



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal y hepático en pacientes pediátricos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez



C.M. Jaramillo-Esparza^a, A. Consuelo-Sánchez^a, C.P. Acosta-Rodríguez-Bueno^a,
G. Ramón-García^b, S.W. Sadowinski-Pine^b, M.A. Escobar-Sánchez^b, I. Castorena-Villa^c,
F. Gaytán-Morales^c y R. Vázquez-Frias^{a,*}

^a Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez, SSA, Ciudad de México, México

^b Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, SSA, Ciudad de México, México

^c Servicio de Trasplante de Médula Ósea, Hospital Infantil de México Federico Gómez, SSA, Ciudad de México, México

Recibido el 29 de diciembre de 2016; aceptado el 2 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 24 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Enfermedad injerto
contra huésped;
Trasplante de células
progenitoras
hematopoyéticas;
Pacientes pediátricos

Resumen

Introducción y objetivos: La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una complicación común y multisistémica del trasplante alogénico de células hematopoyéticas. La presentación clínica más frecuente de la EICH involucra la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado. El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia y características de presentación de EICH gastrointestinal y hepático en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), que son atendidos en una institución pediátrica de tercer nivel de atención en México.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de los expedientes de los pacientes receptores de TCPH durante el año 2015, para conocer la frecuencia de EICH en pacientes pediátricos de una institución de tercer nivel de atención en México.

Resultados: Durante el transcurso del año 2015 se realizaron 16 TCPH, 11 de los cuales correspondieron al sexo masculino (68%). Solo 3 pacientes desarrollaron EICH (18.7%). De estos, uno cursó con EICH hepático y cutáneo, y 2 presentaron EICH tanto gastrointestinal como hepático, siendo esta la presentación más frecuente.

* Autor para correspondencia. Márquez 162, Doctores, Cuauhtémoc, Benito Juárez, Ciudad de México, México, extensión 2139. Tel.: +52289917.

Correo electrónico: rovaf@yahoo.com (R. Vázquez-Frias).

KEYWORDS

Graft-versus-host disease;
Hematopoietic progenitor cell transplantation;
Pediatric patients

Conclusiones: El TCPH es aún un procedimiento poco frecuente en nuestro medio y la frecuencia de EICH hepático y gastrointestinal es menor que la reportada en otros estudios, sin embargo, cada vez con mayor frecuencia tendremos que enfrentarnos a este tipo de pacientes. Existen factores de riesgo aún por determinar en nuestra población, factores que ayudarían a predecir la aparición de este padecimiento.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Gastrointestinal tract and liver graft-versus-host disease in pediatric patients with hematopoietic progenitor cell transplantation at a tertiary care center in Mexico

Abstract

Introduction and aims: Graft-versus-host disease (GVHD) is a common multisystemic complication of allogeneic hematopoietic cell transplantation. The most frequent presentations of graft-versus-host disease involve the skin, the gastrointestinal tract, and the liver. The aim of the present study was to know the frequency of gastrointestinal tract and liver GVHD and the characteristics of disease presentation in pediatric patients that underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) at a tertiary care hospital center in Mexico City.

Material and methods: A retrospective study was carried out, utilizing the case records of patients that underwent HSCT in 2015, to determine the frequency of GVHD in pediatric patients at a Mexican tertiary care hospital center.

Results: In 2015, 16 HSCT were performed, 11 of which were carried out in males (68%). Only 3 patients developed graft-versus-host disease (18.7%). One patient presented with skin and liver GVHD and 2 patients presented with gastrointestinal tract and liver GVHD, which was the most frequent type.

Conclusions: HSCT is still an uncommon procedure in Mexico and there is a lower frequency of gastrointestinal tract and liver GVHD than that reported in other studies. Most certainly, there will be an increase in this type of patient and risk factors in the Mexican population must still be determined to help predict the onset of GVHD.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una complicación común y multisistémica del trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Ocurre cuando las células del sistema inmune trasplantadas (el injerto) provenientes de un donador no idéntico reconocen al receptor del trasplante (el huésped) como extraño, iniciando una reacción inmunológica que provoca la enfermedad en cuestión en el receptor del trasplante^{1,2}. La presentación clínica más frecuente de la EICH involucra la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado². La EICH aguda del tracto gastrointestinal frecuentemente involucra tanto el tracto superior como el inferior. La enteropatía usualmente se presenta con dolor abdominal o diarrea; sin embargo, en algunos casos puede manifestarse como náuseas, vómito y anorexia. El diagnóstico EICH gastrointestinal requiere de sospecha clínica con los hallazgos confirmatorios histopatológicos en la biopsia obtenida por estudios endoscópicos^{3,4}; una vez hecho el diagnóstico se evalúa el grado de daño intestinal con base en los datos clínicos del paciente⁵. El daño hepático suele acompañar a la presencia de EICH en piel o tracto gastrointestinal, que aunque puede sospecharse por la elevación

de aminotransferasas, se requiere de biopsia hepática para documentar la presencia de EICH hepático, y caracterizándose por daño extenso de los conductos biliares con atipia y degeneración, así como infiltración linfocítica del epitelio de los conductos^{6,7}.

