

## **RECONSTITUCIÓN DEL SISTEMA INMUNE POST TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) E INFECCIONES TARDÍAS POST THP:**

Dr. Sebastian Galeano

Unidad de Hematología del Hospital Británico.

Montevideo, Uruguay.

Mayo 2012.

Texto para curso Sociedad de Hematología del Uruguay: "Complicaciones a largo plazo del trasplante de médula ósea alogénico. Infecciones e inmunosupresión crónica"

### **INTRODUCCIÓN:**

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) es una estrategia con capacidad curativa para diversas patologías hematológicas malignas y no malignas. Se asocia con una serie de complicaciones entre las cuales están aquellas derivadas de la inmunosupresión prolongada que ocurre hasta tanto no se reconstituya un sistema inmune eficiente en el receptor. Dicha inmunosupresión puede profundizarse y prolongarse debido a la ocurrencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y el uso de medicación inmunosupresora para evitar o tratar las complicaciones derivadas de la misma. Esto determina un elevado riesgo infeccioso en el receptor de aloTPH.

Si bien la mayoría de los componentes del sistema inmune se recuperan con relativa rapidez y de una forma predecible en la mayoría de los pacientes, la reconstitución funcional es mucho más tardía e impredecible.

Para definir el riesgo de infección es necesario conocer el patrón de reconstitución del sistema inmune debido a que dichos períodos se asocian con diferentes riesgos a diferentes patógenos. Asimismo el conocimiento del patrón habitual de reconstitución inmune puede alertar sobre algún riesgo particular para el paciente cuando dicho patrón no sigue el curso esperado. En el aloTPH, la ocurrencia de EICH y su tratamiento, ambos determinantes de inmunosupresión crónica, constituyen los principales factores de riesgo para el desarrollo de infecciones tardías post TPH.

Luego de una breve descripción del patrón de reconstitución inmune post-trasplante se realizará un resumen de los principales patógenos causantes de patología infecciosa en el período tardío post aloTPH. Se destacan las infecciones por bacterias capsuladas, dentro de los hongos el *Aspergillus sp* y dentro de los virus los de la familia herpes, especialmente el citomegalovirus.

## FACTORES QUE AFECTAN LA RECONSTITUCIÓN INMUNE:

Diversos factores modifican el patrón de reconstitución inmune y por lo tanto el riesgo infeccioso asociado los cuales se describen en las tablas 1 y 2.

TABLA 1: FACTORES SEGÚN CARACTERÍSTICAS DEL aloTPH:

- Fuente de células:
  - sangre periférica, médula ósea, cordón
- Disparidad:
  - relacionado/no relacionado/haploidéntico
- Tipo de injerto:
  - deplección de células T, selección de células CD34+ o uso de ATG
- Tipo de condicionamiento:
  - convencional, toxicidad reducida

TABLA 2: FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE Y EL MEDIO (PRE Y POST-TPH):

- inmunosupresión previa:
  - edad del paciente, quimio/radioterapia, hipoesplenismo/esplenectomía, uso de corticoides, patología de base (LAM, ausencia de remisión), hipogammaglobulinemia, neutropenia, linfopenia
- disrupción de barrera inmune:
  - piel, mucosas, catéter
- disfunción orgánica:
  - insuficiencia renal, hepática, respiratoria
- exposición a patógenos:
  - ambientales (aire, comida, alimentos), virus respiratorios, flora microbiana endógena (focos dentarios, tubo digestivo), patología del donante, personal de salud o intrahospitalario (SARM, C.difficile, Candida, ERV)
- virus inmunomoduladores:
  - HIV, Epstein-Barr, citomegalovirus
- reactivación de infecciones latentes:
  - CMV, VEB, VHS, Hepatitis B o C, tuberculosis, toxoplasma
- EICH y su tratamiento

## RECONSTITUCIÓN INMUNE:

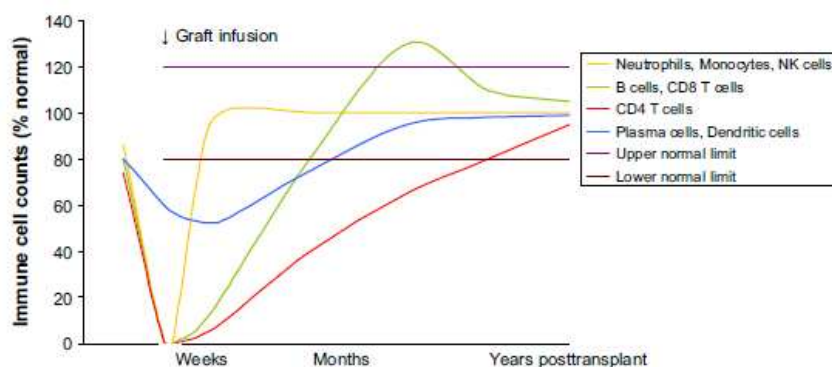


Figura 1: reconstitución de los componentes del sistema inmune. De: Tomblym M et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15: 1143.

