

Manifestaciones cutáneas de la enfermedad injerto versus huésped en una población pediátrica y de adultos jóvenes

Cutaneous manifestations of graft versus host disease in a population of pediatric and young adults patients

Dra. Cecilia Martino^a, Dra. Roberta Calvano^a, Dra. Paula Boggio^a, Dra. María F. Scacchi^a,
Dra. Magdalena Sojo^a, Dra. Ana Carbajosa^a, Dra. Mónica Makiya^b y Dra. Ana Giachetti^a

RESUMEN

El trasplante de médula ósea es una terapia potencialmente curativa para múltiples enfermedades; el alogénico es el más indicado en leucemias. La enfermedad injerto versus huésped (EIVH) constituye la principal complicación del trasplante de médula ósea alogénico. Tanto en la EIVH aguda como crónica, la piel es el órgano más frecuentemente comprometido.

El objetivo fue analizar las manifestaciones cutáneas de esta entidad. Trabajo retrospectivo y descriptivo, que incluyó a 59 pacientes trasplantados de edades entre 0 y 20 años. En 50 casos, se realizó trasplante de médula ósea alogénico. Veinticinco pacientes desarrollaron EIVH (17, la forma aguda, y 8, la forma crónica), y 24 tuvieron compromiso cutáneo. En concordancia con lo comunicado se encontró que las manifestaciones cutáneas fueron la manifestación clínica más común de EIVH. El hallazgo principal en EIVH aguda en nuestra serie fue el *rash* eritematoso maculopapular y, en EIVH crónica, las lesiones escleróticas símil morfea.

Palabras clave: enfermedad injerto contra huésped, manifestaciones cutáneas, trasplante alogénico, trasplante de médula ósea.

ABSTRACT

Bone marrow transplant is a potentially curative therapy for several diseases, and allogeneic bone marrow transplant is the most commonly indicated type for leukemias. Graft versus host disease (GVHD) is the main complication of allogeneic bone marrow transplant. In both acute and chronic GVHD, the skin is the most frequently involved organ. The objective of this study was to analyze cutaneous manifestations of this disease. Retrospective and descriptive study that included 59 transplanted patients aged 0 to 20 years. In 50 cases allogeneic bone marrow transplant was performed. Twenty-five patients developed GVHD (17 acute disease and 8 chronic disease) and 24 of them had cutaneous involvement. According to

the literature, skin compromise was the commonest clinical manifestation of GVHD. Main finding in acute GVHD in our series was the erythematous maculopapular rash, while in chronic GVHD they were sclerotic lesions resembling morphea. **Key words:** allogeneic transplantation, bone marrow transplantation, graft vs host disease, skin manifestations.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e468>

Cómo citar: Martino C, Calvano R, Boggio P, Scacchi MF, et al. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad injerto versus huésped en una población pediátrica y de adultos jóvenes. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e468-e475.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas procedentes de médula ósea (TMO) se utiliza como terapia potencialmente curativa para enfermedades malignas y no malignas.¹ El TMO alogénico (TMOA), procedente de un familiar o donante no relacionado genéticamente compatibles, es el más utilizado en el tratamiento de las leucemias.¹

La enfermedad injerto versus huésped (EIVH) es un síndrome inmunológicamente mediado que resulta de una compleja interacción entre el donante y la inmunidad adaptativa del receptor, y constituye la principal complicación del TMOA.² Históricamente, se clasificó la EIVH en aguda cuando los síntomas y signos aparecían dentro de los primeros 100 días postrasplante y crónica cuando se presentaban luego de este período.¹ Actualmente, son las manifestaciones clínicas e histopatológicas, y no la relación temporal con el trasplante, las que determinan si esta es aguda o crónica.¹⁻⁴

La EIVH es la causa principal de morbimortalidad no relacionada con recaídas en pacientes sometidos a TMOA.¹ Tanto la EIVH aguda (EIVHA) como la crónica (EIVHC) pueden afectar a un único órgano o, más comúnmente, a varios, y, por ello, su manejo interdisciplinario es obligatorio.^{2,3} Ambas se clasifican en grados

a. Sección Dermatología Infantil.

b. Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica.

Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Paula Boggio: paula.boggio@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-11-2019

Aceptado: 1-6-2020

de gravedad, de gran importancia pronóstica y terapéutica (Tabla 1).^{2,5}

El compromiso cutáneo es la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad, con una presentación extremadamente heterogénea. De allí, la importancia del dermatólogo en su reconocimiento.^{1,2} En este estudio, se analizaron las manifestaciones cutáneas de EIVH en una población de pacientes pediátricos y adultos jóvenes que recibieron un TMO.

METODOLOGÍA

Trabajo retrospectivo descriptivo, en el que se incluyeron pacientes de 0 a 20 años de edad que recibieron un TMO en el Hospital Italiano de Buenos Aires, durante el período 2010-2016. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación de la Institución y todos los pacientes firmaron la autorización para publicar sus datos.

Las variables analizadas para la población total fueron sexo, edad en el momento del TMO,

enfermedad de base y tipo de TMO recibido. En el grupo de pacientes con EIVH, se analizó el régimen de acondicionamiento y profilaxis para EIVH, las manifestaciones cutáneas, el tratamiento y la causa de fallecimiento en los casos de óbito. El diagnóstico de EIVH cutánea se estableció sobre la base de las manifestaciones clínicas, y todos los casos que desarrollaron *rash* eritematoso maculopapular fueron biopsiados.

RESULTADOS

En el período considerado, 59 pacientes, 24 mujeres y 35 varones, recibieron un TMO en nuestro Hospital. La edad promedio en el momento del trasplante fue de 10,8 años (desvío estándar $-DE- \pm 4,7$).

Los diagnósticos por los que se trasplantaron fueron 43 leucemias, 5 aplasias medulares, 4 anemias de Fanconi, 4 síndromes mielodisplásicos, un síndrome de hiper inmunoglobulina M (IgM), un síndrome hemofagocítico y una monosomía del

Tabla 1. Grados de gravedad de la enfermedad injerto versus huésped

EIVH AGUDA			
ESTADIO CLÍNICO	PIEL	HIGADO	TRACTO GASTROINTESTINAL
1	Rash < 25 % SCT	Bilirrubina 2-3 mg/dl	Diarrea > 500 ml/día o náuseas persistentes
2	Rash 25-50 % SCT	Bilirrubina 3-6 mg/dl	Diarrea > 1000 ml/día
3	Rash ≥ 50 % SCT	Bilirrubina 6-15 mg/dl	Diarrea > 1500 ml/día
4	Eritrodermia con formación de ampollas	Bilirrubina ≥ 15 mg/dl	Dolor abdominal grave con/sin fleo
GRADO DE GRAVEDAD	PIEL	HIGADO	TRACTO GASTROINTESTINAL
I	Estadio 1-2	No	No
II	Estadio 3	Estadio 1	Estadio 1
III	Estadio 1-3	Estadio 2-3	Estadio 2-4
IV	Estadio 4	Estadio 4	-
EIVH CRÓNICA			
PUNTUACIÓN POR SISTEMAS			
Se puntúa el compromiso de cada órgano o sistema afectado individuales (escala del 0 al 3), para luego establecer los grados de gravedad. Su detalle excede el alcance de este trabajo.			
En relación con la piel, la puntuación surge de considerar el porcentaje de superficie corporal afectada y el tipo de lesión.			
GRADO DE GRAVEDAD			
LEVE	1 o 2 órganos afectados, con puntaje máximo de 1, más puntaje de pulmón 0.		
MODERADA	3 o más órganos afectados, con puntaje máximo de 1 o puntaje de pulmón 1.		
GRAVE	Al menos, 1 órgano con puntaje 3 o puntaje de pulmón 2 o 3.		

EIVH: enfermedad injerto versus huésped; SCT: superficie corporal total.

