

Enfermedad injerto contra huésped

Prof José A Pérez-Simón

Servicio de Hematología

Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS) / CISC /

Universidad de Sevilla

1. Introducción:

En 1959 Billingham y Bernt describen por primera vez cómo la inyección de esplenocitos a ratones de camadas diferentes provocaba lo que denominaron “runt disease”. Su descripción resultará familiar a los hematólogos dedicados al trasplante: “La primera manifestación de la enfermedad consiste en el adelgazamiento y pérdida de elasticidad de la piel con eritema en palmas, plantas y orejas, aparecen áreas de exfoliación y cesa la ganancia de peso”. Billingham define, ya entonces, los requisitos necesarios para el desarrollo de EICH que con escasas variaciones se aceptan en la actualidad:

1. el injerto debe contener células inmunocompetentes
2. el huésped debe poseer aloantígenos que puedan ser reconocidos como extraños por las células inmunocompetentes del injerto
3. El huésped debe ser incapaz de montar una respuesta inmune apropiada frente al injerto

2. Fisiopatología y factores de riesgo:

2.1. Fases en el desarrollo de la EICH aguda:

Se pueden reconocer 3 fases en la fisiopatología de la EICH, siendo la fase 2 la más importante en la patogénesis de la enfermedad

Fase 1. Efectos del régimen de acondicionamiento.

El daño tisular inducido fundamentalmente por el régimen de acondicionamiento previo al trasplante u otros procesos inflamatorios intercurrentes (ej-infecciones) dan lugar a la secreción de citoquinas proinflamatorias que constituyen “señales de peligro”, responsables de la activación de las células dendríticas (CDs) del huésped, necesarias para el inicio de las respuestas inmunes primaria y secundaria. En esta fase el tubo digestivo juega un papel esencial, ya que libera una gran cantidad de mediadores del proceso inflamatorio, incluyendo DAMPS y PAMPS (patrones moleculares asociados a daño o a patógenos). Además, la disrupción de la integridad de la mucosa digestiva, facilita el tránsito al torrente circulatorio de moléculas derivadas de la microbiota intestinal como LPS (lipopolisacárido). Así mismo, la apoptosis / necrosis de células de Paneth libera REG3 α que constituye uno de los marcadores de EICH y que permite identificar diferentes grupos pronósticos una vez se la desarrollado esta complicación. También en esta fase se produce un daño en el endotelio que incrementa la

permeabilidad vascular facilitando la diapédesis y migración de los linfocitos T a órganos diana de la EICH.

Fase 2. Activación de los linfocitos T.

A. Presentación de antígenos. Una vez activadas, las CDs actúan como presentadoras de antígenos del huésped a los linfocitos T del donante provocando su activación, proliferación y diferenciación.

B. Citoquinas y quimioquinas. La activación de los linfocitos T resulta en la transcripción de genes de citoquinas y/o de sus receptores. Los linfocitos T CD4 del donante productores de interleuquina-2 (IL-2) amplifican la respuesta aloinmune. Otras citocinas, como la interleuquina-15 (IL-15) o IL-6 desempeñan un papel clave en el proceso de activación y expansión de los linfocitos T. El Interferón-gamma (IFN-g) facilita la presentación de antígenos aumentando la expresión de moléculas de adhesión y de moléculas HLA y es además un mediador en el proceso de daño tisular.

Fase 3. Fase efectora celular e inflamatoria.

A. Efectores celulares. Los efectores celulares principales de la EICH aguda son los linfocitos T citotóxicos (CTLs) y las células NK. Los mecanismos efectoros de lisis celular empleados por estas células son el sistema Fas/FasL y el perforina/granzima..

B. Efectores inflamatorios. Las citoquinas inflamatorias TNF-a e IL-1 inducen daño tisular directamente mediante la inducción de apoptosis y necrosis. Además TNF-a activa las CDs y aumenta la presentación de aloantígenos. Induce la producción de quemoquinas inflamatorias que a su vez reclutan linfocitos T, neutrófilos y monocitos a los órganos dañados.

2.2. Fisiopatología la EICH crónica:

Contrariamente a la EICH aguda, en la crónica la patogenia es aun confusa, lo que en gran parte se debe a la ausencia de modelos animales que reproduzcan de una manera adecuada la clínica en humanos.

