



Varón de 67 años que consulta por fiebre a los 3 meses del trasplante

Mi caso clínico más complicado

Juan Bañares Sánchez
R5 Medicina Interna - Hepatología
Hospital U. Vall d'Hebron - Barcelona



Caso clínico

Historia clínica pre-trasplante:

- Diabetes mellitus tipo 2
- Dislipemia
- Cirrosis compensada secundaria a consumo de alcohol
- **Hepatocarcinoma**



- Grupo sanguíneo A positivo



Caso clínico

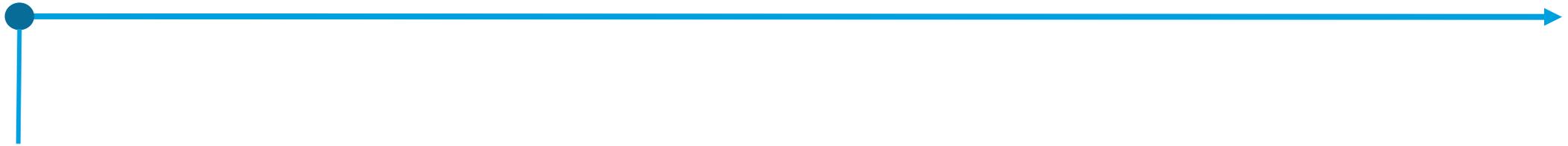
Trasplante:

- DAC (varón, 41 años).
- CMV D+/R+
- Grupo sanguíneo 0
- Piggy-back
- Anastomosis biliar colédoco-coledocal T-T
- Flujo portal 1300 mL
- Flujo arterial 330 mL
- Transfusión de 2 concentrados de hematíes
- Inmunosupresión: Tacrolimus + Micofenolato + Corticoides



Caso clínico

Historia clínica post-trasplante:



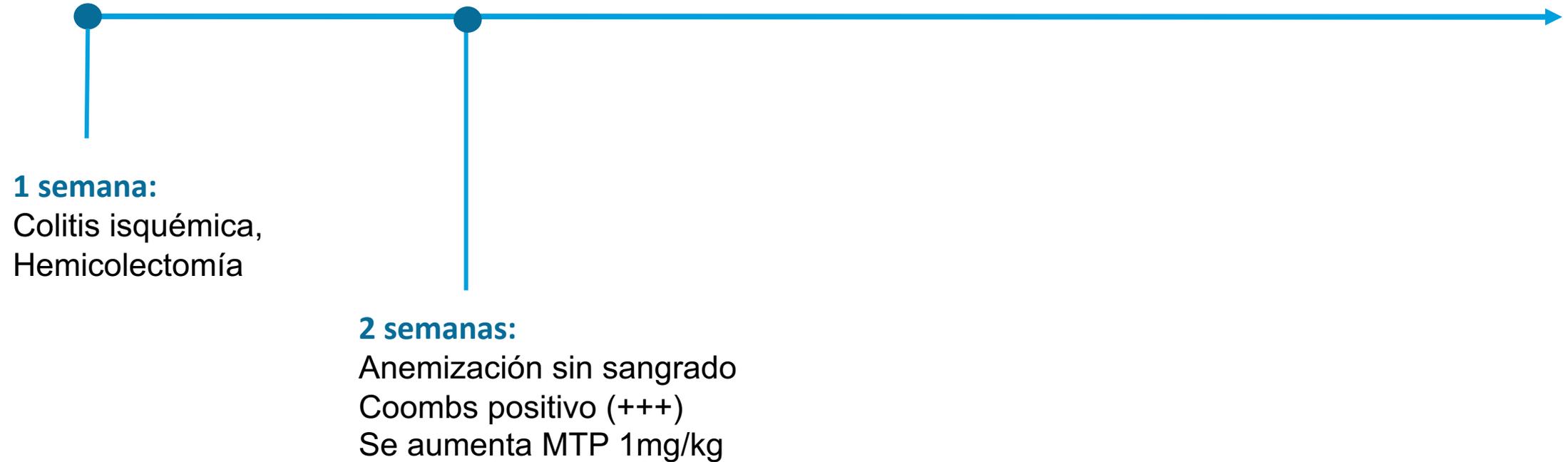
1 semana:

Colitis isquémica,
Hemicolectomía



Caso clínico

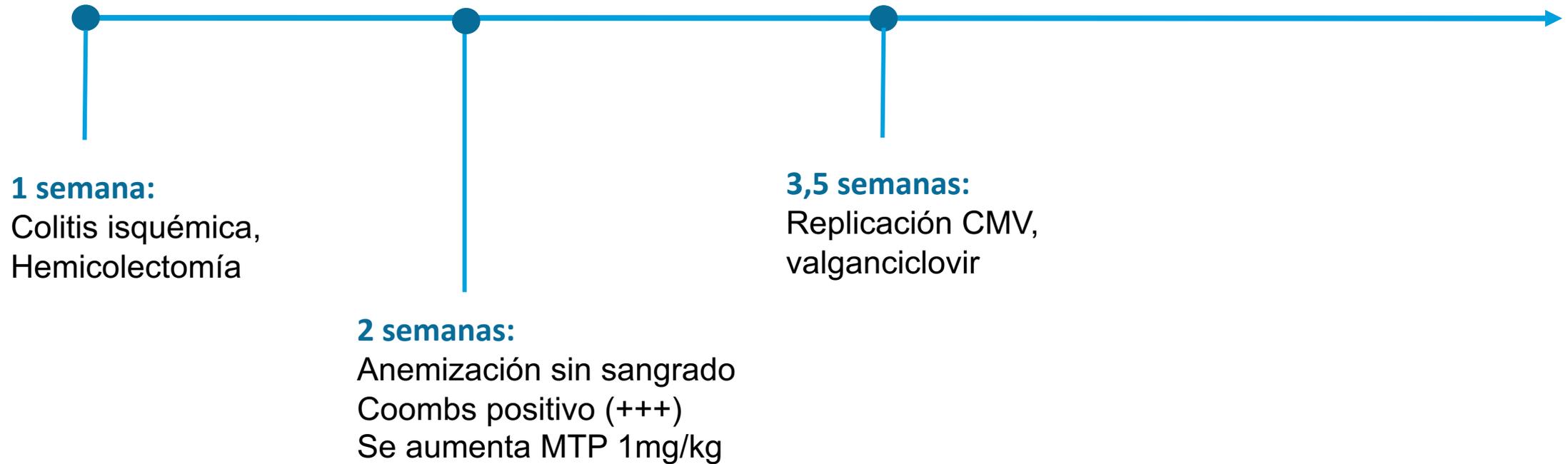
Historia clínica post-trasplante:





Caso clínico

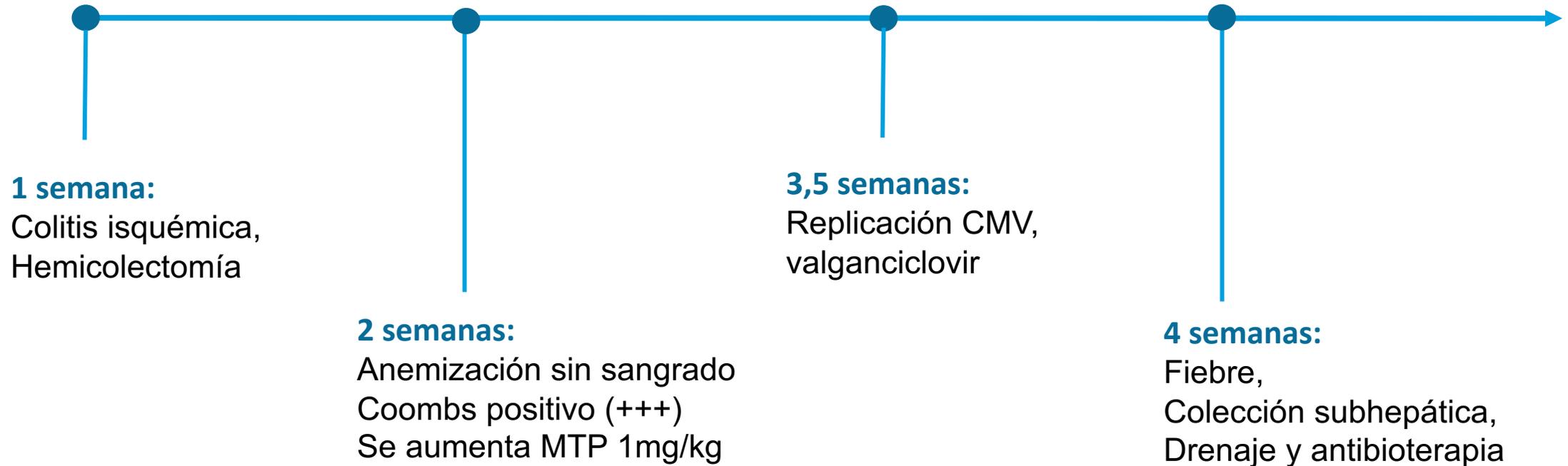
Historia clínica post-trasplante:





Caso clínico

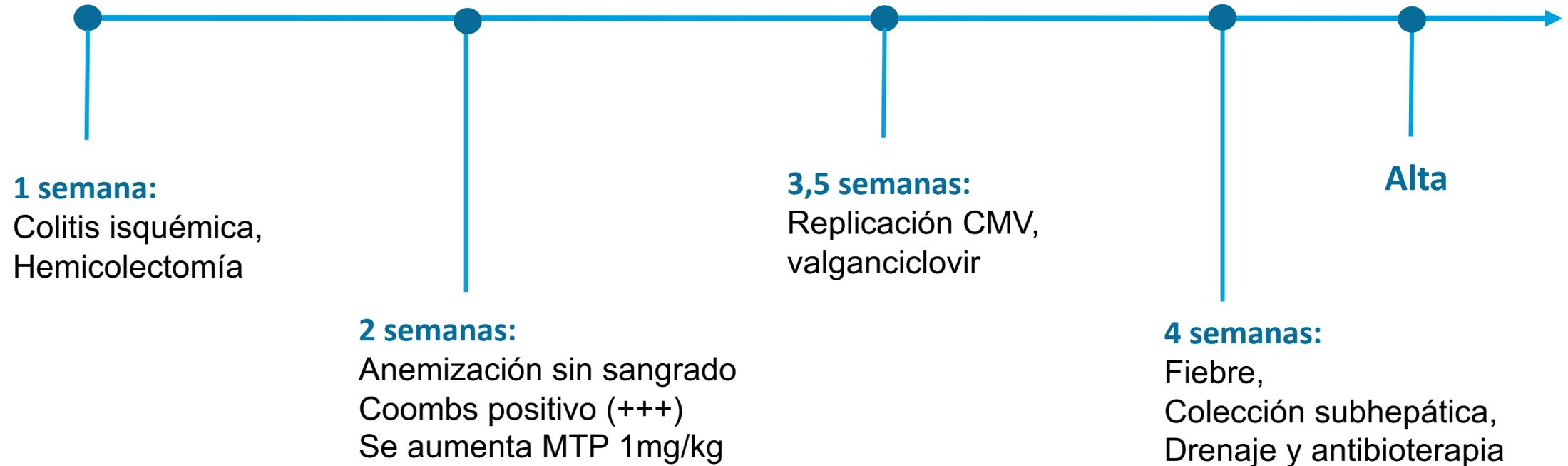
Historia clínica post-trasplante:





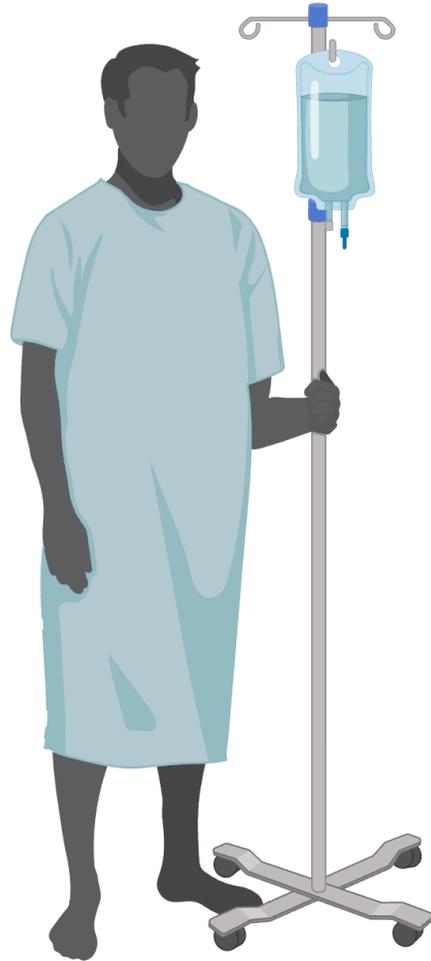
Caso clínico

Historia clínica post-trasplante:





Caso clínico



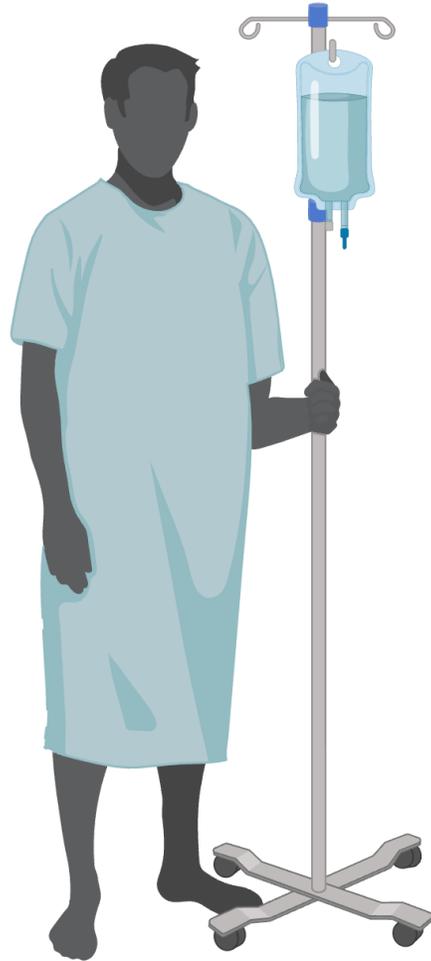
Varón de 67 años 3 meses post-trasplante
que consulta por:

- Malestar general
- Perdida de unos 4kg de peso
- Hiporexia
- Nauseas

...de un mes aproximadamente de evolución.



Caso clínico



Varón de 67 años 3 meses post-trasplante
que consulta por:

- Malestar general
- Perdida de unos 4kg de peso
- Hiporexia
- Nauseas

...de un mes aproximadamente de evolución.

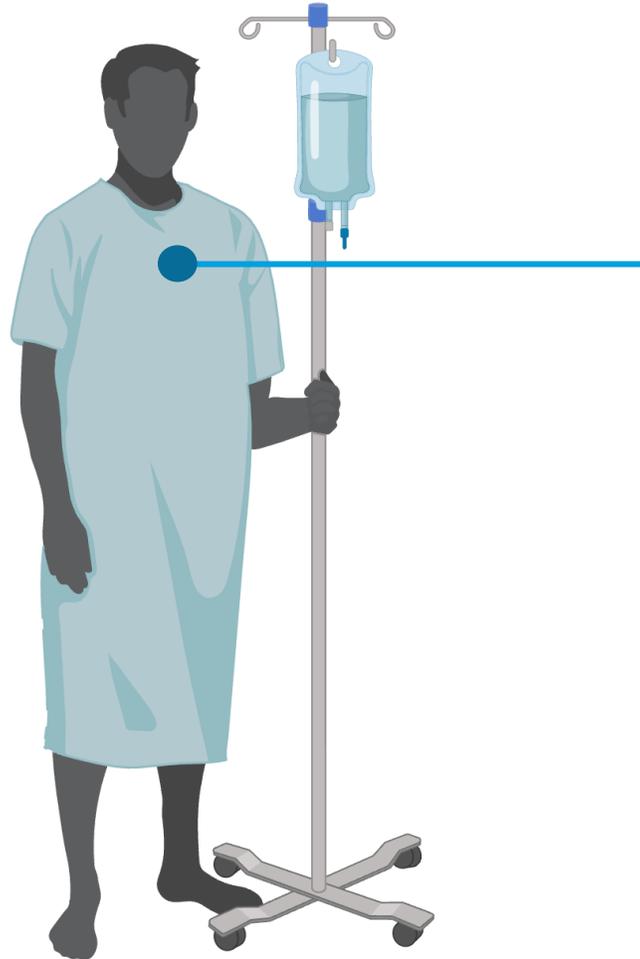
A lo que se añade:

- Escalofríos y tiritona
- Fiebre de hasta 38°C

...en los últimos días



Caso clínico



A la exploración física:

TA: 100/85 mmHg, FC: 95 lpm, FR: 16 rpm, T^a: 37.8°C

Aspecto general:

Regular estado general. Ligeramente deshidratado.
Pálido, sin ictericia

Resto de exploración normal



Caso clínico

Analíticamente:

	(3 meses) En urgencias
Hemoglobina (g/dL)	5.6
Leucocitos (células/10 ⁹)	0.09
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	20
Bilirrubina / indirecta (mg/dL)	0.63 0.16
ALT (UI/L)	8
GGT / FA (UI/L)	48 23



Caso clínico

Analíticamente:

	(3 meses) En urgencias
Hemoglobina (g/dL)	5.6
Leucocitos (células/10 ⁹)	0.09
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	20
Bilirrubina / indirecta (mg/dL)	0.63 0.16
ALT (UI/L)	8
GGT / FA (UI/L)	48 23



Caso clínico

Analíticamente:

	(3 meses) En urgencias
Hemoglobina (g/dL)	5.6
Leucocitos (células/10 ⁹)	0.09
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	20
Bilirrubina / indirecta (mg/dL)	0.63 0.16
ALT (UI/L)	8
GGT / FA (UI/L)	48 23

Fiebre y pancitopenia

- Pancultivo
- Antibioterapia empírica de amplio espectro
- Soporte transfusional y G-CSF
- Ingreso



Caso clínico

Diagnóstico diferencial del paciente con fiebre y pancitopenia:

INFECCIONES

CMV
EBV
HHV-6
HIV
Tuberculosis
Brucella
Leishmania
Toxoplasmosis
Typhus



Caso clínico

Diagnóstico diferencial del paciente con fiebre y pancitopenia:

INFECCIONES

CMV
EBV
HHV-6
HIV
Tuberculosis
Brucella
Leishmania
Toxoplasmosis
Typhus

MALIGNIDAD

PTLD
HLH



Caso clínico

Diagnóstico diferencial del paciente con fiebre y pancitopenia:

INFECCIONES

CMV
EBV
HHV-6
HIV
Tuberculosis
Brucella
Leishmania
Toxoplasmosis
Typhus

MALIGNIDAD

PTLD
HLH

TOXICIDAD

Inmunosupresión
Valganciclovir



Caso clínico

Diagnóstico diferencial del paciente con fiebre y pancitopenia:

INFECCIONES

CMV
EBV
HHV-6
HIV
Tuberculosis
Brucella
Leishmania
Toxoplasmosis
Typhus

MALIGNIDAD

PTLD
HLH

TOXICIDAD

Inmunosupresión
Valganciclovir

INMUNOLÓGICAS / INFLAMATORIAS

MAT
HLH
EICH



Caso clínico

¿Qué ha pasado desde el trasplante?

	1 semana post-THO
Hemoglobina (g/dL)	7.6
Leucocitos (células/10 ⁹)	12.81
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	229
Bilirrubina / indirecta (mg/dL)	1.25 0.43
ALT (UI/L)	41
GGT / FA (UI/L)	240 518

Actitud diagnóstica y terapéutica:

- Soporte transfusional convencional durante la cirugía y el post-operatorio.



Caso clínico

¿Qué ha pasado desde el trasplante?

	1 semana post-THO	2 semanas post-THO
Hemoglobina (g/dL)	7.6	4.7
Leucocitos (células/10 ⁹)	12.81	11.80
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	229	360
Bilirrubina / indirecta (mg/dL)	1.25 0.43	2.47 1.07
ALT (UI/L)	41	49
GGT / FA (UI/L)	240 518	154 229



Caso clínico

¿Qué ha pasado desde el trasplante?

	1 semana post-THO	2 semanas post-THO
Hemoglobina (g/dL)	7.6	4.7
Leucocitos (células/10 ⁹)	12.81	11.80
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	229	360
Bilirrubina / indirecta (mg/dL)	1.25 0.43	2.47 1.07
ALT (UI/L)	41	49
GGT / FA (UI/L)	240 518	154 229



Caso clínico

¿Qué ha pasado desde el trasplante?

	1 semana post-THO	2 semanas post-THO
Hemoglobina (g/dL)	7.6	4.7
Leucocitos (células/10 ⁹)	12.81	11.80
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	229	360
Bilirrubina / indirecta (mg/dL)	1.25 0.43	2.47 1.07
ALT (UI/L)	41	49
GGT / FA (UI/L)	240 518	154 229

Actitud diagnóstica y terapéutica:

- Drenaje y TC sin sangrado
- Coombs positivo (+++)
- Aparición de anticuerpos anti-A

- Soporte transfusional
- Se aumenta corticoterapia

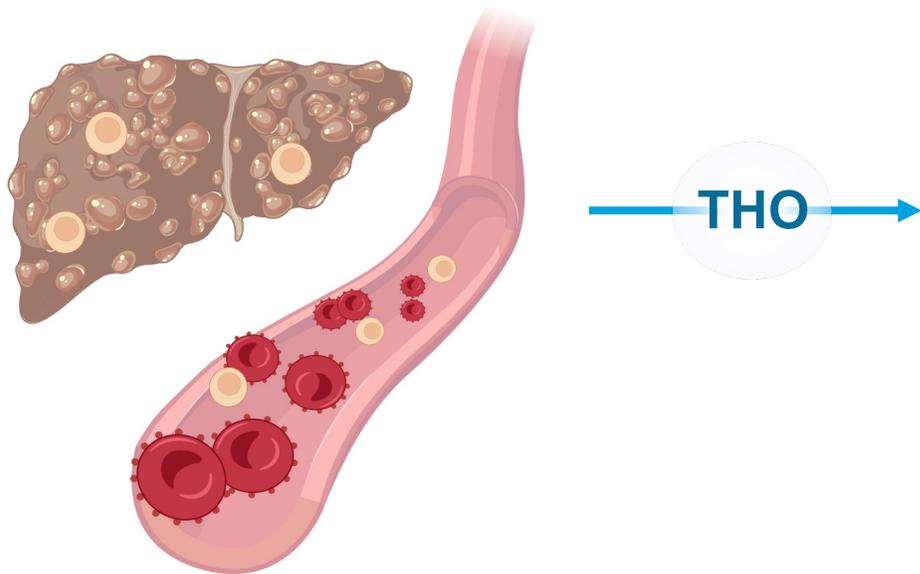


Caso clínico

Aparición de anticuerpos anti-A: Donante: Grupo 0 / Receptor: Grupo A

Hasta este momento las pruebas pre-transfusionales habían sido normales

Síndrome del linfocito pasajero:



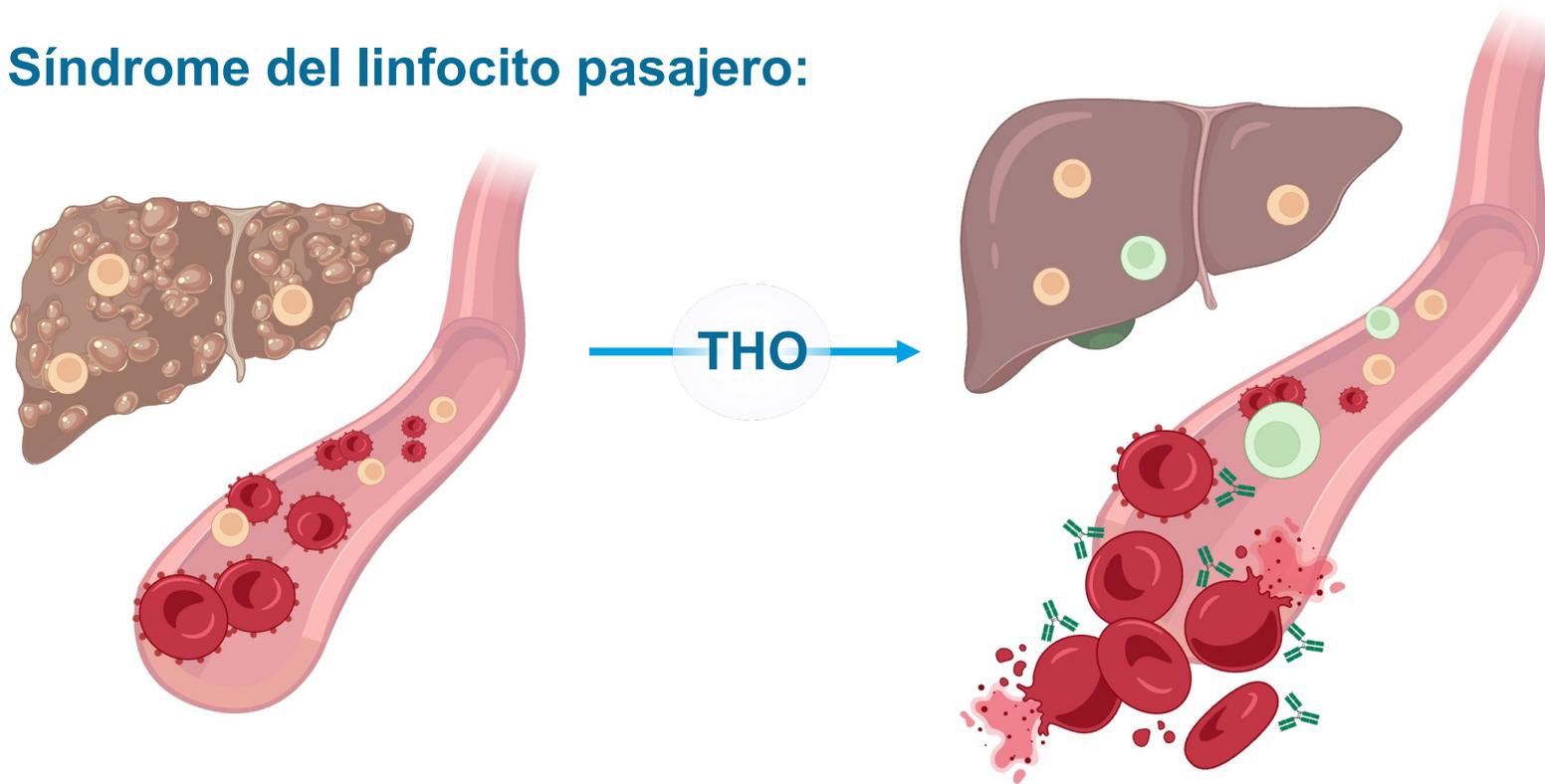


Caso clínico

Aparición de anticuerpos anti-A: Donante: Grupo 0 / Receptor: Grupo A

Hasta este momento las pruebas pre-transfusionales habían sido normales

Síndrome del linfocito pasajero:



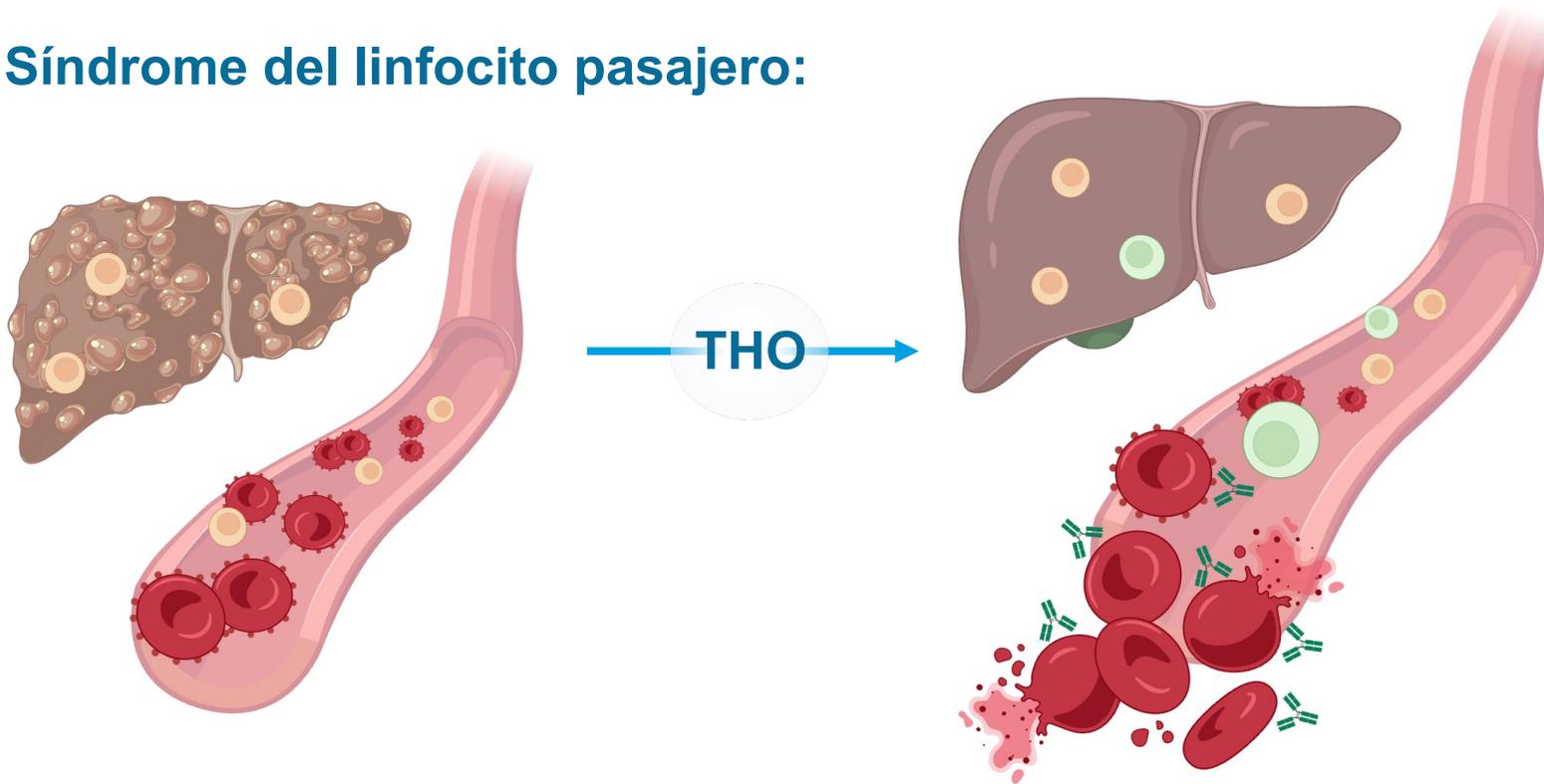


Caso clínico

Aparición de anticuerpos anti-A: Donante: Grupo 0 / Receptor: Grupo A

Hasta este momento las pruebas pre-transfusionales habían sido normales

Síndrome del linfocito pasajero:



Si el donante era del grupo 0...

