

# Enfermedad injerto versus huésped

*Graft versus host disease*

**María Juliana Villafañe,<sup>1</sup> Luis Hernando Moreno<sup>2</sup>**

## RESUMEN

La enfermedad injerto versus huésped (EIVH) es una entidad de frecuente presentación en las personas que son intervenidas con alotrasplantes. Es inducida y mantenida por las células inmunocompetentes del injerto, que atacan los tejidos del huésped; especialmente los epitelios. El diagnóstico de la EIVH es clínico, apoyado en la histopatología, pero esta, por sí misma, no permite diagnosticar la entidad. La primera línea de tratamiento de la EIVH continúa siendo los esteroides sistémicos y ante refractariedad para estos, aparecen nuevas terapéuticas que resultan efectivas en casos reportados en la literatura, sin que aún se hayan podido definir guías de manejo para este tipo de pacientes. Se necesita realizar estudios de terapéutica en pacientes refractarios a esteroides para poder concluir al respecto.

**PALABRAS CLAVE.** Injerto, trasplante alogénico, linfocitos, epitelios.

## SUMMARY

*Graft versus host disease is a condition of frequent occurrence in people who are implanted with allogeneic transplants. The diagnosis is clinical, supported by histopathology, but this, by itself does not make a diagnosis. The first line of treatment for this entity are systemic steroids. For the patient refractory to systemic steroids, new therapeutics that could be useful are reported, but not yet defined its use and none were superior to steroids. Studies are needed to define the approach to the patient refractory to steroids.*

**KEY WORDS:** *Graft, allogeneic transplant, lymphocytes, epithelia.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad injerto versus huésped (EIVH) es el conjunto de manifestaciones clínicas e histopatológicas que se presentan en el receptor de un trasplante de células madre alogénico, el que se encuentra inmunosuprimido, secundariamente a los regímenes condicionantes previos a la realización del trasplante.<sup>1</sup>

Es inducida y mantenida por las células inmunocompetentes del injerto, que atacan especialmente epitelios y rápidamente proliferan en otros órganos como el hígado, el tracto gastrointestinal y la piel. También puede aparecer tras el trasplante de órganos sólidos que porten linfocitos, en neonatos inmunosuprimidos por transferencia de linfocitos maternos y tras la infusión de derivados sanguíneos no irradiados.<sup>1</sup>

Tradicionalmente la EIVH se clasificaba en aguda y crónica, según el tiempo transcurrido tras el trasplante; 100 días determinaban enfermedad aguda y más de 100 días, crónica.<sup>2</sup> Los regímenes condicionantes actuales menos intensivos y el uso de infusiones de linfocitos purificados del donante sumado a el uso de sangre de cordón umbilical como fuente de células madre, ha conducido a que se presenten manifestaciones agudas de la enfermedad en trasplantes de 100 o más días de evolución y manifestaciones de enfermedad crónica en trasplantados de menos de 100 días. Por esta razón, la clasificación actual es predominantemente clínica.<sup>1</sup>

El número de casos de la EIVH aumenta proporcionalmente al número de trasplantes de células madre de origen sanguíneo que se realicen. Se ha calculado que a nivel mundial se realizan más de 20 000 trasplantes por año. De estos, en 70% a 100% de los casos, los pacientes desarrollaran la entidad

1. Servicio de Dermatología y Cirugía Dermatológica. Universidad del Valle, Cali, Colombia.

2. Dermatólogo. Msc Microbiología. Docente y jefe del servicio de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

sino reciben manejo profiláctico.<sup>4</sup> Esta entidad se convierte entonces en la más frecuente causa de morbimortalidad para los pacientes alotrasplantados, incluso, supera a las infecciones, la enfermedad venoclusiva hepática y las reacciones medicamentosas.<sup>3</sup> Como la enfermedad cursa con múltiples manifestaciones cutáneas, es muy importante para el dermatólogo tener las herramientas necesarias para sospecharla, diagnosticarla y participar en el manejo que es multidisciplinario.

## EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, se realizan alrededor de 20 000 trasplantes anuales a nivel mundial. De estos, entre 70% y 100% de los casos desarrollan EIVH sino se realiza una profilaxis.<sup>4</sup>

Del total de pacientes que desarrollan la entidad, 40% son refractarios al manejo con esteroides sistémicos, y de ellos, 26% fallecen.<sup>5</sup>

## HISTORIA

Alrededor de 1960, Billingham observó que en ratones con aplasia medular inducida por radiación a los que se realizaban injertos no singénicos de médula ósea, se presentaba una respuesta letal caracterizada por debilidad, diarrea y lesiones en piel que eran seguidas de la recuperación celular medular. En 1966, propuso los requerimientos para que la entidad se desarrollara, los cual hasta hoy se consideran válidos: 1) el injerto debe contener células inmunológicamente competentes; 2) el tejido receptor debe expresar antígenos que

no expresa el injerto y son reconocidos como extraños por las células del injerto; 3) el receptor debe ser incapaz de rechazar las células trasplantadas. Hoy se reconoce que las células efectoras responsables del desarrollo de esta enfermedad son los linfocitos T del injerto. Estos linfocitos reconocen como extraños a los antígenos pertenecientes al complejo mayor de histocompatibilidad, que presentan las células nucleadas del tejido receptor, el que está en una condición de inmunosupresión, que le impide rechazar el tejido injertado.<sup>1</sup>

