



Universidad
Zaragoza

Enfermedad del injerto contra el huésped en el trasplante hepático: Revisión de la bibliografía.

*GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE AFTER LIVER TRANSPLANTATION:
REVIEW OF LITERATURE.*

LEYRE LASIERRA VIGURI

AGUSTIN GARCÍA GIL 1

Cirugía del aparato digestivo y trasplante de órganos.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

GUIÓN

INTRODUCCION.	4
DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN, CRITERIOS PRINCIPALES E INCIDENCIA.	4-6
BIOLOGÍA MOLECULAR .	6-7
FISIOPATOLOGÍA .	7-10
HISTOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HISTOLÓGICO FRENTE A OTRAS ENTIDADES.	10-17
SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS. Y REPORTE DE CASOS.	17-23
DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN	23-28
FACTORES DE RIESGO.	28-30
MODALIDADES DE TRATAMIENTOS EXISTENTES Y TERAPIAS NOVEDOSAS EN VÍAS DE DESARROLLO.	30-37
PRONÓSTICO	37-38
CONCLUSIÓN Y FUTURO A 5 AÑOS VISTA.	38-39

Enfermedad del injerto contra el huésped en el trasplante hepático: Revisión de la bibliografía. Graft-versus-host disease after liver transplantation: Review of literature.

Leyre Lasiera Viguri, Agustín García Gil 1 (Tutor)

1Departamento de cirugía del aparato digestivo y trasplante de órganos. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España / 1Department of Visceral and Transplantation Surgery, University Clinical Hospital Lozano Blesa, Saragossa, Spain.

RESUMEN :

La EICH sigue siendo una complicación poco frecuente pero grave después del trasplante de órganos sólidos, como en el THO, que requiere un alto índice de sospecha clínica y plantea muchos retos en el diagnóstico y manejo. No especificidad de los síntomas y las infecciones después de la terapia inmunosupresora plantea más problemas. Por lo tanto, cualquier paciente con síntomas como fiebre, diarrea y erupción en el cuerpo debe ser investigado a fondo y EICH debe ser un diagnóstico diferencial. Que tiene un alto índice de sospecha, por lo que un diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno antes de la aparición de pancitopenia severa aumenta las posibilidades de un mejor resultado. También es importante tener en cuenta que, GVHD puede ocurrir después de un largo período post trasplante y se ha sugerido que los pellets celulares de receptor de trasplante, así como de donantes deben ser almacenados para facilitar el diagnóstico. Sin embargo, aunque el retraso en el diagnóstico puede influir en el pronóstico de la enfermedad, el tratamiento temprano también no es un determinante de resultado. Medidas como la selección cuidadosa de los donantes, el agotamiento previo al trasplante de linfocitos del donante por irradiación o con anticuerpos monoclonales contra lítica proteína de la superficie celular de linfocitos, y la supresión inmune reducida, se deben tomar y puede ser útil para prevenir la EICH después de la OLT. enfoques adicionales en el futuro podrían centrarse en el establecimiento de protocolos de tratamiento unificadas utilizando una combinación de un trasplante de células mesenquimales del estroma con la farmacoterapia. Por último pero no menos importante, la mejora de los resultados y disminuir el incidente por el tratamiento médico de apoyo, la profilaxis de las infecciones oportunistas, el aislamiento y el apoyo nutricional puede ser de gran beneficio.

ABSTRACT:

GVHD remains a rare but serious complication after solid organ transplantation, like in OLT. that requires a high index

of clinical suspicion and poses many challenges in the diagnosis and management. Non-specificity of symptoms and infections after the immunosuppressive therapy poses further problems. Therefore, any patient with symptoms like fever, diarrhea, and rash on body should be thoroughly investigated and GVHD should be a differential diagnosis. Having a high index of suspicion, making an early diagnosis, and starting early treatment before the onset of severe pancytopenia increased the chances of a better outcome. It is also important to consider that, GVHD can occur after a long period post transplant and it has been suggested that cell pellets from transplant recipient as well as of donor should be stored to facilitate the diagnosis. However, though the delay in diagnosis may influence the prognosis of disease, early treatment is also not a determinant of outcome. Measures like careful donor selection, pre-transplant depletion of donor lymphocytes by irradiation or with lytic monoclonal antibodies against lymphocyte cell surface protein, and reduced immune suppression, should be taken and may be useful to prevent post-OLT GVHD. Additional future approaches could focus on the establishment of unified treatment protocols using a combination of a mesenchymal stromal cells transplantation with pharmacotherapy. Finally but not least, improving the outcomes and decreasing the incident by supportive medical therapy, prophylaxis for opportunistic infections, isolation, and nutritional support can be of great benefit.

PALABRAS CLAVE/ KEYWORDS:

Trasplante hepático, Enfermedad del injerto contra el huésped, Inmunosupresión / Liver Transplantation, Graft-versus-host disease, Immunosuppression.

ABREVIACIONES/ ABBREVIATIONS:

EICH, enfermedad injerto contra huésped; **HCT**, trasplante alogénico de células hematopoyéticas; **THO**, trasplante hepático ortotópico.

aGVHD, acute graft-versus-host disease; **APC**, antigen presenting cell; **ATG**, antithymocyte globulin; **BM**, bone marrow;

cGVHD, chronic graft-versus-host disease; **CP**, cyclophosphamide; **CsA**, cyclosporine A; **CTC**, cytotoxic T cells; **DAMP**, damage-associated molecular patterns; **DZB**, daclizumab; **ECP**, extracorporeal photopheresis; **FISH**, fluorescence in situ hybridization; **FK**, tacrolimus; **GVHD**, graft-versus-host disease; **GVL**, graft-versus-leukaemia; **HA**, haemolytic anaemia; **HLA**, human leukocyte antigen; **HPC**, hematopoietic progenitor cells; **HSCT**, haematopoietic stem cell transplantation; **IFN- α** , interferon-alpha; **LITx**, liver/intestine transplant; **LPS**, lipopolysaccharides; **MC**, mononuclear cell; **MEP**, methylprednisolone; **MIAI**, multiple intestinal atresia and immunodeficiency; **MME**, mycophenolate mofetil; **MMVTx**, modified multivisceral transplantation; **MSC**, mesenchymal stem cells; **MVTx**, multivisceral transplantations; **NKC**, natural killer cell; **PB**, peripheral blood; **OLT**, orthotopic liver transplant; **POD**, post-operative day; **PSL**, prednisolone; **SBTx**, small bowel transplantation; **SCT**, stem cell transplantation; **SR**, steroid refractory; **TNE**, tumour necrosis factor; **WBC**, white blood cells.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es el resultado de la reacción de las células inmunocompetentes del donante contra los tejidos de un huésped inmunosuprimido [1-5].

En el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HCT) la enfermedad del injerto contra huésped (EICH) es una complicación común que se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad global (6-11), (sobre todo en su forma aguda). La detección y el conocimiento de sus manifestaciones tempranas, como son el daño en la piel, las alteraciones de la mucosa gastrointestinal (GI), y las hepáticas; permiten su tratamiento inmediato y la prevención de desarrollo de daño orgánico permanente. Sin embargo el diagnóstico de la EICH hepática, puede ser un reto debido al reducido número de estudios [12-15] y a que los signos y síntomas clínicos no suelen ser específicos. A esto se suma, el hecho de que sus características histopatológicas se superpongan de manera significativa con las de otras entidades que se ven en el escenario post-HCT, en reacciones medicamentosas, y incluso en infecciones por virus, como el CMV [15] lo que dificulta su diagnóstico y prevención.

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una complicación poco frecuente tras el trasplante hepático ortotópico (THO), con una incidencia de 0,1-2%, pero una tasa de mortalidad >75%. Los pacientes pueden presentar entre dos y ocho semanas después del THO [5,16,17] desde fiebre, a rash en la piel, diarrea y aplasia de la médula ósea [2,15,18,19]. El diagnóstico se realiza en base a la evidencia clínica e histopatológica, apoyado por estudios que muestran quimerismo en los alelos de HLA del donante en la médula ósea o la sangre del destinatario. Sobre su terapia las tasas de éxito han sido bajas, y la terapia más efectiva aun no ha sido determinada a pesar de utilizar diferentes enfoques para el control de la GVHD después del OLT incluyendo el aumento de la inmunosupresión, disminución de la inmunosupresión, y terapias celulares.

DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS PRINCIPALES DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA HUESPED

LA GVHD se clasifica históricamente como agudo o crónico basado en la aparición en los hallazgos clínicos. En este sistema, se definió la EICH aguda como la que ocurre dentro de los primeros 100 días después del trasplante y la EICH crónica como la que ocurre después de 100 días post-trasplante. Sin embargo, debido a los avances en la terapia y a la mejor comprensión de GVHD, se ha visto que el criterio de 100 días no describe con precisión el espectro de hallazgos que representan la enfermedad del injerto contra el huésped. Este reconocimiento ha conducido al establecimiento de criterios más específicos que se basan en datos concreto clínicos, de laboratorio y

hallazgos histopatológicos, más que en un tiempo de inicio específico. Estos cambios se resumen en los informes del 2005 (20) y 2006 (21) del grupo de trabajo del NIH sobre Criterios para ensayos clínicos en la enfermedad de injerto-vs-huésped crónica y se han fueron revisados en 2014 (22).

De acuerdo con los criterios del NIH, la EICH aguda se define por anomalías específicas de la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado que se producen en dos escenarios generales: (I)-clásica que ocurre dentro de los primeros 100 días después del trasplante; o la (II) persistente, recurrente, o de aparición tardía que ocurren después de los 100 primeros días, pero con características idénticas a las de la EICH aguda clásica (por lo general asociados con la reducción de esteroides o la retirada de la inmunosupresión). El diagnóstico de la GVHD aguda se basa en una combinación de hallazgos clínicos y de la biopsia (definidos específicamente) (21).

Existe también un consenso sobre los criterios para los ensayos clínicos en la EICH crónica, de acuerdo con una publicación del NIH (Instituto Nacional de Salud), en ella también está reconocida la existencia de dos formas: (I) la clásica, con clínica específica de la EICH crónica y carece de los hallazgos histológicos presentes en la EICH aguda en la piel, en el tracto gastrointestinal y en el hígado; y la (II) en la que se solapan ambas entidades, con clínica de la crónica, y adicionalmente al menos una de las características de la EICH aguda (por ejemplo, los cambios específicos de la piel, daño de la mucosa GI o daños del conducto biliar intrahepático) (22).

En contraste con la EICH aguda en la que la biopsia de tejido desempeña un papel importante, la GVHD crónica se define por criterios clínicos específicos, y estos cambios puede implicar una gama mucho más amplia de tejidos, tales como el pulmón, el tracto genital, los músculos y las articulaciones (además de la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado). Estos criterios se basan en signos y síntomas clínicos que se pueden evaluar fácilmente mediante un examen físico, con la excepción de la función pulmonar y la función hepática. No se requiere biopsia de tejido (aunque biopsia de tejido puede ser útil en los casos en los que se carecen de hallazgos clínicos de diagnóstico). Por lo tanto, la GVHD crónica es típicamente un diagnóstico clínico.

Para diferenciar entre las categorías del NIH mencionadas (“Guidelines on the Histopathologic Diagnosis of Chronic GVHD”) hay que tener unas consideraciones clave que incluyen las siguiente (23):

- No existen criterios histopatológicos absolutos para el diagnóstico de EICH hepática. Como con la mayoría de los procesos celulares, hay un espectro de cambios, y no existen características patognomónicas. Por lo tanto, es necesario integrar la historia clínica, los hallazgos clínicos y los resultados de laboratorio con el fin de llegar al diagnóstico. Además, la GVHD hepática puede ser considerada como un diagnóstico de exclusión, por lo que deben diferenciarse de otras etiologías con superposición de características histológicas.
- No es habitual que la EICH se presente con una única implicación hepática. Como tal, el patólogo debe preguntar acerca de otros hallazgos clínicos adicionales (por ejemplo, erupciones en la piel o diarrea), si estos no fueran proporcionados ya por el equipo clínico. Además, las biopsias de piel y / o mucosa del tracto gastrointestinal a menudo se realizan antes que la biopsia del hígado como, por ello, los resultados deben ser tomados en cuenta al considerar el diagnóstico de EICH hepática. Por ejemplo, si la piel y / o del colon biopsias no muestran características sugerentes de la EICH, pero la biopsia hepática revela algunas de las características histopatológicas de la EICH, es aconsejable abstenerse de presentar un diagnóstico

inequívoca de EICH hepática, en su lugar debe considerarse la "posible EICH", añadiendo en comentarios adicionales que la EICH sería el diagnóstico diferencial, y sugiriendo la exclusión de otras etiologías que pudieran superponerse con ayuda de la histología.

- Si el paciente ha recibido inmunosupresión antes (por ejemplo, para la profilaxis o tratamiento de la EICH antes de la biopsia de hígado), es probable que la biopsia del hígado tenga menos actividad necroinflamatoria y inflamación portal que la que se vería típicamente en la GVHD aguda. Además, si la biopsia se toma poco después de la aparición de los síntomas, características histológicas de la EICH puede no estar completamente desarrollados.
- La prevalencia de la EICH en el marco post-HCT es alta; Por lo tanto, el valor predictivo positivo de un diagnóstico de GVHD es relativamente alto y el valor predictivo negativo es relativamente bajo. Sobre todo si el material de la biopsia es escaso o si contiene pocos espacios porta. La ausencia de elementos de apoyo de la EICH no excluye la posibilidad de que exista verdaderamente una EICH, y estas limitaciones se deben comunicar en el informe de la biopsia. (23)

Debido a que no está claro si el grado de daño biliar predice el resultado o la respuesta a la terapia, la clasificación (usando criterios Lerner u otros) de la EICH hepática no se recomienda. Por otra parte, se desconoce si la ductopenia es reversible, pero al menos anecdóticamente, hay alguna evidencia de que los conductos biliares portal pueden tener la capacidad de regenerarse. (23)

Aunque la incidencia exacta de la EICH tras el TH está aun por determinar, diversos estudios han citado tasas del 0,1% -2% Yuksekkaya&co informaron de una incidencia de EICH del 22,2% (en pacientes cuyos donantes fueron no coinciden en al menos un antígenos de antígeno leucocitario humano (HLA) A y B). En una revisión de 15 artículos publicada en World J. Gastroenterology en el 2012, se encontró que la EICH fue evidente en solamente 62 (0,06%) de 9492 pacientes sometidos a LT, por lo tanto era similar a las frecuencias notificadas anteriormente [24].

BIOLOGÍA MOLECULAR

A nivel celular, la EICH aguda representa una respuesta exagerada pero por otro lado normal de las células del sistema inmunológico del donante a los antígenos "extraños" del receptor. Se cree que esta reacción está iniciada por la lesión del tejido (ya sea directamente como resultado del estado de acondicionamiento o indirectamente por microorganismos que cruzan la barrera de mucosa ó piel comprometida). Esta lesión inicial conduce a la estimulación de los receptores claves de superficie en las células presentadoras de antígenos del receptor aumentando la presentación de antígenos "extraños". La activación y proliferación de células T del donante sigue y culmina con la destrucción de los tejidos huéspedes susceptibles por las células T citotóxicos y por las NK donante. Curiosamente, aunque se cree que los mecanismos eran similares en todos los órganos diana, nuevos estudios sugieren que las señales moleculares de inhibición pueden ser distintas en cada órgano diana. Por ejemplo, la GVHD hepática puede estar mediada por ligandos Fas mientras que en la piel y el intestino GVHD puede ser mediada por perforin and granzyme pathways. Se cree que los órganos tales como la piel, el intestino y el hígado están dirigidos específicamente debido a su mayor expresión basal de antígenos MHCII, y / o debido a la proximidad a la lesión inicial (por

ejemplo, los microorganismos sobre superficie de la piel o mucosa GI). En contraste con GVHD aguda, los mecanismos subyacentes de la GVHD crónica no se comprenden aun completamente. En el hígado, existe alguna evidencia de que las células T helper foliculares del donante juegan un papel causando una función defectuosa de células B en los centros germinales y provocando el depósito de aloanticuerpos (25,26,27)

FISIOPATOLOGÍA DE LA EICH EN EL TRANSPLANTE HEPÁTICO

La EICH post-trasplante se produce debido a la activación y expansión clonal de los linfocitos T del donante inmunocompetentes y éstos linfocitos T activados provocan una respuesta inmune celular destructiva contra el tejido receptor. Así, la incompatibilidad ABO en los trasplantes hepáticos provoca la EICH humoral mientras que el “mismatch” del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) deriva en la EICH celular. La interacción entre los linfocitos T del donante y las células presentadoras de antígeno receptores puede conducir a tres resultados: (1) fuerte respuesta inmune del huésped contra el donante, el sistema inmunológico del anfitrión supera y reacciona contra el órgano del donante que resulta en el rechazo del injerto, (2) GVHD se produce si los linfocitos del donante prevalecen y reaccionan contra los tejidos del huésped, y (3) función del aloinjerto es normal sin GVHD o rechazo si el sistema inmunológico del donante y del receptor están en equilibrio. Así la EICH se producirá en la condición de inmunodepresión del receptor y de un donante inmunocompetente, pero el estado de inmunodepresión del receptor tampoco es un requisito indispensable para el desarrollo de EICH. Incluso también se ha informado de que la EICH puede desarrollarse después de la aparición de rechazo celular agudo (28).

Billingham expuso los criterios originales para el desarrollo de EICH en 1966 que aun sigue vigente. En ellos se incluyó tres requisitos: el injerto debe contener células inmunológicamente competentes, el receptor debe expresar antígenos que no estén presentes en el donante, y el paciente debe ser incapaz de provocar una respuesta para eliminar las células trasplantadas. Como ya se ha nombrado anteriormente, la fisiopatología de la EICH representa una respuesta exagerada de los sistemas inmunes del huésped y del donantes. El tejido del huésped sufre daños antes por factores tales como la enfermedad de base, infecciones previa, y regímenes terapéuticos de acondicionamiento. El tejido donante se expone a un entorno exterior. Estos dos procesos crean una "tormenta" de citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-21, IL-23, TNF e IFN- α . Además, las células presentadoras de antígenos (CPA) aumentan la expresión de antígenos del MHC, moléculas de adhesión, y moléculas coestimuladoras. Todos estos factores conducen a la activación de las CPA, provocando la primera de tres fases en la fisiopatología de la EICH. (La fisiopatología de GVHD se puede ver en la Fig. 1.) (29)

Una serie de observaciones sugieren el tracto GI es particularmente importante durante esta fase inicial. La lesión en el tracto GI permite la transferencia de lipolisacáridos (LPS) de y “Damage associated molecular pattern” DAMPS, tales como el ATP, que son liberados a la circulación sistémica, provocando la activación de las APC (29).

La segunda fase es la activación, proliferación y diferenciación de los CD4 + y T CD8 + “naive” del donante por las APC a través del complejo mayor y menor histocompatibilidad HLA. Este proceso se ve favorecido por las moléculas estimuladoras liberadas durante la primera fase. La activación de las células T se regula

a través de una compleja relación con las células B, éstas a su vez provocan la diferenciación de las células T-“naive” en células T efectoras directamente a través de IL-2 e indirectamente a través de las células T reguladoras. (29)

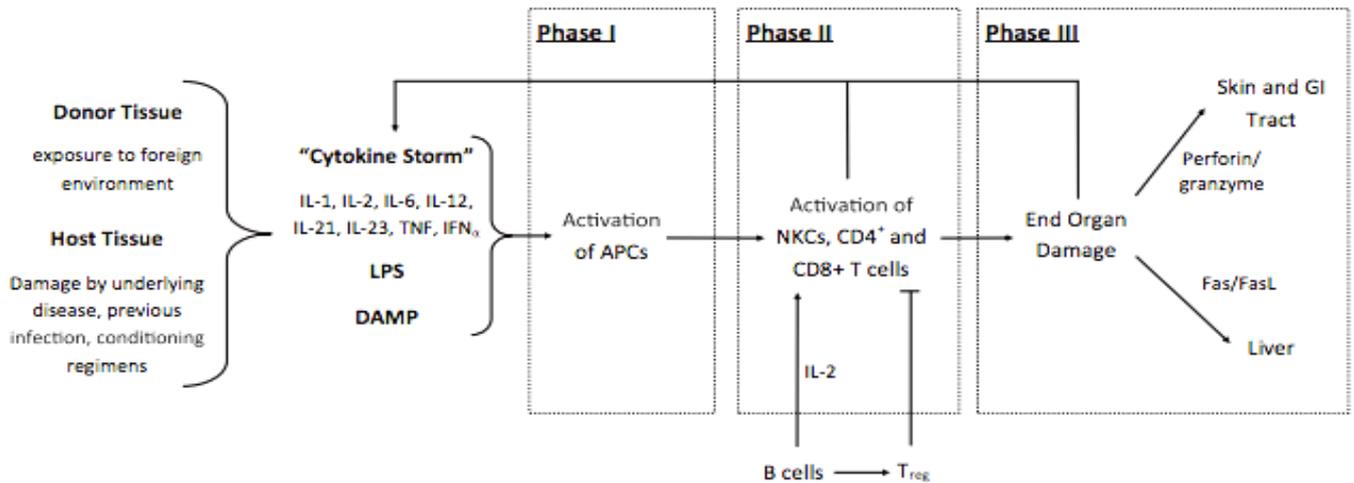


Fig. 1. The pathophysiology of aGVHD.

