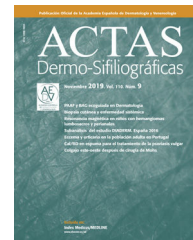




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Alteraciones mucocutáneas tras trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión y actualización de la literatura



M. Mansilla-Polo^{a,b,c}, J. López-Davia^{a,b} y D. Morgado-Carrasco^{d,e,*}

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), Valencia, España

^c Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital de Figueres, Fundació Salut Empordà, Figueres, España

Recibido el 17 de julio de 2024; aceptado el 22 de septiembre de 2024

Disponible en Internet el 28 de febrero de 2025

PALABRAS CLAVE

Trasplante de progenitores hematopoyéticos;
Trasplante alogénico;
Trasplante autólogo;
Enfermedad injerto contra huésped;
Cáncer cutáneo

KEYWORDS

Hematopoietic stem cell transplantation;
Allogeneic transplant;
Autologous transplant;

Resumen En los últimos años, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha revolucionado el tratamiento de diversas enfermedades hematológicas y no hematológicas. Su realización no está exenta de riesgos y conlleva una tasa significativa de complicaciones, entre ellas mucocutáneas. Presentamos una revisión narrativa de las alteraciones mucocutáneas observadas tras TPH. Entre ellas, destacan la enfermedad de injerto contra receptor (EICR) aguda y crónica, cuyo diagnóstico y tratamiento pueden ser notoriamente complejos. Otras patologías frecuentes son las toxicodermias y las infecciones con afectación mucocutánea. Además, diversos estudios muestran que estos individuos pueden tener una mayor tasa de neoplasias mucocutáneas. La identificación y manejo temprano de estas complicaciones, junto con un enfoque multidisciplinar, son esenciales para mejorar la calidad de vida y los resultados a largo plazo de estos pacientes. Asimismo, es recomendable el cribado de cáncer cutáneo en estos individuos, especialmente si presentan otros factores de riesgo.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Mucocutaneous Alterations After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Literature Update and Review

Abstract In recent years, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has revolutionized the treatment of various hematological and non-hematological diseases. Its implementation is not stranger to risks and involves a significant rate of complications, including mucocutaneous

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: morgadodaniel8@gmail.com (D. Morgado-Carrasco).

Autologous
transplant;
Graft-versus-host
disease;
Skin cancer

adverse events. We present a narrative review of the mucocutaneous alterations observed after HSCT. Among these, acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) stand out, whose diagnosis and treatment can be challenging. Other common conditions include cutaneous adverse reactions and infections with mucocutaneous involvement. Additionally, various studies indicate that these individuals may have a higher rate of mucocutaneous neoplasms. Early identification and management of these complications, along with a multidisciplinary approach, are essential to improving these patients' quality of life and long-term outcomes. Furthermore, it is advisable to screen for skin cancer in these individuals, especially if they have other associated risk factors.

© 2025 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEDV. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), que incluye el trasplante de médula ósea, de sangre periférica y de sangre de cordón umbilical, implica la administración de células madre hematopoyéticas sanas a pacientes con médula ósea disfuncional secundaria a enfermedades hematológicas malignas, insuficiencias medulares e inmunodeficiencias graves. El TPH puede ser autólogo o alogénico, según las células hematopoyéticas procedan del propio paciente o de otra persona, respectivamente. En la actualidad, se ha consolidado como el tratamiento de elección en diversas enfermedades hematológicas malignas y no malignas graves¹. Según datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), en España en el año 2022 se realizaron más de 3.500 TPH, número que duplica los realizados en el año 2002².

El TPH incluye una fase de acondicionamiento, donde se administra quimioterapia y/o radioterapia para preparar la médula ósea del receptor y eliminar las células neoplásicas (fig. 1). Uno o 2 días después, se realiza la fase de infusión. Posteriormente, el paciente entra en el periodo de aplasia, donde su inmunidad cae significativamente debido a la falta de producción de células sanguíneas por la médula ósea. Es una etapa crítica donde puede experimentar anemia severa, hemorragias e infecciones. Finalmente, ocurre la fase de injerto, que comienza cuando los progenitores empiezan a producir nuevas células en la médula. El tiempo de injerto varía según el tipo de trasplante y las condiciones del paciente, oscilando entre 11 y 40 días³.

Tras la realización del TPH, los individuos pueden presentar múltiples complicaciones mucocutáneas derivadas del propio trasplante, de la inmunosupresión recibida para el trasplante o del efecto de las células del injerto sobre el receptor. Un estudio reciente señaló que hasta el 45% de los individuos sometidos a TPH experimentaban algún tipo de erupción cutánea en el primer año post-TPH, porcentaje que se eleva hasta el 60-70% a largo plazo. Estas complicaciones pueden afectar considerablemente la calidad de vida de estos pacientes e, incluso, poner en riesgo su vida⁴. En este artículo revisaremos las alteraciones mucocutáneas observadas en pacientes sometidos a TPH, enfatizando en la enfermedad injerto contra receptor (EICR) aguda y crónica, las toxicodermias, las infecciones y las neoplasias mucocutáneas.

Enfermedad injerto contra receptor tras trasplante de progenitores hematopoyéticos

En la EICR, o enfermedad injerto contra huésped, las células inmunitarias del injerto (el trasplante) reconocen al receptor (el paciente) como extraño y atacan sus tejidos. La EICR se clasifica en aguda (EICR-A) y crónica (EICR-C). Clásicamente se distinguían por presentarse antes o después de los 100 días post-TPH, pero la clasificación actual las diferencia en función de sus distintos mecanismos fisiopatológicos y de su presentación clínica (tabla 1)⁵⁻⁷. La EICR puede afectar a cualquier órgano, aunque la piel y mucosas son los más frecuentemente afectados (20-70%), y su compromiso puede ayudar al diagnóstico. Es una complicación intrínseca al TPH alogénico (alo-TPH), al ser células diferentes al receptor, y contribuye significativamente a su morbilidad, siendo la causa de muerte más común después de la recidiva de la neoplasia hematológica que motivó el TPH⁶.

Enfermedad injerto contra receptor aguda

La EICR-A frecuentemente afecta primero a la piel y las mucosas. Los siguientes órganos comprometidos son el hígado y el intestino, y la tríada característica de la EICR-A incluye exantema cutáneo, hiperbilirrubinemia y diarrea. Clásicamente aparece y cede en los primeros 100 días post-TPH (se desarrolla frecuentemente 30 a 40 días post-TPH). Sin embargo, puede presentarse después de los 100 días (forma de inicio tardío), ser persistente (durar más de 100 días) o recurrente (desaparecer antes de los 100 días y reaparecer tras los 100 días)⁷. Se gradúa en 4 estadios: estadio 1 (+), con < 25% de la superficie corporal total (SCT) afectada; estadio 2 (++) : 25-50% de la SCT; estadio 3 (+++) : 50-75% de la SCT; y estadio 4 (++++): > 75% de la SCT⁷. La presentación cutánea (fig. 2) suele comenzar con disestesias, prurito, eritema o edema, que progresa a un exantema morbiliforme, muchas veces de apariencia foliculotropa y de predominio en el tronco, para de manera progresiva y confluyente, comprometer de forma centrífuga al resto del cuerpo. Es típica la afectación de áreas palmo-plantares y retroauriculares. En casos graves, pueden formarse ampollas por despegamiento dermoepidérmico. Las mucosas oral, genital, nasal y ocular pueden estar afectadas, presentándose como mucositis⁸.

