

Reacción de injerto versus huésped: de la comprensión a la utilización de un fenómeno biológico

MÓNICA GIRALDO, JORGE E. OSSA

La enfermedad de injerto *versus* huésped es una de las complicaciones con mayor mortalidad que se presentan después de un trasplante, usualmente de médula ósea, o después de una transfusión sanguínea. Los principales órganos blanco son la piel, el hígado, el tracto gastrointestinal y el sistema inmune. Sin embargo, la apreciación de esta enfermedad ha venido cambiando a medida que avanza la comprensión de la inmunología de trasplantes, pues se ha visto que puede tener resultados benéficos como son un efecto antileucémico y un aumento de la tolerancia a los trasplantes.

PALABRAS CLAVE

ENFERMEDAD INJERTO VERSUS HUÉSPED
TRASPLANTE
MÉDULA ÓSEA
TOLERANCIA

INTRODUCCIÓN

El trasplante de médula ósea constituye en la actualidad una de las alternativas para el tratamiento de enfermedades malignas y no malignas tales como leucemia mieloide crónica y aguda, leucemia linfocítica aguda, linfomas, enfermedad de Hodgkin, anemia aplásica, anemia de

Fanconi, talasemia, hemoglobinopatías severas, inmunodeficiencia severa combinada y accidentes con radiaciones ionizantes; más recientemente se ha iniciado su aplicación terapéutica en pacientes con tumores sólidos (1).

A pesar de los avances en el manejo quirúrgico de los injertos, la selección cuidadosa de los donantes, el desarrollo de diversas terapias inmunosupresoras y la disponibilidad de sistemas altamente tecnificados que proporcionan a los pacientes ambientes libres de gérmenes, el rechazo del injerto, las infecciones oportunistas y, principalmente, la enfermedad de injerto *versus* huésped (EIVH) constituyen las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad asociadas con el trasplante de órganos (2,3).

La reacción de injerto *versus* huésped (RIVH) puede considerarse como el análogo *in vivo* de la reacción mixta de linfocitos (MLR). La RIVH tiene lugar cuando se inoculan linfocitos alogénicos o semialogénicos en un receptor inmunocompetente (3). Por su parte, la EIVH ocurre cuando el huésped

MAGISTER Mónica Giraldo; DOCTOR Jorge Eliécer Ossa Londoño; ambos del Laboratorio de Virología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, A.A. 1226, Medellín, Colombia. Fax: (094) 510 60 62.

presenta algún grado de inmunodeficiencia; en esta situación las células inmunocompetentes del injerto reconocen los aloantígenos del receptor y desencadenan una respuesta inmunoefectora contra él (4).

La ElvH ocurre en el 30 a 70% de los receptores de médula ósea alogénica (5) y alcanza en ellos una letalidad de 13% cuando el donante y el receptor tienen antígenos leucocitarios humanos (HLA) idénticos, pero en los casos de histoincompatibilidad la letalidad puede llegar al 50% (6). La ElvH postransfusional ocurre en 0,1 a 2% de las personas que reciben transfusiones sanguíneas (7) y la mortalidad en estos casos es cercana al 100% (6,8). También se han documentado episodios de ElvH después de trasplantes hepático y de intestino delgado (9,10). Adicionalmente, se han informado algunos casos de ElvH en neonatos con inmunodeficiencia severa o con muy bajo peso al nacer, como consecuencia de la transferencia de linfocitos maternos a través de la placenta y del calostro (11).

ASPECTOS HISTÓRICOS

Los primeros estudios relativos a la ElvH los realizó Murphy en 1916 (12) en huevos embrionados de gallina, en cuya membrana corioalantoidea colocó fragmentos de diferentes tejidos procedentes de aves adultas sanas; diez días después los embriones exhibían marcada esplenomegalia acompañada de nódulos en el tejido celular subcutáneo y en la membrana corioalantoidea, en torno al sitio del trasplante. Estas manifestaciones aparecieron de manera constante luego de inocular tejido esplénico, con menos frecuencia con tejido hepático, ocasionalmente al transferir tejido renal y nunca se produjeron al trasplantar músculo o cartílago de ave adulta. Murphy y sus contemporáneos consideraron que las manifestaciones eran consecuencia de la respuesta embrionaria al estímulo del tejido de ave adulta (12-14).

Posteriormente, en la década del 50, Simonsen (13) retomó los resultados y modificó los experimentos de ElvH en huevos embrionados, con el propósito de identificar las células causantes de la enfermedad. Luego de transferir sangre periférica de gallina adulta a la membrana corioalantoidea, concluyó que el «principio activo» inductor de la esplenomegalia en los embriones, residía en los glóbulos blancos presentes en el inóculo; posteriormente, este autor separó las subpoblaciones de células sanguíneas y comprobó que sólo los linfocitos poseían la capacidad para inducir las alteraciones y que la severidad de la reacción era proporcional a la cantidad de células inoculadas. Simonsen atribuyó las manifestaciones a una reacción del injerto contra el huésped porque la esplenomegalia sólo apareció con la inoculación de linfocitos y no al emplear monocitos o timocitos, los cuales al ser antigénicamente extraños para el receptor, podrían desencadenar una reacción de huésped contra injerto, como lo había propuesto Murphy previamente (12-15).