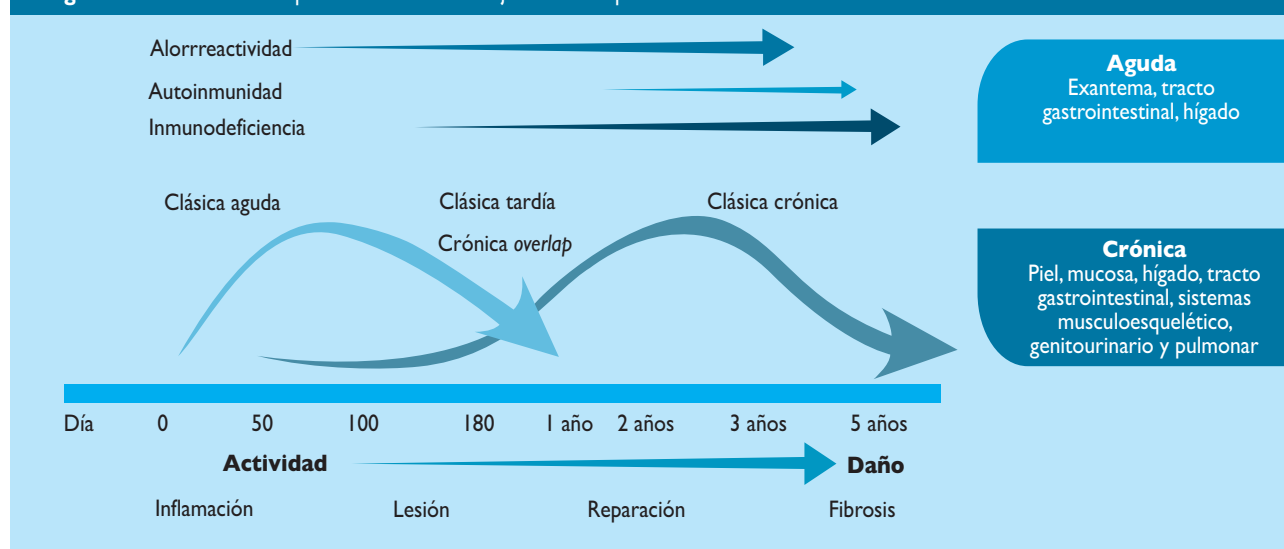
## CLASIFICACIÓN

La clasificación antigua estaba determinada por el tiempo en el que se presentaran los síntomas, tras la realización del alotrasplante. En la actualidad, son las manifestaciones clínicas las que determinan la clasificación de la entidad. Figura 1.

### Definiciones

- ▲ Enfermedad aguda clásica. Manifestaciones clínicas de enfermedad aguda, que se presentan dentro de los 100 primeros días tras la realización del trasplante.
- ▲ Enfermedad aguda persistente o recurrente en el tiempo o aguda tardía. Manifestaciones clínicas de enfermedad aguda que se presentan posterior a los 100 primeros días tras la realización del alotrasplante.
- ▲ Enfermedad crónica clásica. Manifestaciones de enfermedad crónica, sin importar el tiempo de presentación.
- ▲ Síndrome *overlap*: Se presentan al mismo tiempo manifestaciones de enfermedad aguda y de enfermedad crónica, sin importar el tiempo de evolución.<sup>6</sup>

**Figura 1.** Cambio de concepto de la enfermedad injerto vs. huésped



Adaptado de: Filipovic AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945-956. TGI: tracto gastrointestinal; GU: genitourinario.

## PATOGÉNESIS

Los trasplantes alogénicos se realizan como tratamiento de múltiples malignidades hematológicas, enfermedades no malignas de células madre y enfermedades genéticas como la mucopolisacaridosis.

La fisiopatología de la enfermedad aguda está más claramente descrita que la de la crónica, pero en las fases iniciales de la enfermedad, hay eventos comunes que se describirán a continuación.

El requisito para que la entidad se presente es que las células del injerto sean inmunocompetentes y que el lecho receptor del injerto presente inmunosupresión como previamente se citó.<sup>1</sup> Las células nucleadas del receptor expresan en su superficie antígenos propios, que son presentados por las células profesionales presentadoras de antígenos del tejido receptor, a los linfocitos T CD4 del injerto, los cuales al no reconocerlos como propios, desarrollan una diferenciación TH1, que lleva a la expansión clonal de células T alorreactivas. Esto es seguido de la generación de citocinas inflamatorias y citotóxicas, de la activación de células TCD8 citotóxicas que por medio de FAS-FASL, perforinas y granzimas conducen a la apoptosis y lisis de células epiteliales.<sup>1</sup>

Los antígenos implicados en el desarrollo de esta enfermedad pertenecen al complejo mayor de histocompatibilidad, en su mayoría, y a ciertos antígenos menores de este complejo y algunos no ubiquitinizados no pertenecientes a esta familia. Los antígenos menores de la familia del complejo mayor de histocompatibilidad, se han identificado como los principales implicados en la EIVH que se presenta en hombres alotrasplantados, cuyas donantes son mujeres.

Esta respuesta se ha demostrado en los epitelios y los órganos blanco más frecuentes son piel, hígado y TGI.<sup>7</sup>

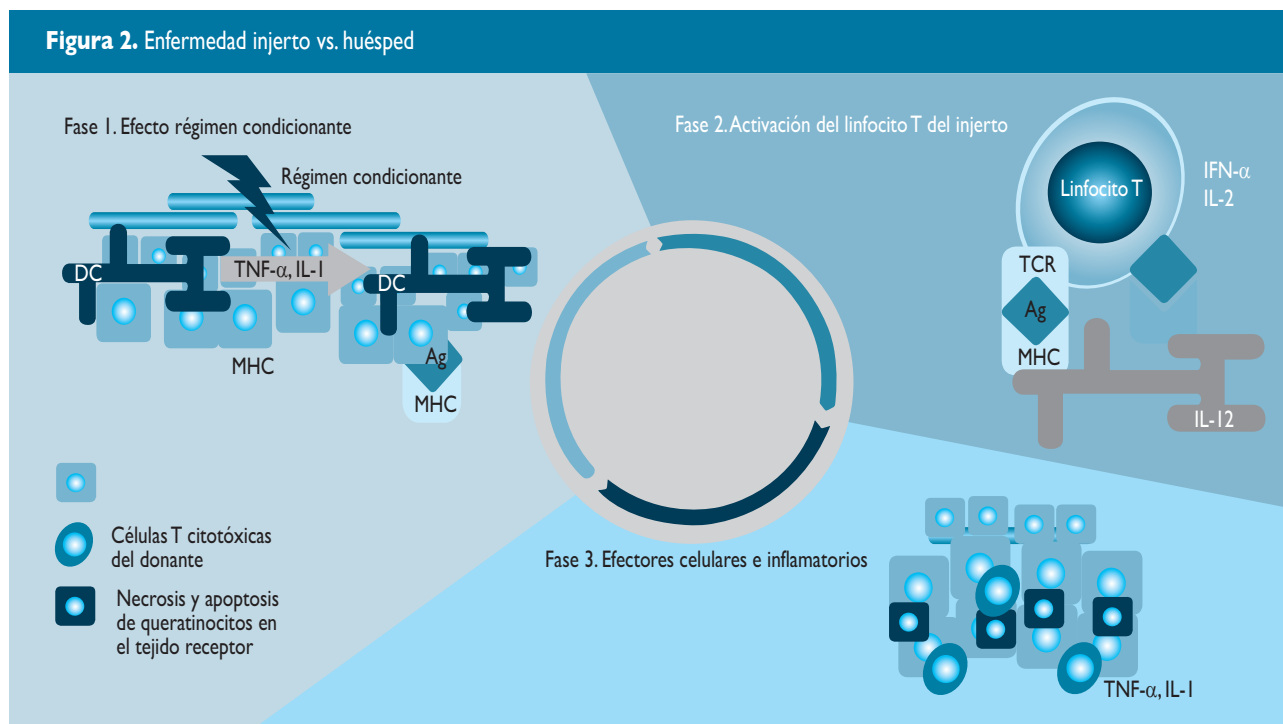
Durante la enfermedad aguda se presenta apoptosis y necrosis en el tejido y durante la crónica se desarrolla un proceso inflamatorio y fibrótico de manera característica.<sup>1</sup>

