

Enfermedad injerto contra huésped y sus manifestaciones cutáneas

Graft versus host disease and its cutaneous manifestations

MA Cardoza Torres, J Ocampo-Candiani

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Monterrey, N. L. México.

Correspondencia:

MA Cardoza Torres
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Av. Francisco, I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos. Col. Mitras Centro
64460 Monterrey, N. L., México
Tel.: (81) 83-48-14-65
Conmutador: 52-(81) 83-46-7800, 83-46-9400 ext 198
Fax: (81) 83-48-4407
e-mail: mact_07@hotmail.com

Resumen

El trasplante alogénico fue reproducible en 1960, después de la identificación y tipificación del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Los trasplantes alogénicos inician reacciones inmunológicas relacionadas a la histocompatibilidad, la severidad de la reacción depende del grado de incompatibilidad. La enfermedad injerto contra huésped (EICH), es la complicación primaria del trasplante de médula ósea alogénico, es una enfermedad sistémica con manifestaciones cutáneas prominentes. Las características del involucro cutáneo contribuyen a la morbilidad asociada con los trasplantes. La EICH es un proceso inmunológico en el cual los linfocitos activados del donante atacan a los tejidos receptores, este proceso involucra la secreción de citoquinas y de células inflamatorias adicionales. La severidad del proceso de EICH aguda es uno de los factores pronósticos más importantes en el resultado de TMO. Estar familiarizado con estas reacciones y su tratamiento es importante para dermatólogos envueltos en el cuidado de receptores de trasplante de médula ósea.

(MA Cardoza Torres, J Ocampo-Candiani. Enfermedad injerto contra huésped y sus manifestaciones cutáneas. Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(3):95-105)

Palabras clave: Enfermedad injerto contra huésped, complejo mayor de histocompatibilidad, trasplante de médula ósea.

Summary

Allogeneic transplantation became feasible in the early 1960s, after the identification and typing of the major histocompatibility complex (HLA). Allogeneic grafts initiate immune reactions related to histocompatibility. The severity of the reaction depends on the degree of incompatibility. Graft-versus-host disease (GVHD), the primary complication of clinical allogeneic bone marrow transplantation (BMT), is a systemic disease with prominent cutaneous manifestations. Characteristic skin involvement contributes to the morbidity associated with marrow transplants. GVHD is an immunological process in which activated donor lymphocytes mount an attack against recipient tissues. This process involves secretion of cytokines and recruitment of additional inflammatory cells. Therefore the severity of acute GVHD is one of the most important prognostic factors that predicts outcome of BMT. Familiarity with these reactions and their treatment is important for dermatologists involved in the care of marrow transplant recipients.

Key words: Graft versus host disease, bone marrow transplantation, major histocompatibility complex.

El trasplante es uno de los grandes logros de la medicina del siglo XX. Los primeros trasplantes experimentales se realizaron durante la década de los años 50, y algunos se han convertido en realidad terapéutica en los años 70 (riñón), o en los 80 (trasplantes extrarrenales), mientras que el papel definitivo de otros trasplantes esta por definir[1].

En un inicio se empleaba para tratamiento por el daño orgánico inducido por la radiación, posteriormente se enfocó en el tratamiento del cáncer. Ha revolucionado la medicina, incorporándose como rutina terapéutica en número grande de países desarrollados con el objeto de perpetuar la vida del paciente[1].

Conceptos

Trasplante: Proceso de transferencia de células, tejidos u órganos (injertos) de un individuo a otro, o de un sitio a otro en el mismo individuo. La principal barrera para el éxito de los trasplantes entre individuos es la reacción inmunológica contra el injerto transplantado[2].

Dependiendo de la relación genética entre el donante y el receptor de un trasplante, puede ser:

- **Autogénico:** Cuando el donante y el receptor es el mismo individuo. Es el caso de una persona que se le coloca un injerto propio.
- **Singénico:** Cuando el donante y el receptor son genéticamente idénticos, como en el caso de los gemelos univitelinos, (gemelos idénticos).
- **Alogénico:** Cuando el donante y el receptor, son de la misma especie, pero genéticamente diferentes, entre dos seres humanos. Tal es el caso de trasplantes entre dos seres humanos no relacionados[3].
- **Xenogénico:** Cuando el donante y el receptor son de diferente especie, por ejemplo de cerdo a humano, o de mono a humano[2].

Trasplante de médula ósea

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, consiste en la infusión de estas células obtenidas de la médula ósea, la sangre periférica, el cordón umbilical o el hígado fetal, a un paciente que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto[3]. Este proceder se ha convertido en una modalidad terapéutica para una gran variedad de enfermedades, como hemopatías malignas, anemia aplásica, inmunodeficiencias y gran número de tumores sólidos[1]. El objetivo es obtener los progenitores hematopoyéticos (conocidos como células madre) que tienen la capacidad de implantarse en la médula ósea de un paciente y dar lugar a un sistema inmune sano[3].

Para llevar a cabo el procedimiento, es necesario realizar un acondicionamiento, en el que usando diversos fármacos (en general quimioterapia) y/o radioterapia se destruye la médula ósea del paciente y en el caso de un trasplante alogénico, se genera un estado de inmunosupresión para evitar el rechazo de los progenitores hematopoyéticos que se transplantarán al paciente[1].

El trasplante de progenitores hematopoyéticos se usa para tratar diversos tipos de enfermedades: Aplasia de médula ósea, enfermedades hereditarias, leucemias, linfomas, e inmunodeficiencias, entre otras enfermedades[4].

Esta modalidad de tratamiento ha cambiando el pronóstico de enfermedades hematológicas que antes se conside-

ran como mortales. Las complicaciones más frecuentes incluyen infección, citopenias severas, hemorragia, sobrecarga de líquidos y enfermedad injerto contra huésped[5].