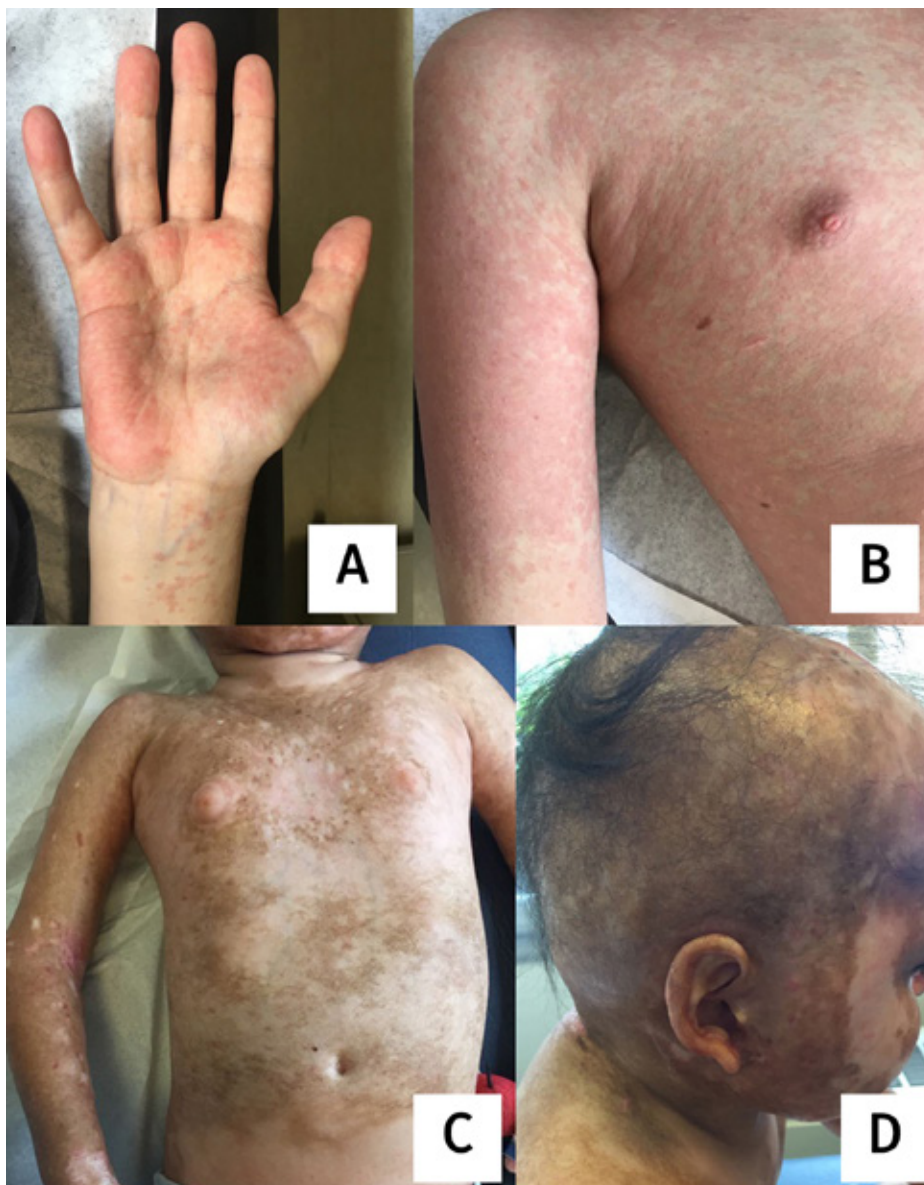
Modificado de Strong Rodrigues K, et al.² y de Jagasia MH, et al.⁵

cromosoma 7. El tipo de TMO fue alogénico en 50 pacientes (27 relacionados y 23 no relacionados) y haploidéntico en los 9 restantes.

Veinticinco pacientes desarrollaron EIVH: 8 de los 27 que recibieron un TMOA relacionado, 15 de los 23 que recibieron un TMOA no relacionado, y 2 de los 9 que recibieron TMO haploidéntico. Entre los 25 casos de EIVH, 17 desarrollaron EIVHA, y 8, EIVHC. Veinticuatro pacientes tuvieron EIVH cutánea (*Figura 1*), y un caso, compromiso hepático aislado.

