

Artículo original

Manifestaciones cutáneas en niños en los primeros 100 días posteriores al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

Dulce María Angulo Álvarez,¹ Alba T Hernández Guerrero,² Nancy Pulido Díaz³

RESUMEN

Antecedentes: el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es una herramienta terapéutica que cada vez se utiliza con más frecuencia; se vincula con múltiples complicaciones, como infecciones, reacciones medicamentosas y enfermedad injerto contra huésped.

Objetivo: identificar la frecuencia, tipo y causa de las manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos en los primeros 100 días postrasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Pacientes y método: estudio prospectivo que incluyó a pacientes que tuvieron manifestaciones cutáneas en los primeros 100 días posteriores al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Departamento de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

Resultados: de los pacientes trasplantados, 56.3% ($n=9$) tuvo manifestaciones cutáneas. El diagnóstico más frecuente fue farmacodermia, 77.8% ($n=6$), seguida de enfermedad aguda injerto contra huésped, 22.2% ($n=2$). La mortalidad fue de 18.8%.

Conclusiones: la farmacodermia es el origen más común de las manifestaciones cutáneas en los pacientes postrasplante en los primeros 100 días, y la enfermedad injerto contra huésped fue la principal causa de defunción en este estudio; por lo que es necesaria la participación de un dermatólogo en la detección oportuna de las manifestaciones cutáneas en este grupo de pacientes.

Palabras clave: postrasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, farmacodermia, enfermedad injerto contra huésped.

ABSTRACT

Background: Allogeneic hematopoietic stem cell therapy is a tool used more frequently and is associated with multiple complications such as infections, drug reactions and graft *versus* host disease.

Objective: To identify the frequency, type and cause of skin manifestation in pediatric patients in the first 100 days after allogeneic transplantation of hematopoietic progenitor cells.

Patients and method: A prospective study that included patients with cutaneous manifestations in the first 100 days after stem cell transplantation in the Department of Pediatric Hematology, General Hospital of National Medical Center La Raza, Mexico City, was done.

Results: The 56.3% ($n = 9$) transplant patients had cutaneous manifestations. The most frequent diagnosis was pharmacodermia (77.8%, $n = 6$), followed by acute graft *versus* host disease (22.2%, $n = 2$). Mortality was of 18.8%.

Conclusions: The pharmacodermia is the most common cause of cutaneous manifestations in patients after transplantation in the first 100 days and the graft *versus* host disease was the main cause of death in our study. So, it is necessary to involve a dermatologist in the early detection of skin manifestations in this patient group.

Key words: allogeneic transplantation of hematopoietic progenitor cells, pharmacodermia, graft *versus* host disease.

¹ Médico residente del tercer año de la especialidad de Dermatología.

² Médico adscrito al Departamento de Dermatología Pediátrica.

³ Médico adscrito al Departamento de Dermatología. Departamento de Dermatología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Correspondencia: Dra. Dulce María Angulo Álvarez. Seris y Zaachila s/n, colonia La Raza, CP 02990, México, DF. Correo electrónico: dulcemariaa@hotmail.com

Recibido: enero, 2013.

Aceptado: junio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Angulo-Álvarez DM, Hernández-Guerrero AT, Pulido-Díaz N. Manifestaciones cutáneas en niños en los primeros 100 días posteriores al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. *Dermatol Rev Mex* 2013;57:330-335.

www.nietoeditores.com.mx

El trasplante es la transferencia de células humanas, tejidos u órganos llamados injertos de un donador a un receptor con el objetivo de restaurar la(s) función(es) del organismo.¹ Un injerto trasplantado entre dos individuos genéticamente diferentes, pero de la misma especie, se denomina “allogénico” o “aloinjerto”. El trasplante alogénico es el más utilizado en la práctica clínica.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es una herramienta terapéutica que cada vez se utiliza con más frecuencia. La cantidad de centros que lo realizan y de pacientes sometidos a este procedimiento va en aumento. En el mundo se practican más de 20,000 trasplantes alogénicos al año² como tratamiento contra una gran variedad de enfermedades (hemopatías malignas, anemia aplásica,

