



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Análisis retrospectivo del papel de la fototerapia en la enfermedad injerto contra huésped crónica cutánea. Revisión de la literatura



R. Ballester-Sánchez^{a,*}, M.Á. Navarro-Mira^a, B. de Unamuno-Bustos^a,
C. Pujol-Marco^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, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Valencia, España

Recibido el 9 de marzo de 2015; aceptado el 20 de abril de 2015

Disponible en Internet el 29 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Enfermedad injerto
contra huésped
crónica cutánea;
Fototerapia;
PUVA;
UVB-BE

Resumen

Introducción y objetivos: La enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica cutánea es una complicación frecuente tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos. La fototerapia es una modalidad terapéutica para pacientes con afectación cutánea o para aquellos que precisan altas dosis de corticosteroides (CE). El objetivo de este estudio es revisar los casos tratados en nuestro servicio y hacer una revisión de la literatura.

Material y métodos: Recogida de datos de manera retrospectiva de todos los casos tratados desde marzo de 2011 a octubre de 2014 en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia.

Resultados: Recogimos un total de 16 pacientes, 10 tratados con PUVA y 6 con UVB-BE. Nueve pacientes obtuvieron una respuesta completa y 7 una respuesta parcial, aunque 2 recidivaron tras el tratamiento. Diez pacientes pudieron disminuir la dosis de CE durante el tratamiento y 3 pudieron disminuir el número de otros inmunosupresores. No se presentaron efectos adversos graves.

Conclusiones: La fototerapia es una buena opción terapéutica para pacientes con EICH crónica con gran afectación cutánea, para aquellos que no responden al tratamiento tópico o para pacientes corticodependientes. Su mayor beneficio es el de ser un tratamiento dirigido a la piel que permite ahorrar CE y que presenta un buen perfil de seguridad. La pauta de tratamiento se realiza de manera individualizada y, según nuestra experiencia, con dosis iniciales y dosis máximas por sesión menores que para otras enfermedades.

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

* Autor para correspondencia.

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

KEYWORDS

Cutaneous chronic graft-vs-host disease;
Phototherapy;
Psoralen-UV-A;
Narrowband-UV-B

The Role of Phototherapy in Cutaneous Chronic Graft-vs-Host Disease: A Retrospective Study and Review of the Literature

Abstract

Introduction and objectives: Cutaneous chronic graft-vs-host disease (GVHD) is a common complication of hematopoietic stem cell transplantation. Phototherapy is a therapeutic option for patients with skin involvement and for those who require high doses of corticosteroids. We analyze the cases treated in our department and review the literature.

Material and methods: All patients with GVHD treated with phototherapy in the dermatology department of Hospital Universitario y Politécnico la Fe in Valencia, Spain between March 2011 and October 2014 were identified. Data were gathered retrospectively.

Results: There were 16 patients: 10 treated with psoralen-UV-A and 6 with narrowband-UV-B. Complete response was achieved in 9 patients and partial response in 7; 2 patients with partial responses relapsed after treatment. Ten patients were able to decrease their dose of corticosteroids during treatment, and a further 3 decreased the number of other immunosuppressant drugs. No serious adverse effects occurred.

Conclusions: Phototherapy is a good therapeutic option for patients with chronic GVHD with extensive cutaneous involvement, as well as for those who fail to respond to topical treatment or who have become steroid-dependent. The main benefits are that, as the treatment targets the skin, it reduces corticosteroid requirements and has a good safety profile. Treatment must be individualized and, in our experience, both the initial dose and the maximum dose per session can be lower than for other diseases.

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

Introducción

El trasplante de progenitores hematológicos (TPH) alogénico es el único tratamiento curativo para una variedad de enfermedades hematológicas y no hematológicas. La principal barrera para su aplicación es el reconocimiento de tejidos del receptor por la inmunidad heredada del donante, provocando la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Esta complicación es la primera causa de morbimortalidad asociada al TPH no relacionada con la recidiva tumoral. Sin embargo, su eficacia y potencia antitumoral también dependen del efecto injerto contra tumor mediado por linfocitos T del donante que erradica las células tumorales^{1,2}.

