



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"

"Correlación clínico-patológica en la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de marzo 2016 a diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI".

TESIS QUE PRESENTA

DRA. ALEXANDRA EMMA PÉREZ CAMPOS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

Especialidad en Dermatología

ASESOR:

Dra. Alicia Lemini López

Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS

ASESOR METODOLÓGICO:

Dra. Margarita Contreras Serratos

Servicio de Hematología, HE CMN Siglo XXI, IMSS

CO-ASESOR:

Dra. Yelitza Valverde García (Médico adscrito).

Servicio de Patología, HE CMN Siglo XXI, IMSS.



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Martes, 10 de marzo de 2020

M.E. LEMINI LOPEZ ALICIA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "Correlación clínico-patológica en la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de marzo 2016 a diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI". que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-031

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Guevas Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

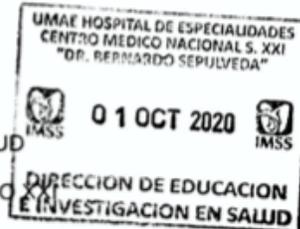
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

"Correlación clínico-patológica en la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de marzo 2016 a diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI".


DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI




DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA

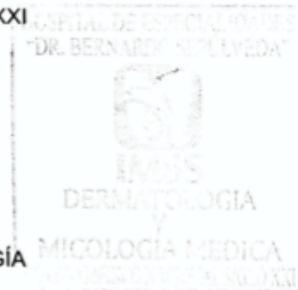
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DRA. ALICIA LEMINI LÓPEZ

ASESOR CLÍNICO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

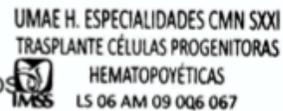



DRA. MARGARITA CONTRERAS SERRATOS

ASESOR METODOLÓGICO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE UNIDAD DE TRASPLANTE DE CÉLULAS DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



"Correlación clínico-patológica en la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de marzo 2016 a diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI".

Yelitza Valverde G.

CO-ASESOR: DRA. YELITZA VALVERDE GARCÍA
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INDICE

RESUMEN	3
MARCO TEÓRICO	5
JUSTIFICACIÓN	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
OBJETIVOS	21
HIPÓTESIS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
DEFINICIÓN DE VARIABLES	23
CONSIDERACIONES ÉTICAS	27
RECURSOS	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	52
CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFÍA	58
ANEXOS	62

1.- RESUMEN:

Título: “Correlación clínico-patológica en la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de marzo 2016 a diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”.

Antecedentes: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una terapia potencialmente curativa para neoplasias hematológicas. Sin embargo, puede complicarse por la enfermedad de injerto contra hospedero (EICH). La EICH es un síndrome clínico-patológico iniciado por aloreactividad mediada por células T que comúnmente ocurre posterior al TCPH alogénico y conduce a una morbilidad y mortalidad significativas ^[1]. La piel, hígado e intestino se consideran los principales órganos diana. A nivel cutáneo, presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas, por lo que los dermatólogos debemos conocer esta patología, ya que el diagnóstico y manejo es multidisciplinario. En relación con lo anterior, la histopatología juega un papel fundamental, sobre todo cuando la clínica es confusa, ya que los hallazgos histológicos podrían aportar datos fundamentales. A pesar de que algunos informes cuestionan el valor de las biopsias de piel dado que no existen criterios histológicos absolutos para el diagnóstico de certeza, algunas características se consideran esenciales para diagnosticar una EICH aguda, mientras que para EICH crónica su valor es menos claro. Para EICH aguda, se utiliza el sistema de clasificación Lerner (Lerner et al. 1974) ^[2] adaptado por Horn ^[3]. Sin embargo, para EICH crónica, no existen criterios histológicos estrictamente formulados para evaluar la gravedad ^[4]. En este estudio, analizaremos si existe una correlación entre las manifestaciones clínicas y la clasificación histológica de la EICH aguda y crónica.

Objetivo: Determinar si existe una correlación entre la clasificación clínica e histopatológica de pacientes con Enfermedad Injerto contra hospedero (EICH) cutánea aguda y crónica, que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), atendidos en el Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del IMSS, de marzo del 2016 a diciembre del 2019.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de tipo cohorte analítica de 62 pacientes valorados entre marzo 2016 y diciembre del 2019 en el servicio de Dermatología del H. E. del Centro Médico Nacional Siglo XXI, enviados de la unidad de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, con sospecha de EICH cutánea aguda o crónica. Se revisaron los cortes de la biopsia

de piel que se tomó de rutina para establecer el grado de correlación clínico-patológica.

2.- MARCO TEÓRICO

2.1. Generalidades

El principio básico del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el reemplazo de una médula ósea maligna o deficiente con un nuevo sistema hematopoyético derivado de células pluripotentes transfundidas en el receptor del TCPH.

Tras el TCPH, el receptor de trasplante está en riesgo de presentar dermatosis específicas, como la enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) y otras dermatosis inflamatorias, tumores malignos cutáneos, infecciones cutáneas, recaída o recidiva de la enfermedad hematológica que afecta a la piel, entre otros.

2.1.1 Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

Para conocer el impacto en la piel en el TCPH, es importante entender su proceso. Al valorar a un paciente que ha recibido un TCPH, debemos tomar en cuenta variables tales como la indicación de trasplante, el régimen de acondicionamiento, la fuente y el tipo de los progenitores hematopoyéticos, el régimen terapéutico post-trasplante y los agentes inmunosupresores utilizados. Todas estas variables, han mostrado impacto en el espectro de las dermatosis relacionadas al trasplante de células hematopoyéticas ^[5].

2.1.2 Indicaciones de TCPH

En los adultos, las indicaciones más comunes incluyen neoplasias hematológicas y trastornos linfoproliferativos. Dada la amplitud de los diagnósticos, el reconocimiento de la indicación subyacente del receptor para el trasplante, ayudará a apreciar los cambios específicos de la piel relacionados con la enfermedad que pueden observarse después del trasplante y la diferencia en el riesgo relativo de desarrollo de complicaciones cutáneas específicas posteriores al TCPH, por ejemplo, un mayor riesgo de EICH en pacientes con LMC y menor riesgo de EICH agudo en niños con afecciones no malignas ^[6].

2.1.3 Régimen de Acondicionamiento

Se refiere al o los fármacos utilizados con la finalidad de preparar al paciente para recibir la infusión de CPH (células progenitores hematopoyéticos) y que pueden ocasionar mieloablación, inmunosupresión o combinación de ambas ^[7]. Un régimen de acondicionamiento acompaña a la infusión de progenitores hematopoyéticos, el cual consiste en quimioterapia, irradiación corporal total o anticuerpos monoclonales, los cuales eliminan a las células neoplásicas restantes, creando un espacio para las nuevas células madre, suprimiendo el sistema inmune para evitar rechazo del injerto. Pueden incluir agentes quimioterapéuticos, radiación y agentes inmunosupresores solos o en combinación.

Los agentes quimioterapéuticos utilizados para el acondicionamiento incluyen ciclofosfamida, busulfán, carmustina, melfalán y etopósido.

Los regímenes actuales de acondicionamiento incluyen tres categorías según la intensidad: mieloablatoivo (principalmente mielosupresor), no mieloablatoivo (mayormente inmunosupresor) y de intensidad reducida (combinación variable de ambos efectos).

Mieloablatoivo es intenso, utilizado en leucemias de alto riesgo y edad joven, ejemplo: busulfan/ciclofosfamida.

No mieloablatoivo cuando predomina el efecto inmunosupresor, utilizado en neoplasias de lento crecimiento o anemia aplásica y en pacientes de mayor edad o con comorbilidad limitante.

Intensidad reducida se refiere al acondicionamiento que no cumple el criterio de ambos y presenta una reducción de al menos 30% en uno o varios de los fármacos o dosis de radiación utilizados, no hay un estándar y pueden permitir incluir pacientes de mayor edad o con comorbilidad limitante para poder llegar al trasplante como edades por arriba de los 50-55 años o con antecedente de un trasplante previo.

Varios de los agentes utilizados para el acondicionamiento tienen toxicidades específicas relacionadas con la piel que pueden presentarse tanto de forma inmediata o aguda durante su uso; así como subaguda o tardía, tales como farmacodermias, dermatosis relacionadas con la radiación, efluvio anágeno e hiperpigmentación.

La relación entre los regímenes de acondicionamiento y las complicaciones cutáneas posteriores al TCPH es un área de investigación activa y en curso, en particular con respecto a los nuevos enfoques de acondicionamiento para la prevención de EICH^[8].

2.1.4 Progenitores hematopoyéticos. Fuente y tipo.

El tipo de trasplante se puede clasificar de acuerdo a la disponibilidad de donador como Autólogo cuando las CPH obtenidas provienen del mismo paciente una vez controlada su enfermedad y Alogénico que proviene de otro ser humano ya sea relacionado o no relacionado genotípicamente, considerando Donador Adulto Relacionado Compatible (hermanos HLA compatibles); Donador Adulto No relacionado HLA compatible (Donador de registro Nacional o Internacional); Donador No relacionado de Sangre de Cordón Umbilical y Donador Relacionado No compatible, ya sea con disparidad de 1 alelo o Haploidéntico donde comparten solamente un haplotipo de HLA. También se considera el Singénico donde ambos, Donador y Receptor, provienen de un embarazo gemelar y comparten el mismo HLA.

Por otra parte, se pueden clasificar según la fuente celular de CPH, siendo de sangre periférica movilizada, manipulada o no, de médula ósea movilizada o no y de sangre de cordón umbilical.

Los trasplantes haploidénticos se utilizan en aquellos pacientes que no cuentan con un donador HLA idéntico y deberán recurrir a un donador alternativo, que puede ser sangre de una o dos unidades de cordón umbilical o un familiar con HLA no idéntico, que tenga dos o más antígenos diferentes e, incluso, con un solo haplotipo idéntico [9].

Se administra el régimen de acondicionamiento y puede o no haber 1 día de descanso para posteriormente realizar la Infusión de CPH recolectadas el mismo día o criopreservadas con anterioridad en algunos casos, denominando al día de la infusión como “Día Cero”, mismo que es seguido por un periodo de aplasia variable según la patología de fondo y el régimen de acondicionamiento utilizado que va de 7-14 días hasta que se documenta el “Injerto mieloide”, siendo éste el primer evento biológico que presenta traducción en los laboratorios de rutina, este, se define como la cuenta de neutrófilos absolutos menor de 0.5×10^9 en 2-3 días consecutivos posterior a un periodo de aplasia e infusión de CPH, dando por hecho que la recuperación mieloide del receptor proviene de las células infundidas de su donador, puede ocurrir entre el día 10-20 postrasplante.

El período posterior al trasplante es un momento dinámico con el potencial de complicaciones de numerosas fuentes, muchas de las cuales implican manifestaciones dermatológicas.

Algunos autores han clasificado estas manifestaciones cutáneas en manifestaciones cutáneas específicas del TCPH, reacciones cutáneas relacionadas con fármacos e infecciones. Dentro de las manifestaciones cutáneas específicas se encuentran: Síndrome de injerto, erupción por recuperación linfocítica, enfermedad injerto contra hospedero aguda, enfermedad injerto contra hospedero hiperagudo.

2.1.5 Profilaxis de EICH

Todos los pacientes que se someten a un trasplante con un producto de CPH sin manipulación o repleto de células T requieren alguna forma de profilaxis para reducir el riesgo de la EICH. Los regímenes más comunes incluyen inmunosupresores en combinación, siendo a través del tiempo una combinación de metotrexato (MTX) y un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) de los estándares en trasplante mieloablativo. En el TCPH de intensidad reducida, también se ha utilizado micofenolato mofetilo (MMF) más un inhibidor de calcineurina. Estos medicamentos, en ausencia de EICH, se reducen de 6 a 12 meses después del TCPH [9].

2.1.5 Enfermedad injerto contra hospedero

La Enfermedad injerto contra hospedero (EICH), es una reacción mediada inmunológicamente derivada de la presencia de células del donador en el organismo

de un receptor diferente posterior al TCPH. Esta reacción inmune alogénica se desencadena por las diferencias entre ambos organismos, ocasionando la formación de células inmunológicamente reactivas en contra de antígenos presentes en los tejidos del receptor. El primer factor de riesgo para su ocurrencia es el grado de disparidad en el HLA entre ambos organismos, tanto de HLA mayor como HLA menor u otras moléculas. Puede afectar del 40 al 60% de los pacientes, dependiendo de los factores del hospedero y del donador, y corresponde a aproximadamente al 15% de la mortalidad posterior al trasplante de médula ósea [10].

En el contexto del TCPH alogénico el mayor determinante del desarrollo de EICH es la incompatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA), pero también se cree que los antígenos de histocompatibilidad menores desempeñan un papel en su fisiopatología. Los factores de riesgo adicionales incluyen la edad avanzada del receptor, los regímenes de acondicionamiento mieloablativo, la disparidad de género entre el hospedero y el donante, la multiparidad del donante, la profilaxis de la EICH no convencional y el uso de células madre de sangre periférica como fuente de injerto. [11].

A pesar de todas sus consecuencias negativas, la EICH está asociada con un efecto benéfico conocido como efecto injerto contra leucemia, lo cual se ha relacionado con tasas más bajas de recaída de neoplasias hematológicas. Este efecto aunado a la citotoxicidad del acondicionamiento es lo que favorece la curación. Al respecto, en los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, la capacidad de la quimioterapia es menor derivado de el ajuste de dosis propio del acondicionamiento, por lo que en este contexto, es el efecto Injerto contra neoplasia el que favorecerá de forma única la curación del paciente, por lo que se debe vigilar su presencia y controlarse para reducir toxicidad y garantizar la curación. Desde esta perspectiva, dependiendo de la enfermedad subyacente del paciente y el régimen de acondicionamiento aplicado, una presentación leve de la EICH se considera benéfica para garantizar un efecto inmunológico antitumoral.

2.1.5.1 Clasificación:

La EICH se clasificó originalmente como aguda o crónica dependiendo del momento de inicio después del TCPH. Los signos y síntomas de la EICH que aparecen dentro de los primeros 100 días después del trasplante se consideraron agudos, mientras que los que ocurrieron después de los 100 días se consideraron crónicos, independientemente de la presentación clínica. Sin embargo, la ampliación de las prácticas de trasplante que afectan el estado inmunitario del receptor, como los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, la infusión de linfocitos de donantes y el segundo TCPH alogénico, han cambiado el inicio clásico de las manifestaciones agudas y crónicas. Además, la disminución gradual y la suspensión de la inmunosupresión sistémica están frecuentemente relacionadas con la recaída

de la EICH aguda después de 100 días del TCPH. Dado que estas dos formas de EICH pueden diferir en términos de pronóstico y tratamiento, se consideró necesaria una nueva clasificación ^[12], ^[13].

En 2005, el Grupo de Trabajo de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos de América redefinió la EICH aguda y crónica, principalmente de acuerdo con sus características clínicas e histopatológicas, y las dividió en dos subcategorías (EICH aguda clásica y EICH aguda persistente, recurrente o de inicio tardío; EICH crónica clásica y síndrome de sobreposición u overlap), que fueron revisados y ratificados por el Diagnóstico de la EICH crónica y el consenso sobre estadificación de los NIH 2014 (Anexo 1) ^[14].

2.1.5.2 Epidemiología

En cuanto a la EICH aguda hasta el 50% de los pacientes que reciben un TCPH de donante idéntico a HLA y hasta el 90% de los pacientes que reciben TCPH de donador no relacionado desarrollan EICH aguda. Entre los receptores de sangre de cordón umbilical, la EICH aguda ocurre en 20% a 60% de los pacientes ^[1].

Respecto a la EICH crónica, su incidencia varía de 30% a 50% en trasplantes de donantes de hermanos HLA compatibles, y del 50% a 70% en trasplantes de donantes HLA compatibles no relacionados. Es la principal causa de mortalidad tardía sin recaída en los sobrevivientes de TCPH alogénicos ^[1].

2.1.5.3 Factores de riesgo

EICH aguda ^[1]:

- Disparidad de HLA de donante-receptor
- Aumento de la edad del receptor y el donante
- Uso de donantes aloinmunizados, como las mujeres multíparas
- TCPH de donantes no relacionados en lugar de hermanos

EICH crónica ^[15]:

- Desarrollo previo de EICH aguda
- Disparidad de HLA o donante no compatible
- Intensidad del régimen de acondicionamiento
- Donante femenino a receptor masculino
- Edad avanzada del receptor o donante
- Uso de sangre periférica como fuente de células progenitoras hematopoyéticas
- TCPH en leucemia mieloide crónica, anemia aplásica u otras condiciones autoinmunes
- Aloinmunización del donante (por ejemplo, mujer multípara o transfusiones múltiples)
- Infusión de linfocitos de donantes ^[9].

