

CASOS CLÍNICOS

Lesiones ampollas como forma de presentación de una enfermedad de injerto contra huésped crónica

J. del Pozo^a, J. García-Silva^a y M.T. Yebra-Pimentel^b

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña. España.

Resumen. La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) continúa siendo la primera causa de morbilidad y mortalidad en los enfermos con trasplante de médula ósea, de modo que un tratamiento precoz es importante para reducir la gravedad y las consecuencias de esta complicación.

Las lesiones cutáneas son en muchas ocasiones la forma de presentación de una EICH y anuncian la afectación visceral. Presentamos el caso de una paciente de 45 años con mieloma múltiple a la que se realizó primero un trasplante autólogo y posteriormente un trasplante alogénico de médula ósea con precursores hematopoyéticos. Desarrolló lesiones ampollas con eliminación de líquido en el abdomen y los miembros inferiores. Se realizó una biopsia que fue compatible con una EICH y se aumentó el tratamiento inmunodepresor. La paciente posteriormente presentó lesiones liquenoides orales, síndrome seco y las lesiones ampollas que evolucionaron a úlceras dolorosas, que cicatrizaron con un intenso aspecto esclerodermiforme e importante hiperpigmentación.

Las lesiones ampollas son una forma de presentación excepcional en la EICH crónica, y en estos casos la sospecha inicial del diagnóstico puede ser difícil, sobre todo cuando se presentan de forma aislada sin afectación de órganos internos.

Palabras clave: enfermedad injerto contra huésped crónica, lesiones ampollas.

CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE PRESENTING AS BULLOUS LESIONS

Abstract. Graft-vs-host disease is still the leading cause of morbidity and mortality in patients undergoing bone marrow transplantation. It is important to start treatment early to reduce the severity and consequences of this complication. Cutaneous lesions are often the presenting complaint of graft-vs-host disease and presage visceral involvement.

We present the case of a 45-year-old woman with multiple myeloma who underwent autologous and subsequently allogeneic bone marrow transplantation with hematopoietic precursors. She developed bullous lesions with fluid elimination on the abdomen and legs. Biopsy findings were compatible with graft-vs-host disease and immunosuppressive therapy was increased. She subsequently presented oral lichenoid lesions and sicca syndrome. The bullous lesions progressed to painful ulcers that healed leaving highly sclerodermatous skin with substantial hyperpigmentation.

Bullous lesions are a rare form of presentation of chronic graft-vs-host disease. In such cases, the diagnosis may not be suspected initially, particularly when the lesions are isolated and internal organs are not involved.

Key words: chronic graft-vs-host disease, bullous lesions.

Introducción

A pesar de los constantes avances en el trasplante de médula ósea (TMO), la enfermedad de injerto contra huésped

(EICH) continúa siendo la primera causa de morbilidad y mortalidad en este procedimiento¹.

La EICH crónica es una complicación inmunológica del TMO alogénico que ocurre entre el 30 y 50% de los pacientes que sobreviven a la fase aguda del trasplante². Normalmente aparece después de los primeros 100 días del trasplante, y entre el 90 y 100% de los casos tienen manifestaciones cutáneo-mucosas (tabla 1).

La EICH crónica se precede de una EICH aguda entre el 25 y 50% de los casos, y ésta es por tanto el principal factor de riesgo para padecer esta complicación. Sin embargo, otros casos se presentan directamente como EICH cróni-

Correspondencia:

Jesús del Pozo.

Servicio de Dermatología.

CHU Juan Canalejo.

Xubias de Arriba, s/n.

15006 La Coruña. España.

del_pozo@canalejo.org

Aceptado el 12 de diciembre de 2007.

