

CASOS CLÍNICOS

Enfermedad injerto contra huésped crónica refractaria

Refractory chronic graft versus host disease

Karen Rojas¹, Mirtha Pacheco², María Pajuelo², Antonio Paredes².

RESUMEN

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica es la complicación más frecuente y seria del trasplante de médula ósea alogénico. Presentamos el caso de una paciente con EICH crónica refractaria a prednisona, ciclosporina, mofetil micofenolato, irradiación ultravioleta A y psoralenos (PUVA) y rituximab.

Palabras clave: Enfermedad injerto contra huésped, Enfermedad crónica, Prednisona, Ciclosporina A, Mofetil micofenolato, Terapia PUVA, Rituximab.

ABSTRACT

The chronic graft-versus-host-disease (GVHD) is the most frequent and serious complication of the allogenic bone marrow transplantation. We present a patient who was refractory to prednisone, cyclosporine A, mycophenolate mofetil, ultraviolet irradiation and psoralen (PUVA), and rituximab.

Keywords: Graft-versus-host disease, Chronic disease, Prednisone, Cyclosporine A, Mycophenolate mofetil, PUVA Therapy, Rituximab.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica es la complicación más frecuente del trasplante de médula ósea alogénico, ocurriendo en 20-77% de pacientes que sobreviven más de 100 días, sin embargo la EICH crónica puede presentarse de novo en 25-35% de casos. Aproximadamente la mitad de las personas afectadas tiene tres o más órganos comprometidos y el tratamiento requiere drogas inmunosupresoras durante uno a tres años¹.

El manejo de esta enfermedad es multidisciplinario teniendo en cuenta sus complicaciones y secuelas. La terapia de elección en el tratamiento primario de EICH crónica son los corticosteroides, asociados o no a inhibidores de calcineurina. Existen muchas otras alternativas terapéuticas, siendo las más empleadas el mofetil micofenolato, la fototerapia, el rituximab y la fotoféresis extracorpórea².

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 44 años, natural y procedente de Lima, con el antecedente de trasplante de médula ósea

alogénico en el 2002. Aproximadamente un año después del trasplante, presenta hiperpigmentación en rostro y lesiones en mucosa oral.

Al examen físico se evidenciaron máculas violáceas en rostro y cuello (**Fotografía 1**) y placas blanco nacaradas en helecho en mucosa yugal bilateral (**Fotografía 2**).



Fotografía 1: Máculas liquenoides en rostro.

¹ Médico Residente 3er año de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. EsSalud. Lima, Perú.

² Médico Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. EsSalud. Lima, Perú.
Correo electrónico: krojaspp@yahoo.es



Fotografía 2: Placas liquenoides en mucosa oral.

Se realizaron biopsias tanto de las lesiones cutáneas como de la mucosa oral, corroborando el diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped crónica liquenoide.

Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día asociado a ciclosporina 5 mg/kg/día que mantuvo durante dos años con evolución favorable. Sin embargo, un año después de la remisión, la paciente presentó recurrencia de lesiones liquenoides que comprometían tronco y extremidades, optándose entonces por suspender el uso de ciclosporina y asociar mofetil micofenolato 1 g/día, el cual mantuvo hasta su deceso.

En el año 2007 se le diagnostica síndrome de Sjögren, presentando de manera simultánea esclerosis generalizada a predominio de abdomen (**Fotografía 3**), notándose además limitación progresiva de la apertura bucal. Se realizaron biopsias de piel que confirmaron el diagnóstico de EICH crónica esclerodermiforme.



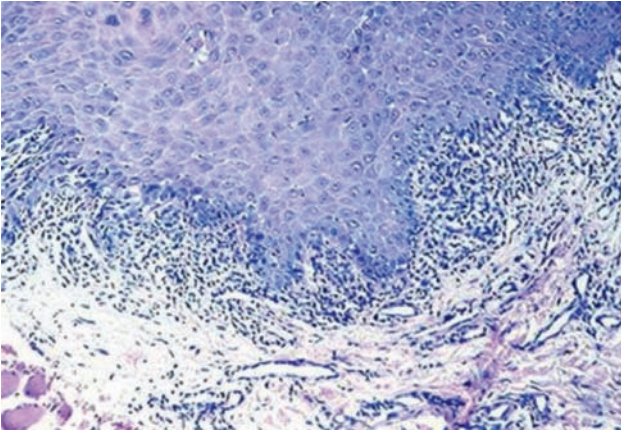
Fotografía 3: Lesiones esclerodermiformes en tronco y abdomen.

