

Enfermedad injerto contra huésped aguda y sus manifestaciones cutáneas: estudio retrospectivo en pacientes con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos

Acute graft-versus-host disease and its cutaneous manifestations: a retrospective study of patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

María Clara de Diego,¹ Matías Stringa,² Lena Eimer,³ Lucila Suar,¹ María Laura Marchese,¹ Patricia Sosa,⁴ Lucía Richard,⁵ Mariano Berro,⁶ María Marta Rivas,⁶ Javier Anaya,⁷ Alejandro Olivera,⁸ Carla Castro,⁹ Osvaldo Stringa,¹⁰ Gustavo Kusminsky¹¹ y Raúl Valdez¹²

RESUMEN

Antecedentes. El trasplante de precursores hematopoyéticos es un tratamiento muy difundido. Una de sus principales complicaciones es la enfermedad injerto contra huésped (EICH); ésta afecta el pronóstico de los pacientes que lo reciben y tiene como blanco principal más frecuente la piel.

Objetivo. Describir los hallazgos clínicos, los aspectos histopatológicos y la terapéutica de EICH aguda cutánea en pacientes con un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos en nuestro hospital.

Diseño. Estudio observacional retrospectivo descriptivo.

Métodos. Se evaluaron 57 pacientes con EICH aguda, entre enero de 2003 y julio de 2011. Se obtuvieron los datos a través de las historias clínicas informatizadas.

Resultados. De los 57 pacientes con EICH aguda, el 75% presentó compromiso cutáneo. El promedio de días transcurridos hasta su aparición fue de 37,2 días (IC 95% 26,2 - 48,2 días) desde el trasplante. Las manifestaciones más prevalentes fueron el exantema, el eritema palmar y plantar, y el eritema restringido a los pliegues acompañado o no de desprendimiento cutáneo. El estudio histopatológico se realizó en menos de la mitad de los pacientes. El tratamiento de primera línea fueron los corticoides sistémicos. Menos del 30% de los pacientes no mejoró con los mismos, fundamentalmente aquellos correspondientes a grados más severos.

Conclusiones. Resaltamos la jerarquía del diagnóstico clínico de EICH aguda. Consideramos fundamental el entrenamiento del dermatólogo en el reconocimiento de estas lesiones para tomar las conductas adecuadas, dado que se trata de una enfermedad con una importante morbilidad y mortalidad. Destacamos el hallazgo de manifestaciones a nivel de pliegues axilares e inguinales (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(1): 26-33).

Palabras clave:

enfermedad injerto contra huésped, trasplante de precursores hematopoyéticos.

ABSTRACT

Background. Hematopoietic stem cell transplantation is a widely used therapy. One of its main complications is graft-versus-host disease (GVHD), which affects the prognosis of patients. The skin is one of its main targets.

Objective. To describe clinical and histopathological findings as well as the therapies used in acute GVHD of the skin in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in our institution.

Design. Observational retrospective descriptive study.

Keywords:

graft-versus-host disease, hematopoietic stem cell transplantation.

Methods. 57 patients with acute GVHD were evaluated between January 2003 and July 2011. Data was obtained from computerized clinical charts.

Results. 75% of the 57 patients diagnosed with acute GVHD presented cutaneous manifestations. The mean time for its development since transplantation was 37.2 days (CI 95% 26.2 – 48.2 days). The most frequent manifestations were exanthem, erythema of palms and soles and erythema of skin folds with or without skin sloughing. First line therapy was systemic corticosteroids and less than 30% of the cases were non-responsive, corresponding to the most severe cases.

Conclusions. We emphasize the importance of the clinical-based diagnosis of acute GVHD. We believe that dermatologists need to be trained to recognize these clinical findings so that adequate measures can be taken, since GVHD results in high morbidity and mortality. We highlight the involvement of skin folds, especially armpits and groins (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(1): 26-33).

Fecha de recepción: 30/12/2012 | Fecha de aprobación: 28/01/2013

Introducción

El trasplante de precursores hematopoyéticos se ha convertido en un tratamiento muy difundido en la práctica médica. El Hospital Universitario Austral está habilitado como un centro de trasplante. El trasplante de precursores hematopoyéticos puede tener origen en la sangre periférica, la médula ósea o el cordón umbilical. Como dermatólogos, nos encontramos con mayor frecuencia en contacto con estos pacientes y por ende con sus complicaciones. Una de las más importantes es la enfermedad injerto contra huésped (EICH), la cual afecta de forma considerable la sobrevivencia de estos pacientes.

