

REVISIÓN

Enfermedad injerto contra huésped en el trasplante hematopoyético

Carmen Brufau Redondo^a, Guadalupe Fernández Blasco^b y Juan Carlos Vallejo Llamas^c

^aServicio de Dermatología. Hospital General Universitario. Universidad de Murcia. Murcia. España.

^bServicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

^cUnidad de Trasplante Hematopoyético. Servicio de Hematología. Hospital Morales Meseguer. Murcia. España.

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los receptores de células hematopoyéticas. En estos pacientes, la piel es el órgano afectado con más frecuencia. Las lesiones cutáneas suelen preceder a las sistémicas y son las más precoces. Con frecuencia, son el signo de presentación, tanto en las formas agudas como en las crónicas, de ahí la importancia de que el dermatólogo se familiarice con las manifestaciones cutáneas de esta enfermedad, dado el aumento que han experimentado los trasplantes hematopoyéticos en nuestro país en los últimos años.

TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO: GENERALIDADES

Tipos

Según el tipo de donante, el trasplante hematopoyético (TH) puede ser autólogo (cuando el paciente es su propio donante), singénico (cuando el paciente y el donante son gemelos univitelinos), alogénico emparentado (cuando el paciente y el donante son familiares, generalmente hermanos) o alogénico no emparentado (cuando el paciente y el donante no son familiares). Según la fuente de los progenitores hematopoyéticos (PH), el TH puede ser de médula ósea (MO), de sangre periférica (PHSP) o de cordón umbilical.

Objetivos

Los principales objetivos del TH alogénico son 2:

1. Sustituir la hematopoyesis del paciente (insuficiente, defectuosa o neoplásica) por la del donante (hematopoyesis adoptiva).

Correspondencia: Dra. C. Brufau Redondo.
Avda. Juan Carlos I, 6, 7.º H. 30008 Murcia. España.
Correo electrónico: cbrufau@terra.es

PUNTOS CLAVE

- El origen de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) es el reconocimiento como extraños de los antígenos de histocompatibilidad de los tejidos del receptor, por parte del sistema inmunitario procedente del donante.
- Los responsables de la EICH son una serie de células efectoras del injerto (linfocitos T citotóxicos, células NK...) con el concurso de diversas citocinas (IL-2, TNF...).
- La EICH aguda se manifiesta en los primeros 100 días del trasplante y sus principales órganos diana son la piel, el hígado y el aparato digestivo y, en cada caso, se afectan uno o varios de ellos con mayor o menor intensidad.
- La EICH crónica se puede manifestar en cualquier momento a partir del día +70 del trasplante, y puede afectar, con mayor o menor gravedad, a la gran mayoría de órganos y sistemas; en ocasiones, puede asemejarse a entidades autoinmunes.
- La forma de presentación más común de la EICH aguda es el exantema maculopapuloso, que se inicia en el cuello y el tronco superior, y el eritema palmoplantar, periungueal y auricular.
- En la EICH crónica liquenoide con frecuencia se asocian lesiones cutáneas y mucosas, sobre todo orales. Éstas pueden aparecer en cualquier forma de EICH.
- Las formas generalizadas de EICH crónica esclerodermiforme pueden llegar a ser muy invalidantes.
- Las alteraciones histológicas de la EICH suponen un patrón reaccional común a otros procesos en los que hay una dermatitis de interfaz (liquen ruber plano, eritema polimorfo, exantema fijo medicamentoso, etc.).
- Dentro de las alteraciones histológicas citadas no hay diferencias cualitativas entre las fases primarias y tardías. La clasificación histológica es en cierto modo artificiosa.
- La profilaxis y el tratamiento de la EICH se basa en la combinación de fármacos inmunosupresores, con el fin de actuar en distintos planos de la activación de la célula T.

2. Ejercer un efecto antineoplásico. Este último se consigue mediante la administración del tratamiento de acondicionamiento previo a la infusión de los PH y a través de la adquisición por parte del paciente de una celularidad inmunocompetente procedente del donante (inmunidad adoptiva), capaz de ejercer un efecto antitumoral directo (actividad injerto contra neoplasia).

Etapas

El procedimiento se inicia con la administración al paciente del tratamiento de acondicionamiento, consistente en dosis altas de quimioterapia y/o radioterapia (días -10 a -1). El día del trasplante (día 0) se procede a la obtención de los PH del donante a través de extracción quirúrgica (múltiples punciones en la espina iliaca posterosuperior) (MO) o a través de un proceso de citaféresis por vía venosa mediante un procesador celular (PHSP). Los PH obtenidos de una u otra manera se infunden por vía intravenosa al paciente. Los días posteriores se caracterizan por la presencia de una aplasia medular con la consiguiente pancitopenia, hasta que se produce el injerto (entre los días +10 y +20, generalmente). A partir de entonces, comienza un largo período ca-

racterizado por la mayor o menor presencia de EICH. Dicho período tiene una duración variable, entre uno y varios años, hasta que se produce una tolerancia inmunológica que permite suspender el tratamiento inmunosupresor en un alto porcentaje de casos¹.

TABLA I. Factores de riesgo para el desarrollo de EICH

Dependientes de donante
Donante no emparentado
Donante parcialmente incompatible
Donante con alosensibilización previa (trasfusiones, embarazos)
Donante mujer (para receptor varón)
Donante de mayor edad
Donante CMV positivo
Dependientes del paciente (receptor)
Paciente de mayor edad
Paciente CMV positivo
Paciente esplenectomizado (factor de riesgo para la EICH crónica)
Dependientes del procedimiento
Acondicionamiento más intensivo
Profilaxis de EICH menos intensiva
Ausencia de profilaxis antibacteriana
Dependientes del injerto (inóculo)
Empleo de progenitores de sangre periférica (factor de riesgo para la EICH crónica)
Mayor cantidad de linfocitos T (CD3+)
Menor cantidad de células progenitoras (CD34+)
Dependientes de las complicaciones
Antecedentes de EICH aguda (factor de riesgo para la EICH crónica)
Infección (viral, bacteriana, etc.)

EICH: enfermedad injerto contra huésped; CMV: citomegalovirus.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

La EICH es la expresión del reconocimiento como extraños a los antígenos de histocompatibilidad (HLA) 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 (linfocitos T citotóxicos, células NK...), con el concurso de diversas citocinas (IL-2, TNF...). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de EICH se reflejan en la tabla I^{2,3}.

EICH aguda

Su incidencia oscila entre el 5 y el 80% de los TH alógenicos, en función de los factores de riesgo mencionados, entre otros. Los órganos diana de la EICH aguda son básicamente la piel, el hígado y el aparato digestivo. En cada caso, se pueden ver afectados uno o varios de ellos con mayor o menor intensidad (tabla II A-C). Suele iniciarse entre los días +10 y +50, aunque pueden observarse casos de inicio más precoz y más tardío. La EICH aguda de presentación precoz a menudo tiene un curso agresivo y grave^{4,5}. En raras ocasiones puede presentarse un síndrome hiperagudo en la primera semana postrasplante, que parece estar más relacionada con la producción de un gran número de citocinas que con el injerto en sí, y cursa con una inflamación generalizada grave, fiebre alta, hepatitis, retención de líquidos, aumento de la permeabilidad vascular y shock⁶.