Decidimos iniciar PUVA empleando 8-MOP, la cual recibió aproximadamente durante ocho meses sin alcanzar una respuesta adecuada. La paciente presentó un curso tórpido de la enfermedad con lesiones liquenoides que comprometían principalmente el rostro y esclerosis generalizada concomitante. Consideramos por ello el empleo de rituximab 375 mg/m² en tres infusiones, sin embargo no obtuvimos ninguna respuesta favorable. La enfermedad progresó con úlceras cutáneas extensas en los pliegues del abdomen, muñecas y tobillos con infecciones recurrentes tanto cutáneas como respiratorias. Por otro lado, pudimos apreciar limitación funcional progresiva por anquilosis de las articulaciones de los codos y las rodillas (**Fotografía 4**). Finalmente, este año, la paciente falleció por una infección respiratoria.

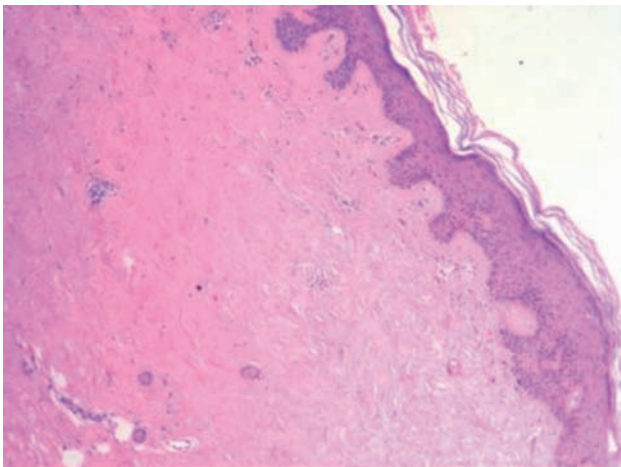


Fotografía 4: Úlceras extensas y anquilosis en articulaciones del codo.

En los exámenes auxiliares observamos hemoglobina 10.2 g/dl, hematocrito 32.5%, plaquetas 106 000/mm³, TGP 85 UI/L, TGO 76 UI/L, fosfatasa alcalina 158 UI/L y albúmina 2.48 g/dL. El resto de exámenes se encontraban dentro de rangos normales. En las biopsias de piel de lesiones del rostro evidenciamos un infiltrado liquenoide (**Fotografía 5**) y en lesiones del tronco hialinización del colágeno y pérdida de anexos (**Fotografía 6**).



Fotografía 5: Infiltrado liquenoide. HE 40X



Fotografía 6: Hialinización del colágeno, pérdida de anexos. HE 10X

DISCUSIÓN

La enfermedad injerto versus huésped es una de las mayores complicaciones del trasplante de médula ósea hematopoyético. A pesar de su baja tasa de recurrencia, la EICH crónica se asocia a una alta mortalidad relacionada al tratamiento. A consecuencia del compromiso de diversos órganos, puede existir un gran compromiso funcional, determinando la calidad de vida de los sobrevivientes¹.

La EICH cutánea fue originalmente dividida en aguda y crónica según su presentación fuese antes o después de los 100 primeros días de ocurrido el trasplante. La EICH crónica se presenta generalmente entre el cuarto y sexto mes del trasplante, es infrecuente antes del día 80 y se presenta, como en nuestra paciente, después del primer año en menos del 5% de casos¹.

La enfermedad injerto contra huésped puede comprometer diversos órganos, presentándose inicialmente a nivel de la mucosa oral con lesiones liquenoides. Sin embargo, las lesiones cutáneas son las más frecuentes, presentándose en 40-76% de pacientes^{2,3} (**Cuadro 1**).

Cuadro 1.

Manifestaciones de la enfermedad injerto contra huésped crónica².

Piel

Discromía, alopecia, poiquilodermia, erupciones liquenoides o esclerodermiformes

Uñas

Distrofia ungueal o pérdida

Boca

Xerostomía, úlceras, lesiones liquenoides, limitación de la apertura bucal

Ojos

Ojos secos, síndrome sicca, conjuntivitis cicatricial

Músculos, fascia, articulaciones

Fasciitis, miositis, o rigidez articular por contracturas

Genitales femeninos

Esclerosis vaginal, úlceras

Tracto gastrointestinal

Anorexia, pérdida de peso, estrecheces esofágicas

Hígado

Ictericia, elevación de transaminasas

Pulmones

Defectos restrictivos u obstructivos en pruebas funcionales, bronquiolitis obliterante, efusiones pleurales

Riñones

Síndrome Nefrótico

Corazón

Pericarditis

Médula

Trombocitopenia, anemia, neutropenia

La paciente reportada presentaba compromiso cutáneo liquenoide y esclerodermiforme extenso que abarcaba más del 50% de la superficie corporal, compromiso de mucosas oral y conjuntival con síndrome de Sjogren secundario, limitación de la apertura bucal, pérdida de peso progresiva mayor al 15%, elevación de enzimas hepáticas y fosfatasa alcalina al doble de los valores normales y disminución marcada de los rangos articulares con contracturas severas; es así que se le considera en enfermedad severa, según la escala de evaluación global y severidad para EICH crónica planteado por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) en el 2005⁴.

