



## HAGA SU DIAGNÓSTICO

Aguirre Marta\*, Parra Viviana\*\*, Carolina Innocenti\*\*\*

- \* Residente del Servicio de Dermatología. Hospital Luis Lagomaggiore
- \*\* Jefa del Servicio de Dermatología. Hospital Luis Lagomaggiore
- \*\*\* Dermatopatóloga. Hospital Luis Lagomaggiore

Correo electrónico de contacto: [vivianaparra@arnet.com.ar](mailto:vivianaparra@arnet.com.ar)

## CASO CLÍNICO

Paciente de 50 años de edad, oriundo de San Juan, con diagnóstico de mielodisplasia en 1998 y trasplante alogénico de médula ósea (TMO) en 2004.

En marzo de 2008 presentó máculas hipopigmentadas en dorso de ambas manos, de extensión centrípeta que respetaba los dedos y regiones periorificiales.

En agosto de 2010 refirió la aparición de placas induradas pardo-amarillentas en miembros inferiores con invasión de planos profundos. Rápidamente las lesiones se extendieron a muslos y tronco dificultando la movilidad articular y la distensión tóraco-abdominal. Refirió además disfagia para sólidos y constipación.

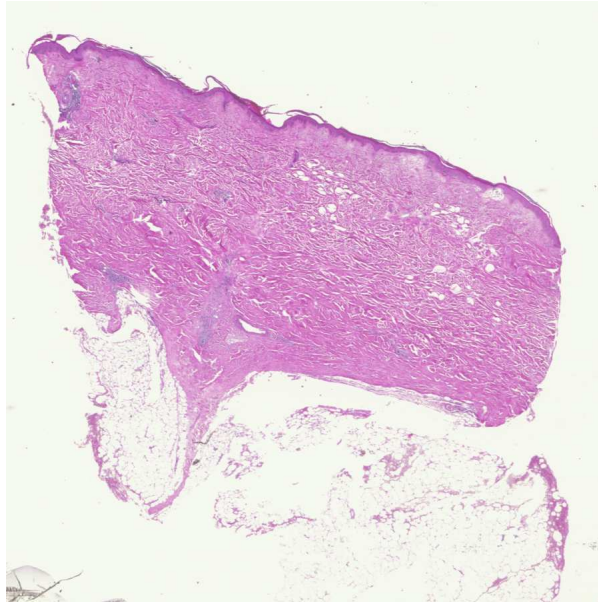
En octubre de 2010 consultó al hematólogo quien sugirió tratamiento con talidomida 50 mg/día,  $\beta$ -metil prednisona 1 mg/kg/día, ácido acetil salicílico y derivación al servicio de Dermatología del Hospital Luis Lagomaggiore, En el examen físico se observó máculas hipopigmentadas en manos y cuello, placas pardoamarillentas induradas e infiltradas en miembros y tronco y ampollas tensas en ambas piernas.



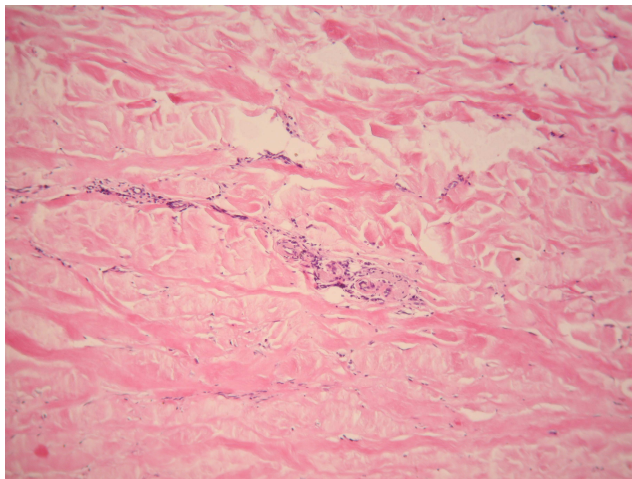
Máculas hipopigmentadas acrales



Piel infiltrada amarillo parduzca



H-E campo, engrosamiento de la dermis y de los tabiques de tejido conectivo en celular subcutáneo.



H-E 100x. Homogeneización del colágeno. Leve infiltrado perivascular

**¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?**

## **DIAGNÓSTICO:**

### **REACCION INJERTO CONTRA HUEPED (RICH) CUTÁNEA CRÓNICA, FASE ESCLERODERMOIDE**

Se define a la Enfermedad injerto contra huésped (EICH) como la totalidad de disfunciones orgánicas atribuibles a linfocitos inmunocompetentes que tienen como diana los tejidos del receptor y Reacción injerto contra huésped (RICH) como la expresión de la EICH en un órgano específico, por ejemplo la piel.

#### **Epidemiología e incidencia**

La RICH cutánea se clasifica en aguda y crónica. La aguda afecta del 20 al 80% de los pacientes, en general dentro de los 10 a 30 días posteriores de la infusión de células madre. Los factores que predisponen a EICH son disparidad de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), trasplante entre individuos no emparentados, edad avanzada del receptor, sexo masculino, esquema profiláctico de corta duración, transfusión de leucocitos no irradiados y herpes latente tanto en el receptor como donante, entre otros.

