

Enfermedad injerto contra hospedero: correlación clínico-patológica en 62 pacientes

Graft-versus-Host disease: clinical-pathological correlation in 62 patients

Alexandra Emma Pérez Campos,¹ Margarita Contreras Serratos,² Yelitza Astrid Valverde García,³ Francisco Hernández Pérez,⁴ Adriana Elizabeth Anides Fonseca¹ y Alicia Lemini López¹

¹ Servicio de Dermatología y Micología Médica

² Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas

³ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades

⁴ Centro Regional Formador de Profesores Área de la Salud

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México

Fecha de aceptación: junio de 2021

RESUMEN

ANTECEDENTES: la enfermedad injerto contra hospedero (EICH) es una complicación cutánea del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, y debido a que presenta manifestaciones clínicas variadas, la histopatología juega un papel fundamental.

OBJETIVO: determinar la correlación entre la clasificación clínica e histopatológica de pacientes con EICH cutánea aguda y crónica en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, de marzo de 2016 a diciembre de 2019.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio observacional, retrospectivo, de tipo cohorte analítica en 62 pacientes con sospecha de EICH cutánea aguda o crónica. Para establecer el grado de correlación clínico-patológica, se revisó la biopsia de piel que se tomó de rutina.

RESULTADOS: el coeficiente de correlación (Rho de Spearman) entre la clasificación clínica y el estudio histopatológico en la EICH aguda fue de 0.549 (moderada), y en cuanto a la EICH crónica, fue de 0.575 (moderada).

CONCLUSIONES: existe falta de correlación entre el grado clínico e histológico de EICH cutánea. La interpretación de criterios histopatológicos puede variar entre observadores. En nuestro estudio, la correlación clínica e histopatológica en la EICH cutánea fue moderada, como se ha descrito en otras investigaciones.

PALABRAS CLAVE: enfermedad injerto contra hospedero, EICH, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

ABSTRACT

BACKGROUND: graft-versus-host disease (GVHD) is a complication in hematopoietic stem cell transplant. Clinical manifestations are varied so histopathology plays a main role.

OBJECTIVE: to determine correlation between the clinical and histopathological classification of patients with acute and chronic cutaneous GVHD, at the Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, from March 2016 to December 2019.

MATERIAL AND METHODS: an observational, retrospective, analytical cohort-type study of 62 patients with suspected acute or chronic cutaneous GVHD was carried out. Routine skin biopsy sections were reviewed to establish the clinical-pathological correlation.

RESULTS: the correlation coefficient (Spearman's Rho) between the clinical classification and the histopathological study in acute GVHD was 0.549 (moderate), and for chronic GVHD it was 0.575 (moderate).

CONCLUSIONS: a lack of correlation between clinical and histological grade has been reported in cutaneous GVHD. Although there are histopathological criteria for the diagnosis of GVHD, their interpretation may vary between observers. The clinical and histopathological correlation in cutaneous GVHD in our study was moderate, as has been described in other studies.

KEYWORDS: graft versus host disease, GVHD, hematopoietic progenitor cell transplantation.

CORRESPONDENCIA

Dra. Alicia Lemini López ■ aleminil65@gmail.com ■ Teléfono: 55 5627 6900, ext. 21539
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, C.P. 06720, Ciudad de México

Introducción

La enfermedad injerto contra hospedero (EICH) es una reacción mediada inmunológicamente derivada de la presencia de células del donador en el organismo de un receptor diferente, posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Se asocia con morbilidad alta y tiene un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes. En el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades existen más de 70 pacientes en seguimiento por dermatosis relacionadas con éste. La EICH puede afectar a entre 40 y 80% de los pacientes que reciben TCPH, dependiendo de los factores del hospedero y del donante. En la forma aguda, la piel es el órgano más afectado hasta en el 80% de los pacientes, seguido del tracto gastrointestinal, con una sobrevida promedio de 25% en estadio III y de 5% en estadio IV. Respecto de la forma crónica, en algunos estudios¹ la mortalidad se ha descrito hasta en 12%.