Enfermedad injerto contra huésped

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) se refiere al grupo de manifestaciones clínicas e histológicas ocasionadas por la interacción de células inmunocompetentes de un tejido transplantado que interaccionan con tejidos de un receptor inmunosuprimido originando daño a los mismos[6].

La reacción injerto contra huésped (RICH) es un término que se emplea para definir la reacción inflamatoria ocasionada por las células del donante en contra de un órgano específico (piel, hígado, aparato gastrointestinal)[7]. La EICH es una de las complicaciones más frecuentes ocurre en más del 20% de los pacientes HLA idénticos en individuos no relacionados[8].

Historia

Hace aproximadamente 40 años se observó por primera vez la EICH, posterior a un trasplante alogénico de médula ósea. En 1970 la tipificación del HLA y la terapia inmunosupresora redujeron las tasas de fracaso a menos del 10%[7].

En 1966 Billingham estableció los 3 criterios que contribuyen a la patogenia de la EICH:

1. El injerto debe contener células inmunocompetentes: las células inmunocompetentes responsables de la EICH fueron reconocidas por Gowans. Posteriormente, McGregor demostró que estas células provenían de células madre de la médula ósea. Ahora se conoce que corresponden a células T maduras del donante presentes en la médula ósea[9].
2. El receptor debe expresar antígenos tisulares no presentes en el donante: actualmente se reconoce que las diferencias antigénicas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) entre el donante y el receptor constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EICH[10].
3. El receptor debe cursar con algún grado de inmunosupresión que le haga incapaz de responder a las células transplantadas: un individuo con un sistema inmune competente es capaz de establecer una respuesta en contra de las células T del donante y por lo tanto prevenir el desarrollo de la EICH[9]. Esta inmunosupresión requerida se encuentra con mayor frecuencia en pacientes transplantados de médula ósea quienes reciben altas dosis de agentes inmunosupre-

sores, quimioterapia y radioterapia previos al trasplante[10].

Epidemiología

Es una complicación frecuente del trasplante de médula ósea alogénico, y es la responsable de la muerte en el 12 al 20% de los receptores de trasplantes[10]. Su incidencia varía del 35 al 56% de los pacientes sometidos a trasplante alogénico dependiendo del régimen profiláctico previo y de diversos parámetros propios del paciente[11].

Aproximadamente el 40% de los pacientes que han sido sometidos a un trasplante alogénico de médula ósea desarrollan algún grado de EICH, con un espectro de manifestaciones clínicas que puede variar desde lesiones leves a graves o severas[12].

La EICH puede presentarse en otros pacientes, tales como aquellos sometidos a un trasplante hepático, transfusiones sanguíneas, fetos a quienes se han transferido linfocitos maternos, y en neonatos que han sido sometidos a exanguineotransfusiones[13].

Fisiopatología

Se denomina “antígenos de histocompatibilidad” a los antígenos que provocan el rechazo de los tejidos diferentes genéticamente y están codificados por los “genes de histocompatibilidad”[2]. Los aloantígenos que inducen las respuestas más intensas son los que codifican los genes del CPH; se trata de las moléculas que presentan los antígenos a las células T de manera que éstas puedan reconocerlos[9].

Cuando existe un tejido trasplantado genéticamente diferente al del receptor, puede surgir una cuestión interesante: los péptidos presentados sobre la superficie de las células del injerto son diferentes, debido a que la forma y carga del surco de sus moléculas CPH también lo son.¹⁰ Ésta es la razón por la que las diferencias entre las moléculas CPH del donante y el receptor (forma y carga de sus antígenos) provoca la expresión en los tejidos trasplantados de una gran cantidad de antígenos extraños que pueden ser reconocidos por las células T del receptor[2].

En los trasplantes de células hematopoyéticas, se produce una situación especial: la posibilidad de desarrollo de la EICH debido a la presencia de células T inmunocompetentes procedentes del donante, en un receptor alogénico que no es capaz de eliminarlas[1]. En estos casos, las células T inmunocompetentes trasplantadas pueden dañar a los tejidos del receptor[10].

Se pueden identificar ciertos factores de riesgo para desarrollar EICH, entre los cuales se encuentran:

1. Diferencia entre los complejos de histocompatibilidad, por esa razón es necesario buscar donante es compatibles. Todos los trasplantes alogénicos involucran cierta disparidad entre los complejos mayores y menores de histocompatibilidad y producen cierto grado de EICH[9].
2. Edad, la incidencia de EICH aumenta con la edad del receptor. Pacientes menores de 20 años tienen 25% de incidencia, mientras que los mayores de 50 años tienen tres veces esta cantidad. Los mecanismos involucrados incluyen una deficiencia en los sistemas de reparación celular, disminución de la flora bacteriana, e infecciones latentes[12].
3. Género, los pacientes masculinos tienen riesgo mayor de padecer EICH, particularmente si el donante es una mujer que ha sido sensibilizada durante el embarazo o transfusiones sanguíneas[9].
4. Inadecuada profilaxis, es importante que posterior al trasplante se continúe un régimen inmunosupresor, para disminuir el riesgo de reacciones inmunológicas que puedan dañar los tejidos blancos[10].

La enfermedad injerto contra huésped se divide en etapas, las cuales varían en su presentación clínica y el tiempo de presentación post trasplante: EICH hiperaguda, EICH aguda, EICH crónica[9].

Hay que recordar que es de beneficio para el paciente cierto grado de EICH, ya que de esta manera las células del tejido donante, ayudan a destruir células malignas que pudieran circular y además de esta manera hay mayor grado de arraigo del trasplante[3].