TABLA II. Gradación clínica de la EICH

A. Grado de afección por órganos de la EICH aguda							
Hígado	+	Bilirrubina 2-3 mg/dl					
	++	Bilirrubina 3,1-6 mg/dl					
	+++	Bilirrubina 6,1-15 mg/dl					
	++++	Bilirrubina > 15 mg/dl					
Digestivo	+	Diarrea > 500 ml o > 30 ml/kg/día o EICH proximal					
	++	Diarrea > 1.000 ml o > 60 ml/kg/día					
	+++	Diarrea > 1.500 ml o > 90 ml/kg/día					
	++++	Diarrea > 2.000 ml/día o dolor abdominal cólico +++/íleo					
Piel	+	Eritema maculopapular < 25% de la superficie corporal					
	++	Eritema maculopapular 25-50% de la superficie corporal					
	+++	> 50% o eritrodermia					
	++++	Eritrodermia generalizada con vesículas y/o descamación					
B. Índice de gravedad de la EICH aguda (IBMTR)							
Índice	Piel (grado)	Hígado (grado)	Digestivo (grado)				
A	+	0	0				
B	++	o	+ / ++	o	+ / ++		
C	+++	o	+++	o	+++		
D	++++	o	++++	o	++++		
C. Gradación clínica de la EICH aguda (Glucksberg)							
Grado	Piel (grado)	Hígado (grado)	Digestivo (grado)	Afección del estado general			
I	+ / ++	y	0	y	0	y	0
II	+ / ++ / +++	y	+	y / o	+	y / o	+
III	+ / +++	y	+ / +++	y / o	+ / +++	y / o	++
IV	+ / +++ / ++++	y	+ / +++ / ++++	y / o	+ / +++ / ++++	y / o	+++
D. Gradación clínica de la EICH crónica							
Grado	Afección						
Limitada	Cutánea localizada y/o hepática (salvo formas histológicamente avanzadas)						
Extensa	Resto						

EICH: enfermedad injerto contra huésped.

Clínica

La EICH aguda comienza con prurito o dolor a la presión^{10,11}. Después aparecen las lesiones cutáneas, que pueden ser de varios tipos. El más frecuente es un exantema maculopapuloso morbiliforme de comienzo agudo, que se inicia en la parte superior del tronco y el cuello, y luego afecta a otras zonas con extensión variable y predominio en las palmas, las plantas, las orejas, las mejillas, el cuello, el tronco, los flancos y la cara interna de los muslos. Es característico el eritema palmoplantar y periungueal, así como el edema y la coloración violácea de los pabellones auriculares. Su diagnóstico histológico es recomendable y suele realizarse a través de un *punch* profundo de 4-5 mm de diámetro en alguna zona afectada. En algunos pacientes pueden observarse elementos papulosos perifoliculares que, cuando están presentes, se consideran un buen elemento discriminatorio a favor del diagnóstico e indicador de una enfermedad grave^{9,12}. Con frecuencia, hay una afección mucosa, con eritema y erosiones orales, difícil de diferenciar de las mucositis inducidas por quimioterapia, por eso se considera de patogenia multifactorial¹². Si se controla la EICH en ese momento, desaparece el picor y luego el eritema, y aparece una descamación y una hiperpigmentación posterior. Pero también puede progresar y aparecer grandes áreas de eritema confluyente, generalizarse o surgir lesiones ampollosas, localizadas sobre todo en las palmas, las plantas y en las áreas de presión, con signo de Nikolski positivo, que pueden generalizarse de forma similar a la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y dar lugar a procesos indistinguibles^{9,13}. En otros pacientes la erupción es de tipo escarlatiniforme que, si llega a ser muy extensa, aparece como una eritrodermia descamativa y remite dejando una pigmentación residual¹⁰.

Grado de afección

Es muy variable. Se distinguen 4 grados, en función del tipo de afección y la extensión, que se correlacionan con el pronóstico (tabla II A):

Grado I. Eritema maculopapuloso que afecta a menos del 25% de la superficie cutánea. Tiene poca influencia sobre la supervivencia.

Grado II. Eritema maculopapuloso que afecta a una superficie del 25-50%.

Grado III. Afección mayor del 50%, que incluye la presencia de eritrodermia. Los pacientes con grados II y III tienen un pronóstico intermedio.

Grado IV. Incluye a los pacientes con NET. El pronóstico de este grupo de pacientes a menudo es fatal, la mortalidad (80-100%) es mayor que en la NET (30%), debido a la afección extracutánea grave de la EICH y la mayor susceptibilidad a las infecciones debido a la inmunosupresión. Si el paciente no fallece, la enfermedad progresa a una EICH crónica en casi todos los casos.

Manifestaciones extracutáneas

Aparecen como consecuencia de la afección de los epitelios del tubo digestivo: la mucosa gastrointestinal y de

los conductos biliares intrahepáticos. Por ello, la EICH aguda hepática suele tener un patrón colostático (incremento de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina), aunque en casos muy graves puede llegar a comprometer la función hepatocelular. Requiere el diagnóstico diferencial con una serie de complicaciones, entre las que se encuentran la hepatotoxicidad secundaria al tratamiento de acondicionamiento (EVOH) o a otros fármacos (CsA, FK-506, antibióticos, etc.), la sepsis y las hepatitis virales. El diagnóstico clínico suele ser suficiente, aunque en casos seleccionados de difícil diagnóstico diferencial, en los que el resultado tenga implicaciones terapéuticas radicales, puede ser necesaria la documentación histológica mediante una biopsia hepática (transyugular o transparietal), maniobras no exentas de morbimortalidad en estos pacientes.

La EICH aguda digestiva proximal (alta) se manifiesta como anorexia, intolerancia alimentaria, náuseas y vómitos y, si no se identifica y trata oportunamente, puede conllevar una pérdida de peso y el deterioro del estado general del paciente. Junto con el reconocimiento de la clínica, la realización de una fibrogastroscoopia con biopsias gastroesofágicas es a menudo recomendable para el diagnóstico diferencial con la esofagitis y la gastritis infecciosas (por CMV, VHS, *Candida*, etc.), también frecuentes en esta fase del TH. La EICH aguda digestiva distal (baja) puede cursar con dolor cólico, diarrea, rectorragias e íleo. El diagnóstico patológico se realiza mediante la toma de biopsias colónicas o gástricas^{4,7}. La combinación de signos y síntomas cutáneos y extracutáneos en 4 estadios se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad (tabla III).

DIAGNÓSTICO

No hay criterios absolutos para el diagnóstico de EICH aguda ante un paciente trasplantado de MO con erupción cutánea¹⁰, y mucho menos si la erupción aparece tras un PHSP autólogo, ya que en estos casos las manifestaciones cutáneas de la EICH crónica son menos típicas¹⁴. La cronología del trasplante y la presencia de afección extracutánea puede ayudar a apoyar el diagnóstico de EICH aguda, así como la aparición de la erupción en el momento de la recuperación de la MO, es decir, uno o 2 días antes de la recuperación linfocítica. El eritema periungueal y/o auricular y el dolor a la presión en las palmas y las plantas son otros datos que deben considerarse.

TABLA III. Alteraciones dermatopatológicas en la EICH

<i>EICH aguda</i>	
Grado 0:	piel normal
Grado I:	degeneración vacuolar de queratinocitos basales
Grado II:	presencia de células disqueratóticas apoptóticas en la epidermis y/o el epitelio folicular, así como infiltrado linfocitario
Grado III:	degeneración vacuolar intensa con formación de fisuras epidermo-dérmicas
Grado IV:	ampolla subepidérmica con fenómenos intensos de necrosis epidérmica
<i>EICH crónica</i>	
	Lesiones liquenoides
	Lesiones esclerodermiformes

EICH: enfermedad injerto contra huésped.

Diagnóstico diferencial

La EICH aguda cutánea posee rasgos clínicos similares a distintas erupciones que son frecuentes en los pacientes trasplantados, ya sea debido a la inmunosupresión o a la gran cantidad de fármacos que se administra a estos pacientes, por lo que deben tenerse en cuenta:

Infecciones virales. En el citomegalovirus, el diagnóstico diferencial es muy difícil y requiere cultivos o pruebas serológicas. Los exantemas virales son infrecuentes en estos pacientes. Sin embargo, el grupo de Peñas et al¹⁵, mediante serologías pretrasplante y postrasplante, encuentra que los títulos de anticuerpos anticitomegalovirus se elevan en el curso del trasplante de médula ósea (TMO). La elevación es más frecuente en la forma generalizada de EICH crónica esclerodermiforme (83%). Se han detectado infecciones por herpes virus tipo 6 en el 48% de los trasplantados de MO, entre los días +14 y +22, con aparición de erupción diseminada en un tercio de ellos¹⁶.

