

Utilidad de la biopsia digestiva para el diagnóstico de la enfermedad injerto contra huésped

I. Diéguez, R. Fonseca, J. Cortés, I. Miró, A. Costa, M. Del Peral, J.J. Vila

Servicio Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

RESUMEN

Introducción. La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una complicación frecuente de los trasplantes de células precursoras hematopoyéticas alogénicas (alo-TCPH), con gran morbimortalidad. La clínica intestinal es inespecífica, planteando el diagnóstico diferencial con infecciones y etiología medicamentosa. Aunque las biopsias intestinales son el *gold standard*, no existe consenso sobre la mejor técnica para obtenerlas.

Objetivo. Evaluar los resultados de las técnicas empleadas para obtener biopsias en pacientes con sospecha de EICH intestinal.

Material y métodos. Estudio retrospectivo que incluye pacientes sometidos a alo-TCPH entre 2010 y 2019, con sospecha de EICH intestinal estudiados mediante biopsias digestivas: esofagogastroduodenales (endoscopia digestiva alta - EDA) o rectales (colonoscopia o biopsia directa). Recogimos variables cuantitativas, expresadas como mediana y rango intercuartílico; y cualitativas, expresadas en frecuencia absoluta y porcentaje.

Resultados. Estudiamos 23 pacientes (60,9% varones). La mediana de edad en el momento de la biopsia fue 9 años (7-14 años). Empleamos EDA en el 47,8% (n= 11), colonoscopia en 26,1% (n= 6) y biopsia directa en el 34,8% (n= 8); siendo positivas para EICH en 2 (18,2%), 2 (33,3%) y 4 (50%), respectivamente.

Conclusiones. Las muestras obtenidas mediante biopsia directa se plantean como una alternativa eficiente en el diagnóstico del EICH.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad injerto contra huésped; EICH; Colonoscopia; Biopsia rectal; Trasplante de médula ósea.

USEFULNESS OF DIGESTIVE BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

ABSTRACT

Introduction. Graft-versus-host disease (GVHD) is a frequent complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), with high morbidity and mortality rates. Intestinal clinical signs are unspecific, which means differential diagnosis with infections and drug-related etiology should be carried out. Even

Correspondencia: Dra. Irene Diéguez Hernández-Vaquero. Servicio Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Avda. Fernando Abril Martorell, 106. 46026 Valencia.
E-mail: dieguez_ire@gva.es

Recibido: Agosto 2020

Aceptado: Febrero 2021

though intestinal biopsy is widely considered as the gold standard technique, there is no consensus as to which sampling method is best.

Objective. To assess the results of the biopsy techniques used in patients with suspected intestinal GVHD.

Materials and methods. A retrospective study of patients with suspected intestinal GVHD undergoing allo-HSCT from 2010 to 2019 was carried out. They were assessed through digestive biopsy – esophagogastroduodenal biopsy (upper GI endoscopy – UGIE) or rectal biopsy (colonoscopy or direct biopsy). Quantitative variables, expressed as median and interquartile range, and qualitative variables, expressed as absolute frequency and percentage, were collected.

Results. 23 patients were studied, 60.9% of whom were male. Median age at biopsy was 9 years (7-14 years). UGIE was used in 47.8% of patients (n=11), colonoscopy was used in 26.1% of patients (n=6), and direct biopsy was used in 34.8% of patients (n=8), with GVHD positive results in 2 (18.2%), 2 (33.3%), and 4 (50%) patients, respectively.

Conclusions. Samples taken through direct biopsy stand as an effective alternative in GVHD diagnosis.

KEY WORDS: Graft-versus-host disease; GVHD; Colonoscopy; Rectal biopsy; Bone marrow transplantation.

INTRODUCCIÓN

Una de las opciones terapéuticas más empleadas en el tratamiento de diferentes enfermedades hematológicas, tanto agudas como crónicas, es el trasplante de células precursoras hematopoyéticas alogénico (alo-TCPH)⁽¹⁾. Entre sus complicaciones más graves destaca la enfermedad injerto contra huésped (EICH); con una incidencia aproximada del 30-60% en los receptores de hermanos HLA idénticos, y alcanza el 80% cuando se utilizan donantes HLA idénticos no emparentados⁽²⁾. Esta consiste en una reacción inmunológica de las células inmunocompetentes del donante contra las del receptor, siendo las células linfoides, epiteliales, hepáticas e intestinales las principales afectadas⁽³⁾.

