

Fototerapia UVB banda estrecha en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped crónica cutánea: reporte de caso

Narrowband UVB phototherapy for the treatment of cutaneous chronic graft versus host disease: case report

Paulina Mancilla¹, Agustina Acosta², Mariela Alvarez³

Resumen

La enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc) es una complicación frecuente en los pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico, siendo la piel el órgano más frecuentemente afectado. La EICHc cutánea se presenta con lesiones esclerodermiformes y no esclerodermiformes y frecuentemente requiere tratamiento con inmunosupresores sistémicos, fotoféresis extracorpórea o fototerapia. Los inmunosupresores tienen el potencial de producir importantes efectos adversos, por lo que terapias con mejor perfil de seguridad son claramente necesarias. Presentamos el caso de una paciente de 11 años a quien se le realizó un TPH haploidéntico como tratamiento de una leucemia linfocítica aguda. En su evolución desarrolló EICHc cutánea esclerodermiforme. La paciente recibió tratamiento

con luz ultravioleta B de banda estrecha (UVBbe), respondiendo satisfactoriamente en los 2 primeros meses.

Existen múltiples reportes y series de casos exitosos sobre el tratamiento con fototerapia en distintas modalidades. En relación a la fototerapia con UVBbe, la literatura es escasa, sin embargo, muestran importantes resultados tanto en las formas esclerodermiformes y no esclerodermiformes de la EICHc cutánea y un buen perfil de seguridad. De todas formas, se requieren estudios prospectivos controlados a gran escala para determinar su efectividad como terapia adyuvante o incluso de primera línea y para definir los esquemas terapéuticos y dosis más efectivas.

Palabras clave: Enfermedad injerto contra huésped
Fototerapia

1. Médica. Residente Dermatología. Hospital de Clínicas. UDELAR.

2. Médica. Dermatóloga. Asistente Cátedra Dermatología. Unidad Dermatología Pediátrica. CHPR.

3. Médica. Dermatóloga. Prof. Adj. Cátedra Dermatología. Unidad Dermatología Pediátrica. CHPR.

Unidad Dermatología Pediátrica. CHPR. Cátedra Dermatología Médico Quirúrgica. Hospital de Clínicas. UDELAR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de interés.

Fecha recibido: 23 mayo 2017.

Fecha aprobado: 2 agosto 2017.

<http://dx.doi.org/10.31134/AP.88.6.5>

Summary

Chronic graft-vs-host disease (GVHD) is a frequent complication in patients who receive allogeneic hematopoietic cell transplants (HCTs), and the skin is the most common site of involvement. Chronic cutaneous GVHD can present with sclerotic or nonsclerotic changes and often requires treatment with systemic immunosuppressants, extracorporeal photopheresis, or phototherapy. Immunosuppressants carry the potential of causing important side effects, so additional modes of therapy with better security profiles are clearly needed.

We report a case of an eleven year old girl, who received allogeneic HCTs to treat acute lymphocytic leukemia. She developed sclerotic chronic GVHD. The patient underwent treatment with narrowband UV-B phototherapy, and a significant improvement was seen over the first 2 months.

There are a number of successful series and case reports on different forms of phototherapy. In relation to narrowband UV-B phototherapy, literature is scarce, although shows important results in sclerotic and nonsclerotic forms of chronic cutaneous GVHD and a good safety profile have been seen. Anyway, large-scale controlled prospective trials are needed to evaluate the effectiveness of phototherapy as adjuvant or even first-line therapy, and to establish the most effective therapy schemes and doses.

Key words: Graft vs host disease
Phototherapy

Introducción

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una enfermedad multisistémica que aparece como complicación de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico⁽¹⁾. Representa la causa más importante de morbilidad y mortalidad tras la recidiva de la neoplasia hematológica que motivó el TPH⁽²⁾. La EICH se clasifica en dos tipos: aguda (EICHa) y crónica (EICHc), en función de sus distintos mecanismos fisiopatológicos y de su presentación clínica. La EICHc se

presenta en 30%-70% de los pacientes⁽³⁾. La fisiopatología aún no es del todo conocida. Involucraría a linfocitos T del donante alorreactivos y linfocitos B con producción de anticuerpos⁽⁴⁾. En general, la EICHc se presenta tras los primeros 100 días post-TPH, con una media entre los 4 y 6 meses⁽⁵⁾. Son factores de riesgo para el desarrollo de EICHc: EICHa previa, pacientes o donantes de edad avanzada, mujer donante en receptor masculino, donante no emparentado o con incompatibilidad HLA, sangre periférica como fuente de progenitores hematopoyéticos, diagnóstico de leucemia mieloide crónica e infusión de linfocitos del donante⁽⁶⁾. Puede repercutir en cualquier órgano, siendo los más frecuentemente afectados la piel y la mucosa oral, siguiéndoles en frecuencia decreciente hígado y ojo^(3,7).