Tabla 1. Manifestaciones cutáneo-mucosas de la enfermedad injerto contra huésped crónica

Lesiones específicas
<i>Lesiones cutáneas específicas típicas</i>
Lesiones liquenoides de presentación temprana o tardía
Lesiones esclerodermiformes
Lesiones precursoras: lesiones pseudo- <i>leopard</i> , queratosis folicular intensa, placas inflamatorias
Lesiones esclerodermiformes localizadas
Lesiones esclerodermiformes generalizadas
Lesiones simulando fascitis eosinofílica
Lesiones tipo liquen escleroso y atrófico
<i>Lesiones cutáneas específicas atípicas</i>
Mucinosiis
Lesiones ampollas
Exantema morbiliforme
Alteraciones pigmentarias: melanodermia difusa, leucodermia total, etc.
Lesiones tipo pitiriasis rosada
Lesiones ictiosiformes
Lesiones tipo fenómeno de recuerdo
Lesiones angiomasas
<i>Lesiones orales</i>
Enrojecimiento focal o difuso de la mucosa oral, xerostomía, leucoplasia, lesiones liquenoides, atrofia o ulceraciones mucosas, esclerosis mucosa, caries y enfermedad periodontal
<i>Lesiones ungueales</i>
Ulceración de la lúnula, eritema periungueal, atrofia ungueal, pterigium, estriaciones longitudinales, traquioniquia, fragilidad ungueal, onicolisis, opacificación y engrosamiento de la lámina ungueal
Lesiones inespecíficas simulando enfermedades autoinmunes
Síndrome de Sjögren: xeroftalmia y xerostomía
Lupus eritematoso: eritema malar, fotosensibilidad, alopecia cicatricial, lesiones tipo lupus discoide
Dermatomiositiis: pápulas de Gottron, eritema periungueal, poiquilodermia
Esclerosis sistémica: lesiones esclerodermiformes, hiperpigmentación reticulada
Otras: síndrome de solapamiento
Incremento de enfermedades infecciosas
Infecciones bacterianas por cocos gram positivos
Infecciones por <i>Candida</i> spp. y micosis profundas oportunistas
Infecciones por herpes virus: varicela zoster, herpes simple y citomegalovirus
Incremento de enfermedades malignas
Carcinoma epidermoide oral, melanoma, cáncer cutáneo no melanoma y sarcoma de Kaposi



Figura 1. Lesiones ampollasas en la parte inferior del abdomen.



Figura 2. Lesiones ampollasas en las extremidades inferiores con exudado no purulento espontáneo.

ca sin lesiones previas, lo que se ha denominado EICH crónica *de novo*.

La EICH crónica típicamente se suele presentar con una fase temprana liquenoide y una fase tardía esclerodermiforme, pero puede acontecer de forma directa como lesiones esclerodermiformes sin una fase liquenoide previa. Además, las lesiones esclerodermiformes pueden ser la fase final de otras formas de presentación de la EICH como ampollasas, ictiosiformes, etc.

La fase esclerodermiforme, por tanto, suele aparecer en estadios tardíos del TMO (500 días postrasplante), y con frecuencia está precedida por lesiones pseudo-*leopard*, queratosis folicular, un *rash* eritematoso o violáceo, hiperpigmentación irregular o placas inflamatorias. Las lesiones esclerodermiformes pueden ser localizadas o generalizadas, pero la forma más frecuente de presentación es como lesiones diseminadas.

En nuestro conocimiento, se han descrito en dos casos lesiones ampollasas como forma de presentación de una EICH crónica *de novo*, y en ambos casos no se trataba de un trasplante de precursores hematopoyéticos como en nuestro caso. Presentamos el caso de una paciente en la que se realizó un trasplante autólogo y posteriormente un mini trasplante alogénico por un mieloma múltiple, y que desarrolló lesiones ampollasas como forma de presentación inicial de una EICH crónica.

Caso clínico

Mujer de 45 años diagnosticada en marzo de 2000, por una lesión lítica en el fémur derecho, de plasmocitoma y posteriormente de mieloma múltiple. Se le implantó una prótesis de fémur y se realizó tratamiento con quimioterapia y radioterapia.