El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia y características de presentación de EICH gastrointestinal y hepático en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), que son atendidos en una institución pediátrica de tercer nivel de atención en México.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de los expedientes de los pacientes receptores de TCPH durante el año 2015, para conocer la frecuencia de EICH en pacientes pediátricos de una institución de tercer nivel de atención pediátrica en México. Se incluyeron a todos los pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), que hubieran recibido tratamiento con TCPH, independientemente de la enfermedad de base. No hubo criterios de exclusión.

Se realizó la búsqueda de los expedientes tomando en cuenta el registro del archivo clínico de la institución, así como el registro de datos del departamento de Gastroenterología y Nutrición. Se registró en una hoja de captura los datos demográficos como sexo, edad, antecedentes familiares, variables clínicas como manifestaciones clínicas, estado nutricional, laboratoriales y de gabinete, reporte histopatológico, complicaciones y tipo de EICH. Se utilizó estadística descriptiva utilizando frecuencias y proporciones para variables cualitativas y mediana y rango intercuartílico para variables cuantitativas. Dada la naturaleza del estudio, no tiene implicaciones éticas. En el presente artículo no aparecen datos personales de los pacientes.

Resultados

Durante el transcurso del año 2015 se realizaron 16 TCPH, de los cuales 11 correspondieron al sexo masculino (68%), edad mediana de 11.5 años, con un intervalo de entre 2 y 19 años, y un rango intercuartílico de 9 (tabla 1). Tres pacientes desarrollaron EICH (18.7%); de estos, uno cursó con EICH hepático y de la piel y 2 presentaron EICH tanto gastrointestinal como hepático. En 2 pacientes se encontró el antecedente de infección de tipo viral: uno con antecedente de infección por virus de hepatitis B y otro por citomegalovirus (CMV). Dos pacientes desarrollaron complicaciones graves, hematológicas e infecciosas, que les llevaron finalmente a su fallecimiento. La mediana del tiempo entre la realización del TCPH y el inicio del EICH fue de 54 días, y un rango de 113.

De los 3 pacientes que desarrollaron EICH, el paciente #12 (según la enumeración en la tabla 1) correspondió a un masculino de 19 años de edad, con antecedente de histiocitosis de células de Langerhans y posterior desarrollo de síndrome

Tabla 1 Características de los pacientes trasplantados

N.º de paciente	Edad (años)	Sexo	EICH
1	19	Masculino	-
2	5	Masculino	-
3	6	Femenino	-
4	11	Masculino	-
5	3	Masculino	-
6	16	Masculino	Hepático Gastrointestinal Pulmonar
7	8	Masculino	-
8	16	Femenino	-
9	12	Masculino	-
10	11	Femenino	-
11	13	Masculino	-
12	19	Masculino	Hepático Cutáneo
13	15	Masculino	Hepático Gastrointestinal
14	13	Masculino	-
15	2	Femenino	-
16	7	Femenino	-

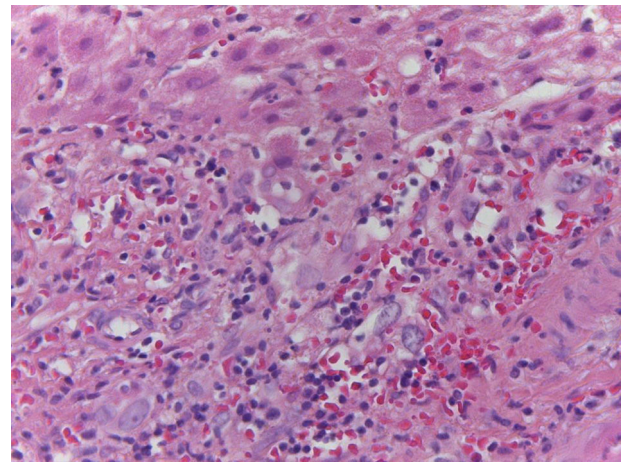


Figura 1 Biopsia de hígado con hematoxilina-eosina, con proliferación de linfocitos en los espacios porta, con daño a los conductos.

