



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Aproximación a la enfermedad injerto contra huésped cutánea



R. Ballester-Sánchez^{a,*}, M. Navarro-Mira^a, J. Sanz-Caballer^b y R. Botella-Estrada^a

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

^b Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Valencia, España

Recibido el 13 de agosto de 2015; aceptado el 4 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 25 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Enfermedad injerto
contra huésped
cutánea;
Trasplante de
progenitores
hematopoyéticos;
Dermatopatología

KEYWORDS

Cutaneous
graft-versus-host
disease;
Hematopoietic stem
cell transplant;
Dermopathology

Resumen La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una enfermedad multisistémica que aparece como complicación de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. Se basa en el reconocimiento de tejidos del receptor por parte de la inmunidad heredada del donante. La piel y las mucosas son los órganos más frecuentemente afectados. Se clasifica en aguda y crónica, en función de su fisiopatología y presentación clínica. La forma aguda se manifiesta típicamente con la tríada de exantema, diarrea e hiperbilirrubinemia, y el tratamiento se basa en el uso de corticoides e inmunosupresores sistémicos. Las manifestaciones cutáneas de la forma crónica se dividen en esclerodermiformes y no esclerodermiformes. Puede afectar también a mucosas y faneras. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, aunque en casos dudosos la biopsia cutánea puede ayudar a confirmarlo. El tratamiento puede ser tópico, sistémico o físico, en función de la extensión, localización, profundidad de las lesiones y afectación de otros órganos.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Review of Cutaneous Graft-vs-Host Disease

Abstract Graft-vs-host disease (GVHD) is a multisystem disease that arises as a complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplant. It is due to recognition of the recipient's tissues by immune cells from the donor. The skin and mucous membranes are the organs most commonly affected. GVHD is classified as acute or chronic depending on the pathophysiology and clinical presentation. Acute GVHD typically presents with the triad of rash, diarrhea, and hyperbilirubinemia, and treatment is based on systemic corticosteroid and immunosuppressant therapy. The cutaneous manifestations of chronic GVHD are divided into sclerodermiform and nonsclerodermiform, and the mucous membranes and skin appendages may also be affected.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roseta999@hotmail.com (R. Ballester-Sánchez).

The diagnosis is mainly clinical, but skin biopsy can help in doubtful cases. Treatment can be topical, systemic, or physical, depending on the size, site, and depth of the lesions and the involvement of other organs.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una enfermedad multisistémica que aparece como complicación de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico. Este procedimiento es el único tratamiento curativo para ciertas enfermedades hematológicas, y se basa en una sustitución de una hematopoyesis ineficaz del paciente por otra procedente de un donante sano, que puede proceder de médula ósea (MO), sangre periférica (SP) o sangre de cordón umbilical (SCU)¹. A pesar de las medidas profilácticas que se toman su incidencia sigue siendo elevada¹. Puede afectar a cualquier órgano, aunque la piel y las mucosas son los órganos más frecuentemente afectados (20-70%), los más rápidamente visibles y los más accesibles para la realización de una biopsia.

La EICH es una complicación que contribuye en gran manera a la morbimortalidad asociada al TPH alogénico, siendo la causa de muerte más frecuente tras la recidiva de la neoplasia hematológica que motivó el TPH¹. Por ello hoy en día sigue siendo la principal barrera para un uso más amplio, a pesar de ser el único tratamiento curativo para una gran variedad de enfermedades hematológicas y no hematológicas¹.

Fisiopatología y clasificación

La EICH se basa en el reconocimiento de tejidos del receptor por parte de la inmunidad heredada del donante. Es el resultado de la interacción entre las células presentadoras de antígenos (CPA) del receptor y las células T maduras del donante¹, con la consiguiente desregulación inmune, que da lugar a un proceso de inflamación y destrucción de las células del receptor. Se trata de un trastorno aloinmune y

autoinmune que conlleva inmunodeficiencia, afectación de la calidad de vida y disminución de la supervivencia^{2,3}. Este fenómeno tiene consecuencias negativas para el paciente, pero a su vez tiene un efecto beneficioso en aquellos pacientes con neoplasias hematológicas, ya que actúa también contra el tumor primario impidiendo su recidiva (concepto de vigilancia tumoral)⁴. Es por ello que en el tratamiento de la EICH se intenta llegar a un equilibrio entre una mínima EICH, controlada pero no abolida completamente para poder tener ese efecto de vigilancia tumoral.

La EICH se clasifica en 2 tipos, aguda (EICHa) y crónica (EICHc). Clásicamente se distinguían por presentarse antes o después de los 100 días post-TPH, pero actualmente se distinguen en función de sus distintos mecanismos fisiopatológicos y de su presentación clínica⁵ (tabla 1). En fases iniciales predominan cambios inflamatorios debido fundamentalmente a fenómenos de alorreactividad. En etapas más avanzadas se desarrollan fenómenos de autoinmunidad e inmunodeficiencia que, con el paso del tiempo, van produciendo lesión tisular por reparación y fibrosis (fig. 1). A pesar de que se trata de un proceso dinámico y superponible, no necesariamente los pacientes presentan ambas formas ni se explican por mecanismos fisiopatológicos comunes, por lo que se estudian por separado.

La forma aguda se explica mediante un modelo de 3 fases: 1) en una primera fase el régimen de acondicionamiento produce daño del queratinocito en un ambiente proinflamatorio; 2) este ambiente induce a la presentación de antígenos (Ag) por las células dendríticas (CD) del huésped a los linfocitos T del donante con su posterior activación; y 3) lo anterior promueve una respuesta Th1 que da lugar a la necrosis de queratinocitos⁶.