2.1.5.4 Fisiopatología

2.1.5.4.1 EICH aguda.

La EICH aguda está mediada por células T del donante que migran a los tejidos linfoides inmediatamente después de la infusión del injerto. Los regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizadas durante el acondicionamiento inducen daño tisular y, en consecuencia, liberan moléculas exógenas (lipopolisacáridos) y endógenas (por ejemplo, interleucina [IL] -1, factor de necrosis tumoral [TNF]- α , IL-6 e interferón [IFN]- γ) que activan la respuesta inmune innata a través de receptores toll-like. Las células presentadoras de antígeno del hospedero (CPA) en la fase temprana posterior al TCPH, y las CPA de donantes emergentes, detectan la disparidad de histocompatibilidad del antígeno y proporcionan moléculas coestimuladoras para la activación de los linfocitos T alorreactivos, que se expanden y se diferencian en varios subtipos, principalmente T helper (Th) 1 / T citotóxico (Tc) 1 y Th17 / Tc17. Las células T efectoras citotóxicas salen de los tejidos linfoides y se dirigen a los órganos diana (principalmente piel, intestino, hígado y timo) a través de la interacción del receptor de quimiocina, la selectina-ligando y la integrina-ligando, lo que causa daño tisular con actividad citotóxica directa y el reclutamiento de otras células inflamatorias. También se cree que la pérdida de la selección normal del repertorio tímico, además de un desequilibrio entre las células T efectoras y reguladoras desempeña un papel en su fisiopatología [11].

2.1.5.4.2 EICH crónica

La fisiopatología de la EICH crónica involucra tanto reacciones aloinmunes como autoinmunes. El timo post-fetal no es efectivo para eliminar las células T autorreactivas y puede verse afectado por los regímenes de acondicionamiento y las células T alorreactivas durante la EICH aguda. Se ha propuesto que la selección negativa alterada en el timo puede estar implicada en la producción de células T CD4+ autorreactivas y alorreactivas [16]. En el pasado, la vía Th2 se correlacionaba con fibrosis debido a que IL-4 e IL-13 se unen y activan a los fibroblastos. Sin embargo, la evidencia emergente respalda el papel de la vía Th17 al mostrar mayores transcripciones de ARN mensajero de IL-17 y la infiltración de linfocitos Th17 en la piel.

Otros estudios sugieren que los niveles reducidos de células T reguladoras FOXP3+, CD4+, CD25+ pueden desempeñar un papel al disminuir la expresión génica del factor de transcripción T-regulador FOXP3 en pacientes con EICH crónica en comparación con individuos sin EICH o donantes sanos. Además, se ha demostrado que el aumento de la actividad de los linfocitos B con autoanticuerpos y secreción de aloanticuerpos está implicado. La interacción de estos anticuerpos con los macrófagos tisulares puede explicar su diferenciación aberrante, lo que

resulta en la producción de factor de crecimiento transformante (TGF)- β , activación de miofibroblastos y fibrosis ^[11].

2.1.5.5 Aspectos clínicos

2.1.5.5.1 EICH aguda

2.1.5.5.1.2 Manifestaciones clínicas de la EICH aguda

La piel, el intestino y el hígado son los principales órganos afectados en la EICH aguda, por lo tanto la clásica triada de exantema, diarrea y niveles elevados de bilirrubina sugieren fuertemente el diagnóstico. Por otro lado, cada sitio también puede estar involucrado individualmente, lo cual ocasionalmente puede dificultar el diagnóstico.

Los signos y síntomas de la EICH aguda generalmente están presentes después del injerto de neutrófilos, pero se ha informado una forma hiperactiva relativamente rara y grave de la EICH dentro de las primeras 2 semanas de TCPH ^[17].

Las manifestaciones cutáneas son las más comunes y a menudo son el signo de presentación de la enfermedad. Se describen clásicamente como erupciones morbiliformes maculopapulares eritematosas que comienzan en la cara, orejas, palmas y plantas. El eritema folicular es una manifestación temprana de EICH aguda frecuente, y pueden producirse erupciones eritematosas maculares y papulares ^[18]. Las lesiones cutáneas a menudo se extienden al tronco y pueden evolucionar a eritrodermia, afectando un área de superficie corporal extensa, mientras que la epidermolisis puede estar presente en casos graves que se asemejan a la necrólisis epidérmica tóxica. Ocasionalmente hay prurito y disestesias, pero algunos pacientes permanecen asintomáticos. Las presentaciones atípicas que imitan la pitiriasis rubra pilaris, la ictiosis adquirida y lesiones similares a psoriasis vulgar se han informado previamente en la literatura ^{[19] [20] [21]}.

Cuando la piel es el único órgano afectado, la frecuente superposición de las características clínicas e histopatológicas de la EICH aguda con otras entidades, como las reacciones de hipersensibilidad a fármacos, exantemas virales y erupciones de recuperación de linfocitos, dificulta el establecimiento de un diagnóstico definitivo. Sin embargo, la participación de sitios particulares, como la cara, las palmas y las plantas, puede favorecer el diagnóstico de EICH aguda en algunos casos.

En un estudio retrospectivo, de pacientes postrasplantados de médula ósea en los primeros 100 días, posterior a éste, Byun *et al.* concluyeron que la afección facial era más común en la EICH aguda en comparación con reacciones de hipersensibilidad a medicamentos (59 vs 24%) ^[22].

La afectación de la mucosa oral es inusual en el contexto de la EICH aguda, pero puede predecir un resultado grave. En un estudio de 15 años de 2578 receptores de TCPH alogénico, Ion *et al.* documentaron el 82% de la afectación oral en pacientes con EICH aguda grado III o IV ^[23]. Las lesiones se caracterizaron por

eritema y úlceras que se asemejan a la mucositis inducida por los regímenes de acondicionamiento y por el virus del herpes simple. Otras membranas mucosas como la ocular, genital y nasal también pueden verse afectadas.

2.1.5.5.1.3 Histopatología de la EICH aguda

Las biopsias de piel deben realizarse de forma rutinaria, según las recomendaciones del consenso europeo, pero nunca deben retrasar el tratamiento ya que el tratamiento temprano se asocia con un mejor pronóstico [24]. No existe una relación directa entre la clasificación clínica e histológica (excepto en etapas tardías cuando se produce el desprendimiento epidérmico), por lo tanto, es esencial una correlación clínico-histopatológica.

La histología de la piel revela una dermatitis de interface, degeneración vacuolar de las capas basales, disqueratosis e infiltrado superficial, que son característicos de la EICH aguda, pero no son específicos de ésta. La combinación de los hallazgos histopatológicos de la EICH y otras entidades puede ser una pista para el diagnóstico en presentaciones atípicas que imitan trastornos dermatológicos bien conocidos.

La clasificación histopatológica fue definida por Lerner *et al.* en 1974 y actualmente es utilizada (Anexo 2) [2].

A pesar de estas recomendaciones, algunos centros europeos de trasplante recomiendan que las biopsias de piel solo se realicen para casos atípicos o que dependan del curso clínico de la enfermedad debido a la baja sensibilidad y especificidad de los hallazgos histopatológicos.

Weaver y Bergfeld revelaron que la presencia de eosinófilos en muestras de piel histopatológicas no distingue de manera confiable la reacción de hipersensibilidad al fármaco de la EICH. En su concepto, es necesario un número muy alto de eosinófilos por campos de alta potencia, para descartar definitivamente el diagnóstico de EICH [25].

Además, Vassallo *et al.* informó que la piel de aspecto normal no es necesariamente normal en histología después de un TCPH alogénico y puede parecerse a las características de la EICH en aproximadamente el 30% de los pacientes [26].

2.1.5.5.1.4 Diagnóstico EICH aguda

Una vez que se confirma el diagnóstico, se debe evaluar el tipo y extensión de la dermatosis, los niveles de bilirrubina y el volumen de diarrea para definir el grado general de EICH aguda, que tiene importancia pronóstica.

Los criterios modificados de Seattle Glucksberg se recomiendan para calificar la EICH aguda [27] (Anexo 3).

2.1.5.5.2 EICH crónica

2.1.5.5.2.1 Manifestaciones clínicas de la EICH crónica

La participación de otros sitios, como la mucosa oral, ocular y genital, el hígado, el tracto gastrointestinal, las articulaciones, la fascia muscular y los pulmones, puede ocurrir sola o simultáneamente, lo que conduce a una amplia variedad de manifestaciones clínicas y un posible impacto negativo significativo en la calidad de vida del paciente ^[14]. La afección cutánea se presenta con fenotipos no escleróticos y escleróticos diferentes, pudiendo simular enfermedades inflamatorias y autoinmunes crónicas bien conocidas ^[13] ^[14].

Para fines de diagnóstico, el NIH de Estados Unidos de América recomienda que cada manifestación clínica y, de la misma manera, el compromiso de la piel (así como uñas, pelo y boca) se clasifiquen en cuatro categorías (Anexo 4)^[14]:

1. Manifestaciones clínicas diagnósticas, que establecen el diagnóstico de EICH crónica incluso sin biopsias de piel o pruebas adicionales, las cuales incluyen poiquilodermia, liquen plano, liquen escleroso, morfea y lesiones escleróticas profundas.
2. Manifestaciones clínicas distintivas, que, por sí solas, no son suficientes para el diagnóstico y comprenden: lesiones despigmentantes parecidas al vitiligo y papuloescamosas
3. Manifestaciones inespecíficas, raras o controvertidas, como ictiosis, queratosis pilar, hipohidrosis, hipopigmentación e hiperpigmentación.
4. Manifestaciones comunes tanto de EICH aguda y crónica, incluyendo eritema, exantema maculopapular y prurito

La presencia de al menos una manifestación clínica diagnóstica, o de una manifestación clínica distintiva confirmada por biopsia, pruebas de laboratorio o radiología en el mismo u otro órgano es necesaria para el diagnóstico de EICH crónica ^[14].

2.1.5.5.2.1.1 EICH crónica esclerótica

Las lesiones escleróticas se caracterizan por fibrosis. Puede ser superficial y localizada, la cual se asemeja a liquen escleroso y morfea; y profunda y diseminada, imitando la esclerodermia sistémica.

Como lo demuestra la clasificación de manifestaciones cutáneas del Consenso NIH, la afectación esclerótica presenta un espectro de presentaciones clínicas. La fibrosis limitada a la dermis papilar produce pequeñas pápulas y placas en gotas de color blanco grisáceo que se asemejan al liquen escleroso, a menudo en la parte superior de la espalda. La fibrosis dérmica localizada compatible con morfea puede presentarse como placas induradas en forma numular con hipo e hiperpigmentación variables ^[13].

La EICH de tipo liquen escleroso y tipo morfea simula las formas idiopáticas, aunque el clásico "anillo lila" no se describe en la EICH similar a la morfea. La EICH esclerótica difusa tiende a involucrar haces de colágeno más profundos en

comparación con la esclerodermia idiopática y el primer síntoma puede ser la rigidez de la piel sin ninguna otra lesión cutánea evidente.

La EICH esclerótica difusa afecta tanto a la dermis como al tejido subcutáneo causando pérdida de anexos, alopecia y úlceras. La esclerosis profunda también puede producir limitación de la apertura de la boca, estenosis vaginal, expansión restringida de la pared torácica e incapacidad para mover o pellizcar la piel engrosada. La afectación de las articulaciones y la fascia puede empeorar el rango de movimiento e inducir contracturas con discapacidad grave. A diferencia de la esclerodermia sistémica idiopática, el fenómeno de Raynaud y la esclerodactilia son inusuales ^[13].

Otros signos que acompañan a la afección esclerótica incluyen calcinosis diseminada, edema de las extremidades afectadas, debilidad muscular y parestesias.

2.1.5.5.2.1.2 EICH no esclerótica

La EICH no esclerótica se caracteriza por presentar cambios epidérmicos, usualmente precedidos por dolor, prurito y fotosensibilidad. Se prefiere no utilizar el término “liquenoide” ya que es un término descriptivo histológico que se ha utilizado de forma no específica para describir aquellas manifestaciones de la EICH no esclerótica ^[28].

La EICH no esclerótica tiende a tener un inicio más temprano y puede preceder a las formas escleróticas, aunque no es un requisito previo obligatorio.

Dentro de las manifestaciones clínicas de la EICH no esclerótica se prefiere utilizar términos como: similar a liquen plano, ictiosiforme, poiquilodermia, psoriasiforme, eccematoso o exfoliativa. Cada paciente puede tener múltiples morfologías en diferentes momentos del curso de la enfermedad ^[13].

En el contexto de la EICH crónica no esclerótica, las manifestaciones más comunes son una erupción similar al liquen plano y la poiquilodermia. La manifestación tipo liquen plano puede ser clínicamente indistinguible del liquen plano idiopático y de la misma manera, presenta pápulas eritematosas o violáceas de superficie plana con reticulaciones superficiales y aspecto brillante ^[18]. Sin embargo, la EICH tiende a involucrar sitios generalmente protegidos por la enfermedad idiopática, como orejas, cara, palmas y plantas ^[29].

Se han informado casos con lesiones similares a la dishidrosis en las palmas, así como hiperpigmentación ocular, que puede ser un factor de predicción clínica para formas escleróticas extensas ^[30].

Ocasionalmente se pueden presentar lesiones papuloescamosas menos específicas y que pueden imitar otras dermatosis como psoriasis, pitiriasis rosada y eccema ^[31].

Las enfermedades autoinmunes también forman parte del espectro de la EICH crónica no esclerótica a pesar de la falta de especificidad de los autoanticuerpos

identificados. Ceovic y cols. evidenciaron tasas de vitiligo y alopecia areata de 8 y 12%, respectivamente [32].

También se han informado erupciones de tipo lupus eritematoso, dermatomiositis y epidermolísis ampollosa adquirida [11].

La hiperpigmentación y la hipopigmentación suelen representar signos posinflamatorios en lugar de enfermedad activa y su presencia se ha asociado con un mayor riesgo de esclerosis [33]. Otras características inespecíficas incluyen queratosis pilar, xerosis, ictiosis adquirida, eritema polimorfo, erupciones similares y dermatitis exfoliativa [34].

2.1.5.5.2.1.3 Manifestaciones de pelo y uñas

Los cambios ungueales afectan al 50% de los pacientes con EICH crónica y se caracterizan por distrofia, paquioniquia, adelgazamiento, onicolisis, traquioniquia y pterigión.

Se puede encontrar además alopecia cicatricial y no cicatricial, la cual puede ser indistinguible de la alopecia persistente posterior a quimioterapia y radioterapia [13].

2.1.5.5.2.1.4 Manifestaciones de membranas mucosas

Es la segunda manifestación más frecuente, después de la afección a piel. Síntomas asociados incluyen dolor bucal y boca seca.

Hallazgos frecuentes incluyen mucocelos y estrías de Wickham. La afección de la mucosa oral puede ser indistinguible del liquen plano oral, ya que ambos presentan estrías de Wickham en los labios, mucosa y paladar, asociados a cambios erosivos. La afección de la mucosa oral también puede ser similar al liquen plano idiopático y presentarse con líneas arboriformes blancas y manifestaciones erosivas. Otras manifestaciones orales incluyen úlceras dolorosas, mucocelos, atrofia de la mucosa, pseudomembranas y síntomas del síndrome sicca [11]. Sin embargo, se han encontrado una frecuencia más alta de células de Langerhans CD1a+ así como CD25+ en el liquen plano oral.

Otros hallazgos de cavidad oral, incluyen gingivitis, alteración de las papilas linguales, lengua geográfica, lengua saburral.

La afección genital tiene un impacto importante en la calidad de vida, sin embargo raramente reportan molestias en dicha área. La afección en vagina se desarrolla en promedio a los 10 meses posterior al trasplante y se caracteriza por sequedad, excoriaciones, úlcera, engrosamiento de la mucosa, con obliteración o estrechamiento del introito. En el caso de los hombres, la afección es similar al liquen plano idiopático y al liquen escleroso, pudiendo conducir a fibrosis y cicatrización del prepucio y del glande.

2.1.5.5.2.2 Diagnóstico EICH crónica.

Una vez que se confirma el diagnóstico, la gravedad de los sistemas afectados debe puntuarse adecuadamente de acuerdo con una escala de 4 puntos (0-3).

El grupo NIH 2014 recomienda que el tipo de lesiones y su extensión de acuerdo a la superficie corporal afectada (SCA) se evalúen por separado. La esclerosis superficial se refiere al subpunto 2, y las erupciones escleróticas profundas asociadas con movilidad reducida o úlceras se refieren al subpunto 3. Dado que los cambios pigmentarios cutáneos pueden representar manifestaciones posinflamatorias en lugar de EICH activa, no deben puntuarse. En casos de poiquilodermia, solo se debe tener en cuenta el eritema en la puntuación cutánea.

De acuerdo a los NIH, el grado general de EICH crónica debe definirse como leve, moderado o grave para fines de pronóstico y manejo (Anexo 5) ^[14].

2.1.5.5.2.3 Histopatología de la EICH crónica

Los hallazgos histológicos cutáneos son similares a la enfermedad aguda y revelan dermatitis de interface con degeneración vacuolar y satelitosis linfocitaria.

Las lesiones liquenoides demuestran acantosis e hipergranulosis en forma de cuña que imitan el liquen plano idiopático. La hiperparaqueratosis está presente frecuentemente y clínicamente corresponde al desprendimiento de la escama que generalmente no está presente en la enfermedad idiopática.

Las lesiones escleróticas presentan homogenización del colágeno (esclerosis) de la dermis y/o los tejidos subcutáneos con poca o ninguna afectación epidérmica.

En la EICH tipo liquen escleroso, la alteración del colágeno se limita a la dermis papilar y pueden producirse atrofia, hiperqueratosis y taponamiento folicular asociados ^[35].