mielodisplásico. Se realizó TCPH de donador materno exitoso. Inició cuadro compatible con EICH hepático estadio IV el día 120 posterior al trasplante, con ictericia generalizada, prurito y cambios bioquímicos con aumento de aminotransferasas 3 veces por encima del valor superior normal (VSN), y aumento de bilirrubina total hasta 15 mg/dl con bilirrubina directa de 10 mg/dl e indirecta de 5 mg/dl; además, con EICH cutáneo. Presentó múltiples complicaciones infecciosas durante su estancia hospitalaria, neumonía nosocomial y choque séptico que progresó a choque séptico refractario a aminas, y falleció a causa de hemorragia pulmonar masiva (figs. 1-3).

El paciente #13 fue un masculino de 15 años de edad con anemia aplásica. Se realizó TCPH, donador el hermano. Ante falla al primer trasplante con quimerismo del 70%, se le realizó un segundo trasplante. Al día 7 de este segundo trasplante presentó EICH gastrointestinal grado I. Al día 19 se realizó colonoscopia y panendoscopia con hallazgos histopatológicos de colitis aguda ulcerada por CMV (figs. 4-6). Presentó múltiples complicaciones infecciosas, lo que le llevó al fallecimiento.

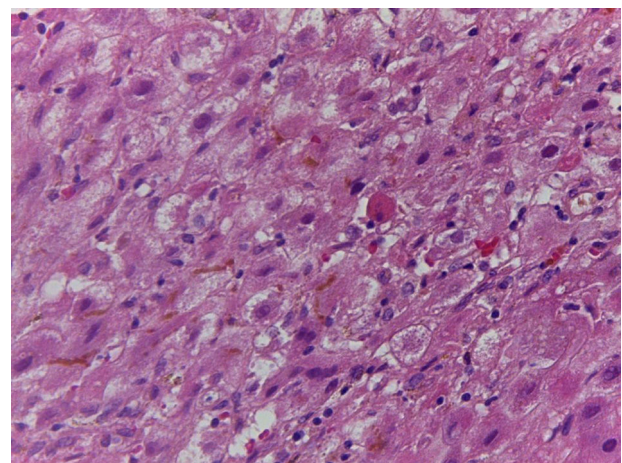


Figura 2 Biopsia de hígado con hematoxilina-eosina. Lobulillo hepático. Hepatocitos apoptóticos y cambios regenerativos.

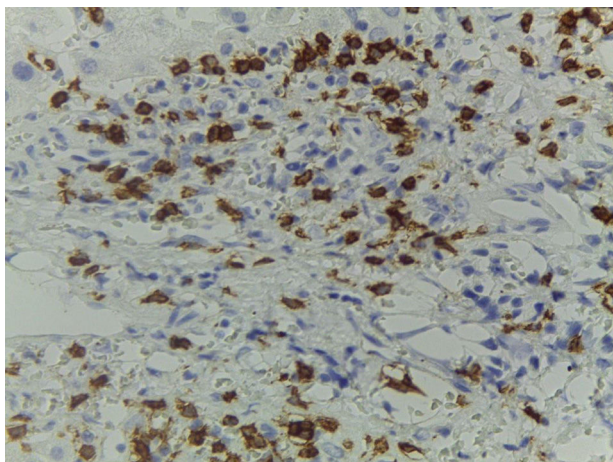


Figura 3 Biopsia de hígado con inmunohistoquímica contra CD8+, positiva para linfocitos T citotóxicos compatible con EICH.

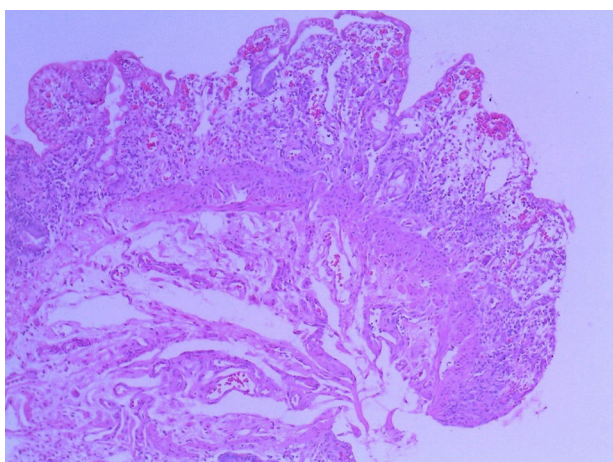


Figura 4 Biopsia de intestino con hematoxilina-eosina en la que se observa ulceración de la mucosa intestinal con aumento de la superficie usual de las criptas intestinales.

