

# Enfermedad injerto contra huésped crónica y fotoféresis extracorpórea: comunicación de cinco casos

Chronic graft versus host disease and extracorporeal photopheresis: report of five cases

Paula Andrea Enz,<sup>1</sup> David Aldo De Luca<sup>2</sup> y Ricardo Luis Galimberti<sup>3</sup>

## RESUMEN

La fotoféresis extracorpórea (FE) es una herramienta terapéutica indicada para el tratamiento de los linfomas cutáneos primarios y de la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Su mecanismo de acción permite restablecer el equilibrio entre el perfil inmunológico proinflamatorio y antiinflamatorio involucrado en ambas patologías. La EICH es una complicación frecuente en los trasplantes alogénicos de médula ósea. La EICH se clasifica como crónica a partir de las manifestaciones clínicas típicas, sin existir límite de tiempo entre el trasplante y el desarrollo de la enfermedad. Se presentan 5 pacientes con EICH crónica que realizaron FE, de los cuales 4 presentaron mejoría de los signos y síntomas cutáneos (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(5): 341-346).

### Palabras clave:

fotoféresis extracorpórea, enfermedad injerto contra huésped, trasplante de médula ósea.

## ABSTRACT

Extracorporeal photopheresis (EP) is a therapeutic tool implemented to treat primary cutaneous lymphomas and graft versus host disease (GVHD). Its mechanism of action resets the balance between proinflammatory and anti-inflammatory immune profile involved in both conditions. GVHD is a common complication in allogeneic bone marrow transplantation. Chronic EICH is defined by distinctive manifestations and there is no time limit between the transplantation and the beginning of the disease. We present 5 patients enrolled in chronic GVHD who performed EP; four of them showed skin improvement (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(5): 341-346).

### Keywords:

extracorporeal photopheresis, graft versus host disease, bone marrow transplantation.

Fecha de recepción: 27/08/2013 | Fecha de aprobación: 04/12/2013

<sup>1</sup> Médica de planta del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano

<sup>2</sup> Médico asociado al Servicio de Dermatología del Hospital Italiano

<sup>3</sup> Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano

Correspondencia: Paula Andrea Enz. paula.enz@hospitalitaliano.org.ar

Hospital Italiano, Tte. Gral. Perón 4190, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.



Foto 1. Esclerosis en pliegue anticubital y su evolución luego de 6 meses de tratamiento.

## Introducción

La enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc) es una de las complicaciones más graves asociada al trasplante alogénico de médula ósea. Las múltiples terapéuticas propuestas para controlar esta enfermedad producen una remisión parcial con escaso efecto sobre la piel, a pesar de la toxicidad a la que se expone al paciente. Sin embargo, la fotoféresis extracorpórea (FE) logra remisiones parciales, con mínima toxicidad y muy buena respuesta tanto a nivel mucocutáneo como de otros órganos, entre ellos el hígado y el intestino. A continuación se presentan cinco pacientes con EICHc tratados con FE.

## Casos clínicos

### Caso 1

Paciente de 38 años, sexo masculino, con antecedentes de leucemia linfoblástica B que recibió trasplante de médula ósea de donante histoiéntico (hermano). Dos años después evolucionó con esclerosis dérmica que redujo la movilización y generó contractura en flexión de ambas caderas, rodillas, codos, tobillos y muñecas. Su capacidad funcional se

vio limitada a una caminata de 200 metros como máximo por día. Se realizó biopsia quirúrgica de piel de muslo izquierdo que informó esclerosis dermohipodérmica profunda, compatible con EICHc. No se constató afectación de ningún otro órgano. Inició tratamiento con meprednisona 20 mg/día, imatinib 400 mg/día y tacrolimus 3 mg/día durante 9 meses. Debido a la escasa mejoría de la esclerosis cutánea, se indicó fotoféresis extracorpórea. Se realizaron dos sesiones cada dos semanas durante seis meses, con mejoría de un 50% de la flexoextensión de codos y rodillas (foto 1), un 40% de muñecas y tobillos y una caminata de 1.000 metros diarios. Se realizó descenso gradual de la dosis de glucocorticoides hasta la suspensión y actualmente continúa con dos sesiones cada tres semanas en plan de suspensión del imatinib.

