



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**Correlación Clínico-patológica de la Enfermedad de
injerto contra huésped cutánea en pacientes del Centro
Médico Nacional ISSSTE "20 de noviembre"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. MARÍA GABRIELA CHANCAY ZAMBRANO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO EN:
DERMATOLOGÍA

TUTORES DE TESIS: DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
DRA. LUCÍA ACHELL NAVA
DR. VICTOR JAIMES HERNANDEZ

NO DE REGISTRO DE PROTOCOLO 383.2014

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2015



ISSSTE



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

DRA. LUCÍA ACHELL NAVA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

DR. VICTOR JAIMES HERNANDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

DRA. MARÍA GABRIELA CHANCAY ZAMBRANO
TESISTA PARA EL CURSO DE POSGRADO EN DERMATOLOGÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a Dios por haberme dado la sabiduría, el entendimiento y la fortaleza para poder llegar al final de mi carrera, por no haber dejado que me rindiera en ningún momento e iluminarme para salir adelante.

A mis padres, por los consejos sabios que en el momento exacto han sabido darme para no dejarme caer y enfrentar los momentos difíciles. Por ayudarme a tomar las decisiones que me ayudaron a balancear mi vida y a cumplir mis sueños.

A mi esposo Duval , quien es mi fuerza vital, mi energía positiva, que estas siempre conmigo, gracias por ser quien ilumina mi camino cuando no hay luz y quien me da la fuerza necesaria cuando estoy sin vitalidad.

A la Dra. Sagrario Hierro Orozco, por la confianza que depositó en mí , su constante apoyo, sus indicaciones y orientaciones indispensables en mi formación profesional y personal. Un ícono de la dermatología mexicana, si pudiera emular el 50% de lo que ella representa, yo podría llegar a ser la mejor dermatóloga de mi país.

A la Dra. Lucía Achell Nava, dermatóloga talentosa que representa para mí un ejemplo a seguir.

Al Dr. Victor Jaimes Hernández, por el apoyo, experiencia y orientación que me brindó a lo largo de estos 3 años.

A mis compañeros y amigos de la carrera, en cada uno de ustedes hay una persona especial. He aprendido y disfrutado con ustedes mis horas de estudio, gracias por la ayuda y su amistad sincera. Los voy a extrañar.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	11
HIPÓTESIS.....	13
OBJETIVO.....	13
INTRODUCCIÓN.....	14
MARCO TEÓRICO.....	16
MATERIAL Y MÉTODO.....	36
RESULTADOS.....	39
DISCUSIÓN.....	48
CONCLUSIONES.....	51
BIBLIOGRAFÍA.....	55
ANEXOS.....	61

RESUMEN

La enfermedad injerto contra huésped se ha convertido, debido a la cada vez más frecuente realización de transplantes de médula ósea, 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 y por sus implicaciones dermatológicas. 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, en relación a esto hay evidencia que la biopsia puede ser útil y su valor reside en los casos donde la clínica es confusa con hallazgos histológicos que podrían aportar datos que, valorados conjuntamente con la clínica, nos podrían ayudar a llegar a un diagnóstico; por lo tanto la histopatología ha jugado un papel importante en entender el proceso fisiopatológico y por tal motivo ayudando en el diagnóstico y manejo de la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica (GVHD).

Sin embargo, por desgracia, no es tan fácil llegar al diagnóstico de una EICH aguda sin afección extracutánea, ya que al igual que no existen criterios clínicos absolutos para el diagnóstico de certeza, tampoco se han encontrado criterios histológicos, por lo que el propósito de este trabajo, en virtud de la escasa literatura relacionada, es tratar de dilucidar algún vínculo clínico-patológico de interés que permita un diagnóstico y manejo precoz.

OBJETIVO

Determinar si los grados o cambios en la biopsia de piel están relacionados con la severidad de las manifestaciones cutáneas en la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante de médula ósea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo-prospectivo, observacional y descriptivo donde se estudiará todo el universo de pacientes hospitalizados en el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre-ISSSTE a los que se les realizó trasplante de médula ósea, con diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped cutánea que cuenten con biopsia de piel hasta Diciembre de 2014. Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos y electrónicos de los pacientes. Se revisaron los cortes de biopsias cutáneas tomadas a ésta población. Las variables que se tomaron en cuenta fueron: edad, sexo, enfermedad hematológica, tipo de trasplante, manifestaciones dermatológicas, gradación clínica de EICH cutáneo, tipo de EICH, hallazgos histológicos de biopsia de piel y gradación histológica de EICH cutáneo. Se analizó la información mediante análisis multivariado estadístico con cálculo de proporciones de las características de la población y en ciertas variables con medidas de tendencia central.

RESULTADOS

De los 40 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea con EICH cutáneo, 37 presentaron EICH aguda y 3 crónica. De los 37 pacientes con EICH cutánea aguda, 28 desarrollaron grado I, 7 grado II, 1 grado III y 1 grado IV. De los 3 pacientes que desarrollaron EICH

cutánea crónica, 1 presentó lesiones tipo poiquilodermia y 2 tipo eritema maculopapular. En cuanto a los hallazgos histológicos de los 37 pacientes con EICH cutánea aguda, 4 presentaron grado 0, 12 grado I, 19 grado II, 1 grado III y 1 grado IV. De un total de 28 pacientes en grado I con clínica positiva para EICH cutánea, sólo 24 presentaron cambios histológicos compatibles con EICH. De éstos 11 evidenciaron grado I histológico y 13 grado II. De los 7 pacientes con grado clínico II, 1 evidenció grado histológico I y 6 grado histológico II. En el grado clínico III, hubo 1 paciente que evidenció grado histológico III. En el grado clínico IV hubo 1 paciente que evidenció grado histológico IV.

CONCLUSIONES

En estadios clínicos iniciales (grado I), se puede prescindir de la biopsia para tomar decisiones clínicas precoces para el manejo oportuno de éstos pacientes, siendo el grado II un estadio más confiable para apoyarse en la confirmación histológica.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

A pesar de que existe un innegable avance en el tratamiento de neoplasias hematológicas, el trasplante de células madre hematopoyética (TCMH) puede presentar numerosas complicaciones, entre las que destaca la denominada enfermedad injerto contra huésped (EICH) cuya incidencia oscila entre un 35 y un 50% de los casos^{1,2}.

Ésta es una complicación potencialmente grave, dado que en los casos rebeldes al tratamiento la mortalidad ronda el 80%³.

El reconocimiento y el tratamiento tempranos de la EICH aguda es fundamental, ya que se ha comprobado que las actuaciones terapéuticas tempranas pueden mejorar el pronóstico y la progresión de la enfermedad⁴.

Sin embargo, por desgracia, no es tan fácil llegar al diagnóstico de una EICH aguda sin afección extracutánea, ya que al igual que no existen criterios clínicos absolutos para el diagnóstico de certeza, tampoco se han encontrado criterios histológicos^{1,5}.

De forma tradicional se ha considerado que el estudio anatomopatológico de la piel de estos pacientes nos podría añadir algunos datos o pistas valiosos para establecer un diagnóstico, lo que en la mayoría de los casos ha condicionado la realización de una biopsia cutánea casi de forma rutinaria. Se ha descrito que los hallazgos histológicos principales en la EICH aguda son la presencia

de queratinocitos necróticos localizados en las capas basales de la epidermis^{1,2,5}. Pero estos hallazgos histológicos no son específicos de la EICH aguda, ya que también se han podido observar en situaciones asociadas al TCMH.

Un ejemplo de lo mencionado es la demostración de que los fármacos utilizados para el acondicionamiento de la médula previo al trasplante, en su mayoría quimioterápicos, pueden provocar alteraciones histológicas que incluyen dermatitis de interfase con vacuolización basal, queratinocitos disqueratósicos e infiltrado perivascular en la dermis media⁶.

Por otro lado, en las reacciones de recuperación linfocítica, la biopsia puede demostrar cambios no específicos similares a los anteriormente descritos⁷. Además, en algunas erupciones de causa viral, se han observado linfocitos en la epidermis y queratinocitos displásicos^{8,9}.

Para descartar la posibilidad de una farmacodermia, que es la principal entidad en el diagnóstico diferencial de la EICH aguda, algunos autores han considerado que la observación de los hallazgos antes mencionados (necrosis de queratinocitos, satelitosis de linfocitos) es sugestiva de EICH aguda, mientras que la presencia de eosinófilos podría relacionarse con las reacciones a fármacos¹⁰. Sin embargo, este parámetro diagnóstico parece no ser del todo cierto, ya que algunos autores han comprobado que en la EICH aguda también se puede observar la presencia

de eosinófilos. Concretamente, Massi y col¹¹ detectan la presencia de eosinófilos en un 3% de las EICH aguda (confirmadas por la afección hepática o gastrointestinal) y en un 5% de las erupciones no debidas a EICH aguda.

Y continuando con esta serie de evidencia no concluyente, Kohler y col⁸ encuentran unos resultados aún más paradójicos, ya que según su serie, formada por 137 biopsias de pacientes receptores de un trasplante de médula ósea (TMO), detectan eosinófilos en un 4% de los pacientes diagnosticados de EICH aguda, mientras que no los encuentran en ninguno de los casos sin EICH aguda.

Y siguiendo con estas observaciones, Marra y col⁴ publicaron 3 casos de pacientes con EICH aguda en los que en su estudio histológico destacaba un infiltrado formado por abundantes eosinófilos. Los autores interpretaron este hallazgo como altamente sugestivo de reacción secundaria a fármacos; sin embargo, posteriormente se pudo comprobar que, en realidad, las erupciones correspondían a EICH, y que, además, como consecuencia del retraso diagnóstico y terapéutico, el pronóstico de estos pacientes empeoró.

Esto ha llevado a algunos autores a considerar que la eosinofilia tisular es un patrón de respuesta inflamatoria de la EICH aguda y, por tanto, no se puede usar para realizar un diagnóstico diferencial con las farmacodermias¹².

