

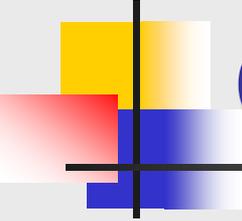
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Santander

Dr José Javier Gómez Román

Dr José Cifrián Martínez

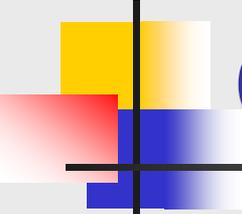


*Agradecimiento: Dra Arancha Bermúdez
Servicio Hematología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*



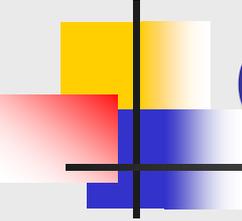
Caso clínico

- Varón. 51 años
- No hábitos tóxicos, fumador de 2 cigarrillos/día
- Abuela paterna fallecida por leucemia a los 70 años. Padre muerto de leucemia a los 73 años (precedido de fase de S. Mielodisplásico).
- Hace 4 años leve anemia macrocítica en analítica de empresa con vitamina B-12 y ácido fólico normal
- Refiere mialgias y “sensación de cansancio” en EEII.



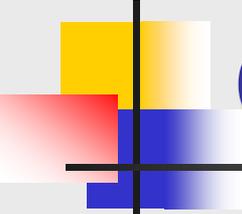
Caso clínico

- Se realiza estudio hematológico completo.
- MIELOGRAMA: sugestivo de Síndrome mielodisplásico de bajo grado (Anemia Refractaria Simple), con buen índice pronóstico.
- Anemización progresiva dos años después
 - Se inicia tratamiento con eritropoyetina
 - Un año más tarde trasplante alogénico familiar haplo-idéntico acondicionándose con busulfán y ciclofosfamida



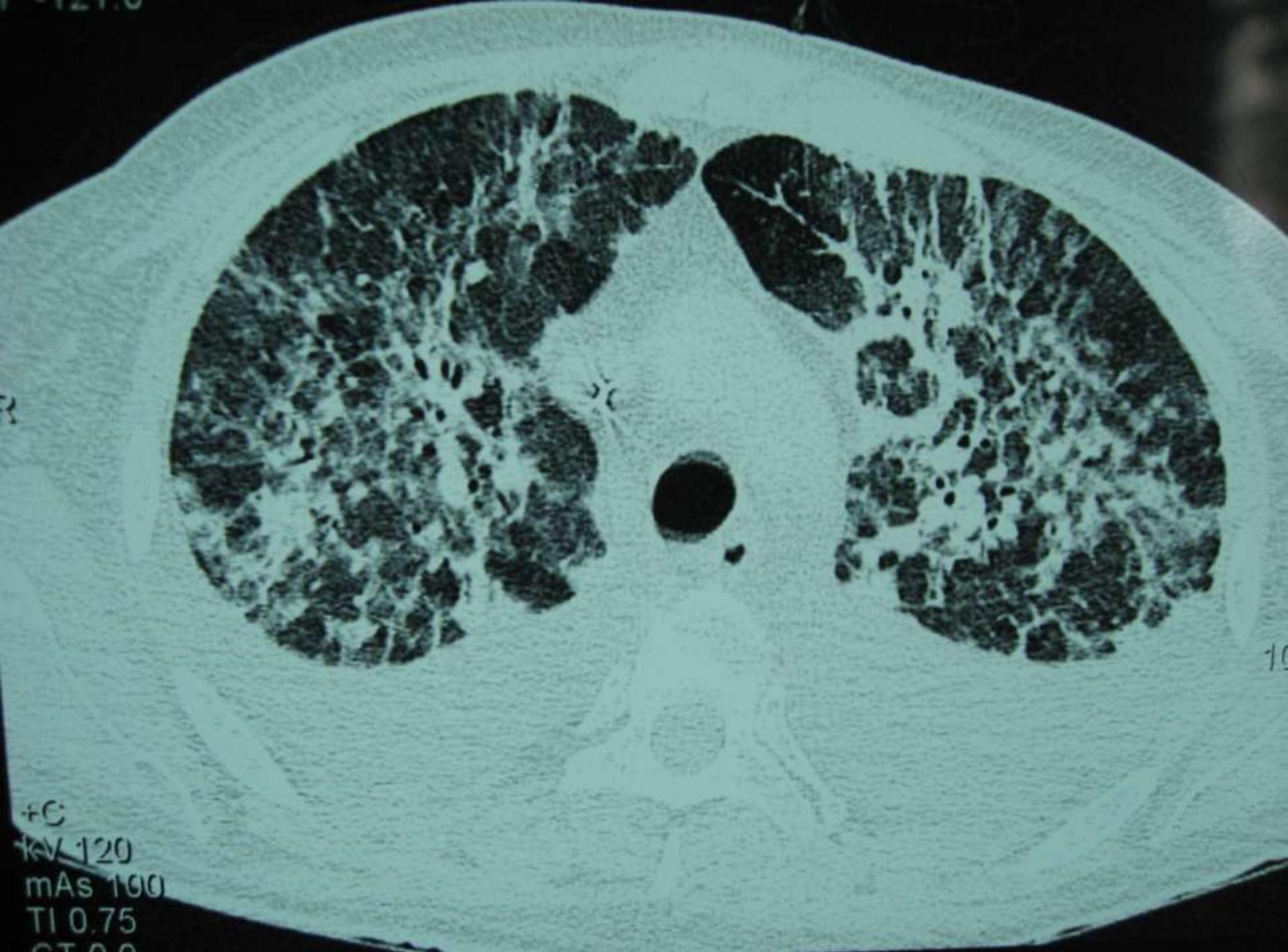
Complicaciones TMO

- Shock séptico por Escherichia coli productor de betalactamasa
- Gastroenteritis aguda
- Enfermedad injerto contra huésped (EICH) extenso con afectación de mucosa oral, ocular, cutáneo, hepático e intestinal desarrollado a partir del día + 130 del trasplante, que se trata inicialmente con ciclosporina y corticoides

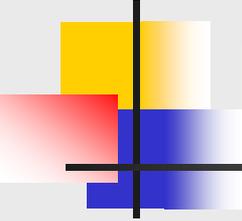


Cuadro respiratorio

- Comienza con cuadro de tos seca y aumento de disnea, que llega a ser de medianos esfuerzos.
- Febrícula ocasional, sin dolor torácico. No presenta datos de fallo cardiaco asociado.
- Es valorado por S. Neumología, realizándose Rx tórax, TAC torácico, PFR, BFC y BTB.
- Se realiza finalmente biopsia pulmonar por videotoracoscopía.



+C
KV 120
mAs 100
TI 0.75
CT 0.0



Pruebas de función

FEV1

CVF

FEV/CVF

Enero 2010

3510
(100%)

4470
(102%)

