

Graft-versus-Host Disease

Diapositiva 1

ENEIDA NEMECEK, M.D.: Hola, este ciberseminario cubre el tema de la enfermedad del injerto contra el huésped. Me llamo Eneida Nemecek, soy médica especialista en trasplantes del Programa Pediátrico de Trasplante de Sangre y Médula Ósea de la Universidad de Ciencias de la Salud de Oregon en Portland, Oregon. El Dr. David Jacobsohn, un médico especialista en trasplantes pediátricos del Centro Médico Infantil Nacional en Washington, D.C. también ha contribuido a las diapositivas de la presentación.

Graft-versus-Host Disease

Eneida Nemecek, MD
Oregon Health & Science University, Portland OR

David Jacobsohn, MD
Childrens National Medical Center, Washinton D.C.

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM® BE THE MATCH®

Diapositiva 2

Después de terminar el ciberseminario, deberían poder entender los factores de riesgo para la enfermedad del injerto contra el huésped. La base fisiopatológica de la enfermedad del injerto contra el huésped, las manifestaciones de la GVHD aguda, las manifestaciones clínicas de la GVHD crónica y los conceptos básicos para la prevención y el tratamiento de la GVHD.

Objectives

To understand the:

- Risk factors for GVHD
- Basic pathophysiology of GVHD
- Clinical manifestations of acute GVHD
- Clinical manifestations of chronic GVHD
- Basic concepts of prevention & treatment of GVHD

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM® BE THE MATCH®

2

Diapositiva 3

Antes de comenzar la presentación, veamos cinco preguntas de verdadero o falso para evaluar sus conocimientos previos en esta área. Las respuestas se darán a lo largo de esta presentación. Tómense su tiempo para responder a cada pregunta y, cuando hayan finalizado, regresen al ciberseminario.

Primera pregunta: La GVHD ocurre solamente con donantes no emparentados. Segunda: En la GVHD, los linfocitos T del receptor reaccionan contra las células madres del donante. Tercera: Los órganos más frecuentemente afectados por la GVHD aguda son la piel, el tubo digestivo y el hígado. Cuarta: El factor de riesgo más importante para la aparición de GVHD es el grado de incompatibilidad HLA entre el donante y el receptor. Y quinta: Los corticoesteroides sistémicos son el fármaco que con más frecuencia se usa en primera línea para tratar la GVHD.

Pre-Quiz

True or False?

- GVHD only occurs in the unrelated donor setting.
- In GVHD, recipient T-cells react against donor stem cells.
- The most common organs affected by acute GVHD are skin, GI tract and liver.
- The most important risk factor for the development of GVHD is the degree of HLA-mismatch between donor and recipient.
- Systemic steroids are the most common first line agent used to treat GVHD.

Diapositiva 4

La enfermedad del injerto contra el huésped es una de las complicaciones más frecuentes después de un trasplante de células madres hematopoyéticas alogénico, y afecta a aproximadamente al 50% de los pacientes. La GVHD ocurre cuando los linfocitos T inmunitariamente competentes del donante no reconocen el medio del receptor como propio y lo atacan, inflamando y dañando los órganos. La GVHD ha sido llamada el 'camino escabroso' hacia la tolerancia inmunitaria.

GVHD Basics

- One of the most common complications after allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) affecting approximately 50% of patients
- Donor T-cells do not recognize the recipient environment as self and attacks it causing organ inflammation and damage
- The 'bumpy' road to immune tolerance



Diapositiva 5

La GVHD puede afectar a cualquier receptor de un trasplante alogénico, independientemente del donante o de la fuente de células madres. Sin embargo, su incidencia y riesgo varían de acuerdo con una serie de factores de riesgo. El riesgo de GVHD es mayor en receptores de productos de donantes no emparentados, receptores de productos de células madres de sangre periférica, receptores de edad avanzada — con la edad un riesgo como un continuo—, receptores de un hermano con incompatibilidad HLA, trasplantes de donantes mujeres aloinmunes (por ejemplo, los varones que reciben productos de mujeres multíparas corren un riesgo elevado), receptores que han recibido regímenes de irradiación corporal total: cuanto más alta la dosis, mayor el riesgo.

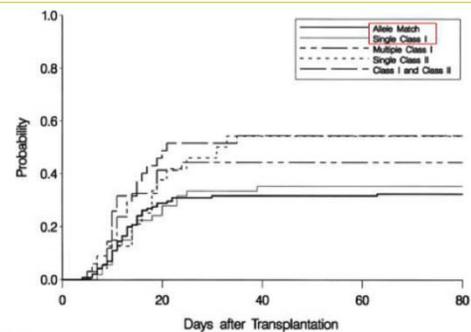
Risk Factors for GVHD

- Any allogeneic HCT recipient is at risk for GVHD
- Risk higher in:
 - Unrelated donor
 - Peripheral blood stem cell
 - Older age
 - HLA mismatch
 - Transplant from alloimmune female donor
 - Radiation-containing regimens

Diapositiva 6

El factor que más influye y más predice la GVHD es el grado de incompatibilidad HLA entre el donante y el receptor. Como se aprecia en este gráfico, la incidencia acumulada de GVHD es más alta cuanto mayor es la incompatibilidad. El riesgo es bastante similar para los receptores de donantes totalmente compatibles o receptores con un solo alelo de clase I, en esta región, y aumenta cuanto mayor es la incompatibilidad. Los receptores de productos de donantes emparentados no compatibles tienen una respuesta similar a los que reciben productos de donantes no emparentados, siendo el riesgo de GVHD mayor que para los hermanos compatibles. Si bien no se muestra en este gráfico, el riesgo para los hermanos con compatibilidad HLA es el más bajo.