A nivel clínico, la afectación cutánea es una de las manifestaciones más frecuentes, y la piel es fácilmente accesible

por biopsia (mínimamente invasivo, bajo riesgo, técnicamente sencillo); sin embargo, hay que decidir cuidadosamente cuándo y qué lesiones biopsiar⁽⁴⁾. Es por esto, que en aquellos casos con afectación cutánea es frecuente comenzar a realizar las biopsias en la piel, en vez de otras zonas de más difícil acceso.

La EICH intestinal es más frecuente durante los primeros 100 días tras el trasplante, aunque hoy en día ya no se utiliza este límite para diferenciar la EICH aguda de la crónica⁽⁵⁾. Las altas dosis de quimioterapia empleadas para preparar a los pacientes para el trasplante pueden lesionar la mucosa digestiva y producir diarrea, que generalmente se resuelve en los primeros 20 días⁽⁶⁾. Durante este intervalo, la EICH es una de las causas más comunes de clínica intestinal, pero el diagnóstico diferencial debe incluir las infecciones (virus, *Clostridium difficile*, *Candida*...), toxicidad por fármacos o microangiopatía trombótica, entre otros⁽³⁾.

Si bien el cuadro clínico más frecuente de la EICH intestinal consiste en diarrea, puede incluir una gran variedad de síntomas inespecíficos (anorexia, náuseas y vómitos, dolor abdominal), que dificultan el diagnóstico certero, por lo que el estudio anatomopatológico es preciso para confirmar la sospecha clínica. A pesar de ello, en aquellos casos graves altamente sugestivos de EICH se puede iniciar el tratamiento empírico inmediatamente, sin esperar a la confirmación histológica. Actualmente, no existe unanimidad sobre la forma óptima de obtener estas muestras histológicas⁽⁶⁾.

Las biopsias rectales directas pueden obtenerse sin necesidad de realizar una colonoscopia completa, disminuyendo con ello los riesgos propios de la preparación intestinal, de la propia colonoscopia y de la anestesia general que se precisa para realizar esta técnica en niños⁽⁷⁻⁹⁾.

El objetivo de nuestro trabajo es describir los resultados de nuestro centro en casos sospechosos de EICH intestinal, así como evaluar la eficiencia de diferentes técnicas empleadas para obtener biopsias digestivas en esta entidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión y exclusión

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, que incluye todos aquellos pacientes de 0 a 18 años, sometidos a uno o más alo-TCPH, entre enero de 2010 y diciembre 2019.

Se excluyeron todos aquellos pacientes a los que no se les realizaron biopsias digestivas por uno de los siguientes motivos:

- Ausencia de afectación intestinal.
- Clínica digestiva altamente sugestiva de EICH en los que se realizó tratamiento empírico, sin obtener muestras histológicas previamente.
- Clínica cutánea acompañante que permitió alcanzar el diagnóstico mediante la realización de biopsias cutáneas.
- Fracaso del alo-TPCH o fallecimiento del paciente.

De manera que finalmente quedaron un total de 23 pacientes con clínica sugestiva de EICH intestinal, a los que se

les realizaron biopsias digestivas en una o más localizaciones diferentes. Posteriormente, los pacientes se dividieron en 3 grupos en base a si la biopsia fue de tracto digestivo superior, obtenida mediante endoscopia digestiva alta (EDA); o rectal, obtenida mediante colonoscopia o mediante biopsia rectal directa.

Procedimiento de toma de biopsias

Las biopsias de tracto digestivo superior fueron obtenidas mediante endoscopia digestiva alta y pinzas de biopsia endoscópica.

Las biopsias rectales se realizaron bien en quirófano mediante colonoscopia y pinzas de biopsia endoscópica, o bien de forma directa. Las biopsias rectales directas pueden realizarse tanto en quirófano, si coinciden con otro procedimiento que precise de anestesia general, como bajo sedación a pie de cama; utilizando unas pinzas endoscópicas que guiamos mediante un tacto rectal hacia la hemicircunferencia posterior del recto.

En cualquiera de los tres casos, se envían muestras en formol para estudio anatomopatológico, y en fresco para realizar estudio microbiológico (el estudio de infecciones virales se realiza mediante inmunohistoquímica y/o PCR).

Estadística

Para el análisis de datos, recogimos diferentes variables cuantitativas, expresadas mediante la mediana y rango intercuartílico; y cualitativas, expresadas mediante la frecuencia absoluta y el porcentaje. Utilizamos el programa *SPSS Statistics* versión 25 para el estudio de las mismas.

RESULTADOS

De los 108 pacientes sometidos a un alo-TCPH en el intervalo estudiado, solo en 23 de ellos se realizaron biopsias digestivas ante la sospecha de EICH intestinal. Los datos epidemiológicos quedan recogidos en la Tabla I.