El paciente #6 correspondió a un masculino de 16 años de edad, con antecedente de leucemia mieloide M4 con 3 recaídas y falla al tratamiento médico. Recibió TCPH alogénico de donador no relacionado. Cursó con EICH agudo hepático a los 37 días post-TCPH, con biopsia hepática con hemosiderosis grado 4 OMS y cambios concordantes por infección viral versus medicamentoso (figs. 7-10). A los 176 días presentó sepsis grave, evolucionando favorablemente y se egresó a domicilio el día 201. Continúa en vigilancia.

Discusión

La EICH representa un ejemplo de la principal función que tiene el sistema inmune: distinguir entre lo propio y lo no propio⁸. La fisiopatología del EICH es un proceso complejo y de múltiples procesos, que, aunque muchos de estos mecanismos se han dilucidado de modelos animales, varios permanecen desconocidos. Existen 3 factores necesarios para el desarrollo de EICH: el injerto debe contener células

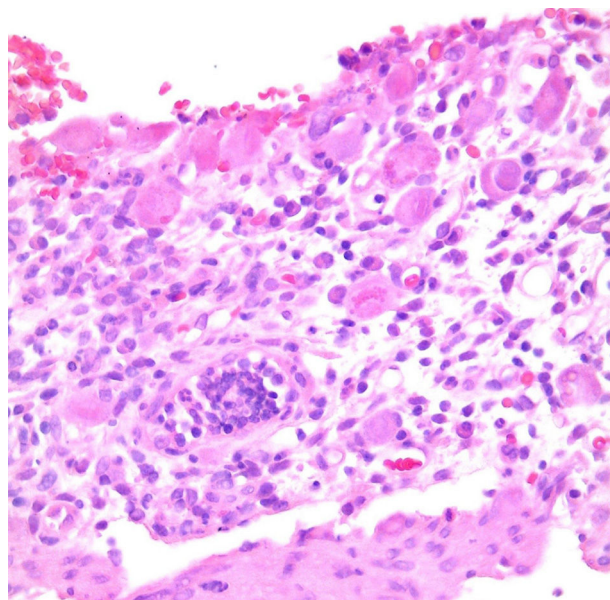


Figura 5 Biopsia de intestino con hematoxilina-eosina en la que se observan células meganucleadas e infiltrado inflamatorio intraepitelial.

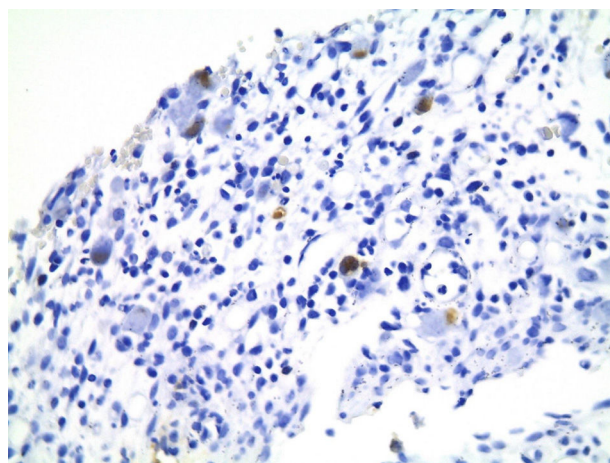


Figura 6 Biopsia de intestino con marcador para CMV+, en la que se observan múltiples células con marcador intracelular positivo.

inmunológicamente competentes, el huésped debe contener antígenos que no existan en el injerto, y por lo tanto parecer ajeno al injerto, finalmente las células del huésped estimulan a las células del injerto a través de estos antígenos, y por último, el huésped debe ser incapaz de montar una reacción en contra del injerto por el tiempo suficiente que permita al injerto atacar al hospedero. La EICH es una enfermedad mediada por células T. En el TCPH, el principal objetivo antigénico de las células T del tejido son los complejos mayores de histocompatibilidad (MHC) del huésped, sin embargo, incluso aquellos pacientes que fueron emparejados con el MHC del injerto presentan respuesta antigénica a complejos menores de histocompatibilidad, lo cual parece ser la base del desarrollo de EICH en estos pacientes emparejados por MHC^{2,9,10}.

