

Caso clínico

Enfermedad injerto contra huésped

María Antonieta Domínguez Gómez,* Ana Cecilia Rodas-Díaz**

RESUMEN

El trasplante alogénico de médula ósea se utiliza como tratamiento alternativo para algunas neoplasias malignas de origen hematopoyético, en algunos tumores sólidos y en varias enfermedades autoinmunes. Entre las complicaciones más frecuentes de este procedimiento se encuentra el desarrollo de la enfermedad injerto contra huésped (EICH). La denominación inicial de la EICH fue propuesta por Billingham en 1966. Se le clasifica en aguda y crónica de acuerdo con el tiempo de instalación del cuadro, esto es, si se desarrolla antes o después de los primeros 100 días de ocurrido el trasplante. Presentamos a continuación el caso de un paciente con EICH que evolucionó favorablemente al tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad injerto contra huésped, trasplante alogénico, neoplasia maligna de origen hematopoyético.

ABSTRACT

Allogeneic bone marrow transplantation is used as a treatment for malignancies of hematopoietic origin, in some solid tumors and autoimmune diseases. Graft versus host disease (GVHD) develops as a frequent complication of this treatment. The initial term of GVHD was proposed by Billingham in 1966. GVHD was originally divided into acute and chronic, depending on whether the presentation is before or after the first 100 days of transplantation. In this article we report the case of a patient with GVHD who progressed well with the treatment.

Key words: Graft versus host disease, allogeneic transplantation, malignancies of hematopoietic origin.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es un padecimiento autoinmune, en el cual los linfocitos T del donador desempeñan un papel central en el ataque inmunológico a los tejidos del huésped.

Las formas aguda y crónica son diferentes desde el punto de vista clínico e inmunológico.^{1,2} La EICH aguda representa una alteración inmunológica con un patrón de producción de citocinas, principalmente de tipo TH1;^{1,3} es de corta duración y afecta únicamente a los epitelios.⁴ Su frecuencia oscila de un 6 a 90% entre los receptores de injertos. Su grado de afectación se

relaciona con los factores de riesgo propios de cada paciente.⁵⁻⁹ Ocasiona gran morbilidad y mortalidad si no se diagnostica a tiempo. Los principales órganos afectados son la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal. Las manifestaciones en la piel son las más frecuentes.^{5,10} Los pacientes refieren prurito o sensación de dolor cutáneo. Se observa un exantema maculopapular que en algunos casos puede progresar a lesiones ampollosas e incluso a necrosis epidérmica. Otra forma de presentación común, es como una erupción escarlatiniforme o con pápulas perifoliculares.⁴

La forma crónica representa un fenómeno específico de inmunohistocompatibilidad, con características de enfermedad autoinmune, en donde el patrón de producción de citocinas es de tipo TH2, y el padecimiento es sistémico.^{11,12} Los linfocitos T del donador atacan a los tejidos del receptor, especialmente a los epitelios, desencadenando apoptosis.^{13,14} Liberan al interior de las células involucradas gránulos de proteasas denominados granzimas y activan algunos receptores de la membrana plasmática como el TRAIL, de la familia

* Jefa del Servicio de Fototerapia.

** Residente del cuarto año.

Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», SSDF.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/dermatologicopascua>

del TNF- α , lo cual activa la maquinaria apoptótica de la célula.¹⁵

La enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc) puede desarrollarse como evolución de una EICH aguda (forma progresiva) tras un intervalo libre de enfermedad (quiescente) o sin EICH aguda previa (*de novo*).¹¹

La forma crónica se manifiesta en el 20 al 50% de los receptores de trasplante HLA compatibles entre hermanos, y en un 60 al 70% de los no familiares.

En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de EICHc, el más importante es el antecedente de haber cursado con EICH aguda (80%); el 20% restante debuta con EICHc (*de novo*). La disparidad del HLA entre el donante y el receptor es también importante para el desarrollo de EICHc. Se presenta en aproximadamente 40% de los pacientes sometidos a trasplante de donante emparentado HLA idéntico, en 50% de los que reciben un trasplante de un donante emparentado con disparidad HLA y hasta 70% entre los que reciben un trasplante de un donante no emparentado.^{11,16}