Clínicamente puede presentar una amplia gama de manifestaciones cutáneas, por lo que la correlación clínico-patológica desempeña un papel fundamental en el diagnóstico, clasificación y tratamiento, con el fin de mejorar el pronóstico y dar seguimiento a la evolución de la enfermedad.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar si los cambios en la biopsia de piel están relacionados con el grado de afección clínica y las manifestaciones cutáneas en la EICH cutánea, tanto en su forma aguda como en la crónica.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de tipo cohorte analítica en el Servicio de Dermatología y Mico-logía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, durante marzo de 2016 a diciembre de 2019.

Se incluyó a 62 pacientes enviados de la unidad de TCPH con sospecha de EICH cutánea aguda o crónica, a

quienes como parte del estudio de rutina se les realizó biopsia de piel. Cada paciente fue invitado a participar libremente, los que aceptaron firmaron una hoja de consentimiento informado aprobada por el comité local de ética e investigación de nuestro hospital.

Las variables que se tomaron en cuenta fueron: edad, sexo, diagnóstico hematológico, tipo de TCPH, clasificación de la EICH de acuerdo con los National Institutes of Health (NIH)² (tabla 1), grado clínico de la EICH aguda de acuerdo con la superficie corporal afectada (SCA)³ y de la EICH crónica de acuerdo con las manifestaciones clínicas, hallazgos histológicos en la piel, si es EICH aguda (según el sistema de Lerner)⁴, y si es EICH crónica (limitada o extensa de acuerdo con el grado de esclerosis y/o similar a liquen).

Las variables demográficas se evaluaron con medidas de tendencia central. Los datos cualitativos se presentaron como porcentajes y frecuencias, los cuantitativos se describieron utilizando estadística descriptiva (media con desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos, dependiendo de su distribución). Se evaluó la relación que existe entre la clasificación clínica e histológica utilizando Rho de Spearman. Se tomaron como significativos los valores obtenidos menores de 0.05.

Resultados

En el periodo comprendido entre marzo de 2016 a diciembre de 2019, en la Unidad de TCPH de nuestro Hospital de Especialidades se realizaron en total 111 trasplantes alogénicos y haploidénticos. De éstos, se revisó a 67 pacientes con diagnóstico inicial de EICH cutánea aguda y crónica. En el estudio se incluyó a 62 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Se excluyeron cinco pacientes que no contaban con estudio histopatológico.

De acuerdo con la clasificación de los NIH, los pacientes incluidos se dividieron en dos grupos de la EICH cutánea (tabla 2). La EICH aguda se clasificó según el porcentaje de SCA (tabla 3), y la EICH crónica de acuerdo con

Tabla 1. Clasificación de la EICH de acuerdo con los NIH

CATEGORÍA	TIEMPO DESDE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS DESPUÉS DEL TCPH	CARACTERÍSTICAS DE EICH AGUDA	CARACTERÍSTICAS DE EICH CRÓNICA
EICH aguda			
EICH clásica aguda	<100 días	Sí	No
EICH aguda persistente, recurrente o de inicio tardío	>100 días	Sí	No
EICH crónica			
EICH crónica clásica	Sin tiempo límite	No	Sí
Síndrome de sobreposición	Sin tiempo límite	Sí	Sí

EICH: enfermedad injerto contra hospedero; NIH: National Institutes of Health; TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Tabla 2. Clasificación de los pacientes de acuerdo con los NIH

TIPO DE EICH (NIH)		N = 62	PORCENTAJE
EICH aguda	Presentación clásica	25	40.3
	Presentación tardía	9	14.5
EICH crónica	Presentación clásica	19	30.6
	Sobreposición	9	14.5

EICH: enfermedad injerto contra hospedero; NIH: National Institutes of Health.