La fisiopatogenia de la EICHc se basa tanto en fenómenos de alorreactividad como de autoinmunidad. Tras un daño en el timo debido al régimen de acondicionamiento y/o a la

Tabla 1 Clasificación de la EICH

Tipo	Tiempo desde TPH	Signos o síntomas EICH aguda ^a	Signos o síntomas EICH crónica ^b
EICH aguda			
<i>Clásica</i>	≤ 100 días	Sí	No
<i>Persistente, recurrente o de inicio tardío</i>	> 100 días	Sí	No
EICH crónica			
<i>Clásica</i>	Sin límite de tiempo	No	Sí
Liquenoide	Más inicial		
Esclerodermiforme	Más tardía		
<i>Síndrome de solapamiento</i>		Sí	Sí

Adaptada de Filopovich et al.⁵

EICH: enfermedad injerto contra huésped; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

^a Rash maculopapular, diarrea, o hepatitis colestásica.

^b Múltiples órganos (fibrosis).

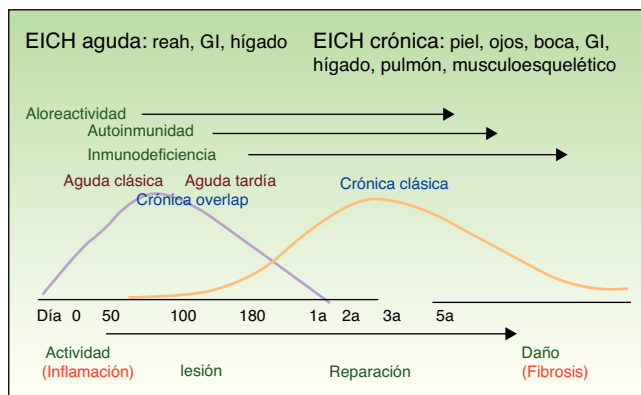


Figura 1 Esquema evolutivo de la EICH aguda y crónica. GI: gastrointestinal.

Adaptada de: <http://ccr.cancer.gov/resources/gvhd/about.asp>

EICHa se produce una pérdida de tolerancia a los propios tejidos. Se desencadena una respuesta compleja donde participan linfocitos T CD4+, CD8+, LT reguladores y linfocitos B (LB) con la producción de autoanticuerpos. Mediante respuestas Th1, Th2 y Th17 se producen citocinas inflamatorias que dan lugar a fibrosis y disfunción de órganos⁷⁻⁹. Se ha observado que los pacientes con EICHc presentan una alta incidencia de autoanticuerpos (ANA, DNAs, anti-músculo liso) y, aunque estos no se relacionan con manifestaciones órgano-específicas, su presencia se ha asociado, en algunos estudios, con mayor riesgo de desarrollar una EICHc extensa y esclerótica¹⁰⁻¹².

Enfermedad injerto contra huésped aguda

Es necesario conocer la situación y el entorno del paciente durante esta primera etapa tras el TPH para orientar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Durante los primeros 100 días tras el TPH el paciente sufre una intensa inmunosupresión inducida, que se va recuperando de manera paulatina y ordenada por las distintas series hematopoyéticas tras el prendimiento del injerto. Además, el paciente se encuentra expuesto a múltiples fármacos mieloablativos, inmunosupresores y antiinfecciosos profilácticos. Son por tanto frecuentes las complicaciones infecciosas y los efectos secundarios a fármacos.

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de EICH aguda son: una mayor disparidad del HLA, mayor edad del donante y receptor, aloinmunización del donante (transfusiones previas, mujeres con embarazos), uso de SP como fuente de progenitores hematopoyéticos y cantidad de linfocitos T del inóculo⁶.

Clínica, estadificación clínica y clasificación

A pesar de ser una enfermedad multisistémica la piel y las mucosas son los órganos más frecuentemente afectados, y habitualmente los primeros en presentarse, por lo que en muchos casos serán clave para el diagnóstico. El hígado y el intestino son los siguientes en frecuencia, por lo que la tríada característica es el exantema, la hiperbilirrubinemia y la diarrea¹³.

La clínica cutánea puede iniciarse en forma de disestesias, prurito, eritema o edema que progresivamente da lugar a un exantema morbiliforme o foliculotropo generalizado de predominio troncular, progresivo y confluyente, que evoluciona de manera centrífuga. Es típica la afectación palmo-plantar y retroauricular (fig. 2). Si es muy intenso puede dar lugar a la formación de ampollas por despegamiento dermo-epidérmico. Es frecuente la afectación de mucosas (oral, genital, nasal y ocular), que se manifiesta como una mucositis.

La estadificación clínica de la EICH aguda varía de 0 a 4 en función de la clínica y del porcentaje de superficie corporal afectada¹³. De la misma manera existe una clasificación de 0-4 para la afectación hepática en función del nivel de bilirrubina en sangre e intestinal, según la cuantificación de la diarrea.

La EICH aguda se clasifica en: *clásica* si aparece en los primeros 100 días post-TPH, *persistente* si dura más allá de los 100 días, *recurrente* si desaparece pero vuelve a aparecer más allá del día 100 y *de inicio tardío* si se manifiesta a partir del día 100 (tabla 1 y fig. 1)⁵.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la EICH aguda es clínico por la presencia de la tríada característica de exantema, diarrea e hiperbilirrubinemia, aunque no necesariamente debe afectar a todos los órganos.

En esta fase inicial tras el TPH debemos tener en cuenta otras posibilidades diagnósticas que también son muy frecuentes, y que se pueden manifestar de manera similar, en forma de *rash*. Las toxicodermias y los exantemas infecciosos (frecuentemente virales) son las entidades con las que deberemos realizar el diagnóstico diferencial¹⁴. La eritrodisestesia palmo-plantar, la siringometaplasia y la necrólisis epidérmica tóxica son toxicodermias relativamente frecuentes en estos pacientes que se deben distinguir de la EICH. Los virus que más frecuentemente muestran manifestaciones debido a su reactivación tras un TPH son el CMV, el VEB, el VHS tipo 1 y 2, el VVZ y el HHV tipo 6, 7 y 8.