La EICH aguda resulta de la interacción entre las células T inmunológicamente competentes del donante con antígenos tisulares expresados en un huésped que es incapaz de responder efectivamente.¹⁻³ Es una enfermedad sistémica y uno de sus blancos principales, generalmente el de inicio, es la piel.⁴ La EICH aguda ocurre en más del 30% de los pacientes con un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.⁵ En pacientes que reciben un trasplante alogénico relacionado histoiéntico, la forma aguda se desarrolla en el 20 al 50%. En aquellos relacionados no histoiénticos o no relacionados histoiénticos, aparece del 60 al 80%.⁶

La EICH ha sido clasificada clásicamente según el momento de aparición de las manifestaciones clínicas. Es aguda aquella que aparece dentro de los primeros 100 días del trasplante y crónica la que aparece después. Sin embargo, la tendencia actual se inclina hacia la clasificación según los hallazgos clínicos, dado que es posible hallar lesiones de la EICH aguda luego de transcurrido ese tiempo, así como también lesiones de la EICH crónica dentro del considerado período agudo. Asimismo, es posible encontrar manifestaciones agudas y crónicas de forma simultánea, lo que se conoce como síndrome de superposición.⁶⁻⁹

¹ Médica residente de Dermatología

² Médico dermatólogo de planta, instructor de residentes

³ Jefa de Residentes de Dermatología

⁴ Médica hemato-oncóloga infantil

⁵ Jefa del Servicio de Hemato-Oncología Infantil

⁶ Médico hematólogo de planta

⁷ Médico dermatopatólogo

⁸ Médico dermatólogo infantil de planta

⁹ Jefa de la Sección Dermatología Infantil

¹⁰ Subjefe del Servicio de Dermatología

¹¹ Jefe del Servicio de Hematología

¹² Jefe del Servicio de Dermatología

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Pilar, Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Maria Clara de Diego, Av. Perón 1500, Derqui, provincia de Buenos Aires. mdediego@cas.austral.edu.ar

CUADRO 1. Estadificación clínica de EICH aguda ^{4,5,11}			
Estadio	Piel*	Bilirrubina (mg/dl)	Diarrea***
1	Exantema maculopapular < 25% SCT**	2 a < 3	> 500-1.000 ml/día o náusea persistente****
2	Exantema maculopapular 25-50% SCT	3 a < 6	> 1.000-1.500 ml/día
3	Eritrodermia	6 a < 15	> 1.500 ml/día
4	Ampollas y descamación (símil NET)	≥ 15	Dolor ± íleo

*Uso de la regla de los nueve. **Superficie corporal total. ***Valores de diarrea corresponden a valores de adulto. ****Las náuseas persistentes requieren biopsia endoscópica con evidencia histológica de una EICH en el estómago o duodeno.

CUADRO 2. Estadificación histológica de EICH aguda ^{4,11}	
Grado	Hallazgo
I	Degeneración vacuolar basal
II	Degeneración vacuolar basal y aislados queratinocitos necróticos
III	Hendiduras supraepidérmicas y numerosos queratinocitos necróticos
IV	Necrosis total de la epidermis y separación de la dermis

La EICH aguda tiene principalmente manifestaciones cutáneas, hepáticas e intestinales. Martin *et ál.* describieron en una serie de 740 trasplantados la presencia de manifestaciones cutáneas en el 81% de aquellos con EICH aguda.¹⁰ Las lesiones no presentan características específicas. Generalmente comienzan como un eritema palmar y plantar, o como un exantema maculopapular que se inicia en la cara, la región retroauricular y se extiende hacia el cuello y la parte superior del tronco. En ocasiones las lesiones están centradas inicialmente por un folículo piloso.^{2,6} Se pueden acompañar de sensación de prurito, ardor e incluso alodinia.² Los casos más severos pueden evolucionar hacia una eritrodermia, y también presentar ampollas y áreas de desprendimiento cutáneo, similar a una necrólisis epidérmica tóxica (NET).^{4,6-8,11,12} En función de los hallazgos clínicos y de laboratorio, se clasifican en grados, lo que se relaciona directamente con la mortalidad (cuadro 1).

En el estudio histopatológico se evidencia la degeneración vacuolar de las células basales con presencia de queratinocitos necróticos. En ocasiones pueden llegar a presentar desprendimiento epidérmico y un infiltrado de células mononucleares perivasculares superficial.^{11,12} También se pueden hallar linfocitos satélites alrededor de los queratinocitos necróticos.^{2,12} Según los hallazgos, se clasifican por grados (cuadro 2).