Los neutrófilos son esenciales para la defensa contra bacterias y hongos, el mayor riesgo infeccioso ocurre precozmente luego del condicionamiento del trasplante hasta la recuperación neutrofílica que generalmente ocurre en las primeras semanas post-aloTPH. Si bien la recuperación funcional puede ser algo más retardada en general se logra en forma rápida. El uso precoz de G-CSF si bien puede acelerar la recuperación neutrofílica inicial, no ha demostrado tener ningún beneficio en la evolución, incrementa el costo y puede retardar la recuperación de células T.

La recuperación monocitaria también ocurre precozmente. La recuperación del recuento monocitario puede ser un marcador incluso más importante que el recuento neutrofílico en evaluar el riesgo de infecciones tardías postTPH. Storek J et al. *Blood* 2000;96:3290–3293.

Al igual que la reconstitución de neutrófilos y monocitos, la reconstitución de células NK ocurre precozmente en la etapa de recuperación inmune post-TPH. La población NK es la principal población linfocítica en el primer mes postTPH.

La población de células T es la que más demora en reconstituirse y la que más severamente se ve afectada en su función luego de TPH. Aún cuando los recuentos puedan recuperarse alrededor de 9 meses post-TPH, persistirán marcadas alteraciones en los subtipos de células T. La recuperación de células CD4+ está más retardada que las de CD8+, estando invertida la relación CD4/CD8 por lo menos en los primeros 6-9 meses postTPH. La deficiencia puede ser mayor en caso de EICH ya que los tratamientos inmunosupresores están dirigidos a las células T, lo mismo ocurre si se utilizó ATG durante el condicionamiento o si se realizó un TPH depleccionado de células T. En adultos jóvenes la recuperación suele ser más rápida que en añosos debido a la conservación de cierta función tímica en los primeros. Probablemente debido a que la reconstitución temprana de células T se produce a partir de la expansión de células T aportadas con el injerto, la reconstitución es más rápida con progenitores de sangre periférica (PHSP) respecto a médula ósea (en promedio, los receptores de PHSP reciben por lo menos 10 veces más células T que los receptores de médula ósea). El déficit de células T

determina un incremento de riesgo tardío especialmente de infecciones virales y ciertos tipos de infecciones bacterianas. El desbalance funcional entre los distintos subtipos de células T (aún con recuperación de los recuentos) es responsable de un déficit prolongado en la inmunidad contra ciertos virus, especialmente varicela zóster, herpes simple, citomegalovirus, Epstein-Barr y HHV-6 así como contra protozoos y hongos. Debido a la importancia que tienen las células T en el control sobre la producción de anticuerpos por las células B, la recuperación de la inmunidad T es también importante para la defensa contra bacterias capsuladas. La respuesta a inmunizaciones requiere de la reconstitución de la funcionalidad de las células T lo cual (en ausencia de EICH) no ocurre antes de 3-6 meses postTPH.

El recuento de linfocitos B suele estar disminuido en los primeros 100 días postTMO. Al igual que ocurre con los monocitos, la incapacidad de lograr una cifra normal de linfocitos B se asocia con un riesgo elevado de infecciones tardías. Además, la reconstitución de linfocitos B es dependiente de la reconstitución de células T. El uso de corticoides puede afectar especialmente la recuperación de linfocitos B. En concordancia con la recuperación de células B, suelen recuperarse los niveles de IgM entre 2 y 6 meses postTPH y los de IgG1 e IgG3 entre 9-12 meses postTPH. Sin embargo, los niveles de IgG2 e IgG4 así como los de IgA pueden estar deprimidos durante muchos años postTPH. Tanto IgG2 como IgA son importantes en la defensa contra bacterias capsuladas. Adicionalmente, existe menor diversidad en el repertorio de genes de Ig, e incluso una vez normalizado este repertorio, existe menor diversidad debido a hipermutación somática. Todo esto determina una severa depresión de la inmunidad humoral por lo menos en el primer año postTPH. En el caso de presencia de EICH, la respuesta tanto primaria como secundaria de anticuerpos está severamente deprimida.