EICH hiperaguda

Es rara su presentación, pero puede ocurrir en la primera semana posterior al trasplante. El síndrome se caracteriza por una reacción inflamatoria severa, fiebre, hepatitis, retención de líquidos y choque[9]. El riesgo de presentarlo se incrementa en donantes no compatibles, o en receptores que no recibieron drogas inmunosupresoras posterior al trasplante de células hematopoyéticas. El mecanismo parece estar relacionado con una sobreproducción de citoquinas[10].

EICH aguda

La EICH se lleva a cabo en dos fases:

- a) *Fase aferente*: durante la cual los tejidos del huésped activan a los linfocitos T del donante[9].

- b) *Fase eferente*: que incluye la expresión de antígenos del CPH, la secreción de citocinas por parte de los linfocitos T activados y el reclutamiento de células efectoras que dan como resultado el ataque a órganos específicos del huésped[9].

La *fase aferente* se puede subdividir en 3 pasos principales: a) presentación de antígenos, b) activación de células T y c) proliferación y diferenciación de las células T activadas[2].

En la primera parte, los antígenos proteicos del huésped son degradados a pequeños fragmentos por las células presentadoras de antígeno (CPA); estos péptidos antigénicos se unen a moléculas HLA del CPH clase I o II y son exhibidos en la superficie de las CPA como “complejos HLA-péptidos”[10].

Estos complejos son reconocidos por las células T inmunocompetentes del huésped a través del RCT antígeno específico. Las células T CD4+ reconocen antígenos asociados a moléculas del CPH clase II, y las células CD8+ reconocen a los antígenos en asociación con moléculas clase I del CPH[2].

Las CPA del huésped secretan interleucina-1 que actúa como señal para la activación de las células T. La presentación de antígenos da lugar al segundo paso, la activación de células T individuales[2]. Esta serie de eventos activa la transcripción de genes para diversas citocinas, entre ellas, la interleucina-2 y sus receptores. La interleucina 2 estimula la proliferación de células T así como la expresión de sus receptores en diversas células efectoras[10].

El último paso consiste en la expansión clonal y diferenciación de las células T. La composición aloantigénica del huésped determina qué subclase de células T proliferarán y se diferenciarán[2]. Las diferencias antigénicas en las moléculas clase II del CPH (HLA-DR, DP y DQ) estimula a las células CD4+, mientras que las diferencias en las moléculas clase I (HLA-A, B y C) estimulan a las células CD8+. De manera, tanto las células CD4+ cooperadoras-inductoras, como las CD8+ citotóxicas- supresoras pueden llevar a cabo la fase aferente de la EICH[9].

La *fase eferente* de la EICH aguda es más compleja. Se cree que la acción citolítica directa de las células T citotóxicas ocasionan daño directo en los órganos del huésped[10]. Además, diferentes citocinas, en particular el factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α) juega un papel importante en la EICH. Esta citocina es liberada por los linfocitos T y macrófagos y produce de forma directa o indirecta un fenómeno de citolisis[2].

Se ha postulado que las lesiones de la EICH podrían también ser producidas por las células “asesinas naturales”

(NK)[9]. En contraste, las células CD4+ y/o CD8+ están siempre presentes. En cuanto a las lesiones cutáneas, se ha demostrado que en la EICH los queratinocitos producen por sí mismos FNT- α e interleucina-1[10]. Estas citocinas estimulan a las células endoteliales para sintetizar moléculas de adhesión celular (ICAM-1) que ejercen un efecto quimiotáctico sobre las células T del donante, mismas que inician las lesiones cutáneas características de la fase aguda de la enfermedad[2].

Algunos estudios sugieren que ciertas modificaciones en el endotelio están involucradas en la fisiopatología de la EICH, en especial, la expresión de moléculas de adhesión celular como la selectina-E y la molécula de adhesión vascular-celular[7].

Los últimos estudios han demostrado que la muerte celular en la EICH se lleva a cabo por un proceso de apoptosis y no de necrosis[9]. Esta observación apoya la participación de las células T citotóxicas y el FNT- α en la fisiopatología de la enfermedad, ya que las células T citotóxicas inducen apoptosis a través de diversas enzimas conocidas como “granzimas”, mientras que el FNT- α también es capaz de producir este fenómeno de apoptosis[10].

EICH crónica

La EICH crónica es parecida a las enfermedades autoinmunes, y es especialmente similar a las enfermedades de la colágena; presenta una fase liquenoide (temprana) y una atrófica (tardía)[14]. Las células T en la fase crónica de la enfermedad producen citocinas, como la interleucina-4 y el interferón-gamma (IFN- γ) que son capaces de estimular la producción de colágena por parte de los fibroblastos. Por otro lado, se ha demostrado que esta hiperproducción puede también ser estimulada por ciertos productos derivados de los mastocitos[7].

Probablemente las lesiones cutáneas en la EICH crónica estén asociadas con la presencia de células T autorreactivas; la presencia de estas células ayuda a explicar la asociación que existe entre la EICH crónica y un timo lesionado[3].

El timo puede sufrir daño ya sea por una EICH aguda previa o por el régimen profiláctico empleado. En el curso de la EICH crónica la habilidad normal del timo para eliminar células T autorreactivas e inducir “tolerancia” se encuentra alterada[9].

Debido a que el principal factor de riesgo para desarrollar EICH crónica es el antecedente de EICH aguda, y debido a que ésta puede afectar el timo y ocasionar alteraciones de la delección clonal, es factible pensar que la EICH crónica puede ser consecuencia de una afección tímica anterior[10].

Manifestaciones clínicas

EICH aguda

Se presenta usualmente entre los 7 y 21 días posteriores al trasplante, e incluso hasta 2 meses después[9]. Los principales órganos afectados son la piel, el hígado y el intestino[15]. Las manifestaciones cutáneas son las más comunes, presentándose hasta en el 50-80% de los pacientes trasplantados[16].