En 1956, Billingham, Brent y Medawar (1956) describieron la ElvH murina en neonatos (AxB)F1 inoculados con células inmunes de la cepa parental. Las principales manifestaciones clínicas fueron diarrea, alopecia, linfadenopatías, deterioro general progresivo e inclusive la muerte. El sistema inmune de los neonatos murinos F1 es incapaz de rechazar los linfocitos semialogénicos de la cepa parental; no obstante, tales linfocitos parentales reconocen las diferencias de histocompatibilidad en las células del huésped F1 y desencadenan una ElvH cuya severidad depende de la dosis de células inoculada.

Las observaciones en los modelos animales permitieron a Billingham definir en 1966 (17) los requerimientos esenciales para la inducción de la ElvH: presencia de células inmunocompetentes en el injerto, incapacidad del huésped para rechazar las células del injerto e histoincompatibilidad entre

el injerto y el huésped. Sin embargo, como se verá, varias evidencias clínicas y experimentales han obligado a reconsiderar las condiciones esenciales para inducir la enfermedad.

En humanos, la ElvH fue descrita por Mathé y colaboradores en 1959, luego de un trasplante alogénico de médula ósea; el paciente presentó fiebre, diarrea profusa, exantema generalizado y deterioro general progresivo (18).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales órganos blanco de la ElvH son la piel, el hígado, el tracto gastrointestinal y el sistema inmunológico (1920). La predilección por estos tejidos no tiene explicación clara, pero algunos investigadores han propuesto que posiblemente obedece a su alta tasa de recambio celular, lo que conlleva una expresión continua de antígenos de diferenciación, lo cual podría incrementar la alorreactividad de los linfocitos presentes en el injerto. Adicionalmente, estos órganos pueden estar infectados con virus latentes, los cuales podrían ser blanco de la respuesta inmune del injerto (11). Ninguna de estas dos hipótesis ha sido puesta a prueba.

Los signos y síntomas cutáneos de la ElvH incluyen prurito generalizado, exantema maculopapular de extensión variable, ampollas, despigmentación, alopecia y, en algunas ocasiones, reacciones alérgicas (21). Histológicamente se describen infiltración mononuclear, cuerpos eosinofílicos dispersos, separación focal de la dermis y la epidermis, degeneración de los queratinocitos y de las células epiteliales basales, principalmente las de la capa germinal que se encuentran en división activa (22,23).

Las manifestaciones gastrointestinales más comunes en la ElvH son: dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómito, diarrea profusa y hemorragia (21). Los hallazgos histológicos incluyen degeneración

de las células basales del epitelio de las papilas gustativas (24), infiltrado inflamatorio en la lámina propia del intestino delgado y necrosis de las glándulas intestinales (9).

El compromiso hepático en la ElvH se caracteriza por hepatomegalia, ictericia, alteración de las funciones enzimáticas y obstrucción biliar. Histológicamente se aprecian infiltración inflamatoria, intensa actividad de las células de Kupffer, vacuolización del citoplasma de los hepatocitos, necrosis focal del parénquima y conductos biliares atípicos (11). Además se han informado algunos casos de desaparición de los conductos biliares intralobulillares (25).

En el sistema inmune las alteraciones más sobresalientes ocurren en el timo y en la médula ósea. Hay desaparición de la arquitectura corticomedular del timo, pero el mayor daño tiene lugar en las células epiteliales de la médula tímica, lo que se ha postulado como causa de un proceso de selección aberrante de los timocitos, con la subsecuente circulación en la periferia de células T autorreactivas de alta afinidad. Concomitantemente hay pérdida progresiva de los corpúsculos de Hassal, disfunción hormonal e hipoplasia del órgano (26,27). En la médula ósea ocurre depresión funcional de intensidad variada (28).

Con base en el tiempo de aparición de los síntomas, la ElvH se clasifica así:

ElvH aguda: aparece súbitamente en los cien días postrasplante y puede afectar del 30 al 70% de los pacientes que reciben médula ósea alogénica (5). El cuadro agudo se clasifica en grados, dependiendo del compromiso, así (21):

Grado 0: ausencia de ElvH.

Grado I: ElvH leve, con lesiones cutáneas circunscritas a ciertas áreas; esta forma puede desaparecer sin tratamiento.

Grado II: enfermedad moderada; el compromiso cutáneo es diseminado y simultáneamente pueden presentarse síntomas hepáticos o gastrointestinales.

Grado III: ElvH severa, hay manifestaciones dermatológicas, hepáticas y gastrointestinales.

Grado IV: el paciente se encuentra en inminente peligro de muerte por ElvH.

ElvH crónica: generalmente se presenta después del tercer mes postrasplante, afecta del 30 al 40% de los receptores de médula ósea (21), su duración es variable, el compromiso es multisistémico y su curso clínico es similar al de las enfermedades autoinmunes que afectan el tejido conectivo, tales como lupus eritematoso y esclerosis sistémica progresiva (29).

Los pacientes con ElvH crónica presentan un síndrome de sequedad mucocutánea generalizada, caracterizado por úlceras en la piel que pueden evolucionar hasta necrosis, queratoconjuntivitis secundaria a la atrofia de las glándulas lacrimales y mucositis oral, esofágica y genital que semeja una infección micótica. Simultáneamente pueden ocurrir disfunción hepática, síndrome de malabsorción, deterioro general progresivo, neumonitis e insuficiencia pulmonar; adicionalmente, el paciente está propenso a infecciones por todo tipo de gérmenes, debido a la alteración de su respuesta inmune (29). También se presentan hipergamaglobulinemia y anticuerpos anti-ADN y antimitocondriales (30).

