

Enfermedad injerto contra huésped cutánea crónica tipo vitíligo. Caso clínico

Vitiligo type cutaneous manifestation of chronic graft-versus-host disease.
Case report

Karla Gálvez^a, Paula Muñoz^b, Valentina Vera^c, Claudio Arce^d

^aResidente Dermatología. Servicio de Dermatología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile

^bDermatóloga Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile

^cMédico general. Servicio de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile

^dDepartamento de Anatomía Patológica, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile

Recibido el 3 de agosto de 2017; aceptado el 2 de noviembre de 2017

Resumen

Introducción: La enfermedad injerto contra huésped (EICH) se produce por una respuesta patológica y destructiva del organismo, como resultado de la interacción entre linfocitos T inmunocompetentes del donante y los antígenos del tejido receptor. Se considera la complicación más grave del trasplante de células madres hematopoyéticas, descrito con mayor frecuencia posterior al trasplante de médula ósea (TMO). La piel suele ser el primer órgano y el más comúnmente afectado, tanto en su forma aguda como crónica, con un espectro clínico de presentación variable. **Objetivo:** Reportar un caso de vitíligo como manifestación de EICH cutánea crónica, signo de baja prevalencia, cuyo reconocimiento podría ayudar a la sospecha de esta grave complicación. **Caso clínico:** Escolar de sexo masculino de 8 años de edad, con antecedente de leucemia linfoblástica aguda (LLA) diagnosticada a los 3 años de edad, con recaída combinada medular y del sistema nervioso central (SNC) con enfermedad mínima positiva en los 3 años siguientes. Cuatro años posterior al diagnóstico de LLA, recibió TMO alogénico y siete meses después presentó múltiples nevos melanocíticos con hipopigmentación perilesional y máculas acrólicas en cara, tronco y extremidades, asintomáticas. La biopsia de piel fue compatible con EICH crónica tipo vitíligo y esclerodermiforme. Recibió tratamiento tópico con Tacrolimus, logrando estabilización del cuadro. **Conclusiones:** La EICH conlleva a la aparición de autoanticuerpos que podrían actuar como un factor desencadenante en la aparición de enfermedades autoinmunes, como lo es el vitíligo. En consecuencia podría explicar esta manifestación, poco descrita en la literatura, de la EICH cutánea crónica.

Palabras clave:

Enfermedad injerto contra huésped cutánea crónica,
Trasplante de células madres hematopoyéticas,
Vitíligo

Abstract

Introduction: Graft-versus-host disease (GVHD) is caused by a pathologic and destructive response of the organism as a result of the interaction between donor immunocompetent T lymphocytes and the recipient tisular antigens. It's considered the most serious complication of hematopoietic stem cell transplantation, most frequently described after bone marrow transplantation (BMT). The skin is usually the first and most commonly affected organ, in both acute and chronic, with a variable clinical spectrum of presentation. **Objective:** To report a case of vitiligo as a manifestation of cutaneous chronic GVHD, a low prevalence sign, which recognition could help to suspect this severe complication. **Case report:** 8 years old male, diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) at 3 years old, had a combined medullary and central nervous system (NCS) relapse with minimal positive disease 3 years afterwards. After 4 years ALL was diagnosed, he received an allogeneic bone marrow transplant. Seven months after the BMT he presented multiple melanocytic nevi with peripheral hypopigmentation, and some isolated asymptomatic, confluent achromic macules on the face, trunk and limbs. The skin biopsy was compatible with chronic vitiligo and sclerodermiform type GVHD. He received topical treatment with Tacrolimus, achieving clinical stabilization. **Conclusions:** GVHD leads to the appearance of autoantibodies that could act as a trigger in the onset of autoimmune diseases, such as vitiligo. Consequently it could explain this poorly described manifestation in the literature of chronic cutaneous GVHD.

Keywords:

Chronic cutaneous graft-versus-host disease, Hematopoietic stem cell transplantation, Vitiligo

Introducción

La enfermedad injerto contra huésped (EICH), es una de las principales complicaciones del trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH), con tasas que varían entre 25 y 80%¹. Es responsable de gran parte de la morbi-mortalidad post-terapéutica y de la disminución de la calidad de vida de estos pacientes².

Las células madre hematopoyéticas pueden ser obtenidas desde la médula ósea, la sangre periférica o el cordón umbilical. Estas son trasplantadas a los pacientes a través de sangre venosa periférica, alojándose en la médula ósea y produciendo nuevas células sanguíneas capaces de combatir las células tumorales. El trasplante de médula ósea (TMO) alogénico, es decir aquel de células progenitoras periféricas de un donante genéticamente similar, pero no idéntico al paciente, es la causa más frecuente de EICH³.

