

Evaluación endoscópica y hallazgos histológicos en la enfermedad de injerto contra huésped

Antonio Velasco Guardado¹, Lucía López Corral², Alberto Álvarez Delgado¹, Teresa Flores Corral³, Fernando Geijo Martínez¹, Dolores Caballero Barrigón² y Antonio Rodríguez Pérez¹

Servicios de ¹Aparato Digestivo, ²Hematología y ³Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

RESUMEN

Introducción: el tracto gastrointestinal es la diana principal de afectación en la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Su diagnóstico se basa en los hallazgos endoscópicos e histológicos.

Material y métodos: hemos realizado un estudio retrospectivo, desde el 1 de enero de 1990 hasta el 30 de diciembre de 2008, de 338 endoscopias digestivas altas realizadas a 197 pacientes sometidos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas con sospecha de EICH gastrointestinal.

Resultados: los hallazgos endoscópicos tienen una sensibilidad (S) del 34%, especificidad (E) del 65%, valor predictivo positivo (VPP) del 73% y valor predictivo negativo (VPN) del 48% para el diagnóstico de EICH. El estudio histológico de las biopsias tiene una S del 85,6%, E del 34,6%, VPP del 64,2% y VPN del 63,7%. El grado histológico se correlacionó con el grado clínico en la EICH aguda ($p = 0,0018$).

Conclusión: la endoscopia digestiva alta es útil para el diagnóstico de EICH, ya que permite la toma de biopsias que finalmente pueden llevar al diagnóstico, pero con una rentabilidad limitada ya que los hallazgos histológicos tienen una sensibilidad y especificidad bajas, mientras que los endoscópicos son generalmente inespecíficos.

Palabras clave: Enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Endoscopia. Histología.

ABSTRACT

Background: the gastrointestinal (GI) tract is the major target site of the graft-versus-host disease (GVHD). Diagnosis is based on endoscopic and histological findings.

Material and methods: we performed a retrospective study from January 1st, 1990 to December 31st, 2008 on 338 upper gastrointestinal endoscopies (gastrosopies) performed to 197 patients that underwent an allogeneic transplant with clinical suspicion of GI-GVHD.

Results: endoscopic findings to the diagnosis of GVHD have a sensitivity (S) of 34%, specificity levels (SP) of 65%, a positive predictive value (PPV) of 73% and a negative predictive value (NPV) of 48%. The histological study of the endoscopic biopsies has a global sensibility of 85.6% SP = 34.6% PPV = 64.2% and NPV = 63.7%. Histological grade was correlated with the clinical grade of acute GVHD ($p = 0.018$).

Conclusion: upper gastrointestinal endoscopy is useful for the diagnosis of GVHD, as it allows biopsies that can ultimately lead to the diagnosis, but with limited accuracy because the histological findings have low sensitivity and specificity, while the endoscopic findings are generally nonspecific.

Key words: Graft versus host disease (GVHD). Endoscopy. Histology.

INTRODUCCIÓN

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TACH) es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Su realización se ha incrementado en los últimos años debido a un aumento en la edad de los receptores (mayores de 65 años) así como un mayor número de donantes no emparentados (más de 13 millones) además de que el cordón umbilical es considerado actualmente una fuente adecuada de células hematopoyéticas para pacientes adultos. La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es la complicación más importante del trasplante alogénico y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad (1). La EICH gastrointestinal se puede presentar como náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, dolor

Velasco Guardado A, López Corral L, Álvarez Delgado A, Flores Corral T, Geijo Martínez F, Caballero Barrigón D, Rodríguez Pérez A Evaluación endoscópica y hallazgos histológicos en la enfermedad de injerto contra huésped. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 310-314.

