

# Enfermedad de injerto contra huésped cutánea frente a necrólisis epidérmica tóxica en un receptor de trasplante de células madre hematopoyéticas

## Cutaneous graft-versus-host disease versus toxic epidermal necrolysis in a hematopoietic stem cell transplant recipient

Paula Johana Barba<sup>1</sup>, Pilar Targize Vaquero<sup>2</sup> y Mónica Melamed<sup>1</sup>

### RESUMEN

El diagnóstico diferencial entre la enfermedad de injerto contra huésped aguda grave (estadio IV) y la necrólisis epidérmica tóxica puede resultar difícil en el contexto de un paciente trasplantado, ya que ambas tienen presentaciones clínicas similares. Sin embargo, la distinción entre ellas es fundamental porque ocasionan una gran morbimortalidad, y su manejo y pronóstico difieren. Algunas pequeñas diferencias clínicas e histopatológicas son de gran ayuda para el diagnóstico diferencial y el dermatólogo deberá reconocerlas para tomar una conducta correcta y oportuna.

Se comunica el caso de un paciente que presentó ampollas y epidermolisis después del trasplante de células hematopoyéticas y en el que se planteó la dificultad diagnóstica para diferenciar entre ambas afecciones.

**Palabras clave:** enfermedad de injerto contra huésped, necrólisis epidérmica tóxica, enfermedad de injerto contra huésped aguda, enfermedad de injerto contra huésped cutánea.

Dermatol. Argent. 2021, 27 (3): 119-122

### ABSTRACT

*The differential diagnosis between severe graft-versus-host disease (stage IV) and toxic epidermal necrolysis can be difficult in the context of a transplant patient, since both conditions have similar clinical presentations. However, the distinction between these two entities is critical because they produce great morbidity and mortality and their management and prognosis differ. Some small clinical and histopathological differences are of great help for the differential diagnosis, and the dermatologist must recognize them in order to take a correct and timely conduct.*

*We present the case of a patient who developed blisters and epidermolysis after hematopoietic cell transplantation, and in whom the diagnostic difficulty to differentiate between the two entities was raised.*

**Key words:** graft versus host disease, toxic epidermal necrolysis, acute graft versus host disease, cutaneous graft versus host disease.

Dermatol. Argent. 2021, 27 (3): 119-122

<sup>1</sup> Médica de Planta

<sup>2</sup> Médica Residente

Servicio de Dermatología, Hospital Interzonal General de Agudos Prof. Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Contacto de la autora: Paula Johana Barba

E-mail: paulabarba\_@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 1/3/2021

Fecha de trabajo aceptado: 3/8/2021

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

## CASO CLÍNICO

Un hombre de 32 años con leucemia linfoblástica aguda fue sometido a un trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH) alogénico no relacionado. En el día 12 después del TCMH, mientras se encontraba internado con tratamiento inmunosupresor (ciclosporina y metotrexato), profilaxis antifúngica y antibacteriana (aciclovir, anfotericina y trimetoprima-sulfametoxazol) y tratamiento antibiótico con imipenem debido a neutropenia febril, presentó un exantema maculopapular folicular, pruriginoso, localizado en la cara, la región retroauricular, el cuello, el tronco y la raíz de los miembros. Además, se encontraba icterico y manifestaba dolor abdominal. Con la sospecha clínica de que se trataba de una enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICHa) debido a la presencia de exantema e ictericia, se realizó una biopsia cutánea, la cual arrojó hallazgos compatibles con esta y se indicó terapia inmunosupresora con pulsos de metilprednisolona 20 mg/kg/día durante 3 días. Ante la progresión del exantema con compromiso de más del 50% de la superficie corporal y la afectación de las palmas y las plantas 72 horas después de finalizados los pulsos de metilprednisolona, se administró globulina antitimocítica (1,5 mg/kg), pero debió suspenderse por la aparición de vómitos incoercibles y somnolencia. En ese momento se realizó una tomografía computada de encéfalo (sin lesiones orgánicas ni sangrado) y una punción lumbar con la detección, por PCR, de virus del herpes de tipo 6 en el líquido cefalorraquídeo y la sangre, por lo que se inició tratamiento con ganciclovir intravenoso (las PCR para citomegalovirus, adenovirus y virus de Epstein-Barr fueron negativas). Se mantuvo el tratamiento con metilprednisolona en dosis de 2 mg/kg/día.