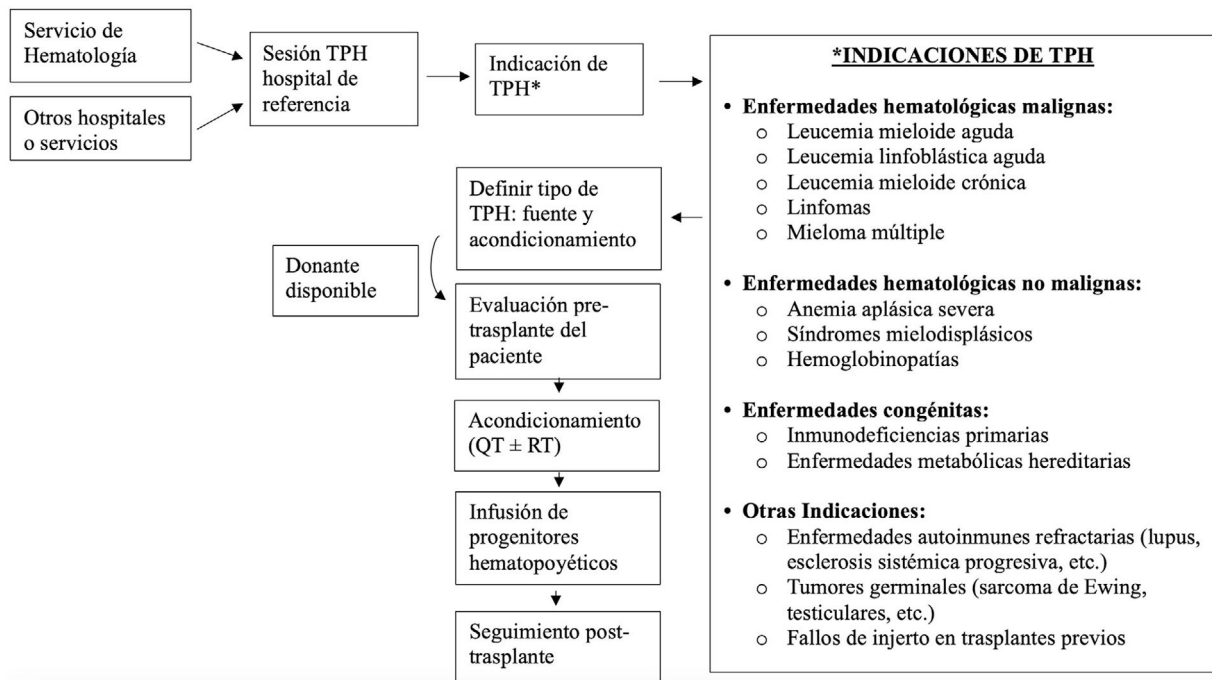


Figura 1 Indicaciones y proceso de TPH. QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 1 Clasificación de la EICR

Tipo		Tiempo desde TPH	Signos o síntomas de EICR aguda ^a	Signos o síntomas de EICR crónica ^b
EICR aguda	Clásica	≤ 100 días	+	—
	Persistente, recurrente o de inicio tardío	> 100 días		
EICR crónica	Clásica liquenoide	Sin límite temporal, más inicial	—	+
	Clásica esclerodermiforme	Sin límite temporal, más tardía		
	Otros patrones de afectación en EICR crónica	Variable		
Síndrome de solapamiento			+	+

EICR: enfermedad injerto contra receptor; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Fuente: adaptado de Jagasia et al.⁵ y Ballester-Sánchez et al.⁷.

^a Signos o síntomas de EICR aguda: exantema maculopapular, diarrea, hepatitis colestásica.

^b Signos o síntomas de EICR crónica: piel (patrón esclerodermiforme, liquenoide u otros), boca (síndrome seco, liquenoide, erosivo u otros), genital (síndrome seco, liquenoide, erosivo u otros), gastrointestinal (diarrea crónica, dolor abdominal, disfunción hepática), pulmonar (bronquiolitis obliterante), muscular, articular, nervioso (neuropatía periférica o central), etc.

La sospecha inicial de EICR-A se establece por la clínica: tríada de exantema, diarrea e hiperbilirrubinemia, si bien pueden no estar los 3 signos presentes o afectar a otros órganos. La biopsia cutánea no es patognomónica. Se puede clasificar histológicamente a la EICR-A en grado I, donde se aprecian cambios focales vacuolares a nivel de la membrana basal epidérmica, con infiltrado linfocitario escaso en dermis superficial. En el grado II, destaca la necrosis de queratinocitos con cambios vacuolares más evidentes. En el grado III, se observa apoptosis de queratinocitos, con

borramiento de la unión dermoepidérmica y un infiltrado liquenoide en dermis papilar. En el grado IV, la necrosis epidérmica es total, con separación dermoepidérmica⁹.

El diagnóstico diferencial de la EICR puede ser muy complejo (tabla 2, fig. 2). El exantema presente en las toxicodermias y en las infecciones virales puede ser idéntico al de la EICR-A. En este contexto, la asociación de diarrea e hiperbilirrubinemia apoya el diagnóstico de EICR-A; el antecedente de introducción de un nuevo fármaco el de toxicodermia; y la clínica a nivel respiratorio superior u otros

Tabla 2 Diagnóstico diferencial de las manifestaciones mucocutáneas de la EICR aguda^a

Diagnóstico diferencial	Claves clínicas diagnósticas	Pruebas complementarias
Toxicodermia	Presencia de fármaco desencadenante, ausencia de otra clínica sugestiva de EICR ^b Dianas atípicas o despegamiento epidérmico (SSJ/NET) Adenopatías y edema facial (DRESS) Pústulas y fiebre (PEGA) La afectación retroauricular, en tronco foliculotropa o palmoplantar va a favor de EICR	Histología: la ausencia de afectación anexial, la presencia de espongirosis y de eosinófilos en la dermis van a favor de las toxicodermias, pero en absoluto esto es específico Pruebas de laboratorio: la elevación de enzimas hepáticas, disfunción renal o cardíaca va a favor del DRESS; la neutrofilia, de la PEGA; y un patrón hepático colestásico, de EICR Serologías virales, PCR virales
Exantema viral	Ausencia de otra clínica sugestiva de EICR. El exantema viral es más frecuente en niños, clínica asociada de tos, conjuntivitis, rinorrea, adenopatías reactivas, y generalmente no es pruriginoso	
Síndrome del injerto	Ocurre en las 2 primeras semanas post-TPH (también en injerto autólogo). Es frecuente la fiebre, edema pulmonar y ganancia ponderal, ausencia de diarrea	Pruebas de laboratorio: ausencia de transaminitis en el síndrome del injerto
Enfermedades autoinmunes del tejido conectivo (lupus, dermatomiositis, morfea, esclerodermia sistémica)	Presencia de signos y síntomas de lupus (mucocutáneos, articulares, musculares, pulmonares, neuropsiquiátricos, etc.); dermatomiositis (cutáneos, musculares); morfea (placas endurecidas, normalmente con fase previa inflamatoria con halo violáceo y sin antecedente de TPH); esclerodermia sistémica (esclerodermia, Raynaud, úlceras digitales, telangiectasias, calcinosis, musculoesqueléticas, disfagia, pulmonares, etc.) y ausencia de otros signos de EICR	Pruebas de laboratorio: puede existir presencia de autoanticuerpos Alteración de enzimas musculares en la dermatomiositis
Dermatitis de contacto	Antecedente de irritante o alérgeno específico, sensibilización previa, puede existir buena delimitación de lesiones, prurito y ausencia de otros signos de EICR	Pruebas epicutáneas en la dermatitis de contacto alérgica
Psoriasis	Placas eritematodescamativas bien definidas, rocío hemorrágico, predominio en zonas de extensión, afectación en cuero cabelludo, manifestaciones articulares y ausencia de otros signos de EICR	Histología característica en la psoriasis
Liquen plano	Pápulas poligonales violáceas y pruriginosas, de predominio en muñecas y tobillos, presencia de estrías reticulares de Wickham, y ausencia de otros signos de EICR	Histología característica en el liquen plano
Déficit de zinc	Dermatitis acral, periorificial y alopecia, antecedente de dietas insuficientes, alcoholismo o enfermedades gastrointestinales, respuesta a suplementación con zinc, y ausencia de otros signos de EICR	Pruebas de laboratorio: niveles de zinc y de fosfatasa alcalina

DRESS: *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; EICR: enfermedad injerto contra huésped; PEGA: pustulosis exantemática generalizada aguda; SSJ/NET: síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VHC: virus de la hepatitis C.