Para analizar los resultados anatomopatológicos de las biopsias, dividimos a los pacientes en tres grupos (Tabla II):

- Se realizó EDA en 11 pacientes, obteniéndose muestras de: esófago (63,6%); estómago (90,9%) y duodeno (81,8%). Se alcanzó el diagnóstico en 3 de ellas, diagnosticándose 2 de EICH y uno de infección por adenovirus.
- Se realizó biopsia rectal mediante colonoscopia en 6 pacientes, siendo 5 de ellas diagnósticas. Se diagnosticaron 2 casos de EICH. Los diagnósticos alternativos fueron de infección por citomegalovirus en 2 casos y adenovirus en 1 caso.
- Se realizó biopsia rectal directa en 8 pacientes, siendo diagnóstica de EICH en 4 de ellos.

En dos pacientes se realizaron biopsias simultáneas mediante EDA y colonoscopia, y en ambos casos alcanzaron el mismo diagnóstico: adenovirus en un paciente y no concluyente en otro.

Tabla I. Datos epidemiológicos de nuestra muestra.

Nº pacientes	23
Mediana de edad, años (rango intercuartílico)	9 (7-14)
Varones, n (%)	14 (60,9%)
Diagnóstico, n (%)	
LLA	17 (74%)
LMA	4 (17,4%)
SMD	1 (4,3%)
Talasemia	1 (4,3%)
Tipo de alo-TCPH, n (%)	
NEI	4 (17,4%)
NENI	8 (34,8%)
HI	4 (17,4%)
EI	6 (26,1%)
ENI	1 (4,3%)

LLA: leucemia linfocítica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; NEI: no emparentado idéntico; NENI: no emparentado no idéntico; HI: haploideéntico; EI: emparentado idéntico; ENI: emparentado no idéntico.

DISCUSIÓN

La EICH es una de las complicaciones frecuentes del trasplante de médula ósea, requiriendo un diagnóstico y tratamiento precoz. Las células más afectadas son las del tracto digestivo, la piel y el hígado; generalmente la afectación intestinal y hepática no aparecen aisladas ni son la primera manifestación⁽¹⁰⁾.

Sin embargo, dado que la clínica intestinal en muchas ocasiones se acompaña o se confunde con infecciones favorecidas por el estado de inmunosupresión al que se somete al paciente, es difícil identificar la EICH intestinal exclusivamente por los síntomas. Por ello, suele ser fundamental realizar un estudio histológico que confirme el diagnóstico, salvo en aquellos casos altamente sugestivos que precisen iniciar un tratamiento empírico de inmediato⁽³⁾.

Para obtener las muestras histológicas podemos realizar biopsias de diferentes localizaciones. Generalmente, si existen manifestaciones cutáneas se prefieren las biopsias de piel porque son más fáciles de obtener e implican una menor morbilidad⁽⁴⁾.

Uno de los principales problemas que encontramos en la literatura es la edad de los pacientes. La mayoría de los estudios publicados estudian población adulta, por lo que so-

lamente podemos intentar extrapolar los resultados a la edad pediátrica. Respecto a la forma idónea de realizar la biopsia intestinal, no existe unanimidad en la literatura sobre la técnica más eficiente para obtenerla, ni tampoco sobre cuál es el segmento intestinal idóneo para realizar la biopsia. Por ello, existen diferentes actitudes según los centros; hay quienes prefieren la EDA⁽¹¹⁾, otros la colonoscopia⁽¹²⁾ y otros realizan ambas independientemente de los síntomas. Nomura⁽³⁾ no observa diferencias entre colon ascendente, descendente e íleon para el diagnóstico de EICH; observando un VPP del 92,3% para EICH grados 3 y 4 cuando existía exfoliación de la mucosa intestinal. Thompson⁽¹³⁾ demostró que, en pacientes con náuseas y vómitos, tanto la colonoscopia con exploración del íleon como la EDA con sigmoidoscopia eran igual de efectivas, y más sensibles que cualquiera de ellas por separado, concluyendo además que la sigmoidoscopia podía ser útil como prueba inicial. Otros grupos abogan por la utilización de EDA, como por ejemplo Cox⁽¹⁴⁾, quien demuestra que las biopsias gástricas son las más sensibles, incluso cuando la diarrea predomina sobre las náuseas, vómitos y anorexia.

