

# Enfermedad de injerto contra huésped cutánea en el trasplante alogénico de médula ósea

## Cutaneous graft *versus* host disease after allogenic hematopoietic stem cell transplantation

Matías Federico Stringa<sup>1</sup>

### Resumen

Debido al incremento en la utilización del trasplante alogénico de médula ósea como terapéutica, es cada vez más frecuente observar la enfermedad injerto contra huésped como una de sus complicaciones de mayor relevancia. Ésta suele ser una causa importante de morbimortalidad en los pacientes trasplantados. Las manifestaciones cutáneas generalmente son las primeras en aparecer, y tanto su forma aguda como crónica presentan una gran variedad clínica.

El objetivo de este trabajo es revisar la etiología, las características clínicas e histopatológicas, el diagnóstico y la terapéutica de la enfermedad de injerto contra huésped cutánea (Dermatol Argent 2010;16(4):252-261).

**Palabras clave:** trasplante alogénico de médula ósea, enfermedad injerto contra huésped.

### Abstract

Ever since allogenic bone-marrow transplantation has become increasingly frequent, it is more common to observe graft-versus-host disease, one of its most significant complications, and relevant cause of morbidity and mortality in transplanted patients. Cutaneous manifestations are generally the first ones to appear, and both the acute and the chronic form present great clinical variability.

The purpose of this article is to review the etiological, clinical, histopathological, diagnostic and therapeutical features of graft-versus-host disease (Dermatol Argent 2010;16(4):252-261).

**Key words:** allogenic hematopoietic stem cell transplantation, graft versus host disease.

### Introducción

Debido al incremento en la utilización del trasplante de médula ósea como terapéutica, es cada vez más frecuente observar la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) como una de sus complicaciones más relevantes. También se la puede observar, con menor frecuencia, en el trasplante de órganos sólidos.<sup>1-5</sup> Tanto su forma aguda como crónica presentan gran variedad de manifestaciones cutáneas y muchas veces éstas son el primer síntoma.<sup>6,7</sup>

La EICH ocurre cuando células inmunológicamente competentes son injertadas en un receptor cuyas células presentan antígenos (Ag) tisulares ausentes en el donante, y el receptor es incapaz de desarrollar una respuesta efectiva para destruir las células trasplantadas.<sup>8</sup>

### Epidemiología

La EICH aguda ocurre en el 58-80% de los trasplantes alogénicos de médula ósea. Los factores de riesgo para el desarrollo de EICH aguda incluyen: la disparidad de HLA y sexo, la edad avanzada del donante y del receptor, que sea donante múltipara, el tipo y estado de la enfermedad subyacente, el tipo de injerto y la inmunosupresión postrasplante.<sup>7,8</sup>

**Fecha de recepción:** 14/6/2010 | **Fecha de aprobación:** 28/6/2010

1. Jefe de Residentes, Dermatología.

Hospital Universitario Austral. Pilar, Buenos Aires, Rep. Argentina.

### Correspondencia

Dr. Matías Federico Stringa. J. E. Uriburu 1252 PB F, (1114) CABA, Rep. Argentina.  
E-mail: mstringa@austral.com.ar

**CUADRO 1.** CLASIFICACIÓN DE LA EICH SEGÚN LA ASBMT.<sup>14</sup>

EICH aguda	
• <b>Clásica.</b> Se da antes de los 100 días postrasplante o en contexto de una DLI, y puede presentarse con exantema maculopapular, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, íleo y hepatitis colestásica ( <b>Fotos 1, 2 y 3</b> ).	
• <b>Persistente, recurrente o aguda de aparición tardía.</b> Se da luego de los 100 días del trasplante o de una DLI. Presenta las características clínicas de EICH aguda clásica, sin manifestaciones diagnósticas o distintivas de EICH crónica.	
EICH crónica	
• <b>Crónica clásica.</b> Es aquella que, independientemente del momento de aparición, no presenta características de EICH aguda. (Sus manifestaciones en <i>piel</i> son: poiquilodermia; lesiones símil liquen plano, esclerodermiformes, tipo morfea; y lesiones tipo liquen escleroso. En <i>boca</i> : lesiones tipo liquen, placas hiperqueratósicas o restricción de apertura bucal por esclerosis) ( <b>Fotos 4, 5 y 6</b> ).	
• <b>Síndrome de superposición.</b> Es aquel que, independientemente del momento de aparición, presenta coexistencia de manifestaciones de EICH aguda y crónica.	

**CUADRO 3.** GRADOS CLÍNICOS DE LA EICH AGUDA. CRITERIOS DE SEATTLE.<sup>33,34</sup>

Grado	Piel	Hígado	Aparato gastrointestinal	Impedimento funcional
0 (ninguno)	0	0	0	0
I (leve)	1 a 2	0	0	0
II (moderado)	1 a 3	1	1	1
III (severo)	2 a 3	2 a 3	2 a 3	2
IV (amenaza a la vida)	2 a 4	2 a 4	2 a 4	3

La EICH crónica ocurre en el 25-45% de los trasplantes de médula ósea. Puede ocurrir como continuación de una EICH aguda, en pacientes sin historia de ella o luego de EICH aguda con un período libre de enfermedad. Los factores de riesgo para el desarrollo de EICH crónica incluyen: disparidad HLA, edad avanzada, EICH subaguda detectada por biopsia de piel o mucosas, historia de EICH aguda de alto grado, infusión de linfocitos del donante (DLI) no irradiados, esplenectomía previa y serología positiva para CMV (del donante o del huésped), segundas infusiones de médula ósea, infección por herpes previa, el tipo de malignidad subyacente (leucemia mieloide crónica), donante femenino para receptor masculino, la ausencia de transfusiones sanguíneas previo al trasplante. La presencia de más de un factor de riesgo incrementa la posibilidad de desarrollo de EICH crónica.<sup>8</sup> Los trasplantes de sangre periférica y los regímenes de acondicionamiento (quimioterapia y radioterapia) no mieloablativos aumentan la incidencia de la EICH aguda y crónica.<sup>9-13</sup>

