



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “ANTONIO
FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL, LA RAZA

**“ MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN NIÑOS,
EN LOS PRIMEROS 100 DÍAS POSTERIORES AL
TRASPLANTE ALÓGENICO DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. DULCE MARIA ANGULO ALVAREZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. ALBA HERNANDEZ GUERRERO

DRA. NANCY PULIDO DÍAZ

DRA. INÉS MONTERO PONCE

MEXICO, D. F. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud

UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. María Magdalena López Ibarra

Titular del curso universitario en Dermatología

UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Dulce Maria Angulo Alvarez

Residente del tercer año de Dermatología

No. Protocolo

R-2012-3502-44

ÍNDICE

HOJA DE AUTORIZACIÓN	
RESÚMEN.....	4
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN	8
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXOS	32

RESÚMEN

Manifestaciones cutáneas en niños, en los primeros 100 días posteriores al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

Hernández A., Pulido N., Montero I., Angulo D.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es una herramienta terapéutica que se utiliza con mayor frecuencia y se encuentra vinculado a múltiples complicaciones como infecciones, reacciones medicamentosas y enfermedad injerto contra huésped.

Material y métodos. Se realizó una cohorte prospectiva mediante la revisión de los pacientes que presentaron manifestaciones cutáneas en los primeros 100 días posteriores al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el departamento de Hematología Pediátrica del Hospital General CMN “La Raza”.

Resultados. El 56.3% (n=9) de los pacientes trasplantados presentaron manifestaciones cutáneas. El diagnóstico más frecuente fue la farmacodermia (77.8% n=6); seguido de Enfermedad Injerto contra el Huésped Agudo (22.2% n=2). La mortalidad fue del 18.8%.

Conclusiones. La farmacodermia es la etiología más común de las manifestaciones cutáneas en los pacientes pos trasplante en los primeros 100 días y la Enfermedad de injerto contra huésped fue la principal causa de defunción en nuestro estudio. Por lo que es necesaria la participación de un dermatólogo en la detección oportuna de las manifestaciones cutáneas en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Pos trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, farmacodermia, enfermedad injerto contra huésped.

ABSTRACT

Cutaneous manifestations in children, in the first 100 days after transplantation allogeneic hematopoietic progenitor cells

Hernández A., Pulido N., Montero I., Angulo D.

Allogeneic hematopoietic stem cell therapy is a tool used more frequently and is associated with multiple complications such as infections, drug reactions and graft versus host disease.

Material and methods. We performed a prospective cohort by reviewing the patients with cutaneous manifestations in the first 100 days after stem cell transplantation in the Department of Pediatric Hematology General Hospital CMN "La Raza".

Results. The 56.3% (n = 9) transplant patients had cutaneous manifestations, 22.2% (n = 2) The most frequent diagnosis was farmacodermia (77.8% n = 6), followed by Graft Versus Host Disease Acute (22.2% n = 2). Mortality was 18.8%.

Conclusions. The farmacodermia is the most common etiology of cutaneous manifestations in patients after transplantation in the first 100 days and the graft versus host disease is a principal cause of death in our study. So it is necessary to involve a dermatologist in the early detection of skin manifestations in this patient group.

Key words: transplantation allogeneic hematopoietic progenitor cells, farmacodermia, graft versus host disease

INTRODUCCIÓN

El trasplante es la transferencia de células humanas, tejidos u órganos llamados injerto de un donador a un receptor con el objetivo de restaurar la función (es) del organismo¹. 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.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es una herramienta terapéutica que se utiliza con mayor frecuencia. El número de centros que realizan trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y el número de pacientes sometidos a este, está aumentando con más de 20 000 trasplantes realizados anualmente en todo el mundo². El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se encuentra vinculado a múltiples complicaciones, como infecciones, destacando que las infecciones virales, con el grupo de virus del herpes son comunes y generalmente son causadas por la reactivación de un virus latente. La infección por el virus del herpes simple se puede producir 1-2 semanas después del trasplante en el 80% de los pacientes que no reciben profilaxis con aciclovir³. La infección por citomegalovirus tiende a ocurrir 4 a 10 semanas después del trasplante, con neumonitis por CMV desarrollándose en un 20-30% de los pacientes. La presentación clínica incluye disnea, taquipnea, fiebre, hipoxemia y afección pulmonar intersticial difusa. Las lesiones en piel son una manifestación infrecuente de la enfermedad y difícilmente diagnosticada sin biopsia. Se han descrito en piel erupciones máculo-papulares, petequias, vesículo- ampollas, nódulos, placas, ronchas y úlceras, en algunos casos con compromiso de mucosas, específicamente de los genitales. Ninguna de estas manifestaciones es

