

Enfermedad injerto contra huésped

Dra. Angélica Beirana P,* Dr. Daniel Alcalá Pérez,** Dra. Angélica Franco Castro***

RESUMEN

La enfermedad injerto contra huésped es un síndrome caracterizado por alteraciones cutáneas, hepáticas y gastrointestinales. Dentro de las manifestaciones cutáneas se han descrito cuatro grados, siendo la necrólisis epidérmica tóxica el más grave de ellos. Se presenta una breve revisión del tema.

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

ABSTRACT

Graft versus host disease is a clinical syndrome characterized by cutaneous changes, liver and gastrointestinal dysfunction. Within the cutaneous manifestations four grades have been described, toxic epidermal necrolysis being the worst of them. This is a brief review of this topic.

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

DEFINICIÓN

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) consiste en un grupo de manifestaciones clínicas e histológicas provocadas por la reacción de células inmunocompetentes de un tejido trasplantado (injerto) que interaccionan con tejidos de un receptor inmunosuprimido (huésped), originando lesión en los mismos.¹

El término reacción injerto contra huésped (RICH) se refiere a la reacción inflamatoria montada por las células del donador en contra de un órgano específico (piel, hígado, aparato gastrointestinal). La EICH es entonces, un síndrome clínico compuesto por la suma de estas reacciones en un individuo determinado.²

CONCEPTOS BÁSICOS

El "trasplante" es el proceso por el que se toman células, tejidos u órganos llamados "injertos" de un individuo y se ponen en otro habitualmente diferente. El individuo que proporciona el injerto se denomina "donador" y el que lo recibe, "receptor" o "huésped". Un injerto que se trasplanta de un individuo al mismo indi-

viduo se denomina "autólogo" o "autoinjerto". Un trasplante entre dos individuos genéticamente idénticos o singénicos (p. ej. gemelos monocigotos) se llama "isogénico" o "isoinjerto".

Un injerto trasplantado entre dos individuos genéticamente diferentes pero de la misma especie se denomina "alogénico" o "aloinjerto", y son los más frecuentes en la práctica clínica. Por último, un injerto trasplantado entre individuos de especies diferentes se llama "xenogénico" o "xenoinjerto". A no ser que el donante y el receptor sean genéticamente idénticos, los antígenos del injerto inducirán una respuesta inmunitaria de rechazo.³

HISTORIA

Billingham en 1966 estableció los 3 postulados necesarios para que se produzca la EICH:

1. El injerto debe contener células inmunocompetentes: las células inmunocompetentes responsables de la EICH fueron reconocidas por Gowans hace más de 30 años como "linfocitos pequeños". Más tarde, McGregor demostró que éstas derivaban de células madre de la médula ósea. Ahora sabemos que estas células inmunocompetentes corresponden a células T maduras del donador presentes en la médula ósea.
2. El receptor debe expresar antígenos tisulares no presentes en el donador: hoy en día se sabe que las

* Jefe del Servicio de Dermatología Pediátrica, Centro Dermatológico Pascua (CDP).

** Residente de 3er año Dermatología, CDP.

*** Residente de 4º año Dermatología, CDP.

diferencias antigénicas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) entre el donador y el receptor constituye el factor de riesgo clave para el desarrollo de la EICH.

3. El receptor debe cursar con algún grado de inmunosupresión que le haga incapaz de organizar una respuesta frente a las células trasplantadas: un individuo con un sistema inmune competente es capaz de establecer una respuesta en contra de las células T del donador y por lo tanto prevenir el desarrollo de la EICH. Esta condición de inmunosupresión requerida se encuentra con mayor frecuencia en pacientes trasplantados de médula ósea quienes reciben altas dosis de agentes inmunosupresores, quimioterapia y radioterapia previos al trasplante, aunque puede también observarse en otras situaciones.^{1,4}

EPIDEMIOLOGÍA

La EICH 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. Su incidencia varía del 18 al 56% dependiendo del régimen profiláctico previo y de diversos parámetros propios del paciente.

