

DISFUNCION HEPATICA EN EL TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS IMPACTO SOBRE LA MORTALIDAD

DANIEL COCOZZELLA¹, CELINA MENDEZ², JULIANA MALACALZA², RAUL ADROVER¹, SILVIA BORZI¹,
SILVIA SABA², CARLOS CANEPA², EMILIO FRAQUELLI¹, JOSE CURCIARELLO¹

¹Servicio de Gastroenterología, Sección Hepatología del Hospital Rodolfo Rossi de La Plata; ²Unidad de Trasplante de Médula Osea, Centro Unico Coordinador de Ablación e Implante de la Provincia de Buenos Aires, CUCAIBA.

Resumen El compromiso hepático en receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una complicación muy frecuente y es responsable de la morbilidad precoz. La toxicidad por fármacos, la enfermedad injerto versus huésped (EICH), la enfermedad venooclusiva (EVO) y las infecciones fúngicas, bacterianas y virales constituyen las principales etiologías. El objetivo de este estudio retrospectivo fue establecer la prevalencia y etiología de la afectación hepática, evaluar el impacto en la mortalidad y analizar el valor predictivo de las transaminasas pre TCPH en la ocurrencia de EICH agudo, crónico y mortalidad. De un total de 236 pacientes trasplantados, se evaluaron 82 sometidos a TCPH alogénico. El 88% de los pacientes tuvo afectación hepática: EICH agudo 40.2%, EICH crónico 15.9%, de causa indeterminada 9.8%, sepsis 7.3%, toxicidad por fármacos 6.1%, EVO 3.7%, hepatitis aguda y recidiva de enfermedad 2.4%. La mortalidad evaluada al año fue 36.6%. La insuficiencia hepática aguda (IHA) representó el 10% de las muertes. Las causas de IHA fueron: progresión de EICH agudo, recidiva de la enfermedad hematológica en el hígado, hepatitis herpética y EVO. El valor predictivo positivo de las transaminasas pre TCPH para EICH agudo, crónico y mortalidad fue 0.27, 0.14 y 0.43 respectivamente. No se hallaron diferencias significativas entre pacientes con pruebas bioquímicas hepáticas pre TCPH alteradas o normales en la ocurrencia de EICH agudo, crónico o mortalidad.

Palabras clave: hígado, trasplante de médula ósea, enfermedad injerto contra huésped, enfermedad venooclusiva, hepatotoxicidad

Abstract *Liver dysfunction in recipients of hematopoietic stem cells. Impact on mortality.* Liver disease is a well-known cause of early morbidity and mortality affecting 80% of patients receiving allogeneic bone-marrow transplantation (BMT). Drug toxicity, veno-occlusive disease (VOD), acute graft-versus-host disease (GVHD), and fungal, bacterial, and viral infections are the most frequent hepatic complications during this period. The aim of this retrospective study was to determine the prevalence and etiology of liver disease and its impact on mortality as well as to assess the predictive value of pre BMT hepatic biochemical tests on the subsequent occurrence of acute and/or chronic GVHD and patient mortality. Of a total of 236 patients who underwent allogeneic BMT, 82 were analysed. Liver dysfunction was found in 88%. The causes of liver disease were: acute GVHD, 40.2%; chronic GVHD, 15.9%; unknown, 9.8%; sepsis, 7.3%; hepatotoxicity, 6.1%; VOD, 3.7%; acute hepatitis and disease recurrence, 2.4%. The mortality rate was 37%. We found acute liver failure (ALF) in 10% of the deaths (8 patients). The causes of ALF in these cases were acute GVHD progression in 5, herpetic hepatitis in 1, disease recurrence in 1, and VOD in 1. The correlation coefficients indicating positive predictive values of pre BMT hepatic biochemical tests for the subsequent occurrence of acute GVHD, chronic GVHD, and mortality were 0.27, 0.14, and 0.43, respectively. There was no significant difference between patients with abnormal or normal pre BMT liver function tests in the frequency of acute and chronic GVHD or mortality.