La inmunidad humoral puede ser transferida del donante al receptor. Esta inmunidad decrece paulatinamente pero puede ser de importancia hasta 1 año luego del TPH. En el correr de algunos meses (3-6 meses) es posible iniciar la inmunización activa y obtener respuesta inmune eficaz en el receptor.

#### En resumen:

-la reconstitución del sistema inmune post TPH condiciona la ocurrencia de complicaciones tales como infecciones, EICH y recaída.

-la función de neutrófilos, monocitos, células dendríticas de sangre periférica y células NK suele recuperarse tempranamente.

- la funcionalidad de células B y T inicialmente es transferida desde el donante y declina progresivamente hasta que se desarrolla el nuevo sistema inmune del receptor. La deficiencia en células T (especialmente CD4+) y células B es la principal responsable del incremento del riesgo de infecciones tardías.

-la presencia de EICH y el uso de inmunosupresores son el principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones debido a inmunosupresión.

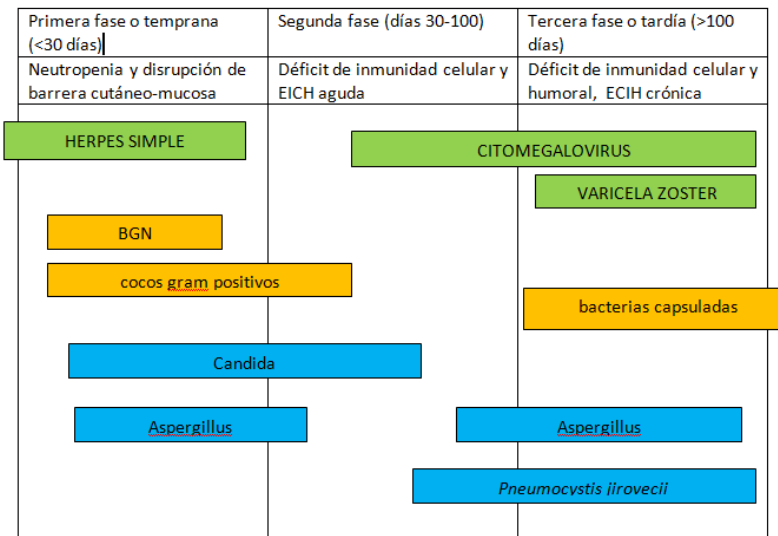
**PERÍODOS DE RECONSTITUCIÓN INMUNE Y RIESGO DE INFECCIONES:**

La ocurrencia de infecciones tiene un curso temporal que va directamente asociado al patrón de reconstitución inmune descrito (ver figura 2):

-primera fase temprana asociada al período de neutropenia severa (hasta obtener injerto) durante el cual predominan las infecciones bacterianas y por *Cándida*.

-segunda fase (entre recuperación neutrofílica y día +100) durante el cual predominan las infecciones virales (especialmente virus de la familia herpes y particularmente CMV) y por hongos filamentosos.

-tercera fase o tardía: ocurre luego del día +100. El principal determinante del riesgo infeccioso es la presencia de EICH y su tratamiento. En ausencia de EICH disminuye significativamente el riesgo infeccioso predominando las infecciones por neumococo y otras bacterias capsuladas y virus varicela zóster. También pueden ocurrir infecciones tardías por CMV. Los pacientes en tratamiento por EICH tiene especial riesgo de infecciones por hongos filamentosos (*Aspergillus*), diversos virus, *P.jirovecii* y otros patógenos tales como *Toxoplasma gondii*.



fiura 2: fases de reconstitución inmune y riesgo de infecciones.

## **ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE OCURRENCIA TARDÍA:**

(Nota: Para las dosis y duración de profilaxis consultar: Tomblym M et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:1143.)

Alguno de los estudios de serología incluidos en la valoración previo a TPH (herpes simple, varicela zóster, citomegalovirus, toxoplasmosis, hepatitis B y C, virus Epstein-Barr, etc) están destinados a definir el riesgo de desarrollar enfermedad y ocasionalmente a diseñar estrategias adecuadas de seguimiento o profilaxis.

Algunos de los agentes infecciosos que provocan infecciones de aparición tardía luego de TPH pueden ser prevenidos con inmunización activa o con profilaxis antimicrobiana a largo plazo. Tres enfermedades frecuentes son prevenibles con vacunación en receptores de TPH: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, influenza. Otras enfermedades menos frecuentes prevenibles con vacunación son sarampión (puede causar neumonía intersticial), paperas (puede causar meningoencefalitis) y hepatitis B. La estrategia de inmunizaciones será analizada en otro capítulo de este curso.