## Clasificación

Si bien en el pasado se clasificaba a la EICH como aguda o crónica, de acuerdo con el momento de aparición de los síntomas antes o después de los 100 días postrasplante, respectivamente, actualmente se considera que el tipo de manifestaciones clínicas es la mejor forma de diferenciar entre EICH aguda y EICH crónica. La *American Society for Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT) propone una nueva clasificación de la EICH (**Cuadro 1**).<sup>14</sup>

**CUADRO 2.** ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DE LA EICH AGUDA.<sup>33,34</sup>

Estadio	Piel*	Bilirrubina	Diarrea**
1	Exantema maculopapular < 25% de la superficie corporal total	2 a <3 mg/dl	Diarrea > 500 -1000 ml/día o náusea persistente***
2	Exantema maculopapular 25-50% de la superficie corporal total	3 a <6 mg/dl	Diarrea > 1000-1500 ml/día
3	Eritrodermia	6 a <15 mg/dl	Diarrea > 1500 ml/día
4	Ampollas y descamación	> 15mg/dl	Dolor +/- Íleo

\* Uso de la regla de los nueve. \*\* Los volúmenes de diarrea corresponden a valores de adultos. \*\*\* Las náuseas persistentes requieren biopsia endoscópica con evidencia histológica de una EICH en el estómago o duodeno.

**CUADRO 4.** ESPECTRO DE LA EICH CRÓNICA CUTÁNEA. LOS "NIVELES" ILUSTRADOS CORRESPONDEN A LA LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LA PIEL. PUEDEN COEXISTIR LESIONES LIQUENOIDES Y ESCLERODERMIFORMES.<sup>42,43</sup>

Liquenoide	
	Liquen escleroso
Esclerodermiforme	
	Morfeiforme
	Paniculitis
	Fascitis

**CUADRO 5.** CLASIFICACIÓN DE GRADOS HISTOLÓGICOS.<sup>25</sup>

• <b>Grado I:</b> degeneración vacuolar basal.
• <b>Grado II:</b> degeneración vacuolar basal y aislados queratinocitos necróticos.
• <b>Grado III:</b> Hendiduras supraepidérmicas y numerosos queratinocitos necróticos.
• <b>Grado IV:</b> Necrosis total de la epidermis y separación de la dermis.

## Patogenia

La fisiopatología de la EICH aguda se describe principalmente como un fenómeno trifásico. La fase inicial comprende el cuadro inflamatorio desencadenado por el régimen acondicionante con quimioterapia o radioterapia, que causa daño en los tejidos generando la secreción de IL -1, INF-gamma y TNF-alfa. En la segunda fase, tanto las células presentadoras de antígenos (CPA) del receptor como del donante desencadenan la activación de linfocitos T (LT) derivados del donante que se expanden y diferencian a células efectoras. En esta etapa de activación los Ag menores de histocompatibilidad juegan un rol central.<sup>15-16</sup> Los LT activos secretan citoquinas como la IL-2 y el INF-gamma. La IL-2 juega un papel central en el control y amplificación de la respuesta inmune alogénica.<sup>15</sup> En la tercera fase, los LT citotóxicos del donante actúan contra las células del huésped por medio de interacciones Fas-Fas ligando, perforina-granzima B y la producción de citoquinas como el TNF-alfa.<sup>15-17</sup>

A diferencia de la patogenia de la EICH aguda, la patogenia de la EICH crónica es menos clara hasta el momento.<sup>18</sup> La alorreactividad contra los Ag menores de histocompatibilidad contribuye al desarrollo de la patogenia de la EICH crónica y por ello algunos investigadores la consideran una fase tardía de la EICH aguda.<sup>18,19</sup> Los LT CD4+ y CD8+ alorreactivos inducirían un daño contra órganos blanco ya sea directamente, por medio de un ataque citolítico, de citoquinas inflamatorias y fibrosis, o indirectamente, mediante la promoción de la activación de linfocitos B



Foto 1. EICH aguda clásica. Eritema palmar bilateral.



Foto 2. EICH aguda clásica. Exantema eritematopapuloso.

(LB) y la producción de anticuerpos (Ac). Sin embargo, otros no comparten esta teoría y sostienen que la EICH crónica tendría una patogenia similar a las enfermedades autoinmunes. Además, el 25-35% de la EICH crónica puede aparecer *de novo*.<sup>17,19</sup>

Se ha detectado la formación de Ac en la EICH crónica, y el FAN y los Ac anti-ADN doble cadena y anti-músculo liso pueden ser positivos en el 11 al 62%.<sup>18-19</sup>

A diferencia del patrón de citoquinas Th1 presentes en la EICH aguda, en la EICH crónica el patrón predominante es Th2.<sup>19</sup> También, se ha observado la expresión elevada de la citoquina factor de crecimiento transformante B, agente profibrótico.<sup>20-22</sup>

Un estudio reciente de EICH crónica demostró que el INF tipo I interviene en la reclusión de LT citotóxicos vía interacción con el ligando CXCR3, también involucrado en la patogenia de múltiples enfermedades autoinmunes que se caracterizan por presentar una dermatitis de interfase.<sup>23</sup>

Tanto en estudios clínicos como experimentales de EICH crónica, se pueden observar la atrofia del timo, la depleción linfocitaria y la pérdida de la función secretora epitelial del timo.<sup>18</sup> Esta ausencia o disminución de la función del timo, dada por la propia edad o por un daño (la EICH misma, los regímenes quimioterápicos acondicionantes, etc.), podrían contribuir a una alteración en la regulación inmunológica, con la aparición de LT CD4+ autorreactivos.<sup>20</sup>

## Clínica

La primera y más frecuente manifestación cutánea de la EICH aguda es el exantema eritematopapuloso, que puede ser asintomático, pruriginoso o doloroso. Este ocurre cerca del momento del *engraftment*, es decir, entre los días 7 y 21 postrasplante, aunque puede ocurrir antes o después.<sup>24-25</sup> Compromete inicialmente las palmas y plantas, predilección que estaría dada probablemente por la mayor concentración de células madre en las crestas epidérmicas (Foto 1).<sup>7,25</sup> Luego se extiende a los pabellones auriculares, las mejillas, el cuello, el tronco y desde allí puede confluír y comprometer todo el tegumento.<sup>7,26,27</sup> El exantema también puede ser escarlatiniforme, con posterior descamación y evolución con áreas hiperpigmentadas (Foto 2).