Key words: liver, allogeneic bone-marrow transplantation, graft-versus host disease, veno-occlusive disease, hepatotoxicity

La disfunción hepática (DH) en pacientes receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es muy frecuente, con una pre-

valencia del 80% en los primeros meses¹⁻⁴. La toxicidad por fármacos, la enfermedad injerto versus huésped (EICH), la enfermedad venooclusiva (EVO) y las infecciones fúngicas, bacterianas y virales constituyen las principales causas de hepatopatía en esta población. Todas las enfermedades mencionadas tienen manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas similares que dificultan el diagnóstico. La biopsia hepática, especialmente

Recibido: 12-I-2004

Aceptado: 29-IX-2004

Dirección postal: Dr. Daniel Ricardo Cocozzella, Calle 53 N° 794, 1900 La Plata, Argentina

Fax: 054- 0221- 4890157 e-mail: rcocozze@atlas.med.unlp.edu.ar

por vía transyugular, es fundamental para establecer el diagnóstico y orientar un tratamiento⁵.

A la fecha no hemos encontrado publicaciones locales de DH en dicha población.

Los objetivos del presente trabajo son 1) establecer la prevalencia y etiología de la DH, y su mortalidad en los pacientes sometidos a TCPH, 2) determinar el valor predictivo de las pruebas bioquímicas hepáticas (PBQH) pre TCPH en la DH.

Materiales y métodos

De 236 pacientes que recibieron TCPH entre marzo de 1995 y diciembre de 2002, se seleccionaron los receptores de TCPH de tipo alogénico. Los datos obtenidos de los 82 pacientes que reunieron el criterio de selección fueron analizados en forma retrospectiva. Fueron recolectadas PBQH y estatus serológicos durante el pre y post trasplante, estratificando estos datos en 4 períodos (pre TCPH, 0 a 30, 31 a 100 y 101 a 365 días). Se consideró PBQH alterada cuando TGP, TGO, bilirrubina y/o FAL se encontraban por arriba de su valor normal. Los datos fueron evaluados hasta 12 meses post TCPH.

Para definir la etiología de la DH fueron utilizados los criterios de Forbes⁶. Se consideró EICH hepático al diagnóstico clínico y/o histológico de EICH en otro órgano con alteración del PBQH, y/o biopsia hepática compatible. EICH agudo cuando se diagnosticó con anterioridad al día 100 y crónico del día 100 en adelante. La hepatotoxicidad fue definida como la alteración de las PBQH secundarias a fármacos utilizados en el período de acondicionamiento del TCPH en el lapso de las 2 primeras semanas. Por ciclosporina cuando

existieron evidencias clínicas de toxicidad (hipertensión, temblor, etc.) y ciclosporinemia > a 400 ng/ml, y por otras drogas de reconocida hepatotoxicidad cuando existió relación de exposición temporal. Se consideró hepatitis viral a la elevación de las enzimas hepáticas con marcadores serológicos para virus de hepatitis. Se diagnosticó sepsis cuando el deterioro de la función hepática se asoció a bacteriemia y/o fungemia. Para la EVO se utilizaron los criterios de Baltimore⁷: presencia de ictericia (bilirrubina $\geq$ 2.0 mg/dl) más dos de los siguientes hallazgos: hepatomegalia dolorosa, ascitis o más de 5% de ganancia de peso. Se consideró recurrencia de enfermedad a las anormalidades de laboratorio concomitantes con signos clínicos y/o histológicos de recurrencia de la enfermedad que motivó el TCPH.

Se definió como indeterminada a la DH de causa desconocida.

Los resultados fueron agrupados en tablas para facilitar su análisis. Como parámetro de posición se utilizó media ($\pm$) 1 DS y test de t y χ^2 como pruebas de significación. El valor predictivo se estableció según fórmula.

Resultados

De los 82 pacientes evaluados 72 (87.8%) presentaron alguna DH. Las características de la población evaluada se muestran en Tabla 1. Las causas de DH fueron: EICH agudo y crónico, sepsis, toxicidad por fármacos, EVO, hepatitis, recurrencia de la enfermedad de base e indeterminada (Tabla 2).

La comparación de los valores medios de las PBQH en los diferentes períodos se muestra en Tabla 3.

