

# Enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión

ADRIANA WEGNER A.<sup>1</sup>, SUZANNA PACHECO V.<sup>2</sup>, PAMELA CÉSPEDES F.<sup>2</sup>, RICHARD GUEVARA Q.<sup>2</sup>, LUIS MALLEA T.<sup>2</sup>, ENRIQUE DARRAS M.<sup>2</sup>, LETICIA YÁÑEZ P.<sup>1</sup>

1. Intensivista Pediátrico, Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Subdirección Médica del Niño, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.
2. Médico Pediatra, Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Subdirección Médica del Niño, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

## ABSTRACT

### Graft versus Host Disease associated to Transfusion

**Background:** Transfusion-associated graft versus host disease (AT-GVDH) is produced by an aggressive host immune response secondary to the incorporation and proliferation of T lymphocytes in blood products. AT-GVDH affects immunocompromised patients with cellular immune dysfunction, but also immunocompetent persons with certain genetic characteristics. It presents as an acute syndrome that involves skin, gastrointestinal tract, liver and bone marrow. The use of irradiated blood products represents the only therapeutic choice. **Objective:** To describe a severe and rarely diagnosed pathological condition associated to frequent clinical practice. **Case-report:** A 6 months-old child with a severe combined immunodeficiency (pathology with high risk of AT-GVDH) who developed this disease after a filtered red blood cell transfusion. **Conclusions:** The AT-GVDH is an uncommon iatrogenic and highly lethal complication related to the use of blood products. It implies high degree of clinical suspicion because underlying pathologies of risk may be unknown. The therapy is poor, being prevention the only available alternative. It is fundamental to know the risks and complications in using blood products, in order to determine correctly their indications.

(**Key words:** graft versus host disease, transfusion-associated graft versus host disease, transfusion, blood products, immunosuppression, irradiation).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (5): 500-510

## RESUMEN

**Introducción:** La Enfermedad Injerto Contra Huésped asociada a Transfusiones (EICH-AT) se produce por una respuesta inadecuada y autodestructiva del organismo frente a la incorporación y proliferación de linfocitos T presentes en los hemoderivados. Afecta fundamentalmente a pacientes inmunosuprimidos de predominio celular, aunque también a inmunocompetentes con determinadas características genéticas. Se

Trabajo recibido el 23 de abril de 2007, devuelto para corregir el 3 de agosto de 2007, segunda versión el 26 de septiembre de 2007, aceptado para publicación el 8 de octubre de 2007.

Correspondencia a:

Dra. Adriana Wegner A.

E-mail: awegner@vtr.net

manifiesta como un síndrome agudo que compromete piel, hígado, tracto gastrointestinal y médula ósea, confundible al inicio con enfermedades banales frecuentes. Actualmente la prevención, mediante el uso de hemoderivados irradiados representa la única medida terapéutica demostrada. **Objetivo:** Presentar una entidad patológica grave y poco reconocida asociada a una práctica clínica habitual. **Caso clínico:** Lactante de 6½ meses portadora de una Inmunodeficiencia Combinada Severa que posterior a una transfusión de glóbulos rojos filtrados desarrolló esta enfermedad. **Conclusiones:** La EICH-AT es una complicación iatrogénica infrecuente, altamente letal y potencialmente prevenible relacionada a la administración de hemoderivados. Requiere un alto grado de sospecha clínica, mas aun en menores de 1 año en quienes pueden desconocerse patologías de riesgo subyacentes.

(**Palabras clave:** Enfermedad Injerto Contra huésped, transfusión, hemoderivados, inmunodeficiencia, irradiación).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (5): 500-510

## Introducción

La transfusión de hemoderivados es una conducta terapéutica habitual en las unidades de pacientes críticos pediátricos. Esta medida, sin embargo, no está exenta de complicaciones describiéndose reacciones adversas post-transfusionales en alrededor de un 2% de los productos sanguíneos administrados<sup>1,2</sup>.

La Enfermedad Injerto Contra Huésped Asociada a Transfusión (EICH-AT) es una complicación poco reconocida e infrecuente descrita para esta práctica, que conlleva una alta letalidad tanto por su evolución como por el contexto clínico en que habitualmente se presenta, pues afecta fundamentalmente a pacientes inmunosuprimidos, aunque también ha sido descrita en pacientes inmunocompetentes bajo determinadas condiciones<sup>3-9</sup>.

La EICH-AT tiene su origen en los linfocitos T presentes en los hemoderivados, los que por determinadas razones no son rechazados por el receptor de la transfusión. Estas células injertadas e incorporadas ("engraftment") por el huésped desencadenan una respuesta inmune celular, manifestándose finalmente como un síndrome agudo que compromete piel, hígado, tracto gastrointestinal y médula ósea. A la fecha, no existe una terapia efectiva para esta patología, resultando la prevención la única alternativa terapéutica segura<sup>3-5</sup>.

Este artículo describe el caso de una lactante hospitalizada en la Unidad de Paciente Crítico Pediátrico (UPCP) del Complejo asistencial

Dr. Sótero del Río (CASR) en quien se desconocía la preexistencia de una Inmunodeficiencia Combinada Severa (IDCS) –condición de mal pronóstico sin un tratamiento precoz (trasplante de Médula Osea)– y quien posterior a una transfusión de glóbulos rojos filtrados evolucionó hacia una EICH-AT, falleciendo luego de una tortuosa evolución.

A partir de este caso clínico, se discute la epidemiología, fisiopatología, presentación clínica, procedimientos diagnósticos, recursos terapéuticos y preventivos de los que se dispone actualmente para una adecuada aproximación de manejo de la EICH-AT.