Si no hay cambios epidérmicos, se encuentra fibrosis de la dermis con engrosamiento de los haces de colágeno y pérdida de la grasa perianexial, indistinguible de la morfea idiopática.

El tejido subcutáneo y la fascia muestran cambios, incluyendo engrosamiento, edema y fibrosis con grados de infiltración variables de linfocitos, histiocitos y eosinófilos.

2.1.5.6 Tratamiento

2.1.5.6.1 Tratamiento EICH aguda

- Tratamiento de primera línea

En caso de grado 1 de afección, el manejo deberá ser tópico, optimizando los niveles sistémicos de inhibidores de calcineurina. Los antihistamínicos orales y los emolientes pueden utilizarse para el tratamiento sintomático.

Grado 2 y 3, se pueden utilizar esteroides tópicos de diversas potencias, evitando el uso crónico y extenso. También se pueden utilizar inhibidores de calcineurina en sitios donde es complicado utilizar esteroides.

Los pacientes con grado 2 a 4, se benefician del tratamiento inmunosupresor sistémico. Los corticoesteroides son la primera línea de tratamiento, principalmente metilprednisolona a dosis de 2 mg/kg/día IV.

Se consideran pacientes refractarios al tratamiento con esteroides aquellos con síntomas progresivos después de 3 días o que no responden a los 5 a 7 días de metilprednisolona 2 mg/kg IV en conjunto con inhibidores de calcineurina. A pesar de ser la terapia estándar de tratamiento se ha calculado una tasa de respuesta en el 30 a 40%.

- Tratamiento de segunda línea

La fotoféresis extracorpórea es una terapia inmunomoduladora que por lo general, evita la inmunosupresión generalizada y no se ha asociado con un aumento de infecciones [36].

El micofenolato de mofetilo ejerce efectos antiproliferativos selectivos sobre los linfocitos al actuar como un inhibidor reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa. Se ha reportado hasta el 79% de tasa de remisión en niños con EICH aguda refractaria a esteroides [37].

Los inhibidores de TNF (factor de necrosis tumoral) como infliximab y etanercept, se han utilizado en EICH aguda con afección gastrointestinal [38]. Sin embargo se han reportado tasas altas de infecciones graves.

La globulina antitimocito también se ha utilizado sobre todo por la depleción de linfocitos T que produce.

Cuando la piel es el único órgano afectado, la fototerapia ha demostrado ser beneficiosa. Esto debido a sus efectos inmunomoduladores, lo cual permite reducir la dosis de fármacos inmunosupresores, disminuyendo sus efectos adversos. Se prefiere fototerapia UVB y UVA-1, ésta última siendo de elección ya que su diana se encuentra en el infiltrado inflamatorio en la dermis superficial.

2.1.5.6.2 Tratamiento EICH crónica

- Tratamiento tópico

En caso de EICH crónico leve, los tratamientos tópicos sintomáticos son de elección, principalmente si se busca un efecto de “injerto contra leucemia” [39].

Los esteroides sistémicos se prefieren sobre todo si hay afección de hígado, fascia, trombocitopenia o progresión directa de EICH aguda (la cual se relaciona con un peor pronóstico).

En la piel intacta, la lubricación de la piel es de ayuda para mejorar el prurito y prevenir la pérdida de la barrera cutánea.

En cuanto a los esteroides tópicos son el principal tratamiento en EICH crónica leve. En cuello tronco y extremidades se prefieren aquellos de mediana, alta o muy alta potencia, dos veces al día tanto para lesiones escleróticas tipo liquen plano [40].

Los de baja potencia se prefieren en cara, axilas y genitales, por el riesgo de atrofia y estrías.

La evidencia de los Inhibidores de calcineurina ha sido reportada en reportes de caso y series de casos y son de relevancia en aquellas áreas donde no se pueden utilizar esteroides de alta potencia, áreas intertriginosas y en individuos cortico-dependientes [41]. Aunque su indicación se limita principalmente a aquellos casos leves, existen reportes de caso en pacientes con EICH crónica extensa con éxito [42]. Cuando la SCA es extensa, se prefiere la fototerapia tanto en monoterapia como terapia adyuvante en aquellos pacientes con EICH refractario a esteroides y cortico-dependientes.

- Tratamiento sistémico

Para EICH crónica moderada y grave, la primera línea de tratamiento es prednisona a dosis de 1 mg/kg al día sola o en combinación con un inhibidor de calcineurina, lo cual es de importancia en casos graves por el efecto ahorrador de esteroides. La dosis de esteroide se debe mantener por un periodo de 2 semanas y posteriormente reducir la dosis a 1 mg/kg en días alternos por 6 a 8 semanas. La dosis se debe reducir 10 al 20% cada mes o mantenerse por 3 meses de acuerdo a la respuesta clínica [43]. Aunque los esteroides sistémicos son la base del tratamiento, hay casos reportados donde se han tratado a los pacientes con una combinación de rituximab, micofenolato de mofetilo y un inhibidor de calcineurina (tacrolimus o sirolimus) [44]. En EICH esclerótico o con afección de la fascia, la fisioterapia debe considerarse como tratamiento coadyuvante.

En aquellos pacientes con EICH crónica refractaria a esteroides, como tratamiento de segunda línea se ha utilizado fotoféresis extracorpórea cuando hay afección mucocutánea y lesiones escleróticas, con tasas de respuesta variables (60 a 80%). En un estudio cruzado, aleatorizado, Greinix *et al.* mostró una mejoría progresiva de la EICH crónica cutánea y extracutánea después de un curso de fotoféresis extracorpórea (FEC) de 24 semanas, lo que respalda la evidencia previa que sugiere que la FEC prolongada puede ser necesaria para obtener efectos terapéuticos óptimos [45].

El micofenolato de mofetilo también se ha utilizado con resultados variables en casos refractarios a esteroides. Iida y col. evidenciaron que 69.1% y 75.9% de los pacientes con EICH crónica tratados con micofenolato de mofetilo mejoraron los síntomas y redujeron la dosis de otros inmunosupresores, respectivamente [46], mientras que Baudard *et al.* informaron que 9 de 13 pacientes con EICH cutánea crónica respondieron al micofenolato de mofetilo, sin diferencias entre las lesiones tipo liquen plano o esclerodérmicas [47].

Se han utilizado otros tratamientos sistémicos como mesilato de imatinib y rituximab. En un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, de fase II, cruzado, Arai *et al.* comparó imatinib y rituximab para la EICH esclerótica y concluyó que ambos agentes tuvieron resultados similares y bajas tasas de respuesta clínica después de 6 meses (26 y 27%, respectivamente) [48].

La rapamicina es un inhibidor del blanco mamífero de la rapamicina quinasa que actúa como un potente fármaco inmunosupresor que aumenta las células T reguladoras.

Sirolimus y everolimus inhiben las células T a través de vía mamífero objetivo de rapamicina (mTOR).

Además, se ha demostrado que la inhibición de mTOR disminuye la estabilidad del ARNm de colágeno e inhibir los factores de crecimiento derivados de plaquetas y fibroblastos. Couriel y col. llevaron a cabo un ensayo de fase II de sirolimus en combinación con tacrolimus para pacientes con EICH crónica refractaria a esteroides y demostró una tasa de respuesta del 65% para la afectación cutánea [49].

Las dosis bajas de metotrexato ejercen un efecto antiinflamatorio y se ha demostrado que es eficaz para la EICH crónica, particularmente para la afectación de la piel o un único sistema. Wang y col. informaron una tasa de respuesta del 90% para pacientes con EICH cutánea crónica tratados con dosis bajas de metotrexato como terapia de primera línea en combinación con otros agentes inmunosupresores [50].

- Tratamientos nuevos

Los inhibidores de la janus kinasa representan un grupo de inmunosupresores, que incluyen ruxolitinib (Inhibidor de la JAK 1/2) y tofacitinib (inhibidor de la JAK 3) actúan inhibiendo la transducción de señales y la activación de la vía de transcripción (STAT), que es esencial para la formación de factores de crecimiento y citocinas inflamatorias. Spoerl y col. demostraron que ruxolitinib podría reducir de manera potente la producción de citocinas proinflamatorias, la expansión de células T y la diferenciación en subconjuntos Th17, además de aumentar las células reguladoras FOXP3 en modelos de ratones. Estos autores también informaron una reducción potente de los síntomas de la EICH y las citocinas séricas en seis pacientes con EICH aguda y crónica refractaria a los esteroides [51]. Además, Zeiser *et al.* realizaron una encuesta retrospectiva multicéntrica con 95 pacientes con EICH refractarios a esteroides tratados con ruxolitinib, y mostró tasas de respuesta general y completa de 81.5 y 46.3%, respectivamente, para EICH aguda, y 85.4 y 7.3%, respectivamente, para EICH crónica [52].

Los inhibidores de la histona deacetilasa actúan estimulando la expresión de la desoxigenasa 2,3 indoleamina en la vía de STAT3, de esta manera suprimiendo la función de las células presentadoras de antígeno, células T reguladoras y células NK.

Choi y col. realizaron un estudio de fase única I / II y demostró una menor incidencia de EICH aguda grado II-IV 100 días después de TCMH (22%), en comparación con la literatura, al incluir vorinostat como agente profiláctico para pacientes sometidos a TCPH alogénico con régimen de acondicionamiento de intensidad reducida [53].

2.6 Estudios relacionados realizados en México

Sólo existe un estudio de correlación clínico-patológica de la EICH cutánea y fue realizado en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre en 2015, concluyéndose que en estadios clínicos iniciales se puede prescindir del estudio histopatológico para la toma de decisiones clínicas precoces, siendo el grado II un estadio más confiable para apoyarse en la confirmación histológica.

3.- JUSTIFICACIÓN

La EICH es una reacción mediada inmunológicamente derivada de la presencia de células del donador en el organismo de un receptor diferente, posterior al TCPH. Se asocia con alta morbilidad y tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, principalmente en el estadio crónico.

El manejo es multidisciplinario y desde el punto de vista dermatológico debemos reconocer las lesiones cutáneas mal definidas, identificar signos que sugieren afección sistémica y catalogar a los pacientes de acuerdo a la gravedad clínica.

La EICH puede tener diversas características clínicas y, en ocasiones, es difícil de distinguir de otras enfermedades. Se ha demostrado anteriormente que el 7% de los pacientes tratados por EICH con diagnóstico clínico tenía otra enfermedad [24].

Por tanto, la correlación clínico-patológica desempeña un papel importante en el conocimiento de la fisiopatología, para establecer diagnóstico temprano y en un futuro poder establecer marcadores inmunológicos que nos permitan otorgar un tratamiento dirigido y oportuno.

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe un aumento en la población con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), en el servicio de dermatología existen más de 60 pacientes en seguimiento por dermatosis relacionadas a éste.

La EICH puede afectar entre el 40 y el 80% de los pacientes, dependiendo de los factores del hospedero del donante y representa el 15% de la mortalidad después del TCPH [10]. Clínicamente puede presentar una amplia gama de manifestaciones.

La correlación clínico-patológica desempeña un papel fundamental en el diagnóstico y clasificación, y así otorgar un tratamiento temprano, con el fin de mejorar el pronóstico y la progresión de la enfermedad.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la correlación entre la clínica y la histopatología de la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea, en su presentación aguda o crónica?

5.- OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar si los cambios en la biopsia de piel están relacionados con el grado de afección clínica y las manifestaciones cutáneas en la enfermedad injerto contra hospedero (EICH) cutánea en los pacientes sometidos a trasplante alogénico en el servicio de Dermatología del HE CMNSXXI.

Objetivos específicos:

- Evaluar los hallazgos histopatológicos específicos en la EICH cutánea aguda y su correlación con la presentación clínica del paciente.
- Evaluar los hallazgos histopatológicos específicos en la EICH cutánea crónica y su correlación con la presentación clínica del paciente.

6.- HIPÓTESIS

En los pacientes con TCPH que tienen EICH existe una adecuada correlación entre el grado de afección clínico y los hallazgos histopatológicos.

7.- MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio observacional, retrospectivo, de tipo cohorte analítica.

Población y muestra: Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de EICH cutánea aguda y crónica, que tengan estudio histopatológico, valorados por el Servicio de Dermatología y Micología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante marzo del 2016 a diciembre del 2019

Tamaño de muestra: Se realizó un estudio retrospectivo con muestreo no aleatorio, continuo de 62 pacientes valorados entre marzo 2016 y diciembre del 2019 en el servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, enviados de la unidad de trasplante de CPH con sospecha de EICH cutánea aguda o crónica, que como parte del estudio de rutina se les realizó biopsia de piel.

Las variables que se tomaron en cuenta fueron:

- Edad
- Sexo
- Diagnóstico hematológico
- Tipo de trasplante
- Tipo de EICH de acuerdo a la cronología
- Grado clínico de EICH, si es agudo (por medio del sistema de NIH) y si es crónico (clasificación de Seattle)
- Hallazgos histológicos de biopsia de piel, si es EICH aguda (de acuerdo al sistema de Horn) y si es EICH crónica (limitada o extensa de acuerdo al grado de esclerosis y/o tipo liquen plano).

Criterios de selección del estudio

- Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años.

Ambos sexos

Pacientes que recibieron trasplante alogénico

Pacientes con trasplante alogénico y alteraciones cutáneas con sospecha de EICH cutánea atendidos en el servicio de Dermatología y Micología médica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI.

Que cuenten con estudio histopatológico de la dermatosis.

- Criterios de no inclusión:

Falta de aceptación de los pacientes para participar en el protocolo clínico.

Que no cuenten con estudio histopatológico de la dermatosis.

- Criterios de exclusión:

Pacientes que no se encuentre el bloque de parafina

Pacientes con información incompleta en el expediente

Metodología: Los investigadores responsables fueron un médico residente de Dermatología de quinto año y un médico de base, adscritos al servicio de dermatología, quienes seleccionaron a los pacientes con diagnóstico de EICH cutánea aguda y crónica que acudían a la consulta. Cada paciente fue invitado a participar libremente, y los que aceptaron firmaron una hoja de consentimiento informado aprobada por el comité local de ética e investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

Se realizó la revisión del expediente clínico físico y electrónico, donde se recabó información de ficha de identificación (nombre, género y edad), indicación de TCPH, acondicionamiento, fecha de TCPH, tipo de TCPH, profilaxis para EICH, género de donador, diagnóstico de envío a la consulta de Dermatología, características de la dermatosis, clasificación de la EICH de acuerdo a cronología, clasificación clínica de la EICH cutánea aguda, clasificación clínica de la EICH cutánea crónica, diagnóstico histopatológico, clasificación de acuerdo a Lener (aguda) y características escleróticas o no escleróticas (crónica).

Toda la información recabada se anotó en una hoja de captación de datos (Anexo 7).

Al contar con la información necesaria de cada paciente, los investigadores realizaron el análisis de resultados de acuerdo al cronograma de actividades.

Control de calidad:

La información obtenida y el análisis de resultados fue revisado por cada uno de los investigadores y discutido de manera conjunta. Además, el avance de resultados se presentó en la sesión académica correspondiente al curso de posgrado de dermatología.

8.- Análisis estadístico

Las variables demográficas se evaluaron con medidas de tendencia central. Los datos cualitativos se presentaron como porcentajes y frecuencias, los cuantitativos se describieron utilizando estadística descriptiva (media con desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos, dependiendo de su distribución). Se evaluó la relación que existe entre la clasificación clínica e histológica utilizando Rho de Spearman. Se tomarán como significativos la obtención de valores p menores de 0.05.