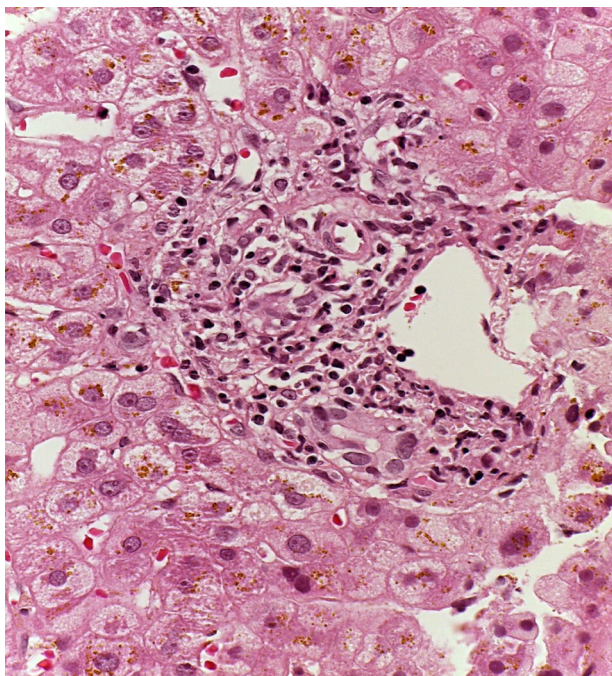


Figura 7 Biopsia hepática con hematoxilina-eosina. Espacio porta que muestra daño a conductos biliares e infiltrado por linfocitos. Los hepatocitos periportales con citoplasma de aspecto «activado».

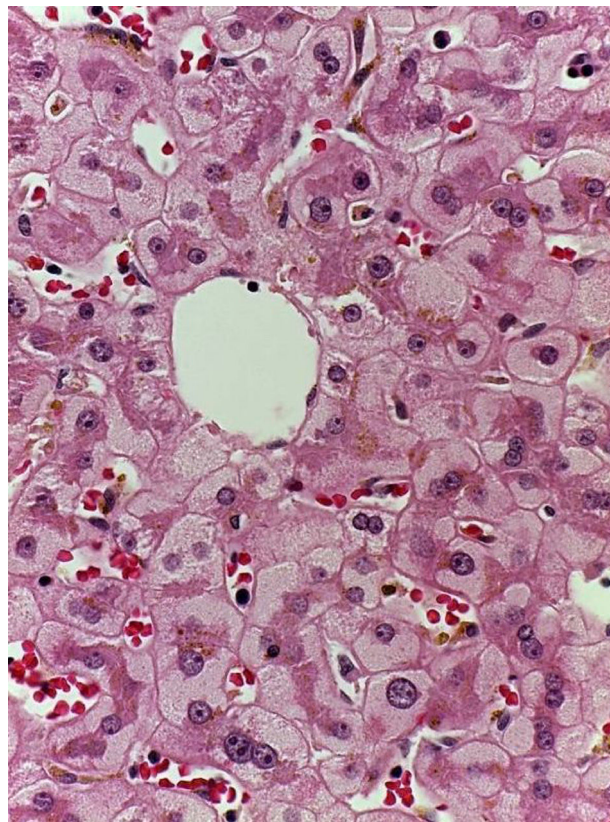


Figura 9 Biopsia de hígado con hematoxilina-eosina. Hepatocitos perivenulares con citoplasmas granulares, claros y depósito de hierro.