El primer síntoma cutáneo que aparece es prurito leve localizado o generalizado. Los pacientes también pueden quejarse de dolor cuando se ejerce presión sobre palmas y plantas[7]. El primer cambio objetivo en la piel es la aparición de un rash eritematoso o maculopapuloso sutil que aparece primero en la parte superior del tronco, cuello y porción distal de extremidades, particularmente en palmas y plantas (Figura 1)[15].

Pueden también presentar pápulas perifoliculares que son consideradas como dato orientador para el diagnóstico y como indicador de enfermedad severa[6]. Al mismo tiempo puede aparecer edema leve y coloración violácea de orejas y región periungueal[9]. Si la enfermedad es controlada en este momento el prurito cesa, el eritema desaparece gradualmente, hay descamación y manchas hiperpigmentadas residuales (Figura 2)[7]. Si la enfermedad progresa, las lesiones pequeñas coalescen dando lugar a grandes áreas de eritema que en ocasiones puede llegar a la eritrodermia[10].

Aproximadamente en el 6% de los casos puede haber formación espontánea de ampollas más evidentes en palmas y plantas y en sitios sometidos a trauma y presión. En un inicio, estas ampollas contienen un líquido seroso que posteriormente se vuelve hemorrágico[9]. En estos casos se puede encontrar el signo de Nikolsky positivo[6]. Cuando las ampollas abarcan áreas extensas y dejan amplias zonas desnudas de piel, la imagen clínica es semejante a la observada en la necrosis epidérmica tóxica[7]. Los síntomas extracutáneos usualmente aparecen en forma concomitante con las lesiones en la piel, aunque en ocasiones pueden presentarse en forma aislada. La afección del aparato gastrointestinal se traduce por grados variables de náusea, vómito y diarrea graduados de 1 a 4+[9].

La presencia de absorción intestinal deficiente, dolor abdominal e íleo son indicativos de enfermedad severa[3]. La afección hepática se manifiesta principalmente por incremento en los valores de la TGP y bilirrubina conjugada. Puede también presentarse hepatomegalia moderada e ictericia[17].

Las manifestaciones en cavidad oral se caracterizan por la presencia de eritema de la mucosa, edema, erosiones e incluso formación de úlceras que semejan a las ocasionadas

por la toxicidad de la quimioterapia (Figura 3)[6]. La afección ocular va desde un eritema conjuntival leve inespecífico, hasta una queratoconjuntivitis pseudomembranosa ocasionada por la pérdida del epitelio conjuntival[6].

EICH crónica

Las manifestaciones clínicas de la forma crónica de la enfermedad pueden aparecer después de 3 meses o incluso años después del trasplante. La piel se encuentra afectada en la mayor parte de los casos y la boca en el 90% de los pacientes[23]. Puede aparecer después de una forma aguda previa (32% de los casos) a lo que se le conoce como “forma progresiva”, después de un periodo libre de síntomas en pacientes que han sufrido la forma aguda (36% de los casos), constituyendo la “forma quiescente”, o bien, aparecer “de novo”, es decir, sin antecedente de enfermedad aguda preexistente (30% de los casos)[9].

Las manifestaciones a nivel cutáneo pueden ser de dos tipos: liquenoides y esclerodermoides[14]. Pueden desencadenarse de forma espontánea o ser inducidas por diversos factores tales como radiación UV intensa, trauma físico e infecciones por virus del herpes zoster e infecciones por borrelia[10]. Las lesiones liquenoides generalmente aparecen las primeras etapas de la enfermedad y se manifiestan como pápulas eritemato-violáceas, con escama fina en su superficie, aisladas o que pueden confluir en algunas zonas[15].

La topografía típica son las orejas, región periorbitaria, palmas y plantas, y en ocasiones pueden encontrarse alrededor de los folículos pilosos[6].

También puede afectar a las uñas produciendo onicoatrofia y pérdida de la uña; similar a lesiones de liquen plano (Figura 4)[18]. La afección genital puede llevar a fimosis y constricción vaginal[7]. Cuando las placas se localizan sobre las articulaciones, el proceso de fibrosis puede afectar los ligamentos originando retracción y contracturas[15]. En contraste con las lesiones liquenoides, las esclerodermiformes se localizan más centralmente, afectando principalmente la piel del tronco, nalgas y muslos (Figura 5)[19].

Los anexos cutáneos también pueden presentar zonas de alopecia, distrofia ungueal y disminución de la sudoración[9]. Incluso puede haber disminución de la producción de las glándulas lagrimales y de salivación, originando un cuadro similar al observado en el síndrome de Sjögren. Laacroesclerosis y el fenómeno de Raynaud son raros en la EICH crónica a diferencia de lo observado en la esclerosis sistémica[14].



Figura 1. Rash eritematoso maculopapular en palma derecha.



Figura 2. Máculas postinflamatorias, escamas blancas, en tronco y brazo derecho.

Los carillos, la lengua, el paladar y los labios también pueden estar involucrados[6]. Se presentan primero pequeñas pápulas semejantes a las del liquen plano que posteriormente dan lugar a erosiones y úlceras que pueden ocasionar dolor y dificultad para deglutir. Puede incluso ocurrir afectación de la mucosa esofágica[20]. En ocasiones se encuentran lesiones clínicas e histológicamente similares al liquen escleroso y atrófico (Figura 6)[20].



Figura 3. Eritema, edema, erosiones en mucosa oral.



Figura 4. Hiperpigmentación y onicodistrofia.