La tercera fase consiste en el daño al tejido mediada por células T citotóxicas (CTCs) y células natural killer NKCS. Curiosamente, el mecanismo de daño en los tejidos parece ser específica de cada tejido. En el hígado, gracias a la vía de Fas / FasL provoca la apoptosis de hepatocitos, mientras que en el tracto GI y de la piel, CTC y NKC secretan perforina provocando la creación de poros, lo que permite la entrada de granzimas que activan la señalización de apoptosis en cascada. Este proceso de daño tisular provoca círculo de retroalimentación positiva por el aumento de efectores inflamatorias, añadiendo a la "tormenta de citoquinas", el aumento de la actividad de células T. (29)

Taylor & Co. propuso un modelo de tres fases para la patogénesis de la GVHD post-OLT (Tabla 1). (30, 31)

Table 1. Three phases of development of GVHD after an organ transplant.

Phase I Pre-treatment/conditioning	Phase II Activation phase/proliferation phase	Phase III Evolution phase/effector phase
Chemotherapy, radiotherapy, release of endotoxin following infection, blood transfusion, treatment for the disease, prior liver disease	<ul style="list-style-type: none"> ● Activation of T lymphocyte ● MHC-I antigen inconsistency of donor and recipient → CD8+ cytotoxic cell proliferation ● MHC-II antigen inconsistency of donor and recipient → CD4+ cytotoxic cell proliferation ● Polarization of T cells into CD4 + T helper-1 cells ● Secretion of IL-2 and IFN-γ from Th-1 cells 	Donor mononuclear cells activation by IL-2 and IFN- γ
Affect endothelial and epithelial cells		↓
Release of inflammatory cytokines like IL-1, IL-6, TNF- α		Secretion of large amount of IL-2 and TNF- α
Up-regulation of antigen and adhesion molecules on histiocytes of target organ and immunoreaction with T lymphocyte		↓
	T cell proliferation and NK cell activation	Development of GVHD and onset of symptoms

IL-1: interleukin-1; IL-2: interleukin-2; IL-6: interleukin-6; TNF- α : tumor necrosis factor-alpha; IFN- γ : interferon gamma; Th-1: T helper cell-1; MHC-I/II: major histocompatibility complex I and II.

La primera fase se caracteriza por el estado relativamente inmunocomprometido del receptor debido a la enfermedad antes del trasplante de hígado, la tensión fisiológica de la cirugía, y el uso de inmunosupresores después del trasplante. La segunda fase

consiste en la activación de los linfocitos del donante tras la interacción con las células huésped presentadoras de antígeno, provocando la proliferación de la interleucina-2-dependiente con el predominio de linfocitos T helper de tipo 1 (Th1). La tercera fase es la muerte celular y la disfunción del tejido, mediada por los linfocitos T citotóxicos del donante dirigidos contra los antígenos expresados por el tejido del huésped. Además la activación de los linfocitos del donante está mediada por las citoquinas liberadas por las células huésped. El ciclo de citoquinas que lesionan a otras citoquinas da como resultado en el desarrollo de la inflamación y, finalmente, da lugar a GVHD. Además de ello, la destrucción de la piel del huésped, médula ósea, y el epitelio de la mucosa aumenta aún más el estado inmunocomprometido (30,31) (Figura 1).

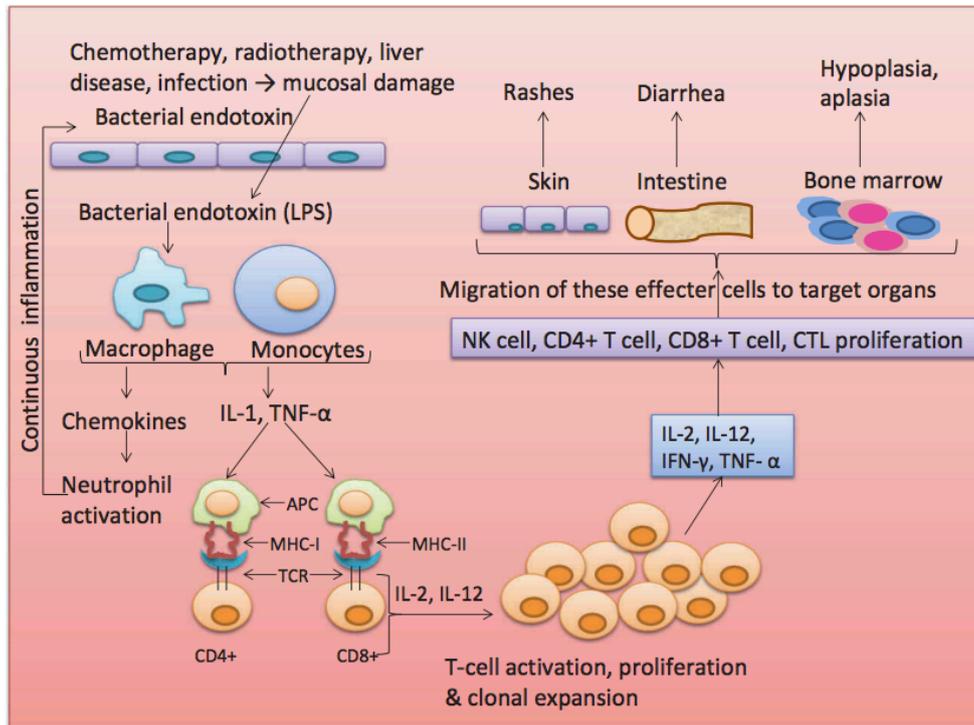


Diagrama esquemático de la patogénesis de la GVHD en trasplante de hígado:

- (I) La primera fase incluye el daño de la mucosa del receptor debido a la quimioterapia, radiación, infecciones o enfermedades del hígado, provocando la afluencia de endotoxinas bacterianas en forma de lipopolisacárido (LPS) de la luz intestinal a la sangre.
- (II) Los macrófagos secretan citocinas y quimiocinas, incluyendo la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) que conduce a la regulación positiva y expresión del complejo mayor de histocompatibilidad I y II (MHC-I, MHC-II) y la adhesión moléculas, que causan un aumento adicional en la capacidad presentadora de antígeno.
- (III) La asociación de las células presentadoras de antígeno (APCs) y células T de donante causa la activación, proliferación y expansión clonal de los linfocitos T a través de citocinas como la interleucina-2 (IL-2) y la interleucina-12 (IL-12), y estas células-T activadas promoverán la secreción de IFN-gamma (IFN-γ) que conduce a la proliferación de las células efectoras, como las células NK y linfocitos T citotóxicos (CTL).
- (IV) Estas células efectoras migran provocando los síntomas en los órganos y la causa de la EICH. Tanto las células efectoras específicas (CTL), como las células efectoras no específicas (NK y macrófagos) contribuyen al daños en los tejidos. Las CTL conducen a la apoptosis mediante la liberación de granzimas o perforinas o por la interacción ligando de Fas-Fas [13].

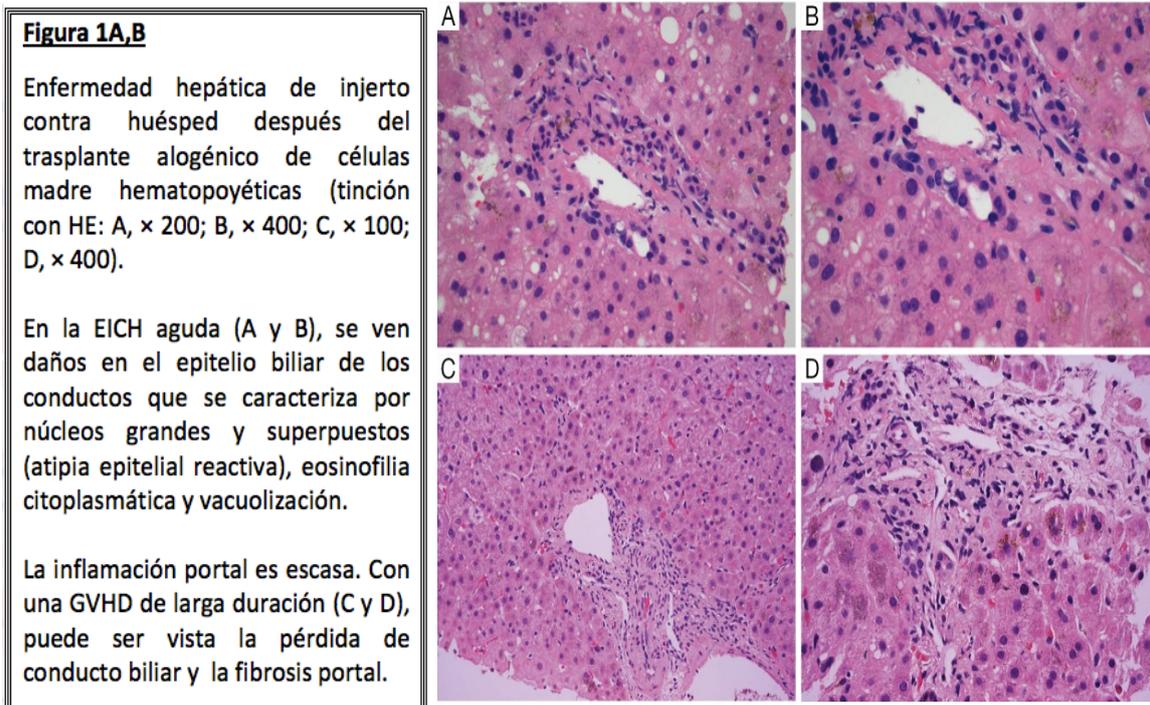
En una comparación entre el trasplante de células hematopoyéticas versus el trasplante hepático ortotópico en experimentos con animales se evidenció que para causar GVHD

asociada a transfusiones son necesarios 10^7 linfocitos del donante por kilogramo de peso corporal del receptor, y las cifras en el THO se asemejan a las del trasplante hematopoyético (HCT); son necesarios alrededor de 10^9 a 10^{10} leucocitos inmunocompetentes del donante, incluyendo monocitos, células T y células NK, y el uso de fármacos inmunosupresores. La población de linfocitos en el hígado del donante es distinta a la de la sangre periférica con una relación invertida de CD4:CD8 (1:3,5 en lugar de 2:1) entre los linfocitos hepáticos hay una mayor proporción de células CD8 + y linfocitos B. También el porcentaje de células CD3+ que expresan marcadores de células NK o receptores delta gamma es mayor en los linfocitos hepáticos (7-54% en el hígado, <6% en la sangre periférica). Estas diferencias fenotípicas parecen tener impacto en el desarrollo EICH, pero ¿hasta qué punto, no está claro?. Una razón para que una menor incidencia de GVHD en THO puede ser que los linfocitos T γ δ producen predominantemente citocinas-Th2, que a su vez regulan negativamente la respuesta Th-1, protegiendo de la EICH a los pacientes de trasplantados (28)

HISTOPATOLOGÍA HEPÁTICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HISTOLÓGICO

Es importante tener en cuenta cuales son las indicaciones para la biopsia hepática en pacientes HCT. Debido al riesgo de complicaciones tales como hemorragia, la biopsia hepática se realiza con poca frecuencia en la evaluación de la disfunción hepática después del trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Sin embargo, puede ser valiosa cuando los hallazgos en otros sistemas orgánicos no son claros, cuando existen múltiples posibilidades en el diagnóstico diferencial clínico, y cuando los hallazgos clínicos y / o de laboratorio no muestran ninguna mejoría después de un presumible tratamiento empírico adecuado.

Hallazgos histopatológicos en la EICH hepática:



Las tinciones recomendados para la evaluación histopatológica incluyen: H&E, tinción del tejido conjuntivo (por ejemplo, tricrómico de Masson), PAS ó PAS con diastasa (PASD), reticulina, hierro y CK7 (o CK19). Las tinciones PAS y PASD permiten la evaluación de la actividad fagocítica (un indicador de daño hepático) y ponen de relieve la membrana basal del epitelio biliar; la tinción de reticulina permite la evaluación del colapso del parénquima; la tinción de hierro ayuda en la evaluación de la sobrecarga de hierro; y CK7 (o CK19) remarca el epitelio biliar, facilitando la evaluación de la pérdida de las vías biliares (32).

El hallazgo característico en la EICH hepática es el daño al epitelio biliar. Los cambios del epitelio biliar incluyen el pleomorfismo nuclear, la pérdida de la polaridad nuclear, la superposición nuclear, la vacuolización citoplasmática, la modificación eosinofílica del citoplasma, y rara vez la apoptosis. También se puede ver infiltración linfocitaria en el epitelio biliar, y no es poco frecuente encontrar infiltrado linfocítico portal (Figure 1A,B). Los cambios se encuentran típicamente en los pequeños conductos biliares interlobulares y dependiendo del momento de la biopsia pueden no verse en todas las áreas portales. La evidencia de colestasis está generalmente presente, y ésta puede incluir la acumulación hepatocelular de bilis y tapones biliares en los canalículos. En contraste con la obstrucción simple del conducto biliar y con algunas reacciones a fármacos, la proliferación bilis ductular no es por lo general muy prominente, y no se ven otras características típicas de la obstrucción del conducto (por ejemplo, edema portal y neutrófilos intraepiteliales). Los signos de inflamación lobular son normalmente leves y están compuestos, principalmente, por infiltrado linfocitario. La presencia de lisis endotelial es variable, pero se piensa que es un hallazgo relativamente específico para GVHD en el contexto de HCT (33).

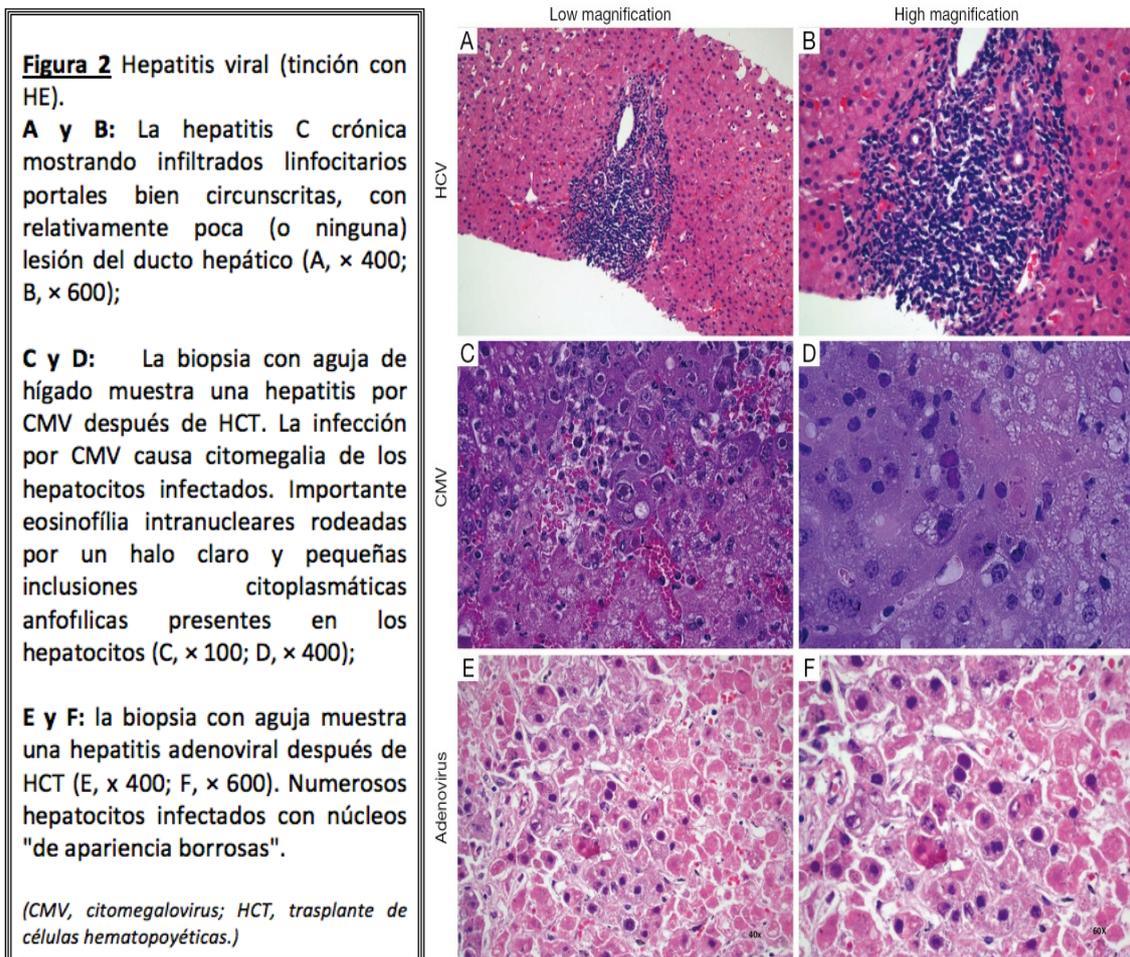
En el patrón hepático, son prominentes los focos dispersos necroinflamatorios con cuerpos acidófilo y desorganización lobular. Las zonas portales muestran inflamación mixta incluyendo linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y eosinófilos (34). Podemos encontrar daños del conducto biliar presentes, aunque pueden ser menos prominentes que en la GVHD clásica. Aunque la guía de la NIH, no establece criterios histopatológicos específicos para el diagnóstico de la EICH crónica en el hígado, en las GVHD de larga duración con resistencia a terapia con esteroides se haya la presencia de ductopenia y fibrosis (por ejemplo, secuelas de lesiones crónicas del conducto biliar) y puede estar asociada con la imagen clínica de la colestasis lentamente progresiva (Figure 1C,D). Estos hallazgos también se definen como cambios de "fase tardía" (Table 1).

(Table 1) Resumen de las características histopatológicas de la EICH hepática	
Fase temprana	Fase tardía
-El daño del epitelio de los conductos biliares.	Pérdida de los conductos biliares
1. Eosinofilia y vacuolización del citoplasma	Aumento de la fibrosis
2. Nucleos agrandados y superpuestos (atipia epitelial reactiva)	
3. Apoptosis (rara)	
-Infiltración linfocítica de los espacios porta (típicamente leves)	

El diagnóstico diferencial de la disfunción hepática en la situación post-HCT es amplio e incluye la infección (particularmente viral), inducida por fármacos que pueden provocar daño hepático (DILI), la inmunoterapia (IT)- relacionados con hepatotoxicidad, la colestasis asociada a la sepsis, síndrome obstructivo sinusoidal (SOS) y la malignidad. Para algunas de estas etiologías el cuadro clínico será diferente del de la enfermedad hepática de injerto contra huésped, y esto ayudará a reducir el diagnóstico diferencial. Sin embargo, para otras, es absolutamente necesario prestar mucha atención a las características histopatológicas en la biopsia hepática.

La hepatitis viral, aunque actualmente es menos común gracias a la detección precoz y la profilaxis viral, una hepatitis aguda debido al virus de la hepatitis B (VHB), el virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela zóster (VZV), o el adenovirus pueden excepcionalmente conducir a una hepatitis fulminante en el marco del trasplante. Por el contrario, anomalías hepáticas debidas al virus de la hepatitis C (VHC) y la infección por citomegalovirus (CMV) son más comunes pero son normalmente leves y generalmente no causan una disfunción hepática grave en pacientes HCT.