El diagnóstico de certeza de la EICH es difícil, especialmente si se tiene en cuenta que la enfermedad comparte manifestaciones clínicas e histopatológicas con otras dermatosis que bien podrían existir en un paciente receptor de un trasplante, que ha recibido un esquema de quimioterapia intenso, se encuentra severamente inmunosuprimido y por consiguiente es susceptible a infecciones. Por lo tanto, se debe hacer el diagnóstico diferencial con las reacciones cutáneas por los agentes quimioterápicos, las farmacodermias por antibióticos, antimicóticos o antivirales, y los exantemas virales. Orientan al diagnóstico de EICH aguda la coexistencia de manifestaciones a nivel del tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) e hígado (ictericia moderada, aumento de bilirrubina directa).²

Se debe tener en cuenta que la EICH aguda de grado moderado a severo es responsable del 50% de las muertes por esta enfermedad.⁶ El tratamiento de primera línea son los corticoides sistémicos. Ante una respuesta refractaria a los mismos se puede recurrir a otros tratamientos, tales como los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral alfa (FNT) (etanercept e infliximab), la gammaglobulina humana endovenosa, la timoglobulina, los anticuerpos anti-CD 52 (alemtuzumab), los anticuerpos antirreceptor de IL-2 (daclizumab), el micofenolato mofetil, la fotoféresis extracorpórea, la fototerapia con radiación UVB de banda angosta y en menor medida PUVA, y la denileuquina diftoxa (proteína de fusión compuesta por IL-2 y fragmentos A y B de la toxina diftérica con afinidad por el receptor de IL-2 en linfocitos), entre otros.^{4,5,8,9,13-19}

Ante el desafío que representa la EICH aguda en cuanto a su diagnóstico, y considerando su impacto en la supervivencia de los pacientes trasplantados, nos planteamos hacer un estudio descriptivo de la población de los pacientes con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos en el Hospital Universitario Austral, con el objetivo de conocer las características clínicas más prevalentes, los hallazgos histopatológicos, la terapéutica y la respuesta a la misma.

Material y métodos

Diseño

Estudio observacional retrospectivo descriptivo.

Pacientes

Pacientes con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (médula ósea, sangre periférica y cordón umbilical) del Hospital Universitario Austral. Se revisaron las historias clínicas de 134 pacientes trasplantados desde enero de 2003 hasta julio de 2011.

Se incluyeron 57 pacientes con diagnóstico de EICH aguda durante su internación o durante el seguimiento en consultorios externos del hospital. El diagnóstico debió haber sido realizado por médicos hematólogos y/o dermatólogos, y los

pacientes debieron haber recibido un tratamiento específico para considerarse una EICH aguda.

En cada paciente con EICH aguda se evaluó el momento de aparición de la enfermedad y sus manifestaciones cutáneas, hepáticas y/o intestinales. Dentro del grupo con manifestaciones cutáneas se evaluaron las diferentes presentaciones clínicas, la realización de biopsia cutánea y sus hallazgos, y el tratamiento instaurado.

Resultados

Se estudiaron 57 pacientes que presentaron EICH aguda, de los cuales 43 presentaron manifestaciones cutáneas (75,4%), 27 tuvieron EICH intestinal (47%), 17 compromiso hepático (29,8%) y 1 paciente presentó EICH manifestada solamente por pancitopenia (1,75%). Dentro del conjunto de pacientes con manifestaciones cutáneas, 19 tuvieron manifestaciones limitadas a la piel, mientras que 10 se acompañaron además de compromiso intestinal, 8 de afección hepática y 6 presentaron manifestaciones en los tres órganos (figura 1).

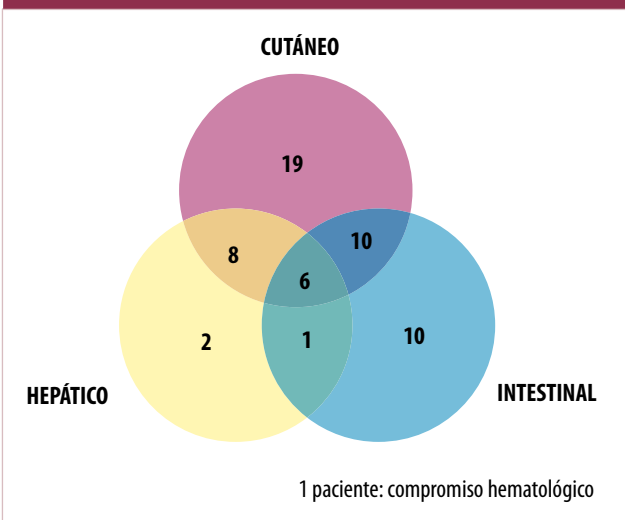
En los pacientes que presentaron EICH cutánea aguda (n:43), el promedio de tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la aparición de EICH aguda cutánea fue de 37,2 días (IC 95% 26,2 - 48,2 días), con un rango de 8 a 210 días. Este grupo estuvo conformado por 19 mujeres y 24 hombres, con una edad promedio de 25,5 años \pm 18,75 en un rango de 2 a 63 años. En cuanto al tipo de trasplante, 31 pacientes recibieron precursores hematopoyéticos de origen periférico, 10 de médula ósea, 1 de cordón umbilical y otro recibió tanto de origen periférico como de médula ósea (cuadro 3).