Hace ya más de 40 años que se propuso la realización de biopsias rectales para el estudio de la EICH. Sale y cols.⁽¹⁾ demostraron que, en un contexto clínico adecuado, una biopsia rectal patológica apoya fuertemente el diagnóstico de EICH, mientras que una biopsia indeterminada debe obligarnos a buscar otras etiologías. También Epstein y cols.⁽¹⁵⁾ concluyeron que la biopsia rectal es un método preciso para detectar afectación intestinal en EICH aguda, siempre y cuando se haga una vez resueltos los efectos de la quimioterapia o la radiación. Numerosas publicaciones muestran mayor sensibilidad de las biopsias obtenidas por sigmoidoscopia, frente a las obtenidas por colonoscopia completa, ileoscopia, gastroscopia, etc.^(6,8,19-21). Algunas de estas incluso, defendiendo que la biopsia rectal es la zona de mayor sensibilidad^(6,8,19), como es el caso de Nydegger quien señaló que la sigmoidoscopia añadía poca información a la biopsia rectal⁽¹⁷⁾.

Si bien es cierto que con la biopsia rectal directa no podemos observar la mucosa intestinal; y algunas publicaciones defienden que existe una alta correlación entre los hallazgos macroscópicos en la endoscopia y los resultados positivos en la biopsias, tanto en formas agudas como crónicas de EICH, pero que debemos obtener muestras de mucosa intestinal afectada y normal independientemente^(3,11).

Una de las ventajas de las biopsias es que nos permite además hacer estudio microbiológico para descartar algunas de las patologías alternativas más frecuentes. Hasta un 13%

Tabla II. Resultados de biopsias digestivas.

Tipo de prueba	Diagnóstico EICH	Diagnóstico alternativo	Total de biopsias
EDA	2 (18,2%)	1 (9,09%)	11
Colonoscopia	2 (33,3%)	3 (50%)	6
Biopsia rectal directa	4 (50%)	1 (12,5%)	8

de las diarreas en pacientes sometidos a alo-TCPH son de etiología infecciosa, siendo los virus (adenovirus, citomegalovirus, etc) los microorganismos más frecuentes⁽¹⁴⁾. En nuestra muestra diagnosticamos infecciones virales hasta en un 20% de las biopsias que fueron negativas para EICH.

En nuestra serie apreciamos que la EDA es la prueba que nos permite alcanzar un diagnóstico en un menor porcentaje de casos (27,27%). Sin embargo, en las biopsias rectales encontramos que tanto la colonoscopia (83,3%) como biopsia directa (62,5%) son pruebas con mayor porcentaje de positivos. Aunque las colonoscopias nos permitieron alcanzar un diagnóstico en un porcentaje mayor de casos, son técnicas diferentes que se realizaron en grupos de pacientes distintos y, por lo tanto, no son comparables entre sí. Es por ello, que a partir de nuestros resultados no podemos concluir que la colonoscopia sea superior a la biopsia directa en el diagnóstico de EICH intestinal.

En cuanto a las limitaciones del estudio vemos que se trata de un análisis retrospectivo, tiene un número escaso de pacientes, y la ausencia de un protocolo de biopsias estandarizado dificulta mucho la comparación de datos y la obtención de resultados estadísticamente significativos.

Por otra parte, en la mayoría de publicaciones donde se analiza cual es la mejor localización para las biopsias mediante colonoscopia, estudian todo el intestino grueso hasta llegar al íleon. En la literatura tampoco existe unanimidad sobre como de lejos debe explorarse el intestino en las colonoscopias; esto es de vital importancia en estos pacientes donde la incidencia de trombocitopenia y el riesgo de hematomas es mayor⁽¹⁸⁾. Sin embargo, nosotros experimentamos muchas dificultades a la hora de completar las colonoscopias, pudiendo explorar más allá de la válvula ileocecal en un solo paciente (resultado positivo de EICH en todos los segmentos del colon biopsiados). Estas dificultades técnicas son probablemente justificadas por el mal estado general de los pacientes y el menor tamaño de los mismos, a diferencia de otras series que estudian población adulta.

De cara al futuro, plantearíamos la necesidad de realizar biopsias rectales tanto directas como por colonoscopia en todos los pacientes con sospecha de EICH intestinal, así como un protocolo estandarizado con la preparación de dichos pacientes y los lugares para obtener las biopsias, de forma que pudiéramos obtener grupos comparables entre sí y con ello esclarecer la superioridad de una o otra técnica.