Toxicodermias. Sobre todo por citotóxicos y antibióticos. Las erupciones pueden ser muy parecidas y el diagnóstico muchas veces se realiza por exclusión, ya que la anatomía patológica tampoco es definitiva¹⁷. Hay que tener presente el régimen utilizado para la supresión medular y las posibles lesiones asociadas a dichos fármacos, como la hiperpigmentación palmoplantar que pueden producir busulfán y ciclofosfamida. Busulfán también puede ser responsable de una erupción ampollosa generalizada y etopósido se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad.

Síndrome del implante o de recuperación linfocítica. Se caracteriza por fiebre alta y máculas y pápulas eritematosas difusas y confluentes, con afección palmoplantar, pero en este caso es tardía¹⁷. Tiene una buena respuesta a los corticoides, remite en pocos días y produce una pigmentación residual. La histología es diferente de la de la EICH.

Erupción asociada con el factor estimulante de colonias de granulocitos. Se compone de máculas y pápulas eritematosas diseminadas y confluentes, pruriginosas¹⁷, que aparecen en el curso de las 48 h posteriores a la administración. La erupción remite con descamación una vez interrumpida la infusión. Se asocia con la fiebre.

Necrólisis epidérmica tóxica. Puede aparecer como una complicación del tratamiento de los pacientes trasplantados y es muy similar a la EICH de grado IV. En la EICH suele haber una afección hepática o gastrointestinal.

EICH crónica

Su incidencia oscila entre el 30 y el 80% de los TH alogénicos, en función de los factores de riesgo. El riesgo de desarrollar EICH crónica aumenta con la gravedad de la EICH aguda. Suelen afectarse varios de los múltiples órganos diana posibles, aunque cada uno de ellos con mayor o menor gravedad (tabla II D). A menudo el cuadro clínico es indistinguible de ciertas entidades autoinmunes (síndrome de Sjögren, esclerodermia, etc.). El mayor pico de incidencia del primer brote está en torno

al día +180; sin embargo, la EICH crónica puede aparecer en cualquier momento desde el día +70 hasta años después del trasplante^{4,7,18}. Su aparición puede ser *de novo* –sin EICH aguda previa (30%)– o puede estar precedida de EICH aguda, ya sea tras un período de latencia variable (forma latente) (36%) o sin solución de continuidad (32%)¹². En estos casos, cuando cede el eritema de la fase aguda aparecen pápulas violáceas, liquenoides (forma progresiva). A veces las fases aguda y crónica se superponen: fases tardías del exantema agudo pueden coincidir con signos de EICH crónica en otros órganos; asimismo, pueden coexistir erupciones de la fase aguda, características desde el punto de vista clínico e histopatológico, con lesiones orales liquenoides. Una forma de comienzo de la EICH crónica es la erupción de máculas hiperpigmentadas con una descamación fina, que recuerda a la piel de leopardo; en la serie de Peñas et al¹⁵ apareció en el 59% (10 de 17) de los pacientes. Hay 2 tipos de lesiones de EICH crónica: liquenoides, más frecuentes y precoces, y esclerodermiformes, que son tardías. Hay casos en que ambas son concomitantes o sucesivas, pero lo más frecuente es que ambos procesos se presenten de manera independiente^{15,19}. Pueden aparecer espontáneamente o ser desencadenados por determinados factores, como la radiación ultravioleta, los traumas físicos o las infecciones por herpes zoster o borrelias¹⁰.

EICH crónica liquenoide

Comienza con pápulas o placas eritematoso-violáceas, de superficie escamosa, confluentes, que se localizan de forma típica en las regiones periorbitarias, los pabellones auriculares, las palmas y plantas, así como en las zonas de traumas, infecciones, radioterapia o exposición al sol, pero también pueden dar lugar a grandes áreas confluentes ligeramente elevadas, de color violáceo y generalizarse y llegar a originar eritrodermias. Generalmente, son fáciles de reconocer, a diferencia de las lesiones de las formas agudas. Se parecen al liquen plano, pero son lesiones menos anguladas, peor delimitadas y con distribución atípica^{9,19} (fig. 1). Con frecuencia, coexisten lesiones mucosas típicas de liquen plano (fig. 2). En las uñas predominan las lesiones inespecíficas: distrofia ungueal, onicoatrofia, fragilidad, onicolisis o erite-



Figura 1. EICH crónica liquenoide. Lesiones cutáneas en el brazo.

ma periungueal. Las alteraciones típicas del liquen plano, como el *pterygium*, son menos frecuentes^{12,20}.

Formas atípicas

Frente a estas formas fácilmente reconocibles, hay otras formas atípicas: pápulas violáceas cuyo centro se despegar para formar una vesícula o ampolla, cuadros similares a la dishidrosis o la alopecia. Se han descrito lesiones de EICH liquenoide limitadas a un dermatomo o a las líneas de Blaschko, con frecuencia asociado a antecedentes de herpes zoster en esa localización^{21,22}. En los casos sin este antecedente hay 2 explicaciones posibles para este hecho: *a)* una infección previa por herpes zoster de carácter subclínico podría afectar los HLA en el dermatomo afectado, y *b)* presencia de un mosaicismo, con un clon de células y un HLA diferente, que explicaría las lesiones limitadas a las líneas de Blaschko^{19,23}.

EICH crónica esclerodermiforme

Hay formas localizadas y generalizadas. Las primeras pueden tener distintas localizaciones:

1. El tronco y las zonas proximales de los miembros. En estos casos las lesiones pueden ser en forma de gotas o confetti, o placas escleróticas con hiperpigmentación o hipopigmentación reticulada, que recuerdan mucho al liquen escleroatrófico o a las placas de morfea, pero sin el anillo violáceo (*lilac ring*).

2. Regiones distales de los miembros, donde aparece una induración esclerodermiforme con pigmentación irregular.

3. Grandes pliegues. Hay formas autolimitadas que van remitiendo lentamente y formas progresivas hacia la forma generalizada^{15,19}.

EICH crónica esclerodermiforme generalizada

Se presenta en alrededor del 3,5% de los receptores de trasplantes alogénicos de MO^{15,19}. Puede ir precedida de pigmentación periocular, este comienzo es predictivo de una enfermedad extensa. Comienza con placas induradas, esclerosas, blancoamarillentas, mal delimitadas (figs. 3 y 4), o bien con hiperpigmentación en confeti o poiquidermia que, con frecuencia, comienza por la parte alta del tórax y los hombros. Las lesiones suelen ser progresivas, con pocas mejorías espontáneas, y llegan a generalizarse, asociadas con la aparición de contracturas y situaciones de invalidez absoluta por una disminución de la movilidad causada por la esclerosis cutánea (fig. 4). La fibrosis puede englobar también a los ligamentos, lo que da lugar a retracciones tendinosas (pie equino, flexión de los codos, manos, etc.)¹⁰⁻¹⁵. Puede haber placas hiperpigmentadas sin esclerosis subyacente¹². Sobre las placas induradas pueden aparecer amplias ulceraciones espontáneas o, sobre todo, condicionadas por el tratamiento con retinoides orales (fig. 4) o talidomida²⁴, que dejan cicatrices. Son frecuentes las pigmentaciones tardías.

Otras manifestaciones

Son cuadros similares a las conectivopatías (eritema malar y fotosensibilidad, como en el lupus eritematoso



Figura 2. EICH crónica liquenoide. Lesiones en la mucosa oral y las mejillas.



Figura 3. EICH crónica esclerodermiforme. Lesiones esclerosas en tronco y brazos, con una notable limitación de la movilidad. Presencia de cicatrices en el abdomen, tras ulceraciones agravadas por el tratamiento con retinoides orales.