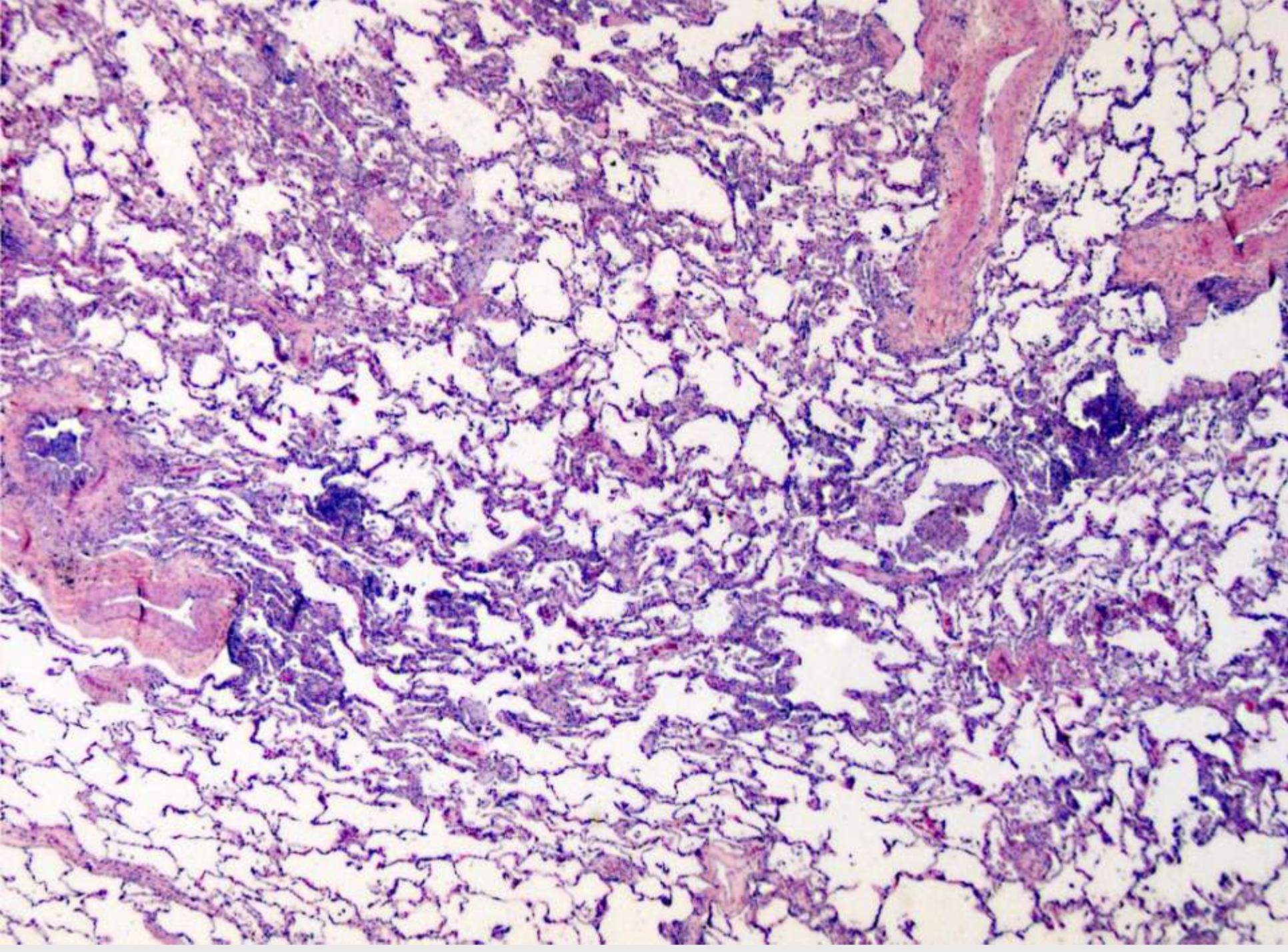
79%

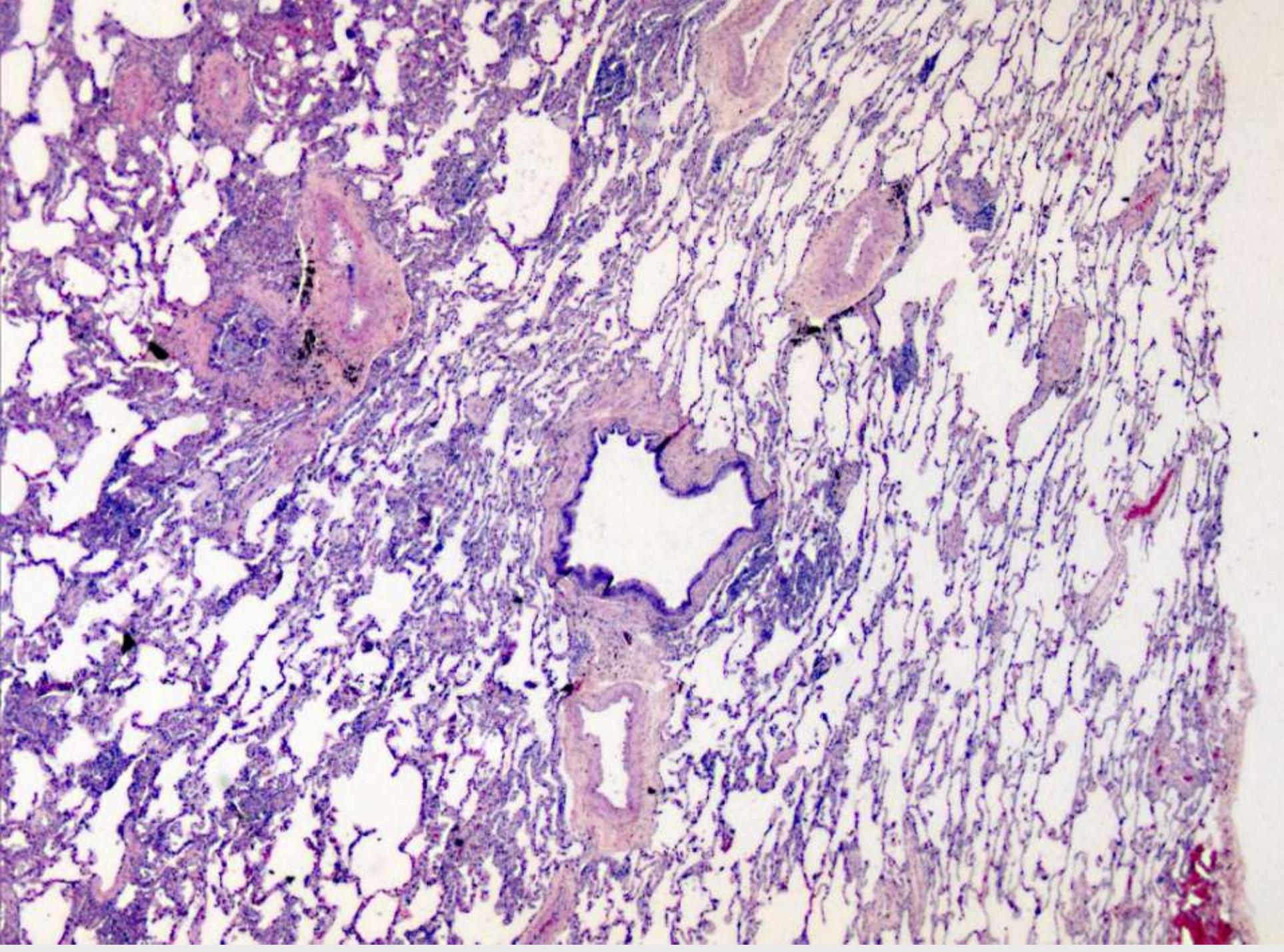
Noviembre 2010

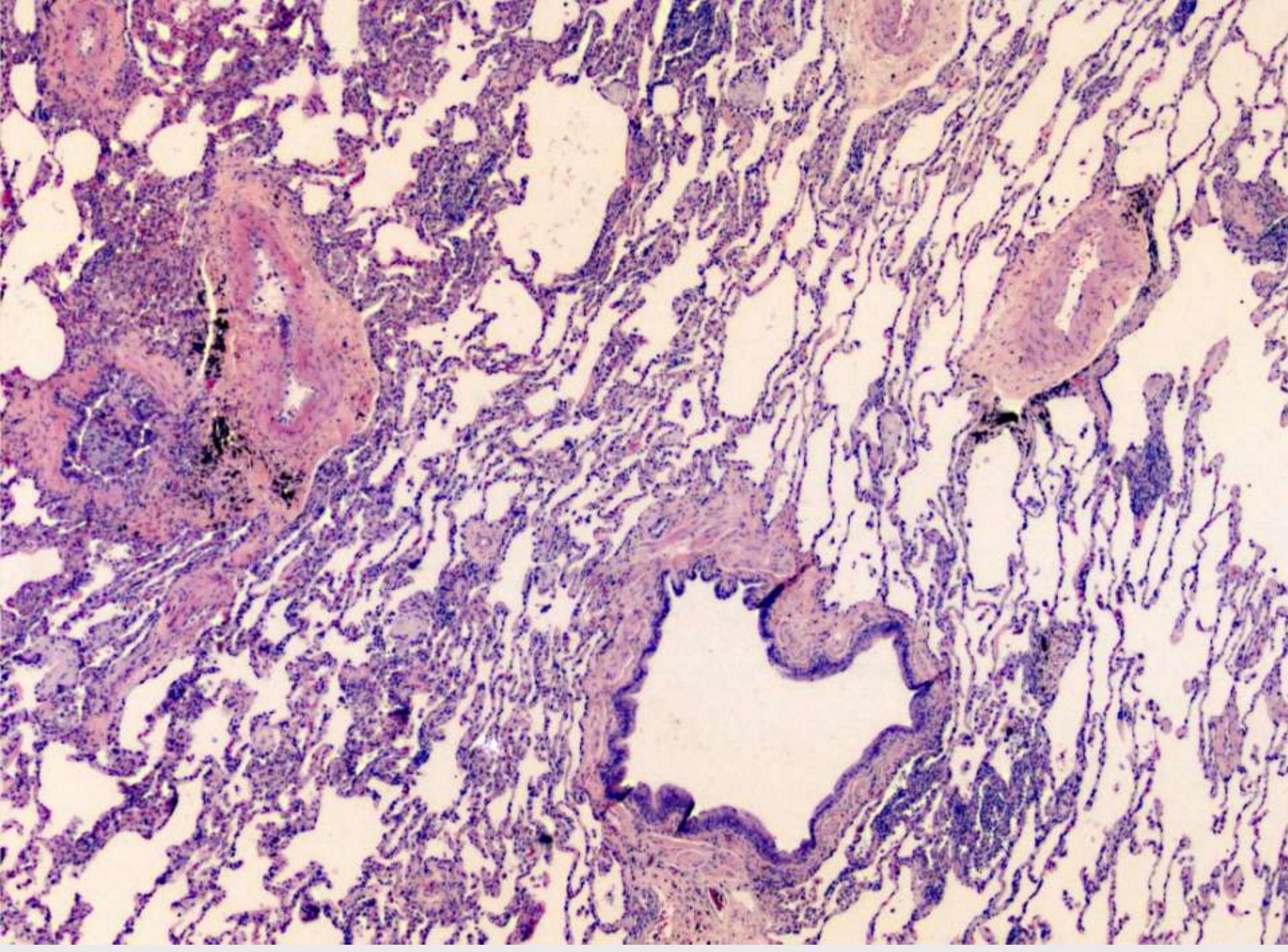
1790
(51%)