Recibido: 23-12-2011
Aceptado: 10-04-2012

Correspondencia: Antonio Velasco Guardado. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Salamanca. Paseo San Vicente, 50-180. 37007 Salamanca
e-mail: antoniovelascog@usal.es

abdominal, hemorragia o íleo, y conlleva un riesgo de mortalidad mayor del 80% cuando es grave (grados III y IV) y asocia una falta de respuesta a la primera línea de tratamiento (2). Se define la EICH aguda como la que aparece en los primeros 100 días post-trasplante (3). La EICH crónica se inicia a partir de los 100 días y es la causa más frecuente de muerte tras un trasplante alogénico en este periodo (4). El factor de riesgo más importante para padecer una forma crónica es padecer previamente una EICH aguda (5).

Debido a la alta frecuencia de síntomas gastrointestinales durante los primeros 100 días tras el trasplante, más del 50% de los pacientes trasplantados son sometidos a una endoscopia digestiva. Se debe realizar un diagnóstico diferencial entre EICH y otras situaciones como la toxicidad debida a la quimioterapia o la radioterapia, los efectos adversos farmacológicos, infecciones bacterianas, víricas, parasitarias o fúngicas (6,7). Los hallazgos endoscópicos en la mucosa gástrica y duodenal varían entre mucosa normal y varios signos inespecíficos como el edema, eritema, úlceras francas y erosiones mucosas (8).

Los hallazgos histológicos, independientemente del área biopsiada, incluyen apoptosis de las células epiteliales de las criptas, destrucción de criptas e infiltración variable de linfocitos en el epitelio de la lámina propia (6,9). Teniendo en cuenta los hallazgos endoscópicos, los síntomas inespecíficos y los posibles efectos adversos de los inmunosupresores usados en el tratamiento de la EICH, se requiere confirmación histológica antes de comenzar el tratamiento (10,11).

Es esencial detectar precozmente la EICH, así como realizar un diagnóstico definitivo, de manera que se pueda prevenir un daño orgánico crónico irreversible y aumentar la supervivencia. Desafortunadamente, el diagnóstico de la EICH es difícil de establecer, debido en parte a la naturaleza no específica de los síntomas asociados, que necesita la exclusión de otros diagnósticos, tales como infección, efectos adversos farmacológicos, neoplasias o daño post-inflamatorio residual y habitualmente ocasiona un reto diagnóstico al hematólogo. Esta es la razón por la cual es necesaria la participación de un equipo multidisciplinar, incluyendo un gastroenterólogo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo de pacientes sometidos a un TACH en el Hospital Universitario de Salamanca entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2008 y que fueron remitidos a nuestro servicio para la realización de una endoscopia digestiva alta indicada por sospecha de EICH. Fueron recopilados retrospectivamente los hallazgos endoscópicos de dichas exploraciones, así como los hallazgos histológicos de las biopsias realizadas (al menos 3 biopsias) durante el procedimiento. Se utilizó la tinción estándar con hematoxilina y eosina. La presencia de cuerpos apoptóticos en la biopsia (criterio mínimo), abscesos crípticos y/o la destrucción de glándulas fueron con-