Respecto de las manifestaciones clínicas, las halladas con mayor frecuencia fueron el eritema palmar y plantar (27 de 43 pacientes) (foto 1) y el exantema maculopapular (21 de 43 pacientes). Este último se localizaba principalmente en la cabeza, el cuello, la parte superior del tronco y en las extremidades, en 11 pacientes se encontraba asociado a marcado eritema palmar y plantar. Otras manifestaciones halladas fueron el eritema en la cara y en la región retroauricular (6 de 43 pacientes), un cuadro similar NET (5 de 43 pacientes) (foto 2), pápulas eritematosas foliculares (3 de 43 pacientes) y ardor a nivel acral (3 de 43 pacientes).

En 11 de 43 pacientes, de los cuales 8 eran pediátricos y 3 adultos, se observaron lesiones en pliegues; todos tenían compromiso de la región axilar y 8 en ingles. Se trataba de un eritema intenso hasta violáceo, a veces pardusco, bilateral y simétrico, inicialmente asintomático, que en 8 pacientes evolucionó hacia el desprendimiento cutáneo localizado (fotos 3 y 4). En 9/11 acompañaba a las manifestaciones acrales y en 4/11 al exantema. Se observó la progresión hacia un cuadro similar NET en 2 pacientes. El promedio de tiempo desde el trasplante hasta la aparición de estas lesiones cutáneas fue de 29,3 días.

En cuanto al estudio histopatológico, se realizaron en total 18 biopsias. En 17 biopsias (94%) se encontraron hallazgos

FIGURA 1. Manifestaciones de EICH aguda



CUADRO 3. Características de los pacientes con EICH aguda cutánea

Total pacientes con EICH aguda cutánea	43
Sexo femenino	19
Sexo masculino	24
Edad promedio (años)	25,5
Rango edades	2 - 63
Edad promedio sexo femenino	23,9
Rango edad sexo femenino	2 - 63
Edad promedio sexo masculino	26,8
Rango edad sexo masculino	3 - 59
Origen de precursores hematopoyéticos	
Origen periférico	31
Médula ósea	10
Médula ósea y periférico	1
Cordón umbilical	1
Enfermedad de base	
Leucemia mieloide aguda	11
Mielodisplasia	10
Leucemia linfoblástica aguda	7
Leucemia bifenotípica	2
Anemia de Fanconi	2
Leucemia mieloide crónica	2
Leucemia linfocítica crónica	1
Talasemia mayor	1
Síndrome hemofagocítico	1
Leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide crónica	1
Linfoma folicular	1
Leucemia aguda indiferenciada	1
Anemia sideroblástica	1
Aplasia medular	1
Adrenoleucodistrofia	1



Foto 1. Eritema palmar en un niño de 12 años que se encontraba en día +25 de un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de origen periférico por una leucemia linfoblástica aguda.



Foto 2. Progresión de las manifestaciones del paciente de la foto 1 hacia un cuadro símil NET.

compatibles con EICH aguda. En una sola no se pudo hacer el diagnóstico diferencial con una farmacodermia debido a la presencia de numerosos eosinófilos. Los hallazgos más frecuentes fueron la degeneración vacuolar basal, la presencia de queratinocitos necróticos y el infiltrado linfocitario perivascular superficial (foto 5). En dos biopsias se observó la degeneración vacuolar basal a nivel del folículo piloso (foto 6). Dentro del grupo de pacientes con manifestaciones en pliegues axilares e inguinales se realizaron biopsias cutáneas en 9, con hallazgos compatibles con EICH en 8 de ellos.