La EICH se divide en aguda y crónica por sus distintos mecanismos fisiopatológicos y presentación clínica^{3,4}. En ambos casos la afectación mucocutánea es la más frecuente. La EICH crónica suele presentarse tras los primeros 100 días post-TPH y puede afectar prácticamente a cualquier órgano, produciendo inicialmente un proceso inflamatorio de base alo y autoinmune que progresivamente va dejando cambios fibróticos residuales. La clínica cutánea puede ser muy variada, pudiendo afectar tanto a la piel y a las mucosas como a las faneras. Las manifestaciones cutáneas se distinguen en 2 grupos: escleróticas (liquen escleroso y atrófico, morfea y fascitis) y no escleróticas (generalmente de tipo liquen plano y poiquilodermia)⁵.

No existe un tratamiento estándar, sino que este se realiza de forma individualizada según las comorbilidades del paciente, los órganos afectados y los protocolos específicos de cada centro⁵. El tratamiento de primera línea son los corticosteroides (CE) a altas dosis solos o en combinación con otros inmunosupresores (IS)⁵. Más recientemente se han ido introduciendo nuevos fármacos e intervenciones como

los fármacos anti-TNF alfa, imatinib, rituximab o la fotoaféresis extracorpórea⁶. Todos los tratamientos tienen efectos secundarios y aumentan el riesgo de infecciones y segundas neoplasias.

En este sentido, la fototerapia desempeña un papel importante en el tratamiento de la EICH cutánea tanto aguda como crónica, ya que es un tratamiento dirigido a la piel con pocos efectos secundarios⁷. Se han utilizado UVA (320-400 nm) habitualmente en combinación con psoraleno oral (PUVA), UVA1 (340-400 nm) y UVB tanto de banda ancha (UVB-BA, 280-320 nm) como de banda estrecha (UVB-BE, 311-312 nm).

Material y métodos

Este estudio describe la experiencia de nuestro centro en el tratamiento de los pacientes con EICH crónica cutánea, incluyendo todas las formas clínicas de presentación y los distintos tipos de fototerapia que se emplean (PUVA y UVB-BE).

Recopilación de datos

Hemos revisado de manera retrospectiva todos los pacientes con EICH crónica cutánea tratados con fototerapia desde marzo de 2011 a octubre de 2014. Los datos de la población revisados son: edad, sexo, fototipo, diagnóstico, tipo de EICH, localización, afectación ocular y mucosa.

Régimen de fototerapia

En aquellos pacientes con contraindicaciones para PUVA, con lesiones superficiales (eritema, liquen plano y

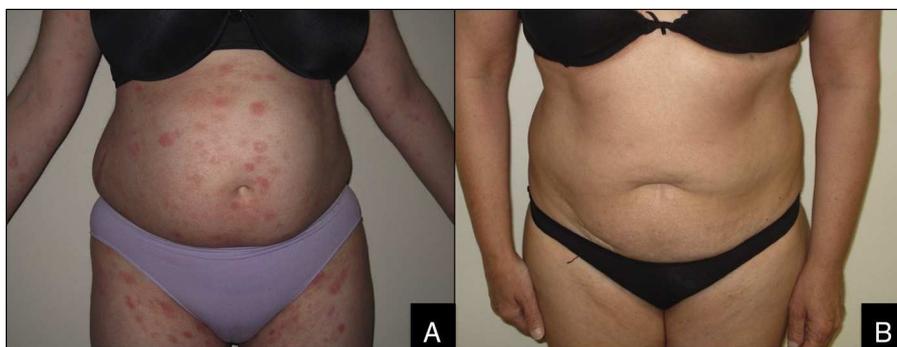


Figura 1 EICH cutánea crónica liquenoide antes (A) y después (B) del tratamiento con fototerapia.

poiquidermia), fototipos bajos o afectación ocular o hepática decidimos realizar UVB-BE. Aquellos pacientes con fototipos altos o lesiones esclerodermiformes fueron candidatos a realizar PUVA. En todos los casos usamos la cabina Waldmann UV 7002.

El régimen de fototerapia (dosis inicial, incremento de dosis y dosis total acumulada) fue individualizado en todos los pacientes, teniendo en cuenta su fototipo, la toma de posibles fármacos fotosensibles y el tipo y localización de las lesiones.