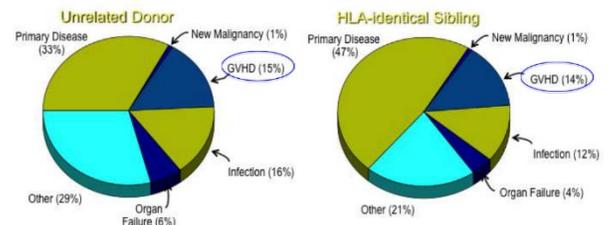
HLA match & Risk of GVHD



Diapositiva 7

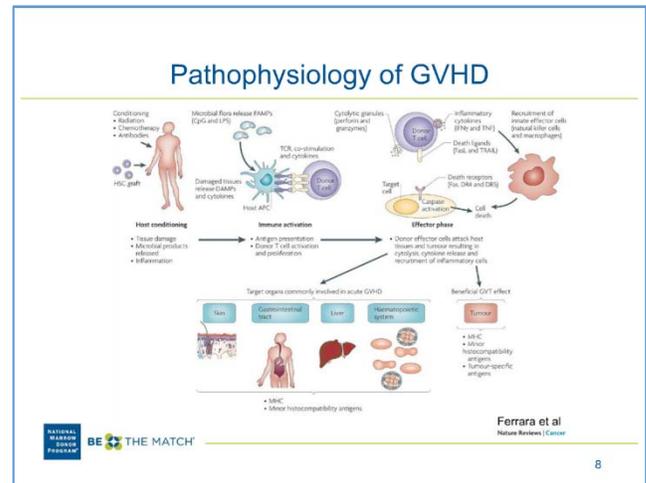
La GVHD es una causa importante de mortalidad, tanto con donante emparentado como no emparentado, y causa el 14-15% de las muertes según los datos informados por el Centro para la Investigación Internacional de Trasplantes de Sangre y Médula Ósea en 2011. Por lo tanto, es muy importante que quienes realizan trasplantes entiendan los mecanismos de esta enfermedad, sus manifestaciones clínicas y tratamiento, para prevenir y tratar esta enfermedad de manera adecuada.

Causes of Death after HCT



Diapositiva 8

La fisiopatología de la GVHD es compleja y multifactorial. Para simplificar, es más fácil dividir el proceso en tres etapas. La preparación del receptor, o huésped, la fase de activación del donante, y la fase efectora. La primera etapa incluye la preparación de un huésped inmunocomprometido y dañado; la administración de un régimen de acondicionamiento, quimioterapia e irradiación durante la fase previa al trasplante causa lesiones en los tejidos e inflamación generalizada. Durante esta etapa, la flora microbiana nativa también causa inflamación tisular y liberación de citocinas. Durante la segunda etapa, los linfocitos T inmunocompetentes del donante ingresan en el entorno dañado del huésped y reaccionan al estado inflamatorio. Las células presentadoras de antígenos del donante reconocen los antígenos expuestos del receptor como extraños y activan los linfocitos T del donante, que entonces proliferan. Durante la etapa efectora, los linfocitos T activados del donante inician una cascada de eventos que incluye la liberación de más citocinas inflamatorias y el ataque a los tejidos del receptor. Esta fase efectora es muy compleja y una gran fuente para la investigación científica básica en el campo de la biología del trasplante. Los órganos más afectados en la GVHD son la piel, el tubo digestivo y el hígado. El sistema hematopoyético también se ve afectado con frecuencia. Las interacciones entre el injerto y el huésped pueden ser buenas y malas. Por un lado, el daño a los órganos, o GVHD, puede tener consecuencias significativas para el huésped. Pero por otro lado, esta interacción es la responsable del efecto beneficioso del injerto contra el tumor ante un cáncer. Los pacientes que reciben trasplantes por enfermedades no cancerosas no se benefician de este efecto positivo y, en una situación ideal, quisiéramos no ver nada de GVHD en esos pacientes. Ahora pasemos al estudio de las diferencias clínicas entre GVHD aguda y crónica.



Diapositiva 9

La GVHD aguda se observa más frecuentemente durante los primeros cien días después del trasplante, pero también puede aparecer más tarde. Puede afectar la piel, el hígado, el estómago y los intestinos. Como explicamos antes, es el resultado de las interacciones entre los tejidos dañados del huésped y los linfocitos T del donante en una situación general de inflamación. Son muchas las vías inmunitarias que intervienen en la aparición de la GVHD aguda.

Acute GVHD

- Seen mostly within first 100 days post-HCT but can be seen later
- Can affect the skin, liver, stomach, and/or intestines
- Interactions between damaged host tissues and donor T-cells in a background setting of inflammation
- Multiple immune pathways involved

Diapositiva 10

Esta tabla resume las manifestaciones de la GVHD aguda y, en la piel, la manifestación más frecuente es un sarpullido con eritema. En los casos más graves, pueden aparecer vesículas o ampollas. Generalmente van acompañadas de comezón, dolor o molestias en la piel y, en las etapas muy avanzadas, se puede ver descamación, muy similar a la de una quemadura de segundo o tercer grado. En el tubo digestivo, tenemos manifestaciones gastrointestinales altas y bajas, y las manifestaciones altas incluyen anorexia o falta de apetito, náuseas y vómitos. En el intestino, generalmente observamos diarrea, que puede ser acuosa o sanguinolenta, dolor abdominal en cualquier caso, e íleo. En el hígado, notamos que el paciente tiene ictericia acompañada de hiperbilirrubinemia, mayormente fracción directa, y generalmente transaminasas hepáticas elevadas, si bien estas no necesitan estar presentes para establecer el diagnóstico. Los pacientes generalmente se quejan de dolor en el cuadrante superior derecho.

