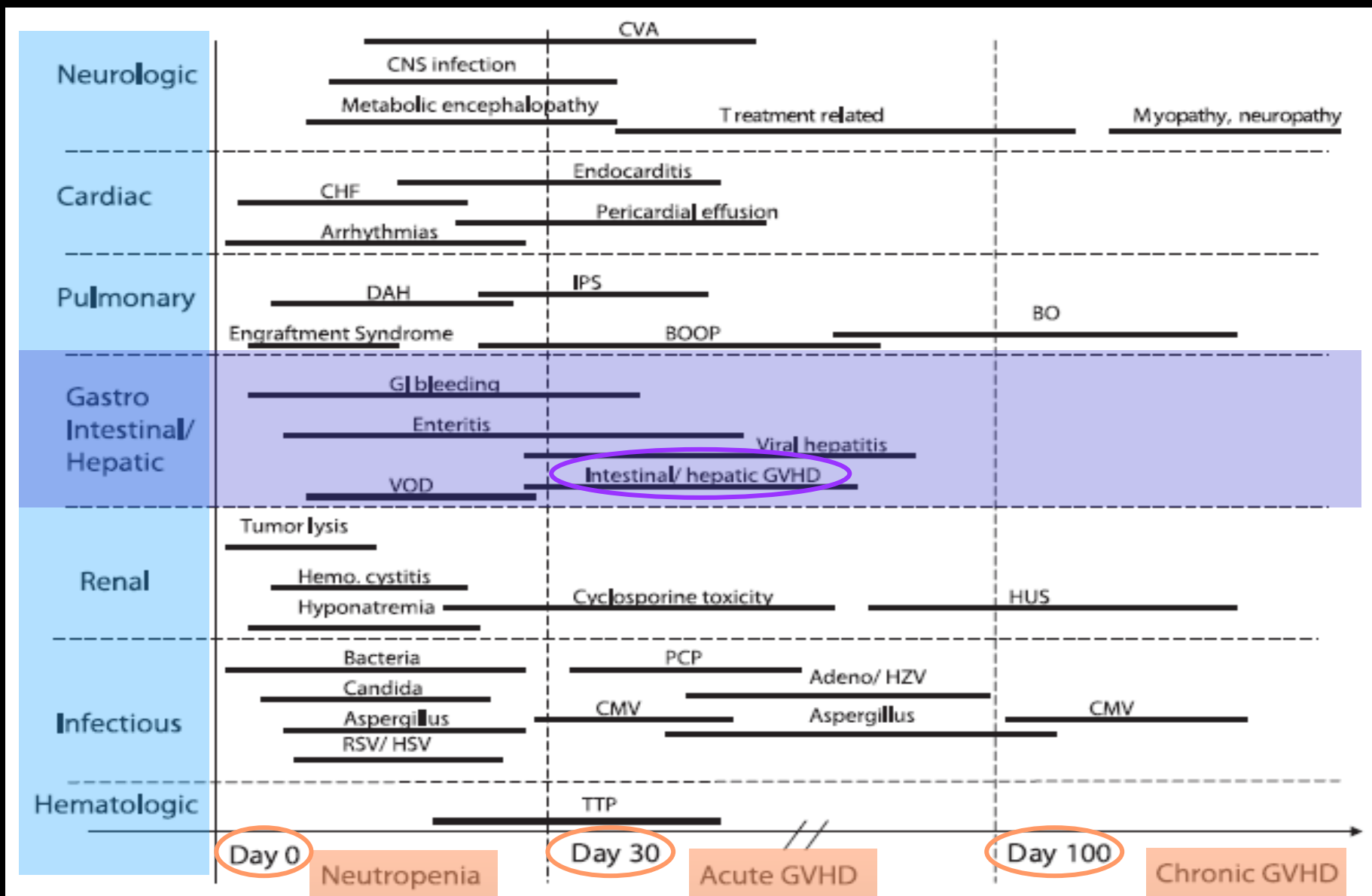
10-40% de trasplantados desarrollarán EIVH, a pesar de la profilaxis