No se retiró ningún fármaco fotosensible a excepción del voriconazol, que fue sustituido por otro antifúngico profiláctico.

En aquellos casos en los que fue posible se fue disminuyendo la dosis de corticoides y otros IS durante el tratamiento con fototerapia.

Los datos recogidos relacionados con el tratamiento son: tipo de fototerapia, dosis inicial, dosis acumulada, dosis máxima por sesión, número de sesiones semanales, número de sesiones totales, número de ciclos y efectos adversos.

Medida de la respuesta

Definimos respuesta completa (RC) en caso de resolución de la EICH cutánea y respuesta parcial cuando existe disminución del estadio clínico o mejoría clínica o sintomática (valoración global por parte del paciente y uso de escalas de prurito).

Asimismo, recogimos la dosis de prednisona y el número de IS antes y después del tratamiento para poder valorar una posible reducción de los mismos (fig. 1).

Análisis estadístico

Se obtuvieron estadísticos descriptivos de frecuencia de las variables continuas estudiadas (media \pm desviación típica), así como los de las variables categóricas (porcentaje \pm desviación típica). Se comprobó que las variables seguían una distribución normal mediante el test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov). Las comparaciones entre las medias se analizaron con la prueba de la «t» de Student.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 18® (SPSS Inc, Chicago, Estados Unidos). Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Características de los pacientes

Las características basales de la población a estudio se resumen en la tabla 1. En total se incluyeron 16 pacientes, 9 varones (56%) y 7 mujeres (44%), con una edad media de 48 ± 4 años. Doce pacientes (75%) tenían un fototipo III, mientras que 4 (25%) presentaban un fototipo II. Tres pacientes (19%) presentaban manifestaciones esclerodermiformes, 9 (56%) no esclerodermiformes y 4 (25%) mixtas. Las lesiones se localizaron en el tronco en 5 pacientes (31%), en las extremidades en 2 (12%), en varias zonas en 6 (38%) y de manera generalizada en 3 (19%). Cinco pacientes (31%) presentaban EICH oral y 7 (44%) ocular.

Régimen de fototerapia

Los datos relacionados con el tratamiento se resumen en la tabla 2. Diez pacientes (63%) fueron tratados con PUVA y 6 (37%) con UVB-BE. Quince pacientes (94%) realizaron la pauta de tratamiento 3 días por semana y un paciente (6%) 2 días por semana. Quince pacientes (94%) realizaron un solo ciclo de tratamiento, mientras que un paciente (6%) realizó 2 ciclos. El número de medio de sesiones por cada ciclo fue de $33 \pm 4,6$, con una duración media por cada ciclo de 3 meses (1-6). La dosis inicial media con PUVA fue de $1,8 \pm 0,18 \text{ J/cm}^2$ y con UVB-BE de $0,25 \pm 0,03 \text{ J/cm}^2$. La dosis máxima media utilizada en PUVA fue de $4,4 \pm 0,6 \text{ J/cm}^2$ (2-7) y en UVB-BE de $0,84 \pm 0,16 \text{ J/cm}^2$. La dosis total acumulada media por cada ciclo fue en PUVA de $150 \pm 38 \text{ J/cm}^2$ y en UVB-BE de $17 \pm 4 \text{ J/cm}^2$.

Respuesta al tratamiento

Los datos relacionados con la respuesta se exponen en la tabla 2. Nueve pacientes (56%) obtuvieron una respuesta completa y 7 (44%) una respuesta parcial. El motivo de finalización del tratamiento fue en 2 pacientes (12%) por efectos adversos (quemadura), en 3 (19%) por complicaciones de su enfermedad de base o de la EICH y en los 11 restantes (69%) por alcanzar la máxima respuesta. Todos los pacientes obtuvieron una respuesta sintomática favorable. Todos los pacientes con EICH oral mostraron una respuesta parcial y