Clinical Manifestations of Acute GVHD

Organ	Signs and symptoms
Skin	Rash, erythema, vesicles, bullae (blisters), itching, skin pain, desquamation
Gastrointestinal Tract	
- Upper GI	Anorexia, nausea, vomiting
- Lower GI	Diarrhea ± blood, abdominal pain, ileus
Liver	Jaundice, hyperbilirubinemia ± elevated liver transaminases, right upper quadrant pain

Diapositiva 11

El diagnóstico de GVHD se basa mayormente en los síntomas clínicos. No contamos con análisis de sangre bien establecidos para diagnosticar la GVHD. La biopsia de los tejidos afectados puede resultar útil para excluir otras causas de los signos y síntomas, por ejemplo, infecciones de cualquier tipo. En cuanto a la piel, generalmente realizamos una biopsia en sacabocados; un dermatólogo o especialista en trasplantes puede hacerla. En cuanto al tubo digestivo, generalmente se consulta a gastroenterólogos para que realicen endoscopias con biopsias del tubo digestivo alto y bajo, y con respecto al hígado, podemos obtener biopsias de hígado por punción o transyugulares, usando radiología o radiología intervencionista, o a veces cirugía.

Diagnosis of GVHD

- Mostly based on clinical symptoms
- Biopsies useful to exclude other causes
 - Skin: punch biopsy
 - GI tract: Endoscopy and biopsies (upper &/or lower GI)

Diapositiva 12

Este es un ejemplo de las manifestaciones cutáneas de la GVHD. La imagen de la izquierda muestra una erupción maculopapular eritematosa, en dos estadios diferentes, en el brazo del paciente en la imagen de arriba y en el pecho en la de abajo. En la imagen de arriba a la derecha vemos las vesículas y ampollas que se observan en las etapas más avanzadas de la enfermedad, y en la imagen de abajo, la manifestación más grave, que es la descamación. Las manifestaciones cutáneas pueden parecerse a otras enfermedades, de modo que siempre es buena idea pensar en diagnósticos diferenciales o que puede haber otras causas presentes para la erupción.

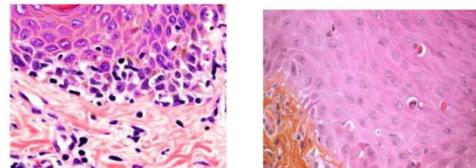
Skin Manifestations of Acute GVHD



Diapositiva 13

Cuando se obtienen los resultados de patología, cuando los patólogos hacen biopsias de piel, ven varias cosas. Las cosas que determinan con más frecuencia un diagnóstico de GVHD incluyen apoptosis de los queratinocitos, vacuolización o degeneración vacuolar de las células, e infiltrados linfocíticos, como se ve en esta imagen en las zonas de la dermis.

Pathological Findings of Acute Skin GVHD



- Keratinocyte apoptosis
- Vacuolization or vacuolar degeneration of cells
- Lymphocytic infiltrates

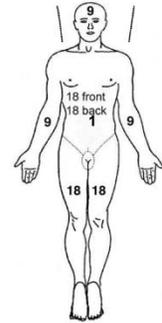
Diapositiva 14

Cuando tenemos GVHD en la piel, utilizamos lo que se conoce como la “regla de los 9”. Esto también se usa en el examen de piel y en las víctimas de quemaduras para determinar la superficie corporal afectada, y se trata esencialmente de asignar un porcentaje de la superficie cutánea corporal a diferentes partes del cuerpo. Cuando examinamos al paciente, hacemos un cálculo aproximado de qué porcentaje de ese porcentaje está afectado, y entonces vamos de la cabeza y el cuello a las extremidades superiores, al torso, y a las extremidades inferiores, a los genitales, y hacemos una evaluación del porcentaje de cada una de estas regiones y luego sumamos esos números. Este examen es sumamente importante. La observación de las erupciones cutáneas es muy subjetiva, y tener un cierto grado —lo más objetivo posible— de documentación para las demás personas que examinen al paciente en el futuro es sumamente importante.

Skin GVHD Exam: The “Rule of 9’s”

Determination of BSA:

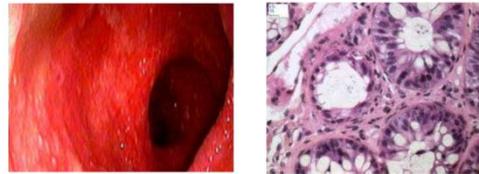
- Head/neck: 9%
- L. upper extremity: 9%
- R. upper extremity: 9%
- Anterior torso: 18%
- Posterior torso: 18%
- L. lower extremity: 18%
- R. lower extremity: 18%
- Genitalia: 1%
- 100%**



Diapositiva 15

En cuanto a los hallazgos de patología para la GVHD aguda gastrointestinal, en las biopsias que se toman cuando se hacen endoscopias, el gastroenterólogo notará eritema, se puede ver gastritis, se puede ver ulceración. Esta imagen a nivel microscópico es increíblemente confusa y hay muchas cosas que pueden tener el mismo aspecto en el receptor de un trasplante. Al examinarse la patología, en el tejido podemos encontrar apoptosis de las células de las criptas, destrucción y necrosis mucosal en los tejidos. La alteración se observa en las etapas tardías. La apoptosis se puede ver en cualquier etapa. También se observan comorbilidades infecciosas con mucha frecuencia, en particular, se puede ver citomegalovirus o CMV y *Clostridium difficile* en las biopsias de pacientes con GVHD y no excluyen necesariamente el diagnóstico de GVHD.