Los **linfocitos circulantes** pasajeros producen anti-A con una anemia hemolítica transitoria

Corticoides y trasfusión del grupo 0



Caso clínico

¿Qué ha pasado desde el trasplante?

	1 semana post-THO	2 semanas post-THO	Aumento corticoterapia
Hemoglobina (g/dL)	7.6	4.7	
Leucocitos (células/10 ⁹)	12.81	11.80	
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	229	360	
Bilirrubina / indirecta (mg/dL)	1.25 0.43	2.47 1.07	
ALT (UI/L)	41	49	
GGT / FA (UI/L)	240 518	154 229	



Caso clínico

¿Qué ha pasado desde el trasplante?

	1 semana post-THO	2 semanas post-THO	1 mes post-THO
Hemoglobina (g/dL)	7.6	4.7	10.3
Leucocitos (células/10 ⁹)	12.81	11.80	4.69
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	229	360	216
Bilirrubina / indirecta (mg/dL)	1.25 0.43	2.47 1.07	0.74 0.13
ALT (UI/L)	41	49	17
GGT / FA (UI/L)	240 518	154 229	69 27



Caso clínico

¿Qué ha pasado desde el trasplante?

	1 semana post-THO	2 semanas post-THO	1 mes post-THO	Descenso progresivo
Hemoglobina (g/dL)	7.6	4.7	10.3	
Leucocitos (células/10 ⁹)	12.81	11.80	4.69	
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	229	360	216	
Bilirrubina / indirecta (mg/dL)	1.25 0.43	2.47 1.07	0.74 0.13	
ALT (UI/L)	41	49	17	
GGT / FA (UI/L)	240 518	154 229	69 27	

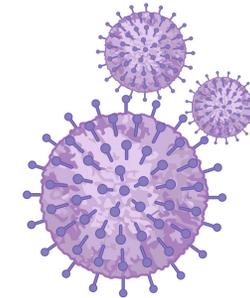


Caso clínico

¿Qué ha pasado desde el trasplante?

	1 semana post-THO	2 semanas post-THO	1 mes post-THO
Hemoglobina (g/dL)	7.6	4.7	10.3
Leucocitos (células/10 ⁹)	12.81	11.80	4.69
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	229	360	216
Bilirrubina / indirecta (mg/dL)	1.25 0.43	2.47 1.07	0.74 0.13
ALT (UI/L)	41	49	17
GGT / FA (UI/L)	240 518	154 229	69 27

Replicación CMV



Se inicia valganciclovir



Caso clínico

¿Qué ha pasado desde el trasplante?

	1 semana post-THO	2 semanas post-THO	1 mes post-THO	2 meses post-THO	Con valganciclovir
Hemoglobina (g/dL)	7.6	4.7	10.3	11.8	
Leucocitos (células/10 ⁹)	12.81	11.80	4.69	2.46	
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	229	360	216	147	
Bilirrubina / indirecta (mg/dL)	1.25 0.43	2.47 1.07	0.74 0.13	0.53 0.09	
ALT (UI/L)	41	49	17	6	
GGT / FA (UI/L)	240 518	154 229	69 27	64 16	



Caso clínico

¿Qué ha pasado desde el trasplante?

	1 semana post-THO	2 semanas post-THO	1 mes post-THO	2 meses post-THO	(3 meses) En urgencias
Hemoglobina (g/dL)	7.6	4.7	10.3	11.8	5.6
Leucocitos (células/10 ⁹)	12.81	11.80	4.69	2.46	0.09
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	229	360	216	147	20
Bilirrubina / indirecta (mg/dL)	1.25 0.43	2.47 1.07	0.74 0.13	0.53 0.09	0.63 0.16
ALT (UI/L)	41	49	17	6	8
GGT / FA (UI/L)	240 518	154 229	69 27	64 16	48 23



Caso clínico

Durante su estancia hospitalaria:

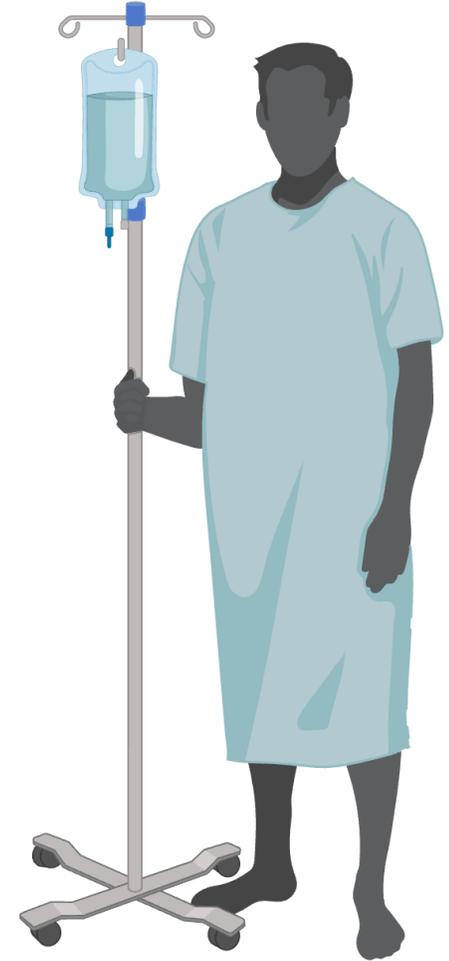
- Fiebre y pancitopenia persistente

En el día 13 del ingreso:

- Aparición de exantema cutáneo

En el día 15 del ingreso:

- Aparición de diarreas con hasta 7 deposiciones diarias
- Náuseas





Caso clínico





Caso clínico

En paralelo a los resultados iniciales...

INFECCIONES

CMV PCR
EBV PCR
HHV-6 PCR
HIV PCR
TBC TC-TA, esputo, AMO
Leishmania PCR
Toxoplasmosis PCR

MALIGNIDAD

PTLD TC-TA,
inmunofenotipo

HLH TC-TA, no
espleno, ferritina, IL-2...

TOXICIDAD

Immunosupresión
con la reducción no mejora...

Valganciclovir
con la reducción no mejora...

INMUNOLÓGICAS / INFLAMATORIAS

MAT
no esquistos, FRA, hemolisis...

HLH TC-TA, no espleno,
ferritina, IL-2...

EICH



Caso clínico

En paralelo a los resultados iniciales...

INFECCIONES

CMV PCR
EBV PCR
HHV-6 PCR
HIV PCR
TBC TC-TA, esputo, AMO
Leishmania PCR
Toxoplasmosis PCR

MALIGNIDAD

PTLD TC-TA,
inmunofenotipo

HLH TC-TA, no
espleno, ferritina, IL-2...

TOXICIDAD

Inmunosupresión
con la reducción no mejora...

Valganciclovir
con la reducción no mejora...

INMUNOLÓGICAS / INFLAMATORIAS

MAT
no esquistos, FRA, hemolisis...

HLH TC-TA, no espleno,
ferritina, IL-2...

EICH

... el diagnóstico diferencial se va reduciendo progresivamente hacia la sospecha principal...



Caso clínico

En paralelo a los resultados iniciales...

INFECCIONES

CMV PCR
EBV PCR
HHV-6 PCR
HIV PCR
TBC TC-TA, esputo, AMO
Leishmania PCR
Toxoplasmosis PCR

MALIGNIDAD

PTLD TC-TA,
inmunofenotipo

HLH TC-TA, no
espleno, ferritina, IL-2...

TOXICIDAD

Inmunosupresión
con la reducción no mejora...

Valganciclovir
con la reducción no mejora...

INMUNOLÓGICAS / INFLAMATORIAS

MAT
no esquistos, FRA, hemolisis...

HLH TC-TA, no espleno,
ferritina, IL-2...

EICH

... el diagnóstico diferencial se va reduciendo progresivamente hacia la sospecha principal...

Enfermedad injerto contra huésped tras el trasplante hepático



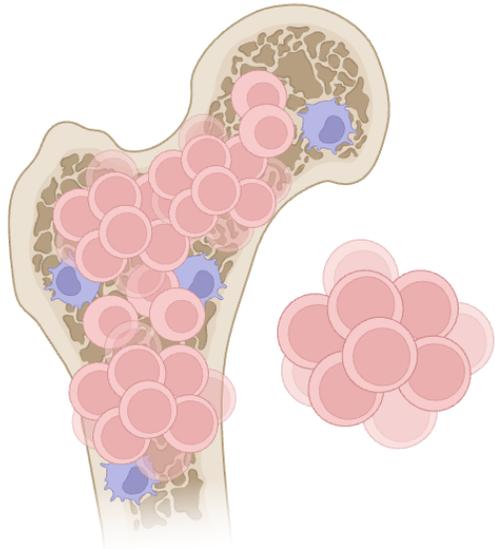
Mi caso clínico más complicado



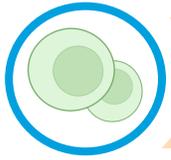
Fisiopatología de la EICH



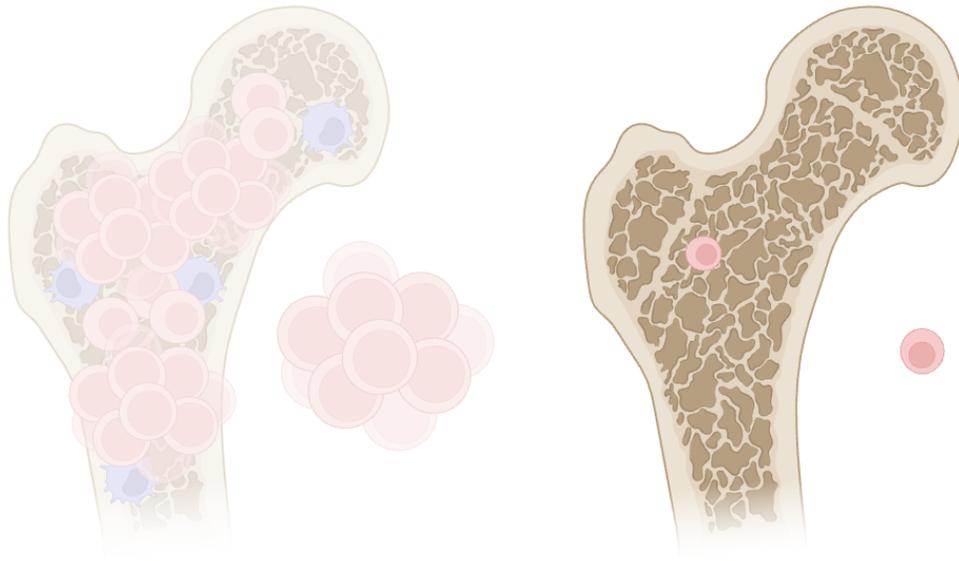
Fisiopatología de la EICH



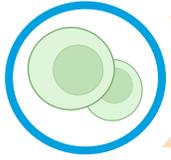
Enfermedad hematológica
(leucemia...) que precisa un
trasplante hematológico