Tabla 1 Características basales de la población a estudio y tipo de respuesta

Número de paciente	Edad (años)	Sexo	Fototipo	Tipo de fototerapia	Tipo de EICH	Localización	EICH oral	EICH ocular	Respuesta
1	69	V	III	PUVA	Esclerodermiforme	Axilas, cintura	No	No	RP
2	57	M	III	PUVA	No esclerodermiforme (liquenoide y poiquilodermia)	Extremidades, escote y cara	No	Sí	RC
3	55	M	III	PUVA	No esclerodermiforme (liquenoide y poiquilodermia)	Tronco y cara	Sí	No	RC
4	53	V	III	PUVA	No esclerodermiforme (generalizado)	Generalizado	Sí	Sí	RP
5	34	M	III	PUVA	No esclerodermiforme (pitiriasis rosada)	Tronco y extremidades	No	No	RP
6	52	V	III	PUVA	Mixto (exantema, poiquilodermia, esclerodermia)	Tronco, cuello, manos	No	No	RP
7	48	M	III	PUVA	Esclerodermiforme	Tronco	No	Sí	RP
8	51	V	III	PUVA	Mixto (poiquilodermia, eritema y esclerodermiforme)	Tronco	Sí	Sí	RP
9	61	M	III	PUVA	Esclerodermiforme	Muñecas	Sí	Sí	RP
10	62	M	III	PUVA	No esclerodermiforme (liquenoide)	Tronco	No	No	RC
11	30	V	II	UVB-BE	No esclerodermiforme (liquenoide)	Tronco	No	No	RC
12	52	V	II	UVB-BE	Mixto (eccematoso y esclerodermiforme)	Tronco, cara y extremidades	No	Sí	RC
13	4	V	II	UVB-BE	No esclerodermiforme (eritrodermia)	Generalizada	No	No	RP
14	58	V	III	UVB-BE	No esclerodermiforme (eritema)	Tronco	No	No	RC
15	40	V	II	UVB-BE	Mixto (morfea muslo, liquenoide brazos)	Muslo, brazos	Sí	Sí	RC
16	39	M	III	UVB-BE	No esclerodermiforme (eritema, exantema)	Generalizado	No	No	RP

EICH: enfermedad injerto contra huésped; M: mujer; PUVA: ultravioleta A con psoraleno oral; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; UVB-BE: ultravioleta B de banda estrecha; V: varón.

una mejoría sintomática (relacionada con la capacidad de deglución).

Al analizar el efecto del tratamiento con fototerapia sobre la dosis de CE se apreció una disminución estadísticamente significativa entre la dosis previa y posterior a la fototerapia ($32,5 \pm 6,5$ vs $25,5 \pm 6$; $p = 0,004$). Diez pacientes (63%) pudieron disminuir la dosis de CE durante el tratamiento, con una reducción media de la dosis de prednisona del $24,9 \pm 5\%$. Además, durante el tratamiento 3

pacientes (19%) pudieron disminuir el número de IS que recibían.

Efectos adversos

En 6 pacientes (38%) se objetivó eritema, que fue leve en todos los casos a excepción de 2 pacientes (12%) en los que fue el motivo de retirada del tratamiento. Aquellos con

Tabla 2 Régimen de fototerapia y respuesta al tratamiento

Sesiones por semana n (%)	
3	15 (94)
2	1 (6)
Número de ciclos n (%)	
2	15 (94)
1	1 (6)
Sesiones por ciclo	33 ± 4,6
Duración del ciclo (meses)	3 (1-6)
Dosis inicial (J/cm²)	
PUVA	1,8 ± 0,18
UVB-BE	0,25 ± 0,03
Dosis máxima (J/cm²)	
PUVA	4,4 ± 0,6
UVB-BE	0,84 ± 0,16
Dosis total acumulada (J/cm²)	
PUVA	150 ± 38
UVB-BE	17 ± 4
Respuesta completa n (%)	9 (56)
Respuesta parcial n (%)	7 (44)
Reducción de la dosis de prednisona (%)	24,9 ± 5

PUVA: ultravioleta A con psoraleno oral; UVB-BE: ultravioleta B de banda estrecha.

eritema leve se resolvieron con emolientes y CE tópicos; el eritema no se volvió a producir tras la disminución de la dosis y realizando escaladas de dosis más lentas. El porcentaje de pacientes con eritema fue similar en ambas modalidades de tratamiento. Solamente un paciente (6%) presentó prurito durante el tratamiento.