Es frecuente además la observación de pápulas perifoliculares, considerada por algunos un buen indicador diagnóstico.<sup>25</sup>

Un estudio reciente demostró aumento de los niveles de ADN de virus herpes humano 6 conco-



mitantemente con el desarrollo del exantema; sin embargo, otros desestiman esta asociación.<sup>28</sup> La variante hiperaguda de la EICH se presenta entre la primera y la segunda semana postrasplante e incluye fiebre, progresión rápida del exantema con desprendimiento epidérmico, lesiones ampollares, signo de Nikolsky positivo y compromiso de mucosas. Esta variante se asemeja a una necrólisis epidérmica tóxica y es la forma más severa de EICH aguda cutánea (**Foto 3**).<sup>7,29,30</sup>

También se han comunicado formas raras de presentación de EICH aguda con lesiones psoriasiformes<sup>31</sup> y otras con lesiones tipo ictiosis adquirida.<sup>32</sup>

En la EICH aguda, el compromiso de la mucosa oral no está bien documentado por la dificultad de distinguirlo de la mucositis.<sup>25</sup>

La progresión de la EICH aguda se puede definir en cuatro estadios según la extensión del compromiso de la piel, el hígado, el aparato gastrointestinal y el estado general (**Cuadro 2**).<sup>33,34</sup>

El pronóstico de la EICH aguda varía según su grado de compromiso: el 90% con grado I sobreviven al día 100 comparado con el 60% de aquellos pacientes con un grado II o III y el 0-20% de los pacientes con un grado IV (**Cuadro 3**).<sup>33,34</sup>

Una hiperpigmentación difusa transitoria que resuelve entre los 6 y 18 meses postrasplante, con exacerbación de las áreas de flexión, es frecuente en la fase temprana de la EICH crónica, particularmente en aquellos pacientes con antecedentes de exantema de la EICH aguda.<sup>8,25</sup>

La EICH crónica ha sido clásicamente dividida en dos grandes categorías: aquellas con lesiones liquenoides de aparición más temprana y aquellas con manifestaciones esclerodermiformes de aparición más tardía.<sup>35-36</sup>

Existen comunicaciones que describen que los cambios esclerodermiformes siempre comienzan sobre lesiones agudas o liquenoides.<sup>37</sup> Otros sin embargo, sostienen que pueden presentarse simultáneamente o incluso ocurrir independientemente una de la otra.<sup>8</sup>

Las lesiones liquenoides se caracterizan por ser pápulas o placas eritematovioláceas con descamación adherente superficial que a veces confluyen comprometiendo grandes áreas (**Foto 4**).<sup>25</sup> Estas suelen ser menos demarcadas y anguladas en su forma que en el liquen plano clásico.<sup>8</sup> Las localizaciones típicamente afectadas son el área periorbitaria, las orejas, las palmas y las plantas. En algunos casos, las pápulas liquenoides pueden ser perifoliculares y con menor frecuencia pueden estar centradas por una vesícula, asemejándose a una dishidrosis en manos.<sup>25</sup> Es frecuente también observar una hiperpigmentación reticulada con áreas de leucomelanodermia en la forma liquenoide de la EICH crónica.<sup>8</sup>



**Foto 3.** EICH hiperaguda clásica. Exantema eritematoso asociado a ampollas tensas, erosiones, signo de Nikolsky positivo y colgajos de desprendimiento epidérmico.



**Foto 4.** EICH crónica liquenoide. Pápulas y placas eritematovioláceas en el dorso de los pies.

Se ha descrito una EICH cutánea liquenoide lineal con compromiso de palma y de antebrazo, en la que se descartó la presencia de herpes zóster por PCR.<sup>38</sup>

La erupción papular liquenoide folicular es otra forma rara de presentación.<sup>39</sup> Existen comunicaciones de EICH crónica liquenoide con afección malar similar al lupus eritematoso sistémico.<sup>40</sup>

Según algunos estudios, la hiperpigmentación periorbitaria podría sugerir la aparición de la forma esclerodermiforme.<sup>38,41</sup> Las lesiones escler-



**Foto 5.** EICH crónica esclerodermiforme. Esclerosis generalizada, con áreas de atrofia e hipopigmentación.



**Foto 6.** EICH crónica. Queratosis del labio inferior asociado a erosión.

rodermiformes aparecen como placas induradas, esclerosadas, brillantes, amarillo-blanquecinas de contornos pobremente definidos (**Foto 5**). Inicialmente estas lesiones pueden presentarse como placas inflamatorias. Se localizan en las piernas; pueden adherirse a tejidos profundos y generar úlceras mecánicas. En contraste con la esclerosis sistémica, la acroesclerosis y el fenómeno de Raynaud son manifestaciones poco frecuentes

en la EICH esclerodermiforme. Además, esta última muy raramente puede ser ampollar y su mecanismo es desconocido.<sup>25</sup>

La forma esclerodermiforme diseminada se puede presentar como *guttata* o en confetti, como placas de morfea sin anillo liliáceo, con localización en el tronco y en la región proximal de los miembros.<sup>30,37</sup> Schaffer et al., en similitud a lo descrito por Borda,<sup>42</sup> proponen un espectro clínico dermatológico que abarca dentro de la forma esclerodermiforme a lesiones de tipo liquen escleroso, a las lesiones morfeiformes y por último a la fascitis eosinofílica como esclerosis cutáneas según el nivel anatómico (de superficial a profundo).<sup>20</sup>