Clásicamente la EICH ha sido dividida en forma aguda y crónica, en que los síntomas ocurren durante o después de 100 días posterior al TCMH, respectivamente³. No obstante, el uso de terapias inmunosupresoras previas puede cambiar la línea temporal de presentación de la enfermedad, resultando en una enfermedad aguda tardía que se presenta posterior a los 100 días del trasplante, al igual que pueden existir cuadros sobrepuestos³. El espectro de presentación clínica y grado de severidad en la EICH crónica ha sido revisado recientemente por el grupo de trabajo del Instituto Nacional de EEUU. Estos criterios diferencian la EICH aguda de la crónica por hallazgos mucocutáneos característicos, independiente del momento de inicio de la enfermedad después del TCMH⁴. Entre las caracte-

ticas cutáneas diagnósticas de EICH cutánea crónica se encuentran la poiquiloderma, erupción tipo liquen plano, lesiones esclerodermiformes, tipo morfea o tipo liquen escleroso, mientras que entre las características distintivas se describen las lesiones hipopigmentadas y acrómicas del vitiligo⁴. Sin embargo la literatura lo describe como una manifestación poco frecuente con una incidencia aproximada del 5%⁵.

El objetivo de este manuscrito es reportar un caso de vitiligo como manifestación de EICH cutánea crónica, signo de baja prevalencia, cuyo reconocimiento podría ayudar a la sospecha diagnóstica de esta grave complicación.

Caso clínico

Escolar, sexo masculino de 8 años y 8 meses de edad, con antecedentes de leucemia linfoblástica aguda (LLA) diagnosticada a los 3 años de edad. Presentó recaída combinada medular y del sistema nervioso central (SNC) con enfermedad mínima positiva a los 3 años y medio de evolución, por lo que después de 1 año recibió TMO de donante familiar (hermana), previo acondicionamiento con: irradiación del SNC y total, quimioterapia con Etopósido y profilaxis de EICH con Ciclosporina. Sin antecedentes personales ni familiares de vitiligo.

Consultó por cuadro iniciado 7 meses posterior al TMO, caracterizado por múltiples nevos melanocíticos asociados a hipopigmentación periférica y máculas acrómicas en cara, tronco y extremidades, asintomáticas. Recibió tratamiento tópico con crema de flutica-



Figura 1. Máculas y manchas hipopigmentadas y acrómicas múltiples en tórax anterior.



Figura 2. Máculas y manchas hipopigmentadas y acrómicas múltiples en tórax posterior.

sona al 0,05% aplicada 1 vez por la noche por un mes, con atenuación de algunas lesiones. Siendo derivado a dermatólogo para su evaluación.

Al examen físico presentaba un fototipo IV (piel morena clara, cabello castaño y ojos marrones), múltiples máculas hipopigmentadas en los bordes del labio superior y en comisura labial izquierda. Aproximadamente 30 máculas y manchas hipopigmentadas y acrólicas en tronco anterior y posterior, brazos, antebrazos y piernas, de diferentes tamaños, con bordes bien delimitados. Algunas asociadas a nevo en su interior, sin signos de atipia (figuras 1 y 2). Destacaba al examen una placa única acrórica, esclerodermiforme, en la cara posterior de la pierna derecha (figura 3). No presentaba lesiones en manos, pies, mucosas ni cuero cabelludo.

Entre los exámenes solicitados destacaba: TSH normal, anticuerpos antitiroideos negativos y ANA 1/160 patrón moteado. Se realizó biopsia de piel de la lesión esclerodermiforme de la pierna derecha, la cual mostró hallazgos compatibles con enfermedad injerto contra huésped crónica, variedad esclerodermiforme. El tipo de lesiones, ubicación y tiempo de evolución posterior al TMO sugieren el diagnóstico de EICH cutánea crónica tipo vitílico y esclerodermiforme.

Se inició tratamiento tópico con Tacrolimus al 0,03% por un mes, evidenciándose disminución de al-

gunas máculas, sin aparición de nuevas lesiones. Posteriormente se indicó Tacrolimus al 0,1% por 6 meses, con estabilización del cuadro, sin progresión en 6 meses de control.



Figura 3. Máculas hipopigmentadas en extremidades inferiores y placa esclerodermiforme en cara posterior de pierna derecha (flecha).