Pathological Findings of GI Acute GVHD

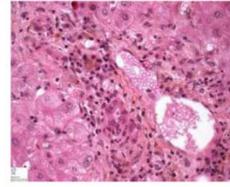


- Biopsies: erythema, gastritis, ulceration
- Crypt apoptosis, destruction and mucosal necrosis
- Mucosal necrosis ± ulceration
- Co-morbid infections common (CMV, *C. difficile*)

Diapositiva 16

En cuanto a los hallazgos patológicos del hígado en la GVHD aguda, podemos nuevamente ver enzimas elevadas —pueden estar elevadas la AST, ALT, GGT y fosfatasa alcalina, bilirrubina elevada de fracción conjugada. Generalmente observamos dolor en el cuadrante superior derecho y, finalmente, cuando la enfermedad progresa, comenzamos a observar un funcionamiento sintético deficiente e insuficiencia hepática. Los hallazgos en el hígado son muy similares a los observados en el tubo digestivo, con vacuolización, infiltración linfocítica y pérdida de la estructura normal del hígado. Con el tiempo, puede aparecer fibrosis, pero suele ser un hallazgo tardío.

Pathological Findings of Liver Acute GVHD



- Elevated enzymes (AST, ALT, GGT, Alk Phos)
- Elevated bilirubin
- RUQ Pain
- Eventually poor synthetic function & hepatic failure

Diapositiva 17

La clasificación de la GVHD aguda es relativamente compleja. Cuando se presenta alguien con GVHD, no necesariamente tiene un órgano afectado. Puede tener más de uno, de modo que clasificamos la piel según el porcentaje de superficie corporal que está afectada, o según resultados muy tardíos que se observan como eritroderma, ampollas y descamación. En cuanto al hígado, la única cifra que se usa para clasificar la GVHD del hígado es el porcentaje de bilirrubina total. Hay otras cifras que se consideran un poco más confusas con muchas otras causas para la elevación de las transaminasas, de modo que no se usan. En cuanto al intestino, generalmente usamos la diarrea para clasificar, con ml/día en el caso de adultos y ml/m²/día como cifra para clasificarla. Cuando hay dolor abdominal significativo o íleo, se considera grave y, si bien no se describen en esta tabla, las náuseas, los vómitos y la anorexia se consideran síntomas leves, de modo que mayormente se clasifican como de grado 1.

Grading of Acute GVHD – By Organ

	Skin	Liver	Gut
Stage	% BSA	Bilirubin (mg/dl)	Diarrhea (ml/day)
I	<25	2-3	500-1000
II	25-50	3.1-6	1000-15000
III	Generalized erythroderma	6.1-15	>1500
IV	Bullae	>15	Pain+/-ileus

Diapositiva 18

Una vez clasificados todos los órganos, hacemos una clasificación combinada basada en lo observado en cada órgano, y luego adjudicamos un nivel de grado global al paciente. Este va del 1 al 4, que aproximadamente significan leve, moderado, grave o potencialmente mortal, y eso es lo que se ve mayormente cuando decimos que un paciente tiene GVHD de grado 2 o grado 3: nos referimos a la clasificación combinada de todos los órganos afectados.

Grading of Acute GVHD – Overall Grade

Overall Grade	Skin	Liver	Lower GI	Upper GI
I (Mild)	1-2	0	0	0
II (Moderate)	1-3	1	1	1
III (Severe)	2-3	2-4	2-3	NA
IV (Life-threatening)	4		4	

Diapositiva 19

Ahora pasemos a la GVHD crónica. Esta puede observarse mayormente pasados cien días después del trasplante, pero también se puede ver antes. Lo que diferencia la GVHD aguda de la crónica, más que el momento en que aparece, son las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los síntomas de la GVHD crónica tienden a ser más prolongados y crónicos, digamos, en su naturaleza, en comparación con la GVHD aguda. Existen dos tipos: Una es la GVHD *de novo* o la crónica que se manifiesta sin antecedentes de GVHD aguda, y la otra, el síndrome de superposición, que es cuando el paciente tiene GVHD aguda que esencialmente se vuelve crónica y comienza a presentar manifestaciones de esa enfermedad. Nuevamente, pueden estar afectadas muchas áreas del cuerpo, y se parece a los trastornos autoinmunitarios del tejido conectivo, tanto en su biología como en sus manifestaciones clínicas.

Chronic GVHD

- Seen mostly after first 100 days post-HCT but can be seen before
- Symptoms tend to be more protracted and 'chronic' in nature compared to acute GVHD
- Types:
 - De novo
 - Overlap syndrome
- Multiple areas can be involved
- Resembles autoimmune connective tissue disorders

Diapositiva 20

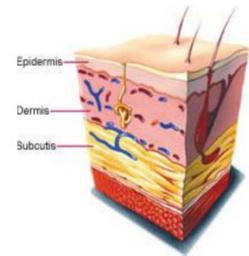
En primer lugar, la GVHD cutánea o de piel es una enfermedad muy polimórfica. Aquí vemos un dibujo de los niveles de la piel: la epidermis es la capa más superficial, luego la dermis y el tejido subcutáneo. En la epidermis, vemos un síndrome papular, similar a liquen plano, síndrome papuloescamoso, poikiloderma o síndrome similar a queratosis pilar, y mostraremos fotografías de todos ellos. A nivel de la dermis, vemos liquen escleroso y esclerosis dérmica, que son ambos trastornos de engrosamiento. Y en el tejido subcutáneo, cuando hay GVHD, vemos cosas como piel oculta profunda, esclerosis subcutánea y fasciitis. De modo que lo que vemos depende de la extensión o la profundidad de la GVHD en la piel.