Diez de los pacientes con EIVH fallecieron (6 con EIVHA y 4 con EIVHC). En un único caso, la muerte fue por compromiso dermatológico, un tórax restrictivo secundario a esclerosis cutánea extensa y profunda. Los datos generales de la población trasplantada con EIVH de esta serie se muestran en la *Tabla 2* y las manifestaciones cutáneas halladas se detallan en la *Tabla 3*.

FIGURA 1. **A.** Enfermedad injerto versus huésped aguda: rash macular palmar; **B.** Enfermedad injerto versus huésped aguda: rash maculopapular extendido, en el tronco y la extremidad superior; **C.** Enfermedad injerto versus huésped crónica: lesiones símil morfea extendidas en el tronco. **D.** Enfermedad injerto versus huésped crónica: lesiones vitiligoides en el rostro, piel esclerosa e hiperpigmentada y alopecia de cuero cabelludo



DISCUSIÓN

El TMO es una práctica médica cada día más frecuente y una herramienta terapéutica eficaz para múltiples patologías pediátricas. En la población estudiada, predominaron los

varones (relación hombres/mujeres de 1,4 : 1). La indicación de TMO más frecuente fueron las leucemias y, por ende, el tipo de TMO más comúnmente realizado fue el alogénico, a una edad promedio de 10,8 años.

TABLA 2. Datos generales de los 25 pacientes trasplantados que desarrollaron enfermedad injerto versus huésped

Caso	Sexo/edad	Enfermedad de base	Tipo de TMO	Acondicionamiento	Profilaxis de EIVH	Categoría de EIVH	EIVH cutánea	Óbito/causa
1	M, 3 a.	Síndrome de hiper-IgM	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Crónico <i>overlap</i>	Sí	No
2	F, 9 a.	Aplasia medular	Alogénico NO relacionado	Timoglobulina/CFM/MESNA	CA/MTX	Crónico clásico	Sí	No
3	F, 2 a.	LLA recaída	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Agudo clásico	Sí	Sí Falla multiorgánica
4	M, 17 a.	Aplasia medular	Alogénico NO relacionado	Timoglobulina/CFM	FK	Agudo clásico (hiperagudo)	Sí	No
5	M, 18 a.	LLA recaída	Alogénico relacionado	Busulfán/CFM	FK	Agudo clásico	No	No
6	F, 12 a.	LMA recaída	Haploidéntico	Timoglobulina/rituximab/fludarabina/MMF	MMF	Agudo clásico	Sí	Sí Shock séptico
7	M, 17 a.	LLA recaída	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Agudo tardío	Sí	No
8	M, 9 a.	Síndrome mielodisplásico	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Agudo clásico	Sí	Sí Falla multiorgánica
9	F, 8 a.	Anemia de Fanconi	Alogénico NO relacionado	Timoglobulina/CFM/MESNA/fludarabina	FK	Agudo tardío	Sí	Sí Hemorragia cerebral
10	F, 9 a.	LLA PHI	Alogénico relacionado	ICT/etopósido	FK	Crónico <i>overlap</i>	Sí	Sí Insuficiencia respiratoria por tórax restrictivo
11	M, 6 a.	Anemia de Fanconi	Alogénico NO relacionado	Timoglobulina/CFM/MESNA/fludarabina	FK	Agudo clásico	Sí	No
12	M, 8 a.	Anemia de Fanconi	Alogénico NO relacionado	Timoglobulina/CFM/MESNA/fludarabina	FK	Agudo clásico	Sí	No
13	F, 13 a.	LLA recaída	Haploidéntico	ICT/etopósido	MMF	Agudo tardío	Sí	No
14	F, 7 a.	Aplasia medular	Alogénico NO relacionado	Timoglobulina/CFM	FK	Crónico <i>overlap</i>	Sí	No
15	M, 6 a.	LLA PHI	Alogénico relacionado	ICT/etopósido	FK	Agudo tardío	Sí	No
16	F, 6 a.	LLA alto riesgo	Alogénico relacionado	Busulfán/CFM	FK	Agudo clásico	Sí	No
17	M, 7 a.	LLA recaída	Alogénico relacionado	ICT/etopósido	FK	Agudo clásico	Sí	No
18	M, 2 a.	LLA recaída	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Agudo clásico	Sí	Sí Hipotensión arterial/PCR
19	M, 14 a.	Síndrome mielodisplásico	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Crónico <i>overlap</i>	Sí	No
20	M, 6 a.	LLA recaída	Alogénico relacionado	ICT/etopósido	FK	Agudo clásico	Sí	No
21	M, 18 a.	LLA recaída	Alogénico NO relacionado	ICT/etopósido	FK	Agudo clásico (hiperagudo)	Sí	Sí Falla multiorgánica
22	M, 10 a.	LLA recaída	Alogénico NO relacionado	ICT/etopósido	FK	Crónico <i>overlap</i>	Sí	Sí Hipotensión arterial/PCR
23	F, 20 a.	LMA recaída	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Crónico <i>overlap</i>	Sí	Sí Shock séptico
24	F, 12 a.	LLA recaída	Alogénico relacionado	ICT/etopósido	FK	Agudo clásico (hiperagudo)	Sí	Sí
25	F, 13 a.	LMA recaída	Alogénico relacionado	Busulfán/CFM	FK	Crónico <i>overlap</i>	Sí	No Hipotensión arterial/PCR