Fuente: elaboración propia.

^a Son muy características, en la sospecha de EICR-A, las afectaciones a nivel retroauricular, palmoplantar y el inicio a nivel del tronco con apariencia foliculotropa. Puede ayudar en el diagnóstico la presencia de diarrea, o la hiperbilirrubinemia en la analítica sanguínea.

^b Algunas toxicodermias como el DRESS pueden asociar afectación hepática y producir fiebre, entre otras manifestaciones multiorgánicas, por lo que es importante analizar al paciente en todo su contexto.

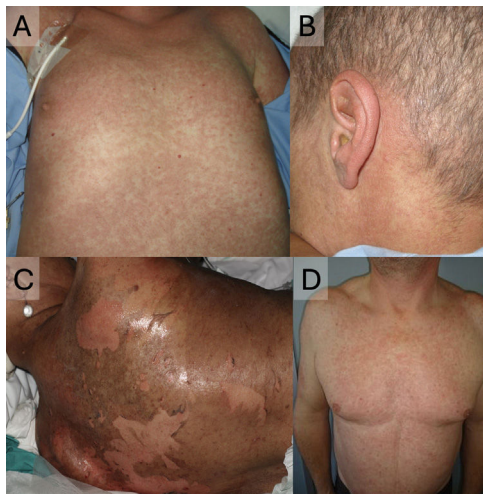


Figura 2 EICR cutánea aguda. A. Exantema maculopapular afectando a tronco, con predominio folicular. B. Afectación retroauricular, característica de la enfermedad. C. Despegamiento epidérmico en un paciente con EICR aguda grado 4. D. Exantema maculopapular afectando a tronco, con predominio folicular. Este paciente fue finalmente diagnosticado de toxicodermia a piperacilina-tazobactam. Nótese la dificultad en el diagnóstico diferencial con la EICR, siendo un caso muy similar al paciente de A.

signos/síntomas, así como la positividad de serologías o de la reacción de polimerasa en cadena (PCR) a las infecciones virales^{5,8,10}. A nivel histológico, diversos autores han sugerido que un infiltrado escaso en eosinófilos y la ausencia de espongiosis en la EICR-A podría ayudar a diferenciarla de las toxicodermias^{11,12}. Asimismo, se ha intentado encontrar marcadores específicos de EICR a nivel inmunohistoquímico, especialmente la expresión elafina¹³ o, más recientemente, la expresión de diversos microRNA¹⁴. Sin embargo, es necesario validar estos marcadores y, en ocasiones, pese a un estudio exhaustivo, no se alcanza un diagnóstico certero de EICR-A.

El tratamiento de la EICR-A depende del grado y la localización de la enfermedad. Para formas localizadas de EICR-A cutánea de grado I, se pueden utilizar corticoides tópicos. En la EICR-A de grado II, se requiere tratamiento sistémico con corticosteroides como la prednisona (1-2 mg/kg/día, aunque dosis menores pueden ser suficientes). Para la EICR-A cutánea refractaria a corticoides, una opción terapéutica es la fotoaféresis extracorpórea, con tasas de respuesta completa mayores del 80%, mejorando la supervivencia y reduciendo la mortalidad, especialmente si se inicia dentro de los primeros 35 días. La fototerapia UVA-1 y UVB también pueden ser beneficiosas en manifestaciones cutáneas localizadas. Otra alternativa en casos refractarios es el uso de globulina antitímocítica (ATG). Dentro de los fármacos, destacan el tacrólimus, el micofenolato de mofetilo, el sirolimus o los inhibidores de la janus kinasa (JAK), especialmente ruxolitinib^{15,16}. Este último ha sido recientemente aprobado para la EICR-A refractaria a corticoides sistémicos¹⁷.



Figura 3 EICR crónica mucocutánea. A-C. Patrón liquen plano-like, afectando a la espalda (A), la mucosa labial y yugal (B) y la lengua (C). D. Afectación ungueal con onicólisis y pterigión. E. Patrón esclerodermia-like, con hiperpigmentación secundaria. F. Patrón fascitis-like. G. Afectación de mucosa genital, con cambios esclerodermiformes liquen escleroatrófico-like. H. Patrón poiquilodermia-like. I. Patrón liquen escleroatrófico-like, con afectación extragenital en espalda. J. Patrón queratosis pilaris-like. K. Patrón psoriasiforme.

Enfermedad injerto contra receptor crónica

La EICR-crónica (EICR-C) es una enfermedad multisistémica que puede afectar a cualquier órgano, siendo nuevamente la afectación de la piel y la mucosa oral la más frecuente, hasta en el 80% de los pacientes. Otros órganos afectados en orden decreciente de frecuencia son el hígado, los ojos (síndrome del ojo seco), el intestino y los pulmones. Igualmente, puede afectar a nivel musculoesquelético y psicológico, dado el carácter crónico de la enfermedad^{5,10,18,19}.

A nivel mucocutáneo, la EICR-C es una enfermedad polymórfica, tanto a nivel de la piel como de la mucosa oral y genital (tabla 3, fig. 3). En 2014, el Proyecto de Consenso NIH propuso una clasificación de la EICR-C utilizando criterios órgano-específicos^{5,7}.

El diagnóstico de la EICR-C es clínico. Puede apoyarse de pruebas complementarias, destacando la biopsia cutánea. A nivel histológico, la EICR-C se manifiesta principalmente con dos patrones: liquenoide o esclerodermiforme. La forma liquenoide presenta acantosis, hiperqueratosis ortoqueratósica y paraqueratósica con un infiltrado linfocítico en banda, vacuolización de la capa basal y queratinocitos apoptóticos, similar al liquen plano, pero con necrosis de células satélite como clave distintiva. La forma esclerodermiforme se caracteriza por esclerosis dérmica y pérdida de grasa perianexial, similar a una biopsia de morfea o liquen escleroso. Otras formas menos frecuentes en la biopsia son las simi-

Tabla 3 Manifestaciones clínicas de las manifestaciones mucocutáneas de la EICR crónica

Piel	Pelo	Uñas	Mucosa oral	Mucosa genital
Liquen plano-like	Alopecia de nuevo desarrollo	Rugosidad	Placas queratósicas	Liquen plano-like
Liquen escleroso-like	(especialmente parcheada > difusa).	Adelgazamiento	Liquen plano-like	Estenosis o cicatrices a nivel vulvovaginal
Morfea-like	Puede ser cicatricial o no cicatricial	Rotura	Microstomía por esclerosis	Fisuras
Fascitis-like		Fragilidad	Gingivitis	Erosiones
Poiquilodermia		Onicólisis	Mucositis	Úlceras
Psoriasiforme		Pterigión dorsal	Pseudomembranas	Balanitis
Ecematoso/dishidróico	Coloración grisácea	Anoniquia	Úlceras	Fimosis
LECS-like	prematura del pelo		Xerostomía	
Pitiriasis rosada-like			Atrofia mucosa	
Ictiosiforme/queratosis pilar-like			Mucocele	
Hipopigmentación				
Hiperpigmentación				
Vitíligo				
Nódulos angiomasos				
Calcinosis cutis				

EICR: enfermedad injerto contra receptor; LECS: lupus eritematoso cutáneo subagudo.