9.- Definición operacional y conceptual de variables

Variable	Tipo	Escala de medición	Descripción conceptual	Descripción operacional
Dependientes				
Estadio clínico de EICH cutánea aguda	Cualitativa nominal politómica	Exantema <25% de SC (1) Exantema 25-50% de SC (2) Exantema >50% de SC (3) Eritrodermia o formación de ampollas (4)	Hallazgos característicos de la piel en ausencia de cualquier característica diagnóstica o distintiva de la EICH crónica.	Hallazgos característicos cutáneos en ausencia de EICH crónica, que se pueden clasificar de acuerdo al porcentaje de afección de la superficie corporal (SC).
Estadio histopatológico de EICH cutánea aguda	Cualitativa nominal politómica	Grado 1: Alteración vacuolar focal o difusa de las células basales. (1) Grado 2: Alteración vacuolar de las células basales; espongiosis y disqueratosis de	Hallazgos histopatológicos presentes en la biopsia de piel de los pacientes con EICH cutánea aguda, que principalmente se caracteriza por una dermatitis vacuolar de interface en grados variables.	Hallazgos histopatológicos presentes en la biopsia de piel de los pacientes con EICH cutánea aguda, donde se encuentran queratinocitos apoptóticos, grados variables de dermatitis vacuolar de interface y de

		<p>las células epidérmicas. (2)</p> <p>Grado 3: Formación de una hendidura subepidérmica en asociación con disqueratosis y espongirosis. (3)</p> <p>Grado 4: Pérdida completa de la epidermis. (4)</p>		infiltrado linfocítico liquenoide.
Clasificación clínica de EICH cutánea crónica	Cualitativa nominal politómica	<p>EICH crónica esclerótica (1)</p> <p>EICH crónica tipo liquen plano (2)</p> <p>EICH crónica tipo liquen escleroso (3)</p> <p>Poiquilodermia (4)</p> <p>Papuloescamosas (5)</p> <p>Alteraciones de la pigmentación (6)</p>	Fenotipos no escleróticos y escleróticos diferentes, pudiendo simular enfermedades inflamatorias y autoinmunes crónicas bien conocidas.	Manifestaciones diagnósticas y distintivas específicas, otras no especificadas, o manifestaciones comunes entre EICH aguda y crónica, independientemente del tiempo transcurrido posterior al TCPH.
Clasificación histopatológica de EICH cutánea crónica	Cualitativa nominal politómica	<p>Esclerótica limitada (1)</p> <p>Esclerótica extensa (2)</p> <p>Liquenoide (3)</p> <p>Otras (4)</p>	Hallazgos histopatológicos presentes en la biopsia de piel de los pacientes con EICH cutánea crónica, que se puede clasificar como liquenoide o	Hallazgos histopatológicos presentes en la biopsia de piel de los pacientes con EICH cutánea crónica, que se puede clasificar como liquenoide o

			vacuolar y esclerótico.	vacuolar y esclerótico, éste último subclasificarse en limitada o extensa de acuerdo al grado de afección en dermis.
Independientes				
Edad	Cuantitativa discreta	Años	Lapso que transcurre desde el nacimiento en un individuo, hasta su deceso, en años.	Años cumplidos del paciente al momento de haber iniciado el estudio y fue medido en años.
Sexo	Cualitativa dicotómica	Hombre (1), mujer (2)	Expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX para designar hombre y mujer respectivamente.	Sexo consignado en los registros de los expedientes y en su identificación oficial INE de los pacientes.
Indicación del trasplante	Cualitativa nominal	Leucemia mieloide crónica (1) Leucemia mieloide aguda (2) Síndrome mielodisplásico (3) Leucemia linfoblástica aguda (4) Leucemia linfoblástica crónica (5)	Patología susceptible a ser trasplantada.	Enfermedad que presentó el paciente previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
Acondicionamiento	Cualitativa politómica	Mieloablatoivo (1) No mieloablatoivo (2)	Fármacos utilizados con la finalidad de preparar al paciente	Tratamiento previo al TCPH utilizado con el fin de generar mieloablación,

		Intensidad reducida (3)	para recibir la infusión de CPH.	inmunosupresión o ambas.
Tipo de TCPH	Cualitativa politómica	Autólogo (0) Alogénico relacionado compatible (1) Alogénico relacionado mismatch (2) Alogénico no relacionado (3) Haploidéntico (4)	Sitio de procedencia de las CPH	Sitio de procedencia de las CPH del propio paciente, o de donador relacionado ya sea compatible o no compatible.
Sexo del donador	Cualitativa dicotómica	Hombre (1), mujer (2)	Expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX para designar hombre y mujer respectivamente.	Sexo consignado en los registros de los expedientes y en su identificación oficial INE de los donadores de CPH.
EICH cutánea aguda	Cualitativa dicotómica	Aguda clásica: 100 días posteriores al TCPH (1) Aguda persistente, recurrente o de aparición tardía: ocurre 100 días después del TCPH (2).	Reacción mediada inmunológicamente derivada de la presencia de células del donador en el organismo de un receptor diferente posterior al TCPH y que presenta hallazgos característicos en piel, anomalías del tracto gastrointestinal o hígado, y la ausencia de cualquier	Síndrome clínico-patológico iniciado por aloreactividad mediada por células T que ocurre posterior al TCPH alogénico y que presenta hallazgos característicos cutáneos en ausencia de características diagnósticas o distintivas de la EICH crónica, independientemente del tiempo

			característica diagnóstica o distintiva de la EICH crónica, independientemente del tiempo transcurrido posterior al TCPH.	transcurrido posterior al TCPH.
EICH cutánea crónica	Cualitativa dicotómica	EICH crónico clásico (1) Síndrome de sobreposición (2)	Reacción mediada inmunológicamente derivada la presencia de de células del donador en el organismo de un receptor diferente posterior al TCPH y que se presenta con fenotipos no escleróticos y escleróticos diferentes, pudiendo simular enfermedades inflamatorias y autoinmunes crónicas bien conocidas, independientemente del tiempo transcurrido posterior al TCPH.	Síndrome clínico-patológico iniciado por aloreactividad mediada por células T que ocurre posterior al TCPH alogénico y que presenta manifestaciones diagnósticas y distintivas específicas, otras no especificadas, o manifestaciones comunes entre EICH aguda y crónica, independientemente del tiempo transcurrido posterior al TCPH.

10.- Consideraciones éticas:

Para realizar este estudio se obtuvo la aprobación de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación en Salud, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

Riesgo de investigación. Los procedimientos se realizaron durante la atención en la consulta de dermatología, el manejo de información y la confidencialidad del paciente se realizaron de acuerdo a lo establecido según la Ley General de Salud

en materia de investigación para la salud en su artículo 17, así como la declaración de Helsinki del año 2013 para estudios biomédicos. De acuerdo a la Ley General de Salud, la presente investigación al ser retrospectiva es considerada un estudio sin riesgo. En todos los casos se solicitó la autorización por escrito para participar en este proyecto mediante la firma del consentimiento informado.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:

La presente investigación puede ampliar el conocimiento relacionado con la EICH cutánea, reconocimiento de las manifestaciones clínicas típicas y atípicas, estadificación clínica e histopatológica y la correlación que existe entre la clínica y la histopatología.

Confidencialidad: En cuanto al paciente, se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Para lograr lo anterior se utilizó un número de folio y se evitó utilizar identificadores.

En caso de publicación de los resultados, no se mostrará información que permita la identificación de los participantes.

Condiciones en las que se solicitó consentimiento informado: un médico diferente al médico tratante solicitó al paciente firmar la carta de consentimiento informado para recabar la información necesaria mediante la revisión de su expediente clínico, así como de los resultados de laboratorio y de los reportes histopatológicos de la muestra de biopsia de piel tomada al momento del diagnóstico. Se incluyó el total de pacientes con el diagnóstico de EICH atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI.

11.- Recursos, financiamiento y factibilidad.

Recursos humanos.

Un médico adscrito al servicio de Dermatología y Micología Médica, un médico adscrito al servicio de Hematología y un médico adscrito al servicio de anatomía patológica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS y un médico residente de quinto año de dermatología del mismo hospital.

Recursos físicos.

El archivo clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde se resguardan los expedientes de los pacientes a estudiar. Además, se cuenta con una oficina en el servicio de Dermatología del mismo hospital donde se puede realizar la revisión de los mismos. El equipo de cómputo y el material de papelería serán aportados por los investigadores.

Recursos financieros.

No se requiere apoyo financiero.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

(Anexo 6)

Actividades	Meses (semanas) del 2019-2020																		
	Septiembre 2019- Enero 2020												Enero - Julio			Agosto			
Elaboración del protocolo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■						
Recolección de datos	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■						
Análisis de resultados														■	■	■			
Presentación del proyecto e impresión de tesis																	■	■	■

13. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre marzo del 2016 a diciembre del 2019 en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI, por parte de la Unidad de Trasplante de Células de Progenitores Hematopoyéticos (UTCPH) , se realizaron un total de 111 trasplantes alogénicos y haploidénticos. De estos, se revisaron un total de 67 expedientes de pacientes con diagnóstico inicial de Enfermedad Injerto Contra Hospedero (EICH) cutánea aguda y crónica de la consulta externa del servicio de Dermatología, en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, atendidos en el periodo comprendido de marzo del 2016 a diciembre del 2019, de los cuales se incluyeron en el estudio a 62 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. De los 5 pacientes que se excluyeron, 3 pacientes presentaban EICH en mucosas y no contaban con estudio histopatológico y 2 presentaban lesiones en piel pero no se encontró estudio histopatológico. Los pacientes incluidos se dividieron en dos grupos de acuerdo a la clasificación de la EICH cutánea, 34 pacientes con EICH aguda y 28 pacientes con EICH crónica (Figura 1).

Posteriormente de acuerdo a los hallazgos clínicos se clasificaron:

La EICH aguda, de acuerdo al porcentaje de superficie corporal afectada y las características clínicas de la dermatosis.

La EICH crónica, de acuerdo a las manifestaciones clínicas ya sea con esclerosis, lesiones tipo liquen (plano y/o escleroso), poiquilodermia, alteraciones de la pigmentación, lesiones papuloescamosas y otras.

A todos los pacientes incluidos se les realizó estudio histopatológico de la dermatosis, clasificándose en:

-Agudo, de acuerdo a Lerner se subdividió en estadios 1-4.

-Crónico, se clasificó de acuerdo al grado de esclerosis (limitada o extensa), infiltrado liquenoide u otros hallazgos.

Así mismo se determinó el tipo predominante de dermatitis de interfase (vacuolar, liquenoide o mixta) presente o ausente en las biopsias de piel.

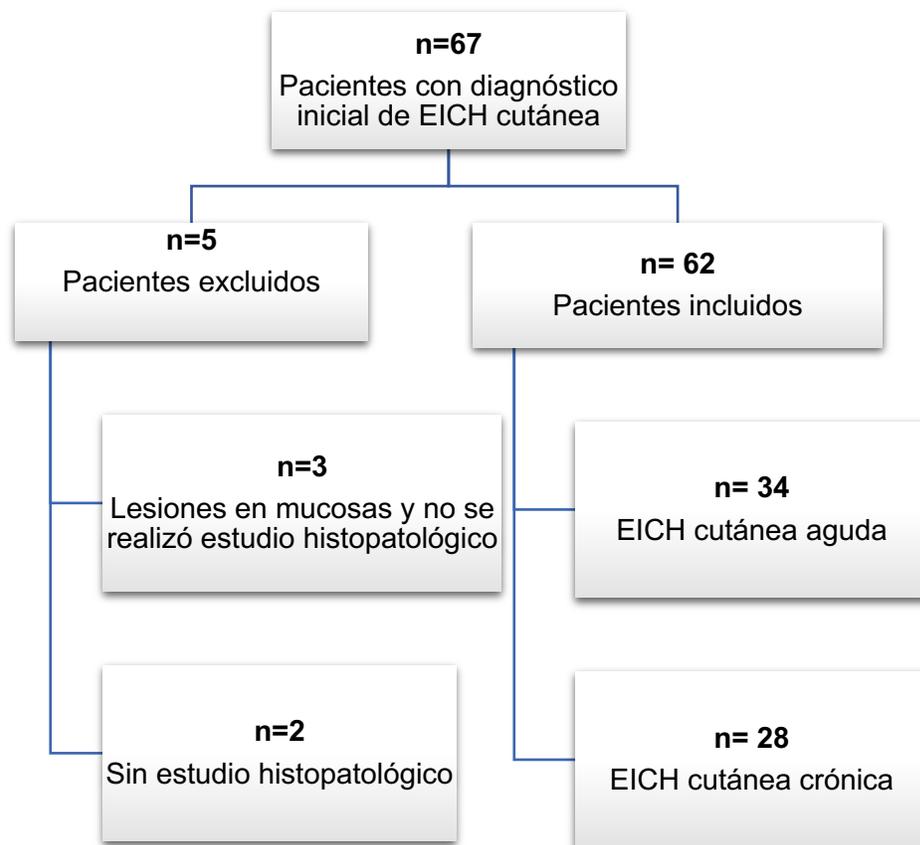


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes.

13.1 Características clínicas y demográficas

La media de edad de los pacientes al diagnóstico fue de 34.65 años (Desviación estándar 12.091). En cuanto al sexo, del total de 62 pacientes, 19 (30.6%) fueron del sexo femenino y 42 (69.4%) masculino. (Figura 2).

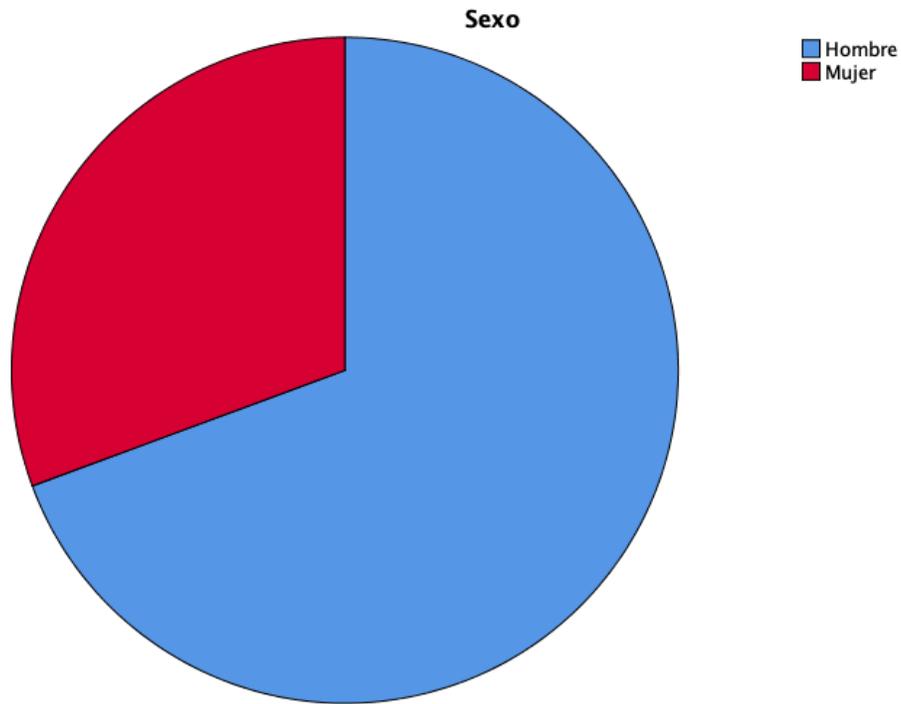


Figura 2. Distribución del sexo.

Respecto a la indicación del TCPH, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) fue el diagnóstico más frecuente con un 46.8% (29), posteriormente la leucemia mieloide aguda (LMA) 22.6% (14), leucemia mieloide crónica (LMC) 21% (13), síndrome mielodisplásico (SMD) 6.5% (4), anemia aplásica (AA) 1.6% (1) y mielofibrosis 1.6% (1) (Figura 3).

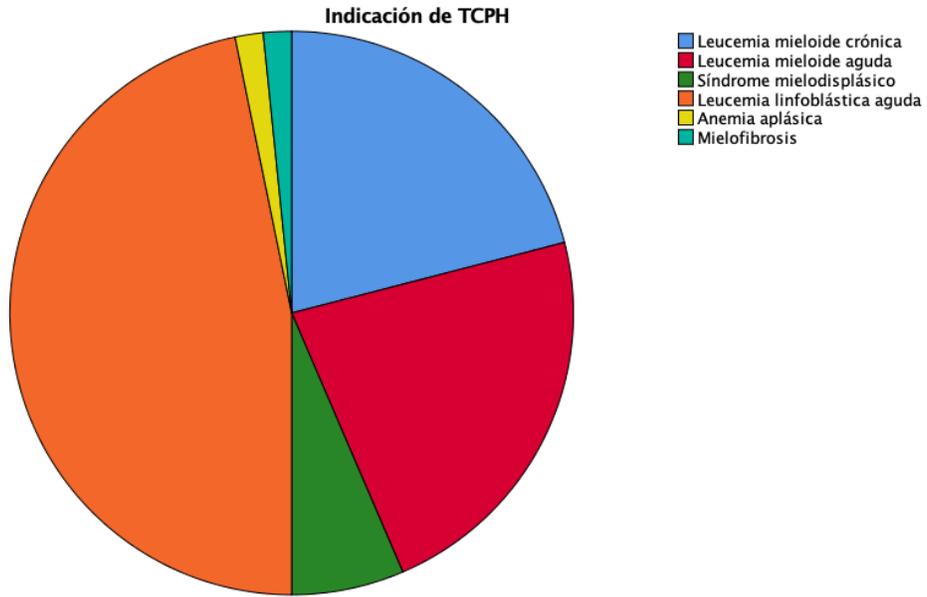


Figura 3. Indicación de TCPH.

El tipo de TCPH realizado más frecuente fue el alogénico relacionado compatible (79%), seguido del haploidéntico (17.7%) y posteriormente el alogénico relacionado mismatch (3.2%). (Figura 4)

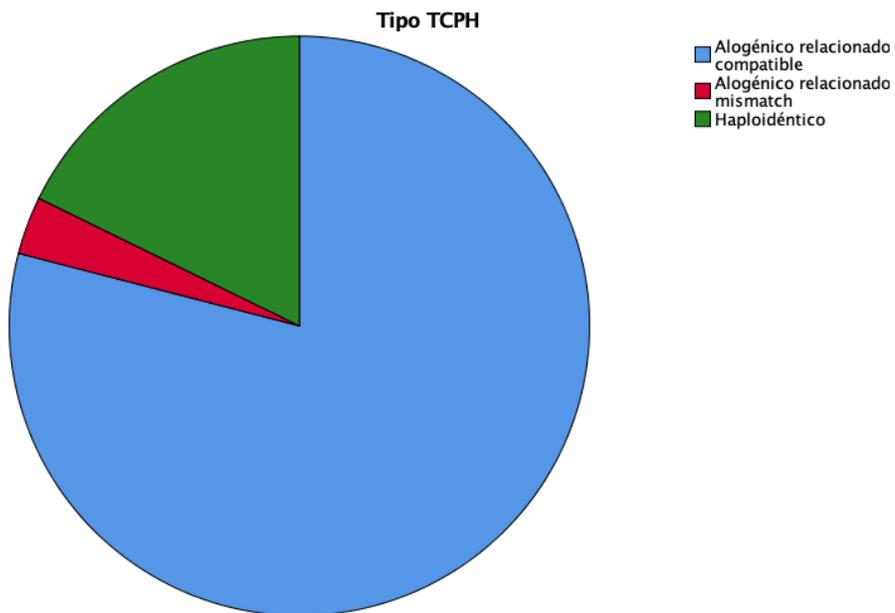


Figura 4. Tipo de TCPH

La media de tiempo que transcurrió posterior al TCPH hasta el diagnóstico de la EICH aguda fue de 69.24 días (DS 62.355), y la media de tiempo que transcurrió entre el TCPH y el diagnóstico de la EICH crónica fue de 1369 días (DS 2116.024).