inmunodeficiencias y tumores sólidos). El trasplante alogénico se asocia con múltiples complicaciones, entre las que destacan las infecciones virales³ del grupo herpes. La infección por citomegalovirus tiende a ocurrir 4 a 10 semanas después del trasplante, se manifiesta como neumonitis en 20 a 30% de los pacientes. Esta afección se asocia con alta mortalidad, a pesar del tratamiento.⁴ Las infecciones bacterianas y fúngicas pueden ocurrir durante las primeras dos semanas después del trasplante y la mortalidad por estas infecciones es de aproximadamente 3 a 5%, a pesar de los cuidados intensivos de apoyo y tratamiento adecuado con medicamentos antimicrobianos. Otras complicaciones son las reacciones medicamentosas,⁵ que pueden ser condicionadas por la quimioterapia de acondicionamiento (ciclosporina y metotrexato, ciclosporina sola o ciclosporina con prednisona) en las primeras etapas del trasplante, y que disminuyen significativamente la enfermedad injerto contra huésped aguda, con mejoría en la supervivencia.

Sin embargo, la enfermedad injerto contra huésped es el principal obstáculo que afecta los resultados en estos pacientes. Este padecimiento es la expresión del reconocimiento como extraños a los antígenos de histocompatibilidad de los tejidos del receptor por el sistema inmunitario procedente del donante. El resultado es la agresión de distintos órganos diana del paciente por parte de una serie de células efectoras estimuladas del injerto, con el concurso de diversas citocinas.⁶

Aunque la enfermedad injerto contra huésped es sistémica, el órgano principalmente afectado en todas las etapas es la piel. La enfermedad injerto contra huésped se clasifica en dos grupos: aguda, en la que las manifestaciones clínicas sobrevienen durante los primeros tres meses (100 días) después del trasplante, y crónica, que incluye las manifestaciones clínicas que ocurren después de 100 días.⁵ Las manifestaciones cutáneas habitualmente son el signo más temprano de aparición de la enfermedad injerto contra huésped. La prevención es la clave del tratamiento.

El objetivo del estudio fue identificar la frecuencia, tipo y causa de las manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos en los primeros 100 días postrasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo que incluyó a pacientes pediátricos que tuvieron manifestaciones cutáneas en los primeros

100 días postrasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en el Departamento de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, en la Ciudad de México, del 1 de enero al 31 de diciembre de 2011. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, derechohabientes del IMSS que tuvieran seis meses a 16 años de edad y cuyos familiares aceptaron la participación en el estudio y firmaron el consentimiento. Se excluyeron los pacientes que no aceptaron participar.

A todos los pacientes se les hizo una historia clínica completa y evaluación dermatológica. Se realizó un análisis descriptivo de los datos mediante frecuencias simples y relativas para variables cualitativas y medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar) para variables continuas. Se calculó la frecuencia de manifestaciones clínicas y defunciones con intervalos de confianza de 95%. Para comparar la distribución de las variables independientes en los grupos con y sin manifestaciones clínicas y defunciones y mejoría clínica se utilizó la prueba *t* de Student para variables continuas, y prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Para el análisis se utilizó el programa SPSS versión 15.

RESULTADOS

Se incluyeron 16 pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, realizado del 1 de enero al 31 de diciembre de 2011. Once pacientes (68.8%) eran hombres. La edad varió de 5 a 14 años, con promedio de 9.6 ± 4.4 años. El padecimiento más frecuente por el que se realizó el trasplante fue leucemia linfocítica aguda (56.3%), seguida de anemia aplásica (18.8%) y anemia de Fanconi (12.5%). Se reportó un caso (6.3%) de leucemia granulocítica crónica y otro de síndrome mielodisplásico. El tiempo promedio entre la realización del diagnóstico de la enfermedad hematológica y el trasplante fue de 2.58 ± 2.08 años. A 14 pacientes (87.5%) se les practicó trasplante de médula ósea proveniente de hermano o hermana, uno de ellos fue autólogo y uno más proveniente del padre. A dos pacientes (12.5%) se les realizó trasplante de células progenitoras del cordón umbilical proveniente de hermano.