Las características histopatológicas de la hepatitis viral son variables pero el hallazgo clásico son focos dispersos de necrosis con o sin inclusiones virales en los hepatocitos adyacentes. Las lesiones del conducto biliar son raras, excepto en la hepatitis C crónica (bien conocida por causar daños conductos biliares portales). Sin embargo, en contraste con la EICH, los cambios biliares debido al VHC son generalmente focales y asociados con un agregado linfocitario bien circunscrito. (*Figure 2A,B*).



Lo más común es que la exclusión de etiologías virales dependa de las pruebas de laboratorio; sin embargo, los virus, adenovirus y la infección por CMV pueden ser identificados por la presencia de inclusiones nucleares características. El hallazgo característico de hepatitis por CMV son focos dispersos de neutrófilos (por ejemplo, en microabscesos) centrados en la degeneración de los hepatocitos infectados y con grandes inclusiones nucleares eosinofílicas con o sin inclusiones citoplasmáticas granulares anofílicas. Pequeños agregados de macrófagos dispersos (por ejemplo, microgranulomas) también pueden ser vistos. La tinción inmunohistoquímica puede ser útil para la confirmación. En la hepatitis adenoviral (*Figure 2E,F*), se han descrito dos patrones de lesión. En el primero, con mínima inflamación asociada, ya se ven los focos dispersos de necrosis de los hepatocitos. Las inclusiones virales nucleares, destacadas por la cromatina (*Figure 2C,D*) pueden ser visibles en la interfaz de la necrosis y en los hepatocitos viables. Un segundo patrón (que puede ser una fase anterior de la primera) muestra agregados sueltos dispersos de macrófagos en el parénquima hepático. Dentro de los agregados, se pueden ver los hepatocitos en degeneración; pueden estar presentes inclusiones virales en los agregados de macrófagos y en el parénquima no afectado. Una “immunostain” del adenovirus puede ser útil para la confirmación y para excluir la posibilidad de infección por CMV.

Lesión hepática inducida por fármacos (DILI) es una de las causas más frecuentes de disfunción hepática severa después de HCT (35). Los medicamentos comunes que causan DILI son los utilizados para el acondicionamiento mieloablativo (por ejemplo, ciclofosfamida, bis-cloroetilnitrosourea, busulfán), agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, citarabina, carmustina, mitomicina, 6-mercaptopurina, dacarbazina), medicamentos para la profilaxis de la EICH (por ejemplo, ciclosporina, metotrexato) y antimicrobianos (por ejemplo, anfotericina y agentes antifúngicos azoles, trimetoprim-sulfametoxazol, ribavirina) (36). Dado el número de medicamentos utilizados y su efecto, en algunas ocasiones, impredecible en la función del hepática, a menudo resulta difícil de definir el efecto de un único fármaco.

Los patrones histológicos más comunes de DILI son (I) patrones necroinflamatorios; (II) patrones colestásicos. La lesión necroinflamatoria puede mostrar una variedad de apariencias pero clásicamente, demuestra la necrosis de la zona y una mínima inflamación lobular. Otras características pueden incluir la degeneración por dilatación de los hepatocitos, la formación de rosetas hepática, y la reacción ductular. Un aumento del número de eosinófilos, puede ser observado. Este patrón de lesión puede imitar al patrón de la hepatitis en la EICH; sin embargo, los hallazgos histológicos que decantan el diagnóstico de lesión por un fármaco sobre la GVHD incluyen la presencia de eosinófilos en las zonas portales y la significativa proliferación de la bilis en los conductos ductales.

En la lesión colestásica también hay una serie de patrones que puede imitar la EICH: (I) el patrón colangítico y (II) el crónico. En el patrón de colangítis colestásica (más a menudo visto con antibióticos macrólidos), la colestasis hepatocelular y canalicular aparece junto con la lesión de la vía biliar activa. Las características histológicas incluyen la infiltración linfocítica, cambios reactivos, y la apoptosis del epitelio del conducto biliar. El patrón de colestasis crónica se caracteriza por la pérdida de los conductos biliares y infiltrado linfocitario portal relativamente escaso. La colestasis lobular puede o no estar presente. Este patrón imita a la fase tardía de la EICH. Una vez más, la presencia de infiltrados eosinofílicos portales y la bilis ductular decanta el diagnóstico a DILI sobre GVHD.

La hepatotoxicidad inducida por inmunoterapia (IT), ha demostrado recientemente en el tratamiento de cáncer respuestas clínicas significativas y está siendo aplicado cada vez más (37,38). Las estrategias terapéuticas de la inmunoterapia, incluyen vacunas, las citoquinas y anticuerpos, que pueden inducir la inmunidad contra los antígenos tumorales. Sin embargo, estas respuestas inmunes también pueden causar daño a una variedad de sistemas de órganos incluyendo el hígado (39). Los estudios sugieren que los regímenes de IT pueden llegar a desencadenar una tormenta de citoquinas que contribuiría a la toxicidad sistémica y a las alteraciones inmunológicas, haciendo a los pacientes más susceptibles a las complicaciones (38,40). Los signos y síntomas de la hepatotoxicidad inducida por IT clínicos suelen ser inespecíficos; igualmente las características histopatológicas no son específicas e incluyen infiltrados linfocitarios en el parénquima, agregados linfocíticos portales y necrosis hepática (40). Debido a que este tipo de hepatotoxicidad a menudo requiere tratamiento de cuidados intensivos, cuando un paciente tratado con IT se presenta con una hepatitis aguda poco después de HCT, el diagnóstico diferencial de daño inducido por IT siempre debe ser considerado. Sin embargo, debido a que la lesión de las vías biliares no es una característica específica, puede que no sea fácil distinguirlo de la EICH.

La Colestasis asociada a sepsis. En las primeras semanas después del trasplante, los pacientes sometidos a HCT pueden presentarse con ictericia severa, fiebre, y pruebas de función hepática anormales. Tales pacientes deben ser evaluados para descartar sepsis. Las endotoxinas y citocinas liberadas como resultado de la septicemia inhiben la secreción de la bilis intrahepática y pueden conducir a la colestasis. Los hallazgos histopatológicos incluyen colestasis hepatocelular, reacción ductular con colangitis aguda, y taponamientos biliares. Por el contrario, la EICH hepática normalmente no muestra ni una proliferación significativa de bilis ductular, ni taponos.

El síndrome obstructivo sinusoidal (SOS), anteriormente conocido como enfermedad veno-oclusiva (VOD), es una complicación grave y potencialmente fatal de HCT causada por algunos regímenes de acondicionamiento (por ejemplo, la irradiación corporal total y la quimioterapia a dosis alta) (35,41,42). Las toxinas liberadas como resultado del régimen causan lesión en el endotelio de los sinusoides y en las vénulas centrales y posteriormente provoca la activación de la cascada de coagulación. Esto a su vez conduce a la deposición de fibrinógeno y otras proteínas en las paredes venulares y el espacio perisinusoidal y puede causar obliteración fibrosa de las vénulas centrales (36). El resultado final es una marcada elevación de la presión venosa hepática.

Aunque la incidencia general de SOS ha disminuido debido a los cambios en los regímenes de acondicionamiento, sigue siendo una importante causa de disfunción hepática en el entorno post-HCT. Por lo general se produce de 3 a 4 semanas después del HCT, su aparición se caracteriza por la presencia de ictericia, hepatomegalia dolorosa, trombocitopenia, ascitis y aumento de peso (35). El SOS se puede diagnosticar clínicamente utilizando los criterios diagnósticos Seattle modificados que dependen de la bilirrubina total, aumento de peso, y la presencia de dolor en el cuadrante superior derecho o hepatomegalia. Sin embargo, si los hallazgos clínicos son equívocos, la biopsia hepática transyugular puede ser muy útil, sobre todo porque este enfoque permite la medición del gradiente de presión venosa hepática (43).

Las características histopatológicas del SOS son distintas de las de la enfermedad de injerto contra huésped e incluyen edema y hemorragia perisinusoidal y perivenular, congestión sinusoidal, y necrosis hemorrágica centrilobulillar. Los hallazgos tardíos

incluyen depósitos de colágeno sinusoidales, oclusión de la vena central hepática, y la esclerosis de las paredes venulares (35)

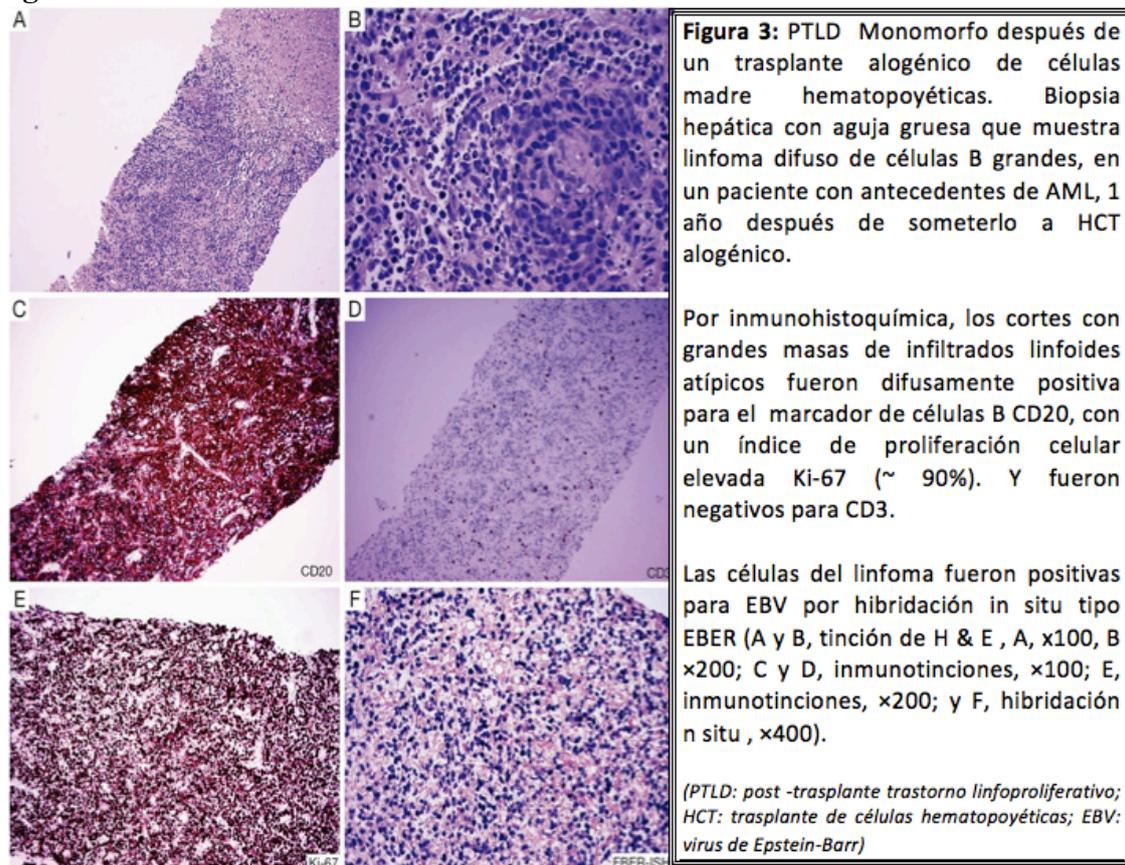
En el linfoma, el HCT-alogénico se ha convertido en el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedades hematológicas, tales como leucemias de alto riesgo y linfomas agresivos (44,46). Sin embargo, la EICH hepática es una complicación grave y puede ser extremadamente difícil de distinguir de la afectación hepática primaria o de la recaída por linfoma de células T (47-49) basándose en el análisis histológico rutinario. Afortunadamente, el linfoma hepático primario (PHL) es poco común, constituyendo solamente 0,016% de todos los linfomas no Hodgkin (50). El tipo predominante de PHL es el linfoma de células B y es más comúnmente tipo difuso de células B grandes (DLBCL) (51).

Las características morfológicas de PHL son relativamente inespecífica, pero por lo general muestran mucho más prominentemente infiltración linfocítica atípica, comparado con la EICH(50,52). En ambas se observan patrones de crecimiento nodular y difuso. La variante nodular se asocia con el crecimiento destructivo, causando la obliteración de los espacios porta adyacentes. En la variante difusa, las células linfoides neoplásicas se extienden a lo largo de los sinusoides e infiltran los espacios porta, dejando la arquitectura celular de hígado intacto. Para el diagnóstico del linfoma se requieren de la presencia de alteraciones inmunofenotípicas evidenciadas por citometría de flujo o análisis inmunohistoquímicos. También pueden apoyar el diagnóstico de linfoma los estudios citogenéticos y moleculares para demostrar clonabilidad por las cadenas pesadas o ligeras de las inmunoglobulinas o reordenamientos del gen receptor de células T

El trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD) también conocido como la infiltración linfoide EBV-positivo, se compone de un grupo de diversas enfermedades que van desde hiperplasias linfoides policlonales autolimitadas benignas (self-limited polyclonal lymphoid hyperplasias) a tumores malignos(53,54)(Figure 3). Aunque hasta ahora, la fisiopatología del PTLD es sólo parcialmente comprendida, el virus de Epstein-Barr (EBV) y la inmunosupresión relacionada con el trasplante son elementos clave en el establecimiento de PTLD. Aunque la mayoría de los casos de PTLD surgen en el contexto de trasplante de órganos sólidos (51), también se ha demostrado su aparición tras HCT alogénicos (55). La incidencia oscila entre el 0,6% y el 10%. El desajuste de HLA, la esplenectomía, y el receptor seronegativo del EBV son factores de riesgo para la aparición de PTLD tras HCT alogénicos (56). El PTLD es un grupo heterogéneo de enfermedades, que van desde la hiperplasia de células B reactivas, a linfoma inmunoblástico, este último con un peor. El diagnóstico patológico de PTLD se basa en la clasificación de la OMS del 2008 e incluye cuatro categorías principales: (I) lesiones tempranas; (II) PTLD polimórfica; (III) PTLD monomorfa; y (IV) PTLC del tipo clásico de linfoma Hodgkin (51).

Los pacientes suelen presentar durante el primer año después del HCT signos y síntomas clínicos no específicos. El PTLD puede formar masas hepáticas y presentarse con obstrucción biliar. La infiltración difusa del hígado puede verse a veces como células linfoides neoplásicas que se concentran en áreas del portal hepático y con un patrón similar al de la mononucleosis con infiltración en los sinusoides hepáticos.

Figura 3:



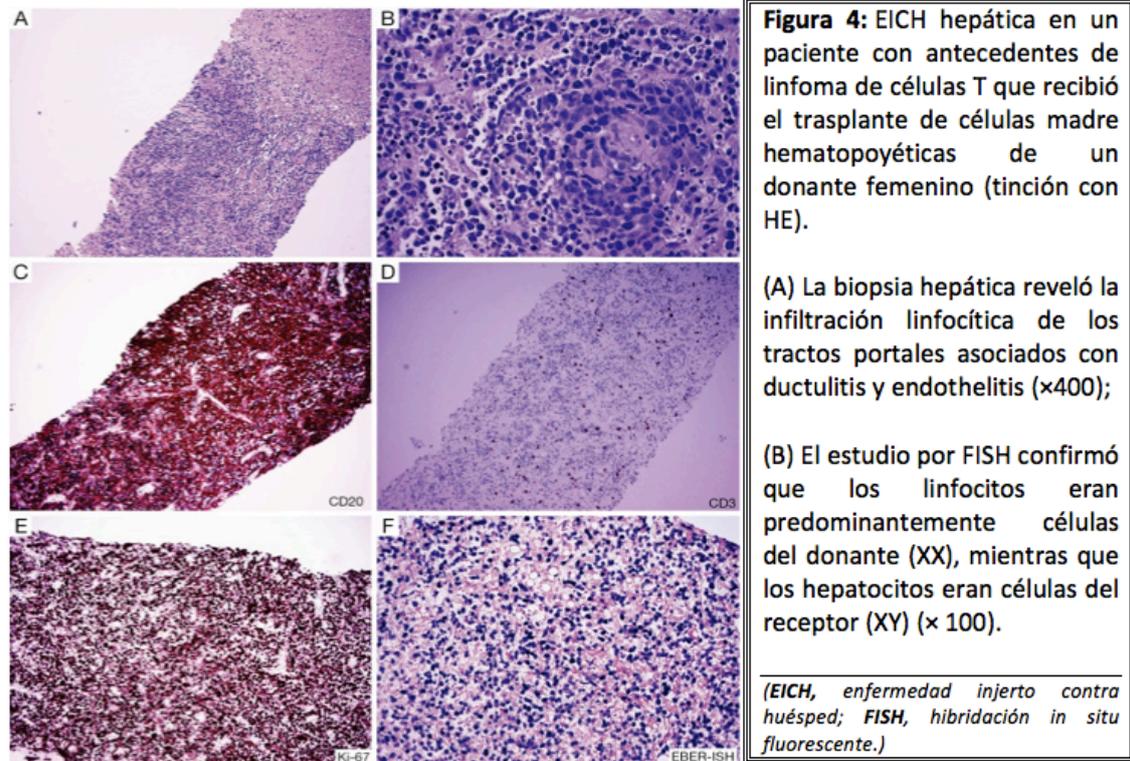
Estudios auxiliares que apoyan el diagnóstico de PTLD monomórficas demuestran una prominencia marcada de las células B, positividad al VEB, restricción de la cadena pesada o ligera, y la presencia de reordenamiento del gen. Al igual que con los linfomas generalmente el infiltrado de linfocitos es típicamente mucho más intensa en PTLD tipo monomorfa que en la EICH. Sin embargo, como en el siguiente caso, la GVHD puede presentarse con un infiltrado linfoide prominente infiltrarse pudiendo asemejarse al linfoma.

Revisión histológica de un caso raro de EICH hepática.

Hombre de 63 años de edad con un historial clínico de linfoma de células T angio-inmunoblástico sometido a un HCT alogénicos de una donante femenina después de una quimioterapia de rescate eficaz. El HCT se realizó sin complicaciones; sin embargo, en el día 108 post-trasplante se observaron erupciones múltiple de la piel en las palmas y en el cuello del paciente. En el CT-PET Scan se identificó un foco de actividad en el hígado, y los estudios de laboratorio revelaron un leve aumento de las enzimas hepáticas y bilirrubina. Como la recurrencia del linfoma fue la principal sospecha, se realizó biopsia hepática guiada por ecografía.

Los resultados de la biopsia mostraron un infiltrado linfocítico prominente en áreas del portal hepático, pudiendo relacionarse con la recurrencia de la enfermedad (*Figura 4*). La biopsia hepática reveló la infiltración linfocítica de los tractos portales asociados a ductulitis y endotelitis. Además se realizó la hibridación in situ fluorescente (FISH) para los cromosomas sexuales que identificó que los infiltrados por células T eran derivados del donante (XX), mientras que los hepatocitos del receptor eran XY.

Figura 4:



La terapia inmunosupresora en altas dosis se instauró poco después, provocando una mejora progresiva de las lesiones de la piel y la eventual normalización de las enzimas hepáticas y los niveles de bilirrubina.

Como se ha demostrado aquí, la EICH hepática rara vez se presenta como un prominente infiltrado linfocitario, pero con una historia previa de linfoma, la recaída por el mismo suele ser la preocupación primordial. En tales casos, es necesaria una cuidadosa atención a los hallazgos concomitantes (por ejemplo, erupciones en la piel) y se debe realizar el diagnóstico completo mediante inmunohistoquímica para confirmar o excluir el diagnóstico de linfoma.

CLÍNICA EICH POST-TRANSPLANTE HEPATICO.