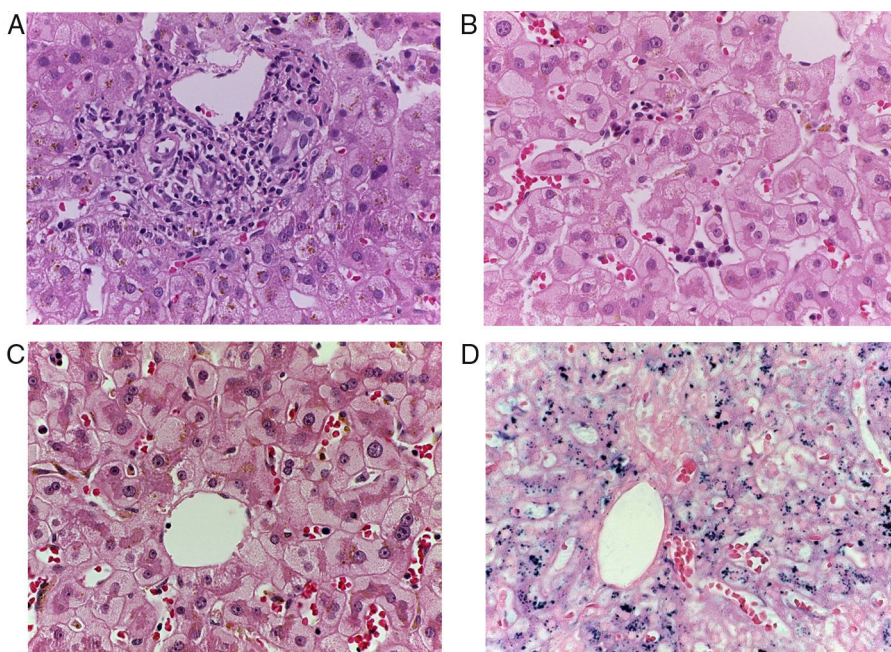


Figura 8 A) Infiltrado linfocitario portal y daño a conductos biliares, HE 400×. B) Infiltrado focal por linfocitos en el lobulillo, HE 400×. C) Hepatocitos perivenulares con citoplasmas granulares, claros y depósito de hierro, HE 400×. D) Tinción de Perls positiva en citoplasma de hepatocitos y células de Kupffer, 400×.

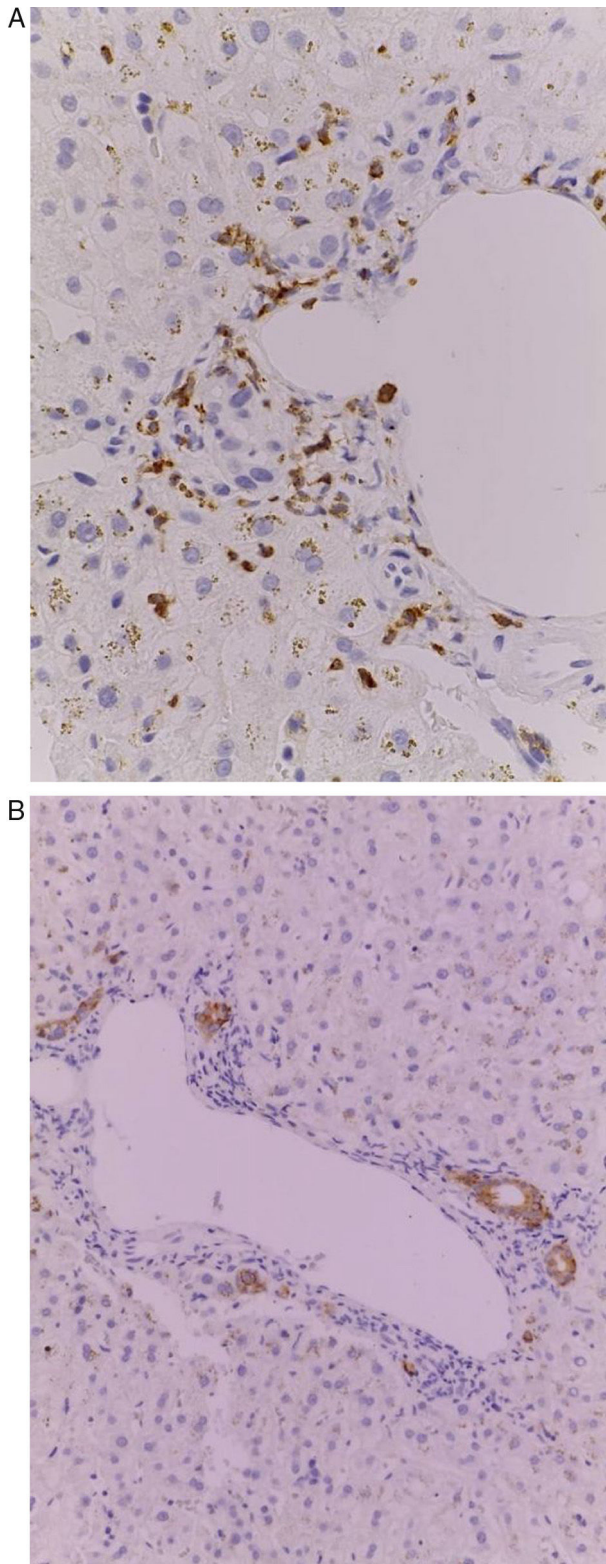


Figura 10 A) Espacio porta con infiltrado por linfocitos CD2+. Inmunohistoquímica 200×. B) Inmunohistoquímica que demuestra los conductos biliares CK7+.

La EICH aguda es una complicación común del trasplante alogénico de células hematopoyéticas que clásicamente se presenta en el período temprano postrasplante que ocurre antes de los 100 días postrasplante; sin embargo, esta definición clásica se ha modificado, siendo actualmente más importante la presentación clínica de síntomas clásicos de EICH agudo que el tiempo de presentación¹¹. En nuestro estudio solo uno de los 3 pacientes presentó EICH después del día 100 del trasplante.