## Caso Clínico

Lactante de 6½ meses, con antecedentes de 3 cuadros respiratorios tratados ambulatoriamente y una hospitalización reciente en otro centro por 16 días a causa de una Bronconeumonía (BRN) y de un Síndrome Bronquial Obstructivo (SBO) grave con IFI viral negativa. Durante esta requirió de apoyo ventilatorio, Cefotaximo por secreción traqueal con *S. pneumoniae* y *Haemophilus sp* y de 1 transfusión de Glóbulos Rojos (GR) filtrados por un hematocrito de 24,4% y hemoglobina de 8,4 gr/dL. Intercurrentemente, cursó con una Infección Urinaria (ITU) por *C. albicans* y *K. oxytoca*, egresando con los diagnósticos de BRN, ITU por *C. albicans* en tratamiento (Fluconazol) e Hiperreactividad bronquial. Se adjuntó a epicrisis

un cultivo de punta de Catéter positivo a *S. coagulasa negativo* meticilino resistente.

Inmediato a su egreso evolucionó con dificultad respiratoria, decaimiento y fiebre (39-40°C), hospitalizándose en sala pediátrica del CASR en su 4º día post alta, 3ª consulta y 17º día post transfusión. Sus diagnósticos de ingreso fueron SBO moderado, BRN e ITU en tratamiento, indicándose Salbutamol, corticoides sistémicos, oxigenoterapia y Fluconazol. Los exámenes de ingreso fueron “anodinos” y la IFI viral fue negativa.

Persistió febril en picos, apareciendo a las 24 horas un exantema macular eritematoso confluyente generalizado con compromiso palmo-plantar, que impresionó alérgico y/o viral. Al día siguiente se agregó un síndrome diarreico agudo (Rotavirus y coprocultivo negativo) y adenopatías, llamando la atención un aumento de las transaminasas hasta 6 veces el valor normal, planteándose una hepatitis aguda en estudio. Al 5º día de hospitalización presentó falla respiratoria (figura 1) y hemodinámica grave requiriendo traslado a UPCP para conexión a ventilación mecánica (VM) convencional y manejo intensivo. Se evidenció el exantema descrito (figura 2), poliadenopatías, hepato-esplenomegalía y deposiciones diarreicas. La PCR fue baja, destacando un hematocrito de 24,4%, Hemoglobina 7,8 g/dl, una GOT de 183 U/L (VN 9-37) y una GPT de 242 U/L (VN 4-41). Se planteó un SDRA en evolución y un síndrome Mononucleósico en el contexto de una probable

inmunodeficiencia (ID) de base, considerando los hallazgos al examen físico, los exámenes de laboratorio, la tórpida evolución y los múltiples gérmenes aislados previamente.

El manejo en las primeras 24 horas (día 1 en UPCP) incluyó aislamiento protector, volumen, drogas vasoactivas, VM y luego Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAFO), sedoparalización, corticoides (Metilprednisolona 4 mg/k/d), Salbutamol, Insulina y Furosemida. Por cultivos anamnésicos se inició Vancomicina, Ciprofloxacino, Anfotericina y por sospecha de ID, se indicó Cotrimoxazol (posibilidad de *P. jirovecii*), transfundiéndose sólo con productos filtrados e irradiados desde entonces. Considerando la gravedad del cuadro clínico y la probabilidad de una ID de base, se administraron 2 gr/kg de inmunoglobulina (Ig) endovenosa, previa toma de niveles séricos. Se apoyó con Nutrición Parenteral Total por 8 días.

El estudio infeccioso incluyó Antigenemia para citomegalovirus (CMV); IgM VCA (Virus Ebstein Barr), IgM Parvovirus B19, VIH, hemocultivos y cultivo de secreción traqueal corrientes y para hongos, todos informados posteriormente como negativos. La búsqueda de *P. jirovecii* en secreción traqueal no fue procesada en el laboratorio al inicio, recontrolándose al 4º día de tratamiento con Cotrimoxazol con resultado negativo.

El tercer día en UPCP se recibió el informe de las Ig séricas totales resultando bajas para la edad, planteándose en este contexto una “EICH-

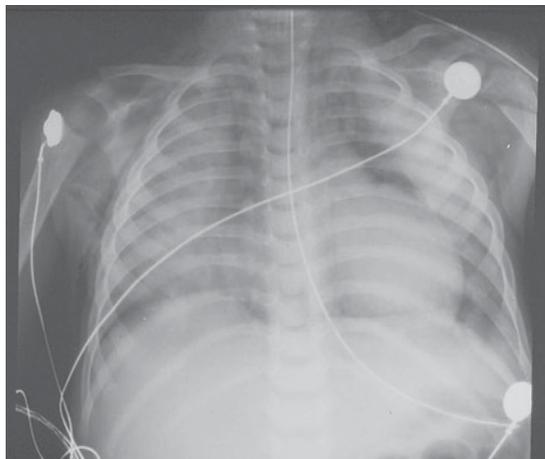


Figura 1. Radiografía de tórax.

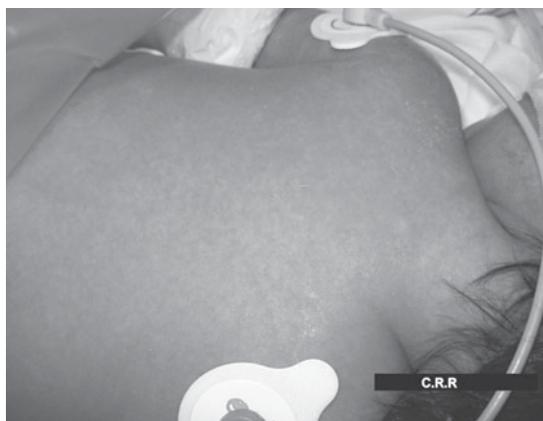


Figura 2. Exantema cutáneo observado en la paciente presentada.