Cutaneous GVHD: A Polymorphous Disorder

- Papular
- Lichen planus-like
- Papulosquamous
- Poikiloderma
- Keratosis pilaris-like

- Lichen sclerosus-like
- Dermal sclerosis

- Hidebound skin
- Subcutaneous sclerosis
- Fasciitis



Diapositiva 21

Esta se una ilustración de la GVHD papular crónica. Como pueden ver, en comparación con la GVHD aguda, hay áreas de erupción papular que parecen más secas y gruesas. Puede tener el mismo aspecto que la GVHD aguda, pero mayormente se observan pápulas ásperas y pálidas.

Skin Manifestations of Chronic GVHD



Papular
Can look just as acute GVHD or
Rough, pale papules

Diapositiva 22

Estas son ilustraciones de lesiones papulescamosas que son pápulas y placas escamosas pequeñas, de modo que los pacientes refieren sequedad, generalmente en la zona de los ojos y el arco cigomático de la cara, pero pueden aparecer en cualquier parte. Estas son lesiones que pueden picar y generalmente los pacientes dicen que algunas duelen. Esta es una fotografía de algo que llamamos liquen plano, que también puede verse en pacientes que nunca se han sometido a un trasplante de médula ósea, pero parece presentarse como una de las manifestaciones de la GVHD crónica, y son pápulas violáceas hiperpigmentadas que parecen formar un anillo en algunos pacientes.

Skin Manifestations of Chronic GVHD



Papulosquamous Lesions
Papules and small scaly plaques



Lichen planus-like
Hyperpigmented/purple papules,
may coalesce into ring-like plaques

Diapositiva 23

Esta es una imagen de una afección llamada poikiloderma. Es un patrón cutáneo reticulado. Más o menos tiene un aspecto marmolado, y cuando se examina la piel de cerca, se puede observar cierta atrofia en la epidermis, con adelgazamiento y arrugas. La piel está hipopigmentada en algunas partes e hiperpigmentada en otras, lo que le da ese aspecto marmolado. Esto es algo que se ve con mucha frecuencia en los receptores de trasplantes y se llama queratosis pilar. Lo que sucede básicamente es que hay inflamación justo alrededor de la zona perifolicular o donde se encuentran los poros, y hay un aumento de queratina en esas áreas y los poros se tapan y elevan. De modo que tiene el aspecto de piel de gallina, pero cuando se mira de cerca con lupa, se pueden ver las áreas enrojecidas de la inflamación. Esto no desaparece, y los pacientes se quejan de que la piel de esa zona es muy áspera y a veces pica.

Skin Manifestations of Chronic GVHD



Poikiloderma
Reticulated pattern
Epidermal atrophy (wrinkling)
Skin-colored or depigmented skin



Keratosis pilaris-like
Erythematous perifollicular papules
with spiny keratotic plugs

Diapositiva 24

Este es un ejemplo de liquen escleroso. Nuevamente, pueden ver la parte de la piel que luce más delgada, casi como una piel de cebolla o un papel de cigarrillo arrugado. Puede agruparse en parches discontinuos, pero también puede ser muy difuso. Si bien en la foto no se aprecia, esta es una fotografía de un paciente con esclerosis dérmica en la que el tejido que se ve blanco esencialmente es piel engrosada hasta el nivel de la dermis, y el tejido es fibroso. Es muy difícil poder pellizcar la piel, de modo que cuando se pellizca para examinar la piel, es como que está toda unida y no se siente que hubiera ninguna división. Hay pacientes donde es movable, de modo que aún se puede mover la piel y no se siente como si estuviera adherida al músculo o la fascia, pero en otras personas puede estar esclerosada y no ser móvil, lo que significa que es más profunda.

Skin Manifestations of Chronic GVHD



Lichen sclerosus
Epidermal atrophy
Cigarette paper wrinkling
Grouped in discrete patches



Dermal Sclerosis
Fibrosis of dermal tissue
Decreased ability to pinch skin
Moveable upon palpation

Diapositiva 25

Estos son ejemplos de una afectación más subcutánea de la GVHD denominada ondulación y fascitis subcutánea. Así visto de lejos parece celulitis, pero si hacemos un examen, encontraremos zonas de endurecimiento y engrosamiento entre todos esos pozos que se ven en la piel de esta paciente. Este paciente muestra signos de fascitis en la que la piel está adherida hasta la fascia del músculo, lo que causa el efecto de que no se puede ver la división. Esto puede resultar muy doloroso y es una gran causa de disminución de la movilidad para este paciente.

Skin Manifestations of Chronic GVHD



Rippling & Subcutaneous Fasciitis

Diapositiva 26

En cuanto a las manifestaciones bucales de la enfermedad del injerto contra el huésped crónica, esta puede ser un área en la que los pacientes sufren una gran disminución de la función porque comer ciertos alimentos o beber y tragar puede ser un problema. La mayoría de los pacientes con GVHD bucal presentan sequedad e hiperqueratosis, generalmente de la lengua y el interior de las mejillas. En etapas más avanzadas, puede aparecer algo que tiene el mismo aspecto que la mucositis oral, o eritema, ulceraciones, mucocelos y una mucosa bucal muy friable. De modo que comer y beber es particularmente difícil. Una parte importante de la anamnesis es preguntar al paciente si tiene problemas para comer o tomar. O si tiene sensibilidad a algunos alimentos cuando come o bebe.