a.: años; CA: ciclosporina; CFM: ciclofosfamida; EIVH: enfermedad injerto versus huésped; F: femenino; FK: tacrolimus; ICT: irradiación corporal total; IgM: inmunoglobulina M; LLA: leucemia linfóide aguda; LLA PHI: leucemia linfóide aguda con cromosoma Philadelphia positivo; LMA: leucemia mieloide aguda; M: masculino; MMF: mofetilmicofenolato; MTX: metotrexato; PCR: paro cardiorrespiratorio; TMO: trasplante de médula ósea.

Tabla 3. Manifestaciones dermatológicas de los 24 pacientes que desarrollaron enfermedad injerto versus huésped cutánea

Caso	Sexo/ edad	Categoría de EIVH	RASH MACULOPAUPULAR			MANIFESTACIONES CUTANEO-MUCOSAS DE EIVHC			Prurito	Tratamiento de EIVH
			Presente	Días de aparición pos-trasplante	Biopsia	Diagnósticas	Distintivas	Otras		
1	M, 3 a.	Crónico <i>overlap</i>	Sí	33	Sí	PIEL . Piquilodermia . Lesiones símil morfea MUCOSA ORAL . Lesiones símil líquen plano MUCOSA GENITAL . Fimosis	PELO . Alopecia no cicatrizal de cuero cabelludo MUCOSA ORAL . Mucositis . Queilitis . Microstomía MUCOSA ANAL . Fisuras	. Hiperpigmentación	No	. CI tópicos . CI sistémicos . MMF . Etanercept
2	F, 9 a.	Crónico clásico	No	N/C	No	PIEL . Lesiones símil líquen plano	UNAS . Perleón en 3 uñas de la mano	Ictiosis	No	. Fototerapia (UVBab)
3	F, 2 a.	Agudo clásico	Sí	18	Sí	No	No	No	No	. CI tópicos . CI sistémicos
4	M, 17 a.	Agudo clásico (hiperagudo)	Sí	9	Sí	No	No	No	No	. CI tópicos . CI sistémicos
6	F, 12 a.	Agudo clásico	Sí	65	Sí	No	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos
7	M, 17 a.	Agudo tardío	Sí	194	Sí	No	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos
8	M, 9 a.	Agudo clásico	Sí	76	Sí	No	No	No	No	. CI tópicos . CI sistémicos
9	F, 8 a.	Agudo tardío	Sí	218	Sí	No	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos
10	F, 9 a.	Crónico <i>overlap</i>	Sí	289	Sí	PIEL . Esclerosis cutánea y profunda	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos . MMF . Etanercept
11	M, 6 a.	Agudo clásico	Sí	56	Sí	No	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos
12	M, 8 a.	Agudo clásico	Sí	35	Sí	No	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos
13	F, 13 a.	Agudo tardío	Sí	305	Sí	No	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos
14	F, 7 a.	Crónico <i>overlap</i>	Sí	436	Sí	PIEL . Lesiones símil morfea . Lesiones símil líquen plano	No	Hiperpigmentación	No	. CI e IC tópicos . CI sistémicos . MMF . Etanercept . FFE