Fuente: elaboración propia.

Se resaltan en negrita los criterios «diagnósticos» del Proyecto de Consenso del NIH. Estos criterios son aquellas manifestaciones cutáneas suficientes para hacer un diagnóstico clínico de EICR crónica. Los criterios restantes se denominaron criterios «distintivos» de la EICR crónica, ya que requieren la exclusión de otras posibles etiologías.

lares a la fascitis o la psoriasiforme^{9,20}. Sin embargo, estos hallazgos son inespecíficos y deben ser evaluados en el contexto clínico del paciente. Actualmente, se están evaluando biomarcadores específicos para el diagnóstico de la EICR-C, tanto a nivel histológico como genético, pero todavía en fase de desarrollo²¹. El diagnóstico diferencial incluye la EICR-A, las toxicodermias e infecciones virales, además del liquen plano, la psoriasis, la morfea y la esclerodermia sistémica, entre otras^{5,7}.

Respecto al tratamiento de la EICR-C mucocutánea, carecemos de guías terapéuticas estandarizadas, ya que la mayoría de los ensayos excluyen resultados dermatológicos. Es esencial el cuidado adecuado de la piel, con medidas generales y emolientes. El tratamiento de primera línea en formas leves consiste en corticoides tópicos. Como ahorrador de corticoides, pueden emplearse inhibidores de la calcineurina tópicos. En casos más graves, generalmente se emplea la fototerapia (UVB o UVA1), la fotoaféresis extracorpórea, el rituximab, el imatinib (estos últimos especialmente en formas esclerodermiformes) y, más recientemente, ibrutinib y ruxolitinib^{10,15,16}. A nivel oral y genital, el tratamiento es similar, destacando especialmente la utilidad de tacrólimus en enjuagues para las lesiones liquenoides orales²². Es esencial un seguimiento multidisciplinar (hematología, dermatología, reumatología y ginecología, entre otras), dada la cronicidad de esta patología y sus potenciales complicaciones.

Cáncer cutáneo tras trasplante de progenitores hematopoyéticos

Existe una clara asociación entre la inmunosupresión crónica en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos (TOS) y el desarrollo de cáncer cutáneo^{23–27}. Sin embargo,

la relación entre TPH y cáncer cutáneo no ha sido tan bien documentada. Se ha descrito que los individuos sometidos a TPH tienen un mayor riesgo de neoplasias secundarias en comparación con la población general^{28–30}. Concretamente, las neoplasias malignas sólidas aparecen hasta en el 15% de los pacientes 15 años después del TPH con acondicionamiento mieloablativo y son responsables del 5-10% de las muertes tardías tras el TPH³⁰. En cuanto al cáncer cutáneo (tabla 4)^{29,32,50,52–61,65–67}, los estudios publicados revelan una incidencia aproximada de entre el 1% y el 2% a los 5 años de seguimiento, de entre el 1% y el 7% a los 10 años, y de entre el 6% y el 10% a los 20 años de seguimiento³³. Se han señalado varios factores de riesgo, como el sexo masculino, la edad en el momento del TPH, los antecedentes de cáncer cutáneo, el tipo de acondicionamiento, la irradiación corporal total, el uso de voriconazol como profilaxis antifúngica o la presencia de ICRD, entre otros^{29–33}. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis señaló que la razón de incidencia estandarizada (SIR) para cáncer cutáneo post-TPH fue de 7,21 (IC 95%: 3,98-13,08), con SIR de 2,25 (IC 95%: 1,7-3,68) para TPH autólogo y 10,18 (IC 95%: 5,07-20,43) para TPH alogénico. Los factores de riesgo para el cáncer de piel incluyeron la EICR-C, específicamente para el carcinoma basocelular y el carcinoma escamoso cutáneo (CEC), así como el género masculino y la exposición a voriconazol para el CEC³⁴. La EICR, especialmente la EICR-C y con afectación mucocutánea, podría asociarse a mayor riesgo de cáncer cutáneo por varios motivos, entre ellos la inflamación crónica de la piel y las mucosas en pacientes con EICR-C, así como la mayor necesidad de inmunosupresión para el tratamiento de la EICR. Ya se ha demostrado previamente que la inflamación crónica es un factor de riesgo independiente de cáncer de piel, en particular del CEC⁴⁹. Por otra parte, el voriconazol es un conocido fármaco fototóxico y asociado

Tabla 4 Principales estudios que evalúan el riesgo de queratosis actínicas y cáncer cutáneo posteriores a la realización de TPH

Fuente	Cánceres cutáneos primarios (n) o pacientes con cánceres cutáneos primarios (n)	Número total de pacientes incluidos	Edad en el momento del TPH (años), mediana (rango)	Enfermedades primarias	Intervalo hasta el diagnóstico (años), mediana (rango)	Incidencia acumulada específica de cada cáncer de piel	Factores de riesgo identificados
<i>Carcinoma escamoso cutáneo</i>							
Curtis et al. ⁵³ , 2005	19 CEC	24.011	26,5 (3,5-61,3) (todos los casos de CEC)	LLA (6), ANML (15), LMC (14), linfomas/MM (1), AA (17), FA (4), HGB (1) (todos los casos de CEC)	7 (0,9-22,9)	1,1% a los 20 años	Combinación de azatioprina + ciclosporina + esteroides (todos los casos de CEC); terapias que contienen azatioprina; inmunosupresión de larga duración; EICR crónica
Hasegawa et al. ⁵⁴ , 2005	4 CEC	557	33,6	LMC (2), LNH (1), AA (1)	4,37	ND	ND
Leisenring et al. ⁵⁵ , 2006	53 CEC (incluye mucosos)	211	41,6 (6,8-71,4) (SCC de piel y mucosas)	Insuficiencia hematológica/médula (10), enfermedad hematológica maligna (84), otras neoplasias malignas (1) (CEC de piel y mucosas)	6,3 (0,3-24,8)	3,5% a los 20 años	EICR aguda, EICR crónica, edad más joven en el momento del trasplante (< 10 años)
Gallagher y Forrest ⁵⁵ , 2007	4 CEC	926	49	LMC (1), LMA (1), SMD (1), LNH (1)	2,1	ND	ND
Rizzo et al. ²⁹ , 2009	19 CEC	28.874	ND	ND	ND	ND	EICR crónica, sexo masculino
Yokota et al. ³² , 2012	1 CEC	2.062	46	LMC	1,6	ND	ND

Tabla 4 (continuación)