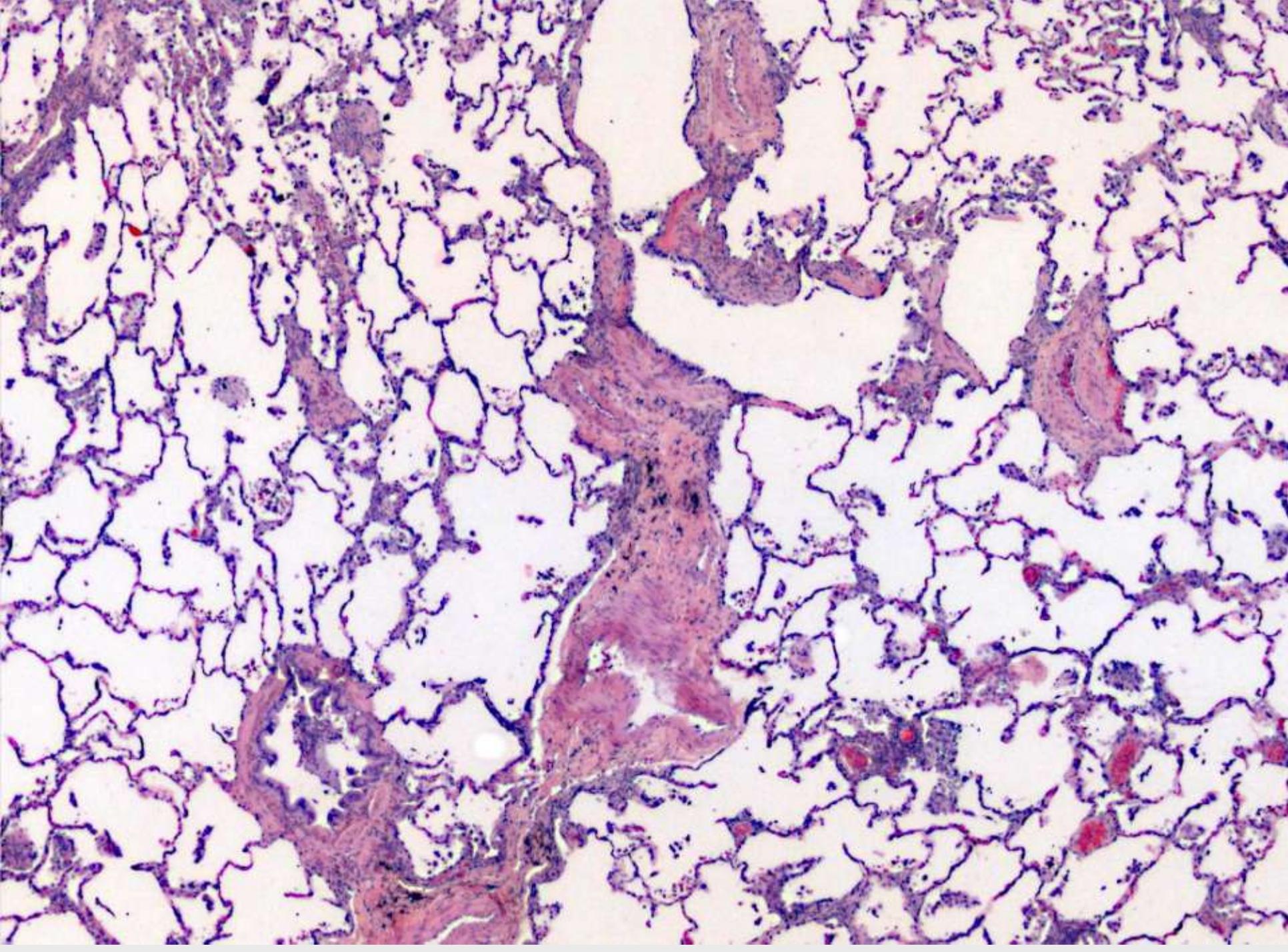
2380
(55%)