específica ni patognomónica de la infección. Esta condición se asocia con alta mortalidad, a pesar del tratamiento⁴. Las infecciones bacterianas y fúngicas pueden ocurrir durante las primeras 2 semanas después del trasplante y la mortalidad de estas infecciones es de aproximadamente 3% a 5%, a pesar de cuidados intensivos de apoyo y tratamiento adecuado con medicamentos antimicrobianos. Las infecciones de aparición tardía por hongos como candidiasis invasiva y aspergilosis pueden ocurrir varios meses después del trasplante. Otras complicaciones son las reacciones medicamentosas⁵ que pueden ser condicionadas por la quimioterapia de acondicionamiento en las primeras etapas del trasplante, tales como ciclosporina y metotrexate, ciclosporina sola o ciclosporina con prednisona, llevando a una reducción significativa de enfermedad injerto contra huésped aguda, con mejoría en la supervivencia. La presentación clínica es la de una dermatosis diseminada o generalizada, a menudo simétrica, predomina en tronco, sitios de presión, palmas, plantas y mucosas; casi siempre respeta la cara, se caracteriza por un exantema morbiliforme, o de tipo escarlatiniforme con eritema difuso y descamación laminar; también puede aparecer una erupción de pápulas pequeñas y abundantes. Es posible que haya involución espontánea, aun con exposición al medicamento causal, la exposición subsecuente puede conducir a recurrencias o incluso a dermatitis exfoliativa⁶. Sin embargo, la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) sigue siendo el principal obstáculo que afecta los resultados en estos pacientes. La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es la expresión del reconocimiento como extraños a los antígenos de histocompatibilidad (HLA) de los tejidos del receptor por el sistema inmunitario procedente del donante. El

resultado es la agresión de distintos órganos diana del paciente por parte de una serie de células efectoras estimuladas del injerto, con el concurso de diversas citocinas⁷.

Aunque es una enfermedad sistémica, el órgano diana principal en todas las etapas es la piel. La enfermedad injerto contra huésped ha sido clasificada en dos grupos: EICH aguda, la cual compromete las manifestaciones clínicas presentadas durante los primeros 3 meses (100 días) después del trasplante, y EICH crónica, incluye las manifestaciones clínicas que ocurren después de los 100 días⁵. Las manifestaciones cutáneas son usualmente el signo más temprano de presentación de la enfermedad de injerto contra huésped e incluyen erupción morbiliforme con exantema de palmas y plantas, eritrodermia exfoliativa o presentación de necrosis epidérmica tóxica-like, en la forma aguda de la enfermedad⁸, ya que, en la forma crónica de EICH las manifestaciones cutáneas se dividen en dos tipos: liquenoides y esclerodermoides.

La EICH aguda tiene cinco órganos diana: la piel, vías gastrointestinales, hígado, pulmón y tejido linfoide. La afectación cutánea es la primera y más frecuente manifestación, en algunas ocasiones aparece un exantema maculo-papular pruriginoso⁹ hacia la 2-6 semana. Puede comenzar en los pabellones auriculares, mejillas, cara lateral de cuello, espalda superior y en las zonas donde no hay pelo como palmas y plantas. A pesar de que se inicia con máculas eritematosas, estas pueden confluir para cubrir toda la superficie corporal. Finalmente, la piel puede descamarse y dejar cambios pos inflamatorios en la pigmentación.

La afección cutánea ha sido clasificada en IV estadios, dependiendo de la superficie corporal afectada y la presencia de ampollas⁵.

- Rash maculo-papular, con afección del 25% de la superficie corporal total.
- Rash maculo-papular, con afección del 25-50% de la superficie corporal total.
- Eritrodermia generalizada.
- Necrosis epidérmica tóxica like.

La EICH leve (estadio I), puede desaparecer espontáneamente. Los casos más graves requerirán tratamiento sistémico inmunosupresor¹⁰. Alrededor de un 2% de los casos desarrollan ampollas, necrosis epidérmica con signo positivo Nikolsky y eritrodermia generalizada, semejando necrosis epidérmica tóxica (estadio IV)¹¹.

Los síntomas extracutáneos usualmente aparecen en forma concomitante con las lesiones en la piel, aunque en ocasiones pueden presentarse en forma aislada (cuadro I)¹².

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 disqueratósicas o “apoptósicas” 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 disqueratósicas, imagen conocida como “satelitis”¹

CUADRO I

Órgano dañado	*	**	***	****
Piel	Rash <25% SC	Rash 25-50% SC	Eritrodermia	Necrolisis epidérmica Tóxica
Hígado (bil, mg/dl)	2-3	3-6	6-15	>15
Gastrointestinal	500-1000 ml/día	1000-1500 ml/día	>1500 ml/d	Dolor abdominal severo, íleo

De acuerdo a los cambios histológicos la EICH se clasifica en 4 grados (cuadro II) ¹².

CUADRO II

Grados	Cambios histopatológicos
0	Epidermis normal o cambios de enfermedades 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 micro vesículas subepidérmicas
4	Separación de la epidermis de la dermis

UDE: Unión dermo-epidérmica

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 glucocorticoides¹⁴.

