

Enfermedad injerto contra huésped crónica: informe de un caso y revisión de la literatura

Chronic graft versus host disease: case report and review

JUDITH ALEJANDRA MICHEL,¹ ELISA VEGA MEMIJE,² ROBERTO ARENAS,²
SUSANA VALDEZ MOYA,³ EDUARDO DAVID POLETTI⁴

¹Residente de dermatología, ²Médico adscrito de la división de dermatología, ³Residente de medicina interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS,

⁴Internista dermatólogo, Clínica Dermanorte. Profesor de dermatología en la Universidad Autónoma de Aguascalientes

RESUMEN

LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH) ES LA COMPLICACIÓN MÁS COMÚN DEL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA ALOGÉNICO Y ES LA PRINCIPAL CAUSA DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS. COMUNICAMOS EL CASO DE UNA PACIENTE FEMENINA DE 19 AÑOS DE EDAD CON ANTECEDENTES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, CON TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA ALOGÉNICO 100% COMPATIBILIZADO Y ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA. ACUDIÓ A NUESTRO SERVICIO DOS AÑOS DESPUÉS DEL TRASPLANTE, POR DERMATOSIS DISEMINADA A TODOS LOS SEGMENTOS, DE OCHO MESES DE EVOLUCIÓN, CONSTITUIDA POR PLACAS ERITEMATOSAS E HIPERPIGMENTADAS CON CENTRO ATRÓFICO, DE BORDES MAL DEFINIDOS Y ESCLEROSIS, Y PLACA BLANQUECINA EN DORSO DE LENGUA. LA BIOPSIA DE UNA LESIÓN CUTÁNEA FUE COMPATIBLE CON EICH CRÓNICA LIQUENOIDE Y ESCLERODERMIFORME. EL ESTUDIO MICOLÓGICO DIRECTO EN BOCA DEMOSTRÓ HIFAS Y LEVADURAS Y SE AISLÓ *CANDIDA LUSITANIAE*.

LA EICH ES UN PADECIMIENTO SISTÉMICO Y LA PIEL ES EL ÓRGANO AFECTADO CON MAYOR FRECUENCIA. EL PRINCIPAL FACTOR DE RIESGO PARA UNA FORMA CRÓNICA ES EL ANTECEDENTE DE LA AGUDA. EL TRATAMIENTO ÓPTIMO ES LA TERAPIA COMBINADA CON CORTICOSTEROIDES Y CICLOSPORINA.

PALABRAS CLAVE: *Enfermedad injerto contra huésped (EICH), trasplante de médula ósea alogénico (TMO), esclerodermiforme y liquenoide.*

ABSTRACT

GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD) IS THE MOST COMMON COMPLICATION OF ALLOGENIC BONE MARROW TRANSPLANTATION, AND IS RELEVANT BECAUSE GVHD IS THE MAIN CAUSE OF MORBIDITY AND MORTALITY AMONGST TRANSPLANTED PATIENTS. WE REPORT A 19-YEAR-OLD FEMALE PATIENT WITH A HISTORY OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, 100% MATCHED BONE MARROW TRANSPLANTATION AND ACUTE GRAFT VERSUS HOST DISEASE. SHE CAME TO OUR CLINIC TWO YEARS AFTER THE TRANSPLANT WITH A DERMATOSIS AFFECTING THE ENTIRE SKIN BODY SURFACE. SHE PRESENTED HYPERPIGMENTED AND ERYTHEMATOUS PATCHES WITH AN ATROPHIC CENTER AND ESCLERODERMIC CHANGES. ON THE DORSAL ASPECT OF THE TONGUE WHITE PATCHES WERE PRESENT. THOSE CONDITIONS HAVE BEEN PRESENT FOR EIGHT MONTHS. THE SKIN BIOPSY SHOWED A CHRONIC LICHENOID AND ESCLERODERMIFORM GVHD. ORAL CULTURES CONFIRMED CANDIDIASIS.

GRAFT VERSUS HOST DISEASE IS A SYSTEMIC DISEASE, THE SKIN IS THE FIRST AND THE MOST FREQUENTLY Affected ORGAN. THE MAIN RISK FACTOR FOR CHRONIC GVHD IS THE PRECEDENT OF AN ACUTE GVHD. THE OPTIMAL TREATMENT IS THE COMBINED THERAPY OF CORTICOSTEROIDS AND CYCLOSPORINE.

KEY WORDS: *Graft versus host disease (GVHD), bone marrow transplantation.*

CORRESPONDENCIA:

Judith Alejandra Michel Ávalos. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra, Tlalpan, DF.
Email: alemia_dra@hotmail.com

Introducción

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la complicación más común del trasplante de médula ósea alogénico (TMO). Actualmente se ha incrementado el uso del trasplante de células progenitoras de sangre periférica, el cual consiste en una reconstitución hematopoyética y que no presenta una severa EICH aguda.¹ Esta complicación se sigue observando en el TMO alogénico; sin embargo, el riesgo de EICH crónica es una complicación presente en ambos tipos de trasplante.