Fuente	Cánceres cutáneos primarios (n) o pacientes con cánceres cutáneos primarios (n)	Número total de pacientes incluidos	Edad en el momento del TPH (años), mediana (rango)	Enfermedades primarias	Intervalo hasta el diagnóstico (años), mediana (rango)	Incidencia acumulada específica de cada cáncer de piel	Factores de riesgo identificados
Wojenski et al. ⁵⁷ , 2015	27 CEC	381	55 (39-71)	Los más comunes fueron LMA (7), LLC (9) y SMD (6)	ND	19% a los 5 años	Género masculino, neoplasia maligna primaria subyacente de LLC, edad del trasplante, cáncer de piel previo al TPH, fotoaféresis extracorpórea, terapia UV Voriconazol
Lupo-Stanghellini et al. ⁵² , 2016	6 CEC	302	ND	ND	3,5 (0,9-20) (tanto CEC como CBC)	3,2% a 3 años y 6,2% a 5 años (tanto CEC como CBC)	ND
Omland et al. ⁵⁸ , 2016	4 CEC (2 TPH alogénico y 2 TPH autólogo)	3.302	ND	ND	ND	ND	ND
Kuklinski et al. ⁵⁰ , 2017	78 CEC	2.638	ND	ND	ND	ND	EICR crónica, sexo masculino, voriconazol ND
Tanaka et al. ⁵⁹ , 2017	4 (todos carcinomas escamosos orales)	1.060	ND	ND	ND	24,8% a los 2 años (todos los casos orales)	Edad, LLC, EICR crónica
Wu et al. ⁶⁰ , 2019	79 CEC	1.974	58,1	LMA, LLA, LMC, LLC, linfomas, otros	ND	TIR = 9,8; IC 95% = 7,7-12,3	EICR crónica, piel Fitzpatrick tipo I
Scott et al. ⁶¹ , 2020	62 CEC	872	ND	LMA, SMP, LLA, LLC, trastornos de células plasmáticas, LMC, linfomas, otros trastornos no malignos	ND	12,3% a los 5 años; IC 95%, 8,5-16,3	

Tabla 4 (continuación)

Fuente	Cánceres cutáneos primarios (n) o pacientes con cánceres cutáneos primarios (n)	Número total de pacientes incluidos	Edad en el momento del TPH (años), mediana (rango)	Enfermedades primarias	Intervalo hasta el diagnóstico (años), mediana (rango)	Incidencia acumulada específica de cada cáncer de piel	Factores de riesgo identificados
Gruber et al. ⁶² , 2024	17 CEC (incluye 3 orales y 1 genital)	266	ND	LMA	ND	4,2% [IC 95% (2,2, 7,2)] y 8,1% [IC 95% (4,6, 12,8)], a los 10 y 15 años, respectivamente	ND
<i>Carcinoma escamoso cutáneo in situ</i> Gruber et al. ⁶² , 2024	8 (incluye 1 genital)	266	ND	LMA	ND	ND	ND
<i>Carcinoma basocelular</i> Hasegawa et al. ⁵⁴ , 2005	5 CBC	557	39,8	LLA (2), LMC (2), LNH (1)	7,3	ND	ND
Leisenring et al. ⁵⁵ , 2006	201 CBC	211	38,1 (2,9-71,3)	Insuficiencia hematológica/médula (7), cáncer hematológico (150), otras neoplasias malignas (1)	7,9 (0,5-30,2)	6,5% a los 20 años	TBI, color de piel claro, EICR crónica, edad más joven en el momento del trasplante (< 10 años), leucemia/linfomas/enfermedad sanguínea o maligna de la médula como diagnóstico primario

Tabla 4 (continuación)

Fuente	Cánceres cutáneos primarios (n) o pacientes con cánceres cutáneos primarios (n)	Número total de pacientes incluidos	Edad en el momento del TPH (años), mediana (rango)	Enfermedades primarias	Intervalo hasta el diagnóstico (años), mediana (rango)	Incidencia acumulada específica de cada cáncer de piel	Factores de riesgo identificados
Gallagher y Forrest ⁵⁶ , 2007	8 CBC	926	41	LMC (3), LLA (1), LMA (1), SMD (1), MM (1), LNH (1)	7,6	ND	ND
Borgmann et al. ⁶³ , 2008	1 CBC	490	7,8	LLA	20,3	ND	ND
Schwartz et al. ⁶⁴ , 2009	282 CBC	6.306	ND	ND	ND	ND	TBI con mayor riesgo para las edades más jóvenes (< 10 años) en el momento del trasplante y sin exceso de riesgo para edades > 40 años en el momento del trasplante, color de piel claro para pacientes que no se habían sometido a TBI, EICR crónica en pacientes sin TBI
Yokota et al. ³² , 2012	3 CBC	2.062	40 (17-50)	LMA (2), LLA (1)	8,4 (7,1-17,6)	ND	ND
Lupo-Stanghellini et al. ⁵² , 2016	19 CBC	302	ND	ND	3,5 (0,9-20) (tanto CEC como CBC)	3,2% a 3 años y 6,2% a 5 años (tanto CEC como CBC)	NDL
Omland et al. ⁵⁸ , 2016	24 CBC (7 TPH alogénico y 17 TPH autólogo)	3.302	ND	ND	ND	ND	ND
Kuklinski et al. ⁵⁰ , 2017	35 CBC	2.638	ND	ND	ND	ND	EICR crónica, sexo masculino, voriconazol
Wu et al. ⁶⁰ , 2019	54 CBC	1.974	54,5	LMA, LLA, LMC, LLC, linfomas, otros	ND	TIR = 2,5; IC 95% = 1,9-3,2	LLC, acondicionamiento de intensidad reducida, EICR aguda, EICR crónica

Tabla 4 (continuación)

Fuente	Cánceres cutáneos primarios (n) o pacientes con cánceres cutáneos primarios (n)	Número total de pacientes incluidos	Edad en el momento del TPH (años), mediana (rango)	Enfermedades primarias	Intervalo hasta el diagnóstico (años), mediana (rango)	Incidencia acumulada específica de cada cáncer de piel	Factores de riesgo identificados
Scott et al. ⁶¹ , 2020	62 CBC	872	ND	LMA, SMP, LLA, LLC, trastornos de células plasmáticas, LMC, linfomas, otros trastornos no malignos	ND	9,1% a los 5 años; IC 95%, 5,4-12,8	Edad, exposición a fototerapia antes del TPH alogénico
<i>Melanoma</i>							
Baker et al. ⁶⁵ , 2003	8 melanomas	3.372	ND	ND	ND	O:E, 8:0,96, SIR, 8,3 (IC 95%, 3,6-15,1), SIR, 6,7	ND
Curtis et al. ⁵³ , 2005	22 melanomas	24.011	ND	ND	ND	ND	ND
Brown et al. ⁶⁶ , 2005	5 melanomas	605	ND	ND	Norte	(O:3, 5:0,85)	ND
Rizzo et al. ²⁹ , 2009	18 melanomas	28.874	ND	ND	Grupo de 1 a 4 años (< 1 a > 10 años)	O:E, 3,47, SIR, 1,5	Depleción de células T, TBI, periodo de latencia corto (< 1 año), sexo femenino
Yokota et al. ³² , 2012	1 melanoma	2.062	51	LNH	2,1	ND	ND
Mahindra et al. ⁶⁷ , 2015	19 melanomas	4.161	ND	ND		SIR 3,58 (IC, 1,82-6,29)	ND
Omland et al. ⁵⁸ , 2016	6 melanomas (2 TPH alogénico y 4 TPH autólogo)	3.302	ND	ND	ND	ND	ND
Tanaka et al. ⁵⁹ , 2017	1 melanoma	1.060	ND	ND	ND	ND	ND
Wu et al. ⁶⁰ , 2019	11 melanomas	1.974	48,6	LMA, LLA, LMC, LLC, linfomas, otros	ND	TIR = 3,3; IC 95% = 1,7-5,9	Ninguno