Otras manifestaciones incluyen datos de miositis o poli-miositis y leucodermia, aunque son infrecuentes[14]. La EICH crónica se acompaña la mayoría de las veces de afectación a nivel sistémico[15]. Así, los pacientes pueden cursar con grados variables de queratoconjuntivitis, afección hepática que clínicamente recuerda a la cirrosis biliar primaria con ictericia obstructiva, diarrea con o sin absorción intestinal deficiente, neuropatía periférica e infecciones recurrentes e incluso sepsis que pueden llevarlos a la muerte[3].

La EICH eczematoide es una variedad crónica recientemente descrita, la cual es una dermatosis agresiva, cuyo diagnóstico diferencial incluye las farmacodermias y tiene un pronóstico adverso. En la mayor parte de estos casos el donante tiene historia de atopia, y la teoría es que la hipersensibilidad se transmite por las células donantes[15].

Histopatología

EICH aguda

Los cambios histológicos se pueden observar 1 o 2 días después de que se hacen evidentes las manifestaciones cutáneas.



Figura 5. Lesiones esclerodermiformes en cara posterior de tronco.



Figura 6. Lesiones en cara dorsal de mano, semejantes a las ocasionadas por el liquen escleroso y atrófico.

neas[10]. Las alteraciones más tempranas que sirven para establecer el diagnóstico son la presencia de vacuolización en la capa basal y de células disqueratósicas o “apoptósicas” en la epidermis, sobre todo a nivel de la capa basal y espinosa y en los folículos pilosos[21].

Puede observarse un infiltrado linfocítico en la dermis papilar con exocitosis hacia las primeras capas de la epidermis (Figura 7). Ocasionalmente pueden hallarse linfocitos rodeando a las células disqueratósicas, imagen conocida como “satelitosis” (Figura 8), que no es exclusiva de la EICH; puede observarse también en enfermedades en las que el daño probablemente sea mediado por linfocitos (por ej: lupus eritematoso y liquen plano)[7]. En lesiones fulminantes la histología es semejante a la observada en necrolisis epidérmica tóxica, con engrosamiento de la epidermis y necrosis de queratinocitos[21].

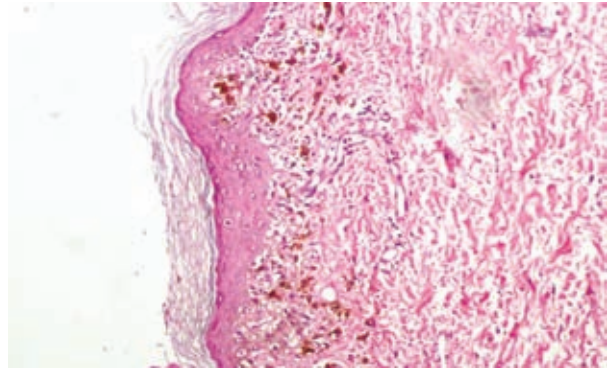


Figura 7. Dermatitis de interfase con vacuolización de la membrana basal, queratinocitos necróticos y exocitosis de linfocitos.

El análisis inmunofenotípico del infiltrado revela que la mayoría de las células corresponden a linfocitos T, con un predominio de CD4+ en la dermis, y de CD8+ en la epidermis[9]. Es importante mencionar que los hallazgos histopatológicos se correlacionan pobremente con los clínicos y hasta el 50% mostrar una biopsia normal[11].

De acuerdo a los cambios histológicos la EICH aguda se clasifica en 4 grados[21]:

0. Epidermis normal o cambios de enfermedades diferentes a EICH.
1. Vacuolización focal o difusa del estrato basal.
2. Células disqueratósicas en epidermis y/o folículo piloso.
3. Formación de fisuras o microvesículas subepidérmicas.
4. Separación de la epidermis de la dermis.

EICH crónica

a) *Liquenoide*: los cambios histológicos semejan a los observados en el liquen plano[21]. Hay hiperqueratosis generalmente ortoqueratósica, hipergranulosis, acantosis

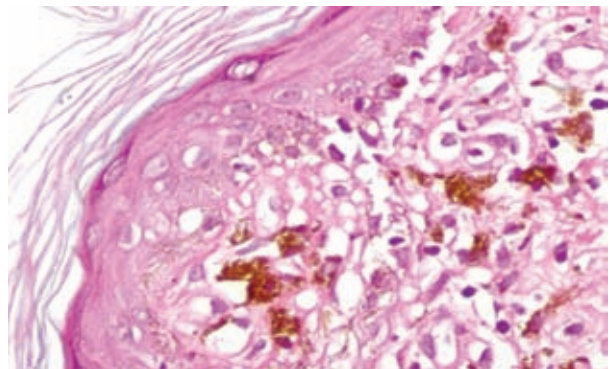


Figura 8. Características células necróticas satélite.

irregular moderada y degeneración vacuolar moderada en la capa basal[7]. En los folículos pueden observarse cambios semejantes a los de la epidermis. Hay infiltrado linfocitario en dermis papilar y perivascular[10]. Se presenta un importante incontinencia de pigmento. Mediante inmunofluorescencia directa se ha demostrado la presencia de depósitos de IgM en un patrón “globular” a nivel de la unión dermoepidérmica[21].

b) *Esclerodermiforme*: la epidermis puede ser normal o evidenciar cambios de la fase liquenoide, además se puede observar atrofia y vacuolización de la basal[21]. Se encuentran haces de colágena esclerosados en la dermis papilar que van progresando hacia las capas más profundas[19]. A diferencia de lo observado en la esclerodermia, en la EICH la esclerosis inicia en la dermis papilar y se extiende hacia la dermis profunda, aunque en etapas avanzadas de la enfermedad los cambios histológicos son indistinguibles de los de la esclerodermia[7].