CONCLUSIONES

Dado el riesgo potencial de la realización de EDA y/o colonoscopia en pacientes sometidos a un alo-TCPH, sugerimos que la biopsia rectal directa sea la primera prueba para estudiar la sospecha de EICH intestinal, por ser más sencilla de realizar y potencialmente menos peligrosa. Si se identifica correctamente la EICH se puede tratar de forma precoz, mientras que si las muestras son inconcluyentes se puede completar el estudio endoscópico posteriormente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sale G, McDonald G, Shulman H, Donall E. Gastrointestinal graft-versus-host disease in man. *Am J Surg Pathol*. 1979; 3: 291-9.
2. Auletta JJ, Cooke KR. Bone marrow transplantation: new approaches to immunosuppression and management of acute graft-versus-host disease: *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21: 30-8.
3. Nomura K, Iizuka T, Kaji D, Yamamoto H, Kuribayashi Y, Tanaka M, et al. Utility of endoscopic examination in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in the lower gastrointestinal tract. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; 2017: 1-6.
4. Hillen U, Häusermann P, Massi D, Janin A, Wolff D, Lawitschka A, et al. Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 948-54.
5. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009; 373: 1550-61.
6. Aslanian H, Chander B, Robert M, Cooper D, Proctor D, Seropian S, et al. Prospective evaluation of acute graft-versus-host disease. *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 720-5.
7. Gilger MA, Spearman RS, Dietrich CL, Spearman G, Wilsey MJ, Zayat MN. Safety and effectiveness of ketamine as a sedative agent for pediatric GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2004; 59: 659-63.
8. Michaud L. Sedation for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a survey of the Francophone Pediatric Hepatology, Gastroenterology, and Nutrition Group: on behalf on the Francophone Pediatric Hepatology, Gastroenterology, and Nutrition Group. *Endoscopy*. 2005; 37: 167-70.
9. Biber JL, Allareddy V, Allareddy V, Gallagher SM, Couloures KG, Speicher DG, et al. Prevalence and predictors of adverse events during procedural sedation anesthesia-outside the operating room for esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy in children: Age is an independent predictor of outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16: e251-9.
10. Epstein F, Ferrara J, Joachim H. Graft-versus-host disease. Mechanisms of disease Ferrara and Deeg. 1991; 324: 667-74.
11. Velasco A, López L, Álvarez A, Flores T, Geijo F, Caballero D, et al. Evaluación endoscópica y hallazgos histológicos en la enfermedad de injerto contra huésped. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012; 104: 310-4.
12. Terdiman J, Linker C, Ries C, Damon L, Rufo H, Ostroff J, et al. The role of endoscopic evaluation in patients with suspected intestinal graft-versus-host disease after allogeneic bone-marrow transplantation. *Endoscopy*. 1996; 28: 680-5.
13. Thompson B, Salzman D, Steinhauer J, Lazenby AJ, Wilcox CM. Prospective endoscopic evaluation for gastrointestinal graft-versus-host disease: determination of the best diagnostic approach. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38: 371-6.
14. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, Hinds M, Bowden RA, Hackman RC, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: A prospective study. *Gastroenterology*. 1994; 107: 1398-407.
15. Epstein R, McDonald G, Sale G, Shulman H, Thomas H. The diagnostic accuracy of the rectal biopsy in acute graft-versus-host disease: a prospective study of thirteen patients. *Gastroenterology*. 1980; 78: 764-71.
16. Minamino H, Machida H, Tominaga K, Morimoto K, Ominami M, Fukunaga S, et al. Rectal biopsy, rather than ileal, is appropriate to confirm the diagnosis of early gastrointestinal graft-versus-host disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50: 1428-34.

17. Crowell KR, Patel RA, Fluchel M, Lowichik A, Bryson S, Pohl JF. Endoscopy in the diagnosis of intestinal graft-versus-host disease: Is lower endoscopy with biopsy as effective in diagnosis as upper endoscopy combined with lower endoscopy?: Endoscopy and graft-versus-disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: 1798-800.
18. Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA, Liu S, Ayers GD, Cleary KR, et al. Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: Rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 982-9.
19. Daniel F, Hassoun L, Husni M, Sharara A, Soweid A, Barada K, et al. Site specific diagnostic yield of endoscopic biopsies in Gastrointestinal graft-versus-host disease: A tertiary care center experience. *Curr Res Transl Med*. 2019; 67: 16-9.
20. Nydegger A, Catto-Smith AG, Tiedemann K, Hardikar W. Diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease -Is rectal biopsy enough? *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 561-6.
21. Cruz-Correa M, Poonawala A, Abraham SC, Wu TT, Zahurak M, Vogelsang G, et al. Endoscopic findings predict the histologic diagnosis in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Endoscopy*. 2002; 34: 808-13.