Debido a toda esta evidencia no concluyente queda demostrado que existe un conflicto importante en el manejo diagnóstico y terapéutico precoz de esta población,

y ha sido imposible normar un conducta congruente a los hallazgos clínicos e histopatológicos.

JUSTIFICACIÓN

En vista de la poca y débil evidencia que permita encontrar correlaciones estadísticamente significativas entre los hallazgos clínicos e histopatológicos que a su vez favorezcan un manejo integral y oportuno de estos pacientes nos planteamos analizar mediante este trabajo la posibilidad de encontrar una manera de llegar a tener una herramienta objetiva de darle peso o no a la utilización de la biopsia en estos pacientes.

En nuestro CMN 20 de Noviembre es justo esta confusión la que nos ha llevado a intentar establecer criterios histológicos que permitieran diagnosticar, con cierta confianza, una EICH aguda.

Y por mencionar ideas precedentes en el sentido de esta investigación , Kohler y col⁸ llevaron a cabo un estudio sobre 137 biopsias de pacientes con TCMH, de EICH aguda y otros procesos, donde valoraron 16 variables histológicas, en las que incluyeron los queratinocitos disqueratósicos, la vacuolización de la basal, la presencia de linfocitos satélites, las células necróticas en los anejos y la presencia de eosinófilos. Tras la valoración estadística de los resultados, ninguna de las variables analizadas pudo considerarse diagnóstica⁸.

Aparte de su dudoso valor en el diagnóstico de la EICH aguda tampoco parece que los hallazgos observados histológicamente puedan ser útiles para estimar el pronóstico. En este sentido, Zhou y col¹⁴ manifiestan que los hallazgos observados en las biopsias cutáneas

realizadas en los primeros 30 días tras el trasplante no se correlacionan con la gravedad clínica de la EICH aguda ni con el pronóstico de la enfermedad.

Por todos estos argumentos, algunos autores cuestionan la necesidad de la realización una biopsia en estos pacientes, ya que consideran que la histología sistemática tiene pocas posibilidades de ayudar al clínico en sus decisiones^{4,8,11,12,14}.

A pesar de que en muchas ocasiones se solicita la realización de una biopsia cutánea por el dermatólogo, los resultados obtenidos en ella no son valorados para el inicio del tratamiento, que en la mayoría de los casos se inicia basándose exclusivamente en criterios clínicos, mucho antes de que se tengan los resultados histológicos.

Asimismo, en los casos en los que se decide interrumpir el tratamiento de la EICH, las unidades de trasplante se apoyan más en la experiencia clínica obtenida con otros pacientes que en los hallazgos positivos o negativos observados en las biopsia¹⁴. Por tanto, según estos autores, la realización de la biopsia en los pacientes con sospecha de EICH aguda cutánea podría obviarse o ahorrarse sin detrimento en los cuidados necesarios de los pacientes^{4,8,11,12,14}.

Sin embargo, otros apuntan que la biopsia puede ser útil y su valor reside en los casos donde la clínica es confusa con hallazgos histológicos que podrían aportar datos que, valorados conjuntamente con la clínica, nos podrían ayudar a llegar a un diagnóstico¹³.

Este trabajo de investigación, apuesta a que mediante el análisis retrospectivo y prospectivo de esta serie de pacientes podamos tener nuevas aseveraciones sobre

patología; y es necesario que nuevos proyectos traten de aportar herramientas que vayan más allá del criterio de los dermatólogos y que se reflejen en el beneficio inmediato de la población estudiada.

HIPÓTESIS

En los pacientes transplantados de médula ósea que tienen enfermedad injerto contra huésped existe una correlación entre la severidad de los hallazgos histopatológicos y manifestaciones cutáneas.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si los grados o cambios en la biopsia de piel están relacionados con la severidad de las manifestaciones cutáneas en la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante de médula ósea.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer si existen hallazgos histopatológicos típicos o patognomónicos de las biopsias cutáneas en nuestros pacientes con enfermedad injerto contra huésped y su valor diagnóstico.
2. Determinar la existencia de alguna correlación entre las manifestaciones cutáneas e histológicas de acuerdo a los hallazgos y la clasificación de grados de severidad.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) es la infusión de células progenitoras a fin de restablecer la función medular e inmune en pacientes con una variedad de enfermedades malignas hematológicas (leucemia, linfoma, mieloma), enfermedades no malignas adquiridas de la médula ósea (aplasia medular), enfermedades genéticas asociadas con una anormal hematopoyesis o alteración en la función medular (talasemias, drepanocitosis, inmunodeficiencia combinada severa)¹⁵.

Enormes han sido los avances en esta área, a tal punto que un premio Nobel, fue asignado a E. Donnall Thomas por sus contribuciones al trasplante¹⁶. Apelbaum en 1978 publicó la primera serie de trasplante autólogo de médula ósea exitoso¹⁷. Actualmente el número anual de trasplantes autólogos de médula ósea ha sobrepasado al número de trasplantes alogénicos de médula ósea y muchas variantes de los mismos se están describiendo.

En el año de 1980 se llevó a cabo el primer TCH en México, un verdadero trasplante de médula ósea, que hicieron el Dr. Ricardo Sosa y sus colaboradores, en el Instituto Nacional de la Nutrición en la ciudad de México¹⁸.

En 1995, con la llegada de algunos médicos entrenados en la práctica de los TCPH, reactivó algunos de los programas de TCPH en el país e inició otros¹⁹.

Si bien los resultados han mejorado significativamente en los últimos años, la enfermedad injerto contra huésped (EICH) continúa representando un grave problema que afecta tanto la supervivencia como la calidad de vida de los

pacientes²⁰.

Actualmente, es una entidad cada vez más frecuente debido a la implementación de los trasplantes como herramienta terapéutica para diversas enfermedades.

TIPOS DE TRASPLANTE

La decisión para el uso de TCH está determinado por la enfermedad que afecta al paciente y sus condiciones generales, así como la disponibilidad del donante . En algunos casos, más de una opción es posible.

Dependiendo de la reacción genética entre el donante y el receptor de un transplante, puede ser: ²¹

Autogénico: cuando el donante y el receptor es el mismo individuo. Es el caso de una persona que se le coloca un injerto propio.

Singénico: cuando el donante y el receptor son genéticamente idénticos, como en el caso de los gemelos univitelinos.

Alogénico: cuando el donante y el receptor son de la misma especie, pero genéticamente diferentes entre dos seres humanos. Es el caso de trasplantes entre dos seres humanos no relacionados.

Xenogénico: cuando el donante y el receptor son de diferente especie.

MARCO TEÓRICO

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

DEFINICIÓN

La enfermedad injerto contra huésped es la complicación más frecuente entre los supervivientes a largo plazo de trasplantes de órganos.

Se trata de un proceso sistémico con manifestaciones cutáneas características, que puede aparecer tras el trasplante de órganos que contengan células de estirpe linfoide¹⁸.

Debido al creciente éxito de la realización de trasplantes como tratamiento de enfermedades neoplásicas o no neoplásicas, la incidencia de esta complicación ha aumentado notablemente.

HISTORIA

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

En 1966 Billingham estableció los 3 criterios que contribuyen a la patogenia de la EICH¹⁸.

1. El injerto debe contener células inmunocompetentes.

2. El receptor debe expresar antígenos tisulares no presentes en el donante.
3. El receptor debe cursar con algún grado de inmunosupresión que le haga incapaz de responder a las células transplantadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una complicación frecuente del trasplante de médula ósea alogénico y es la responsable de la muerte en el 12 al 20% de los receptores de trasplantes. Su incidencia varía del 35 al 56% de los pacientes sometidos a trasplante alogénico dependiendo del régimen profiláctico previo y de diversos parámetros propios del paciente¹⁸.

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

La incidencia de EICH aumenta con la edad del receptor. En menores de 20 años es del 25%, mientras que en los mayores de 50, puede ascender al 75%.

Los pacientes varones tienen mayor riesgo de desarrollar una EICH, particularmente si el donante es mujer. Incluso, receptores masculinos de una médula ósea idéntica de una hermana tienen mayor riesgo que las pacientes mujeres que reciben médulas compatibles de un hermano (un 53 y un 42%, respectivamente).

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de EICH se reflejan en la tabla 1²¹.

TABLA I. Factores de riesgo para el desarrollo de EICH

Dependientes de donante
Donante no emparentado
Donante parcialmente incompatible
Donante con alosensibilización previa (trasfusiones, embarazos)
Donante mujer (para receptor varón)
Donante de mayor edad
Donante CMV positivo
Dependientes del paciente (receptor)
Paciente de mayor edad
Paciente CMV positivo
Paciente esplenectomizado (factor de riesgo para la EICH crónica)
Dependientes del procedimiento
Acondicionamiento más intensivo
Profilaxis de EICH menos intensiva
Ausencia de profilaxis antibacteriana
Dependientes del injerto (inóculo)
Empleo de progenitores de sangre periférica (factor de riesgo para la EICH crónica)
Mayor cantidad de linfocitos T (CD3+)
Menor cantidad de células progenitoras (CD34+)
Dependientes de las complicaciones
Antecedentes de EICH aguda (factor de riesgo para la EICH crónica)
Infección (viral, bacteriana, etc.)

EICH: enfermedad injerto contra huésped; CMV: citomegalovirus.

FISIOPATOGENIA

La fisiopatología de la EICH aguda se describe principalmente como un fenómeno trifásico.

La fase inicial comprende el cuadro inflamatorio desencadenado por el régimen acondicionante con quimioterapia o radioterapia, que causa daño en los tejidos generando la secreción de IL -1, INF-gamma y TNF-alfa. En la segunda fase, tanto las células presentadoras de antígenos (CPA) del receptor como del donante desencadenan la activación de linfocitos T (LT) derivados del donante que se expanden y diferencian a células

efectoras. En esta etapa de activación los Ag menores de histocompatibilidad juegan un rol central^{22,23}. Los LT activos secretan citoquinas como la IL-2 y el INF-gamma. La IL-2 juega un papel central en el control y amplificación de la respuesta inmune alogénica²².