Figura 4. EICH crónica esclerodermiforme. Intensa esclerosis en las manos.

cutáneo, dermatomiositis con pápulas de Gottron, xeroftalmía y xerostomía, que se asemeja al síndrome de Sjögren), la erupción similar a la pitiriasis rosada, la alopecia, que puede ser casi generalizada, la xerosis y la ictiosis adquirida¹⁹.

Formas atípicas de EICH crónica esclerodermiforme

Son formas ampollosas, melanoderma difusa sin esclerosis, sobre todo en los receptores de trasplantes genéticamente pigmentados y fascitis, similar a la de Schulman, que comienza como una celulitis, con una tumefacción subcutánea puramente palpable. A medida que evoluciona la placa celulítica se indura, se retrae y queda deprimida sin signos epidérmicos. La topografía de elección son los flancos y la parte proximal de los miembros. En la mitad de los casos se encuentra como antecedente un traumatismo o esfuerzo físico inusual^{10,12}.

Afección de las mucosas

En la EICH crónica las mucosas se afectan en el 90%, sobre todo la mucosa oral (fig. 2). Las lesiones endobucuales aparecen principalmente en la mucosa geniana, pero también en la lengua, el paladar y los labios. Se puede producir eritema, atrofia –a menudo con disminución o ausencia de papilas–, lesiones reticulares liquenoides, placas hiperqueratósicas y erosiones que se sobreinfectan fácilmente con *Candida*. La intensidad de las erosiones y el grado de infiltración linfocitaria de las glándulas salivales menores se correlaciona con la gravedad de la EICH crónica¹⁰. La xerostomía es una manifestación frecuente de la EICH crónica similar al síndrome de Sjögren, aunque es posible distinguir ambos procesos. Condiciona una disminución de la barrera a las infecciones. La EICH crónica vulvovaginal, cuando se presenta, suele acompañarse de una afección oral (EICH de las mucosas). Se manifiesta con sequedad, prurito y dispareunia. Si no se trata y ésta evoluciona, puede dar lugar a estenosis graves que requieren dilataciones e incluso cirugía de reconstrucción.

Afección extracutánea

La EICH crónica hepática es, junto con la cutánea, la más frecuente. Su patrón suele ser colostático, aunque hay formas en que predomina la citólisis (hepatitis). Rara vez evoluciona a cirrosis.

La EICH crónica oral más frecuente es la liquenoide, asociándose a menudo a un síndrome seco.

La EICH crónica ocular se manifiesta como un ojo seco más o menos grave. Su diagnóstico debe ser precoz (monitorización con el test de Schirmer) ya que, si no se trata a tiempo, puede dar lugar a queratitis y causar ceguera.

La EICH crónica digestiva alta (esofágica) cursa en forma de disfagia progresiva debida a una estenosis esofágica. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EICH crónica digestiva baja (intestinal) son la diarrea, la malabsorción y la pérdida de peso. La EICH crónica pulmonar se manifiesta generalmente como una bronquiolitis obliterante, complicación de mal pronóstico. La EICH crónica neuromuscular en ocasiones se presenta como un cuadro clínico indistinguible de una polimiositis o de una miastenia *gravis*. Sin embargo, la simple presencia de mialgias y calambres es muy fre-

cuente en el contexto de un paciente con EICH crónica. Otra forma de presentación de la EICH crónica es la afección general, con astenia, anorexia y pérdida de peso no atribuibles a otras causas. Otras posibles manifestaciones de la EICH crónica incluyen la hemólisis autoinmune, la trombopenia autoinmune o el síndrome nefrótico, entre otras^{4-7,12,18}.

Diagnóstico diferencial

La EICH constituye una alteración similar a los trastornos autoinmunes, por lo que sus lesiones cutáneas pueden simular conectivopatías, como el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso cutáneo y subagudo, la dermatomiositis, el liquen escleroatrófico o la balanitis xerótica obliterante. Pero el diagnóstico diferencial debe hacerse sobre todo con la esclerodermia. A diferencia de la esclerodermia, en ningún caso de las series publicadas se ha observado un fenómeno de Raynaud; sin embargo, la afección extracutánea se observa prácticamente siempre en las formas generalizadas –xeroftalmía, xerostomía, afección hepática, pulmonar y gastrointestinal–, mientras que en las formas localizadas es menos frecuente. Otro rasgo útil para el diagnóstico diferencial con la esclerodermia es la mayor alteración epidérmica en la EICH, tanto clínica como histológicamente. En general, los anticuerpos antinucleares están ausentes en la EICH, aunque a veces pueden ser positivos, sobre todo el Scl70, lo que puede ser predictivo de una afección grave.

Complicaciones

La EICH crónica se asocia con mayor frecuencia a tumores e infecciones, que son causas determinantes de mortalidad, junto con la caquexia y las alteraciones hepáticas¹². La aparición del herpes zoster torácico, así como el de cabeza y cuello, es frecuente en el quinto mes tras el TMO, con diseminación cutánea y visceral, y a veces con presentación atípica (diseminación visceral sin lesiones cutáneas). En general, el herpes zoster aparece con mayor frecuencia y produce una mayor mortalidad que en los trasplantados sin EICH crónica. Asimismo, su incidencia es mayor en pacientes con EICH crónica extensa respecto a los que presentan EICH crónica limitada²⁵. También se observan foliculitis agresivas costrosas y ulceradas y forunculosis de evolución tórpida. La candidiasis oral complica con frecuencia la xerostomía en la EICH crónica y puede simular una EICH liquenoide. Además, la sarna costrosa puede complicar la EICH.

Entre los tumores que se asocian con la EICH destacan los carcinomas agresivos y los melanomas de aspecto benigno, como el nevo lentiginoso o los lentigos, que corresponden a melanomas delgados y obligan a estar alerta en este sentido; se producen en zonas con EICH crónica¹⁹. El riesgo de melanoma es mayor cuando el TMO se realiza en personas jóvenes y se utilizan altas dosis de fármacos alquilantes en el acondicionamiento²⁶. Todas estas complicaciones ensombrecen lógicamente el pronóstico. Lo mismo ocurre con la gravedad de la EICH

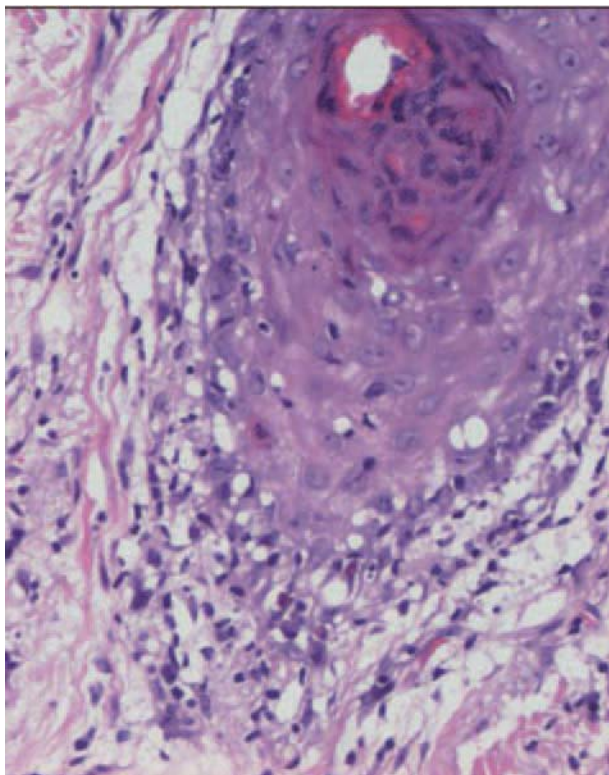


Figura 5. EICH aguda de grado I: degeneración vacuolar basal y exocitosis linfocitaria en la vaina externa folicular del folículo piloso.

crónica, ya que se asocia con una mayor mortalidad en relación con el tratamiento, tal como demuestran Lee et al²⁷.