El tratamiento instaurado en todos los casos de EICH cutánea aguda fue inicialmente con corticoides sistémicos, meprednisona 1-2 mg/kg/d por vía oral en grados leves a moderados, y pulsos endovenosos (EV) de metilprednisolona 10-20 mg/kg durante 3 días en casos moderados a severos, con buena respuesta en 31 pacientes (72%, IC 95% 58,3 - 85,7%). De los 12 pacientes que no respondieron, 1 falleció por shock hipovolémico secundario a EICH intestinal severa, y en 11 se recurrió a tratamientos de segunda línea. Siete recibieron gammaglobulina humana (1 g/kg/d EV durante 3 a 5 días), 2 infliximab (10 mg/kg/semanal EV 4 dosis), 1 daclizumab (1 mg/kg/dosis EV 8 dosis en total) y otro alemtuzumab (1 mg/kg única dosis EV). De los pacientes tratados con gammaglobulina humana, 4 de 7 respondieron y los restantes recibieron tratamiento en tercera instancia con anticuerpos anti-FNT (2 con infliximab y 1 con etanercept 25 mg subcutáneos dos veces por semana) con excelente respuesta. Aquellos dos que recibieron infliximab como tratamiento de segunda línea, no evolucionaron favorablemente, por lo que se les indicó daclizumab (1 mg/kg una dosis EV). Ninguno de los dos respondió y fallecieron por EICH aguda. Los pacientes tratados con daclizumab y alemtuzumab como segunda línea presentaron buena respuesta. En los 11 pacientes con afectación de pliegues, se inició el tratamiento con corticoides sistémicos. Seis presentaron una respuesta adecuada (54%) y 5 no respondieron (46%). Estos últimos eran pacientes pediátricos y recibieron posteriormente tratamiento con gammaglobulina humana. Dos presentaron una excelente respuesta y tres evolucionaron con progresión de la enfermedad. En estos últimos casos, se indicó tratamiento con anticuerpos anti-FNT (infliximab y etanercept) con buena respuesta. Posteriormente uno falleció por recaída de su enfermedad de base (adrenoleucodistrofia).

Comentarios

La prevalencia de EICH aguda en el Hospital Universitario Austral fue acorde a lo publicado en la literatura, así como también el impacto a nivel cutáneo.

Las manifestaciones clínicas observadas fueron similares a las ya descritas, no obstante se debe tener en cuenta que en un paciente con un diagnóstico probable de EICH aguda es difícil hacer el diagnóstico diferencial con las reacciones adversas a fármacos, lesiones secundarias a la quimioterapia o los exantemas virales.^{8,12}

El hallazgo más destacable fue la manifestación en los pliegues observada en 11 pacientes, que no ha sido divulgada en la literatura previamente como una localización habitual de EICH aguda. La mayoría eran niños sin diferencias francas entre ambos sexos. Se caracteriza por la presencia de un eritema bilateral, simétrico, en pliegues axilares, inguinales o ambos. El estudio histopatológico de las biopsias cutáneas realizadas en estos sitios fue compatible con EICH aguda en la mayoría de los casos. Esto es importante debido a que dentro de los diagnósticos diferenciales que pueden plantearse en el contexto de un paciente trasplantado, que ha recibido un esquema quimioterápico a altas dosis, es el de la siringometaplasia escamosa ecrina. Este cuadro se caracteriza por placas eritematosas y edematosas, eritema, pápulas o vesículas en pliegues, y puede ser asintomático o generar prurito o ardor. La localización es bilateral, asienta con mayor frecuencia en axilas y luego en ingles. Martorelli-Catalayud *et al.* publicaron una serie de 21 casos, con lesiones en pliegues similares a las presentadas por nuestros pacientes, pero ninguno se asoció a compromiso acral ni a manifestaciones sistémicas.²⁰ La histopatología de este tipo de lesiones evidencia una siringometaplasia escamosa ecrina.⁶ No obstante, en ninguno de nuestros pacientes con manifestaciones similares se obtuvieron hallazgos compatibles con esta entidad.

Es llamativo que si bien la mayoría de los pacientes con manifestaciones en pliegues se asoció al desprendimiento localizado de la piel, solamente 2 presentaron un cuadro similar NET, lo que corresponde a un grado 4 en la graduación de EICH aguda en piel. Cabe destacar además que sólo 3 de estos pacientes respondieron al tratamiento con corticoides sistémicos (37%). Los otros 5 fueron tratados posteriormente con gammaglobulina humana, 3 de los cuales no respondieron y sí lo hicieron con anticuerpos anti-FNT, tales como etanercept e infliximab. Es discutible entonces cómo clasificar la severidad de los pacientes que se presentan con esta manifestación en pliegues asociada a desprendimiento cutáneo local, tomando en cuenta que la minoría evolucionó hacia un cuadro compatible con un grado 4 franco (similar NET). Se observó que en la población pediátrica se asoció en más de la mitad de los casos a una respuesta refractaria al tratamiento corticóideo, y en muchos incluso se recurrió a terapias de segunda línea. Por lo tanto, proponemos que la manifestación en pliegues asociada a ampollas y desprendimiento cutáneo local sea considerada como indicadora de peor respuesta terapéutica en niños.