En mayo de 2001 se le realizó un trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos con remisión parcial. En

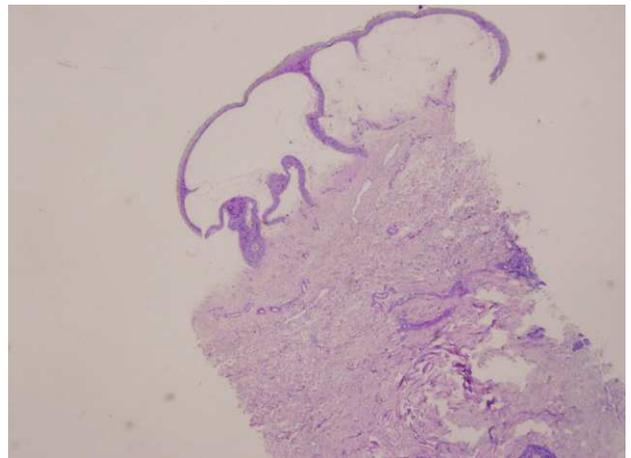


Figura 3. Imagen panorámica donde la tinción con hematoxilina-eosina 4 muestra una gran ampolla con despegamiento subepidérmico.

marzo de 2002 se le practicó un mini trasplante alogénico con precursores hematopoyéticos con remisión completa del mieloma.

En julio de 2003 fue evaluada por primera vez en el Servicio de Dermatología por presentar extensas lesiones ampollasas y dolorosas localizadas en la parte baja del abdomen y en las extremidades inferiores, de las cuales drenaba de forma espontánea un exudado claro no purulento (figs. 1 y 2). En este momento no presentaba afectación sistémica ni lesiones mucosas.

Se realizó una biopsia cutánea en fresco para estudio histopatológico y de inmunofluorescencia. El estudio histopatológico demostró una gran ampolla cuyo plano de disección se encontraba a nivel subepidérmico, sin contener en su interior células acantolíticas (fig. 3). La epidermis mostraba queratinocitos necróticos (fig. 4) con cambios hidrópicos en la capa basal, pero sin presencia de necrosis rodeada de linfocitos (*satellite cell necrosis*). Los ductos ecinos

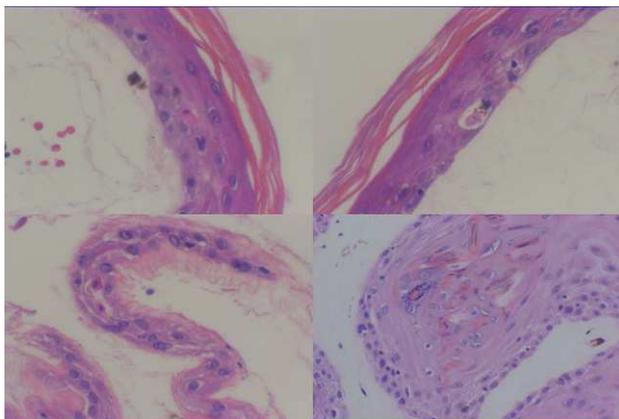


Figura 4. La epidermis presenta queratinocitos necróticos, pero sin necrosis celular satélite, característica de la enfermedad injerto contra huésped, y también afectación de los ductos ecritos con cambios similares a los observados en la epidermis. Hematoxilina-eosina 20.

estaban implicados mostrando cambios similares a los encontrados en la epidermis. La dermis mostraba una mínima esclerosis, un infiltrado inflamatorio mínimo, presencia de melanófagos y vasos telangiectásicos. La inmunofluorescencia directa fue negativa. Estos cambios inespecíficos fueron considerados como compatibles con una fase inicial de EICH.

Los estudios complementarios realizados en este momento demostraron que no había afectación de otros órganos ni datos de recurrencia del mieloma. También se realizaron cultivos de tejido que fueron negativos.

Con el diagnóstico de EICH crónica ampollosa se comenzó tratamiento con prednisona y ciclosporina oral. A pesar de ello las lesiones cutáneas evolucionaron a extensas ulceraciones, hiperpigmentación progresiva e induración con un intenso dolor acompañante.

En septiembre de 2003 desarrolló lesiones liquenoides en la mucosa oral y síndrome seco. En abril de 2004 las ulceraciones cutáneas se habían resuelto prácticamente por completo, y la piel adquirió un aspecto esclerodermiforme con intensa hiperpigmentación.

Se realizó tratamiento con PUVA (un total de 40 sesiones) con una importante mejoría del dolor, del empastamiento y de algunas lesiones liquenoides que comenzaron a salir sobre las lesiones esclerodermiformes.