Factores predisponentes:

- incompatibilidad HLA
- régimen profiláctico utilizado
- edad / sexo del pte y donante
- enfermedad de base
- tipo de injerto
- donante mujer múltipara

Factores “necesarios”:

- 1) Injerto con células inmunocompetentes
- 2) Ags del injerto distintos a Ags del huésped
- 3) Sistema inmune del huésped incapaz de reconocer y destruir células trasplantadas



Engraftment



- “Prendimiento” de MO trasplantada
- Día 21 post-TMO aproximadamente
- Normalización de series celulares

HIPERAG

- < 7 días de TMO
- Incompatibilidad marcada
- Profilaxis insuficiente

- Fiebre
- Eritrodermia
- Hepatitis severa
- SIRS, shock

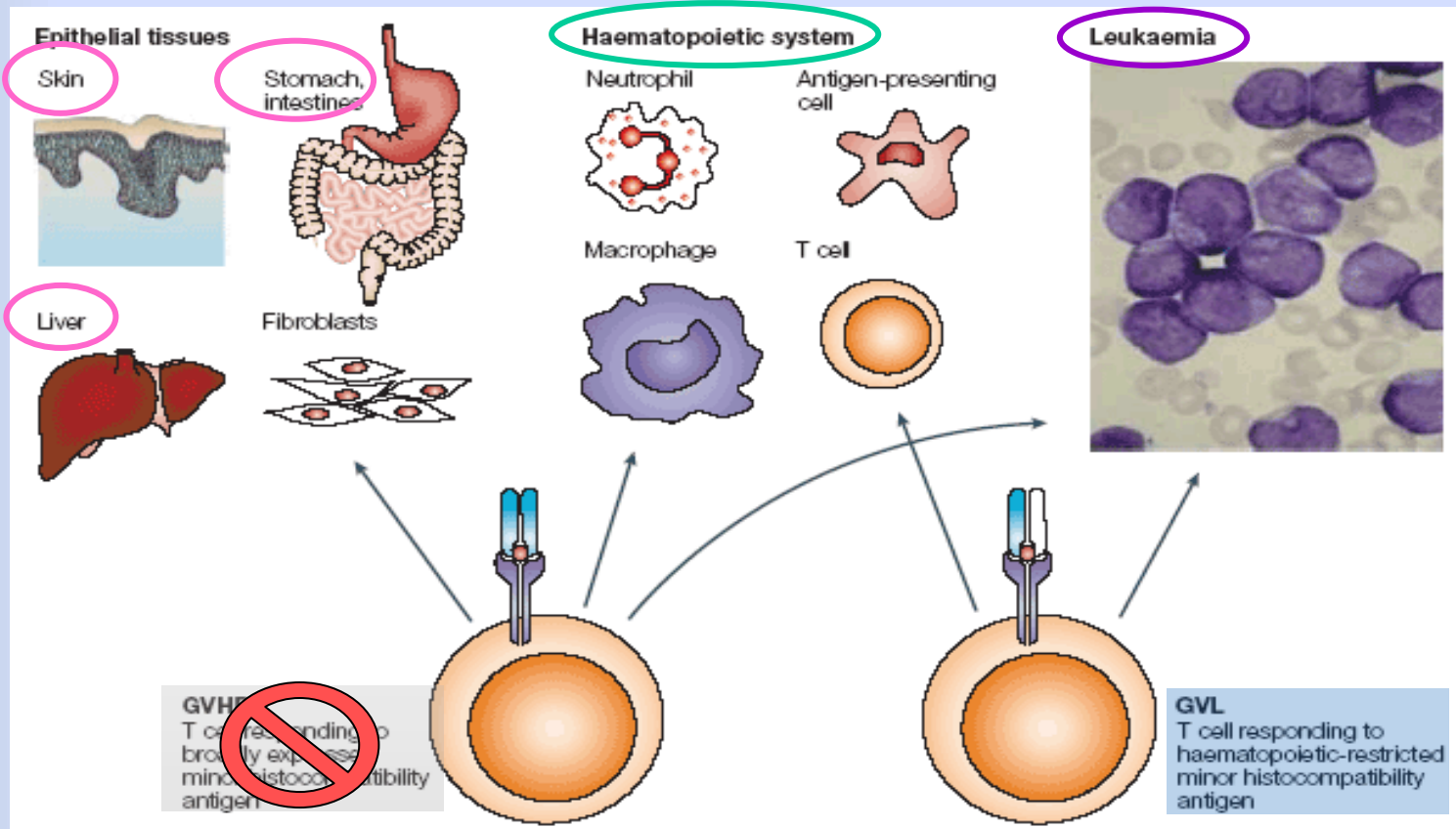
AGUDO

- < 100 días de TMO
- Coincide con engraftment

CRÓNICO

- > 100 días de TMO

Respuesta de los linfocitos del donante al tejido del huésped, con la activación inicial de las células T y posterior producción de citoquinas



Prevención de rechazo >> **Ciclosporina + Metrotexate** a bajas dosis día (-) 1 TMO

Piel



Órgano más afectado

Precede lesiones de otros órganos

exantema maculopapular
de instalación brusca

Resolución espontánea o
con tratamiento instaurado

mejillas, cuello, palmas,
plantas, orejas, dorso

Eritrodermia generalizada,
con ampollas y necrosis

D.D.

- Drogas realizadas (quimioterapia, ATB, profilaxis)
- Infecciones virales (CMV, VHS, VZ)
- Sme. de Engraftment



Mucosas

- Poco documentado por riesgo marcado de sangrado al biopsiar
- 90% asociado a mucositis por QMT
- 35 – 70% asociado a EIVH agudo