AT en una paciente con una probable ID de base y previamente transfundida con GR no irradiados, cursando una infección pulmonar grave". Evaluada por Inmunología al 4º día en UPCP se apoyó la impresión clínica, sugiriéndose mantener con Metilprednisolona, transfundir sólo con productos irradiados/filtrados, realizar subpoblaciones linfocitarias y Biopsia de piel, realizada al 6º día en UPCP por dermatólogos. Adicionalmente, fue evaluada por Genetista quien sugirió un Sd. Dismórfico, solicitando un Cariograma que resultó normal.

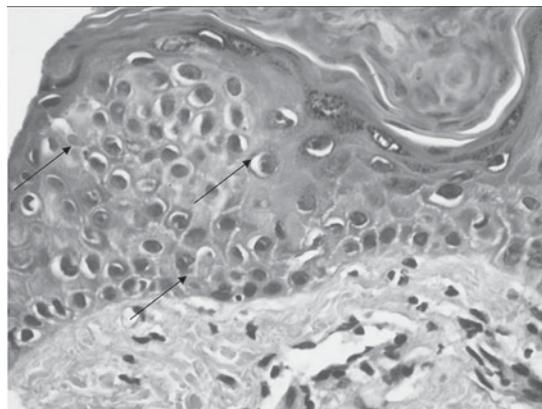
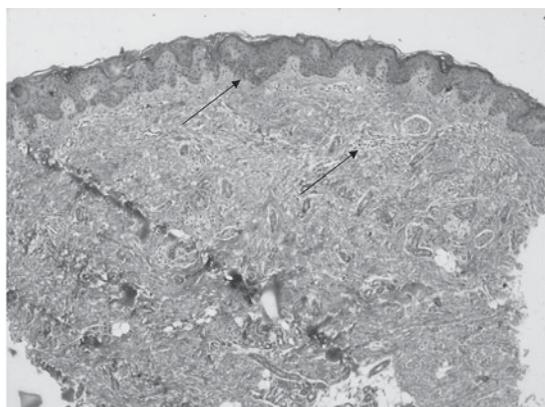
Al 9º día en UPCP se recibió el resultado de las subpoblaciones linfocitarias que confirmaron el diagnóstico de una IDCS, presentándose formalmente al 10º día al centro de referencia para evaluar la posibilidad de un Trasplante de Médula Ósea (TMO), terapia considerada curativa para una IDCS. Se dictaminó derivar a los padres para iniciar el estudio de compatibilidad y trasladar a la menor una vez analizado el caso en ese centro e –idealmente– con una mayor estabilidad clínica. Al 12º se informó que la biopsia era compatible con el diagnóstico de EICH-AT (figura 3).

Durante los primeros 9 días en UPCP, la menor evolucionó con cese de las deposiciones diarreicas, con atenuación del rash cutáneo que progresó a una descamación fina generalizada y con mejoría hemodinámica y respiratoria lográndose suspender los inótropos y bajar a VM convencional. Sin embargo, desde el 10º día evolucionó con múltiples y graves intercurrentias:

- Cursó una Urosepsis y por *K. pneumoniae* multirresistente con shock séptico secundario requiriendo cambio antibiótico, reinicio de drogas vasoactivas y reconexión a VAFO por franco empeoramiento respiratorio. Posteriormente, desarrolló neumotórax izquierdo en 2 oportunidades requiriendo doble drenaje pleural.
- Al 14º día y durante recambio de CVC por hemocultivos positivos a *S. coagulasa negativo* presentó arritmia grave asociada a bradicardia extrema que revirtió luego de una prolongada reanimación. En relación a este evento se constató hiperkalemia y una caída del Hematocrito en 9 puntos sin pérdidas aparentes. Se controló EEG que demostró una depresión difusa de voltaje y una TAC que evidenció una atrofia cerebral importante.
- Desarrolló anemia y plaquetopenia progresiva planteándose un síndrome Hematofagocítico asociado, pero el Mielograma no fue compatible.

Con cultivos siempre negativos, completó 15 días de Anfotericina, 21 de Vancomicina y Cotrimoxazol, manteniéndose profilaxis para *P. jirovecii*. Al 18º día en UPCP requirió una 2ª dosis de Ig endovenosas por persistir con bajos niveles séricos de ellas (figura 4).

Manteniéndose grave e inestable (drogas vasoactivas, VAFO), al 24º día presentó mayor deterioro clínico-radiológico, iniciándose empi-



**Figura 3.** Biopsia de piel. Observe infiltrados inflamatorios perivasculares, disqueratocitos y degeneración vacuolar de linfocitos.

ricamente Cotrimoxazol, Ciprofloxacino, Amikacina y Ganciclovir, realizándose FBC cuyo LBA fue negativo (recibiendo un amplio esquema antimicrobiano). Evolucionó hacia la falla multiorgánica, presentando el día 29° en UCPD nuevo episodio de bradicardia extrema que requirió maniobras avanzadas de reanimación.

Falleció al 30° día en UCPD y 53° día post transfusión, previo acuerdo con padres de no reanimar en caso de nuevo PCR, considerando su condición clínica (FOM) y el mal pronóstico de su enfermedad de base más aun asociada a una EICH-AT.

Si bien la terapia curativa de su enfermedad de base era el TMO, su traslado posterior a su presentación al centro de referencia nunca se concretó debido a la falta de donantes compatibles estudiados durante el período de enfermedad (fundamentalmente padres y hermano) y a la persistente inestabilidad y gravedad de la menor.