En general, aproximadamente el 50% 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 ir de leve a severa.²

La EICH puede presentarse en otras situaciones, tales como: posterior a un trasplante hepático, después de transfusiones sanguíneas, en fetos a quienes se han transferido linfocitos maternos, y en neonatos que han sido sometidos a exanguineotransfusiones.^{4,5}

Se ha descrito que la forma aguda de la EICH puede ocurrir también después de realizarse un trasplante singénico de médula ósea en aproximadamente 11% de los casos, y hasta en un 7% de los pacientes sometidos a un trasplante autólogo.^{2,6} La enfermedad que ocurre en estos casos es de corta duración, tiende a ser limitada a la piel y a resolver en forma espontánea. La EICH posterior al trasplante autólogo o singénico de médula ósea puede también ser inducida por la administración concomitante y de bajas dosis de ciclosporina. La severidad de esta forma "inducida" es similar a la observada en la forma "espontánea" de la enfermedad.²

FISIOPATOLOGÍA

Los antígenos que provocan el rechazo de los tejidos genéticamente diferentes se denominan "antígenos de

histocompatibilidad" y están codificados por los "genes de histocompatibilidad". Los aloantígenos que inducen las respuestas más enérgicas 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.

La estructura de las diferentes moléculas del CPH es prácticamente idéntica, estando formadas por dos hélices alfa que se apoyan sobre una lámina beta situada encima de dos dominios de tipo inmunoglobulina, por medio de los cuales se mantienen amarradas a la membrana celular. Las hélices alfa forman un profundo surco en el que se alojan los péptidos. La región de la molécula CPH que interacciona con las células T es el borde externo de estas hélices alfa.

Las diferencias más importantes en la secuencia de aminoácidos de dos moléculas CPH diferentes aparecen en la región más profunda del surco que forman las dos hélices alfa, y no en la superficie externa que establece contacto con el receptor de células T (RCT). Por tanto, la principal diferencia que existe entre las diferentes moléculas del CPH con respecto al reconocimiento por parte de las células T, estriba en la forma y en la carga del surco de unión al péptido.

En condiciones fisiológicas normales, el surco de las moléculas CPH se encuentra ocupado por péptidos procedentes de componentes celulares normales que han sido sometidos a degradación intracelular. Los mecanismos de tolerancia tímica (eliminación clonal de células T autorreactivas) garantizan que las células T no reconozcan estos péptidos de origen endógeno, lo que conduciría al desarrollo de procesos autoinmunitarios.

En el caso de un tejido trasplantado y genéticamente diferente a los del receptor surge una situación especial: 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. 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.

En los trasplantes de médula ósea (MO), se produce una situación especial: la posibilidad de desarrollo de la EICH debido a la presencia de células T inmunocompetentes procedentes del donador en un receptor alogénico que no es capaz de eliminarlas. En estos casos, las células T inmunocompetentes trasplantadas pueden atacar a los tejidos del receptor.⁷

FASE AGUDA DE LA EICH

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 donador.
- 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.

La fase aferente a su vez puede ser dividida en 3 pasos principales: a) presentación de antígenos, b) activación de células T individuales y c) proliferación y diferenciación de las células T activadas.

En el primer paso, 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". 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.

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. Este evento requiere de múltiples y rápidos cambios bioquímicos intracelulares, incluyendo un incremento en los niveles de calcio libre citoplasmático, la activación de la proteinasa C y de la tirosinasa. 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.

El tercer 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. 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 esta forma, tanto las células CD4⁺ cooperadoras-inductoras, como las CD8⁺ citotóxicas-supresoras pueden llevar a cabo la fase aferente de la EICH.

La fase eferente de la EICH aguda es menos clara. Se piensa que la acción citolítica directa de las células T citotóxicas ocasionan daño tisular directo en los órganos del huésped. Además, diversas 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.⁴

Se ha propuesto que las lesiones de la EICH podrían también ser producidas por las células "asesinas naturales" (NK), sobre todo por estudios realizados en ratones, sin embargo, existen pocos estudios en humanos en los que se hayan encontrado células NK. 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. 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 donador, mismas que inician las lesiones cutáneas características de la fase aguda de la enfermedad.

Diversos 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.¹

Existen también "antígenos menores" que son péptidos no codificados por los genes del CPH como el HA-1 y HA-2 que son también capaces de desencadenar las reacciones alógicas.⁸

Estudios recientes han demostrado que la muerte celular en la EICH se lleva a cabo por un proceso de apoptosis y no de necrosis. 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.⁹

FASE CRÓNICA DE LA EICH

La EICH crónica semeja una "enfermedad autoinmune", y es especialmente similar a las enfermedades del tejido conectivo. Las células T en la fase crónica de la enfermedad producen un patrón especial de citocinas, como la interleucina-4 y el interferón-gamma (IFN- γ) que son capaces de estimular la producción de colágeno por parte de los fibroblastos. Por otro lado, se ha demostra-

do que esta hiperproducción de colágena puede también ser estimulada por ciertos productos derivados de los mastocitos.

Es probable que 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 fuerte asociación que existe entre la EICH crónica y un timo dañado.