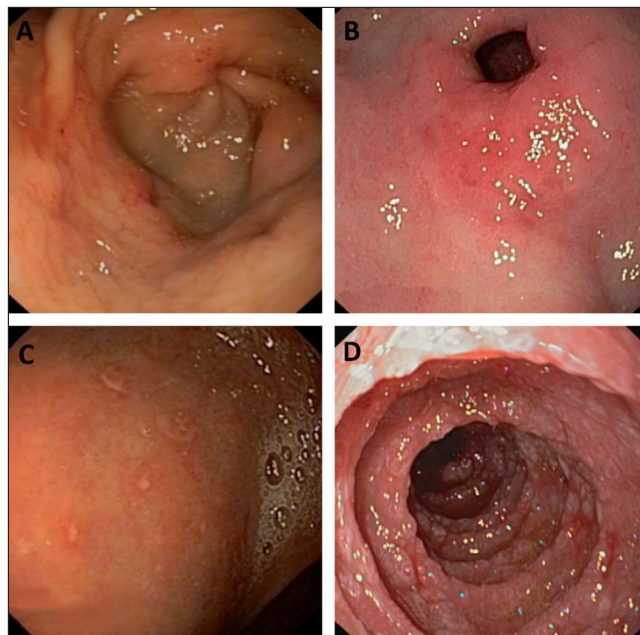


Fig. 1. Hallazgos endoscópicos según la clasificación propuesta por Cruz-Correa (12): A. Antro gástrico. Grado I. B. Antro gástrico. Grado II. C. Cuerpo gástrico. Grado III; D) Duodeno. Grado IV.

siderados criterios diagnósticos de EICH aguda o crónica, tras descartar otras causas que pudieran explicar estos hallazgos, tales como toxicidad farmacológica o infecciones mediante cultivos de sangre y heces, determinación de antigenemia para citomegalovirus o mediante la reducción de la dosis del fármaco sospechoso. Los hallazgos endoscópicos fueron estadificados de acuerdo a la clasificación propuesta por Cruz-Correa (12) (Fig. 1): estadio 0: normal; estadio I: pérdida del patrón vascular y/o eritema focal moderado; estadio II: edema y/o eritema difuso moderado; estadio III: edema, eritema, erosiones y/o sangrado; estadio IV: ulceraciones, exudados y/o sangrado.

En el análisis histológico, la presencia de cuerpos apoptóticos fue registrada como "compatible con EICH". Los hallazgos histológicos fueron gradualmente estadificados de acuerdo con la clasificación propuesta por McDonald y Sales (13) en 1984: grado 0: normal; grado I: necrosis celular (apoptosis) de intensidad media sin pérdida de criptas; grado II: pérdida de una cripta aislada, abscesos crípticos glandulares, dilatación de las criptas glandulares, aplanamiento epitelial; grado III: pérdida de dos o más criptas glandulares contiguas; grado IV: descamación completa del epitelio.

En el análisis descriptivo de la muestra, se han utilizado porcentajes para las variables cualitativas y medidas de tendencia central (media y/o mediana si existía una gran asimetría o dispersión) y dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas. Hemos utilizado para el análisis estadístico el programa SPSS v. 15.0 (Chicago, Illinois, EE. UU.). Todas las variables dicotómicas fueron analizadas

Tabla I. Características basales del grupo de estudio así como los hallazgos endoscópicos e histológicos

Pacientes, n	197
Masculino, n (%)	119 (60,2)
Femenino, n (%)	78 (39,8)
Media de edad, años (standard deviation)	45,3 (14)
Estudios endoscópicos, n	379
Gastroskopias, n (%)	338 (89,2)
Primeros 100 días	223 (66)
Pacientes con EICH, n (%)	135 (68,5)
EICH aguda gastrointestinal, n (%)	98 (49,7)
Leve	24 (24,5)
Moderada	56 (57,1)
Grave	18 (18,4)
EICH crónica gastrointestinal (%)	90 (45,6)
Leve	29 (32,2)
Moderada	46 (51,1)
Grave	14 (15,6)
EICH aguda y crónica gastrointestinal, n (%)	53 (26,9)
Grados endoscópicos de gravedad, n (%)*	
Grado 0	160 (65,8)
Grado I	34 (14)
Grado II	21 (8,6)
Grado III	20 (8,2)
Grado IV	8 (3,3)
Grados histológicos de los pacientes con EICH aguda, n (%)**	
Grado I	48 (48)
Grado II	29 (29,6)
Grado III	18 (18,4)
Grado IV	0

*Según la clasificación propuesta por Cruz-Correa (12). **Según la clasificación propuesta por McDonald y Sales (13).

con el test de χ^2 , las variables continuas y categóricas con el test de ANOVA y para las correlaciones el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Las características basales del grupo estudiado así como los hallazgos endoscópicos e histológicos se resumen en la tabla I.