**Discusión**

Si bien la EICH-AT fue reconocida inicialmente en la población de inmunosuprimidos, numerosos estudios la han reportado en pacientes con inmunidad conservada. Así, la incidencia general de esta complicación se describe entre el 0,005 al 0,002% de las transfusiones realizadas. Sin embargo, estas cifras aumentarían dependiendo del grupo de pacientes analizado y de que se reconozca clínicamente, pues resulta fácilmente confundible con otras condiciones patológicas frecuentes (infección viral, reacción alérgica, síndromes sépticos, etc) requiriendo de un alto índice de sospecha clínica, más aun en la población de riesgo<sup>(2-4,10-13)</sup>. De esta manera, en pacientes con condiciones predisponentes, como por ejemplo, los postrasplantados de MO, la frecuencia de EICH-AT oscilaría entre 0,1% a 1% y en razas genética-

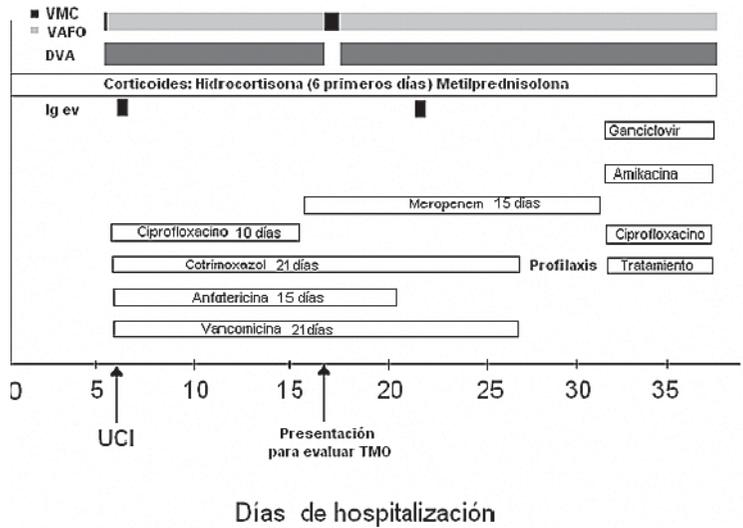


Figura 4. Cuadro resumen de evolución clínica.

mente homogéneas y con una alta frecuencia de ciertos HLA (*Human Leukocyte Antigens*) definidos como de riesgo, la incidencia de esta enfermedad también aumentaría (Ej. Japón, EICH en 1/700 adultos inmunocompetentes post Bypass cardiopulmonar)<sup>11,14-16</sup>.

La EICH-AT tiene una peor evolución que la EICH post trasplante, describiéndose una mortalidad de 80 a 90% con un promedio de sobrevivencia de 21 días. Esta evolución se explicaría por 2 razones fundamentales: el mal contexto clínico en que desarrolla (pacientes susceptibles y/o portadores de enfermedades de pronóstico reservado) y el mayor compromiso de la médula ósea en este tipo de EICH, que en un 60-70% de los casos evoluciona hacia aplasia y pancytopenia progresiva, determinando una mayor susceptibilidad a sobreinfecciones graves con muertes secundarias a ello<sup>14</sup>.

Dentro de los grupos reconocidamente en riesgo de desarrollar EICH-AT se cuentan las ID congénitas de predominio celular, patologías que en lactantes pueden no ser conocidas previo a la transfusión, como fue el caso de la paciente presentada. También algunas ID celulares adquiridas tendrían mayor riesgo, constituyendo una excepción los pacientes con SIDA probablemente por una mayor atención en la indicación de transfusiones. Otra población susceptible la constituirían prematuros y recién

nacidos por la existencia de un sistema inmune inmaduro, así como también algunas malignidades hematológicas, algunos tumores sólidos y algunos pacientes trasplantados. En pacientes inmunocompetentes con determinadas características, la ECMO y el By pass cardiopulmonar también aumentarían el riesgo de EICH-AT, explicable quizás por la reducción transitoria de linfocitos durante estos procedimientos con la consiguiente inmunosupresión<sup>4,16</sup> (tabla 1).

Adicionalmente, se han establecido factores de riesgo para desarrollar EICH-AT. Así, en una clásica serie japonesa en que se evaluaron los HLA de 30 pacientes inmunocompetentes que desarrollaron esta enfermedad, se encontró que tanto donantes como receptores de hemoderivados compartían al menos 1 haplotipo y que el 93% de los donantes eran homocigotos, correspondiendo más de la mitad al HLA A24B52<sup>17</sup>, antígeno que en Japón tiene una alta frecuencia (9,2%). De esta manera, la probabilidad de recibir hemoderivados de un homocigoto

para este antígeno en esta población es de 1/874, aumentando 8-30 veces si, además, se trata de un donante intrafamiliar, situación que explicaría la mayor incidencia de EICH-AT observada en este país. Así, se concluyó que determinados haplotipos al igual que la donación entre familiares constituirían factores de riesgo para desencadenar una EICH-AT<sup>4,11,14,17</sup>.

También determinadas prácticas transfusionales aumentarían la probabilidad de EICH-AT. Se observó que en Japón era común transfundir con sangre fresca (no refrigerada y/o almacenada < 24 horas) y/o realizar transfusiones de hemoderivados de donantes relacionados, a diferencia de países con menor incidencia de EICH-AT (Ej. USA), en que esto ocurría en menos de un 2% de las transfusiones<sup>18</sup>. Un estudio al respecto reportó que alrededor de 62% de los pacientes que desarrollaban EICH-AT habían recibido transfusiones con sangre fresca almacenada < 72 h<sup>17</sup> y en otro, que el 90% se había transfundido con sangre almacenada por menos de 4 días<sup>19</sup>. Se estableció entonces, que la *utilización de sangre fresca* constituiría otro factor de riesgo, explicable probablemente por la persistencia de Linfocitos viables en ella.