La EICH aguda muestra principalmente el componente inflamatorio, mientras que la EICH crónica muestra características autoinmunes. La reacción humoral de EICH provoca síntomas menores de anemia hemolítica auto-limitante suave, mientras que los resultados EICH celulares provoca afectación multisistémica que involucra la piel, membranas mucosas, tracto gastrointestinal (hígado, intestino), y la médula ósea. Las características comunes de EICH después del trasplante de hígado son erupciones en la piel, diarrea, fiebre y pancitopenia. La EICH aguda post-THO se presenta con fiebre, erupciones en la piel, diarrea, y pancitopenia, por lo general de 2-8 semanas después del trasplante. En los casos de EICH después del trasplante de células madre hematopoyéticas, erupciones en la piel aparecen en la palma y plantas de los pies, mientras que en caso de la EICH del trasplante hepático EICH las erupciones suelen aparecer en el pecho y se extienden al tronco, el cuello y los brazos, siendo ausente en las palmas de las manos y plantas de los pies. Al imitar a infecciones virales hace que

el diagnóstico sea difícil, como en el caso de citomegalovirus (CMV), y reacciones a fármacos. La erupción maculopapular es inicial, pero puede progresar a la formación de ampollas y descamación. Las erupciones de la piel pueden aparecer en forma de máculas eritematosas violáceas de coalescencia en parches, y son altamente sugestivos pero no específicos para la enfermedad después del THO. Tales erupciones también pueden ocurrir en las reacciones a fármacos como necrólisis epidérmica tóxica y la infección viral de CMV. La biopsia de piel en estos pacientes mostrará infiltración linfocítica dermoepidérmica y la interfaz con células apoptóticas. Además, la biopsia de piel puede mostrar degeneración vacuolar de la capa basal del epitelio, infiltración linfocítica de la epidermis, y keratinocitos necróticos eosinófilos. La espongirosis, los cambios hidrópicos de células basales, la apoptosis de keratinocitos, y la exocitosis linfocítica en la epidermis junto con la formación de una hendidura subepidérmica también pueden ser documentadas. La EICH post-trasplante crónica se caracteriza por la fibrosis en la piel y en el tejido subcutáneo que provoca alopecia. Los pacientes también pueden tener implicación de glándulas salivares y lacrimales (28)

La diarrea es causada por la infiltración linfocítica y la destrucción de la mucosa intestinal resultante de la pérdida de capacidad absorbente del intestino y colon; biopsia en estos pacientes mostrará la apoptosis de las células de las criptas, abscesos de las glándulas y atrofia parcial de la mucosa. Aunque las biopsias de colon y el intestino delgado son “gold estándar” y son más específicas para la EICH, la biopsia intestinal no se aconseja en la investigación de primera línea para los pacientes tratados con fármacos inmunosupresores debido a su naturaleza invasiva a menos que los síntomas gastrointestinales ya estén presentes. Además el papel de las biopsias intestinales y su consecuencia en el posterior mejor manejo del tratamiento tampoco ha sido verificado. El aspecto endoscópico de la EICH es no específico y existen discrepancias sus resultados y la evaluación histológica. Debido al riesgo de perforación, los sangrados en el lugar de la biopsia debido a la trombocitopenia, la falta de muestras suficientes, y la alta variabilidad de los hallazgos endoscópicos, hay que realizar con gran precaución la indicación de las biopsias intestinales y se deben orientar más a la confirmación del diagnóstico y de la afectación del tracto GI en pacientes con biopsia + de piel (28, 57-59)

La pancitopenia, que es poco común en la EICH del trasplante de células madre hematopoyéticas, es más común en pacientes con EICH después de THO.(60-63) Normalmente está causada por los linfocitos transferidos que atacan el hígado del donante provocando la destrucción de las células madre hematopoyéticas del destinatario. La pancitopenia también puede ser causada por medicamentos inmunosupresores e infecciones virales, bacterianas y fúngicas debido a la disminución de la respuesta inmunitaria del huésped. En la clínica se producirá un rápido descenso en el recuento de glóbulos blancos y plaquetas, pero varía de paciente a paciente (aprox. recuento de leucocitos $<0,1-0,3 \times 10^9/L$ y de plaquetas $<29-50 \times 10^9/L$) (64-66). Sin embargo, la variación en estos valores depende del tiempo de aparición de la EICH y de los efectos hemato-histológicos de los fármacos inmunosupresores. La anemia aplásica grave, es una complicación tardía después de un trasplante de hígado, ésta puede ocurrir incluso años después del trasplante. La EICH también puede afectar a otros sistemas de órganos, como el de pulmón y el cerebro (28, 67-69)

La fiebre y erupciones en la piel son los signos tempranos más frecuentes, seguidos por la leucopenia [23]. La afectación de la médula ósea, sepsis grave y sangrado

gastrointestinal son las principales causas de muerte [5]. Las funciones del hígado no se ven afectados en la EICH después THO; en contraposición a la EICH por trasplante de células madre hematopoyéticas, debido a que el hígado trasplantado carece de antígenos y hay compatibilidad MHC con las células T del injerto (70-72). Además, el hígado injertado y las células inmunocompetentes que son responsables de EICH son de mismo origen [33-35]. (28, 73-75)

CASO 1

En este primer caso publicado en el 2008 en la *Mundial J. Of Gastroenterology*, un hombre de 50 años de edad fue ingresado por cirrosis hepática secundaria a hepatitis B y el carcinoma hepatocelular (HCC). Antes de la admisión, el paciente recibió terapia regional para HCC, incluyendo la inyección de etanol y la ablación por radiofrecuencia. Y también recibió quimioterapia justo antes de la operación porque su tiempo de espera iba a ser más de lo esperado. Recibió dos dosis de daclizumab post-trasplante en el día 1 y 4 para la inducción. El tipo de sangre del donantes era idéntico al receptor. El régimen inmunosupresor postoperatoria consistió en tacrolimus y metilprednisolona (nivel de FK506 2,9 mg/L a 21,2 mg/l (valor medio de 11,7 mg / L). El paciente tuvo una pronta recuperación sin complicaciones. Las pruebas de función hepática (PFH), electrolitos, película en la sangre y la ecografía fueron normales. Se iba a proceder a la disminución de la terapia cuando apareció fiebre y dolor de cabeza, persistiendo la fiebre hasta que el paciente falleció. El exantema apareció un día después de la fiebre, también lo hizo el estreñimiento. La Erupción fue maculopapular, acentuada en el abdomen en el comienzo y luego paso a la espalda y al cuello, pero no a las palmas y ni en los dedos de los pies (Imagen), posteriormente apareció una úlcera bucal y el dolor de garganta se produjo una semana después. Por sospecha de reacción medicamentosa debido a la erupción cutánea, se pausaron todos los medicamentos sospechosos y se dio una inyección de dexametasona. La biopsia de piel no mostró ningún cambio patológico clásico de la EICH. El paciente también presentó con náuseas y vómitos. La radiografía abdominal reveló una obstrucción intestinal inferior incompleto (Imagen 2). La aspiración nasogástrica se utilizó sin mejoría. En el día 40 post-trasplante, hubo una hemorragia digestiva de vía alta que se desarrolló con náuseas y vómitos severos. La pancitopenia apareció de repente con el recuento de glóbulos blancos pasando de un recuento de 4.500/l a 330/l en el plazo de un día, las plaquetas fueron 170 000/l y la hemoglobina de 77g/L. El estudio celular de la médula ósea mostró anemia aplásica. Se sospechó entonces de EICH y una muestra de sangre fue enviada al laboratorio para la repetición en tándem de ADN por análisis PCR de cadena corta (PCR-STR) que confirmó el diagnóstico. Se inicio el tratamiento con inyección de G-CSF (300 Filgrastim mg BID) y el aumento de la dosis de esteroides (metilprednisolona 100 mg una vez al día durante 6 días, y luego disminucióm de manera gradual), más antibióticos de amplio espectro, antimicóticos y IG IV también se utilizaron para prevenir la infección. Desafortunadamente, el paciente murió de sepsis y la insuficiencia orgánica múltiple el día 19 después de la primera aparición de la enfermedad. (76)

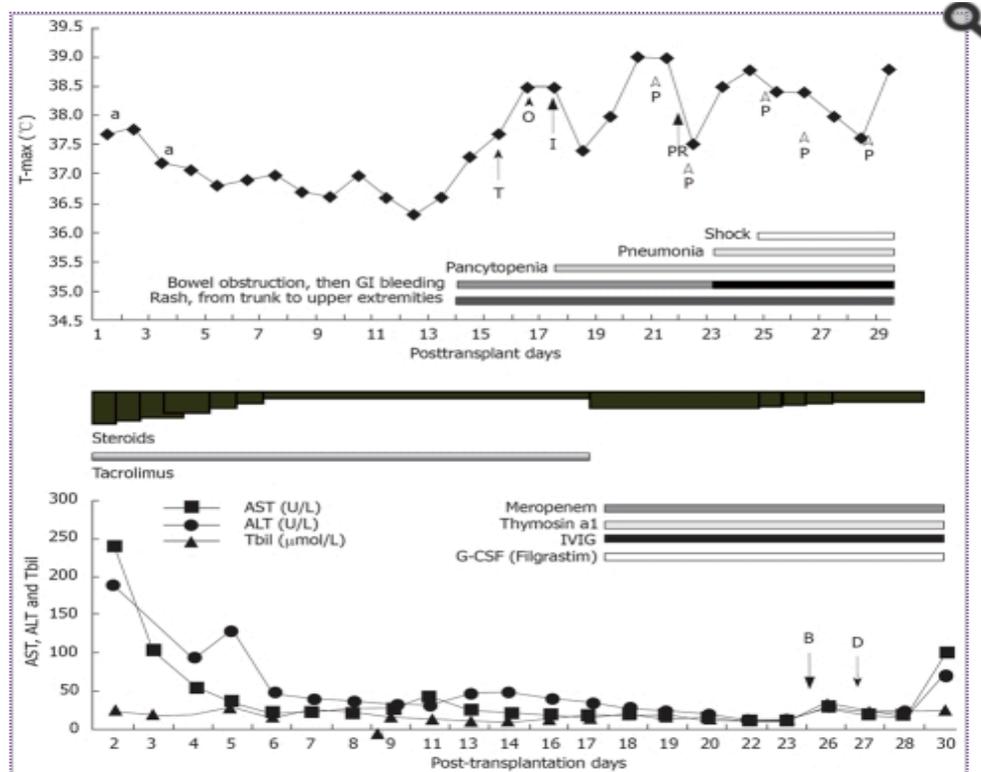


Imagen 1. Rash cutáneo.



Imagen2. Obstrucción intestinal inferior incompleta.

La imagen posterior muestra el curso clínico postrasplante de la enfermedad y las diferentes terapias utilizadas. (76)



A: daclizumab, T: Tazime; O: Ornidazol; I: isepamicina; P: plaquetas; PR: plaquetas y glóbulos rojos; B: La biopsia de piel y médula ósea; D: Prueba de ADN-STR de la sangre periférica. (76)

CASO 2

Otro estudio publicado en el 2012, de revisió la historia clínica de un neonato de 3 semanas que desarrollo EICH 16 meses después del transplantado hepático. El recién nacido sufría insuficiencia hepática aguda secundaria a hemochromatosis neonatal y recibió un injerto hepático de su madre. Inicialmente se presentó con ictericia, dolor abdominal, distensión y hepatomegalia con niveles elevados de bilirrubina sérica total 22,5 mg/dl, la ferritina sérica 4,9, 994 ng/ml y la saturación de transferrina del 109%. El paciente también tenía un nivel alfa-fetoproteína elevada de 3289 ng/ml y la hemocromatosis neonatal fue confirmado por biopsia de glándulas salivares. El paciente recibió los segmentos II y III hepáticos, de su madre y regresó a casa 3 sem. después en tratamiento con esteroides, tacrolimus, antibacterianos de rutina y nutrición parenteral. En el seguimiento, la hemoglobina del paciente se mantuvo estable durante aproximadamente 7 meses después de la cirugía hasta que fue diagnosticado de anemia hemolítica autoinmune que requirió transfusiones. El paciente fue tratado inicialmente con altas dosis de esteroides e inmunoglobulina intravenosa. También, se cambió tacrolimus a sirolimus. Más tarde, se añadió rituximab durante cuatro semanas que dio lugar a una resolución gradual de las necesidades de transfusión y anemia. Su nivel de ferritina siguió aumentando por las transfusiones recientes, y se inició en el paciente al día deferasirox (20 mg / kg por día, dosis oral única, Novartis), con una disminución gradual en los meses siguientes de los niveles de ferritina. 16 meses después (post-trasplante), el bebé fue admitido por retraso en el desarrollo, emesis, diarrea persistente y fiebre. La inmunosupresión en este momento incluía sirolimus y prednisolona. (77)

En el análisis sanguíneo completo fue significativa la pancitopenia (hemoglobina 7,0 g / dl, leucocitos $2,9 \times 10^9 / L$, 54×10^9 plaquetas/L). Las enzimas hepáticas se elevaron ligeramente con un perfil normal de coagulación. La elaboración de las etiologías infecciosas (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, Clostridium difficile y coprocultivos) fue negativa. Pruebas de función tiroidea estaban dentro de límites normales. Hígado ecografía Doppler no mostró alteraciones focales en el hígado. (77)

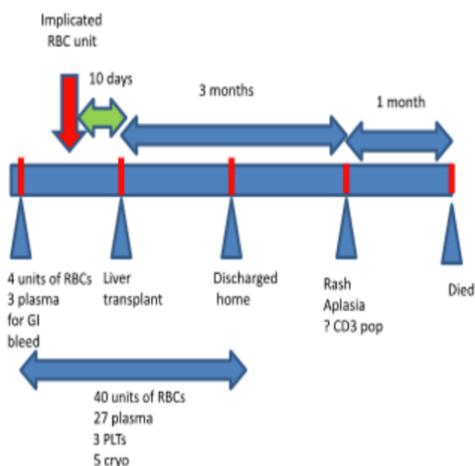
Type of transplant	Liver
Gender	Male
Race	African American
Age at transplantation	3 weeks
Time interval from transplantation to GVHD diagnosis	16 months
Evidence of GVHD	Skin biopsy
Treatment	Corticosteroids, Sirolimus
Outcome	Resolution of GI symptoms and pancytopenia

La interrupción del deferasirox (diarrea es un efecto secundario común) no dio como resultado ninguna mejora clínica. Una endoscopia se realizó mostró que la gastritis eosinofílica y duodenitis con marcado embotamiento de las vellosidades y el leve aumento de células plasmáticas. La biopsia de colon reveló colitis focal aguda superficial activa, y apoptosis de las células epiteliales de las criptas y eosinófilos dispersos consistentes con GVHD de bajo grado. Se inició en un bolo intravenoso de corticosteroides (500 mg / m²), seguido de una dosis diaria de 2 mg / kg para siete días. Esto se disminuyó gradualmente a una dosis oral de 0,2 mg/día de prednisona. El paciente tuvo una resolución completa de los síntomas y fue capaz de tolerar la alimentación oral. La pancitopenia se resolvió después del curso de siete días de

esteroides (hemoglobina 11,7 g / dl, leucocitos $9,8 \times 10^9 / L$, 283×10^9 plaquetas / L). Un seguimiento esofago-duodenoscopia y colonoscopia al cabo tres semanas después de la terapia con corticosteroides mostró la resolución completa de la EICH. El bebé le sigue con una función normal del injerto 3 años después del trasplante hepático. (77)

CASO 3

En un caso publicado en el 2013 se dio una presentación inusual de la enfermedad de injerto contra huésped asociada a una transfusión en un receptor de trasplante de hígado. La enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión de (EICH-AT) es una complicación poco frecuente, casi siempre mortal, proveniente de la transfusión de componentes sanguíneos celulares no irradiados, provocando que el sistema inmune del receptor no sea capaz de reconocerlos, destruyendo los linfocitos T transfundidos. La irradiación de los componentes celulares elimina este riesgo. En este caso observado, el paciente de 59 años presentó GVHD-TA a las 13 semanas después de la transfusión de una unidad al azar de glóbulos rojos no irradiados (GR) de un donante homocigoto haploidentico. Tres meses después el paciente desarrolló EICH de la piel y aplasia medular. Estudios de quimerismo en la sangre periférica identificaron una población de células o de su donante de hígado. (78)



Los estudios del HLA y el perfilamiento de microsatélites identificaron la fuente de esta población CD3 desconocida, que resultó ser procedente de una unidad transfundida de eritrocitos que no había sido irradiada, ni leucoreducida. Además el uso de un agente inmunomodulador extra (IL-1 receptor antagonista) “Anakinra” como tratamiento de un ataque agudo de gota que el paciente sufrió pudo haber contribuido también al desarrollo de EICH-AT.(78)

TA-GVHD después de un trasplante de órganos sólidos ha sido reportada en cuatro casos publicados en 1990. Aunque las características clínicas de TA-GVHD después de un trasplante de órganos se pueden solapar con las EICH clásica, se pudo diferenciar en los cuatro casos publicados de TA-GVHD después del trasplante de órganos (así como en el caso anterior), que la causa comprobada de la GVHD fueron ser los linfocitos de un componente de la sangre transfundida celular y no los linfocitos pasajeros del órgano trasplantado. La distinción es importante en lo que respecta a la tasa de mortalidad ya que la TA-GVHD tiene triste y uniformemente niveles de mortalidad cercanos al 100%, mientras que las tasas de supervivencia en los pacientes que sufren GVHD del órgano trasplantado. Es del 25% al 50%.(78)

En esta tabla de G. B. Mcdonal publicada en un artículo del “Blood Journal” en Junio del 2016 sobre el tratamiento de la EICH en el tracto gastrointestinal y en el hígado y se muestra una correlación entre la clínica que aparece durante o antes de la EICH y su asociación con la gravedad del curso de la enfermedad. (79)

Variable	Comments
Unrelated donor (HLA mismatched > matched)	Less likely to respond to initial therapy than patients with related or cord blood donors ¹²
Diarrheal volume	Greater volume correlates with refractoriness to initial treatment with prednisone. ^{6,12}
Total serum bilirubin	Worse outcome with total serum bilirubin increase from 1 to 3 mg/dL or when jaundice is present at GVHD onset ^{12,14-17}
Serum albumin change	Abrupt fall of serum albumin ≥ 0.5 g/dL before onset of symptoms predicts grade 3 to 4 GVHD in patients who received reduced-intensity conditioning. ¹⁰
Fecal α -1 antitrypsin	Measures a luminal protein that cannot be digested by proteolytic enzymes; reflects gut protein loss ^{8,9}
Fecal calprotectin	Calcium-binding protein in neutrophils; reflects neutrophilic mucosal inflammation in inflammatory bowel disease and gut GVHD ⁹
Skin changes	More extensive skin GVHD is a predictor of severity and need for higher doses of prednisone. ^{12,18}
Endoscopic findings	Ulceration and sloughing of mucosa ^{6,19}
Mucosal histologic findings	Infiltrating neutrophils ¹⁶ Increased apoptotic cells ¹⁶ Increased eosinophils ²⁰ Low Paneth cell numbers ²¹ Crypt loss ²² Ulceration ⁶ Pericapillary hemorrhage ²³
Serum biomarkers	Increased levels with more severe GVHD: TIM3, sTNFR1, ST2, IL-6, Rcg3 α ²⁴⁻²⁹
Endothelial markers	Loss of thrombomodulin expression in gut mucosal biopsies ³⁰ Increased blood levels of angiopoietin-2 ³¹ Changes in circulating angiogenic factors ³²

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUESPED POST-TRANSPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO

GVHD post-THO plantea un reto diagnóstico y puede ser infradiagnosticada debido a la falta de características clínicas o histo-patológicas específicas. El diagnóstico precoz de la EICH es importante para disminuir la gravedad de las infecciones, así como la tasa de mortalidad. Como explicado anteriormente debido a sus similitudes con reacciones a fármacos e infecciones bacterianas o virales el diagnóstico se puede retrasar. Éste debe estar basado en la evidencia clínica e histológica y la presencia de quimerismo. La EICH post-THO se puede clasificar en cuatro etapas basándonos en signos clínicos y síntomas (Tabla 2).

La serología y las técnicas moleculares, tales como la reacción en cadena de la polimerasa y la citometría de flujo para la detección de alelos de HLA se han utilizado para su diagnóstico. (28)

Table 2. Keystone criteria for the classification of acute GVHD.

Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Rash area <25%	Rash area 25-50%	Rash area >50%	Extensive erythrodermia with blister formation
Hemoglobin 24.2-51.3 μ mol/L	Hemoglobin 51.3-102.6 μ mol/L	Hemoglobin 102.6-256.5 μ mol/L	Hemoglobin >256.5 μ mol/L
Diarrhea >500 mL	Diarrhea >1000 mL	Diarrhea >1500 mL	Severe abdominal pain with or without intestinal obstruction
Persistent nausea	Persistent nausea		

El quimerismo es la presencia de linfocitos del donante en la sangre periférica, la piel o la médula ósea del receptor. El quimerismo fue descrito como la presencia de células genéticamente diferentes en el mismo órgano u organismo y se informó por primera vez en un trasplante de hígado (1969) con microquimerismos sistémico por el establecimiento las células derivadas del donante (especialmente las células hematopoyéticas), en un destinatario en 1992.

El quimerismo después de un trasplante de hígado se produce más a menudo después de un período de 3-4 semanas, con un pico en las dos primeras semanas y luego disminuyendo en la tercera y cuarta semana, por lo tanto, la EICH ocurre predominantemente en primeras semanas (2-8 semanas). Se ha sugerido que el macrochimerismo con más de >1% de células T del donante circulando en la sangre periférica de receptor confirma el injerto del donante, y un nivel mayor del > 10% de células CD8+ T ó NK del donante es indicativo de GVHD. Aunque quimerismo es un avance importante, la presencia de quimerismo en ausencia de síntomas clínicos más hallazgos histológicos no es específica, haciendo que macrochimerismo sea sólo una herramienta de diagnóstico. Así mismo, la gravedad y la duración de quimerismo varía con la evolución del paciente y puede ser un pre-requisito para la aceptación del injerto. (78)

Un grupo de Pittsburgh informó del porcentaje de quimerismo en 14 adultos y niños con EICH junto con 30 adultos y niños que no desarrollaron EICH. Los que desarrolló EICH tuvieron una mediana de quimerismo del 7,9% (rango 0-35,9%), mientras que los individuos no afectados tenían una mediana de 0,2% (rango 0-16%). A partir de los casos, el 41% de los pacientes midió su quimerismo en sangre periférica, siendo la media de 37,5% con un rango de 0-100%. (80)

En una revisión de un caso publicado en el 2007 realizado por la universidad de Viena se diagnosticó un caso de enfermedad de injerto contra huésped después de transplante hígado mediante análisis de repetición en tándem de polimorfismos cortos (Analysis of Short Tandem Repeat Polymorphisms). Un análisis retrospectivo utilizando una muestra de médula ósea mostró la presencia de quimerismo, antes de que se desarrollara el cuadro clínico completo característico de enfermedad injerto contra huésped, abriendo el camino para el diagnóstico y tratamiento tempranos. El uso de marcadores STR, “short tandem repeat markers”, para detectar quimerismo tiene la ventaja de que es independiente de la falta de coincidencia sexo, sólo necesita muestras muy pequeñas, y puede realizarse a partir de muestras celulares archivados para comparar el donante y alelos del paciente. En la paciente estudiada en este caso, la combinación de pancitopenia, diarrea y exantema cutáneo llevó a la sospecha clínica de EICH que fue confirmado por biopsia de la mucosa del colon sigmoide en el día 41 después de la admisión. Al mismo tiempo, utilizando 15 marcadores altamente polimórficos de ADN (ROS), se analizó la presencia de quimerismo en la sangre entre el donante y el receptor hepático. (81)

Sin embargo, el curso clínico se complicó apareciendo sepsis, provocando insuficiencia renal aguda, tratada con hemofiltración y la insuficiencia cardíaca progresiva. La paciente falleció el día 57 después de la admisión (D119) por fallo multiorgánico. El análisis retrospectivo de médula ósea tomada en el día 10 ya mostraba 15% de leucocitos del donante, con quimerismo, que no fueron reconocidos por la histología de la médula ósea de rutina. Una Muestra de sangre tomada 2 días antes de la muerte de la paciente mostró más del 95% de leucocitos del donantes en sangre. (81)

Un análisis exhaustivo de quimerismo de las muestras de biopsia tomadas de órganos diversos postmortem reveló la presencia de células del donante desde el 1% (tiroides glándula) hasta el 62% (en cerebro; Tabla 2). (81)

Table 2. Nucleated cells of donor origin in various recipient tissues

	Time after OLT, days			
	72	103	117	119 ¹
Blood (leukocytes), %		80	>95	
Buccal mucosa, %		10, 70		
Roots of hairs, %		<5		
Bone marrow crista, %	15			37
Bone marrow vertebral body, % (Donor) liver, %				>95
Prostate, %				3
Trachea, %				17
Heart, %				17
Renal pelvis, %				13
Colon, %				6
Kidney (left), %				6
Kidney (right), %				7
Brain, %				62
Aorta, %				4
Adrenal gland (left), %				7
Adrenal gland (right), %				4
Lungs (left), %				16
Lungs (right), %				22
Esophagus, %				18
Pancreas, %				24
Stomach, %				10
Thyroid gland, %				1

¹ Postmortem analysis.

La presencia de macrochimerismo (80%) en el día 103 después de la THO es consistente con los hallazgos de Taylor et al. (82) que informó de que en 7 pacientes con macrochimerismo también se confirmó histológicamente EICH, y 5 de los 7 pacientes reportados con macrochimerism murieron durante el curso de la enfermedad, como la paciente.

El macrochimerismo se observa con frecuencia en las primeras semanas después del trasplante (83, 84,85) En el período postoperatorio temprano es transitorio y desaparece 3-4 semanas después del trasplante. Sólo el macrochimerismo detectado más tarde se asocia con EICH (81)

En nuestro paciente la muestra de médula ósea tomada el día 72 después del THO estaba disponible para el análisis retrospectivamente de STR y mostró macrochimerismo (15% de células nucleadas de origen del donante). El análisis STR de células T fraccionadas en sangre periférica o médula ósea es un factor importante debido a que la contaminación de las células mieloides desde el receptor podría diluir el número de linfocitos del donante (83). En el caso de la paciente fallecida solo se puede especular su hubiera sido posible detectar el macrochimerismo en la sangre periférica mediante análisis de STR en ese momento de tiempo. El análisis post-mortem de tejidos mostró macrochimerismo de varios grados en casi todos los órganos excepto en el hígado. El grado de macrochimerismo era alto, especialmente en el cerebro (62%), que podría haber contribuido a la condición de estupor del paciente durante sus últimos días. En 2 muestras diferentes, el corazón tenía 3 y 17% de células nucleadas del donante. Esto podría ser la causa de la hipertrofia observado en el músculo cardíaco, y del deterioro de la contractilidad y la reducida función ventricular izquierda descrito por ecocardiografía. El corazón no es por lo general un órgano diana en la EICH después del trasplante de médula ósea o THO alogénico, aunque pocos informes de casos han descrito la participación del corazón en esta condición. Sin embargo, la detección de células de origen del donantes en los tejidos del huésped por sí misma no denotan EICH clínicamente relevante en ese órgano. Pues se encontraron macrochimerismo postmortem en todos los órganos investigados, pero sólo algunos de ellos mostramos enfermedad clínicamente relevante.(81)

La presencia de HLA del donante en la sangre del destinatario en la primera semana post trasplante no puede ser utilizada para diagnosticar la EICH. Mayores incidencias de rechazo agudo del trasplante de hígado podrían estar asociados con un bajo nivel de quimerismo . La presencia de linfocitos del donante en el receptor es com-comúnmente verificada mediante la tipificación del HLA a través de técnicas basadas en la reacción serológica o de la cadena de polimerasa y gracias a serológicas ó en la reacción en cadena de polimerasa o , mediante las repeticiones cortas en tándem de cadenas altamente polimórficos (highly polymorphic short tandem repeats STRs) dentro de la

cadena del ADN genómico. La aplicación del STRs para detectar el ADN del donante dentro de muestra de tejido afectado da ventaja sobre el quimerismo. La tipificación del HLA también ayuda a confirmar que los linfocitos injertados son procedentes del hígado del donante y no de la transfusión de sangre. Las STRs son muy útiles en diagnóstico inicial, pero los resultados de la tipificación de HLA están disponibles más rápidamente, las STRs son también útiles en el seguimiento del curso del tratamiento. Los estudios mediante hibridación in situ con fluoresceína (FISH) por biopsia de piel dirigidos a los cromosomas “Y” en el paciente no coincidentes en el género tras un THO pueden ser utilizados para el diagnóstico precoz de quimerismo en la EICH (28, 86,87)

Las manifestaciones de la piel de la EICH pueden proporcionar una pista de la evolución de la EICH y pueden facilitar un cambio del curso del tratamiento. Otras manifestaciones cutáneas similares deben descartarse por criterios histológicos e inmunohistológicos. Los cambios histológicos de la piel en la EICH incluyen los siguientes: en el grado I, infiltrado linfocitario en la dermis superior sin cambios epidérmicos; en el grado II, vacuolización de las células basales; en el grado III, confluencia de vacuolización basal a través de las hendiduras subepidérmicas; y, en grado IV, la necrosis masiva de keratinocitos que se asemeja a la necrólisis-epidérmica-tóxica (28, 88)

Es importante tener en cuenta que a pesar de GVHD se producen con mayor frecuencia en las primeras semanas después del trasplante, Pollock et al. informó de un caso de OLT con síntomas gastrointestinales 8 meses después. En la literatura se han reportado casos de recurrencia de EICH, así como EICH crónica de “late onset” produciéndose meses y años después del trasplante de hígado (28, 90,91,92)

En cuanto a la gravedad de EICH se clasifica mediante la puntuación de Seattle Glucksberg modificada. Hay cuatro grados en base a la extensión de la afectación de la piel, el hígado, y tracto GI como se ve en la Tabla A. Existe también otro sistema de clasificación separado como se ve en la Tabla B. (93, 94)

Tabla A: Grado de la EICH en pacientes pediátricos (29).

	Skin (surface affected)	Liver (bilirubin mg/dL)	GI tract (fluid loss mL/kg/day)
Stage			
1	<25%	2.0–3.0	>30 mL/kg
2	25–50%	3.1–6.0	>60 mL/kg
3	>50% or erythroderma	6.1–15.0	>90 mL/kg
4	Bullae desquamation	>15	>90 mL/kg or severe abdominal pain ± ileus
Glucksberg grade			
I	Stage 1–2	None	None
II	Stage 3	Stage 1	Stage 1
III	–	Stage 2–3	Stage 2–4
IV	Stage 4	Stage 4	–

Tabla B: Grado de la EICH según los órganos afectados (29).

Grade	Criteria
Mild	1 or 2 organs mildly affected and no pulmonary involvement
Moderate	3 organs mildly affect or 1 organ moderately affected or mild pulmonary involvement
Severe	1 organ severely affected or moderate or severe pulmonary involvement

En la presentación y clínica de la EICH en pacientes pediátricos se han obtenido los siguientes resultados (tabla 1 y 2) El síntoma más común fue una erupción maculopapular, encontrado en el 87% de los pacientes, la erupción puede extenderse sobre toda la superficie corporal, y a medida que aumenta su gravedad, se producen ampollas y descame. El tracto GI se vio afectado en 43% de los casos, y se presentó con clínica de vómitos, anorexia, diarrea, y dolor abdominal. Sólo una pequeña proporción de los pacientes conservaron el órgano original, por lo que el número de casos que sufrieron compromiso hepático fue pequeño. De aquellos que no lo conservaron, el 18% sufrió afectación hepática. Se notificó fiebre en el 11% de los pacientes, todos los cuales eran los receptores de trasplante de hígado. Otros órganos afectados fueron los pulmones (7%), la mucosa ocular (4%), y los riñones (1%). (29) Un total de 22% de los pacientes tuvieron afectación hematológica o de la médula sea (BM ó MO). Aunque este valor puede no ser representativo, pues en los 4 casos de EICH en los que se detectó la afectación de la MO a través de biopsia, fue sin síntomas adyacentes relacionados. Esto sugiere que en otros casos, la afectación de la médula no haya sido detectada. Otros estudios previos detectaron la aparición de anemia hemolítica transitoria (AH) a los 10-20 días post-trasplante. El mecanismo subyacente se cree que es debido a la producción de células inmunocompetentes del donante que liberan isoaglutininas que reaccionan contra eritrocitos del receptor. Curiosamente, en los cuatro casos en los que hubo AH, ésta, se produjo entre 5 y 14 días antes del inicio de los síntomas cutáneos y gastrointestinales. La razón de la diferencia en el tiempo de aparición permanece sin resolver. (29)

De la clasificación de gravedad de la EICH anteriormente mencionada (Tabla A) el estudio de casos pediátricos, mostró un número de 16 pacientes con grado I de EICH, 25 de grado II, 10 de III, y 3 casos de grado IV, respectivamente. (93, 94)

Table 1. Case reports of GvHD presentation

References (yr)	Age	Gender	Transplantation type	Time of onset POD	Presentation					Diagnosis		
					Skin	GI tract	Liver	Fever	Other	Biopsy	Grade	Chimerism
Comenzo et al. (14) (1992)	5 yr	M	OLT	95	+		NA	+	P	*	*	+
Reyes et al. (15) (1993)	*	*	LI + SBTx	21	+		NA			*	*	*
Catral et al. (16) (1994)	7 yr	M	OLT	11	+		NA	+	HA	Skin	II	+
Whittington et al. (17) (1996)	9 months	F	LDLT	50			NA		P	BM	*	100%
Sindhi et al. (18) (1996)	10 months	M	LI + SBTx	14			NA		HA	*	*	*
Pinna et al. (19) (1999)	9 months	F	LLS OLT	27	+	+	NA	+		GI	I	*
	8 months	F	LLS OLT	94	+	+	NA			GI	II	3.20%
	8 months	M	LLS OLT	140	+	+	NA	+	HA + L	GI	II	4.9%
Dunn et al. (20) (2001)	10 months	F	LLS OLT	1825	+	+	NA			Skin	I (chronic)	1%
Kamei et al. (21) (2006)	8 months	*	LDLT	14	+	+	NA	+	P	*	IV	*
	6 months	*	LDLT	23	+	+	NA	+		*	III	*
Schappi et al. (22) (2006)	16 months	M	LDLT	22	+	+	NA			Skin	Confirmed	+
Davidson et al. (23) (2008)	*	M	SBTx	75	+	+	+			Skin GI Liver	*	*
Sharma et al. (24) (2012)	3 wk	M	LDLT	480		+	NA	+	P	GI	I	*
	14 yr	M	Pancreas	160	+	+			P	Skin BM	III	37.80%
Sheu et al. (25) (2015)	2 yr 8 months	M	OLT	160	+	+	NA	+	P	Skin GI	Confirmed	99%

LDLT, living donor liver transplantation; LLS OLT, left lateral segment orthotopic liver transplantation; P, pancytopenia; L, leucopenia; *, no information.

Table 2. The presentation of GvHD in the case series

References (yr)	Number of GvHD cases	Median age	Gender (female)	Transplantation type	Median onset POD (range)	Presentation					Diagnosis		
						Skin	GI tract	Liver	Haematological	Other	Biopsy	Grade	Chimerism
Mazariegos et al. (26) (2004)	8	1.3 yr	62.5%	3 SBTx 5 LITx	*	62.5%	37.5%	0.0%	12.5%	0.0%	100%	I-II	50%
Andres et al. (27) (2010)	5	6 yr	40%	3 MVTx 2 LITx	30 (3-360)	100.0%	40.0%	0.0%	80.0%	20.0%	100%	*	40%
Wu et al. (28) (2011)	18	1.2 yr	72%	2 SBTx 1 LITx 13 MVTx 2 MMVTx	76.5 (19-1408)	100.0%	16.6%	5.5%	22.0%	11.0%	100%	I-II	*
Feito-Rodriguez et al. (29) (2013)	5	1.6 yr	60%	4 MVTx 1 MMVTx	35 (17-105)	100.0%	40.0%	0.0%	0.0%	60.0%	100%	*	20%
Fischer et al. (30) (2014)†	18	2 yr	*	1 SBTx 7 LITx 10 LITx + P	40 (19-737)	89.0%	55.5%	0.0%	0.0%	0.0%	94%	I-II	66.60%

P, pancreas transplantation; †, one patient was lacking data on presentation and diagnosis; *, no information available.

FACTORES DE RIESGO DE LA EICH, POST- TRANSPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO (THO)

La compatibilidad HLA completa entre donante y receptor se ha documentado como un importante factor de riesgo para el desarrollo de EICH, Post-THO (95,96) Otro factor de riesgo significativo para el desarrollo de GVHD fue que hubiera compatibilidad del donante con el destinatario para HLA-B, pero no para HLA-A o DR. El riesgo relativo de GVHD después del THO se ha estimado en 1% si existe un “mismatch” o desajuste de HLA-A y HLA-B de 3-4; la tasa aumenta a 7% si el desajuste HLA-A y HLA-B es de 0-1, y si además hay incompatibilidad de 0-1 del HLA-DR aumenta hasta el 12,5%. En otro estudio, se sugirió que el riesgo de GVHD mortal después de un trasplante de hígado de donante vivo (THDV) puede depender del número locis con dominancia unidireccional del donante durante el HLA-“matching”, y el riesgo fue aun más alto si hubo incompatibilidad en los tres loci (HLA-A, -B, y DR)(97). Calmus et al. informó

de un caso de GVHD mortal después THDV y sugirió que en donantes vivos el uso de un donante homocigótico HLA puede provocar un completo HLA-match donante-receptor de vía única (uso de un aloinjerto de un donante homocigótico para el destinatario haploidéntico) y conlleva un riesgo extremadamente alto de desarrollar GVHD. Tales donantes deben descartarse y se debe analizar pre-trasplante el tipo de HLA del donante y del receptor (98). Las mayores incidencias de rechazo agudo después de THDV están asociadas con HLA de clase II para los locis DRB1 y DQB1, y no con la falta de coincidencia para antígenos HLA de clase I (99). También se argumentó que, dado que todos los casos de THDV utilizando un donante HLA-homocigotos no derivaron en EICH, es probable que haya un papel para otros factores. Como la interrupción temporal de la terapia inmunosupresora y el número de linfocitos que son llevados por el injerto puede favorecer el desarrollo de GVHD. También se ha informado de que el haplotipo más común caucásica (HLA A1 B8 DR17 DQ2) es un factor de riesgo para el desarrollo de GVHD.(29, 100-102)

La edad del receptor es también un factor de riesgo y la edad del receptor > 65 años conlleva un aumento del riesgo de desarrollar nueve veces más EICH post-THO. La diferencia de edad entre el receptor y el donante es también un factor de riesgo y la diferencia de edad > 40 años conlleva un aumento del riesgo de 10 veces. Al aumentar la edad puede haber una pérdida de la respuesta inmune contra linfocitos del donante, por lo que también sería un factor de riesgo. Recientemente, un análisis multicéntrico mostró que una diferencia de más de 20 años entre donante y receptor es un factor de riesgo importante para la EICH después del trasplante. (29, 103)

La infección por CMV y el virus del herpes simple (VHS) puede deprimir la inmunocompetencia y aumentar el riesgo de EICH después del THO (104). Diabetes mellitus tipo I y II, diversas enfermedades autoinmunes, el estado infeccioso de hígado y el carcinoma hepatocelular causa estados inmunodeficientes y aumenta el riesgo de GVHD. También la enfermedad hepática alcohólica, particularmente en combinación con el carcinoma hepatocelular y la intolerancia a la glucosa, confiere un riesgo muy alto de GVHD. (29, 105)

Se ha demostrado que la inmunodeficiencia influyen en la tasa de EICH. Estudios con niños afectados MIAI (atresia múltiple intestinal e inmunodeficiencia) mostraron una mortalidad temprana, en esta enfermedad se presume, que es una condición autosómica recesiva en la que el niño tiene atresia intestinal, junto con un nivel de inmunodeficiencia variable que incluye la disfunción de células T y B, y (106). Fischer et al. informó sobre las tasas de EICH en niños con MIAI que reciben SBTx (small bowel transplantation/ trasplante de intestino delgado). En el estudio, 188 niños fueron sometidos a un MVTx (trasplantes multiviscerales) o SBTx por diversas indicaciones, en los cuales la tasa de EICH fue del 9%. Cuando se compararon las condiciones subyacentes, se encontró que los niños con atresia tenían una tasa de EICH del 22% (27/188) y los cuatro de los pacientes con MIAI desarrollaron EICH. Además, aquellos con MIAI desarrolló EICH antes (mediana 29,5 vs. 46 días $p = 0,33$) y con un mayor porcentaje de ADN del donante (63% vs. 28% $p = 0,04$) en comparación con el resto del cohorte. Esto también fue visto por un grupo de estudio de Miami (EEUU), donde el 22% de los niños con atresia desarrolló EICH en comparación con el 2,6% de los pacientes con otros diagnósticos. (29, 106)

MODALIDADES DE TERAPIA EXISTENTES PARA LA EICH, POST-THO.