### Fisiopatología de la enfermedad aguda

Característicamente se han identificado tres fases de la enfermedad cutánea y, algo similar, en el tracto gastrointestinal. A nivel cutáneo se encuentra (Figura 2):

▲ **Fase 1.** Los regímenes condicionantes resultan en una injuria del queratinocito. Secundario a esto se liberan metaloproteinasas y proteasas que activan macrófagos, que liberan factor de necrosis tumoral alfa e IL-1, citocinas que promueven la presentación antigénica por parte de

**Figura 2.** Enfermedad injerto vs. huésped



Adaptado de: Hofmeister CC, Quinn A, Cooke KR, Stiff P, Nicoloff B, Ferrara JL. Graft vs host disease of the skin: life and death of the epidermal edge. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10:366-372. CD: célula dendrítica, TCR: receptor de linfocito T.

las células dendríticas, pues estimulan la expresión de moléculas coestimuladoras y aumenta los niveles de complejo mayor de histocompatibilidad I y II que se expresan en las membranas celulares.<sup>1</sup>

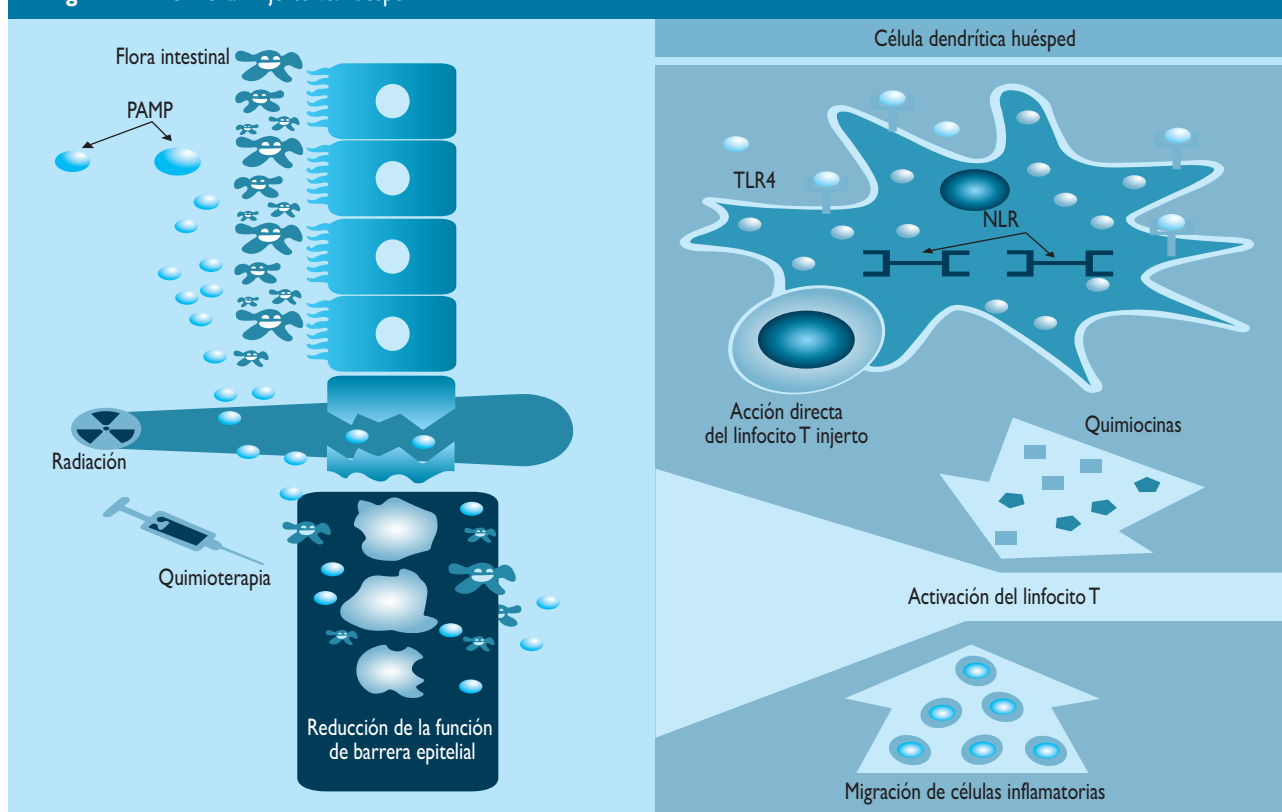
- ▲ **Fase 2.** Tras la fase de liberación de antígenos y coestimulación, se da la presentación de antígenos provenientes de los queratinocitos lesionados, por parte de las células dendríticas del huésped, a los linfocitos T CD4 del injerto. Esto lleva a la activación y diferenciación de estas células y al desarrollo de una respuesta predominantemente TH1.<sup>1</sup>
- ▲ **Fase 3.** Tras la activación de los linfocitos T CD4 y la diferenciación TH1, se presenta la expansión clonal de estas células, que liberan IL-2, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma, citocinas que activan más linfocitos T y mantienen un ambiente proinflamatorio, respectivamente.<sup>1</sup> Tras la interacción entre el linfocito T y la célula dendrítica, esta produce IL-12 que podría activar a linfocitos T CD8 citotóxicos del injerto, que causarían lisis y apoptosis prematura del queratinocito por granzimas, perforinas y FAS-FAS ligando. Estos linfocitos también podrían ser activados por presentación cruzada.<sup>8</sup>

En conclusión, la lesión de los queratinocitos va a ser mediada en primera instancia por células de la inmunidad innata activas en este ambiente proinflamatorio, como sucede con los macrófagos que producen moléculas reactivas del oxígeno, como también por linfocitos T CD4 y T CD8.