Se debe tener en cuenta el contexto clínico del paciente, la cronología de las lesiones y de los fármacos administrados y el resto de manifestaciones sistémicas para llegar al diagnóstico, aunque en muchos casos resulta tremendamente difícil diferenciar estos procesos.

Histopatología y estadificación patológica

El estudio histopatológico de una biopsia cutánea puede apoyar el diagnóstico de EICH aguda, pero esta no es específica¹⁵. La toma de una biopsia cutánea que incluya folículos pilosos puede ser de ayuda para el diagnóstico histopatológico. Característicamente se observa una dermatitis de interfase vacuolar con apoptosis de queratinocitos y presencia de linfocitos satélite alrededor de estos (fig. 3). En estadios avanzados puede observarse una separación dermo-epidérmica con formación de ampollas subepidérmicas.

De la misma manera que ocurre con la clínica, con la histología también existe una gradación de 0 a 4 en función del grado de afectación dermo-epidérmica¹⁶.



Figura 2 Clínica de la EICH aguda.

A. Exantema macular foliulotrópico confluyente de predominio troncular. B. Afectación retroauricular. C. Detalle del exantema. D. Afectación palmar.

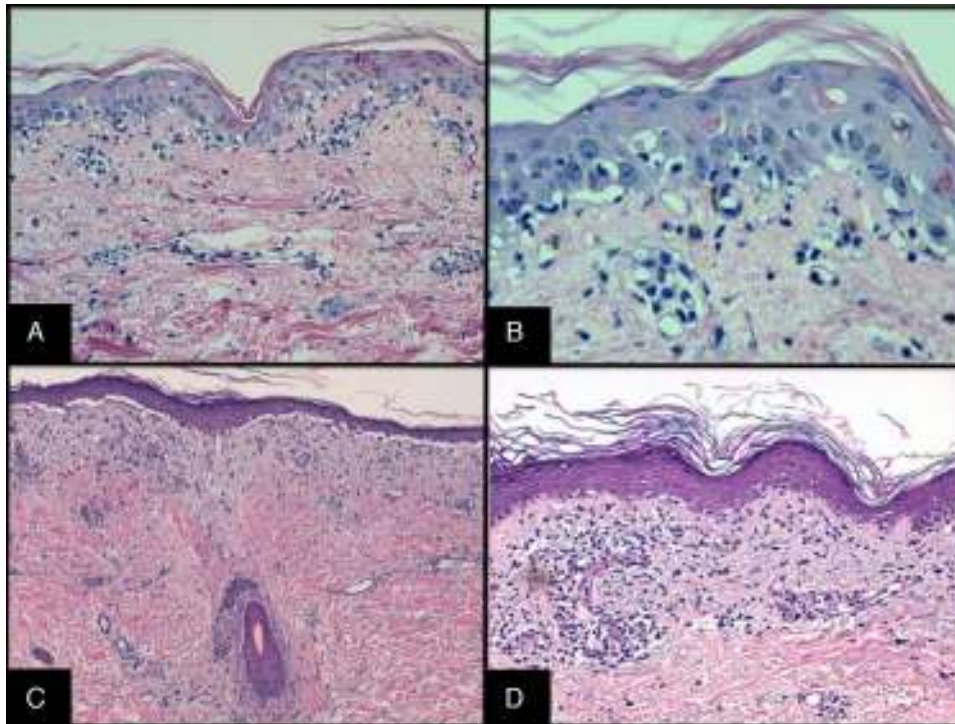


Figura 3 Histopatología de la EICH cutánea.

A y B. Aguda. HE \times 20 y HE \times 40. Dermatitis de interfase vacuolar con apoptosis de queratinocitos y presencia de linfocitos satélite. C y D. Crónica. HE \times 10 y HE \times 20. Dermatitis de interfase con despegamiento dermo-epidérmico con afectación del folículo.

El diagnóstico diferencial histológico sigue planteando los mismos problemas que la clínica; básicamente debe realizarse con toxicodermias y exantemas infecciosos. Algunas características histopatológicas pueden ayudarnos a diferenciar la EICHa de las toxicodermias. Existen controversias sobre la utilidad en el recuento de eosinófilos para el diagnóstico diferencial^{15,17}. La afectación anexial iría a favor de que se tratara de EICH mientras que la presencia de espongirosis, infiltrado inflamatorio denso y extravasación hemática hablaría a favor de toxicidad medicamentosa. En estudios investigacionales se ha observado que la expresión inmunohistoquímica de la elafina ocupando todo el espesor de la epidermis sería de utilidad para el diagnóstico diferencial con reacciones a fármacos, donde solo se teñiría la capa granulosa¹⁸.

Enfermedad injerto contra huésped crónica

Generalmente se presenta tras los primeros 100 días post-TPH, con una media entre los 4 y 6 meses¹⁹. Durante este periodo el grado de inmunosupresión es menor, pero sigue existiendo, debido tanto a la toma de inmunosupresores (IS) como al propio TPH. Los pacientes están asimismo expuestos a múltiples fármacos, cuyos efectos secundarios pueden aparecer de manera inmediata o a largo plazo.

Son factores de riesgo para el desarrollo de EICHc los siguientes: presencia de EICHa previa, pacientes o donantes de edad avanzada, mujer donante en receptor masculino, donante no emparentado o con incompatibilidad HLA, SP como fuente de progenitores hematopoyéticos (mayor que MO y esta a su vez mayor que SCU), diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) e infusión de linfocitos del donante⁶.