ElvH postransfusional: tiene incidencia baja, 0,1 a 2% de las personas transfundidas resultan afectadas; no obstante, su mortalidad es casi del 100% (7) debido probablemente a que el diagnóstico se efectúa tardíamente, ya que su sintomatología comúnmente se confunde con septicemia, enfermedades virales o reacciones a medicamentos (31).

La ElvH postransfusional se presenta habitualmente de manera aguda en los 30 días subsiguientes

a la transfusión; además de los síntomas ya descritos para la enfermedad causada por el trasplante de médula ósea, se presenta aplasia medular severa que finalmente es la causa de la muerte (32).

Se han descrito múltiples casos de ElvH postransfusional en individuos aparentemente inmunocompetentes (31,33-35); ello ha obligado a cuestionar el requerimiento de la inmunodeficiencia del huésped para que se produzca la enfermedad.

FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo para la ElvH crónica es el antecedente de enfermedad aguda; sin embargo, también se presentan casos *de novo* (36). Para la ElvH aguda son: receptor o donante de más de 18 años de edad, donante alosensibilizado por múltiples transfusiones sanguíneas, receptor masculino con donante múltipara, donante con infecciones virales latentes o receptor con infección viral activa (37).

Para la ElvH postransfusional los principales grupos de riesgo son: fetos y neonatos pretérmino sometidos a exanguinotransfusión, pacientes con síndromes congénitos de inmunodeficiencia, personas sometidas a cirugía cardíaca abierta (38) o que reciben quimioterapia para enfermedades malignas, transfusión de sangre fresca con donante HLA homocigótico y receptor heterocigótico, y en general individuos que reciben transfusiones consanguíneas (32,34,39). Teóricamente, los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, quienes frecuentemente reciben transfusiones sanguíneas histoincompatibles, están en riesgo de sufrir esta enfermedad debido a su incapacidad para rechazar células alogénicas; sin embargo, esto no se observa en la práctica clínica (6,7).

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El diagnóstico de la ElvH se realiza por presunción clínica y se confirma con estudio

histopatológico y tipificación del HLA para detectar la presencia de células del haplotipo del donante en tejidos del receptor. También se puede utilizar análisis del ADN (40).

La profilaxis para la ElvH usualmente se basa en la inmunosupresión inmediatamente después del trasplante; de esta manera se interfiere con la activación de los linfocitos presentes en el injerto capaces de reconocer diferencias de histocompatibilidad en el receptor. Los agentes más empleados son los glucocorticoides, cuya acción en el núcleo es inhibir la expresión de varios genes; es así como previenen la liberación de interleuquina 1 (IL-1) que es una citoquina inflamatoria producida por los macrófagos; adicionalmente, los glucocorticoides tienen un efecto linfo lítico directo. Otro medicamento ampliamente utilizado es la ciclosporina A (CsA); ésta inhibe la síntesis de IL-2 que actúa como un mediador soluble de la respuesta inmune y es indispensable para la activación de los linfocitos T. El metrotexate es otra de las sustancias utilizadas en virtud de su efecto antiproliferativo que interfiere con la división y la expansión clonal de las células T activadas. La ciclofosfamida también es ampliamente utilizada y su acción se basa en la inhibición selectiva de la función de las células B y la síntesis de inmunoglobulinas. Generalmente se realizan terapias combinadas con el fin de aprovechar los distintos sitios de acción y el sinergismo que existe entre algunas de ellas; además, para reducir su toxicidad individual asociada a la dosis (2).

Para los casos instaurados de ElvH, además de los agentes farmacológicos mencionados, se dispone de azathioprina, anticuerpos monoclonales antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y anti-IL-2; recientemente se ha introducido la talidomida como alternativa terapéutica para los casos crónicos que son refractarios a los esteroides. La talidomida ha demostrado propiedades inmunosupresoras y mínimos efectos secundarios;

se propone por lo tanto como la droga de elección en niños puesto que a diferencia de los glucocorticoides no incide en el crecimiento y desarrollo musculoesqueléticos. Es pertinente evitar su utilización en mujeres en edad reproductiva y con riesgo de una gestación durante la terapia, debido a su comprobado efecto teratogénico (41).

Recientemente se notificó el tratamiento exitoso de una ElvH, que sobrevino luego de un trasplante de hígado, con la infusión de médula ósea autóloga pretrasplante, la cual conserva la capacidad inmunológica para contrarrestar las células del donante, causantes de la enfermedad (42). No obstante, el autor no presenta más detalles del caso.

Para la profilaxis de la ElvH también se evitan las infecciones de todo tipo en el receptor, ya que los antígenos microbianos pueden ser blanco de la acción inmune efectora de las células inmunocompetentes del injerto y de esta forma favorecer la inducción de la enfermedad; con este fin se reduce la flora gastrointestinal y se mantiene al paciente en un ambiente libre de gérmenes (1,43).

Dado que tanto el diagnóstico como el tratamiento de los casos postransfusionales resultan bastante complicados, los esfuerzos están dirigidos a la prevención. Para tal efecto se recomienda la filtración o la irradiación de los productos sanguíneos con 3.000 a 4.000 rads, para minimizar la probabilidad de enfermedad en aquellos pacientes que se consideren en el grupo de riesgo (6,7,44,45).