Diagnóstico endoscópico de EICH

Trescientos treinta y ocho endoscopias digestivas altas fueron realizadas en 197 pacientes con sospecha de EICH

aguda o crónica. Sólo 83 pacientes con EICH presentaban datos endoscópicos compatibles con EICH (34,2%). Por otro lado, 30 pacientes (35,3%) presentaban signos endoscópicos de EICH a pesar de que posteriormente no se confirmó el diagnóstico de EICH ni histológica ni clínicamente. La sensibilidad (S) de los hallazgos endoscópicos para el diagnóstico de EICH es del 34%, la especificidad (E) del 65%, el valor predictivo positivo (VPP) del 73% y el valor predictivo negativo (VPN) del 48%.

Los hallazgos endoscópicos clasificados según la clasificación de gravedad de Cruz-Correa (12) no se relacionó con la gravedad clínica.

Histología

Se realizó biopsia en 331 de las 338 endoscopias digestivas altas (98%). El esófago se biopsió en 19 exploraciones (7,8%), el estómago en 324 (92,2%) y el duodeno en 18 (7,4%). Las biopsias de estómago presentaron una S = 89%, E = 30,6%, VPP = 63,8% y VPN = 67%. En el esófago, S = 33,3%, E = 100%, VPP = 100% y VPN = 41%, y en duodeno S = 80%, E = 62,5%, VPP = 57% y VPN = 83,3%. Al juntar todas las localizaciones, S = 85,6%, E = 34,6%, VPP = 64,2% y VPN = 63,7%.

La gravedad histológica según la clasificación propuesta anteriormente se correlacionó con la gravedad clínica ($p = 0,018$) con una r de Pearson de 0,24 ($p = 0,006$).

La gravedad histológica no se asoció con los hallazgos endoscópicos según la clasificación de Cruz-Correa (12).

Complicaciones

La incidencia de hemorragia digestiva tras la realización de biopsia fue del 2% ($n = 4$). La hemorragia fue leve en tres casos y moderada en un caso que requirió técnicas endoscópicas para su control.

DISCUSIÓN

EICH y endoscopia

La EICH intestinal es una complicación frecuente del TACH; más del 50% de los pacientes trasplantados son remitidos a la Unidad de Endoscopias con el objeto de confirmar el diagnóstico de EICH. A pesar de que es necesaria confirmación histológica para establecer el diagnóstico, una correcta interpretación macroscópica es esencial de cara a iniciar el tratamiento a ser posible el día de realización de la endoscopia.

Nuestros resultados muestran que el diagnóstico basado en los hallazgos endoscópicos es pobre, con un elevado porcentaje de falsos positivos y negativos, y que estos hallazgos endoscópicos no se relacionan con la gravedad clínica. En un estudio retrospectivo en el cual se les realizó

gastroscopia con biopsia a pacientes con sospecha de EICH (11), no encontraron diferencias con respecto a los hallazgos endoscópicos o los síntomas entre los pacientes que posteriormente fueron diagnosticados de EICH y los que no. En este estudio, el 18% de los pacientes con histología compatible con EICH presentaban una endoscopia normal.

No conocemos cuál es la mejor zona del tracto gastrointestinal para tomar biopsias (14). Lo más razonable sería tomar la biopsia según los síntomas predominantes (15). Thomson y cols. (14) llevaron a cabo un estudio prospectivo con 24 pacientes en 2006, en el cual realizaron gastroscopia (con toma de biopsias gástricas y duodenales), colonoscopia (con biopsias de colon izquierdo y derecho) e ileoscopia (con biopsias de íleon terminal) en pacientes trasplantados que comenzaron con diarrea en los primeros 100 días tras el trasplante. Obtuvieron una tasa mayor de diagnóstico en las biopsias tomadas en colon izquierdo (82%), comparado con el 77% obtenido en el colon derecho, 68% en el íleon, 65% en duodeno y 71% en antro. La combinación de colonoscopia más ileoscopia y colonoscopia más gastroscopia mostraban los mayores porcentajes de biopsias positivas (95 y 94%, respectivamente).