- eritema
- úlceras
- erosiones
- xerostomía
- dolor

EIVH Agudo

1. Involucrar paladar duro

2. Duración > 3 sem

Hígado



2º órgano más afectado

Raro el compromiso hepático único

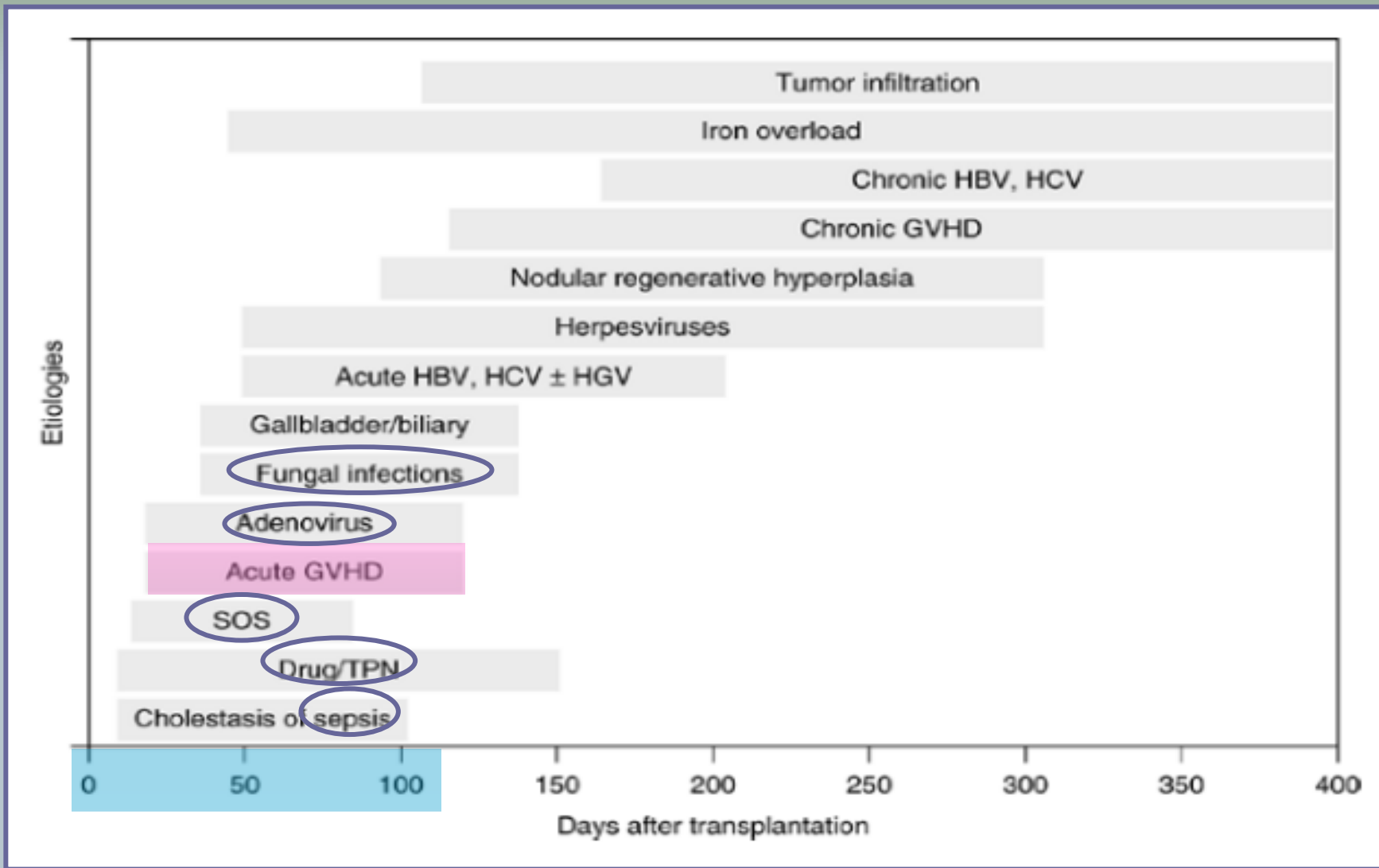
Generalmente posterior a compromiso de otros órganos

Clínica:

- ictericia
- hepatomegalia moderada
- dolor abdominal HD

Laboratorio:

- aumento gradual de Bb
- aumento FA (> 20 veces)
- GOT – GPT (normales hasta aumento > 10 veces)



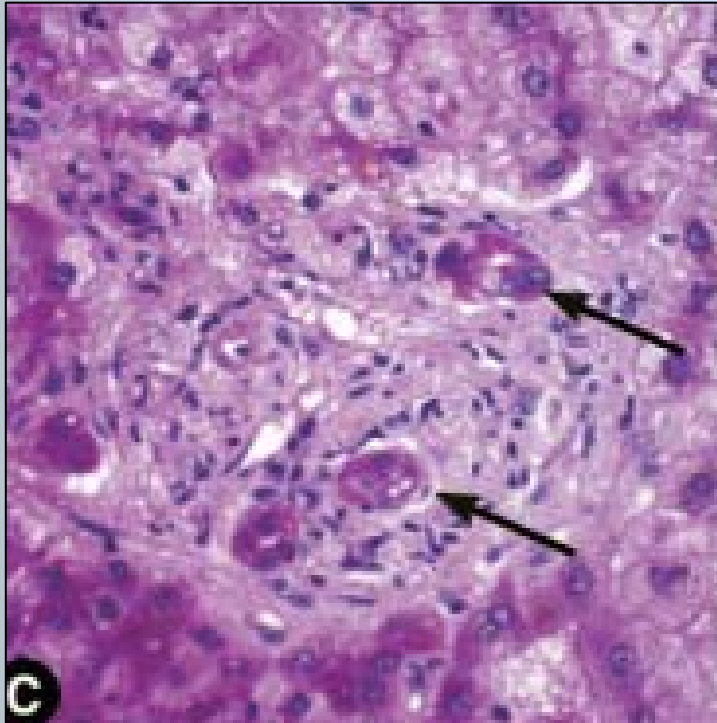
Confirmar diagnóstico de EIVH Aguda



Diagnóstico diferencial

Anatomía Patológica:

- infiltrado linfocítico de pequeños conductos biliares
- polimorfismo nuclear
- células epiteliales marginales
- extenso daño interlobular de conductos biliares
- colestasis



EIVH Agudo (día 82 post-TMO):
Pequeños conductos biliares, con células epiteliales marginales. Eosinofilia citoplasmática y vacuolización (H&E)

Tracto Gastrointestinal



3º órgano más afectado

Cualquier localización del TGI

Generalmente acompaña lesiones en hígado y piel

Clínica:

- dolor abdominal cólico
- náuseas, vómitos
- diarrea voluminosa secretora
- sangrado digestivo
- anorexia, pérdida de peso

• 78 pac post-TMO



náuseas
anorexia



• 63 pac (81%) EIVH
• respuesta con CTC

**Persistent nausea and anorexia after marrow transplantation.
A prospective study of 78 patients. TRANSPLANTATION 1998.**

• estudio prospectivo
• 50 pacientes
• 20 - 100 post-TMO



náuseas
vómitos



21 pacientes (42%)
EIVH

**A prospective study of unexplained nausea and vomiting after
marrow transplantation. TRANSPLANTATION 1986, 42: 602-607.**

Rx de Abdomen

- niveles hidroaéreos
- dilatación intestinal

ECO de Abdomen

- hepatomegalia

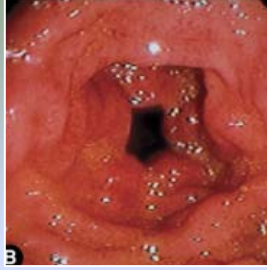
TAC de Abdomen

- refuerzo intenso de mucosa

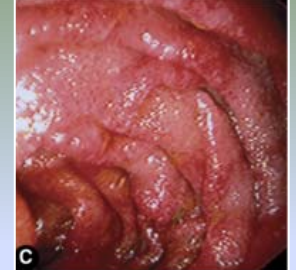
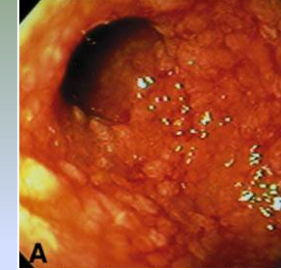
Engrosamiento marcado de la pared intestinal



Diagnosis of Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease AJG – November, 2000



Endoscopía



**pérdida mucosa
difusa**

gastroduodenitis

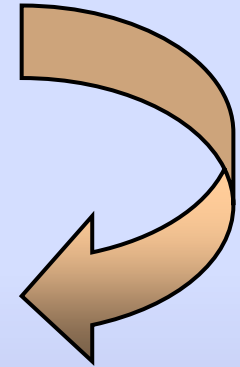
**edema de mucosa
úlceras, sangrados**

**DESPRENDIMIENTO
y RECAMBIO MUCOSO**

NORMAL

Biopsia

**Confirmar
diagnóstico**



Poco frecuente, muy específico

21 % endoscopía normal, diagnóstico histológico

Nº BIOPSIAS

NO ESTÁ ESTANDARIZADO EL Nº DE BIOPSIAS O LA LOCALIZACIÓN PARA MEJOR RÉDITO DIAGNÓSTICO

LOCALIZACIÓN

Alto rédito diagnóstico

Biopsia Rectal

18% EIVH limitado a TGI superior

Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: A prospective study.
Cox GJ, et al. Gastroenterology 1994

Epitelio gástrico demostró ser el mejor sitio para realizar biopsia diagnóstica de EIVH gastrointestinal, aún cuando la diarrea sea el síntoma dominante y el intestino delgado presente mayor daño endoscópico