En la tercera fase, los LT citotóxicos del donante actúan contra las células del huésped por medio de interacciones Fas-Fas ligando, perforina-granzima B y la producción de citoquinas como el TNF-alfa.

La patogenia de la EICH crónica es menos clara hasta el momento²³. La alorreactividad contra los Ag menores de histocompatibilidad contribuye al desarrollo de la patogenia y por ello algunos investigadores la consideran una fase tardía de la EICH aguda. Los LT CD4+ y CD8+ alorreactivos inducirían un daño contra órganos blanco ya sea directamente, por medio de un ataque citolítico, de citoquinas inflamatorias y fibrosis, o indirectamente, mediante la promoción de la activación de linfocitos B (LB) y la producción de anticuerpos (Ac). Sin embargo, otros no comparten esta teoría y sostienen que la EICH crónica tendría una patogenia similar a las enfermedades autoinmunes. Además, el 25-35% de la EICH crónica puede aparecer de novo²².

A diferencia del patrón de citoquinas Th1 presentes en la EICH aguda, en la EICH crónica el patrón predominante es Th2²³. También, se ha observado la expresión elevada de la citoquina factor de crecimiento transformante B, agente profibrótico. Un estudio reciente demostró que el INF tipo I interviene en la reclusión de LT citotóxicos vía interacción con el ligando CXCR3, también involucrado en la patogenia de múltiples enfermedades autoinmunes que se caracterizan por presentar una dermatitis de interfase²³.

Tanto en estudios clínicos como experimentales de EICH crónica, se pueden observar la atrofia del timo, la depleción linfocitaria y la pérdida de la función secretora epitelial del timo. Esta ausencia o disminución de la función del timo, dada por la propia edad o por un daño, podrían contribuir a una alteración en la regulación inmunológica, con la aparición de LT CD4+ autorreactivos²².

CLASIFICACIÓN

Si bien en el pasado se clasificaba a la EICH como aguda o crónica, de acuerdo con el momento de aparición de los síntomas antes o después de los 100 días postrasplante, respectivamente, actualmente se considera que el tipo de manifestaciones clínicas es la mejor forma de diferenciar entre EICH aguda y EICH crónica²⁴.

La *American Society for Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT) propone una nueva clasificación (Cuadro 1)²⁴.

CUADRO 1. CLASIFICACIÓN DE LA EICH SEGUN LA ASBMT
EICH AGUDA
<p>1. Clásica.</p> <p>Se da antes de los 100 días postrasplante o en contexto de una infusión de linfocitos del donante (DLI), y puede presentarse con exantema maculopapular, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, íleo y hepatitis colestásica.</p> <p>2. Persistente, recurrente o aguda de aparición tardía.</p> <p>Se da luego de los 100 días del trasplante o de una DLI. Presenta las características clínicas de EICH aguda clásica, sin manifestaciones diagnósticas o distintivas de EICH crónica.</p>
EICH CRÓNICA
<p>3. Crónica clásica.</p> <p>Es aquella que, independientemente del momento de aparición, no presenta características de EICH aguda. (Sus manifestaciones en piel son: poiquilodermia; lesiones símil liquen plano, esclerodermiformes, tipo morfea; y lesiones tipo liquen escleroso. En boca: lesiones tipo liquen, placas hiperqueratóticas o restricción de apertura bucal por esclerosis).</p> <p>4. Síndrome de superposición.</p> <p>Es aquel que, independientemente del momento de aparición, presenta coexistencia de manifestaciones de EICH aguda y crónica.</p>

CLINICA

EICH AGUDA

Su incidencia oscila entre el 5 y el 80% de los TMO alogénicos, en función de los factores de riesgo mencionados, entre otros. Los órganos diana de la EICH aguda son básicamente la piel, el hígado y el aparato digestivo. En cada caso, se pueden ver afectados uno o varios de ellos con mayor o menor intensidad²⁵.

Suele iniciarse entre los días +10 y +50, aunque pueden observarse casos de inicio más precoz y más tardío. La EICH aguda de presentación precoz a menudo tiene un curso agresivo y grave.

En raras ocasiones puede presentarse un síndrome hiperagudo en la primera semana postrasplante, que cursa con una inflamación generalizada grave, fiebre alta, hepatitis, retención de líquidos, aumento de la permeabilidad vascular y shock.

La EICH aguda comienza con prurito o dolor a la presión. Después aparecen las lesiones cutáneas, que pueden ser de varios tipos.

El más frecuente es un exantema maculo-papuloso morbiliforme de comienzo agudo, que se inicia en la parte superior del tronco y el cuello, y luego afecta a otras zonas con extensión variable y predominio en las palmas, las plantas, las orejas, las mejillas, el cuello, el tronco, los flancos y la cara interna de los muslos. Es característico el eritema palmo-plantar y periungueal, así como el edema y

la coloración violácea de los pabellones auriculares.

En algunos pacientes pueden observarse elementos papulosos perifoliculares que, cuando están presentes, se consideran un buen elemento discriminatorio a favor del diagnóstico e indicador de una enfermedad grave.

Con frecuencia, hay una afección mucosa, con eritema y erosiones orales, difícil de diferenciar de las mucositis inducidas por quimioterapia, por eso se considera de patogenia multifactorial.

Si se controla la EICH en ese momento, desaparece el prurito y luego el eritema, y aparece descamación e hiperpigmentación posterior. Pero también puede progresar y aparecer grandes áreas de eritema confluyente, generalizarse o surgir lesiones ampollosas, localizadas sobre todo en las palmas, las plantas y en las áreas de presión, con signo de Nikolski positivo, que pueden generalizarse de forma similar a la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y dar lugar a procesos indistinguibles.

En otros pacientes la erupción es de tipo escarlatiniforme que, si llega a ser muy extensa, aparece como una eritrodermia descamativa y remite dejando una pigmentación residual²⁶.

Grado de afección

Es muy variable. Se distinguen 4 grados, en función del tipo de afección y la extensión, que se correlacionan con el pronóstico (Cuadro 2):²⁴

Cuadro 2. GRADACIÓN CLÍNICA DE EICH AGUDA	
Grado I	Eritema maculo papuloso que afecta a < del 25% de la superficie cutánea. Tiene poca influencia sobre la supervivencia.
Grado II	Eritema maculo papuloso que afecta a una superficie del 25-50%.
Grado III	Afección > del 50%, que incluye la presencia de eritrodermia. Los pacientes con grados II y III tienen un pronóstico intermedio.
Grado IV	Incluye a los pacientes con NET. El pronóstico de éste grupo de pacientes a menudo es fatal, la mortalidad (80-100%) es > que en la NET (30%), debido a la afección extracutánea grave de la EICH y la mayor susceptibilidad a las infecciones debido a la inmunosupresión. Si el paciente no fallece, la enfermedad progresa a una EICH crónica en casi todos los casos.

Manifestaciones Extracutáneas

Aparecen como consecuencia de la afección de los epitelios del tubo digestivo: la mucosa gastrointestinal y de los conductos biliares intrahepáticos. Por ello, la EICH aguda hepática suele tener un patrón colostático (incremento de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina), aunque en casos muy graves puede llegar a comprometer la función hepatocelular²⁷.

La EICH aguda digestiva proximal se manifiesta como anorexia, intolerancia alimentaria, náuseas y vómitos y, si no se identifica y trata oportunamente, puede conllevar una pérdida de peso y el deterioro del estado general del paciente.

La EICH aguda digestiva distal puede cursar con dolor cólico, diarrea, rectorragias e íleo.

El diagnóstico patológico se realiza mediante la toma de biopsias colónicas o gástricas²⁷.

Hallazgos histológicos

Los cambios histológicos se pueden observar 1 o 2 días después de que se hacen evidentes las manifestaciones cutáneas²⁸.

La infiltración linfocítica y los cambios citopáticos de los queratinocitos son los rasgos más importantes de la enfermedad aguda. El infiltrado de células T compromete el plexo vascular superficial de la dermis, con algunos linfocitos dispersos en la epidermis²⁹.

Característicamente, existen linfocitos agrupados alrededor de queratinocitos disqueratósicos. Este signo es denominado necrosis celular satélite, y representa a linfocitos donados activados que reconocen las células del huésped, por lo que se lo considera ilustrativo de la patogenia.

En las formas graves, se observan desde hendiduras hasta la completa separación dermoepidérmica.

Al igual que las manifestaciones clínicas, los signos histológicos son clasificados en 4 grados. (Cuadro 3)²⁴

Cuadro 3. ESTADOS HISTOPATOLÓGICOS DE EICH CUTÁNEO AGUDO

Grado 0: Piel normal
Grado I: Vacuolización de la capa basal
Grado II: Vacuolización de la capa basal, queratinocitos necróticos aislados con linfocitos satélites
Grado III: Ampollas sub-epidérmicas, queratinocitos necróticos numerosos
Grado IV: Necrosis total de la epidermis con separación completa de la dermis

Diagnóstico diferencial

La EICH aguda cutánea posee rasgos clínicos similares a distintas erupciones que son frecuentes en los pacientes trasplantados, ya sea debido a la inmunosupresión o a la gran cantidad de fármacos que se administra a estos pacientes, por lo que deben tenerse en cuenta:³⁰

Infecciones virales. En el citomegalovirus, el diagnóstico diferencial es muy difícil y requiere cultivos o pruebas serológicas. Los exantemas virales son infrecuentes en estos pacientes. Se han detectado infecciones por herpes virus tipo 6 en el 48% de los trasplantados de médula ósea, entre los días 14 y 22, con aparición de erupción diseminada en un tercio de ellos.

Toxicodermias. Sobre todo por citotóxicos y antibióticos. Las erupciones pueden ser muy parecidas y el diagnóstico muchas veces se realiza por exclusión, ya que la anatomía

patológica tampoco es definitiva. Hay que tener presente el régimen utilizado para la supresión medular y las posibles lesiones asociadas a dichos fármacos, como la hiperpigmentación palmo-plantar que pueden producir busulfán y ciclofosfamida. Busulfán también puede ser responsable de una erupción ampollosa generalizada y etopósido se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad.