La EICH es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes transplantados. Comunicamos un caso con características clínicas e histológicas de enfermedad injerto contra huésped en fase crónica.

Caso clínico

Paciente femenina de 19 años de edad, con antecedentes de diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L2 cromosoma PH positivo, en mayo de 1999; recibió manejo inicial con quimioterapia; posteriormente, a los siete meses se le realizó trasplante de médula ósea alogénico 100% compatibilizado; una semana después desarrolló enfermedad injerto contra huésped aguda grado I, que fue resuelta.

Acudió al servicio de dermatología del Hospital Gea González en agosto de 2002, dos años después del trasplante, por dermatosis diseminada a todos los segmentos, que respetaba palmas y plantas, constituida por múltiples placas eritematosas e hiperpigmentadas con centro atrófico, de bordes mal definidos, áreas de esclerosis, manchas hiperpigmentadas residuales (Fotos 1 y 2) y placa blanquecina en dorso de la lengua. La paciente refirió que su padecimiento se inició ocho meses antes con zonas de piel roja y endurecida, así como dificultad para deglutar.

Se realizó biopsia incisional de una de las lesiones de piel y la histología mostró hiperqueratosis, acantosis irregular, vacuolización de la basal, infiltrado inflamatorio liquenoide por linfocitos, dermis con fibrosis y disminución del tamaño de anexos (Foto 3). Con estos datos se hizo el diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped crónica liquenoide y esclerodermiforme. Se realizó estudio micológico directo de la lesión de la boca, que mostró abundantes hifas y levaduras y se aisló *Candida lusitaniae*. Se inició manejo con prednisona 65 mg/día, talidomida 200 mg/día y fluconazol 100 mg semanales. Se observó disminución de la actividad de las placas de la piel y la boca, así como mejoría al deglutir.



Foto 1. Placas eritematosas con atrofia central y esclerosis en el hombro.



Foto 2. Placas lineales eritematosas con atrofia central y esclerosis.

Discusión

La EICH es una enfermedad sistémica, y de todas las disfunciones orgánicas asociadas, la piel es el primer punto de ataque y el más frecuente.² La EICH se divide en dos formas: a) aguda, que ocurre dentro de los primeros tres meses siguientes al TMO; y b) crónica, que se presenta después del tercer mes del trasplante.³ En el caso que presentamos, la paciente desarrolló las dos formas.

La EICH crónica afecta de 30% a 50% de los receptores de TMO alogénico que sobreviven a la fase aguda; el factor de riesgo predominante para la enfermedad crónica es el antecedente de enfermedad aguda⁴ y puede aparecer como continuación de una EICH aguda o después de un periodo libre de síntomas en quienes previamente la presentaron, como en el caso que informamos y *de novo* como primera manifestación.

Hay estudios que han sugerido que el mecanismo de lesión está asociado con el desarrollo de clones alorreactivos y autorreactivos,³ y se ha visto que en la piel esclerodermatosa los fibroblastos cutáneos expresan un CMH de clase II y producen de manera anormal grandes cantidades de colágeno tipo I.²

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las formas liquenoide y esclerodermiforme. Las lesiones liquenoides son pápulas o placas eritematosas o violáceas con superficie escamosa y pruriginosa. Los sitios típicamente afectados son la región periorbital, pabellones auriculares, palmas y plantas. Estas pápulas pueden ser indistinguibles del clásico liquen plano. Otras manifestaciones cutáneas son ampollas, placas papuloescamosas o atróficas típicas de liquen escleroso o lupus eritematoso cutáneo subagudo.

La forma esclerodermiforme se manifiesta con esclerosis, en forma de placas que recuerdan a la morfea, induradas, blancoamarillentas, de contornos pobemente definidos, como los datos que observamos en nuestra paciente. El dolor, ulceraciones crónicas, desgaste generalizado e infecciones son comunes.^{3, 4} Con menor frecuencia se han visto lesiones parecidas a granuloma piógeno, ampollas y anetodermia.^{1, 5} El involucro extracutáneo es al sistema gastrointestinal, hígado, pulmones, tejido linforreticular y sistema musculoesquelético.