La respuesta al tratamiento en la EICH crónica es impredecible y pueden existir respuestas diferentes en órganos diferentes en un mismo paciente. Sin embargo, las infecciones y comorbilidades son variables confusoras que dificultan la adecuada evaluación de la respuesta al tratamiento en estos pacientes².

El uso de corticosteroides, asociados o no a un inhibidor de la calcineurina, es considerado el tratamiento de elección inicial en EICH crónica, sin embargo no se demostró ninguna diferencia al evaluar ciclosporina más prednisona versus prednisona sola en un estudio randomizado que incluyó más de 300 pacientes⁵. Por otro lado, muchos tratamientos de segunda línea han sido evaluados pero ninguno ha logrado aceptación extendida. Un estudio demostró que la adición de mofetil micofenolato no mejora la eficacia en el tratamiento sistémico inicial de la EICH crónica⁶. En relación al uso de la fototerapia, la UVA-1 ha sido reportada como eficaz en el tratamiento de EICH crónica tanto esclerodermiforme como liquenoide.⁷ En relación al PUVA, el cual fue empleado en nuestra paciente, se reportó como un tratamiento bien tolerado con alta tasa de respuesta, siendo ésta completa en 16 de 46 pacientes en un estudio⁸.

Al no encontrar respuesta clínica, nuestra paciente fue sometida a rituximab sin ninguna respuesta, sin embargo otro estudio ha reportado una tasa de respuesta clínica de

70%, considerándose beneficioso en pacientes con EICH crónica refractaria a esteroides y otros agentes sistémicos pero con respuestas limitadas a aquellos con compromiso cutáneo y músculoesquelético⁹. Otra alternativa terapéutica es la fotoféresis extracorpórea, aunque no es accesible aún en nuestro medio. Se ha descrito una tasa de respuesta de 59% en EICH crónica cutánea, correspondiendo un 42% a la forma esclerosante¹⁰. Además, se han reportado tasas de respuesta que alcanzan 61% en pacientes que no responden a esteroides y otros inmunosupresores¹¹. El uso de alemtuzumab en EICH refractaria también ha sido estudiado¹².

CONCLUSIÓN

La enfermedad injerto contra huésped crónica es una complicación grave del trasplante de médula ósea por el gran compromiso funcional que provoca y por las consecuencias del tratamiento de la misma. Existen diversas alternativas terapéuticas pero aún no se ha alcanzado un tratamiento definitivo para esta enfermedad.

Presentamos el presente caso por el interés de compartir nuestra experiencia en el manejo de esta enfermedad, esperando poder tener acceso a mayores armas terapéuticas en un futuro cercano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LEE SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2005;105(11):4200-6.
2. FERRARA JL, LEVINE JE, REDDY P, HOLLER E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009; 373(9674):1550-61.
3. PÉREZ-SIMÓN JA, SÁNCHEZ-ABARCA I, DíEZ-CAMPELO M, CABALLERO D, SAN MIGUEL J. Chronic graft-versus-host disease. Pathogenesis and clinical management. *Drugs*. 2006;66(8):1041-57.
4. HÄUSERMANN P, WALTER RB, HALTER J, BIEDERMANN BC, TICHELLI A, ITIN P, et al. Cutaneous graft-versus-host disease: a guide for the dermatologist. *Dermatology*. 2008;216(4):287-304.
5. KOC S, LEISENRING W, FLOWERS ME, ANASETTI C, DEEG HJ, NASH RA, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002;100(1):48-51.
6. MARTIN PJ, STORER BE, ROWLEY SD, FLOWERS ME, LEE SJ, CARPENTER PA, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009 21;113(21):5074-82.
7. KROFT EB, BERKHOF NJ, VAN DE KERKHOF PC, GERRITSEN RM, DE JONG EM. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(6):1017-30.
8. VOGELSANG GB, WOLFF D, ALTOMONTE V, FARMER E, MORISON WL, CORIO R, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with ultraviolet irradiation and psoralen (PUVA). *Bone Marrow Transplant*. 1996;17(6):1061-7.
9. CUTLER C, MIKLOS D, KIM HT, TREISTER N, WOO SB, BIENFANG D, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2006;108(2):756-62.
10. FLOWERS ME, APPERLEY JF, VAN BESIEEN K, ELMAAGACLI A, GRIGG A, REDDY V, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008;112(7):2667-74.
11. 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(8):3074-80.
12. RUIZ-ARGÜELLES GJ, GIL-BERISTAIN J, MAGAÑA M, RUIZ-DELGADO GJ. Alemtuzumab-induced resolution of refractory cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(1):7-9.