MATERIAL Y MÉTODOS

OBJETIVO

- Identificar la frecuencia, tipo y causa de las manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos en los primeros 100 días pos trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

DISEÑO

- Cohorte prospectiva.

DESCRIPCION GENERAL

- Se realizó la revisión de los pacientes pediátricos que presentaron manifestaciones cutáneas en los primeros 100 días pos trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en el departamento de Hematología Pediátrica del Hospital General CMN “La Raza” durante el periodo comprendido del 1° de Enero al 31 de Diciembre del 2011, se incluyeron pacientes de cualquier sexo, de los 6 meses a los 16 años de edad, cuyos familiares aceptaron su participación en el estudio, firmaron el consentimiento informado (Anexo I) y son derechohabientes del IMSS, se excluyeron a aquellos pacientes que no aceptaron participar. A los pacientes se les realizó una evaluación dermatológica completa así como historia clínica dermatológica (Anexo II).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se realizó un análisis descriptivo de los datos mediante frecuencias simples y relativas para variables cualitativas y medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar) para variables continuas. Se calculó la frecuencia de manifestaciones clínicas y defunciones con Intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}). Para comparar la distribución de las variables independientes en los grupos con/sin manifestaciones clínicas y defunciones/mejoría clínica, se utilizó la prueba t de Student, para variables continuas, y prueba exacta de Fisher, para variables dicotómicas. Se consideró un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis se llevó a cabo utilizando el programa SPSS versión 15.

RESULTADOS

Se incluyeron 16 pacientes pos-trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, durante el periodo comprendido del 1 de Enero al 31 de Diciembre del 2011. El 68.8% fueron hombres y el promedio de edad fue de 9.6 ± 4.4 años. La causa más frecuente del trasplante fue la Leucemia Linfocítica Aguda (56.3%), seguida de la anemia aplásica (18.8%) y la anemia de Fanconi (12.5%); la leucemia granulocítica crónica y el síndrome mielodisplásico se encontraron como causa en un caso respectivamente (6.3%). El tiempo promedio entre la realización del diagnóstico de la enfermedad hematológica y la realización del trasplante fue de 2.58 ± 2.08 años. El 87.5% presentó trasplante de médula ósea, en tanto el 12.5% de cordón umbilical. El 100% de los trasplantes de cordón umbilical provinieron de hermano; en tanto de los 14 trasplantes de médula ósea, 12 provinieron de hermano o hermana, 1 fue autólogo y 1 más provino del padre. El 93.8% de los trasplantes presentaron compatibilidad HLA. Todos los pacientes recibieron quimioterapia como parte del tratamiento de la enfermedad de base y ciclosporina como tratamiento pos-trasplante. El panel TORCH pos trasplante fue positivo en el 12.5% de los pacientes. [Tabla 1].

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

Característica	n=16
Sexo masculino	11 (68.8)
Edad, años	9.6 ± 4.4
Causa de trasplante	
Leucemia linfocítica aguda	9 (56.3)
Anemia aplásica	3 (18.8)
Anemia de Fanconi	2 (12.5)
Leucemia granulocítica crónica	1 (6.3)
Síndrome mielodisplásico	1 (6.3)
Tiempo de evolución, años	2.58 ± 2.08
Tipo de trasplante	
Médula Ósea	14 (87.5)
Cordón umbilical	2 (12.5)
Compatibilidad HLA	15 (93.8)
TORCH positivo	2 (12.5)
Tratamiento con QT, BMF	16 (100.0)
Tratamiento con Ciclosporina pos-trasplante	16 (100.0)

Los datos se presentan como número (%) ó promedio ± desviación estándar

Frecuencia de manifestaciones cutáneas.

El 56.3% (n=9) de los pacientes trasplantados presentaron manifestaciones cutáneas (IC_{95%} 33.18%-76.9%); el 22.2% (n=2) correspondió a rash exantematoso, y el 77.8% (n=7) a rash maculo papular [Figura 1]. Dos participantes, presentaron las manifestaciones cutáneas 5 días antes del trasplante secundarias a tratamiento con esteroide sistémico.