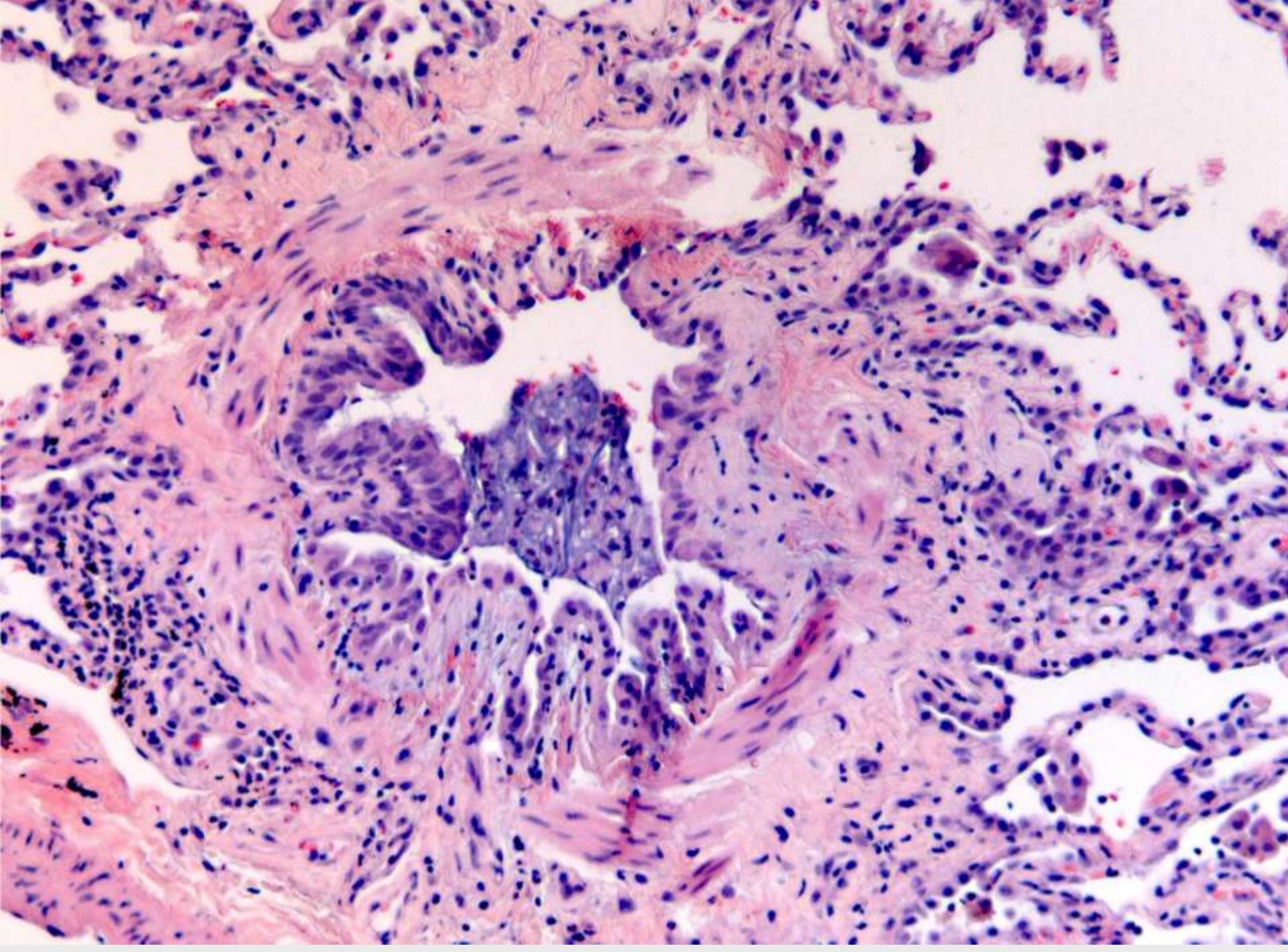
75%

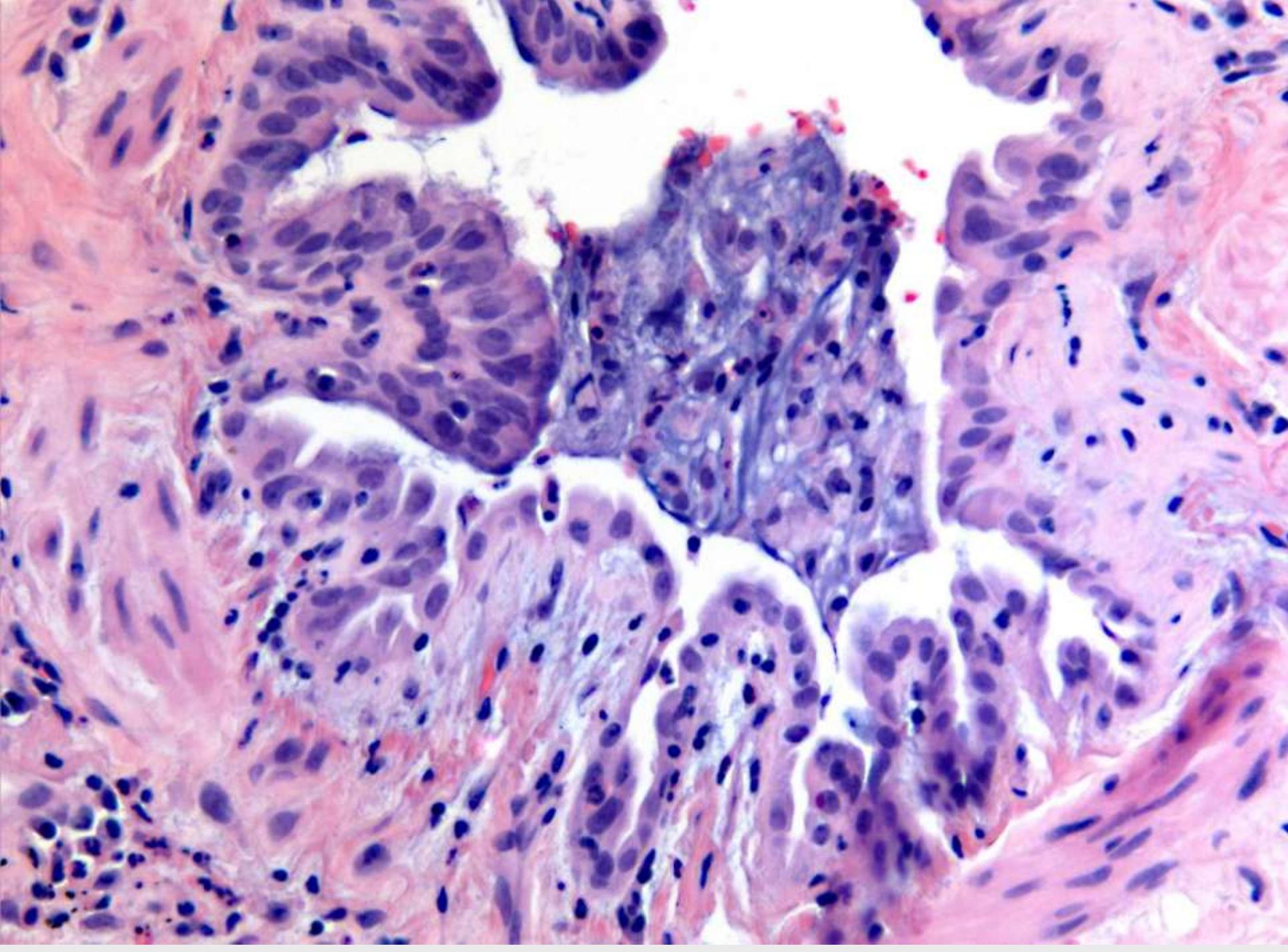


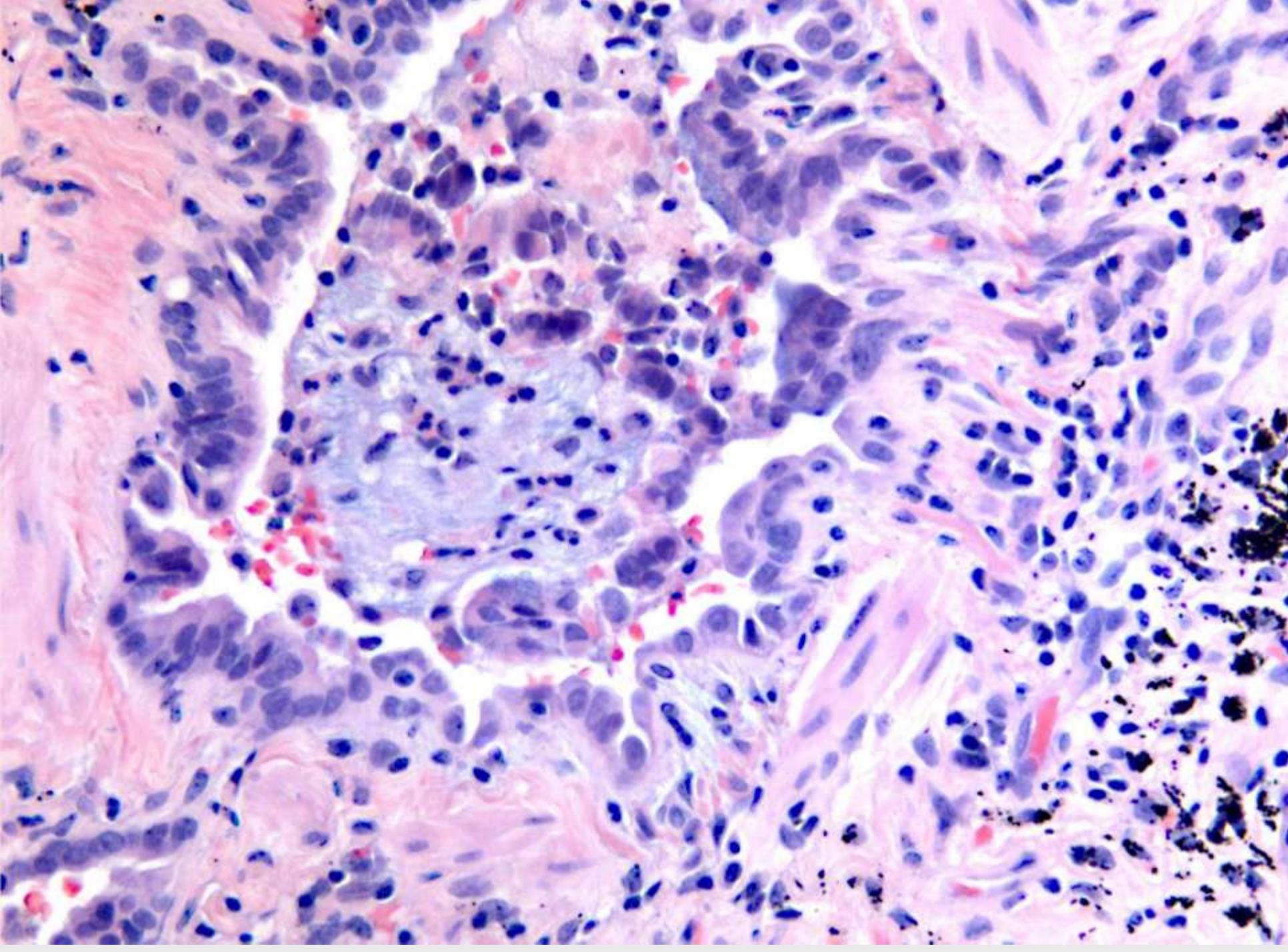


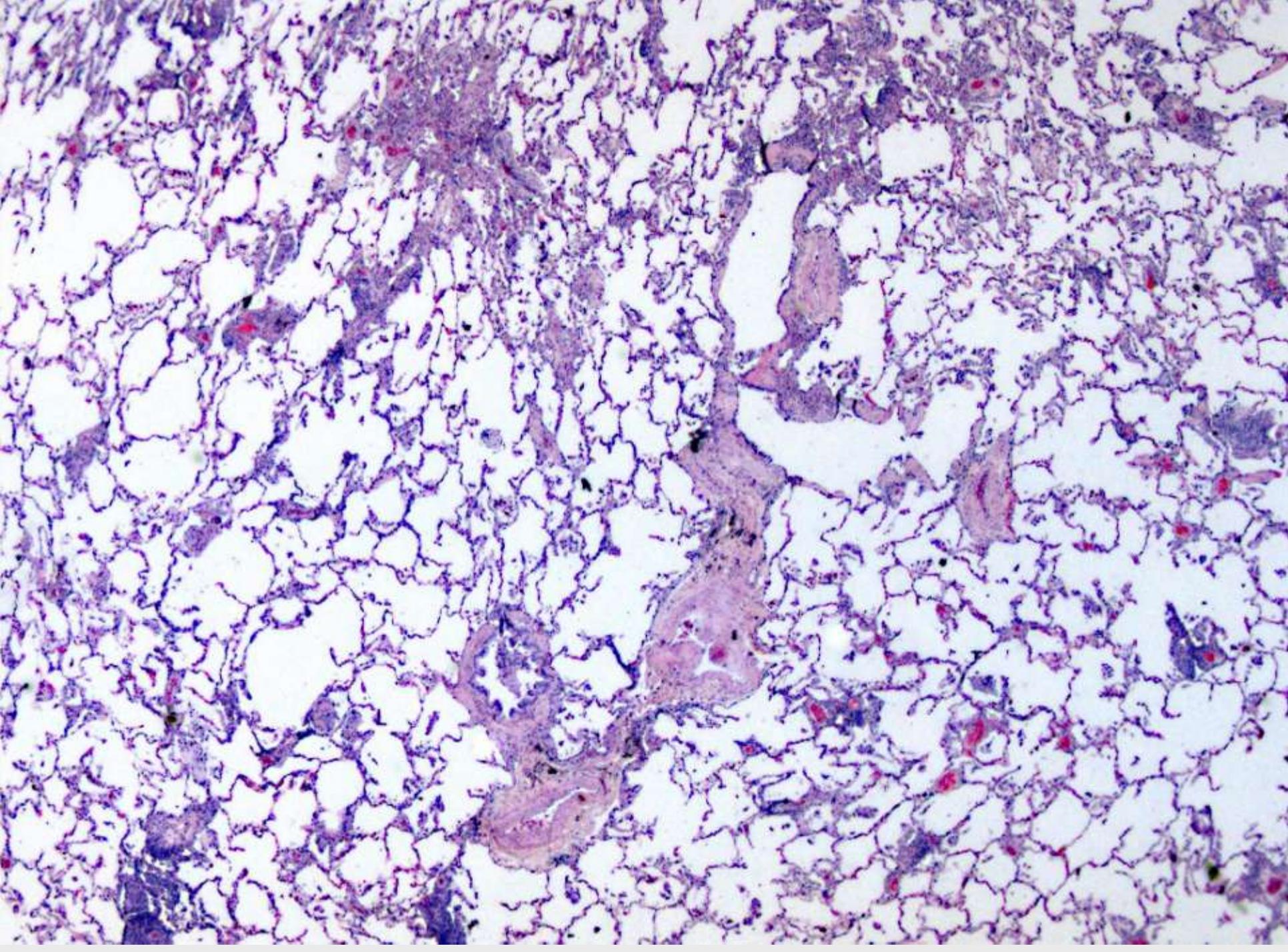


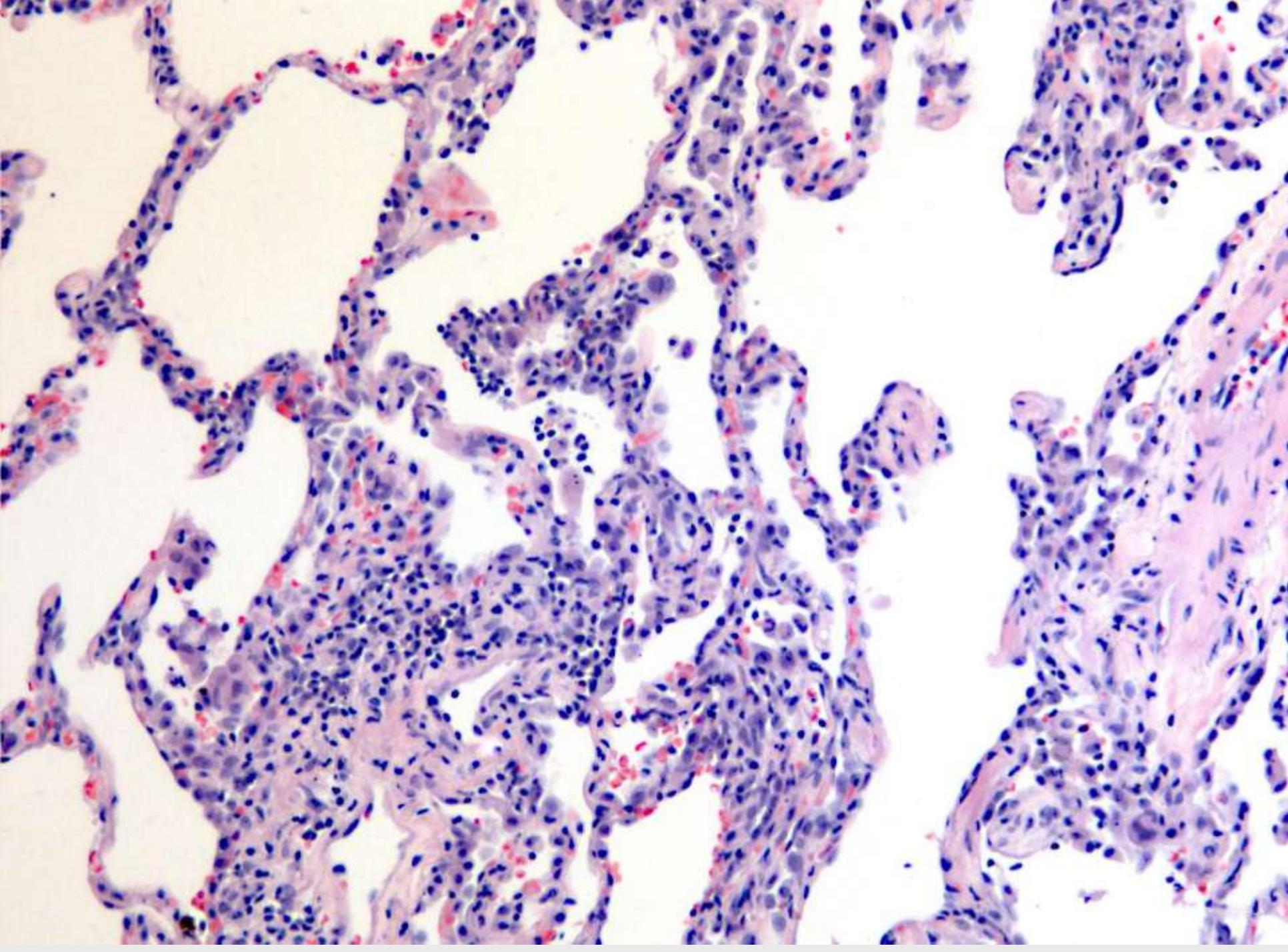