De acuerdo a la clasificación de NIH (National Institutes of Health), del total de 62 pacientes, 34 presentaron EICH cutánea aguda y de éstos 25 (40.3%) se catalogaron de presentación clásica y 9 (14.5%) de presentación tardía. En cuanto a la EICH crónica se presentó en 28 pacientes y de éstos, 19 (30.6%) fueron de presentación clásico y 9 (14.5%) overlap (Figura 5).

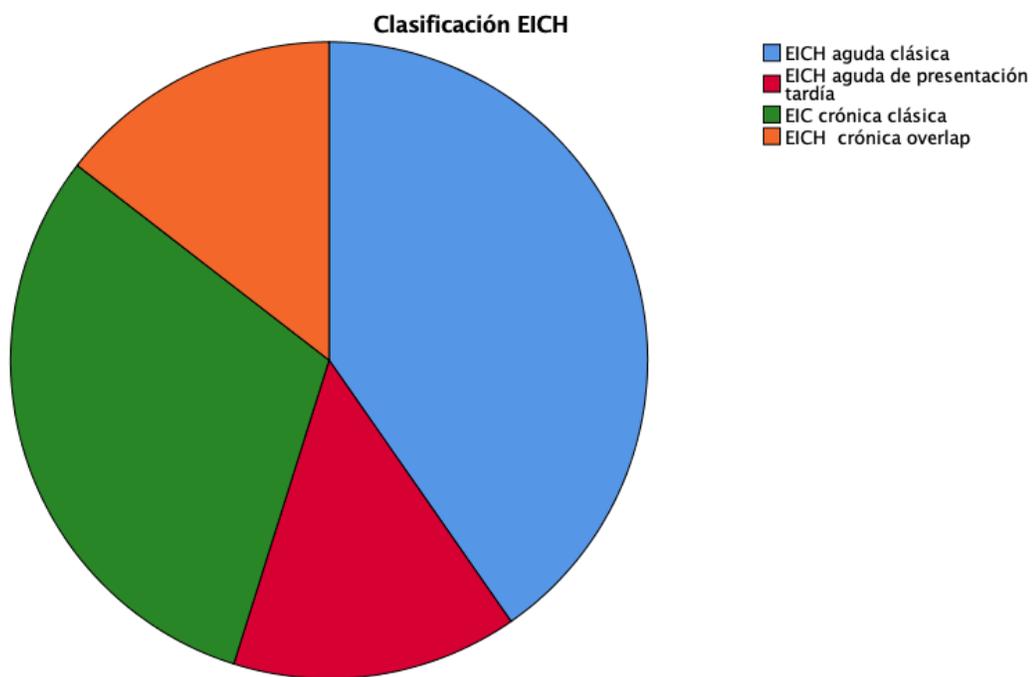


Figura 5. Clasificación de la EICH cutánea de acuerdo a NIH.

13.1.1 EICH aguda

Respecto a la EICH aguda clínica, se clasificó de acuerdo al porcentaje de superficie corporal afectada, de los cuales 8 pacientes (23.5%) presentaban una SCA menor del 25% (EICH aguda grado 1), 17 (50%) SCA entre 25 y 50% (EICH aguda grado 2), 7 (20.6%) SCA mayor del 50% y 2 pacientes (5.9%) se presentaron con eritrodermia (EICH aguda grado IV) (Figura 6).

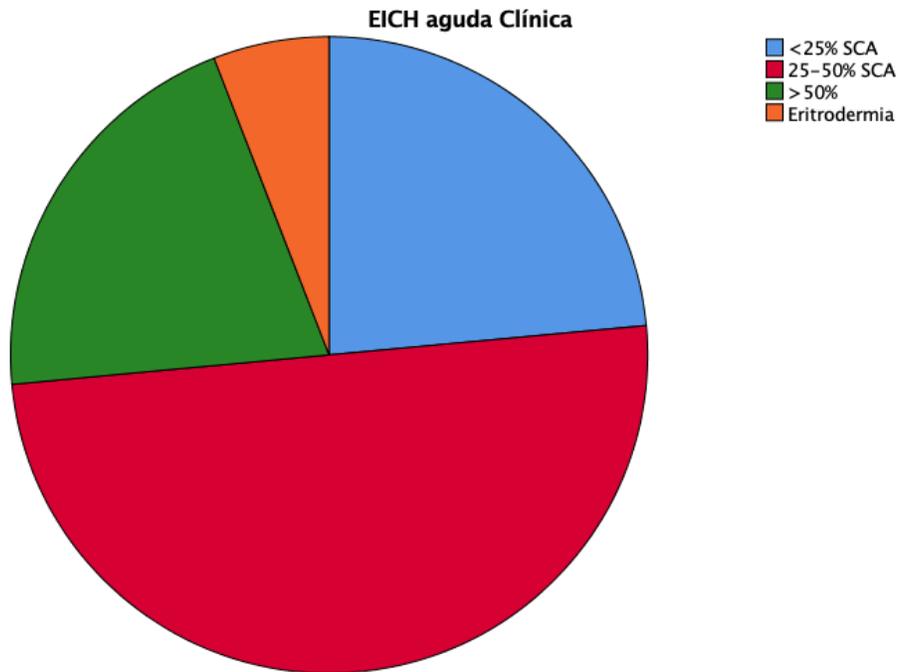


Figura 6. Estadificación clínica de la EICH aguda

En el estudio histopatológico, de acuerdo a la clasificación de Lerner, igualmente se subdividió en 4 grupos de acuerdo a los hallazgos encontrados, 8 (23.5%) presentaron hallazgos histológicos de EICH grado 1, 11 (32.4%) EICH grado 2, 6 (17.6%) EICH grado 3, un paciente (2.9%) EICH grado 4 (Figura 7) y en 8 (23.5%) de los pacientes no tenían datos de EICH aguda en la biopsia de piel realizada. En estos últimos pacientes sin datos de EICH aguda en la biopsia, en una biopsia se encontraron datos de EICH crónica de tipo liquenoide y otra biopsia con esclerosis extensa; en las otras 6 biopsias:

1. Datos de elastosis solar, sin datos de EICH aguda, sin embargo dicha paciente evolucionó a una EICH crónica esclerótica con una superficie corporal afectada mayor del 90%.
2. Dermatitis perivascular leve, superficial, sin datos que sugieran EICH.
3. Edema leve de dermis papilar.
4. 3 pacientes se reportaron sin alteraciones histológicas significativas.

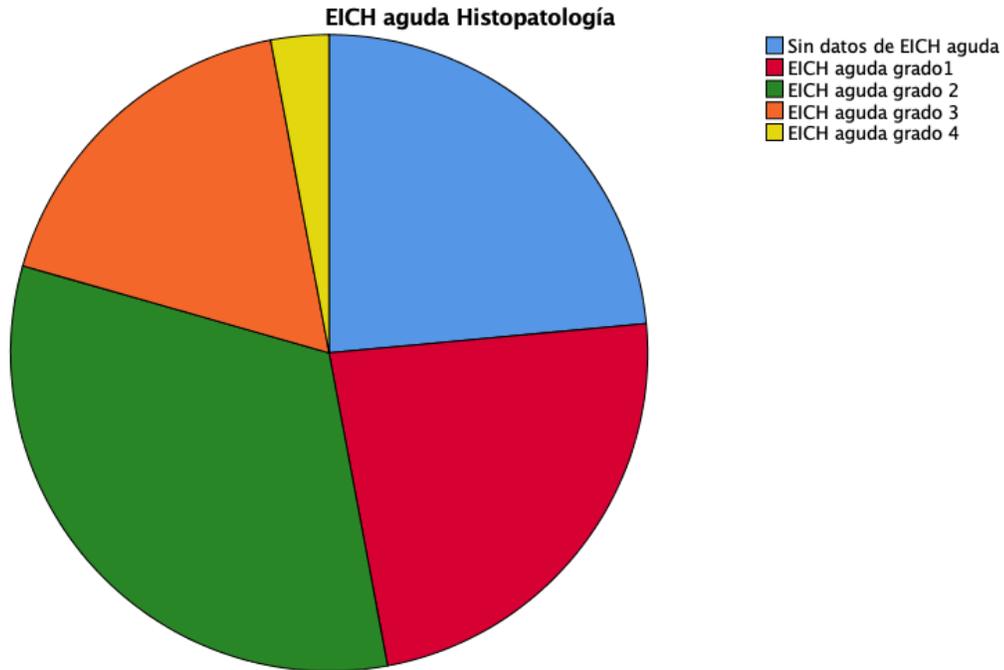


Figura 7. Estadificación histopatológica de la EICH aguda

Así mismo se determinó la dermatitis de interfase predominante en las biopsias de piel, la cual se catalogó en 4 grupos; sin dermatitis de interfase (0), vacuolar (1), liquenoide (2), mixta (3) y no aplicable (4), encontrando que el tipo predominante fue la Vacuolar en un 50% (17 pacientes), seguida de la mixta 7 (20.6%), liquenoide en 3 pacientes (8.8%), un paciente (2.9%) sin dermatitis de interfase y en 6 pacientes en los cuales no se encontraron hallazgos de EICH aguda así mismo no se encontró dermatitis de interfase (Figura 8).

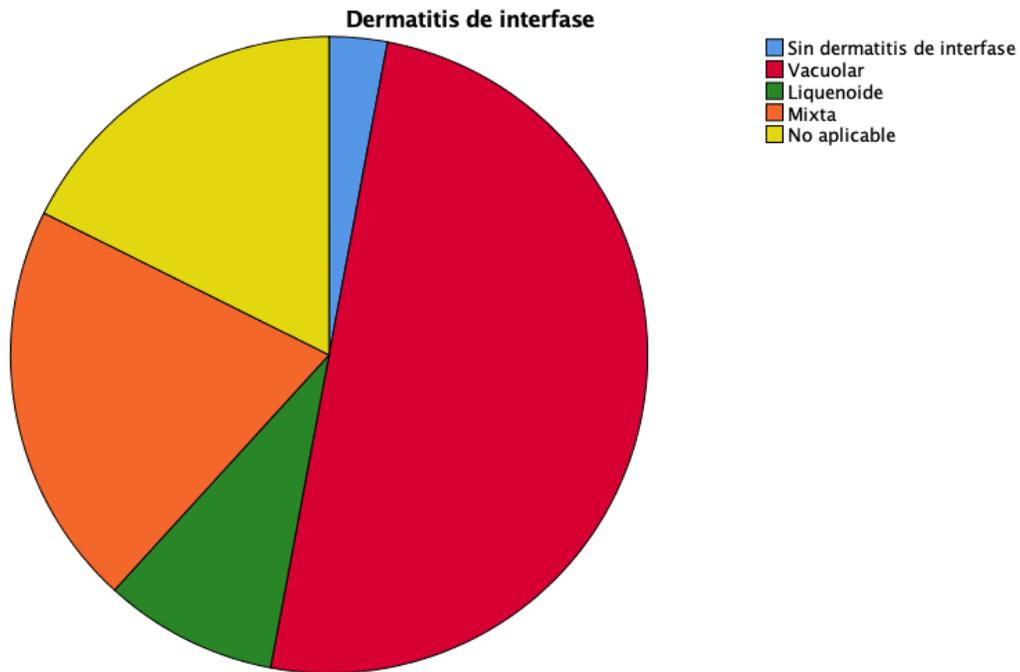


Figura 8. Dermatitis de interfase en la EICH aguda.

De los 34 pacientes con EICH aguda, aquellos pacientes en los que la clasificación clínica fue igual a la clasificación histológica fue la siguiente:

-Grado 1: De los 8 pacientes con grado 1 clínico, 5 (62.5%) presentaron datos de EICH agudo grado 1 en la histopatología.

-Grado 2: De los 17 pacientes con grado 2 clínico, 7 (41%) presentaron datos de EICH aguda grado 2 en la histopatología.

-Grado 3: De los 7 pacientes con grado 3 clínico, 4 (57%) presentaron datos de EICH aguda grado 3 en la histopatología.

-Grado 4: De los 2 pacientes con grado 4 clínico, el 50% (1 paciente) presentó datos de EICH aguda grado 4 en la histopatología.

(Figura 9).

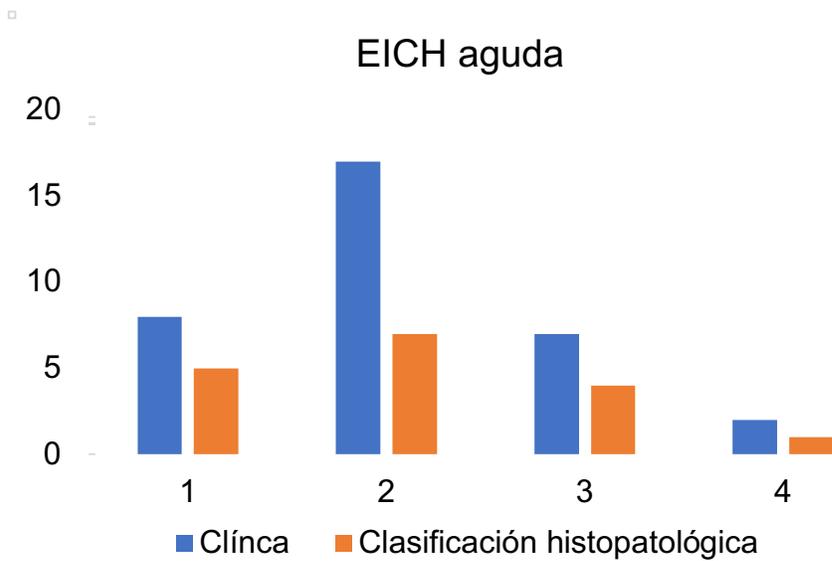


Figura 9. Correlación entre la clasificación clínica e histológica en la EICH aguda.

El coeficiente de correlación (Rho de Spearman) entre la clasificación clínica y el estudio histopatológico en la EICH aguda fue de 0.549 (moderada) con una p de 0.000 (Figura 10).

Correlación	Rho	p*
EICH aguda estadificación clínica	0.549	0.000
EICH aguda estadificación histopatológica		

Correlaciones

			EICHa clínico	EICHa HP
Rho de Spearman	EICHa clínico	Coeficiente de correlación	1.000	.549**
		Sig. (bilateral)	.	.000
		N	64	64
	EICHa HP	Coeficiente de correlación	.549**	1.000
		Sig. (bilateral)	.000	.
		N	64	64

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

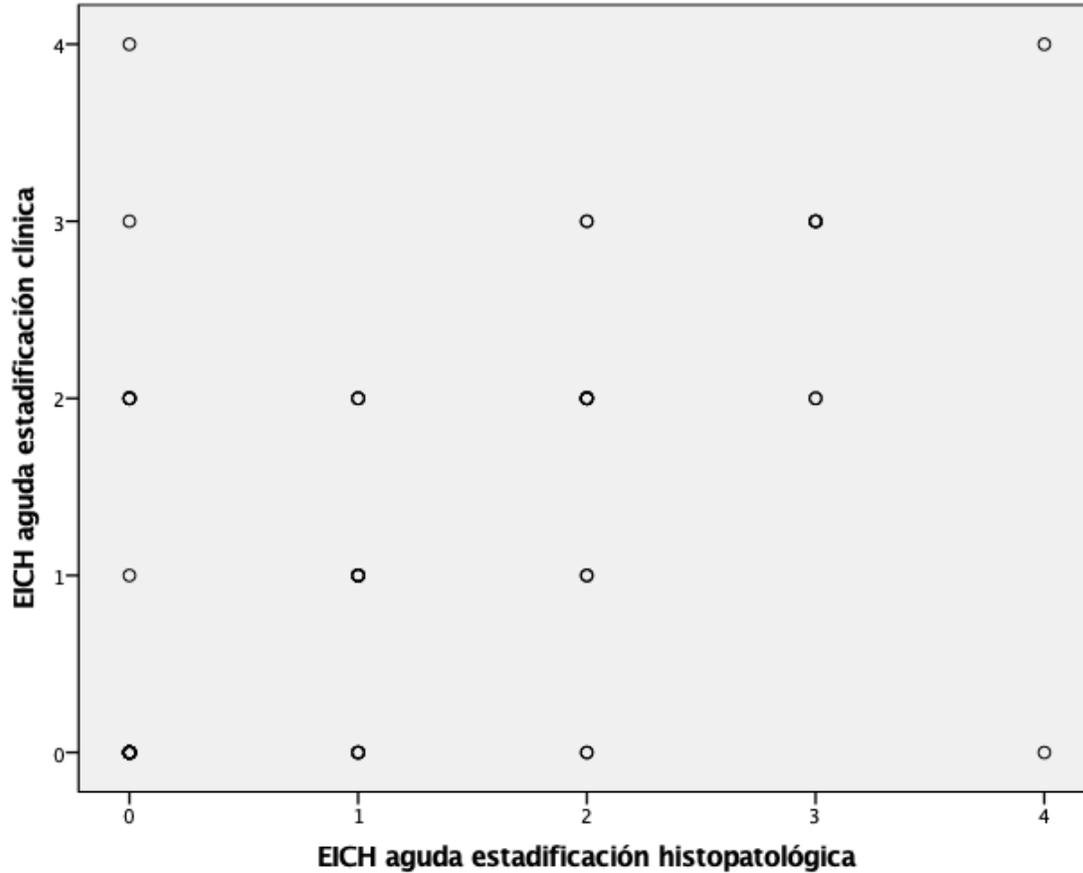


Figura 10. Correlación clínico e histopatológica de la EICH aguda.