Histopatología

En la EICH, los linfocitos T citotóxicos del donante reaccionan frente a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de las células diana del receptor. En la EICH cutánea, estas células diana son los queratinocitos basales y, con mayor frecuencia, los queratinocitos situados entre las crestas interpapilares.

En la forma de EICH aguda, las alteraciones histológicas se han clasificado en 4 grupos diferentes (tabla III):

Grado I. Tanto en la mucosa como en la piel se observan fenómenos de degeneración vacuolar basal, con mínima exocitosis linfocitaria y presencia de algún cuerpo apoptótico. En todos los casos deben revisarse los anejos cutáneos, sobre todo los folículos pilosos, donde muy precozmente, y en ocasiones con mayor intensidad que en la epidermis, se observan estas alteraciones en los queratinocitos basales de la vaina externa folicular (fig. 5).

Grado II. Se observa una vacuolización basal más intensa, una exocitosis linfocitaria y una apoptosis en los estratos bajos y medios epidérmicos, así como diversos fenómenos de adherencia linfocitaria, frecuente en este proceso aunque no sea exclusiva. Además de la participación del epitelio folicular, es frecuente observar estas alteraciones en el acrosiringio de las glándulas ecrinas (fig. 6).

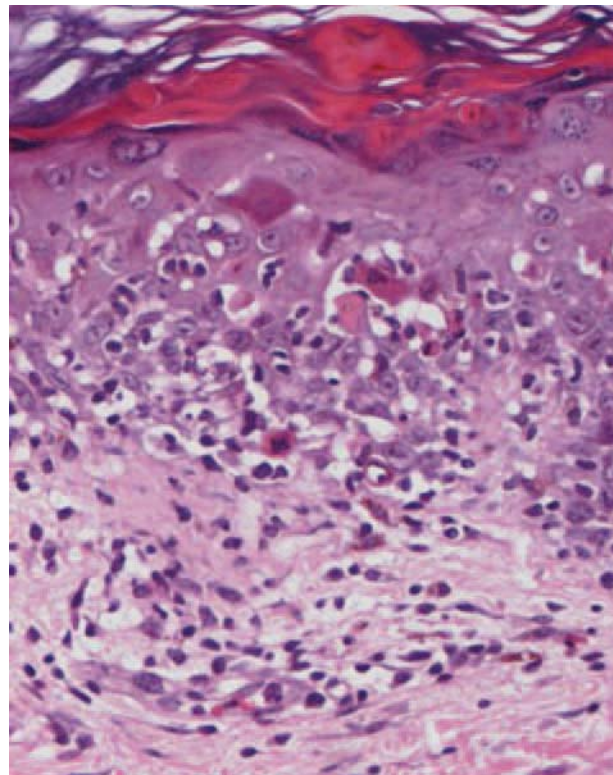


Figura 6. EICH aguda de grado II: vacuolización basal, exocitosis linfocitaria y apoptosis en los estratos epidérmicos bajos y medios. Adherencia linfocitaria.

Grado III. Intensa vacuolización basal con formación de fisura en el límite epidermo-dérmico, apoptosis y adherencia linfocitaria (fig. 7).

Grado IV. Intensa necrosis de queratinocitos epidérmicos con amplios despegamientos epidermo-dérmicos, e imágenes indistinguibles de la NET (fig. 8)^{9,28,29}.

En la EICH crónica liquenoide las alteraciones histopatológicas son muy similares a las descritas en la EICH aguda, con degeneración vacuolar de queratinocitos basales, apoptosis más frecuentes en estratos inferiores epidérmicos. En dermis papilar el infiltrado linfohisto-

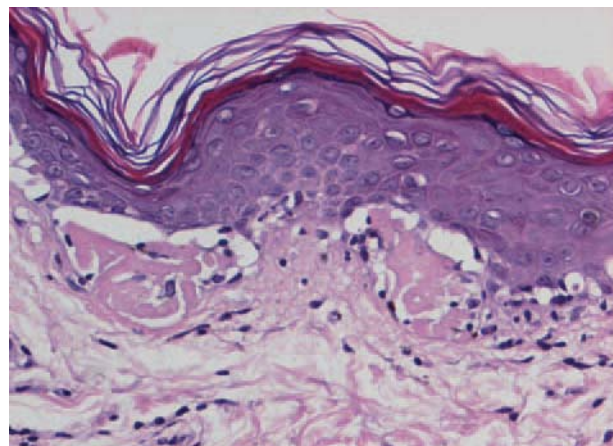


Figura 7. EICH aguda de grado III: intensa vacuolización basal con fisura en el límite epidermo-dérmico.

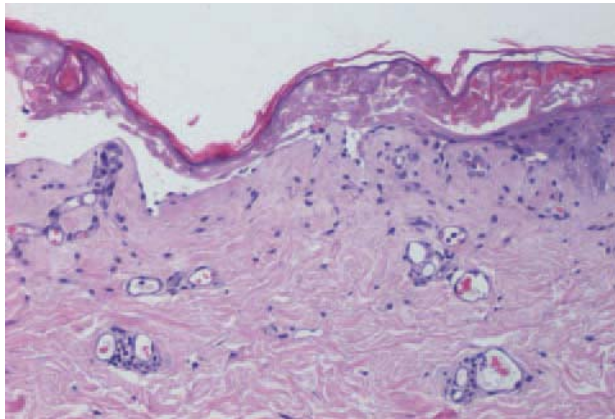


Figura 8. EICH aguda de grado IV: necrosis de queratinocitos epidérmicos con amplios despegamientos epidermo-dérmicos.

citario suele ser menos intenso que en el liquen plano, así como la hipergranulosis, pero en general el cuadro puede ser similar, incluso la participación folicular, lo mismo que las lesiones mucosas. La forma esclerodermiforme puede ser indistinguible histológicamente de la esclerodermia genuina; sin embargo, en algunos casos se pueden observar fenómenos de degeneración hidrópica basal y apoptosis en el tercio superior de la vaina externa folicular.

Profilaxis y tratamiento sistémico de la EICH

La EICH requiere un abordaje multidisciplinario, con la colaboración de distintos servicios: hematología, dermatología, oftalmología, estomatología, rehabilitación, gastroenterología, etc. Lógicamente, el hematólogo es quien coordina el equipo y establece el tratamiento inmunosupresor. Dada la frecuencia de afección de la piel, el dermatólogo desempeña un papel importante para

TABLA IV. Principales fármacos empleados en la profilaxis y el tratamiento sistémico de la EICH

<i>Inmunosupresores</i>
Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina A (CsA), tacrolimus (FK506)
Antimetabolitos: metotrexato (MTX), micofenolato mofetilo (MMF), azatioprina (AZA)
Corticoides
Rapamicina (RAPA) (sirolimus)
Anticuerpos monoclonales o policlonales/globulinas
Anti-CD25 (receptor de la IL-2)
Daclizumab (Zenapax®)
Inolimomab (BT563) (Leukotac®)
Basiliximab (DSZ CHI 621) (Simulect®)
Anti-CD20: rituximab (Mabthera®)
Anti-CD52 (Campath®)
Anti-CD3: muromonab-CD3 (OKT®3)
Globulina antilinfocítica (GAL), globulina antitimocítica (GAT)
Inmunoglobulinas policlonales
Otras: talidomida, ciclofosfamida
<i>Adyuvantes</i>
Retinoides (EICH cutánea)
Psoralenos (EICH cutánea)
Pilocarpina (síndrome seco)
Ácido ursodesoxicólico (EICH hepática)

EICH: enfermedad injerto contra huésped.

instaurar los tratamientos propiamente dermatológicos, así como para mantener una vigilancia sistemática de la piel y las mucosas con el fin de detectar posibles tumores cutáneos. Además, es indispensable una fotoprotección adecuada.