Seguimiento

El tiempo medio de seguimiento fue de 25 meses (2-42). Durante este periodo 2 pacientes (12%) presentaron un empeoramiento de la clínica cutánea tras una respuesta parcial. Uno de ellos fue tratado con un nuevo ciclo de fototerapia con una nueva respuesta parcial, y otro requirió tratamiento con fármacos sistémicos. Todos los pacientes mantuvieron el tratamiento IS antes, después y durante la fototerapia.

Discusión

El presente trabajo es, en nuestro conocimiento, la primera serie publicada en el ámbito nacional sobre el uso de la fototerapia para el tratamiento de pacientes con EICH cutánea. Los principales hallazgos son: a) el tratamiento con fototerapia en la EICH cutánea es seguro; b) todos los pacientes presentaron mejoría clínica al tratamiento; y c) la fototerapia permitió una reducción en la dosis de CE administrada.

La fototerapia puede ser una buena opción terapéutica para pacientes con EICH crónica cutánea que precisen tratamiento sistémico para el control de su clínica cutánea. Es un tratamiento dirigido a la piel, con pocos efectos adversos y con el atractivo de ser ahorrador de CE y otros IS. No

se conoce todavía el mecanismo de acción de la fototerapia en la EICH, pero parece que participan fenómenos de apoptosis, efectos antiproliferativos e inmunomoduladores (presentación de antígenos, activación celular y liberación de citocinas)⁸⁻¹⁰. Todavía se postula si la fototerapia puede tener efectos en la mucosa oral y otros órganos internos por su capacidad de producir una inmunomodulación sistémica^{11,12}.

No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la fototerapia con otros tratamientos. Únicamente existen series de casos donde se incluyen un número limitado de pacientes. Se han publicado 3 estudios con al menos 5 pacientes con EICH crónica cutánea tratados con UVA1¹³⁻¹⁵. Esta es una modalidad de fototerapia que no se emplea actualmente en España. En estos 3 estudios publicados usan dosis de 50-60 J/cm² de 3-5 días a la semana, obteniendo tasas de RC del 50%, aunque con frecuentes recidivas al finalizar el tratamiento. Con PUVA oral o tópico también hay publicados 5 estudios con al menos 5 pacientes¹⁶⁻²⁰, con RC del 40% en ambas modalidades. Los autores describen que se observa algún tipo de respuesta en el 70% de los casos y que es más efectivo en las formas liquenoides. Hay también 2 estudios con UVB (BA y BE) en series de al menos de 5 pacientes^{21,22}, que tratan entre 2-5 días a la semana, con una mejoría sintomática y aclaramiento de las lesiones.

Nuestros datos muestran que la fototerapia es capaz de lograr una mejoría clínica en un gran porcentaje de pacientes (100% en nuestra serie), permitiendo además una reducción significativa de la dosis de CE empleados (25%).

En ausencia de protocolos de fototerapia para una determinada enfermedad se suele tomar como referencia el protocolo de psoriasis, eligiendo la dosis inicial según la dosis fototóxica mínima (DFM), la dosis eritematógena mínima (DEM) o el fototipo²³. Nuestros primeros pacientes fueron tratados con el protocolo de psoriasis, pero rápidamente nos cercioramos de que estos pacientes alcanzaban un eritema generalizado con menor dosis, por lo que iniciamos los tratamientos con dosis inferiores a lo que nos marcaba el fototipo y realizando una escalada de la misma con mayor precaución, aumentando de 0,5 J/cm² cada 2-3 sesiones y realizando un seguimiento estrecho del paciente (semanal). En cuanto al PUVA nos resultaba difícil incrementar por encima de 4 J/cm², porque con esta dosis ya se producía eritema en la mayoría de nuestros pacientes.

Dadas las características especiales de estos enfermos, precisan tratamientos individualizados, no siendo posible, en nuestra experiencia, aplicar protocolos rígidos o cerrados. Podemos, sin embargo, señalar las diferencias existentes entre la fototerapia en pacientes con EICH y la fototerapia en otras enfermedades¹²: se usan dosis iniciales inferiores, una escalada de dosis más lenta, un número mayor de sesiones y dosis acumuladas menores. La mejoría empieza a aparecer a partir de la décima sesión, y la máxima respuesta suele aparecer entre los 15 y 30 tratamientos¹². Además, los pacientes suelen presentar quemaduras con mayor facilidad (más eritema a menor dosis), probablemente por la propia enfermedad y por el hecho de no poder retirar todas las medicaciones fototóxicas, ya que muchas de ellas son imprescindibles para el control de la enfermedad y no son susceptibles de cambio o retirada. Una posibilidad para establecer la dosis inicial sería la realización de un fototest previo al inicio del tratamiento, aunque probablemente

esto no evitaría las quemaduras, ya que suelen observarse durante el tratamiento y no en la primera sesión.