La persistencia de linfocitos aloreactivos puede deberse a la expansión de clones que evaden los mecanismos de delección en el timo y en sangre periférica, de manera que no generan tolerancia frente a los antígenos del receptor. Estos linfocitos pueden generar un efecto citotóxico directo o promover la expansión y activación de clones de linfocitos B que generarían autoanticuerpos. Tal es el caso de los anticuerpos frente al anti-platelet derived growth factor alpha receptor (PDGFR) en la EICH esclerodermiforme. Estos anticuerpos y factores de crecimiento interfieren en el proceso de maduración de las células del sistema monocito-macrófago, lo que hace que éstas se polarizen hacia un fenotipo denominado “wound healing” que se caracteriza por

producir TFG β , entre otros factores que favorecen la proliferación del tejido fibroso, lo que conduce a la última fase de esta complicación.

2.3. Factores de riesgo de EICH:

En general, los factores de riesgo para EICH aguda y crónica son bastante similares. A este respecto, la disparidad HLA es uno de los más importantes, con una incidencia que oscila entre 40% entre los pacientes que reciben trasplante de un donante emparentado histocompatible hasta el 70% entre los que lo reciben de un donante no emparentado. Por otra parte, el desarrollo de EICH aguda es el principal factor de riesgo para desarrollar EICHc, con una incidencia del 70-80% de los pacientes que la han desarrollado previamente. Sin embargo, se observan diferencias notables en otros factores de riesgo, como la disparidad de sexo, la fuente de progenitores hematopoyéticos o la edad avanzada del paciente. Todo ello, sugiere que la EICH crónica no es simplemente una fase final de la EICH aguda. Más específicamente, en relación con el impacto de la fuente de progenitores hematopoyéticos, el riesgo de EICHc global y extenso varía de 56% y 35% a los 5 años entre los pacientes que recibieron trasplante de médula ósea en comparación con 73% y 51%, respectivamente, entre los que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica de donante emparentado.

3. Manifestaciones clínicas y clasificación.

Clásicamente se ha denominado EICH aguda a la que ocurre en los primeros 100 días postrasplante, generalmente entre la 2ª y la 6ª semana postrasplante. De acuerdo a los criterios establecidos por el NIH (tabla 1), es la sintomatología y no el momento de aparición la que determina el diagnóstico diferencial entre EICH aguda o crónica, de manera que la primera puede aparecer más allá de los 3 primeros meses postrasplante denominándose en este caso EICH aguda tardía e incluso es posible la coexistencia de signos y o síntomas atribuibles tanto a EICH aguda como crónica, debiendo establecerse el diagnóstico de “overlap syndrome” o síndrome de solapamiento

3.1. EICH aguda:

Piel, hígado y tubo digestivo constituyen los órganos diana de la EICH.

A menudo la primera manifestación de la EICHa es un rash pruriginoso, maculopapuloso, que aparece entre la segunda y la quinta semana post-infusión, generalmente coincidiendo con el injerto leucocitario;

La afectación hepática por EICH agudo se caracteriza por la aparición de ictericia con incremento de bilirrubina conjugada y fosfatasa alcalina, reflejo del daño a nivel de los canalículos biliares. Suele observarse también un incremento de transaminasas. El diagnóstico diferencial incluye: enfermedad veno-oclusiva hepática, infección (generalmente por virus), sepsis y toxicidad por fármacos como metotrexate (MTX), ciclosporina-A (CSA) y tacrolimus..

La afectación intestinal es habitualmente la más severa y difícil de tratar.

Las manifestaciones clínicas incluyen: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal de tipo cólico y en casos graves hemorragia e íleo.

Una reciente propuesta de clasificación de la EICH permite discriminar pacientes con diferente probabilidad de responder al tratamiento inicial con esteroides. En este sentido, que la afectación del tubo digestivo se acompañe de sintomatología “alta” (anorexia, dispepsia, náuseas y vómitos, sin diarrea) o “baja”, es una de las variables que permite discriminar estos grupos de riesgo, ya que la afectación alta, más frecuente, es también menos severa y habitualmente responde mejor al tratamiento. El diagnóstico diferencial incluye: toxicidad gastrointestinal inducida por el régimen de acondicionamiento o infecciones víricas o bacterianas.