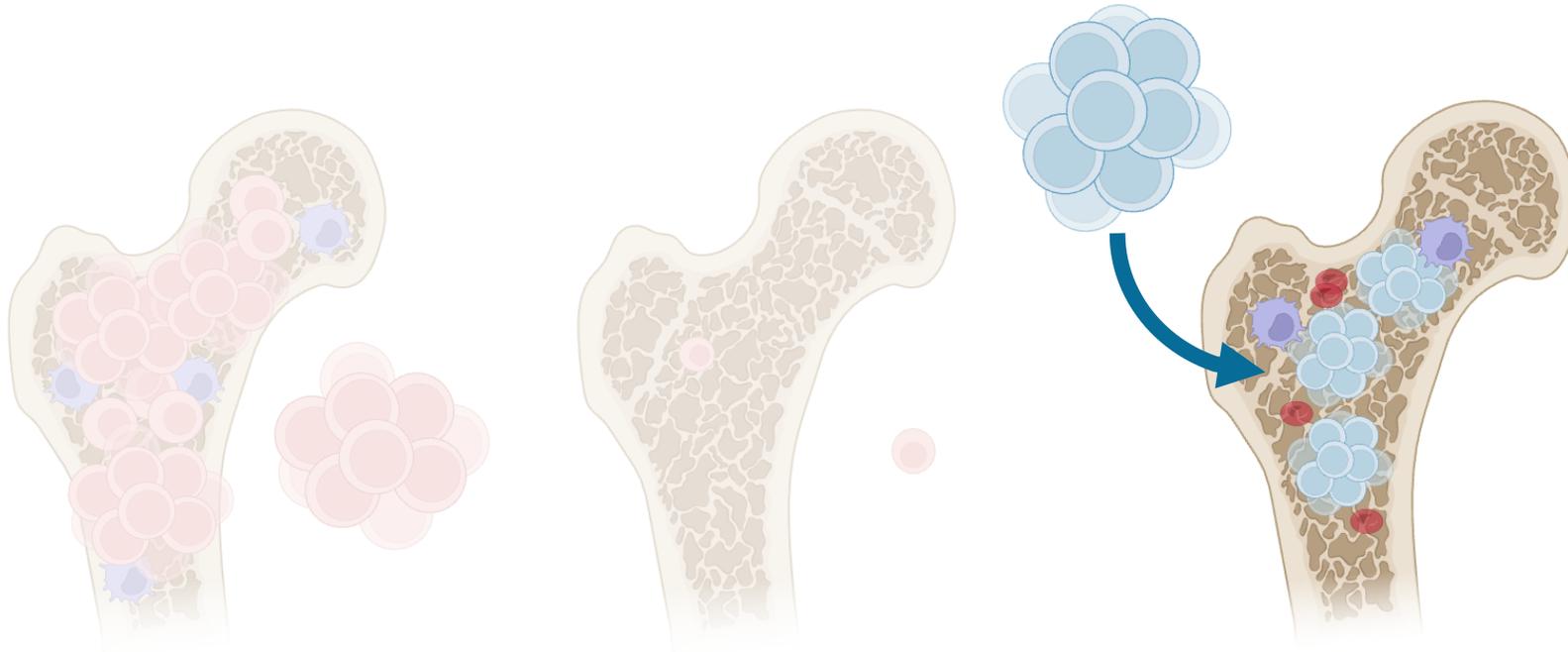
Fisiopatología de la EICH



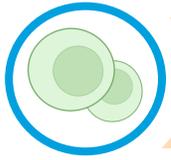
Inducción previa al
trasplante



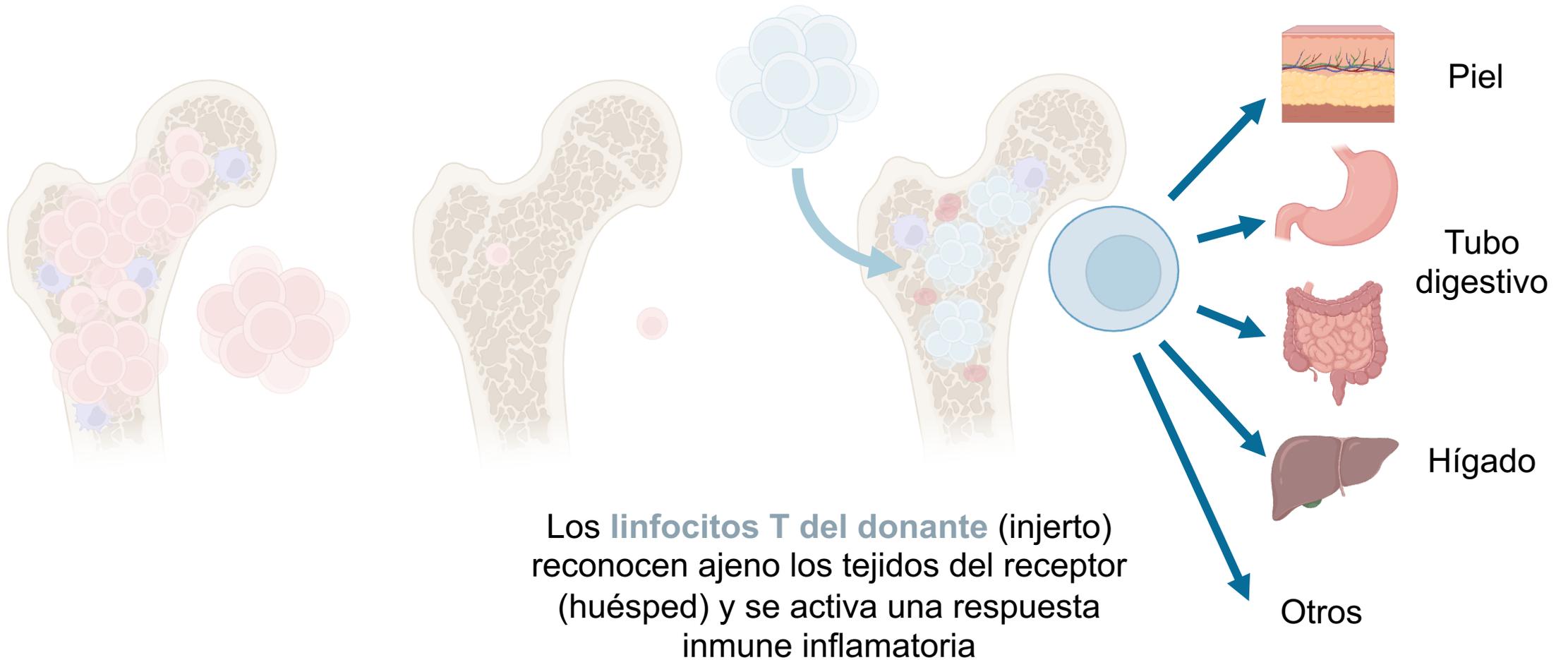
Fisiopatología de la EICH

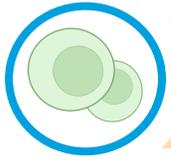


Trasplante de
células hematopoyéticas
del donante



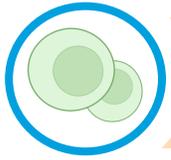
Fisiopatología de la EICH



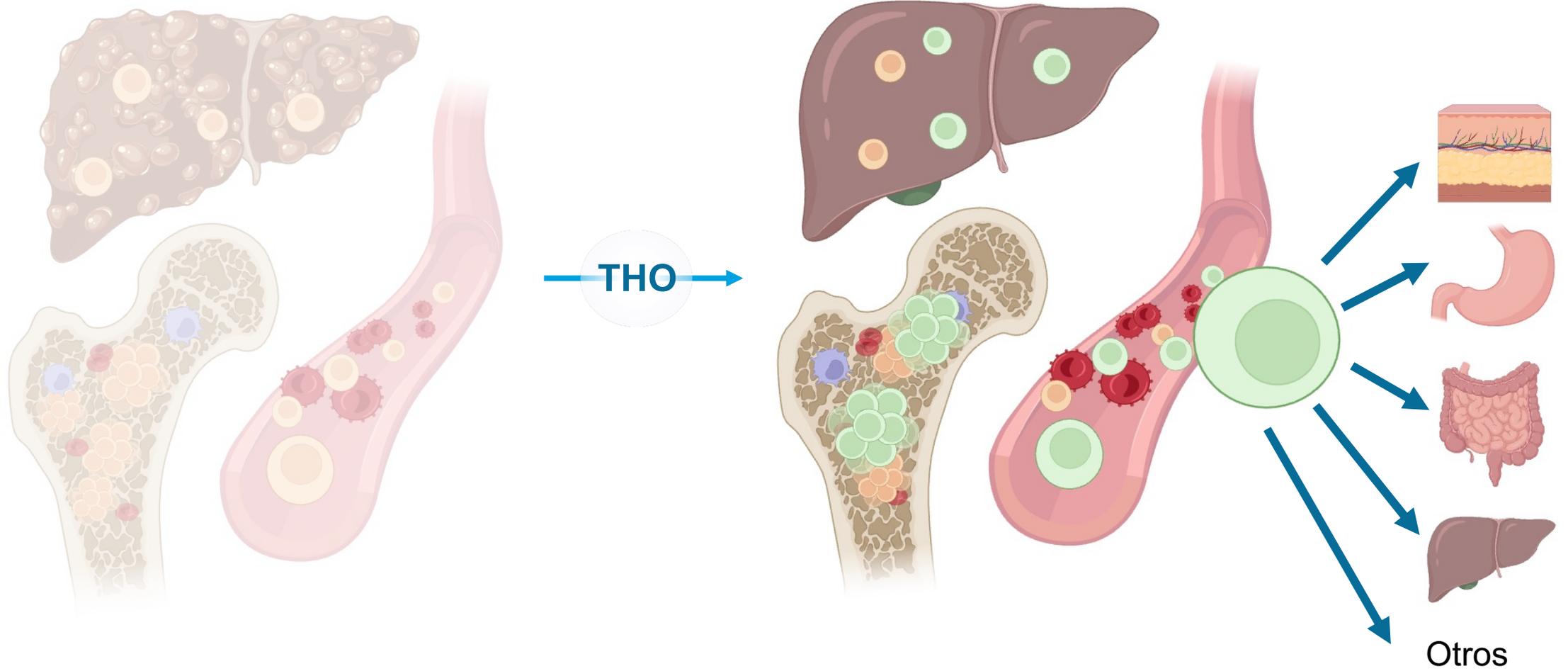


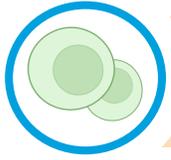
Fisiopatología de la EICH



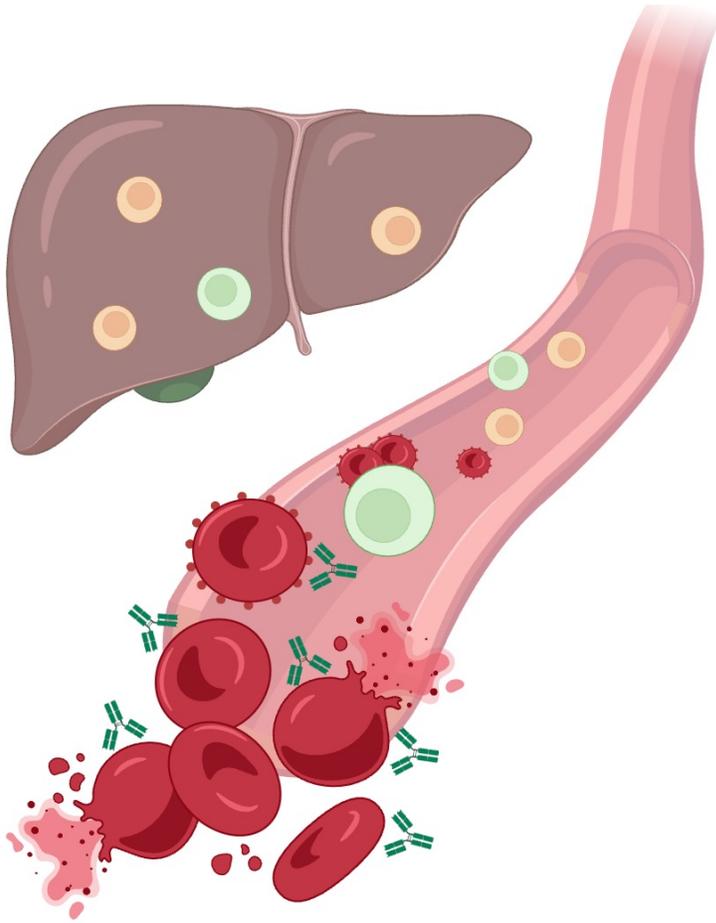


Fisiopatología de la EICH

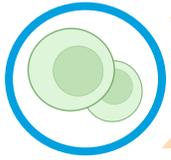




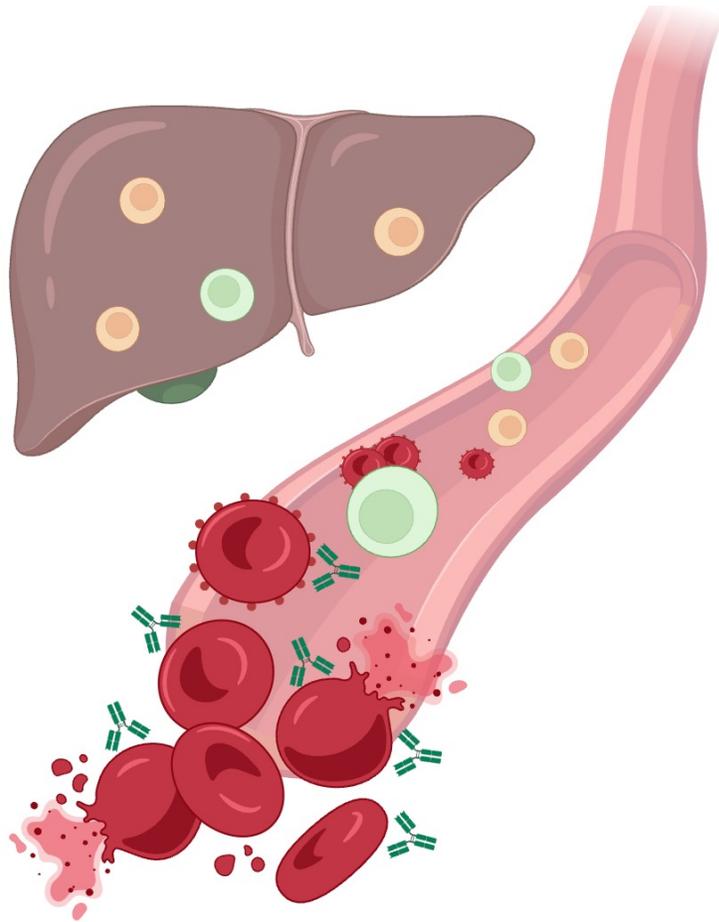
Fisiopatología de la EICH



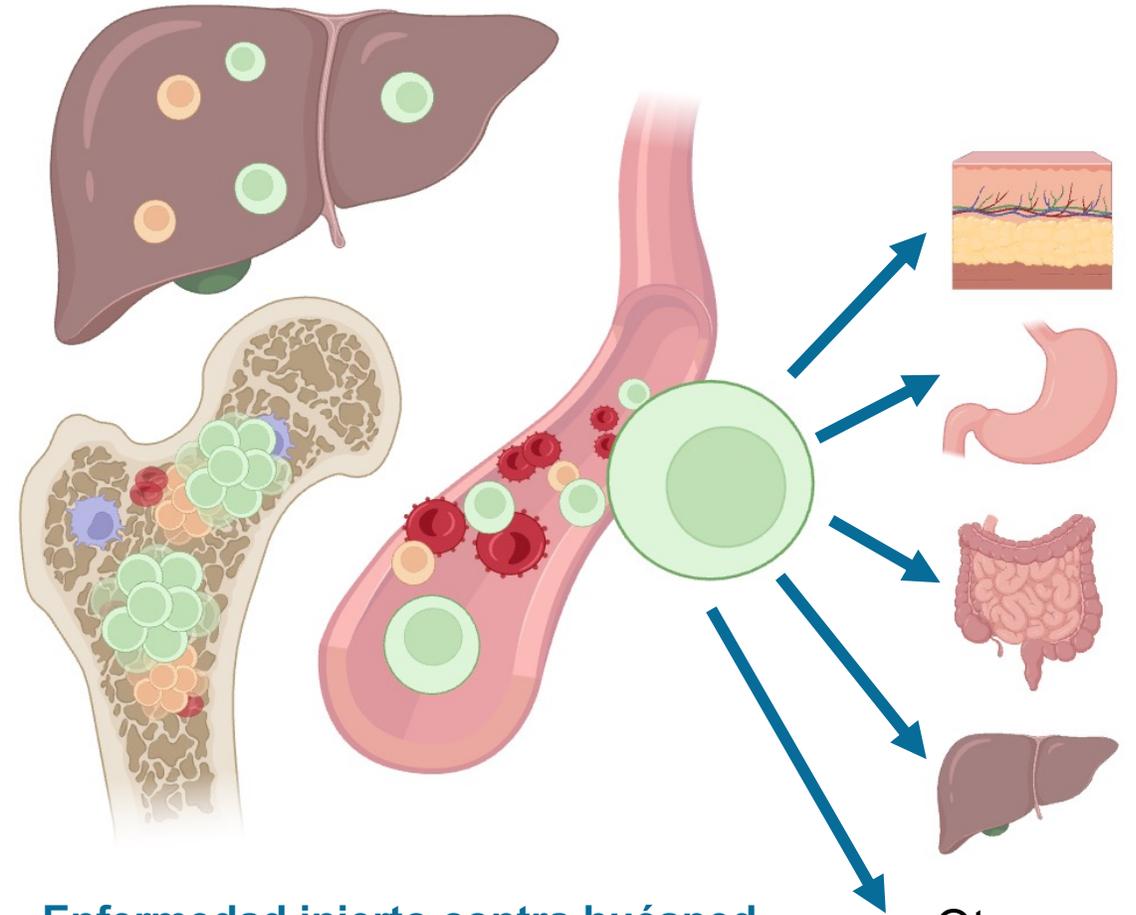
Síndrome del linfocito pasajero



Fisiopatología de la EICH

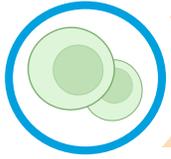


Síndrome del linfocito pasajero

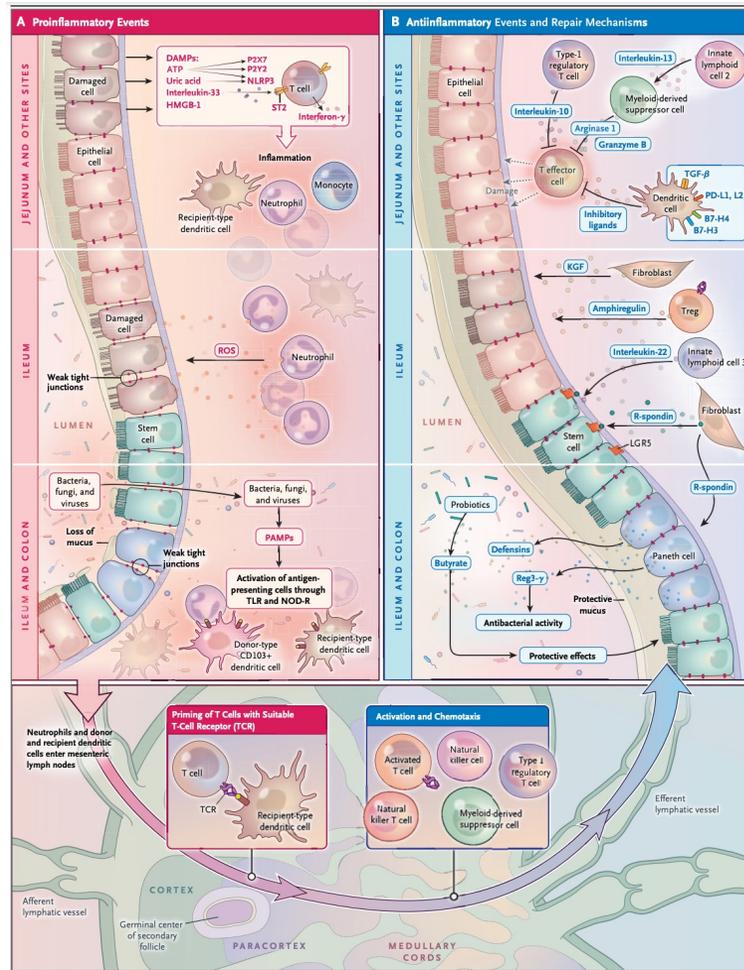


Enfermedad injerto contra huésped

Otros



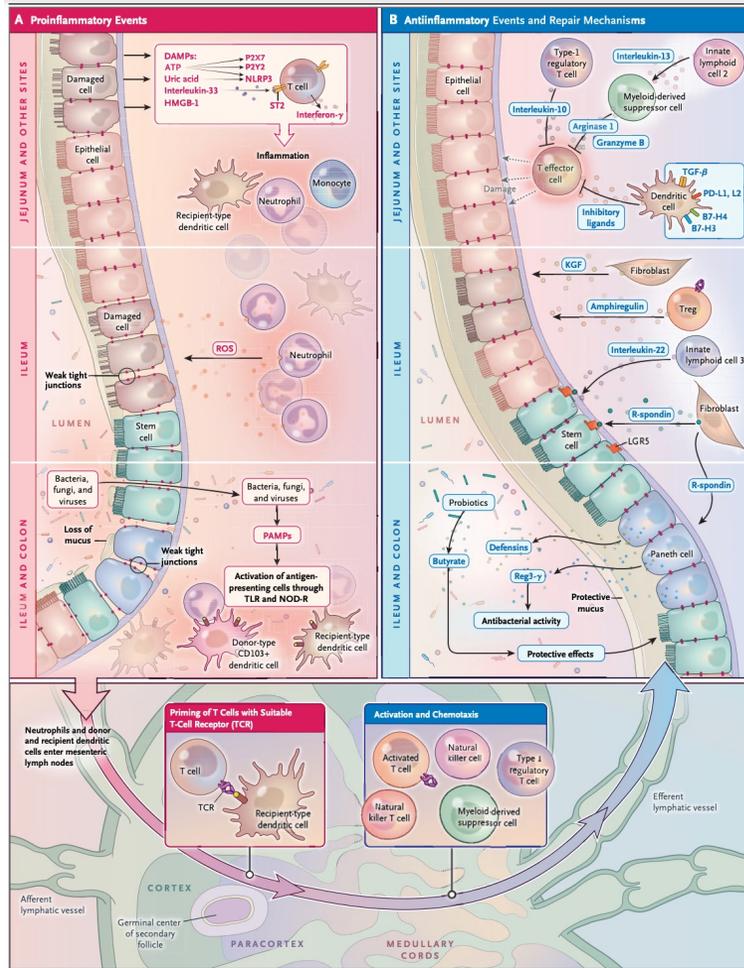
Fisiopatología de la EICH



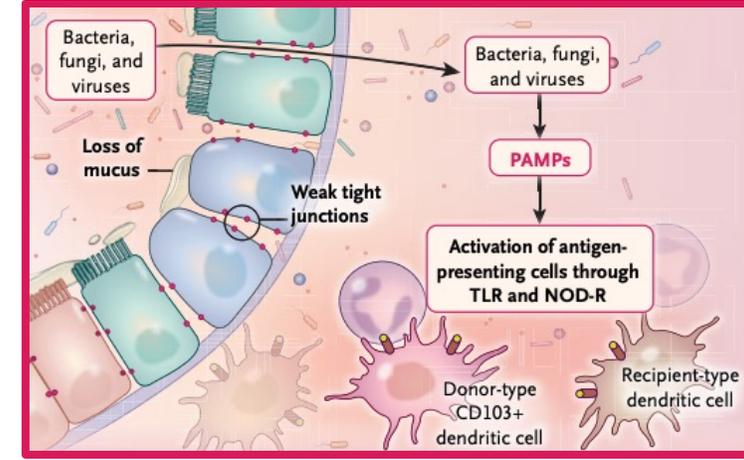
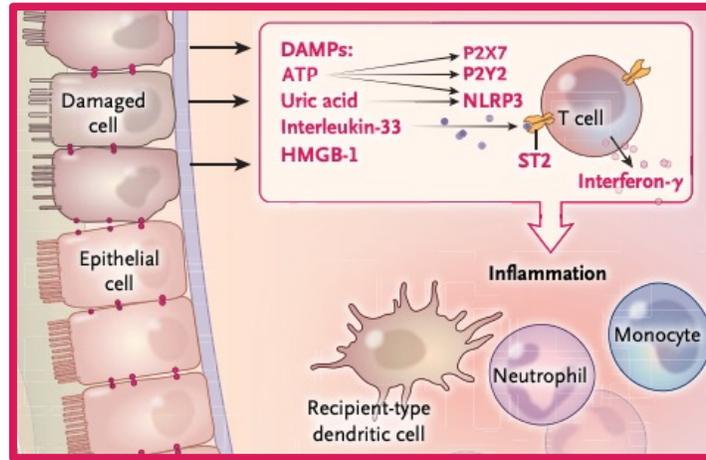
Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



Fisiopatología de la EICH



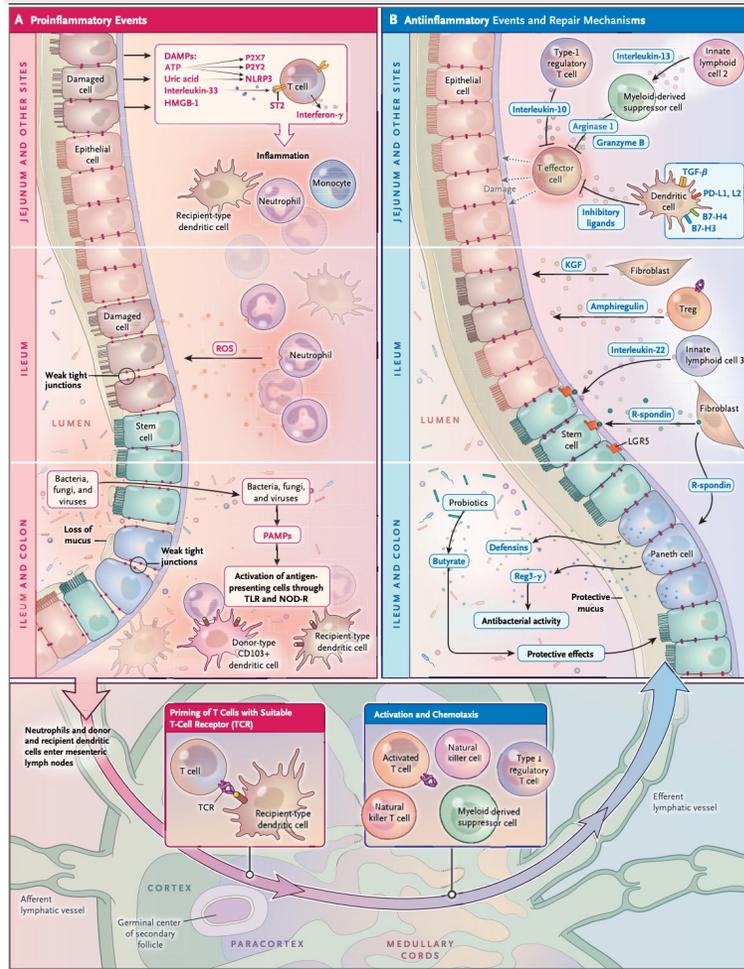
Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



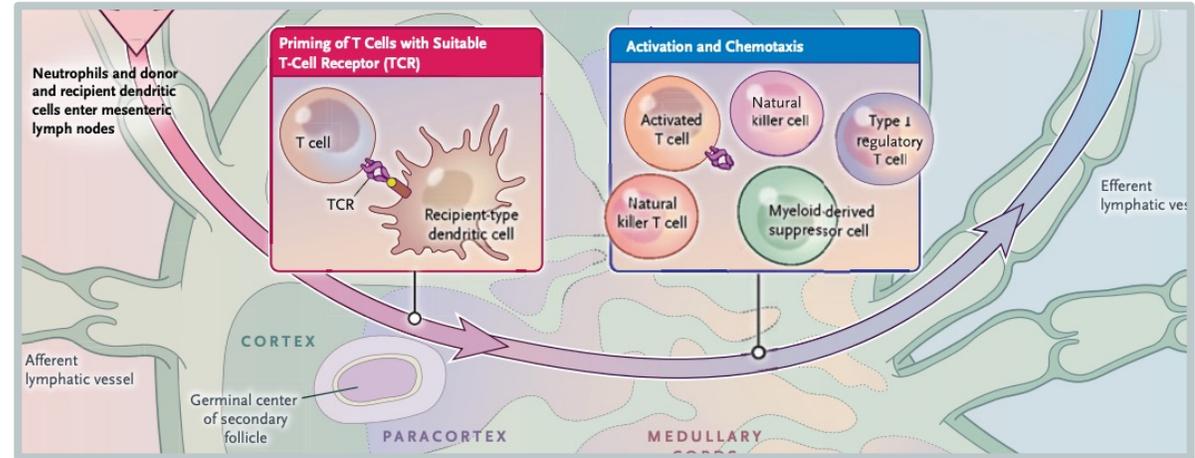
Infección o daño local con generación de PAMPs y DAMPs que inician el reclutamiento de células de la respuesta innata



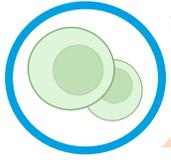
Fisiopatología de la EICH



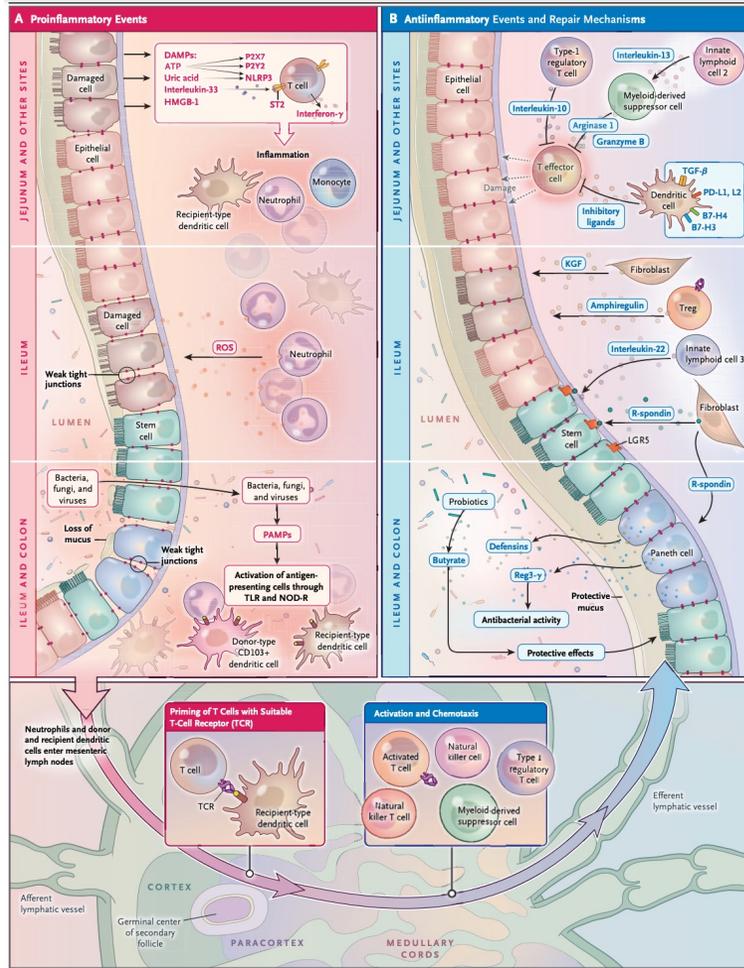
Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



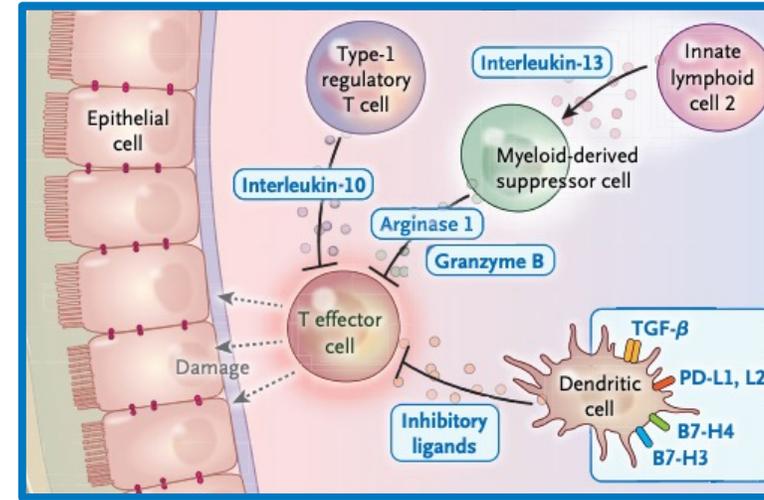
Activación de células T del donante



Fisiopatología de la EICH



Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



Respuesta inflamatoria contra el tejido con intento de otras células inmunes de contrarrestar el proceso con moléculas anti-inflamatoria



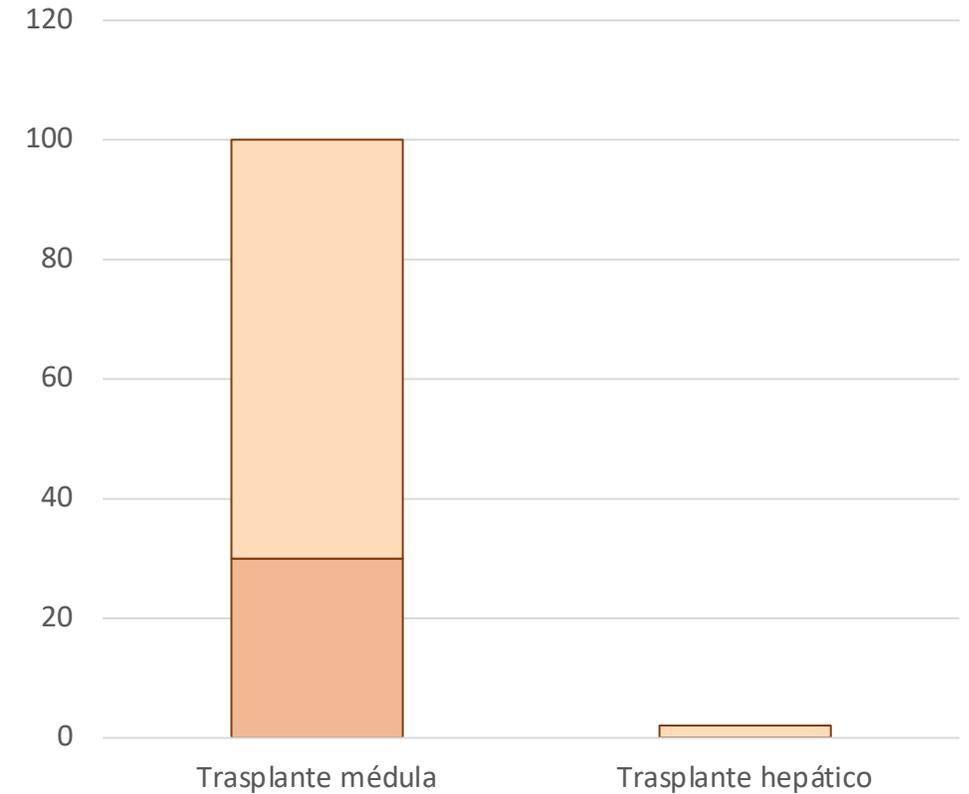
Impacto y factores de riesgo de la EICH



Impacto de la EICH

Incidencia

Alo-trasplante médula	Trasplante hepático
30 – 70 %	0.1 – 2 %



Murali et al. Transplantation. 2016

Cooper et al. Liver Transplantation. 2017

Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



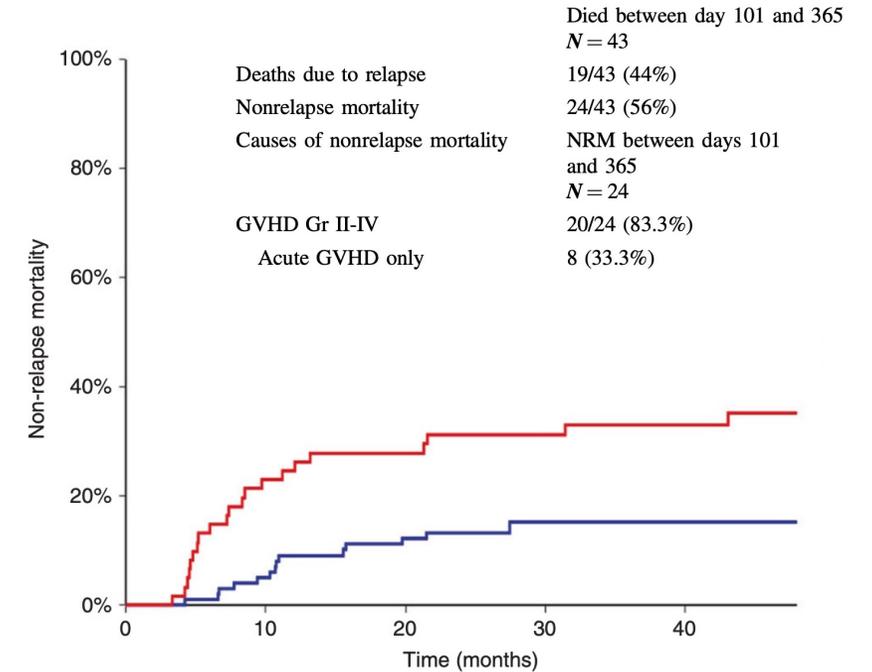
Impacto de la EICH

Incidencia

Alo-trasplante médula	Trasplante hepático
30 – 70 %	0.1 – 2 %

Mortalidad

Alo-trasplante médula
30 – 50 %



aGVHD grade 0-1	99	72	55	50	34
aGVHD grade 2-4	61	38	35	28	23

History of aGVHD by day +100

— Grade 0-1, 1-y NRM: 9% (5-17)