### Caso 2

Paciente de 20 años, sexo femenino, con antecedentes de leucemia mieloide aguda, tratada con quimioterapia y con recaída cuatro años después, por lo que recibió trasplante de médula ósea de donante no relacionado. A los cuatro meses evolucionó con un exantema maculopapular en miembros inferiores, prurito, ictericia, xerostomía, erosiones orales y mucositis. Además se constató compromiso oftalmológi-

co y hepático. En el laboratorio presentó bilirrubina total (BT): 5 mg/dl, directa: 2,7 mg/dl, GOT: 425 UI/ml, GPT: 1095 UI/ml, FAL: 183 UI/ml. Se realizó estudio histopatológico de piel que informó epidermis con degeneración microvacuolar, cuerpos apoptóticos aislados rodeados por células mononucleares, aumento de bandas de colágeno en dermis superficial e incontinencia pigmentaria, cambios compatibles con EICHc. Inició meprednisona 1 mg/kg/día, con mejoría del cuadro mucocutáneo y oftalmológico, pero mantuvo la alteración hepática al descender la meprednisona. Por ello, se decidió agregar FE para estabilizar la función hepática y como ahorrador de glucocorticoides. Se indicó dos sesiones de FE cada 15 días. Se disminuyó la dosis de meprednisona en forma progresiva. Realizó 40 sesiones de FE y se rotó la meprednisona a hidrocortisona a dosis de 10 mg/día en plan de suspensión, con resolución de la facie de luna llena y de la ictericia con valores de GOT: 82 UI/ml, GPT: 135 UI/ml y bilirrubina total y directa normales.

### Caso 3

Paciente de 28 años, sexo masculino, con antecedente de trasplante alogénico de médula ósea por aplasia medular, al que sumó un cuadro de siderosis hepática e infección aguda por virus de la hepatitis B. Cuatro años luego del trasplante presentó un síndrome linfoproliferativo postrasplante, por lo que recibió rituximab EV, ciclofosfamida EV y bortezomib EV y evolucionó con una neuropatía periférica secundaria a toxicidad por esta última droga. Como medicación habitual recibió 8 mg/día de meprednisona y tratamiento del dolor con metadona, amitriptilina y pregabalina. Al examen físico el paciente presentó hiperpigmentación cutánea

generalizada, esclerosis del tronco y de los cuatro miembros con limitación de la flexoextensión de tobillos y muñecas, xerostomía, xeroftalmia y ulceraciones corneales. Presentó limitación en la marcha a los 50 metros, por la esclerosis cutánea. Como valores de laboratorio a destacar, presentó en el hepatograma: FAL 338 UI/ml, GOT: 79 UI/ml, GPT 91 UI/ml, BT y BD normales. Se realizó biopsia de piel que informó esclerohialinosis difusa, macrófagos con incontinencia pigmentaria e infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular, compatibles con EICHc. Realizó 34 sesiones de FE, con mejoría de la esclerosis a predominio de miembros y tronco (foto 2), leve mejoría en la hiperpigmentación y logró caminatas de 600 metros sin claudicación. Permaneció con la misma dosis de glucocorticoides, sin cambios significativos en el hepatograma.

### Caso 4

Paciente de 45 años, sexo masculino, con antecedente de trasplante alogénico de médula ósea por aplasia medular, por lo que recibía tacrolimus 5 mg/día. Al año presentó exantema liquenoide que comprometía rostro, tronco y miembros, asociado a lesiones en mucosa oral leucoplasiformes características, xerofthalmia, conjuntivitis a repetición, elevación de las enzimas hepáticas y diarrea. Las múltiples biopsias de piel realizadas fueron compatibles con EICHc. Se indicó meprednisona 20 mg/día y tacrolimus 8 mg/día, con normalización de las enzimas hepáticas y del cuadro cutáneo, pero continuó con xerofthalmia y diarrea. Realizó dos sesiones de FE cada 15 días con mejoría de la diarrea y sin cambios a nivel oftalmológico. Evolucionó con una eritrodermia asociada a trimetoprima sulfametoxazol por una infección por *Nocardia*



Foto 2. Esclerosis en abdomen y evolución con reducción de la pigmentación, y esclerosis cutánea a los 6 meses de tratamiento.



