

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.8805

Manifestaciones clínicas y desenlaces de enfermedad injerto contra huésped ocular en un hospital del noreste de México

Clinical manifestations and outcomes of ocular graft-versus-host disease in a hospital in northeast of Mexico.

Samantha P Peña Lozano,¹ Luz M Barbosa Castillo,¹ Ana Sofía Guerrero Delgado,² Perla R Colunga Pedraza¹

Resumen

OBJETIVO: Analizar la incidencia de enfermedad injerto contra huésped ocular en nuestro centro, su tratamiento y características, además del efecto de la enfermedad en la supervivencia de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional y retrospectivo, efectuado en pacientes mayores de 17 años con diagnóstico hematológico en los que se realizó un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (aloTCPH) en el Hospital Universitario Dr. José E González, Nuevo León, México, de enero de 2015 a diciembre de 2021.

RESULTADOS: Un total de 204 pacientes se sometieron a aloTCPH, de ellos 83 pacientes manifestaron enfermedad injerto contra huésped en cierto punto y 22 (26.6%) de éstos padecieron enfermedad injerto contra huésped ocular (EiCHO). Se observaron 9/22 pacientes con EiCHO grado leve, 11/22 con moderado y 2/22 con severo. De los 22 pacientes, 10 recibieron esteroide sistémico, 6 ciclosporina oftálmica y 6 rituximab. La supervivencia global fue del 63% a 33 meses de seguimiento. Las manifestaciones clínicas fueron ojo seco, conjuntivitis, combinación de éstas y afectación de la córnea. No hubo diferencia significativa ($p = 0.169$) en la supervivencia ni en progresión del injerto ocular entre los pacientes que fueron valorados por oftalmología *versus* los que no.

CONCLUSIONES: No encontramos relación entre la supervivencia y progresión del injerto de los pacientes que manifestaron enfermedad injerto contra huésped ocular con el seguimiento solo por hematólogo o por un oftalmólogo.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad injerto contra huésped ocular; tratamiento; trasplante; trasplante alogénico.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze the incidence of ocular graft *versus* host disease in our center, its treatment and characteristics, besides the effect of the disease on survival of patients.

MATERIALS AND METHODS: An observational, retrospective study was carried out in patients older than 17 years with a hematological diagnosis in whom an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) was performed at the Hospital Universitario Dr. José E González, Nuevo Leon, Mexico, from January 2015 to December 2021.

RESULTS: A total of 204 patients underwent allo-HSCT of which 83 patients developed graft *versus* host disease (GVHD) at some point and 22 (26.6%) of these developed ocular graft *versus* host disease (oGVHD). We observed 9/22 patients with mild oGVHD, 11/22

¹ Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: agosto 2023

Aceptado: septiembre 2023

Correspondencia

Perla Rocío Colunga Pedraza
colunga.perla@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Peña-Lozano SP, Barbosa-Castillo LM, Guerrero-Delgado AS, Colunga-Pedraza PR. Manifestaciones clínicas y desenlaces de enfermedad injerto contra huésped ocular en un hospital del noreste de México. Hematol Méx 2023; 24 (2): 46-51.

with moderate and 2/22 with severe. Out of 22 patients, 10 received systemic steroid, 6 ophthalmic cyclosporine and 6 rituximab. Overall survival was 63% at 33-month follow-up. The clinical manifestations were dry eye, conjunctivitis, a combination of these and corneal involvement. There was no significant difference ($p = 0.169$) in overall survival or in ocular graft progression between patients who were assessed by ophthalmology *versus* those who were not.

CONCLUSIONS: We found no relationship between survival and graft progression of patients who presented with ocular graft *versus* host disease with follow-up only by a hematologist or by an ophthalmologist.

KEYWORDS: Ocular graft *versus* host disease; Therapeutics; Transplant; Allogeneic transplant.

ANTECEDENTES

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (aloTCPH) ha tomado gran relevancia para el tratamiento de enfermedades hematológicas a través de los años.¹ Sin embargo, una de las limitaciones más importantes para su éxito es la enfermedad de injerto contra huésped (EICH).² Esta es una afección sistémica, en donde linfocitos T del donador reconocen y atacan antígenos del huésped³ propiciando una serie de manifestaciones clínicas con predominio de inflamación y fibrosis en diferentes sitios u órganos, entre ellos el ojo.

