

Enfermedad de Injerto Contra Huésped

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una complicación inmunológica significativa que surge después del trasplante de tejido alogénico (similar pero no idéntico de un donante), como células madre hematopoyéticas, hígado, o productos sanguíneos no irradiados. Ocurre cuando los linfocitos T derivados del donante inmunocompetentes (células inmunitarias funcionales del donante del tejido) reconocen el tejido del receptor como extraño, llevando a una respuesta inflamatoria sistémica. Mientras que la EICH está más comúnmente asociada con el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH), también puede desarrollarse después de otros tipos de trasplantes de órganos ricos en linfocitos, incluyendo trasplantes hepáticos y transfusiones de productos sanguíneos no irradiados. La EICH puede causar daño orgánico severo y afectar significativamente la recuperación y calidad de vida del paciente.

Fisiopatología de la EICH

La EICH es una consecuencia de un ataque inmunológico por linfocitos T derivados del donante contra los tejidos del receptor. Estas células T del donante reconocen las células huésped como "no propias," una respuesta desencadenada por discrepancias en los antígenos leucocitarios humanos (HLA). Las moléculas HLA juegan un papel crucial en la regulación inmune al presentar péptidos antigénicos a las células T, las cuales entonces se diferencian en células efectoras capaces de atacar células extrañas.

En el contexto del TCMH, los linfocitos T del donante pueden montar una respuesta inmune contra los tejidos huésped, especialmente cuando existe una incompatibilidad HLA entre el donante y receptor. Mientras que el TCMH autólogo (donde las propias células madre del paciente son trasplantadas) evita este problema, el TCMH alogénico (que involucra células del donante) conlleva un mayor riesgo de EICH, aún cuando se realiza compatibilidad HLA. Este riesgo aumentado se atribuye al hecho de que la compatibilidad HLA perfecta es rara, y las incompatibilidades menores aún pueden provocar respuestas inmunes.

Clasificación de la EICH

La EICH típicamente se clasifica en dos tipos principales basados en el tiempo de aparición después del trasplante: aguda y crónica.

- **Enfermedad de Injerto Contra Huésped Aguda:** La EICH aguda ocurre dentro de los primeros 100 días después del trasplante. Es principalmente resultado de una reacción de hipersensibilidad tipo IV, donde las células T del donante reconocen los antígenos del tejido huésped como extraños, llevando a inflamación y destrucción celular. Sin tratamiento profiláctico, la EICH aguda puede afectar al 70-100% de los pacientes sometidos a TCMH alogénico. Sin embargo, la profilaxis con agentes inmunosupresores como ciclosporina reduce significativamente este riesgo a 9-50%. La EICH aguda principalmente afecta la piel, tracto gastrointestinal e hígado.
- **Enfermedad de Injerto Contra Huésped Crónica:** La EICH crónica se desarrolla después de 100 días postrasplante y a menudo involucra respuestas mediadas por linfocitos T y B. A diferencia de la EICH aguda, que es generalmente autolimitada, la EICH crónica puede persistir por meses o años y llevar a complicaciones a largo plazo como fibrosis, disfunción orgánica, y aumento de la mortalidad.

Manifestaciones Clínicas de la EICH

Las características clínicas de la EICH varían dependiendo de los órganos involucrados y el tiempo de aparición. Las dos formas aguda y crónica se manifiestan de manera diferentes

➤ **EICH Aguda:**

- *Piel:* El síntoma más común es una erupción maculopapular pruriginosa (con picazón), que puede involucrar las orejas, cuello, hombros, palmas y plantas. La erupción puede progresar a eritema (enrojecimiento) y ampollas, y en casos severos, puede causar necrosis cutánea (muerte).
- *Gastrointestinal:* La EICH aguda a menudo se presenta con síntomas de náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. La diarrea puede ser severa, llevando a desequilibrios de fluidos y electrolitos.
- *Hígado:* *El compromiso hepático es común, con síntomas como ictericia, hepatomegalia y elevación de enzimas hepáticas. La concentración de bilirrubina aumenta debido a disfunción hepática, causando el característico amarillamiento de la piel y esclerótica*

➤ **EICH Crónica:**

- *Piel:* La EICH crónica puede presentarse con cambios similares a esclerodermia, incluyendo engrosamiento cutáneo, fibrosis y contracturas. También puede causar erupciones liquenoides, caracterizadas por lesiones pruriginosas tipo placa.
- *Ocular y Oral:* El síndrome sicca, involucrando ojos secos y boca seca, es una característica distintiva de la EICH crónica. Estos síntomas están asociados con disfunción de glándulas lacrimales y salivales.
- *Pulmonar:* El compromiso pulmonar en la EICH crónica puede manifestarse como tos, sibilancias y disnea debido a bronquiolitis obliterante, una forma de daño pulmonar crónico que destruye los bronquiolos.
- *Hepático y Gastrointestinal:* Similar a la EICH aguda, la EICH crónica puede causar disfunción hepática, pero el inicio es más gradual. Los síntomas GI crónicos pueden incluir malabsorción, pérdida de peso y diarrea crónica.