En el día 19 posterior al TCMH, el paciente presentó un dolor abdominal intenso y deposiciones diarreas. Ante la sospecha clínica de una EICH intestinal, se inició tratamiento con infliximab (recibió dos dosis con un intervalo de una semana) y se obtuvo mejoría del dolor y disminución en el número de deposiciones.

El día 30 manifestó disestesias y aparecieron ampollas (Foto 1) y epidermólisis sobre los sitios previamente afectados, con signo de Nikolski positivo (Foto 2) y dolor cutáneo, asociados a un compromiso mucoso grave que afectó los ojos, la boca y los genitales. Ante la presencia de ampollas y denudamiento cutáneo, se plantearon como diagnósticos presuntivos EICHa grave en estadio IV o necrólisis epidérmica tóxica (NET), por lo cual se retiraron todos los medicamentos no estrictamente necesarios y sospechosos (trimetoprima-sulfametoxazol e infliximab). El estudio histopatológico de la piel mostró una ampolla subepidérmica, vacuolización

de la capa basal y múltiples cuerpos apoptóticos con satelitosis linfocitaria, fenómeno apreciado también en el epitelio folicular infundibular e ístmico y, en la dermis, infiltrado inflamatorio linfocitario y eosinófilos dispersos (Foto 3). El análisis sanguíneo arrojó los siguientes valores: leucocitos 6200/ $\mu$ L, plaquetas 90.000/ $\mu$ L, velocidad de sedimentación globular 50 mm/hora, bilirrubina total 1,5 mg/dl, TGO 18 U/l y TGP 38 U/l. Las PCR para citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y adenovirus continuaron negativas.

Se orientó el diagnóstico hacia la EICHa grave (estadio IV) debido a la correlación clínico-patológica y a la evidencia clínica concomitante de EICH extracutánea (diarrea persistente). Se implementó analgesia, reposición de líquidos, nutrición parenteral y tratamiento inmunosupresor completo con ciclosporina 100 mg por vía intravenosa cada 12 horas, metilprednisolona 200 mg/día, reinstauración del tratamiento con timoglobulina 100 mg/día e inicio de inmunoglobulina humana 0,75 mg/kg/día durante 3 días, con discreta mejoría (no se observaron nuevas ampollas y manifestó alivio del dolor).

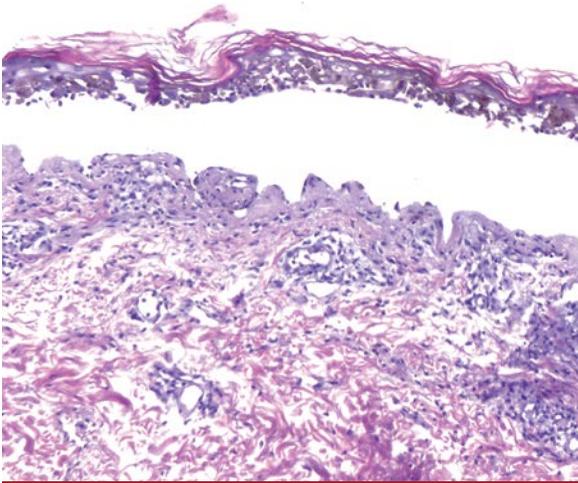
El paciente permaneció internado en una habitación individual y con medidas de aislamiento de contacto y manejo estéril para la prevención de infecciones. Sin embargo, intercurrió con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, otitis externa maligna, reactivación del citomegalovirus, y desarrollo de anemia hemolítica autoinmune y plaquetopenia. Murió a los 55 días de haber recibido el TCMH.



**FOTO 1:** Ampollas y epidermólisis en sitios previamente afectados por exantema 30 días después del trasplante.



**FOTO 2:** Epidermolísis grave y signo de Nikolski evidente en las zonas de fricción a los 34 días del trasplante.



**FOTO 3:** Despegamiento completo de la epidermis observada como techo ampollar, múltiples cuerpos apoptóticos y compromiso folicular (HyE, 10X).