Para el caso de citomegalovirus generalmente se opta por una estrategia de vigilancia y tratamiento preventivo.

A continuación se describen patógenos causantes de complicaciones infecciosas tardías luego de aloTPH.

## **INFECCIONES BACTERIANAS TARDÍAS:**

Desde el punto de vista inmunológico, en la etapa tardía la existencia de depresión de la inmunidad celular (especialmente en caso de EICH), reducción de la opsonización, deficiencia en subtipos de IgG y actividad disminuida a nivel del sistema reticulo-entotelial provocan un aumento de la susceptibilidad a infecciones bacterianas, especialmente por bacterias capsuladas (neumococo, *Haemophilus influenzae tipo B* y *Neisseria meningitidis*). Las infecciones más frecuentes son las del tracto respiratorio superior e inferior.

### **NEUMOCOCO:**

Diversos estudios documentan la alta incidencia (que puede llegar a 27%)<sup>Winston DJ et al. Ann Intern Med 1979; 91: 835.</sup> así como la ocurrencia tardía de la infección por neumococo (la media de aparición oscila entre 11 meses y 2.2 años). La incidencia es mayor en aloTPH respecto a autoTPH<sup>Engelhard D et al. Br J Haematol 2002; 117:444.</sup> y el riesgo se incrementa en presencia de EICH.<sup>Guenther C et al. Blood 1997; 90 (Suppl. 1): 368b</sup>

Los pacientes con EICH crónica en tratamiento así como aquellos que en ausencia de EICH presenten alto riesgo (esplenectomizados, historia de infecciones respiratorias altas o bajas, etc.) deben recibir profilaxis contra neumococo con penicilina o cotrimoxazol diario u otra alternativa.<sup>Sullivan KM et al. Exp Hematol 1993; 1: 193. Kulkarni S et al. Blood 2000; 95: 3683</sup> Debe recordarse que en caso de no poder utilizarlo (habitualmente en el contexto de profilaxis contra *P.jirovecii*), deberá considerarse profilaxis adicional específica contra neumococo.

En cuanto a la inmunización pasiva, si bien el uso sistemático de gammaglobulina polivalente luego del día +90 no parece ser de beneficio e incluso podría retrasar la recuperación inmune humoral<sup>Sullivan KM et al. Biol Blood Marrow Transplant 1996; 2: 44.</sup>, en pacientes con déficit de IgG (ej <400 mg/dL) puede ser de utilidad el uso de gammaglobulina, especialmente para evitar recurrencia de infecciones respiratorias.<sup>Tomblym M et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15: 1143.</sup>

*Haemophilus influenzae* tipo b:

Previo a disponer de inmunización activa, fue el principal agente causal de neumonía luego de 3 meses post TPH.<sup>Cordonnier C et al. Cancer 1986; 58: 1047-54.</sup>

### INFECCIONES MICÓTICAS TARDÍAS:

Dos especies son las principales responsables de infecciones fúngicas invasivas (IFI) luego de TPH: *Candida* y *Aspergillus*; sin embargo otras especies menos frecuentes deben ser consideradas ya que su incidencia va en aumento. Las infecciones por *Candida* suelen ser precoces (media de aparición de 2 semanas postTPH), debidas a neutropenia y disrupción de barreras mucosas y pueden ser prevenidas eficazmente con profilaxis con fluconazol. Si bien *Aspergillus* también es agente causal de IFI durante el período de neutropenia, la mayor parte de las infecciones por este agente se diagnostican en la etapa tardía postTPH cuando ya se ha superado la neutropenia. En estos casos, el principal grupo de riesgo son los pacientes con EICH en tratamiento (especialmente con corticoides).<sup>Jantunen E et al. Bone Marrow Transplant 1997; 19: 801</sup>

Si bien la aspergilosis se presenta con mayor frecuencia como neumonía o sinusitis, las manifestaciones pueden ocurrir en cualquier órgano dependiendo de donde se produzca la invasión o puede manifestarse como fiebre persistente a pesar de tratamiento antibiótico.

El test de ELISA para detección de antígeno galactomanano es útil para confirmar el diagnóstico de aspergilosis invasiva en pacientes sintomáticos pero no es suficientemente sensible como para realizar un screening en pacientes asintomáticos con riesgo de aspergilosis invasiva. El criterio de diagnóstico es con dos muestras positivas<sup>Williamson EC et al. J Clin Pathol 2000; 53: 362</sup>

Es posible que en un futuro cercano sean incorporados estudios de biología molecular (PCR) para el diagnóstico temprano de las micosis.