Discusión

Las células progenitoras hematopoyéticas son las más primitivas, capaces de establecer una renovación total de la población celular al mantener potencial de diferenciación linfopoyético y hematopoyético. A diferencia de las células de la médula ósea, estas poblaciones celulares no contienen linfocitos maduros capaces de inducir EICH, y su utiliza-

ción para el trasplante hematopoyético se ha demostrado que reduce el riesgo de EICH.

Las células progenitoras de sangre periférica se han utilizado de forma creciente en los últimos años en lugar de células de la médula ósea. La utilización de estas células produce una adecuada reconstitución hematopoyética disminuyendo la incidencia de EICH aguda. Sin embargo, la asociación con EICH crónica es controvertida; así, algunos autores han sugerido que el TMO alogénico con células progenitoras de sangre periférica puede estar asociado a un mayor riesgo de desarrollar EICH crónica³. Otros refieren que la afectación cutánea y la del tracto genital femenino son más frecuentes en los receptores de TMO con células progenitoras de sangre periférica que desarrollan una EICH crónica que en los receptores de TMO con células de la médula ósea⁴. Otros autores no encuentran diferencias significativas ni de mayor frecuencia de EICH crónica, ni de lesiones cutáneas o del tracto genital femenino⁵.

La afectación cutánea extensa (más del 50% de la superficie corporal) es una variable asociada con un peor pronóstico en los enfermos que padecen EICH crónica⁶. Además, la presencia de EICH crónica cutánea normalmente anuncia la afectación extracutánea de la misma. Por ello, el diagnóstico precoz es de gran importancia para realizar un tratamiento lo más precoz posible. Se han descrito diversas manifestaciones cutáneas atípicas de la EICH crónica como mucinosis⁷, exantema morbiliforme⁸, alteraciones pigmentarias (melanodermia difusa o leucodermia total)⁹⁻¹¹, lesiones tipo pitiriasis rosada¹², ictiosiformes¹³, fenómeno de recuerdo¹⁴, lesiones angiomasas^{15,16} o ampollas^{17,18}.

La presencia de lesiones ampollas se ha descrito de forma excepcional como primera manifestación de una EICH crónica^{17,18}. Se han reportado, sin embargo, en los EICH agudos grado IV que evolucionan a una necrólisis epidérmica tóxica¹⁹. Al igual que en nuestro caso, las lesiones ampollas en los casos de EICH crónica aparecieron de forma tardía respecto a la fecha del TMO, después de los 500 días, y todos los casos evolucionaron posteriormente a una forma esclerodermiforme. Nuestro caso, de forma peculiar, desarrolló sin embargo lesiones ampollas *de novo* como primera manifestación de la EICH, y posteriormente lesiones liquenoides orales y en las piernas sobre las áreas esclerodermiformes. La presencia de lesiones ampollas en la EICH podría explicarse por el intenso edema que presentan en la dermis, que induce la formación de ampollas.

El diagnóstico inicial de EICH crónica que se manifiesta como lesiones ampollas sin afectación extracutánea puede ser difícil, porque los hallazgos histopatológicos son compatibles pero no diagnósticos. Por ello es necesario un alto índice de sospecha para poder llegar a un diagnóstico precoz e iniciar el tratamiento lo antes posible.

Peñas et al²⁰ revisaron 17 casos de EICH esclerodermiforme en una serie de 457 pacientes con TMO. Las lesión-

nes escleróticas aparecieron como media a los 529 días. En algunos casos estas lesiones se precedían de otras pseudo-*leopard* o de queratosis folicular. En nuestro caso no se identificaron lesiones previas, y las lesiones ampollas que posteriormente se hicieron ulceraciones y evolucionaron a esclerodermiformes aparecieron *de novo*.

Se ha descrito que el UVA-1 tiene efectos beneficiosos en pacientes con EICH crónica esclerodermiforme que no responden a otras terapias, como tratamientos sistémicos o fotoquimioterapia extracorpórea²¹. En nuestra paciente se inició tratamiento con PUVA por la persistencia del dolor y la aparición de lesiones liquenoides, obteniéndose tras 40 sesiones un buen resultado clínico que permitió disminuir la inmunosupresión sistémica.