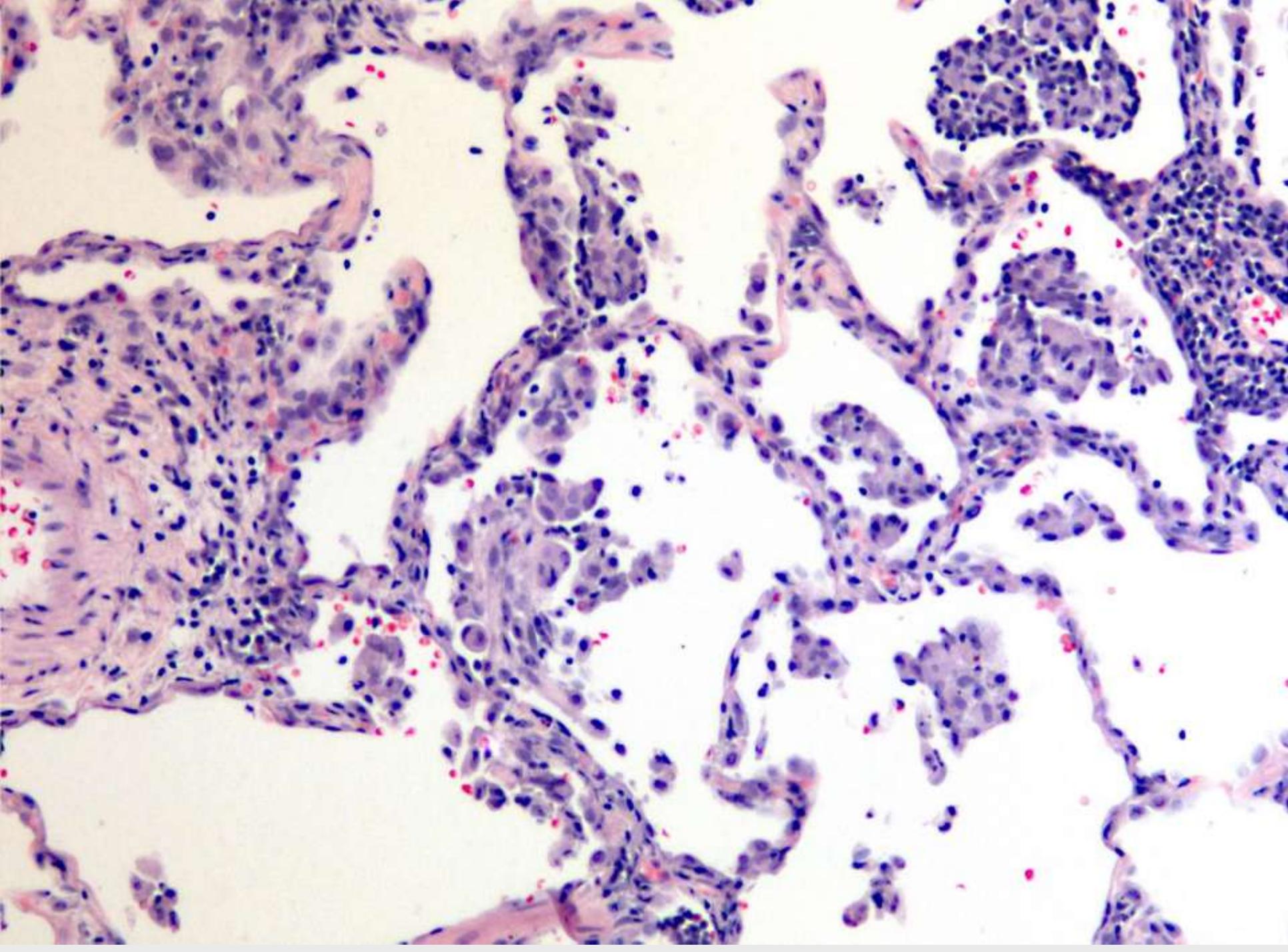


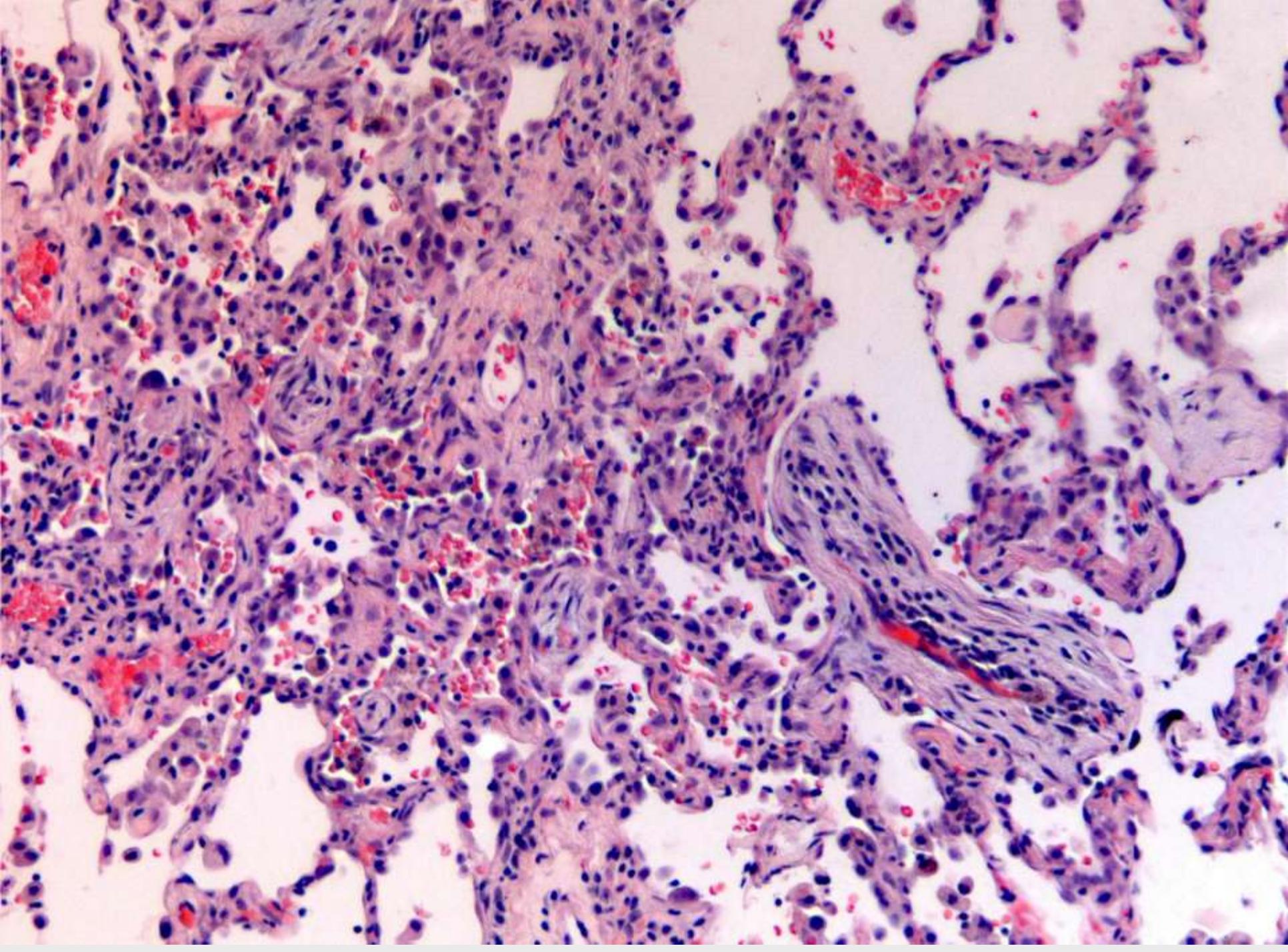






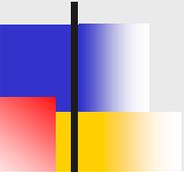




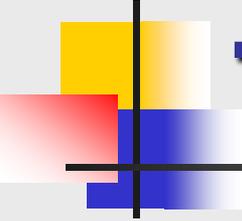


Diagnóstico

Anatomopatológico:

- 
-
- **Bronquiolitis obliterante (constrictiva)**
 - **Neumonía intersticial con fibrosis**
 - **Detección molecular de virus de la familia Herpes negativa.**
 - **Enfermedad Injerto Contra Huésped**

¿Tiene implicaciones terapéuticas?