Tabla 3. Clasificación clínica de la EICH aguda de acuerdo con la SCA

GRADO CLÍNICO DE EICH AGUDA	N = 34	PORCENTAJE
EICH aguda grado 1 (SCA menor de 25%)	8	23.5
EICH aguda grado 2 (SCA entre 25 y 50%)	17	50
EICH aguda grado 3 (SCA mayor de 50%)	7	20.6
EICH aguda grado 4 (eritrodermia)	2	5.9

EICH: enfermedad injerto contra hospedero; SCA: superficie corporal afectada.

las manifestaciones clínicas en dos grupos: lesiones escleróticas y no escleróticas (lesiones tipo liquen plano y/o escleroso, poiquilodermia, alteraciones de la pigmentación, lesiones papuloescamosas y otras) (tabla 4).

A todos los pacientes incluidos se les había realizado estudio histopatológico de la dermatosis, se clasificó la EICH aguda de acuerdo con Lerner (tabla 5) y la EICH crónica según el grado de esclerosis (limitada o extensa), infiltrado liquenoide u otros hallazgos (tabla 6).

Asimismo se determinó el tipo predominante de dermatitis de interfase (vacuolar, liquenoide o mixta) presente o ausente en las biopsias de piel.

Características clínicas y demográficas

La media de edad de los pacientes durante el diagnóstico fue de 34.65 años (DS 12.091). En cuanto al sexo, del total de 62 pacientes, 19 (30.6%) fueron mujeres y 43 (69.4%) hombres. La indicación del TCPH fue leucemia linfoblástica aguda en 29 pacientes (46.8%), leucemia mieloiide aguda en 14 (22.6%), leucemia mieloiide crónica en 13 (21%), síndrome mielodisplásico en cuatro (6.5%), anemia aplásica en uno (1.6%) y mielofibrosis en uno (1.6%). El tipo más frecuente de TCPH realizado fue el alogénico relacionado compatible (79%), seguido del haploideéntico (17.7%) y luego el alogénico relacionado mismatch (3.3%). La media de tiempo que transcurrió posterior al TCPH hasta el diagnóstico de EICH aguda fue de 69.24 días (DS 62.355), y la media de tiempo entre el TCPH y el diagnóstico de la EICH crónica fue de 1369 días (DS 2116.024).

Tabla 4. Clasificación clínica de la EICH crónica

GRADO CLÍNICO DE EICH CRÓNICA	N = 28	PORCENTAJE
EICH crónica esclerótica	7	23.3
EICH crónica tipo liquen plano	9	30
EICH crónica tipo liquen escleroso	1	3.3
EICH crónica con poiquilodermia	1	3.3
EICH crónica con alteraciones de la pigmentación	5	16.7
EICH crónica con lesiones papuloescamosas	2	6.7
EICH crónica con alopecia areata	1	3.3
Otras lesiones	2	6.7

EICH: Enfermedad injerto contra hospedero.

Tabla 5. Clasificación histopatológica de la EICH aguda de acuerdo con la de Lerner

GRADO HISTOPATOLÓGICO DE EICH AGUDA	N = 34	PORCENTAJE
EICH aguda grado 1	8	23.5
EICH aguda grado 2	11	32.4
EICH aguda grado 3	6	17.6
EICH aguda grado 4	1	2.9
Sin datos histopatológicos de EICH aguda	8	23.5

EICH: enfermedad injerto contra hospedero.

Tabla 6. Clasificación histopatológica de la EICH crónica

GRADO HISTOPATOLÓGICO DE EICH CRÓNICA	N = 28	PORCENTAJE
Esclerosis limitada	3	10
Esclerosis extensa	4	13.3
Tipo liquenoide	5	16.7
Sin datos de EICH crónica	8	26.7
Otros datos histopatológicos	8	26.7

EICH: enfermedad injerto contra hospedero.

También se determinó la dermatitis de interfase predominante en las biopsias de piel, la cual se catalogó en cinco grupos: sin dermatitis de interfase, vacuolar, liquenoide, mixta y no aplicable.

En la EICH aguda, del total de 34 pacientes, el tipo predominante fue la vacuolar en 17 pacientes (50%), seguida de la mixta con siete (20.6%), liquenoide en tres casos (8.8%), un paciente (2.9%) sin dermatitis de interfase y en seis (17.7%) pacientes no se encontraron datos de EICH ni dermatitis de interfase al momento de la revisión.