La edad del paciente también influye. La incidencia de EICHc se incrementa un 13% entre pacientes entre 10 y 20 años, y hasta un 40% en aquéllos con más de 20 años. La edad del donador también contribuye como precipitante, y debe tenerse en cuenta al momento de seleccionarlo, así como el género, ya que en pacientes varones la incompatibilidad de sexo incrementa el riesgo de EICHc.¹¹ La ausencia de tratamiento profiláctico con aciclovir para infección por herpes virus, la omisión de irradiación corporal total y el tipo de quimioterapia antes del trasplante de médula ósea, son otras causas que se han considerado como posibles desencadenantes del cuadro.¹⁷

Clásicamente, la EICHc se ha dividido en limitada (pacientes que no requieren tratamiento sistémico) o extensa (aquellos que requieren tratamiento inmunosupresor).¹¹

Aproximadamente la mitad de las personas afectadas tiene compromiso en tres o más órganos. A pesar de su baja tasa de recurrencia, la enfermedad crónica se asocia con una alta mortalidad secundaria al tratamiento.¹⁸ La piel, el hígado, la mucosa oral y la conjuntiva son los tejidos más afectados en un 90 a 100% de los casos.¹⁸

Inicialmente, las lesiones cutáneas suelen aparecer de manera insidiosa, con marcada xerosis, ictiosis, pápulas foliculares, lesiones papuloescamosas o psoriasiformes. Sin embargo, las manifestaciones cutáneas más frecuentes son de dos tipos: las liquenoides y las esclerodermiformes, en este último grupo

se incluyen el liquen escleroso, la morfea y la fascitis eosinofílica.¹¹ En general, la variedad liquenoide se desarrolla más tempranamente que la esclerodermiforme y es habitual que ambas lo hagan después de los 60 días posteriores al trasplante.¹⁸ Las lesiones liquenoides se manifiestan como pápulas eritematovioláceas, con escama fina en la superficie, que pueden estar aisladas o agrupadas. La topografía más frecuente es a nivel de los pabellones auriculares, región periorbitaria, palmas y plantas.^{5,8}

Las lesiones esclerodermiformes aparecen como placas escleróticas, amarillentas, brillantes con bordes mal definidos y zonas hiperpigmentadas que alternan con manchas hipopigmentadas. Las zonas más afectadas son el tronco, los glúteos y los muslos.^{6,8}

Los carrillos, la lengua, el paladar y los labios también pueden afectarse. Inicialmente pueden presentarse como pápulas pequeñas, parecidas al liquen plano oral, que posteriormente evolucionan a erosiones y úlceras.

La histopatología en la fase liquenoide se caracteriza por hiperqueratosis, hipergranulosis, acantosis irregular moderada y degeneración vacuolar de la capa basal, con diversos grados de necrosis de queratinocitos y satelitosis. Se observa un infiltrado linfocitario perivascular.

La fase esclerodermiforme muestra atrofia epidérmica, destrucción progresiva de los anexos cutáneos, alineación de la unión dermoepidérmica y fibrosis superficial. En la dermis hay infiltración perivascular discreta y haces de colágena esclerosada.^{5,7}

El manejo de esta enfermedad es multidisciplinario. La respuesta al tratamiento es impredecible y variable en cada órgano involucrado.¹⁹ Al momento de iniciar el tratamiento inmunosupresor se debe tener en cuenta el grado de afectación (leve, moderado o severo), así como el riesgo de recaída del paciente.¹¹

El tratamiento de elección en la enfermedad crónica es el uso de corticosteroides sistémicos asociados o no a inhibidores de calcineurina. Otras alternativas terapéuticas son el mofetilmicofenolato, la fototerapia, el rituximab,¹⁹ la talidomida, hidroxycloquina, dosis bajas de metotrexato, acitretina, inhibidores del TNF, ciclofosfamida y pentostatina.¹⁶

La mortalidad por EICHc varía entre el 15 y 56%. Los pacientes fallecen habitualmente por infecciones debidas a depresión de la inmunidad celular y a disfunción de barreras epiteliales. Algunas otras se producen por disfunción hepática. Las enfermedades oncológicas de base no constituyen una causa importante de muerte en estos pacientes.¹⁸

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 16 años de edad; originario y residente del Distrito Federal. Presenta dermatosis generalizada, de aspecto monomorfo, constituida por incontables pápulas violáceas que se agrupan formando placas de tamaño y forma variables, de apariencia liquenoide, con bordes bien delimitados y superficie lisa; estas pápulas alternan con manchas hiperpigmentadas. Su evolución es aguda y pruriginosa (*Figuras 1 y 2*). A nivel de la mucosa oral presentaba ex ulceraciones (*Figura 3*); en láminas ungueales de manos y pies se observaba onicomadesis y xantoniquia (*Figura 4*). El resto de la exploración física fue negativa.