El estudio histopatológico fue realizado en menos de la mitad de los casos de EICH aguda y en su mayoría presentaron hallazgos compatibles con EICH. La utilidad de la biopsia cutánea en estos pacientes es controvertida, dado que en general se realiza un diagnóstico clínico y se instaura el tratamiento antes de obtener la confirmación histopatológica. Varios estudios han mostrado que las biopsias tienen escaso valor pronóstico e incluso hay grupos de investigación que desalientan su uso de forma rutinaria.^{11,21,22} Sin embargo, en nuestro hospital ha



Foto 3. Eritema pardusco en axila derecha de niña de 12 años en día +30 de un trasplante alogénico no relacionado de médula ósea por un síndrome mielodisplásico leucemizado.



Foto 4. Erosión en axila derecha en una niña de 15 años en día +34 de un trasplante alogénico no relacionado de precursores hematopoyéticos de origen periférico por un síndrome mielodisplásico leucemizado.

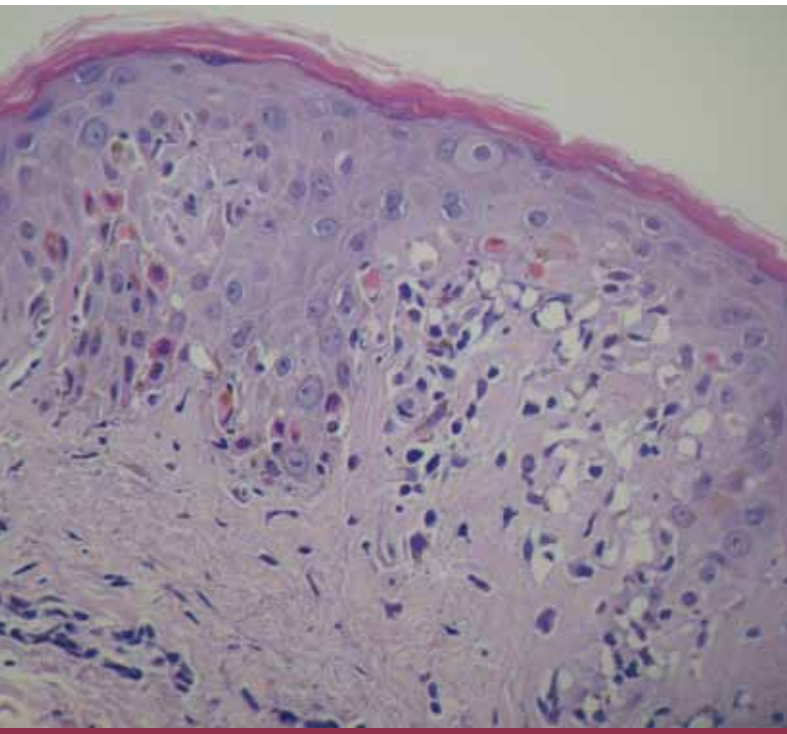


Foto 5. (H-E 40x). Se observan cambios vacuolares a nivel de la capa basal, con algunos linfocitos a ese nivel y células disqueratóticas. Acompañan infiltrados linfocitarios perivasculares superficiales. Presencia de satelitosis.