Las lesiones tipo liquen escleroso se localizan principalmente en el cuello y la región superior del tronco, con cierta predilección por sitios con cicatriz por extracción del catéter,<sup>20</sup> en cicatrices secundarias a una infección por herpes zóster, BCG o ampollas por succión.<sup>37</sup> Estas últimas podrían ser las primeras en aparecer en la EICH crónica esclerodermiforme.<sup>20</sup> Las lesiones morfeiformes se localizan en la parte inferior del tronco, mientras que las lesiones de fascitis eosinofílica se localizan en los miembros respetando manos y pies.<sup>20</sup>

Peñas et al. agregan dentro de este espectro esclerodermiforme a la paniculitis ubicándola entre las lesiones morfeiformes y la fascitis eosinofílica (**Cuadro 4**).<sup>43</sup>

La EICH eccematoide generalizada, de presentación infrecuente, es considerada un tipo de EICH crónica agresiva de mal pronóstico, caracterizada por eritema difuso asociado a una fina descamación intensamente pruriginosa. Habitualmente, ni los pacientes ni sus donantes presentan antecedentes de otra dermatitis eccematosa o de atopía. El tratamiento con PUVA es de elección como ahorrador inmunosupresor en este tipo de EICH.<sup>44</sup>

Las lesiones palmoplantares son comunes en la EICH crónica y pueden presentarse como eccema, lesiones acrales eritematoedematosas, dolorosas con erosiones y también lesiones símil eritema multiforme.<sup>35</sup>

Existen muchas otras manifestaciones que se desvían de la clasificación típica, como la leucomelano-dermia, las ulceraciones, la esclerodactilia, las lesiones faciales poiquilodérmicas, los cambios ictiosiformes, las urticariformes y los símil eritema anular centrífugo.<sup>35,37</sup>

El 90% de los pacientes con EICH crónica presenta alteraciones de la mucosa oral y los labios caracterizada por un enantema con atrofia. También es frecuente la presencia de un patrón hiperqueratósico



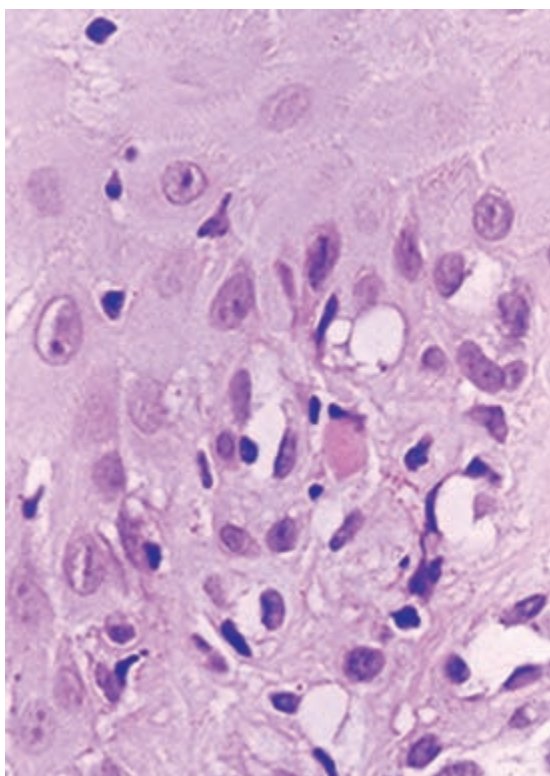


Foto 7. Necrosis celular satélite.

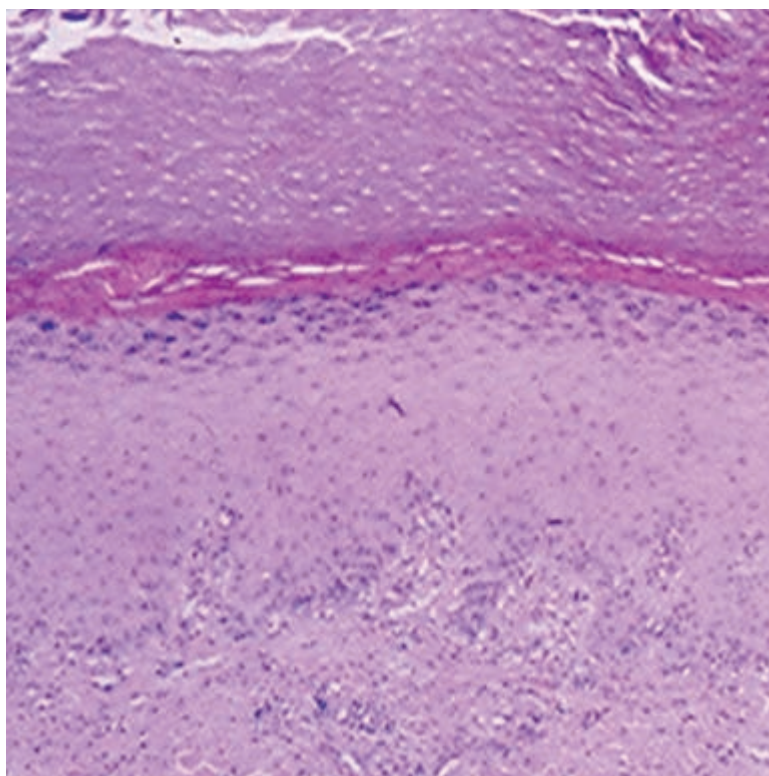


Foto 8. EICH crónica, con rasgos liquenoides.

popular o liquenoide reticular que alterna con áreas de atrofia (Foto 6). En las formas severas se pueden desarrollar erosiones o ulceraciones responsables del dolor que dificulta la alimentación.<sup>8,25</sup> Es de resaltar que las formas descritas junto con la xerostomía pueden ser la primera o única manifestación cutánea de EICH crónica cutánea.<sup>45</sup> Se ha sugerido que la intensidad de la afectación oral podría servir para evaluar la respuesta al tratamiento sistémico de la EICH crónica con compromiso multiorgánico.<sup>46</sup> El compromiso de la piel del pene y de la vagina puede llevar a fimosis y constricción, respectivamente.<sup>25</sup> Las lesiones ungueales son menos frecuentes e inespecíficas. Incluyen atrofia, distrofia, engrosamiento, fragilidad, onicolisis, estrías longitudinales, opacificaciones, líneas de Beau,<sup>8</sup> coiloniquia<sup>37</sup> y pterygium.<sup>25</sup> En la EICH crónica se puede observar persistencia y progresión de la alopecia transitoria dada por la terapia de acondicionamiento. Tanto la alopecia total como subtotal del cuero cabelludo, cejas, vello púbico y axilas se han comunicado en la forma esclerodermiforme generalizada. También es frecuente el encanecimiento precoz de las pestañas así como la despigmentación vitiligoide del cuero cabelludo, cejas y pestañas.<sup>8</sup> Otros órganos frecuentemente comprometidos en la EICH crónica, además de la piel, son el hígado, el pulmón y el aparato gastrointestinal.<sup>14</sup>