TABLA 1.— Características epidemiológicas de la muestra de pacientes analizada (n: 82)

		N (%)
Media de edad $\pm$ SD años	33.6 $\pm$ 11.3 (15-62)	
Sexo M / F	60/22	
Enfermedad que motiva TCPH	Leucemia mieloide crónica	34 (41.5)
	Aplasia medular grave	17 (20.7)
	Leucemia mieloide aguda	13 (15.9)
	Leucemia linfática aguda	8 (9.8)
	Síndrome mielodisplásico	4 (4.9)
	Mieloma múltiple	3 (3.7)
	Linfoma Hodgkin	2 (2.4)
	Linfoma no Hodgkin	1 (1.2)
Régimen de acondicionamiento (utilizado en 100% de los pacientes)	BUCY	66 (80.5)
	Cy-Gat	10 (12.2)
	BUCY-VP 16	3 (3.7)
	FLU-MEL	2 (2.4)
	Melfalán	1 (1.2)

BUCY: Busulfán-ciclofosfamida

Cy-Gat: Ciclofosfamida-inmunoglobulina antitimocitos

BUCY-VP 16: Busulfán-ciclofosfamida-etopósido

FLU-MEL: Fludarabina-melfalán

La serología para hepatitis viral pre TCPH mostró resultados positivos en 4 casos: 1 anti HCV y 3 anti HBcAc; ningún suero resultó reactivo para HBsAg. Se realizaron 22 biopsias hepáticas por vía percutánea, con las cuales se diagnosticaron 18 EICH crónicos y 4 EICH agudos.

De los 82 pacientes evaluados al año sobrevivieron 52 (63.4%), 8 de los 30 fallecimientos ocurrieron por insuficiencia hepática aguda (IHA). Las causas de IHA y de mortalidad se muestran en las Tablas 4 y 5.

El valor predictivo positivo de las PBQH pre TCPH para EICH agudo, crónico y mortalidad fue 0.27, 0.14 y 0.43 respectivamente. No se hallaron diferencias significativas en la ocurrencia de EICH agudo, crónico y mortalidad en los pacientes según tuvieran PBQH pre TCPH alteradas o normales.

TABLA 2.— Causas de disfunción hepática en pacientes sometidos a TCPH (n: 82)

	N	(%)
EICH hepático agudo	33	(40.2)
EICH hepático crónico	13	(15.8)
Sepsis	6	(7.3)
Toxicidad por fármacos	5	(6.1)
EVO	3	(3.7)
Hepatitis aguda	2	(2.4)
Indeterminada	8	(9.8)
Recidiva enfermedad	2	(2.4)
Total pacientes	72/82	(88)

TCPH: Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

EICH: enfermedad injerto contra huésped

EVO: enfermedad venooclusiva

Discusión

La DH es una complicación muy frecuente de los pacientes sometidos a TCPH. En el presente estudio 72/82 (87.8%) de los pacientes presentaron complicaciones hepáticas, siendo la más prevalente la EICH (40.2%); en aproximadamente un 10% de los casos no fue posible establecer la etiología de la afectación hepática. Las causas encontradas son similares a las reportadas previamente en la mayoría de las series publicadas¹⁻³. La proporción de EVO hallada es inferior al 20-50% comunicado en la mayoría de las series^{1, 8-14}. Probablemente este resultado esté sesgado dado que el diagnóstico de EVO se basó exclusivamente en los criterios clínicos de Baltimore, por no disponer de biopsia hepática transyugular en el período en que se realizó el estudio. La sobrevida hallada al año fue 63.4%, similar a la publicada por Kim⁴. En la muestra evaluada, aproximadamente 10% de las muertes ocurrieron por IHA, lo cual enfatiza la importancia de las complicaciones hepáticas en la evolución de los pacientes sometidos a TCPH. También es coincidente con otros autores la progresión de EICH hepático agudo como la causa más frecuente de IHA^{1, 4}. En contraposición con los datos de esta serie, y como es lógico por ser la hepatitis B una enfermedad endémica en Asia, la causa más frecuente de IHA post TCPH en Corea, es la EICH en combinación con virus hepatotrofos, fundamentalmente HVB⁴.

Las comunicaciones con respecto al valor predictivo de la alteración de las PBQH pre TCPH son dispares. En este estudio no encontramos que la alteración de las PBQH pre TCPH sea predictivo de daño hepático.