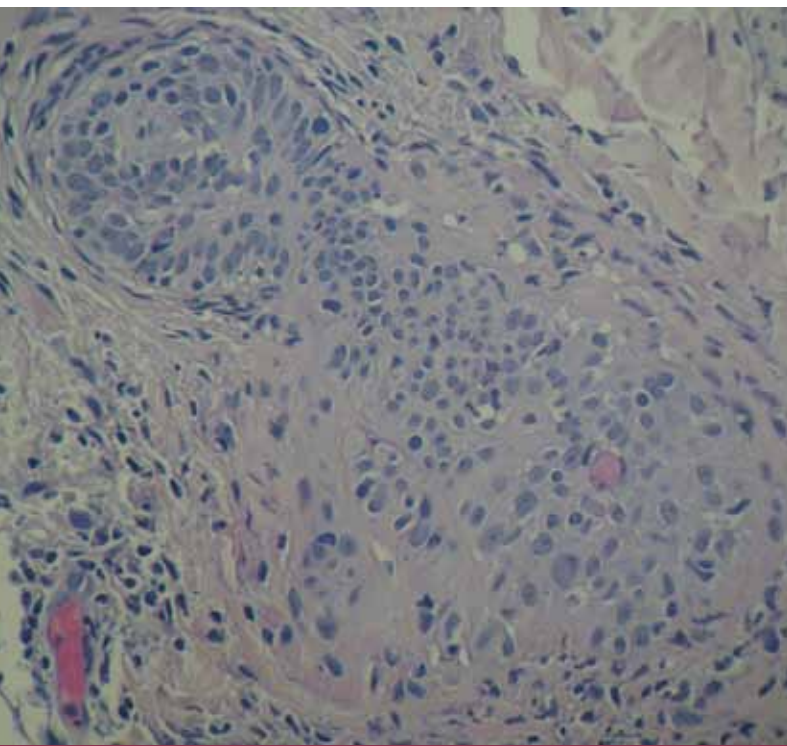


Foto 6. (H-E 40x). Folículo piloso con cambios vacuolares basales, algunos linfocitos y células disqueratóticas.

aumentado la cantidad de biopsias realizadas en pacientes con sospecha de EICH aguda en los últimos años, encontrándose hallazgos compatibles con la enfermedad en la mayoría de las mismas que ayudan a complementar el diagnóstico. Uno de estos hallazgos histológicos prodrómicos, que fue encontrado en 2 de nuestros pacientes, fue la vacuolización basal a nivel del folículo piloso, lo cual se relaciona con la presencia de células pluripotenciales a ese nivel.²

En cuanto al tratamiento, los corticoides sistémicos fueron los que, como ya es conocido, mostraron la mejor respuesta. Cabe destacar las alternativas terapéuticas a las que se puede recurrir en caso de no presentar un resultado favorable, desde inmunoglobulina endovenosa hasta anticuerpos monoclonales, como pudimos apreciar en nuestros pacientes. En conclusión, consideramos que ante la difusión del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos es fundamental el entrenamiento del médico dermatólogo en el reconocimiento de las manifestaciones de EICH aguda, dado que si bien este procedimiento no se realiza en un gran número de centros de salud, los profesionales se encontrarán con pacientes que desarrollen EICH aguda luego del período de internación. Por lo tanto, deberán reconocer las manifestaciones más prevalentes para poder tomar una conducta de manera oportuna, especialmente porque es una enfermedad que acarrea una importante morbilidad y mortalidad. Además, destacamos una manifestación no descrita anteriormente, en pliegues axilares e inguinales.

Bibliografía

1. Ferrara J, Deeg H. Graft versus host disease, *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324: 667-674.
2. Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous Graft-versus-host disease, *Arch. Dermatol.*, 1998, 134: 602-612.
3. Socié G, Blazar B. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside, *Blood*, 2009, 114: 4327-4336.
4. Stringa M. Enfermedad injerto contra huésped en el trasplante alogénico de médula ósea, *Dermatol. Argent.*, 2010, 3: 253-260.
5. Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, Clinical manifestations and management, *Cancer*, 2004, 1936-1946.
6. Peñas P, Zaman S. Many faces of graft-versus-host disease, *Australas J. Dermatol.*, 2010, 51: 1-10.
7. Deeg H, Antin J. The clinical spectrum of acute graft-versus-host disease, *Semin. Hematol.*, 2006, 43: 24-31.
8. Chavan R, El-Azhary R. Cutaneous graft-versus-host disease: rationale and treatment options, *Dermatol. Ther.*, 2011, 24: 219-228.
9. Filipovich A, Weisdorf D, Pavletic S, Socié 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: 945-956.
10. Martin P, Schoch G, Fisher L, Byers V, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment, *Blood*, 1990, 76: 1464-1472.