Foto 3. Hiperpigmentación difusa en rostro y su mejoría a los 6 meses de evolución.

*spp* pulmonar. Suspendió la FE por la evolución desfavorable del cuadro pulmonar, que provocó el óbito.

### Caso 5

Paciente de 48 años, sexo femenino, con antecedentes de linfoma no Hodgkin difuso de bajo grado, que realizó tratamiento quimioterápico y posterior trasplante de médula ósea. Al cabo de un año del trasplante desarrolló pigmentación cutánea moteada y esclerosis cutánea a predominio de tronco y miembros superiores, xeroftalmia, xerostomía, dispareunia, diarrea y alteración en el hepatograma, por lo que fue medicada con meprednisona 20 mg/día y tacrolimus 5 mg/día. Luego de 8 meses de tratamiento logró normalizar el hepatograma y una mejoría parcial de la xerostomía, xeroftalmia y dispareunia, pero debió suspender la meprednisona por una diabetes metacorticoidea y se le indicó realizar FE por su cuadro cutáneo y diarrea. Al examen físico presentó esclerosis cutánea de cinturas escapular y pelviana, asociada a hiperpigmentación difusa en rostro y moteada en escote y nuca, que le dificultaba la extensión y abducción de los hombros y la flexoextensión de la cadera. Mantenía la xeroftalmia, la xerostomía, la dispareunia y la diarrea. En el estudio histopatológico de piel se observó esclerohialinosis dérmica compatible con EICHc. Al inicio de la FE se encontraba sólo con tacrolimus 5 mg/día. Realizó dos sesiones cada dos semanas durante 6 meses con mejoría de la limitación articular y disminución importante de la hiperpigmentación a predominio en rostro (foto 3) y de la esclerosis cutánea. Además normalizó el número de deposiciones diarias y en menor medida mejoró la xeroftalmia, xerostomía y la dispareunia.

### Discusión

La fotoféresis extracorpórea es una inmunoterapia eficaz contra el linfoma cutáneo, los síndromes esclerodermiformes y otros desórdenes autoinmunes. En la EICHc mucocutánea, los corticoides y los inhibidores de la calcineurina se utilizan como primera línea de tratamiento. En los casos refractarios, la FE se usa como segunda línea de tratamiento, especialmente si existe compromiso mucocutáneo o hepático.<sup>1</sup> Se indican dos sesiones de FE en días continuos cada dos semanas, durante tres meses, para luego reevaluar la eficacia del tratamiento. Durante una sesión de FE, se extrae sangre del paciente, se separan los leucocitos y se los expone a 8-metoxisoraleno (8-MOP). Posteriormente el 8-MOP se fotoactiva con luz ultravioleta A, se une de forma irreversible al ADN y se generan dímeros de pirimidinas.<sup>2</sup> Alrededor del 2% al 5% de los leucocitos sufren apoptosis, son devueltos al paciente y fagocitados por células dendríticas inmaduras, que viajan a los ganglios linfáticos, se transforman en células dendríticas plasmocitoides CD83+/CD86+ y liberan interleuquina 10 (IL-10) y factor de crecimiento transformante b (TGFB). Estas dos citocinas inducen la diferenciación de los linfocitos T a células regulatorias CD4+/CD25+ que reducen la secreción de IFN y TNE, responsables de las manifestaciones mucocutáneas de la EICHc.<sup>3</sup> La EICH se clasifica como crónica clásica a partir de las manifestaciones cutáneas típicas, sin existir un límite de tiempo. En el síndrome de superposición, la EICH crónica coexiste con lesiones de EICH aguda.<sup>4</sup> A nivel cutáneo, la EICHc se caracteriza por la presencia de poiquilodermia, lesiones símil liquen plano, símil liquen escleroso y símil