El diagnóstico se realiza en base a los criterios del National Institute of Health, actualizados en 2014 (tabla 1). Esta clasificación establece criterios diagnósticos, distintivos y otros. En cuanto a la piel, los criterios diagnósticos no requieren realización de más estudios e incluyen: poiquilodermia, lesiones tipo liquen plano, esclerodérmicas, morfeiformes y tipo liquen escleroso. Las distintivas requieren estudio anatomopatológico y son: Lesiones vitiligoides y papuloescamosas. Otros hallazgos que se asocian, aunque no son lo suficientemente específicos, y apoyan el diagnóstico son la hipohidrosis, ictiosis, queratosis pilar, hipo e hiperpigmentación⁽⁸⁾. Clásicamente, en dermatología se han distinguido dos formas clínicas de EICHc cutánea: esclerodermiforme, con predominio de lesiones escleróticas, tipo liquen escleroso y morfeiformes; y no esclerodermiforme, en la que las principales características clínicas son las lesiones liquenoides y poiquilodermia.

El tratamiento de la EICHc cutánea incluye medidas higiénico dietéticas, tratamientos tópicos en caso de enfermedad localizada, y sistémicos en caso de falla de los tratamientos tópicos, compromiso de múltiples órganos y compromiso generalizado de la piel. En cuanto a las medidas higiénico dietéticas se encuentran la fotoprotección y evitar agentes fotosensibilizantes. Los tratamientos tópicos incluyen emolientes, corticoides tópicos e inhibidores de la calcineurina⁽⁹⁾. El tratamiento sistémico de primera línea es la prednisona vía oral⁽¹⁰⁾. Ante el fracaso de esta, no existe un tratamiento de rescate estándar. En estos casos, se han utilizado terapias de segunda línea como sirolimus, mofetil micofenolato, rituximab, imatinib, metotrexato, fotoféresis extracorpórea, entre otros⁽¹⁾. También se ha utilizado la fototerapia en distintas modalidades como psoralenos vía oral y luz ultravioleta A (PUVA), UVA-1, UVB y UVB banda estrecha (UVBbe)⁽¹¹⁾. Reportamos el caso de una paciente con EICHc cutánea que respondió satisfactoriamente al tratamiento con fototerapia UVBbe.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del consenso del National Institute of Health, año 2014, en EICHc cutánea.

Diagnósticos	Distintivos	Otros
<ul style="list-style-type: none"> • Poiquilodermia • Lesiones liquenoides • Lesiones esclerodermiformes • Lesiones morfeiformes • Lesiones tipo liquen escleroso 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones acrómicas • Lesiones pápuloescamosas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipohidrosis • Ictiosis • Hipopigmentación • Hiperpigmentación

Observación clínica

Paciente de 11 años de sexo femenino, con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda el año 2008, a quien se le realizó en 2009 un TPH de sangre de cordón umbilical no emparentado. En el año 2013, presenta recaída igual al debut, realizándose un segundo TPH haploidéntico en marzo de 2014. A los seis meses, comienza con lesiones de piel en dorso, las que posteriormente se diseminan. En tratamiento con prednisona 20 mg al día vía oral.

Es evaluada por la unidad de dermatología pediátrica en marzo del 2016. Al examen físico presenta compromiso de piel, faneras y mucosa oral. A nivel de piel, presenta un compromiso generalizado, con predominio en tronco y miembros superiores, dado por induración cutánea generalizada, placas esclerodermiformes vitiligoideas. En codos y dorso de manos presenta pápulas y placas eritematosas con escama gruesa adherente, en dedos afinamiento digital y a nivel de palmas eritema y cambios dispigmentarios. En faneras, presenta en cuero cabelludo alopecia difusa, con escama blanquecina adherente y en uñas traquinoquia. Respecto a mucosas, presenta queilitis angular y a nivel de mucosa oral lesiones liquenoides y úlceras con dolor leve que no dificulta la alimentación. Prurito moderado. No presenta compromiso del tracto gastrointestinal, hepático ni refiere síntomas musculoesqueléticos. Resto del examen físico normal. Con estos hallazgos y contexto clínico diagnosticamos EICHc cutánea moderada e indicamos emolencia con crema reparadora de barrera cutánea y clobetasol al 0,05% tópico una vez por día en palmas. Iniciamos fototerapia UVB banda estrecha tres veces por semana con dosis de 130 mJ/cm², incrementándose dosis según tolerancia. A los tres meses de tratamiento, observamos una importante mejoría, en particular de la induración cutánea, lesiones eritematoescamosas y lesiones de manos.