— Grade 2-4, 1-yr NRM: 26% (17-40), p value 0.007

Murali et al. *Transplantation*. 2016

Cooper et al. *Liver Transplantation*. 2017

Zeiser and Blazar. *NEJM*. 2017



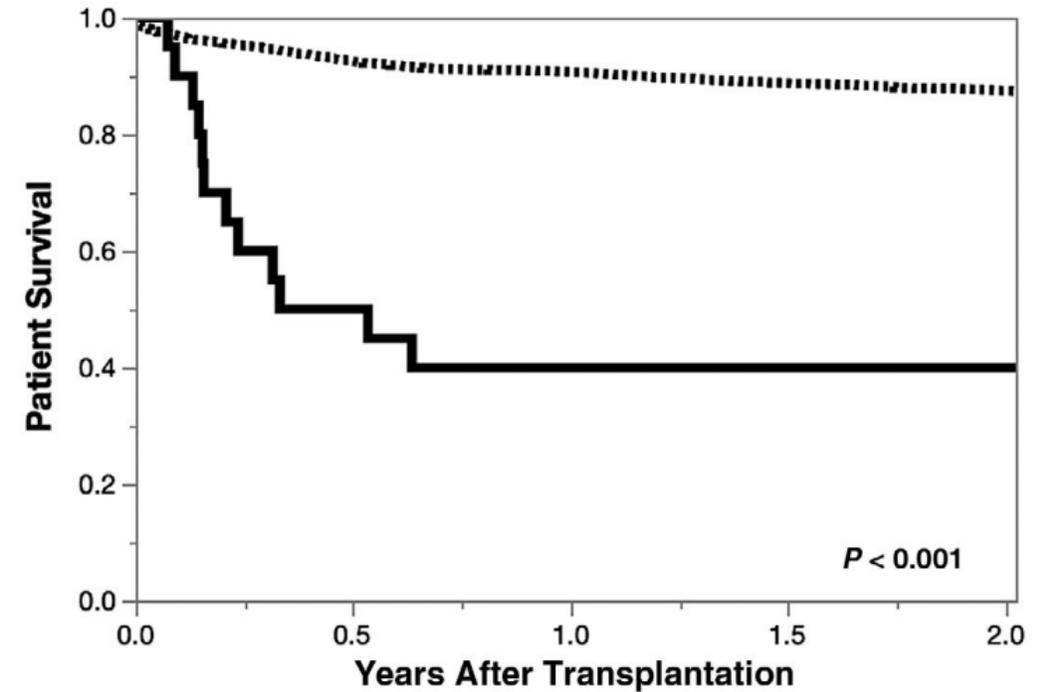
Impacto de la EICH

Incidencia

Alo-trasplante médula	Trasplante hepático
30 – 70 %	0.1 – 2 %

Mortalidad

Alo-trasplante médula	Trasplante hepático
30 – 50 %	> 60 %



Murali et al. Transplantation. 2016

Cooper et al. Liver Transplantation. 2017

Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



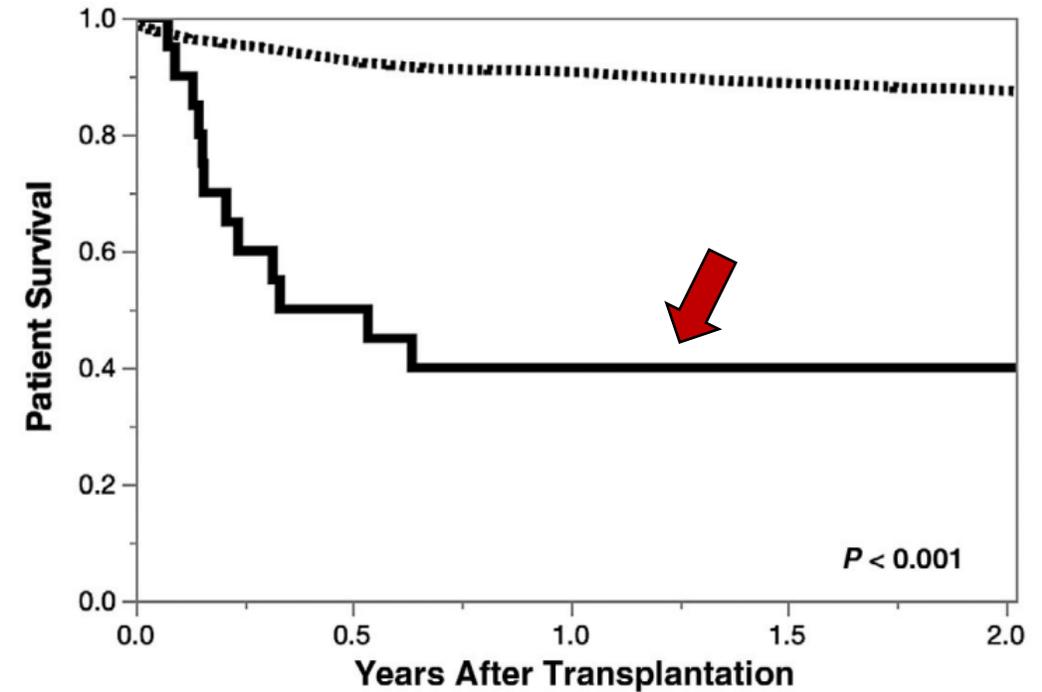
Impacto de la EICH

Incidencia

Alo-trasplante médula	Trasplante hepático
30 – 70 %	0.1 – 2 %

Mortalidad

Alo-trasplante médula	Trasplante hepático
30 – 50 %	> 60 %



Murali et al. Transplantation. 2016

Cooper et al. Liver Transplantation. 2017

Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



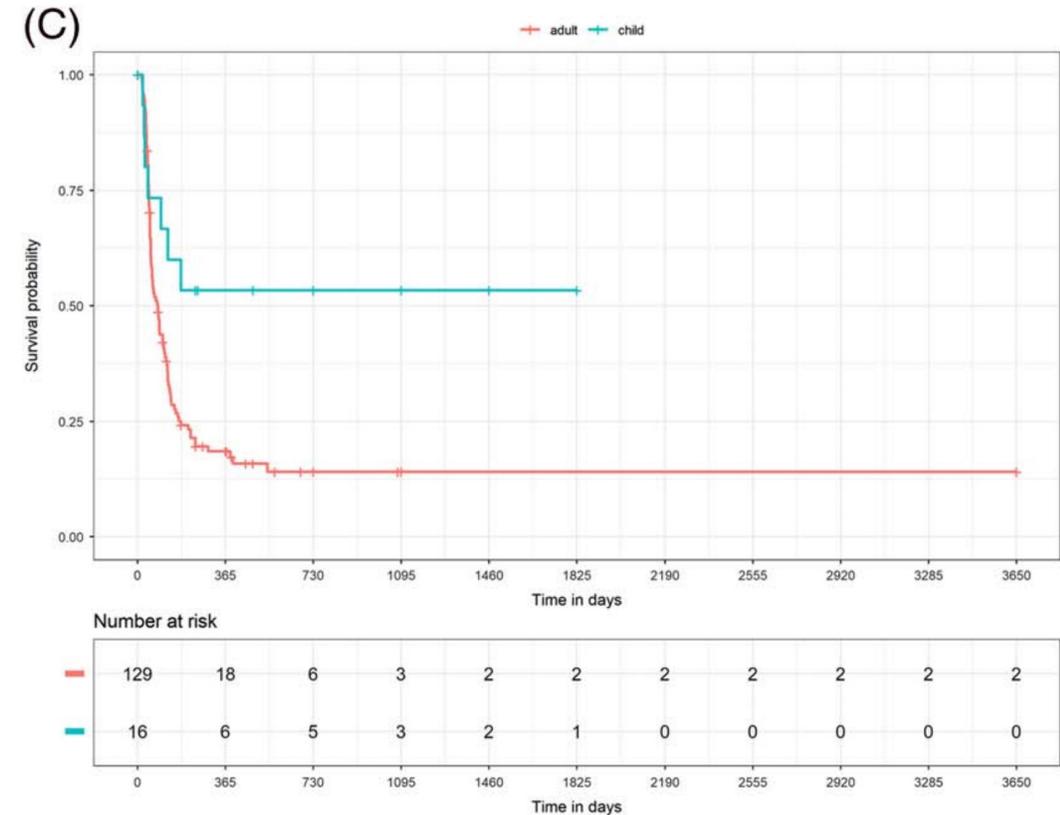
Impacto de la EICH

Incidencia

Alo-trasplante médula	Trasplante hepático
30 – 70 %	0.1 – 2 %

Mortalidad

Alo-trasplante médula	Trasplante hepático
30 – 50 %	~ 80 %



Kneifel et al. Hepatol Comm. 2023

Cooper et al. Liver Transplantation. 2017

Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



Impacto de la EICH

Incidencia

Alo-trasplante médula	Trasplante hepático
30 – 70 %	0.1 – 2 %

Mortalidad

Alo-trasplante médula	Trasplante hepático
30 – 50 %	~ 80 %



Kneifel et al. Hepatol Comm. 2023

Cooper et al. Liver Transplantation. 2017

Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



Factores de riesgo en la EICH

Factores de riesgo

Alo-trasplante médula	Trasplante hepático
Compatibilidad HLA donante-receptor	Compatibilidad HLA donante-receptor
Edad de receptor	Diferencia de edad de >20 años
Edad de donante	Edad de receptor > 40 años
Fuente de las células madre	Infección en el receptor de CMV y HVS
Intensidad de la inmunosupresión	Uso de inmunosupresión de inducción
	Trasplante por AALD, HCC o AILD
	Injerto hepático con >6% de esteatosis
	Donante por ACV
	Discordancia raza donante-receptor

Cooper et al. Liver Transplantation. 2022

Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



Diagnóstico de la EICH



Diagnóstico de la EICH



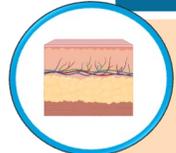
Órgano afectado	Clínica	Laboratorio	Histología
Piel	<ul style="list-style-type: none">• Exantema• Ampollas, ulceraciones...		<ul style="list-style-type: none">• Apoptosis y vacuolización de membrana basal• Infiltración perivascular

Cooper and Abkowitz et al. Blood. 2023

Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



Diagnóstico de la EICH

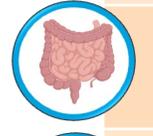
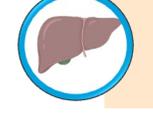
	Órgano afectado	Clínica	Laboratorio	Histología
	Piel	<ul style="list-style-type: none">• Exantema• Ampollas, ulceraciones...		<ul style="list-style-type: none">• Apoptosis y vacuolización de membrana basal• Infiltración perivascular
	Tracto digestivo superior	<ul style="list-style-type: none">• Náuseas, vómitos y anorexia	<ul style="list-style-type: none">• Disminución albúmina	<ul style="list-style-type: none">• Ulceraciones parcheadas en el epitelio
	Tracto digestivo inferior	<ul style="list-style-type: none">• Diarrea acuosa / sangre• Dolor abdominal	<ul style="list-style-type: none">• Disminución albúmina	<ul style="list-style-type: none">• Abscesos crípticos• Apoptosis en criptas

Cooper and Abkowitz et al. *Blood*. 2023

Zeiser and Blazar. *NEJM*. 2017



Diagnóstico de la EICH

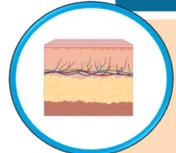
	Órgano afectado	Clínica	Laboratorio	Histología
	Piel	<ul style="list-style-type: none">• Exantema• Ampollas, ulceraciones...		<ul style="list-style-type: none">• Apoptosis y vacuolización de membrana basal• Infiltración perivascular
	Tracto digestivo superior	<ul style="list-style-type: none">• Náuseas, vómitos y anorexia	<ul style="list-style-type: none">• Disminución albúmina	<ul style="list-style-type: none">• Ulceraciones parcheadas en el epitelio
	Tracto digestivo inferior	<ul style="list-style-type: none">• Diarrea acuosa / sangre• Dolor abdominal	<ul style="list-style-type: none">• Disminución albúmina	<ul style="list-style-type: none">• Abscesos crípticos• Apoptosis en criptas
	Hígado	<ul style="list-style-type: none">• Ictericia	<ul style="list-style-type: none">• Elevación bilirrubina	<ul style="list-style-type: none">• Infiltración linfocitaria del área portal• Pericolangitis

Cooper and Abkowitz et al. Blood. 2023

Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



Diagnóstico de la EICH

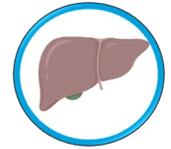
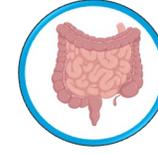
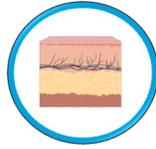
	Órgano afectado	Clínica	Laboratorio	Histología
	Piel	<ul style="list-style-type: none">• Exantema• Ampollas, ulceraciones...		<ul style="list-style-type: none">• Apoptosis y vacuolización de membrana basal• Infiltración perivascular
	Tracto digestivo superior	<ul style="list-style-type: none">• Náuseas, vómitos y anorexia	<ul style="list-style-type: none">• Disminución albúmina	<ul style="list-style-type: none">• Ulceraciones parcheadas en el epitelio
	Tracto digestivo inferior	<ul style="list-style-type: none">• Diarrea acuosa / sangre• Dolor abdominal	<ul style="list-style-type: none">• Disminución albúmina	<ul style="list-style-type: none">• Abscesos crípticos• Apoptosis en criptas
	Hígado	<ul style="list-style-type: none">• Ictericia	<ul style="list-style-type: none">• Elevación bilirrubina	<ul style="list-style-type: none">• Infiltración linfocitaria del área portal• Pericolangitis

Cooper and Abkowitz et al. Blood. 2023

Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



Estadificación de la EICH: MAGIC



Estadio	Piel	Tracto superior	Tracto inferior	Hígado
0	Eritema no activo	Sin náuseas, vómitos, anorexia o clínica intermitente	< 3 episodios / día (<500 mL/día)	< 2 mg/dL
1	Exantema < 25% SCT	Náuseas, vómitos, anorexia persistentes	3 – 4 episodios / día (500-1000 mL/día)	2 – 3 mg/dL
2	Exantema 25-50% SCT		5– 7 episodios / día (1000-1500 mL/día)	3.1 – 6 mg/dL
3	Exantema >50% SCT		> 7 episodios / día (>1500 mL/día)	6.1– 15 mg/dL
4	Eritrodermia >50% + ampollas / descamación >5%		Dolor abdominal grave o presencia de sangre...	>15 mg/dL

AC. Harris et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016



Estadificación de la EICH: MAGIC

	Clasificación clínica en función de la afectación orgánica más grave							
Grado	Piel		Tracto superior		Tracto inferior		Hígado	
0	Estadio 0		Estadio 0		Estadio 0		Estadio 0	
I	Estadio 1-2		Estadio 0		Estadio 0		Estadio 0	
II	Estadio 3	y/o	Estadio 1	y/o	Estadio 1	y/o	Estadio 1	
III	Estadio 0-3		Estadio 1-0	y	Estadio 2-3	y/o	Estadio 2-3	
IV	Estadio 4		Estadio 1-0		Estadio 4		Estadio 4	

AC. Harris et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016



Diagnóstico de la EICH

Otros órganos pueden estar afectados:

Ojos, riñón, pulmones..., pero destaca la afectación de



Órgano afectado	Clínica	Laboratorio	Histología
Médula ósea	<ul style="list-style-type: none">• Astenia• Infecciones• Hematoma, sangrados...	<ul style="list-style-type: none">• Anemia• Linfopenia• Plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none">• Morfología: Hipocelular sin displasia e infiltración linfocitaria



Diagnóstico de la EICH

Otros órganos pueden estar afectados:

Ojos, riñón, pulmones..., pero destaca la afectación de

Órgano afectado	Clínica	Laboratorio	Histología
 Médula ósea	<ul style="list-style-type: none">• Astenia• Infecciones• Hematoma, sangrados...	<ul style="list-style-type: none">• Anemia• Linfopenia• Plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none">• Morfología: Hipocelular sin displasia e infiltración linfocitaria

Biología molecular

- Citometría: Sin mielopoiesis, infiltración linfocitaria
- Citogenética: Cariotipo del donante
- Quimerismo: Leucocitos del donante



Diagnóstico de la EICH

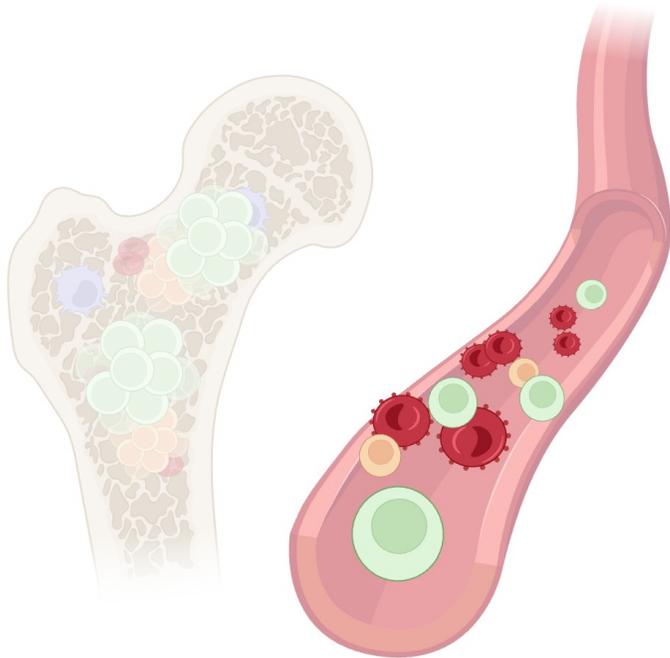
Detección de quimera en sangre periférica:





Diagnóstico de la EICH

Detección de quimera en sangre periférica:





Diagnóstico de la EICH

Signos y síntomas compatibles con EICH
a las 2-12 semanas del post-trasplante

Cooper and Abkowitz et al. Blood. 2023



Diagnóstico de la EICH

Signos y síntomas compatibles con EICH

a las 2-12 semanas del post-trasplante

Mientras se descartan infecciones, toxicidad...
y se considera la EICH

Biopsia de tejido
guiada por síntoma / signo
+
Detección de quimera
en sangre periférica



Diagnóstico de la EICH

Signos y síntomas compatibles con EICH

a las 2-12 semanas del post-trasplante

Mientras se descartan infecciones, toxicidad...
y se considera la EICH

Biopsia de tejido
guiada por síntoma / signo
+
Detección de quimera
en sangre periférica

Biopsia no consistente
y quimera <1%

Buscar diagnóstico alternativa



Diagnóstico de la EICH

Signos y síntomas compatibles con EICH

a las 2-12 semanas del post-trasplante

Mientras se descartan infecciones, toxicidad...
y se considera la EICH

Biopsia de tejido

guiada por síntoma / signo

+

Detección de quimera

en sangre periférica

Biopsia no consistente
y quimera <1%

Buscar diagnóstico alternativa

Biopsia no consistente
pero alta sospecha o >1% quimera

Re-biopsia
Plantear tratamiento



Diagnóstico de la EICH

Signos y síntomas compatibles con EICH

a las 2-12 semanas del post-trasplante

Mientras se descartan infecciones, toxicidad...
y se considera la EICH

Biopsia de tejido
guiada por síntoma / signo
+

Detección de quimera
en sangre periférica

Biopsia no consistente
y quimera <1%

Buscar diagnóstico alternativa

Biopsia no consistente
pero alta sospecha o >1% quimera

Re-biopsia
Plantear tratamiento

Biopsia consistente

Iniciar tratamiento



Tratamiento de la EICH



Tratamiento de la EICH

Sospecha / Diagnóstico de EICH

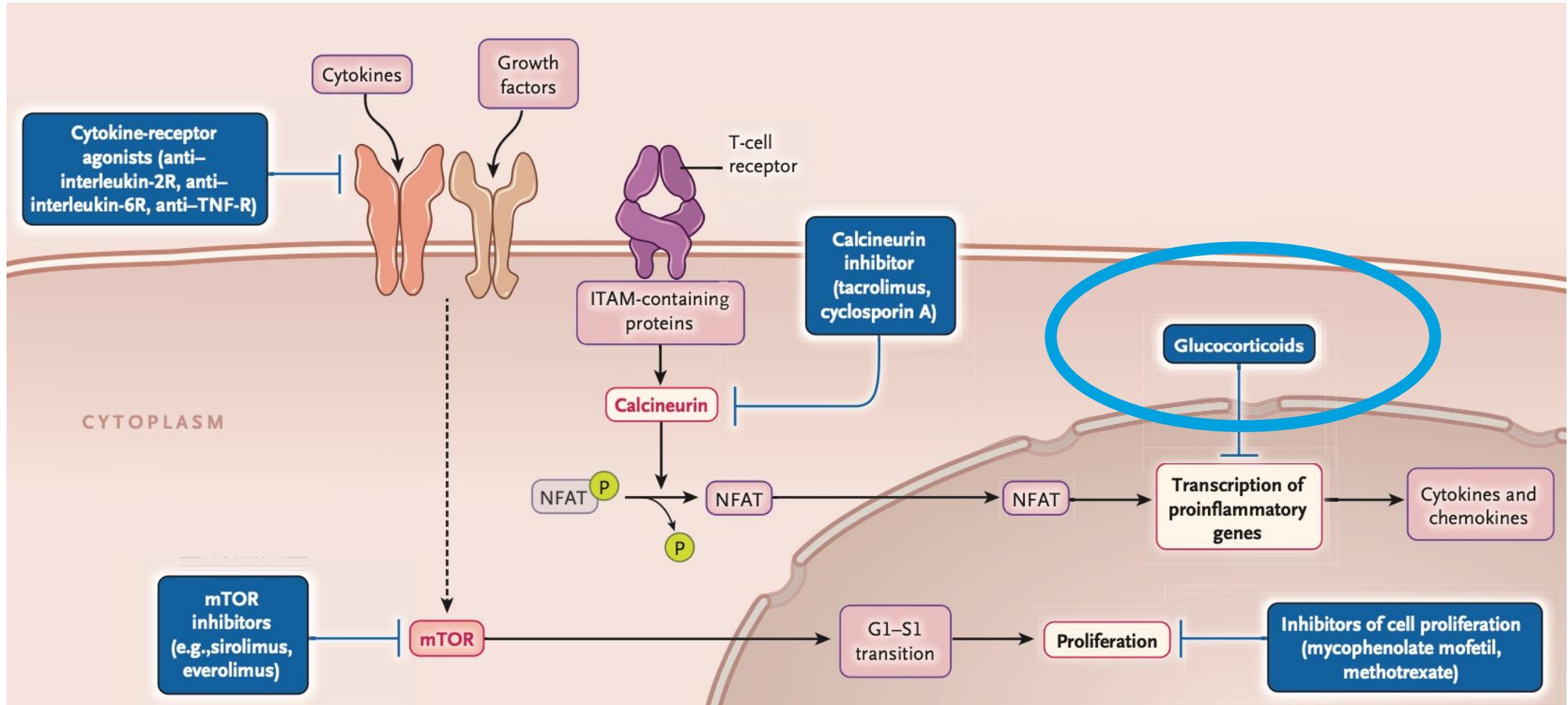


Iniciar corticoterapia
2 mg / kg / día

Adaptado de Cooper and Abkowitz et al. Blood. 2023
Adaptado de Dignan et al. BJH guideline. 2012.



Tratamiento de la EICH: Glucocorticoides



Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



Tratamiento de la EICH

Sospecha / Diagnóstico de EICH



- Si solo piel, reducir inmunosupresión 30-50%
- Si afectación digestiva, corticoides tópicos
- Si afectación de médula, pensar en alotrasplante y candidatos

Iniciar corticoterapia
2 mg/kg/día

Adaptado de Cooper and Abkowitz et al. Blood. 2023
Adaptado de Dignan et al. BJH guideline. 2012.



Tratamiento de la EICH

Sospecha / Diagnóstico de EICH

- Si solo piel, reducir inmunosupresión 30-50%
- Si afectación digestiva, corticoides tópicos
- Si afectación de médula, pensar en alotrasplante y candidatos

Iniciar corticoterapia
2 mg/kg/día

Respuesta a corticoides
mejoría 3-5 días

Pauta descendente

Adaptado de Cooper and Abkowitz et al. Blood. 2023
Adaptado de Dignan et al. BJH guideline. 2012.



Tratamiento de la EICH

Sospecha / Diagnóstico de EICH

- Si solo piel, reducir inmunosupresión 30-50%
- Si afectación digestiva, corticoides tópicos
- Si afectación de médula, pensar en alotrasplante y candidatos

Iniciar corticoterapia
2 mg/kg/día

Respuesta a corticoides
mejoría 3-5 días

Pauta descendente

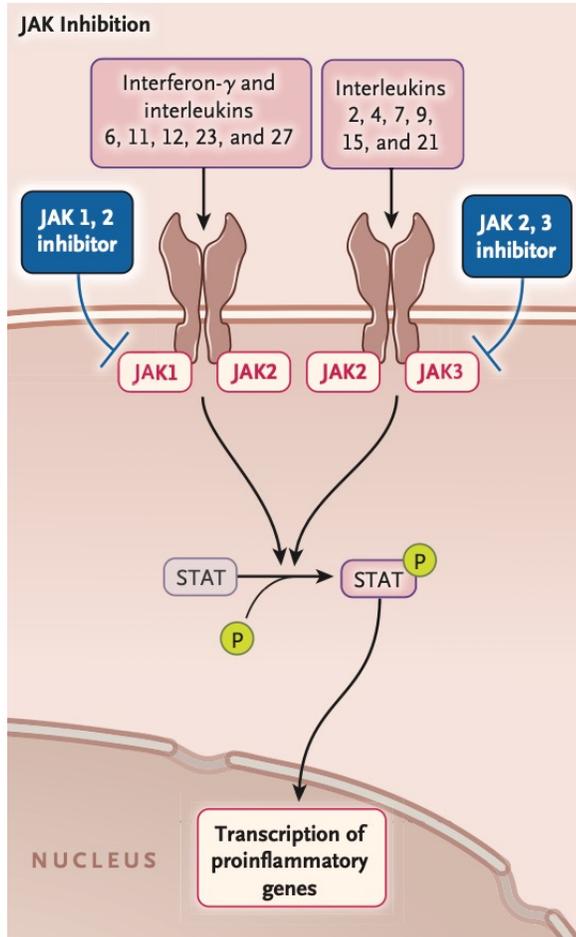
Resistente a corticoides

Segunda línea:
Ruxolitinib

Adaptado de Cooper and Abkowitz et al. Blood. 2023
Adaptado de Dignan et al. BJH guideline. 2012.



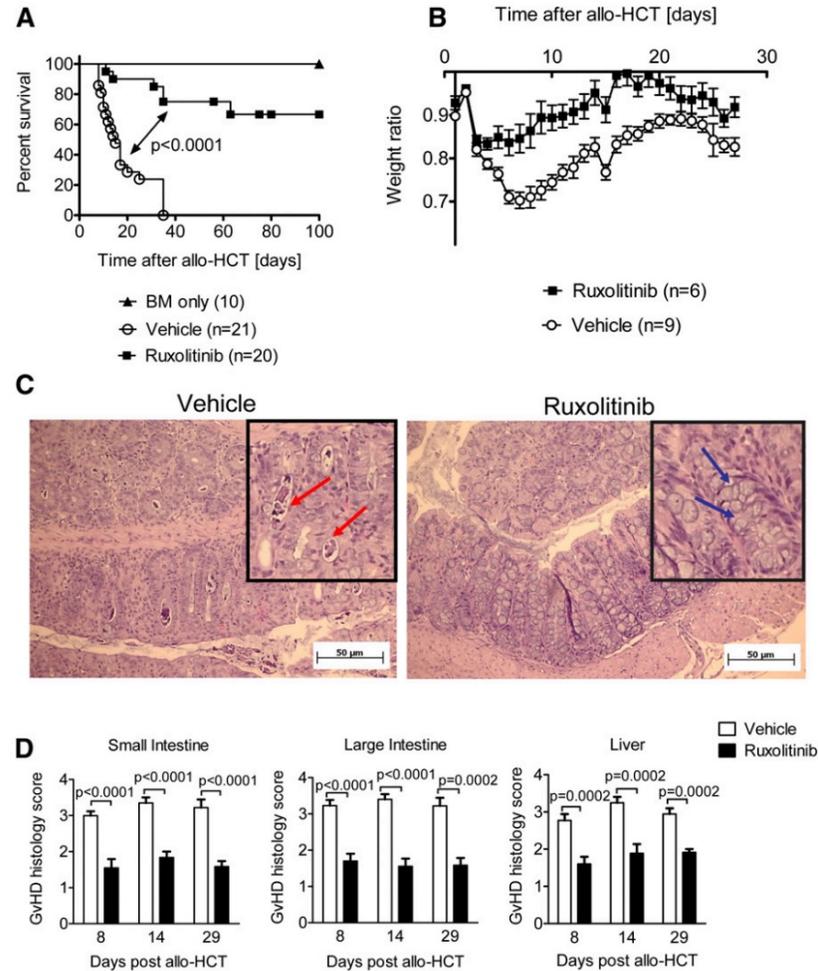
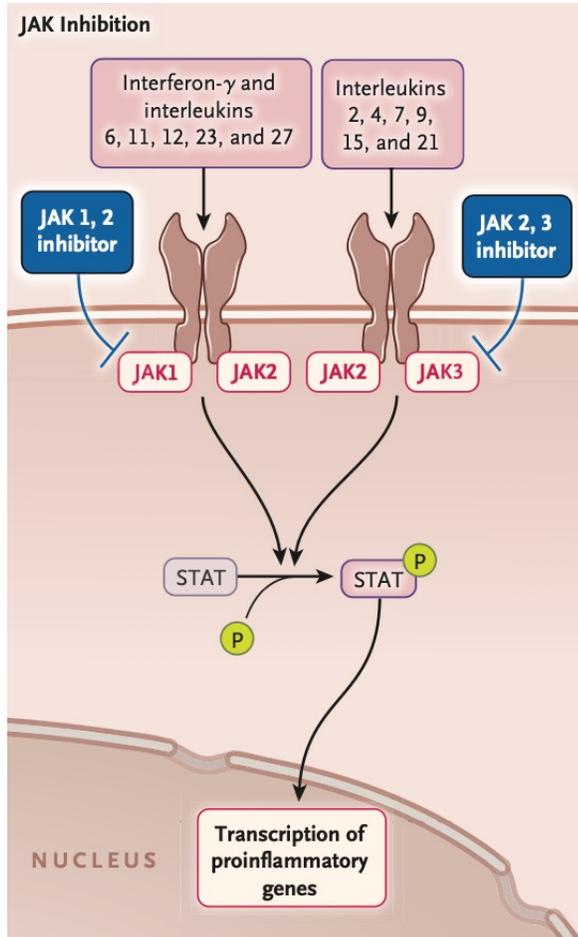
Tratamiento de la EICH: inhibición de JAK



Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



Tratamiento de la EICH: inhibición de JAK

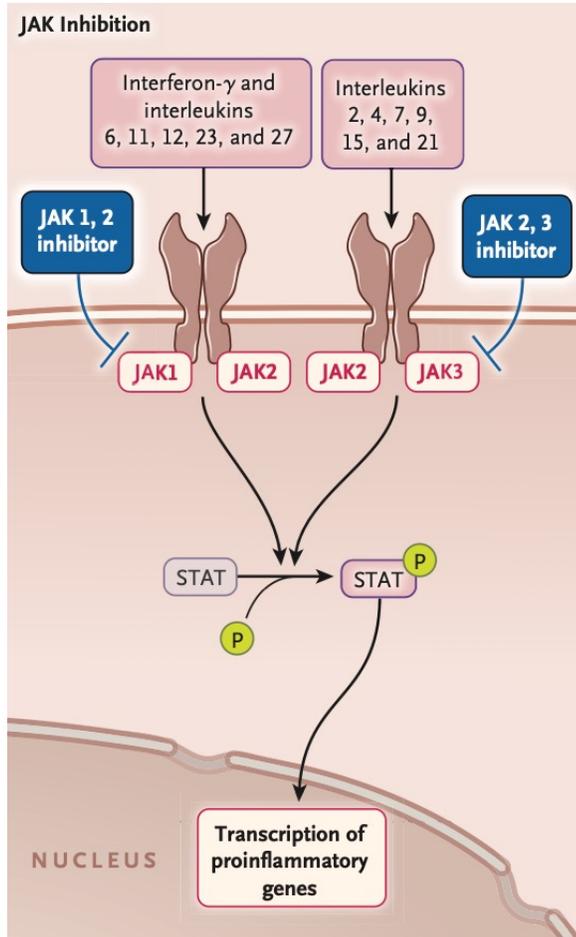


Zeiser and Blazar. *NEJM*. 2017

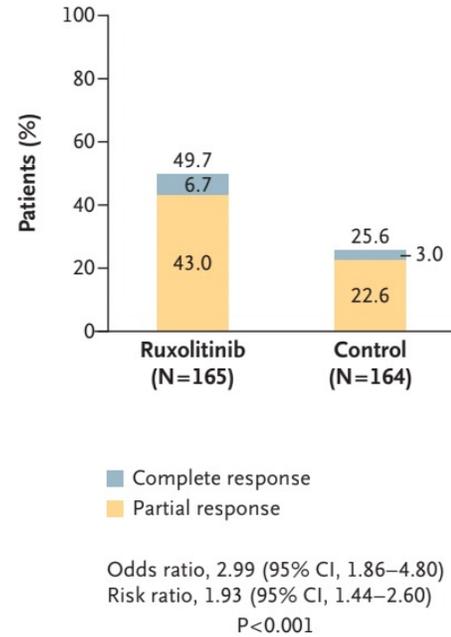
Spoerl et al. *Transplantation*. 2013



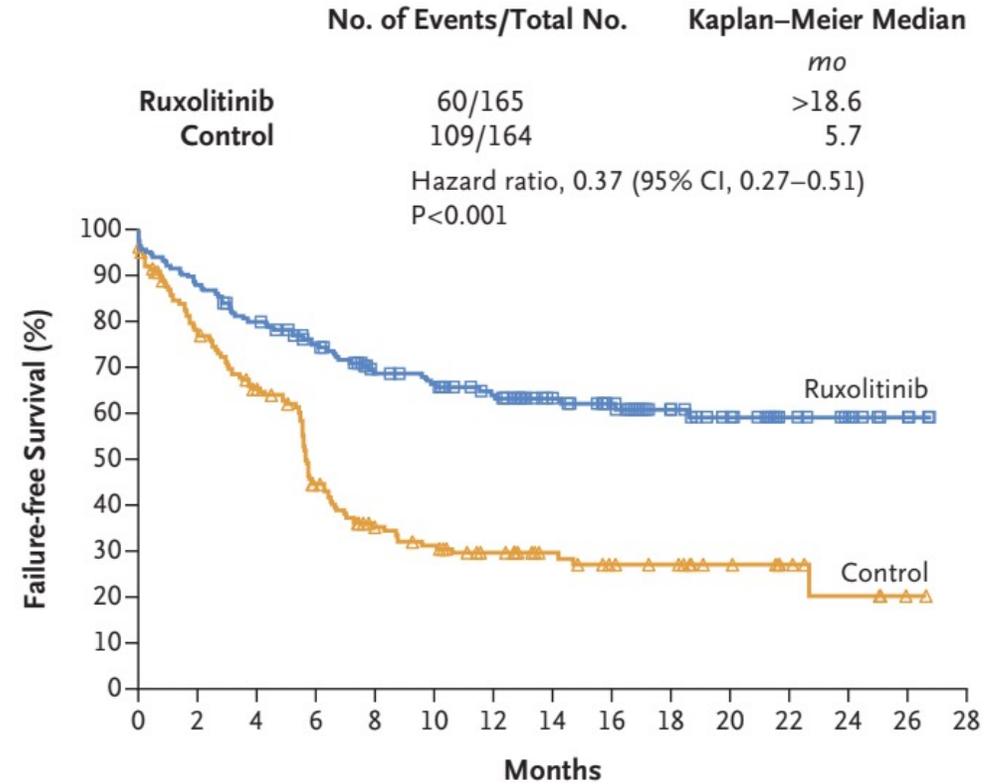
Tratamiento de la EICH: inhibición de JAK



A Overall Response at Week 24



B Failure-free Survival



No. at Risk

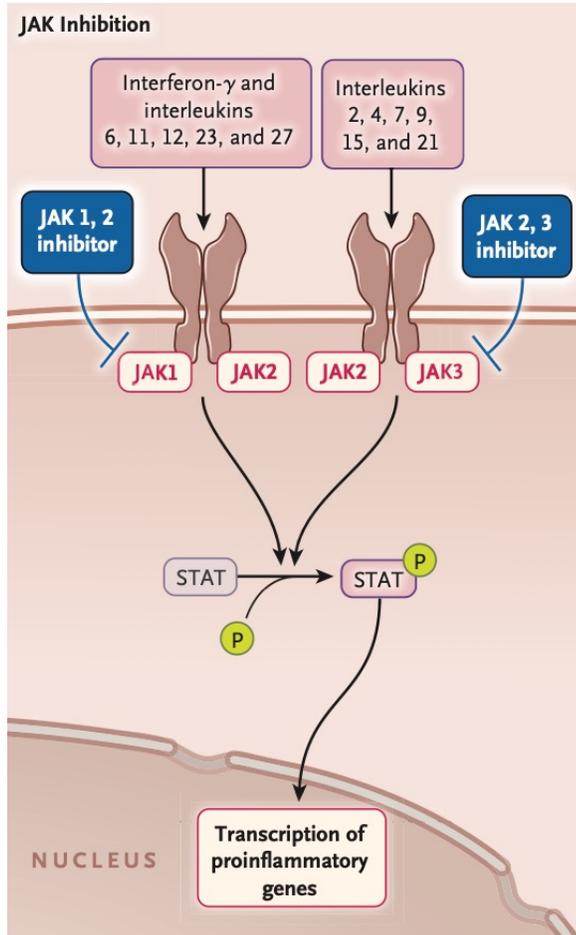
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ruxolitinib	165	145	130	115	92	87	76	58	49	37	27	15	9	4	0
Control	164	123	100	64	45	39	31	23	17	15	9	6	3	1	0

Zeiser and Blazar. NEJM. 2017

Zeiser et al. NEJM. 2021



Tratamiento de la EICH: inhibición de JAK



The use of ruxolitinib for acute graft-versus-host disease developing after solid organ transplantation

Miriam T. Jacobs¹ | Marissa Olson¹ | Bruna Pellini Ferreira¹ | Ramon Jin¹ |
Ramsey Hachem² | Derek Byers² | Chad Witt² | Armin Ghobadi¹ | John F. DiPersio¹ |
Iskra Pusic¹ 

Zeiser and Blazar. NEJM. 2017



Tratamiento de la EICH

Sospecha / Diagnóstico de EICH

- Si solo piel, reducir inmunosupresión 30-50%
- Si afectación digestiva, corticoides tópicos
- Si afectación de médula, pensar en alotrasplante y candidatos

Iniciar corticoterapia
2 mg / kg / día

Respuesta a corticoides
mejoría 3-5 días

Pauta descendente

Resistente a corticoides

Segunda línea:
Ruxolitinib

Considerar:
Fotoféresis

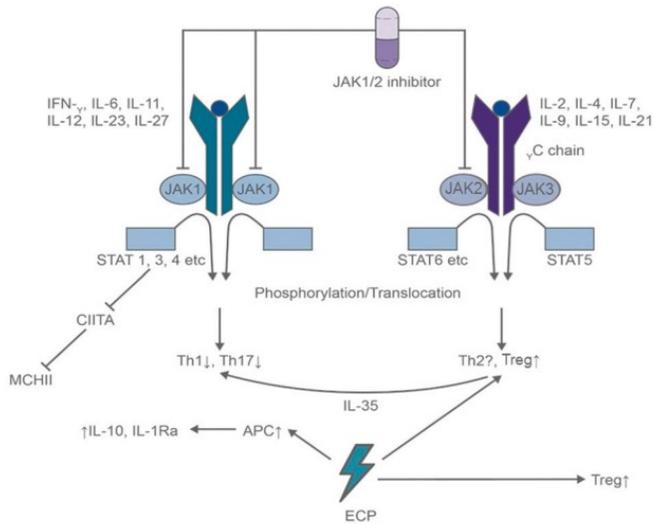
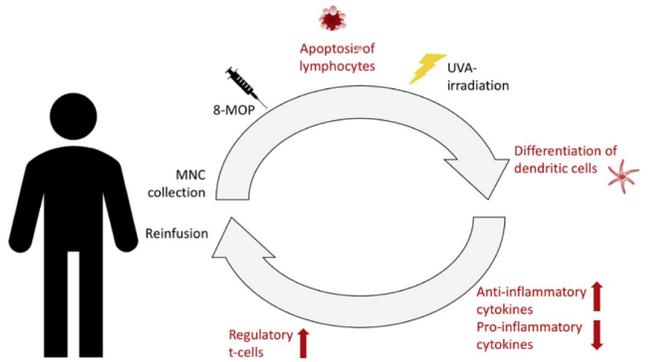
Tercera línea:
Ibrutinib, alemtuzumab, MMF, ATG...

Adaptado de Cooper and Abkowitz et al. Blood. 2023

Adaptado de Dignan et al. BJH guideline. 2012.



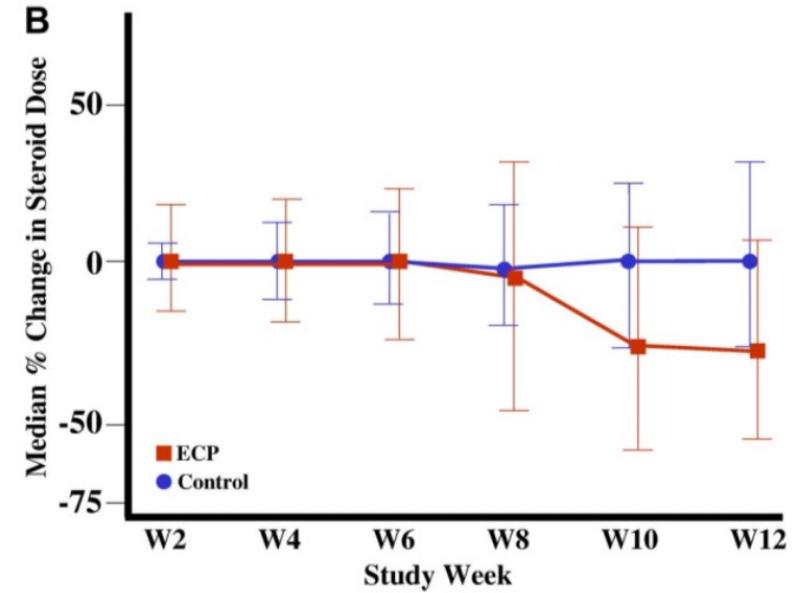
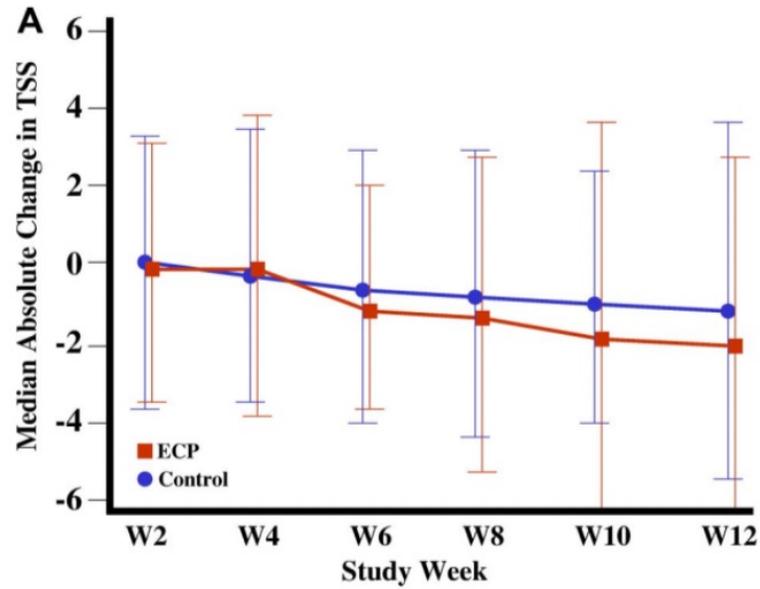
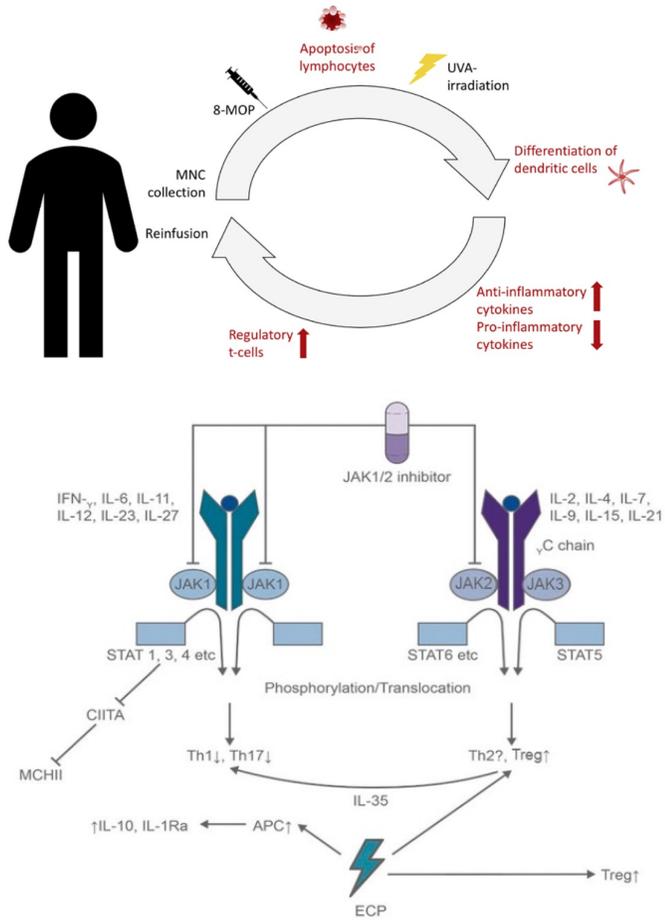
Tratamiento de la EICH: Fotoféresis



Drexler et al. *Transfus Med Hemother.* 2020
Greinix et al. *Leukemia.* 2022.



Tratamiento de la EICH: Fotoféresis

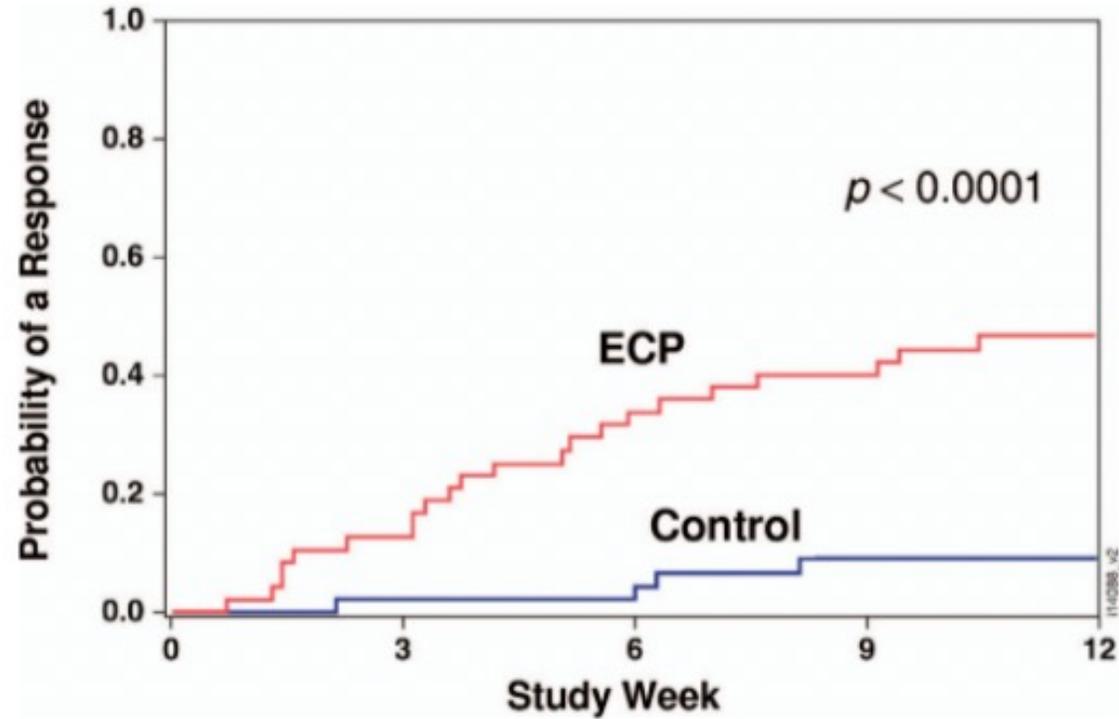
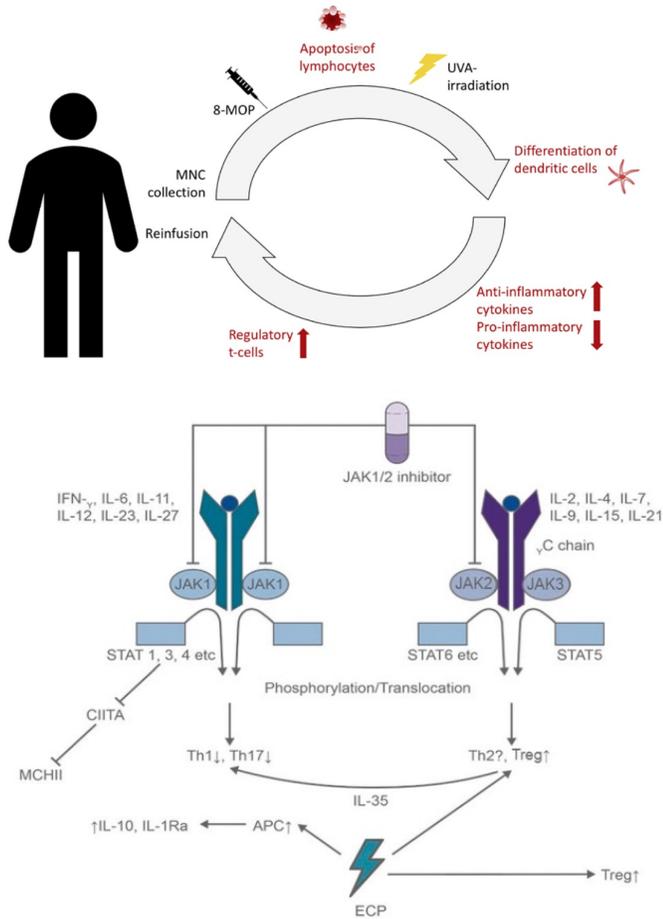


Drexler et al. *Transfus Med Hemother.* 2020
 Greinix et al. *Leukemia.* 2022.

Floewrs et al. *Blood.* 2008



Tratamiento de la EICH: Fotoféresis

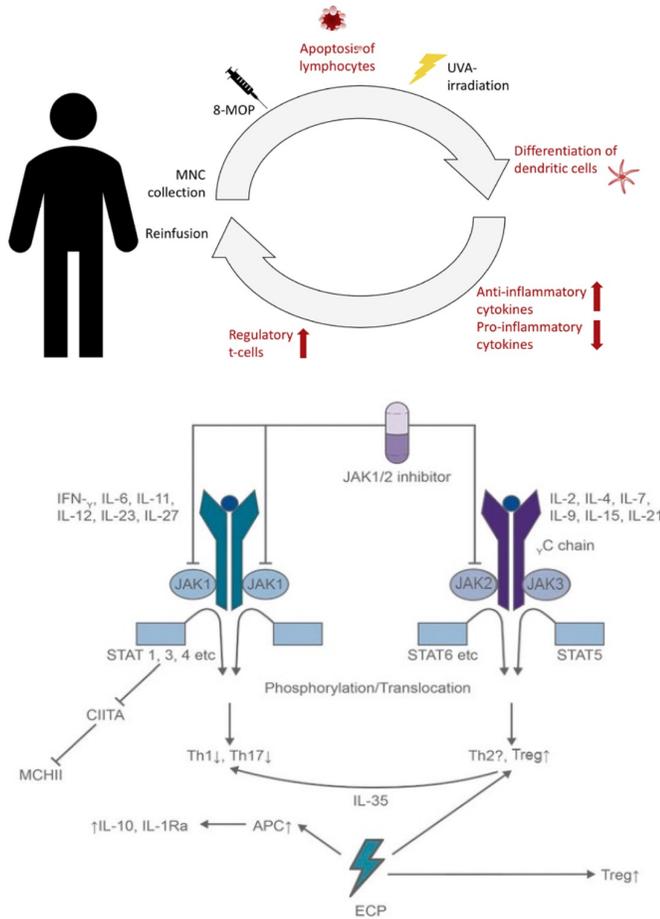


Drexler et al. *Transfus Med Hemother.* 2020
Greinix et al. *Leukemia.* 2022.

Floewrs et al. *Blood.* 2008



Tratamiento de la EICH: Fotoféresis



CASE REPORT | LIVER

Novel Application of Extracorporeal Photopheresis as Treatment of Graft-versus-Host Disease Following Liver Transplantation

Timothy J. Brown, MD¹, Cathy Gentry, BS², Suntrea T. G. Hammer, MD³, Christine S. Hwang, MD⁴, Madhuri Vusirikala, MD⁵, Prapti A. Patel, MD⁵, Karén Matevosyan, MD⁵, Shannan R. Tujios, MD⁶, Arjmand R. Mufti, MD⁶, and Robert H. Collins, Jr., MD⁵

Extracorporeal photopheresis in solid organ transplant-associated acute graft-versus-host disease

Brett L. Houston,^{1*} Matthew Yan,^{2*} Kathryn Tinckam,^{1,3} Suzanne Kamel-Reid,³ Hong Chang,³ Kevin H.M. Kuo,^{1,2} Cynthia Tsien,¹ Matthew D. Seftel,⁴ Yaron Avitzur,⁵ David Grant,⁶ and Christine M. Cserti-Gazdewich^{1,2,3}

Drexler et al. *Transfus Med Hemother.* 2020
Greinx et al. *Leukemia.* 2022.



Tratamiento de la EICH

Signos y síntomas compatibles con EICH

- Si solo piel , reducir inmunosupresión 30-50%
- Si afectación digestiva, corticoides típicos
- Si afectación de médula, pensar en alotrasplante y candidatos

Iniciar corticoterapia
2 mg / kg / día

Respuesta a corticoides
mejoría 3-5 días

Pauta descendente

Resistente a corticoides

Segunda línea:
Ruxolitinib

Considerar:
Fotoféresis

¿Candidato a alotrasplante?
Iniciar búsqueda donante

Tercera línea:
Ibrutinib, alemtuzumab, MMF, ATG...
Fotoféresis

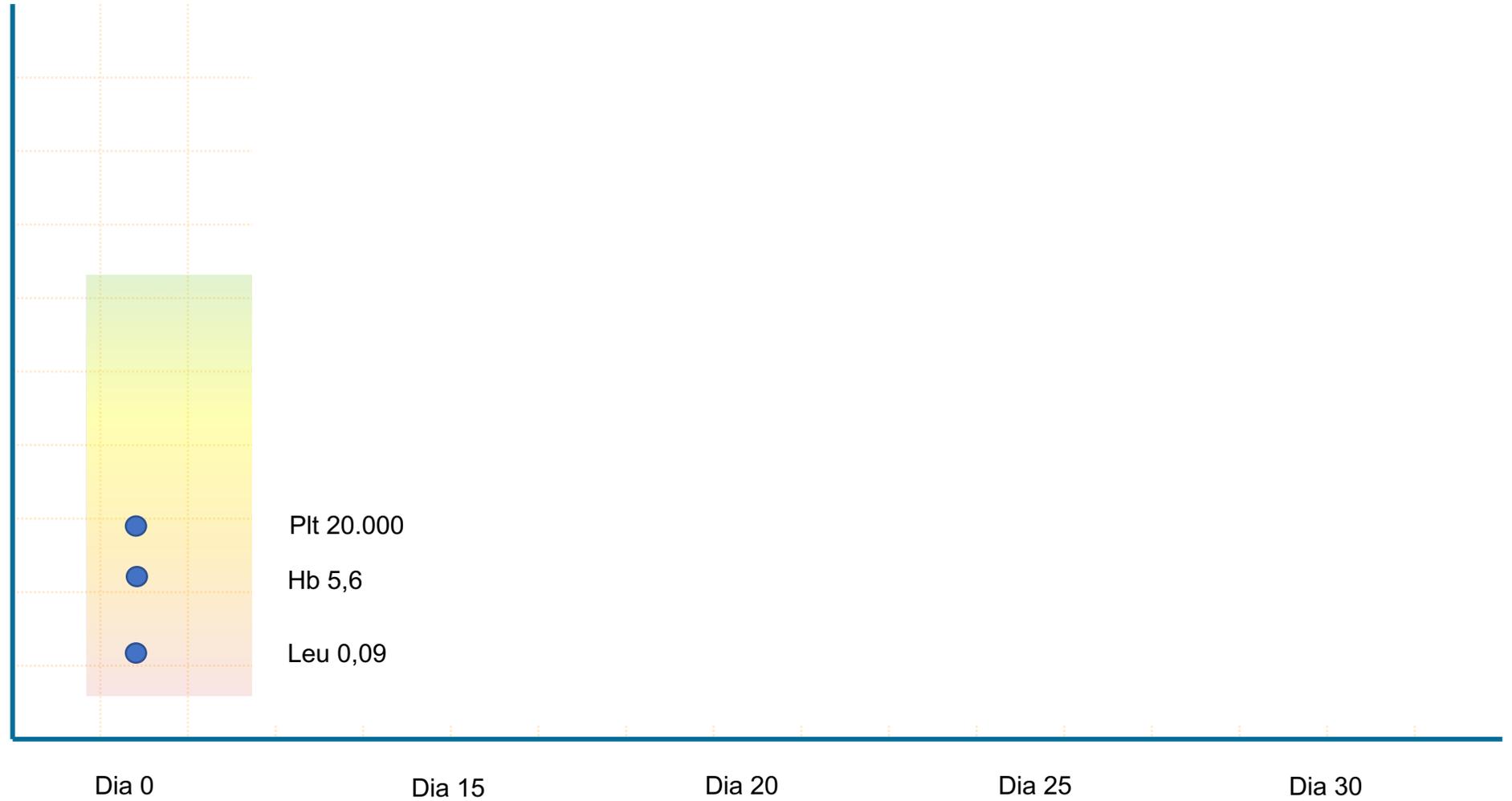
Adaptado de Cooper and Abkowitz et al. Blood. 2023
Adaptado de Dignan et al. BJH guideline. 2012.