En conclusión creemos que nuestro estudio permite afirmar que la DH se presenta en el 88% de los pacientes sometidos a TCPH, que su etiología más frecuente es la EICH y que la DH es responsable del 10% de las muertes de los pacientes sometidos a TCPH. Las PBQH

TABLA 3.— Valores medios de las pruebas bioquímicas hepáticas pre y post TCPH

	Pre TCPH (n:82)		0 a 30 días (n:77)		31 a 100días (n:70)		> de 100 días	
	$\bar{X}$	DS±	$\bar{X}$	DS±	$\bar{X}$	DS±	$\bar{X}$	SD±
TGP UI/l	29.8	22.7	69.2	88.5	61.2	88.5	141.9	89.9
TGO UI/l	30.2	23.9	38.2	63.1	51.1	36.7	127.7	38.8
FAL UI/l	175	145.5	239.9	444.1	265.5	178.0	437.2	358.1
BIL. T mg/dl	1.0	0.2	3.2	4.4	2.5	6.2	2.4	5.0

TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

TGP: transaminasa glutámico pirúvico

TGO: transaminasa glutámico oxaloacético

FAL: fosfatasa alcalina

BIL. T: bilirrubina total

DS: Desvío Estándar

TABLA 4.– Causas de insuficiencia hepática aguda en pacientes sometidos a TCPH (n: 8)

	N
EICH hepático	5
Hepatitis herpética	1
EVO	1
Recaída enfermedad	1

TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

EICH: enfermedad injerto contra huésped

EVO: enfermedad venooclusiva

TABLA 5.– Causas de mortalidad de pacientes sometidos a TCPH (n: 30)

	N	(%)
Sepsis	11	(36.7)
EICH agudo	8	(26.7)
Recaída de enfermedad hematológica	5	(16.7)
Púrpura trombocitopénica trombótica	1	(3.3)
Enfermedad venooclusiva	1	(3.3)
Indeterminada	4	(13.3)

TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

EICH: enfermedad injerto contra huésped

alteradas pre TCPH no predicen el desarrollo de EICH hepático ni la mortalidad.

Bibliografía

- McDonald GB, Shulman HM, Wolford JL, Spencer GD. Liver disease after human marrow transplantation. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 210-29.
- Locasciulli A, Alberti A, de Bock R, et al. Impact of liver disease and hepatitis infections on allogeneic bone marrow transplantation in Europe: a survey from the European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Group-Infectious Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant* 1994;14: 833-7.
- Tomas JF, Pinilla I, Garcia-Buey ML, et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 649-55.
- Kim BK, Chung KW, Sun HS, et al. Liver disease during the first post-transplant year in bone marrow transplantation recipients: retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 193-7.
- Carreras E, Granena A, Navasa M, et al. Transjugular

TABLA 6.– Ocurrencia de EICH hepático agudo, crónico y mortalidad en pacientes receptores de TCPH según los niveles séricos de transaminasas pre trasplante

	Pacientes con TRANS E pre TCPH N (%)	Pacientes con TRANS N pre TCPH N (%)	Valor de p (*)
EICH agudo n: 33	9 (27.3)	24 (72.7)	0.056
EICH crónico n: 13	4 (30.8)	9 (69.2)	0.058
Pacientes fallecidos n: 30	13 (43.3)	17 (56.7)	0.205

TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

TRANS E: transaminasas elevadas

TRANS N: transaminasas normales

EICH: enfermedad injerto contra huésped

TCPH: trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas
(*): χ^2

liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11: 21-6.

- Forbes GM, Davies JM, Herrmann RP, Collins BJ. Liver disease complicating bone marrow transplantation: a clinical audit. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:1-7.
- Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 44: 778-83.
- McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Venooclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 255-67.
- Farthing MJ, Clark ML, Sloane JP, Powles RL, McElwain TJ. Liver disease after bone marrow transplantation. *Gut* 1982; 23: 465-74.
- Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, et al. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 1015-22.
- McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984; 4: 116-22.
- Meresse V, Hartmann O, Vassal G, et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after high-dose busulfan-containing regimens followed by autologous bone marrow transplantation: a study in 136 children. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 135-41.
- Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease-liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10 197-214.
- Carreras E, Granena A, Navasa M, et al. On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. *Ann Hematol* 1993; 66: 77-80.