El diagnóstico definitivo se establece con la biopsia de tejido. Sin embargo, debe iniciarse el tratamiento cuando el índice de sospecha es alto en espera que el diagnóstico pueda ser confirmado.

El antifúngico de elección en el tratamiento de IFI por *Aspergillus* es el voriconazol.<sup>Herbrecht et al. N Engl J Med 2002;347:408</sup> Puede ser necesario asociar el tratamiento con cirugía especialmente en ciertas localizaciones como sinusitis.

Los pacientes que tienen antecedente de IFI por *Aspergillus* deben recibir profilaxis secundaria con un agente activo (probablemente voriconazol). No está definida la utilidad de realizar profilaxis primaria dirigida a evitar infección por *Aspergillus* (ej: uso de azol con actividad contra *Aspergillus*).<sup>Tomblym M et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15: 1143. Wingard JR et al: Blood 2010;24:5111.</sup>

### PNEUMOCYSTIS JIROVECI:

Es agente causal de neumonía post TPH que suele manifestarse como tos, disnea y fiebre con escasos signos al examen físico y una radiología que puede mostrar infiltrados pulmonares. El diagnóstico se establece con LBA o biopsia.

Todos los receptores de aloTHP deben recibir profilaxis, generalmente con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMZ) desde que se ha obtenido injerto hasta por lo menos 6 meses postTPH. En pacientes con EICH crónica y/o con tratamiento inmunosupresor deben continuar la profilaxis luego de los 6 meses.<sup>Tomblym M et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15: 1143</sup>

La profilaxis con TMP/SMZ tiene como limitación la toxicidad medular y las reacciones alérgicas y en estos casos puede utilizarse como alternativa dapsona o en caso de disponer pentamidina en aerosol. Debe recordarse que el uso de TMP/SMZ también es efectivo como profilaxis contra *Toxoplasma gondii* y ciertas infecciones bacterianas.

En caso de confirmar neumonía por *P. jirovecii*, el tratamiento es con TMP/SMZ en altas dosis asociado a corticoides.

### **CITOMEGALOVIRUS y ENFERMEDAD TARDÍA:**

Ocurre reactivación en alrededor del 50-70% de los pacientes alotrasplantados con serología positiva para CMV. Gracias a las técnicas de detección precoz de la replicación viral y la estrategia de terapia preventiva se ha logrado reducir significativamente tanto el desarrollo de enfermedad como la mortalidad por CMV en los primeros 3 meses postTPH. Esta buena evolución del manejo precoz ha determinado un incremento en la ocurrencia de enfermedad tardía por CMV, riesgo al cual están sometidos los pacientes debido al déficit prolongado de la inmunidad celular determinado por el aloTPH. La mediana de aparición de enfermedad por CMV que era de menos de 2 meses, luego de la introducción de la estrategia de tratamiento preventivo pasó a ser de aproximadamente 5-6 meses.

El principal factor de riesgo para la ocurrencia de enfermedad es el receptor CMV positivo, el riesgo es también elevado aunque menor en donantes CMV positivos y receptor CMV negativo. Cuando receptor y donante son CMV negativos debe evitarse la transmisión utilizando productos sanguíneos filtrados para leucocitos y CMV negativos. Otros factores de riesgo a considerar son edad del paciente, disparidad HLA, presencia de EICH aguda, función inmune post TPH (linfopenia <100/mm<sup>3</sup> o CD4 <50/mm<sup>3</sup>), requerimiento de inmunosupresores especialmente corticoides.

La enfermedad por CMV suele manifestarse como neumonía intersticial, enteritis o hepatitis aunque también pueden observarse otras presentaciones tales como insuficiencia medular, síndrome mononucleósido o fiebre de origen desconocido. A excepción de la retinitis, el diagnóstico de enfermedad por CMV requiere la confirmación de infección así como la citología o histología del órgano involucrado.

La neumonitis intersticial por CMV (NI-CMV) suele manifestarse como disnea y tos con hipoxemia e infiltrados difusos en la radiología de tórax. Suele ser una complicación tardía ya que si bien la mediana de aparición es de 45 días, puede ocurrir hasta 2 años luego del TPH.<sup>de</sup> Requiere confirmación habitualmente con LBA. Tiene elevada mortalidad, aunque el resultado mejora con la combinación de ganciclovir y gammaglobulina iv.