Volviendo a nuestro caso clínico



Caso clínico





Caso clínico

día 13 de ingreso:
Aparición del exantema





Caso clínico

En paralelo a los resultados iniciales...

INFECCIONES

CMV PCR
EBV PCR
HHV-6 PCR
HIV PCR
TBC TC-TA, esputo, AMO
Leishmania PCR
Toxoplasmosis PCR

MALIGNIDAD

PTLD TC-TA,
inmunofenotipo

HLH TC-TA, no
espleno, ferritina, IL-2...

TOXICIDAD

Inmunosupresión
con la reducción no mejora...

Valganciclovir
con la reducción no mejora...

INMUNOLÓGICAS / INFLAMATORIAS

MAT
no esquistos, FRA, hemolisis...

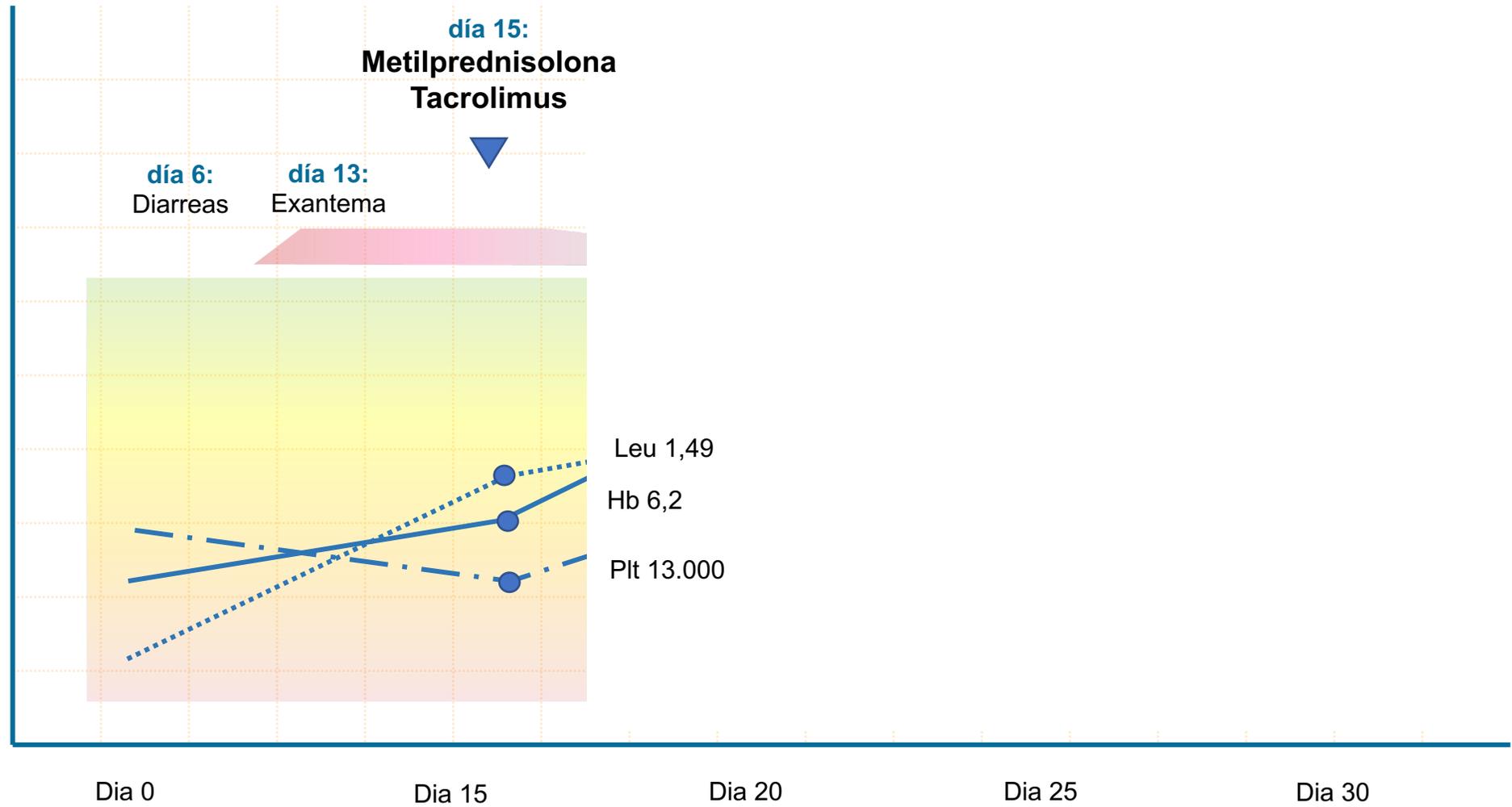
HLH TC-TA, no espleno,
ferritina, IL-2...

EICH

Sospecha de **enfermedad injerto contra huésped** tras el trasplante hepático...



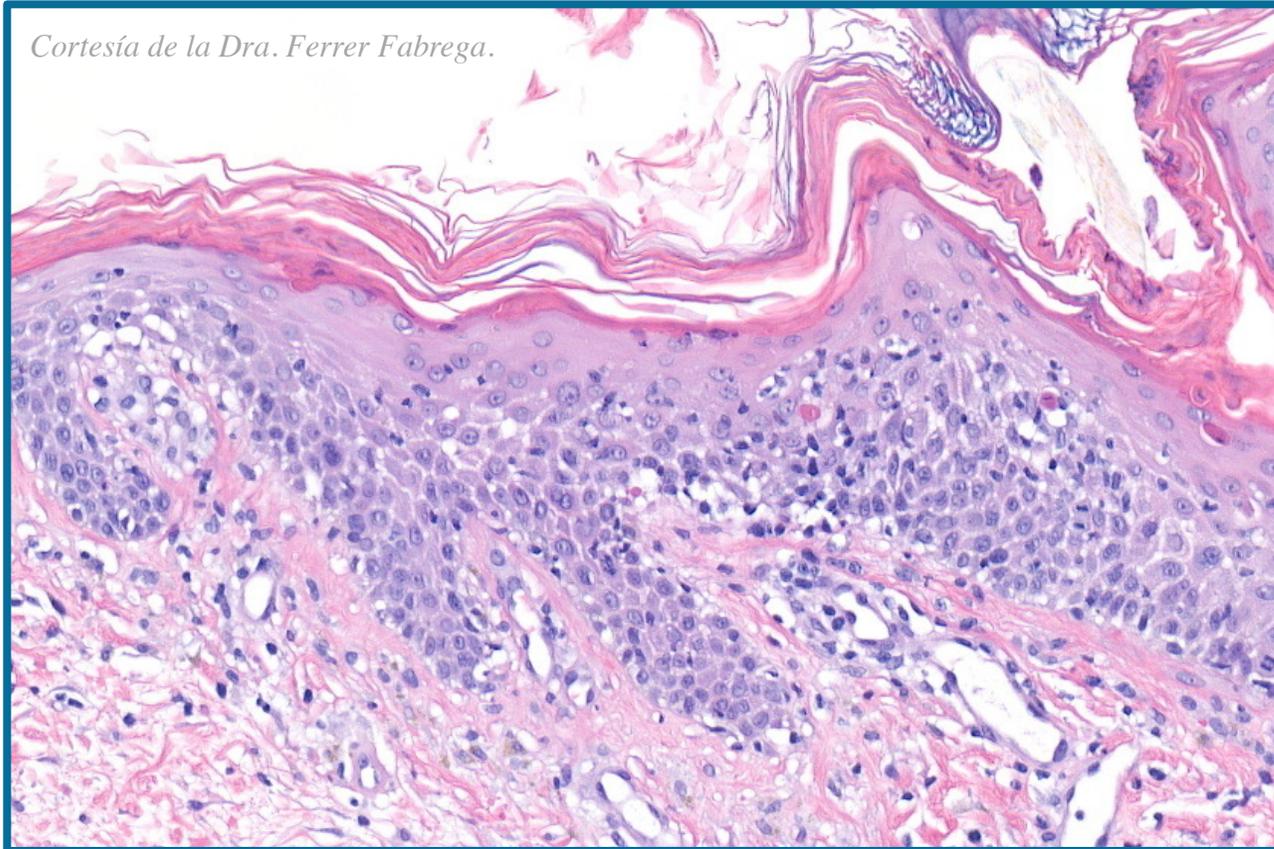
Caso clínico





Caso clínico

día 18 de ingreso:
Diagnóstico definitivo

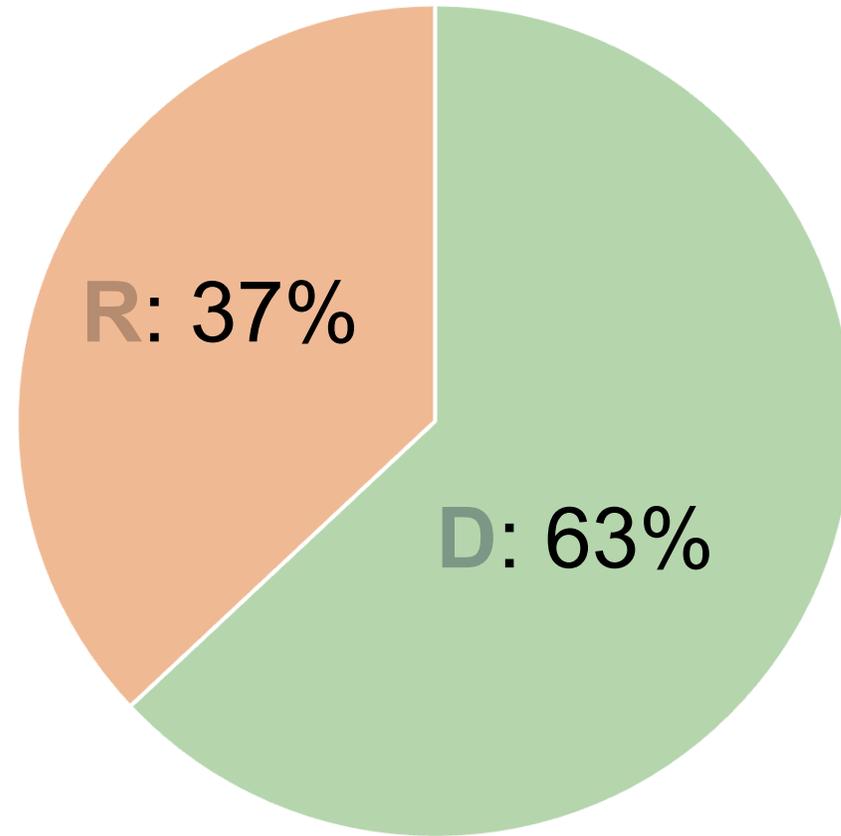


- Vacuolización de la capa basal
- Queratinocitos necróticos de todos los estratos
- Infiltrado linfocitario dérmico perivascular



Caso clínico

día 18 de ingreso:
Diagnóstico definitivo



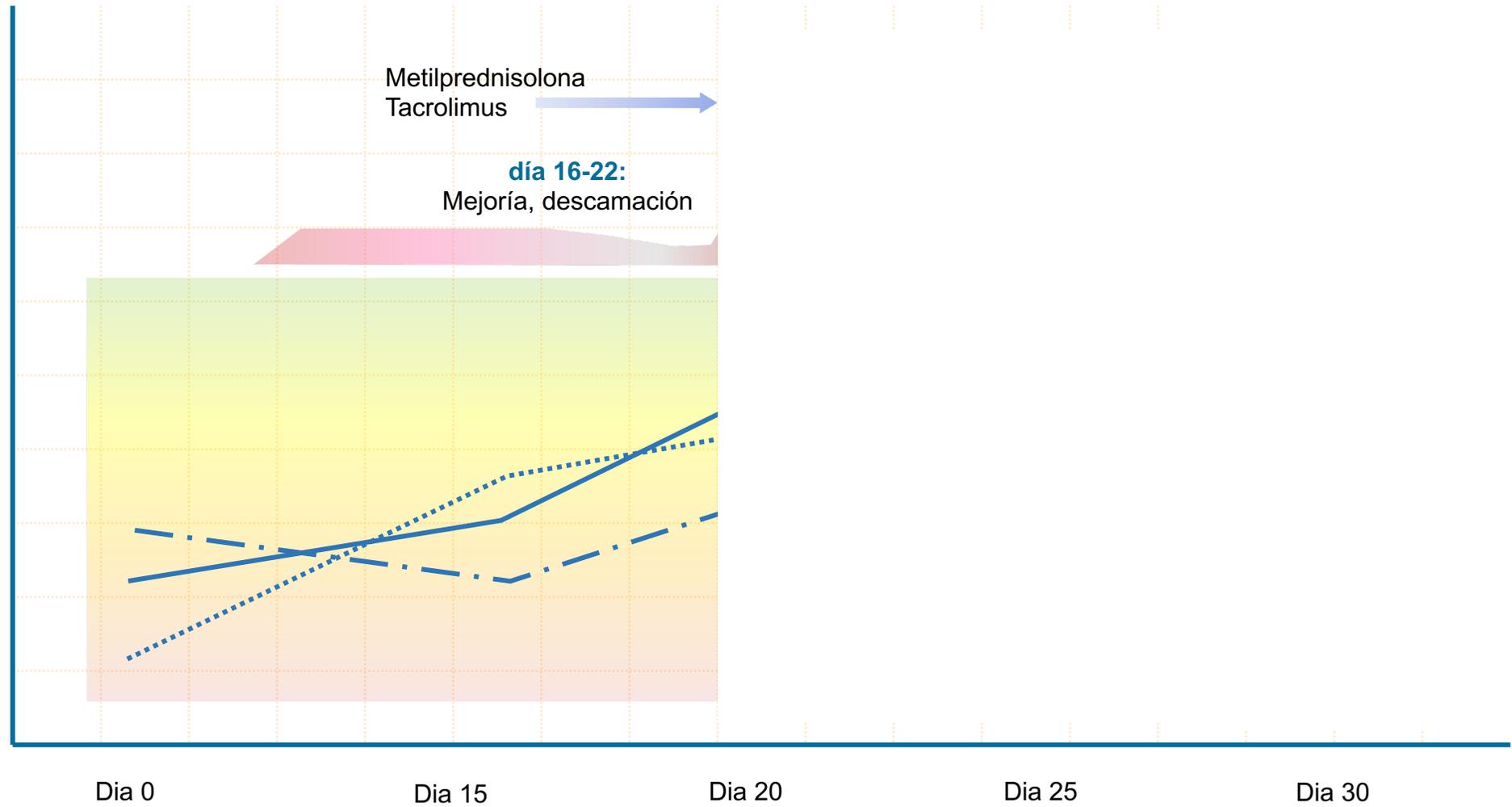


Caso clínico

Diagnóstico definitivo:
Enfermedad injerto contra huésped



Caso clínico





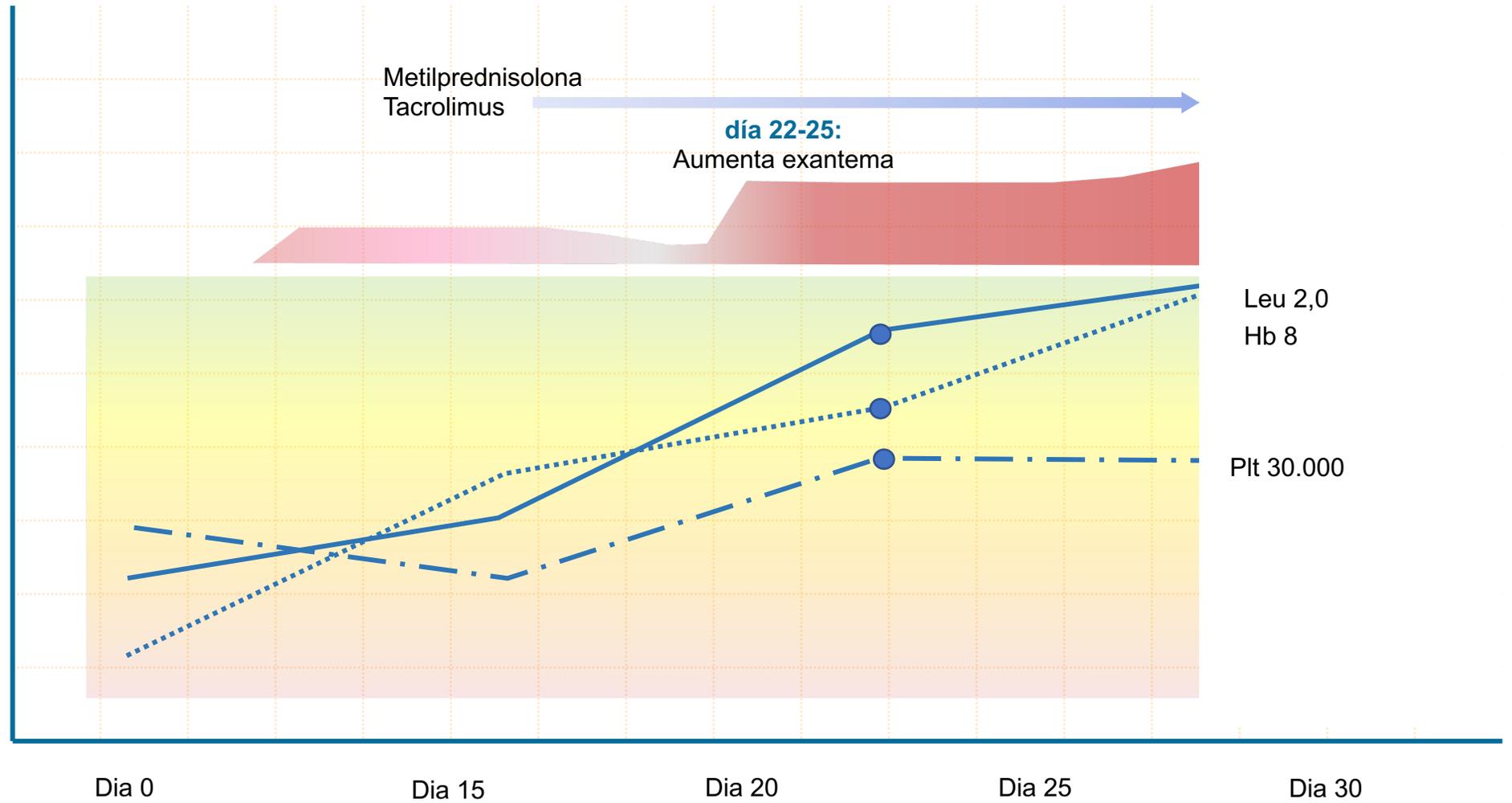
Caso clínico

día 19 de ingreso:
Mejoría del exantema
Aparición de descamación





Caso clínico





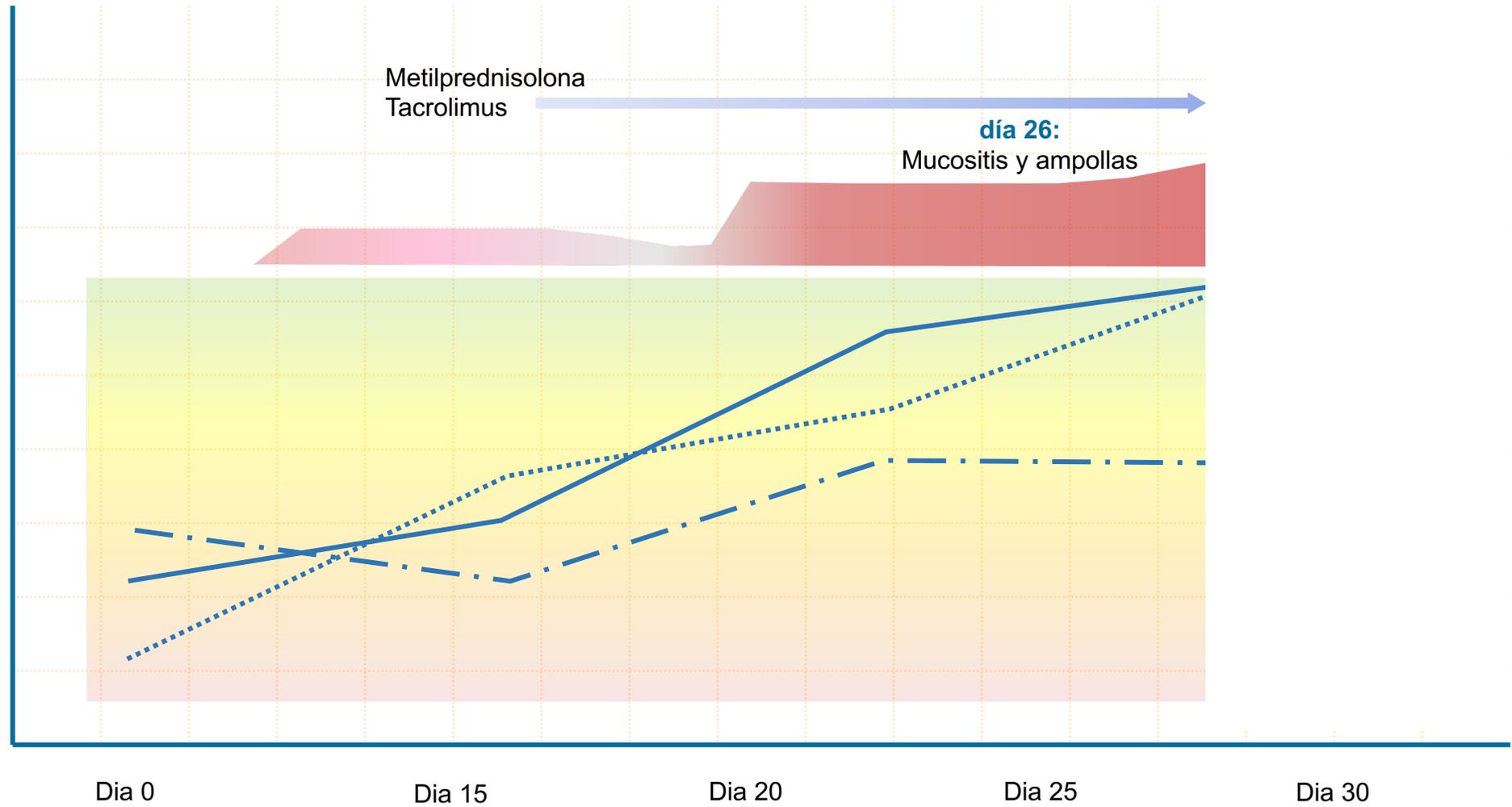
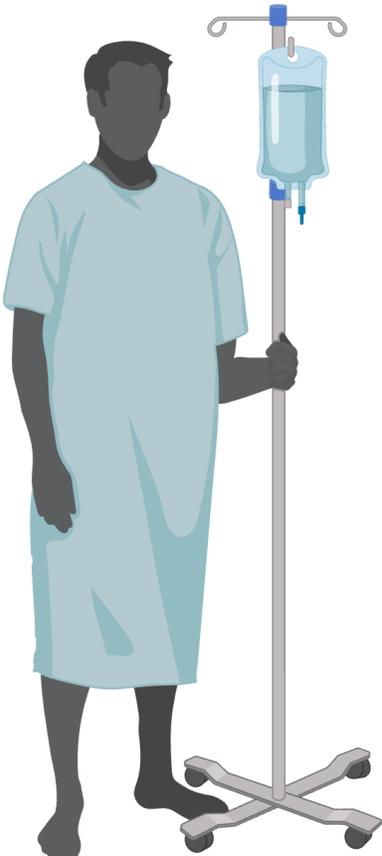
Caso clínico