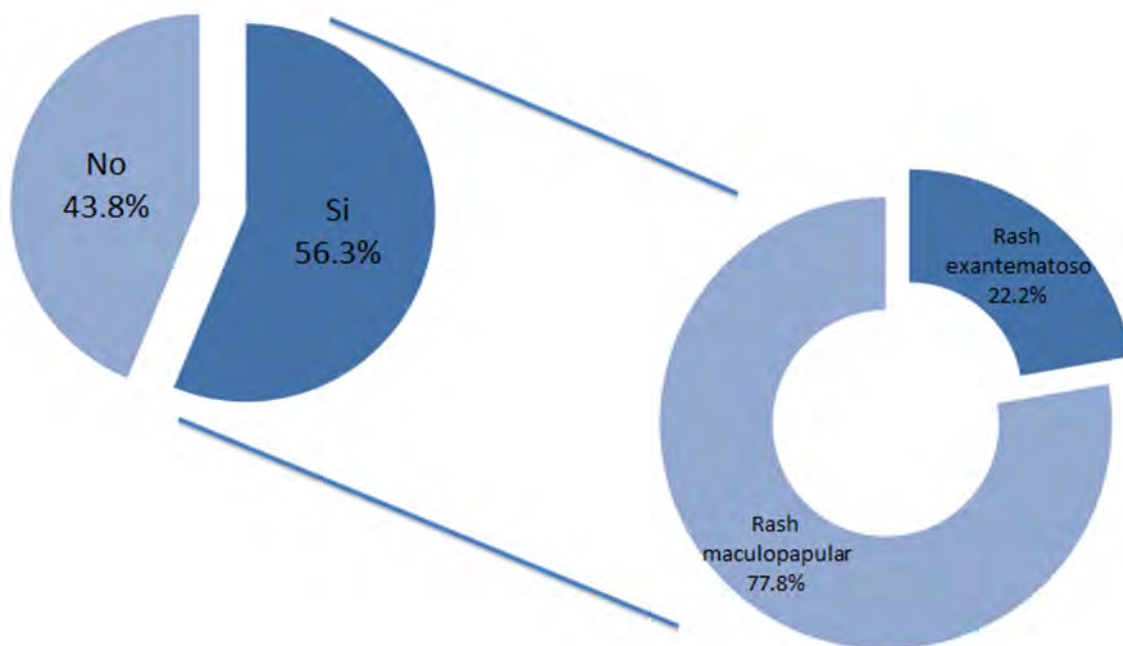


Figura 1. Frecuencia de manifestaciones cutáneas en los pacientes pos-trasplante alogénico.

Características de las manifestaciones cutáneas.

El 22.2% (n=2) correspondió a rash maculo-papular de palmas y plantas grado II (SCT 25-50%). El 44% de las manifestaciones cutáneas fueron grado I (<25% SCT) (n=4); el 50% de los rash exantematosos fueron grado III (51-75%), en tanto el 57.1% de los rash maculo papulares fueron grado II (n=4) [Figura 2].

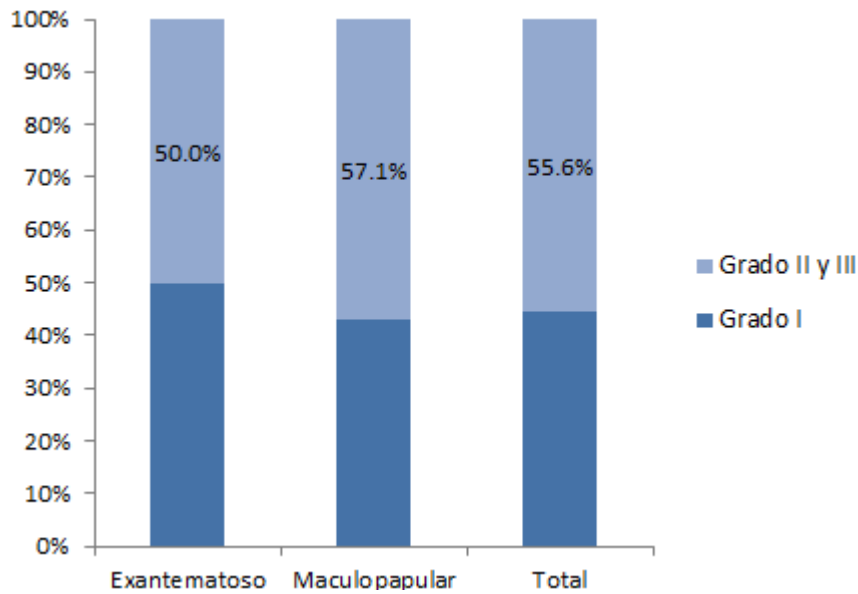


Figura 2. Grado de severidad de las manifestaciones dermatológicas en los pacientes pos-trasplante alogénico.

Diagnóstico histológico de las manifestaciones cutáneas.

Se realizó biopsia en 8 de los 9 pacientes con manifestaciones cutáneas (88.8%).

El 67% (n=6) de los pacientes presentaron cambios histológicos compatibles con hipersensibilidad a fármacos; el 11% (n=1) dermatitis espongiótica, superficial linfocítica, sin vasculitis y dermatitis perivasculares leve, superficial, sin vasculitis, respectivamente, no se reportaron datos histológicos compatibles con EICH. [Figura 3].