En cuanto a la EICH crónica, de un total de 28 pacientes, se encontró lo siguiente: sin dermatitis de interfase uno (3.3%), vacuolar siete (23.3%), liquenoide siete (23.3%), mixta cinco (16.7%) y no aplicable en ocho (26.7%) de las biopsias, ya que no se encontraron datos de EICH al momento de la revisión.

Grado de correlación entre la clasificación clínica y la histopatológica

El coeficiente de correlación (Rho de Spearman) entre la clasificación clínica y el estudio histopatológico en la EICH aguda fue de 0.549 (moderada), con una p de 0.000. De los 34 pacientes con EICH aguda, la clasificación clínica tuvo correlación con la clasificación histológica de la siguiente manera:

- Grado 1: de los ocho pacientes con grado 1 clínico, cinco (62.5%) presentaron datos de EICH agudo grado 1 en la histopatología.
- Grado 2: de los 17 pacientes con grado 2 clínico, siete (41%) tuvieron datos de EICH aguda grado 2 en la histopatología.

- Grado 3: de los siete pacientes con grado 3 clínico, en cuatro (57%) se observaron datos de EICH aguda grado 3 en la histopatología (figura 1).
- Grado 4: de los dos pacientes con grado 4 clínico, uno (50%) presentó datos de EICH aguda grado 4 en la histopatología (figura 2).

En la EICH crónica el coeficiente de correlación (Rho de Spearman) entre la clasificación clínica y el estudio histopatológico fue de 0.575 (moderada), con una p de 0.000. De los 28 pacientes con EICH crónica, la clasificación clínica tuvo correlación con la clasificación histológica de la siguiente forma:

- Tipo liquen: de los 11 pacientes con datos de liquen en la clínica, cinco (45.45%) presentaron datos de liquen en la biopsia (figura 3).
- Esclerótica: de los siete pacientes con datos clínicos de esclerosis, tres (42.85%) manifestaron datos de esclerosis en la histopatología (figura 4).

En el estudio histopatológico de los pacientes con EICH crónica, aquellos en quienes no se encontró esclerosis ni lesiones tipo liquen, siete tenían datos de EICH aguda en distintos grados.

Discusión

En el presente estudio se determinó la correlación entre la clasificación clínica e histopatológica de la EICH cutánea en sus formas aguda y crónica.

Se ha descrito que la biopsia de piel tiene un efecto relevante en el manejo de la EICH cutánea aguda y crónica. En un estudio retrospectivo en 439 receptores de TCPH se realizaron 430 biopsias; los diagnósticos clínicos e histopatológicos difirieron 240 veces (56%) y la biopsia condujo a modificaciones del manejo en 69 de ellos (16%), resaltando la importancia del estudio histopatológico.⁵

Los estudios de correlación entre las características clínicas e histopatológicas se han realizado en biopsias gastrointestinales, en las cuales se ha sugerido que existe una correlación entre ellas. En la EICH cutánea se ha reportado una falta de correlación entre el grado clínico y el histológico.⁶ En algunos estudios se