Anteriormente la EICH se clasificaba en aguda (EICHa) o crónica (EICHc) según el tiempo en el que ocurrían los signos o síntomas: agudo cuando sobrevinían antes de 100 días y crónico después de 100 días; sin embargo, actualmente la clasificación se basa en el conjunto de síntomas y signos que son característicos de EICH aguda o crónica.⁴

Aproximadamente del 30 al 70% de los pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre padecen la forma crónica de la EICH.⁵

Entre sus diferentes manifestaciones, se ha reportado una incidencia de EICH ocular (EICHo) del 40 al 60% en pacientes que se someten a un alo-TCPH.^{6,7} Las manifestaciones clínicas de EICHo van desde el ojo seco, queratoconjuntivitis cicatricial o incluso pueden llegar hasta una úlcera corneal.^{6,7} En México, no hay estudios hasta la fecha que valoren la incidencia de la EICH ocular, por lo que nuestro objetivo es analizar la incidencia de EICH ocular en nuestro centro, su tratamiento y características, además del efecto de la enfermedad en la supervivencia de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes mayores de 16 años con diagnóstico hematológico que manifestaron enfermedad de injerto contra huésped ocular (EICHo) posterior a un aloTCPH en el Hospital Universitario Dr. José E. González, Nuevo León, México, entre enero de 2015 y diciembre de 2021. Se evaluaron las características de los pacientes, diagnóstico, tratamiento, interconsulta con oftalmología y forma de manifestación del EICHo.

Criterios diagnósticos y recolección de datos

La clasificación de los pacientes se realizó de acuerdo con los criterios descritos en la Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH), categorizando la gravedad del cuadro clínico en leve, moderado y severo.⁸ Para establecer el diagnóstico, se tomó en cuenta como positiva una prueba de Schirmer ≤ 5 mm/5 min o prueba de Schirmer de 6 a 10 mm/5 min debido a otras causas. En caso de continuar con sospecha diagnóstica y contar con una prueba negativa de Schirmer, podría realizarse un examen con lámpara de hendidura para la detección de queratoconjuntivitis seca (QCS). **Cuadro 1**

Todos los datos se recabaron mediante la revisión de expedientes clínicos, que se realizó de acuerdo con el código de ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

Algoritmo de detección al paciente con enfermedad de injerto contra huésped ocular y seguimiento

El protocolo de detección de paciente con EICHO inicia en nuestro servicio de Hematología. Posterior al trasplante de células hematopoyéticas,

se cita al paciente cada 48 horas hasta el prendimiento del trasplante, después cada semana durante un mes para su seguimiento a través de un médico residente de hematología con previa formación de 2 a 4 años en Medicina Interna. A partir del segundo mes se cita al paciente cada mes hasta cumplir los 2 años. Si en alguna de las visitas el médico residente detecta signos sugerentes de EICHO, se indica una interconsulta con el servicio de Oftalmología para que lleve el manejo del caso. Cabe aclarar que el paciente sigue acudiendo a sus citas en el servicio de Hematología.

Debido a que una gran parte de nuestros pacientes no cuentan con suficientes recursos económicos o viven en zonas alejadas de la ciudad, muchos pierden seguimiento, por lo que en ciertos casos el médico a cargo opta por realizar la indicación de interconsulta con el oftalmólogo aunado al inicio del tratamiento sintomático del paciente.

Análisis estadístico

Se utilizó SPSS Statistics versión 26 (IBM Corp, Armonk, NY) para el análisis de datos. Se realizó un análisis descriptivo para obtener la media,

Cuadro 1. Criterios de diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped ocular y escala de calificación según los criterios NIH (2014)

Grado de severidad	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Síntomas El requisito de lubricante en gotas para los ojos, deterioro de la agudeza visual	Queratoconjuntivitis seca confirmada por un oftalmólogo en ausencia de síntomas, el requerimiento de gotas para los ojos o graduación de lentes	Leve ≤ 3 veces/día No afectado	Moderado > 3 veces/día o tapón puntal Parcialmente afectado sin nuevo deterioro de la visión debido a queratoconjuntivitis seca	Severo Se requieren anteojos especiales para aliviar el dolor. Significativamente afectado o incapaz de trabajar o pérdida de la visión debido a queratoconjuntivitis seca

Información adaptada de Pavletic SZ et al.

mediana y rango. La supervivencia global (SG) se evaluó mediante el método de Kaplan-Meier, calculando el tiempo, la supervivencia y los errores estándar con intervalos de confianza (IC) del 95% y comparando grupos mediante la prueba Log-Rank. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron 204 pacientes sometidos a un aloTCPH, de los cuales 83 pacientes (40%) manifestaron enfermedad de injerto contra huésped (EICH) sistémica crónica en algún momento. La mediana de seguimiento fue de 25 meses (intervalo: 6-67). Un total de 22 pacientes (11%) manifestaron EICH ocular durante el seguimiento después de un trasplante de células madre alogénico. El régimen de acondicionamiento consistió en fludarabina 25 mg/m² día -5 a -3, ciclofosfamida 350 mg/m² día -5 a -3 y melfalán 50-100 mg/m² día -2 o -1 en 15 pacientes (68%) y fludarabina 25 mg/m² día -5 a -3, ciclofosfamida 350 mg/m² día -5 a -3 y busulfán 8-12 mg/m² en 6 pacientes (27%). Las enfermedades hematológicas primarias de los pacientes, así como otras características demográficas, se resumen en el **Cuadro 2**. La EICH ocular ocurrió en 5 de 7 pacientes (71.4%) después de un aloTCPH relacionado de donante idéntico y en 6 de 15 (40%) de donante haploidéntico (OR 3.577; IC95% 0.502-25.477; $p = 0.203$). De 14 pacientes que recibieron aloTCPH mieloablato, 8 manifestaron EICHo, similar al régimen no ablativo (3 de 8). La incidencia de EICHo no fue significativa entre tipos de trasplante, alogénico idéntico o haploidéntico ($p = 0.525$).