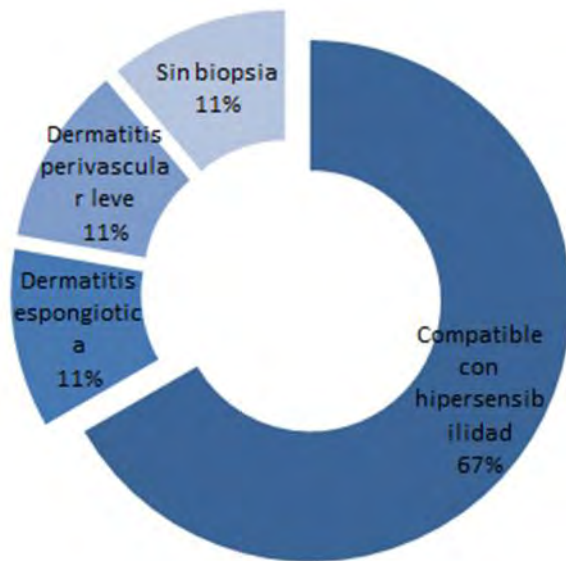


Figura 3. Hallazgos histológicos de las manifestaciones dermatológicas en los pacientes pos-trasplante alogénico.

Dos casos de manifestaciones cutáneas correspondieron, respectivamente a dermatitis espongíotica, superficial linfocítica, sin vasculitis y dermatitis perivascular leve, superficial, sin vasculitis. El resto de los casos presentaron cambios histológicos compatibles con hipersensibilidad a fármacos.

Diagnóstico definitivo de las manifestaciones cutáneas.

El diagnóstico definitivo más frecuente fue la farmacodermia (77.8% n=6); seguido de Enfermedad Injerto contra el Huésped Agudo (22.2% n=2) e intertrigo (11.1% n=1) [Figura 4].

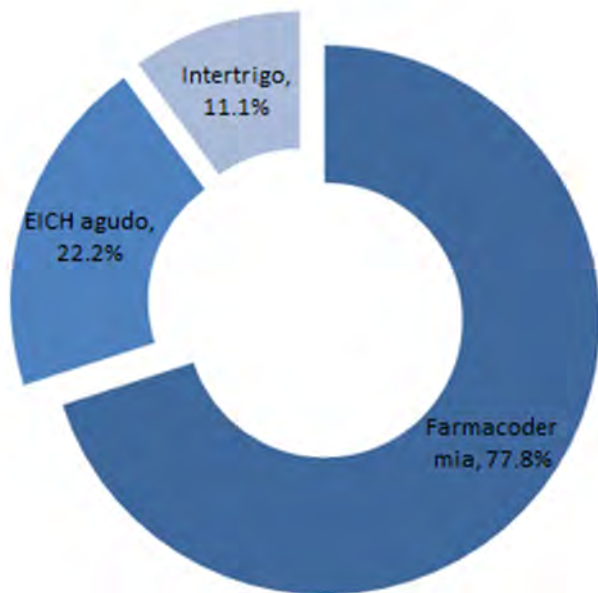


Figura 4. Diagnóstico definitivo de las manifestaciones dermatológicas en los pacientes pos-trasplante alogénico.

No se encontraron diferencias en la distribución de las variables sexo, edad, tiempo de evolución, tipo de trasplante, compatibilidad HLA, alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, presencia de manifestaciones gastrointestinales ni TORCH positivo entre los pacientes con manifestaciones dermatológicas y aquellos sin manifestaciones dermatológicas [Tabla 2].

Tabla 2. Características basales de la población de estudio de acuerdo a la presencia de manifestaciones clínicas dermatológicas

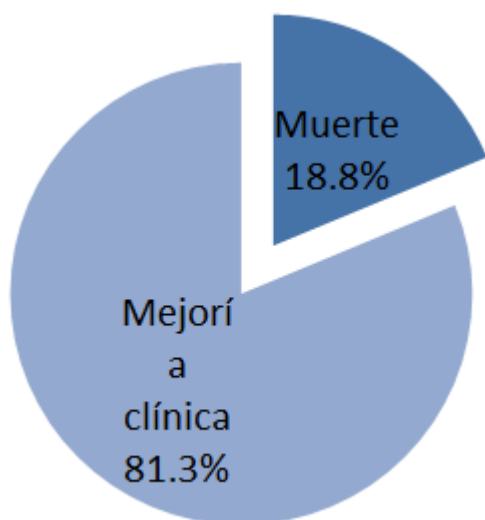
Característica	Manifestaciones dermatológicas (n=9)	Sin Manifestaciones dermatológicas (n=7)	P
Sexo masculino	7 (77.8)	4 (57.1)	0.596
Edad, años	9.2 ± 5.2	10.2 ± 3.5	0.680
Tiempo de evolución, años	1.81 ± 1.12	3.57 ± 2.66	0.094
Trasplante Médula Ósea	7 (77.8)	7 (100)	0.475
Compatibilidad HLA	9 (100.0)	6 (85.7)	0.438
PFH alteradas	2 (22.2)	0 (0.0)	0.475
Manifestaciones gastrointestinales	2 (22.2)	0 (0.0)	0.475
TORCH positivo	2 (22.2)	0 (0.0)	0.475

Los datos se presentan como número (%) ó promedio ± desviación estándar. Valor de P mediante prueba exacta de Fisher o *t* de Student.