A nivel intestinal, se sugiere que sucede algo similar a lo de la piel. Experimentos realizados con ratones alotrasplantados, unos sin preparación previa al alotrasplante y otros sometidos a terapia antibiótica previa al alotrasplante, mostraron que la enfermedad se presentaba de manera más frecuente en los que no habían recibido terapia antibiótica.

A partir de este resultado, se propone que los regímenes condicionantes previos al trasplante pueden causar lesiones en los enterocitos y en consecuencia se presentaría traslocación bacteriana desde el lumen hasta el interior del intestino. Las bacterias gramnegativas serían detectadas a través de sus lipopolisacáridos de membrana, por los *Toll like receptor 4* (TLR-4) de las células dendríticas, macrófagos y monocitos del receptor del trasplante, y estas células liberarían factor de necrosis tumoral alfa y

**Figura 3.** Enfermedad injerto vs. huésped



Adaptado de: O. Penack, E. Holler and M.R.M. van den Brink. *Graft Vs host disease: regulated by microbe associated molecules and innate immune receptor.* Blood 2010; 115: 1865-1872.

quimiocinas, que estimularían la migración de linfocitos, monocitos y neutrófilos al sitio de la lesión. En esta respuesta inflamatoria podrían activarse secundariamente los linfocitos T del tejido injertado y tras su activación se presentaría la citotoxicidad epitelial ya descrita anteriormente, que caracteriza la enfermedad (Figura 3). Hasta el momento esta teoría no ha sido demostrada en humanos.

De acuerdo con lo descrito, se ha postulado que tal vez sería beneficioso realizar profilaxis con metronidazol o ciprofloxacino en los pacientes que van a ser alotrasplantados.<sup>9</sup>

También se considera que las células T reguladoras CD4+, CD25+ y FOXP3+ tienen importancia en esta entidad, ya que los pacientes que presentan la enfermedad aguda tienen menor cantidad de estas células en circulación que los que no presentan la enfermedad. Se presume que alguna implicación deberían tener también en la génesis de la enfermedad de tipo crónica, pero no hay claridad al respecto.<sup>9</sup>

### Fisiopatología de la enfermedad crónica

Como se había mencionado, en la enfermedad crónica no hay tanta claridad de la fisiopatología como en la aguda.

Un hallazgo distintivo en la enfermedad crónica es que sus manifestaciones clínicas y de laboratorio pueden ser semejantes a los de las enfermedades autoinmunes (bronquiolitis obliterante, síndrome de Sjögren, citopenias inmunes y esclerosis cutáneas), lo que sugiere que un compromiso humoral también podría verse implicado.<sup>1</sup> En los pacientes con EIVH cutánea crónica, se han encontrado diferentes anticuerpos circulantes. Se presume que podrían originarse de la activación de células B por linfocitos T CD4 autorreactivos que no hicieron selección negativa en el timo y que probablemente provienen del tejido injertado, o también se sugieren que pueden ser propios del huésped y que por algún tipo de disfunción tímica posiblemente relacionada con la edad, no sufren selección negativa.<sup>1</sup>

A diferencia de la enfermedad aguda, dada por una respuesta específica TH1, la enfermedad crónica se daría inicialmente por una respuesta de tipo TH2, lo que se evidencia por los niveles aumentados de IL-4, que es profibrótica, IL-5, eosinófilos y factor transformador del crecimiento beta, que se encuentran en las lesiones de la piel, propias de este tipo de enfermedad. También se presume que los linfocitos T CD8 citotóxicos pueden causar injuria endotelial que lleve a la pérdida de vasos dérmicos y, en consecuencia, la pobre perfusión pueda contribuir a la fibrosis tisular.<sup>10</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Enfermedad aguda

Las manifestaciones clásicas de la enfermedad aguda se presentan frecuentemente tras la segunda o tercera semana del alotrasplante, con un pico de incidencia el día 30. En la piel, se caracteriza por la aparición de un exantema morbiliforme o maculopapular que se instaura de manera súbita y que característicamente se localiza en espalda y regiones laterales del cuello. Puede de manera no frecuente, iniciar acrofacial y generalizarse. El paciente puede lucir en eritrodermia. Entre las manifestaciones sistémicas asociadas está la fiebre, hepatitis y síntomas intestinales determinados por diarrea, náuseas, vómito, íleo y dolor abdominal. La piel puede ser el único blanco de las lesiones y de no ser así, generalmente antecede al compromiso hepático y de tracto digestivo.<sup>1</sup>

Algunos pacientes pueden presentar ampollas con signo de Nikolsky positivo, las que simulan una necrólisis epidérmica tóxica o una reacción medicamentosa. Puede comprometer las mucosas, especialmente las conjuntivas.<sup>7</sup>

De manera académica se ha clasificado la severidad del compromiso cutáneo de acuerdo a la extensión de las lesiones:

Estadio 1: 25% área de superficie corporal.

- ▲ Estadio 2: > 25% y < 50%
- ▲ Estadio 3: > 50% eritrodermia.
- ▲ Estadio 4: eritrodermia, ampollas, compromiso del tracto gastrointestinal y hepático.

La mitad de los pacientes en estadio 2 a 4 (moderado-severo), fallecen por esta entidad y su tratamiento.<sup>7</sup> También se tiene en cuenta dentro de los criterios de severidad, la cuantificación de las pérdidas por tracto gastrointestinal y la elevación de las bilirrubinas.

Según las manifestaciones clínicas, se debe hacer diagnóstico diferencial con erupciones medicamentosas, exantema viral por citomegalovirus (herpes virus 5) y herpes virus 6. La infección por citomegalovirus se asocia a visceromegalia y se presenta entre 4 y 10 semanas tras el trasplante. El exantema herpético generalmente se presenta entre dos y seis semanas tras el procedimiento.