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico se basa en el examen clínico y en el estudio histopatológico[7]. La combinación de un rash eritematoso con cambios histológicos correspondientes al grado 2, son suficientes para establecer el diagnóstico de RICH cutánea y por lo tanto de EICH[9]. Una erupción maculopapular eritematosa que se presenta en los primeros dos meses y medio posteriores a un trasplante exitoso de médula ósea representa siempre un dilema diagnóstico[17].

Los diagnósticos diferenciales principales incluyen la erupción por hipersensibilidad a drogas y el exantema viral[7]. La presencia de RICH a nivel hepático e intestinal orientan al diagnóstico de EICH[3]. En ausencia de afección a estos órganos, existen otros parámetros útiles para establecer el diagnóstico; éste deberá sospecharse cuando el rash aparece en forma simultánea a la “recuperación medular” o 1 a 2 días previos a la recuperación del recuento de leucocitos periféricos[13].

La presencia de eritema periungueal, auricular y de dolor inducido a la presión en palmas y plantas también son datos a favor de la EICH[6]. La diferenciación entre EICH y exantema viral es extremadamente difícil y requiere de confirmación mediante cultivos y pruebas serológicas[10].

Otros diagnósticos diferenciales en la EICH crónica incluyen pitiriasis liquenoide crónica, y collagenopatías[18]. El diagnóstico de EICH materno-fetal, que frecuentemente se presenta en niños con inmunodeficiencia combinada grave, requiere un índice alto de sospecha ya que clínicamente es similar a la mayoría de los exantemas; en este caso existe el antecedente de transfusión[17].

Tratamiento

La prevención de la enfermedad es el aspecto más importante del tratamiento. Recientemente se ha utilizado la combinación de ciclosporina con metotrexate con lo que se ha logrado disminuir la incidencia de la EICH aguda en un 15 a 40%, sin embargo, no modifica la de la EICH crónica[7].

Otras medidas preventivas incluyen:

- 1) Establecer la compatibilidad entre el HLA del donante y el receptor.
- 2) Depleción de linfocitos de la médula del donante mediante técnicas de centrifugación, radiación o anticuerpos monoclonales específicos contra linfocitos.
- 3) Administración de metotrexate y prednisona en bolos.
- 4) La administración de ciclosporina, metotrexate y glucocorticoides[9].

Una vez que se ha establecido la EICH aguda se recomienda la administración de dosis altas de corticoesteroides y ciclosporina[6]. Generalmente se recomienda de 1 a 3 mg/kg/día de prednisona (en ocasiones en forma de bolos) asociada a 3 a 5 mg/kg/día de ciclosporina[9]. Los medicamentos de segunda línea son empleados en casos refractarios incluyen: ciclofosfamida, globulinas antitímocito, antagonistas para receptores de interleucina-2, FNT- α e interleucina-1, así como la deferoxamina y agentes inmunosupresores como la rapamicina y el FK-506[10].

El tratamiento de las lesiones cutáneas incluye una adecuada higiene, el uso de jabones suaves y lubricación adecuada. El uso de corticoides fluorinados tópicos puede ser útil en casos de lesiones localizadas[9].

Es conveniente el uso de antihistamínicos sistémicos para el alivio del prurito. En el caso de lesiones ampollas que dejan zonas extensas denudadas de piel, el tratamiento es similar al de la necrosis epidérmica tóxica[4]. Debe incluir el control de infecciones, adecuado balance de líquidos y electrolitos y soporte nutricional[3].

No hay un tratamiento preventivo para la EICH crónica, por tanto la terapia está dirigida a la enfermedad ya establecida[9]. A diferencia del tratamiento para la forma aguda, en la forma crónica éste puede prolongarse por varios meses y frecuentemente la disminución de la dosis de los medicamentos empleados ocasiona recaídas[18]. El esquema recomendado es de prednisona 1 mg/kg/día vía oral y ciclosporina de 3 a 5 mg/kg/día por un periodo variable en función de la severidad de la enfermedad, usualmente de 9 a 12 meses[7].

Otras opciones de tratamiento son: ciclofosfamida, metotrexate, azatioprina, el uso de dosis altas de talidomida

(200-800 mg/día)[7] y PUVA terapia, la cual produce mejoría importante sobre todo en lesiones cutáneas¹⁵ sin embargo, su uso deberá ser evaluado con cautela debido a que en estos pacientes está aumentada la incidencia de algunos tipos de cáncer, en especial el CA epidermoide en piel y boca, la enfermedad de Bowen y el melanoma maligno. Se ha empleado Rituximab para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por EICH, el cual también mejora las lesiones de liquen plano y los cambios cutáneos de manera parcial. La dosis empleada es 375 mg/m² por 4 semanas[22].

Pronóstico

La evolución de la EICH aguda depende de la severidad de la enfermedad. En casos leves las alteraciones en piel, hepáticas y gastrointestinales pueden resolver en forma espontánea[3]. En casos severos la terapia enérgica es siempre necesaria. La EICH aguda es la primera causa de muerte en el 45% de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea[10].

Por otra parte, el 40 a 50% de los pacientes con EICH crónica mueren en los primeros 10 años después de iniciada la enfermedad. La mortalidad es debida tanto a la enfermedad por sí misma como a la alta incidencia de infecciones

debidas en parte a los efectos inmunosupresores del tratamiento[9].

Los pacientes que desarrollan EICH crónica después de la forma aguda, aquéllos con lesiones liquenoides y los que tienen importante afección hepática tienen un peor pronóstico, con una mortalidad del 80% a 10 años. La trombocitopenia persistente es también un signo de mal pronóstico[10].

Se han descrito algunos factores que se piensa contribuyen al desarrollo de EICH crónica, entre ellos se encuentran los siguientes:

- EICH aguda previamente.
- Edad del receptor mayor de 20 años.
- Donante femenino[9].