## COMENTARIOS

El TCMH es un tratamiento habitual y potencialmente curativo para diversas enfermedades hematológicas. Una de sus principales complicaciones es la EICHa, cuyo principal órgano diana es la piel<sup>1-3</sup>. Además, estos pacientes reciben una gran variedad de fármacos y se encuentran bajo una intensa inmunosupresión, lo que aumenta la posibilidad de que presenten una farmacodermia o infecciones<sup>2,3</sup>. Por lo tanto, diferenciar en el período posterior al trasplante la EICHa cutánea de otras erupciones, como la reacción de hipersensibilidad a los medicamentos o los exantemas virales, suele ser difícil, ya que estas afecciones pueden tener una clínica similar.

Cuando se presenta la forma más grave de EICHa (estadio IV), en la que se desarrollan vesículas y ampollas generalizadas de manera similar a la necrólisis epidérmica tóxica (NET), el manejo rápido y preciso es

primordial, ya que ambas entidades conllevan una alta mortalidad y la conducta terapéutica es diferente<sup>1,2</sup>.

Las dificultades para establecer el diagnóstico diferencial entre la EICHa en estadio IV y la NET se deben a la falta de criterios clínicos e histológicos específicos. Sin embargo, podrían considerarse ciertas características clínicas en conjunto para la diferenciación. Por ejemplo, la afectación de las mejillas, el cuello, el pabellón auricular, las palmas y las plantas, un número pequeño de ampollas limitadas a las áreas afectadas por el exantema y la presencia de EICH en otros órganos (la tríada clínica característica es el exantema, la hiperbilirrubinemia y la diarrea) pueden orientar el diagnóstico hacia una EICH cutánea. Por el contrario, el compromiso del tronco y la raíz proximal de los miembros, junto con la incorporación de un fármaco sospechoso en los días o semanas previos a la erupción y la mejoría al suspenderlo, podrían sugerir el diagnóstico de NET<sup>1,4</sup>. La histología plantea los mismos problemas que la clínica; sin embargo, el compromiso folicular se destaca en los pacientes con EICH y aún existen controversias respecto del recuento de eosinófilos para el diagnóstico diferencial, aunque las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos presentan, en comparación con la EICH, más espongiosis y mayor número de eosinófilos dérmicos<sup>1,5,6</sup>. Todos estos hallazgos fueron utilizados en este caso para establecer el diagnóstico diferencial a favor de una EICHa en estadio IV.

Queda claro que aún hacen falta biomarcadores séricos específicos o criterios inmunohistoquímicos que ayuden con seguridad a esta distinción. Un estudio de cohorte encontró un predominio dérmico de linfocitos T CD8<sup>+</sup> en ambas entidades, pero con una relación promedio aproximada de CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> 4 veces mayor en los casos de NET, lo que podría ser útil en el contexto clínico apropiado<sup>7</sup>. Se encuentran en estudio biomarcadores con posible aplicación en el diagnóstico de EICHa. Un estudio reciente informó que el panel bioquímico combinado de elafina, REG3A y el receptor de IL-2 medido al inicio de la EICHa tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad del 55,6% para la EICH aguda respecto de la no EICH<sup>8</sup>. Aún no hay investigaciones que comparen los perfiles de estos biomarcadores entre la EICH y la NET.

En conclusión, la EICH es una complicación que contribuye en gran medida a la morbimortalidad asociada al TCMH. A pesar de ser una enfermedad multisistémica, la piel y las mucosas son los órganos afectados con mayor frecuencia y por lo general los primeros, por lo que serán claves para el diagnóstico. Por otra parte, hay que recordar que en la fase inicial tras el trasplante se deben considerar otras posibilidades diagnósticas como

las farmacodermias y los exantemas virales, también frecuentes y que pueden manifestarse de manera similar. Al tener en cuenta estas posibilidades, es importante la presencia del dermatólogo en los equipos multidisciplinarios de las unidades de trasplante, ya que influirá en el reconocimiento de las manifestaciones de la EICH aguda, en el diagnóstico y en la conducta oportuna.