La mayoría de las modalidades de tratamiento descritas en la literatura dependen del modelo conceptual de la patogénesis de la EICH, que implica la destrucción del epitelio y la liberación de citoquinas pro-inflamatorias que conducen a la proliferación y expansión clonal de las células T del donante. Las modalidades de tratamiento incluyen tanto la reducción como la ampliación de la terapia inmunosupresora, pero la mayoría de los estudios han favorecido la terapia inmunosupresora. El apoyo de la hematopoyesis con citoquinas (G-CSF o GM-CSF), la suspensión de medicamentos que causan mielosupresión y el inicio del tratamiento antes de la aparición de pancitopenia grave también se ha sugerido para mejorar los resultados. (28)

Estos tipos de inmunosupresión han sido probadas: antimetabolitos, agentes alquilantes, anticuerpos anti-células T, anticuerpos anti-células B, inmunoglobulinas intravenosa, inhibidores de citoquinas junto con esteroides, inmunoestimulación, terapia celular, y trasplante de células hemtopoyéticas (Tabla 3). El aumento de la inmunosupresión con esteroides a dosis altas y preparaciones de anticuerpos, tales como la globulina anti-timocito (ATG), la globulina anti-linfocito; y la prednisolona comprenden el tratamiento estándar de la EICH y ha quedado demostrado que los esteroides por sí solos no son eficaces en la EICH. Se ha informado también, que el tratamiento con agentes anti-linfocítica no es el más adecuado y que la supervivencia es pobre. Se determinó que un comienzo temprano de la terapia, no es determinante para el resultado. Antibióticos y anti-fúngicos juegan un papel fundamental pues las complicaciones por infecciones bacterianas y fúngicas son frecuentes en el período post-trasplante. (28)

Los corticosteroides como monoterapia se han descrito en la literatura debido a su capacidad para inducir la apoptosis de linfocitos y por su profundo efecto anti-inflamatorio. Fue también documentado que las dosis elevadas de corticosteroides pueden aumentar el riesgo de mortalidad en estos pacientes debido al aumento del riesgo de infección e insuficiencia multiorgánica como efecto secundario de altas dosis de corticosteroides. Los corticosteroides junto con la terapia inmunosupresora también han dado resultados inconsistentes. Chaib et al. (107) informó de un caso de trasplante hepático tratados con tacrolimus y terapia con corticosteroides en pulso. El paciente fue dado de alta después de la recuperación, pero fue ingresado de nuevo con una sospecha de EICH, ningún agentes infecciosos específicos pudo ser identificado. El paciente fue tratado con metilprednisolona y ATG, pero murió debido a fallo multiorgánico. Aunque se utilizó tacrolimus y corticosteroides como agentes inmunosupresores, el paciente no sobrevivió y murió debido a la EICH después del trasplante. (107)

La mayoría de las modalidades de tratamiento descritas en la literatura dependen del modelo conceptual de la patogénesis de la EICH que implica la destrucción del epitelio y la liberación de citoquinas pro-inflamatorias que conducen a la proliferación y expansión clonal de las células T del donante. Las modalidades de tratamiento incluyen tanto la reducción como la ampliación de la terapia inmunosupresora, pero la mayoría de los estudios han favorecido la terapia inmunosupresora. El apoyo de la hematopoyesis con citoquinas (G-CSF o GM-CSF), la suspensión de medicamentos que causan mielosupresión y el inicio del tratamiento antes de la aparición de pancitopenia grave también se ha sugerido para mejorar los resultados. Estos tipos de inmunosupresión también han sido probadas: antimetabolitos, agentes alquilantes, anticuerpos anti-células T, anticuerpos anti-células B, inmunoglobulinas intravenosa,

inhibidores de citoquinas junto con esteroides, inmunoestimulación, terapia celular, y trasplante de células hemtopoyéticas (Tabla 3). El aumento de la inmunosupresión con esteroides a dosis altas y preparaciones de anticuerpos, tales como la globulina anti-timocito (ATG), la globulina anti-linfocito; y la prednisolona comprenden el tratamiento estándar de la EICH y ha quedado demostrado que los esteroides por sí solos no son eficaces en la EICH. Se ha informado también, que el tratamiento con agentes anti-linfocítica no es el más adecuado y que la supervivencia es pobre. Se determinó que un comienzo temprano de la terapia, no es determinante para el resultado. Antibióticos y anti-fúngicos juegan un papel fundamental pues las complicaciones por infecciones bacterianas y fúngicas son frecuentes en el período post-trasplante. (28)

Los corticosteroides como monoterapia se han descrito en la literatura debido a su capacidad para inducir la apoptosis de linfocitos y por su profundo efecto anti-inflamatorio. Fue también documentado que las dosis elevadas de corticosteroides pueden aumentar el riesgo de mortalidad en estos pacientes debido al aumento del riesgo de infección e insuficiencia multiorgánica como efecto secundario de altas dosis de corticosteroides. Los corticosteroides junto con la terapia inmunosupresora también han dado resultados inconsistentes. Chaib et al. informó de un caso de trasplante hepático tratados con tacrolimus y terapia con corticosteroides en pulso. El paciente fue dado de alta después de la recuperación, pero fue ingresado de nuevo con una sospecha de EICH, ningún agentes infecciosos específicos pudo ser identificado. El paciente fue tratado con metilprednisolona y ATG, pero murió debido a fallo multiorgánico. Aunque se utilizó tacrolimus y corticosteroides como agentes inmunosupresores, el paciente no sobrevivió y murió debido a la EICH después del trasplante.(28)

Rogulj y co-investigadores informaron de un caso de una mujer de 53 años de edad, que recibió un trasplante de hígado de donante cadáver y fue admitido con un diagnóstico de supresión de la médula ósea debido a la EICH sin otros signos o síntomas adicionales. La inmunoterapia fue retirada y se le administro ATG procedente de conejo a dosis de 1,5 mg por kg durante tres días consecutivos, más alefacept 30 mg por dosis, dos veces por semana (tres dosis en total). La aplasia de médula ósea persistió y la paciente desarrolló además una erupción cutánea eritematosa, pruriginosa y dolorosa, sepsis, y

Therapy	Reference	Age/ sex	GVHD onset	Symptoms	Outcome	Cause of death
Abatacept	Elfeki et al. [7]	60 yr/M	POD 26	Skin rash, diarrhea, fever	Pt. survived	
MP, ATG	Chaib et al. [6]	64 yr/M	POD 31	Skin rash, fever, maculopapular eruptions, diarrhea leukopenia	Pt. died POD 36	Multiple organ failure
ATG Alefacept Rituximab HCT	Rogulj et al. [9]	53 yr/F	POD 38	Tremors, headache, forgetfulness, difficulty in word finding	Pt. died POD 86	Septicemia, Aspergillus RDS
ATG	Perri et al. [4]	59 yr/F	POD 24	Fever, rash	Pt. died POD 38	Invasive Aspergillus
ATG Basiliximab	Perri et al. [4]	66 yr/F	POD 35	Fever, rash	Pt. died POD 126	Respiratory failure
MP	Perri et al. [4]	55 yr/M	POD 23	Fever, rash	Pt. died POD 41	Sepsis
ATG	Perri et al. [4]	48 yr/F	POD 34	Fever, rash, pancytopenia	Pt. died POD 385	Aspiration pneumonia
ATG Basiliximab	Perri et al. [4]	64 yr/M	POD 27	Fever, diarrhea, leukopenia	Pt. died POD 293	Invasive Aspergillus
Tacrolimus, MP ATG	Calmus et al. [45]	48 yr/M	POD 35	Fever, diarrhea	Pt. died POD 61	Pneumonia
HCT	Pollack et al. [14]	52 yr/M	8 months after transplant	Oral thrush, skin rash, fever, diarrhea	Pt. died 5 days after HCT	<i>Candida krusei</i> infection, multi-organ failure
Basiliximab, bowel resection	Sudhindram et al. [30]	45 yr/M	POD 24	Fever, rash, and vesicular lesion	Pt. survived	
Basiliximab	Sudhindram et al. [30]	56 yr/M	POD 31	Maculopapular rash, diarrhea	9 months after OLT	Recurrent fibrosing hepatitis
Reduced immunosuppression	Chinnakotla et al. [47]	58 yr/M	10 weeks post OLT	Skin rash	Pt. survived	

Reduced immunosuppression	Chinnakotla et al. [47]	52 yr /M	18 weeks post OLT	Fever, neutropenia	Pt. survived	
Reduced immune suppression, ATG	Chinnakotla et al. [47]	62 yr /M	2 weeks post OLT	Generalized rash	Pt. died POD 63	Bacterial sepsis
Etanercept	Thin et al. [10]	65 yr/M	Pod 20	Rigors, pancytopenia	Pt. survived	
FK506, MP	Zhang et al. [38]	53 yr/M	POD 26	Fever, rash, diarrhea, and pancytopenia	Pt. died POD 46	Septicemia, RDS, multiple organ failure
Basiliximab	Kohler et al. [8]	30 yr/M	POD 42	Fever, skin rash	Pt. died POD 54	Cerebral hemorrhage
Cyclosporine A						
ATG, OKT3						
MP, ATG, OKT3, plasmapheresis	Kohler et al. [8]	44 yr/F	POD 20 after re-transplant	Skin rash	Pt. died POD 31 after re-transplant	Sepsis, multi-organ failure
MP, ATG	Kohler et al. [8]	61 yr/M	POD 60	Skin rash, fever	Pt. died POD 88	Multi-organ failure
None	Kohler et al. [8]	64 yr/F	POD 35	Intracranial bleeding, skin rash	Pt. died POD 47	Pancytopenia, multi-organ failure, septic shock
MP	Kohler et al. [8]	67 yr/M	POD 34	Skin rash, hypotension, and weakness	Pt. died POD 39	Sepsis, multi-organ failure
Tacrolimus, mycophenolate	Yilmaz et al. [60]	49 yr/M	POD 22	Elevated liver enzyme, and skin rash	Pt. died POD 8 months	Multi-organ failure

In most post-transplant cases, initial immunosuppression was done with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and corticosteroid. Sepsis and multiple organ failure are the main reasons for patient death. ATG: anti-thymocyte globulin; MP: methylprednisolone; RDS: respiratory distress syndrome; HCT: hematopoietic stem cell transfusion; OLT: orthotopic liver transplant; POD: post-operative day.

Perri et al. informó del tratamiento con terapia inmunosupresora en cinco pacientes con EICH post-THO con ATG, pero ninguno de los pacientes sobrevivió. Estos informes demuestran la insuficiencia del tratamiento con corticosteroides e inmunosupresores para la EICH. Sin embargo también hubo un tratamiento de éxito de la EICH con inmunosupresión en un paciente re-trasplantado de hígado. Recientemente, un estudio a demostrado que la terapia con ATG, reduce significativamente la tasa de EICH crónica después del trasplante alogénico. (28)

Las citoquinas son liberadas como resultado de la destrucción de leucocitos, la interleucina-2 juega un papel importante en la patogénesis de GVHD post-trasplante y por su ligando de membrana CD25, que parece ser diana en el tratamiento de la EICH. El anticuerpos monoclonales Anti-CD25 (daclizumab, basiliximab) se han probado, obteniendo buenos resultados, como tratamiento para la GVHD en pacientes post-trasplante. También se ha sugerido que la resección del intestino delgado, en la situación de no respuesta a la inmunosupresión ayuda en el tratamiento de la GVHD (108). Kohler et al. informó de un caso en el que las biopsias post-mortem de piel, pulmón y riñón, no mostraron ningún signo de la EICH, solamente la biopsia de intestino tenía signos histológicos de la EICH. (28)

El factor de necrosis tumoral-alfa también podría ser una diana terapéutica en el tratamiento de GVHD, pero el tratamiento con infliximab, un anticuerpo-monoclonal-quimérico de necrosis antitumoral alfa, no ha mostrado resultados tan prometedores, habiendo un aumento de las complicaciones infecciosas (109,110) En primer éxito del tratamiento de la GVHD-THO con el agente antitumoral de necrosis- α , Etanercept, se informó por Thin et al. Éste sugirió que para evitar la infección por hongos, se deben utilizar junto con etanercept agentes antifúngicos. El tratamiento con etanercept mostró tener menos complicaciones infecciosos en comparación con infliximab, estas diferencias pueden deberse al efecto citolítico del infliximab (28)

El tratamiento mediante la retirada progresiva de la terapia de inmunosupresión ha dado algunos resultados prometedores, pero con un empeoramiento inicial de los síntomas,

aumentando el riesgo de rechazo del injerto. Además la retirada de la terapia inmunosupresora permitiría al sistema inmunológico del receptor la oportunidad de rechazar el trasplante (111-112) Calmus et al. sugiere que en el caso de donante HLA-homocigoto, en un receptor haploidentico, la reducción o retirada de la terapia inmunosupresora no sería útil, y en este caso, debe tratarse con un aumento de la inmunosupresión y factores de crecimiento hematopoyéticos. (28)

La revisión de la literatura sugiere que el aumento de las dosis de metilprednisolona aumenta la incidencia de infección fúngica, esta complicación a largo plazo se puede prevenir mediante el uso combinado de infliximab y pentostatina. El micofenolato interfiere con los linfocitos, y aunque desempeña un papel importante en el tratamiento de las fase I y II de la EICH aguda, provoca un mayor riesgo de pancitopenia. Para el tratamiento y prevención, en la etapa III y IV de la aparición de GVHD, el Tacrolimus es más potente que la ciclosporina . Un empeoramiento de la enfermedad puede ser causado por el OKT3 ya que provoca un aumento de la liberación de citoquinas pro-inflamatorias debido a la destrucción de los linfocitos. (28)

Abatacept es modulador selectivo de la co-estimulación de células T y un anticuerpo que se dirige contra los linfocitos T citotóxicos. Abatacept se ha utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide. Elfeki et al. reportaron un caso de tratamiento de la EICH aguda después de la THO usando abatacept en un paciente de 60 años de edad, que se sometió a la THO a causa de amiloidosis familiar. La infusión con abatacept se dio tras la retirada de la terapia inmunosupresora y se informó de que el paciente mostró una mejoría tanto en la clínica como en sus análisis .(28)

Otra estrategia terapéutica para la prevención y el tratamiento de GVHD es aumentar el estado inmunocompetente del receptor (113) La restauración del sistema inmune del destinatario puede lograrse tanto por la inducción controlada de la reacción del injerto-huésped aloimmune o por la reducción de la inmunosupresión; de modo que el sistema inmune del receptor pueda reconstituirse, reduciendo el riesgo de infección (113). El trasplante autólogo de médula ósea después de la EICH y la infusión de linfocitos ex-vivo enriquecidos ha mostrado resultados prometedores, con la resolución de los síntomas de la EICH (112, 115,116). También se ha propuesto que en los pacientes con un chimerismo periférico de más del 10% la inmunosupresores pueden ser reducida, incluso retirada sin aumentar el riesgo de rechazo (117). Se sugirió que jugarían un papel en la prevención de GVHD después de HCT: la eliminación de las células T del injerto por la perfusión de células anti-T, la irradiación de injerto, la eliminación de tejido nodal visible del injerto, y la eliminación de los antígenos presentadores de células del huésped (119,120). El tratamiento de la EICH mediante la extracción del injerto y el re-trasplante no ha sido apoyada por los datos de investigación (28)

En el tratamiento de la EICH se ha probado terapias con: antimetabolitos (azatioprina), agentes alquilantes (ciclofosfamida), anticuerpos anti-células T (ATG, OKT3, Campath, alefacept), anticuerpos anti-células B (rituximab), inmunoglobulinas, citocinas inhibitoras (inhibidor TNF- α -infliximab, etanercept, inhibidores de la interleucina-2-daclizumab, basiliximab), inmunoestimulantes (timosina- α), el tratamiento por trasplante de células hematopoyéticas, y la expansión exvivo de células T. Pero hasta la fecha no ha sido identificada una única estrategia de tratamiento exitoso por lo que el tratamiento de la EICH después del trasplante sigue siendo un reto. Se

necesitan más estudios para el diagnóstico precoz y nuevas modalidades para el tratamiento de la EICH (Figura 2). (28

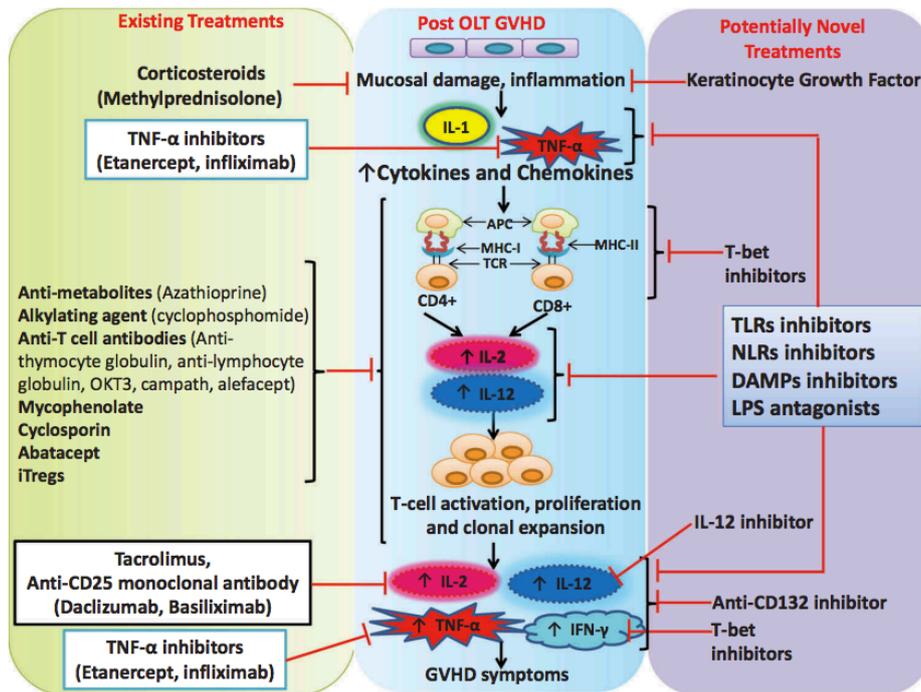


Diagrama esquemático que muestra las nuevas modalidades existentes de tratamiento y alguna de las potenciales para la enfermedad injerto contra huésped (EICH ó GVHD) post- trasplante hepático ortotópico (THO ó OLT).

—|— Símbolo de regulación negativa ó inhibición del medicamento.

Un estudio reciente publicado en el 2016 en la “Anticancer Research Magazine” determinó los beneficios de la fotoféresis extracorpórea para la EICH no-cutánea, está ha demostrado ser eficaz para la reacción aguda y crónica sin grave deterioro del sistema inmune del destinatario, aunque sobretodo se conoce su efecto sobre la EICH cutánea, todas las otras manifestaciones de la EICH podrían responder también. (121) ECP tiene un muy buen perfil de seguridad y muy pocas contraindicaciones. Los pacientes refractarios a esteroides con GVHD grave grado IV tienen una mortalidad del 90% y no existe un tratamiento de segunda línea estándar para la EICH aguda. La ECP es atractiva, pues en situaciones en las que el estado del paciente este muy comprometido, la ECP presenta muy poca toxicidad y una baja inmunosupresión por lo que no aumenta sustancialmente el riesgo del paciente de sufrir infecciones. Oswianowski reportó un caso de EICH tratados con éxito con ECP tras el fracaso de los esteroides y ciclosporina A. En algunos ensayos más pequeños, de los cuales el más grande es el de las Flowers&co se ha puesto de manifiesto la eficacia de la ECP en la EICH crónica, sin embargo la piel y la afectación de mucosas respondieron mejor que complicaciones sistémicas. A partir de la experiencia de EICHc, ECP se utiliza para tratar la EICH aguda con un estudio piloto del año 2000 que muestra respuesta y un efecto economizador en el uso de esteroides en EICH de grado II-III, pero con un efecto muy limitado en las formas graves de la EICH . Un reciente meta-análisis ha subrayado que en la EICH aguda, que el ratio de respuesta en la EICH de la piel es del 86% frente al 60% para la EICH intestinal y 68% de afectación hepática. Shaughnessy et al.