Cuando estos 3 factores se conjuntan la probabilidad de desarrollar la forma crónica de la enfermedad es del 55% a 3 años[7].

Finalmente, existen 3 parámetros que sirven como indicadores del desarrollo de una EICH crónica progresiva y fatal: a) aumento progresivo de bilirrubina total, b) incremento del número evacuaciones por día y c) extensión rápida y progresiva de las lesiones cutáneas[3].

Bibliografía

- Copelan E. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354: 1813-26.
- Abbas A, Lichtman A, Pober J. Inmunología celular y molecular, cuarta edición, España, Mc Graw-Hill Interamericana, 2002; 502-3.
- Drazen J. Tratado de Medicina Interna, 21.^a edición, Estados Unidos, editorial McGraw-Hill, 2002; 1091-6.
- Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick Dermatology in General Medicine, sexta edición, Mc Graw Hill, 2003; 1144-52.
- Morris P. Transplantation- A medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med* 2004; 2678-80.
- James W, Berger TG, Elson D. Andrew's disease of the skin, décima edición, Estados Unidos, Saunders Company, 2000; 89-90.
- Bolognia J, Jorizzo J, Rapini R. Dermatology, segunda edición, Estados Unidos, Mosby, 2003; 174-8.
- Kuykendall T, Smoller B. 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: 1081-5.
- Lewis Johnson M, Farmer E. Graft versus host reactions in dermatology. *Journal of the American academy of dermatology* 1998; 38: 369-92.
- Beirana A, Alcalá D, Franco Castro A. Enfermedad injerto contra huésped. *Revista Centro Dermatológico de Pascua* 2000; 9: 74-80.
- Zhou Y, Barnett M, Rivers J. Clinical significance skin Biopsies in the diagnosis and management of Graft versus host disease in early postallogeic Bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2000; 136: 717-21.
- <http://emedicine.medscape.com/article/1050580-overview/Graft-versus-host-disease/> Febrero 2008/Scheinfeld / Noah/ingles
- Chaudhuri S, Smoller B. Acute cutaneous graft versus host disease: A clinicologic and immunophenotypic study. *Int J Dermatol* 1992; 270-2.
- Tsunemi Y, Ihn H, Nakamura K, Tamaki K. Post transplantation chronic Graft versus host disease with overlapping features similar to those of various collagen diseases. *Int J Dermatol* 2003; 42: 292-94.
- Creamer D, Martyn-Simmons C, Osborne G, Kenyon M, Salisbury J, Devereux S et al. Eczematoid Graft-vs-Host Disease. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1157-62.
- Whalen J, Jukic D., English III J, Rash and pancytopenia as initial manifestation of acute Graft versus host disease after liver transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 908-11.
- Paller A. Clinical pediatric Dermatology, tercera edición, Estados Unidos, Elsevier Saunders, 2006; 655-8.
- Sanli H, Arat M, Oskay T, Gurman G. Evaluation of nail involvement in patients with chronic cutaneous Graft versus host disease: A single center study from Turkey. *Int J Dermatol* 2004; 43: 176-80.
- Tabata H, Yamakage A, Yamazaki S. Electron microscopic study of sclerodermatous chronic Graft versus host disease. *Int J Dermatol* 1996; 35: 862-6.
- Schaffer J, Mcniff J, Seropian S, Cooper D, Bolognia J. Lichen sclerosus and eosinophilic fascitis as manifestations of chronic Graft versus host disease. Expanding the sclerodermoid spectrum. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 591-600.
- Weedon D. Skin pathology, segunda edición, Estados Unidos, Churchill Livingstone, 2002; 46.
- Fatourehchi M, Azhary R, Gibson L. Rituximab: Applications in dermatology. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1143-55.
- Peñas P, Jones-Caballero M, Argues M, Fernández-Herrera J, Fraga J, García Díez A. Sclerodermatous Graft versus host disease, clínica and pathological study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 924-34.