Síndrome del implante o de recuperación linfocítica. Se caracteriza por fiebre alta y máculas y pápulas eritematosas difusas y confluentes, con afección palmo-plantar, pero en este caso es tardía. La histología es diferente de la de la EICH.

Necrólisis epidérmica tóxica. Puede aparecer como una complicación del tratamiento de los pacientes trasplantados y es muy similar a la EICH de grado IV.

EICH CRÓNICA

Su incidencia oscila entre el 30 y el 80% de los TMO alogénicos, en función de los factores de riesgo. El riesgo de desarrollar EICH crónica aumenta con la gravedad de la EICH aguda³¹.

Suelen afectarse varios de los múltiples órganos diana posibles, aunque cada uno de ellos con mayor o menor gravedad.

El mayor pico de incidencia del primer brote está en torno al día +180; sin embargo, la EICH crónica puede aparecer en cualquier momento desde el día +70 hasta años

después del trasplante²⁴.

Su aparición puede ser de novo sin EICH aguda previa (30%), o puede estar precedida de EICH aguda, ya sea tras un período de latencia variable (36%)³¹. En estos casos, cuando cede el eritema de la fase aguda aparecen pápulas violáceas, liquenoides.

A veces las fases aguda y crónica se superponen: fases tardías del exantema agudo pueden coincidir con signos de EICH crónica en otros órganos; asimismo, pueden coexistir erupciones de la fase aguda, características desde el punto de vista clínico e histopatológico, con lesiones orales liquenoides.

Una forma de comienzo de la EICH crónica es la erupción de máculas hiperpigmentadas con una descamación fina, que recuerda a la piel de leopardo; en la serie de Peñas et al³² apareció en el 59% (10 de 17) de los pacientes.

Hay 2 tipos de lesiones de EICH crónica: liquenoides, más frecuentes y precoces, y esclerodermiformes, que son tardías.

EICH crónica liquenoide

Comienza con pápulas o placas eritematoso-violáceas, de superficie escamosa, confluentes, que se localizan de forma típica en las regiones periorbitarias, los pabellones auriculares, las palmas y plantas, así como en las zonas de traumas, infecciones, radioterapia o exposición al sol, pero también pueden dar lugar a grandes áreas confluentes

ligeramente elevadas, de color violáceo y generalizarse y llegar a originar eritrodermias³¹.

Generalmente, son fáciles de reconocer, a diferencia de las lesiones de las formas agudas. Se parecen al liquen plano, pero son lesiones menos anguladas, peor delimitadas y con distribución atípica.

Con frecuencia, coexisten lesiones mucosas típicas de liquen plano. En las uñas predominan las lesiones inespecíficas: distrofia ungueal, onicoatrofia, fragilidad, onicólisis o eritema periungueal. Las alteraciones típicas del liquen plano, como el pterigium, son menos frecuentes.

EICH crónica esclerodermiforme

Hay formas localizadas y generalizadas. Las primeras pueden tener distintas localizaciones:³²

1. El tronco y las zonas proximales de los miembros. En estos casos las lesiones pueden ser en forma de gotas o confetti, o placas escleróticas con hiperpigmentación o hipopigmentación reticulada, que recuerdan mucho al liquen escleroatrófico o a las placas de morfea, pero sin el anillo violáceo (lilac ring).
2. Regiones distales de los miembros, donde aparece una induración esclerodermiforme con pigmentación irregular.
3. Grandes pliegues. Hay formas autolimitadas que van remitiendo lentamente y formas progresivas hacia la forma generalizada.

EICH crónica esclerodermiforme generalizada

Puede ir precedida de pigmentación periocular, este comienzo es predictivo de una enfermedad extensa.

Comienza con placas induradas, esclerosas, blanco amarillentas, mal delimitadas, o bien con hiperpigmentación en confeti o poiquilodermia que, con frecuencia, comienza por la parte alta del tórax y los hombros³³.

Las lesiones suelen ser progresivas, con pocas mejorías espontáneas, y llegan a generalizarse, asociadas con la aparición de contracturas y situaciones de invalidez absoluta por una disminución de la movilidad causada por la esclerosis cutánea. La fibrosis puede englobar también a los ligamentos, lo que da lugar a retracciones tendinosas.

Afección de las mucosas

En la EICH crónica las mucosas se afectan en el 90%, sobre todo la mucosa oral. Las lesiones endobucales aparecen principalmente en la mucosa geniana, pero también en la lengua, el paladar y los labios. Se puede producir eritema, atrofia (a menudo con disminución o ausencia de papilas), lesiones reticulares liquenoides, placas hiperqueratósicas y erosiones que se sobreinfectan fácilmente con *Cándida*³⁰.

La intensidad de las erosiones y el grado de infiltración linfocitaria de las glándulas salivales menores se correlaciona con la gravedad de la EICH crónica.

La xerostomía es una manifestación frecuente de la EICH crónica similar al síndrome de Sjögren, aunque es posible distinguir ambos procesos. Condiciona una disminución de la barrera a las infecciones.

La EICH crónica vulvovaginal, cuando se presenta, suele acompañarse de una afección oral. Se manifiesta con sequedad, prurito y dispareunia. Si no se trata y ésta evoluciona, puede dar lugar a estenosis graves que requieren dilataciones e incluso cirugía de reconstrucción.

Para la enfermedad crónica se han definido criterios diagnósticos y distintivos (Cuadro 4)³⁰.

CUADRO 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EICH CRÓNICA
<p>El diagnóstico requiere:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por lo menos una manifestación diagnóstica • Por lo menos una manifestación distintiva asociada a demostración por biopsia, test de laboratorio o imagenología
<p>Manifestaciones mucocutáneas diagnósticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liquen plano like • Liquen escleroso like • Morfea like • Lesiones escleróticas y profundas • Poiquilodermia • Placas hiperqueratósicas orales • Lesiones liquen oral like • Restricción en la apertura oral por esclerosis
<p>Lesiones mucocutáneas distintivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipopigmentación • Alopecia cicatrizal y no cicatrizal • Distrofia, pterigion, onicolisis y pérdida ungueal • Xerostomía, mucocele, atrofia de la mucosa oral, úlceras orales y pseudomembranas
Adapted from Filipovich et al.

Afección extracutánea

La EICH crónica hepática es, junto con la cutánea, la más frecuente. Su patrón suele ser colostático, aunque hay formas en que predomina la citólisis (hepatitis). Rara vez evoluciona a cirrosis³¹.

La EICH crónica ocular se manifiesta como un ojo seco más o menos grave. Su diagnóstico debe ser precoz (Test de Schirmer) ya que, si no se trata a tiempo, puede dar lugar a queratitis y causar ceguera.

La EICH crónica digestiva alta (esofágica) cursa en forma de disfagia progresiva debida a una estenosis esofágica.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EICH crónica digestiva baja (intestinal) son la diarrea, la malabsorción y la pérdida de peso.

La EICH crónica pulmonar se manifiesta generalmente como una bronquiolitis obliterante, complicación de mal pronóstico.

La EICH crónica neuromuscular en ocasiones se presenta como un cuadro clínico indistinguible de una polimiositis o de una miastenia gravis.

Hallazgos histológicos

En la EICH crónica, la histopatología de las lesiones liquenoides se asemeja a las de EICH aguda.

La epidermis se encuentra engrosada con

hiperparaqueratosis, acantosis e hipergranulosis con un grado variable de queratinocitos necróticos, a veces con una necrosis celular satélite. Se observa un infiltrado linfocitario de la dermis superficial con moderada exocitosis. El infiltrado en la dermis a veces es perineural³⁰.

A diferencia del liquen plano clásico, el infiltrado es de menor intensidad, con una distribución más perivascular y con la presencia probable de plasmocitos y eosinófilos.

En las lesiones esclerodermiformes, la epidermis puede presentarse normal o con atrofia. Son pocos los queratinocitos con vacuolización o necrosis presentes en la capa basal. Se puede observar la formación de cuerpos eosinofílicos.

En la dermis se destaca una fibrosis con destrucción de las estructuras anexiales y un aplanamiento de la unión dermoepidérmica.

La dermis papilar y reticular pueden no ser distinguidas y la fibrosis puede comprometer el tejido celular subcutáneo. Si bien tiene baja especificidad, la resonancia magnética nuclear podría servir para evaluar a pacientes con compromiso subcutáneo o de la fascia y evitar la biopsia.

Diagnóstico diferencial

La EICH crónica constituye una alteración similar a los trastornos autoinmunes, por lo que sus lesiones cutáneas pueden simular conectivopatías, como el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso cutáneo y subagudo, la

dermatomiositis, el liquen escleroatrófico o la balanitis xerótica obliterante³².

TRATAMIENTO DE EICH AGUDA

Una vez que se ha establecido la EICH aguda se recomienda la administración de dosis altas de corticoesteroides y ciclosporina³². Generalmente se recomienda de 1 a 3 mg/kg/d de prednisona. Asociada a 3 a 5 mg/kg/d de ciclosporina.

Los medicamentos de segunda línea son empleados en casos refractarios incluyen: ciclofosfamida, globulinas antitímocito, antagonistas para receptores de IL-2, FNT-a e IL-1, así como deferoxamina y agentes inmunosupresores como la rapamicina.

La terapia con tacrolimus, daclizumab, micofenolato mofetil, talidomida y la fototerapia UVA y UVB han resultado beneficiosas.

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

Es conveniente el uso de antihistamínicos sistémicos para alivio del prurito. En el caso de lesiones ampollosas que dejan zonas extensas desnudas de piel, el tratamiento es similar al de la necrolisis epidérmica toxica. Debe incluir el control de infecciones, adecuado balance de líquidos y electrolitos y soporte nutricional³³.

TRATAMIENTO DE LA EICH CRÓNICA

La terapéutica de primera línea es la ciclosporina A asociada a prednisona; el uso de tacrolimus o sirolimus en lugar de ciclosporina ha resultado una opción beneficiosa.