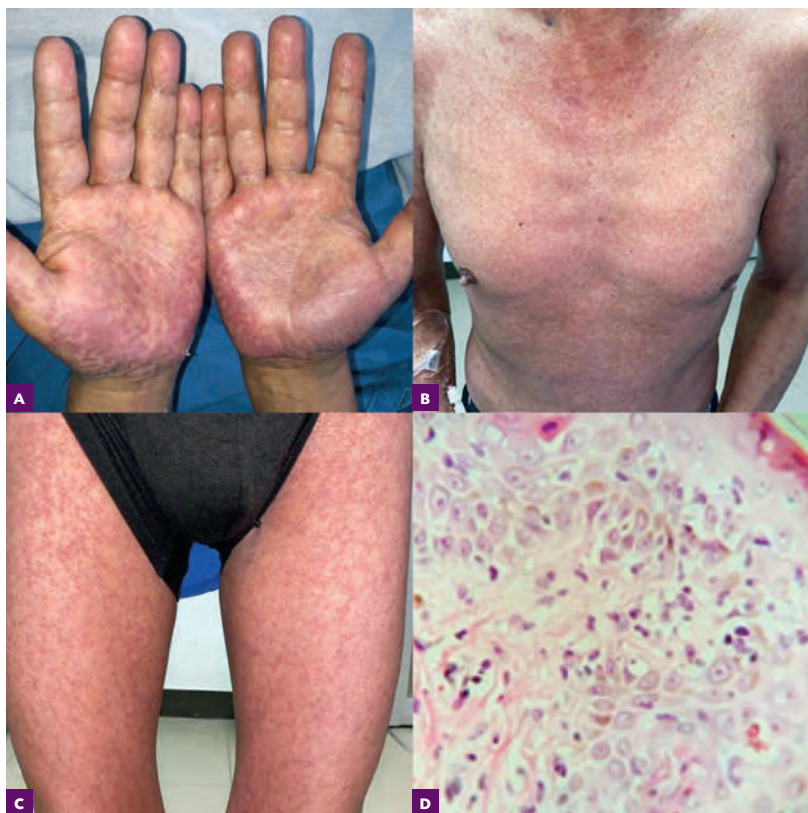


Figura 1. EICH aguda grado 3. Clínica, dermatosis diseminada en el tronco y las extremidades. A) En las palmas caracterizada por manchas purpúricas puntiformes confluentes. B y C) En el tronco y las extremidades inferiores con múltiples manchas puntiformes y pápulas eritematosas. D) Biopsia de piel, tinción (HE 40x). Epidermis con espongiosis con algunos queratinocitos apoptóticos y vacuolización de unión dermoepidérmica.



Figura 2. EICH aguda grado 4. Clínica, dermatosis generalizada. A) Tronco posterior y B) dorso de la mano. Caracterizada por múltiples áreas erosionadas, ampollas flácidas y costras hemáticas. C) Extremidades inferiores, caracterizada por manchas eritematopigmentadas confluentes. D) Biopsia de piel, tinción (HE 10x). Ampolla subepidérmica e infiltrado inflamatorio linfohistiocitario en la dermis papilar.

ha determinado esta correlación en la EICH cutánea aguda, como el que llevaron a cabo Zhou y colaboradores, donde los hallazgos observados en las biopsias cutáneas realizadas en los primeros 30 días posteriores al TCPH no se correlacionan con la gravedad clínica de la EICH aguda ni con el pronóstico de la enfermedad, probablemente porque en estadios clínicos grado I no existen cambios significativos en la piel, lo cual se ve reflejado en los pocos hallazgos histopatológicos encontrados.⁷ En nuestro estudio, en todos los estadios de la EICH aguda la correlación entre la clasificación clínica y la histopatológica fue moderada, sin embargo, esto se relaciona con que la mayor parte de nuestros pacientes se encontraban en estadios I y II; los estadios avanzados III y IV se observaron en el 26.5% de la población. En la investigación hecha en 2015 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE por Chancay y colaboradores, como tesis de posgrado para la Universidad Nacional Autónoma de México, donde de la misma forma se estudiaron pacientes con diagnóstico de EICH aguda cutánea y se determinó el grado de correlación clínico-patológico, se encontró que esta correlación fue moderada en estadios I y II, y a mayor

grado clínico existe un incremento en la posibilidad de observar hallazgos histopatológicos positivos de EICH. Sin embargo, sólo se hizo en EICH agudo.