Oral Manifestations of Chronic GVHD



Dryness, hyperkeratosis, erythema, ulcerations, mucocelos

Diapositiva 27

Otra área que puede verse afectada son los ojos con algo llamado síndrome de las mucosas secas y síndrome del ojo seco. La producción de lágrimas de esta paciente ha disminuido debido a una inflamación de los conductos lagrimales. La única manera de realmente examinar esto es mediante la prueba de Schirmer. Se realiza con tiras de papel de filtro milimetradas en un borde. Se coloca la tira en la esquina externa del ojo, y se pide al paciente que se quede inmóvil y no se mueva mucho durante un minuto, y luego se mide qué cantidad de producción lacrimal midió la tira. Algunas vienen coloreadas, otras no. La mayoría tiene números, pero algunas no, y hay que medir ambas cosas por separado. Esta prueba es muy difícil de hacer en niños pequeños, porque solo los pacientes que pueden cumplir las instrucciones y quedarse inmóviles durante un minuto pueden hacerla. Otra manera de averiguar esto es preguntar al paciente si produce lágrimas, si siente los ojos secos o como si tuvieran arena, si tiene los ojos irritados y esas cosas probablemente revelarán los síntomas de ojo seco.



Diapositiva 28

En cuanto a la GVHD crónica gastrointestinal y hepática, podemos ver cosas muy similares a las que vemos en la enfermedad del injerto contra el huésped aguda, pero en la GVHD crónica también comenzamos a ver problemas relacionados con la formación de inflamación fibrótica crónica. Este es un paciente con emaciación progresiva debido a malabsorción, y pierden músculo, no absorben nada de lo que comen. A veces incluso cuentan que defecan intactas las pastillas que toman porque no absorben ningún alimento. También se puede ver estenosis con la GVHD crónica y en esta endoscopia se puede ver un engrosamiento del esófago en la unión gastroesofágica. Estos pacientes refieren que cuando tragan comida, sienten que nunca la digieren y a veces vomitan comida sin digerir. Aquí vemos una dilatación con globo de una de estas estenosis. Así se ve una estenosis, y una de las maneras de tratar esta enfermedad es mediante manipulación quirúrgica para intentar abrir la estenosis y eso es lo que se ve en la imagen de abajo, en la que se está insertando un globo para tratar de abrir la estenosis. Estas son enfermedades muy discapacitantes y difíciles de tratar, y es muy importante preguntar a los pacientes sobre síntomas relacionados con la capacidad de comer, tragar y digerir.



Diapositiva 29

Hay otras manifestaciones de la GVHD crónica. En las articulaciones, se puede ver disminución de la movilidad, fascitis o inflamación de la fascia muscular. También se pueden ver contracturas y movilidad muy disminuida en algunos pacientes. En las mujeres, se puede ver vaginitis. Se ha descrito uretritis en varones. En el hígado, los hallazgos son muy similares a los de la enfermedad del injerto contra el huésped aguda, con elevación de la bilirrubina y, con el tiempo, el hígado puede presentar fibrosis e insuficiencia hepática. En los pulmones se presenta una enfermedad llamada bronquiolitis obliterante en la que los pacientes tienen una menor tolerancia al ejercicio, tos crónica, y finalmente hipoxia. Es una enfermedad muy difícil de tratar. Es necesario un examen cuidadoso, tomar la anamnesis y realizar pruebas de la función pulmonar para diagnosticarla al comienzo. Hay otras manifestaciones como serositis, que es la inflamación de cualquier cavidad serosa del cuerpo, como la pleura o el espacio pericárdico. La alopecia también puede ser una manifestación de la GVHD, y las uñas distróficas y muy quebradizas. En el sistema hemático, podemos ver cifras sanguíneas bajas, especialmente de plaquetas, y la disminución de plaquetas conlleva un muy mal pronóstico para la enfermedad del injerto contra el huésped. Se puede observar eosinofilia en estos pacientes y a veces puede preceder las manifestaciones clínicas. Los pacientes generalmente refieren fatiga y también se han descrito casos de miopatía y neuropatía con la enfermedad del injerto contra el huésped.

Other Manifestations of Chronic GVHD

Organ	Signs and symptoms
Joints	Decreased mobility Fasciitis Contractures
Genitourinary Tract	Vaginitis/urethritis
Liver	Similar to acute GVHD
Lungs	Bronchiolitis obliterans
Other	Serositis, Alopecia, Dystrophic nails Low blood counts (esp. platelets) Eosinophilia Fatigue Myopathy/Neuropathy

Diapositiva 30

La pregunta es si podemos prevenir la GVHD. Lamentablemente, la respuesta es no en un ciento por ciento, y la mejor prevención es usar el donante con mayor compatibilidad HLA cuando se pueda. También tratamos de prevenirla usando inmunosupresores que se comienzan a administrar inmediatamente antes del trasplante y se mantienen a dosis terapéuticas durante 2 o 3 meses y luego se disminuyen gradualmente a lo largo de 2 o 3 meses si no hay indicios de GVHD. Este es el tiempo que tarda, en promedio, en prender bien el injerto y el paciente promedio en desarrollar tolerancia inmunitaria, de modo que no necesite recibir inmunosupresión. A contrario que con el trasplante de órganos sólidos, en el que el paciente debe recibir inmunosupresión de por vida, si el huésped no tiene GVHD, generalmente se puede suspender la inmunosupresión el primer año después del trasplante. Los regímenes de prevención comunes incluyen ciclosporina y tacrolimús en combinación con metotrexato o con micofenolato de mofetilo. También hay otras maneras de prevenir la GVHD. Una de ellas es la depleción de los linfocitos T del injerto *ex vivo*, para lo cual se lo pasa por una máquina en la que se extrae la mayor cantidad posible de linfocitos T y recién entonces se lo administra al paciente. También está la depleción de linfocitos T *in vivo*, en la que se administran medicamentos como globulina antitimocito o ciclofosfamida después del trasplante, para intentar disminuir la cifra de linfocitos T.