En resumen, presentamos un caso de EICH crónica que se reveló con lesiones cutáneas ampollas que posteriormente evolucionaron a lesiones ulcerosas y luego esclerodermiformes. A pesar de la pobre respuesta al tratamiento que suelen presentar estos enfermos, en nuestro caso la respuesta al PUVA fue excelente.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wingard JR, Piantadosi S, Vogelsang GB, Farmer ER, Jabs DA, Levin S, et al. Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Blood*. 1989;74:1428-35.
2. Aragües-Montañés M, Fraga-Fernández J, Fernández-Herrera JM, García-Díez A, Arranz-Saez R. Enfermedad injerto contra huésped cutánea: estudio clínico e histopatológico. *Actas Dermosifiliogr*. 1987;78:7-11.
3. Urbano-Ispizua A, García Conde J, Brunet S, Hernández F, Sanz G, Petit J, et al. High incidence of chronic graft versus host disease after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Haematologica*. 1997;82:683-9.
4. Flowers MED, Parker PM, Johnston LJ, Matos AVB, Storer B, Bensinger WI, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomised trial. *Blood*. 2002;100:415-9.
5. Mothy M, Kuentz M, Michallet M, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomised study. *Blood*. 2002;100:3128-34.
6. Akpek G, Lee SJ, Flowers ME, Pavletic SZ, Arora M, Lee S, et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood*. 2003;102:902.
7. Ameen M, Russell-Jones R. Macroscopic and microscopic mucinosis in chronic sclerodermoid graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2000;142:529-32.
8. Fenyk J, Smith CM, Warkentin OI, Krivit W, Goltz RW, Neely JE, et al. Sclerodermatous graft-versus-host disease limited to an area of the measles exanthem. *Lancet*. 1978;1:472-3.
9. Aractingi S, Janin A, Devergie A, Bourges M, Socié G, Gluckman E. Histochemical and ultrastructural study of diffuse melanoderma after bone marrow transplantation. *Br J Dermatol*. 1996;134:325-31.
10. Nagler A, Goldenhersh MA, Levi-Schaffer F, Bystryns JC, Klaus SN. Total leucoderma: a rare manifestation of cutaneous chronic graft-versus host disease. *Br J Dermatol*. 1996;134:780-3.
11. Claudy AL, Schmitt D, Freycon F, Boucheron S. Melanocyte-lymphocyte interaction in human graft-versus host disease. *J Cutan Pathol*. 1983;10:305-11.
12. Spelman LJ, Robertson IM, Stratton GM, Weedon D. Pityriasis rosea-like eruption after bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:348-51.
13. Dilek I, Demirer T, Ustun C, Arat M, Koc H, Beksac M, et al. Acquired ichthyosis associated with chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in a patient with chronic myelogenous leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21:1159-61.
14. Zwaan FE, Jansen J, Noordijk EM. Graft versus-host disease limited to area of irradiated skin. *Lancet*. 1980;1:1081-2.
15. Adamski H, Le Gall F, Cartron L, Dauriac C, Lancien G, Wechsler J, et al. Eruptive angiomatous lesions associated with graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2003;149:667-8.
16. Barnadas MA, Brunet S, Sureda A, López R, Curell R, Sierra J, et al. Exuberant granulation tissue associated with chronic graft versus host disease after transplantation of peripheral blood progenitor cells. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:876-9.
17. Hymes SR, Farmer ER, Burns WH, Morison WL, Tutschka PJ, Walters LL, et al. Bullous scleroderma-like changes in chronic graft-vs-host disease. *Arch Dermatol*. 1985;121:1189-92.
18. Moreno JC, Valverde F, Martínez F, Vélez A, Torres A, Fanego J, et al. Bullous scleroderma-like changes in chronic graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:200-3.
19. Villanueva V, Hernández E, Mataix R, Díaz-Cascajo C, Bastida J. Erupción ampollas generalizada tipo NET y enfermedad injerto contra huésped en un enfermo trasplantado con médula ósea alógena. *Actas Dermosifiliogr*. 1998;89:405-8.
20. Peñas PF, Jones-Caballero M, Aragües M, Fernández-Herrera J, Fraga J, García-Díez A. Sclerodermatous graft-versus-host disease. Clinical and pathological study of 17 patients. *Arch Dermatol*. 2002;138:924-34.
21. Ständer H, Schiller M, Schwarz T. UVA-1 therapy for sclerodermoid graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:799-800.