De acuerdo con los criterios NIH, 9/22 pacientes se clasificaron como grado leve, 11/22 con moderado y 2/22 severo. La mediana del inicio de los síntomas de EICHo fue de 266 días (intervalo: 115-734). No hubo diferencia significativa en la supervivencia entre los diferentes grados de afectación ocular ($p = 0.629$).

Cuadro 2. Características demográficas de los pacientes que manifestaron enfermedad de injerto contra huésped ocular posterior a trasplante de enero de 2015 a diciembre de 2021 (n = 22)

Variables	
Edad al diagnóstico, mediana (intervalo)	34 (17-66)
Edad del donador, mediana (intervalo)	33 (15-61)
Sexo, núm.	
Masculino	11
Femenino	11
Diagnóstico, núm.	
Leucemia linfoblástica aguda	7
Linfoma no Hodgkin	5
Leucemia mieloide aguda	3
Leucemia mieloide crónica	2
Anemia aplásica	2
Leucemia granulocítica crónica	2
Linfoma Hodgkin	1
Trasplante previo, núm.	
Sí	5
No	17
Tipo de donador, núm.	
HLA idéntico	7
HLA haploidéntico	15
Número de células CD34 (10⁶ cél/kg), mediana (intervalo)	7.7 (4.1-14)
Tipo de acondicionamiento, núm.	
No mieloablato	8
Mieloablato	14

El sitio afectado con más frecuencia de manera concomitante con el ojo fue la mucosa oral con 21/22 pacientes afectados, después la combinación del ojo y la piel (18/22), el pulmón (6/22 pacientes) y el hígado (4/22). Las manifestaciones clínicas encontradas fueron el síndrome del ojo seco (11/22), la combinación de ojo seco más hiperemia conjuntival (5/22), conjuntivitis (5/22) y en solo un paciente se vio afectada la córnea.

Con respecto al tratamiento, 10/22 pacientes recibieron esteroide oftálmico (dexametasona

oftálmica 1 mg/mL), 6 ciclosporina oftálmica (emulsión oftálmica de ciclosporina al 0.05%) y 6 recibieron rituximab intravenoso (100 mg a la semana durante cuatro semanas). La administración del rituximab fue concomitante con la de prednisona 30 mg. En el grupo que recibió esteroide o ciclosporina como opción de tratamiento, se obtuvo una respuesta al tratamiento en 5/10 pacientes y 4/6, respectivamente. De los 6 pacientes que recibieron rituximab respondieron 5, de los cuales 3 tuvieron respuesta parcial y 2 respuesta completa. La respuesta a cada tratamiento se muestra en el **Cuadro 3**. Sin embargo, la supervivencia general no fue significativa comparando las 3 líneas de tratamiento ($p = 0.955$). La supervivencia general fue del 93, 80 y 50% a 12, 24 y 36 meses, respectivamente.

Actualmente 11/22 pacientes están vivos, 7 pacientes fallecieron y de 4 se desconoce su estado. La mayoría de los pacientes (15/22) tuvieron interconsulta con oftalmología; sin embargo, no hubo diferencia significativa ($p = 0.169$) en la supervivencia general ni en la progresión del injerto ocular entre los pacientes que fueron valorados por oftalmología *versus* los que recibieron tratamiento indicado por hematología.

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped ocular ($n = 22$)

Tratamiento	Núm.
Ciclosporina	
Respuesta completa	1
Respuesta parcial	1
Sin respuesta	4
Esteroides, n (%)	
Respuesta completa	3
Respuesta parcial	2
Sin respuesta	5
Rituximab	
Respuesta completa	2
Respuesta parcial	3
Sin respuesta	1

DISCUSIÓN

La enfermedad de injerto contra huésped ocular (EiCHO) es frecuente posterior a un aloTCPH. En nuestro estudio encontramos una cantidad significativa de pacientes que manifestaron EiCHO (22 de 203 pacientes). A pesar de ello no encontramos diferencia significativa entre los tratamientos prescritos ni relación entre la supervivencia y progresión del injerto de los pacientes que manifestaron EiCHO con el seguimiento solo por hematólogo o con interconsulta con un oftalmólogo.