Hasta el momento, no se cuenta con un método eficaz para diferenciar entre la EICH y la NET, por lo

que el conocimiento de sus características clínicas y diferencias es esencial. Distinguir entre estas dos entidades no es simplemente una cuestión estadística, sino que las implicancias terapéuticas y pronósticas son diferentes en cada caso, sin olvidar que ambas entidades pueden superponerse. Por este motivo, se requieren investigaciones adicionales para evaluar los criterios inmunohistoquímicos o los biomarcadores séricos que puedan ayudar con seguridad a esta distinción.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goiriz R, Peñas P, Pérez-Gala S, Delgado-Jiménez Y, et al. Stage IV cutaneous acute graft-versus-host disease. Clinical and histological study of 15 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1398-1404.
2. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous Graft-versus-host disease: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:33-50.
3. Diego MC de, Stringa M, Eimer L, Suar L, et al. Enfermedad injerto contra huésped aguda y sus manifestaciones cutáneas: estudio retrospectivo en pacientes con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. *Dermatol Argen.* 2013;19:26-33.
4. Dodiuk-Gad RP, Chung W-H, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16:475-493.
5. Marra DE, McKee PH, Nghiem P. Tissue eosinophils and the perils of using skin biopsy specimens to distinguish between drug hypersensitivity and cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:543-546.
6. Lehman JS, Gibson LE, El-Azhary RA, Chavan RN, et al. Acute cutaneous graft-vs.-host disease compared to drug hypersensitivity reaction with vacuolar interface changes: a blinded study of microscopic and immunohistochemical features. *J Cutan Pathol.* 2015;42:39-45.
7. Naik H, Lockwood S, Saavedra A. A pilot study comparing histological and immunophenotypic patterns in stage 4 skin graft vs host disease from toxic epidermal necrolysis. *J Cutan Pathol.* 2017;44:857-860.
8. Min SS, Mehra V, Clay J, Cross GF, et al. Composite biomarker panel for prediction of severity and diagnosis of acute GVHD with T-cell-depleted allogeneic stem cell transplants-single centre pilot study. *J Clin Pathol.* 2017;70:886-890.

## PERLAS

### Federico Pastore

Médico Dermatólogo y Legista

Médico de Planta de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú

Jefe del Servicio de Dermatología, Instituto César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



#### TACROLIMUS AL 0,1% CONTRA CICLOPIROXOLAMINA AL 1% PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA DERMATITIS SEBORREICA SEVERA

La dermatitis seborreica es una afección frecuente que puede comportarse de forma severa y recurrente.

El tratamiento habitual se basa en esteroides tópicos pero, a largo plazo, pueden provocar efectos adversos.

Se comparó la eficacia del tacrolimus al 0,1% contra la de la ciclopiroxolamina al 1%, dos veces por semana, como mantenimiento después de un tratamiento inicial con esteroides tópicos.

Tuvieron una o más recaídas el 21% de los pacientes tratados con tacrolimus y el 40,4% de los que recibieron ciclopiroxolamina. La mediana fue de 91,5 días hasta la recaída frente a 27 días en el grupo tratado con el antimicótico tópico.

El tacrolimus utilizado como terapia de mantenimiento después del tratamiento inicial con

esteroides tópicos es más efectivo para evitar las recurrencias en los pacientes con dermatitis seborreica severa.

Joly P, Tejedor I, Ttart F, Cailleux HC, et al. Tacrolimus 0.1% versus ciclopiroxolamine 1% for maintenance therapy in patients with severe facial seborrheic dermatitis: A multicenter, double-blind, randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:1278-1284.

#### BROMHIDROSIS AXILAR TRATADA CON LA TÉCNICA DE EXTRACCIÓN FOLICULAR

La bromhidrosis es un trastorno frecuente que repercute seriamente en la calidad de vida de quienes lo padecen.

Hasta el momento, la forma más efectiva de tratarla es la cirugía, pero las complicaciones posquirúrgicas son un obstáculo para aplicar este procedimiento.

Se utilizó la técnica *follicular unit extraction* (FUE,

extracción de unidades foliculares) para extraer los folículos pilosos de la axila con un sacabocados de 1 mm.

El examen histopatológico de los folículos extraídos evidenció que más del 90% de ellos estaban acompañados por glándulas apocrinas, muchas de las cuales se hallaban obstruidas y dilatadas.

Las incisiones sanaron alrededor de los 7 días de la realización del procedimiento, sin dejar cicatrices visibles, con muy buena tolerancia posquirúrgica y disminución del mal olor del sudor en los pacientes tratados.

La técnica FUE es una opción prometedora para el tratamiento de la bromhidrosis.

Li H, Zhang X, Wei W, Zhang L, et al. An innovative application of follicular unit extraction technique in the treatment of bromhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:2300-2304.