Adicionalmente se ha definido que en el huésped susceptible se requeriría de la presencia de una *masa crítica de linfocitos* en los hemoderivados para desarrollar EICH (en animales 10<sup>7</sup> linfocitos/kg), estableciéndose que la existencia de *un alto número de linfocitos viables en los productos sanguíneos donados recientemente y/o un mayor volumen de hemoderivados a transfundir*, representarían también factores de riesgo para esta patología<sup>10,14,16</sup>.

Se ha planteado que los niños críticamente enfermos podrían ser vulnerables al desarrollo de EICH-AT, producto de una disminución en su inmunidad celular secundaria al déficit nutricional frecuente en este contexto. Factores de riesgo para esto serían las transfusiones alogénicas y patologías especialmente anergizantes como el trauma y las quemaduras. Sin embargo, esto sólo es una especulación, puesto que el grado de deficiencia inmune celular necesario desarrollar esta enfermedad es aun desconocido<sup>16</sup>.

**Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar EICH-AT**

<b>Riesgo elevado</b>
Síndromes de inmunodeficiencia congénita
ID combinada severa
Sd. Di George
Sd. Wiskott Aldrich
Transplante de médula ósea
Alogénico (más frecuente)
Autólogo
Transfusiones de donantes relacionados
Transfusiones intrauterinas
Transfusiones plaquetarias matched-HLA
Enfermedad de Hodgkin
Pacientes tratados con drogas análogos de purinas
<b>Riesgo leve</b>
Leucemia aguda
Linfoma No Hodgkin
Tumores sólidos tratados con quimioterapia intensiva o radioterapia
Exsanguineotransfusiones
Prematuros
Receptores de órganos sólidos transplantados
Corazón
Hígado
<b>Reportados</b>
Recién nacidos sanos
Pacientes con SIDA

Adaptado de: Schroeder. Brit J Haem 2002.

Respecto al tipo de hemoderivados involucrados en la EICH-AT, todos -incluso el plasma fresco- han sido implicados en ella, pues contienen Linfocitos T inmunocompetentes capaces de originar una respuesta inmune patológica<sup>4,20</sup>.

En 1966, Billingham estableció 3 requisitos fundamentales para el desarrollo de una EICH: 1° el injerto debe poseer células inmunológicamente competentes, 2° el injerto debe reconocer al huésped como extraño para poder montar una respuesta contra él y 3° el huésped debe ser incapaz de reaccionar adecuadamente contra el injerto<sup>21</sup>. El primer y segundo requisito son inherentes a cualquier transfusión (presencia de linfocitos T con antígenos propios en hemoderivados y desconocimiento de los antígenos del receptor), resultando la adecuada respuesta inmune del huésped hacia las células injertadas (linfocitos) el factor determinante para desarrollar EICH-AT.

Normalmente, los leucocitos presentes en los hemoderivados siguen una ruta bien definida. Durante los primeros 2 días post transfusión, alrededor del 99,9% son secuestrados por el pulmón, hígado, bazo y otros órganos del sistema retículo-endotelial del huésped. Entre el 3° y 5° día, algunos salen nuevamente a circulación provocando dos fenómenos paralelos: una reacción injerto contra huésped (ICH) y un rechazo al injerto. Dependiendo del estado inmune del receptor, de la haploidencia donante/receptor y de la capacidad de inmunomodulación del huésped, estos pueden seguir tres caminos: 1) se mezclarán con los linfocitos del receptor coexistiendo armónicamente con ellos por formación de quimeras genéticas (algo así como un material genético mezclado) mediante una inmunomodulación del huésped (fenómeno no bien establecido); 2) Permanecerán en circulación sin cambios desencadenando una respuesta inmune anómala (predomina el fenómeno de ICH) o 3) Serán eliminados definitivamente de la circulación del receptor entre el 5° a 7° día (predomina el fenómeno de rechazo al injerto)<sup>22-24</sup>.

Generalmente, los HLA del donante y del receptor son incompatibles, determinando que el huésped no intente compatibilizar sus antígenos con los presentes en los linfocitos foráneos,

rechazándolos y eliminándolos de su circulación. Sin embargo, bajo condiciones de ID estos no serán rechazados y proliferarán libremente desencadenando la EICH. Asimismo, si existe compatibilidad entre HLA o haplotipos -aun con sistema inmune conservado-, el huésped reconocerá como propias a estas células T, favoreciendo su proliferación y posterior respuesta inmunológica contra los haplotipos no compartidos con él, resultando la Piel, el tracto Gastro-intestinal y la Médula Ósea los órganos blancos de esta respuesta inmune<sup>4,22-24</sup>.

Activada esta respuesta inmune, evolucionará en tres fases: producción de citoquinas (CK) inflamatorias por daño tisular a los tejidos del huésped; activación de las células T y diferenciación de ellas tanto a células citolíticas como a secretoras de CK (fase aferente); progresión del daño tisular mediado por CK inflamatorias (FNT, IL-1, IL-2, Interferon, GMC-SF), ya sea directamente o por reclutamiento de otras células como Natural Killer (NK), Macrófagos y/o Linfocitos (fase eferente)<sup>4,25-26</sup>.