Discusión

El vitílico es un trastorno adquirido en el cual la pérdida de melanocitos resulta en máculas acrómicas. La principal hipótesis respecto a su etiología lo considera como una enfermedad autoinmune debido a la destrucción de los melanocitos mediada por una respuesta dependiente de linfocitos T citotóxicos⁶. La EICH cutánea crónica conlleva la aparición de autoanticuerpos que podrían actuar como un factor desencadenante para desarrollar enfermedades autoinmunes y en este caso iniciar una respuesta inmune dirigida selectivamente contra la destrucción de los melanocitos, manifestándose como vitílico⁶. La asociación de la EICH con múltiples otras enfermedades autoinmunes, como por ejemplo: síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves, apoyaría esta teoría⁷.

En el caso de nuestro paciente, los exámenes de laboratorio resultaron normales en cuanto a la función tiroidea, pero presentó un ANA 1/160 patrón moteado sin clínica de lupus, por lo cual se debe reevaluar en cada control síntomas y signos asociados. La evaluación dermatológica temprana permitió realizar un diagnóstico oportuno, a pesar que es una presentación clínica poco frecuente.

En un estudio de cohorte prospectivo desarrollado el año 2016 en Croacia, se realizó seguimiento a 50 pacientes adultos y pediátricos con EICH cutánea crónica⁸; al aplicar los criterios del congreso del Instituto Nacional de Salud de EEUU, se concluyó que un 8% de los pacientes presentó vitílico, cifra mayor a la reportada en estudios anteriores^{5,7}. Al considerar que el diagnóstico de EICH cutánea crónica es esencialmente clínico, es fundamental la evaluación dermatológica desde su sospecha para confirmar el diagnóstico. Se necesitan más estudios para determinar la verdadera prevalencia de vitílico en estos pacientes.

Respecto a la histopatología en EICH, su utilidad es discutida ya que no existen hallazgos patognomónicos² y según un consenso publicado el 2015 sobre la biopsia cutánea en EICH cutánea, esta se recomienda en EICH cutánea crónica cuando no existen lesiones diagnósticas, aunque también es frecuente su solicitud para excluir otros diagnósticos diferenciales, especialmente en EICH cutánea aguda⁹. En nuestro caso se realizó una biopsia de la única lesión esclerodermiforme pesquisada al examen físico, la cual resultó compatible con

EICH esclerodermiforme.

Una vez establecido el diagnóstico de EICH cutánea crónica el manejo terapéutico para las lesiones hipopigmentadas y acrómicas incluye esteroides tópicos, inhibidores tópicos de la calcineurina y fototerapia¹⁰. En nuestro paciente se aplicó tratamiento tópico con Tacrolimus al 0,03% por un mes, con una respuesta parcial y posteriormente tacrolimus al 0,1% el cual mantuvo posteriormente por 6 meses, con estabilización del cuadro.

Conclusión

La piel es el órgano más comúnmente afectado en la EICH, presentándose con baja frecuencia lesiones hipopigmentadas y acrómicas del vitílico. De acuerdo al reciente consenso del Instituto Nacional de Salud de EEUU sobre EICH crónica⁴, si bien estas lesiones son distintivas de EICH cutánea crónica, por sí solas son insuficientes para establecer el diagnóstico, por lo que se requiere de evaluación dermatológica y confirmación con biopsia para descartar otras enfermedades.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Baird K, Pavletic SZ. Chronic graft versus host disease. *Curr Opin Hematol.* 2006;13(6):426-35.
2. Häusermann P, Walter R, Halter J, et al. Cutaneous graft-versus-host disease: a guide for the dermatologist. *Dermatology.* 2008;216(4):287-304.
3. Kavand S, Lehman J, Hashmi S, et al. Cutaneous manifestations of graft versus-host disease: role of the dermatologist. *Int J Dermatol.* 2016;56(2):131-40.
4. Jagasia M, Greinix H, Arora M, 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(3):389-401.
5. Oiso N, Kawada A. Vitiligo and remarkable freckles in chronic graft-versus-host disease. *Eur J Dermatol.* 2016;26(1):91-2.
6. Sanli H, Akay B, Arat M, et al. Vitiligo after hematopoietic cell transplantation: six cases and review of the literature. *Dermatology.* 2008;216(4):349-54.
7. Zuo R, Naik H, Steinberg S, et al. Risk factors and characterization of vitiligo and alopecia areata in patients with chronic graft-vs-host disease. *JAMA Dermatol* 2015;151(1):23-32.
8. Čeović R, Desnica L, Pulanić D, et al. High frequency of cutaneous manifestations including vitiligo and alopecia areata in a prospective cohort of patients with chronic graft-vs-host disease. *Croat Med J.* 2016;57(3):229-38.
9. Hilen U, Häusermann P, Massi D, et al. Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(5):948-54.
10. Nambudiri V, Tsiaras W, Schmidt B, et al. Total leukoderma and leukotrichia in a child after hematopoietic SCT: report of a case and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(3):460-2.