La enteritis se confirma con la evidencia de infección por CMV y lesiones anatomopatológicamente compatibles a nivel del tubo digestivo. La mediana de aparición es 91 días.<sup>van Burik JA et al. Biol Blood Marrow Transplant 2001;19:187</sup> El tratamiento habitual es con ganciclovir exclusivamente.

Las principales complicaciones del tratamiento con ganciclovir son la depresión medular (neutropenia) y la insuficiencia renal.

Debido a la alta mortalidad de la enfermedad por CMV se han diseñado estrategias para evitar su aparición y minimizar el riesgo de toxicidad por antivirales. Dos estrategias son posibles: tratamiento preventivo o profilaxis en pacientes de alto riesgo.

En el primero los pacientes deben ser monitorizados en sangre utilizando un método que permita la detección precoz de infección sanguínea tal como antigenemia para CMV (Agpp65) o reacción en cadena de polimerasa para ADN del CMV (PCR-CMV) inicialmente en forma semanal. En caso de positivización se inicia el tratamiento con ganciclovir (o valganciclovir).<sup>Tomblin M et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15: 1143.</sup>



Otra estrategia posible es la de tratar a todos los pacientes de alto riesgo (ej. pacientes con EICH en tratamiento con corticoides) con ganciclovir comenzando una vez que se logró el injerto. Verdonck LF et al. Clin Infect Dis 1997; 24: 901

No se recomienda el tratamiento profiláctico con ganciclovir a todos los receptores de ALoTPH. Zaia JA. Clin Infect Dis 2002; 35: 999

El uso profiláctico de gammaglobulina no parece ser efectivo para evitar reactivación de CMV. Tomblym M et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15: 1143.

## **OTRAS INFECCIONES VIRALES DE OCURENCIA TARDÍA:**

Diversos virus de la familia herpes además del CMV pueden ser agentes de morbi-mortalidad post TPH, algunos por efecto de replicación y daño sobre el órgano blanco (Varicela zóster, herpes simple, HHV-6, etc.) y el virus Epstein-Barr favoreciendo el desarrollo neoplásico (síndrome linfoproliferativo post-trasplante). Otros virus no herpes de especial importancia son los virus respiratorios (sincicial respiratorio, influenza, parainfluenza), adenovirus y virus BK/JC.

### **VIRUS VARICELA ZÓSTER (VVZ):**

Puede ocurrir enfermedad por reactivación (herpes zóster) o menos frecuentemente por primoinfección (varicela) luego de TPH.

Previo a TPH es útil realizar serología (IgG) para definir la situación del receptor. Existen métodos para identificar el virus (detección de antígenos con anticuerpos monoclonales, cultivos virales o biología molecular)

Es alta la incidencia la reactivación y enfermedad por varicela zóster (entre 15 y 52%) luego de TPH tanto autólogo como alogénico en ausencia de profilaxis. En general se manifiesta en forma cutánea localizada como herpes zóster pero puede ocurrir diseminación visceral. Pueden haber complicaciones debido al sitio de reactivación o secuelas tardías como neuralgia post-herpética. En un estudio la media de aparición fue de 227 días (rango 45–346 días). Koc Y et al. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6: 44–9.

La alta tasa de reactivación, la aparición tardía de la misma y la eficacia de profilaxis farmacológica determinan la necesidad de tratamiento con aciclovir o valaciclovir en forma prolongada postTPH (1 año) para prevenir la reactivación del virus. Tomblym M et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15: 1143. Si bien el tratamiento profiláctico es altamente efectivo durante su uso, es frecuente observar reactivación del virus una vez suspendido el mismo.

Frente a un contacto con enfermedad por varicela zóster en un paciente seronegativo es posible utilizar gammaglobulina específica dentro de las 96 hs de ocurrida la exposición. El objetivo es evitar desarrollo de enfermedad durante la primoinfección la cual especialmente en la etapa inicial post TPH, puede asociarse con complicaciones severas (neumonía, compromiso del SNC, hepatitis fulminante).

El tratamiento en caso de herpes zóster o enfermedad diseminada por VVZ es con aciclovir iv en altas dosis (500 mg/m<sup>2</sup> cada 8 hs).

Es excepcional la documentación de resistencia a aciclovir en el contexto de TPH. En caso de certificarse, la opción terapéutica sería foscarnet.

### **HERPES SIMPLE TIPO 1 y 2 (VHS):**

La enfermedad por VHS debido a reactivación de infección latente fue una complicación con alta incidencia y característica del período inicial de neutropenia post TPH. Meyers JD et al. J Infect Dis 1980; 142:338.