Refirió haber iniciado un año previo a su dermatosis, con crecimientos ganglionares cervicales, por lo cual,

en su unidad médica de adscripción se inició un plan de estudios que incluía la realización de una radiografía de tórax, la cual mostró crecimiento mediastinal. Fue enviado a un tercer nivel de atención en donde se procedió a realizar aspirado de médula ósea, con lo cual se estableció el diagnóstico de linfoma no Hodgkin linfoblástico inmunofenotipo T, estadio IV B. Se inició tratamiento con quimioterapia de inducción a la remisión con esquema Hiper-CVAD, del cual completó cuatro ciclos, fases A y B. Nueve meses después del diagnóstico se le efectuó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donador relacionado (hermana; HLA 100% compatible). Catorce días después del trasplante inició con eritema y prurito en regiones retroauriculares y palmas, con posterior aparición de las pápulas ya descritas, las cuales, rápidamente se diseminaron a toda la superficie corporal adoptando la morfología ya señalada. Se realizó una biopsia incisional de una de las placas, ésta mostró una epidermis con hiperqueratosis y tapones córneos, dermis superficial con infiltrados perivascuales (*Figura 5*), presencia de queratinocitos necróticos en epidermis (*Figura 6*), así como infiltrados linfohistiocitarios perivascuales (*Figura 7*). Haciendo una correlación clínico-histopatológica, y con base en los antecedentes arriba mencionados, se realizó el diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped aguda. Se inició tratamiento con esteroides sistémicos, con evolución favorable.



Figuras 1 y 2. Placas eritematovioláceas de aspecto liquenoide y manchas hiperpigmentadas.



Figura 3. Ulceraciones en mucosa oral.



Figura 4. Onicomadesis y xantoniquia.

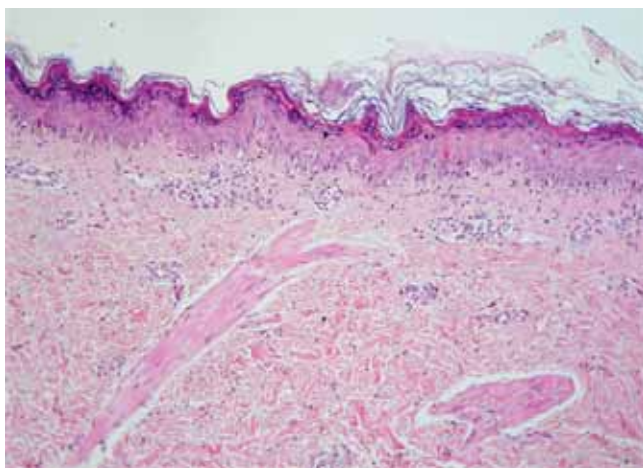


Figura 5. Epidermis con hiperqueratosis y tapones córneos. Dermis superficial con infiltrados perivascuales (H&E 4x).

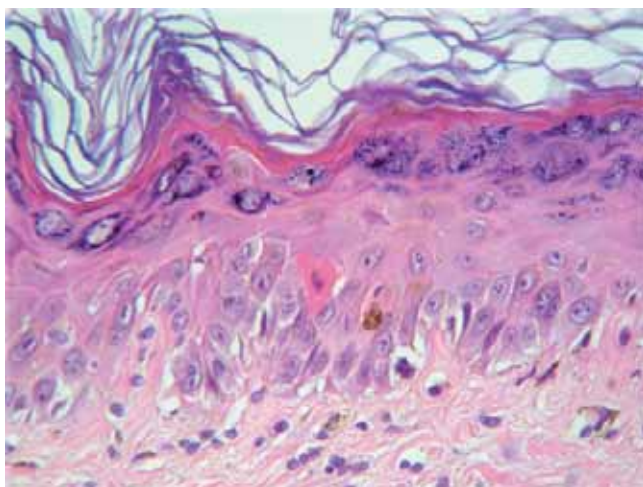


Figura 6. Presencia de queratinocitos necróticos en epidermis (H&E 20x).