Algunos autores han descrito resultados prometedores con hidroxiclороquina asociada a ciclosporina, o micofenolato mofetil con prednisona e inhibidores de la calcineurina.

Como terapia de segunda línea, la fotoféresis extracorpórea y la fototerapia con UV-A1 han resultado efectivos; la talidomida se usa especialmente cuando hay compromiso de las mucosas³¹.

PRONÓSTICO

La evolución de la EICH aguda depende de la severidad de la enfermedad. En casos leves las alteraciones en piel, hepáticas y gastrointestinales pueden resolver en forma espontánea²⁴.

En casos severos la terapia enérgica es siempre necesaria. La EICH aguda es la primera causa de muerte en el 45% de los pacientes sometidos a TMO.

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

Los pacientes que desarrollan EICH crónica después de la forma aguda, aquellos con lesiones liquenoides y los que tienen importante afección hepática tienen un peor pronóstico, con una mortalidad del 80% a 10 años.

La trombocitopenia persistente es también un signo de mal pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo-prospectivo, observacional y descriptivo.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Se estudiaron 40 pacientes hospitalizados en el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre-ISSSTE a los que se les realizó trasplante de médula ósea, con diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped cutánea que contaron con biopsia de piel hasta Diciembre de 2014, de los cuales 2(5%)se captaron y estudiaron de manera prospectiva y el resto 38(95%) recibieron un análisis retrospectivo.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Se recabó información clínica y epidemiológica de los expedientes clínicos y electrónicos de pacientes con diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped cutánea, obteniendo datos de las siguientes variables:

- Edad
- Sexo
- Enfermedad hematológica
- Tipo de trasplante
- Manifestaciones dermatológicas
- Gradación clínica de EICH cutáneo
- Tipo de EICH
- Hallazgos histológicos de biopsia de piel
- Gradación histológica de EICH cutáneo

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 15 años de edad con diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped cutánea basados en la clasificación clínica de EICH según la American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) ingresados en el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre- ISSSTE.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Población pediátrica
- Pacientes mayores de 15 años de edad con diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped cutánea basados en la clasificación clínica de EICH según la American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) ingresados en el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre- ISSSTE a los que no se les haya realizado biopsia cutánea.
- Expedientes con datos incompletos y poco claros
- Pacientes con alteración de factores de coagulación.
- Pacientes que no consientan la realización de biopsia cutánea.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis porcentual de las características demográficas , clínicas e histopatológicas de los pacientes incluidos. Así mismo se realizó análisis porcentual y de tendencia central de la gradación histológica y clínica de la enfermedad, tipo de trasplante, y tipo de EICH (agudo y crónico). Se realizaron además gráficos de barras

comparando las diferentes variables para obtener ideas porcentuales y de tendencia que permitieron definir conclusiones numéricas.

RESULTADOS

De un total de 40 pacientes estudiados, se captaron y analizaron 2 casos de manera prospectiva. **(Cuadro 1).**

Con respecto a la edad se obtuvo una media de 36 años, con una mínima de 16 y máxima de 56. El sexo predominante fue el masculino 23(57.5%) con respecto al femenino 17(42.5%), con una relación hombre-mujer de 1.3:1 Dentro de las enfermedades hematológicas presentadas por los pacientes tuvo mayor frecuencia la Leucemia Mielocítica Crónica 14(35%). El tipo de transplante Autólogo realizado con mayor frecuencia fue el Mieloablatoivo 27(67.5%) con respecto al no Mieloablatoivo 13(32.5%). 37(92.5%) pacientes desarrollaron EICH cutánea aguda y 3(7.5%) EICH cutáneo crónico. **(Cuadro 2).**

De los 37 pacientes con EICH cutánea aguda, 28(75.67%) desarrollaron grado I, 7(18.91%) grado II, 1(2.70%) grado III y 1(2.70%) grado IV. **(Cuadro 3).**

De los 3 pacientes que desarrollaron EICH cutánea crónica, 1 (33.33%) presentó lesiones tipo poiquilodermia y 2 (66.66%) presentaron lesiones tipo eritema maculopapular. **(Cuadro 4).**

En cuanto a los hallazgos histológicos de los 37 pacientes con EICH cutánea aguda, 4(10.8%) presentaron grado 0, 12(27%) grado I, 19(51.35%) grado II, 1(2.70%) grado III y 1(2.70%) grado IV. **(Cuadro 5).**

En cuanto a los hallazgos histológicos de los pacientes con EICH cutánea crónica, en los 3(100%) pacientes se observaron lesiones con patrón esclerodermiforme. **(Cuadro 6).**

De los 37 pacientes con EICH cutánea aguda, 28(75.67%) desarrollaron grado clínico I y 12(32.4%) grado histológico I; 7(18.9%) desarrollaron grado clínico II y 19(51.35%) grado histológico II ; 1(2.70%) desarrolló grado clínico III y 1(2.70%) grado histológico III; 1(2.70%) grado clínico IV y 1(2.70%) grado histológico IV. **(Gráfico 1).**

Del los 37(92.5%) pacientes con EICH cutánea de un total de 40(100%), 33(89.18%) presentaron clínica y biopsia positiva y 4(10.8%) clínica positiva y biopsia negativa para EICH cutánea. **(Gráfico 2).**

De un total de 3(100%) pacientes con EICH crónico, 3(100%) presentaron clínica y evidencia histológica positiva para EICH cutáneo. **(Gráfico 3).**

De un total de 28(75.67%) pacientes en grado I con clínica positiva para EICH cutánea, sólo 24(85.71%) presentaron cambios histológicos compatibles con EICH. De éstos 11(45.83%) evidenciaron grado I histológico y 13(54.16%) grado II. De los 7(18.9%) pacientes con grado clínico II, 1 (14.28%) evidenció grado histológico I y 6(85.71%) grado histológico II. **(Gráfico 4).**

En el grado clínico III, hubo 1 (100%) paciente que evidenció grado histológico III. **(Gráfico 5).**

En el grado clínico IV hubo 1 (100%) paciente que evidenció grado histológico IV. **(Gráfico 6).**

Cuadro 1.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA SERIE

CASO	EDAD	SEXO	ENFERMEDAD HEMATOLOGICA	TIPO DE TRANSPLANTE	FECHA DE TRANSPLANTE	FECHA DE *EICH
1	17	M	Leucemia Linfocítica Aguda	Alogénico no Mieloablatoivo	06/06/2006	23/06/2006
2	45	M	Leucemia Mielocítica Crónica	Alogénico Mieloablatoivo	20/06/2006	18/12/2006
3	18	M	Leucemia Linfocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	11/07/2006	21/08/2006
4	18	M	Leucemia Mielocítica Crónica	Alogénico no Mieloablatoivo	10/10/2006	23/11/2006
5	16	M	Leucemia Linfocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	21/11/2006	01/01/2007
6	20	M	Leucemia Linfocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	26/12/2006	10/01/2007
7	16	M	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	08/01/2007	25/02/2007
8	17	F	Anemia Sideroblástica	Alogénico Mieloablatoivo	30/01/2007	18/03/2007
9	40	F	Leucemia Mielocítica Crónica	Alogénico Mieloablatoivo	01/03/2007	19/04/2007
10	40	M	Leucemia Mielocítica Crónica	Alogénico Mieloablatoivo	18/04/2007	20/05/2007
11	21	F	Leucemia Linfocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	25/05/2007	10/06/2007
12	40	F	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	14/08/2007	24/10/2007
13	16	M	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	30/10/2007	20/12/2007
14	36	M	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	13/11/2007	27/12/2007
15	35	M	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	03/03/2008	10/04/2008
16	40	F	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	15/05/2008	30/06/2008
17	30	F	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico no Mieloablatoivo	26/06/2008	30/08/2010
18	30	F	Leucemia Mielocítica Crónica	Alogénico Mieloablatoivo	20/08/2008	18/09/2008
19	18	M	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	15/10/2008	29/10/2008
20	44	F	Leucemia Mielocítica Crónica	Alogénico no Mieloablatoivo	14/02/2009	26/07/2009
21	37	F	Leucemia Mielocítica Crónica	Alogénico no Mieloablatoivo	17/03/2009	28/04/2009
22	56	M	Leucemia Mielocítica Crónica	Alogénico no Mieloablatoivo	26/03/2009	15/05/2009
23	17	M	Leucemia Linfocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	28/04/2009	25/05/2009
24	37	M	Mieloma Múltiple	Alogénico no Mieloablatoivo	08/09/2009	10/10/2009
25	19	M	Linfoma Hodgkin	Alogénico no Mieloablatoivo	08/12/2009	22/12/2009
26	52	M	Anemia Refractaria	Alogénico no Mieloablatoivo	18/05/2010	20/06/2010
27	17	M	Leucemia Linfocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	26/07/2010	20/08/2010
28	17	M	Leucemia Aguda Bifenotípica	Alogénico Mieloablatoivo	31/08/2010	16/09/2010
29	43	F	Mieloma Múltiple	Alogénico no Mieloablatoivo	08/10/2010	15/11/2010
30	40	F	Leucemia Linfocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	25/11/2010	03/01/2011
31	17	F	Leucemia Linfocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	27/01/2011	04/05/2011
32	20	M	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	17/04/2011	24/05/2011
33	36	M	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	17/04/2012	04/05/2012
34	23	M	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	07/08/2012	18/10/2012
35	50	F	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	04/10/2012	23/12/2012
36	16	M	Adrenoleucodistrofia	Alogénico no Mieloablatoivo	05/02/2013	07/02/2013
37	42	F	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico no Mieloablatoivo	09/04/2013	03/05/2013
38	49	F	Leucemia Mielocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	12/09/2013	02/10/2013
□39	31	F	Leucemia Linfocítica Aguda	Alogénico Mieloablatoivo	10/02/2014	20/07/2014
□40	22	F	Leucemia Mielocítica Crónica	Alogénico no Mieloablatoivo	03/09/2014	19/09/2014

* EICH: Enfermedad Injerto contra Húesped

□ Pacientes captados y estudiados prospectivamente

Cuadro 2

DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA SERIE

Edad promedio			
16-56 años	Media: 36 años		
Sexo			
Hombres: 23	Mujeres: 17	Relación: 1.3:1	
Enfermedad Hematológica	n	%	
Leucemia Linfocítica Aguda	10	25	
Leucemia Mielocítica Aguda	14	35	
Leucemia Mielocítica Crónica	9	22.5	
Leucemia Aguda Bifenotípica	1	2.5	
Adrenoleucodistrofia	1	2.5	
Anemia Refractaria	1	2.5	
Anemia Sideroblástica	1	2.5	
Linfoma Hodgkin	1	2.5	
Mieloma Múltiple	2	5	
Tipo de trasplante	n	%	
Autólogo Mieloablatoivo	27	67.5	
Autólogo no Mieloablatoivo	13	32.5	
Tipo de eich cutáneo	n	%	
Agudo	37	92.5	
Crónico	3	7.5	

Cuadro 3.

DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA DE ACUERDO A LA GRADACIÓN CLÍNICA DE EICH CUTÁNEA AGUDA (n=37)

Gradación Clínica	Exantema maculopapular < 25% de *SCT	Exantema maculopapular 25-50% de SCT	> 50% de SCT o Eritrodermia	Pacientes con *NET	Total	%
I	28	-	-	-	28	75.67
II	-	7	-	-	7	18.91
III	-	-	1	-	1	2.70
IV	-	-	-	1	1	2.70

*SCT: Superficie Corporal Total

*NET: Necrólisis Epidérmica Tóxica

Cuadro 4.

DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA DE ACUERDO A LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE EICH CUTÁNEA CRÓNICA (n=3)

Manifestaciones Dermatológicas	Nº	%
Liquen plano like	-	-
Liquen escleroso like	-	-
Morfea like	-	-
Lesiones escleróticas y profundas	-	-
Poiquilodermia	1	33.33
Eritema maculopapular	2*	66.66
Lesiones liquen oral like	-	-
Restricción en la apertura oral por esclerosis	-	-
Hipopigmentación	-	-
Alopecia cicatrizal y no cicatrizal	-	-
*Distrofia, pterigion, onicolisis y pérdida ungueal	-	-

*Estos pacientes presentaron más de una lesión, indicada con el asterisco

Cuadro 5.

DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA DE ACUERDO A LA GRADACIÓN HISTOLÓGICA DE EICH CUTÁNEA AGUDA (n=37)

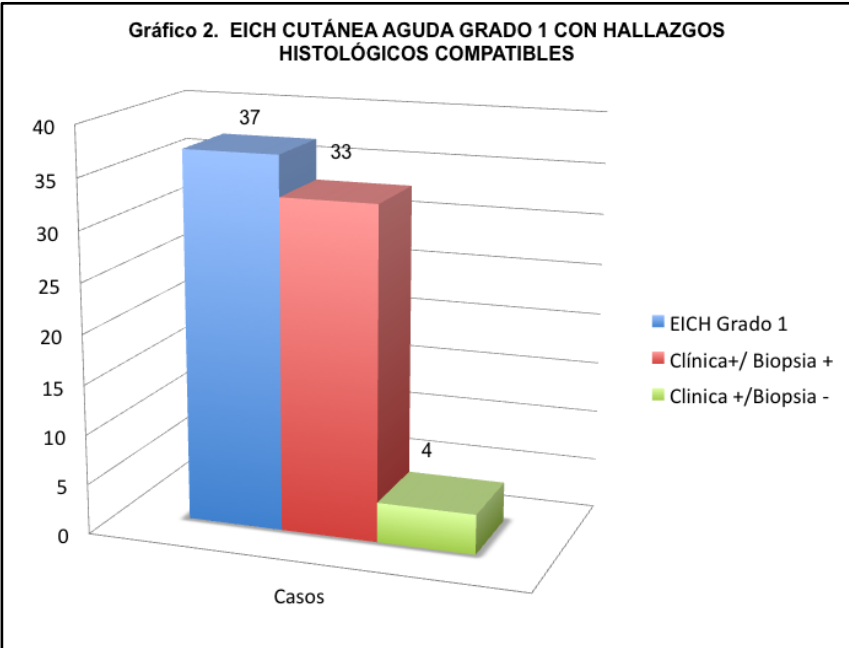
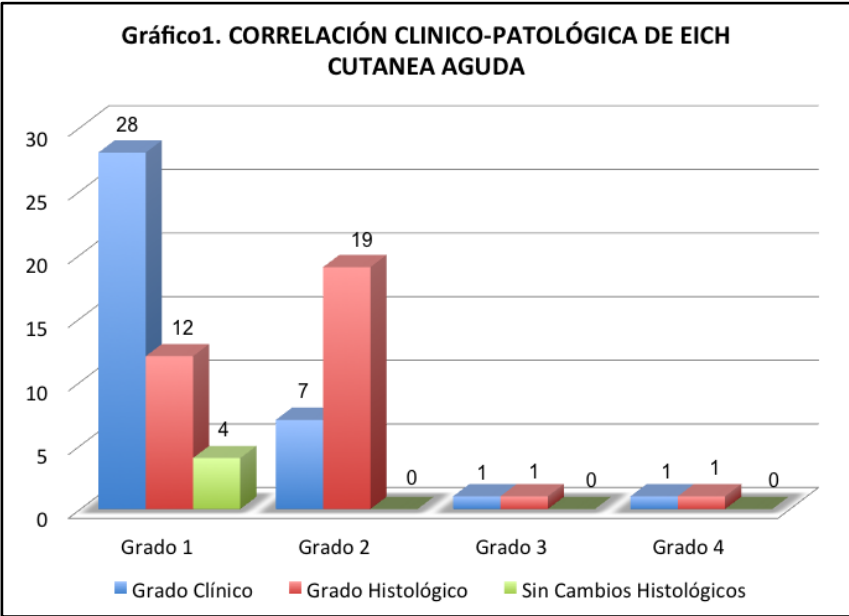
Gradación Histológica	Piel Normal	Vacuolización de capa basal	Vacuolización de capa basal, queratinocitos necróticos aislados con Li satélites	Ampollas subepidérmicas, queratinocitos necróticos numerosos	Necrosis total de la epidermis con separación completos de la dermis	Total	%
0	4	-	-	-	-	4	10.8
I		12	-	-	-	12	27.0
II		-	19	-	-	19	51.35
III		-	-	1	-	1	2.70
IV		-	-	-	1	1	2.70

* Li: Linfocitos

Cuadro 6.

DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA DE ACUERDO A LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS DE EICH CUTÁNEA CRÓNICA (n=3)

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS	Total	%
Lesiones Liquenoides	0	0
Lesiones Esclerodermiformes	3	100



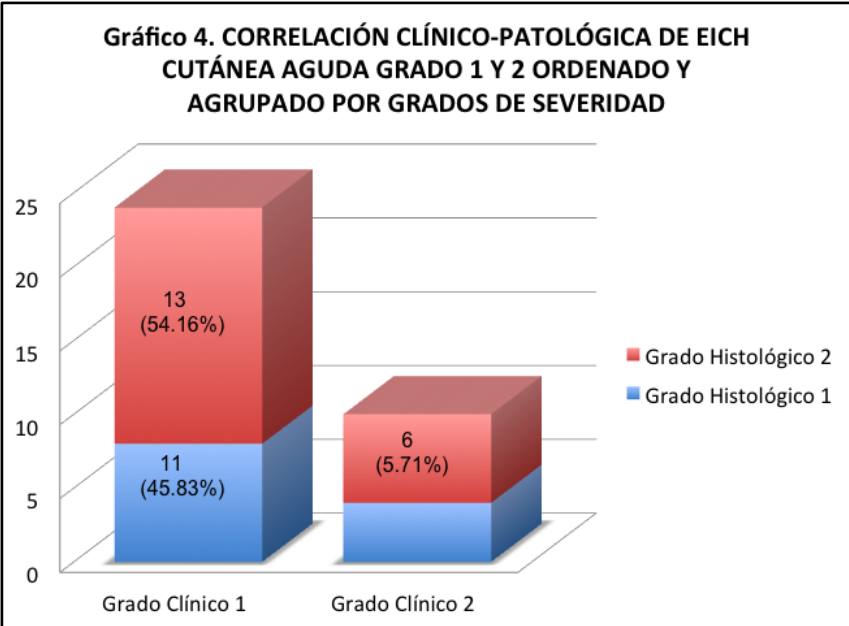
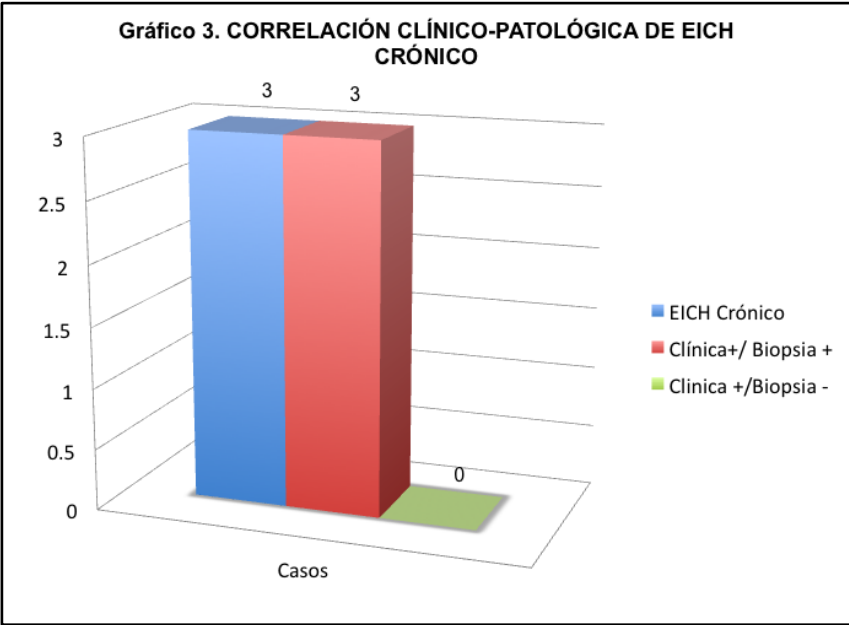