Son factores de mal pronóstico: el inicio progresivo, la afectación cutánea mayor del 50% al diagnóstico, trombocitopenia menor de 100.000 y la presencia de afectación pulmonar (bronquiolitis) o de múltiples órganos²⁰.

Hay que recalcar que las estrategias que han mejorado las tasas de EICH aguda no han disminuido la incidencia de EICHc²¹.

Clínica, estadificación clínica y clasificación

La EICHc puede aparecer como extensión de la EICH aguda (*progresiva*), tras un intervalo libre de enfermedad (*quiescente*) o sin precedente agudo (*de novo*)^{2,3}.

Se distingue la forma *clásica* (sin límite de tiempo pero con signos o síntomas característicos) del *síndrome de solapamiento*, donde coexisten síntomas o signos característicos de la forma aguda y crónica⁵.

Es una enfermedad multisistémica que puede repercutir en cualquier órgano, ya sea uno o varios. Los órganos más frecuentemente afectados son la piel y la mucosa oral²². Los siguientes órganos afectados en orden decreciente son: el hígado, los ojos (síndrome seco), el intestino y el pulmón.

La clínica cutánea es muy variada y puede afectar tanto a la piel y las mucosas como a las faneras. Las manifestaciones cutáneas se distinguen en 2 grupos, escleróticas y no escleróticas^{23,24}. Dentro del primer grupo, y de superficial a profundo, se encuentran el liquen escleroso y atrófico (LEA), la morfea y la fascitis. Formando parte del segundo grupo se encuentran el liquen plano, la poiquilodermia y la queratosis pilar. Otras formas de presentación menos frecuentes

son la paniculitis, las alteraciones en la pigmentación y en la sudoración, el eritema, el *rash*, el prurito, la ulceración, el vitiligo y la alopecia areata, entre otras²⁵ (fig. 4). Las lesiones liquenoides suelen aparecer de manera más temprana y pueden evolucionar más tardíamente a formas esclerodermiformes, aunque no todas las lesiones esclerodermiformes provienen de lesiones liquenoides ni todas las liquenoides tienen por qué evolucionar a esclerodermiformes¹⁴. No es infrecuente la aparición de lesiones en aquellas localizaciones donde existió un daño previo por quemaduras, radioterapia, herpes... (fenómeno isotópico) o en zonas de traumatismo repetido (fenómeno isomórfico)²³.

A pesar de tener poca trascendencia, la afectación de la uñas aparece hasta en el 50% de los pacientes, pudiéndose manifestar en forma de distrofia, engrosamiento, adelgazamiento, onicolisis, estrías verticales o pterigium. De la misma manera es frecuente la afectación del cuero cabelludo en forma de alopecia cicatricial o no cicatricial, aunque frecuentemente la causa es multifactorial (quimioterapia, radioterapia, hormonal, carencial, EICH...)²³.

La afectación de la mucosa oral puede aparecer en forma de liquen plano oral, hiperqueratosis, esclerosis, xerostomía, mucocelos, atrofia mucosa, pseudomembranas y úlceras, entre otras²³ (fig. 4).

La afectación de la mucosa genital es menos frecuente y el paciente no suele preguntar al respecto. Es por ello que debemos interrogar de manera activa y realizar una exploración física completa para poder descartar este proceso, ya que frecuentemente entorpece la vida sexual del paciente. Puede aparecer en forma de liquen plano, estenosis vaginal, erosiones, fisuras y úlceras²³.

En la [tabla 2](#) se muestran los signos y síntomas de la EICHc cutánea y mucosa.

La gradación de la EICHc tiene por objetivo determinar la gravedad del cuadro y poder valorar la respuesta al tratamiento. Existen sistemas de gradación por órganos y otros para valoración de EICH global, según el tipo de órgano afecto, el número de órganos y su gravedad. El sistema de gradación más utilizado en la práctica clínica por su sencillez y rapidez es el de *National Institutes of Health (NIH)*²⁶⁻²⁸. Este describe la gravedad de 0 a 3 para cada órgano, teniendo en cuenta su repercusión funcional. En la [tabla 3](#) se muestra la gradación NIH para la piel, la mucosa oral y la mucosa genital. Existen también otras escalas más complejas usadas en ensayos clínicos, aunque en estudios comparativos no han demostrado superioridad a la de la NIH en cuanto a determinación de la actividad, percepción del médico y paciente ni relación con la supervivencia^{29,30}.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Los signos y síntomas de la EICHc se clasifican en³¹:

- Diagnósticos: establecen el diagnóstico de EICHc sin necesidad de otras pruebas.
- Característicos: no son suficientes para establecer el diagnóstico de EICHc sin la ayuda de otras pruebas o demostración de lesión en otros órganos.
- Otros: infrecuentes o controvertidos, que no permiten establecer el diagnóstico por sí solos.
- Comunes con EICHa.



Figura 4 Clínica de la EICH crónica cutánea y mucosa.

A. Poiquilodermia; B. LEA extragenital; C. Liquenoide; D. Morfea; E. Fascitis; F. Queratosis pilar; G. Liqueen plano oral; H. Erosiones y úlceras orales; I. Hiperqueratosis y fisuras orales.

En la [tabla 2](#) se muestran los signos y síntomas de las manifestaciones cutaneomucosas según esta clasificación.

El diagnóstico de la EICHc requiere³¹:

- La presencia de al menos un signo o síntoma diagnóstico o presencia de al menos un signo o síntoma característico con confirmación histológica.
- La exclusión de otros posibles diagnósticos.
- El diagnóstico diferencial con la EICHa.

No debemos olvidar que no todas las lesiones cutáneas en pacientes con TPH son EICH. En estos pacientes también pueden aparecer reacciones a fármacos, lesiones inflamatorias, infecciones, tumores benignos o malignos, etc. Por ello, ante toda lesión cutánea es necesaria una buena correlación clínica, cronológica y patológica.