El mejor tratamiento de la EICH es la prevención. Los principales fármacos empleados en la prevención y el tratamiento de la EICH se relacionan en la tabla IV. Las pautas más habituales para la profilaxis de la EICH aguda se basan en la combinación de un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina A [CsA] o tacrolimus [FK506]) con metotrexato (MTX), micofenolato mofetilo (MMF) o metilprednisolona. Algunos esquemas incluyen inmunoglobulinas policlonales o, en los casos de alto riesgo de EICH aguda grave, globulinas antilinfocíticas o antitimocíticas.

El tratamiento de la EICH aguda establecida se instaura según criterios clínicos, ya que los hallazgos histopatológicos de las biopsias en los primeros 30 días no se correlacionan con la gravedad clínica de la EICH, por lo que la biopsia cutánea es menos determinante que la clínica a la hora de tomar decisiones acerca del tratamiento³⁰. Éste se basa en la administración de fármacos inmunosupresores adicionales, añadidos a los que el paciente estuviera recibiendo como profilaxis: metilprednisolona, MMF, rapamicina, anticuerpos monoclonales, etc.

El tratamiento de primera línea de la EICH crónica se basa en la combinación de CsA o FK506 con prednisona; en segunda línea y rescate se emplean combinaciones que incluyen, además de los anteriores, otros fármacos, como MMF, rapamicina, talidomida o azatioprina^{7,18,31-37}.

Tratamiento coadyuvante de la EICH aguda

Antihistamínicos. Como tratamiento local son útiles también los corticoides tópicos y la lubricación. En los casos de EICH aguda de grado IV el tratamiento es similar al utilizado en la NET. Hasta el momento, hay pocos estudios acerca de la utilización del PUVA en EICH aguda, pero parecen prometedores. Wiesman et al³⁸ utilizaron PUVA en 20 pacientes con EICH aguda de grado II-IV. Quince pacientes (75%) experimentaron una mejoría clínica y fue posible reducir la dosis de corticoides a la mitad. La mejoría se observó en el 92% de los pacientes con síntomas exclusivamente cutáneos, mientras que sólo 2 de 6 pacientes con síntomas extracutáneos mejoraron. Por su parte, Furlong et al³⁹ en 2002 trataron con PUVA a 103 pacientes con EICH aguda cutánea resistente a corticoides. En los 65 pacientes tratados se obtuvo una mejoría clínica evidente. El 57% no requirió otros tratamientos para su EICH aguda tras el inicio del tratamiento con PUVA. En ambos estudios el tratamiento con PUVA se muestra eficaz y seguro, y parece claro el efecto ahorrador de corticoides y otros inmunosupresores, pero son necesarios estudios prospectivos para confirmar la impresión de que el PUVA puede ser útil en los pacientes con manifestaciones predominantemente cutáneas de EICH aguda.

UVB de banda estrecha. Grundmann-Kollmann et al⁴⁰ consiguen la remisión completa en 7 de 10 pacientes

con EICH aguda de grado II-III y una mejoría significativa en los otros 3. La utilización de UVB de banda estrecha parece que produce una mayor depleción de los linfocitos T epidérmicos y dérmicos que el UVB de espectro más amplio. Requiere menos sesiones para conseguir la desaparición de las lesiones que con PUVA, por lo que este tratamiento puede ser más beneficioso respecto a la carcinogénesis a largo plazo.

Tratamiento de la EICH crónica

Además del tratamiento inmunosupresor, los dermatólogos podemos aportar nuestra experiencia en el manejo de otras sustancias de uso tópico o sistémico o de ciertas técnicas, como la fotoquimioterapia, la fotoféresis e incluso la cirugía, que han demostrado ser útiles en la EICH crónica. En cualquier caso, el tratamiento de la EICH crónica constituye un reto considerable.

Dentro de los tratamientos sistémicos utilizados en la EICH crónica, aparte de la inmunosupresión, hay una cierta experiencia con talidomida, clofacimina, retinoides, penicilamina, ketotifeno y lidocaína intravenosa. La talidomida es un medicamento de mecanismo de acción poco claro. Se ha notificado una mejoría, e incluso una resolución completa, en la EICH crónica oral y liquenoide, y menos en las formas esclerodermiformes extensas¹⁰, pero otros autores no encontraron ningún efecto beneficioso en sus pacientes. Se ha comprobado la aparición de ulceraciones graves en las piernas tras el tratamiento con talidomida, atribuible a las propiedades antiangiogénicas de la talidomida²⁴. Parker encuentra una respuesta favorable en un tercio de los pacientes con lesiones cutáneas o mucosas de EICH crónica resistentes a corticoides. En los niños, Bessmertny lo recomienda sólo como último recurso cuando fallan otros tratamientos, preferiblemente en los varones o en las mujeres prepuberales⁴¹. Es necesario el seguimiento clínico y electromiográfico. La clofacimina ha mostrado una respuesta parcial en 3 de 6 pacientes tratados con EICH crónica esclerodermiforme⁴².

Los retinoides han dado excelentes resultados en algún estudio, concretamente con etretinato, Marcellus³² obtiene mejoría en la movilidad de 20 de 27 pacientes, durante el tratamiento, con una remisión completa mantenida en 2 de ellos. La duración del tratamiento fue de 3 meses a 3 años. En algunos casos fue necesario interrumpirlo debido a la aparición de erosiones extensas. No hay todavía publicaciones sobre la eficacia del acitretino en la EICH crónica. Se asume que la eficacia es similar a la de etretinato. En nuestra experiencia con 2 pacientes de EICH esclerodermiforme, uno generalizado y otro localizado, la eficacia fue poco evidente, y en el primer caso se indujeron extensas ulceraciones.

Otros tratamientos que se utilizan en la escleroderma sistémica se han probado también en la EICH esclerodermiforme, como la penicilamina y el ketotifeno⁹. La EICH esclerodermiforme comparte con la escleroderma sistémica una fisiopatología y una clínica similares y una limitada respuesta al tratamiento.

La lidocaína intravenosa se ha mostrado útil en el tratamiento del fenómeno de Raynaud y reblandece la piel

esclerodérmica gracias a su efecto vasodilatador y antiinflamatorio. Probablemente, por el mismo mecanismo se han obtenido excelentes resultados en 2 pacientes con EICH esclerodermiforme tratados con pulsos intravenosos cada 2 o 3 meses, con una mejoría rápida de las lesiones cutáneas y sin efectos secundarios⁴³.

Tratamiento tópico en la EICH crónica

Los corticoides tópicos de potencia media o alta, según la afección más o menos grave, están indicados en las lesiones mucosas y en la EICH liquenoide, con o sin oclusión. La respuesta es menor que en el liquen plano y la resolución raramente es completa¹⁹. La EICH esclerodermiforme localizada puede responder también a este tratamiento¹⁰.

En las lesiones mucosas liquenoides la ciclosporina tópica en solución, como colutorio o aplicado con el dedo, puede ser útil, como en el liquen plano erosivo.

En cuanto a los retinoides tópicos, Gyn y Crilley⁴⁴ aportan un caso tratado con tretinoína en crema al 0,1%, con una mejoría del 90% en las áreas tratadas. Nosotros hemos encontrado una discreta mejoría en las placas morfeiformes en un caso tratado con tazaroteno en gel al 0,1%. Murphy⁴⁵ utilizó ácido retinoico al 0,05% en gotas oftálmicas en el ojo seco por EICH crónica con queratinización conjuntival, y refiere la desaparición de ésta y los síntomas.

Tacrolimus es un inmunomodulador de uso tópico. Yuzawa et al, en 1996, comprobaron que la aplicación tópica de tacrolimus aumentaba la supervivencia de los injertos de piel alogénicos en ratones⁴⁶. Narwani obtuvo una respuesta parcial y transitoria en 2 de 5 pacientes tratados⁴⁷. Choi obtuvo una buena respuesta en 13 de 18 pacientes, con alivio del eritema, la descamación y el prurito y la sensación de tensión⁴⁸, pero este fármaco no influye sobre la enfermedad sistémica subyacente, que requiere un tratamiento más agresivo. Puede ser una alternativa segura al uso de corticoides tópicos, sobre todo en las zonas más proclives a que éstos produzcan atrofia cutánea, como la cara y los genitales. Tacrolimus también se puede utilizar como un puente terapéutico cuando se instauran otros tratamientos de resultado más tardío, como el PUVA o la fotoquimioterapia extracorpórea⁴⁹.