La ElvH es una entidad clínica poco conocida en nuestro medio, pero la posibilidad de que se presente como consecuencia de transfusiones sanguíneas hace necesario que su cuadro clínico se reconozca rápidamente con el fin de instaurar una terapia oportuna y apropiada que contribuya a reducir el riesgo de muerte; de ahí la importancia de que el personal clínico conozca las manifestaciones y los mecanismos inmunológicos básicos de esta enfermedad.

MECANISMOS INMUNOPATOLÓGICOS

Clásicamente se ha postulado que el huésped, debido a su inmunoincompetencia, no desencadena una respuesta inmune de rechazo contra los linfocitos presentes en el injerto; éstos, por el contrario, sí tienen la posibilidad de detectar diferencias en los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del huésped (28).

Se propone que en la patogénesis de la ElvH no sólo participan células sino también mediadores solubles de la respuesta inmune (46). Se ha demostrado lisis de células del huésped, sin evidencia de células efectoras en el área circundante. Esto permite sugerir que parte del daño tisular es atribuible a la acción de diversas citoquinas, capaces de inducir la formación de poros en la membrana de la célula blanco y fragmentación de su ADN (32). Posiblemente las nuevas técnicas moleculares permitirán detallar el tipo de muerte que sufren las células afectadas.

Se ha postulado que durante el curso clínico de la ElvH hay dos fases inmunológicas. La primera, aferente, en la que los linfocitos T del donante reconocen los antígenos histoincompatibles del huésped (47); se estimulan su proliferación y la secreción de citoquinas que amplifican la señal de activación para otras células del sistema inmune. Durante la segunda fase, eferente, controlada por monocitos y células no T, ocurriría la lisis de las células blanco del huésped (48).

Recientemente Ferrara (1992) utilizó la expresión «tormenta de citoquinas» para indicar el desequilibrio en la secreción de estos mediadores solubles durante la ElvH y sus posibles vías de activación y mecanismos de acción (49):

1. El régimen de preparación para el trasplante, que generalmente incluye radiaciones ionizantes y diversos medicamentos inmunosupresores, ocasiona

daño tisular en el huésped, con la subsecuente liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF α) las cuales aumentan la expresión de los HLA y de las moléculas de adhesión leucocitaria.

2. Los linfocitos T presentes en el injerto, que se activan por el reconocimiento de los aloantígenos del huésped; en este proceso están involucrados tanto los linfocitos T CD8⁺, denominados citotóxicos (CTL), como los CD4⁺ o ayudadores (Th).

Los linfocitos Th son esenciales para la instauración de la ElvH, puesto que contribuyen a la activación de otras células del sistema inmunológico. El perfil de citoquinas que ellos secreten en respuesta a un estímulo antigénico determina el carácter de la respuesta inmune (50). En general, la estimulación de células tipo Th1 (IL-2, IFN γ), que coincide con las manifestaciones agudas de la ElvH (51), desencadena una respuesta inmune mediada por células, que en el caso de la ElvH se traduce en la activación de otras células efectoras del injerto e inclusive del huésped, tales como mononucleares, células asesinas naturales (NK) y macrófagos; ellas a su vez sintetizan IL-1 y TNF α lo que prolonga la respuesta inflamatoria y el daño tisular. Por ejemplo, el TNF α es un mediador en los procesos inflamatorios y posiblemente tiene una función preponderante en la generación de las lesiones cutáneas e intestinales, características de la ElvH (52), ya que en los pacientes con enfermedad activa se ha demostrado la presencia de ARN mensajero de TNF α , al igual que secreción de dicha citoquina en las lesiones cutáneas. Por otra parte, en el modelo murino de ElvH se pudo prevenir el desarrollo de lesiones mucocutáneas mediante la administración de anticuerpos recombinantes anti-TNF α (53,54). Por su parte, en murinos con ElvH se ha encontrado incremento en la expresión de ARN mensajero de IL-1 en el bazo y la piel; además, el suministro de anticuerpos recombinantes anti-IL-1 contribuye a reducir la mortalidad en murinos hasta en 50% (28,55).

De otro lado, cuando el estímulo antigénico induce una respuesta Th2 (IL-4, IL-10) se favorece la inmunidad humoral y ocurre la forma crónica de la ElvH (48), que cursa con hipergamaglobulinemia y títulos altos de autoanticuerpos (47,56).

3. En pacientes inmunosuprimidos, la flora intestinal puede potencialmente alterar la citoestructura de la mucosa y estimular el tejido linfoide asociado al tracto gastrointestinal (GALT) y los macrófagos de la lámina propia intestinal, para producir citoquinas inflamatorias que atraen células efectoras del injerto hacia este tejido. Esto tal vez explique la menor incidencia de ElvH en animales gnotobióticos que reciben aloinjertos (57) y en receptores de médula ósea a quienes, previamente, se les ha descontaminado el tracto gastrointestinal (48,49).

También se ha sugerido que, en los receptores de órganos, las infecciones virales primarias y la reactivación de virus latentes, principalmente de la familia de los herpes, contribuyen a la aparición de la ElvH porque desencadenan una reacción inflamatoria, acompañada de incremento en la expresión de los antígenos del CMH de clases I y II; además, los herpesvirus interactúan con el sistema inmune del huésped y pueden alterar diversas fases de su respuesta (57).