Patología pulmonar en Trasplante de Médula Ósea

- 30-60% de los pacientes con TMO sufren complicaciones pulmonares
- Espectro de causas multifactorial
 - Acondicionamiento preTMO. *Daño Alveolar Difuso*
 - Infecciones
 - Pancitopenia
 - Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH)
- EICH con afectación pulmonar poco definida

Enfermedad pulmonar asociada a EICH

Vía aérea

Bronquitis / Bronquiolitis linfocitaria (BL)



BL con tejido de granulación intraluminal



Bronquiolitis constrictiva cicatricial

Intersticio

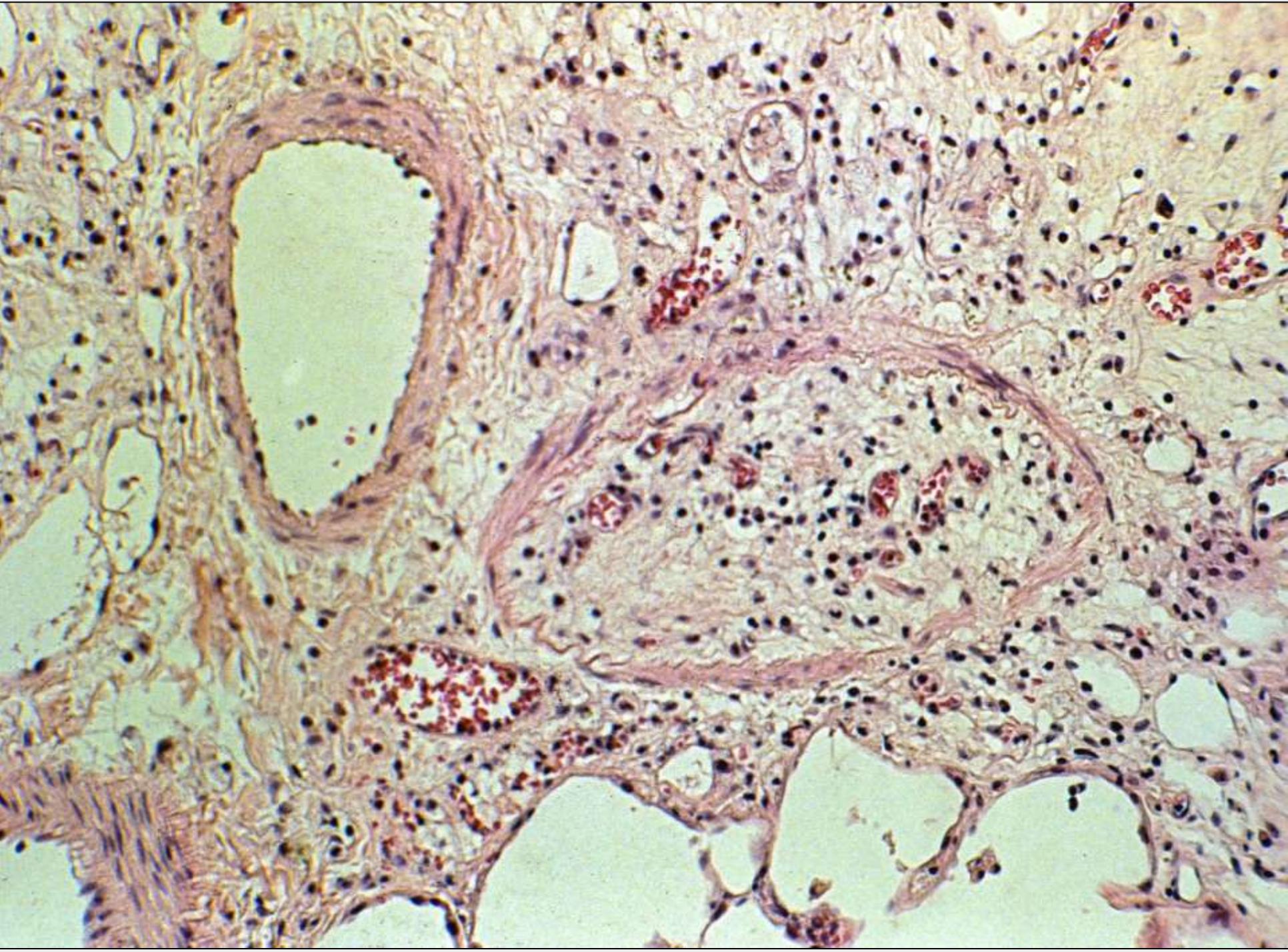
Neumonía Intersticial celular (NINE)

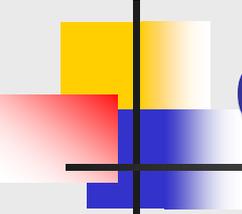


Neumonía organizada



Fibrosis intersticial parcheada





Respuesta a tratamiento de los patrones lesionales

Patrones

**Respuesta
potencial**

Bronquiolitis / Neumonía intersticial

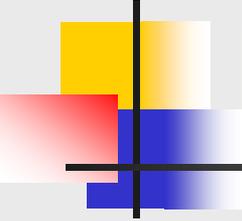
+++

**Bronquiolitis / Neumonía
organizada**

+++

Bronquiolitis / Fibrosis intersticial

Bronquiolitis constrictiva



Dos lesiones similares

- Trasplante de Médula ósea



- Trasplante pulmonar

- EICH crónica



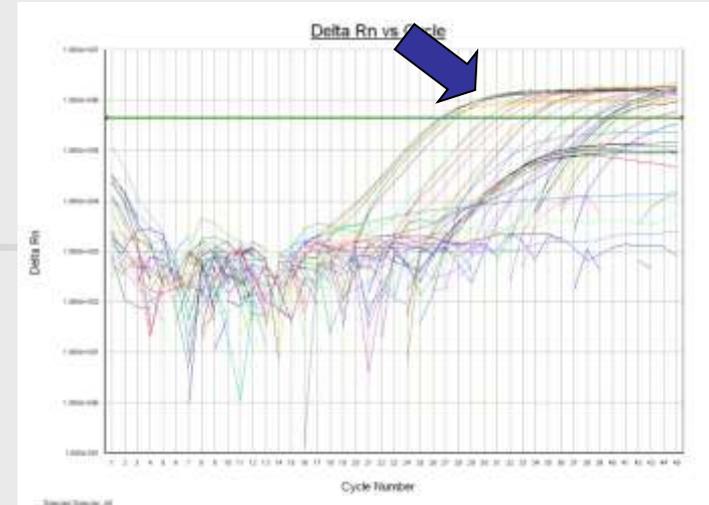
- Rechazo crónico de vía aérea

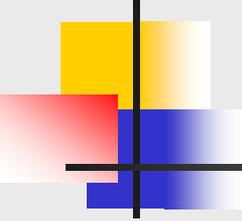


BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

Paralelismos

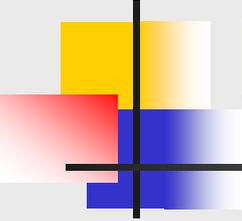
- Comparten lesión morfológica
 - Bronquiolitis obliterante
- ¿Comparten origen?
 - CMV, Daño inmunológico (rechazo, EICH) previo
- ¿Comparten fisiopatología?
 - Picos de replicación viral (no siempre sintomáticos).
Casos de BO inactiva "de novo"
 - Sobreexpresión de genes mediadores de inflamación por linfocitos T citotóxicos
 - GranzimaB/Perforina; Fas/Fas ligando; $TNF\alpha$