Sin embargo, la profilaxis antiviral suprime en gran parte esta complicación Saral R et al. Engl J Med 1981; 305: 63. y actualmente la enfermedad por VHS es principalmente un problema asociado a complicaciones tardías, una vez que dicha profilaxis es interrumpida.

La presentación clínica suele ser la de vesículas y ulceraciones orales o genitales, que en el período tardío son similares a las observadas en inmunocompetentes. En el período precoz post TPH la clínica suele ser más severa, tanto a nivel local como por la posibilidad de extensión esofágica y respiratoria.

Las lesiones pueden ser difíciles de diferenciar clínicamente de las de VVZ.

Es posible prolongar la profilaxis contra VHS luego del período precoz en aquellos pacientes con serología positiva e historia de recurrencias frecuentes. Tomblym M et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15: 1143. La profilaxis prolongada no parece tener incidencia negativa en el desarrollo de cepas resistentes a aciclovir. Erard V et al. J Infect Dis. 2007;196:266.

#### VIRUS EPSTEIN-BARR (VEB):

El síndrome linfoproliferativo post trasplante (SLPT) se origina en linfocitos B generalmente del donante y puede ser una proliferación mono o policlonal. Probablemente, las células B infectadas con VEB escapan a la vigilancia inmunológica en tanto no existe una adecuada reconstitución inmune del receptor especialmente de células T lo cual facilita la linfoproliferación. Tiene una incidencia aproximada de 1% en TPH (mayor en TPH depleccionado de células T o con donante no relacionado) y suele ocurrir en el primer año postTPH. Meijer E et al. Bone Marrow Transplant. 2002; 29: 335. Se caracteriza por rápida progresión de fiebre, adenopatías y frecuente compromiso extranodal.

El diagnóstico de SLPT asociado al VEB requiere la histología con inmunohistoquímica de la lesión así como la detección de VEB y el tratamiento se basa en rituximab e infusión de linfocitos del donante.

El VEB también incrementa el riesgo de ocurrencia de enfermedad de Hodgkin post TPH, apareciendo esta complicación generalmente varios años luego del TPH.

#### VIRUS RESPIRATORIOS (influenza, virus sincicial respiratorio-VSR, parainfluenza)

Generalmente provocan infección respiratoria alta (asociada a brotes estacionales) pero pueden progresar a neumonía con elevada mortalidad. Es frecuente en estos casos la coinfección con otros patógenos.

El factor más importante es la prevención con medidas tales como evitar el contacto con personas con infecciones respiratorias altas, lavado de manos frecuente, vacunación contra influenza para los contactos cercanos al paciente y vacunación contra influenza del paciente en cuanto esto sea posible.

La ribavirina podría ser efectiva en enfermedad por VRS o parainfluenza. Oseltamivir y zanamavir son los fármacos de elección en infección por influenza.

#### ADENOVIRUS:

Puede ocurrir enfermedad por reactivación endógena o transmisión (respiratoria, fecal-oral). Puede provocar enfermedad en diversos órganos (neumonía, hepatitis, gastroenterocolitis, etc.) . Como tratamiento, podría ser de utilidad el uso de ribavirina o cidofovir.

#### VIRUS BK/JC:

El virus BK es agente de cistitis hemorrágica tardía, una vez superado el período de neutropenia. Es posible utilizar la carga viral en sangre u orina para apoyar el diagnóstico.

El virus JC se asocia con el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Es posible realizar PCR para virus JC en LCR para orientar el diagnóstico aunque puede ser necesario realizar biopsia encefálica.

Si bien se estudia la utilidad de cidofovir, no hay tratamiento específico efectivo establecido para estos virus.

## **TOXOPLASMA GONDII:**

La toxoplasmosis es una enfermedad oportunista poco frecuente luego de aloTPH con una incidencia en un reporte de 0,93% (aunque depende de la frecuencia de seropositividad en la población general). La mediana de aparición fue 64 días (rango 4-516 días) pero es de destacar la ocurrencia de reactivación tardía, especialmente frecuente en pacientes con EICH. Casi todos los pacientes tenían serología positiva para toxoplasma previo al TPH y la gran mayoría de los casos se observó en pacientes que no estaban recibiendo profilaxis adecuada. Martino R et al. Clin Infect Dis. 2000;31:1188.

Generalmente se manifiesta por cuadro febril con compromiso del SNC o respiratorio pero puede presentarse como enfermedad diseminada o como corioretinitis.

La profilaxis con TMP/SMZ (principalmente dirigida contra *P.jirovecii*) es efectiva para prevenir la toxoplasmosis.

