

Enfermedad injerto contra huésped aguda tipo necrólisis epidérmica tóxica: reporte de caso

Toxic Epidermal Necrolysis-Like in Acute Graft-Versus-Host Disease. A Case Report

Guadalupe Bestina Tapia Amador,¹ Aarón Vázquez Hernández,² Diana Durón Vázquez,¹ Alejandra Garibay Partida,³ Yelitza Valverde García⁴ y Margarita Contreras Serratos⁵

¹ Residente de primer año de Dermatología, Departamento de Dermatología y Micología médica.

² Médico adscrito al Departamento de Dermatología, Departamento de Dermatología y Micología Médica.

³ Residente de tercer año de Dermatología, Departamento de Dermatología y Micología Médica.

⁴ Médico adscrito al Departamento de Anatomía Patológica.

⁵ Médico adscrito al Departamento de Hematología.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

RESUMEN

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una complicación frecuente por el trasplante de células hematopoyéticas, y la piel es el órgano más comúnmente afectado. La EICH se clasifica en aguda y crónica. Clásicamente la EICH aguda se describe por exantema morbiliforme, sin embargo, hay casos con afectación severa con alta mortalidad, tipo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o tipo necrólisis epidérmica tóxica (NET). Se presenta el caso de un paciente de 18 años de edad, con antecedente de anemia aplásica y trasplante de células hematopoyéticas, quien al mes del trasplante presentó EICH aguda tipo NET.

PALABRAS CLAVE: enfermedad injerto contra huésped, enfermedad injerto contra huésped aguda, trasplante de células hematopoyéticas, necrólisis epidérmica tóxica.

ABSTRACT

Graft-versus-host disease (GVHD) is a common complication of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The skin is the most affected organ. GVHD has been classified in acute and chronic forms. Cutaneous acute GVHD is classically described as morbiliform eruption, however, there are severe cases with high rates of mortality, as Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN). We report an 18-year-old male with history of aplastic anemia and transplantation of hematopoietic stem cell, who after a month of the transplantation presented an atypical acute GVHD-NET-like.

KEYWORDS: graft-versus-host disease, acute graft-versus-host disease, hematopoietic stem cell transplantation, toxic epidermal necrolysis.

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 18 años de edad, originario y residente de Michoacán. Con antecedente de anemia aplásica y trasplante de células hematopoyéticas en noviembre de 2018. Un mes después ingresó al hospital por probable enfermedad injerto contra huésped (EICH) gastrointestinal. Se solicitó interconsulta en el Servicio de Dermatología por dermatosis de un día de evolución, diseminada a la cara, el cuello y el tronco anterior, la cual se caracterizaba por exantema morbiliforme (figura 1). Se inició protocolo de estudio por probable EICH cutáneo agudo estadio I, por lo que se le realizó biopsia de piel que mostró espongirosis, disqueratosis de queratinocitos e infiltrado linfocitario, compatible con EICH estadio II (figura 2).

De forma gradual presentó diseminación de las lesiones a las mucosas y las extremidades, siete días después se agregaron múltiples vesículas y ampollas, signo de Nikolsky positivo con áreas de desprendimiento cutáneo extenso en la cara (figura 3a), los brazos (figura 3b) y el dorso (figura 3c), lo que se clasificó como EICH cutáneo agudo estadio IV. Se realizó una segunda biopsia de piel la cual mostró ampolla subepidérmica con infiltrado inflamatorio en la dermis, compatible con EICH estadio IV (figura 4).

Se hizo el diagnóstico de reacción de EICH estadio IV, por lo que el paciente recibió tratamiento sistémico con esteroides en dosis de 2 mg/kg/día, rituximab en dosis de 375 mg/m² y posteriormente infliximab en dosis de 10 mg/kg; tópicamente se emplearon gasas vaselinadas

CORRESPONDENCIA

Dra. Guadalupe Bestina Tapia Amador ■ tapiamagb@gmail.com ■ Teléfono: 55 5627 6900
Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, C.P. 06720, Ciudad de México



Figura 1. Exantema morbiliforme en la cara (estadio I).



Figura 3a. Múltiples erosiones en la cara.