Respecto a la dermatitis de interfase en la EICH aguda, de acuerdo al grado clínico la relación (Figura 11) fue la siguiente:

Clasificación clínica	Dermatitis de interfase
1	Vacuolar 5/8 Liquenoide 1/8 Mixta 1/8 Sin dermatitis de interfase 1/8
2	Vacuolar 6/17 Liquenoide 2/17 Mixta 5/17 Sin dermatitis de interfase 4/17
3	Vacuolar 6/7 Liquenoide 0/7 Mixta 0/7 Sin dermatitis de interfase 1/7

4	Vacuolar 0/2 Liquenoide 0/2 Mixta 1/ 2 Sin dermatitis de interfase 1/2
---	---

DERMATITIS DE INTERFASE EN LA EICH AGUDA POR GRADOS CLÍNICOS

■ Vacuolar
 ■ Liquenoide
 ■ Mixta
 ■ Sin dermatitis de interfase

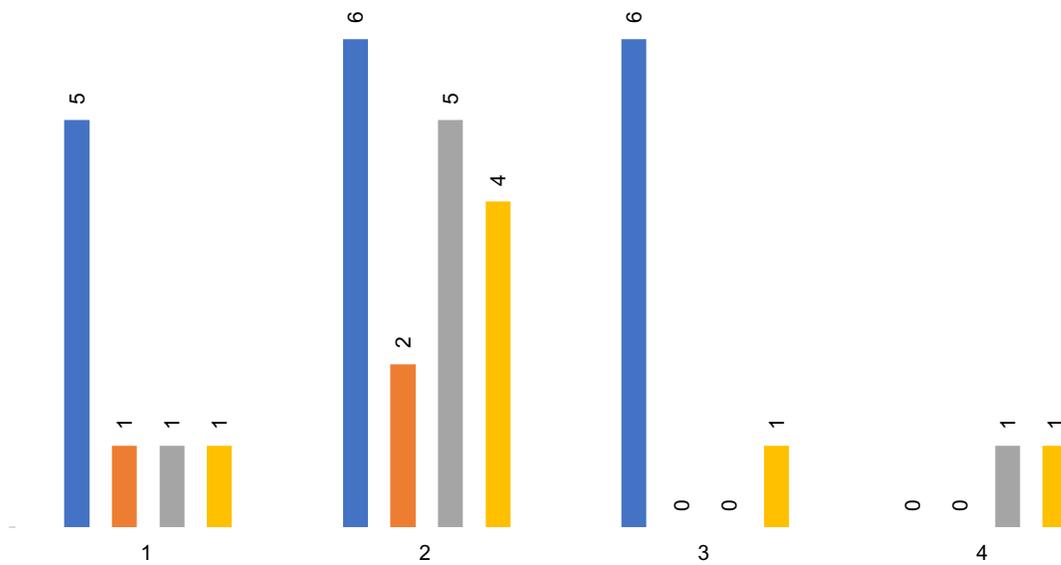


Figura 11. Correlación entre la clasificación clínica y la dermatitis de interfase en la EICH aguda.



Imagen 1. Dermatitis diseminada a tronco y extremidades caracterizada en palmas con manchas purpúricas puntiformes confluentes y en tronco y extremidades con múltiples manchas y pápulas eritematosas. EICH aguda grado 3.



Imagen 2. Dermatitis generalizada caracterizada por múltiples áreas erosionadas, ampollas flácidas, costras sanguíneas y en piernas con manchas eritemato-pigmentadas con algunas ampollas flácidas. EICH aguda grado 4.

13.1.2. EICH crónica

La EICH crónica clínica, se clasificó de acuerdo a las manifestaciones clínicas predominantes, 7 pacientes (23.3%) con lesiones escleróticas, 9 (30%) con dermatosis tipo liquen plano, 1 (3.3%) con liquen escleroso, 1 (3.3%) con poiquilodermia, 5 (16.7%) con alteraciones de la pigmentación, 2 (6.7%) con dermatosis papuloescamosa y 3 (10%) con otras lesiones, una paciente con una

alopecia areata tipo sisaifo, otro paciente con una placa eritematoedematosa la cual clínicamente se catalogó como probable mucinosis y un paciente con lesiones eczematosas (Figura 12).

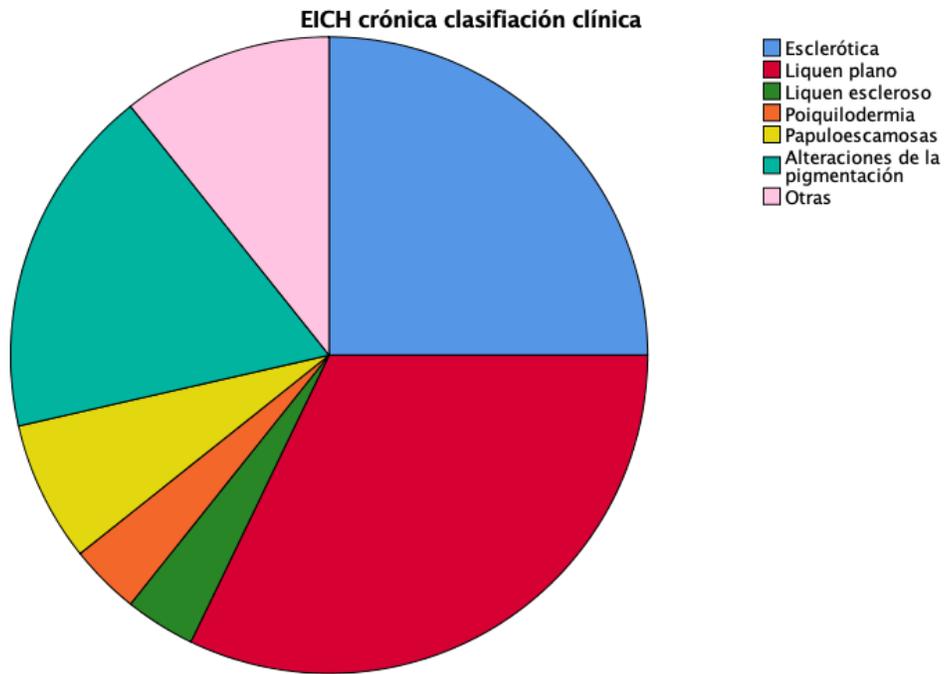


Figura 12. Clasificación clínica de la EICH crónica.

En el estudio histopatológico, se encontraron 3 pacientes (10%) con datos de esclerosis limitada, 4 (13.3%) con esclerosis extensa, 5 (16.7%) tipo liquenoide, 8 pacientes (26.7%) sin datos de EICH crónica en la histopatología y 8 pacientes (26.7%) con otras lesiones, y de éstas biopsias 7 tenían datos de EICH aguda en distintos grados (Figura 13).

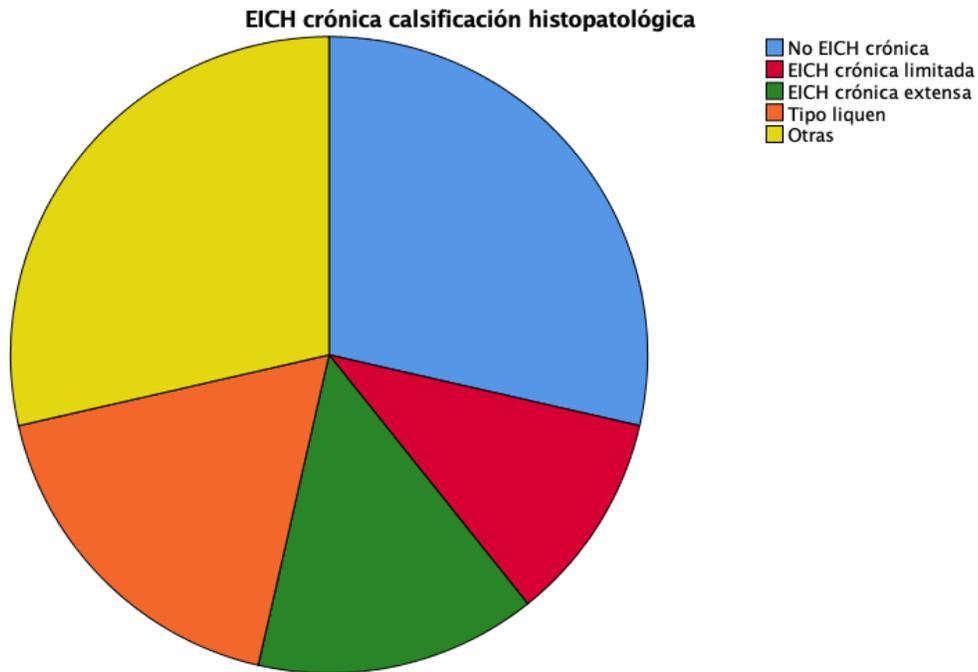


Figura 13. Clasificación histopatológica de la EICH crónica.

Así mismo se determinó la dermatitis de interfase predominante en las biopsias de piel, la cual se catalogó en 4 grupos; sin dermatitis de interfase 1 (3.3%), vacuolar 7 (23.3%), liquenoide 7 (23.3%), mixta 5 (16.7%) y no aplicable en 8 (26.7%) de las biopsias ya que no se encontraron datos de EICH al momento de la revisión (Figura 14).

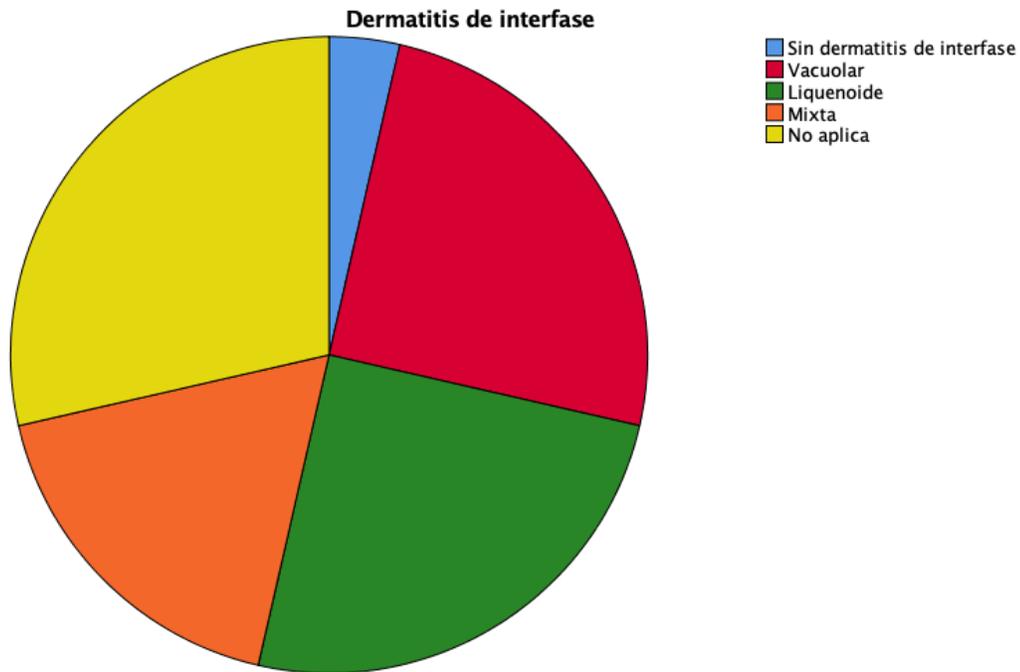


Figura 14. Dermatitis de interfase en la EICH crónica.

De los 28 pacientes con EICH crónica, aquellos pacientes en los que la clasificación clínica fue igual a la clasificación histológica fue la siguiente:

-Esclerótica: De los 7 pacientes con datos de esclerosis clínicamente, 3 (42.85%) presentaron datos de esclerosis en la histopatología.

-Tipo liquen: De los 11 pacientes con datos de liquen en la clínica, 5 (45.45%) presentaron datos de liquen en la biopsia.

(Figura 15)

-Otras manifestaciones clínicas: De los 10 pacientes que clínicamente no correspondían a lesiones tipo liquen o esclerosis, en los hallazgos histopatológicos se encontraron: esclerosis en dos pacientes, datos de EICH aguda en 2 pacientes y 6 pacientes con datos de EICH cutánea a la histopatología.

(Figura 16)

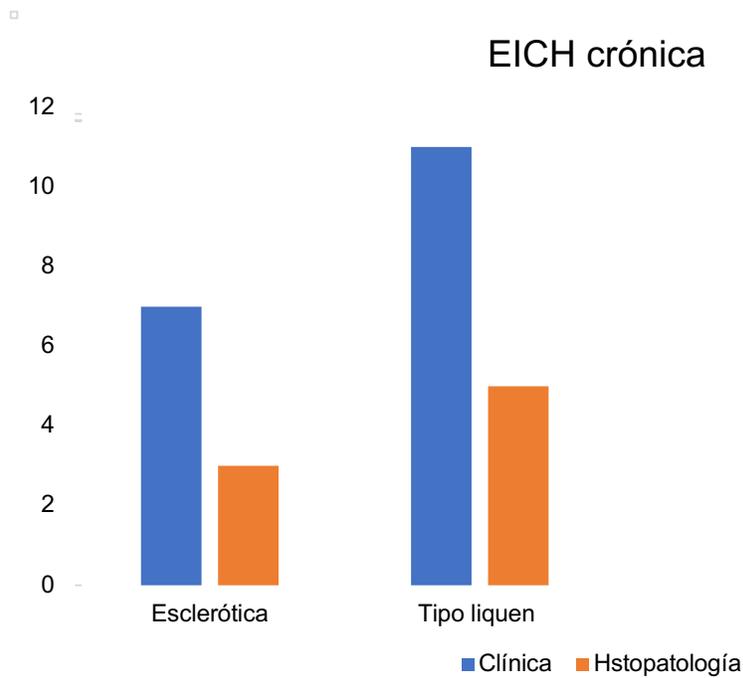


Figura 15. Correlación entre la clasificación clínica e histológica en la EICH crónica (hallazgos escleróticos y tipo liquen).

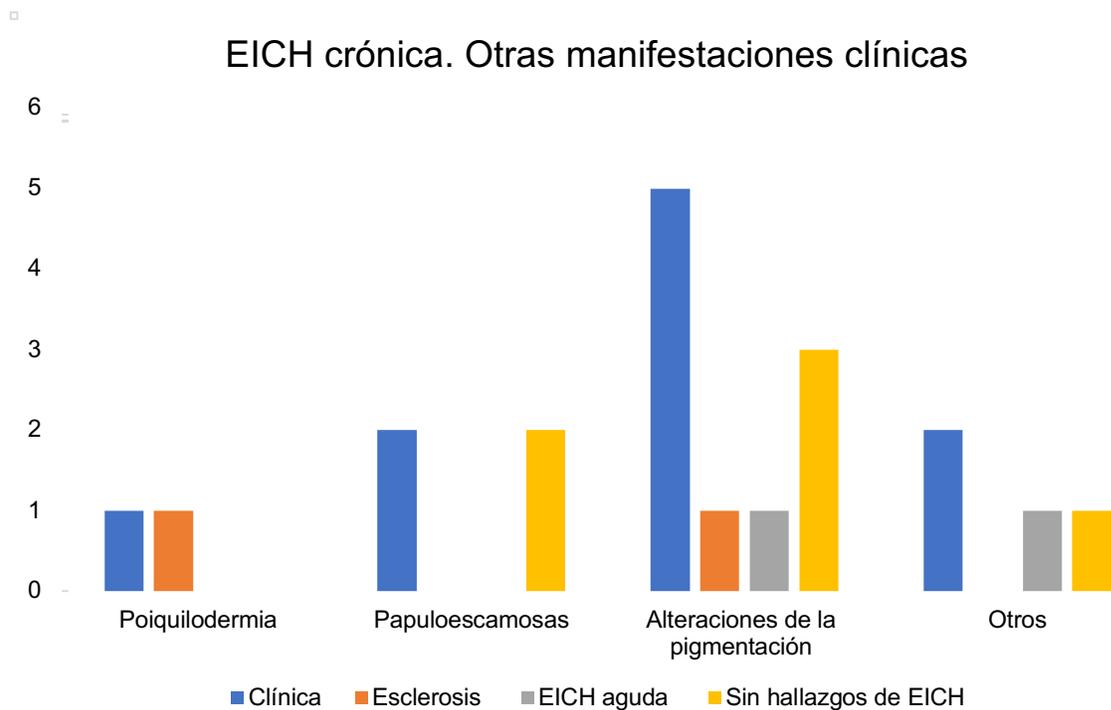


Figura 16. Correlación entre la clasificación clínica e histológica en la EICH crónica (otras manifestaciones clínicas).