11. Zhou Y, Barnett M, Rivers J. Clinical significance of skin biopsies in the diagnosis and management of graft-vs-host disease in early postallogeic bone marrow transplantation, *Arch. Dermatol*, 2000, 136: 717-721.
12. Fuente-González M.J. Valor de la biopsia cutánea en el diagnóstico de la enfermedad injerto contra huésped aguda, *Piel*, 2005, 20: 367-369.
13. Rütter A., Luger T. High-dose intravenous immunoglobulins: An approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001, 44: 1010-1024.
14. Jacobsohn D., Hallick J., Anders V., McMillan S. et al. Infiximab for steroid-refractory acute GVHD: a case series, *Am. J. Hematol.*, 2003, 74: 119-124.
15. Patriarca F., Sperotto A., Damiani D., Morreale G. et al. Infiximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease, *Hematologica*, 2004, 89: 1352-1359.
16. Kobbe G., Schneider P., Rohr U., Fenk R. et al. Treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease with infiximab, a chimeric human/mouse anti-TNF antibody, *Bone Marrow Transplant.*, 2001, 28: 47-49.
17. Feldstein J., Bolaños-Meade J., Anders V., Abuav R. Narrowband ultraviolet B phototherapy for the treatment of steroid-refractory and steroid dependent acute graft-versus-host disease of the skin, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001, 65: 733-738.
18. Schnitzler M., Hasskarl J., Egger M., Bertz H. et al. Successful treatment of severe acute intestinal graft-versus-host resistant to systemic and topical steroids with alemtuzumab, *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2009, 15: 910-918.
19. Furlong T., Martin P., Flowers M., Carnevale-Schianca F. et al. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD, *Bone Marrow Transplant.*, 2009, 44: 739-748.
20. Martorell-Calatayud A., Sanmartín O., Botella-Estrada R., Balmer N. et al. Chemotherapy-related bilateral dermatitis associated with eccrine squamous syringometaplasia: reappraisal of epidemiological, clinical and pathological features, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011, 64: 1092-1103.
21. Kuykendall T., Smoller B. Lack of specificity in skin biopsy specimens to asses for acute graft-versus-host disease in initial 3 weeks after bone marrow transplantation, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 49: 1081-1085.
22. Firoz B., Lee S., Nghiem P., Qureshi A. Role of skin biopsy to confirm suspected acute graft-vs-host disease. Results of decision analysis, *Arch. Dermatol.*, 2006, 42: 175-182.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

* PIENSE EN... micosis fungoide hipopigmentada y elija una opción

RESPUESTAS

» 1



MICOSIS FUNGOIDE HIPOPIGMENTADA

- Proceso linfoproliferativo maligno de linfocitos T cutáneos.
- 20-40 años. Piel oscura.
- Máculas hipopigmentadas en parches, de bordes irregulares, bien definidos.
- Áreas no fotoexpuestas.
- Biopsia cutánea: microabscesos de Pautrier.
- Linfocitos vacuolados. Epidermotropismo. Linfocitos T CD8 +.
- Tratamiento: UVA/UVB. Corticoides tópicos oclusivos. Mostaza nitrogenada. Inmunomoduladores tópicos.

» 2



PITIRIASIS VERSICOLOR

- Etiología infecciosa (*Malassezia furfur*).
- Adolescencia y adultos jóvenes.
- Máculas hipopigmentadas redondeadas, descamativas; en ocasiones sobrelevadas y bordes eritematosos de varios mm a 1 cm de diámetro.
- Áreas seborreicas.
- Examen micológico directo: hifas y levaduras. Luz de Wood: fluorescencia amarilla.
- Tratamiento antifúngico tópico o sistémico.

» 3



ENFERMEDAD DE HANSEN (lepra indeterminada)

- Etiología infecciosa (*Mycobacterium leprae*).
- Bimodal, 10-15/30-60 años.
- Máculas hipopigmentadas, pequeñas, múltiples, tenues y mal definidas. En ocasiones, confluentes. Hipoanestésicas. Anhidróticas.
- Cara, extremidades y nalgas.
- Baciloscopia positiva o negativa. Biopsia cutánea: infiltrado linfocitario perivascular, perianexial y perineural. Ziehl Neelsen positivo o negativo.
- Tratamiento esquema OMS.

Bibliografía

1. Izelda M., Costa C., Queiroz P. Hypopigmented Patches in a Caucasian Male: A Quiz., *Acta Derm. Venereol.*, 2010, 90: 109-111.
2. Ortonne J., Bahadoran P., Fitzpatrick T. et al.

- Hipomelanosis e hipermelanosis en Fitzpatrick T.B., Freedberg I.M., Eisen A.Z. et al. *Dermatología en medicina general*, Panamericana, Buenos Aires, 2005: 717-740.
3. Das J., Gangopadhyay A. Mycosis fungoides with unusual vitiligo-like presentation, *Indian J. Dermatol.*

Venereol. Leprol., 2004, 70: 304-306.

4. Olivares L., Bonanno V., Tiscornia J., Escalada R. Curso de capacitación en lepra, Buenos Aires, octubre de 2006, República Argentina.