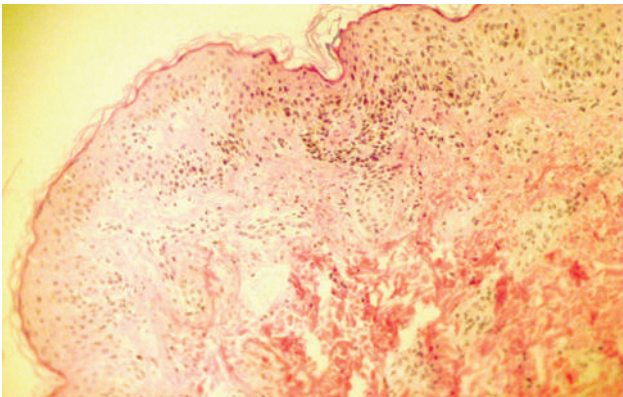


Figura 2. Espongiosis, disqueratosis de queratinocitos e infiltrado linfocitario, compatible con EICH estadio II (HE 40X).

estériles y antisépticos. Presentó evolución cutánea adecuada y reepitelización de más de 90%, sin embargo, tuvo desenlace fatal 54 días después del trasplante por complicaciones gastrointestinales y choque.

Discusión

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una complicación frecuente en los pacientes trasplantados de células hematopoyéticas; puede afectar de 20 a 80% de estos enfermos, dependiendo de factores del hospedero y el donador. La mortalidad se presenta especialmente en formas severas de la enfermedad.^{1,2}



Figura 3b. Presencia de vesículas y ampollas en el antebrazo y la palma izquierda.



Figura 3c. Extensas áreas de desprendimiento cutáneo en el dorso.

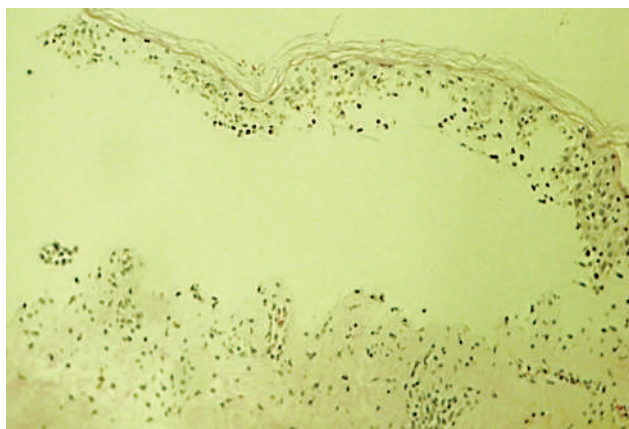


Figura 4. Ampolla subepidérmica con infiltrado inflamatorio en la dermis, compatible con EICH estadio IV (H+E 20x).

La piel es el órgano más comúnmente afectado en pacientes con EICH, aunque con frecuencia también se puede afectar el hígado y el tracto gastrointestinal. Los síntomas son el resultado del daño de una hiperproliferación de células, incluidas la epidermis, los folículos pilosos, los conductos biliares y las criptas intestinales.¹

La EICH se clasifica en aguda y crónica, dependiendo de la aparición de síntomas (antes o después de 100 días del trasplante). Sin embargo, el acondicionamiento del hospedero y/o la infusión de linfocitos del donador

puede modificar el tiempo de aparición de los síntomas, por lo que es posible que haya una presentación aguda o crónica, sobreposición o presentaciones atípicas de la enfermedad.^{1,2}

La EICH cutánea aguda se ha descrito como una “tormenta de citocinas” mediada por linfocitos Th1. Es la expresión de reconocer como extraños a los antígenos de histocompatibilidad (HLA) de los tejidos del receptor por el sistema inmunitario procedente del donante. El resultado es la agresión de distintos órganos diana del paciente por parte de una serie de células efectoras estimuladas del injerto (linfocitos T citotóxicos, células NK), con la participación de citocinas como IL-2 y TNF α .^{1,3}

Comúnmente la EICH aguda se presenta de una a tres semanas posteriores al trasplante y se caracteriza, en un inicio, con ardor y/o prurito generalizado, continúa con una erupción maculopapular que afecta en un inicio el cuello, posteriormente la cara, las palmas, las plantas y los pabellones auriculares. También se puede presentar la afección de la mucosa oral y ocular. De forma atípica, es posible que evolucione a eritrodermia, formación de ampollas con signo de Nikolsky positivo y extensas áreas de desprendimiento epidérmico, semejante a la necrólisis epidérmica tóxica (tipo NET), como en el caso que presentamos. Además, en la literatura se han reportado otras formas atípicas como pitiriasis rubra pilaris-like, ictiosis adquirida y eccema craquelé-like.^{1,4}

Desde 1994 se cuenta con criterios para estadificación de EICH, de acuerdo con la afección en la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal¹ (tabla 1).

Los principales diagnósticos diferenciales para EICH cutánea son exantemas virales, reacciones a medicamentos, erupción cutánea por recuperación linfocítica, septicemia y uso de quimioterapia con reacción de eritema acral.^{1,4}

La biopsia de piel permite confirmar el diagnóstico de EICH aguda. De acuerdo con el estadio de la EICH, los datos histológicos se encuentran bien establecidos^{2,3} (tabla 2).