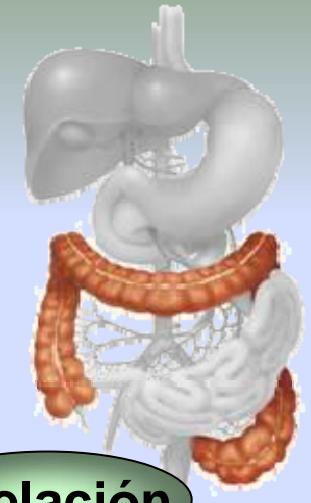
Alto valor predictivo de EIVH en biopsias cutáneas de pacientes con síntomas GI

- Presentación clínica típica
- Descartar causas infecciosas
- EIVH cutáneo por biopsia

FCS con ileoscopia y biopsia colónica e ileal



> relación



< relación



VEDA con biopsia gástrica

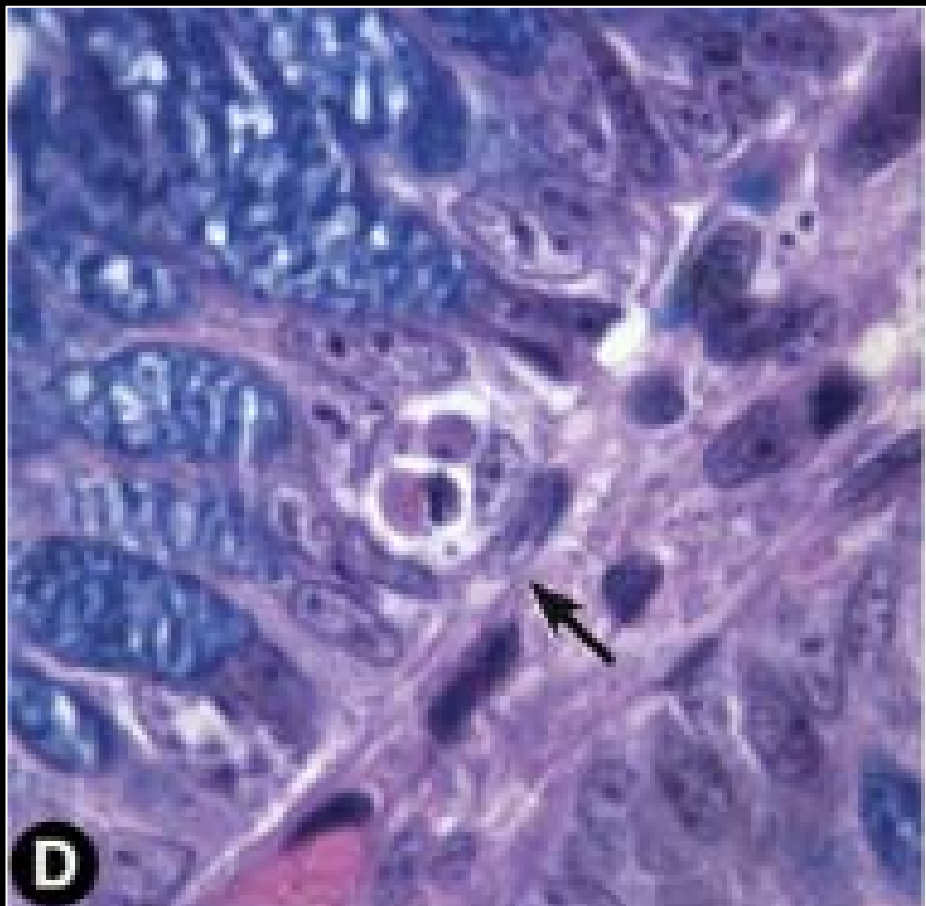
Anatomía Patológica:

- necrosis de células epiteliales solitarias (apoptosis)
- inflamación reactiva
- cambios reactivos o pérdida del epitelio

< 21 días
post-TMO

Daño mucoso
QMT pre-TMO

**Histología es adecuada para
diagnóstico de EIVH > 21 días**



Intestino Delgado:
Edema de mucosa, infiltrado linfocitario y ausencia completa de células epiteliales. (H&E)
Segmento post-mortem con mucosa despulida.