El grado de afectación de los distintos órganos (piel, hígado y tubo digestivo) se combina para dar lugar a un sistema de clasificación (tablas 2 y 3) que permite predecir la supervivencia de los pacientes.

3.2. EICH crónica:

La mediana de aparición de la EICHc es de 201 días tras el trasplante en caso de donante emparentado HLA idéntico, 159 días tras trasplante de donante no emparentado y de 133 días tras trasplante de donante no emparentado con alguna disparidad HLA.

La clasificación propuesta en el National Institute of Health Consensus Development Project define criterios mínimos para el diagnóstico de EICHc y establece grupos pronósticos que permiten perfilar el tratamiento en función del riesgo del paciente. Así, distingue entre *criterios “diagnósticos”*, definidos como aquellos signos o síntomas que permiten establecer el diagnóstico de EICHc sin más estudios adicionales, *criterios “distintivos” o “característicos”*, entendidos como manifestaciones típicas de EICHc que normalmente no aparecen en el contexto de la EICH aguda pero que no permiten establecer un diagnóstico definitivo sin pruebas adicionales, *“otros” criterios*, que incluyen manifestaciones raras, controvertidas o

inespecíficas que no pueden utilizarse para establecer el diagnóstico de EICHc y, finalmente, *criterios “comunes”* que aparecen indistintamente en EICH agudo o crónico.

Si bien se recomienda tener una confirmación histológica para establecer el diagnóstico, ésta no es obligatoria si el paciente presenta al menos un *criterio “diagnóstico”* (tabla 4). A cada órgano se le asigna una puntuación de 0 a 3 según el grado de severidad de la afectación por EICHc, de manera que la EICHc se divide en: (1) leve: afectación de uno o dos órganos (excepto el pulmón) con una puntuación máxima de 1; (2) moderada: 3 ó más órganos afectados con una puntuación máxima de 1 o siempre que un órgano tenga una puntuación de 2 (salvo el pulmón en el que es suficiente una puntuación de 1); (3) grave: cuando al menos 1 órgano alcanza una puntuación de 3 (o bien el pulmón alcanza una puntuación de 2). Mientras que los tipos moderado y grave requieren tratamiento inmunosupresor sistémico el leve puede manejarse con tratamiento tópico.

4. Estrategias de profilaxis de la EICH:

La combinación de CsA/MTX constituye aún en la actualidad la pauta de profilaxis estándar. Frente a ésta, se han comparado otras estrategias como tacrolimus/MTX que permitió reducir el riesgo de EICH en trasplante de donante no emparentado sin impacto significativo en la supervivencia y con un mayor riesgo de recaída en trasplante de donante emparentado (en pacientes en fase avanzada de la enfermedad). Estos dos estudios básicamente sugieren que la combinación de inhibidor de calcineurina (CNI), sea CsA o tacrolimus más metotrexate, representa el “gold standard” en la actualidad.

La adición de ATG a la profilaxis de EICH se ha evaluado en numerosos estudios prospectivos aleatorizados, siendo la conclusión común a todos ellos que permite reducir de manera significativa el riesgo de EICH aguda y sobre todo crónica y, por tanto, con un impacto favorable en la calidad de vida postrasplante, pero sin incrementar la supervivencia a largo plazo e incluso con descenso de la misma en algún estudio en el contexto del trasplante de intensidad reducida.

Otra de las estrategias empleadas en la actualidad para la profilaxis de EICH, es la combinación de tacrolimus y mofetil micofenolato (MMF). Si bien algún estudio prospectivo con un escaso número de pacientes concluyó que esta combinación no modifica el riesgo de EICH ni la supervivencia en comparación con CNI/MTX pero que permite un injerto hematopoyético más rápido, datos de un estudio multicéntrico retrospectivo del Grupo Español de Trasplante indican que esta combinación ofrece unos resultados en supervivencia discretamente inferiores a los de CNI/MTX. En ese mismo estudio, con más de 500 pacientes, la combinación de rapamicina y tacrolimus incrementa de manera significativa la supervivencia hasta el 70% a 4 años. Además, al menos un metaanálisis confirma que la combinación de un

CNI con MTX o MMF ofrece resultados similares tanto en términos de incidencia de EICH como de supervivencia global

B Sandmaier y colaboradores, describen los resultados de un estudio prospectivo randomizado en el que se compara CsA + MMF versus CsA + MMF + sirolimus. El riesgo de EICHa grados 2-4 fue del 53 vs 25%, respectivamente ($p=0.005$), grados 3-4 8% vs 2% ($p=0.04$), mortalidad relacionada con el trasplante 15% vs 5% ($p=0.007$) y supervivencia a 1 año del 72% vs 85% ($p=0.03$).