El TCPH es un procedimiento de alta especialidad, cada vez más utilizado en nuestro medio, con una sobrevida cada vez mayor, por ello han aumentado tanto la prevalencia como la incidencia de la EICH, la cual continúa siendo un padecimiento con muchas oportunidades de estudio. Como ejemplo, en un estudio prospectivo, a 27 pacientes con sospecha de EICH agudo del tracto gastrointestinal se les realizó evaluación endoscópica con toma de biopsia tanto del tracto gastrointestinal superior como del inferior. Se confirmó la presencia de EICH agudo en 18 pacientes (67%), mientras que en 15 pacientes se encontró daño intestinal difuso alto y bajo³. La frecuencia de EICH en nuestro estudio fue solo del 18.7%; sin embargo, el número de TCPH en nuestro hospital es de poca frecuencia, por lo que tendremos que esperar un mayor número para poder establecer la verdadera incidencia de EICH.

La EICH clínicamente significativa ocurre en el 20-60% de los pacientes que reciben un TCPH y, sin la profilaxis con agentes inmunosupresores adecuada previo al trasplante, esta ocurrencia puede elevarse hasta el 80-100%, con modificación significativa en la sobrevida de los pacientes cuando se presenta EICH moderado (grado II) o grave (grados III-IV); esto se observó en 2 de nuestros pacientes, que aunque recibieron la profilaxis inmunosupresora recomendada, no fue lo suficientemente agresiva para prevenir el EICH^{12,13}. El EICH es una enfermedad frecuente en el contexto del TCPH; en nuestro estudio la tasa tan baja de presentación es muy probablemente derivada de la muestra con la que contamos, pues de tratarse de una muestra mayor probablemente coincidiría con lo reportado previamente en otras series internacionales.

Cualquier órgano puede manifestarse como afectado en un paciente con EICH, sin embargo, la piel, el tejido gastrointestinal y el hígado continúan siendo los más prevalentes en la mayoría de las series, incluyendo nuestro estudio. En un estudio de 329 pacientes a los que se les realizó trasplante alogénico de células hematopoyéticas, 110 desarrollaron EICH agudo grados II a IV, de los cuales el 70% presentó involucro de la piel, afección gastrointestinal en el 74% y de hígado en el 44%².

Existen factores de riesgo bien establecidos para su aparición, como son la disparidad del antígeno leucocitario humano (HLA) o el sexo del donador (donador femenino en receptor masculino), el uso de profilaxis inadecuada u omisión de la misma, el régimen de condicionamiento y la fuente del injerto¹⁴.

Para poder establecer el diagnóstico certero del EICH gastrointestinal se requiere de una sospecha clínica, pero se

requiere de la evaluación por histopatología; lo más frecuentemente utilizado es un espécimen de biopsia rectal en donde se puede observar necrosis de las células de las criptas con acumulación de material degenerativo en las mismas^{3,4}. En el examen histológico del tracto gastrointestinal con EICH se observa necrosis de las células de las criptas con depósito de material degenerativo; en la EICH grave, áreas completas del tracto pueden encontrarse desnudas con pérdida total del epitelio¹⁵. Una vez realizado el diagnóstico se evalúa el grado de daño intestinal con base en los datos clínicos del paciente. Uno de los parámetros más importantes es el volumen de las evacuaciones diarreas por día, clasificando en 4 estadios; estadio 1: < 10 ml/kg/día; estadio 2: 10-20 ml/kg/día; estadio 3: > 30 ml/kg/día; estadio 4: hematoquesia, melena, dolor abdominal severo o leve⁵. Estas evacuaciones son de tipo secretor y característicamente continúan a pesar del ayuno y ocurren tanto en el día como en la noche.

El daño hepático suele acompañar a la presencia de EICH en piel o tracto gastrointestinal, que aunque puede sospecharse por la elevación de transaminasas, se requiere de biopsia hepática para documentar la presencia de EICH hepático, encontrando daño extenso de los ductos biliares con atipia y degeneración, así como infiltración linfocítica. El signo más temprano y el más común es la elevación de los valores séricos de bilirrubinas y fosfatasa alcalina, el colesterol suele estar elevado, mientras que la coagulopatía y la hiperamonemia son de aparición muy poco frecuente, pero pueden desarrollarse en casos de gravedad extrema. Algunos pacientes pueden presentar hepatomegalia dolorosa, coluria, acolia, retención de líquidos, y prurito^{6,7}. La estratificación se lleva a cabo con base en el valor de bilirrubinas séricas, esto es, estadio 1: 2-3 mg/dl; estadio 2: 3-6 mg/dl; estadio 3: 6-15 mg/dl; estadio 4: > 15 mg/dl. Los hallazgos histológicos compatibles con EICH hepático son: afectación de los conductos biliares, dismorfismo epitelial, inflamación periportal y/o portal, afectación lobular necroinflamatoria con o sin fibrosis pericelular o portal¹⁶.