Incorporaron la ECP en un régimen mieloablativo acondicionado para la prevención GvHD en 62 pacientes y ha demostrado un beneficio en la supervivencia global y en el periodo libre de enfermedad, con respecto a los controles históricos además parecía retrasar la incidencia de EICH. (121)

MODALIDADES NOVEDOSAS Y DE FUTURO ESTUDIO DEL TRATAMIENTO DE LA GVHD POST-THO

La terapia con anticuerpos anti-células T ha demostrado tener éxito en el tratamiento de la EICH resistente a los esteroides, pero existe el riesgo de reactivación viral y de desarrollo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante. La terapia con inhibidores de citoquinas también ha mostrado algunos beneficios pero conlleva la necesidad de profilaxis anti-fúngicas. El TCH-Alogénico puede ser un tratamiento de la EICH, pero se han reportado en muchos casos, incluso después, la muerte de los pacientes. El riesgo de rechazo del injerto aumenta con la disminución de la carga de linfocitos en el hígado del donante y con la minimización de la inmunosupresión en el receptor. El nivel de inmunosupresión del receptor también puede conducir a mayores tasas de rechazo del injerto si el nivel es mayor que en el del donante. Es importante saber que las bases del tratamiento de la EICH en el TCH son diferentes a las de la EICH en el THO. En la EICH por el TCH, la meta es el control de los síntomas, para permitir que en el tejido del receptor desarrolle tolerancia a las células inmunes del injerto, mientras que el objetivo en el caso de la inmunoterapia del THO es prevenir el rechazo del injerto. Por lo tanto el enfoque del tratamiento debe en consecuencia adaptarse. La terapia con células madre mesenquimales se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la GVHD en el TCH y puede también ser considerado en la GVHD- THO (122-124). Está también habría mostrado resultados prometedores en el tratamiento de la EICH resistente a los esteroides (125) Una buena fuente de células madre mesenquimales y de células NK es la sangre del cordón umbilical (126,127) y pudiendo proteger al paciente de la EICH. Del mismo modo las células de la membrana fetal y las células del estroma de la decidua modulan la respuesta inmune allogénica y la reparación del tejido y se han utilizado con éxito en el tratamiento de la GVHD después de THO (128,131) Cos donantes femeninos en el HCT se ha informado de un mayor riesgo de desarrollo de GVHD [84] debiendo ser también considerado para su estudio en del THO. En niños con esteato-hepatitis no alcohólica que han sido trasplantados hepáticos se ha demostrado el beneficio del tratamiento con hormonas de crecimiento en el mantenimiento de la función hepática (132). Un análisis de multivariable sugiere que la supervivencia global y el intervalo libre de síntomas después de un trasplante, depende del tipo de tumor, de la morfología y de la biología y no del tipo de injerto (28, 133)

Recientemente Hechinger et al. (115) propuso para el tratamiento de la GVHD aguda y crónica la inhibición múltiple terapéutica de citoquinas con cadena gamma común (CD132). Se señaló que CD132 es una subunidad de los receptores de interleuquina IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, y el nivel de estas citoquinas se incrementa en pacientes con GVHD aguda y crónica. La inhibición de CD132 puede ser una potencial opción terapéutica, además se observó que el anticuerpo monoclonal anti-CD132 protege de GVHD por la inhibición de la producción de granzima B en las células CD8+; reduciendo potentemente la GVHD aguda con respecto a la supervivencia, y reduce la producción de TNF- α , IFN- γ , y IL-6. Reduciendo también la fosforilación de JAK3 de células T activadas, que tras el análisis por microarrays muestra un fenotipo en las células T más “naïve” después de su exposición al anticuerpo monoclonal anti-

CD132. Otro de los efectos del AC monoclonal anti-CD132 sería su potencial en la terapia y resolución de la fibrosis hepática y pulmonar, así como su papel terapéutico, en la disfunción pulmonar por bronquitis obliterante consecuencia de la EICH crónica (134). El sirolimus, inhibe la diana- “mammalian” de la rapamicina esencial para la proliferación de células T, y podría ser un agente terapéutico potencial. (28)

Una estrategia prometedora para controlar la GVHD aguda, propuesta por Fu et al. (135) es el “targeting” o marcación de T-bet (factor T-box de transcripción), un regulador del IFN- γ y la diferenciación Th1, así como la regulación de sus efectores inhibidores independiente de IFN- γ . También se ha demostrado en modelos de ratones que lipopolisacáridos bacterianos (LPS), receptores tipo toll (TLR4, TLR5, TLR7 y TLR9), y “NOD-like-receptores” (NLRs) como NOD2 desempeñan un papel en la patogénesis de la EICH aguda. Se ha demostrado que la mutación en el gen TLR4 reduce el riesgo de GVHD y que la ligadura de TLR9 con ADN bacteriano induce la GVHD aguda. Del mismo modo el polimorfismo de TLR 4 y NLRs se asocia con una mayor incidencia de GVHD aguda y los ligando de la flagelina NOD2 y TLR 5 tienen un efecto inhibitorio sobre la EICH. Por lo tanto, la inhibición de MyD88, una molécula de inhibición de las vías-TLR, podría desempeñar un papel en la prevención de la EICH. Otra hipótesis es el papel de las células T reguladoras (Tregs) o células-T-reguladoras-inducibles (iTregs) [89] en la inhibición, atenuación, y tratamiento de la GVHD (129,137,138). Las DAMPS (damage-associated molecular pattern molecules) han sido asociadas con GVHD por lo que su inhibición también puede ser una posible diana terapéutica. Otras potenciales estrategias terapéuticas ventajosas son la señalización de células B y su depleción con anticuerpos monoclonales; la señalización de células T, y la inhibición de las moléculas co-estimuladoras de T-cell, la inhibición de IL-1, IL-6, INF- γ , y la neutralización de TNF- α . La elevación de estas citoquinas pro-inflamatorias juega un papel crucial en la EICH en el HSCT (Hematopoietic stem cell transplantation). Las quinasas “Janus” activadas (JAK) son necesarias para la respuesta de las células T efectoras durante la inflamación y su inhibición podría jugar un papel en la reducción de la incidencia de GVHD, el tratamiento con Ruxolitinib, un inhibidor de JAK, ha sido utilizado con éxito en la supresión de la señalización inflamatoria y puede ser un agente terapéutico potencial para el tratamiento de GVHD (139-145). Todas estas estrategias se han estudiado en relación en el THO pero se siguen necesitando más investigaciones clínicas y estudios. El uso de antagonistas de LPS, inhibidores de la interleucina-12, y el uso del factor de crecimiento de queratinocitos son otras potenciales terapias que necesitarían estudio adicional con un posible papel en la disminución de la severidad de la EICH (28)

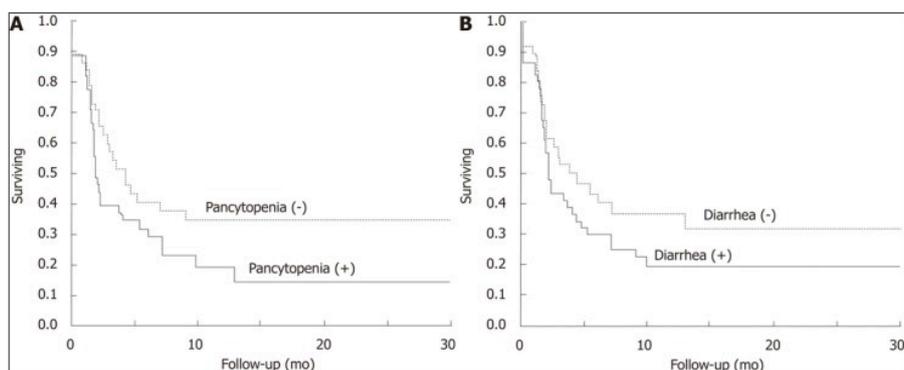
EL PRONÓSTICO DE LA EICH POST-THO:

El pronóstico de la EICH después del trasplante hepático es bastante pobre, y las tasas de mortalidad que se mencionan en la literatura están en el rango del 75% a 91,6% (147-150). La tasa de mortalidad observada una revisión publicada en el 2012 en el *W J of Gastroenterolog.* fue algo menor que la reportada en los estudios citados anteriormente. Casi todos los pacientes murieron de síndrome de disfunción orgánica múltiple, sepsis, o sangrado gastrointestinal a pesar del significativo soporte hematólogo. El único estudio que evalúa la mortalidad de EICH tras el trasplante fue una búsqueda bibliográfica llevada a cabo por Taylor et al que incluía 51 casos. De acuerdo con ese estudio, la erupción cutánea y la fiebre fueron identificados como factores de riesgo para la mortalidad. En este otro estudio del 2012, anteriormente

mencionado, se obtuvieron resultados diferentes (tabla1), que sugerían que la afectación de la médula ósea (pancitopenia) e intestinal (diarrea) tuvieron un efecto más grave sobre la mortalidad. Sin embargo, la naturaleza retrospectiva de este estudio, la exclusión de algunos pacientes por falta de datos, la no obtención de suficientes datos relativos al “match” de HLA, y la ausencia de un protocolo estandarizado de tratamiento fueron factores limitantes. (146)

Comparison of variables between surviving and dead patients *n* (%)

Characteristics	Surviving (<i>n</i> = 28)	Dead (<i>n</i> = 59)	Total (<i>n</i> = 87)	Univariate analysis	Multivariate analysis
Age, yr	38.7 ± 22.7	40.4 ± 15.5	40.4 ± 15.5	0.1	
Sex				0.8	
Male	20 (71.4)	38 (64.4)	58 (66.6)		
Female	8 (28.6)	21 (35.6)	29 (33.4)		
Rash				0.8	
Present	27 (96.4)	55 (93.2)	82 (94.2)		
Absent	1 (3.6)	4 (6.8)	5 (5.8)		
Fever				0.1	
Present	17 (60.7)	41 (69.5)	58 (66.7)		
Absent	11 (39.3)	18 (30.5)	29 (33.3)		
Pancytopenia				0.03	0.6
Present	12 (42.9)	35 (59.3)	47 (54)		
Absent	16 (57.1)	24 (40.7)	40 (46)		
Diarrhea				0.04	0.1
Present	11 (39.3)	36 (61)	47 (54)		
Absent	17 (60.7)	23 (39)	40 (46)		
Auto-injection before Co-UD				0.4	
Yes	7 (25)	8 (13.6)	15 (17.3)		
No	21 (75)	51 (86.4)	72 (82.7)		
Immunosuppressive agent				0.5	
Tacrolimus	15 (53.6)	25 (42.4)	40 (46)		
Cyclosporine	10 (35.7)	20 (33.9)	30 (34.5)		
Azathiopurine	0 (0)	1 (1.7)	1 (1.1)		
Un-noted	3 (10.7)	13 (22)	16 (18.4)		
Re-transplantation				0.4	
Yes	2 (92.9)	2 (3.4)	4 (4.6)		
No	26 (7.1)	57 (96.6)	83 (95.4)		
Time of onset (POD), d	109 ± 64	38 ± 5	60.6 ± 190.11	0.4	
Etiology				0.3	
Donor type				0.2	
Cadaveric	16 (57.1)	16 (27.1)	32 (36.8)		
Living	2 (7.2)	8 (13.6)	10 (11.5)		
Un-noted	10 (35.7)	35 (59.3)	45 (51.7)		
Age difference between recipient and donor, yr	14.6 ± 3.1	22.6 ± 2.7	19.8 ± 13.2	< 0.0001	0.03 ¹
Blood group				0.4	
Identical	16 (57.1)	30 (51)	46 (52.9)		
Non-identical	3 (10.7)	3 (5)	6 (6.9)		
Un-noted	9 (32.1)	26 (44)	35 (40.2)		
Time between symptoms and diagnosis or first treatment, mo	13.3 ± 2.6	15.0 ± 2.3	14.3 ± 14.3	< 0.0001	0.1



*Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los pacientes con y sin pancytopenia y diarrea. (146)

CONCLUSIÓN Y FUTURO A CINCO AÑOS VISTA

Considerando la complejidad y el retraso en el diagnóstico, que no haya un tratamiento definitivo y la baja tasa de supervivencia debido al fallo multiorgánico y sepsis, es muy importante incluir la EICH como diagnóstico diferencial en los pacientes con trasplante de hígado al menor síntoma de fiebre, sarpullido o diarrea. La evaluación pre-trasplante, los factores de riesgo y los indicadores de pronóstico post-trasplante, gracias a los criterios de Keystone, para la clasificación de la EICH pueden ser de gran ayuda en la potencial mejora de la evolución del paciente. A pesar de la reducción o la amplificación de la inmunosupresión, el tratamiento con inmunosupresores más corticosteroides sigue siendo la modalidad de tratamiento más usada hasta la fecha, aunque los resultados siguen sin ser satisfactorios y por lo tanto no existe un tratamiento definitivo homogeneizado. Novedosos ensayos de tratamiento han incluido la terapia con antagonistas de citoquinas, la eliminación del injerto rechazado, la extirpación del intestino inflamado, el re-trasplante, la depleción de células T del injerto, y la inhibición de la cadena de citoquinas gamma. Además, como la activación y expansión clonal de los linfocitos T inmunocompetentes del donante desencadena la respuesta celular que genera la EICH, un tratamiento prometedor puede ser la activación de anticuerpos anti-células T. Actualmente la terapia con células madre es un área de investigación para el tratamiento de diversas enfermedades sus beneficios podrían aplicarse también en la EICH. El papel de los TLR, NLRs, DAMPs y PAMP en la patogénesis de la EICH está siendo discutido; los inhibidores específicos de estas moléculas, así como inhibidores para sus señalizadores de regulación negativa podría suponer una novedosa terapia. En el diagnóstico precoz de la EICH, el análisis en suero de estos marcadores podría ser de gran ayuda.

BIBLIOGRAFÍA

1. DePaoli AM, Bitran J. Graft-versus-host disease and liver transplantation. *Ann Intern Med.* 1992;117:170–171. [PubMed]
2. Sudhindran S, Taylor A, Delriviere L, Collins VP, Liu L, Taylor CJ, Alexander GJ, Gimson AE, Jamieson NV, Watson CJ, et al. Treatment of graft-versus-host disease after liver transplantation with basiliximab followed by bowel resection. *Am J Transplant.* 2003;3:1024–1029. [PubMed]
3. Pollack MS, Speeg KV, Callander NS, Freytes CO, Espinoza AA, Esterl RM, Abrahamian GA, Washburn WK, Halff GA. Severe, late-onset graft-versus-host disease in a liver transplant recipient documented by chimerism analysis. *Hum Immunol.* 2005;66:28–31. [PubMed]

4. Perri R, Assi M, Talwalkar J, Heimbach J, Hogan W, Moore SB, Rosen CB. Graft vs. host disease after liver transplantation: a new approach is needed. *Liver Transpl.* 2007;13:1092–1099. [PubMed]
5. Mawad R, Hsieh A, Damon L. Graft-versus-host disease presenting with pancytopenia after en bloc multiorgan transplantation: case report and literature review. *Transplant Proc.* 2009;41:4431–4433. [PubMed]
6. Wysocki CA, Panoskaltis-Mortari A, Blazar BR, et al. Leukocyte migration and graft-versus-host disease. *Blood* 2005;105:4191-9. [PMC free article] [PubMed]
7. Kim BK, Chung KW, Sun HS, et al. Liver disease during the first post-transplant year in bone marrow transplantation recipients: retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:193-7. [PubMed]
8. Levitsky J, Sorrell MF. Hepatic complications of hematopoietic cell transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:60-5. [PubMed]
9. Kambham N, Higgins JP, Sundram U, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: graft versus host disease and pathology of gastrointestinal tract, liver, and lung. *Adv Anat Pathol* 2014;21:301-20. [PubMed]
10. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology.* 2010;51:1450-60. [PMC free article] [PubMed]
11. Carnevale-Schianca F, Leisenring W, Martin PJ, et al. Longitudinal assessment of morbidity and acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: retrospective analysis of a multicenter phase III study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:749-56. [PMC free article] [PubMed]
12. . Bhaduri BR, Tan KC, Humphreys S, Williams R, Donaldson P, Vergani D, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Graft-versus-host disease after orthotopic liver transplantation in a child. *Transplant Proc.* 1990;22:2378–2380. [PubMed]
13. Sanchez-Izquierdo JA, Lumbreras C, Colina F, Martinez-Laso J, Jiménez C, Gómez R, García I, Alvarez M, Arnaiz-Villena A, Moreno E. Severe graft versus host disease following liver transplantation confirmed by PCR-HLA-B sequencing: report of a case and literature review. *Hepatogastroenterology.* 1996;43:1057–1061. [PubMed]
14. Soejima Y, Shimada M, Suehiro T, Hiroshige S, Gondo H, Takami A, Yasue S, Maehara Y. Graft-versus-host disease following living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10:460–464. [PubMed]
15. Sun B, Zhao C, Xia Y, Li G, Cheng F, Li J, Zhang F, Wang X. Late onset of severe graft-versus-host disease following liver transplantation. *Transpl Immunol.* 2006;16:250–253. [PubMed]
16. Guo ZY, He XS, Wu LW, Zhu XF, Ju WQ, Wang DP, You S, Ma Y, Wang GD, Huang JF. Graft-verse-host disease after liver transplantation: a report of two cases and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2008;14:974–979. [PMC free article] [PubMed]
17. Yuksekkaya HA, Arikan C, Tumgor G, Aksoylar S, Kilic M, Aydogdu S. Late-onset graft-versus-host disease after pediatric living-related liver transplantation for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Transplant.* 2011;15:E105–E109. [PubMed]
18. Lehner F, Becker T, Sybrecht L, Lück R, Schwinzer R, Slateva K, Blasczyk R, Hertenstein B, Klempnauer J, Nashan B. Successful outcome of acute graft-versus-host disease in a liver allograft recipient by withdrawal of immunosuppression. *Transplantation.* 2002;73:307–310. [PubMed]
19. Schragar JJ, Vnencak-Jones CL, Graber SE, Neff AT, Chari RS, Wright KJ, Pinson CW, Stewart JH, Gorden DL. Use of short tandem repeats for DNA fingerprinting to rapidly diagnose graft-versus-host disease in solid organ transplant patients. *Transplantation.* 2006;81:21–25. [PubMed]
20. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-56. [PubMed]
21. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical

- Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:31-47. [PubMed]
22. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:389-401.e1. [PMC free article] [PubMed]
 23. Karen E. Matsukuma,^{1,*} Dongguang Wei,^{1,*} Kai Sun. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD) *J Gastrointest Oncol.* 2016; 21–31.
 24. Sami Akbulut, Mehmet Yilmaz, and Sezai Yilmaz Graft-versus-host disease after liver transplantation: A comprehensive literature review. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 7; 18(37): 5240–5248.
 25. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ.. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol* 2007;25:139-70. [PubMed]
 26. Van den Brink MR, Burakoff SJ.. Cytolytic pathways in haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat Rev Immunol* 2002;2:273-81. [PubMed]
 27. Srinivasan M, Flynn R, Price A, et al. Donor B-cell alloantibody deposition and germinal center formation are required for the development of murine chronic GVHD and bronchiolitis obliterans. *Blood* 2012;119:1570-80. [PMC free article] [PubMed]
 28. Vikrant Raia , Nicholas Edward Dietzb and Devendra K. Agrawal Immunological basis for treatment of graft versus host disease after liver transplant. *EXPERT REVIEW OF CLINICAL IMMUNOLOGY*, 2016 VOL. 12, NO. 5, 583–593
 29. Green T, Hind J. (2016) Graft-versus-host disease in paediatric solid organ transplantation: A review of the literature. *Pediatr Transplant*, 00: 1–12
 30. Taylor AL, Gibbs P, Bradley JA. Acute graft versus host disease following liver transplantation: the enemy within. *Am J Transplant.* 2004;4(4):466–474.
 31. WELNIAK LA, BLAZAR BR, MURPHY WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 139–170.
 32. Stift J, Baba HA, Huber E, et al. Consensus on the histopathological evaluation of liver biopsies from patients following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Virchows Arch* 2014;464:175-90.[PubMed]
 33. Quaglia A, Duarte R, Patch D, et al. Histopathology of graft versus host disease of the liver. *Histopathology* 2007;50:727-38. [PubMed]
 34. Strasser SI, Shulman HM, Flowers ME, et al. Chronic graft-versus-host disease of the liver: presentation as an acute hepatitis. *Hepatology* 2000;32:1265-71. [PubMed]
 35. Norvell JP.. Liver disease after hematopoietic cell transplantation in adults. *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29:8-15. [PubMed]
 36. Tuncer HH, Rana N, Milani C, et al. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol* 2012;18:1851-60. [PMC free article] [PubMed]
 37. Dougan M, Dranoff G. Immune therapy for cancer. *Annu Rev Immunol* 2009;27:83-117. [PubMed]
 38. Mirsoian A, Bouchlaka MN, Sckisel GD, et al. Adiposity induces lethal cytokine storm after systemic administration of stimulatory immunotherapy regimens in aged mice. *J Exp Med* 2014;211:2373-83.[PMC free article] [PubMed]
 39. Amos SM, Duong CP, Westwood JA, et al. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer. *Blood* 2011;118:499-509. [PubMed]
 40. Bouchlaka MN, Sckisel GD, Chen M, et al. Aging predisposes to acute inflammatory induced pathology after tumor immunotherapy. *J Exp Med* 2013;210:2223-37. [PMC free article] [PubMed]

41. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood* 1998;92:3599-604. [PubMed]
42. Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, et al. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1713-20. [PubMed]
43. Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, et al. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation* 1995;59:1015-22.[PubMed]
44. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Sibai H, et al. Managing Hodgkin lymphoma relapsing after autologous hematopoietic cell transplantation: a not-so-good cancer after all! *Bone Marrow Transplant*2014;49:599-606. [PubMed]
45. Hamadani M, Abu Kar SM, Usmani SZ, et al. Management of relapses after hematopoietic cell transplantation in T-cell non-Hodgkin lymphomas. *Semin Hematol* 2014;51:73-86. [PubMed]
46. Rezvani AR, Sandmaier BM.. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for indolent non-Hodgkin lymphoma: indications and outcomes. *Curr Opin Hematol* 2013;20:509-14. [PMC free article] [PubMed]
47. Emile JF, Azoulay D, Gornet JM, et al. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the liver with nodular and diffuse infiltration patterns have different prognoses. *Ann Oncol* 2001;12:1005- [PubMed]
48. Salmon JS, Thompson MA, Arildsen RC, et al. Non-Hodgkin's lymphoma involving the liver: clinical and therapeutic considerations. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6:273-80. [PubMed]
49. Avlonitis VS, Linos D.. Primary hepatic lymphoma: a review. *Eur J Surg* 1999;165:725-9. [PubMed]
50. Noronha V, Shafi NQ, Obando JA, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53:199-207. [PubMed]
51. Végso G, Hajdu M, Sebestyén A. Lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation-classification, incidence, risk factors, early detection and treatment options. *Pathol Oncol Res* 2011;17:443-54. [PubMed]
52. 36. Lodenkemper C, Longerich T, Hummel M, et al. Frequency and diagnostic patterns of lymphomas in liver biopsies with respect to the WHO classification. *Virchows Arch* 2007;450:493-502. [PMC free article][PubMed]
53. Orazi A, Hromas RA, Neiman RS, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in bone marrow transplant recipients are aggressive diseases with a high incidence of adverse histologic and immunobiologic features. *Am J Clin Pathol* 1997;107:419-29. [PubMed]
54. Liebowitz D. Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1998;338:1413-21. [PubMed]
55. Lowe T, Bhatia S, Somlo G. Second malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1121-34. [PubMed]
56. Sundin M, Le Blanc K, Ringdén O, et al. The role of HLA mismatch, splenectomy and recipient Epstein-Barr virus seronegativity as risk factors in post-transplant lymphoproliferative disorder following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:1059-67. [PubMed]
57. Bombi JA, Nadal A, Carreras E, et al. Assessment of histopathologic changes in the colonic biopsy in acute graft-versus-host disease. *Am J Clin Pathol.* 1995;103(6):690–695.
58. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, et al. histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health con-sensus development project on criteria for clinical trials

- in chronic graft-versus-host disease: II. Pathology working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(1):31–47.
59. Xu CF, Zhu LX, Xu XM, et al. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(14):2262–
 60. Romagnuolo J, Jewell LD, Kneteman NM, et al. Graft-versus-host disease after liver transplantation complicated by systemic aspergil-losis with pancarditis. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(7):637–640.
 61. Whalen JG, Jukic DM, English JC 3rd. Rash and pancytopenia as initial manifestations of acute graft-versus-host disease after liver transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(5):908–912.
 62. Hudspeth M, Turner A, Miller N, et al. Pancytopenia after allogeneic bone marrow transplant due to copper deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(4):316–318.
 63. Bories P, Zink E, Mattern JF, et al. Febrile pancytopenia as uncom-mon presentation of disseminated toxoplasmosis after BMT. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(2):301–303.
 64. Mawad R, Hsieh A, Damon L. Graft-versus-host disease presenting with pancytopenia after en bloc multiorgan transplantation: case report and literature review. *Transplant Proc.* 2009;41(10):4431–4433.
 65. Perkins JL, Neglia JP, Ramsay NK, et al. Successful bone marrow trans-plantation for severe aplastic anemia following orthotopic liver trans-plantation: long-term follow-up and outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(5):523–526.
 66. Yoshimi A, Nannya Y, Ueda K, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling in a patient with aplastic anemia after HLA-haploidentical living-related liver transplantation for fulminant hepatitis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(3):389–390.
 67. Perkins JL, Neglia JP, Ramsay NK, et al. Successful bone marrow trans-plantation for severe aplastic anemia following orthotopic liver trans-plantation: long-term follow-up and outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(5):523–526.
 68. Yoshimi A, Nannya Y, Ueda K, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling in a patient with aplastic anemia after HLA-haploidentical living-related liver transplantation for fulminant hepatitis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(3):389–390.
 69. Provenzale JM, Graham ML. Reversible leukoencephalopathy asso-ciated with graft-versus-host disease: MR findings. *Am J Neuroradiol.* 1996;17(7):1290–1294.
 70. Sudhindran S, Taylor A, Delriviere L, et al. Treatment of graft-versus-host disease after liver transplantation with basiliximab followed by bowel resection. *Am J Transplant.* 2003;3(8):1024–1029.
 71. Schragger JJ, Vnencak-Jones CL, Graber SE, et al. Use of short tandem repeats for DNA fingerprinting to rapidly diagnose graft-versus-host disease in solid organ transplant patients. *Transplantation.* 2006;81 (1):21–25.
 72. Lehner F, Becker T, Sybrecht L, et al. Successful outcome of acute graft-versus-host disease in a liver allograft recipient by withdrawal of immu-nosuppression. *Transplantation.* 2002;73(2):307–310.
 73. Cho EH, Suh KS, Yand SH, et al. Acute graft versus host disease following living donor liver transplantation: first Korean report. *Hepatogastroenterology.* 2006;54(79):2120–2122.
 74. Meves A, El-Azhary RA, Talwalkar JA, et al. Acute graft-versus-host disease after liver transplantation diagnosed by fluorescent in situ hybridization testing of skin biopsy specimens. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):642–646.
 75. Akbulut S, Yilmaz M, Yilmaz S. Graft-versus-host disease after liver transplantation: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol.* 2012;18(37):5240–5248.
 76. Zhi-Yong Guo, Xiao-Shun He, Lin-Wei Wu. La enfermedad de injerto-verse huésped después del trasplante hepático: Un informe de dos casos y revisión de la literatura. *Mundial J Gastroenterol.* 2008 Feb 14; 14 (6): 974-979.
 77. Amit Sharma, Amy E. Armstrong, Marc P. Posner. Graft-versus-host disease after solid organ transplantation: A single center experience and review of literature. *Ann Transplant,* 2012; 17(4): 133-139
 78. Kerry L. O’Brien, Shalini E. Pereira. Transfusion-associated graft-versus-host disease in a liver transplant recipient: an unusual presentation and review of the literature. *TRANSFUSION* 2013;53:174-180.
 79. George B. McDonald. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood.* 2016 Mar 24; 127(12): 1544–1550

80. MAZARIEGOS GV, ABU-ELMAGD K, JAFFE R, et al. Graft versus host disease in intestinal transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1459–1465.
81. M . Schöniger-Hekele. C. Müller. L. Graft versus Host Disease after Orthotopic Liver Transplantation Documented by Analysis of Short Tandem Repeat Polymorphisms. *Digestion* 2006;74:169–173.
82. Taylor AL, Gibbs P, Bradley JA: Acute graft versus host disease following liver transplantation: the enemy within. *Am J Transplant* 2004; 4: 466–474.
83. Domiati-Saad R, Klintmalm GB, Netto G, Agura ED, Chinnakotla S, Smith DM: Acute graft versus host disease after liver transplantation: patterns of lymphocyte chimerism. *Am J Transplant* 2005; 5: 2968–2973.
84. Jonsson JR, Hogan PG, Thomas R, Steadman C, Clouston AD, Balderson GA, Lynch SV, Strong RW, Powell EE: Peripheral blood chimerism following human liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 1233–1236.
85. Schlitt HJ, Kanehiro H, Raddatz G, Steinhoff G, Richter N, Nashan B, Ringe B, Wonigeit K, Pichlmayr R: Persistence of donor lymphocytes in liver allograft recipients. *Transplantation* 1993; 56: 1001–1007.
86. Au WY, Ma SK, Kwong YL, et al. Graft-versus-host disease after liver transplantation: documentation by fluorescent in situ hybridisation and human leucocyte antigen typing. *Clin Transplant*. 2000;14 (2):174–177.
87. Kanehira K, Riegert-Johnson DL, Chen D, et al. FISH diagnosis of acute graft-versus-host disease following living-related liver transplant. *J Mol Diagn*. 2009;11(4):355–358.
88. Peck GL, Elias PM, Graw RG Jr. Graft-versus-host reaction and toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1972;2(7787):1151–1153.
89. Pinna AD, Weppler D, Berho M, et al. Unusual presentation of graft-versus-host disease in pediatric liver transplant recipients: evidence of late and recurrent disease. *Pediatr Transplant*. 1999;3 (3):236–242.
90. Dunn SP, Krueger LJ, Butani L, et al. Late onset of severe graft-versus-host disease in a pediatric liver transplant recipient. *Transplantation*. 2001;71(10):1483–1485.
91. Yilmaz M, Ozdemir F, Akbulut S, et al. Chronic graft-versus-host disease after liver transplantation: a case report. *Transplant Proc*. 2012;44(6):1751–1753.
92. Sun B, Zhao C, Xia Y, et al. Late onset of severe graft-versus-host disease following liver transplantation. *Transpl Immunol*. 2006;16 (34):250–253.
93. PRZEPIORKA D, WEISDORF D, MARTIN P, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 825–828.
94. JACOBSON DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 215–221.
95. Pageaux GP, Perrigault PF, Fabre JM, et al. Lethal acute graft-versus-host disease in a liver transplant recipient: relations with cell migration and chimerism. *Clin Transplant*. 1995;9(1):65–69.
96. Soejima Y, Shimada M, Suehiro T, et al. Graft-versus-host disease following living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10 (3):460–464.
97. Kamei H, Oike F, Fujimoto Y, et al. Fatal graft-versus-host disease after living donor liver transplantation: differential impact of donor-dominant one-way HLA matching. *Liver Transpl*. 2006;12(1):140–145.
98. Calmus Y. Graft-versus-host disease following living donor liver transplantation: high risk when the donor is HLA-homozygous. *J Hepatol*. 2004;41(3):505–507.
99. Campos J, Quijano Y, Franco A, et al. Beneficial effects of HLA class II incompatibility in living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(5):1888–1891.
100. Chinnakotla S, Smith DM, Domiati-Saad R, et al. Acute graft-versus-host disease after liver transplantation: role of withdrawal of immunosuppression in therapeutic management. *Liver Transpl*. 2007;13(1):157–161.
101. Chen D, Ueda R, Harding F, et al. Characterization of HLA DR3/DQ2 transgenic mice: a potential humanized animal model for autoimmune disease studies. *Eur J Immunol*. 2003;33:172–182.
102. Pinna AD, Weppler D, Berho M, et al. Unusual presentation of graft-versus-host disease in pediatric liver transplant recipients: evidence of late and recurrent disease. *Pediatr Transplant*. 1999;3 (3):236–242.

103. Elfeki MA, Pungpapong S, Genco PV, et al. Graft-versus-host disease after orthotopic liver transplantation: multivariate analysis of risk factors. *Clin Transplant*. 2015;29(12):1063–1066.
104. Heaton ND, Reece AS, Tan KC. Graft-versus-host disease following liver transplantation. *J R Soc Med*. 1992;85(6):313.
105. Chan EY, Larsom AM, Gernsheimer TB, et al. Recipient and donor factors influence the incidence of graft-versus-host disease in liver transplant patients. *Liver Transpl*. 2007;13(4):516–522.
106. BILODEAU A, PRASIL P, CLOUTIER R, et al. Hereditary multiple intestinal atresia: Thirty years later. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 726–730.
107. Chaib E, Silva FD, Figueira ER, et al. Graft-versus-host disease after liver transplantation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):1115–1118.
108. Rinon M, Maruri N, Arrieta A, et al. Selective immunosuppression with daclizumab in liver transplantation with graft-versus-host disease. *Transplant Proc*. 2002;34(1):109–110.
109. Kobbe G, Schneider P, Rohr U, et al. Treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease with infliximab, a chimeric human/mouse anti-TNF α antibody. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(1):47–49.
110. Jacobsohn DA, Hallick J, Anders V, et al. Infliximab for steroid-refractory acute GVHD: a case series. *Am J Hematol*. 2003;74(2):119–124.
111. Walling HW, Voigt MD, Stone MS. Lichenoid graft vs. host disease following liver transplantation. *J Cutan Pathol*. 2004;31(2):179–184.
112. Kuball J, Theobald M, Ferreira EA, et al. Control of organ transplant-associated graft-versus-host disease by activated host lymphocyte infusions. *Transplantation*. 2004;78(12):1774–1779.
113. Wang B, Lu Y, Yu L, et al. Diagnosis and treatment for graft-versus-host disease after liver transplantation: two case reports. *Transplant*. 2007;39(5):1696–1698.
114. • This article stressed on the importance of knowing the risk factors, sign, and symptoms of post-transplant GVHD. Patients with GVHD may have symptoms other than rash, fever, and diarrhea.
115. Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, et al. Cell migration and chimerism after whole-organ transplantation: the basis of graft acceptance. *Hepatology*. 1993;17(6):1127–1152.
116. Ricordi C, Tzakis AG, Zeevi A, et al. Reversal of graft-versus-host disease with infusion of autologous bone marrow. *Cell Transplant*. 1994;3(2):187.
117. Junge G, Neumann UP, Joka M, et al. Microchimerism in patients after orthotopic liver transplantation: a prognostic indicator? *Transplant Proc*. 2002;34(5):1542–1543.
119. Goggins TF, Chao N. Depletion of host reactive T cells by photodynamic cell purging and prevention of graft versus host disease. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(11):1871–1879.
120. Simpson DR. T-cell depleting antibodies. *BioDrugs*. 2003;17(3):147–154.
121. JOERG BITTENBRING and JOERG REICHRATH. Extracorporeal Photopheresis for Non-skin GvHD. *ANTICANCER RESEARCH* 36: 1395-1396 (2016)
122. Trounson A, Thakar RG, Lomax G, et al. Clinical trials for stem cell therapies. *BMC Med*. 2011;9(1):52.
123. Weng JY, Du X, Geng SX, et al. Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(12):1732–1740.
124. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005;105(4):1815–1822.
125. Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2006;81(10):1390–1397.
126. Friedman R, Betancur M, Boissel L, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells: adjuvants for human cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(12):1477–1486.
127. Boissel L, Tuncer HH, Betancur M, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells increase expansion of cord blood natural killer cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1031–1038.
128. Ringden O, Erkers T, Nava S, et al. Fetal membrane cells for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Stem Cells*. 2013;31(3):592–601.
129. Erkers T, Nava S, Yosef J, et al. Decidual stromal cells promote regulatory T cells and suppress alloreactivity in a cell contact-dependent manner. *Stem Cells Dev*. 2013;22(19):2596–2605.
130. Karlsson H, Erkers T, Nava S, et al. Stromal cells from term fetal membrane are highly suppressive in allogeneic settings in vitro. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(3):543–555.

131. Remberger M, Kumlien G, Aschan J, et al. Risk factors for moderate-to-severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hemato-poietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(12):674–682.
132. Fujio A, Kawagishi N, Echizenya T, et al. Long-term survival with growth hormone replacement after liver transplantation of pediatric nonalcoholic steatohepatitis complicating acquired hypopituitarism. *Tohoku J Exp Med.* 2015;235(1):61–67.
133. This article reported the successful treatment of GVHD after liver transplant with growth hormone in pediatric population. This report paved the way to use growth hormone in adults for the treatment of GVHD.
134. Hu Z, Qian Z, Wu J, et al. Clinical outcomes and risk factors of hepatocellular carcinoma treated by liver transplantation: a multi-centre comparison of living donor and deceased donor transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;S2210S7401 (15):00208–9.
135. Hechinger AK, Smith BA, Flynn R, et al. Therapeutic activity of multi-ple common gamma chain cytokine inhibition in acute and chronic GvHD. *Blood.* 2015;125(3):570–580.
136. Fu J, Wang D, Yu Y, et al. T-bet is critical for the development of acute graft-versus-host disease through controlling T cell differentia-tion and function. *J Immunol.* 2015;194(1):388–397.
137. Gu J, Lu L, Chen M, et al. TGF-beta-induced CD4+Foxp3+ T cells attenuate acute graft-versus-host disease by suppressing expan-sion and killing of effector CD8+ cells. *J Immunol.* 2014;193(7):3388–3397.
138. Parmar S, Liu X, Najjar A, et al. Ex vivo fucosylation of third-party human regulatory T cells enhances anti-graft-versus-host disease potency in vivo. *Blood.* 2015;125(9):1502–1506.
139. Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood.* 2014;123(24):3832–140.3842.
141. Choi J, Cooper ML, Alahmari B, et al. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect. *PLoS One.* 2014;9(10):e109799.
142. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell trans-plantation: a multicenter survey. *Leukemia.* 2015;29(10):2062–2068.
143. Carniti C, Gimondi S, Vendramin A, et al. Pharmacologic inhibition of JAK1/JAK2 signaling reduces experimental murine acute GVHD while preserving GVT effects. *Clin Cancer Res.* 2015;21(16):3740–3749.
144. Jaekel N, Behre G, Behning A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in patients pretreated with the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):179–184.
145. Choi J, Ziga ED, Ritchey J, et al. IFN γ R signaling mediates alloreactive T-cell trafficking and GVHD. *Blood.* 2012;120(19):4093–4103.
146. Sami Akbulut, Mehmet Yilmaz, and Sezai Yilmaz. Graft-versus-host disease after liver transplantation: A comprehensive literature review. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 7; 18(37): 5240–5248
147. Sun B, Zhao C, Xia Y, Li G. Late onset of severe graft-versus-host disease following liver transplantation. *Transpl Immunol.* 2006 Nov; 16(3-4):250-3.
148. Kohler S, Pascher A, Junge G. Graft versus host disease after liver transplantation - a single center experience and review of literature. *Transpl Int.* 2008 May; 21(5):441-51.
149. Meves A, el-Azhary RA, Talwalkar JA. Acute graft-versus-host disease after liver transplantation diagnosed by fluorescent in situ hybridization testing of skin biopsy specimens. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Oct; 55(4):642-6.
150. Xu X, Ling Q, Wei Q. Korean red ginseng: a new approach for the treatment of graft-versus-host disease after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011 Sep; 43(7):2651-5.