Frente a la depleción inespecífica de linfocitos T, es posible diseñar estrategias de profilaxis cuyo mecanismo de acción sea mucho más selectivo, eliminando únicamente linfocitos activados o en proceso de mitosis, que serían los responsables de la enfermedad injerto contra huésped en fases tempranas del periodo postrasplante inmediato. En este sentido, el bortezomib, inhibidor de proteosomas, es capaz de provocar un efecto proapoptótico muy selectivo frente a linfocitos aloreactivos, preservando la viabilidad de los linfocitos en reposo, y manteniendo por tanto la respuesta inmune frente a patógenos o, potencialmente, frente a la leucemia / tumor. La combinación tacrolimus/MTX/Bortezomib ha demostrado su eficacia en diversos estudios prospectivos. Más aún, la combinación de bortezomib y rapamicina, tiene un potente efecto sinérgico, potenciando la citotoxicidad sobre los linfocitos activados; actualmente la combinación tacrolimus y rapamicina más bortezomib se está evaluando en diversos estudios prospectivos. En este sentido, Koreth y colaboradores describen un estudio fase II en el que comparan Tacro + MTX versus Tacro + MTX + Bortezomib versus Sirolimus + tacrolimus + bortezomib. El estudio mostró un menor riesgo de EICH grados 2-4 para el último grupo sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas y sin diferencias en otros end-points secundarios

De manera similar al bortezomib, la ciclofosfamida postrasplante sería capaz también de generar un efecto citotóxico selectivo sobre los linfocitos que se encuentran en fase de división celular, preservando la viabilidad del resto de poblaciones linfocitarias, especialmente linfocitos “stem de memoria central”. Su eficacia ha permitido incluso la realización de trasplantes haploidénticos con una tasa de enfermedad injerto contra huésped similar a la de trasplantes con un mayor grado de identidad HLA. En el contexto del trasplante de donante HLA idéntico, también ha permitido obtener resultados muy favorables en términos de supervivencia con una baja incidencia de EICH lo que se traduce en una menor exposición a tratamiento inmunosupresor.

En el contexto de una iniciativa del BMT CTN denominada PROGRESS, se están llevando a cabo dos ensayos clínicos fase 2 con una triple randomización en ambos casos. EL primero, en el contexto del trasplante de intensidad reducida compara maraviroc (antiCXCR5, molécula implicada en el homing de los linfocitos en órganos diana de la EICH) versus bortezomib, ambos junto con tacrolimus y MTX, versus ciclofosfamida con tacrolimus y

mofetil micofenolato. El segundo ensayo, empleando acondicionamiento mieloablativo, compara tacrolimus y MTX versus selección de CD34+ versus ciclofosfamida postrasplante, estas dos ramas sin inhibidor de calcineurina. Resultados preliminares del primero de estos estudios, aun con un seguimiento corto, indican que no hay diferencias significativas entre los 3 grupos experimentales pero que, en comparación con el grupo control, los pacientes que reciben CFM, tienen una mejor supervivencia “libre de evento y de EICH”. No se observan tampoco diferencias en términos de supervivencia global o libre de enfermedad entre el grupo control y ninguno de los grupos experimentales por el momento.

Además de las estrategias mencionadas, en la actualidad se está evaluando en diversos ensayos clínicos la eficacia como profilaxis de EICH de otros fármacos como: defibrotide (fármaco que previene el daño endotelial, implicado en la fisiopatología de la EICH), vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$, que está implicado en el “homing” de los linfocitos T en el tubo digestivo), derivados cannabinoides (como el tetrahidrocannabinol – THC) o vegelomab (anti-CD26), entre otros.