Gráfico 5. CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE EICH CUTÁNEO GRADO 3 ORDENADO Y AGRUPADO POR GRADO DE SEVERIDAD

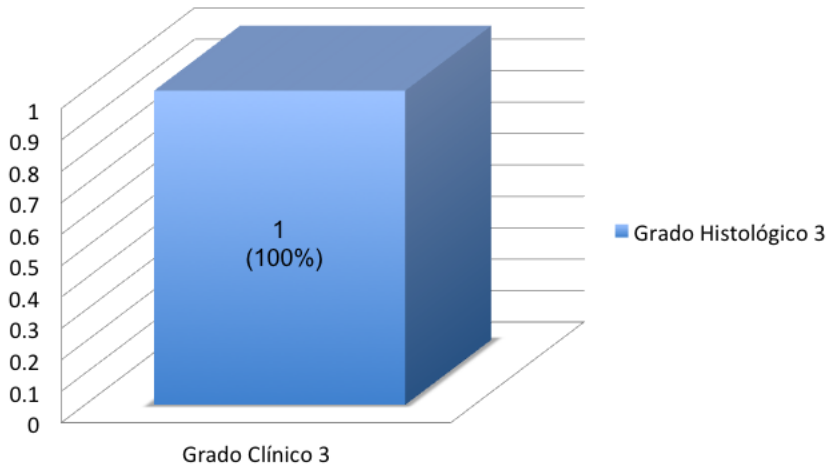
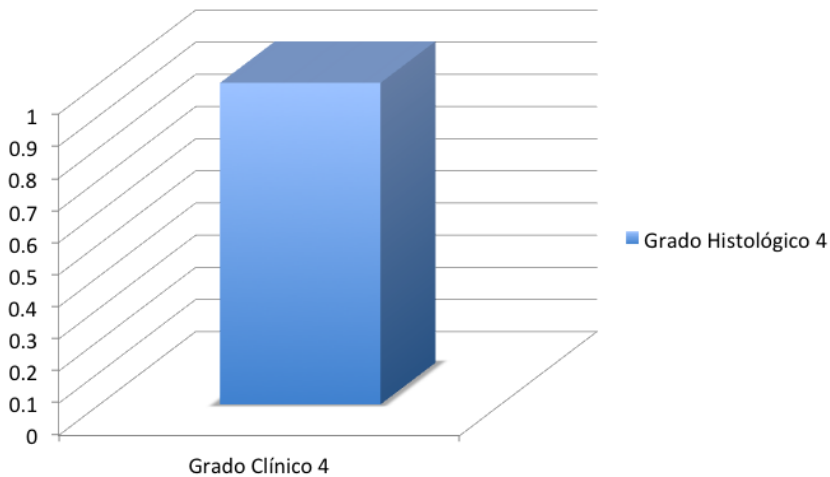


Gráfico 6: CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE EICH CUTÁNEA GRADO 4 ORDENADO Y AGRUPADO POR GRADO DE SEVERIDAD



DISCUSIÓN

14

En el estudio realizado por Zhou y col¹⁴ manifiestan que los hallazgos observados en las biopsias cutáneas realizadas en los primeros 30 días tras el trasplante no se correlacionan con la gravedad clínica de la EICH aguda ni con el pronóstico de la enfermedad, probablemente según refiere éste autor a que en estadios clínicos de grado I no existen cambios significativos en la piel que se expresen en la biopsia. En este sentido se encontró en nuestra serie que de los 2 pacientes que presentaron grado clínico 3 y 4 respectivamente ambos tuvieron una biopsia innegable para eich cutánea.

Antes de la realización de una biopsia nos debemos plantear si el análisis histológico nos ayudará a confirmar o no el diagnóstico clínico, o bien, orientar sobre el pronóstico, o incluso, evaluar un tratamiento.

En estudios futuros sería necesario dar un seguimiento más adecuado a toda ésta población para evaluarlos hasta los últimos estadios de su evolución, incluso hasta su muerte. Esto permitiría obtener biopsias en estados evolutivos tardíos que posiblemente muestren mayores tasas de confirmación histológica.

Según los estudios revisados, parece evidente que si el diagnóstico clínico de EICH aguda es muy claro, la biopsia no nos aportará más datos y, por tanto, su práctica sistemática puede abandonarse. Sin embargo, en los casos en que haya una clínica atípica los datos aportados por la biopsia pueden ser significativos.

Lo anterior queda corroborado en este trabajo donde al tener únicamente 2 pacientes captados de manera prospectiva, la falta de seguimiento del resto de pacientes

haría suponer que en grados clínicos III y IV la posibilidad de una corroboración histológica sería mayor como lo demuestran los pacientes en grado III que presentaron biopsias compatibles con EICH.

CONCLUSIONES

1. El grado de correlación clínico-patológica evidenciado en ésta serie sugiere ser moderadamente significativo en el grado I y II.
2. A mayor grado clínico se sugiere un aparente incremento en la posibilidad de encontrar hallazgos histopatológicos positivos de EICH.
3. El estudio sugiere que en estadios clínicos grado I, puede existir menor posibilidad de apoyarse en la biopsia para corroboración histológica, por la probabilidad de que éstos hallazgos no sean tan evidentes cuando existen cambios poco severos en la piel.
4. En estadios clínicos iniciales (grado I), se puede prescindir de la biopsia para tomar decisiones clínicas precoces para el manejo oportuno de éstos pacientes, siendo el grado II un estadio más confiable para apoyarse en la confirmación histológica.
5. Se requiere un gold standar diagnóstico para una mejor estadificación de éstos pacientes y llevar acabo de mejor manera análisis multivariados.
6. Los resultados incitan a que las líneas de investigación en éste campo estén encaminadas a contar con un mayor número de casos captados todos de manera prospectiva con la realización de biopsias al inicio y final de su evolución.

CASOS CLÍNICOS DE LA SERIE

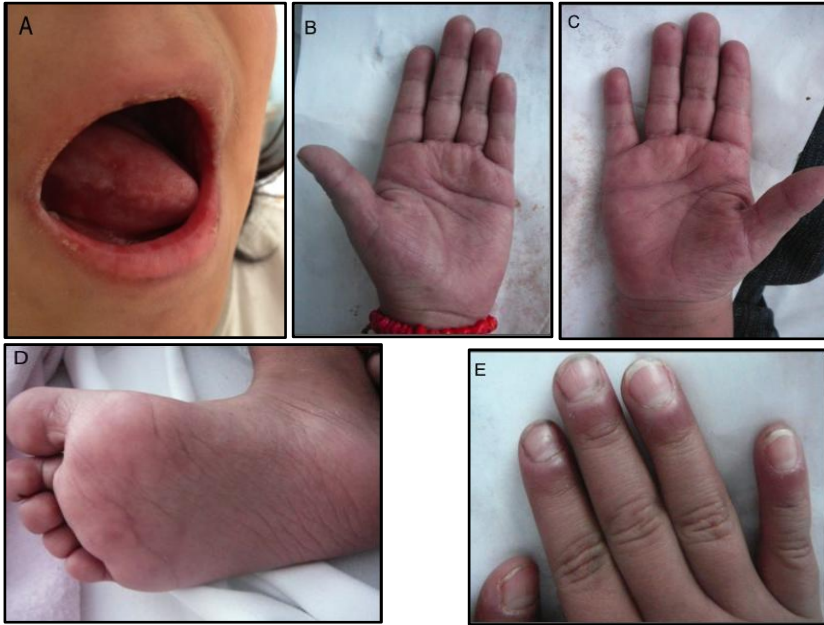


Figura 1. Paciente con EICH cutáneo agudo grado clínico II.
A. Erosiones en mucosa oral. B y C. Eritema palmar bilateral.
D. Eritema plantar. E. Eritema periungueal.

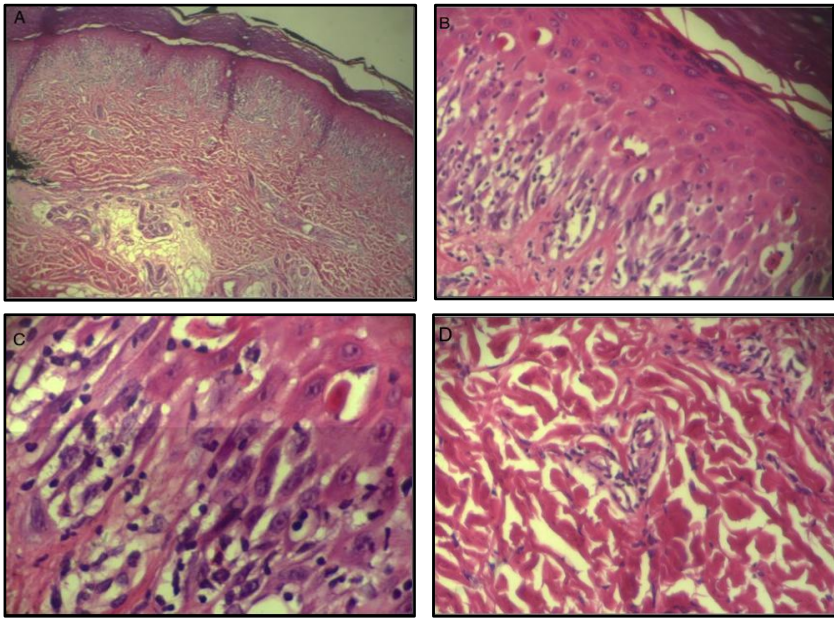


Figura 2. Fotos Histopatológicas correspondiente a paciente de Figura 1 con EICH cutáneo grado II. A. Imagen panorámica donde se observa vacuolización de la capa basal. **B y C.** Vacuolización de la capa basal con queratinocitos apoptóticos. **D.** Infiltrado inflamatorio perivascular.