Se han detectado por serología ANA, antiDNA, anti-SSA, anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antimicrosómicos.⁵ Las lesiones orales se manifiestan por xerostomía y lesiones liquenoides sobre mucosa labial, bucal y lingual.⁶ Nuestra paciente presentó candidosis seguramente

favorecida por la xerostomía y tratamiento inmunosupresor. Las infecciones son la causa más común de muerte.⁴

En el estudio histológico de las lesiones cutáneas de estos casos se han descrito dos fases: 1) liquenoide, donde se observa degeneración vacuolar de la capa basal, incontinencia del pigmento significativo, infiltrado inflamatorio en dermis papilar, hipergranulosis e hiperqueratosis. La inmunofluorescencia muestra una pequeña cantidad de IgM y C3 en cuerpos coloides en la dermis papilar y algunas inmunglobulinas en los queratinocitos necróticos; 2) esclerodermiforme, con atrofia de epidermis, fibrosis que afecta toda la dermis o dermis profunda y puede occasionar atrofia de los apéndices cutáneos. Otro hallazgo es paniculitis septal, principalmente en aquellos pacientes que desarrollan una forma esclerodermiforme generalizada.⁵⁻⁷

El tratamiento de la enfermedad localizada puede no ser necesario, pero es importante una vigilancia por complicaciones como síndrome sicca, fibrosis e infecciones. En la enfermedad generalizada se debe recibir tratamiento sistémico con terapia combinada, y son de primera línea los corticosteroides. Se recomienda prednisona en dosis de 1 mg/kg en combinación con ciclosporina.^{3, 4} El tratamiento con ciclosporina más prednisona en un régimen de días alternos puede reducir el riesgo de toxicidad de los esteroides; sin embargo, no se reduce la mortalidad relacionada con el trasplante entre los pacientes con EICH crónica.⁸

La talidomida se ha utilizado de manera eficaz debido a su significativa función reguladora al inhibir al FNT alfa al inactivar el RNAm en esta molécula, la cual se encuentra en altas concentraciones en esta enfermedad,⁹ como lo pudimos observar en nuestra paciente. Se ha visto que el tacro-

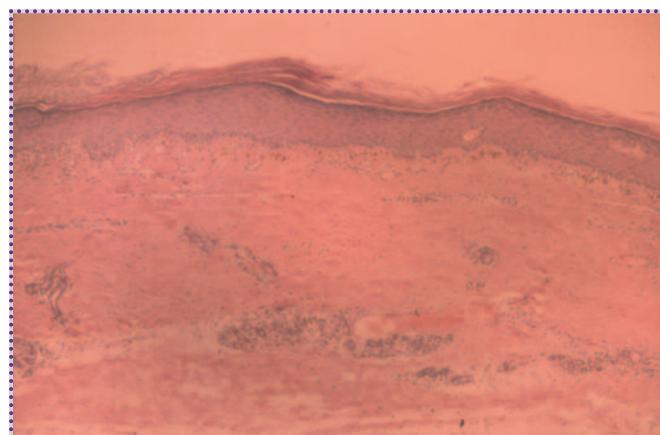


Foto 3. Infiltrado linfocitario moderado con vacuolización de la basal y colágena de aspecto hialino (HE 20x).

limus tópico es eficaz en el tratamiento de eritema y prurito en casos refractarios a los esteroides sistémicos, además de una adecuada alternativa de tratamiento tópico por no causar la atrofia que ocasionan los corticoesteroides tópicos y dar una rápida respuesta.¹⁰ Otras opciones terapéuticas que han resultado eficaces son el PUVA y la fotoquimioterapia extracorpórea.¹¹

Nos pareció importante comentar este caso, ya que el diagnóstico dermatológico de primera intención podría confundirse con liquen escleroso, pero teniendo los antecedentes patológicos se puede integrar todo el desarrollo evolutivo de esta manifestación crónica de la enfermedad injerto contra huésped. ☺

REFERENCIAS

1. Barnadas A, Brunet S, Sureda A, López R et al. *Exuberant granulation tissue associated with chronic graft versus host disease after transplantation of peripheral blood progenitor cells*. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 876-879
2. Fitzpatrick B, Freedberg M, Horn D et al. *Dermatología en medicina general*. Cap. 120, 5ta. ed. 2001. Buenos Aires. Panamericana: 1501-1510
3. Aractingi S, Chosidow O. *Cutaneous graft versus host disease*. Arch Dermatol 1998; 134 (5): 602-612
4. Lewis Johnson M, Ragland Farmer E. *Graft versus host reactions in dermatology*. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 369-392
5. Peñas F, Jones-Caballero M, Aragüés M et al. *Sclerodermatos graft vs host disease*. Arch Dermatol. 2002; 138: 924-934
6. Demarosi F, Bez C, Sardella A et al. *Oral involvement in chronic graft vs host disease following allogenic bone marrow transplantation*. Arch Dermatol 2002; 138: 842-843
7. Weedon D. *Piel, patología*, 2000, Madrid. Marbán: 44-45
8. Koc S, Leisenring W, Flowers M. *Therapy for chronic graft versus host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone alone*. Blood 2002; 100: 48-51
9. Eisen T. *Tadalafil in solid malignancies*. J Clin Oncol 2002; 20: 2607-2609
10. Choi C, Nghiem P. *Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft vs host disease*. Arch Dermatol 2001; 137: 1202-1206
11. Gorgun G, Miller K, Foss F. *Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft versus host disease*. Blood. 2002; 100: 941-947