Frente a las estrategias basadas en el uso de fármacos, diversas iniciativas evalúan la manipulación ex vivo del inóculo. Una de ellas, ya mencionada anteriormente, se basa en la selección de células CD34+. Alternativamente, se han descrito diversos ensayos clínicos en los que se ha llevado a cabo depleción de linfocitos T $\alpha\beta$, depleción de linfocitos T naïve, expansión de células NK, entre otras estrategias de terapia celular, con resultados esperanzadores aunque todavía en series pequeñas de pacientes.

4. Estrategias de tratamiento de la EICH:

4.1. Pautas estándar de tratamiento:

El tratamiento estándar de la enfermedad injerto contra huésped continúan siendo los esteroides. En cuanto a la dosis, se ha comparado la dosis estándar de 6-metil-prednisonola (2 mg/kg/día) frente a dosis más bajas, concluyendo que la eficacia podría ser similar. Un estudio reciente muestra que para pacientes que no tienen formas graves de EICH agudo, es posible reducir la dosis inicial de esteroides sin disminuir la tasa de respuestas globales y remisiones completas, mientras que en pacientes con formas graves necesitarían recibir la dosis estándar de 2 mg/kg/día.

Además del sistémico, el tratamiento tópico constituye una herramienta clave para el control de la sintomatología sin tener que recurrir al incremento de tratamiento inmunosupresor; en este sentido, la beclometasoma dipropionato ha mostrado su eficacia en estudios prospectivos randomizados en combinación con dosis bajas de 6-metil-prednisonola, aumentando la tasa de respuestas e incluso la supervivencia a un año en pacientes con EICH agudo digestivo e incluso

permite obtener un elevado porcentaje de respuestas en ausencia de tratamiento sistémico con esteroides.

Diversos estudios han intentado, tanto en EICH agudo como crónico, asociar un segundo fármaco inmunosupresor a los esteroides dentro de la primera línea de tratamiento con el fin de incrementar la tasa de respuestas; desafortunadamente, todos ellos han fracasado, al menos por el momento.

Más allá de la primera línea, no existe un tratamiento que pueda considerarse estándar, habiéndose empleado mofetil micofenolato (MMF), sirolimus, alemtuzumab, ATG, pentostatina, etc... En el ensayo clínico BMT CTN0302, los pacientes se randomizaron a recibir etanercept, MMF, denilekin diftotox o pentostatina. La tasa de remisiones a día 28 fue del 60% para MMF versus 26% para etanercept, 53% para denileukin y 38% para pentostatina.

Algunas estrategias como daclizumab, infliximab u otros anticuerpos monoclonales dirigidos frente a citocinas implicadas en el proceso inflamatorio se proponen como alternativas eficaces de segunda o tercera línea, habiéndose descrito tasas de respuesta muy elevadas (67-100%) si bien la supervivencia a medio plazo de estos pacientes se ve seriamente afectada por el elevado riesgo de infecciones. Otro ensayo clínico, NCT 01596075 está evaluando actualmente el uso de cannabinoides en el tratamiento de la EICH aguda.

Robert Zeiser et al describen la eficacia del ruxolitinib, inhibidor de JAK-2, en el tratamiento de la EICH tanto aguda como crónica, con tasas de respuestas globales superiores al 80%. Incyte Corporation comunica posteriormente resultados positivos en el ensayo prospectivo fase 2 REACH-1 para EICH aguda. La tasa de respuesta global fue del 55% en el día 28, siendo la mejor respuesta posible del 73%. También el grupo español de trasplante hematopoyético describe su experiencia con el fármaco tanto en EICH aguda como crónica con resultados similares. En la actualidad están en marcha ensayos prospectivos randomizados que evalúan su uso en pacientes refractarios a primera línea de tratamiento con esteroides.

Dado el papel de los linfocitos B en el desarrollo de EICH crónico, también el rituximab se ha empleado específicamente en esta situación con tasas de respuestas variables en función del órgano afectado, desde un 75% en piel al 35% en tubo digestivo. Utilizando como diana terapéutica también los linfocitos B, D Mickos y colaboradores describen la eficacia del ibrutinib en el tratamiento de la EICH crónica refractaria a corticoides. La tasa global de respuestas fue del 67% y de ellas un tercio fueron remisiones completas. Igualmente, utilizando como diana terapéutica una de las vías de señalización implicadas en activación linfoide B, concretamente SYK, en la actualidad se está evaluando en un ensayo randomizado la eficacia de entospletinib, un fármaco anti-SYK, en la primera línea de tratamiento de la EICH crónica.