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. 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 selección clonal, es factible pensar que la EICH crónica puede ser consecuencia de una afección tímica previa.^{4,8}

CUADRO CLÍNICO

EICH aguda

La enfermedad se presenta usualmente entre los 7 y 21 días posteriores al trasplante, e incluso hasta 2 meses después. Los principales órganos afectados son la piel, el hígado y el intestino (Cuadro I).

Las manifestaciones cutáneas son las más frecuentes, presentándose hasta en el 50-80% de los pacientes trasplantados.

El primer síntoma cutáneo en aparecer es un prurito leve localizado o generalizado. Los pacientes también pueden quejarse de dolor cuando se ejerce presión sobre palmas y plantas. El primer cambio visible 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. Pueden también aparecer pápulas perifoliculares que son consideradas como dato orientador para el diagnóstico y como indicador de enfermedad severa. Al mismo tiempo puede aparecer edema leve y coloración violácea de orejas y región periungueal. Si la enfermedad es controlada en este

CUADRO I. GRADO CLÍNICO

	I	II	III	IV
Piel	1 - 2 +	1-3 +	2-3 +	2-4 +
Hígado	0	1	2-3 +	2-4 +
Gastrointestinal	0	1	2-3 +	2-4 +

momento el prurito cesa, el eritema desaparece gradualmente, hay descamación y manchas hiperpigmentadas residuales. Si la enfermedad progresa, las lesiones pequeñas coalescen dando lugar a grandes áreas de eritema que en ocasiones puede llegar a la eritrodermia (Cuadro II).

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. En estos casos se puede encontrar el signo de Nikolsky positivo.² Cuando las ampollas abarcan áreas extensas y dejan amplias zonas denudadas de piel, la imagen clínica es semejante a la observada en la necrólisis epidérmica tóxica.^{9,10}

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 +. La presencia de absorción intestinal deficiente, dolor abdominal e íleo son indicativos de enfermedad severa. La afección hepática se manifiesta principalmente por incremento en los valores de la TGP y bilirrubina conjugada. Puede también presentarse hepatomegalia moderada e ictericia.⁹

La afección oral se manifiesta 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. La afección ocular va desde un eritema conjuntival leve inespecífico, hasta una queratoconjuntivitis pseudomembranosa ocasionada por la pérdida del epitelio conjuntival.

CUADRO II.

Organo dañado	+	++	+++	++++
Piel	Rash menor 25% SC	Rash 25-50% SC	Eritrodermia	Necrólisis ep. tóxica
Hígado (bil. mg/dL)	2-3	3-6	6-15	mayor 15
Gastrointestinal	500-1000 mL/día	1000-1500 mL/día	Mayor 1500 mL/día	Dolor abd. severo, íleo

CLASIFICACIÓN DE LA EICH AGUDA

EICH crónica

Los signos clínicos de la forma crónica de la enfermedad pueden aparecer después de 4 meses o incluso años después del trasplante. La piel se encuentra afectada en casi todos los casos y la boca en el 90% de los pacientes. 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).

Las manifestaciones cutáneas pueden ser de dos tipos: liquenoides y esclerodermoides. 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 y borrelia.⁸

Las lesiones liquenoides generalmente aparecen en etapas tempranas de la enfermedad y se manifiestan como pápulas eritemato-violáceas, con escama fina en su superficie, aisladas o que pueden confluir en algunas zonas. Los sitios más afectados son las orejas, región periorbitaria, palmas y plantas, y en ocasiones pueden encontrarse alrededor de los folículos pilosos. Pueden también afectarse las uñas produciendo onicoatrofia y petrigiones, y los genitales con el riesgo de producir fimosis y constricciones vaginales.^{8,11,12}

Las lesiones esclerodermoides suelen aparecer después, usualmente entre los días 150 a 300 posteriores al trasplante. Se presentan como placas induradas, escleróticas, amarillentas, brillantes, de bordes mal definidos, con zonas hiperpigmentadas alternando con otras de hipopigmentación, que pueden permanecer localizadas o generalizarse. Cuando las placas se localizan sobre las articulaciones, el proceso de fibrosis puede afectar los ligamentos originando retracción y contracturas. En contraste con las lesiones liquenoides, las esclerodermoides se localizan más centralmente, afectando principalmente la piel del tronco, nalgas y muslos. Los anexos cutáneos también pueden afectarse presentando zonas de alopecia, distrofia ungueal y disminución de la sudoración. Incluso puede haber disminución de la salivación y de la producción de las glándulas lagrimales, originando un cuadro similar al observado en el síndrome de Sjögren. La acroesclerosis y el fenómeno de Raynaud son raros en la EICH crónica a diferencia de lo observado en la esclerosis sistémica.^{5,8}