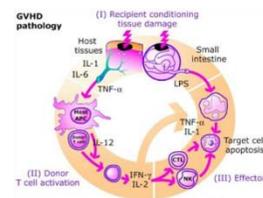
Can we prevent GVHD?

- Not 100%
- Best prevention is to use best HLA-matched donor
- Immunosuppressants started before transplant, kept at therapeutic doses for 2-3 months, then tapered over 2-3 months if no evidence of GVHD
- Common prophylactic regimens:
 - Cyclosporine or Tacrolimus ± Methotrexate or ± Mycophenolate mofetil
 - T-cell depletion of graft *ex vivo*
 - T-cell depletion *in vivo*

Diapositiva 31

En cuanto al tratamiento, el objetivo es bloquear las vías inmunitarias de activación y ataque por los linfocitos T del donante, con la esperanza de dar tiempo a que se desarrolle tolerancia inmunitaria. Puede tardar en lograrse la tolerancia inmunitaria. Generalmente tarda meses o años, de modo que la duración de la GVHD juvenil depende de la respuesta que tiene el receptor al tratamiento.

Treatment of GVHD



- Goal is blockade of immune pathways of activation/attack by donor T-cells to allow time for immune tolerance to develop
- Immune tolerance can take time to achieve (months to years)

Diapositiva 32

La primera línea de fármacos para el tratamiento de la GVHD es para controlar los síntomas; se pueden usar gotas oculares o cremas tópicas para quienes tienen formas leves de la enfermedad en las que está afectado un solo sistema. Pero el tratamiento más utilizado son los corticoesteroides sistémicos, y eso es lo que solemos usar para los pacientes con GVHD de grado 2 o más como fármaco de primera línea. También contamos ahora con corticoesteroides gastrointestinales, beclometasona y budenosida oral, como una posibilidad, pero en general, las personas con manifestaciones más graves necesitan corticoesteroides sistémicos. Contamos con diversos fármacos que interfieren con la señalización de los receptores de los linfocitos T, incluso inhibidores de la calcineurina como ciclosporina y tacrolímus, e inhibidores de la vía del mTOR como sirolimus. Estos fármacos son muy buenos para el tratamiento prolongado de la GVHD, pero lamentablemente también son tóxicos para el riñón, el tubo digestivo y el hígado. De modo que necesitamos controlar los niveles muy cuidadosamente y mantenernos dentro de una ventana de tratamiento que no produzca efectos tóxicos.

Treatment of GVHD – 1st Line Agents

- Symptomatic management (eye drops, topical creams)
- Steroids
 - Systemic steroids are first-line therapy for moderate-severe GVHD
 - Local GI steroids: beclomethasone and budesonide
- Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus
 - Interfere with T-cell receptor signaling
 - Nephrotoxic, GI/hepatotoxic

Diapositiva 33

También hay fármacos de segunda y tercera línea para el tratamiento de la GVHD. El uso de estos fármacos a esta altura mayormente es anecdótico o experimental. Todos funcionan, pero no hay un orden claro con el cual empezar, y en general nos basamos en la experiencia y en lo que vemos clínicamente en el paciente. Algunos de estos fármacos incluyen anticuerpos monoclonales contra las citocinas. El daclizumab interacciona con la IL-2, el infliximab con el factor de necrosis tumoral alfa. El otro fármaco de este grupo es el etanercept. También está rituximab, que es un anticuerpo anti-CD20. Tenemos metabolitos como el micofenolato, la pentostatina y el metotrexato. Tenemos un tratamiento llamado fotoaféresis extracorporeal, que mostraré en un minuto, y también una serie de distintos tratamientos experimentales, como las células madres mesenquimatosas adultas de un tercer donante, que se han usado con respuestas diversas.

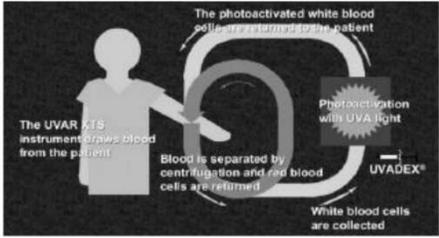
Treatment of GVHD (2nd-3rd line agents)

- Monoclonal antibodies against cytokines
 - Daclizumab (IL-2), infliximab (TNF α), rituximab (CD20), etc.
- Anti-metabolites
 - Mycophenolate, Pentostatin, Methotrexate
- Extracorporeal photopheresis (ECP)
- Other experimental therapies: mesenchymal stem cells, etc.

Diapositiva 34

La fotoaféresis extracorporeal es algo que encontrarán en el entorno clínico. Es un poco complicada de entender, así que trataré de explicar muy básicamente en qué consiste. Se coloca al paciente con una vía central o dos catéteres intravenosos en una máquina que separa el componente, una parte, de células mononucleares, y luego se lo pasa por fotoactivación con luz ultravioleta fuera del cuerpo del paciente. Esto fotoactiva los glóbulos blancos, lo que causa un aumento de los linfocitos T reguladores y disminuye la activación de los linfocitos T reactivos y la sangre se regresa al paciente. Así que el objetivo de este tratamiento es servir de adyuvante o modulador inmunitario para intentar disminuir la activación de los linfocitos T para poder sacar a los pacientes de la inmunosupresión un poco antes. Es un tratamiento engorroso de realizar, y no lo usamos en primera instancia en la mayoría de los pacientes, pero ha demostrado ser bastante eficaz para tratar la GVHD crónica que no ha respondido a corticoesteroides anteriormente.