4.2. Nuevas estrategias de tratamiento

Sin duda, una de las estrategias más atractivas en el tratamiento de la EICH se basará en el uso de terapia celular, con células *stem* mesenquimales (MSCs), linfocitos T reguladores o estrategias como la fotoaféresis extracorpórea cuyo mecanismo de acción reside en alterar la proporción de subpoblaciones linfocitarias favoreciendo una respuesta inmune pro-tolerogénica. En relación con esta última, diversos estudios han descrito una tasa de respuestas extremadamente variable dependiendo del órgano afectado, aunque el ensayo con un mayor número de pacientes describe un 47% de respuestas, 80% a nivel cutáneo y 60% en tubo digestivo

En relación con el uso de MSCs para el tratamiento de la EICH, diversos estudios han descrito la eficacia de esta aproximación con una tasa de respuestas variable en función de la línea de tratamiento en que se han utilizado, la severidad de la EICH y el órgano afecto. En la experiencia del GETH, el uso de varias dosis secuenciales de MSCs permite alcanzar una tasa de respuestas del 71% con 41% de remisiones completas. Estos datos son ligeramente superiores a lo descrito en estudios previos con otras pautas de administración de MSCs y son realmente esperanzadores en comparación con otras estrategias de rescate más allá de la primera línea de tratamiento.

En cuanto al uso de linfocitos T reguladores, en la actualidad un consorcio europeo lleva a cabo un ensayo fase 1 para confirmar si es posible obtener una suficiente cantidad de estas células para su uso en clínica, la seguridad de su infusión, así como para evaluar de manera preliminar su eficacia. Análisis intermedios confirmar la seguridad y eficacia del procedimiento.

Finalmente, la fotoaféresis extracorpórea ha mostrado su eficacia tanto en el EICH agudo como crónico, especialmente en formas cutáneas.

Tabla 1: Clasificación de la EICH en aguda o crónica:

Categoría	Momento de aparición	Síntomas característicos de EICHa	Síntomas característicos de EICHc
EICHa			
Clásica	< 100 días postrasplante	Sí	No
Persistente, recurrente o tardía	> 100 días postrasplante	Sí	No
EICHc			
Clásica	Sin límite temporal	No	Sí
Mixto ó compuesto	Sin límite temporal	Sí	Sí

Tabla 2.EICH agudo: según afectación de órgano

Organo	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Piel	Rash <25% SC	Rash 25-50% SC	Rash >50% SC	eritrodermia generalizado con bullas
Higado	Bilirrubina 2-3mg/dL	Bilirrubina 3,1-6mg/dL	Bilirrubina 6,1/15mg/dL	Bilirrubina >15mg/dL
Intestino	Diarrea >500mL/día	Diarrea >1000mL/día	Diarrea >1500mL/día	Diarrea >2000mL/día o dolor abdominal severo con o sin parálisis

(SC) superficie corporal

Tabla 3.-Estadiaoje del EICH agudo

Grado total	Piel	Hígado	Intestino	ECOG
I Leve	1-2	0	0	0
II Moderado	1-3	1	1	0-1
III Severo multiorgánico	2-3	2-4	2-3	2-3
IV Peligro de muerte	2-4	2-4	2-4	3-4