Figura 3. Paciente con EICH cutánea crónica poiquilodérmica. A,B,C,D,E. Dermatitis diseminada a cara, region retroauricular, tórax anterior y posterior y miembros torácicos constituida por máculas hipo e hiperpigmentadas de disposición reticular, atróficas. **F y G.** Distrofia ungueal y melanoniquia.

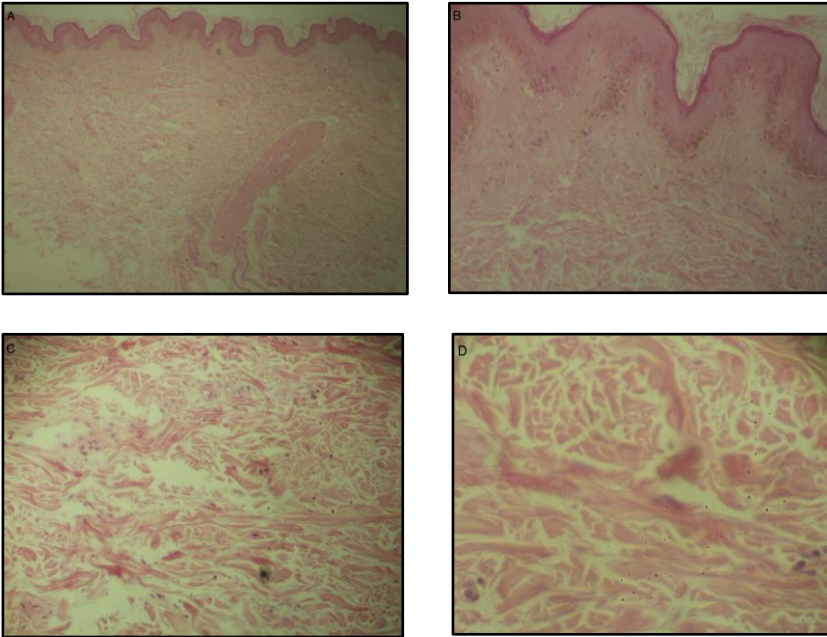


Figura 4. Fotos Histopatológicas correspondientes a paciente de Figura 3 con EICH cutáneo Crónico tipo esclerodermiforme. A y B. Imagen panorámica donde se observa atrofia epidérmica, hiperpigmentación de la capa basal y homogenización de la colágena. C y D. Engrosamiento de haces de colágeno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis J., Farmer E. Graft versus host reactions in dermatology. *Journal of the American Academy of dermatology* 1998; 38: 369-92.
2. Brufau C., Fernández G., Vallejo J. Enfermedad injerto contra huésped en el trasplante hematopoyético. *Piel* 2004; 19(8):431-41.
3. Martin PJ., Schoch G., Fisher L., et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*. 1990;76:1464-72.
4. 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.
5. Aractingi S., Chosidow O. Cutaneous graft-versus-host disease. *Ach Dermatol*. 1998;134:602-12.
6. Castaño E., Rodríguez-Peralto JL., López-Ríos F., et al. Keratinocyte dysplasia: an usual finding after transplantation or chemotherapy. *J Cutan Pathol*. 2002;29:579-84.
7. Horn TD. Acute cutaneous eruptions after marrow ablation: roses by other names?. *J Cutan Pathol*. 1994;21:385-92.
8. Kohler S., Hendrickson MR., Chao NJ., et al. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. *Am J*

Surg Pathol. 1997;21:988-96.

9. Kuykendall TD., Smoller BR. Lack of specificity in skin biopsy specimens to assess for acute graft-versus-host disease in initial 3 weeks after bone-marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:1081-5.
10. Romagosa R., Kapoor S., Sanders J., Berman B. Inpatient adverse cutaneous drug eruptions and eosinophilia. *Arch Dermatol.* 2001;137:511-2.
11. Massi D., Franchi A., Pimpinelli N., et al. A reappraisal of the histopathologic criteria for the diagnosis of cutaneous allogeneic acute graft-versus-host disease. *Am J Clin Pathol.* 1999;112:791-800.
12. McNeel D., Rubio MT., Damaj G., et al. Hyperosinophilia as a presenting sign of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation.* 2002;74:1797-800.
13. Drijkoningen M., Tricot G., Degreef H., et al. Drug-induced skin reactions and acute cutaneous graft-versus-host reaction: a comparative immunohistochemical study. *Blut.* 1988;56:69-73.
14. Zhou Y., Barnett MJ., Rivers JK. Clinical significance of skin biopsies in the diagnosis and management of graft-vs-host reactions disease in early postallogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol.* 2000;136:717-21.
15. Oliveros J., Sandoval C., Cires R., et al. Transplante de células hematopoyéticas. *Medicina* 2003; 9(2):174-85.

16. Rifon J. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. An Sist Sanit Navar 2006; 29 (2): 137-152.
17. Ruiz G. Historia del trasplante de médula ósea en México. Rev Biomed 2005; 16: 207-213.
18. Cardoso M., Ocampo J. Enfermedad injerto contra huésped y sus manifestaciones cutáneas. Med Cutan Iber Lat Am 2011; 39(3):95-105.
19. Sosa-Sánchez R., Córdova M., Labardini J., et al. Trasplante de médula ósea en anemia aplásica. Reporte del primer caso en México. Rev Invest Clin Mex 1980; 32:49- 55.
20. Ruiz-Argüelles GJ. Allogeneic stem cell transplantation using non-myeloablative conditioning regimens: Results of the Mexican approach. Int J Hematol 2002; 76 (1): 376- 9.
21. Bologna J., Jorizzo J., Rapini R. Dermatology. Segunda edición. Estados Unidos. Mosby, 2003; 174-8.
22. Beirana A., Alcalá D., Franco A. Enfermedad injerto contra huésped. Revista Centro Dermatológico Pascua 2000; 9:74-80.
23. Stringa F. Enfermedad de injerto contra huésped cutánea en el trasplante alogénico de médula ósea. Dermatol Argent 2010;16(4):252-261.

24. Johnson ML., Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:369-92.
25. Aractingi S., Chosidow O. Cutaneous Graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1998;134:602-12.
26. Andrews ML., Robertson I., Weedon D. Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Australas J Dermatol* 1997;38:53-64.
27. Häusermann P., Walter R. Cutaneous Graft-versus-Host Disease: A Guide for the Dermatologist. *Dermatology* 2008; 2(16):287–304.
28. Byun H., Yang J., Kim B. Clinical differentiation of acute cutaneous graft-versus-host disease from drug hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:726-32.
29. Andrews ML, Robertson I, Weedon D. Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Australas J Dermatol* 1997;38:53-62.
30. Chosidow O., Bagot M., Vernant JP., et al. Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. Analysis of seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:49-55.
31. Higman M., Vogelsang G. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol.* 2004;125:435-54.

32. Freedberg I., Elsen A. Fitzpatrick Dermatology in General Medicine. Sexta edición, Mc Graw Hill. 2003: 1144-52.
33. Staumont-Sallé D., Magro L., Piette F., et al. Chronic Graft-versus-host disease revealed by lichenoid vulvar lesions successfully treated with thalidomide. Acta Dermatol Venereol. 2003;83:302-3.

ANEXO I

NOMBRE	EDAD	SEXO	ENFERMEDAD HEMATOLOGICA	TIPO DE TRANSPLANTE	MANIFESTACIONES CUTÁNEAS	GRADACIÓN CLÍNICA	HALLAZGOS HISTOLÓGICOS	EICH AGUDO	EICH CRONICO	GRADO HISTOLÓGICO DE EICH

ANEXO II

CORRELACIÓN CLINICO-PATOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CUTÁNEA EN PACIENTES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL ISSSTE "20 DE NOVIEMBRE"

CONSENTIMIENTO INFORMADO

OBJETIVO

Determinar el valor de la biopsia de la piel en la evaluación de sospecha de enfermedad injerto contra huésped cutánea después de un trasplante de médula ósea.

JUSTIFICACIÓN

Debido al incremento en la utilización del trasplante de médula ósea como terapéutica, es cada vez más frecuente observar la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) como una de sus complicaciones más relevantes. Basados en la literatura internacional existe controversia en la realización de la biopsia y la utilidad de los hallazgos para normar una conducta terapéutica y por otro lado la falta de precisión en cuanto a hallazgos histopatológicos de la literatura nacional será importante conocer los datos retrospectivos y prospectivos en la población transplantada en esta unidad hospitalaria.

BENEFICIOS

Conocer cuales son los hallazgos histopatológicos de biopsias cutáneas que tienen mayor valor diagnóstico o se correlacionan con la enfermedad injerto contra huésped y determinar si los hallazgos encontrados en éstos pacientes pueden anticipar el tipo de respuesta terapéutica.

Acepto que se me ha informado amplia, precisa, clara y sencillamente acerca de los beneficios de la toma de biopsia de piel con el fin de conocer los hallazgos histopatológicos que se correlacionan con la enfermedad injerto contra huésped y determinar si los hallazgos encontrados pueden anticipar el tipo de respuesta terapéutica. Expreso mi consentimiento para participar del estudio "**CORRELACIÓN CLINICO-PATOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CUTÁNEA EN PACIENTES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL ISSSTE "20 DE NOVIEMBRE"**".

Una vez aclaradas mis dudas a fin de entender los objetivos del estudio y mi papel en él y conociendo que los datos derivados del mismo serán manejados con carácter estrictamente confidencial y privado para fines exclusivos de investigación deo constar que mi participación es voluntaria y que puedo dejar de participar en el momento que yo lo decida.

México, D.F. a _____

PACIENTE
(nombre y firma)

Gabriela Chancay
Investigador (Depto. de Dermatología)

TESTIGO 1
(nombre, firma, parentesco y dirección)

TESTIGO 2
(nombre, firma, parentesco y dirección)

Dr. Abel Archundia García Presidente del Comité de Ética en Investigación Tel 52003035 Ext 14629