

Manifestaciones osteomusculares en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

A. García-López, C. Fernández-Delgado, R. Hernández-Sánchez, J. Uceda y R. Parody

Sección de Reumatología. Servicio de Hematología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Objetivo: Hay pocos estudios sobre las manifestaciones osteomusculares tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH-ALO). El objetivo del presente estudio es investigar los síntomas osteomusculares observados tras la realización de un TPH-ALO como tratamiento de distintas enfermedades hematológicas y no hematológicas.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo, realizado mediante la revisión de historias clínicas.

Resultados: Desde el año 1996 hasta el 2000 se identificó a 123 pacientes sometidos a un TPH-ALO, 34 niños (5 meses-14 años) y 81 adultos (15-55 años). La distribución por sexos fue la siguiente: 48 mujeres (39%) y 75 varones (61%). De estos pacientes, 43 (34,90%) presentaron enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda, 33 de 106 (31,1%) presentaron EICH crónica y 50 de los pacientes (40,65%) murieron durante el seguimiento. Catorce (13,2%) presentaron manifestaciones osteomusculares: 6 (5,6%) necrosis aséptica, 5 (4,7%) esclerodermia, uno artralgias y bronquiolitis obliterante, uno poliartalgias y otro monoartritis de rodilla.

Conclusiones: Es difícil atribuir los síntomas osteomusculares tras un TPH-ALO a una sola causa. Las manifestaciones inflamatorias y fibrosantes pueden ocurrir debido al proceso inflamatorio de la EICH crónica o por los tratamientos administrados durante el procedimiento.

Palabras clave: Progenitores hematopoyéticos. Trasplante alogénico. Enfermedad del injerto contra el huésped.

Musculoskeletal manifestations in allogenic hematopoietic stem cell transplantation

Introduction: Few studies have examined musculoskeletal manifestations after allogenic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT).

Objective: To investigate the musculoskeletal symptoms observed after AHSCT for distinct hematological and non-hematological diseases.

Material and methods: We performed a retrospective, observational study through review of medical records.

Results: There were 123 patients who underwent AHSCT from 1996 to 2000: 34 children (aged 5 months-14 years) and 81 adults (aged 15-55 years). There were 48 women (39%) and 75 men (61%). Of these patients, 43 (34.90%) had acute graft-versus-host disease (aGVHD). Thirty-three out of 106 patients (31.1%) had chronic GVHD (cGVHD) and 50 patients (40.65%) died during follow-up. Musculoskeletal manifestations were found in 14 patients (13.2%): aseptic necrosis in six (5.6%), scleroderma in five (4.7%), arthralgia and bronchiolitis obliterans in one, polyarthralgia in one, and knee monoarthritis in one.

Conclusions: Musculoskeletal manifestations after AHSCT cannot be attributed to a single cause. Inflammatory and fibrosing manifestations can be due to the inflammatory process of cGVHD or to the treatments administered during transplantation.

Key words: hematopoietic stem cells. Allogenic transplantation. Graft-versus-host disease.

Introducción

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento utilizado en el tratamiento de enfermedades hematológicas. Existen distintas modalidades de TPH; dependiendo del donante, el trasplante puede ser autólogo o autogénico (el donante es el propio paciente), alogénico (el donante es un hermano u otro familiar, idéntico en el sistema de histocompatibilidad) o singénico (el donante es un hermano gemelo univitelino). Según la fuente utilizada para la obtención

Correspondencia: Dra. A. García-López.
Sección de Reumatología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: alicia.garcia.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 19-12-2003 y aceptado el 18-4-2005.

de los progenitores, las modalidades del TPH alogénico (TPH-ALO) pueden ser: de médula ósea (obtenidos mediante punciones de médula ósea), de sangre periférica o de sangre de cordón umbilical.

Entre las complicaciones más frecuentes del trasplante cabe destacar las infecciones, la enfermedad venooclusiva del hígado y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), causas considerables de morbilidad temprana y tardía¹.

La EICH se divide en 2 categorías a tenor del tiempo transcurrido entre el TPH y la aparición de las manifestaciones clínicas. Así, se considera aguda (EICHa) cuando las manifestaciones ocurren en los 100 primeros días postrasplante. Los órganos diana de la EICHa son la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal. Según la afectación de estos órganos se clasifica en grados del I al IV². Cuando la EICH se inicia transcurridos los 100 días del TPH se considera crónica (EICHc). Dentro de la EICHc, se denomina *de novo* a aquella que aparece sin lesiones previas de EICHa, y progresiva a la que es continuación o aparece tras la resolución de una EICHa³. La intensidad y frecuencia con que se afectan los diversos órganos en la EICHc son difíciles de valorar; ocurre en algo menos de un 50% de los supervivientes a un TPH-ALO a largo plazo, si bien en un 20% de los casos no hay evidencias clínicas recogidas de la forma aguda previa⁴. La patogenia de este síndrome es diferente de la de la forma aguda y su presentación clínica es similar a la de las enfermedades autoinmunitarias, particularmente la esclerodermia⁵. Los pacientes que sufren una EICHc pueden experimentar una variedad de manifestaciones que afectan fundamentalmente a la piel, mucosas, hígado, glándulas salivales y lagrimales. Con menos frecuencia puede afectar a otros órganos como son el pulmón, tejido conectivo y músculo.