Diagnóstico de la EICH

El diagnóstico de EICH se basa en hallazgos clínicos, examinación histopatológica y, a veces, biopsia. Para la EICH aguda, la biopsia de órganos afectados, particularmente piel e hígado, puede mostrar infiltrados inflamatorios, apoptosis (muerte celular programada) de células epiteliales, y necrosis tisular. En la EICH crónica, los hallazgos de biopsia pueden incluir fibrosis y cambios atróficos en los órganos afectados. Adicionalmente, los criterios diagnósticos para EICH han sido desarrollados por los Institutos Nacionales de Salud, los cuales proporcionan un marco para graduar la severidad y extensión de la enfermedad.

Tratamiento de la EICH

El manejo de la EICH está dirigido a controlar la respuesta inmune y minimizar el daño tisular. Las estrategias de tratamiento son determinadas por la severidad de los síntomas, el tipo de EICH, y el tiempo post-trasplante.

- **Profilaxis:** El tratamiento profiláctico es crucial en la prevención de EICH. Medicamentos inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, metotrexato, y corticosteroides son comúnmente usados para reducir la incidencia y severidad de la EICH. El objetivo es prevenir que las células T del donante ataquen el tejido del receptor. La irradiación corporal total también puede ser usada en ciertos casos para suprimir aún más la función inmune.

➤ **EICH Aguda:**

- *Esteroides Tópicos: Para compromiso cutáneo leve (ej., menos del 50% del área de superficie corporal), los corticosteroides tópicos son el tratamiento de primera línea. Estos son efectivos en reducir la inflamación y controlar la erupción cutánea.*
- *Esteroides Sistémicos: Si la erupción involucra más del 50% del cuerpo, o si hay signos de compromiso hepático o GI, se administran corticosteroides sistémicos. La prednisona es típicamente el esteroide de elección, pero otros inmunosupresores como metilprednisolona también pueden ser usados.*
- *Otros Agentes Inmunosupresores: En casos donde los corticosteroides son insuficientes, agentes de segunda línea como globulina antitimocítica (GAT), ruxolitinib, o infliximab pueden ser utilizados. Estos agentes atacan vías inmunes específicas involucradas en la patogénesis de la EICH.*

➤ **EICH Crónica:**

- *Corticosteroides: El tratamiento de primera línea para la EICH crónica permanece siendo los corticosteroides sistémicos, a menudo usados en combinación con otros agentes inmunosupresores.*
- *Tratamientos de Segunda Línea: Para EICH crónica refractaria, tratamientos adicionales pueden incluir ciclosporina, micofenolato mofetil, o sirolimus. En algunos casos, terapias novedosas como ibrutinib (un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton) o ruxolitinib (un inhibidor de Janus quinasa) están siendo investigados en ensayos clínicos.*
- *Cuidado de Soporte: El manejo sintomático de la EICH crónica incluye tratamiento para ojos secos (ej., gotas oftálmicas de ciclosporina A), cuidado de la mucosa oral, y soporte pulmonar para compromiso pulmonar.*

Conclusión

La enfermedad de injerto contra huésped permanece como una complicación mayor del trasplante alogénico, particularmente del trasplante de células madre hematopoyéticas. La condición resulta del ataque inmunológico de células T del donante sobre tejidos huésped, llevando a morbilidad significativa. El diagnóstico temprano y manejo apropiado, incluyendo terapia inmunosupresora profiláctica y tratamientos específicos para síntomas, son esenciales para reducir la severidad de la EICH y mejorar los resultados del paciente. Los avances en terapias dirigidas y regímenes inmunosupresores ofrecen esperanza para un mejor control de las formas aguda y crónica de la EICH.

Referencias

- ❖ Hirsch, T. G., Bukhari, N., & Soni, S. (2020). Graft-versus-host disease: Pathogenesis and management. *Journal of Clinical Immunology*, 40(1), 23-35. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00765-5>
- ❖ Vij, R., Avigan, D. E., & Cohen, A. (2022). Graft-versus-host disease: Therapeutic approaches. *Blood Reviews*, 45, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100742>
- ❖ Zeiser, R., & Blazar, B. R. (2017). Acute graft-versus-host disease—biologic insights and therapy. *New England Journal of Medicine*, 377(22), 2143-2153. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1610787>