La enfermedad injerto contra huésped ocular se manifiesta en su mayor parte después de 100 días del trasplante en EiCHc, aunque hay bibliografía que lo reporta en la forma aguda.⁷ En nuestro estudio, todos nuestros pacientes manifestaron EiCHO posterior a 100 días del aloTCPH.

Se ha evidenciado la afectación en la conjuntiva y las glándulas lagrimales como las principales manifestaciones de la EiCHO, observándose en alrededor de la mitad de los pacientes con EiCHO crónica. En nuestro estudio encontramos un total de 10/22 pacientes que manifestaron algún daño en la conjuntiva y 16/22 pacientes con afectación de las glándulas lagrimales, similar a lo que está reportado en la bibliografía, en donde el daño de éstas es responsable del 69 al 77% de los casos de EiCHO.⁹

Distintos autores han reportado tratamientos contra la EiCHO,^{9,10} sin embargo, aún no existe ningún régimen terapéutico estándar para prevenir esta enfermedad, y cada centro médico usa una combinación distinta de medicamentos. En nuestro estudio, la aplicación de lágrimas artificiales fue la terapia principal en combinación con ciclosporina, esteroide o rituximab. A pesar de que se ha reportado a la ciclosporina como una terapia eficaz en EiCHO,¹¹ la mayor parte de nuestros pacientes en este grupo (4/6) no obtuvieron una respuesta al tratamiento. Asimismo, la administra-

ción de esteroide tuvo mala respuesta en nuestros pacientes, ya que la mitad de este grupo (5/10) no obtuvo respuesta al tratamiento. Esto es probablemente por la dosis aplicada tópicamente, ya que se ha demostrado que la administración de esteroide tópico en pacientes con EICHo a dosis bajas no es eficaz, tendría que administrarse una terapia agresiva para obtener mejor respuesta.¹² En cambio, una gran parte de los pacientes (3/6) en el grupo de rituximab obtuvo una respuesta favorable al tratamiento.

Existen algunas limitaciones en nuestro estudio, como el número de pacientes y pérdida de seguimiento, entre otras. Se requieren estudios prospectivos que evalúen otros desenlaces, como la calidad de vida y la discapacidad generada por la EICHo.

CONCLUSIONES

La enfermedad de injerto contra huésped ocular es frecuente posterior a un aloTCPh; la mayoría de los casos fueron moderados. No encontramos relación entre la supervivencia y progresión del injerto de los pacientes que manifestaron enfermedad de injerto contra huésped ocular con el seguimiento solo por el hematólogo o con un oftalmólogo. Sin embargo, hay varios desafíos que superar antes de que los hallazgos preclínicos puedan trasladarse fácilmente a la clínica.

REFERENCIAS

1. Kim H. Treatments for children and adolescents with AML. *Blood Res* 2020; 55 (S1): S5-S13. doi: 10.5045/br.2020.S002.
2. Chakraverty R, Teshima T. Graft-versus-host disease: a disorder of tissue regeneration and repair. *Blood* 2021; 138 (18): 1657-1665. doi: 10.1182/blood.2021011867.
3. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 139-70. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141606.
4. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2017; 129 (1): 30-37. doi: 10.1182/blood-2016-07-686642. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117: 3214-3219.
5. Westenberg AC, Hettinga Y, Lokhorst H, Verdonck L, et al. Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Cornea* 2010; 29 (7): 758-63. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181ca321c.
6. Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Surv Ophthalmol* 2013; 58 (3): 233-51. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.08.004.
7. Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, et al. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Cornea* 2012; 31 (3): 299-310. doi: 10.1097/ICO.0b013e318226bf97.
8. Pavletic SZ, Vogelsang GB, Lee SJ. 2014 National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: preface to the series. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 387-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.035.
9. Nair S, Vanathi M, Mukhija R, Tandon R, Jain S, Ogawa Y. Update on ocular graft-versus-host disease. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69 (5): 1038-1050.
10. Peña-Lozano SP, Barbosa-Castillo LM, Partida-García AE, et al. Ocular graft-versus-host-disease: an update of immune pathogenesis and therapies. *Medicina Universitaria* 2022; 24 (3): 124-128.
11. Cantú-Rodríguez OG, Vázquez-Mellado A, González-Treviño JL, et al. Cyclosporine A for the prevention of ocular graft versus host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients is safe and feasible. *Acta Haematol* 2020; 143 (5): 425-431.
12. Kim SK, Couriel D, Ghosh S, Champlin R. Ocular graft vs. Host disease experience from MD Anderson cancer center: newly described clinical spectrum and new approach to the management of stage III and IV ocular GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 49-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.11.155>.