Cuestionario de autoevaluación

1. ¿Cuál es el tipo de trasplante en el que el donante y receptor son de la misma especie, pero genéticamente diferentes?:
 - a) Autogénico.
 - b) Singénico.
 - c) Alogénico.
 - d) Xenogénico.
 - e) Cordón umbilical.
2. ¿A qué se refiere el acondicionamiento pre trasplante?:
 - a) Emplear quimioterapia y/o radioterapia para producir ablación de la médula ósea del receptor y evitar rechazo.
 - b) Emplear quimioterapia para producir ablación de la médula ósea del donante y evitar rechazo.
 - c) Emplear radioterapia para producir ablación de la médula ósea del donante y evitar rechazo.
 - d) Emplear quimioterapia para producir ablación de la médula ósea del donante y receptor y así evitar rechazo.
 - e) Generar estado de inmunosupresión en el donante y evitar rechazo.
3. ¿Cómo se denomina a las manifestaciones clínicas e histológicas provocadas por la reacción de células inmunocompetentes de un tejido trasplantado que interactúan con tejidos de un receptor inmunosuprimido?:
 - a) Rechazo al trasplante.
 - b) Recidiva de neoplasia.
 - c) Hemólisis.
 - d) Enfermedad injerto contra huésped.
 - e) Síndrome de lisis tumoral.
4. ¿Cómo se denomina a la reacción inflamatoria montada por las células del donante en contra de un órgano específico?:
 - a) Rechazo al trasplante.
 - b) Recidiva de neoplasia.
 - c) Hemólisis.
 - d) Síndrome de lisis tumoral.
 - e) Reacción injerto contra huésped.
5. ¿Qué porcentaje de pacientes sometidos a trasplante alogénico desarrolla EICH?:
 - a) 10-15%.
 - b) 35-50%.
 - c) 15-20%.
 - d) 60-70%.
 - e) 5-15%.
6. ¿Cuál es el mecanismo inmunológico involucrado en la patogenia de la EICH?:
 - a) Los macrófagos del receptor atacan tejidos del donante.
 - b) Los linfocitos del donante atacan a los tejidos receptores.
 - c) Los linfocitos del receptor atacan al tejido donante.
 - d) Los monocitos del donante atacan a los tejidos receptores.
 - e) La inmunidad innata es la que contribuye al daño de los queratinocitos.
7. ¿Cuánto tiempo posterior al trasplante ocurre la EICH hiperaguda?
 - a) Primera semana post-trasplante.
 - b) Primer mes post-trasplante.
 - c) Primeros tres meses post-trasplante.
 - d) No existe tiempo definido para esta reacción.
 - e) Primer año post-trasplante.
8. Cuáles son los principales órganos afectados en la EICH aguda?:
 - a) Hígado, pulmón y riñón.
 - b) Riñón, corazón y piel.
 - c) Piel, hígado e intestino.
 - d) Intestino, corazón y pulmón.
 - e) Sistema inmune, intestino y riñón.
9. ¿Qué porcentaje de pacientes presentan manifestaciones cutáneas en la EICH aguda?:
 - a) 10-20%.
 - b) 25-30%.
 - c) 15-20%.
 - d) 40-50%.
 - e) 50-80%.
10. ¿Cuál es el primer cambio que presenta la piel en la EICH aguda?:
 - a) Dermatitis liquenoide.
 - b) Rash eritematoso o maculopapuloso sutil.
 - c) Máculas hiperpigmentadas.
 - d) Mucositis y dolor a la deglución.
 - e) Eritrodermia.
11. ¿Qué manifestaciones se presentan en la mucosa oral en EICH aguda?:
 - a) Gingivitis, odinofagia y úlceras.
 - b) Hipertrofia gingival, edema y caries dental.
 - c) Caries dental, odinofagia y gingivitis.
 - d) Eritema, edema, erosiones y ocasionalmente úlceras.
 - e) Edema, hipertrofia gingival y eritema.
12. ¿En qué grado histológico se encuentra la EICH aguda, cuando se aprecia separación dermo-epidérmica en la biopsia de piel?:
 - a) 0.
 - b) 1.
 - c) 2.
 - d) 3.
 - e) 4.
13. ¿Cuánto tiempo posterior al trasplante ocurre la EICH crónica?:
 - a) Primera semana post-trasplante.
 - b) Primer mes post-trasplante.
 - c) Primeros dos meses post-trasplante.
 - d) Posterior al tercer mes del trasplante.
 - e) Posterior al primer año del trasplante.
14. ¿Cómo se denomina al EICH crónica que aparece en pacientes sin antecedentes de manifestaciones cutáneas o extracutáneas de EICH aguda?:
 - a) Forma de novo.
 - b) Forma progresiva.
 - c) Forma quiescente.
 - d) Forma recidivante.
 - e) Forma recurrente.
15. ¿Qué tipo de manifestaciones cutáneas se observan en la EICH crónica?:
 - a) Eczematosa y liquenoide.
 - b) Eritematosa y esclerodermoide.
 - c) Liquenoide y esclerodermoide.
 - d) Maculo-papular.
 - e) Morbiliforme y liquenoide.



16. ¿Qué citocinas están involucradas en la hiperproducción de colágeno en pacientes con EICH crónica?:
 - a) IL-5 e INF- γ .
 - b) IL-4 e INF- γ .
 - c) IL-5, IL-10, INF- α .
 - d) IL-1, IL-5 e IL-10.
 - e) INF- γ e INF- α .
17. ¿Que manifestaciones aparecen a nivel de los anexos cutáneos?:
 - a) Hipertriosis, distrofia ungueal e hiperhidrosis.
 - b) Hipertriosis, melanoniquia e hiperhidrosis.
 - c) Alopecia cicatrizal, distrofia ungueal e hiperhidrosis.
 - d) Hiperqueratosis subungueal, alopecia y melanoniquia.
 - e) Alopecia, onicodistrofia y disminución de sudoración.
18. ¿Qué se observa en la inmunofluorescencia directa en la EICH crónica?:
 - a) Depósitos de IgG patrón globular en la unión dermoepidérmica.
 - b) Depósitos de IgA patrón granular en la unión dermoepidérmica.
 - c) Depósitos de IgM patrón lineal en epidermis.
 - d) Depósitos de IgM patrón globular en la unión dermoepidérmica.
 - e) Depósitos de IgG en panal de abeja a nivel epidérmico.
19. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en la EICH aguda?:
 - a) Metotrexate y ciclofosfamida.
 - b) Metotrexate y ciclosporina.
 - c) Esteroides y ciclosporina.
 - d) Azatioprina y esteroides.
 - e) Azatioprina como monoterapia.
20. ¿Que factores contribuyen al desarrollo de EICH?:
 - a) Diagnóstico de EICH aguda, receptor menor de 20 años y donante femenino.
 - b) Diagnóstico de EICH crónica, receptor menor de 20 años y donante masculino.
 - c) Diagnóstico de leucemia, receptor mayor de 20 años y donante femenino.
 - d) Diagnóstico de EICH aguda, receptor menor de 50 años y donante masculino.
 - e) Diagnóstico de EICH crónica, receptor menor de 50 años y donante femenino.

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 5 de 2011.

Respuestas del cuestionario del número 1 de 2011: 1c, 2a, 3d, 4e, 5b, 6b, 7a, 8c, 9e, 10b, 11d, 12e, 13d, 14a, 15c, 16b, 17e, 18d, 19c, 20a