Histopatología y estadificación patológica

La biopsia cutánea es recomendable para confirmar el diagnóstico, aunque no es obligatoria si el paciente tiene un signo o síntoma definido como diagnóstico. Como ocurre con la variante aguda, las biopsias son sugestivas pero no específicas, aunque una biopsia informada como «compatible con» o «diagnóstica de» se considera suficiente para

establecer el diagnóstico en caso de que la manifestación sea característica³¹. Los criterios histológicos mínimos para su diagnóstico son la presencia de apoptosis de la capa basal de la epidermis o vaina radicular externa del folículo o acrosiringio, que pueden llevar acompañado un infiltrado liquenoide, cambios vacuolares o satelitosis de linfocitos alrededor de queratinocitos necróticos. Existen otros criterios específicos según el tipo de EICHc³² ([fig. 3](#)).

Tratamiento

Profilaxis y tratamiento de soporte

Todos los pacientes tras un TPH deben evitar la exposición solar y usar fotoprotectores y gafas de sol, mantener una buena hidratación cutánea y realizar ejercicio físico moderado²³.

Es muy frecuente el síndrome seco oral y genital como manifestación de EICH. Existen tratamientos tópicos y orales dirigidos a paliar sus molestias³³:

- Síndrome seco oral: saliva artificial y pilocarpina oral (5 mg cada 6-8 h)³⁴.
- Síndrome seco genital: humectantes y tratamiento hormonal.

Tabla 2 Signos o síntomas de la EICH crónica

	Diagnósticos	Característicos	Otros	Comunes a EICH aguda
Cutánea	Poiquidermia Liquen plano Cambios escleróticos Morfea Liquen escleroso	Despigmentación	Alteraciones de sudoración	Eritema Rash maculopapular Prurito
Oral	Liquen plano Hiperqueratosis Esclerosis	Xerostomía Mucocele Atrofia mucosa Pseudomembranas Úlceras		Gingivitis Mucositis Eritema Dolor
Genital	Liquen plano Estenosis vaginal	Erosiones Fisuras Úlceras		
Ungueal		Distrofia Uñas quebradizas, estrías Onicolisis Pterigium Pérdida ungueal		
Cuero cabelludo		Alopecia Lesiones papuloescamosas	Pelo fino, desigual, opaco Canas precoces	

Enfermedad injerto contra huésped cutánea aguda

Debemos tener presente que se trata de una enfermedad multisistémica que aparece en pacientes inmunodeprimidos y habitualmente durante el ingreso tras el TPH. Es por ello que el manejo de estos pacientes recaerá fundamentalmente en el hematólogo. El tratamiento de primera línea es la metilprednisolona, y en caso de falta de respuesta se añade un segundo fármaco (globulina antitumoral, micofenolato de mofetilo, anti-TNF, sirolimus...) de manera individualizada y en función de los protocolos de cada servicio³⁵. A pesar de estos tratamientos, la principal medida preventiva de la EICHa se basa en el uso profiláctico de corticoides, ciclosporina y/o metotrexato tras el TPH³⁶.

Para las manifestaciones cutáneas, de manera específica, los tratamientos tópicos son insuficientes. En casos

resistentes al tratamiento habitual podría ser de utilidad la fototerapia³⁷⁻⁴².

Enfermedad injerto contra huésped cutánea crónica

En el manejo y tratamiento de la forma crónica es donde los dermatólogos desempeñan un papel más importante. Antes de abordar el tratamiento debemos tener en cuenta una serie de consideraciones. No debemos olvidar que estamos ante una enfermedad multisistémica, por lo que siempre hay que interrogar por la afectación de otros órganos. Es importante diferenciar el tipo (esclerodermiforme o no esclerodermiforme), la profundidad de la afectación cutánea (epidérmica, dérmica o subcutánea), su extensión (localizada vs. generalizada) y la localización de las lesiones.

Tabla 3 Gradación de la EICH crónica de la NIH

Score	Piel	Oral	Genital
0		No manifestaciones/síntomas	
1	Signos cutáneos en $\leq 18\%$ sc sin esclerosis	Síntomas leves sin limitación de la ingesta	Síntomas leves sin repercusión en la función sexual
2	Signos cutáneos entre 19-50% de sc con esclerosis superficial	Síntomas moderados con limitación parcial de la ingesta	Síntomas moderados con dispareunia o molestia al examen
3	Signos cutáneos en $\geq 50\%$ de sc Esclerosis profunda Movilidad afectada, ulceración o prurito grave	Síntomas graves con limitación mayor de la ingesta	Síntomas avanzados (estenosis, aglutinación labial, úlceras graves) y dolor grave durante el coito

Sc: superficie corporal.

La afectación cutánea de más del 50% de la superficie corporal es un factor predictivo adverso⁴³.

Tratamiento tópico

Se puede utilizar en caso de afectación cutánea localizada, epidérmica o dérmica. Son útiles los corticoides³³ y el tacrolimus^{44,45}, este último especialmente para la afectación facial y de pliegues y como ahorrador de corticoides. También se pueden usar en la mucosa oral y genital^{46,47}. El empleo de los distintos tipos de corticoides se realiza en función de su potencia según la localización y profundidad de las lesiones.

En caso de afectación de la mucosa oral son útiles las fórmulas de acetónido de triamcinolona 0,1% en colutorio o en gel adhesivo oral, el clobetasol 0,05% en gel adhesivo oral, el tacrolimus 0,1% en pomada o la ciclosporina en colutorio en caso de uso crónico de corticoides⁴⁸.