placas esclerodermiformes o de morfea, lo que genera un impedimento funcional variable. Las manifestaciones orales incluyen lesiones símil liquen plano, placas hiperqueratóticas, xerostomía, atrofia, úlceras, pseudomembranas, mucocoele y restricción de la apertura bucal. A nivel genital, se pueden observar lesiones símil liquen plano, erosiones, fisuras, úlceras, estenosis y cicatrices. Puede existir fascitis, rigidez articular, contracturas secundarias a esclerosis cutánea. Además, suele afectar diferentes órganos como el hígado, el tracto gastrointestinal, los ojos y los pulmones.<sup>4-6</sup> Pacientes con compromiso de al menos tres órganos de forma leve, con afectación moderada de uno de ellos o con indicadores de alto riesgo como la trombocitopenia, tienen indicación de tratamiento sistémico. Los glucocorticoides sistémicos y los inhibidores de la calcineurina son los tratamientos de primera elección en EICHc. Dentro de la segunda línea se describen a la FE, el sirolimus, el pentostatin, el imatinib y el rituximab. La FE es de utilidad en el caso de pacientes con EICHc a predominio cutáneo, mucoso o hepático y en particular si el tratamiento se inicia antes de los 12 meses de aparecido el cuadro. Las ventajas de la FE en el tratamiento de la EICHc, están relacionadas con la reducción de la dosis de glucocorticoides la disminución de la infección por inmunosupresores y las consecuentes internaciones y la prolongación de la sobrevida, con escasos efectos adversos asociados al sitio de venopuntura periférica o al uso de accesos venosos centrales.<sup>1</sup> La respuesta completa (RC) de los signos y síntomas a nivel mucocutáneo con FE es del 80%, y a nivel hepático del 68%, por lo que es de elección como tratamiento de segunda línea en ambos casos, debido al bajo perfil de efectos adversos. A nivel pulmonar se describe una respuesta parcial del 54% y sólo completa del 9%,<sup>7</sup> por lo que una opción terapéutica útil es el imatinib. Ante la presencia de compromiso gastrointestinal, los inhibidores de TNF logran una tasa de respuesta del 82%,<sup>8</sup> mayor a lo que se informó para la FE (RC 61%).<sup>9</sup> Los cinco pacientes presentados con EICHc secundaria a trasplante de médula ósea por enfermedad oncohematológica fueron tratados con FE, por falta de respuesta a los tratamientos convencionales, para reducir la dosis de inmunosupresores o como tratamiento inmunomodulador coadyuvante. Cuatro presentaron EICHc grave y uno moderada, según la clasificación de Filipovich (2005), como se observa en el cuadro 1. Al momento del inicio de la FE todos presentaron afectación cutánea, tres limitación en la movilidad articular, en tres se destacó la alteración hepática, sólo dos presentaron cambios en el ritmo evacuatorio y uno de ellos afectación pulmonar. Se inició un protocolo de tratamiento de dos sesiones cada dos semanas de FE, durante un mínimo de 6 meses para evaluar respuesta al tratamiento. Del total de pacientes tratados, cuatro de ellos tuvieron una reducción parcial de la esclerosis cutánea o de la hiperpigmentación,

**CUADRO 1. Clasificación de EICHc de los pacientes previo al inicio de la FE**

Órganos	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Performance	1	1	2	2	1
Piel	3	1	3	1	2
Boca	0	1	1	2	1
Ojos	0	1	3	1	1
TGI	0	0	0	3	1
Hígado	0	3	2	0	2
Pulmones	0	0	0	2	0
Articulaciones	2	0	3	0	0
Tracto genital	0	0	0	0	1
Score NIH	3 (grave)	3 (grave)	3 (grave)	3 (grave)	2 (moderado)

aquellos con limitación articular mejoraron al menos en un 50%. Los dos pacientes con alteraciones evacuatorias normalizaron el número de deposiciones diarias y sólo uno de tres pacientes mejoró la función hepática. En cuatro de los cinco pacientes se redujo la dosis de glucocorticoides que recibían para limitar los síntomas de EICHc. Uno de ellos falleció por complicación infecciosa pulmonar.

En la era de los trasplantes, el dermatólogo desempeña un papel fundamental en el reconocimiento de las diferentes entidades asociadas como la enfermedad injerto contra huésped. Es indispensable conocer la expresión clínica y las terapéuticas disponibles para el tratamiento de la EICH. En este contexto, la fotoféresis extracorpórea se presenta como una alternativa de tratamiento asociada a baja morbilidad, que permite la reducción de medicación inmunosupresora, pero por sobre todo alcanza una mejoría significativa en la calidad de vida del paciente.