Otro factor importante a considerar son las comorbilidades del paciente. Existe un índice que permite medir el riesgo de complicaciones, e incluso de muerte, en pacientes que reciben TCHP con base en las comorbilidades que presentan los pacientes previas al trasplante, siendo este índice directamente proporcional a la aparición de complicaciones^{14,17}. Por lo que de esta manera podemos predecir cuáles pacientes requieren de un manejo más intensivo, sobre todo aquellos con comorbilidades previas, como es el caso de nuestro paciente #12, el cual se habría visto beneficiado de un acondicionamiento mayor, sin embargo, el riesgo de una infección invasiva se habría elevado considerablemente; por ello, aún se requieren de más estudios que puedan valorar en un futuro cercano cuáles son las directrices a seguir para establecer el tratamiento «a la carta» de cada paciente con base en sus condiciones clínicas previas al TCHP.

Este estudio es el primero en Latinoamérica sobre la EICH en post-TCPH en pacientes pediátricos. Es aún un padecimiento poco frecuente ya que, en sí, aún son pocos los TCHP que se realizan. Son muy pocos los casos reportados en este estudio, por lo que los resultados obtenidos no podrán ser generalizables y se requieren más estudios. Sin embargo, este es un primer intento de mostrar que la EICH es un

padecimiento presente en nuestra población y que con el advenimiento de mayor número de TCHP se incrementará la frecuencia.

Conclusiones

El TCHP es aún un procedimiento poco frecuente en nuestro medio y aunque la frecuencia de EICH hepático y gastrointestinal encontrada es menor que la reportada en otras series, cada vez de forma más frecuente estaremos enfrentándonos a estos padecimientos. Existen factores de riesgo aún por determinar en nuestra población, factores que potencialmente ayudarían a predecir la aparición de este padecimiento. Es imperioso que cada paciente con TCHP deba ser evaluado por un médico gastroenterólogo que pueda determinar la posibilidad de daño preexistente en el tracto gastrointestinal o de la glándula hepática previo al trasplante, con el objetivo de determinar cuáles son los pacientes que presentarán la mayor probabilidad de complicaciones durante el proceso de recuperación temprana y tardía del TCHP, y así poder guiar la agresividad con la que se dará la inmunosupresión y lo cauteloso que debe ser el manejo de las complicaciones posteriores al trasplante, ya sea por la comorbilidad previa que presentaban o por las mismas complicaciones propias del EICH o del TCHP. Se deben realizar más estudios con el objetivo de identificar factores tanto de riesgo como protectores para el desarrollo de EICH hepático y/o gastrointestinal.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo/estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:945-56.

2. Magenau J, Runaas L, Reddy P. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2016;173:190–205.
3. Aslanian H, Chander B, Robert M, et al. Prospective evaluation of acute graft-versus-host disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57:720–5.
4. Woodruff JM, Hansen JA, Good RA, et al. The pathology of the graft-versus-host reaction (GVHR) in adults receiving bone marrow transplants. *Transplant Proc*. 1976;8:675–84.
5. Carpenter PA, Macmillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57:273–95.
6. Snover DC, Weisdorf SA, Ramsay NK, et al. Hepatic graft versus host disease: A study of the predictive value of liver biopsy in diagnosis. *Hepatology*. 1984;4:123–30.
7. Akpek G, Boitnott JK, Lee LA, et al. Hepatic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood*. 2002;100:3903–7.
8. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373:1550–61.
9. Morris ES, Hill GR. Advances in the understanding of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2007;137:3–19.
10. Paczesny S, Hanauer D, Sun Y, et al. New perspectives on the biology of acute GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:1–11.
11. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2002;100:3877–86.
12. Elfenbein G, Goedect T, Graham-Pole J, et al. Is prophylaxis against acute graft-versus-host disease necessary if treatment is effective and survival is not impaired? (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1986;5:643.
13. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1986;67:1172–5.
14. Hahn T, McCarthy PL Jr, Zhang MJ, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:5728–34.
15. Woodruff JM, Hansen JA, Good RA, et al. The pathology of the graft-versus-host reaction (GVHR) in adults receiving bone marrow transplants. *Transplant Proc*. 1976;8:675–84.
16. Melín-Aldana H, Thormann K, Duerst R, et al. Hepatic pattern of graft versus host disease in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:727–30.
17. Sorror ML, Martin PJ, Storb RF, et al. Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood*. 2014;124:287–95.