Discusión

La EICHc cutánea esclerodermiforme es una forma poco frecuente de EICHc, con una prevalencia estimada de un 3% a 11% de los pacientes que son sometidos a un

TPH halogénico⁽¹²⁾. Su tratamiento continúa siendo un desafío, puesto que una opción terapéutica efectiva y segura, aún no se ha establecido. Los corticoides sistémicos son utilizados como tratamiento de primera línea, con o sin otros inmunosupresores asociados^(13,14). Si bien en muchos pacientes estos tratamientos logran cierta mejoría, los efectos adversos como el aumento del riesgo de infecciones y neoplasias, este último ya aumentado en los pacientes con EICHc, limitan su uso a largo plazo^(15,16). Es por esto, que continuamente se evalúan otras alternativas terapéuticas más seguras.

En el tratamiento de la EICHc cutánea, aunque se han utilizado una variedad de modalidades de fototerapia, la literatura actual se limita a reportes y series de casos. El uso de la fototerapia en estos pacientes se basa en el hecho de que ejerce efectos antiproliferativos y apoptóticos celulares (por ejemplo linfocitos T), inmunomodulación mediante la activación celular, presentación de antígenos, liberación de citoquinas y activación de colagenasas⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

A mayor longitud de onda, la luz se absorbe más profundamente en la piel, es así como la UVB se absorbe principalmente en la epidermis, mientras que la UVA penetra más profundamente en la dermis⁽²⁰⁾. Por esta razón, se cree que las lesiones esclerodermiformes son mejor tratadas con fototerapia a base de UVA y las lesiones liquenoides con fototerapia a base de UVB⁽¹¹⁾.

Los reportes han descrito tratamientos exitosos de formas esclerodermiformes y liquenoides con PUVA oral, baños con PUVA y UVA-1⁽²¹⁻²³⁾. En cuanto al tratamiento con UVB la literatura es escasa. Brazelli y colaboradores⁽²⁴⁾ describieron una serie de 10 pacientes pediátricos con EICHc cutánea no esclerodermiforme tratados con UVBbe, en la cual, al año de tratamiento el 75% obtuvo una respuesta completa y el 25% una respuesta parcial. Enk y colaboradores⁽²⁵⁾ reportaron una serie de tres pacientes con compromiso cutáneo tratados con UVB, de los cuales uno, con EICHc liquenoide, presentó respuesta completa, mientras que los dos restantes, con EICHc esclerodermiforme, presentaron mejoría del prurito y xerosis, sin embargo, no de las lesiones cutáneas. Recientemente, Sorenson y colaboradores⁽²⁶⁾ reportaron un único caso de EICHc cutánea esclerodermi-



Figura 1. Cuadro clínico pretratamiento (a izquierda) y 2 meses postratamiento (derecha). Obsérvese disminución de lesiones esclerodermiformes a nivel de dorso medio y bajo; y de lesiones pápuloescamosas a nivel de codos.



Figura 2. Cuadro clínico pretratamiento (a izquierda) y 2 meses postratamiento (derecha). Obsérvese mejoría de lesiones pápuloescamosas en dorso de manos, especialmente nudillos; y de cambios dispigmentarios en palmas.

forme tratada con UVBbe, que mostró una mejoría significativa de las lesiones a los 2 meses de tratamiento. Respecto a la duración del tratamiento, aunque las series de casos reportan una duración de tratamiento de entre 2 y 6 meses, no existen pautas establecidas, por lo que se debe evaluar caso a caso.

Si bien la fototerapia con UVBbe en general no se considera en el tratamiento de las lesiones esclerodermi-

formes, esta produce efectos inmunomoduladores en la dermis, que es el sitio principal de la fibrosis en las lesiones esclerodermiformes⁽²⁷⁾. Aún más, la UVBbe ha demostrado una reducción significativa en la severidad de la esclerodermia localizada autoinmune⁽²⁸⁾.

Respecto a los efectos adversos, la fototerapia con UVB tiene importantes ventajas en comparación a PUVA en el tratamiento de la EICH. No requiere la ad-

ministración de un psoraleno oral, el cual puede producir náuseas en algunos pacientes, llevando a una disminución en la adherencia al tratamiento. En raros casos el psoraleno oral puede ser hepatotóxico. También se ha reportado un menor riesgo de cáncer de piel con UVBbe que con PUVA oral⁽²⁹⁾.