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico debería considerarse en caso de fallo de los tratamientos tópicos o dirigidos a la piel (por falta de mejoría, empeoramiento o falta de control de los síntomas), en caso de afectación de múltiples órganos, afectación de un porcentaje considerable de superficie corporal o ante manifestaciones de esclerosis cutánea o fascial^{23,31}. En todos los casos hay que considerar las posibles comorbilidades del paciente, su estado general, el estado de la enfermedad de base y el riesgo infeccioso.

El tratamiento de primera línea es la prednisona oral a dosis de 1 mg/kg. En caso de fracaso no existe un tratamiento de rescate estándar. La elección se realiza de forma individualizada, dependiendo de las manifestaciones clínicas de la EICH y de otros factores del paciente. Se puede usar sirolimus, micofenolato mofetilo, rituximab, imatinib, azatioprina, talidomida, metotrexato... De todos ellos el mesilato de imatinib a dosis de 100-200 mg/día es más específico para las formas cutáneas esclerodermiformes⁴⁹⁻⁵¹. De cualquier manera el tratamiento sistémico deberá consensuarse con el hematólogo y el resto de especialistas implicados.

Tratamiento físico

1. Fototerapia. Se han empleado PUVA, UVA-1, UVB y UVB-BE⁵². Puede ser una alternativa para pacientes con lesiones generalizadas, resistentes a otros tratamientos o como medida ahorradora de corticoides⁵³. La elección del tipo de fototerapia se realiza en función de la profundidad de las lesiones y de las comorbilidades del paciente fundamentalmente. Así, las lesiones esclerodermiformes responden mejor a PUVA y las superficiales a UVB-BE. La presencia de EICH ocular sería una contraindicación relativa para utilizar PUVA. Hay que tener en cuenta la toma de posibles fármacos fotosensibilizantes (con especial atención al voriconazol), así como aquellos pacientes con ANA⁵⁴.
2. Fotoféresis extracorpórea. Esta técnica está especialmente indicada para las formas cutaneomucosas, pacientes corticodependientes y las formas hepáticas y pulmonares^{55,56}. Se necesita la colocación de una vía central desde la cual se realiza la leucoaféresis. Posteriormente se realiza el tratamiento de la bolsa con

psoraleno + UVA, y luego se reinfunde el concentrado al paciente. Este mismo procedimiento se realiza 2 días a la semana durante varios meses. Es una técnica cara que consume mucho tiempo. Aunque los efectos adversos durante el tratamiento generalmente son escasos, existe riesgo de infección y sepsis.

En la [figura 5](#) se muestra un esquema del tratamiento de la EICHc cutánea.

Medida de la respuesta

No existen criterios validados y estandarizados para medir la respuesta cutánea en la EICHc. Esto supone un obstáculo para el manejo de estos pacientes y para el diseño de ensayos clínicos.

Para valorar la respuesta a un tratamiento debe medirse la actividad en 2 puntos del tiempo y compararlos. En el caso de la piel es importante hacer constar la profundidad de las lesiones (epidermis, dermis o tejido subcutáneo) y el porcentaje de superficie corporal que afecta cada nivel anatómico.

Se proponen definiciones de respuesta completa (RC) cuando desaparecen las lesiones completamente, respuesta parcial (RP) cuando existe solo una mejoría y progresión cuando hay empeoramiento³¹. Estas definiciones son subjetivas y poco reproducibles. Además, la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y el hecho de que algunas de ellas sean irreversibles hacen aún más difícil la estandarización de los criterios de respuesta (sequedad oral, lesiones escleróticas cutáneas...).

Perspectivas futuras

Enfermedad injerto contra huésped aguda

La EICHa continúa siendo la principal limitación del TPH alogénico. Necesitamos marcadores que nos ayuden en el diagnóstico y predicción precoz del riesgo de desarrollar EICH⁵⁷. El tratamiento de la EICHa es subóptimo, por lo que se requieren nuevas estrategias en profilaxis y tratamiento, pero que conserven el efecto injerto contra tumor.

Enfermedad injerto contra huésped crónica

Aún no se conoce en profundidad la patogenia de la EICHc. El papel de las citocinas en las manifestaciones y gravedad de la EICH suscita cada vez mayor interés por su posible uso como dianas terapéuticas⁵⁸.

Uno de los mayores problemas a los que nos enfrentamos en el tratamiento de la EICHc cutánea es la valoración de la respuesta. Los sistemas de gradación existentes no son capaces de evaluar la extensión y gravedad de la enfermedad, ni de medir el efecto del tratamiento. No existen parámetros clínicos o analíticos para diferenciar la EICHc activa de la fibrosis residual.

Tampoco existen a día de hoy test de laboratorio que puedan predecir el riesgo de desarrollar EICHc, respuesta al tratamiento o supervivencia. La importancia de los biomarcadores es crucial por su capacidad de identificar