Existen pocos estudios sobre las manifestaciones osteomusculares que sufren los pacientes después de un TPH-ALO⁶. En el presente trabajo se describen la frecuencia y principales características clínicas de la afectación del aparato locomotor de 123 pacientes sometidos a TPH-ALO por diferentes procesos.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en el que se revisaron las historias clínicas de los pacientes sometidos a un TPH-ALO entre 1994 y 2000 en el Servicio de Hematología de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla. Todos los pacientes que manifestaron síntomas osteomusculares fueron vistos por un reumatólogo y seguidos según las características del proceso articular o/y cuando lo requirió el Servicio de Hematología. En algún caso en el que se realizó el diagnóstico de osteonecrosis, se derivó directamente a los pacientes al Servicio de Traumatología.

Por definición se consideró que los pacientes sufrían una EICHa cuando ésta se producía antes del día 100 postrasplante y una EICHc cuando aparecía después de ese día.

Se recogieron las siguientes variables: sexo, edad en el momento del TPH, diagnóstico de la enfermedad por la que habían recibido el TPH, tratamiento de acondicionamiento recibido (quimio y/o radioterapia), media del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el trasplante, profilaxis para EICH, EICHa, EICHc, tratamiento esteroideo, características clínicas y evolución de las manifestaciones osteomusculares y, por último, la causa del fallecimiento si se producía.

Resultados

Se identificó a 123 pacientes sometidos a TPH-ALO entre enero de 1994 y diciembre de 2000, de los cuales 48 (39%) eran mujeres y 75 (61%) varones. La distribución por edades fue la siguiente: 34 niños con edad media de 7,9 años (rango: 5 meses-14 años) y 89 adultos con edad media de 31,5 años (rango: 15-55 años).

Las enfermedades del TPH fueron las siguientes: leucemia mieloide crónica en 35 pacientes, leucemia linfoblástica aguda en 25, leucemia no linfoblástica aguda en 24, anemia aplásica en 11, anemia refractaria con exceso de blastos en 6, talasemia mayor en 4, anemia de Fanconi en 3, linfoma linfoblástico en 3, linfoma no hodgkiniano en otros 3, linfoma de Hodgkin en 2, hemoglobinuria paroxística nocturna en 1, mielofibrosis en 1, leucemia linfática crónica en 1, mieloma múltiple en 1, cáncer de mama en 1 y osteopetrosis en 1. El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el trasplante fue de 14,3 meses.

Falleció un total de 50 pacientes (40,65%) durante el seguimiento, 17 de ellos (31%) en los primeros 100 días tras el trasplante. Un total de 43 pacientes (34,9%) desarrollaron EICHa. De los pacientes que sobrevivieron los primeros 100 días se diagnosticó de EICHc a 33 (31,1%); de éstas, el 33% eran *de novo* y el 77% de forma progresiva.

Catorce de los 106 enfermos (13,2%) con una supervivencia mayor de 100 días presentaron manifestaciones osteomusculares. La edad, la enfermedad hematológica, la presencia o no de EICH, el tipo de manifestación osteomusculares y su localización se recogen en la tabla 1.

De los 14 TPH-ALO, 10 eran de hermano con sistema de histocompatibilidad idéntico. Se aplicó radioterapia como régimen de acondicionamiento a 3 de los 14 pacientes (21,4%). Todos los pacientes recibieron profilaxis de EICHa según el protocolo del Servicio de Hematología, esto es (...). Todos los pacientes, excepto un varón de 20 años diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda, desarrollaron manifestaciones de EICHc.