Dados los buenos resultados en estudios preliminares y su perfil de seguridad, la fototerapia UVBbe es una opción terapéutica prometedora en el tratamiento de la EICHc cutánea. Sin embargo, se requieren estudios comparativos adicionales a gran escala para determinar su rol definitivo como terapia adyuvante o incluso de primera línea; el perfil de pacientes que más se beneficiará con su uso y los esquemas terapéuticos y dosis más efectivas.

Referencias bibliográficas

- Ballester R, Navarro M, Sanz J, Botella R. Aproximación a la enfermedad injerto contra huésped cutánea. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2016; 107(3):183-93.
- Appelbaum F. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature* 2001; 411(6835):385-9.
- Lee S, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:134-41.
- Baird K, Cooke K, Schultz K. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57(1):297-322.
- Przepiorka D, Anderlini P, Saliba R, Cleary K, Mehra R, Khouri I, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98(6):1695-700.
- Horwitz ME, Sullivan K. Chronic graft-versus-host disease. *Blood Rev* 2006; 20(1):15-27.
- Hymes S, Alousi AM, Cowen E. 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.
- Jagasia MH, Greinix H, Arora M, Williams K, Wolff D, Cowen E, 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.e1.
- Carpenter P, Kitko C, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(7):1167-87.
- Zeiser R, Marks R, Bertz H, Finke J. Immunopathogenesis of acute graft-versus-host disease: implications for novel preventive and therapeutic strategies. *Ann Hematol* 2004; 83(9):551-65.
- Garbutcheon K, Fernández P. Phototherapy for the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Australas J Dermatol* 2015; 56(2):93-9.
- Skert C, Patriarca F, Sperotto A, Cerno M, Fili C, Zaja F, et al. Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, predictors and outcome. *Haematologica* 2006; 91(2):258-61.
- Hymes S, Alousi AM, Cowen E. Graft-versus-host disease: part II. Management of cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(4):535.e1-16
- Ballester R, Navarro MÁ, de Unamuno B, Pujol C, Sanz J, Botella R. Análisis retrospectivo del papel de la fototerapia en la enfermedad injerto contra huésped crónica cutánea: revisión de la literatura. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2015; 106(8):651-7.
- Leisenring W, Friedman D, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg H. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006; 24(7):1119-26.
- Curtis R, Rowlings P, Deeg H, Shriner D, Socie G, Travis L, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; 336(13):897-904.
- Petersen MJ, Hansen C, Craig S. Ultraviolet A irradiation stimulates collagenase production in cultured human fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1992; 99(4):440-4.
- Walters I, Ozawa M, Cardinale I, Gilleaudeau P, Trepicchio W, Bliss J, et al. Narrowband (312-nm) UV-B suppresses interferon gamma and interleukin (IL) 12 and increases IL-4 transcripts: differential regulation of cytokines at the single-cell level. *Arch Dermatol* 2003; 139(2):155-61.
- 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(10):1763-8.
- Villarreal C, Alanis JC, Pérez JC, Candiani J. Cutaneous graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplant - a review. *An Bras Dermatol* 2016; 91(3):336-43.
- Lazzeri L, Tripo L, Pescitelli L, Ricceri F, Prignano F. A pediatric case of sclerodermatous graft-versus-host disease responsive to ultraviolet A1 phototherapy. *Pediatr Dermatol* 2016; 33(2):e99-102.
- 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(6):667-70.
- Hoffner MV, Carrizosa A, Pulpillo A, Herrera A, Conejo J, Camacho F. Two cases of cutaneous chronic graft versus host disease in treatment with psoralen plus ultraviolet-A-bath photochemotherapy. *J Drugs Dermatol* 2009; 8(11):1027-9.
- 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* 2010; 162(2):404-9.
- Enk C, Elad S, Vexler A, Kapelushnik J, Gorodetsky R, Kirschbaum M. Chronic graft-versus-host disease treated with UVB phototherapy. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(12):1179-83.

26. **Sorenson E, McAndrew R, Patel V, Logan A, Koo J, Levin E.** Narrowband UV-B phototherapy for steroid-refractory sclerotic chronic cutaneous graft-vs-host disease. *JAMA Dermatol* 2015; 151(6):635-7.
27. **Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin L, Coven T, et al.** 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 1999; 189(4):711-8.
28. **Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T.** A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3):440-7.
29. **Rünger T, Kappes U.** Mechanisms of mutation formation with long-wave ultraviolet light (UVA). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24(1):2-10.

Correspondencia: Dra. Paulina Mancilla.
Correo electrónico: paulina.mancilla@gmail.com