Extracorporeal photopheresis



- Upregulation of T-regulatory cells
- Decreased activation of reactive T-cells

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE THE MATCH

Diapositiva 35

De modo que la GVHD tiene muchas consecuencias para los pacientes, los pone en un riesgo ligeramente mayor de infecciones de cualquier tipo debido al grado prolongado de inmunosupresión que se necesita alcanzar para tratar la GVHD. Debido al estado crónico de inflamación en que se encuentran los pacientes, procuramos prevenirla dando a los pacientes antibióticos profilácticos y antivíricos, pero corren un riesgo muy alto de muerte o morbilidad debido a las infecciones. También disminuye la calidad de vida debido a los síntomas discapacitantes de la enfermedad, especialmente en los pacientes con etapas más avanzadas. Esto es algo que hemos aprendido en estudios de calidad de vida de los pacientes y aparentemente es uno de los efectos secundarios más debilitantes o perturbadores del trasplante para los pacientes. También aumenta la mortalidad relacionada con el trasplante, tanto a causa de la GVHD misma como de infecciones que son consecuencia de la GVHD, o de daño en un órgano debido al tratamiento administrado.

Consequences of GVHD

- Increased risk for infections (any type)
 - Immunosuppression
 - Inflammation
- Decreased quality of life
 - Disabling symptoms
- Increased transplant-related mortality

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE THE MATCH

Diapositiva 36

Ahora en conclusión y para cerrar nuestra sesión, la GVHD ocurre cuando los linfocitos T reactivos inmunitarios del donante no reconocen los tejidos y células del receptor y los atacan. La GVHD causa una morbimortalidad significativa. La clave es la prevención. La intervención temprana también es importante y un seguimiento cuidadoso puede reducir las consecuencias negativas de la GVHD. Se necesitan más investigaciones para entender mejor la biología de la GVHD, su prevención y tratamiento.

Key Points/Conclusions

- GVHD occurs when immune reactive T-cells of the donor do not recognize recipient tissues as self and attack them.
- GVHD causes significant morbidity and mortality
- Prevention is key
- Early intervention and close follow-up can reduce the negative consequences of GVHD
- More research is needed to better understand GVHD biology, its prevention and treatment

Diapositiva 37

Así que, si regresamos al cuestionario previo a la lección ahora y tratamos de responderlo después de la lección: La GVHD ocurre solamente con donantes no emparentados.

Post-Quiz

- GVHD only occurs in the unrelated donor setting.

Diapositiva 38

Eso es falso. Puede ocurrir con cualquier donante o fuente de células madres.

Post-Quiz

- GVHD only occurs in the unrelated donor setting.
 - False

Diapositiva 39

Número dos: En la enfermedad del injerto contra el huésped, los linfocitos T del receptor reaccionan contra las células madres del donante.

Post-Quiz

- GVHD only occurs in the unrelated donor setting.
 - False
- In GVHD, recipient T-cells react against the donor stem cells.

Diapositiva 40

Eso es falso. Los linfocitos T activos del donante reaccionan contra el receptor.

Post-Quiz

- GVHD only occurs in the unrelated donor setting.
 - False
- In GVHD, recipient T-cells react against the donor stem cells.
 - False

Diapositiva 41

Los órganos más frecuentemente afectados por la enfermedad del injerto contra el huésped aguda son la piel, el tubo digestivo y el hígado.

Post-Quiz

- GVHD only occurs in the unrelated donor setting.
 - False
- In GVHD, recipient T-cells react against the donor stem cells.
 - False
- The most common organs affected by acute GVHD are skin, GI tract and liver.

Diapositiva 42

Eso es verdad.

Post-Quiz

- GVHD only occurs in the unrelated donor setting.
 - False
- In GVHD, recipient T-cells react against the donor stem cells.
 - False
- The most common organs affected by acute GVHD are skin, GI tract and liver.
 - True

Diapositiva 43

El factor de riesgo más importante para la aparición de GVHD es el grado de incompatibilidad HLA entre el donante y el receptor.

Post-Quiz

- GVHD only occurs in the unrelated donor setting.
 - False
- In GVHD, recipient T-cells react against the donor stem cells.
 - False
- The most common organs affected by acute GVHD are skin, GI tract and liver.
 - True
- The most important risk factor for the development of GVHD is the degree of HLA-mismatch between donor and recipient.

Diapositiva 44

Eso es verdad.

Post-Quiz

- GVHD only occurs in the unrelated donor setting.
 - False
- In GVHD, recipient T-cells react against the donor stem cells.
 - False
- The most common organs affected by acute GVHD are skin, GI tract and liver.
 - True
- The most important risk factor for the development of GVHD is the degree of HLA-mismatch between donor and recipient.
 - True

Diapositiva 45

Los corticoesteroides sistémicos son el fármaco que con más frecuencia se usa en primera línea para tratar la GVHD.

Post-Quiz

- GVHD only occurs in the unrelated donor setting.
 - False
- In GVHD, recipient T-cells react against the donor stem cells.
 - False
- The most common organs affected by acute GVHD are skin, GI tract and liver.
 - True
- The most important risk factor for the development of GVHD is the degree of HLA-mismatch between donor and recipient.
 - True
- Systemic steroids are the most common first line agent for treatment of GVHD

Diapositiva 46

Eso también es verdad. Gracias y espero que hayan disfrutado de la exposición.

Post-Quiz

- GVHD only occurs in the unrelated donor setting.
 - False
- In GVHD, recipient T-cells react against the donor stem cells.
 - False
- The most common organs affected by acute GVHD are skin, GI tract and liver.
 - True
- The most important risk factor for the development of GVHD is the degree of HLA-mismatch between donor and recipient.
 - True
- Systemic steroids are the most common first line agent for treatment of GVHD
 - True