Incidencia de defunciones en la población de estudio.

Se presentó una incidencia de muertes del 18.8% (n=3) (IC_{95%} 6.59%-43.01%).

El 81.3% de los pacientes con manifestaciones cutáneas presentó mejoría clínica al final del seguimiento de 100 días. La causa de muerte en dos casos fue Enfermedad injerto contra huésped e infección por citomegalovirus y una causa por neumonía.



Los pacientes que fallecieron tuvieron una frecuencia mayor de pruebas de funcionamiento hepático alteradas, manifestaciones gastrointestinales, TORHC positivo, presencia de rash maculo papular G II-III con afección a palmas y plantas, y diagnóstico de EICH agudo (66.7% vs 0% para todas las variables p=0.025) [Tabla 3].

Tabla 3. Características basales de la población de estudio de acuerdo al desenlace

Característica	Muertes (n=3)	Mejoría clínica (n=13)	P
Sexo masculino	2 (66.7)	9 (69.2)	1.000
Edad, años	9.1 ± 5.2	9.8 ± 4.4	0.826
Tiempo de evolución, años	1.66 ± 0.75	2.79 ± 2.08	0.415
Trasplante Médula Ósea	3 (100.0)	11 (84.6)	1.000
Compatibilidad HLA	3 (100.0)	12 (92.3)	1.000
PFH alteradas	2 (66.7)	0 (0.0)	0.025*
Manifestaciones gastrointestinales	2 (66.7)	0 (0.0)	0.025*
TORCH positivo	2 (66.7)	0 (0.0)	0.025*
Presencia de manifestaciones cutáneas	2 (66.7)	7 (53.8)	1.000
Presencia de rash generalizado	2 (66.7)	0 (0.0)	0.025*
Diagnóstico de EICH agudo	2 (66.7)	0 (0.0)	0.025*

Los datos se presentan como número (%) ó promedio ± desviación estándar. Valor de P mediante prueba exacta de Fisher o *t* de Student.

DISCUSION

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se encuentra vinculado a múltiples complicaciones como infecciones virales, bacterianas y fúngicas³. Dentro de las infecciones virales, la infección por citomegalovirus tiende a ocurrir 4 a 10 semanas después del trasplante, con neumonitis por CMV desarrollándose en un 20-30% de los pacientes⁴. La presentación clínica incluye disnea, taquipnea, fiebre, hipoxemia y afección pulmonar intersticial difusa. Las lesiones en piel son una manifestación infrecuente de la enfermedad y difícilmente diagnosticada sin biopsia. En nuestro trabajo se encontró esta infección en 2 de los pacientes que presentaron manifestaciones cutáneas tipo maculopapular G II, sin embargo en la histopatología no se corrobora infección por CMV a pesar de los altos títulos de anticuerpos anti CMV, pero estos pacientes si presentaban manifestaciones clínicas compatibles con Neumonitis por este virus. Esta condición se asocia con alta mortalidad, a pesar del tratamiento⁴, desafortunadamente estos pacientes fallecieron. Otras complicaciones son las reacciones medicamentosas⁵ que pueden ser condicionadas por la quimioterapia de acondicionamiento en las primeras etapas del trasplante o pos trasplante; los fármacos más relacionados son ciclosporina, metotrexato, prednisona entre otros. Nosotros encontramos que las farmacodermias se presentaron en el 77.8%, siendo la causa más frecuente de las manifestaciones cutáneas en los pacientes pos trasplantados, predominando el tipo maculo papular G I-II, exantematoso G III. Debido a que estos pacientes reciben una gran cantidad de medicamentos es difícil establecer cual fue el fármaco causal en todos los casos, sin embargo en 2 de nuestros pacientes las manifestaciones cutáneas fueron desencadenadas por tratamiento con esteroide sistémico 5

días previos a la realización del trasplante y en uno de nuestros pacientes se asoció a tratamiento con difenilhidantoína para crisis convulsivas. La enfermedad de injerto contra huésped es la expresión del reconocimiento como extraños a los antígenos de histocompatibilidad de los tejidos del receptor por el sistema inmunitario procedente del donante⁷, en todos nuestros pacientes existía compatibilidad HLA. Aunque es una enfermedad sistémica, el órgano diana principal en todas las etapas es la piel⁵ y el dermatólogo juega un rol cada vez más importante en el diagnóstico y tratamiento. En este estudio se encontraron 2 casos de EICH Aguda, ya que las manifestaciones cutáneas se presentaron en los primeros 100 días pos trasplante caracterizada por rash maculo papular G I- II, con afección de palmas y plantas, además de manifestaciones clínicas gastrointestinales como vómito, diarrea y alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (elevación de bilirrubinas), integrándose este diagnóstico.