El tratamiento requiere manejo multidisciplinario, incluidos oncólogos, hematólogos, dermatólogos y gastroenterólogos. En cuanto a la piel, el tratamiento de primera línea en los estadios I y II son los esteroides tópicos e inhibidores de calcineurina. En casos severos, estadios III y IV, el manejo sistémico es con esteroides, inmunoglobulina humana, rituximab, infliximab, anti-IL2 y fotoféresis extracorporea.⁴⁻⁶

El pronóstico de los casos severos o atípicos suele ser fatal. En los casos tipo NET se ha reportado una mortalidad de 80 a 100%, y si el paciente no fallece, en casi todos los casos la enfermedad generalmente evoluciona a EICH crónico.²⁻⁶

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad injerto contra huésped de acuerdo con el Consenso de 1994.

ÓRGANO	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
Piel	Exantema morbiliforme (SCA <25%)	Exantema morbiliforme (SCA 25%-50%)	Exantema morbiliforme (SCA >50%)	Eritrodermia y formación de ampollas
Hígado	Bilirrubina 2-3 mg/dl	Bilirrubina 3-6 mg/dl	Bilirrubina 6-15 mg/dl	Bilirrubina >15 mg/dl
Tracto gastrointestinal	Diarrea 500-1000 ml/día	Diarrea 1000-1500 ml/día	Diarrea >1500 ml/día	Dolor abdominal severo, íleo intestinal

SCA: superficie corporal afectada.

Adaptada de Kavand S, Lehman J, Hashmi S *et al*, Cutaneous manifestations of graft-versus-host disease: role of the dermatologist, *Int J Dermatol* 2017; 56(2):131-40.**Tabla 2.** Datos histológicos observados de acuerdo con el estadio de la enfermedad injerto contra huésped aguda.

GRADO	DATOS HISTOLÓGICOS
0	Epidermis normal
1	Vacuolización focal o difusa de la membrana basal
2	Vacuolización de la membrana basal, con disqueratosis de queratinocitos en la epidermis o folículo piloso e infiltrado linfocitario
3	Vesículas subepidérmicas
4	Separación completa de la epidermis con la dermis

Adaptada de Brufau C, Fernández G y Vallejo JC, Enfermedad injerto contra huésped en el trasplante hematopoyético, *Piel* 2004; 19(8):431-41; y Hymes S, Alousi A y Cowen E, Graft-versus-host disease: Part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease, *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(4):515.e1-515.e18.

Conclusión

La enfermedad injerto contra huésped es un síndrome común en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas. La forma aguda típicamente se presenta con exantema morbiliforme, sin embargo, existen formas atípicas las cuales son severas y condicionan alta mortalidad, como el tipo NET. El principal diagnóstico diferencial son las farmacodermias. La biopsia de piel es útil para confirmar el diagnóstico. El tratamiento de primera línea para los casos leves son los esteroides tópicos, y para los casos graves son los esteroides sistémicos y diferentes tipos de inmunosupresores. El pronóstico dependerá del estadio de la EICH, la mortalidad se incrementa de acuerdo con el estadio, siendo de 80 a 100% en los casos tipo NET.

Generalmente el dermatólogo es el primer médico consultado para el diagnóstico y manejo multidisciplinario de la EICH, por lo que es fundamental el conocimiento de todas sus variantes clínicas, y realizar medidas diagnósticas y terapéuticas oportunas encaminadas a mejorar el pronóstico y calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Kavand S, Lehman J, Hashmi S *et al*, Cutaneous manifestations of graft-versus-host disease: role of the dermatologist, *Int J Dermatol* 2017; 56(2):131-40.
- Brufau C, Fernández G y Vallejo JC, Enfermedad injerto contra huésped en el trasplante hematopoyético, *Piel* 2004; 19(8):431-41.
- Hymes S, Alousi A y Cowen E, Graft-versus-host disease: Part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease, *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(4):515.e1-515.e18.
- Cornejo CM, Kim EJ, Rosenbach M y Micheletti RG, Atypical manifestations of graft-versus-host disease, *J Am Acad* 2015; 72(4):690-5.
- Strong-Rodrigues K, Olivera-Ribeiro C, Fiuza-Gomes S y Knobler R, Cutaneous graft-versus-host disease: diagnosis and treatment, *Am J Clin Dermatol* 2018; 19:33-50.
- Rashidi A, DiPersio JF, Sandmaier B, Colditz GA y Weisdort DJ, Steroids versus steroids plus additional agent in frontline treatment of acute graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials, *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22:1133-44.