En 15 pacientes (93.8%) hubo compatibilidad HLA. Todos los sujetos recibieron quimioterapia como parte del tratamiento contra la enfermedad de base y ciclospo-

rina como tratamiento postrasplante. El panel TORCH postrasplante fue positivo en 12.5% (dos pacientes) de los casos (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características basales de la población de estudio

Característica	n = 16
Sexo masculino	11 (68.8)
Edad, años	9.6 ± 4.4
Causa de trasplante	
Leucemia linfocítica aguda	9 (56.3)
Anemia aplásica	3 (18.8)
Anemia de Fanconi	2 (12.5)
Leucemia granulocítica crónica	1 (6.3)
Síndrome mielodisplásico	1 (6.3)
Tiempo de evolución, años	2.58 ± 2.08
Tipo de trasplante	
Médula ósea	14 (87.5)
Cordón umbilical	2 (12.5)
Compatibilidad HLA	15 (93.8)
TORCH positivo	2 (12.5)
Tratamiento con quimioterapia, BMF	16 (100)
Tratamiento con ciclosporina postrasplante	16 (100)

Los datos se presentan como número (%) o promedio ± desviación estándar.

De los pacientes trasplantados, 56.3% ($n=9$) tuvo manifestaciones cutáneas (IC_{95%} 33.18-76.9%); 22.2% ($n=2$) correspondió a exantema morbiliforme y 77.8% ($n=7$) a exantema máculo-papular. Dos pacientes tuvieron manifestaciones cutáneas cinco días antes del trasplante, secundarias al tratamiento con esteroide sistémico. Todos los pacientes con exantema fueron biopsiados para determinar la causa del mismo y se reportó que la farmacodermia fue la más frecuente (66.6%, $n=6$); seguida de la enfermedad injerto contra huésped aguda (22.2%, $n=2$) e intertrigo (11.1%, $n=1$). La incidencia de muerte fue de 18.8% ($n=3$, IC_{95%} 6.59-43.01%), cuya causa principal en dos casos fue por enfermedad injerto contra huésped y en uno por neumonía bacteriana; estos pacientes tuvieron una afección importante en las pruebas de funcionamiento hepático, manifestaciones gastrointestinales (vómito y diarrea), TORCH positivo en los pacientes que manifestaron enfermedad injerto contra huésped, exantema máculo-papular con afección de 50 a 75% de la superficie corporal total, con daño en las palmas y las plantas (66.7 *versus* 0% para todas las variables, $p=0.025$). Cuadro 2 y Figuras 1, 2 y 3

DISCUSIÓN

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas tiene complicaciones asociadas con infecciones virales, bacterianas y fúngicas.³ Entre las virales, la infección por citomegalovirus tiende a aparecer 4 a 10 semanas después del trasplante, con neumonitis por citomegalovirus en 20 a 30% de los pacientes.⁴ La manifestación clínica incluye disnea, taquipnea, fiebre, hipoxemia y afección pulmonar intersticial difusa. Las manifestaciones cutáneas de la infección por citomegalovirus son infrecuentes en pacientes postrasplante y es muy difícil establecer su diagnóstico sin biopsia.

En este trabajo se encontró esta infección en dos pacientes con manifestaciones cutáneas tipo máculo-papular con afección de 25 a 50% de la superficie corporal total; sin embargo, en la histopatología no se corroboró infección por citomegalovirus, a pesar de los altos títulos de anticuerpos anti-citomegalovirus; aunque estos pacientes sí tuvieron manifestaciones clínicas compatibles con neumonitis por este virus. De acuerdo con la bibliografía, esta afección se asocia con alta mortalidad a pesar del tratamiento;⁴ como sucedió en este estudio, ya que los dos pacientes fallecieron.