Hay que tener en cuenta varias consideraciones antes de empezar el tratamiento. No se deben retirar los fármacos IS antes, durante ni después de la fototerapia. Son tratamientos largos y requieren que los pacientes se desplacen frecuentemente al hospital, por lo que habrá que tener en cuenta la distancia al domicilio y las fechas de consulta de otros especialistas. Se trata de pacientes pluripatológicos y plurimedcados, que posiblemente tomarán fármacos fototóxicos. Es frecuente que tras el TPH los pacientes tomen voriconazol, un antifúngico que ha demostrado ser un importante agente fototóxico y fotocarcinógeno en pacientes inmunodeprimidos^{24,25}. Para la elección de PUVA o UVB es importante valorar si el paciente presenta insuficiencia hepática (por causa de la EICH, medicamentosa, infecciosa u otras), afectación ocular (por EICH o cataratas), fototipos bajos o historia de melanoma o cáncer de piel no melanoma. La UVB-BE es más cómoda para el paciente y el dermatólogo, tiene menos efectos secundarios y un menor efecto carcinogénico a largo plazo, por lo que siempre que fuera posible, en lesiones superficiales, se debería optar por esta modalidad. En lesiones profundas, como ya hemos comentado, sería necesario utilizar PUVA por su mayor eficacia en estos casos debido a una mayor penetración en la dermis.

Los pacientes con EICH son pacientes inmunodeprimidos que presentan por sí solos mayor riesgo de melanoma y cáncer de piel no melanoma²⁶, que podría verse acrecentado por la fototerapia a pesar de alcanzar menores dosis acumuladas. En cualquier caso se debería realizar un despistaje de cáncer cutáneo antes del tratamiento y realizar un seguimiento posterior. De manera individualizada habría que valorar el riesgo/beneficio de realizar fototerapia en fototipos bajos, con historia de cáncer cutáneo y bajo tratamiento con IS y/o fototóxico (valoración en cada caso de la retirada)⁷.

Limitaciones

El presente trabajo tiene ciertas limitaciones. En primer lugar se incluye un número limitado de pacientes, a pesar de ser un centro de referencia para TPH y con un gran volumen de pacientes con EICH. A pesar de ello pensamos que hemos recabado gran experiencia en el manejo de esta terapia en esta enfermedad tan específica. En segundo lugar las características clínicas de los pacientes son heterogéneas, probablemente en relación con la gran variabilidad clínica de la enfermedad, lo que hace que se empleen pautas de tratamiento individualizadas.

En tercer lugar, el hecho de que el estudio carezca de un grupo control nos impide extraer conclusiones definitivas sobre el ahorro de CE e IS logrado con la fototerapia. Por último, la valoración de la respuesta clínica de las lesiones esclerodermiformes al tratamiento es compleja, por la dificultad para diferenciar las lesiones activas de las inactivas.

Los resultados son, por tanto, difíciles de interpretar y comparar con otras terapias aunque son, a día de hoy, la única información existente a falta de ensayos clínicos.

Conclusiones

La fototerapia es una buena opción terapéutica para pacientes con EICH crónica cutánea extensa (liquenoide) o limitada pero profunda (esclerodermiforme). También sería válida para aquellos casos que no responden al tratamiento tópico o en pacientes a quienes aumentar el tratamiento IS les suponga un alto riesgo de infecciones o interfiera en la respuesta injerto contra tumor. Su mayor beneficio es el de ser un tratamiento específico, seguro y eficaz, permitiendo una reducción en la dosis de CE.