La halofuginona es un nuevo inhibidor de la síntesis del colágeno tipo I que ha sido utilizado por Nagles y Pines en un paciente con EICH crónica⁵⁰. Tras la aplicación tópica diaria de un ungüento de halofuginona, a los 3-6 meses se produjo una reducción de la síntesis cutánea de colágeno, y estos autores observaron una mejoría evidente de la movilidad; sin embargo, al suspender el tratamiento, el paciente volvió a la situación anterior. A pesar de ello, los autores lo proponen como un nuevo tratamiento prometedor y seguro de la forma esclerodermiforme de la EICH crónica.

Luz ultravioleta

Es un sistema inmunomodulador, con efectos locales y a distancia. Inhibe la respuesta proliferativa de las cé-

lulas linfoides a los mitógenos y aloantígenos mediante la inactivación de las células T, lo que conlleva una disminución de las células T circulantes a expensas de los CD4+, así como la inactivación de células dendríticas. En animales, se ha logrado prevenir el desarrollo de EICH en las zonas de piel irradiadas con UVB previamente al trasplante. También se ha utilizado el PUVA total, local o intraoral en el tratamiento de la EICH crónica liquenoide, con resultados variables: Jampel et al⁵¹ consiguen remisiones completas en 3 de 5 pacientes con formas liquenoides extensas sin enfermedad sistémica en torno a la quinta sesión de tratamiento, pero en otras series éstas no mejoran. Otros grupos han observado mejorías evidentes en más del 50% de las formas liquenoides tratadas, pero siempre son pequeños grupos de pacientes que no permiten obtener conclusiones definitivas. Lo que sí parece claro es la mejoría de las lesiones orales. Sin embargo, en las formas esclerodermiformes, la respuesta al PUVA es mucho menor o incluso no hay respuesta¹⁰. La tolerancia es buena a las dosis habituales, pero el PUVA ha de ser evaluado cuidadosamente por el aumento de la incidencia de tumores cutáneos en estos pacientes.

La irradiación con UVA tras el baño de 8-MOP se ha mostrado eficaz en 6 pacientes con EICH crónica liquenoide y esclerodermiforme. Leiter et al⁵² lo recomiendan como tratamiento coadyuvante por su menor repercusión sistémica y porque requiere menor dosis de UVA.

Algunos autores propugnan el tratamiento con UVB cuando el PUVA está contraindicado o no es bien tolerado. En algún caso de EICH crónica esclerodermiforme se ha conseguido disminuir el prurito con UVB, aunque no haya mejorado las lesiones. Las lesiones intraorales de la EICH crónica parecen beneficiarse de la administración intraoral de UV-B^{53,54}.

Fotoquimioterapia extracorpórea o fotoféresis

Constituye un tratamiento esperanzador en la EICH crónica. Es un tratamiento que combina la administración de 8-metoxipsoraleno con irradiación extracorpórea de una fracción de leucocitos de sangre periférica con UVA. Con ello se consigue la respuesta inmunorreguladora directa contra clones patógenos de linfocitos T, que en el caso de la EICH son los linfocitos autorreactivos. El mecanismo de acción no está esclarecido en su totalidad⁵⁵⁻⁵⁸. La respuesta clínica a la fotoféresis parece depender de la presencia de células T clonales circulantes detectables en sangre periférica^{59,60}. Tras uno de los primeros casos de una niña de 14 años de edad con EICH grave tratada con éxito, publicado en 1995, han proliferado las publicaciones al respecto, ya sea con casos aislados o series más o menos largas (entre 3 y 21 casos). Se consiguen altas tasas de remisión, hasta del 90%, en pacientes refractarios a otros tratamientos, sobre todo en las lesiones cutáneas, aunque también en las mucosas. En la afección hepática y pulmonar se obtienen menores respuestas, pero siempre permite disminuir, o incluso suspender, el tratamiento inmunosupresor^{58,61,62}. La tolerancia es muy buena, con mínimos efectos secundarios.

Está indicada en casos extensos de EICH crónica, incluso con afección visceral, y en niños^{63,64}. Respecto a la EICH aguda hay menos publicaciones, y los resultados son alentadores en los grados I-III. En la actualidad, hay estudios aleatorizados multicéntricos que esperamos confirmarán las excelentes perspectivas que la fototerapia tiene en los casos de EICH resistentes a otros tratamientos, tanto por su eficacia como por su perfil de seguridad⁶⁵.

Tratamiento quirúrgico

Las úlceras crónicas de la EICH crónica a veces requieren un desbridamiento quirúrgico, e incluso injertos dermoepidérmicos, que pueden obtenerse del mismo paciente (autólogos) o del donante de la médula (allogénicos). La terapia física debe instaurarse lo antes posible, ya sea con masajes o ejercicio activo o pasivo.

La EICH constituye la complicación más importante del trasplante alogénico de células hematopoyéticas. A pesar de los progresos realizados en su prevención y tratamiento, la morbimortalidad sigue siendo considerable. La contribución del dermatólogo al diagnóstico y control de esta enfermedad es fundamental, dada la frecuencia y la intensidad de la expresión cutánea de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Demko SG. Transplantation procedures. En: Burt RK, Deeg HJ, Santos GW, editors. On call in bone marrow transplantation. New York: Chapman and Hall, 1996; p. 39-51.
- Atkinson K. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:2459-64.
- Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, Matos AV, 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.
- Chao NJ. Graft-versus-host disease. En: Burt RK, Deeg HJ, Santos GW, editors. On call in Bone Marrow Transplantation. New York: Chapman and Hall, 1996; p. 477-97.
- Sullivan KM. Graft versus host disease. En: Thomas ED, Forman SJ, Blume KG, editors. Haematopoietic cell transplantation. Maiden: Blackwell Scientific Inc., 1999; p. 515-36.
- Carreras E. Enfermedad injerto vontra el huésped. En: Carreras E, editor. Manual de trasplante hemopoyético. Barcelona: Antares, 2000; p. 419-28.
- Margolis J, Vogelsang G. Chronic graft-versus-host-disease. *J Hematother & Stem Cell Res* 2000;9:339-46.
- Valks R, Fernández-Herrera J, Bartolomé B, Fraga J, Daudén E, García Díez A. Late appearance of acute graft-versus-host disease after suspending or tapering immunosuppressive drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:61-5.
- Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:369-92.
- Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous Graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1998;134:602-12.
- Beirana PA, Alcalá Pérez D, Franco Castro A. Enfermedad injerto contra huésped. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2000;9:74-80.
- Aractingi S, Carosella ED, Gluckman E. Manifestations cutanées de la réaction du greffon contre l'hôte. *Ann Dermatol Verereol* 1998;125:620-7.
- Stone N, Sheerin S, Burge S. Toxic epidermal necrolysis and graft vs. host disease: a clinical spectrum but a diagnostic dilemma. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:260-2.
- Tokime K, Isoda K, Yamanaka K, Mizutani H. A case of acute graft-versus host disease following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Dermatol* 2000;27:446-9.
- Peñas FP, Jones-Caballero M, Aragüés M, Fernández-Herrera J, Fraga J, García-Díez A. Sclerodermatous graft-vs-host disease. Clinical and pathological study of 17 patients. *Arch Dermatol* 2002;138:924-34.
- Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, Nakashima T, Yasaki T, Sobue R, et al. Human herpes virus 6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* 1991;78:1381-4.
- Montes A, Palou J, Martín E. Mujer de 36 años de edad, sometida a trasplante autogénico de sangre periférica por neoplasia de mama, con fiebre y lesiones cutáneas generalizadas. *Med Clin (Barc)* 2000;115:313-8.