Otras complicaciones son las reacciones medicamentosas,⁵ que pueden ser condicionadas por la quimioterapia de acondicionamiento en las primeras etapas del trasplante o postrasplante; los fármacos más relacionados son ciclosporina, metotrexato y prednisona, entre otros.

Las farmacodermias representaron 66.6% ($n=6$) y la causa más frecuente de las manifestaciones cutáneas en los pacientes postrasplantados, con predominio del tipo máculo-papular y exantema morbiliforme con afección de 25 a 50% de la superficie corporal total. Debido a que estos pacientes recibieron una gran cantidad de medicamentos, es difícil establecer cuál fue el causal en todos los casos; sin embargo, en dos pacientes las manifestaciones cutáneas fueron desencadenadas por el tratamiento con esteroide sistémico durante cinco días previos a la realización del trasplante, y en un paciente se asoció con difenilhidantoína para el tratamiento de crisis convulsivas.

La enfermedad injerto contra huésped es la expresión del reconocimiento como extraños a los antígenos de histocompatibilidad de los tejidos del receptor por el sistema inmunitario procedente del donante,⁶ y en todos los pacientes existía compatibilidad HLA. Aunque es

Cuadro 2. Características basales de la población de estudio de acuerdo con el desenlace

Característica	Muertes (n = 3)	Mejoría clínica (n = 13)	p
Sexo masculino	2 (66.7)	9 (69.2)	1
Edad, años	9.1 ± 5.2	9.8 ± 4.4	0.826
Tiempo de evolución, años	1.66 ± 0.75	2.79 ± 2.08	0.415
Trasplante de médula ósea	3 (100.0)	11 (84.6)	1.000
Compatibilidad HLA	3 (100.0)	12 (92.3)	1.000
Pruebas de función hepática alteradas	2 (66.7)	0	0.025*
Manifestaciones gastrointestinales	2 (66.7)	0	0.025*
TORCH positivo	2 (66.7)	0	0.025*
Manifestaciones cutáneas	2 (66.7)	7 (53.8)	1
Exantema generalizado	2 (66.7)	0	0.025*
Diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped aguda	2 (66.7)	0	0.025*

Los datos se presentan como número (%) o promedio ± desviación estándar. Valor de p mediante prueba exacta de Fisher o t de Student.



Figura 1. Farmacodermia secundaria al tratamiento con esteroide sistémico.



Figura 2. Exantema máculo-papular posterior a tratamiento con anticonvulsivos.

una enfermedad sistémica, el órgano diana principalmente afectado en todas las etapas del padecimiento es la piel;⁵ por ello, el dermatólogo juega un papel cada vez más importante en el diagnóstico y el tratamiento. En este estudio se encontraron dos casos de enfermedad injerto contra huésped aguda y las manifestaciones cutáneas aparecieron en los primeros 100 días postrasplante, caracterizadas por exantema máculo-papular con afección de las palmas y las plantas, además de manifestaciones clínicas gastrointestinales como vómito y diarrea y alteraciones en las pruebas de funcionamiento

hepático (elevación de bilirrubinas), lo que integra este diagnóstico.

La incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda varió entre 20 y 70%, según las diferencias



Figura 3. Enfermedad injerto contra huésped. Exantema máculo-papular en las palmas.

de histocompatibilidad entre el donador y el receptor, la intensidad del régimen de acondicionamiento, la edad del receptor y el estadio de la enfermedad primaria, entre otros factores.⁷⁻¹¹ En este estudio se observó que la enfermedad injerto contra huésped afectó a 22.2% de los pacientes y no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de las variables de sexo, edad, tiempo de evolución, tipo de trasplante, compatibilidad HLA, alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, manifestaciones gastrointestinales ni TORCH positivo entre los pacientes con manifestaciones dermatológicas y los que no las tuvieron.