El coeficiente de correlación (Rho de Spearman) entre la clasificación clínica y el estudio histopatológico en la EICH crónica fue de 0.575 (moderada) con una p de 0.000 (Figura 17).

Correlación	Rho	p*
EICH crónica estadificación clínica	0.575	0.000
EICH crónica estadificación histopatológica		

Correlaciones

			EICHc Clínico correlación	EICHc HP correlación
Rho de Spearman	EICH crónico clínico	Coefficiente de correlación	1.000	.575**
		Sig. (bilateral)	.	.000
		N	64	64
	EICH crónico histopatología	Coefficiente de correlación	.575**	1.000
		Sig. (bilateral)	.000	.
		N	64	64

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

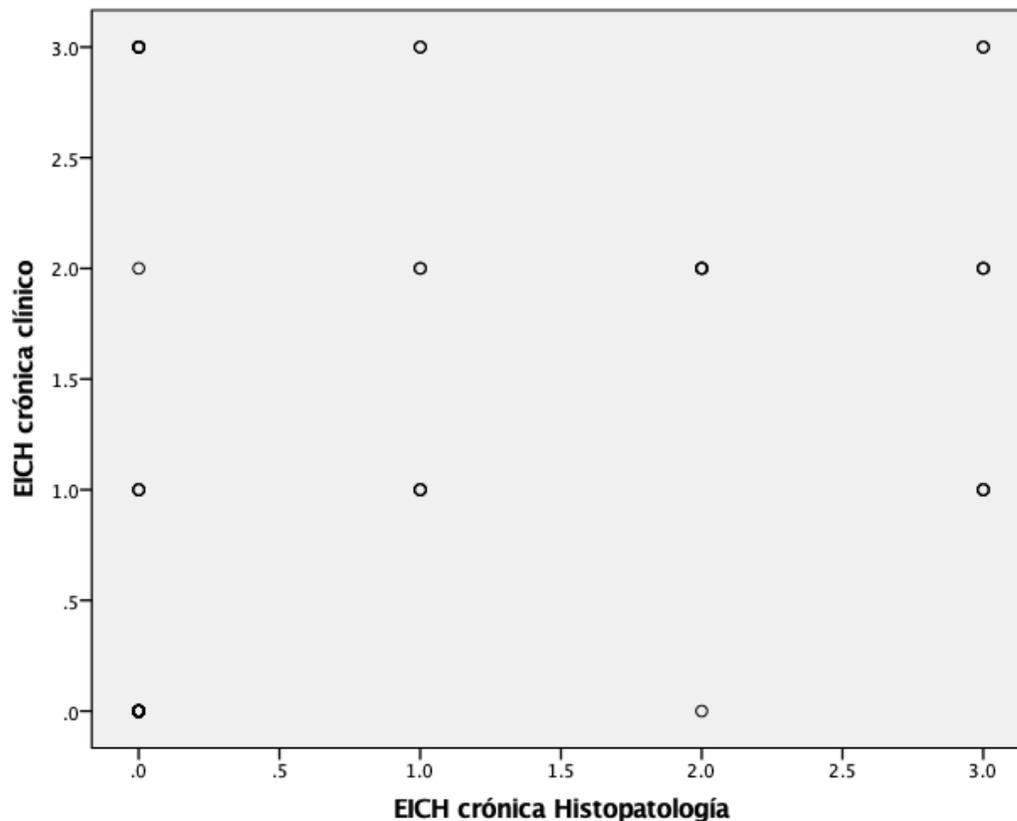


Figura 17. Correlación clínica e histopatológica de la EICH crónica.

Respecto a la dermatitis de interfase en la EICH crónica, de acuerdo al grado clínico la relación fue la siguiente:

EICH crónica clínica	Dermatitis de interfase
Esclerótica	Vacuolar 2/7 Liquenoide 1/7 Mixta 2/7 Sin dermatitis de interfase 2/7
Tipo liquen	Vacuolar 3/11 Liquenoide 5/11 Mixta 2/11 Sin dermatitis de interfase 1/11
Poiquilodermia	Vacuolar 0/1 Liquenoide 1/1 Mixta 0/1 Sin dermatitis de interfase 0/1
Papulo-escamosas	Vacuolar 0/2 Liquenoide 0/2 Mixta 0/2 Sin dermatitis de interfase 2/2
Alteraciones de la pigmentación	Vacuolar 2/5 Liquenoide 0/5 Mixta 0/5 Sin dermatitis de interfase 3/5
Otros	Vacuolar 0/2 Liquenoide 0/2 Mixta 1/2 Sin dermatitis de interfase 1/2

CORRELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA EICH CRÓNICA Y LA DERMATITIS DE INTERFASE

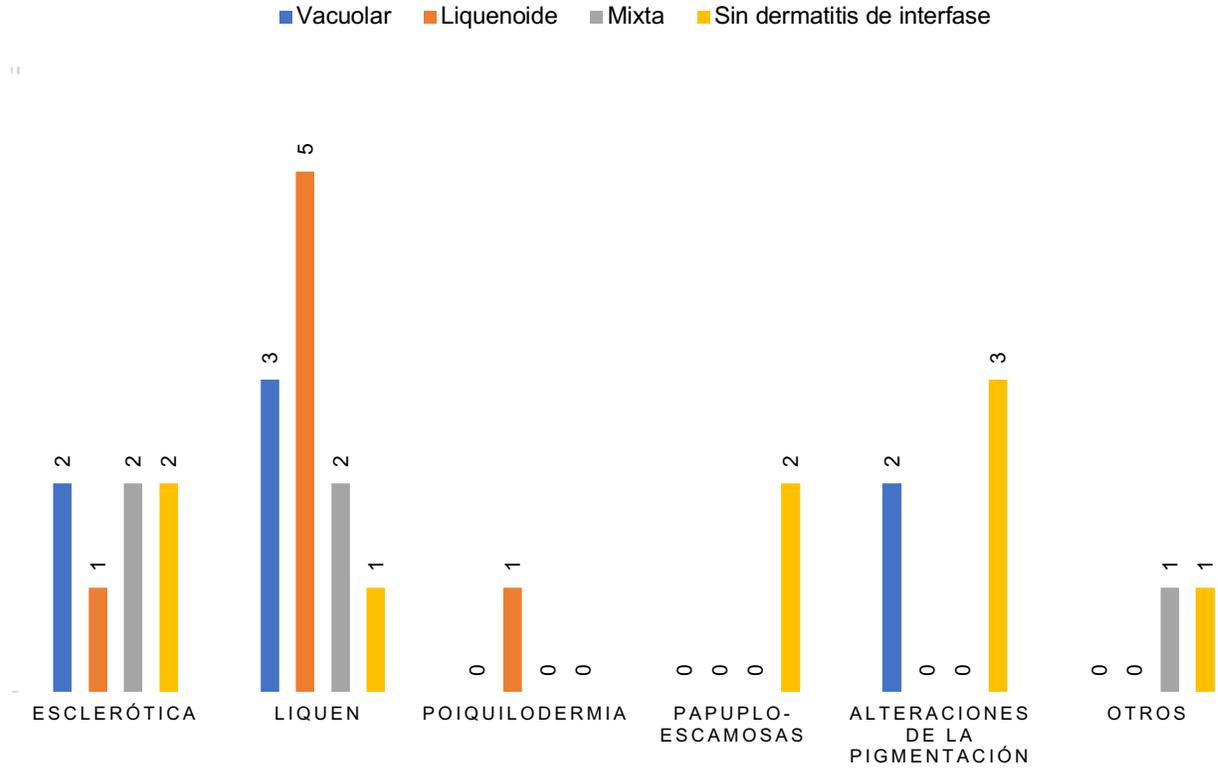


Figura 18. Correlación entre la clasificación clínica de la EICH crónica y la dermatitis de interfase.



Imagen 3. Dermatitis con afección mucocutánea, caracterizada por múltiples pápulas purpúricas que confluyen formando placas con una estría blanquecina reticular. En cavidad oral con afección de mucosa yugal, caracterizada por placas reticulares blanquecinas.



Imagen 4. Dermatitis generalizada caracterizada por extensas áreas de esclerosis, asociadas a poikilodermia.



Imagen 5. Otras manifestaciones de EICH cutánea crónica. Alopecia areata tipo sisaifo.



Imagen 6. Otras manifestaciones de EICH cutánea crónica. Primera uña de pie derecho con pterigión dorsal.



Imagen 7. Otras manifestaciones de EICH cutánea crónica. Uñas de manos con pterigion dorsal.

14. Análisis

En el presente estudio se determinó la correlación entre la clasificación clínica e histopatológica de la EICH cutánea en su forma aguda y crónica.

Los estudios de correlación entre las características clínicas e histopatológicas se han realizado en biopsias gastrointestinales, en las cuales se ha sugerido que existe una correlación entre la clasificación clínica e histológica. En la EICH cutánea se ha reportado una falta de correlación entre el grado clínico e histológico ^[54].

Existen estudios en los que se ha determinado esta correlación en la EICH cutánea aguda en los primeros 30 días post-TCPH, como el realizado por Zhou y col, donde los hallazgos observados en las biopsias cutáneas realizadas en los primeros 30 días tras el TCPH no se correlacionan con la gravedad clínica de la EICH aguda ni con el pronóstico de la enfermedad, probablemente porque en estadios clínicos grado I no existen cambios significativos en piel, lo cual se ve reflejado en los pocos hallazgos histopatológicos ^[55].

En nuestro estudio en todos los estadios la correlación entre la clasificación clínica y la histopatológica en todos los estadios fue moderada, sin embargo esto relacionado a que la mayor parte de nuestros pacientes se encontraban estadios I y II, y en estadios avanzados III y IV únicamente el 26.5% de la población.

También existe un estudio realizado en el 2015 en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” del ISSSTE por Chancay Z. *et al* donde de la misma forma se estudiaron pacientes con diagnóstico de EICH cutánea y se determinó el grado de correlación clínico-patológico, encontrando que esta correlación es moderada en estados I y II y a mayor grado clínico existe un incremento en la posibilidad de encontrar hallazgos histopatológicos positivos de EICH.

A pesar de la importancia clínica de la EICH cutánea, frecuentemente el diagnóstico es meramente clínico, sin embargo un análisis retrospectivo demostró que aproximadamente el 7% de los pacientes tratados por EICH crónica predominantemente cutánea sin confirmación histopatológica no presentaban realmente EICH cutánea ^[56].

La biopsia de piel es un procedimiento de bajo riesgo mínimamente invasivo que representa una herramienta útil en el diagnóstico de la EICH.

A pesar de que existen criterios histopatológicos para el diagnóstico de la EICH la interpretación de éstos puede variar entre observadores y además la información clínica proporcionada al patólogo puede tener un impacto importante al momento de la interpretación histopatológica ^[24].

En cuanto a la EICH crónica, puede ser clasificada como limitada o extensa o como leve, moderada o grave. Existen nuevos sistemas de clasificación en los cuales se incorpora el estado funcional del paciente y los síntomas clínicos, pero ocasionalmente solo se enfocan en el grado de esclerosis y no incluyen las características liquenoides, o no diferencian entre ambos tipos. Sin embargo se sabe que la EICH crónica esclerótica y la tipo liquen muestran respuestas diferentes al tratamiento siendo la EICH tipo liquen la de peor pronóstico ^[4].

Se han realizado estudios para investigar la reproducibilidad de los criterios diagnósticos histopatológicos de la EICH cutánea, explorando la variabilidad interobservador en la interpretación de las biopsias, con enfoque en el impacto de la información clínica detallada en el diagnóstico histopatológico.

Una de las características histopatológicas más difíciles de evaluar fue la dermatitis vacuolar de interfase, ya que de acuerdo al estudio de Ziemer M. *et al* se demostraron discrepancias en el reconocimiento de ésta por expertos, lo cual podría

ser explicado por el hecho de que la alteración vacuolar era discreta y en ocasiones solo se observaba focalmente.

La falta interpretación de la dermatitis vacuolar de interfase puede ser un factor limitante en el diagnóstico temprano de la EICH, principalmente en la fase aguda de la enfermedad en la ausencia de queratinocitos necróticos.

La diferenciación histopatológica entre EICH cutánea aguda y crónica, en casos de EICH no esclerótica, puede ser difícil; particularmente cuando existe dermatitis de interfase vacuolar y queratinocitos apoptóticos, los cuales pueden ser observados en el exantema maculopapular de la EICH aguda y en la fase temprana de las lesiones tipo liquen de la EICH crónica.

En nuestro estudio en la EICH aguda la dermatitis de interfase predominante fue la vacuolar y en la EICH crónica de tipo esclerótico fue la vacuolar y mixta, en la EICH crónica de tipo liquen fue liquenoide, en el resto de las manifestaciones clínicas de la EICH crónica la dermatitis de interfase fue heterogénea.

Se ha demostrado que es necesario estandarizar y mejorar la reproducibilidad del diagnóstico histopatológico de la EICH. Principalmente, parece importante la evaluación de la dermatitis de interfase y la presencia o no de queratinocitos apoptóticos en las estructuras anexiales. Por tanto, se prefieren biopsias de piel de mayor tamaño, así como biopsias de aquellos sitios donde exista mayor cantidad de glándulas sudoríparas o de folículos piloso, para poder realizar una mejor evaluación ^[57].

15. Conclusiones

1. La EICH cutánea es una reacción inmunológica frecuente posterior al TCPH y representa una condición importante para el paciente, ya que tiene implicaciones importantes en la calidad de vida.
2. En ocasiones la respuesta al tratamiento es limitada, por lo que es necesario comprender mejor la fisiopatología de esta condición para poder desarrollar nuevos blancos terapéuticos que puedan mejorar la calidad de vida de estos pacientes.
3. En México, existen pocos estudios de pacientes con EICH cutánea, consideramos necesario realizar más protocolos en diferentes centros para poder correlacionar nuestros resultados.
4. En la EICH aguda, las manifestaciones clínicas incluyen varios diagnósticos diferenciales como son farmacodermias, procesos infecciosos, síndrome de

injerto, entre otras causas de exantema; para lo cual nos apoyamos en el estudio histopatológico.