Los carillos, la lengua, el paladar y los labios también pueden estar afectados. 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 afección de la mucosa esofágica.⁸ Otras manifestaciones poco frecuentes incluyen datos de miositis o polimiositis y leucodermia.^{13,14}

La EICH crónica se acompaña la mayoría de las veces de afección a nivel sistémico. 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.^{8,15}

ASPECTOS HISTOLÓGICOS

Los cambios histológicos pueden observarse 1 o 2 días después de que se hacen evidentes las manifestaciones cutáneas. Las alteraciones más tempranas que sirven para establecer el diagnóstico son la presencia de vacuolización en la capa basal y de células disqueratóicas o "apoptóticas" en la epidermis, sobre todo a nivel de la capa basal y espinosa y en los folículos pilosos. Puede observarse un infiltrado linfocítico en la dermis papilar con exocitosis hacia las primeras capas de la epidermis. Ocasionalmente pueden hallarse linfocitos rodeando a las células disqueratóicas, imagen conocida como "satelitosis", 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).

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.

De acuerdo a los cambios histológicos la EICH se clasifica en 4 grados: (Cuadro III).

EICH CRÓNICA:

a) Liquenoide: los cambios histológicos recuerdan los observados en el liquen plano. Se presenta hiperqueratosis generalmente ortoqueratótica, hipergranulosis, acantosis irregular moderada y degeneración vacuolar moderada en la capa basal. En los folículos pueden observarse cambios semejantes a los de la epidermis. Hay infiltrado linfocitario en dermis papilar y perivascular. Mediante inmunofluorescencia directa se ha demostrado la presencia de depósitos de IgM en un patrón "globular" a nivel de la unión dermoepidérmica.

CUADRO III.

Grado	Hallazgos histológicos
0	Epidermis normal o cambios de enf. diferentes a EICH
1	Vacuolización focal o difusa de la capa basal o UDE
2	Células disqueratósicas en epidermis y/o folículo piloso
3	Formación de fisuras o microvesículas subepidérmicas
4	Separación de la epidermis de la dermis ^{2,5,16}

b) Esclerodermoide: la epidermis puede ser normal o mostrar cambios propios de la fase liquenoide. Se encuentran haces de colágena esclerosados en la dermis papilar que van progresando hacia las capas más profundas. Hay atrofia de anexos. En contraste con 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.²

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la EICH se basa en el examen clínico y en el estudio histopatológico. 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.

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.

Los principales diagnósticos diferenciales incluyen la erupción por hipersensibilidad a drogas y el exantema viral. La presencia de RICH a nivel hepático e intestinal orientan a el diagnóstico de EICH. En ausencia de afectación 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. 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. La diferenciación entre EICH y exantema viral es

extremadamente difícil y requiere de confirmación mediante cultivos y pruebas serológicas.²

TRATAMIENTO

La prevención de la enfermedad es la clave del tratamiento. Actualmente se utiliza 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. Otras medidas profilácticas incluyen: 1) establecer la compatibilidad entre el HLA del donador y el receptor, 2) depleción de linfocitos de la médula del donador mediante técnicas de centrifugación, radiación o anticuerpos monoclonales específicos contra linfocitos, 3) administración de metotrexate y prednisona en bolos y 4) la triple asociación de ciclosporina, metotrexate y glucocorticoides.^{5,8}

Una vez establecida la EICH aguda se requiere la administración de dosis altas de corticoesteroides y ciclosporina. Generalmente se administran 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. Medicamentos de segunda línea empleados en casos refractarios incluyen: ciclofosfamida, globulinas antitímocito, antagonistas para receptores de interleucina-2, FNT-a e interleucina-1, así como la deferoxamina y agentes inmunosupresores como la rapamicina y el FK-506.

El tratamiento de las lesiones cutáneas deberá incluir una adecuada higiene, el uso de jabones suaves y lubricación adecuada. El uso de corticoides fluorinados tópicos puede ser útil en el caso de lesiones limitadas. Es conveniente el uso de antihistamínicos sistémicos para el alivio del prurito.

En el caso de lesiones ampollosas que dejan zonas extensas denudadas de piel, el tratamiento es similar al de la necrólisis epidérmica tóxica. Debe incluir el control de infecciones, adecuado balance de líquidos y electrolitos y soporte nutricional.

No existe una terapia profiláctica para la forma crónica de la enfermedad, el tratamiento por tanto está dirigido a la enfermedad ya establecida. 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. 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.