Debe conocerse la serología para *Toxoplasma* previo al TPH para conocer el riesgo de reactivación (ya que luego de TPH los títulos de anticuerpos pueden incrementarse, mantenerse igual o incluso negativizarse por lo cual realizar serología dejar de ser de utilidad).

En caso de sospecha, el diagnóstico debe confirmarse mediante histología, PCR (en fluidos o tejidos afectados) o aislamiento del parásito. Sin embargo, en caso de compromiso del SNC, en la práctica se inicia el tratamiento cuando existen lesiones imagenológicamente típicas en paciente con serología previa positiva e inmunosupresión severa. La respuesta al tratamiento específico confirma el diagnóstico.

El tratamiento es habitualmente con pirimetamina, leucovorina y sulfadiazina. <sup>Mele A et al.</sup>  
Bone Marrow Transplant. 2002; 29:691.

Por lo tanto debe considerarse el diagnóstico de toxoplasmosis cuando se presenta cuadro clínico compatible o fiebre de origen desconocido en paciente con serología positiva, especialmente si no recibe profilaxis adecuada.

## **EN SUMA:**

-las infecciones continúan siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad luego del día +100 post TPH.

-el riesgo infeccioso persiste aún con recuperación de los valores absolutos de las células y proteínas que integran el sistema inmune ya que existe un déficit inmunológico funcional principalmente debido a disfunción de linfocitos T que puede persistir años o incluso durante toda la vida del receptor de TPH aún en ausencia de EICH.

-La EICH y el tratamiento que requiere condicionan una situación de especial riesgo debido a inmunosupresión.

-la mayoría de agentes infecciosos causantes de infecciones tardías tienen métodos eficaces de prevención (cuidados generales, uso de agentes antimicrobianos, vacunación o inmunización pasiva) o estrategias para detectar precozmente la replicación o aparición de enfermedad evitando complicaciones mayores.

-dentro de los agentes infecciosos capaces de ser prevenidos mediante vacunación se destacan neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b, sarampión, rubeola, paperas, virus influenza y hepatitis B.

-debe optarse por una estrategia de seguimiento y tratamiento preventivo para evitar enfermedad por Citomegalovirus.

-entre las infecciones tardías que pueden ser evitadas con profilaxis de antimicrobianos se destacan el uso de antibacterianos dirigido contra neumococo en pacientes con EICH crónica en tratamiento, profilaxis antiviral dirigida a evitar infecciones por virus de la familia herpes especialmente Varicela zóster, profilaxis con cotrimoxazol (o alternativas) para evitar neumonia por *Pneumocystis jirovecii*.

-el uso de gammaglobulina polivalente puede ser de utilidad en caso de hipogammaglobulinemia severa en profilaxis de infecciones por gérmenes capsulados. El uso de gammaglobulina anti-varicela puede ser de utilidad para evitar la enfermedad del receptor en caso de exposición.

## **BIBLIOGRAFÍA GENERAL CONSULTADA:**

Anaissie E. Evaluation for infection before hematopoietic cell transplantation. 2012.  
www.uptodate.com

Anaissie E. Overview of infections following hematopoietic cell transplantation. 2012.  
www.uptodate.com

Anaissie E. Prophylaxis of infections in hematopoietic cell transplantation. 2012.  
www.uptodate.com

Antin H; Yolin D. Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation. New York: Cambridge University Press, 2009.

Appelbaum F, Forman S, Negrin R, Blume K. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 4th Ed, Wiley- Blackwell, 2009.

Apperley J; Carreras E, Gluckman E. The EBMT Handbook, Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 5th Ed. Paris: ESH, 2008.

Baden L, Rubin RH. Infection in the Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient. In: Soiffer RJ. Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. New Jersey: Humana Press Inc, 2004, cap. 10, p. 237-259.

Freifeld AG et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. (2011)52(4):e56

Gottschalk S, Rooney CM, Heslop H. EBV Lymphoproliferative Disease After Transplantation In: Soiffer RJ. Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. New Jersey: Humana Press Inc, 2004, cap. 11, p. 259-270.

Keever-Taylor CA. Immune Reconstitution After Allogeneic Transplantation. In: Soiffer RJ. Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. New Jersey: Humana Press Inc, 2004, cap. 9, p. 201-237.

Majhail NS et al: Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant (2012)18: 348

Mandell G, Bennett J, Dolin R. Infectious Diseases. 7th Ed, Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2010.

Tomblyn M et al: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Oct;15(10):1143-238