Entre las características clínicas de la enfermedad injerto contra huésped aguda se encontró prurito, disestesias, eritema máculo-papular,¹² como en el caso de los pacientes estudiados, y edema. Los cambios histopatológicos en la piel pueden confirmar la sospecha clínica de enfermedad injerto contra huésped, pero no precisan el grado o estadio de este padecimiento. Es muy difícil establecer clínicamente la diferencia entre un exantema debido a enfermedad injerto contra huésped, medicamentos o infección viral; y aunque la confirmación histológica es de gran ayuda, algunas veces resulta inespecífica.¹³

Los corticoesteroides sistémicos son el tratamiento inicial estándar de la enfermedad injerto contra huésped aguda, pero aun con el inicio rápido del tratamiento, la respuesta puede no ser óptima. Menos de 50% de los pacientes tienen una respuesta adecuada después de la terapia inicial y requieren tratamiento coadyuvante.¹⁴ Por

desgracia, la administración de dosis muy altas de corticoesteroides y de un agente inmunosupresor no produce una mejor respuesta. El resultado en los pacientes con enfermedad injerto contra huésped resistente a esteroides es malo, con mortalidad, incluso, de 70%.¹⁵ En este estudio la mortalidad fue de 18.8% ($n=3$) y, de ésta, 66.7% ($n=2$) correspondió a enfermedad injerto contra huésped aguda más infección por citomegalovirus, lo que corrobora que las causas primarias de defunción por esta enfermedad son insuficiencia orgánica e infección relacionada con una mala reconstitución inmunitaria. Por ello, es necesario mejorar las estrategias para prevenir esta afección, ya que son el foco primario en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda.

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que las manifestaciones cutáneas afectaron a más de la mitad de los pacientes y se distinguieron por exantema máculo-papular. Las farmacodermias son la causa más común de este exantema.

Es recomendable que dentro del equipo médico de trasplantes alogénicos de médula ósea se integre un dermatólogo, con la finalidad de dar diagnóstico y tratamiento oportunos de las manifestaciones cutáneas en estos pacientes para disminuir la morbilidad y mortalidad.

REFERENCIAS

1. Global Glossary of Terms and Definitions on Donation and Transplantation. Geneva: World Health Organization, 2009.
2. Ringden O, Le Blanc K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: state of the art and new perspectives. *APMIS* 2005;113:813-830.
3. Zaia J. Viral infections associated with bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:603-623.
4. Kaiser MO, Kirwan RM, Strutton GM, Hawley CM, et al. Cutaneous manifestations of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a case series. *Transpl Infect Dis* 2008;10:209-213.
5. Peñas PF, Zaman S. Many faces of graft-versus-host disease. *Australas J Dermatol* 2010;51:1-10.
6. Brufau Redondo C, Fernández-Blasco G, Vallejo-Llamas JC. Enfermedad injerto contra huésped en el trasplante hematopoyético. *Piel* 2004;19:431-441.
7. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, 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.
8. Storb R, Deeg HJ, Fisher L, Appelbaum F, et al. Cyclosporine v methotrexate for graft-v-host disease prevention in patients

- given marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of three controlled trials. *Blood* 1988;71:293-298.
9. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, Appelbaum F, et al. Methotrexate and cyclosporine *versus* cyclosporine alone for prophylaxis of graft-*versus*-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989;73:1729-1734.
 10. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-*versus*-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:2303-2314.
 11. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-*versus*-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000;96:2062-2068.
 12. Friedman KJ, LeBoit PE, Farmer ER. Acute follicular graft-*vs*-host reaction. A distinct clinicopathologic presentation. *Arch Dermatol* 1988;124:688-691.
 13. 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;51:543-546.
 14. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-*versus*-host disease: secondary treatment. *Blood* 1991;77:1821-1828.
 15. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, Miller W, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-*versus*-host disease after allogeneic. *Blood* 1990;75:1024-1030.

Actividades dermatológicas de 2013

12th World Congress of Pediatric Dermatology

25 al 27 de septiembre, 2013, Madrid, España
www.wcpd2013.com

22nd European Academy Dermatology

Venereology Congress

3 al 6 de octubre, 2013, Estambul, Turquía
www.eadv.org/eadv-meetings

XXVIII Congreso Centroamericano y del Caribe de Dermatología

19 al 23 de noviembre, 2013, Panamá, Panamá
www.sccad.net