AA: anemia aplásica; AF: anemia de Fanconi; CBC: carcinoma basocelular; EICR: enfermedad de injerto contra receptor; HGB: hemoglobinopatías; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; LNH: linfomas no Hodgkin; MM: mieloma múltiple; ND: no descrito; CEC: carcinoma de células escamosas; SIR: razón de incidencia estandarizada; IC: intervalo de confianza; SMD: síndrome mielodisplásico; TBI: irradiación corporal total; TIR: razón de tasas de incidencia; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 5 Principales estudios que evalúan alteraciones mucocutáneas (distintas a EICR) posteriores a TPH

Autor/año	Tamaño muestral	Tipo de estudio y enfermedades evaluadas	Resultados
Canninga-van Dijk et al. ³⁷ , 2003	NE	- Revisión narrativa - Todo tipo de indicaciones	- Los pacientes sometidos a TPH, además de exantemas virales, están sometidos a mayor riesgo de infecciones bacterianas (especialmente piodermitis por <i>Staphylococcus aureus</i>), infecciones por herpes simple y virus varicela-zóster, reactivación de citomegalovirus, molusco contagioso o infecciones fúngicas - Su presentación puede ser atípica y más agresiva, dado su contexto - Es importante reseñar la posibilidad de linfoma post-trasplante asociado al VEB, aunque la presentación con lesiones cutáneas aisladas es rara
Mabuchi et al. ⁴¹ , 2012	1	- Caso clínico aislado - Unicéntrico - LNH	La psoriasis puede desarrollarse <i>de novo</i> tras un TPH de donante sin psoriasis ^a . En este caso, a los 10 años después del TPH alogénico en un paciente con LNH
Khalil et al. ⁶⁸ , 2014	92	- Estudio de cohortes retrospectivo - Unicéntrico - Enfermedades no malignas	- Seis pacientes (6,5%) fueron diagnosticados de vitíligo sin relación con EICR crónica, 6 (6,5%) de anemia hemolítica autoinmune, 6 (6,5%) de trombocitopenia idiopática, 3 (3,3%) de leucopenia leve, 2 (2,2%) de anemia aplásica y uno (1,1%) de enfermedad tiroidea autoinmune - Las complicaciones autoinmunes fueron más frecuentes en pacientes con TPH secundario a trastornos metabólicos
Kato et al. ⁴⁷ , 2015	1	- Caso clínico aislado - Unicéntrico - Leucemia linfoblástica T	- El TPH podría constituir un factor de riesgo para penfigoide ampolloso en pacientes sometidos a TPH, por lo que, ante clínica sospechosa, debe ser descartado con clínica, biopsia y serología con anticuerpos anti-membrana basal epidérmica
Bae et al. ⁴² , 2016	2.457 receptores de TPH vs. 8.241 controles	- Estudio de cohortes retrospectivo - Multicéntrico - Todos los diagnósticos	- Se encontró una asociación a vitíligo en pacientes sometidos a TPH, de forma independiente a la presencia de EICR y superior al grupo control - Los factores de riesgo más asociados a la aparición de vitíligo fueron el TPH alogénico y la fuente médula ósea
Song et al. ⁴⁴ , 2017	85 receptores de TPH vs. 85 controles	- Estudio de cohortes prospectivo - Unicéntrico - Todos los diagnósticos	- Los niños sometidos a TPH tenían significativamente más nevos que los controles (mediana [intervalo]: 44 (0-150) frente a 11 (0-94), $p = 0,0001$) - Los niños con TPH tenían significativamente más nevos > 5 mm de diámetro y más nevos atípicos que los controles - Entre los factores asociados a un mayor número de nevos se incluían la indicación maligna del TPH, la QT previa al trasplante, la exposición a TBI y el acondicionamiento mieloablativo
Bresters et al. ⁴³ , 2017	263	- Estudio de cohortes retrospectivo - Unicéntrico - Todos los diagnósticos	- El porcentaje de alopecia permanente fue del 15,6% (41/263 pacientes) - Un régimen de acondicionamiento con busulfán y busulfán más fludarabina (OD 5,7 [IC: 2,5-12,7] y OR 7,4 [IC: 3,3-16,2], respectivamente, fue el principal factor de riesgo, y se asoció a alopecia independientemente de la EICR aguda/crónica

Tabla 5 (continuación)

Autor/año	Tamaño muestral	Tipo de estudio y enfermedades evaluadas	Resultados
Huang et al. ⁴⁸ , 2018	85	- Estudio de cohortes retrospectivo - Unicéntrico - Todos los diagnósticos	- Un 14% (n = 12) de los pacientes desarrollaron vitiligo; un 16% (n = 14), psoriasis/sebopsoriasis; un 25% (n = 21), alopecia; y un 6% (n = 5), alteraciones ungueales - Entre los factores significativamente asociados con el vitiligo independientes de la EICR se encontraban la indicación de inmunodeficiencia primaria y la menor edad en el momento del trasplante (< 10 años) - Los factores significativamente asociados con la alopecia independientes de la EICR fueron el acondicionamiento con busulfán y los antecedentes familiares de alopecia androgénica precoz - El único factor de riesgo identificado para alteraciones ungueales fue el antecedente de EICR crónica
Miyagi et al. ⁴⁵ , 2023	2	- Dos casos clínicos y revisión de la literatura - Unicéntrico	- La dermatomiositis puede ser una complicación tardía del TPH, y es esencial descartarla ante clínica cutánea y muscular compatible en pacientes sometidos a TPH

EICR: enfermedad injerto contra receptor; IC: intervalo de confianza; LNH: linfoma no Hodgkin; NE: no especificado; OR: odds ratio; QT: quimioterapia; TBI: irradiación corporal total; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

^a Previamente, se habían descrito 2 casos de psoriasis tras TPH en pacientes sometidos a un trasplante de un donante con psoriasis.

a carcinogénesis, derivado de la producción de radicales con su metabolismo. Su empleo como profilaxis antifúngica en pacientes sometidos a TPH se ha relacionado con cáncer cutáneo, especialmente en el espectro de queratosis actínica-carcinoma escamoso cutáneo⁵⁰⁻⁵².

Debido al riesgo incrementado de cáncer cutáneo, diversos autores han recomendado la realización de un cribado selectivo y seguimiento de cáncer cutáneo en estos pacientes³⁴⁻³⁶.

Otras alteraciones mucocutáneas tras trasplante de progenitores hematopoyéticos (tabla 5)^{37,41-44,45,47,50,70}

Los individuos sometidos a TPH pueden presentar numerosas alteraciones mucocutáneas. Además de las comentadas EICR, infecciones virales, toxicodermias y segundas neoplasias mucocutáneas nos centraremos en otras infecciones, así como en otras entidades menos frecuentes. Las infecciones mucocutáneas más frecuentes tras TPH son las producidas por el virus varicela-zóster, las infecciones del túnel o del orificio de salida relacionadas con catéteres y las manifestaciones cutáneas de infecciones bacterianas o fúngicas diseminadas. Son frecuentes las áreas focales de celulitis bacteriana en las extremidades inferiores en el contexto de edema por insuficiencia cardíaca, linfedema y alteración del retorno venoso^{37,38}. Igualmente, son relativamente frecuentes las infecciones por molusco contagioso y citomegalovirus. Es importante resaltar que su presentación puede ser atípica y más agresiva, dado el contexto de inmunosu-

presión y de administración de múltiples fármacos en los pacientes sometidos a TPH³⁹, así como la posibilidad de linfoma post-trasplante asociado al virus de Epstein-Barr, aunque la presentación con lesiones cutáneas aisladas es rara⁴⁰.