La incidencia de EICH Aguda varía entre 20-70%, basado en las diferencias de histocompatibilidad entre el donador y el receptor, la intensidad del régimen de acondicionamiento, la edad del receptor y el estadio de la enfermedad primaria, entre otros factores¹⁵⁻¹⁹. En este estudio observamos que la Enfermedad de injerto contra huésped se presentó en el 22.2% de los pacientes, y no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de las variables sexo, edad, tiempo de evolución, tipo de trasplante, compatibilidad HLA, alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, presencia de manifestaciones gastrointestinales ni TORCH positivo entre los pacientes con manifestaciones dermatológicas y aquellos sin manifestaciones dermatológicas.

Dentro de las características clínicas de la EICH Aguda encontramos prurito, disestesias, eritema maculo-papular²⁰, como en el caso de nuestros pacientes y edema. Los cambios histopatológicos en la piel pueden confirmar la sospecha clínica de EICH pero no precisan el grado o estadio de la enfermedad. Distinguir entre EICH, erupciones medicamentosas o exantema infeccioso es muy difícil establecer clínicamente y aunque la confirmación histológica es de gran ayuda, algunas veces resulta inespecífica²¹ como en el caso de nuestros pacientes. En nuestro estudio mostramos que el 22% presentaron dermatitis espongiótica, superficial linfocítica, sin vasculitis y dermatitis perivascular leve, superficial, sin vasculitis, no se reportaron datos histológicos compatibles con EICH.

Los corticoesteroides sistémicos son el tratamiento inicial estándar en la EICH Aguda, pero aún con el rápido inicio de la terapia la respuesta puede ser subóptima. Menos del 50% de los pacientes sostienen una respuesta adecuada después de la terapia inicial y requieren tratamiento adyuvante²². Desafortunadamente el uso de dosis muy altas de corticoesteroides y el uso concomitante de un agente inmunosupresor no lleva a una mejor respuesta. El resultado para los pacientes con EICH refractario a esteroides es pobre, con un rango de mortalidad del 70%²³. En este estudio mostramos una mortalidad del 18.8% (n=3), de la cual el 66.7% (n=2) correspondió a EICH aguda más infección por CMV, corroborando así que las causas primarias de defunción en esta enfermedad son falla orgánica e infección relacionada con la pobre reconstitución inmune. Por estas razones, la prevención de la EICH consiste en mejorar las estrategias de profilaxis que son el foco primario en el manejo de EICH Aguda.

CONCLUSIONES

- Las manifestaciones cutáneas en los primeros 100 días posteriores al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, se presentan en más del 50% de los pacientes pos trasplante.
- Su forma de presentación más común es el rash maculo papular G II (SCT 25-50%).
- Las farmacodermias son la etiología más común de las manifestaciones cutáneas de estos pacientes.
- La Enfermedad de injerto contra huésped es una complicación que se presenta con menor frecuencia en los pacientes pos trasplante, sin embargo al manifestarse se incrementa la morbi-mortalidad.
- La EICH y la infección por citomegalovirus fueron las principales causas de defunción en nuestros pacientes corroborando así lo que la literatura mundial describe.
- El dermatólogo juega un rol muy importante en el diagnóstico y tratamiento de la EICH aguda, por lo que es recomendable que dentro de los equipos de trasplante se integre a uno de ellos, con la finalidad de identificar de manera oportuna las manifestaciones cutáneas que se presentan en estos pacientes y así disminuir la morbi-mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Glossary of Terms and Definitions on Donation and Transplantation, Geneva, World Health Organization, November 2009.
2. Ringden O, Le Blanc K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: state of the art and new perspectives. *APMIS* 2005; 113: 813–30.
3. Zaia J. Viral infections associated with bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1990;4:603-623
4. Kaisar MO, Kirwan RM, Stratton GM, Hawley CM, Mudge DW, Campbell SB, et al. Cutaneous manifestations of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a case series. *Transpl Infect Dis.* 2008;10:209-13.
5. Pablo F Peñas, Sarah Zaman. Many faces of graft-versus-host disease. *Australasian Journal of Dermatology* 2010: 51, 1–10.
6. Arenas Roberto, Dermatitis medicamentosas, *Atlas dermatología*, 2005; 9: 59-63.
7. Brufau Redondo C, et al. Enfermedad injerto contra huésped en el trasplante hematopoyético. *Piel* 2004;19(8):431-41.
8. J. J. Auletta. Bone marrow transplantation: new approaches to immunosuppression and management of acute graft-versus-host-disease. *Current Opinion in Pediatrics*, 2009; 21:30-38.
9. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu Rev Med.* 2003;54:29–52.