Tabla 4: criterios diagnósticos de EICH crónico

Criterios:	Diagnóstico	Característico	Otros	Común con EICHa
Piel	Poiquilodermia; liquen plano Cambios escleróticos Morfea, liquen escleroso	despigmentación	Alt sudación ictiosis Queratosis pilaris Hipo / hiperpigmentación	Eritema Rash maculopapular prurito
Uñas		Distrofia Estrías longitudinales Uñas quebradizas Onicolisis Pterigium ungueal pérdida ungueal		
Cuero cabelludo		Alopecia cicatricial Lesiones descamativas Lesiones papulo-escamosas	Fragilidad capilar, Encanecimiento prematuro	
Boca	Lesiones liquenoides	Xerostomía, mucocela, atrofia mucosa pseudomembranas, ulceras		Gingivitis Mucositis Eritema dolor
Ojos		Sequedad, dolor, conjuntivitis cicatricial, queratoconjuntivitis seca (requiere Schirmer)	Fotofobia, hiperpigmentación periorbital blefaritis	
Genitales femenino masculino	Liquen plano-like, liquen escleroso-like, cicatrices o estenosis vaginal, sinequias en clítoris / labios menores fimosis o estenosis / cicatrices de uretra o meato	Erosión, fisuras, úlceras		
Digestivo	Membrana esofágica Estenosis hasta 1/3 medio (documentados por endoscopia o contraste)		Insuficiencia pancreática exocrina	Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, retraso crecimiento (niños)
Hígado				Bilirrubina total, fosfatasa > 2 veces el límite superior de la normalidad (N) AST ó ALT > 2 x N
Pulmonar	Bronquiolitis obliterante (BO) diagnosticada por biopsia	BO diagnosticada por espirometría y radiología		Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
Muscular, fascia	Fascitis, rigidez o contracturas articulares secundarias a esclerosis	Miositis ó polimiositis (requiere biopsia)	edema, calambres, artralgia, artritis	
Hematológico e inmunológico			Trombocitopenia, eosinofilia, linfopenia, hipo/hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos	
Otros			Ascitis, derrame pleural o pericárdico, neuropatía, síndrome nefrótico, miastenia gravis, alt conducción a nivel cardíaco, miocardiopatía	

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Ferrara JLM, Antin J. The pathophysiology of graft-vs.-host disease. En Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 3rd ed. Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR editores. Blackwell Publishing, USA, pp 353, 2004
2. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 296: 301, 2002
3. Shlomchik WD, Couzens MS, Tang CB et al. Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. *Science*. 285: 412, 1999
4. Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft versus host disease: rationale for the use of cytokines shileds in allogeneic bone marrow transplantation. *Blod* 95: 2754, 2000
5. Jagasia N, Greinix H, 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 Bool and Marrow transplant* 2015; 21: 389
6. McMillan M, Robin M, Harris A et al. A refined risk score for aGVHD that predicts response to initial therapy, survival and TRM. . *Biol Bool and Marrow transplant* 2015; 21: 761
7. Deeg, H.J, Antin, J.H. The clinical spectrum of acute graft versus-host disease. *Seminars in Hematology* 2006; 43: 24–31.
8. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*.1974;18: 295-304.
9. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplantation* 1995; 15: 825
10. Gratwohl, A., Brand, R., Apperley, J et al. Graft versus host disease and outcome in HLA-identical sibling transplant for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002; 100: 3877–3886
11. Theurich S, Fischmann H, Chakupurakai G et al. ATG for postransplant GVHD prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 178
12. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 34(7):621, 2004

13. Koreth J, Stevenson KE, Kim HT, Bortezomib-based graft-versus-host disease prophylaxis in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3202-8
14. Caballero-Velázquez T, Sánchez-Abarca LI, Blanco B et al. The novel combination of sirolimus and bortezomib prevents graft-versus-host disease (GVHD) while maintaining the graft-versus-leukemia (GVL) effect after allogeneic transplantation. *Haematologica* 2012 Sep;97(9):1329-37
15. Raiola AM, Dominiotto A, Ghiso A, Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Jan;19(1):117-22
16. Kanakry C, O'Donnell P, Furlong T et al. Multi-Institutional Study of Post-Transplantation Cyclophosphamide As Single-Agent Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis After Allogeneic Bone Marrow Transplantation Using Myeloablative Busulfan and Fludarabine Conditioning *J Clin Oncol* 2014; 32:3497
17. Choi SW, Braun T, Chang L et al. Vorinostat plus tacrolimus and mycophenolate to prevent graft-versus-host disease after related-donor reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 87–95
18. Mielcarek M, Furlong T, Storer B et al. Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of aGVHD: a randomized controlled trial. *Hematologica* 2015; feb 14
19. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*. 2007 May 15;109(10):4557-63
20. Das-Gupta E, Dignan F, Shaw B et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of adults and children with aGVHD: UK consensus statements and review of published literature. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 1251
21. Sánchez-Guijo F, Caballero-Velázquez T, López-Villar O, et al. Sequential third-party MSC therapy for refractory acute graft-versus-host disease *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Jun 18. [Epub ahead of print]
22. Holtan S, Pasquini M, Weisdorf D. Acute GVHD: a bench to bedside update. *Blood* 2014; 124: 363-373