día 26 de ingreso:
Aparición de mucositis
y de ampollas



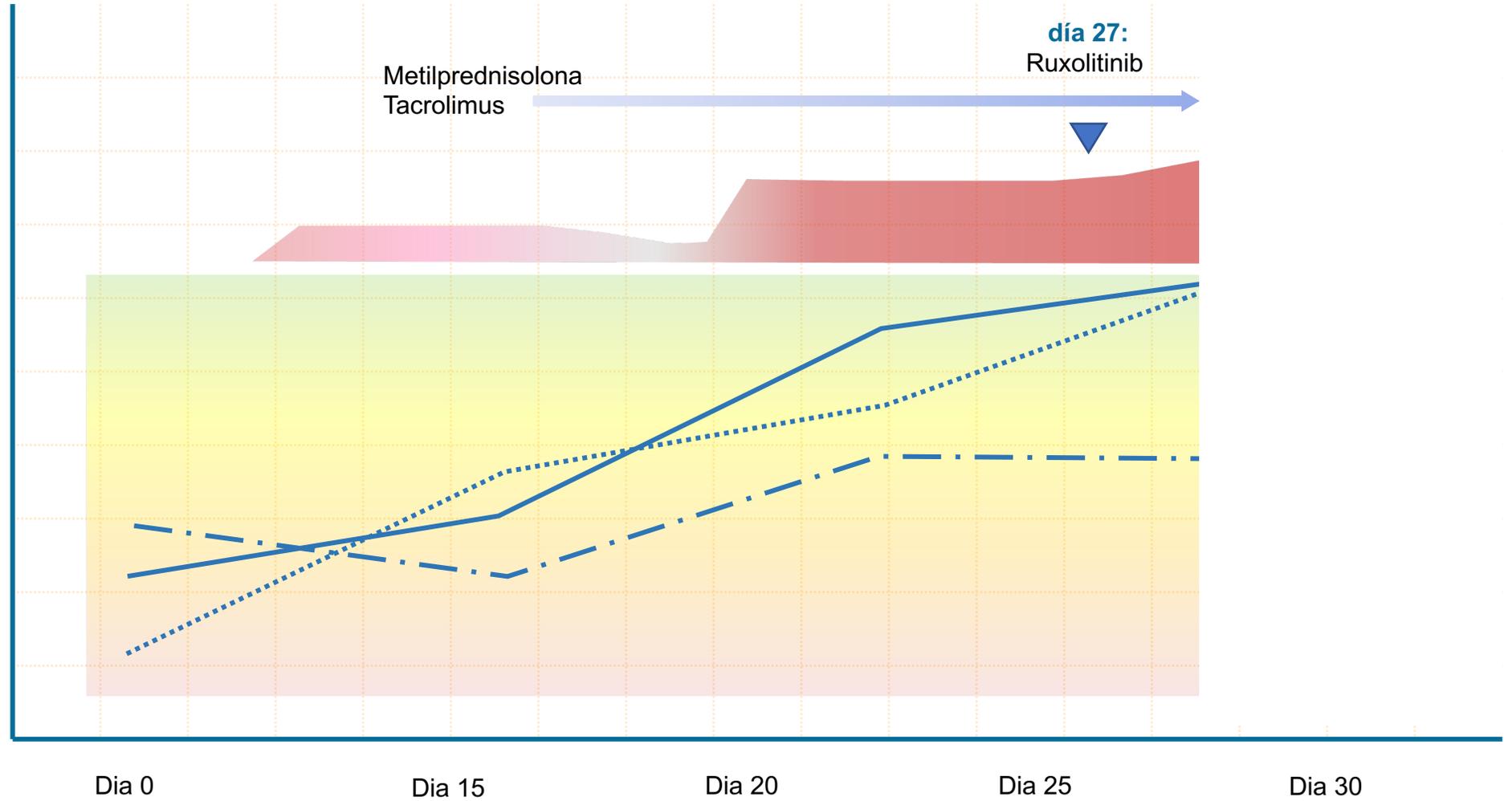


Caso clínico



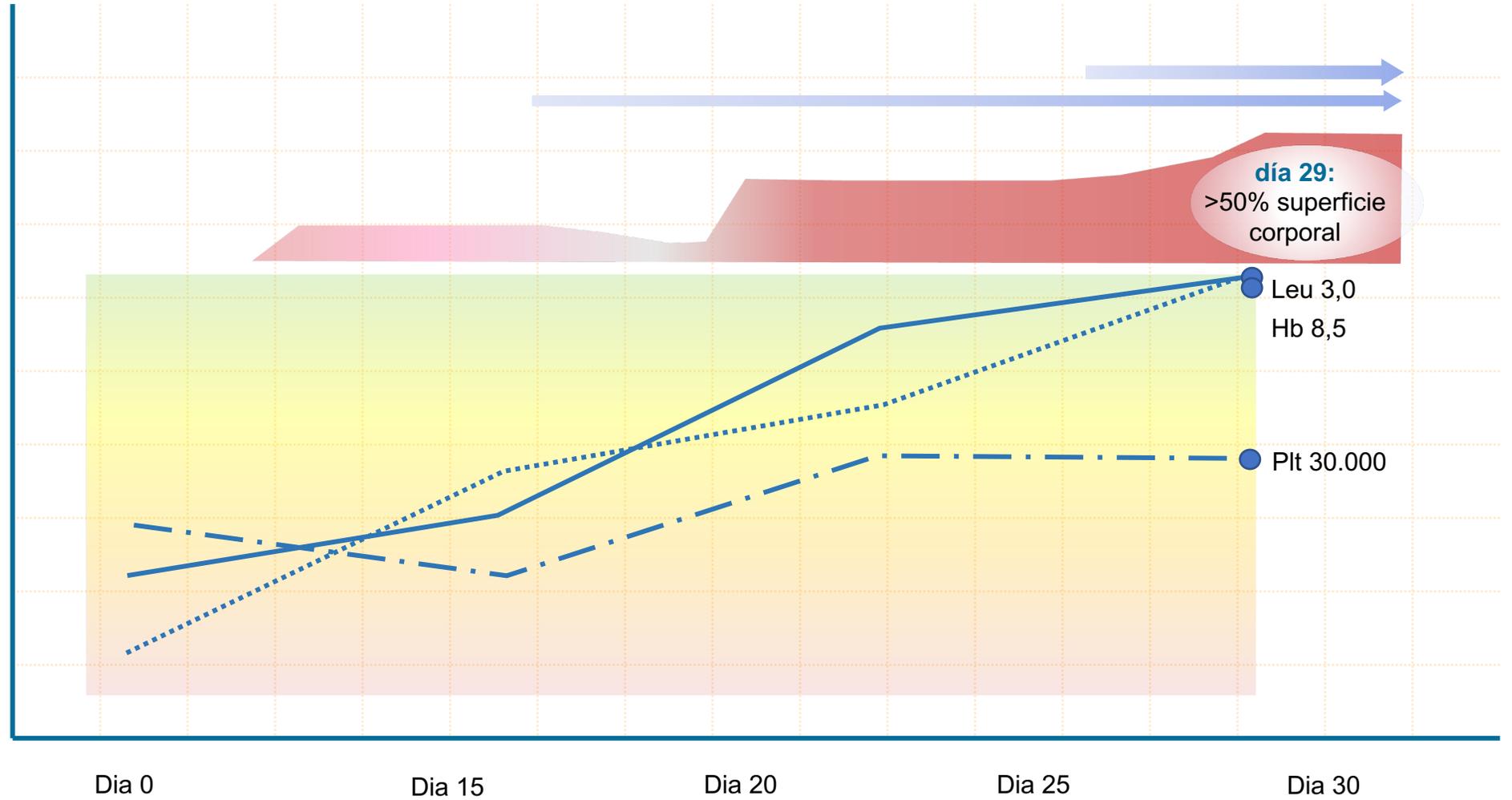


Caso clínico



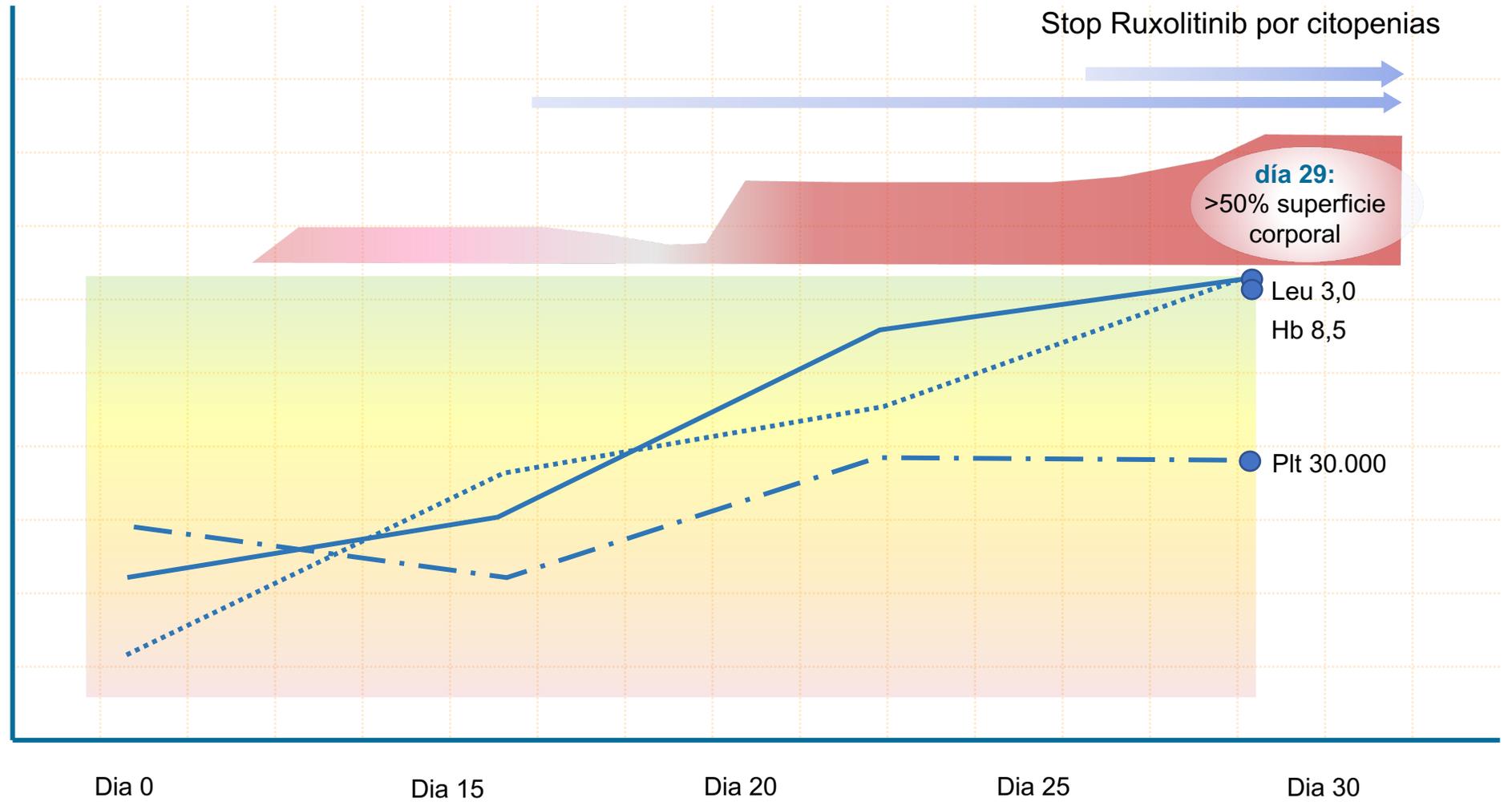


Caso clínico





Caso clínico





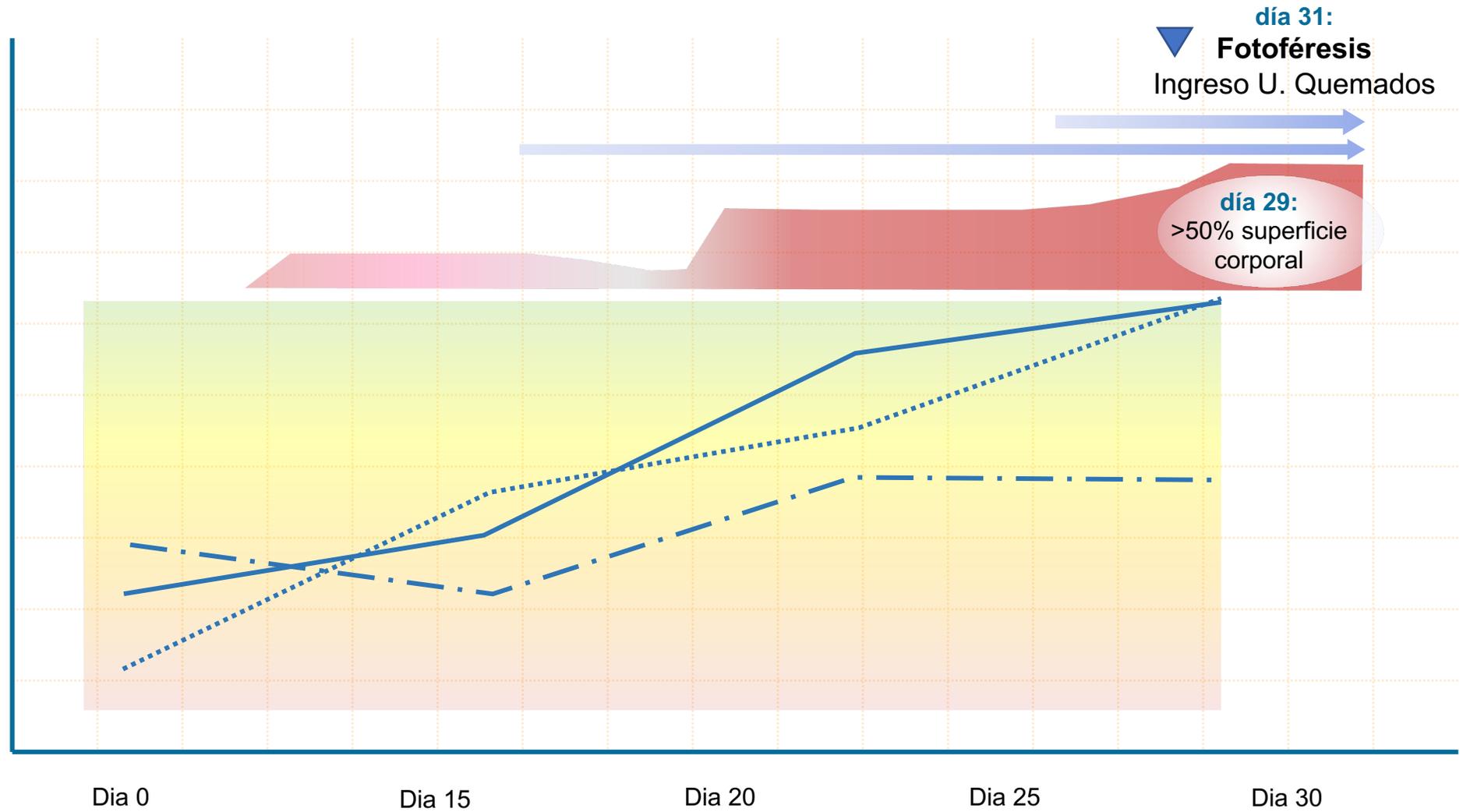
Caso clínico

día 29 de ingreso:
> 50% superficie
corporal





Caso clínico





Caso clínico

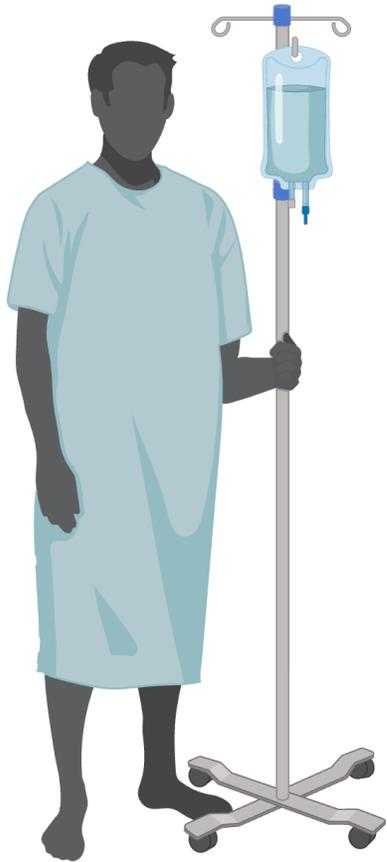


día 13 de ingreso:



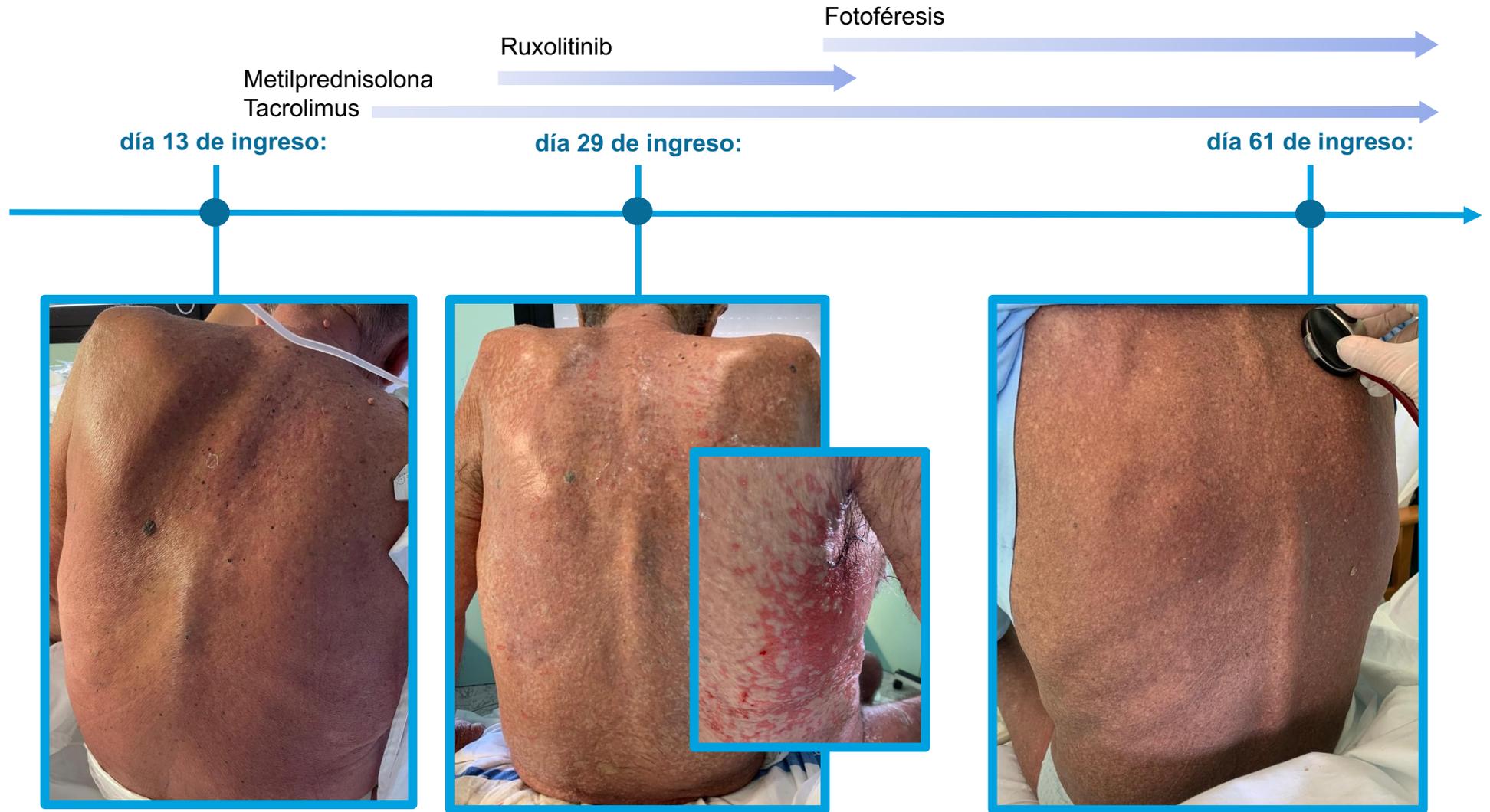
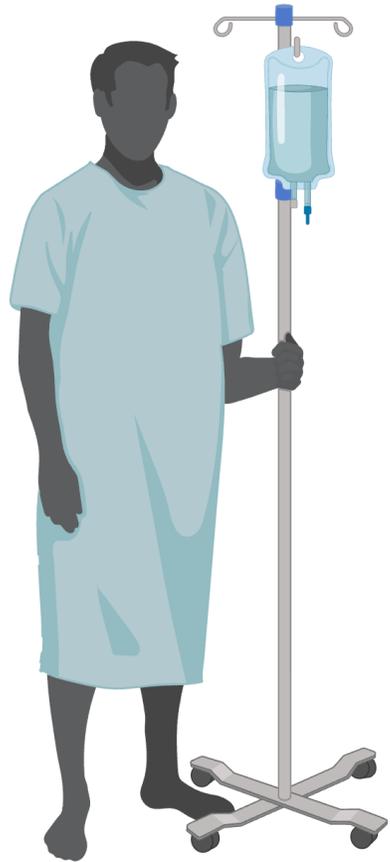


Caso clínico





Caso clínico





Caso clínico

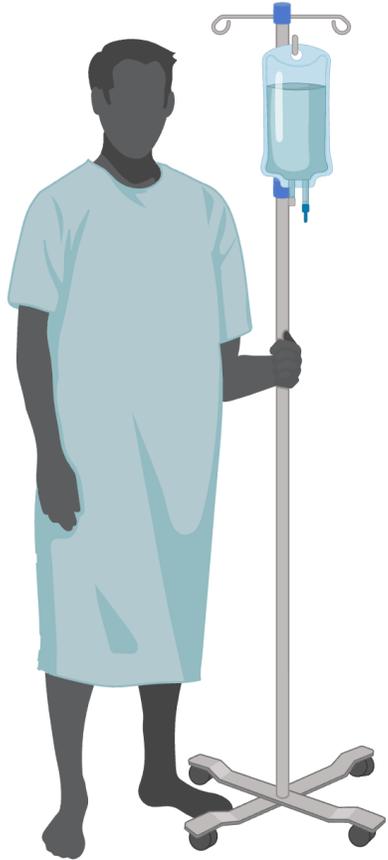
Alta a domicilio, tras 2 meses de ingreso y...



- Enfermedad injerto contra huésped
- Bacteriemia por *Enterococcus faecium*
- Bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*
- Infección por CMV → Foscarnet, por citopenias
- Infección pulmonar por *Aspergillus spp.* → Isavuconazol
- Infección de catéter por MSSA



Caso clínico



Primer ingreso 1 mes tras el alta:

- Neutropenia febril
- Infección por CMV → Foscarnet, por citopenias



Caso clínico

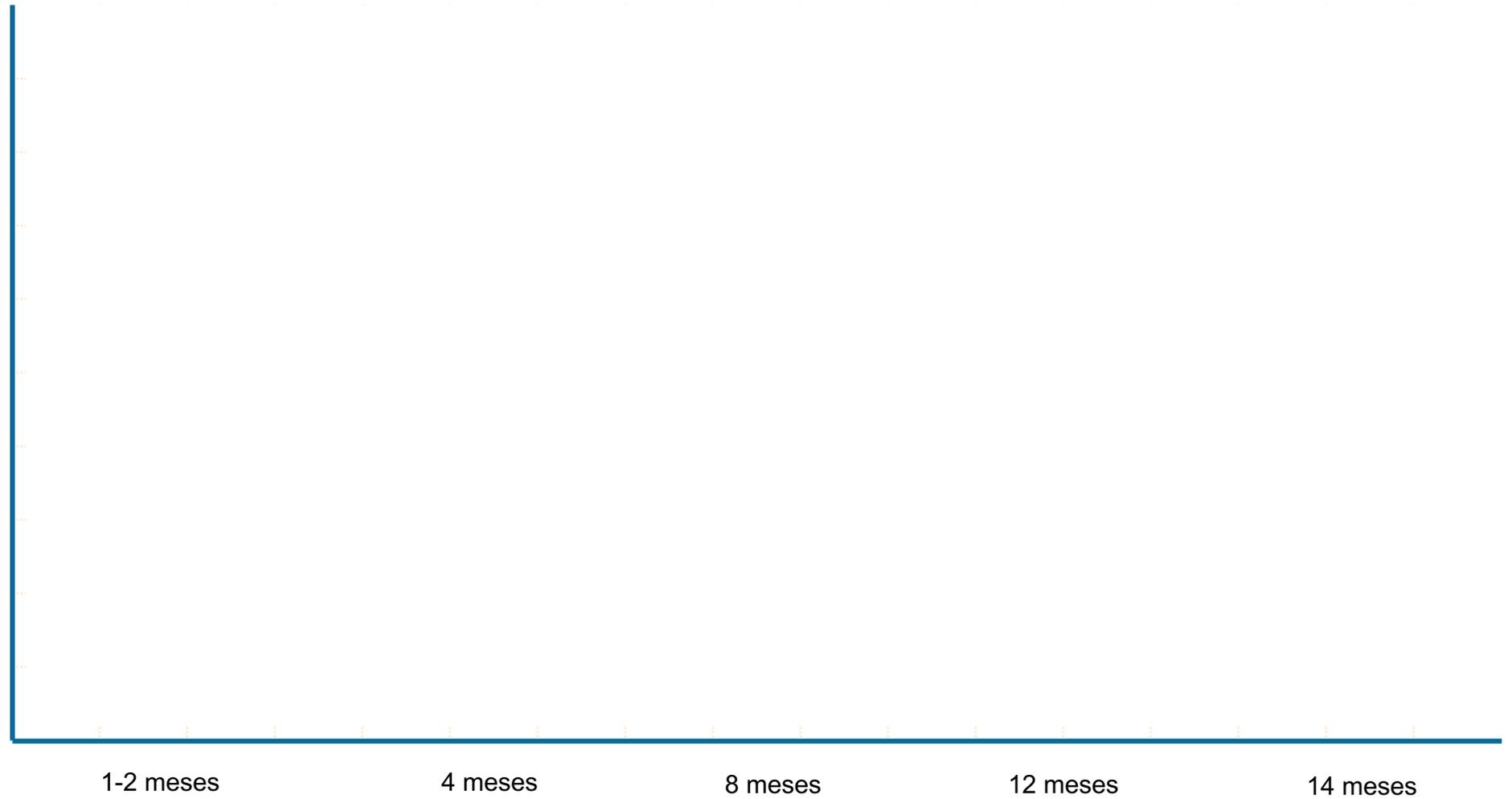
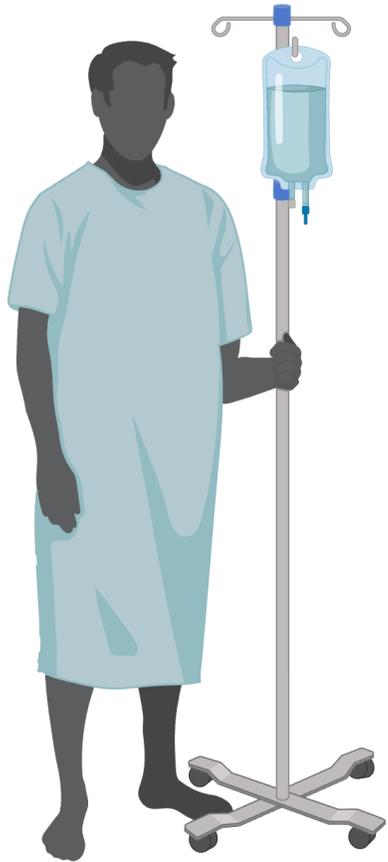


Segundo ingreso 3 mes tras el alta:

- Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* (probable colitis)
- Infección del catéter Hickmann por *Staphylococcus capitis*
- Infección nosocomial por SARS-CoV-2