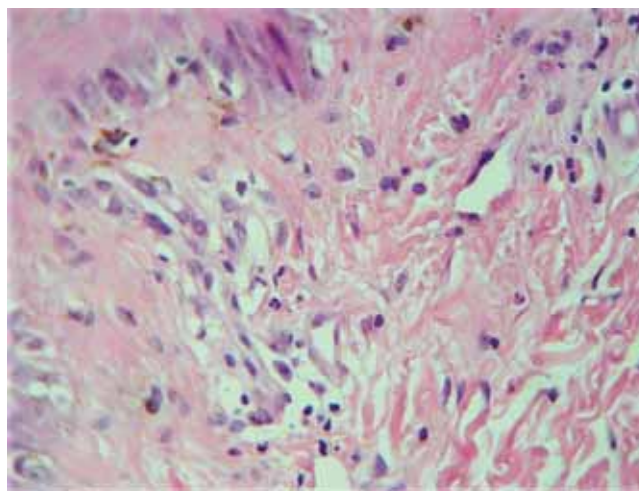


Figura 7. Infiltrados linfohistiocitarios perivascuales (H&E 20x).

Después de seis meses se instaló tratamiento de mantenimiento con prednisona y ciclosporina, así como manejo profiláctico por el riesgo de infecciones oportunistas y de sostén, con administración de inmunoglobulina G cada cuatro semanas. Su evolución ha sido favorable hasta el momento actual.

COMENTARIO

Es importante conocer las manifestaciones cutáneas que pueden desarrollarse después de realizar un trasplante de órgano, ya que indirectamente nos advierten que se está desarrollando una alteración inmunológica que puede dañar al órgano en cuestión. Esto permite realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos para así restaurar, en lo posible, la inmunidad del huésped y evitar posibles complicaciones.

El caso motivo de esta comunicación cumplía con todos los criterios de una EIVHa (enfermedad injerto contra huésped aguda), tanto por sus antecedentes como por las manifestaciones clínicas y los hallazgos histopatológicos, por lo cual se consideró de interés su publicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. Mini-review. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 121-129.
2. Snover DC. Acute and chronic graft versus host disease: histopathological evidence for two distinct pathogenetic mechanisms. *Human Pathol* 1984; 15: 202-205.

3. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 827-838.
4. Rodríguez-García H, Velásquez-González E, Magaña-Ramírez MC et al. Enfermedad injerto contra huésped. *Dermatología Rev Mex* 2006; 50(5): 174-184.
5. Johnson ML, Farmer ER. Graft-*versus*-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(3): 369-392.
6. Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous graft-*versus*-host disease. *Arch Dermatol* 1998; 134(7): 602-612.
7. Tabbara S, Zimmerman K, Morgan C et al. Hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Intern Med* 2002; 162(14): 1558-1566.
8. Beirana PA, Alcalá-Pérez D, Franco-Castro A. Enfermedad injerto contra huésped. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2000; 9(2): 74-80.
9. Marra DE, McKee PH, Nghiem P. Tissue eosinophils and the perils of using skin biopsy specimens to distinguish between drug hypersensitivity and cutaneous graft-*versus*-host disease. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4): 543-546.
10. Deeg HJ, Antin JH. The clinical spectrum of acute graft-*versus*-host disease. *Semin Hematol* 2006; 43(1): 24-31.
11. Pérez-Simón JA. Enfermedad injerto contra huésped crónica: fisiopatología, clasificación y tratamiento. *Hematológica* 2009; 94: 61.
12. Horwitz ME, Sullivan KM. Chronic graft-*versus*-host disease. *Blood Reviews* 2006; 20: 15-27.
13. Gilliam AC. Update chronic graft-*versus*-host disease. *JID* 2004; 123: 251-257.
14. Gilligan AC, Whitaker-Menezes D, Korngold R et al. Apoptosis is the predominant form of epithelial target cell in acute experimental graft-*versus*-host disease. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 377-383.
15. Sedghizadeh PP, Allen CA, Anderson KE et al. Oral graft-*versus*-host disease and programmed cell death: Pathogenetic and clinical correlates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2004; 97: 491-498.
16. Schaffer JV. The Changing face of graft-*versus*-host disease. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 190-200.
17. Easaw SJ, Lake DE, Beer M et al. Graft-*versus*-host disease. Possible higher risk for African American patients. *Cancer* 1996; 78: 1492-1497.
18. Centeno A, Ruiz Lascano A. Variedad esclerodermiforme de enfermedad injerto contra huésped. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34: 21-24.
19. Rojas K, Pacheco M, Pajuelo M. Enfermedad injerto contra huésped crónica refractaria. *Folia Dermatol Perú* 2008; 19(2): 81-84.

Correspondencia:

Dra. María Antonieta Domínguez Gómez
Dr. Vértiz Núm. 464, Esq. Eje 3 Sur, Col. Buenos Aires, Delegación Cuauhtémoc, 06780, México, D.F.
Tel. 5519 6351
E-mail: dominguez035@yahoo.com.mx