Seis pacientes (5,6%) desarrollaron osteonecrosis asép-

TABLA 1. Característica de los pacientes que presentaron afectación osteomuscular

Sexo	Edad (años)	Enfermedad hematológica	EICHa	EICHc	Manifestación musculoesquelética
V	26	Mielofibrosis	No	Piel y mucosas	ONA caderas
V	20	LLA	No	No	ONA caderas
V	41	LNH	Piel	Piel	Poliartritis, esclerodermia lineal
V	42	LNLA	No	Piel	Esclerodermia morfea
V	11	AREB	Piel	Piel	Esclerodermia generalizada
M	27	LLA	Piel	Piel y mucosas	Esclerodermia morfea
V	5 meses	Osteopetrosis	Piel	Piel e hígado	Esclerodermia generalizada
V	15	LLA	Piel, hígado e intestino	Piel	ONA cadera y rodilla
V	33	LNH	Piel	Piel	ONA cadera
V	22	LMC	Piel	Piel e hígado (?)	ONA rodilla
M	8	Anemia de Fanconi	Hígado e intestino	Intestino y pulmón	Bronquiolitis obliterante, artralgiás
M	12	LMA	Piel e intestino	Mucosas	Monoartritis de rodilla
V	34	LNLA	Piel	Piel y mucosas	Poliartralgias
M	36	LMC	Piel	Piel y mucosas, hígado	ONA hombros, caderas y codos

V: varón; M: mujer; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LNH: linfoma no hodgkiniano; LNLA: leucemia no linfoblástica aguda; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; LMC: leucemia mieloide crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; ONA: osteonecrosis aséptica.

tica (ONA), 2 en localización única (rodilla y cadera) y 4 en varias localizaciones (6 caderas, una rodilla, 2 hombros y 2 codos). La paciente con necrosis múltiple (hombros, caderas y codos) comenzó con un cuadro de dolor y tumefacción oligoarticular (rodillas y tobillos), y se extrajo líquido sinovial de tipo mecánico de la rodilla, sin cristales y con cultivo bacteriológico negativo. En todos los pacientes con necrosis aséptica se retiró el tratamiento con esteroides. Cinco precisaron sustitución protésica.

Se diagnosticó a 5 pacientes (4,7%) de esclerodermia (2 morfea, 1 esclerodermia lineal y 2 esclerodermia generalizada). Uno de los pacientes comenzó con poliartritis. Todos recibieron tratamiento con dosis elevadas de esteroides además de otros fármacos (talidomida, cloroquina y D-penicilamina). Un paciente falleció meses después del trasplante de una meningitis.

Un paciente presentó un cuadro de poliartalgias con limitación de la movilidad de muñecas, otro fue diagnosticado de artralgiás y bronquiolitis obliterante y en un paciente se objetivó una artritis de rodilla autolimitada con ausencia de gérmenes en el líquido sinovial.

La prednisona fue el corticoide utilizado en todos los pacientes sometidos a TPH-ALO. En los pacientes con manifestaciones osteomusculares la duración media del tratamiento fue de 20,2 meses (rango: 3-53), con una dosis media de 1.051 mg/mes, y sin que se observaran diferencias entre los pacientes que presentaron ONA y el resto (950 frente a 1.471; $p = \text{NS}$).

Discusión

La EICHc afecta a múltiples órganos y es bien conocida su similitud con enfermedades del colágeno, sobre todo el síndrome de Sjögren y la esclerodermia. En la bibliografía se recogen ampliamente las manifestaciones de la enfermedad⁷. La piel se afecta en todos los casos de EICHc y la mucosa y las glándulas salivares de la boca en un 90%. La enfermedad colestática crónica ocurre en el 80% de los pacientes, aunque raramente evoluciona a fibrosis. La bronquiolitis obliterante y la neumonitis intersticial pueden presentarse en las formas extensas de la enfermedad. La afectación del tracto gastrointestinal es frecuente y puede producir destrucción de criptas intestinales. Menos común es la afectación de otras superficies epiteliales como la conjuntiva, la vagina y el esófago. En el sistema hematopoyético la anomalía más común es la eosinofilia. El sistema inmunitario aparece afectado en todos los enfermos y estos pacientes son muy susceptibles a infecciones oportunistas. Las manifestaciones musculoesqueléticas de los pacientes sometidos a TPH-ALO son difíciles de atribuir a una sola causa. Su presencia en parte puede ser el resultado del mismo proceso inflamatorio de la EICHc (de hecho, ésta se considera una enfermedad sistémica), ya que tras el trasplante las células linfoides adquiridas pueden producir una serie de manifestaciones inflamatorias y/o fibrosantes mediadas por diversos mecanismos humorales y celulares⁸. En nuestra revisión todos