Para elegir la mejor modalidad (PUVA o UVB-BE) en cada caso tendremos en cuenta los siguientes parámetros: fototipo, tipo, extensión y profundidad de las lesiones, posible afectación de otros órganos y toma de medicación concomitante. La pauta de tratamiento se realiza de manera individualizada, generalmente con dosis iniciales, intervalos, dosis máximas y dosis acumuladas menores que para otras enfermedades.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Pau por su inestimable ayuda y su apoyo incondicional.

Bibliografía

1. Appelbaum FR. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature*. 2001;411:385–9.
2. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:139–70.
3. Tomomi T, Sun Y, Reddy P. GVHD pathophysiology: Is acute different from chronic? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21:101–17.
4. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu Rev Med*. 2003;54:29–52.
5. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:515.

6. Rodgers JC, Burge S, Scarisbrick J, Peniket A. More than skin deep? Emerging therapies for chronic cutaneous GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:323–37.
7. Garbutcheon-Singh KB, Fernández-Peñas P. Phototherapy for the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Australas J Dermatol*. 2015;56:93–9.
8. Walters IB, Ozawa M, Carindale I, Gilleaudeau P, Trepicchio WL, Bliss J, et al. Narrowband (312 nm) UV-B suppresses interferon γ and interleukin (IL) 12 and increases IL-4 transcripts: Differential regulation of cytokines at the single-cell level. *Arch Dermatol*. 2003;139:155–61.
9. Morita A, Werfel T, Stege H, Ahrens C, Karmann K, Grewe M, et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J Exp Med*. 1997;186:1763–8.
10. Petersen MJ, Hansen C, Craig S. Ultraviolet A irradiation stimulates collagenase production in cultured human fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 1992;99:440–4.
11. Aubin F, Mousson C. Ultraviolet light-induced regulatory (suppressor) T cells: An approach for promoting induction of operational allograft tolerance? *Transplantation*. 2004;77:29–31.
12. Honig B, Morison WL, Karp D. Photochemotherapy beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:775–90.
13. Calzavara-Pinton P, Porta F, Izzi T, Venturini M, Capezzer R, Zane C, et al. Prospects for ultraviolet A1 phototherapy as a treatment for chronic cutaneous graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2003;88:1169–75.
14. Wetzig T, Sticherling M, Simon JC, Hegenbart 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.
15. Stander H, Schiller M, Schwarz T. UVA1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:799–800.
16. 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;17:1061–7.
17. Aubin F, Brion A, Deconinck E, Plouvier E, Hervé P, Humbert P, et al. Phototherapy in the treatment of cutaneous graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1995;59:151–5.
18. Eppinger T, Ehninger G, Steinert M, Niethammer D, Dopfer R. 8-Methoxypsoralen and ultraviolet A therapy for cutaneous manifestations of graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1990;50:807–11.
19. Leiter U, Kaskel P, Krähn G, Gottlöber P, Bunjes D, Peter RU, et al. Psoralen plus ultraviolet-A-bath photochemotherapy as an adjunct treatment modality in cutaneous chronic graft versus host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002;18:183–90.
20. Ghoreschi K, Thomas P, Penovici M, Ullmann J, Sander CA, Ledderose G, et al. PUVA-bath photochemotherapy and isotretinoin in sclerodermatous graft-versus-host disease. *Eur J Dermatol*. 2008;18:667–70.
21. Brazzelli V, Grasso V, Muzio F, Moggio E, Zecca M, Locatelli F, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy in the treatment of cutaneous graft-versus-host disease in oncohaematological paediatric patients. *Br J Dermatol*. 2009;162:404–9.
22. Enk CD, Elad S, Vexler A, Kapelushnik J, Gorodetsky R, Kirschbaum M. Chronic graft-versus-host disease treated with UVB phototherapy. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:1179–83.
23. Carrascosa JM, Gardeazábal J, Pérez-Ferriols A, Alomar A, Manrique P, Jones-Caballero M, et al. Documento de consenso sobre fototerapia: terapias PUVA y UVB de banda estrecha. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:635–58.
24. Epaulard O, Leccia MT, Blanche S, Chosidow O, Mamzer-Bruneel MF, Ravaud P, et al. Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. *Med Mal Infect*. 2011;41:639–45.
25. Williams K, Mansh M, Chin-Hong P, Singer J, Arron ST. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: A literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2014;58:997–1002.
26. Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24:1119–26.