El citomegalovirus humano (CMVH) es uno de los agentes infecciosos que, se propone, tienen mayor participación en la morbilidad de los pacientes trasplantados. En modelos murinos se ha encontrado asociación entre el CMVH y la aparición de ElvH. En humanos, por su parte, se ha demostrado mayor riesgo de ElvH en receptores seropositivos para CMVH y se ha identificado reactividad cruzada entre antígenos inmediatos tempranos del CMVH y el HLA-DRb; además, las células del huésped infectadas con CMVH producen glicoproteínas homólogas a antígenos del CMH clase I, lo que las hace más susceptibles a los mecanismos inmunes efectoras del donante (37).

ElvH SINGÉNICA Y AUTÓLOGA

Rappaport et al en 1978 (58) describieron un síndrome con manifestaciones clínicas semejantes al inducido por el trasplante de médula ósea alogénica, en un receptor de médula de su gemelo idéntico: ElvH singénica. Años después se notificó la misma enfermedad en un paciente que había recibido médula ósea autóloga: ElvH autóloga (32).

La descripción de ElvH autóloga y singénica obliga a replantear el dogma de la histoincompatibilidad huésped-donante como condición indispensable para la inducción de la enfermedad.

En 1983 en un modelo de trasplante en ratas adultas se pudo demostrar que la infusión de médula ósea singénica o autóloga, después de irradiación corporal total (ICT) y administración de CsA, induce un cuadro clínico similar a una ElvH alogénica (59,60), en el que, característicamente, suceden alteraciones histológicas en el timo, como pérdida de la celularidad en la médula y atrofia general del órgano. No obstante, la arquitectura tímica se restaura y las demás manifestaciones desaparecen pocos días después de que se suspende la terapia con CsA (61).

Para la inducción y desarrollo de la ElvH singénica o autóloga parecen indispensables tres condiciones: 1) que el receptor tenga timo; animales timectomizados no sufren la ElvH; 2) régimen condicionante con CsA y 3) ICT sin protección tímica (62).

Las radiaciones ionizantes y la CsA producen alteraciones en el timo que funcionalmente se traducen en un proceso anormal de diferenciación de los linfocitos T doblemente positivos hacia linfocitos TCD4⁺CD8⁻ y TCD4⁺CD8⁺; adicionalmente, hay eliminación incompleta de los linfocitos T autorreactivos de alta afinidad (63).

ELvH Y EFECTO ANTILEUCÉMICO

Se ha sugerido que las células inmunocompetentes del injerto participan en la eliminación de células tumorales residuales del huésped y tal efecto se incrementa cuando ocurre la ELvH (64).

Una de las estrategias más eficaces para prevenir la incidencia y la severidad de la ELvH es la remoción de las células T de la médula ósea que se va a transferir. Puede ser una separación por medios físicos o empleando anticuerpos monoclonales dirigidos contra las células T, de tal suerte que se reduzca su población a menos del 1%. No obstante, este procedimiento da lugar a un mayor riesgo de rechazo del injerto y cuando el trasplante se realiza como terapia para enfermedades malignas hay pérdida del efecto antileucémico que tienen los linfocitos T del injerto (28).

En humanos se ha descrito un menor número de recaídas de leucemia en receptores de médula ósea haploidentica que sufren ELvH que en los receptores de médula ósea singénica que no presentan la ELvH o en los receptores de médula alogénica de la que se han eliminado las células T (21).

Si bien aún no se ha esclarecido el mecanismo por el cual el trasplante de médula ósea tiene un efecto antileucémico, se propone que en el huésped las moléculas blanco son antígenos específicos de las células cancerosas (65).

REACCIÓN DE INJERTO *VERSUS* HUÉSPED: ¿UNA COMPLICACIÓN DESEABLE DE LOS TRASPLANTES?

La ELvH es una entidad inmunológica compleja que involucra componentes celulares y citoquinas no únicamente del donante sino también del receptor, quien posiblemente es participante activo y necesario en la patogénesis de la reacción. Algunos grupos de investigación han informado que duran-

te la ELvH no sólo se requieren linfocitos del injerto sino también del receptor. Una evidencia clínica en favor de este postulado es la activación policlonal de linfocitos B en pacientes con ELvH crónica; una prueba experimental adicional se encuentra en el modelo de ELvH en ratones F1 inoculados con linfocitos T alogénicos CD4⁺. En estos animales el infiltrado hepático, característico de la enfermedad, está constituido no sólo por células CD4⁺ del donante sino también por CD8⁺, linfocitos B y macrófagos procedentes del huésped (47).

Lo anterior podría ser una aproximación inicial para explicar la no ocurrencia de ELvH en personas con inmunodeficiencia severa como es el caso de los pacientes con SIDA, a pesar de que reciban trasplantes alogénicos (7). Se sugiere, entonces, que los huéspedes con marcada inmunodeficiencia no sufrirían la ELvH dado que su estímulo, celular y bioquímico, sería insuficiente.

La participación de la ELvH en el incremento del efecto antileucémico del trasplante de médula ósea, constituye una perspectiva de gran valor clínico para el tratamiento de las enfermedades malignas y obliga a rediseñar algunas de las estrategias utilizadas hasta ahora por la medicina de trasplantes, que tienen por objetivo evitar la aparición de la ELvH, considerada hasta el momento como una de las complicaciones más graves del trasplante de órganos.