A pesar de la importancia clínica de la EICH cutánea, con frecuencia el diagnóstico es meramente clínico; sin embargo, un análisis retrospectivo demostró que alrededor de 7% de los pacientes tratados por EICH crónica predominantemente cutánea sin confirmación histopatológica, en realidad no presentaban EICH cutánea.⁸

La biopsia de piel es un procedimiento mínimamente invasivo que representa una herramienta útil en el diagnóstico de la EICH. A pesar de que existen criterios histopatológicos para el diagnóstico de la EICH, la interpretación de éstos puede variar entre los observadores; además la información clínica proporcionada al patólogo puede tener un efecto importante al momento de la interpretación histopatológica.⁹

En cuanto a la EICH crónica, existen nuevos sistemas de clasificación en los cuales se incorpora el estado funcional del paciente y los síntomas clínicos, pero en ocasiones sólo se enfocan en el grado de

esclerosis y no incluyen las características liquenoides, y tampoco diferencian entre ambos tipos; sin embargo se sabe que la EICH crónica esclerótica y la tipo liquen muestran respuestas diferentes al tratamiento, siendo la EICH tipo liquen la de peor pronóstico.¹⁰

En nuestro estudio, además, se determinó el tipo de dermatitis de interfase predominante en las biopsias de piel, ya que una de las características histopatológicas más difíciles de evaluar fue la dermatitis vacuolar de interfase. De acuerdo con el estudio de Ziemer y colaboradores, expertos demostraron discrepancias en el reconocimiento de ésta, lo cual se podría explicar por el hecho de que la alteración vacuolar era discreta y en ocasiones sólo se observaba focalmente.¹¹ La falta de interpretación de la dermatitis vacuolar de interfase puede ser un factor limitante en el diagnóstico temprano de la EICH, principalmente en la fase aguda de la enfermedad en ausencia de queratinocitos necróticos.^{9,11}

La diferenciación histopatológica entre EICH cutánea aguda y crónica, en casos de EICH no esclerótica, puede ser difícil, particularmente cuando existe dermatitis de interfase vacuolar y queratinocitos apoptóticos, los cuales

se pueden observar en el exantema maculopapular de la EICH aguda y en la fase temprana de las lesiones tipo liquen de la EICH crónica. Como observamos en nuestro estudio, 25% de los pacientes que clínicamente presentaban lesiones de EICH crónica, histopatológicamente tenían datos de EICH aguda.

En nuestra investigación, en la EICH aguda la dermatitis de interfase predominante fue la vacuolar; en la EICH crónica de tipo esclerótico fueron la vacuolar y la mixta; en la EICH crónica de tipo liquen fue liquenoides; y en el resto de las manifestaciones clínicas de la EICH crónica la dermatitis de interfase fue heterogénea.

Se ha demostrado que es necesario estandarizar y mejorar la reproducibilidad del diagnóstico histopatológico de la EICH. Principalmente, parece importante la evaluación de la dermatitis de interfase y la presencia o no de queratinocitos apoptóticos en los anexos cutáneos. Por tanto, para poder realizar una mejor evaluación¹¹ se prefieren biopsias de piel de mayor tamaño, así como biopsias de aquellos sitios donde exista mayor cantidad de glándulas sudoríparas o de folículos pilosos.

Conclusiones

La EICH cutánea es una reacción inmunológica frecuente posterior al TCPH y representa un efecto importante en la calidad de vida del paciente. En promedio, la sobrevida en la EICH aguda es de 25% en estadio III y de 5% en estadio IV; respecto de la forma crónica, en algunos estudios la mortalidad se ha descrito hasta en 12%. En ocasiones la respuesta al tratamiento es limitada, por lo que es necesario comprender mejor la fisiopatología de la EICH para poder desarrollar nuevos blancos terapéuticos que ayuden a mejorar la calidad de vida de estos pacientes. En México no se han publicado estudios sobre EICH cutánea. Consideramos necesario realizar más investigaciones en los diferentes centros para poder correlacionar nuestros resultados.

El diagnóstico diferencial de la EICH aguda es con farmacodermias, procesos infecciosos, síndrome de injerto, entre otras causas de exantema, para lo cual nos apoyamos en el estudio histopatológico y de esta forma poder brindar un mejor manejo terapéutico.