## Histopatología

A pesar de que la histopatología es una herramienta útil para el diagnóstico de la EICH aguda, su especificidad es limitada y es por eso que su valor ha sido cuestionado.<sup>34,47-52</sup>

Un estudio encabezado por Firoz et al. predice que en poblaciones donde la prevalencia de EICH es mayor al 30% luego de un trasplante alogénico, la decisión de comenzar un tratamiento sin realización de biopsia arrojó los mejores resultados. Sin embargo, en aquellas poblaciones en las que la prevalencia de EICH es menor del 30% sugiere la realización de una biopsia para guiar el tratamiento.<sup>34</sup>

Kohler et al. no hallaron signos histopatológicos para separar biopsias con EICH de biopsias sin EICH. Su trabajo concluye que cuando las biopsias son positivas para EICH tienen utilidad para diagnóstico, aunque su valor predictivo sea limitado para determinar qué pacientes evolucionarán a un grado II o mayor de EICH.<sup>50</sup>

Las principales características de la EICH aguda están dadas por los infiltrados linfocitarios y cambios de los queratinocitos. Los infiltrados linfocitarios se observan en la dermis superficial y en la mayoría de los casos se encuentran linfocitos en la epidermis. Existe una degeneración vacuolar localizada o difusa de las células basales epidérmicas. Es característica la observación de linfocitos enclaustrados alrededor de queratinocitos disqueratósicos, referida como necrosis celular satélite (Foto 7). Este signo ha sido considerado como ilustrativo de la EICH, con la presencia de un linfocito activado del donante reconociendo una célula del huésped. En las formas más severas se aprecian hendiduras y espacios que resultan en una separación de la unión dermoepidérmica secundaria a la necrosis de queratinocitos. Al igual

que con las manifestaciones clínicas, los signos histológicos se clasifican en 4 grados (**Cuadro 5**).<sup>25</sup>

Muchas comunicaciones han destacado la importancia del compromiso folicular, principalmente cuando afecta la zona del *bulge* de los folículos anágenos. Estos infiltrados habitualmente preceden la invasión de la dermis vecina interfolicular. Debido a la mayor densidad de células madre en esos sitios, se sugiere que serían un blanco selectivo en la EICH aguda.<sup>25</sup>

Muchas veces el exantema que se presenta en la EICH aguda es inespecífico y difícil de distinguir de reacciones a las múltiples drogas utilizadas, la radioterapia y los exantemas virales.<sup>34</sup>

Los eosinófilos pueden estar presentes hasta en un 4% de los estudios histopatológicos de pacientes con EICH y su presencia puede llevar a un diagnóstico erróneo de farmacodermia, lo que retrasa su diagnóstico.<sup>47</sup>

En la EICH crónica, la histopatología de las lesiones liquenoides se asemeja a las de EICH aguda (**Foto 8**). La epidermis se encuentra engrosada con hiperparaqueratosis, acantosis e hipergranulosis con un grado variable de queratinocitos necróticos, a veces con una necrosis celular satélite. Se observa un infiltrado linfocitario de la dermis superficial con moderada exocitosis. El infiltrado en la dermis a veces es perineural.<sup>25</sup> A diferencia del liquen plano clásico, el infiltrado es de menor intensidad, con una distribución más perivascular y con la presencia probable de plasmocitos y eosinófilos.<sup>8</sup>

En las lesiones esclerodermiformes, la epidermis puede presentarse normal o con atrofia. Son pocos los queratinocitos con vacuolización o necrosis presentes en la capa basal. Se puede observar la formación de cuerpos eosinofílicos. En la dermis se destaca una fibrosis con destrucción de las estructuras anexiales y un aplanamiento de la unión dermoepidérmica.<sup>25</sup>

La dermis papilar y reticular pueden no ser distinguidas y la fibrosis puede comprometer el tejido celular subcutáneo.<sup>37</sup>

Si bien tiene baja especificidad, la resonancia magnética nuclear podría servir para evaluar a pacientes con compromiso subcutáneo o de la fascia y evitar la biopsia.<sup>51</sup>

La inmunofluorescencia directa demuestra depósitos granulares de IgM y/o C3 en el 39% de los pacientes con EICH aguda y en el 86% de los pacientes con EICH crónica.<sup>25</sup>

## Tratamiento

Los corticoides son el tratamiento de primera línea en pacientes que desarrollan EICH aguda a pesar de su profilaxis.<sup>27,52</sup> El régimen estándar como profilaxis consiste en pulsos cortos de tacrolimus o ciclosporina asociados a metotrexato. En algunos centros, como en el nuestro, el tacrolimus ha reemplazado a la ciclosporina, sobre la base de estudios que han demostrado la reducción en la incidencia de EICH grados II-IV. El micofenolato mofetil en combinación con la ciclosporina y la prednisona también es útil en el tratamiento de la EICH.<sup>16</sup> La fotoféresis extracorpórea es una opción en pacientes con EICH aguda, principalmente aquellas que son rápidamente progresi-

vas.<sup>39,51,53-56</sup> Habitualmente presentan excelente respuesta cutánea, con respuesta menor para las manifestaciones hepáticas y gastrointestinales.<sup>54</sup>

Los anticuerpos monoclonales contra LT activados, el receptor de la IL-2 (antígeno CD25), moléculas de adhesión y TNF-alfa han sido evaluados para el tratamiento de la EICH aguda como segunda línea en pacientes que no responden a los corticoides.<sup>57</sup> Diversos estudios en ratones demostraron que la DLI enriquecidos con LT reguladores CD4+/CD25+ puede suprimir la incidencia de la EICH letal y facilitar el trasplante alogénico a pesar de las barreras de los HLA. Además de la inhibición de la EICH, presenta un efecto de injerto contra tumor.<sup>58</sup>

Existe experiencia en nuestro hospital de tres casos de EICH aguda similar NET con buena respuesta al tratamiento con gammaglobulina (observación no publicada).