El grupo de trasplantes de la Universidad de Pittsburgh (66) ha propuesto que la tolerancia a los aloinjertos es el resultado de la interacción celular bidireccional entre el huésped y el donante o, más específicamente, entre una reacción de injerto *versus* huésped y otra de huésped *versus* injerto que conducen a un estado de inmunosupresión natural mutua en el cual el paciente se hace tolerante al injerto y viceversa. Un procedimiento propuesto para favorecer esta relación bidireccional es la infusión de células de médula ósea del donante simultáneamente con el órgano que se desea tras-

plantar; así se promovería un mayor equilibrio en la confrontación inmunológica que se da después de un trasplante, aumentando la posibilidad de que el estado de neutralización mutua se obtenga más fácilmente. Adicionalmente, este procedimiento facilita el establecimiento de un estado quimérico, que al parecer es necesario para el desarrollo de la tolerancia a los trasplantes.

La apreciación de la ElvH ha cambiado sustancialmente conforme ha avanzado la inmunología de trasplantes. Se han revaluado los requerimientos indispensables para su inducción; sólo se conserva vigente la necesidad de que en el injerto existan células inmunocompetentes. De igual forma se ha reconsiderado el papel del huésped quien ha dejado de ser un espectador pasivo para convertirse en un actor necesario para el desarrollo de esta enfermedad.

Por su parte, la reacción de injerto *versus* huésped ha comenzado a mirarse, no como una complicación de los trasplantes sino como una contraparte importante e indispensable para inducir la tolerancia a los aloinjertos y potenciar su efecto antileucémico.

Es pertinente señalar que los diversos modelos animales de ElvH constituyen una valiosa herramienta de investigación biomédica, no sólo en el área de los trasplantes sino también de las enfermedades autoinmunes y de la inmunología de la reproducción. En este sentido, en el grupo de Inmunología de la Reproducción de la Universidad de Antioquia, se ha propuesto una hipótesis general de trabajo según la cual el aborto espontáneo recurrente, sin una etiología identificada, es una ElvH en la que el feto es el huésped y los linfocitos maternos que atraviesan la placenta son el injerto (67). En torno a esta hipótesis se han formulado diversos proyectos de investigación que pretenden dar luces acerca de la asociación entre la ElvH y la reproducción en los placentados (68). Además, se

busca comprender el mecanismo de acción de la aloinmunoterapia para el aborto espontáneo recurrente, que presenta una estrecha similitud con la estrategia experimental que se emplea en neonatos murinos F1 para prevenir la ElvH (69).

SUMMARY

GRAFT VERSUS HOST REACTION: FROM COMPREHENSION TO UTILIZATION OF A BIOLOGICAL PHENOMENON

Graft versus host disease is one of the complications with greater lethality after transplantation, usually of bone marrow, or after blood transfusion. Organs involved include skin, liver, gastrointestinal tract and the immune system. However, the conception of *graft versus host disease* has been changing as comprehension of transplant immunology has advanced, since it has been demonstrated that it can have beneficial results as an antileukemic response and because of an increased tolerance to grafts.

BIBLIOGRAFÍA

1. SABLE CA, DONOWITZ GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 273-284.
2. FERRARA JL, DEGG HJ. Graft versus host disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 667-674.
3. FIGUEROA F. Evolution of the major histocompatibility complex. *Critical Reviews* 1986; 6: 295-386.
4. CLANCY J. Involvement of natural effector cells in graft versus host disease. En: REYNOLDS CW, WILTROUT RH. Eds. Functions of the natural immune system. New York: Plenum Press; 1988: 361-379.
5. WITHERSPOON RP, STORB R. Immunologic aspects of bone marrow transplantation. *Immunol Allergy Clin North Am* 1989; 9: 187-208.
6. SANDERS MR, GRAEBER JE. Posttransfusion graft versus host disease in infancy. *J Pediatr* 1990; 117: 159-163.
7. HOLLAND PV. Prevention of transfusion associated graft versus host disease. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 285-291.
8. MORI S, MATSUSHITA H, OZAKI K, ISHIDA A, TOKUHIRA M, NAKAJIMA H, et al. Spontaneous resolution of transfusion associated graft versus host disease. *Transfusion* 1995; 35: 431-435.
9. WALLANDER J, SHEYNIUS A, LACKGREN G, TUFVESON G.

Immunomorphology of graft versus host disease after small bowel transplantation in the rat. *Scand J Immunol* 1990; 23: 93-101.

10. BERNSTEIN CN. Small bowel transplantation. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: Suppl 208: 118-124.

11. APPLETON AL, SVILAND L. Current thoughts on the pathogenesis of graft versus host disease. *J Clin Pathol* 1993; 46: 785-789.

12. MURPHY JB. The effect of adult chicken organ graft on the chick embryo. *J Exp Med* 1916; 24: 1-5.

13. SIMONSEN M. The impact on the developing embryo and newborn animal of adult homologous cells. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1957; 40: 480-484.

14. SIMONSEN M. Graft versus host reactions: the history that never was, and the way things happened to happen. *Immunol Rev* 1985; 88: 6-23.

15. TERASAKI PI. Identification of the type of blood cell responsible for the graft versus host reaction in chicks. *J Embryol Exp Morphol* 1959; 7: 394-408.

16. BILLINGHAM RE, BRENT L, MEDAWAR PB. Quantitative studies on tissue transplantation immunity. III. Actively acquired tolerance. *Philos Trans Roy Soc Lond (Biol)* 1956; 239: 357.