En 2008, Ross y cols. realizaron un estudio prospectivo de 112 pacientes que fueron sometidos simultáneamente a biopsia de estómago, duodeno y colon recto-sigmoide para el diagnóstico de EICH gastrointestinal y obtuvieron que las biopsias tomadas de recto-sigma conseguían los mayores porcentajes de diagnóstico de EICH con respecto a sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en comparación con otras localizaciones (95,6, 100, 100 y 84%, respectivamente). La sensibilidad de las biopsias gástricas y duodenales fueron 72,5% ($p < 0,00001$) y 79,2% ($p = 0,0018$) respectivamente, mientras que el VPN fue del 45,6% para el estómago ($p = 0,0039$) y 52,5% ($p = 0,02$) para el duodeno (7). Nuestros resultados se asemejan a estos, con una sensibilidad global del 85,6%, pero con un bajo VPN (63,7%).

Histología y EICH

La interpretación anatomopatológica de los estadios I y II en el periodo postoperatorio no está exenta de dificultades (16). En primer lugar, los cambios histológicos inducidos por la terapia citorreductora antes del trasplante, pueden imitar una EICH. Estos cambios, que son secundarios a toxicidad farmacológica, generalmente tiene lugar en los primeros 20 días tras el trasplante, aunque se han descrito casos más allá del día 30 (17,18). Las infecciones en el periodo post-trasplante (bacterianas, fúngicas, parasitarias y virales) son también un problema, ya que pueden producir signos y síntomas similares a la EICH, especialmente la infección por citomegalovirus (19).

Cheung y cols. (20) publicaron un estudio retrospectivo en 2008 en el cual compararon los hallazgos histológicos y endoscópicos de 101 pacientes. Los hallazgos endoscópicos revelaron una relación estadística positiva con las alteraciones histológicas (OR = 33,6; 95% CI: 4,3-261,1).

En 1994, un estudio encontró una diferencia gradual entre 0 y 1 estadio entre las clasificaciones histológica y endoscópica (macroscópica) en la EICH aguda en el 87,6% de las endoscopias (21). Sin embargo, un estudio más reciente (14) encontró una diferencia de 2 a 4 estadios en el 28,2% de las biopsias en comparación con el estudio endoscópico. En este estudio, se obtuvo un diagnóstico histológico de EICH agudo en el 44,7% de biopsias de áreas normales endoscópicamente, lo que indica la necesidad de realizar biopsias de zonas de mucosa aparentemente normal. Estos autores consideran que el estadio histopatológico no es útil para graduar la gravedad de la EICH y aseguran que los factores predictivos de respuesta y mortalidad en relación con la EICH deberían basarse en criterios clínicos. En nuestro estudio, el 65,8% de los pacientes con EICH tenían una endoscopia normal.

Por otro lado, un reciente estudio de 27 pacientes con EICH (determinado a partir de biopsias colónicas) mostró que los pacientes con grados histológicos III y IV, comparados con los grados I y II, no solo presentan más síntomas ($p = 0,01$), sino que requieren más frecuentemente segunda línea de tratamiento secundario a corticorrefractoriedad ($p = 0,027$) y presentan una mortalidad mayor asociada a complicaciones relacionadas con la EICH ($p = 0,05$) (22). Estos hallazgos son compatibles con nuestros resultados, ya que obtenemos una correlación positiva entre el grado histológico y la gravedad clínica (r de Pearson = 0,24; $p = 0,006$), pero sin embargo esta relación no se establece con la afectación endoscópica.