Estudios relacionados a la patogénesis de la EICH post TMO alogénico han demostrado que hay líneas de células T del donante que participarían en la inducción de la EICH y otras que la suprimirían. Así, el balance de estas líneas celulares presentes en el injerto determinaría el desarrollo y la severidad de la enfermedad. Dentro de estas líneas, son reconocidas las células NK que dependiendo de su fenotipo ayudarían a mantener el injerto, además de poseer potentes efectos antitumorales. Reconociendo esta propiedad es que en los últimos años se han utilizado infusiones de células NK altamente purificadas en pacientes post trasplantados con stem cells, como otro tipo de inmunoterapia dirigida a intentar prevenir rechazos, EICH y recaídas tumorales<sup>27-29</sup>.

A diferencia de la EICH clásica, el inicio de la EICH-AT es más precoz y compromete invariablemente a la médula ósea, confiriéndole un curso más maligno. La fiebre es el síntoma inicial, apareciendo alrededor de los 10 días de realizada la transfusión (rango 4 a 30 días). Posteriormente aparece el rash cutáneo, que característicamente es maculopapular y eritematoso (de leve a eritrodermia generalizada), con inicio en tronco para luego generalizarse a

extremidades incluyendo palmas y plantas. Concomitante o posterior a esto, aparece una disfunción hepática de grado variable (desde una transaminitis a una hepatitis grave, con o sin alteración de la bilirrubina y fosfatasa alcalinas, con o sin patrón colestásico) y alteraciones Gastrointestinales manifestadas por anorexia, náuseas y diarrea de leve a severa. El compromiso medular (leucopenia, anemia, plaquetopenia) generalmente es tardío y progresivo (promedio 16 días). Es importante destacar que el curso descrito será más larvado en los neonatos<sup>4,10-11,17</sup>.

El diagnóstico de EICH-AT es esencialmente clínico, requiriendo de un alto índice de sospecha frente a la sintomatología descrita y a la presencia de factores de riesgo evidentes. Los exámenes de laboratorio evidenciarán el compromiso de los órganos blancos, resultando de vital importancia el hemograma -examen de fácil acceso en todos los centros- que mostrará citopenias de distinta magnitud dependiendo del momento de la evolución de la enfermedad. Asimismo, la presencia de alteración de la función hepática debe ser un signo de alerta en este contexto. El Mielograma ayudará a evidenciar la repercusión medular a través de una mostrar una hipoplasia, si bien tiende a ser más tardía. Así, en el caso de la paciente presentada, el diagnóstico de una ID y de una probable EICH era planteable desde un principio si se hubieran evaluado detalladamente los relevantes antecedentes anamnésicos (múltiples infecciones, tórpida evolución, transfusión previa), así como su florido cuadro clínico (fiebre, rash cutáneo, diarrea, nueva infección) y sus exámenes de laboratorio iniciales (Hemograma, función hepática, etc). Este reconocimiento clínico quizás habría sido determinante para establecer medidas preventivas precoces y para definir una oportuna derivación para evaluar un TMO como terapia curativa de su ID que habría ayudado a prevenir o a disminuir la severidad de las múltiples infecciones enfrentadas<sup>4,10-13</sup>.

Respecto a la histopatología, en la EICH-AT es inespecífica, pero asociada al cuadro clínico y a los exámenes de laboratorio iniciales, apoyará fuertemente el diagnóstico. La biopsia de piel constituye un examen fácil y rápido de obtener, además que permite etapificar la EICH-

**Tabla 2. Estadios de EICH cutáneo según hallazgos histopatológicos en biopsia de piel**

Grado	Hallazgos histopatológicos
Grado I	Vacuolización epidérmica basal
Grado II	Infiltración mononuclear epidérmica y degeneración de membrana basal
Grado III	Formación de bulas
Grado IV	Ulceración

AT de acuerdo al tipo de compromiso observado (tabla 2). Así, en nuestra paciente la biopsia de piel estableció que se trataba de una EICH-AT Grado II. Por otro lado, la biopsia de hígado podrá mostrar degeneración de ductos biliares pequeños e infiltrados mononucleares asociados a colestasis hepatocelular y colangiolar. La biopsia de médula ósea, de estar esta comprometida, mostrará hipocelularidad, aplasia, infiltración histiocítica o evidencia de hemofagocitosis<sup>4,10-13</sup>.

El examen confirmatorio de EICH-AT, sin embargo, lo constituye la demostración de células o de DNA foráneo en la circulación del huésped y/o en infiltrados celulares, ya sea en forma aislada o formando quimeras con el material genético del huésped y siempre asociado al cuadro clínico. Esto puede realizarse mediante la Tipificación de HLA, ya sea por serología o por Análisis de DNA (PCR), lo que puede realizarse en ciertos laboratorios de nuestro medio. Sin embargo, obtener DNA puro del huésped para comparar sus HLA con los del donante es difícil, producto de la frecuente aplasia y/o de la incorporación de las células extrañas a él, sugiriéndose utilizar Fibroblastos de piel, uñas y pelo, que no estarían contaminadas con estas células<sup>4,30</sup>.

Con estos exámenes en nuestra paciente se habría podido confirmar en forma definitiva que la EICH pudo ser secundaria a la transfusión recibida en un principio (temporalmente altamente factible) y no secundaria a una transferencia de linfocitos maternos previo a esto.

Aunque existen reportes de remisión espontánea de EICH-AT, esto es excepcional<sup>31</sup>. Pese a que se han intentado múltiples terapias, todas

han resultado inefectivas mencionándose entre ellas los Corticoides, la Globulina antitímocito, la Ciclosporina A, Factores de crecimiento, OKT-3 asociado a Ciclosporina A o a Corticoides, Nafmostato mesilato (inhibidor de proteasas inhibitorias), Cloroquina y Daclizumab<sup>4,10-11,32-36</sup>.