17. BILLINGHAM RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966; 62: 21-22.

18. MATHÉ G, BERNARD J, SCHWARZENBERG L, LARRIEU MT, LALANNE CLM, DUTREIX A, et al. Leucemias aiguës en remission par irradiation totale suivie de transfusions de moelle osseuse. *Rev Franc Clin Biol* 1959; 7: 675-704. Citado por DEGIORGI L, HABESHAU JA. Prevention of graft versus host disease by maternal antibodies. *Bull Inst Pasteur* 1990; 88: 265-288.

19. GLEICHMANN E, PALS ST, ROLINK AG, RADASZKIEWCZ T, GLEICHMAN H. Graft versus host reactions: clues to the etiopathology of a spectrum of immunological diseases. *Immunol Today* 1984; 5: 324-332.

20. SVILAND L, PEARSON AD, GREEN MA, BAKER B, EASTHAM E, REID M, et al. Immunopathology of early graft versus host disease: a prospective study of skin, rectum and peripheral blood in allogeneic and autologous bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 1991; 52: 1.029-1.036.

21. RINGDEN O. Management of graft versus host disease. *Eur J Haematol* 1993; 51: 1-12.

22. SALE GE, BEAUCHAMP MD, AKIYAMA M. Para-follicular bulges, but not hair bulb keratinocytes, are attacked in graft versus host disease of human skin. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 411-413.

23. SALE GE, BEAUCHAMP M. Para-follicular hair in human graft versus host disease: a stem cell rich primary target. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11: 223-225.

24. SALE GE, RAFF RF, STORB R. Stem cell regions in filiform papillae of tongue as targets of graft versus host disease. *Transplantation* 1994; 58: 1.273-1.287.

25. YEH KH, HSIEH HC, TANG JL, LIN MT, YANG CH, CHEN YC. Severe isolated acute hepatic graft versus host disease with vanishing bile duct syndrome. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 319-321.

26. DESBARATS J, LAPP WS. Thymic selection and thymic major histocompatibility complex class II expression are abnormal in mice undergoing graft versus host reactions. *J Exp Med* 1993; 178: 805-814.

27. HOLLANDER GA, WIDMER B, BURAKOFF SJ. Loss of normal thymic repertoire selection and persistence of autoreactive T cells in graft versus host disease. *J Immunol* 1994; 152: 1.609-1.617.

28. KELMEN E, SZE BENI J, PETRANYI G. Graft versus host

disease in bone marrow transplantation: Experimental; laboratory and clinical contributions of the last few years. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 102: 309-320.

29. SIADAK M, SULLIVAN KM. The management of chronic graft versus host disease. *Blood Rev* 1994; 8: 154-160.

30. CZAJA AJ. Chronic graft versus host disease and primary biliary cirrhosis: sorting the puzzle pieces. *Lab Inv* 1994; 70: 589-592.

31. APPLETON AL, SVILAND L, PEARSON ADJ, WILKES J, GREN MA, MALCOLM AJ. Diagnostic features of transfusion associated graft versus host disease. *J Clin Pathol* 1994; 47: 541-546.

32. BRUBAKER DB. Immunopathogenic mechanisms of posttransfusion graft versus host disease. *PSEBM* 1993; 202: 122-147.

33. MAST B, HORNSTRA N, RUIGROK MB, CLAAS F, ROOD J, LAGAAIJ E. Transfusion associated graft versus host disease in immunocompetent patients: a self protective mechanism. *Lancet* 1994; 343: 753-757.

34. BENSON K, MARKS AR, MARSHALL MJ, GOLDSTEIN JD. Fatal graft versus host disease associated with transfusions of HLA matched, HLA homozygous platelets from unrelated donors. *Transfusion* 1994; 34: 432-437.

35. WAGNER FF, FLEGEL WA. Transfusion associated graft versus host disease: risk due to homozygous HLD haplotypes. *Transfusion* 1995; 35: 284-291.

36. KALHS P. Graft versus host disease: Risk factors. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11: 48-53.

37. OKUNEWICK JP, KOCIBAN DL, MACHEN LL, BUFFO MJ. Effect of donor and recipient gender disparities on fatal graft versus host disease in a mouse model for major histocompatibility complex, matched unrelated, donor bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1993; 21: 1.570-1.576.

38. TAKAHASHI K, JUJI T, MIYAMOTO M, UCHIDA S, AKAZA T, TADOKORO K, et al. Analysis of risk for posttransfusion graft versus host disease in Japan. *Lancet* 1994; 343: 700-702.

39. YUSUKAWA M, SHINOZAKI F, HATO T, TAKADA K, ISHII Y, TAMAI T, et al. Successful treatment of transfusion associated graft versus host disease. *Brit J Haematol* 1994; 86: 831-836.

40. WANG L, JUJI T, TOKUNAGA K, TAKAHASHI K, KUWATA S, UCHIDA S, et al. Polymorphic microsatellite markers for the diagnosis of graft versus host disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 398-401.

41. COLE CH, ROGERS PJ, PRITCHARD S, PHILLIPS G, CHAN KW. Thalidomide in the management of chronic graft versus host disease in children following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 937-942.

42. RICORDI C, TZAKIS A, ZEEVI A, RYBKA WB, DEMETRIS AJ, FONTES P, et al. Reversal of graft versus host disease with infusion of autologous bone marrow. *Cell Transplant* 1994; 3: 187-192.