Concluimos que la endoscopia digestiva alta es útil para el diagnóstico de EICH, ya que permite la toma de biopsias que finalmente pueden llevar al diagnóstico, pero con una rentabilidad limitada ya que los hallazgos histológicos tienen una sensibilidad y especificidad bajas, mientras que los endoscópicos son generalmente inespecíficos. Es necesario realizar biopsias de zonas de mucosa aparentemente normal, ya que en un alto porcentaje de casos se consigue realizar diagnóstico histológico de EICH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol* 2007;25:139-70.
2. Leisenring WM, Martin PJ, Petersdorf EW, Regan AE, Aboulhosn N, Stern JM, et al. An acute graft-versus-host disease activity index to predict survival after hematopoietic cell transplantation with myeloablative conditioning regimens. *Blood* 2006;108:749-55.
3. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373:1550-61.
4. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002;100:406-14.
5. Carlens S, Ringden O, Remberger M, Lonnqvist B, Hagglund H, Klare S, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:755-61.
6. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, Hinds M, Bowden RA, Hackman RC, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study. *Gastroenterology* 1994;107:1398-407.
7. Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA, Liu S, Ayers GD, Cleary KR, et al. Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-

- host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol* 2008;103:982-9.
8. Fallows G, Rubinger M, Bernstein CN. Does gastroenterology consultation change management of patients receiving hematopoietic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2001;28:289-94.
 9. Ponc R, Hackman RC, McDonald GB. Endoscopic and histologic diagnosis of intestinal graft-versus-host disease after marrow transplantation. *Gastrointest Endosc* 1999;49:612-21.
 10. Bombi JA, Nadal A, Carreras E, Ramirez J, Munoz J, Rozman C, et al. Assessment of histopathologic changes in the colonic biopsy in acute graft-versus-host disease. *Am J Clin Pathol* 1995;103:690-5.
 11. Roy J, Snover D, Weisdorf S, Mulvahill A, Filipovich A, Weisdorf D. Simultaneous upper and lower endoscopic biopsy in the diagnosis of intestinal graft-versus-host disease. *Transplantation* 1991;51:642-6.
 12. Cruz-Correa M, Poonawala A, Abraham SC, Wu TT, Zahurak M, Vogelsang G, et al. Endoscopic findings predict the histologic diagnosis in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Endoscopy* 2002;34:808-13.
 13. McDonald GB, Sale GE. The human gastrointestinal tract after allogeneic marrow transplantation. In: Sale GL, Shulman HM, editors. *The Pathology of Bone Marrow Transplantation*. New York: Masson; 1984. p. 83.
 14. Thompson B, Salzman D, Steinhauer J, Lazenby AJ, Wilcox CM. Prospective endoscopic evaluation for gastrointestinal graft-versus-host disease: determination of the best diagnostic approach. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:371-6.
 15. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu Rev Med* 2003;54:29-52.
 16. Nguyen CV, Kastenber DM, Choudhary C, Katz LC, DiMarino A, Palazzo JP. Is single-cell apoptosis sufficient for the diagnosis of graft-versus-host disease in the colon? *Dig Dis Sci* 2008;53:747-56.
 17. Sloane JP, Norton J. The pathology of bone marrow transplantation. *Histopathology* 1993;22:201-9.
 18. Snover DC. Graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1990;14(Supl.1):101-8.
 19. Snover DC. Mucosal damage simulating acute graft-versus-host reaction in cytomegalovirus colitis. *Transplantation* 1985;39:669-70.
 20. Cheung DY, Kim JI, Kim SS, Sung HY, Cho SH, Park SH, et al. Endoscopic evaluation in gastrointestinal graft-versus-host disease: comparisons with histological findings. *Dig Dis Sci* 2008;53:2947-54.
 21. Kreisel W, Fauser AA, Dolken G, Herbst EW. Gastroenterologische Befunde bei Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) nach Allogener Knochenmarktransplantation. *Z Gastroenterol* 1991;29:289-93.
 22. Melson J, Jakate S, Fung H, Arai S, Keshavarzian A. Crypt loss is a marker of clinical severity of acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *Am J Hematol* 2007;82:881-6.