## Bibliografía

1. Dignan F, Amrolia P, Clark A, Cornish J. *et al.* Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease, *Br. J. Haematol.*, 2012, 158: 46-61.

- Foss F.M., Gorgun G., Miller K.B. Extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease, *Bone Marrow Transplant.*, 2002, 29: 719-725.
- Goussetis E., Varela I., Tsigiotis P. Update on the mechanism of action and on clinical efficacy of extracorporeal photopheresis in the treatment of acute and chronic graft versus host disease in children, *Transfus. Apher. Sci.*, 2012, 46: 203-209.
- Filipovich A.H. Diagnosis and manifestations of chronic graft-versus-host disease, *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.*, 2008, 21: 251-257.
- Stringa M.F. Enfermedad de injerto contra huésped cutánea en el trasplante alogénico de médula ósea, *Dermatol. Argent.*, 2010, 16: 252-261.
- Filipovich A., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G. *et al.* National Institutes of Health Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report, *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2005, 11: 945-955.
- Couriel D., Hosing C., Saliba R., Shpall E. *et al.* Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD, *Blood*, 2006, 107: 3074-3080.
- Sleight B.S., Chan K.W., Braun T.M., Serrano A. *et al.* Infliximab for GVHD therapy in children, *Bone Marrow Transplant.*, 2007, 40: 473-480.
- Knobler R., Barr M., Couriel D., Ferrara M. *et al.* Extracorporeal photopheresis: Past, present and future, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009, 61: 652-665.

## DERMATÓLOGOS JÓVENES

### PIENSE EN... Leucoplasia y elija una opción

### RESPUESTAS

» 1



#### CANDIDIASIS

Etiología infecciosa: *Cándida* spp.

Placas blancas, algodonosas, en cualquier sitio de la mucosa que desprenden con facilidad (pseudomembranas).

Asintomáticas o provocan dolor o ardor intenso.

Predisponentes: inmunosupresión, esteroides locales o sistémicos, ATB, radioterapia, psicofármacos, edades extremas, prótesis dentales, desnutrición, neoplasias.

Tratamiento: fluconazol 150mg/semana según evolución. Ketoconazol 2% en orabase.

» 2



#### LEUCOPLASIA

Lesión preneoplásica (13% transformación a CEC).

Placa blanquecina que no desprende al raspado, localizada frecuentemente en área retrocomisural de mucosa yugal.

Asintomática.

Cofactores: tabaco, alcohol, bebidas calientes, piezas dentarias rotas-desadaptadas, traumatismos profesionales.

Zonas de alto riesgo de transformación maligna: piso de boca, cara ventral de lengua, paladar blando, orofaringe.

Tratamiento: destrucción local, cirugía, retinoides tópicos o sistémicos.

» 3



#### LIQUEN PLANO

Etiología desconocida (¿autoinmune?, HCV).

Placas blanco nacaradas, brillantes, arboriformes, en mucosa yugal (1/3 posterior), encías y mucosa labial. No desprenden al raspado.

Asintomático, bilateral y simétrico.

Transformación maligna: variantes erosiva, ampollar, queratósica y atrófica (en orden decreciente).

Tratamiento: corticoides tópicos o inmunosupresores sistémicos. Control bianual.

#### Bibliografía

- Blanco Carrión A, Otero Rey EM, Peñamaría-Mallón M y Blanco-Carrión A. Desórdenes orales potencialmente malignos. *Manifestaciones clínicas. RCOE 2013*; 18: 101-110.
- Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P. *Liquen plano oral.*

*Naturaleza, aspectos clínicos y tratamiento.* RCOE 2004; 9: 395-408.

- Ortega J, Tarragó JM, Morejón Lugonesy H, Santana Garay JC. Candidiasis de la mucosa bucal: Revisión bibliográfica. *Rev Cubana Estomatol [online]*. 2002, vol.39, n.2, pp. 187-233. <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_)

[arttext&pid=S0034-75072002000200007&lng=es&nrm=iso](http://arttext&pid=S0034-75072002000200007&lng=es&nrm=iso), [consulta: 10 de septiembre 2013], ISSN 1561-297X.

- Aguas SC, Lanfranchi Tizeira HE. Lesiones premalignas o cancerizables de la cavidad oral. *Revista de la Facultad de Odontología (UBA) 2004*; 47: 21-30.