A la fecha, la única alternativa confiable es la prevención, recomendándose: minimizar el uso de hemoderivados, reducir las transfusiones inapropiadas, evitar el uso de transfusiones de donantes relacionados<sup>12</sup>, reducir la exposición a hemoderivados de alto riesgo y fomentar las transfusiones autólogas<sup>16</sup>. Ahora, si se concreta la transfusión se recomienda: remover los Leucocitos desde los hemoderivados (leucorreducir), promover su inactivación y evitar el uso de sangre fresca, pues la actividad de los linfocitos disminuye proporcionalmente al tiempo de almacenaje (la viabilidad de linfocitos persiste 10-14 días) y la capacidad de causar EICH-AT disminuye después de 48 hrs<sup>10,16</sup>.

Se ha establecido que para prevenir la EICH-AT se requiere leucorreducir en más de 2 log el recuento leucocitario de los hemoderivados y que la filtración ideal de GR debiera bajar a menos de  $5 \times 10^6$  el número de leucocitos viables. La leucorreducción que utiliza filtros de 3ª generación lograría disminuir en hasta 2 a 3 log este recuento, de una manera saturable. Sin embargo, frecuentemente los GR filtrados poseen una cantidad mayor a la ideal. Asimismo, el número mínimo de células para desencadenar una EICH-AT en pacientes en riesgo se desconoce, describiéndose esta enfermedad incluso con dosis de hasta  $1 \times 10^4$  linfocitos/kg y con casos reportados en relación al uso de hemoderivados sólo leucofiltrados. Así si bien la leucorreducción es útil en disminuir otras complicaciones, esta no constituye una indicación para la prevención de EICH-AT, luego, no debiera utilizarse aisladamente en busca de este fin<sup>4,16,20,37-38</sup>.

Actualmente, la Irradiación  $\gamma$  es el único método establecido para la prevención de EICH-AT, pues inhibe la proliferación linfocítica de los hemoderivados mediante el cross-linkage de las bandas de DNA, dañándolo e imposibilitando su duplicación. La dosis de irradiación recomendada por la FDA es de 2 500 cGy, pues a esta dosis impide completamente la pro-

liferación linfocítica sin afectar a los GR, plaquetas y Granulocitos, no recomendándose almacenar los productos irradiados por más de 28 días<sup>37-38</sup>. Dentro de los riesgos teóricos de la irradiación se mencionan la salida masiva de potasio (significativa después del 7º a 14º día), la transfusión de mutaciones y de líneas celulares malignas radioinducidas<sup>16</sup>.

En la actualidad los umbrales para indicar transfusiones son ambiguos y dependen básicamente del contexto clínico enfrentado<sup>1</sup>. En Chile se han establecido guías de consenso generales acerca del funcionamiento de los centros de sangre del país con el fin de establecer bases técnicas que permitan estandarizar los procesos, recomendándose el uso de hemoderivados (GR y plaquetas) leucorreducidos en neonatos y menores de 1 año. Sin embargo, estas no especifican los umbrales y situaciones clínicas que ameriten la indicación de transfusiones y de la irradiación de estos productos<sup>39</sup>. A la fecha este ítem se ha resuelto en muchos centros mediante la creación de pautas de consenso basadas en la evidencia y en la realidad local<sup>40</sup>.

## Conclusión

La EICH-AT, aunque infrecuente, es una complicación grave y letal asociada a la prácticas transfusionales en ciertos contextos clínicos. Su reconocimiento requiere de un alto grado de sospecha clínica, considerando su fácil confusión con entidades patológicas frecuentes y a veces banales, sobretudo en los menores de 1 año, en quienes además pueden desconocerse patologías de riesgo subyacentes. La terapia existente en la actualidad es pobre, configurándose la prevención como la única alternativa posible. En este contexto, se plantea la necesidad de reevaluar las indicaciones de irradiación, específicamente en edades extremas y en la población de pacientes críticos.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Eva Nielsen (Anatomo-patóloga, CASR) y a la Dra. Cecilia

Méndez (Inmunóloga Infantil, CASR) por su colaboración en el diseño y orientación de este estudio.