Enfermedad Injerto Contra Huésped

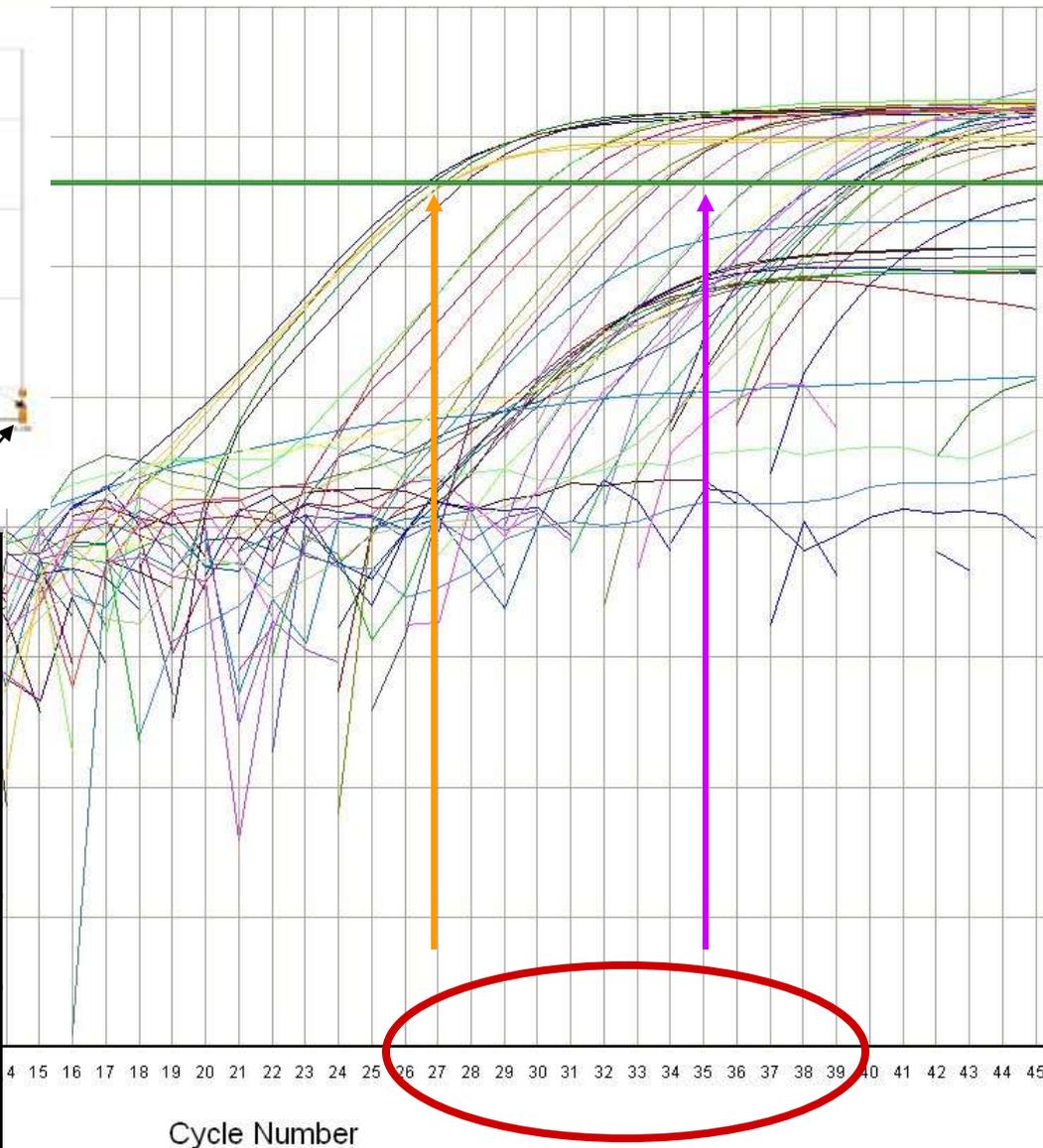
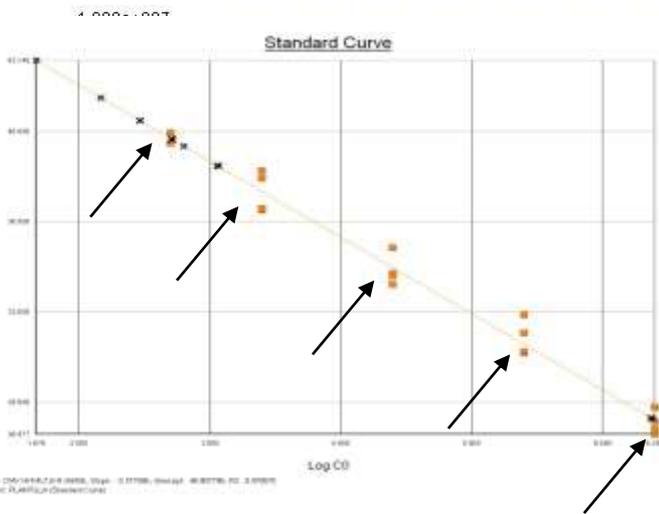
- Reacción inmunológica. Alotrasplantes
- Las células T (CD8) del donante responsables
- Aguda o crónica (más o menos 100 días tras TMO)
- Relación con virus descrita en 1987 (VEB y VHS1)
 - *(Gratama et al. Lancet 1987;1:471-4)*
- Asociada con reactivación de CMV
 - La frecuencia oscila entre un 30 y un 60%
 - La mortalidad es mayor del 40%



EICH y Virus Herpes

- TMOs con neumonitis en autopsia
 - Alotrasplantes con EICH:
 - 50% Positivos en el análisis molecular de tejido para CMV
 - Alotrasplantes sin EICH o Autotrasplantes:
 - Negativos para CMV y otros virus
- Antigenemia (CMV) o PCR en BAL positiva HHV6B :
 - Es predictiva de EICH
 - El episodio de EICH es más temprano
- La infección por HHV6 se asocia con retraso en el prendimiento del injerto

Delta Rn vs Cycle

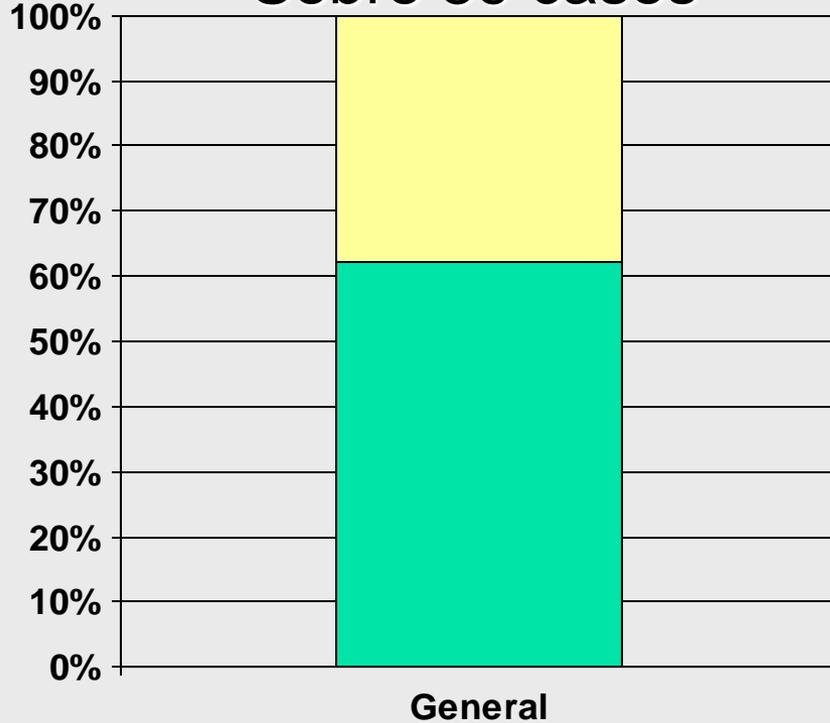


	3,418	Control 1
	0,132	VHS1
	0,264	VHS2
	0,118	VZV
	3,253	Control 2
	0,128	VEB
	3,116	CMV
	0,112	HHV6

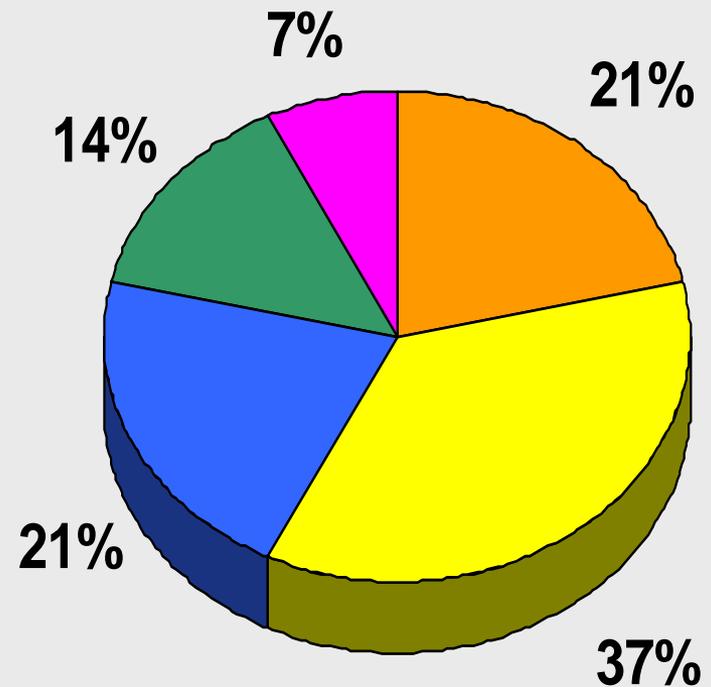
ARGENE. Francia. Vitro SA

Virus Herpes y EICH

Sobre 59 casos



■ Negativo para Virus ■ Positivo para Virus



EICH y Virus

Reactivación viral

CMV

VEB

HHV6

*Appleton AL et al. Bone Marrow Transplant
1995;16:777-82*

Deplección de células T

• **Alemtuzumab**

Esteroides

Daño celular

Citotoxicidad por células T

Granzima B / Perforina

Fas / Fas ligando

TNF alfa

EICH



EICH y Virus

EICH

Existe un grupo de pacientes con el diagnóstico de EICH y una replicación viral subyacente que no recibe tratamiento específico

Deplección de células T

- Alemtuzumab

Esteroides

Estado anómalo de inmunosupresión

Reactivación viral

CMV

VEB

HHV6