Otras dermatosis incluyen el desarrollo *de novo* de psoriasis⁴¹, de vitiligo en pacientes sin otros síntomas de EICR-C⁴², de alopecia en pacientes sin otros síntomas de EICR-C⁴³, o aparición de nevus melanocíticos en niños⁴⁴. Recientemente, se han descrito varios casos de dermatomiositis en pacientes sometidos previamente a TPH, algunas de ellas con afectación pulmonar severa^{45,46}, así como un caso de penfigoide ampolloso post-TPH⁴⁷. Un estudio reciente describió las alteraciones cutáneas tardías en niños sometidos a TPH, destacando la elevada incidencia de vitiligo, de psoriasis/sebopsoriasis, de alopecia y los cambios ungueales, especialmente en niños con EICR-C, edad < 10 años al TPH e inmunodeficiencia primaria como enfermedad basal al TPH⁴⁸.

Discusión

En esta revisión, se han presentado los principales cambios mucocutáneos en pacientes sometidos a TPH. Entre ellos, destaca por su frecuencia y potencial gravedad la EICR. En su variante aguda, plantea un diagnóstico diferencial muy complejo, especialmente con toxicodermias e infecciones víricas. Es esencial una adecuada historia clínica para su correcto diagnóstico, dada la inespecificidad de sus lesiones^{5,8,10}. En su tratamiento, además de los corticoides tópicos o sistémicos, cabe resaltar la reciente aprobación de

ruxolitinib como tratamiento de segunda línea¹⁵⁻¹⁷. Por su parte, en referencia a la EICR-C, quizá su aspecto más destacado sea su polimorfismo, pudiendo presentarse de más de 10 formas diferentes a nivel cutáneo, destacando las variantes liquenoide y esclerodermiforme; al igual que a nivel oral, genital, capilar o ungüeal^{5,7}. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de realizar revisiones dermatológicas para un adecuado diagnóstico y seguimiento. Igualmente, es esencial la realización de sesiones multidisciplinarias, dada su potencial afectación multiorgánica.

Conclusiones

El TPH ha revolucionado el tratamiento de diversas enfermedades hematológicas y no hematológicas, pero con un riesgo significativo de complicaciones mucocutáneas. Entre ellas, destacan la EICR, aguda y crónica, cuyo diagnóstico y tratamiento pueden ser notoriamente complejos. Otras patologías frecuentes son las infecciones con manifestaciones cutáneas y las toxicodermias. La identificación y manejo temprano de estas complicaciones, junto con un enfoque multidisciplinar, son esenciales para mejorar la calidad de vida y los resultados a largo plazo de estos pacientes. Asimismo, es recomendable el cribado de cáncer cutáneo en estos individuos, especialmente si presentan factores de riesgo, y entregar recomendaciones de fotoprotección.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gratwohl A, Niederwieser D. History of hematopoietic stem cell transplantation: evolution and perspectives. *Curr Probl Dermatol*. 2012;43:81–90.
- Memoria de actividad TPH. ONT; 2022 [consultado 10 Jul 2024]. Disponible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Memoria-TPH-2022-1.pdf>
- Niederwieser D. General Principles of HSCT. En: Gluckman É, Niederwieser D, Aljurf M, editores. *Establishing a Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit: A Practical Guide*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 13–25.
- Dambricourt V, Bassompierre A, Le Calve C, Magro L, Beauvais D, Srour M, et al. High frequency of cutaneous eruptions within the first year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JEADV Clinical Practice*. 2023;2:456–64.
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:389–401, e1.
- Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, van Biezen A, van der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:126–36.
- Ballester-Sánchez R, Navarro-Mira M, Sanz-Caballer J, Botella-Estrada R. Review of Cutaneous Graft-vs-Host Disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:183–93.
- Peñas PF, Zaman S. Many faces of graft-versus-host disease. *Australas J Dermatol*. 2010;51:1–10, quiz 11.
- Hogenes MCH, Te Boome LCJ, van der Valk DC, van Dijk MR, de Weger RA, Kuball J, et al. Clinical versus histological grading in the assessment of cutaneous graft versus host disease. *Eur J Med Res*. 2019;24:19.
- Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous Graft-Versus-Host Disease: Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:33–50.
- Lehman JS, Gibson LE, el-Azhary RA, Chavan RN, Hashmi SK, Lohse CM, et al. Acute cutaneous graft-vs.-host disease compared to drug hypersensitivity reaction with vacuolar interface changes: a blinded study of microscopic and immunohistochemical features. *J Cutan Pathol*. 2015;42:39–45.
- Weaver J, Bergfeld WF. Quantitative analysis of eosinophils in acute graft-versus-host disease compared with drug hypersensitivity reactions. *Am J Dermatopathol*. 2010;32:31–4.
- Bhattarai A, Shah S, Yadav R, Dhakal G, Neupane R, Paudel S, et al. Diagnostic and prognostic role of elafin in skin acute graft versus host disease: a systematic review. *Hematology*. 2024;29:2293497.
- Motaei J, Yaghmaie M, Pashaiefar H, Mousavi SA, Ghavamzadeh A, Ahmadvand M, et al. Differential microRNAs expression in acute graft-versus-host disease as potential diagnostic biomarkers. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:2339–42.
- Link-Rachner CS, Sockel K, Schuetz C. Established and Emerging Treatments of Skin GvHD. *Front Immunol*. 2022;13:838494.
- Hong J, Fraebel J, Yang Y, Tkacyk E, Kitko C, Kim TK. Understanding and treatment of cutaneous graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58:1298–313.
- Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1800–10.
- Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of Graft-Versus-Host Disease. *Dermatol Clin*. 2019;37:569–82.
- Cho A, Paulitschke V, Just U, Knobler R. Cutaneous manifestations of acute and chronic graft-versus-host disease. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020;155:76–87.
- Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, Hingorani S, Horn T, Huber E, 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;21:589–603.
- Crossland RE, Perutelli F, Bogunia-Kubik K, Mooney N, Milutin Gašperov N, Pučić-Baković M, et al. Potential Novel Biomarkers in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol*. 2020;11:602547.
- Ramos GA, Leite TDB, Lobo CB, Santos PS, Moreira MCR, Antunes HS. Treatment of oral chronic graft-versus-host disease: a retrospective cohort study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2021;19:eAO6177.
- Berman H, Shimshak S, Reimer D, Brigham T, Hedges MS, Degesys C, et al. Skin Cancer in Solid Organ Transplant Recipients: A Review for the Nondermatologist. *Mayo Clin Proc*. 2022;97:2355–68.
- Rizvi SMH, Aagnes B, Holdaas H, Gude E, Boberg KM, Bjørtuft Ø, et al. Long-term Change in the Risk of Skin Cancer After Organ Transplantation: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 2017;153:1270–7.
- Shope C, Andrews L, Leath MN, Linkous C, Lee LW. Identifying risk factors for cutaneous disease among solid organ transplant recipients: A retrospective review. *JAAD Int*. 2023;11:157–64.
- Jambusaria-Pahlajani A, Crow LD, Lowenstein S, Garrett GL, Melcher ML, Chan A-W, et al. Predicting skin cancer in organ transplant recipients: development of the SUNTRAC screening tool using data from a multicenter cohort study. *Transpl Int*. 2019;32:1259–67.
- Gómez-Tomás Á, Bouwes Bavinck JN, Genders R, González-Cruz C, de Jong E, Arron S, et al. External Validation of the Skin and UV Neoplasia Transplant Risk Assessment Calculator (SUNTRAC) in a Large European Solid Organ Transplant Recipient Cohort. *JAMA Dermatol*. 2023;159:29–36.

28. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10:220–7.
29. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113:1175–83.
30. Danylesko I, Shimoni A. Second Malignancies after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19:9.
31. Wareham NE, Li Q, Sengeløv H, Da Cunha-Bang C, Gustafsson F, Heilmann C, et al. Risk of de novo or secondary cancer after solid organ or allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145:3125–35.
32. Yokota A, Ozawa S, Masanori T, Akiyama H, Ohshima K, Kanda Y, et al. Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:95–100.
33. Szlauer-Stefańska A, Kamińska-Winciorek G, Giebel S, Baglaj M. Secondary skin neoplasms in patients after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation procedures. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29:1221–30.
34. Mansilla-Polo M, López-Davia J, De Unamuno-Bustos B, Martín-Torregrosa D, Abr-Pérez C, Ezzatvar Y, et al. Skin cancer risk after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2024;63:1691–700.
35. Dyer G, Larsen SR, Gilroy N, Brice L, Greenwood M, Hertzberg M, et al. Adherence to cancer screening guidelines in Australian survivors of allogeneic blood and marrow transplantation (BMT). *Cancer Med*. 2016;5:1702–16.
36. Lee A, Netchiporouk E, Litvinov IV. Annual Screening for Skin Cancers Should Be Implemented in High-Risk Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *J Cutan Med Surg*. 2019;23:646–7.
37. Canninga-van Dijk MR, Sanders CJ, Verdonck LF, Fijnheer R, van den Tweel JG. Differential diagnosis of skin lesions after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology*. 2003;42:313–30.
38. Young J-AH, Weisdorf DJ. Infections in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015:3425–39, e5.
39. Mansilla-Polo M, Martín-Torregrosa D, Becerril-Andrés S, Botella-Estrada R. Lesion on the back of the hand in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Infection*. 2024;52:1705–6, doi: 10.1007/s15010-024-02214-z. Erratum in: *Infection*. 2024;52:1691.
40. Sahin U, Toprak SK, Atila PA, Atila E, Demirel T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. 2016;22:505–14.
41. Mabuchi T, Kojima T, Yamaoka H, Hiruma A, Ikoma N, Tamiya S, et al. Development of psoriasis 10 years after allogeneic hematopoietic cell transplantation from non-psoriatic donor: Further evidences for genetics and immunopathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2012;39:1072–4.
42. Bae JM, Choi KH, Jung HM, Kim SY, Kim M, Kim GM, et al. Subsequent vitiligo after hematopoietic stem cell transplantation: A nationwide population-based cohort study from Korea. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:459–63.
43. Bresters D, Wanders DCM, Louwerens M, Ball LM, Fiocco M, van Doorn R. Permanent diffuse alopecia after haematopoietic stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:984–8.
44. Song JS, London WB, Hawryluk EB, Guo D, Sridharan M, Fisher DE, et al. Risk of melanocytic nevi and nonmelanoma skin cancer in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:989–97.
45. Miyagi R, Nakachi S, Tamaki Y, Doi M, Nakajima T, Kitamura S, et al. Clinically amyopathic dermatomyositis manifested after the allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Case presentation and literature review. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2023;7:102–7.
46. Futamura M, Ozaki Y, Makino H, Tsujimoto S, Shigesaka M, Tanaka A, et al. Anti-MDA-5 Antibody-positive Dermatomyositis after Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Acute Transformation of Chronic Myelogenous Leukemia. *Intern Med*. 2023;62:1081–7.
47. Kato K, Koike K, Kobayashi C, Iijima S, Hashimoto T, Tsuchida M. Bullous pemphigoid after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Int*. 2015;57:480–3.
48. Huang JT, Song JS, Hawryluk EB, London WB, Guo D, Sridharan M, et al. Nonmalignant late cutaneous changes after allogeneic hematopoietic stem cell transplant in children. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:230–7.
49. Kuraitis D, Murina A. Squamous Cell Carcinoma Arising in Chronic Inflammatory Dermatoses. *Cutis*. 2024;113:29–34.
50. Kuklinski LF, Li S, Karagas MR, Weng W-K, Kwong BY. Effect of voriconazole on risk of nonmelanoma skin cancer after hematopoietic cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:706–12.
51. Tang H, Shi W, Song Y, Han J. Voriconazole exposure and risk of cutaneous squamous cell carcinoma among lung or hematopoietic cell transplant patients: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:500–7, e10.
52. Lupo-Stanghellini MT, Greco R, Assanelli A, Perini T, Guggiari E, Lorentino F, et al. Voriconazole and Non-Melanoma Skin Cancer after Allogeneic HSCT: Results of a Prospective Dedicated Follow-up Program in 302 Patients. *Blood*. 2016;128, 3442–3442.
53. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, Socié G, Sobocinski KA, Flowers MED, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood*. 2005;105:3802–11.
54. Hasegawa W, Pond GR, Rifkind JT, Messner HA, Lau A, Daly AS, et al. Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:51–5.
55. Leisenring W, Friedman DL, Flowers MED, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24:1119–26.
56. Gallagher G, Forrest DL. Second solid cancers after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 2007;109:84–92.
57. Wojenski DJ, Bartoo GT, Merten JA, Dierkhising RA, Barajas MR, El-Azhary RA, et al. Voriconazole exposure and the risk of cutaneous squamous cell carcinoma in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 2015;17:250–8.
58. Omland SH, Gniadecki R, Hædersdal M, Helweg-Larsen J, Omland LH. Skin Cancer Risk in Hematopoietic Stem-Cell Transplant Recipients Compared With Background Population and Renal Transplant Recipients: A Population-Based Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 2016;152:177–83.
59. Tanaka Y, Kurosawa S, Tajima K, Tanaka T, Ito R, Inoue Y, et al. Increased incidence of oral and gastrointestinal secondary cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:789–91.
60. Wu PA, Stern RS, Huang V, Liu KX, Chen CA, Tzachanis D, et al. Reduced-Intensity Conditioning Regimens, Prior Chronic Lymphocytic Leukemia, and Graft-Versus-Host Disease Are Associated with Higher Rates of Skin Cancer after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Invest Dermatol*. 2019;139:591–9.
61. Scott JF, Brough KR, Grigoryan KV, Muzic JG, Kim GY, Conic RRZ, et al. Risk Factors for Keratinocyte Carcinoma in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplants. *JAMA Dermatol*. 2020;156:631–9.
62. Isabella G, Katharina A, Matthias E, Oliver K, Daniel W. Secondary solid malignancies and precancerous lesions after

- allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using non-total body irradiation-based conditioning in acute myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2024;150:152.
63. Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G, et al. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer.* 2008;44:257–68.
64. Schwartz JL, Kopecky KJ, Mathes RW, Leisenring WM, Friedman DL, Deeg HJ. Basal cell skin cancer after total-body irradiation and hematopoietic cell transplantation. *Radiat Res.* 2009;171:155–63.
65. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NKC, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2003;21:1352–8.
66. Brown JR, Yeckes H, Friedberg JW, Neuberg D, Kim H, Nadler LM, et al. Increasing incidence of late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:2208–14.
67. Mahindra A, Raval G, Mehta P, Brazauskas R, Zhang M-J, Zhong X, et al. New cancers after autotransplantations for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:738–45.
68. Khalil A, Zaidman I, Bergman R, Elhasid R, Ben-Arush MW. Autoimmune complications after hematopoietic stem cell transplantation in children with nonmalignant disorders. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:581657.