TABLA 3. (Continuación)

15	M, 6 a.	Agudo tardío	Sí		No	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos
16	F, 6 a.	Agudo clásico	Sí		No	No	No	Sí	No	.CT tópicos .CT sistémicos
17	M, 7 a.	Agudo clásico	Sí		No	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos
18	M, 2 a.	Agudo clásico	Sí		No	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos
19	M, 14 a.	Crónico overlap	Sí		PIEL . Lesiones símil morfea	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos Tacroliimus sistémico
20	M, 6 a.	Agudo clásico	Sí		No	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos
21	M, 18 a.	Agudo clásico (hiperagudo)	Sí		No	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos
22	M, 10 a.	Crónico overlap	Sí		PIEL . Lesiones símil morfea	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos MMF Elanerecept
23	F, 20 a.	Crónico overlap	Sí		PIEL . Lesiones símil morfea	No	No	No	Sí	.CT tópicos .CT sistémicos Elanerecept Fototerapia (PUVA) .FFE
24	F, 12 a.	Agudo clásico (hiperagudo)	Sí		No	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos
25	F, 13 a.	Crónico overlap	Sí		PIEL . Lesiones símil morfea . Lesiones símil liquen escleroso MUCOSA GENITAL . Lesiones símil liquen escleroso	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos MMF

a.: años; CT: corticoides; EIVH: enfermedad injerto versus huésped; EIVHC: enfermedad injerto versus huésped crónica; F: femenino; FFE: fotoféresis extracorpórea; M: masculino; MMF: mofetilmicofenolato; N/C: no corresponde; UVBnb: radiación ultravioleta B de banda estrecha.

La EIVH se presenta en un 40-60 % de los pacientes trasplantados y es responsable por el 15 % de la mortalidad postrasplante. El principal determinante de su ocurrencia es la disparidad de antígenos leucocitarios humanos (*human leucocyte antigens*; HLA, por sus siglas en inglés) entre el donante y el receptor.² En coincidencia con la literatura, la prevalencia en nuestra población fue del 42 % y fue más frecuente en los pacientes que recibieron un TMOA de donante no relacionado.

La EIVHA afecta al 40 % de los receptores de TMOA.¹ En esta serie, se encontró un porcentaje de compromiso similar, del 32 %. Suele comenzar entre las semanas 2 y 4 postrasplante, y afecta la piel, el tracto digestivo y el hígado.³ Existen formas hiperagudas que comienzan en los primeros 15 días postrasplante, habitualmente, con compromiso cutáneo extenso y grave, mayor tasa de mortalidad y pobre respuesta a la terapia de primera línea.⁶ Tres de nuestros pacientes desarrollaron esta variante; todos tuvieron afectación cutánea extensa y uno falleció por *shock séptico*.

El compromiso cutáneo es el más frecuente y, por lo general, el primer signo de EIVHA. La totalidad de los pacientes con EIVH cutánea de esta serie presentó el *rash* maculopapular clásico, que fue confirmado con biopsia.^{2,3,6} Según las guías europeas, esta se debe hacer rutinariamente.⁷

La EIVHC se presenta en el 30-70 % de los pacientes con TMOA, en general, durante el primer año postrasplante.^{3,5} En esta serie, el 32 % de los pacientes que recibió TMOA desarrolló EIVHC, dentro de los 12 meses posteriores al trasplante.

El principal factor de riesgo para desarrollar EIVHC es haber padecido previamente EIVHA,^{1,3} hecho que se constató en nuestra población. La EIVHC es un síndrome muy complejo y los órganos comprometidos, en orden de frecuencia, son la piel (el 75 % en el momento del diagnóstico), la mucosa oral, el hígado y el ojo.^{2,5} El 100 % de nuestros pacientes con EIVHC tuvo afectación de piel, mucosas y/o faneras.