10. Peñas PF, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A. Dermatologic treatment of cutaneous graft versus host disease. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2004; 5: 403–16.
11. Goiriz R, Penas PF, Perez-Gala S et al. 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. Alcalá Pérez D y cols. Enfermedad injerto contra huésped. *Rev Cent Dermatol Pascua* • Vol. 9, Núm.2 • May-Ago 2000.
13. Rodríguez García H y col. Enfermedad injerto contra huésped. *Dermatología Rev Mex Volumen 50, Núm. 5, septiembre-octubre, 2006.*
14. R Ram. “Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis”. *Bone Marrow Transplantation*, 2009; 43: 643-65.
15. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986;314:729-35.
16. Storb R, Deeg HJ, Fisher L, Appelbaum F, Buckner CD, Bensinger W, et al. Cyclosporine v methotrexate for graft-v-host disease prevention in patients given marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of three controlled trials. *Blood* 1988;71:293-8.
17. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, Appelbaum F, Anasetti C, Beatty P, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of

- graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989;73:1729-34.
18. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:2303-14.
 19. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000;96:2062-8.
 20. Friedman KJ, LeBoit PE, Farmer ER. Acute follicular graft-vs-host reaction. A distinct clinicopathologic presentation. *Arch Dermatol* 1988;124:688-91.
 21. 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;51:543-6.
 22. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Appelbaum FR, McDonald GB, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood* 1991;77:1821-8.
 23. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic

bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome.

Blood 1990;75: 1024-30.

ANEXOS

ANEXO I

MANIFESTACIONES CUTANEAS EN NIÑOS, EN LOS PRIMEROS 100 DIAS
POSTERIORES AL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS, EN EL HOSPITAL GENERAL CMN “LA RAZA”.

DATOS GENERALES.

1. Nombre del
paciente. _____

2. No. Afiliación.

3. Edad.

4. Sexo.

5. Lugar de Origen y Residencia

6. Teléfono

7. Antecedentes familiares de neoplasias.

8. Fecha

DIAGNOSTICO HEMATOLOGICO.

1. Diagnóstico hematológico y fecha del diagnóstico

2. Tiempo de evolución del proceso hematológico

3. Tratamiento hematológico

4. Tratamiento de preparación previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

5. Fecha del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

6. Tipo de donador

DIAGNÓSTICO DERMATOLOGICO.

Número de dermatosis

Evolución de la dermatosis

Antes del diagnóstico hematológico _____

Después del diagnóstico hematológico _____

Topografía.

Morfología.

Síntomas asociados

Tratamientos previos para la dermatosis.

RESULTADO HISTOPATOLOGICO.

RESULTADO CULTIVOS BACTERIOLOGICO

RESULTADO CULTIVO MICOLOGICO

Exámen directo

Cultivo

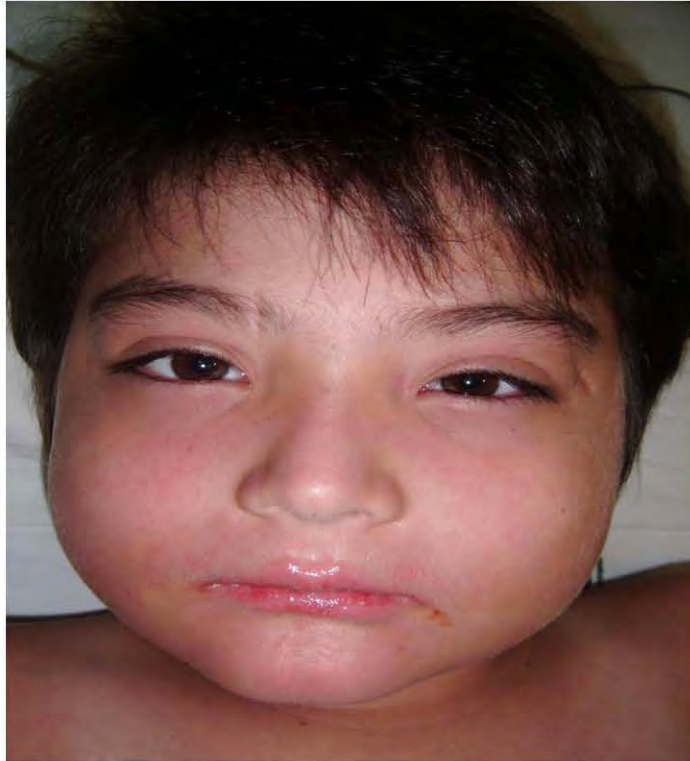
CONTROL ICONOGRAFICO.

SI _____ NO _____

ANEXO III.



Fotografía 1 y 2. Farmacodermia secundaria a esteroide.



Fotografía 3 y 4. Farmacodermia secundaria a anticonvulsivantes



Fotografía 5. Rash maculo-papular G II (25-50% SCT)



Fotografía 6. Enfermedad de injerto contra huésped. Rash maculo-papular en palmas