El estadio 4 de una enfermedad hiperaguda es indistinguible clínicamente de la necrólisis epidérmica tóxica. El ampollamiento subepidérmico y la vacuolización de la unión dermoepidérmica, asociado a la necrosis de los queratinocitos, ayuda a establecer la diferencia.<sup>11</sup>

La erupción secundaria a reconstitución linfocitaria puede manifestarse de forma similar a la enfermedad aguda. Ayuda a diferenciar, su presentación típica en el día 12 y 13 tras el alotrasplante y la asociación de exantema cutáneo asociado a compromiso pulmonar y fiebre, que responde adecuadamente a los esteroides.<sup>12</sup>

## Enfermedad crónica

La enfermedad crónica se puede presentar como la progresión de la enfermedad aguda, como una recurrencia de enfermedad tras un periodo de tiempo libre de síntomas o de manera no relacionada con la enfermedad aguda. Para que la enfermedad crónica se presente, no es requisito que el paciente haya sufrido enfermedad aguda.<sup>1</sup>

La poiquilodermia es el signo clásico de esta entidad y se observa especialmente en el rostro, la parte lateral del cuello y el tronco. Puede haber xerosis, prominencias foliculares similares a la queratosis pilar, ictiosis y lesiones papuloescamosas. Puede haber lesiones similares a la pitiriasis rosada, al eritema anular centrífugo y al lupus cutáneo, las cuales suelen presentarse antes de que se manifiesten las lesiones clásicas de esta entidad.<sup>7</sup>

Las lesiones clásicas de esta entidad son de tipo liquenoide y esclerodermiforme. La forma liquenoide generalmente antecede a la forma esclerodermiforme y se presentan de manera independiente. La liquenoide se presenta en la fase temprana de la enfermedad y por lo general los dos tipos de lesiones no coexisten.<sup>13</sup>

- ▲ Forma liquenoide. Se localiza con más frecuencia en manos, antebrazos y tronco. Puede asociarse a pápulas de distribución perifolicular como en la enfermedad aguda o a hiperqueratosis folicular. Las lesiones suelen seguir dermatomas como el herpes simple o las líneas de Blaschko. Puede aparecer como variante de esta forma una erupción fotosensible similar al lupus o a la dermatomiositis.<sup>14</sup> En cavidad oral pueden aparecer lesiones liquenoides de aspecto blanquecino tipo liquen plano o erosivas, ulceradas y atróficas. Puede haber sequedad, atrofia e hipertrofia. A nivel dental suelen aparecer caries.<sup>1</sup>
- ▲ Forma esclerodermiforme. Esta categoría a su vez se divide en tipo morfeiforme, tipo liquen escleroso y fascitis eosinofílica.<sup>7</sup>
  - Tipo morfeiforme. Es la más temprana en su presentación y es más frecuente en el tronco. Con el tiempo pueden coalescer y simular una esclerodermia.<sup>7</sup>
  - Tipo liquen escleroso. Se localiza con predilección en la nuca y mitad superior de tronco, pero también pueden comprometer genitales. Es también frecuente

en sitios en que se han colocado catéteres centrales.<sup>15</sup> Es hipopigmentada y atrófica y puede generar contracturas.<sup>1</sup>

- Tipo fascitis eosinofílica. Es la forma más profunda y se presenta en 6% de los pacientes. Se asocia a eosinofilia periférica en 60% de los casos. Se localiza con más frecuencia en extremidades y puede llevar a retracción de las mismas. Inicia como dolor puntual, luego edema y posterior a esto empieza a lucir como la celulitis localizada.<sup>15</sup>

Hay casos en los que todos los subtipos coexisten.

Entre las manifestaciones cutáneas en la enfermedad crónica también puede presentarse ampollamiento o ulceración de las lesiones esclerodermiformes, alopecia cicatrizal,<sup>15</sup> fibromas y mucinosis localizada.<sup>16</sup> Al parecer por aumento del factor de crecimiento fibroblástico básico, también pueden aparecer angiomas eruptivos.<sup>17</sup>

Las alteraciones pigmentarias también son frecuentes, tanto hiperpigmentación como hipopigmentación. Es frecuente la piel en patrón de leopardo, incluso se han descrito casos de alteraciones vitiligoideas secundarias a destrucción de melanocitos.<sup>7</sup> La onicodistrofia y el pterigion ungueal también se observa en estos pacientes.<sup>18</sup>

También puede presentarse eczema craquelé en axila, placas psoriasisiformes y lesiones similares al eritema anular centrífugo.<sup>7</sup>

Tras varios años de evolución del alotrasplante, se ha observado que estos pacientes podrían presentar riesgo aumentado para desarrollar carcinomas escamocelulares, no solo por el proceso de lesión - cicatrización crónica que sufren en esta enfermedad, sino también por los regímenes condicionantes previos al trasplante, realizados con quimioterapia, radioterapia o PUVA.<sup>19</sup>

**Tabla 1.** Factores implicados en la trombocitopenia de la enfermedad injerto versus huésped (EIVH)

- ▲ Inadecuada función de las *stem cell* del injerto
- ▲ Inadecuado número de células trasplantadas
- ▲ EIVH aguda
- ▲ Tratamiento preventivo con ciclosporina más metotrexato
- ▲ Regímenes condicionantes con bisulfan, ciclofosfamida o radioterapia
- ▲ Recurrencia de la malignidad
- ▲ Secundaria a drogas
- ▲ Por infección
- ▲ Disminución de la trombopoyetina
- ▲ Aumento del TGF-B

La trombocitopenia es también una de las manifestaciones clínicas de la enfermedad crónica. Un recuento de plaquetas bajo (< 100 000) es el más fuerte predictor de mortalidad en estos pacientes. La trombocitopenia que desarrollan estos pacientes responde pobremente al tratamiento y se asocia a altas tasas de mortalidad por infección o hemorragia. Usualmente no se asocia a recurrencia de la enfermedad ni rechazo del trasplante. También se ha encontrado que incrementa el riesgo de trombosis venosa. La causa de esta entidad no está clara, pero se consideran varios factores (Tabla 1).