Las lesiones cutáneas de EIVH se clasifican en no escleróticas y escleróticas. Estas últimas se presentan más tardíamente y son una causa importante de morbilidad.² Dentro de las manifestaciones cutáneas no escleróticas, en nuestra población, se encontraron las referidas como más frecuentes en las series publicadas, las lesiones *símil liquen plano* y la *poiquilodermia*. En relación con las lesiones

escleróticas, todos los pacientes con síndrome de *overlap* las desarrollaron entre los meses 9 y los 17 postrasplante, y prevalecieron las *símil morfea*.

Algunos trabajos relacionan el riesgo de desarrollar EIVHC esclerótica con la presencia de autoanticuerpos y el uso de irradiación corporal total (ICT) en el acondicionamiento pretrasplante.⁸ Esto último no pudo demostrarse en nuestra población por el tamaño pequeño de la muestra, si bien 2 de los 7 EIVHC escleróticos recibieron ICT-etopósido.

Como síntoma, el prurito se presentó en 9 pacientes (el 37,5 %), 7 con EIVHA y 2 con EIVHC *overlap*.

El compromiso mucoso en EIVHC es común, y la boca suele ser la más afectada.³ En esta serie, por el contrario, prevaleció el compromiso de la mucosa anogenital con lesiones escleróticas.

Pos-TMO, existe un riesgo elevado de desarrollar tumores secundarios sólidos, especialmente, luego del quinto año del trasplante. La piel y la cavidad oral son los sitios más comúnmente afectados, y la EIVHC es uno de los principales factores de riesgo identificados. Por lo tanto, el dermatólogo debe participar también en el seguimiento de estos pacientes a largo plazo.⁹

En la EIVHA grado I y en la EIVHC leve, se utilizan los corticoides o inhibidores de calcineurina tópicos.^{2,4} Los grados restantes de EIVHA (de III a IV) y las formas moderadas-graves de EIVHC requieren corticoides sistémicos (orales o en pulsos) que son el *gold standard* terapéutico. Para pacientes corticorretractarios/dependientes, se evaluarán modalidades de segunda línea, como fototerapia y fotoféresis extracorpórea (para EIVHA exclusivamente cutánea y EIVHC esclerótica), mofetilmicofenolato, infliximab (en particular, para EIVHA con compromiso digestivo), y metotrexato, rituximab, imatinib o inhibidores de las quinasas Janus (JAK por *Janus kinases*) para EIVHC.^{2,4}

El 100 % de nuestros casos agudos respondió a la combinación de corticoides tópicos y sistémicos, tasa mucho mayor que la referida en la literatura como habitual del 30-40 %. Los pacientes con EIVHC que no respondieron a corticoides o fueron corticodependientes recibieron UVB de banda angosta (lesiones *símil liquen plano*), terapia PUVA, fotoféresis extracorpórea y mofetilmicofenolato. La fisioterapia es un tratamiento coadyuvante de vital importancia en EIVHC y fue instaurada en todos los casos.²

CONCLUSIÓN

En esta serie de casos de EIVH, la mayoría de los pacientes presentó compromiso cutáneo. La principal manifestación de EIVHA fue el *rash* eritematoso maculopapular, que representó un verdadero desafío diagnóstico en esta población; los exantemas y las farmacodermias fueron sus principales diagnósticos diferenciales. El hallazgo cutáneo principal de EIVHC fueron las lesiones escleróticas símil morfea. ■

Agradecimiento

A la doctora Diana Pinzón, por su lectura crítica del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):515.e1-18.
2. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, De Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous graft-versus-host disease: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):33-50.
3. Wu PA, Cowen EW. Cutaneous graft-versus-host disease: clinical considerations and management. *Curr Probl Dermatol*. 2012;43:101-15.
4. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, Hakim F, et al. The biology of chronic graft-versus-host disease: a Task Force report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(2):211-34.
5. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams K, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389-401.
6. Shiohara J, Takata M, Shiohara M, Ito T, et al. Hyperacute graft-versus-host disease: histological assessment of skin biopsy specimens from 19 cases. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(4):335-40.
7. Hillen U, Häusermann P, Massi D, Janin A, et al. Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):948-54.
8. Shi CR, Huang JT, Nambudiri VE. Pediatric cutaneous graft versus host disease: a review. *Curr Pediatr Rev*. 2017;13(2):100-10.
9. Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, Shaw B, et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1013-23.