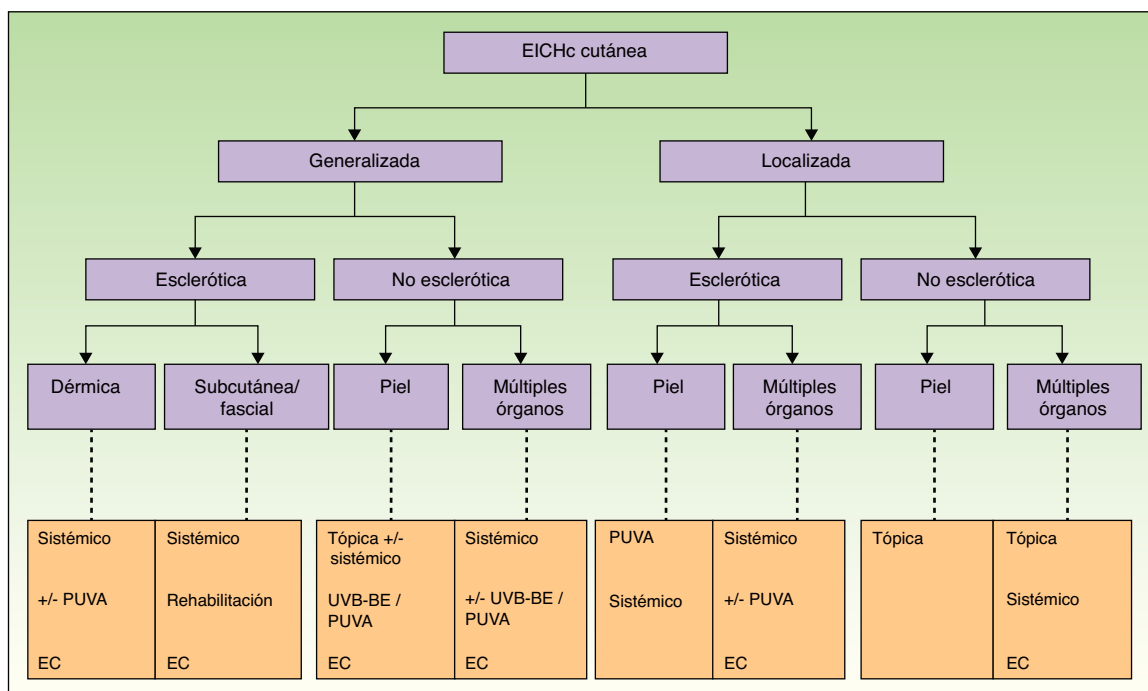


Figura 5 Esquema de tratamiento de la EICH crónica cutánea.

EC: ensayo clínico.

Adaptada de Hymes et al.²³.

de manera temprana a pacientes de riesgo y poder realizar una vigilancia estrecha y un tratamiento precoz. Los biomarcadores podrían servir de ayuda para medir la actividad de la enfermedad y evaluar el balance entre EICHc y efecto injerto-contra-leucemia. Estos biomarcadores se encuentran en fase de investigación y validación, por lo que no se utilizan en la práctica habitual^{59,60}.

Conclusiones

La EICH es una enfermedad multisistémica que puede afectar a cualquier órgano. Es por ello que su manejo debe de ser multidisciplinar.

Una mejor comprensión de la EICH y la validación de biomarcadores puede ayudar a maximizar el potencial terapéutico del TPH alogénico y minimizar el riesgo de EICH.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Pau Alonso, a Conrad Pujol y a los Servicios de Hematología y de Anatomía Patológica del Hospital La Fe de Valencia.

Bibliografía

1. Appelbaum FR. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature*. 2001;411:385–9.
2. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol*. 1991;28:250–9.
3. Sullivan KM, Mori M, Sanders J, Siadak M, Witherspoon RP, Anasetti C, et al. Late complications of allogeneic and autologous marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10:127–34.
4. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:139–70.
5. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, 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;11:945–56.
6. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373:1550–61.
7. Sakoda Y, Hashimoto D, Asakura S, Takeuchi K, Harada M, Tanimoto M, et al. Donor-derived thymic-dependent T cells cause chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2007;109:1756–64.
8. Zorn E, Kim HT, Lee SJ, Floyd BH, Litsa D, Arumugarajah S, et al. Reduced frequency of FOXP31 CD41 CD251 regulatory T cells in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2005;106:2903–11.
9. Zhang C, Todorov I, Zhang Z, Liu Y, Kandeel F, Forman S, et al. Donor CD41T and B cells in transplants induce chronic graft-versus-host disease with autoimmune manifestations. *Blood*. 2006;107:2993–3001.
10. Shimada M, Onizuka M, Machida S, Suzuki R, Kojima M, Miyamura K, et al. Association of autoimmune disease-related gene polymorphisms with chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2007;139:458–63.
11. Quaranta S, Shulman H, Ahmed A, Shoenfeld Y, Peter J, McDonald GB, et al. Autoantibodies in human chronic

- graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation. *Clin Immunol.* 1999;91:106–16.
12. Patriarca F, Skert C, Sperotto A, Zaja F, Falletti E, Mestroni R, et al. The development of autoantibodies after allogeneic stem cell transplantation is related with chronic graft-vs-host disease and immune recovery. *Exp Hematol.* 2006;34:389–96.
 13. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:825–8.
 14. Peñas PF, Zaman S. Many faces of graft-versus-host-disease. *Australas J Dermatol.* 2010;51:1–10.
 15. Marra DE, McKee PH, Nghiem P. Tissue eosinophils and the perils of using skin biopsy specimens to distinguish between drug hypersensitivity and cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:543–6.
 16. Lerner KG, Kao GF, Storb R, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Histopathology of graft-vs-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplant Proc.* 1974;6:367–71.
 17. 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.
 18. Paczesny S, Braun TM, Levine JE, Hogan J, Crawford J, Coffing B, et al. Elafin is a biomarker of graft-versus-host disease of the skin. *Sci Transl Med.* 2010;2:1–19.
 19. Przepiorka D, Anderlini P, Saliba R, Cleary K, Mehra R, Khouri I, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood.* 2001;98:1695–700.
 20. Horwitz ME, Sullivan KM. Chronic graft-versus-host disease. *Blood Rev.* 2006;20:15–27.
 21. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *New Engl J Med.* 2004;351:2265–75.
 22. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: Association with treatment-related mortality and relapse. *Blood.* 2002;100:406–14.
 23. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:515.
 24. Häusermann P, Walter RB, Halter J, Biedermann B, Tichelli A, Itin P, et al. Cutaneous graft-versus-host disease: A guide for the dermatologist. *Dermatology.* 2008;216:287–304.
 25. Zuo RC, Naik HB, Steinberg SM, Baird K, Mitchell SA, Kuzmina Z, et al. Risk factors and characterization of vitiligo and alopecia areata in patients with chronic graft-vs-host disease. *JAMA Dermatol.* 2015;151:23–32.
 26. Jagasia M, Giglia J, Chinratanalab W, Dixon S, Chen H, Frangoul H, et al. Incidence and outcome of chronic graft-versus-host disease using National Institutes of Health. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13:1207–15.
 27. Cho BS, Min CK, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, et al. Feasibility of NIH consensus criteria for chronic graft-versus-host disease. *Leukemia.* 2009;23:78–84.
 28. Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen EW, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:252–66.
 29. Jacobsohn DA, Kurland BF, Pidala J, Inamoto Y, Chai X, Palmer JM, et al. Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: Results from the Chronic GVHD Consortium. *Blood.* 2012;120:2545–52.
 30. Hildegard TG, Pohlreich D, Maalouf J, Soukup P, Supper V, Kalhs P, et al. A single-centre pilot validation study of a new chronic GVHD skin scoring system. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13:715–23.
 31. Solano C, Martínez C, Carreras E. Manual de la enfermedad injerto contra huésped crónica. Adaptación de las recomendaciones del Grupo de Consenso en EICHc del NIH. Primera edición. Molins de Rei: Antares; 2009.
 32. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. II. Pathology working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:31–47.
 33. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolaños-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. Ancillary therapy and supportive care working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:375–96.
 34. Singhal S, Powles R, Treleaven J, Rattenbury H, Mehta J. Pilocarpine hydrochloride for symptomatic relief of xerostomia due to chronic graft-versus-host disease or total-body irradiation after bone-marrow transplantation for hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma.* 1997;24:539–43.
 35. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Appelbaum FR, McDonald GB, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: Secondary treatment. *Blood.* 1991;77:1821–8.
 36. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med.* 1986;314:729–35.
 37. Schlaak M, Schwind S, Wetzig T, Maschke J, Treudler R, Basara N, et al. UVA (UVA-1) therapy for the treatment of acute GVHD of the skin. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1741–8.
 38. Wetzig T, Sticherling M, Simon JC, Heigenbart U, Niederwieser D, Al-Ali HK. Medium dose long-wavelength ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:515–9.
 39. Furlong T, Leisenring W, Storb R, Anasetti C, Appelbaum FR, Carpenter PA, et al. Psoralen and ultraviolet A irradiation (PUVA) as therapy for steroid-resistant cutaneous acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8:206–12.
 40. Wiesmann A, Weller A, Lischka G, Klingebiel T, Kanz L, Einsele H. Treatment of acute graft-versus-host disease with PUVA (psoralen and ultraviolet irradiation): Results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:151–5.
 41. Grundmann-Kollmann M, Martin H, Ludwig R, Klein S, Boehncke WH, Hoelzer D, et al. Narrowband UV-B phototherapy in the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Transplantation.* 2002;74:1631–54.
 42. Feldstein JV, Bolaños-Meade J, Anders VL, 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.* 2011;65:733–8.
 43. Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ, Hassebroek A, Flowers ME, Cutler CS, et al. Chronic GVHD risk score: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood.* 2011;117:6714–20.
 44. Elad S, Or R, Resnick I, Shapira MY. Topical tacrolimus: A novel treatment alternative for cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int.* 2003;16:665–70.
 45. Choi CJ, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-vs-host disease: A case series of 18 patients. *Arch Dermatol.* 2001;137:1202–6.

46. Eckardt A, Starke O, Stadler M, Reuter C, Hertenstein B. Severe oral chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation: Highly effective treatment with topical tacrolimus. *Oral Oncol.* 2004;40:811–4.
47. Spiryda LB, Laufer MR, Soiffer RJ, Antin JA. Graft-versus-host disease of the vulva and/or vagina: Diagnosis and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9:760–5.
48. Epstein JB, Reece DE. Topical cyclosporin A for treatment of oral chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1994;13:81–6.
49. Magro L, Mohty M, Catteau B, Coiteux V, Chevallier P, Terriou L, et al. Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2009;114:719–22.
50. Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, Sanna A, Cimminiello M, Raimondi R, et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood.* 2009;114:709–18.
51. Baird K, Comis LE, Joe GO, Steinberg SM, Hakim FT, Rose JJ, et al. Imatinib mesylate for the treatment of steroid-refractory sclerotic-type cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1083–90.
52. Garbutcheon-Singh KB, Fernández-Peñas P. Phototherapy for the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Australas J Dermatol.* 2015;56:93–9.
53. Ballester-Sánchez R, Navarro-Mira MA, de Unamuno-Bustos B, Pujol-Marco C, Sanz-Caballer J, Botella-Estrada R. The role of phototherapy in cutaneous chronic graft-versus-host disease: A retrospective study and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:651–7.
54. Vadnerkar A, Nguyen MH, Mitsani D, Crespo M, Pilewski J, Toyoda Y, et al. Voriconazole exposure and geographic location are independent risk factors for squamous cell carcinoma of the skin among lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:1240–4.
55. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood.* 2006;107:3074–80.
56. Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD—can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3:302–14.
57. August KJ, Chiang KY, Bostick RM, Flanders WD, Waller EK, Langston A, et al. Biomarkers of immune activation to screen for severe, acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:601–4.
58. Henden AS, Hill GR. Cytokines in graft-versus-host disease. *J Immunol.* 2015;194:4604–12.
59. Paczesny S. Discovery and validation of graft-versus-host disease biomarkers. *Blood.* 2013;121:585–94.
60. Shultz KR, Miklos DB, Fowler D, Cooke K, Shizuru J, Zorn E, et al. Toward biomarkers for chronic graft-versus-host disease: National Institute of Health consensus development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: III. Biomarker Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:126–37.