5. En la EICH crónica debemos considerar además de las manifestaciones clínicas clásicas (esclerosis y lesiones tipo liquen), otras manifestaciones clínicas que pudieran corresponder a EICH y tener una morfología distinta. Es en éstas últimas donde el estudio histopatológico parece fundamental.
6. El estudio histopatológico de la piel en la EICH cutánea en su fase aguda y crónica, parece una herramienta útil y accesible para conocer mejor la fisiopatología de esta enfermedad.
7. La correlación clínica e histopatológica en la EICH cutánea en nuestro estudio fue moderada, como se ha descrito en otros estudios.
8. El análisis histopatológico de la piel de los pacientes con EICH es observador dependiente, además de que requiere un alto grado de entrenamiento para poder determinar características finas que pudieran apoyar al diagnóstico clínico.
9. La correlación clínico-patológica es fundamental para establecer un diagnóstico correcto.
10. Se requiere estandarizar el análisis histopatológico de las biopsias de piel de los pacientes con EICH cutánea aguda y crónica para poder establecer una mejor correlación.
11. Además es necesario establecer marcadores inmunológicos que nos permitan:
 - a. Establecer un diagnóstico temprano y más certero.
 - b. Conocer mejor la fisiopatología de la EICH.
 - c. Proponer nuevas herramientas terapéuticas que permitan mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

**CONSENTIMIENTO
INFORMADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	"Correlación clínico-patológica en la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de marzo 2016 a diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI".
Patrocinador externo (si aplica):	-----
Lugar y fecha:	Ciudad de México, a _____
Número de registro institucional:	_____
Justificación y objetivo del estudio:	La EICH cutánea es una reacción inmunitaria frecuente posterior al TCPH, clínicamente se presenta con morfologías variadas, por lo que la correlación clínico-patológica desempeña un papel importante en el conocimiento de la fisiopatología, el establecimiento de un diagnóstico temprano y en un futuro el establecimiento de marcadores inmunológicos que nos permitan otorgar un tratamiento dirigido y oportuno para mejorar el pronóstico y la calidad de vida del paciente trasplantado de CPH.
Procedimientos:	Biopsia de piel de lesiones sugestivas de EICH aguda o crónica.
Posibles riesgos y molestias:	Dolor al puncionar para aplicar anestésica, sangrado mínimo, cicatriz, infección.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Determinar si existen hallazgos histopatológicos características que permitan realizar diagnóstico diferencial con otras dermatosis, otorgar un tratamiento más dirigido y oportuno y mejorar el pronóstico y la calidad de vida.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	En citas programadas, se comentará a los pacientes sobre los resultados y el protocolo terapéutico a seguir.
Participación o retiro:	Una vez informado del protocolo de estudio, los pacientes tendrán la libertad de participar o no hacerlo; si participan podrán retirarse en el momento que lo decidan.
Privacidad y confidencialidad:	Se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Para lograr lo anterior se utilizarán número de folio y se evitará utilizar identificadores.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Sí acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

Sí acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Alexandra Emma Pérez Campos (Residente de Dermatología) Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS Teléfono: 56276900 ext. 21539. E-mail: emmapc18@gmail.com, Dra. Alicia Lemini López. (Médico adscrito) Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS, teléfono: 56276900 ext. 21539 . E-mail: aleminil@yahoo.com.mx

Colaboradores: Dra. Margarita Contreras Serratos
Servicio de Hematología, HE CMN Siglo XXI, IMSS
Teléfono: 56276900 ext. 21406 y 21413
E-mail: mmargacs@yahoo.com.mx
Dra. Yelitza Valverde García (Médico adscrito). Servicio de Patología, HE CMN Siglo XXI, IMSS. Teléfono: 56276900, ext 21355 y 21356. E-mail: yelivalverde@gmail.com
Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca (Jefe de Servicio) Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS. Teléfono: 56276900 ext. 21539
E-mail: Adriana.anides@imss.gob.mx

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE *et al.* *Hematology: Basic Principles and Practice.*, 2017.
2. Lerner KG, Kao GF, Storb R *et al.* Histopathology of graft vs. host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL A matched sibling donors. *Transplant Proc* 1974.
3. Horn TD. Acute cutaneous eruptions after marrow ablation: Roses by other names? *J Cutan Pathol* 1994, DOI: 10.1111/j.1600-0560.1994.tb00277.x.
4. Hogenes MCH, Te Boome LCJ, Van Der Valk DC *et al.* Clinical versus histological grading in the assessment of cutaneous graft versus host disease. *Eur J Med Res* 2019;**24**:1–10.
5. Colegio OR. *Skin Diseases in the Immunosuppressed.*, 2018.
6. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation: A global perspective. *JAMA - J Am Med Assoc* 2010, DOI: 10.1001/jama.2010.491.
7. Vargas-Díez E, Fernández-Herrera J, Marin A *et al.* Analysis of risk factors for acute cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Dermatol* 2003;**148**:1129–34.
8. Kreutz M KS. Whole-body UVB irradiation during allogeneic hematopoietic cell transplantation is safe and decreases acute graft-versus-host disease. *J Invest Dermatol* 2012;**132**:179–87.
9. Cotliar JA. *Atlas of Graft-versus-Host Disease.*
10. Jagasia M, Arora M, Flowers MED *et al.* Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012, DOI: 10.1182/blood-2011-06-364265.
11. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S *et al.* Cutaneous Graft-Versus-Host Disease: Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2018;**19**:33–50.
12. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W *et al.* Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003, DOI: 10.1182/blood-2002-08-2628.
13. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: Part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 2012;**66**:515.e1-515.e18.
14. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M *et al.* Nih Gvhd 2014. 2016;**21**:389–401.
15. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ *et al.* Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 2012, DOI: 10.1056/NEJMoa1203517.
16. Wu T, Young JS, Johnston H *et al.* Thymic Damage, Impaired Negative Selection, and Development of Chronic Graft-versus-Host Disease Caused by Donor CD4 + and CD8 + T Cells . *J Immunol* 2013, DOI: 10.4049/jimmunol.1300657.
17. Saliba RM, De Lima M, Giralt S *et al.* Hyperacute GVHD: Risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood* 2007, DOI: 10.1182/blood-2006-07-034348.

18. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S *et al*. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005, DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
19. Surjana D, Robertson I, Kennedy G *et al*. Acute cutaneous graft-versus-host disease resembling type II (atypical adult) pityriasis rubra pilaris. *Australas J Dermatol* 2015, DOI: 10.1111/ajd.12108.
20. Huang J, Pol-Rodriguez M, Silvers D *et al*. Acquired ichthyosis as a manifestation of acute cutaneous graft-versus-host disease. *Pediatr Dermatol* 2007, DOI: 10.1111/j.1525-1470.2007.00333.x.
21. Matsushita T, Hasegawa M, Shirasaki F *et al*. A case of acute cutaneous graft-versus-host disease mimicking psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2007, DOI: 10.1159/000109361.
22. Byun HJ, Yang JI, Kim BK *et al*. Clinical differentiation of acute cutaneous graft-versus-host disease from drug hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 2011, DOI: 10.1016/j.jaad.2010.07.042.
23. Ion D, Stevenson K, Woo S Bin *et al*. Characterization of Oral Involvement in Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014, DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.06.031.
24. Hillen U, Häusermann P, Massi D *et al*. Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, DOI: 10.1111/jdv.12737.
25. Weaver J, Bergfeld WF. Quantitative analysis of eosinophils in acute graft-versus-host disease compared with drug hypersensitivity reactions. *Am J Dermatopathol* 2010, DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181a85293.
26. Vassallo C, Brazzelli V, Alessandrino PE *et al*. Normal-looking skin in oncohaematological patients after allogenic bone marrow transplantation is not normal. *Br J Dermatol* 2004, DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06072.x.
27. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P *et al*. Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplantation*. 1995.
28. Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ *et al*. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response criteria working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006, DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.01.008.
29. Aractingi S CO. Cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1998;**134**:602–12.
30. Chosidow O, Bagot M, Vernant JP *et al*. Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease: Analysis of seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1992, DOI: 10.1016/0190-9622(92)70005-Z.
31. Cornejo CM, Kim EJ, Rosenbach M *et al*. Atypical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 2015, DOI: 10.1016/j.jaad.2014.12.022.
32. Čeovic R, Desnica L, Pulanić D *et al*. High frequency of cutaneous manifestations including vitiligo and alopecia areata in a prospective cohort of patients with chronic graft-vs-host disease. *Croat Med J* 2016, DOI: 10.3325/cmj.2016.57.229.

33. Peñas PF, Jones-Caballero M, Aragüés M *et al.* Sclerodermatous graft-vs-host disease: Clinical and pathological study of 17 patients. *Arch Dermatol* 2002, DOI: 10.1001/archderm.138.7.924.
34. Kim SJ, Choi JM, Kim JE *et al.* Clinicopathologic characteristics of cutaneous chronic graft-versus-host diseases: A retrospective study in Korean patients. *Int J Dermatol* 2010, DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04552.x.
35. Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK *et al.* NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015, DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.031.
36. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P *et al.* Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2014, DOI: 10.1111/jdv.12311.
37. Inagaki J, Kodama Y, Fukano R *et al.* Mycophenolate mofetil for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2015, DOI: 10.1111/petr.12545.
38. Yang J, Cheuk DKL, Ha SY *et al.* Infliximab for steroid refractory or dependent gastrointestinal acute graft-versus-host disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2012, DOI: 10.1111/j.1399-3046.2012.01756.x.
39. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F *et al.* Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): First-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010, DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.06.015.
40. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015, DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.024.
41. Elad S, Or R, Resnick I *et al.* Topical tacrolimus - A novel treatment alternative for cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int* 2003, DOI: 10.1007/s00147-003-0594-2.
42. Ziemer M, Gruhn B, Thiele JJ *et al.* Treatment of extensive chronic cutaneous graft-versus-host disease in an infant with topical pimecrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2004, DOI: 10.1016/j.jaad.2004.02.010.
43. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015, DOI: 10.1182/blood-2014-08-551994.
44. Solomon SR, Sizemore CA, Ridgeway M *et al.* Corticosteroid-Free Primary Treatment of Chronic Extensive Graft-versus-Host Disease Incorporating Rituximab. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015, DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.04.023.
45. Greinix HT, van Besien K, Elmaagacli AH *et al.* Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis-results of a crossover randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011, DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.05.004.
46. Iida M, Fukuda T, Uchida N *et al.* Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. *Clin Transplant* 2014, DOI: 10.1111/ctr.12405.

47. Baudard M, Vincent A, Moreau P *et al.* Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: A series of 21 BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 2002, DOI: 10.1038/sj.bmt.1703633.
48. Arai S, Pidala J, Pusic I *et al.* A Randomized Phase II Crossover Study of Imatinib or Rituximab for Cutaneous Sclerosis after Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Cancer Res* 2016, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1443.
49. Couriel DR, Saliba R, Escalón MP *et al.* Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2005, DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05616.x.
50. Wang Y, Xu L ping, Liu D hong *et al.* First-Line Therapy for Chronic Graft-versus-Host Disease that Includes Low-Dose Methotrexate Is Associated with a High Response Rate. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009, DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.12.493.
51. Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M *et al.* Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* 2014;**123**:3832–42.
52. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C *et al.* Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: A multicenter survey. *Leukemia* 2015, DOI: 10.1038/leu.2015.212.
53. Choi SW, Gatzka E, Hou G *et al.* Histone deacetylase inhibition regulates inflammation and enhances Tregs after allogeneic hematopoietic cell transplantation in humans. *Blood* 2015, DOI: 10.1182/blood-2014-10-605238.
54. ELLIOTT CJ, SLOANE JP, SANDERSON K V. *et al.* The histological diagnosis of cutaneous graft versus host disease: relationship of skin changes to marrow purging and other clinical variables. *Histopathology* 1987, DOI: 10.1111/j.1365-2559.1987.tb02618.x.
55. Zhou Y, Barnett MJ, Rivers JK. Clinical significance of skin biopsies in the diagnosis and management of graft-vs-host disease in early postallogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 2000;**136**:717–21.
56. Jacobsohn DA, Montross S, Anders V *et al.* Clinical importance of confirming or excluding the diagnosis of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2001, DOI: 10.1038/sj.bmt.1703278.
57. Ziemer M, Haeusermann P, Janin A *et al.* Histopathological diagnosis of graft-versus-host disease of the skin - An interobserver comparison. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2014;**28**:915–24.

17. ANEXOS

Anexo 1. Categorías de enfermedad de injerto contra hospedero aguda y crónica ^[14].

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TITULO DEL ESTUDIO:

“Correlación clínico-patológica en la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de marzo 2016 a diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”.

Categoría	Tiempo desde el inicio de los síntomas después del TCPH	Características de EICH aguda	Características de EICH crónica
EICH agudo			
EICH clásico agudo	<100 días	Sí	No
EICH agudo persistente, recurrente o de inicio tardío	>100 días	Sí	No
EICH crónico			
EICH crónico clásico	Sin tiempo límite	No	Sí
Síndrome de sobreposición	Sin tiempo límite	Sí	Sí

Anexo 2. Clasificación histopatológica de la EICH aguda ^[2].

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TITULO DEL ESTUDIO:

“Correlación clínico-patológica en la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de marzo 2016 a diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”.

Grado	Definición
1	Alteración vacuolar focal o difusa de las células basales
2	Alteración vacuolar de las células basales; espongiosis y disqueratosis de las células epidérmicas.
3	Formación de una hendidura subepidérmica en asociación con disqueratosis y espongiosis.
4	Pérdida completa de la epidermis.

Anexo 3. Estadificación y clasificación de la EICH aguda [2].

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TITULO DEL ESTUDIO:

“Correlación clínico-patológica en la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de marzo 2016 a diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”.

	Extension de la afección orgánica.		
	Piel	Hígado	Intestino
Estadio			
1	Exantema <25% de SC	Bilirrubina 2-3 mg/dL	Diarrea >500 mL/día o náusea persistente
2	Exantema 25-50% de SC	Bilirrubina 3-6 mg/dL	Diarrea >1000 mL/día
3	Exantema >50% de SC	Bilirrubina 6-15 mg/dL	Diarrea >1500 mL/día
4	Eritrodermia o formación de ampollas	Bilirrubina >15 mg/dL	Dolor abdominal grave con o sin ileo
Grado			
I	1-2	-	-
II	3	1	1
III	1-3	2-3	2-4
IV	4	4	-

Anexo 4. Manifestaciones de la EICH crónica de acuerdo a NIH.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TITULO DEL ESTUDIO:

“Correlación clínico-patológica en la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de marzo 2016 a diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”.

Órgano	Manifestaciones diagnósticas	Manifestaciones distintivas	Manifestaciones no clasificadas	Comunes (EICH aguda y crónica)
Piel	Poiquilodermia Manifestaciones: tipo liquen plano, escleróticas, tipo morfea y tipo liquen escleroso.	Despigmentación Lesiones papuloescamosas	Hipohidrosis Ictiosis Queratosis pilar Hipo e hiperpigmentación	Eritema Exantema maculopapular Prurito
Uñas		Distrofia, traquioniquia, onicolisis, pterigion, anoniquia.		
Piel cabelluda y pelo			Adelgazamiento del pelo, irregular, grueso y duro, no atribuye a causas endocrinológicas u otras causas. Leucotriquia.	
Boca	Cambios tipo liquen plano	Xerostomía, mucocelos, atrofia de la mucosa oral, úlceras y pseudomembranas.		Gingivitis, mucositis, eritema y dolor.

Anexo 5. Estadificación de la EICH crónica de acuerdo a NIH.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TITULO DEL ESTUDIO:

“Correlación clínico-patológica en la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de marzo 2016 a diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”.

	0	1	2	3
Piel				
Puntuación de acuerdo a la SCA (%)	Sin SCA	1-18%	19-50%	>50%
<i>Manifestaciones de EICH que se puntúan de acuerdo a SCA:</i> Exantema maculopapular, eritema. Lesiones tipo liquen plano. Lesiones escleróticas Lesiones papuloescamosas o ictiosis. EICH tipo queratosis pilar.				
Score de acuerdo a las manifestaciones clínicas:	Sin manifestaciones escleróticas.		Manifestaciones escleróticas (no rígidas “pellizcables”).	Marque todo lo que corresponda: -Manifestaciones escleróticas profundas (rígidas). -Dificultad para la movilidad. -Úlcera
Otras manifestaciones de EICH (no medidas por SCA) -Hiperpigmentación. -Hipopigmentación. -Poiquilodermia. -Prurito generalizado y grave. -Afección de pelo. -Afección de uñas				
Boca				
Manifestaciones tipo liquen plano están presentes: Sí o no.	Sin síntomas	Síntomas leves, con signos de la enfermedad pero que no limitan la ingesta de alimentos.	Síntomas moderados, con signos de la enfermedad que limitan parcialmente la ingesta de alimentos.	Síntomas graves, con signos de la enfermedad que limitan de forma importante la ingesta de alimentos.

Anexo 6. Hoja de captura de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SERGURO SOCIAL
 UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
 DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA

VALORACIÓN DERMATOLÓGICA DEL PACIENTE CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORES HEMATOPOYÉTICAS (TCPH)

“Correlación clínico-patológica en la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de marzo 2016 a diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”.

Fecha: _____

Número progresivo: _____

1. Ficha de identificación

a. Nombre:			
b. NSS:			
c. Edad:		d. Género: H (1), M (2)	

2. Indicación de TCPH:

a. Diagnóstico:			
b. Fecha de Dx:			
c. Acondicionamiento:	Mieloablativo (1) No mieloablativo (2) Intensidad reducida (3)		
d. TCPH	Autólogo (0) Alogénico relacionado compatible (1) Alogénico relacionado mismatch (2) Alogénico no relacionado (3) Haploidéntico (4)	Fecha de TCPH	
e. Donador:	M (1), H (2), NA (0)		
f. Profilaxis EICH:	Sí (1) No (0)		

3. Motivo de interconsulta:

4. EICH cutánea :

a. Aguda	Aguda clásica: 100 días posteriores al TCPH (1) Aguda persistente, recurrente o de aparición tardía: ocurre 100 días después del TCPH (2)
b. Crónica	EICH crónico clásico (1) Síndrome de sobreposición (2)

5. Si es EICH cutáneo agudo:

a. Tiempo de evolución:	
b. Morfología	

c. SCA	Exantema <25% de SC (1) Exantema 25-50% de SC (2) Exantema >50% de SC (3) Eritrodermia o formación de ampollas (4)	
d. Afección de sistema gastrointestinal e hígado Sí (1) No (0)		
e. Biopsia Sí (1) No (0)	Folio	
f. Hallazgos histopatológicos	Grado 1: Alteración vacuolar focal o difusa de las células basales. (1) Grado 2: Alteración vacuolar de las células basales; espongiosis y disqueratosis de las células epidérmicas. (2) Grado 3: Formación de una hendidura subepidérmica en asociación con disqueratosis y espongiosis. (3) Grado 4: Pérdida completa de la epidermis. (4)	

6. Si es EICH cutáneo crónico

a. Tiempo de evolución:		
b. Morfología:	EICH crónica esclerótica (1) EICH crónica tipo liquen plano (2) EICH crónica tipo liquen escleroso (3) Poiquilodermia (4) Papuloescamosas (5) Alteraciones de la pigmentación (6)	
c. SCA afectada		
d. Alteraciones en mucosas		
e. Alteraciones en anexos (pelo y uñas)		
f. Biopsia Sí (1) No (0)	Folio	
g. Hallazgos histopatológicos	Esclerótica limitada (1) Esclerótica extensa (2) Liquenoide (3) Otras (4)	

7. Evolución:

a. Fecha:	
b. EF:	
c. Diagnóstico:	
d. Tratamiento:	