Recto:
Apoptosis focal en epitelio de cripta. (H&E, Alcian Blue)



Table 1. Grading of Acute Graft-*Versus*-Host Disease (GVHD)

Stage	Skin	Liver (Bilirubin)	Gastrointestinal
0	No	No	No
1	<25%	2–2.9 mg/dl	500–1000 cc stool/day, nausea, anorexia
2	25–50%	3–5.9 mg/dl	1000–1500 cc stool/day, biopsy (+) for GVHD
3	Generalized erythema	6–14.9 mg/dl	1500–2000 cc stool/day
4	Bullae, desquamation	>15 mg/dl	>2000 cc stool/day, ileus, severe pain

Tratamiento:

- Corticoides (prednisona) + Inmunosupresor
- AUDC (mejora laboratorio)
- 30% refractario al tratamiento convencional

- 
- > respuesta lesiones cutáneas aisladas
 - < respuesta de compromiso TGI

EIVH Crónica

60% pacientes sobrevivientes a largo plazo de TMO allogénica

54% causa de muerte (excluyendo recaída de enf) > 2 años post-TMO



Antecedente
EIVH agudo

Otros factores de riesgo:

- injerto de stem cells periféricas
- donante no relacionado
- donante mujer en huésped hombre
- uso de busulfán??

- 60 – 85% EIVH Aguda grado II-IV
- 50% EIVH Aguda grado I

Escasa respuesta
a tratamiento
inmunosupresor

PROGRESIVO

Evolución de EIVH aguda
hacia la cronicidad

Buena respuesta
a tratamiento
inmunosupresor

QUIESCENTE

Desarrollo de EIVH
crónica luego de período
libre de enfermedad
posterior a EIVH agudo

DE NOVO

Desarrollo de EIVH
crónica sin antecedente
de EIVH aguda

INMUNODEFICIENCIA



AUTOINMUNIDAD

Manifestaciones clínicas:

- úlceras orales
- queratoconjuntivitis
 - xerostomía
 - poliserositis
 - esofagitis
- estenosis esofágica
- obstrucción intrahepática
- bronquiolitis obliterante
 - esclerodermia
 - fascitis, mioscitis

Table 1 Classification of chronic GVHD⁷

Subclinical GVHD

Histologically positive but no clinical symptoms

Clinical limited chronic GVHD

Either or both

Localized skin involvement

Hepatic dysfunction (due to chronic GVHD)

Clinical extensive chronic GVHD

Either

Generalized skin involvement

Or

Localized skin involvement or hepatic dysfunction due to chronic GVHD or both

Plus

Liver histology showing chronic aggressive hepatitis, bridging necrosis, or cirrhosis

Or

Involvement of the eyes (Schirmer's test less than 5 mm wetting) or

Involvement of minor salivary glands or oral mucosa demonstrated on labial biopsy

Or

Involvement of other target organ (lung, kidney)

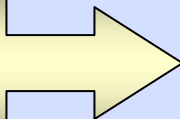
**Tratamiento
inmunosupresor**

Tracto Gastrointestinal



- Afectación gastrointestinal poco prominente
- Evolución de EIVH Aguda
- Dismotilidad intestinal, pseudo-obstrucción
- Diarrea, mala-absorción

ESÓFAGO



- disfagia
- descamación mucosa con dolor retroesternal
- fibrosis
- esofagitis distal
- estenosis

Hígado



- Afectación hepática aislada poco frecuente
- Colestasis intrahepática
- Simula una Cirrosis Biliar Primaria (clínica + histología)
- Severidad se correlaciona con los hallazgos histopatológicos

Laboratorio:

- **colestasis (FA / 5 nuc)**
- aumento Bb – GOT – GPT
- simular hepatitis aguda