Figura 3. EICH crónica tipo liquen. Clínica, dermatosis diseminada en los cuatro segmentos corporales. A) En la cavidad oral con afección de la mucosa yugal, caracterizada por placas reticulares blanquecinas. B) Tronco anterior, se caracteriza por múltiples placas eritematopigmentadas liquenificadas. C) Antebrazo derecho, pápulas eritematovioláceas confluentes y placas eritematopigmentadas liquenificadas. D) Biopsia de piel, tinción (HE 10x). Epidermis con acantosis irregular (en dientes de sierra), con infiltrado linfohistiocitario en parches.

En la EICH crónica debemos considerar, además de las manifestaciones clínicas clásicas (esclerosis y lesiones tipo liquen), otras manifestaciones clínicas como alteraciones en la pigmentación, lesiones papuloescamosas, alteraciones de anexos como pelo y uñas, en estas últimas es fundamental el estudio histopatológico.

En nuestro estudio la correlación clínico-patológica en la EICH cutánea fue moderada, como se ha descrito en otros trabajos. En el análisis histológico de la piel de los pacientes con EICH existe una variabilidad interobservador importante, esto implica que es necesario definir características específicas de cambios cutáneos y su correlación histológica que puedan orientar el tipo y grado de EICH de cada paciente.

Es primordial estandarizar el análisis histopatológico de las biopsias de piel de los pacientes con EICH cutánea



Figura 4. EICH crónica esclerosa. A) Clínica: dermatosis localizada en el dorso del pie izquierdo, caracterizada por esclerosis, manchas hiper e hipocrómicas, eritema y telangiectasias. B) Biopsia de piel, tinción (HE 10x). Epidermis con acantosis, con infiltrado agudo y crónico en banda, además con esclerosis en la dermis papilar y reticular.

aguda y crónica para poder establecer una mejor correlación. Además consideramos necesario tener marcadores inmunológicos que nos permitan hacer un diagnóstico temprano y más certero para proporcionar un plan terapéutico adecuado y así evitar un deterioro en la calidad de vida de los pacientes y conducir a la morbilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ali N, Adil SN, Shaikh MU y Masood N, Frequency and outcome of graft versus host disease after stem cell transplantation: a six-year experience from a tertiary care center in Pakistan, *ISRN Hematol* 2013; 2013:1-6.
2. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff M, Cowen EW *et al*, National Institutes of Health Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report, *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(3):389-401.
3. Cotliar JA, *Atlas of graft-versus-host disease*, California, Springer International Publishing, 2017.
4. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, De Abreu Fiuza Gomes S y Knobler R, Cutaneous graft-versus-host disease: diagnosis and treatment, *Am J Clin Dermatol* 2018; 19:33-50.
5. Paun O, Phillips T, Fu P, Novoa R, Honda K, Lu K *et al*, Cutaneous complications in hematopoietic cell transplant recipients: impact of biopsy on patient management, *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(8):1204-9.
6. Elliot CJ, Sloane JP, Sanderson KV, Vincent M, Shepherd V y Powles R, The histological diagnosis of cutaneous graft versus host disease: relationship of skin changes to marrow purging and other clinical variables, *Histopathology* 1987; 11(2):145-55.
7. Zhou Y, Barnett MJ y Rivers JK, Clinical significance of skin biopsies in the diagnosis and management of graft-vs-host disease in early post-allogeneic bone marrow transplantation, *Arch Dermatol* 2000; 136:717-21.
8. Jacobsohn DA, Montross S, Anders V y Vogelsang GB, Clinical importance of confirming or excluding the diagnosis of chronic graft-versus-host disease, *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:1047-51.
9. Hillen U, Häusermann P, Massi D, Janin A, Wolff D, Lawitschka A *et al*, Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(5):948-54.
10. Hogenes MCH, Te Boome LCJ, Van Der Valk DC, Van Dijk MR, De Weger RA, Kuball J *et al*, Clinical versus histological grading in the assessment of cutaneous graft versus host disease, *Eur J Med Res* 2019; 24:1-10.
11. Ziemer M, Häusermann P, Janin A, Massi D, Ziepert M, Wolff D *et al*, Histopathological diagnosis of graft-versus-host disease of the skin. An interobserver comparison, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:915-24.