43. STORB R. Bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Cell Transplant* 1993; 2: 365-379.

44. BLUMBERG N, HEAL J. Effects of transfusion on immune function. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 371-379.

45. HATO T, YASUKAWA M, TAKEUCHI N. Decrease in transfusion associated graft versus host disease. *Transfusion* 1994; 34: 457.

46. XUN C, THOMPSON J, JENNINGS D, BRAUN SA, WIDMER MB. Effect of total body irradiation, busulfan-cyclophosphamide or cyclophosphamide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft versus host disease in H-2 incompatible transplanted SCID mice. *Blood* 1994; 83: 2.360-2.367.

47. BARAK V, SCHAFFER F, NISMAN B, NAGLER A. Cytokine dysregulation in chronic graft versus host disease. *Leukemia and Lymphoma* 1995; 17: 169-173.
48. FERRARA JL. Paradigm shift for graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 183-184.
49. FERRARA JL. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease. *Curr Op Immunol* 1993; 5: 794-799.
50. FOWLER DH, KURASAWA K, HUSEBEKK A, COHEN P, GRESS R. Cells of Th2 cytokine phenotype prevent LPS-induced lethality during murine graft versus host reaction. *J Immunol* 1994; 152: 1.004-1.013.
51. KRENGER W, SNYDER K, BYON J, FALZARANO G, FERRARA J. Polarized type 2 alloreactive CD4+ and CD8+ donor T cells fail to induce experimental acute graft versus host disease. *J Immunol* 1995; 155: 585-593.
52. HOLLER E. Cytokines- their role as effectors and in induction of acute GvHD. *Bone Marrow Transplant* 1994; 1: 2-5.
53. IMAMURA M, HASHINO S, KOBAYASHI H, KUBAYASHI S, HIRANO S, MINAGAWA T, et al. Serum cytokine in bone marrow transplantation: synergistic interaction of IL-6, INF γ and TNF α in graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 745-751.
54. PIGUET P, GRAU G, ALLET B, VASSALLI P. Tumor necrosis factor/cachectin is an effector of skin and gut lesions of the acute phase of graft versus host disease. *J Exp Med* 1987; 166: 1.280-1.289.
55. ABHYANKAR S, GILLILAND G, FERRARA JM. IL-1 is a critical effector molecule during cytokine dysregulation in graft versus host disease to minor histocompatibility antigens. *Transplantation* 1993; 56: 1.518-1.523.
56. BEKKUM DW. Biology of acute and chronic graft versus host reactions: predictive value of studies in experimental animals. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14 Suppl.4: 51-55.
57. GAST G, GRATAMA JW, RINGDEN O, GLUCKMAN E. The multifactorial etiology of graft versus host disease. *Immunol Today* 1987; 8: 209-212.
58. RAPPAPORT J, MIHM M, REINHERZ E, LOPANSRI S, PARKMAN R. Acute graft versus host disease in recipients of bone marrow transplants from identical twin donor. *Lancet* 1979; 2: 717-720.
59. GLAZIER A, TUTSCHAKA J, FARMER E. Studies on the immunobiology of syngeneic and autologous graft versus host disease in cyclosporine treated rats. *Transplant Proceed* 1983; 15 Suppl. 1: 3.035-3.041.
60. VOGELSANG GB, JONES RJ, HESS AD, GELLER R, SCHUCTER L, SANTOS GW. Induction of autologous graft versus host disease. *Transplant Proceed* 1989; 21: 2.997-2.998.
61. HESS AD, VOGELSANG GB, SILANSKIS M, FRIEDMAN KA, BESCHORNER WE, SANTOS GW. Syngeneic graft versus host disease after allogeneic bone marrow transplantation and cyclosporine treatment. *Transplant Proceed* 1988; 20 Suppl.3: 487-492.
62. BRYSON JS, JENNINGS CD, CAYWOOD BE, KAPLAN AM. THY1+ bone marrow cells regulate the induction of murine syngeneic graft versus host disease. *Transplantation* 1993; 56: 941-945.
63. PARKMAN R. Graft versus host disease: an alternative hypothesis. *Immunol Today* 1986; 10: 362-364.
64. KEEVER CA, KLEIN J, LEONG N, COPELAN EA, AVALOS BR, NAPOOR N, et al. Effect of graft versus host disease on the recovery of NK cell activity and LAK precursors following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 289-295.
65. KORNOGOLD R, LEIGHTON C, MANSER T. Graft versus myeloid leukemia responses following syngeneic and allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1994;58: 278-287.
66. STARZL TE, DEMETRIS A, MURASE N. Donor chimerism permitted by immunosuppressive drugs: a new view of organ transplantation. *Immunol Today* 1993;14: 326-332.
67. OSSA JE, CADAVID AP, MALDONADO JG. Is the immune system necessary for placental reproduction? A hypothesis on the mechanisms of alloimmunotherapy in recurrent spontaneous abortion. *Medical Hypothesis* 1994; 42: 193-197.
68. GIRALDO ML. Establecimiento de un modelo aviar de resistencia a la enfermedad de injerto versus huésped. Tesis de grado 1996. Universidad de Antioquia.
69. DEGIORGI L, HABESHAW JA. Prevention of graft versus host disease by maternal antibodies. *Bull Inst Pasteur* 1990; 88: 265-288.