los pacientes con manifestaciones osteomusculares excepto uno presentaban EICHc. Las manifestaciones osteomusculares observadas fueron las descritas en la bibliografía, y predominaron los casos de ONA, formas esclerodermiformes y artralgiar-artritis autolimitadas. En una serie de 69 pacientes sometidos a TPH, 20 autólogos y 49 alogénicos, ninguno desarrolló manifestaciones osteomusculares después del trasplante autólogo y 18 de los 33 alogénicos a los que se pudo examinar desarrollaron oligoartritis en el período de 5 meses posterior a la reducción significativa de las dosis de prednisona; 15 de estos 18 desarrollaron más tarde una EICHc. Los autores postulan que pudiera tratarse de un signo clínico prodrómico de EICHc⁹. En otro estudio se ha descrito que la reducción de las dosis elevadas de corticoides puede ir seguida de artralgiar y derrames articulares estériles de escasa celularidad y sin cristales, sobre todo en las rodillas, aunque se desconoce el mecanismo de su producción¹⁰. Por otra parte, se han mencionado diversos efectos adversos en pacientes en tratamiento con ciclosporina: miopatía (infrecuente), hiperuricemia, gota y artralgiar. Estas últimas se han comunicado en los pacientes con trasplantes renal y cardíaco¹¹ y consisten en un cuadro artrálgico bilateral y simétrico principalmente en los tobillos y las rodillas que se resuelve en menos de un año de forma espontánea. En el trabajo de Shulman et al¹², donde se analizan las causas de morbimortalidad en 20 pacientes con EICHc, 8 enfermos presentaron un cuadro artrálgico de predominio en grandes articulaciones, además de producirse artritis transitorias, aunque no se especifican el número ni las características. También describen 8 pacientes que cumplían criterios de lupus eritematoso sistémico. Sullivan et al¹³ refieren artralgiar y derrames sinoviales estériles, y Graze y Gale¹⁴ poliartralgiar, y en 2 pacientes, fenómeno de Raynaud.

La ONA es una de las manifestaciones osteomusculares más frecuentes en estos pacientes y se relaciona en la bibliografía con el tratamiento esteroideo¹⁵. En el estudio ya mencionado de Wagener et al⁹ se produjo en 8 de 33 pacientes. En el nuestro, todos los pacientes con ONA habían recibido dosis altas de corticoides, aunque éstas no diferían de las que habían recibido otros pacientes con otras manifestaciones osteomusculares.

En cuanto al tratamiento, son múltiples las referencias sobre el uso de medicaciones inmunodepresoras, con dosis elevadas de agentes citotóxicos como la ciclofosfa-

mida, la irradiación corporal o ambas. La profilaxis frente a la EICH es también inmunodepresora, convencionalmente con metotrexato o/y ciclosporina¹⁶. Nuestros pacientes recibieron tratamiento con ciclosporina y prednisona, a las que se añadió talidomida en un paciente por la gravedad de su esclerodermia, ya que se describen resultados alentadores en las formas refractaria y crónica de la EICH¹⁷.

Bibliografía

1. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation. Complications and results. *Arch Intern Med.* 2002;162:1558-6.
2. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FK, Neiman PE, et al. Bone marrow transplant. *N Engl J Med.* 1975;292:895-902.
3. Theobald M. Alloreognition and graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:489-98.
4. Atkinson K. Chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1990;5:69-82.
5. Furst DE, Clements PJ, Graze P, Gale R, Roberts N. A syndrome resembling progressive systemic sclerosis after bone marrow transplantation. A model for scleroderma? *Arthritis Rheum.* 1979;22:904-10.
6. Rennie JAN, Auchterlonie IA. Rheumatological manifestations of the leukaemias and graft versus host disease. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1991; 5:231-51.
7. Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus host disease. *N Engl J Med.* 1991;324: 667-74.
8. Sullivan KM, Parkman R. The pathophysiology and treatment of graft-versus-host disease. En: Nathan D, editor. *Clinics in haematology.* London: WB Saunders. 1983;12:775-89.
9. Wagener P, Schulte D, Link H, Link H, Kirchner H, Stoll M, et al. Musculoskeletal manifestations in patients after bone marrow transplantation. Initial clinical rheumatologic observations. *Z Rheumatol.* 1991;13: 199-203.
10. Kahl L, Medsger TA. Severe arthralgiar after wide fluctuation in corticosteroid dosage. *J Rheum.* 1986;50:1063-5.
11. Torresano M, Andreu JL. Manifestaciones músculo esqueléticas en pacientes trasplantados. *Rev Esp Reumatol.* 1996;23:321-34.
12. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, Mc Donald GB, Srikar GE, Sale GE, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man: a long-term clininopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med.* 1980;69:204-17.
13. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, Weidel PL, Witherspoon RP, McDonald GB, et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood.* 1981;2:267-76.
14. Graze PR, Gale RP. Chronic graft-versus-host disease: a syndrome of disordered immunity. *Am J Med.* 1979;66:611-20.
15. Atkinson K, Cohen M, Biggs J. Avascular necrosis of the humeral head secondary to corticosteroid therapy for graft-versus-host disease after marrow transplantation: effective therapy with hip arthroplasty. *Bone Marrow Transplant.* 1987;2:421-6.
16. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporin compared with cyclosporin alone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation for leukaemia. *N Engl J Med.* 1986;314:729-35.
17. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, Altamonte V, Beschoner WE, Jabs DA, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 1992;326:1055-8.