El tratamiento de la EICH crónica cutánea se concentra en la prevención y el manejo de manifestaciones como el prurito, el dolor, la despigmentación y el cuidado de las erosiones, úlceras e infecciones. El tratamiento tópico juega un rol muy importante en aliviar los síntomas. Debido a que la luz ultravioleta puede exacerbar la EICH cutánea, se debe indicar una correcta fotoprotección. La lubricación regular con emolientes disminuye el prurito y mantiene la integridad cutánea. Las lesiones similares liquen plano pueden tener buena respuesta con corticoides.<sup>59</sup> Como alternativa se pueden utilizar los inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus o pimecrolimus).<sup>60</sup> El PUVA, la fototerapia con UVA1 y el UVB de banda angosta pueden ser útiles, aunque incrementan el riesgo de desarrollo de cáncer cutáneo.<sup>61-63</sup>

Como tratamiento sistémico primario, la terapia con corticoides es de primera elección. En la era preciclosporina, múltiples agentes, como la ciclofosfamida, la procarbazona, la globulina antitumoral y la azatioprina, fueron evaluados en combinación con la prednisona en un intento por mejorar la respuesta. Sin embargo, ninguno de estos intentos disminuyó la mortalidad.<sup>61</sup>

La asociación de prednisona con ciclosporina oral en pacientes con EICH y trombocitopenia (alto riesgo) mejoró la supervivencia, aunque no se observaron beneficios con esta asociación en aquellos pacientes con EICH crónica con riesgo estándar (plaquetas > 100.000/ $\mu$ l).<sup>61</sup>

Como tratamiento sistémico secundario, la azatioprina, la asociación de ciclosporina con prednisona, el tacrolimus y la talidomida demostraron una supervivencia similar a los 2-3 años, de aproximadamente el 75% para pacientes refractarios a la terapia inicial con corticoides.<sup>61</sup>

La fotoféresis extracorpórea mejoraría las manifestaciones cutáneas eritematosas y esclerodermiformes además de las extracutáneas propias de la EICH crónica.<sup>64</sup> Presenta una respuesta variable entre un 20-80 %, siendo mayor para aquellos con compromiso cutáneo, mucoso y hepático.<sup>54</sup>

Como tratamiento secundario de EICH crónica cutánea también se ha utilizado con éxito halofuginone (inhibidor de co-

lágeno), etretinato, daclizumab (un anti-receptor de IL-2) y el etanercept (anti-TNF). Otros estudios encontraron buenos resultados con el micofenolato mofetil y la hidroxiclороquina.<sup>54</sup>

### Agradecimientos

A los Dres. Raúl Valdez, Osvaldo Stringa, Gustavo Kusminsky y Mariano Berro por su colaboración, guía y correcciones en la elaboración de este artículo.