18. Vallejo C, Schubert M, Hackman J, Campbell J, Moravec C, Witherspoon R, et al. Twenty-two cases of gynecological graft versus host disease after bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:39.
19. Andrews ML, Robertson I, Weedon D. Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Australas J Dermatol* 1997;38:53-64.
20. Palencia SI, Rodríguez-Peralto JL, Castaño E, Vanaclocha F, Iglesias L. Lichenoid nail changes as sole external manifestation of graft vs. host disease. *Int J Dermatol* 2002;41:44-5.
21. Córdoba S, Fraga J, Bartolomé B, García Díez A, Fernández-Herrera J. Giant cell lichenoid dermatitis within herpes zoster scars in a bonemarrow recipient. *J Cutan Pathol* 2000;27:255-7.
22. Lacour JP, Sirvent N, Monpoux F, Perrin C, Castanet J, Michel G, Boutte P. Dermatolom chronic cutaneous graft-versus-host disease at the site of prior herpes zoster. *Br J Dermatol* 1999;141:587-9.
23. Kikuchi A, Okamoto SI, Takahashi S, Asano S, Nishikawa T. Linear chronic cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:1004-6.
24. Schlossberg H, Klump T, Sabol P, Herman J, Mangan K. Severe cutaneous ulceration following treatment with talidomide for GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:229-30.
25. Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, Griffith J, Akhtar M, Desjardin J, Snyderman DR. Varicella zoster virus infection following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:44-9.
26. Andreani V, Richard MA, Blaise D, Gouvernet J, Grob JJ. Naevi in allogeneic bone marrow transplantation recipients: the effect of graft-versus host disease on naevi. *Br J Dermatol* 2002;147:433-41.
27. Lee SJ, Klein JP, Barret AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, Carabasi MH, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002;100:406-14.
28. Horn TD. Acute cutaneous eruptions after marrow ablation: roses by other names? *F Cutan Pathol* 1994;21:385-92.
29. Canninga-Van Digk MR, Sanders CF, Verdonck LF, Fingheer R, Van den Tweel FC. Differential diagnosis of skin lesions after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology* 2003;42:313-30.
30. Zhou Y, Barnett MJ, Rivers JK. Clinical significance of skin biopsies in the diagnosis and management of graft-host disease in early postallogeic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 2000;136:779-80.
31. Mookerjee B, Altomonte V, Vogelsang G. Salvage therapy for refractory chronic graft-versus-host disease with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:517-20.
32. Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer ER, Horn TD, Freemer CS, Grant J, Vogelsang GB. Etretnate for refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1999;93:66-70.
33. Koc S. Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2000;96:3995-6.
34. Gaziez D, Galimberti M, Lucarelli G, Polchi P. Chronic graft-versus-host-disease. Is there an alternative to conventional treatment? *Bone Marrow Transplant* 2000;25:689-96.
35. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP. Chronic graft-versus-host-disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:121-9.
36. Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2001;97:1196-201.
37. Jacobsohn DA. Novel therapeutics for the treatment of graft-versus-host disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:1271-80.
38. Wiesman A, Weller A, Lischka G, Tlingbiel T, Kanz L, Einsele H. Treatment of acute graft-versus-host disease with PUVA (psoralen and ultraviolet irradiation): results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:151-5.
39. Furlong T, Leisenring W, Storb R, Anasetti C, Appelbaum FR, Carpenter PA, et al. Psoralen and ultraviolet A irradiation (PUVA) as therapy for steroid-resistant cutaneous acute graft-versus-host disease. *Biol Bone Marrow Transplant* 2002;8:206-12.
40. Grundmann-Kollmann M, Martin H, Ludwig R, Klein S, Boehncke WH, Hoelzer D, Kauffman R, Podda M. Narrowband UV-B Phototherapy in the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Transplantation* 2002;74:1631-54.
41. Bessmertny O, Pham T. Thalidomide use in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2002;36:521-5.
42. Lee SJ, Wegner SA, McGarigle CJ, Bierer BE, Antin JH. Treatment of graft-versus-host disease with clofazimine. *Blood* 1997;89:2298-302.
43. Voltarelli JC, Ahmed H, Paton EJA, Stracieri ABPL, Holman P, Bashey A, et al. Beneficial effect of intravenous lidocaine in cutaneous chronic graft-versus-host disease secondary to donor lymphocyte infusion. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:97-9.
44. Gryn J, Crilley P. Tretinoin for the treatment of cutaneous graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:279-80.
45. Murphy PT, Sivakumaran M, Fahy G, Hutchinson RM. Successful use of topical retinoid acid in severe dry eye due to chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:641-2.
46. Yuzawa K, Taniguchi H, Seino K, Otsuka M, Fukao K. Topical immunosuppression in skin grafting with 506 ointment. *Transp proc* 1996;28:1387-9.
47. Narwani RR, Reddy V, Wingard JR, Mehta P. Topical tacrolimus may be useful for skin manifestations of acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) after bone marrow transplantation (BMT) [abstract 4882]. *Blood* 1999;94:370.
48. Choi CJ, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-versus-host disease. A case series of 18 patients. *Arch Dermatol* 2001;137:1202-6.
49. Bergman J, Rico MJ. Tacrolimus clinical studies for atopic dermatitis and other conditions. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:250-9.
50. Nagler A, Pines M. Topical treatment of cutaneous chronic graft versus host disease with halofuginone: a novel inhibitor of collagen type I synthesis. *Transplantation* 1999;68:1806-9.
51. Jampel RP, Farmer ER, Vogelsang GB, Vingard J, Santos GW, Morison WL. PUVA therapy for chronic cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1991;127:1673-8.
52. 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.
53. Elad S, Garfunkel AA, Enk CD, Galili D, Or R. Ultraviolet B irradiation: a new therapeutic concept for the management of oral manifestations of graft-versus-host disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:444-50.
54. 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.
55. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:621-3.
56. Girardi M, Heald P. Cutaneous T-cell lymphoma and cutaneous graft-versus-host disease. Two indications for photopheresis in dermatology. *Dermatol Clin* 2000;18:417-23.
57. Rook AH, Suchin KR, Kao DM, Yoo EK, Macey WH, DeNardo BJ, et al. Photopheresis: clinical applications and mechanism of action. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999;4:85-90.
58. Oliven A, Shechter Y. Extracorporeal photopheresis: a review. *Blood Rev* 2001;15:103-8.
59. French LE, Rook AH. T cell clonality and the effect of photopheresis in systemic sclerosis and graft versus host disease. *Transfus Apheresis Sci* 2002;26:191-6.
60. French LE, Alcindor T, Shapiro M, McGinnis KS, Margolis DJ, Porter D, et al. Identification of amplified clonal T cell populations in the blood of patients with chronic graft-versus-host disease: positive correlation with response to photopheresis. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:509-15.
61. Child FJ, Ratnavel R, Watkins P, Samson D, Apperley J, Ball J, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Bone Marrow Transplant* 1999;23:881-7.
62. Simon JC, Pflieger D, Schöpf E. Recent advances in phototherapy. *Eur J Dermatol* 2000;10:642-4.
63. D'Incan M, Kanold J, Halle P, De Lumley L, Souteyrand P, Demeocq F. Extracorporeal photochemotherapy as an alternative therapy for drug-resistant graft versus host disease: three cases. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:166-70.
64. Halle P, Paillard C, D'Incan M, Bordegoni O, Piguat C, De Lumley L, et al. Successful extracorporeal photochemotherapy for chronic graft-versus-host disease in pediatric patients. *J Hematother Stem Cell Res* 2002;11:501-12.
65. Greinich HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, Fischer G, Rosenmayr A, Keil F, Honigsman H, et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood* 2000;96:2426-31.