La EICH crónica se presenta generalmente luego de los dos meses del trasplante y se clasifica en liquenoide y esclerodermoide. Por lo general, la fase liquenoide precede a la esclerodermoide, aunque algunos pacientes presentan ambas formas de modo secuencial o concurrente. El máximo factor predictivo de RICH es la EICH aguda previa. La RICH cutánea crónica afecta entre el 30% al 50% de los receptores de trasplante alogénico de médula ósea (TMO alogénico) que sobrevivieron la fase aguda del trasplante.

#### **Etiología y patogenia**

La causa más frecuente de EICH es el TMO alogénico. Su patogenia se desconoce. Se presume que los linfocitos T CD4<sup>+</sup> postítmicos juegan un rol

fundamental en esta patología. Las células T precursoras podrían volverse aberrantes a la “educación tímica” después del trasplante alogénico de células madre que efectivamente las vuelve autorreactivas. Además, la activación de diferentes series de células T helpers podrían ser responsables de las manifestaciones agudas y crónicas de la EICH.

### **Manifestaciones clínicas**

La fase esclerodermoide de EICH es muy similar a la esclerodermia: Presenta placas induradas localizadas o generalizadas símil morfea, acompañadas de pérdida de los pliegues y apéndices cutáneos, contracturas articulares, dolor, úlceras crónicas y síndrome de consunción generalizado. Generalmente afecta el tronco y las extremidades proximales, pudiendo observarse hiper o hipopigmentación variable. Los signos y síntomas ocasionalmente remiten en forma espontánea.

Se han descrito escasos reportes de pacientes con vitíligo luego de un TMO alogénico, y que posteriormente desarrollaron EICH crónica. La destrucción melanocítica causada por una reacción inmune desencadenada por la EICH crónica, así como una predisposición genética podría jugar un rol en la aparición de vitíligo en estos pacientes.

La cavidad oral es otro de los sitios habitualmente afectados, (segundo lugar luego de la piel) observándose xerostomía, atrofia mucosa y ulceración. La fibrosis de la submucosa se observa hasta en el 80% de los pacientes. Las lesiones ampollares como presentó nuestro paciente son muy poco frecuentes y se deberían a autoanticuerpos contra la zona de la membrana basal.

### **Histopatología**

La RICH crónica esclerodermoide se caracteriza por haces de colágeno engrosados con pérdida de intersticios, atrapamiento de espirales ecrinos y

ausencia progresiva de las unidades pilosebáceas. La unión dermo-epidérmica está mal definida, con vacuolización de la basal y melanófagos. A diferencia de la esclerodermia, la progresión de la alteración del colágeno en la RICH esclerodermoide se produce desde la dermis papilar hacia abajo. Sin embargo la etapa final de la EICH esclerodermoide puede ser indistinguible de la esclerodermia.

### **Diagnóstico**

Por lo general el diagnóstico de RICH esclerodermoide se realiza en base a las manifestaciones clínicas y los signos histológicos. El médico debe evaluar todos los órganos o sistemas comúnmente involucrados en esta enfermedad, a pesar de no existir síntomas referidos por el paciente.

El riesgo de infecciones sistémicas es alto en la EICH crónica y representa la causa de muerte más frecuente en estos pacientes.

### **Tratamiento**

Si bien la mayoría de los casos de EICH crónica se manifiestan sólo en la piel, se indica tratamiento inmunosupresor oral pues se la considera una enfermedad sistémica. Se utilizan de primera línea prednisona y ciclosporina. De segunda línea se propone el uso de metrotexato, micofenolato mofetil, tacrolimus, talidomida, azatioprina, PUVA y fotoforesis.

Son particularmente difíciles de tratar los pacientes con EICH crónica esclerodermoide refractaria, en ellos el agregado de acitretín al tratamiento inmunosupresor estándar puede ayudar a disminuir la esclerosis.

## Referencias bibliográficas

1. Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:369-392
2. Darmstadt GL, Donnenberg AD, Vogelsang GB, et al. Clinical, laboratory, and histopathologic indicators of the development of progressive acute graft-versus-host disease. *J Invest Dermatol* 1992;99:397-402
3. Hatice S. Vitiligo after hematopoietic cell transplantation: six cases and review of the literature. *Dermatol* 2008;216:349-354
4. Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2001;97:1196-1201
5. Kennedy MS, Deeg HJ, Storb R, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease after allogenic marrow transplantation. Randomized study comparing corticosteroids and cyclosporine. *Am J Med* 1985;78:978-982.
6. Giaccone L, Giaccone L, Martin P, et al. Safety and potential efficacy of low-dose methotrexate for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:337-341
7. Krejci M, Doubek M, Buchler T, et al. Micophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Ann Hematol* 2005;84:681-685
8. Chen M. Innovative uses of Thalidomide. *Dermatol Clin* 2010;28:577-586.
9. del Pozo J, García-Silva J, Yebra-Pimentel MT. Chronic graft-versus-host disease presenting as bullous lesions *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:803-7.
10. Hofmann SC, Kopp G, Gall C, et al. Basement membrane antibodies in sera of haematopoietic cell recipients are associated with graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:587-94.