### Referencias

- Kato T, Yazawa K, Madono K, Saito J, et al. Acute graft versus host disease in kidney transplantation: case report and review of literature. *Transplant Proc* 2009;41:3949-1952.
- Worel N, Bojic A, Blinder M, Jaksch P, et al. Catastrophic graft versus host disease after lung transplantation proven by PCR based chimerism analysis. *Transpl Int* 2008;21:1098-1101.
- Yashar S, Wu SS, Binder SW, Cotliar J. Acute graft versus host disease after pediatric solid organ transplant. *J Drugs Dermatol* 2008;7:467-469.
- Assi MA, Pulido JS, Peters SG, McCannel CA, et al. Graft vs. host disease in lung and other solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2007; 21:1-6.
- Weinstein A, Dexter D, Kukuruga DL, Philosophe B, et al. Acute graft versus host disease in pancreas: a comparison of two case presentations and review of the literature. *Transplantation* 2006;15:127-131.
- Negrin RS, Blume KG. Allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. Chap 18. In: Beutler E, Collier B, Lichtman M, Kipps T, et al. (eds.). *Hematology*, 6th edition. New York: Editorial Mc Graw-Hill; 2001:209-247.
- Sullivan KM. Graft-vs.-Host-Disease. Chap 50. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds.). *Thomas' Hematopoietic cell transplantation*, 3rd ed. Victoria, Australia: Editorial Blackwell Publishing; 2004:635-664.
- Andrews ML, Robertson I, Weedon D. Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Australas J Dermatol* 1997;38:53-62; quiz 63-64.
- Copelan EA. Hematopoietic stem cell transplantation. *N Eng J Med* 2006; 354:1813-1826.
- Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus leucemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89:4531-4536.
- Giralt S, Thall Pf, Khouri I, Wang X, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduce-intensity conditioning patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001;97:631-637.
- Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, Lee MS, et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment related mortality. *Blood* 2001;98:3595-3599.
- Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, Khouri I, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:178-185.
- Filipovich A, Weisdorf D, Pavletic, Socie G, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-vs.-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005;11:945-955.
- Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004;101:1936-1946.
- Iwasaki T. Recent advances in the treatment of graft-versus-host disease. *Clin Med Res* 2004;2:243-152.
- La Forgia MP. Manifestaciones cutáneas en receptores de órganos sólidos. Parte II. Malignidad y misceláneas. *Dermatol Argent* 2006;12:170-182.
- Thomas ED. A history of bone marrow transplantation. Chap 1. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR. *Thomas' Hematopoietic cell transplantation*. 3rd ed. Victoria, Australia: Blackwell Publishing; 2004:3-8.
- Pérez-Simón JA, Sánchez-Abarca I, Díez-Campelo M, Caballero D, et al. Chronic graft-versus-host disease: Pathogenesis and clinical management. *Drugs* 2006;66:1041-1057.
- Schaffer JV, McNiff JM, Seropian S, Cooper DL, et al. Lichen sclerosus and eosinophilic fasciitis as manifestations of chronic graft versus host disease: expanding the sclerodermoid spectrum. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 591-601.
- Li Mo, Wan YY, Flavell RA. T cell-produced transforming growth factor-B1 controls T cell tolerance and regulates Th1- and Th17-cell differentiation. *Immunity* 2007;26:579-591.
- Berro M, Mayor NP, Maldonado-Torres H, Cooke L, et al. Association of functional polymorphisms of the transforming growth factor B1 gene with survival and graft-versus-host-disease after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95:276-283.
- Wenzel J, Lucas S, Zahn S, Mikus S, et al. CXCR3 <-> ligand-mediated skin inflammation in cutaneous lichenoid graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:437-442.
- Deeg HJ, Antin JH. The clinical spectrum of acute graft-versus-host disease. *Semin Hematol* 2006;43:24-31.
- Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1998;134:602-612.
- Melamed M, Navarro A, Marcaccio MB, Juárez L, y cols. Enfermedad injerto contra huésped en receptores de trasplante de médula ósea. Revisión de 57 casos. En: Allevato MA, Donatti LB (eds). 53° Curso Pierini 2004. Buenos Aires: Soc. Argent. Dermatología; 2005:60-61.
- Garay I, Kurpis M, García JJ, Sturich G, et al. Enfermedad injerto contra huésped en trasplante de medula ósea. *Arch Argent Dermatol* 2003;53: 49-55.
- Kitamura K, Asada H, Iida H, Fukumoto T, et al. Relationship among human herpes virus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and rash/graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:802-809.
- Villada G, Roujeau JC, Cordonnier C, Bagot M, et al. Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation: study of nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:870-875.
- Vidra A. Síndrome del injerto-contra-huésped. *Arch Argent Dermatol* 1982;32:263-280.
- Matsushita T, Hasegawa M, Shirasaki F, Fujimoto M, et al. A case of acute cutaneous graft-versus-host disease mimicking psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2008;216:64-67.
- Huang J, Pol-Rodríguez M, Silvers D, Garzon MC. Acquired ichthyosis as a manifestation of acute cutaneous graft-versus-host disease. *Pediatr Dermatol* 2007;24:49-52.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Matin P, Klingemann HG, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:825-828.
- Firoz BF, Lee SJ, Nghiem P, Qureshi AA. Role of skin biopsy to confirm suspected acute graft-vs.-host disease: results of decision analysis. *Arch Dermatol* 2006;142:175-182.
- Doherty C, Ulitsky O, Petronic-Rosic V. Erythema multiforme-like presentation of chronic graft versus host disease. *J Am Acad Dermatol* 2008;59: S127-S128.
- Rueggsegger MS, Llaudet Maza JL, Galimberti ML, Cassiraga L, y cols. Enfermedad injerto contra huésped crónica. *Dermatol Argent* 2003;9:150-154.



37. Chosidow O, Bagot M, Vernant JP, Roujeau JC, et al. Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. Analysis of seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:49-55.
38. Kikuchi A, Okamoto S, Takahashi S, Asano S, et al. Linear chronic cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:1004-1006.
39. Martí N, Martín JM, Monteagudo C, López V, et al. Follicular Graft-Versus-Host Disease: A Rare Manifestation of Chronic Cutaneous Graft-Versus-Host Disease. *Am J Dermatopathol* 2008;30:620-621.
40. Goiriz R, Peñas PF, Fraga J, García-Diez A. Cutaneous lichenoid graft-versus-host disease mimicking lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:AB135.
41. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, Weiden PL, et al. Chronic graft versus host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* 1981;57:267-270.
42. Borda JM, Abulafia J, Jaimovich L. Síndrome de las escleroatrofias circunscritas. *Arch Argen Dermatol* 1967;17:89-119.
43. Peñas PF, Jones-Caballero M, Aragüés M, Fernández-Herrera J, et al. The clinical and histologic spectrum of chronic graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:729.
44. Creamer D, Martyn-Simmons CL, Osborne G, Kenyon M, et al. Eczematoid graft-vs.-host disease: a novel form of chronic cutaneous graft-vs.-host disease and its response to psoralen UV-A therapy. *Arch Dermatol* 2007;143:1157-1162.
45. Demarosi F, Bez C, Sardella A, Lodi G, et al. Oral involvement in chronic graft-vs.-host disease following allogenic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 2002;138:842-843.
46. Busca A, Locatelli F, Vai S, Dall'Omo AM, et al. Clinical grading of oral chronic graft-versus-host disease in 104 consecutive adult patients. *Haematologica* 2005;90:567-569.
47. 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.
48. Vermeer BJ, van der Spek-Keijser, L, Fibbe WE. Skin biopsies in bone marrow transplantation. *Lancet* 1994;344:75-76.
49. Kuykendall T, Smoller BR. Lack of specificity in skin biopsy specimens to assess for acute graft-versus-host-disease in initial 3 weeks after bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1081-1085.
50. Kohler S, Hendrickson MR, Chao NJ, Smoller BR. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute-graft-versus-host-disease. *Am J Surg Pathol* 1997;21:988-996.
51. Clark J, Yao L, Pavletic S, Krumlauf M, et al. Magnetic resonance imaging in sclerotic-type chronic graft-vs.-host disease. *Arch Dermatol* 2009;145:918-922.
52. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: A multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1998;92:2288.
53. Richter HI, Stege H, Ruzicka T, Soehngen D, et al. Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:787-789.
54. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, et al. Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2008;158:659-678.
55. Vagace Valero JM, Alonso Escobar N, De Argila Fernández-Durán D, Vargas Pérez L, et al. Photopheresis: new immunomodulatory therapy for T-lymphocyte mediated diseases. *An Med Interna* 2003;20:421-426.
56. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, Schneider B, et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host-disease. *Haematologica* 2006;91:405-408.
57. Tse JC, Moore TB. Monoclonal antibodies in the treatment of steroid-resistant acute graft versus host disease. *Pharmacotherapy* 1998;18: 988.
58. Parkman R. Getting a handle on graft-versus-host-disease. *N Eng J Med* 2004;350:614-615.
59. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolaños-Meade J, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:375-396.
60. Choi CJ, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-vs.-host disease: a case series of 18 patients. *Arch Dermatol* 2001;137:1202-1206.
61. Horwitz ME, Sullivan KM. Chronic graft versus host disease. *Blood Rev* 2006;20:15-27.
62. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Gruss C. Chronic sclerodermic graft versus host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:134-136.
63. Ständer H, Schiller M, Schwarz T. UVA1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:799-800.
64. Bisaccia E, Palangio M, Gonzalez J, Adler KR, et al. Treatment of extensive chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photopheresis. *J Clin Apher* 2006;21:181-187.