En cuanto al tratamiento, la respuesta es desalentadora. Las transfusiones de plaquetas son inefectivas, ya que llevan a reacciones cruzadas entre antígenos que agravan la trombocitopenia, y los manejos con análogos del factor de crecimiento y desarrollo de megacariocitos humanos (eltrombopag y romiplostim) aún están en estudio, aunque muestran efectividad y relativa seguridad.<sup>20</sup>

Otros trastornos sanguíneos pueden desarrollar en estos pacientes: hemofilia A adquirida, enfermedad de von Willebrand adquirida y síndrome antifosfolípido adquirido.<sup>20</sup>

Dentro del diagnóstico diferencial de la enfermedad crónica, por sus compromiso multiorgánico, debe tenerse en cuenta enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren y artritis reumatoidea. La miositis, polimiositis y dermatomiositis se consideran que pueden ser parte de la enfermedad como tal.<sup>3</sup>

El liquen plano es el principal diagnóstico diferencial de las manifestaciones liquenoides de la enfermedad crónica. La diferenciación se realiza por biopsia, con base en los infiltrados de plasmocitos, linfocitos y eosinófilos en la EIVH y principalmente linfocitarios en el liquen.<sup>3</sup>

El tipo esclerodermoide debe diferenciarse de una esclerodermia sistémica. En ambas enfermedades la dermis es reemplazada por fibras gruesas y escleróticas de colágeno y, finalmente, hay hialinización del mismo con pérdida de los anexos. La diferenciación es clínica, pues en la EIVH, los pacientes no presentan síndrome de Reynaud, pero pueden presentar autoanticuerpos anticentrómero y SCL 70 positivos.<sup>3</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico, mientras que la histopatología solo es un apoyo, ya que los hallazgos son inespecíficos. Para la enfermedad crónica se han definido criterios diagnósticos y distintivos (Tabla 2). La enfermedad aguda se diagnostica teniendo en cuenta el exantema y las manifestaciones hepáticas y del tracto digestivo.<sup>1</sup>

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de enfermedad crónica

El diagnóstico requiere:

- ▲ Por lo menos, una manifestación diagnóstica
- ▲ Por lo menos, una manifestación distintiva asociada a demostración por biopsia, test de laboratorio o imagenología

▲ Manifestaciones mucocutáneas diagnósticas

- Liquen plano like
- Liquen escleroso like
- Morfea like
- Lesiones escleróticas y profundas
- Poiquilodermia
- Placas hiperqueratóticas orales
- Lesiones liquen oral like
- Restricción en la apertura oral por esclerosis

▲ Lesiones mucocutáneas distintivas

- Despigmentación
- Alopecia cicatrizal y no cicatrizal. Lesiones papuloescamosas o descamación del escapo
- Distrofia, pterigion, onicólisis y pérdida ungueal
- Xerostomía, mucocela, atrofia de la mucosa oral, úlceras orales y pseudomembranas

*Adaptado de Häusermann P, Walter RB, Halter J, Biedermann BC, Tichelli A, Itin P, et al. Cutaneous graft vs host disease: A guide for the dermatologist. Dermatology. 2008;216:287-304.*

## Criterios histopatológicos

### Enfermedad aguda

Presenta dermatitis de interface de tipo vacuolar que no es específica de la enfermedad. Hay una evolución de los hallazgos morfológicos a nivel endotelial y perivascular. Se observa degranulación de mastocitos en la parte superior de la dermis sugestiva pero no específica de la enfermedad. Posteriormente, se observa: grado 1, vacuolización de la capa basal epitelial; grado 2, apoptosis de queratinocitos y satelitosis; grado 3, hendidura subepidérmica; grado 4, separación epidérmica. Un hallazgo distintivo de esta entidad es el compromiso de la porción ecrina y folicular de manera temprana lo cual es una guía para hacer el diagnóstico.<sup>1</sup>

### Enfermedad crónica

Por inmunohistoquímica se pueden identificar los linfocitos T CD8 citotóxicos. La cantidad de linfocitos y queratinocitos apoptóticos no es predictivo de intensidad en esta entidad,<sup>21</sup> a diferencia de los niveles de bilirrubinas, la diarrea y la extensión del exantema en la enfermedad aguda. En la enfermedad aguda no se encuentran predictores histológicos de desarrollo de la enfermedad crónica.<sup>1</sup>

Los hallazgos histopatológicos típicos de la enfermedad aguda, pueden encontrarse también en la enfermedad crónica pero son más prominentes en la enfermedad de tipo epidérmico.<sup>1</sup> La histopatología de la enfermedad crónica se divide en epidérmica: similar a liquen plano y dérmica: tipo esclerodermiforme.

Indicativos claros de enfermedad crónica tipo liquen plano son: engrosamiento del estrato córneo, granuloso, espinoso, con un infiltrado en banda y fibrosis perifolicular. Para la enfermedad crónica esclerodermiforme son el engrosamiento, homogenización y compactación del colágeno.<sup>1</sup>

## PREVENCIÓN

Dos medios para prevenir la enfermedad se han establecido: inmunosupresión con inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina con o sin metotrexato y la depleción de células T<sup>1</sup>.

### Inhibidores de la calcineurina

Son el tacrolimus y la ciclosporina. Impiden la señalización intracelular en la célula T, por inhibición de la calcineurina. La calcineurina es un factor de activación nuclear de la célula T, por lo que sus inhibidores interfieren con la activación y expansión de las células T del tejido donante. Son efectivos, pero deben ser tomados por largos periodos de tiempo, y la ciclosporina es altamente nefrotóxica. Los metaanálisis reportan que es más efectivo usar metotrexato más ciclosporina o tacrolimus que ciclosporina sola.<sup>1</sup>

### Depleción de células T

Implica manipulación del injerto una vez extraído y si bien no causa toxicidad para los órganos, se asocia con alta incidencia de falla de integración del injerto o rechazo al mismo. También se observa que con dificultad hay reconstitución de los diferentes repertorios de células T en estos pacientes y esto se asocia al incremento de infecciones bacterianas, fúngicas y virales, especialmente por citomegalovirus. También se asocia con recaídas o recurrencias de leucemia tras el trasplante.<sup>1</sup>

Para la prevención se encuentran en estudio los medicamentos siguientes:

- ▲ Sirolimus. Inhibe la activación de las células T al unirse a la proteína de unión FK 12. También estimula la expansión clonal de células T reguladoras. Puede actuar sobre las células dendríticas, por inhibición de la presentación antigénica. Está en fase II de estudio y se ha encontrado que asociado al tacrolimus mejora la integración de los injertos y reduce la incidencia de la EIVH. Se asocia su uso a enfermedad venooclusiva y obstrucción sinusoidal.<sup>22</sup>