Otras opciones terapéuticas incluyen: ciclofosfamida, metotrexate, azatioprina, el uso de dosis altas de tali-

domida (200-800 mg/día) y PUVA terapia, la cual produce mejoría importante sobre todo en lesiones cutáneas; 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.^{8,17}

PRONÓSTICO

La evolución de la EICH aguda depende de la severidad de las lesiones. En casos leves las alteraciones en piel, hepáticas y gastrointestinales pueden resolver en forma espontánea. 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.²

Por otro lado, 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. 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.⁶

Los principales factores asociados al desarrollo de EICH crónica incluyen:

- La enfermedad aguda previa, que aumenta 11 veces la posibilidad de desarrollar la forma crónica
- Edad del receptor mayor de 20 años
- Donador femenino

Cuando estos 3 factores se conjuntan la probabilidad de desarrollar la forma crónica de la enfermedad es del 55% a 3 años.⁸

Por último, 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 volumen de evacuación total por día y c) extensión rápida y progresiva de las lesiones cutáneas.¹⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones M, Sols M, Fraga J. Necrólisis epidérmica tóxica como manifestación de enfermedad injerto contra huésped cutánea grado IV. *Actas Dermo Sif* 1992; 83: 13-16.

2. Farmer ER, Hood AF. Graft versus host disease. In: Fitzpatrick, Eisen, Wolff et al. *Dermatology in General Medicine*. 4ª edición 1993;2:1510-1518.
3. Abbas AK, Lichtman A, Pober J. Respuestas inmunitarias a los trasplantes celulares. In: Abbas, Lichtman, Pober. *Inmunología Celular y Molecular*. 2ª edición Madrid, España: Interamericana 1995: 379-398.
4. Ferrara LM, Deeg HJ. Graft-versus Host Disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 667-674.
5. Horn TD. Graft versus Host Disease. In: Arndt, Le Boid, Robinson et al. *Cutaneous Medicine and Surgery*. 1ª edición W.B. Saunders Company 1996;1:225-234.
6. Rowel NR, Goodfield MJ. Collagen Tissue Disorders. In: Rook, Wilkinson, Ebling. *Textbook of Dermatology*. 5ª edición Oxford: Blackwell Scientific Publications 1992; 3: 2238-2240.
7. Roitt I, Brostoff J, Male D. Trasplante y rechazo. In: Roitt, Brostoff, Male. *Inmunología*. 4ª edición Madrid, España: Harcourt Brace 1997: 26.1-26.13.
8. Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous Graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1998; 134: 602-612.
9. Langley RG, Walsh MD, Nevill Th et al. Apoptosis is the mode of keratinocyte death in cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 187-190.
10. Takeda H, Mitsuhashi Y, Kondo S. Toxic epidermal necrolysis possibly linked to hyperacute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Dermatol* 1997; 21: 635-641.
11. Martin RW, Farmer ER, Altomonte AL et al. Lichenoid graft-versus-host-disease in an autologous bone marrow transplant recipient. *Arch Dermatol* 1995; 131: 333-335.
12. Liddle BJ, Cowan MA. Lichen planus-like eruption and nail changes in a patient with graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 1990; 122: 841-843.
13. Ollivier I, Wolkenstein PW, Gherardi R et al. Dermatomyositis-like graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 1998; 138: 558-559.
14. Nagler A, Goldenhersh MA, Levi-Schaffer F et al. Total leukoderma: a rare manifestation of cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 1996; 134: 780-783.
15. Hideyuki T, Yamakage A, Yamazaki S. Electron-microscopic study of sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Int J Dermatol* 1996; 35: 862-866.
16. Barnadas MA, Moreno A, Brunet S et al. Enfermedad de injerto contra huésped. Estudio histopatológico prospectivo. *Actas Dermo Sif* 1993; 84: 1-5.
17. Woscoff A, Ruiz Lazcano A, De Pablo A, Robinson A. Sclerodermatous changes of chronic graft-versus-host diseases treated with PUVA. *Int J Dermatol* 1996; 35: 656-658.
18. Darmstadt GL, Donnenberg AD, Vogelsang GB et al. Clinical, Laboratory, and Histopathologic Indicators of the Development of Progressive Acute Graft-Versus-Host Disease. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 397-401.
19. Collins RH, Cooper B, Nikaein A. Graft-versus-host disease in a liver transplant recipient. *Ann Int Med* 1992; 116: 392.
20. Redondo P, España A, Herrero JI et al. Graft-versus-host disease after liver transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 314-317.