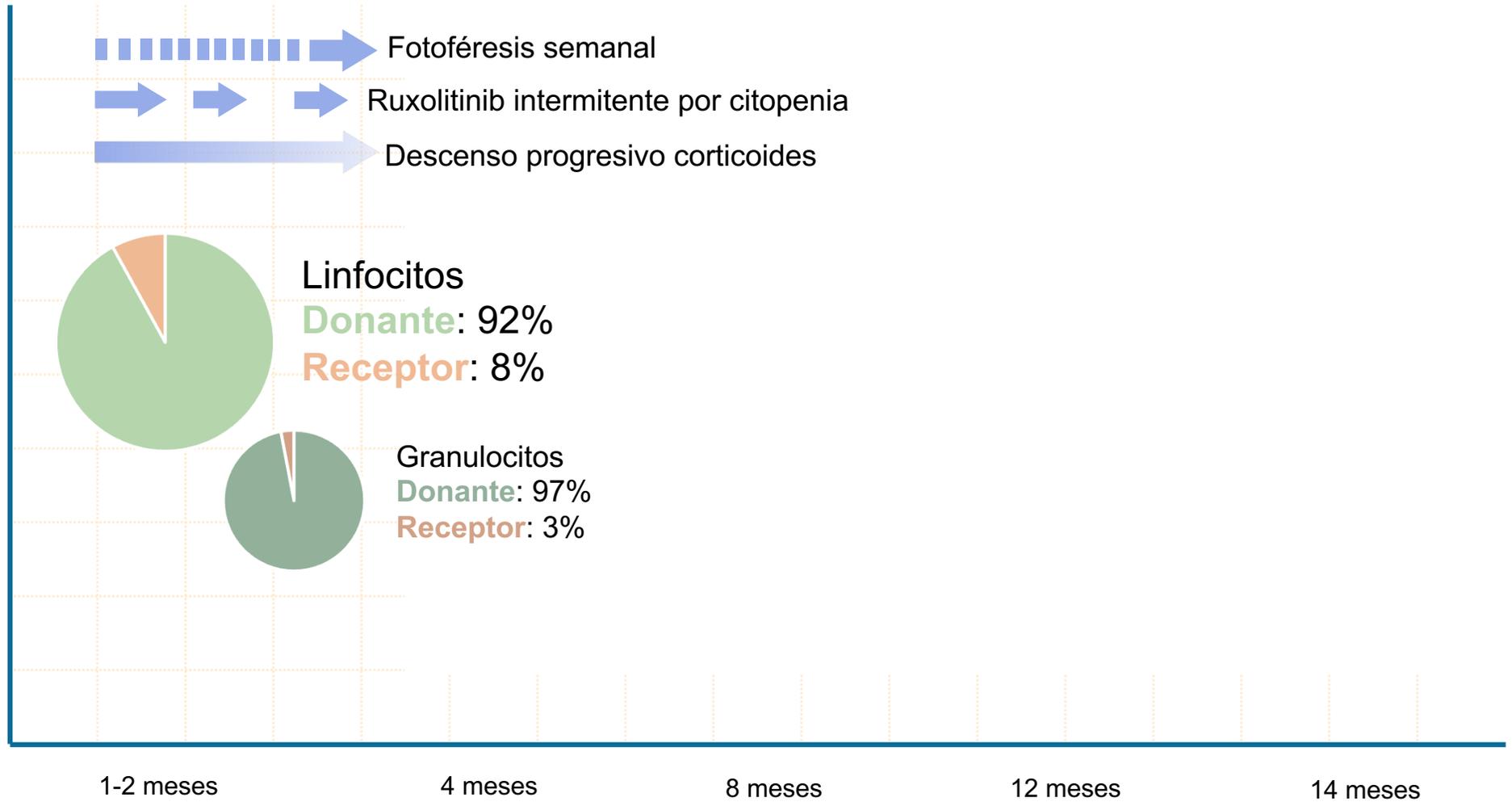


Caso clínico



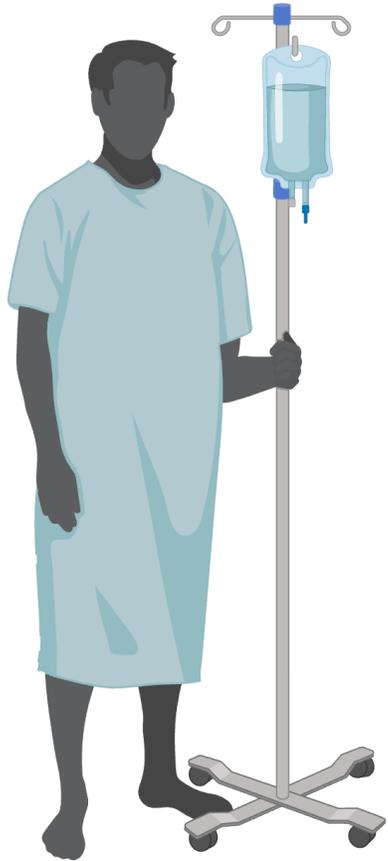


Caso clínico



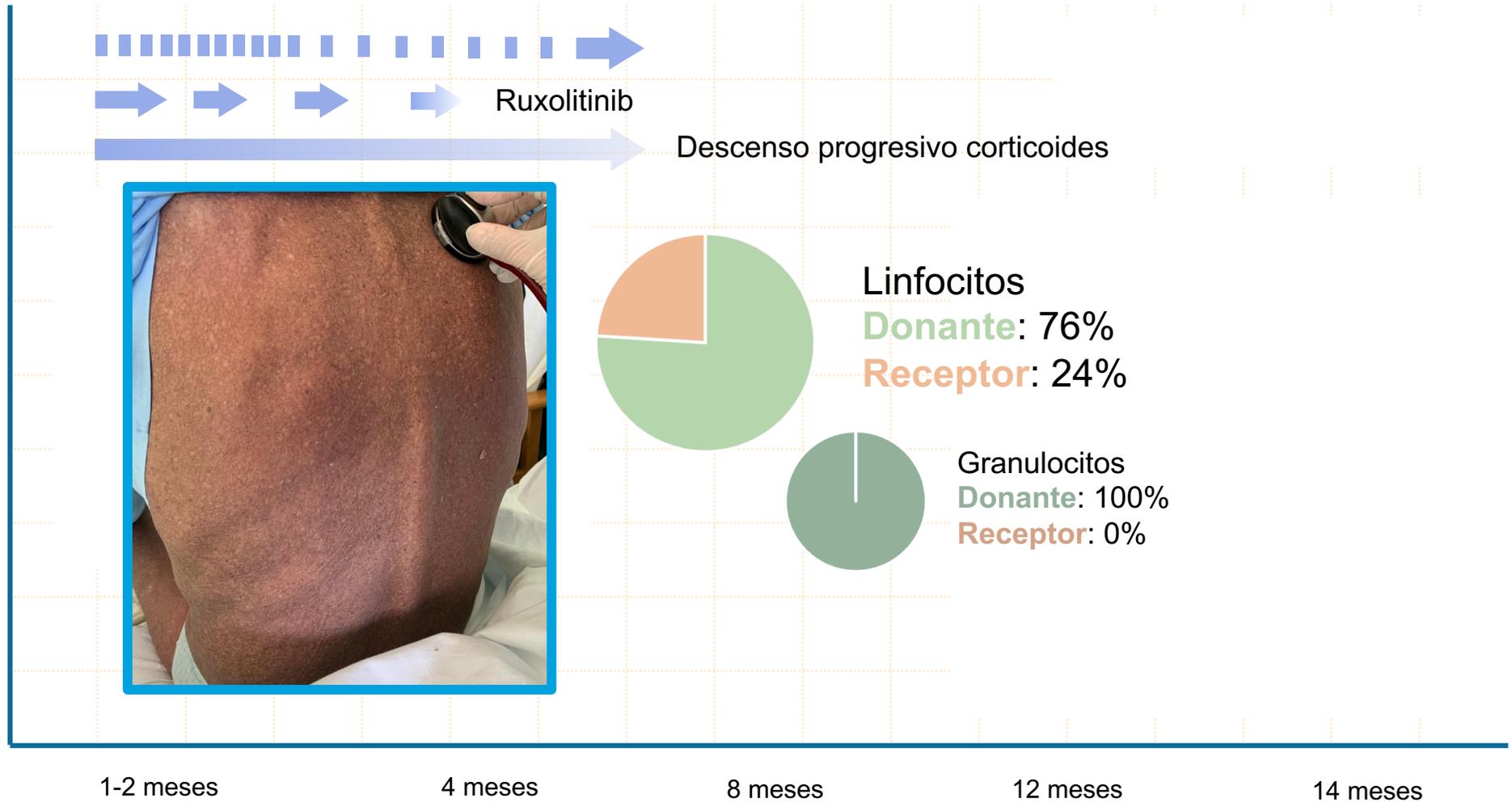
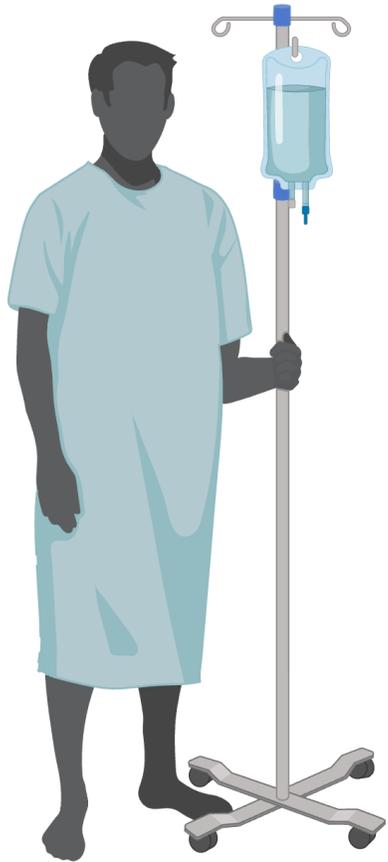


Caso clínico



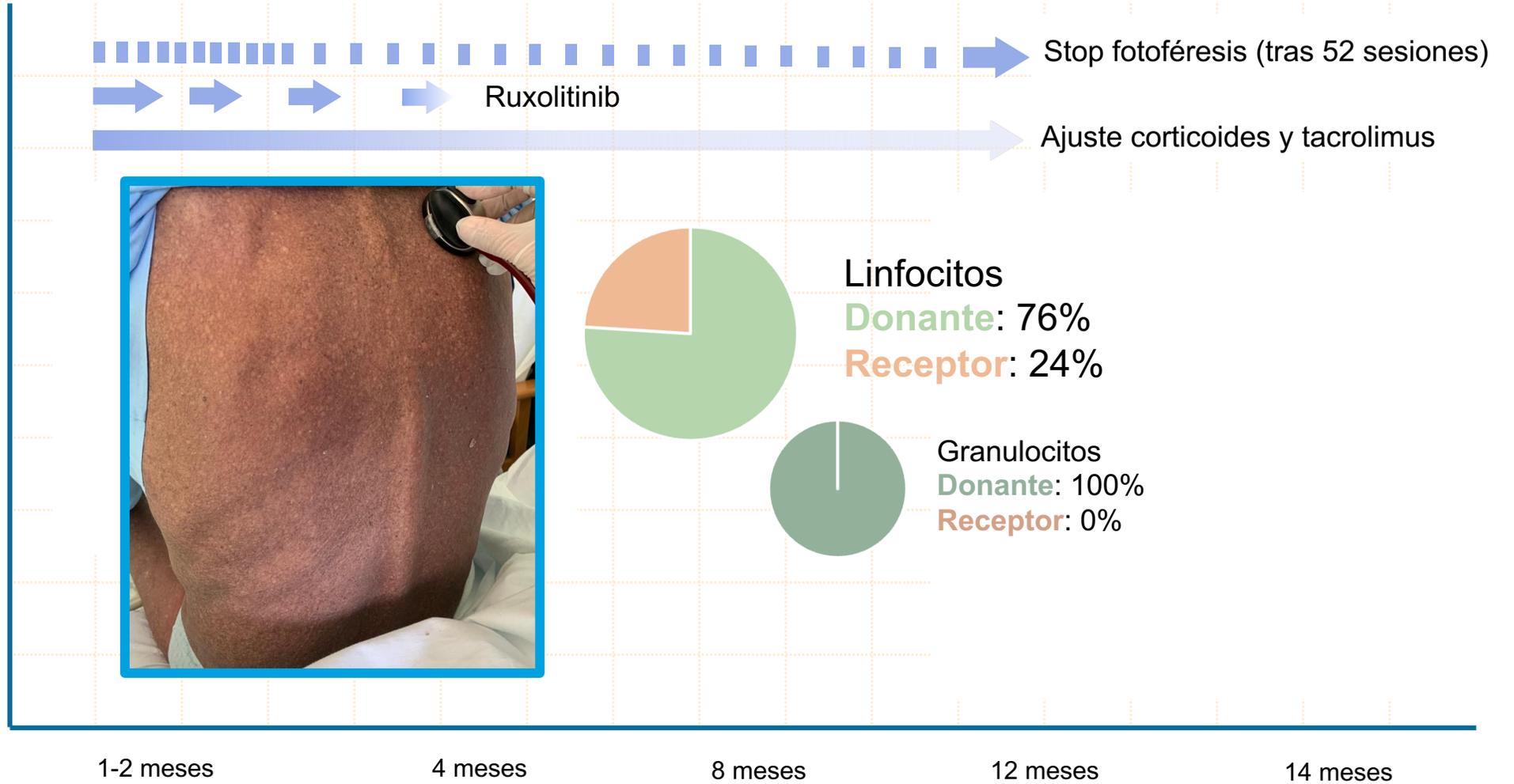


Caso clínico



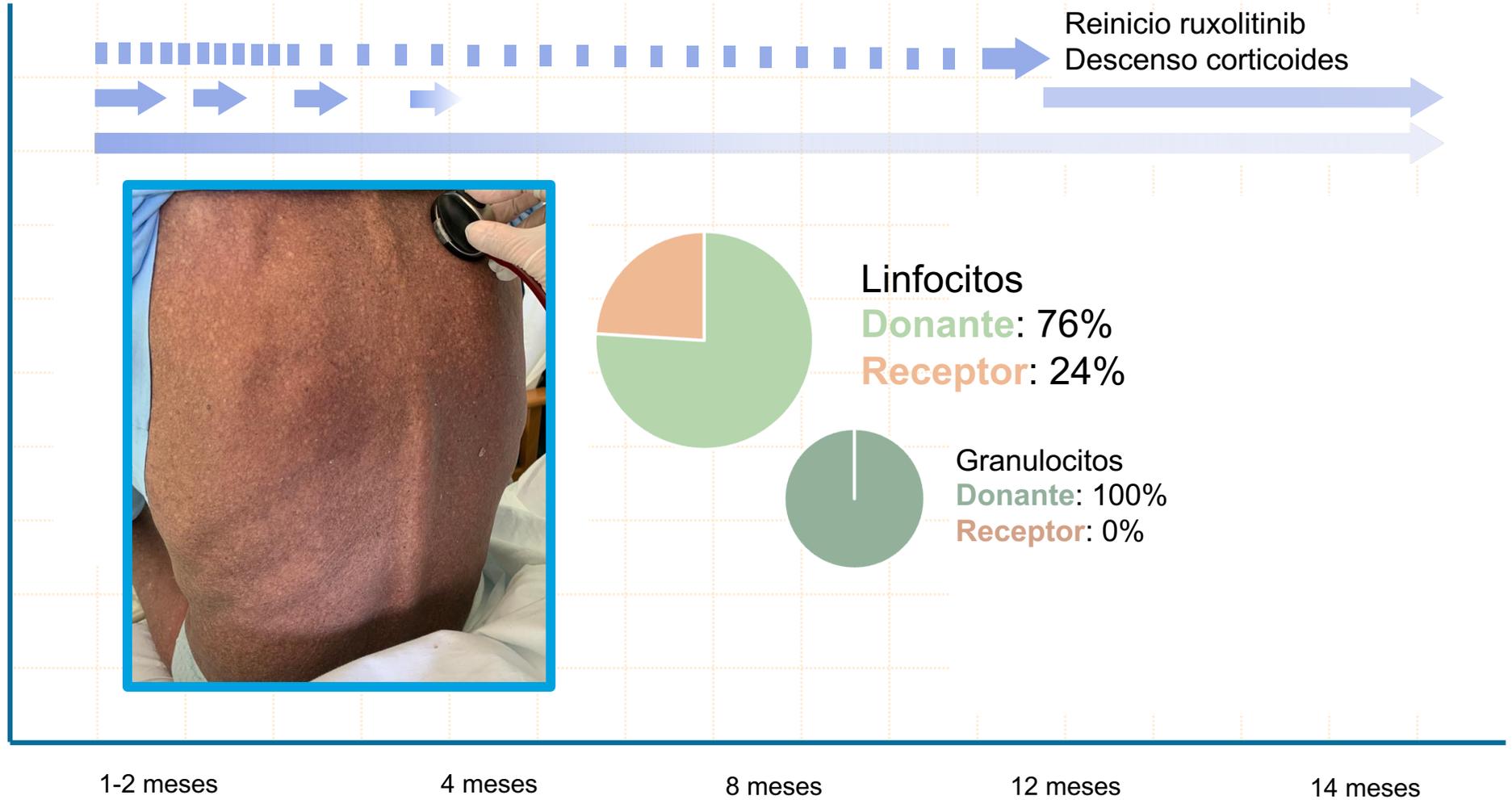
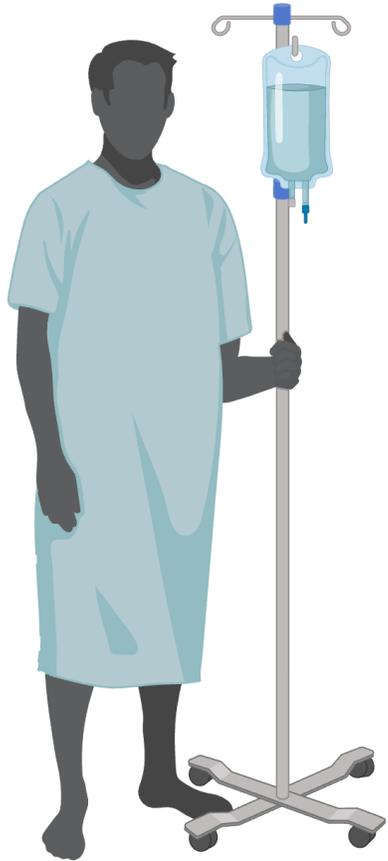


Caso clínico



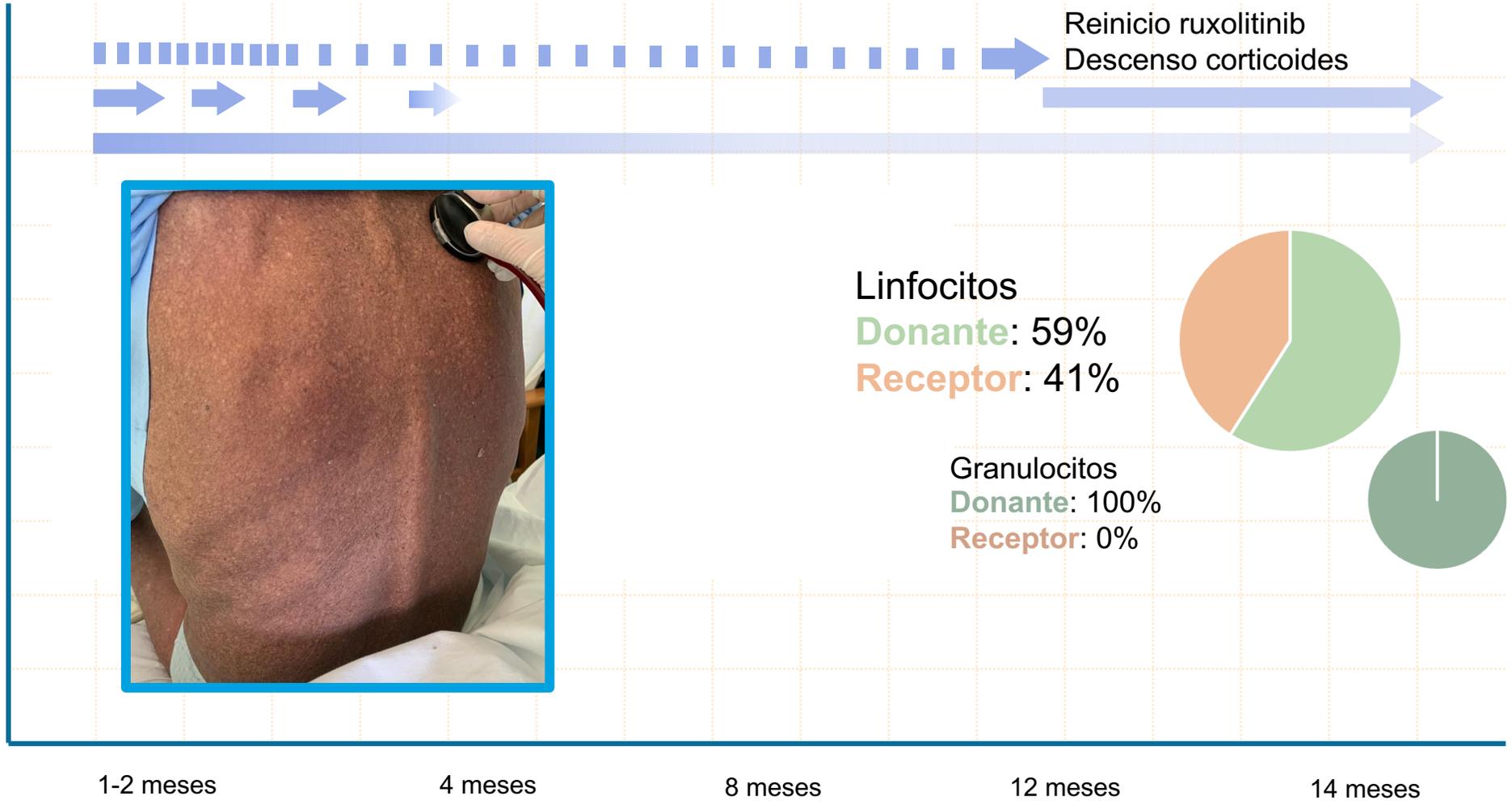
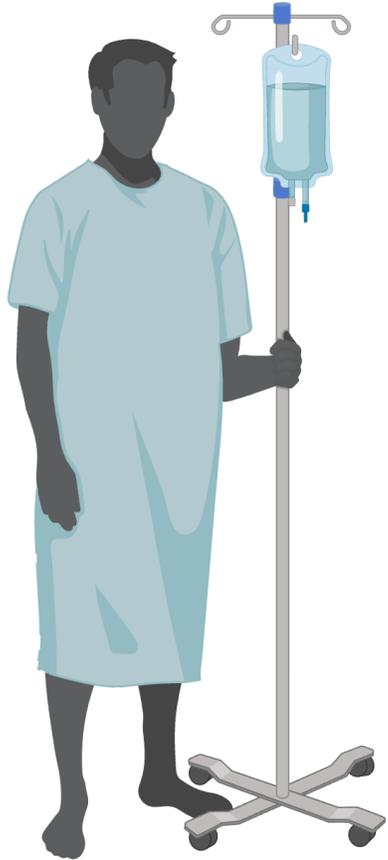


Caso clínico



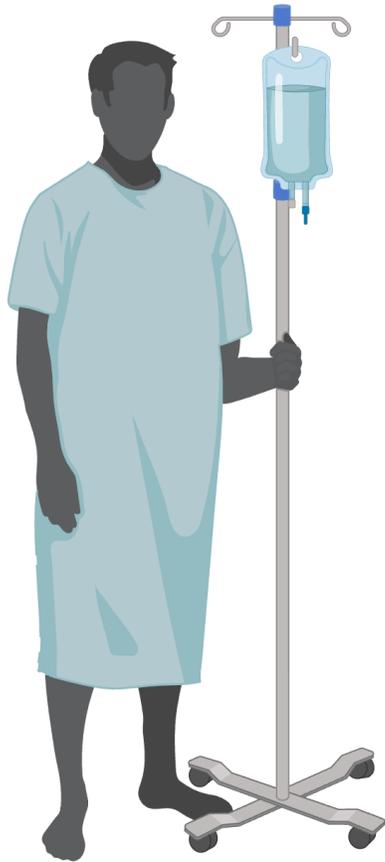


Caso clínico





Caso clínico



Evolución a 1 años y 11 meses post-trasplante:

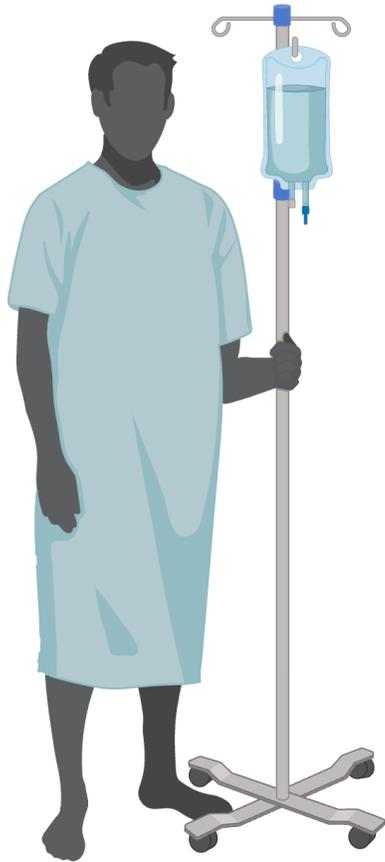
1 año y 8 meses post-EICH

- Tacrolimus 9-10 mg/dL con niveles de 3 ng/mL
- Urbason 2 mg/día
- Ruxolitinib 10mg/12h

Injerto hepático normofuncionante



Caso clínico



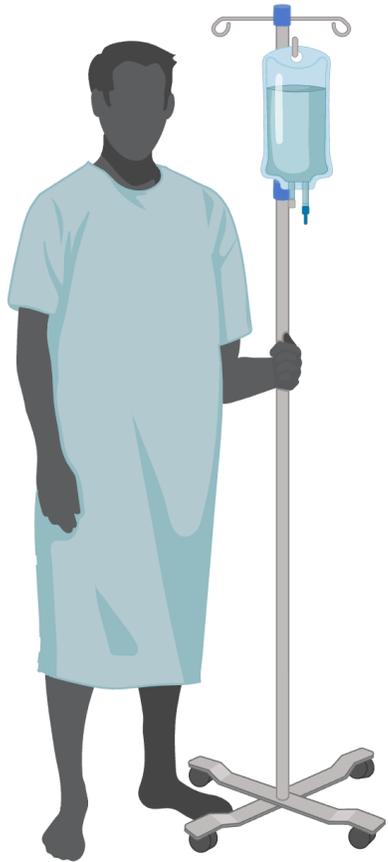
Evolución a 1 años y 11 meses post-trasplante:

1 año y 8 meses post-EICH

- EICH crónico:
piel con esclerodermia... sin afectación digestiva, pulmonar o articular
 - Quimerismo:
Granulocitos: Quimerismo completo (D: 100% / R: 0%)
Linfocitos: D: 59% / R: 49%
- Equivalente a trasplante MO de intensidad reducida



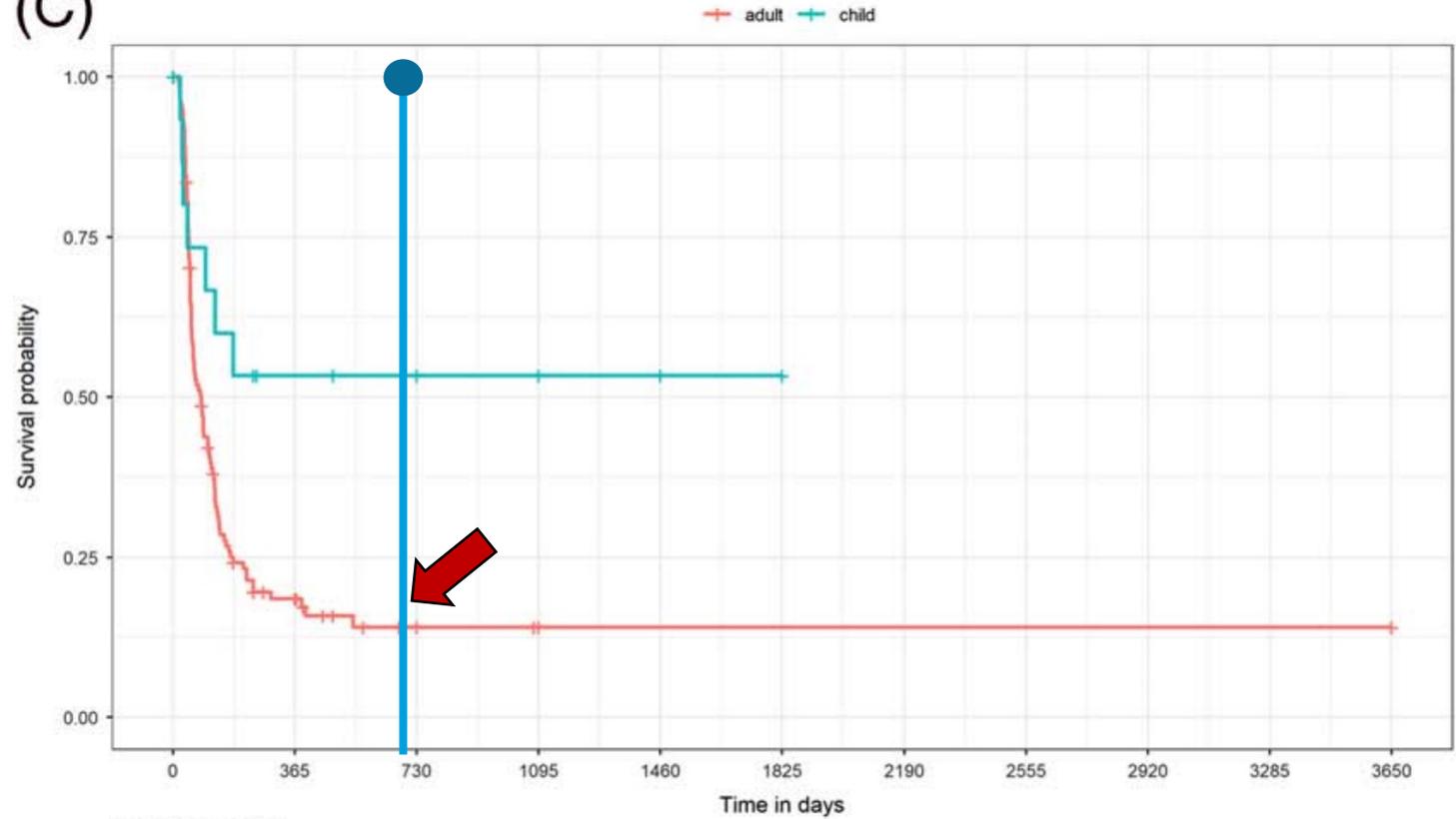
Caso clínico



1 año y 8 meses tras EICH



(C)





Conclusiones

- La EICH es una complicación infrecuente pero con una elevada mortalidad
- El diagnóstico es fundamentalmente clínico es importante considerar esta etiología en pacientes con síntomas inespecíficos como fiebre, náuseas, vómitos...
- Existen tratamientos escalonados que pueden ayudar a reducir el impacto y controlar la enfermedad.
- El abordaje multidisciplinar es fundamental para un diagnóstico e inicio de tratamiento rápidos.



Agradecimientos

- A la Dra. Campos y el Dr. Castells, por la asesoría en el caso
- A la Dra. Fox y el Dr. Valcárcel por la asesoría hematológica
- A la Dra. Ferrer por las imágenes de la histología del paciente
- A la Dra. Villagrasa por la ayuda en la reconstrucción del caso
- A la Dra. Idoate por las imágenes del paciente.

Varón de 67 años que consulta por fiebre a los 3 meses de trasplante

Mi caso clínico más complicado



Juan Bañares Sánchez
R5 Medicina Interna - Hepatología
Hospital U. Vall d'Hebron - Barcelona