- ▲ Mofetil micofenolato. Derivado del ácido micofenólico, inhibidor selectivo de la deshidrogenasa monofosfato inosina la cual está implicada en la síntesis de *ново* de la guanosina. Inhibe la proliferación de células T y se puede usar asociada a inhibidores de la calcineurina pero hasta ahora se desconoce su esquema de administración.<sup>1</sup>
- ▲ Globulina antitimocito. Se ha usado para depletar las células T in vivo. Es una mezcla de anticuerpos policlonales de caballo y conejo, que actúan directamente contra los epítopes de las células T humanas. Alemtuzumab es un anticuerpo específico para el Ag CD25 de los linfocitos T humanos. Tiene los mismos efectos secundarios de la depleción de células T y aún no se encuentra superioridad en su efecto al compararlo con ciclosporina más metotrexato.<sup>22</sup>

## TRATAMIENTO

La primera línea de tratamiento para la EIVH aguda o crónica en su fase inicial es la administración de altas dosis de esteroides sistémicos. La terapia en la enfermedad cutánea aguda con un compromiso menor de 50% incluye la aplicación tópica de esteroides potentes o tacrolimus. A esta medida no se le ha encontrado efectividad en la enfermedad crónica. Actualmente, no hay una opción terapéutica adecuada para una enfermedad aguda cutánea refractaria a los esteroides y los efectos de los biológicos antifactor de necrosis tumoral no son claros.<sup>1,22</sup>

### Enfermedad aguda

#### Primera línea: metilprednisolona

Metilprednisolona, 2 mg/kg/d. La respuesta a este tratamiento es el más importante predictor de supervivencia.<sup>22</sup> Se administra por seis días y posteriormente en las siguientes ocho semanas se disminuye la dosis progresivamente, hasta suspender el medicamento.<sup>1</sup> En estudios realizados en la población americana, con la administración de una dosis de 1 mg/kg/d, se ha encontrado igual efecto pero con menor estadía hospitalaria y menores tasas de infecciones fúngicas.<sup>1</sup>

La asociación de aplicación tópica de hidrocortisona 1% en el rostro y de budesonida, vía oral, para efecto a nivel de tracto digestivo, da alivio a los síntomas de los pacientes. La administración de budesonida evita las recaídas de diarrea cuando se suspenden los esteroides sistémicos.<sup>1</sup> Se han administrado esteroides intraarteriales para la enfermedad hepática y de tracto digestivo con efectividad entre 29% y 35%.



## Segunda línea: alentuzumab

Alentuzumab (anticuerpos antitimocito) presenta altas tasas de infecciones fúngicas y no muestra superioridad frente a los esteroides. Retardan la reconstitución del repertorio de las células T y se asocian a altas tasas de infecciones por citomegalovirus.<sup>1</sup>

### En estudio

- ▲ Mofetil micofenolato: 65% de respuesta si se asocia a ciclosporina o a prednisona en pacientes refractarios al tratamiento con esteroides. Muestra resultados prometedores en cuanto a efecto, seguridad y prevención de la enfermedad crónica en estudios con pequeños grupos de pacientes.<sup>22</sup>
- ▲ Infusión de *stem cell* mesenquimales: al parecer depletaría las células T, células dendríticas y linfocitos B, pero se asocia a desarrollo de malignidades.<sup>1</sup>

## Enfermedad crónica

Se utiliza ciclosporina y prednisona. La combinación de estos dos agentes con tacrolimus y mofetil micofenolato permanece en estudio. Todos los pacientes deben tener cubrimiento antibiótico, para sus infecciones; medidas nutricionales y emolientes, para el cuidado de su piel y mucosas.<sup>1</sup>

### Rituximab

Opción viable para tratar a los pacientes con EIVH crónica refractaria a los esteroides, porque se han identificados ocho tipos de autoanticuerpos y cinco tipos de aloanticuerpos circulantes en los que presentan esta enfermedad. Se presume que inducir apoptosis de las células B en estos pacientes será útil como aproximación terapéutica, pero aún no se ha establecido una guía clara de manejo para este tipo de pacientes y se requieren más estudios antes de plantear este tratamiento como una recomendación.<sup>5</sup>

Se han reportado algunos casos de pacientes con EIVH crónica refractarios a esteroides, tratados con 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximab semanales por cuatro semanas. Se encuentra resolución de los síntomas tras la administración del medicamento, en especial si los pacientes tienen compromiso cutáneo, mucoso, hepático o incluso si presentan trombocitopenia, en más de 50% de los casos. También hay desaparición de auto y aloanticuerpos circulantes en la mayoría de los pacientes.<sup>5</sup>

Tras este manejo algunos pacientes presentan recaída de la enfermedad previa al alotrasplante y se ha encontrado

que esto es más frecuente si se trata de mieloma múltiple. También el tratamiento con este medicamento se ha asociado a mortalidad por infección. En los estudios realizados para evaluar la respuesta a este medicamento no se han hecho seguimientos a largo plazo, los pacientes que recaen en su enfermedad de base son retirados del estudio y no se han diferenciado los pacientes tratados con esteroides y/o ciclosporina previamente a la administración del rituximab; por lo cual los efectos secundarios no se pueden atribuir a un medicamento específicamente. Concluir al respecto del uso de este medicamento hasta hora no es posible.<sup>5</sup>

### Fotoféresis extracorpórea

Fue originalmente empleada para el tratamiento de los linfomas de células T. Consiste en separar los leucocitos del plasma y los glóbulos rojos son retornados al paciente. Los leucocitos son expuestos a luz ultravioleta A, pero previamente son tratados con 8-metoxipsoraleno. El tratamiento resulta en apoptosis de la mayoría de las células. Los leucocitos sobrevivientes son retornados al paciente y se sugiere que presentan un efecto inmunomodulador. En las últimas dos décadas se ha estudiado la efectividad de esta terapéutica en la EIVH y en el rechazo de trasplantes cardíacos, renales y pulmonares.

Los estudios piloto y la fase inicial de los ensayos clínicos controlados sugieren, que la terapia es efectiva para tratar la EIVH aguda y crónica. La efectividad observada en la enfermedad aguda es muy variable pero se muestra consistente en los pacientes con enfermedad crónica refractarios al tratamiento con esteroides. La mejoría de los síntomas se presenta en todos los órganos comprometidos. Los efectos secundarios asociados a su uso son náusea, hipotensión, astenia, adinamia y citopenias. No se reportan incrementos en las tasas de infección. Faltan estudios que permitan definir la dosis y el tiempo de uso, pero teniendo en cuenta su efecto y la no asociación a infección, la fotoféresis extracorpórea se muestra como una terapia esperanzadora.<sup>23</sup>

### Otros

La talidomida y la pentoxifilina no han demostrado efectividad en el tratamiento de la EIVH hasta la fecha.