## Referencias

- 1.- *Desmet L, Lacroix J*: Transfusion in pediatrics. *Crit Care Clin* 2004; 20: 299-211
- 2.- *Kuriyan M, Carson J*: Blood transfusion risks in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2004; 20: 237-53.
- 3.- *Anderson KC, Weinstein HJ*: Transfusion-associated graft versus-host disease. *NEJM* 1990; 117: 275-21.
- 4.- *Schroeder ML*: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 275-87.
- 5.- *Triulzi D, Duquesnoy R, Nochols L, et al*: Fatal transfusion-associated graft-versus-host disease in an immunocompetent recipient of a volunteer unit of red cells. *Transfusion* 2006; 46: 885-8.
- 6.- *Farrell A, Scerri L, Millard LG*: Acute graft versus host disease with unusual cutaneous intracellular vacuolation in an infant with severe combined immunodeficiency. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 311-3.
- 7.- *Ocejo-Vinyals JG, Lozano MJ, Sánchez-Velasco P*: Escribano de Diego J, Paz-Miguel JE, Leyva-Cobián F. An unusual concurrence of graft versus host disease caused by engraftment of maternal lymphocytes with Di George anomaly. *Arch Dis Child* 2000; 83: 165-9.
- 8.- *Müller SM, Ege M, Pottharst A, Schulz AS, Schwarz K, Friedrich W*: Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood* 2001; 98: 1847-51.
- 9.- *Denianke KS, Frieden IJ, Cowan MJ, Williams ML, McCalmont TH*: Cutaneous manifestations of maternal engraftment in patients with severe combined immunodeficiency: a clinicopathologic study. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 227-33.
- 10.- *Aoun E, Shamseddine A, Chehal A, Obeid M, Taher A*: Transfusion-associated GVHD: 10 years' experience at the American University of Beirut-Medical Center. *Transfusion* 2003; 43: 1672-6.
- 11.- *Oto OA, Paydas S, Baslamisli F, et al*: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Eur J Int Med* 2006; 17: 151-6.
- 12.- *Inderpreet S, Sunitha J*: Transfusion associated GVHD. *Ind J Ped* 2005; 72: 533-5.
- 13.- *Gupta A, Bansal B, Dass R, Das A*: Transfusion Associated Graft versus Host disease. *Ind Ped* 2004; 41: 1260-4.
- 14.- *Hull RJ, Bray RA, Hillyer C, Swerlick RA*: Transfusion-associated chronic cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 3: 327-32.
- 15.- *Juji T, Takahashi K, Shibata Y, et al*: Post-transfusion graft-versus-host disease in immunocompetent patients after cardiac surgery in Japan. *NEJM*. 1989; 321: 56.
- 16.- *Parshuram C, Doyle J, Lau W, Shemie SD*: Transfusion-associated graft versus host disease. *PCCM* 2002; 3: 57-62.
- 17.- *Ohto H, Anderson KC*: Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients. *Transf Med Rev* 1996; 10: 31-43.
- 18.- *Goodnough LT, Johnston MF, Ramsey G, et al*: Guidelines for transfusion support in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Transfusion Practices Committee of the American Association of Blood Banks. *Ann Thor Surg* 1990; 50: 675-83.
- 19.- *Petz LD, Calhoun L, Yam P, et al*: Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: report of a fatal case associated with transfusion of blood from a second-degree relative, and a survey of predisposing factors. *Transfusion* 1993; 33: 742-50.
- 20.- *Goodnough L*: Risks of blood transfusion. *Crit Care Med* 2003; 31: 678-86.
- 21.- *Billingham RE*: The Biology of Graft-versus-Host Reactions, Academic Press, New York 1966: 21-78.
- 22.- *Lee TH, Donegan E, Slichter S, Busch MP*: Transient increase in circulating donor leukocytes after allogeneic transfusions in immunocompetent recipients compatible with donor cell proliferation. *Blood* 1995; 85: 1207-14.
- 23.- *Klein HG, Weiskopf RB*: Immunomodulatory Aspects of Transfusion. A Once and Future Risk?. *Anesthesiol* 1999; 91: 861-5.
- 24.- *Raghavan M, Marik P*: Anemia, Allogenic Blood Transfusion, and Immunomodulation in the Critically Ill. *Chest* 2005; 127: 295-307.
- 25.- *Kuechle MK*: Graft versus Host Disease. E-medicine. <http://www.emedicine.com/derm/topic478.htm>. Last Updated: January 4, 2005.
- 26.- *Ferrara J, Deeg HJ*: Graft-versus-host disease. *NEJM* 1991; 324: 667-74.
- 27.- *Zeng D, Fengshuo L, Hoffmann P, Strober S*: Suppression of Graft-versus-Host-Disease by naturally occurring regulatory T cells. *Transplantation* 2004; 77: 9-11.
- 28.- *Hallett W, Murphy W*: Natural killer cells: biology and clinical use in cancer therapy. *Cell Mol Immunol* 2004; 1: 12-21.
- 29.- *Talano JÁ, Margolis DA*: Recent Molecular and Cellular Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation. *Pediatr Clin N Am* 2006; 53: 685-98.
- 30.- *Uchida S, Wang L, Yahagi Y, Tokunaga K, Tadokoro K, Juji T*: Utility of fingernail DNA for evaluation of chimerism after bone marrow transplantation and for diagnostic testing for transfusion-associated graft-versus-host disease 1996; 87: 4015-6.
- 31.- *Mori S, Matsushita H, Ozaki K, et al*: Spontaneous resolution of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 1995; 35: 431-5.
- 32.- *Yasukawa M, Shinozaki F, Hato T, et al*: Successful treatment of transfusion associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 1994; 86: 831-6.
- 33.- *Prince M, Szer J, van der Weyden MB, et al*: Transfusion associated graft-versus-host disease after cardiac surgery: response to antithymocyte-globulin and corticosteroid therapy. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 43-6.

- 34.- *Yasukawa M, Shinzaki F, Hato T*: Successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 1994; 86: 831-6.
- 35.- *Ryo R, Saigo K, Hashimoto M, et al*: Treatment of post-transfusion graft-versus-host disease with nafimostat mesilate, a serine protease inhibitor. *Vox Sang* 1999; 76: 241-6.
- 36.- *Przepiorka D, Kernan NA, Ippoliti C, et al*: Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. *Blood* 2000; 95: 83-9.
- 37.- *Mathal J*: Irradiated blood components. *Ind J Med Res* 2005; 122: 371-3.
- 38.- *BCSH Blood Transfusion Task Force*: Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transf Med* 1996; 6: 261-71.
- 39.- *Orientaciones y Regulaciones para los Centros de Sangre en Chile*. Documento de Trabajo Junio 2004. Ministerio de Salud. Chile. En [http://www.minsal.cl/ici/banco\\_sangre/Orientaciones\\_regulaciones\\_banco\\_sangre.pdf](http://www.minsal.cl/ici/banco_sangre/Orientaciones_regulaciones_banco_sangre.pdf). Última visita el 10-09-07.
- 40.- *Moreno R, Claverie X, Becker A, Menchaca G*: Pautas para indicar Transfusiones en Pediatría. Subdirección Médica del Niño, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, 2006.