### Prurito braquiorradial.

Se han indicado diversos tratamientos para esta entidad con resultados variables: AINE, capsaicina, corticoesteroides tópicos, fotoprotección, carbamazepina, acupuntura. Gabapentin, un medicamento antiepiléptico, tuvo resultados favorables en un paciente. Aunque estadísticamente no es significativo, merece añadirse a la lista terapéutica.

Yilmaz S, et al.

*J Dermatol* 2010;37:662-665.

**Alberto Woscoff**

# Enfermedad de injerto contra huésped cutánea en el trasplante alogénico de médula ósea

## Cutaneous graft versus host disease after allogenic hematopoietic stem cell transplantation

Matías Federico Stringa

### Cuestionario de autoevaluación

(Señale las opciones correctas)

#### 1. ¿Cómo ocurre la enfermedad de injerto contra huésped?

- a. La EICH ocurre cuando células inmunológicamente competentes del donante no reconocen antígenos del receptor desarrollando una respuesta inmune.
- b. La EICH ocurre cuando el receptor reacciona ante el injerto del donante.
- c. La EICH ocurre sólo en trasplantes de órganos sólidos.
- d. La EICH es más frecuente en contexto de inmunosupresión.

#### 2. Marque la opción incorrecta

- a. El régimen acondicionante mieloablativo presenta una incidencia mayor de EICH.
- b. La paridad de alelos clase I y II reducen el riesgo de desarrollo de EICH.
- c. La edad no es un factor de riesgo para el desarrollo de la EICH.
- d. Las células madre de cordón umbilical serían menos reactivas inmunológicamente que las células de médula ósea, reduciendo el riesgo de EICH principalmente en receptores de temprana edad.

#### 3. Marque la opción correcta en cuanto a la clasificación

- a. Las manifestaciones clínicas no permiten clasificar a la EICH.
- b. Sólo el momento de aparición de las lesiones permite diferenciar la EICH en aguda o crónica.
- c. Las manifestaciones clínicas, dentro de las cuales las manifestaciones dermatológicas juegan un papel preponderante, tendrían mayor relevancia para clasificar a la EICH en aguda o crónica, en lugar del momento de aparición de las lesiones.
- d. Actualmente se clasifica a la EICH en aguda o crónica según se presente antes o después de los 100 días postrasplante.

#### 4. La EICH aguda clásica se define como la que se presenta:

- a. Antes de los 100 días postrasplante con lesiones esclerodermiformes.
- b. Antes de los 100 días postrasplante con lesiones tipo líquen.
- c. Antes de los 100 días postrasplante con lesiones tipo líquen escleroso y atrófico.
- d. Antes de los 100 días postrasplante con exantema eritematopapular.

#### 5. Con respecto a la patogenia de la EICH marque la opción incorrecta:

- a. En la EICH aguda predomina el patrón de citoquinas Th1.
- b. En la EICH crónica predomina el patrón de citoquinas Th2.
- c. Los LT reguladores CD4/CD25+ tienen un rol crucial en la regulación de la EICH.
- d. En la EICH crónica sólo ocurre como continuación de la EICH aguda.

#### 6. Marque la opción incorrecta:

- a. El exantema eritematopapuloso de localización palmoplantar es la manifestación cutánea más frecuente y la primera en aparecer.
- b. La EICH hiperaguda se presenta con fiebre, exantema con desprendimiento epidérmico, lesiones ampollares, signo de Nikolsky positivo y compromiso de mucosas similar a la necrólisis epidérmica tóxica.
- c. Es frecuente la observación de pápulas perifoliculares en la EICH aguda, considerándolo algunos un indicador de buen pronóstico.
- d. El compromiso oral con manifestaciones leucoplasiformes es un hallazgo frecuente en la EICH aguda.

#### 7. La EICH crónica se caracteriza por

- a. Lesiones líquenoides
- b. Lesiones esclerodermiformes
- c. Lesiones simil líquen escleroso y atrófico
- d. Todas son correctas

#### 8. Marque la incorrecta. El compromiso oral de la EICH

- a. Puede ser la única manifestación de la EICH.
- b. Es difícil distinguir la mucositis causada por la terapia de acondicionamiento de la EICH aguda.
- c. Es más frecuente de observar en la EICH crónica.
- d. Es una rara manifestación en la EICH crónica.

#### 9. Con respecto a la histopatología de la EICH marque la incorrecta:

- a. La histopatología de la EICH aguda es similar a la EICH crónica líquenoides
- b. Las principales características de la EICH aguda están dadas por los infiltrados y cambios de los queratinocitos.
- c. La presencia de eosinófilos excluye el diagnóstico de EICH y sólo permite orientarnos a una farmacodermia.
- d. La necrosis celular satélite es ilustrativa de la EICH dada por un linfocito activado del donante reconociendo una célula huésped.

#### 10. El tratamiento sistémico de primera línea tanto para la EICH aguda como para la crónica es:

- a. Inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina).
- b. Fotoféresis extracorpórea.
- c. Glucocorticoides.
- d. PUVA – UVB.