La talidomida se asocia a aumento en la incidencia de la entidad si se usa profilácticamente y aumenta mortalidad si se usa como tratamiento como también sucede en la necrólisis epidérmica tóxica.<sup>24</sup>

La pentoxifilina no ha sido estudiada para la EIVH, por lo que no se ha podido demostrar beneficio en su uso.<sup>25</sup>

## Medicamentos en estudio

- ▲ Anticuerpo antirreceptor de IL-2. Tienen efecto en el control de la enfermedad. Su uso se asocia a altas tasas de infecciones oportunistas.<sup>1</sup>
- ▲ Infliximab. Efectivo en 19% de los casos de refractariedad al tratamiento con esteroides.<sup>1</sup>
- ▲ Etanercept. Solo en un estudio mostró una efectividad del 70% asociándolo a esteroides pero este resultado no ha podido reproducirse en estudios posteriores.<sup>1</sup>
- ▲ Pentostatin. Análogo de purinas que reduce la síntesis de ADN e inhibe la deaminasa de adenosina. Ha mostrado una efectividad de 78% en el tratamiento de pacientes refractarios al manejo con esteroides. Las infecciones por oportunistas son una complicación frecuente asociada a su uso.<sup>1</sup>

## CONCLUSIÓN

La EIVH se ha convertido, gracias a la cada vez más frecuente realización de alotrasplantes, en una entidad cuyo diagnóstico, prevención y tratamiento, debe ser parte del objetivo de todo el grupo médico tratante de estos pacientes, debido a su alta mortalidad. Por su amplia presentación a nivel cutáneo, los dermatólogos deben estar sensibilizados ante esta patología, ya que la primera oportunidad diagnóstica la tendrán muy probablemente ellos mismos.

Es necesario caracterizar esta enfermedad en nuestra población, ya que todos los estudios que se han realizado para comprender esta enfermedad se han hecho en grupos étnicos diferentes al nuestro, con otras condiciones de vida y también diferente disponibilidad de recursos terapéuticos.

Su tratamiento continúa siendo un reto para la comunidad médica y en la medida en que se aclare su fisiopatología, las aproximaciones terapéuticas podrán ser más efectivas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Häusermann P, Walter RB, Halter J, Biedermann BC, Tichelli A, Itin P, et al. Cutaneous graft vs host disease: A guide for the dermatologist. *Dermatology*. 2008;216:287-304.
2. Hymes SR, Turner ML, Champlin RE, Couriel DR. Cutaneous manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:1101-1113.
3. Peñas PF, Zaman S. Many faces of graft-versus-host disease. *Australasian J Dermatol*. 2010;51:1-10.
4. Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:369-92.
5. Bates JS, Engemann AM, Hammond JM. Clinical utility of rituximab in chronic graft-versus-host disease. *Ann Pharmacother*. 2009;43:316-21.
6. Filipovic AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:945-956.
7. Schaffer JV. The changing face of graft-versus-host disease. *Semin Cutan Med Surg*. 2006;25:190-200.
8. Hofmeister CC, Quinn A, Cooke KR, Stiff P, Nickoloff B, Ferrara JL. Graft-versus-host disease of the skin: life and death of the epidermal edge. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10:366-372.
9. Penack O, Holler E, van den Brink MRM. Graft-versus-host disease: regulated by microbe associated molecules and innate immune receptor. *Blood*. 2010;115:1865-1872.
10. Biedermann BC, Sahner S, Gregor M, Tsakiris DA, Jeanneret C, Pober JS, Gratwohl A. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet*. 2002;359:2078-2083.
11. Goiriz R, Pena PF, Perez-Gala S. Stage IV cutaneous acute graft-versus-host disease. Clinical and histological study of 15 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1398-1404.
12. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:893-8.
13. Andrews ML, Robertson I, Weedon D, et al. Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Australas J Dermatol*. 1997;38:53-62.
14. Arin MJ, Scheid C, Hubel K, et al. Chronic graft-versus-host disease with skin signs suggestive of dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol*. 2005;31:141-142.
15. Schaffer JV, McNiff JF, Seropian S. Lichen sclerosus and eosinophilic fasciitis as manifestations of chronic graft-versus-host disease: expanding the sclerodermoid spectrum. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:591-601.
16. Ameen M, Russell-Jones R. Macroscopic and microscopic mucinosis in chronic sclerodermoid graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2000;142:529-532.
17. Adamski H, Le Gall F, Cartron L, et al. Eruptive angiomatous lesions associated with graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2003;149:667-668.
18. Sanli H, Arat M, Oskay T, et al. Evaluation of nail involvement in patients with chronic cutaneous graft versus host disease: a single center study from Turkey. *Int J Dermatol*. 2004;43:176-180.
19. Gardner LS, Ormond PJ. Treatment of multiple giant molluscum contagiosum in a renal transplant patient with imiquimod 5% cream (Correspondence). *Clin Experim Dermatol*. 2006;31:452-453.
20. Pulanic D, Lozierand JN, Pavletic SZ. Thrombocytopenia and hemostatic disorders in chronic graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:393-403.
21. Heldal D, Brinch L, Evensen SA, Tjonnfjord GE, Aamodt G, Elgjo K, Sviland L. Skin biopsies for early diagnosis and prognosis of graft-versus-host disease in recipients of allogeneic stem cells from blood or bone marrow. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:345-350.
22. Paczesny S. Acute graft vs host disease: New treatment strategies. *Curr Op Hematol*. 2009;16:427-433.
23. Baird K, Wayne KS. Extracorporeal photo-apheresis for the treatment of steroid resistant graft Vs host disease. *Transfus Apher Sci*. 2009;41:209-216.
24. Wu JJ. Thalidomide: Dermatological indications, mechanism of action and side effects. *Br J Dermatol*. 2005;153:254-273.
25. Zargari O. Pentoxifylline: A drug with wide spectrum applications in dermatology. *Dermatology online* 2008;11:2.

Correspondencia: Dr. Luis Hernando Moreno-Macías  
lluis.moreno@orbital.net.co

Fecha de recepción: 7 de diciembre de 2012.

Fecha de aceptación: 12 de diciembre de 2012.