

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA: Primera experiencia venezolana

Dr. Carlos Facchin Olavarría (*)
Dra. Nelly Vigil Quirce (*)

Facchin O C, Vigil Q N. **Manifestaciones Dermatológicas en Pacientes con Transplante de Medula Osea.** (Primera experiencia venezolana). *Derm Ven* 1994; 33: 111 - 122.

RESUMEN

Se evalúan 22 pacientes que se le han realizado transplante de médula ósea en el periodo 1987—1993 y se le practica evaluación clínica dermatológica antes y después del transplante. Se encontró que el 73,17% de los pacientes presentaron hallazgos dermatológicos compatibles con "enfermedad injerto contra huésped" en forma aguda y/o crónica.

ABSTRACT

Medulla Transplant

Twenty-two patients submitted to medulla transplant during the period 1987-1993 were evaluated clinically and dermatologically before and after the transplant. It was found that 73,17% of the patients had dermatological disorders compatible with acute or chronic "graft versus host" disease.

INTRODUCCION

Los constantes avances médicos conducen a una práctica clínica cada vez más completa y compleja. En el caso de la Hematología, la incorporación de nuevos métodos diagnósticos y, sobre todo de nuevas modalidades terapéuticas, es constante.

El paciente hematológico, en particular en el ámbito hospitalario, presenta múltiples complicaciones que motivan la consulta a diferentes especialidades médicas. La piel es un órgano de gran expresividad clínica. Las alteraciones cutáneas en los pacientes hematológicos son frecuentes y de etiología múltiple. De aquí que se establezca una estrecha relación y colaboración entre el Hematólogo y el Dermatólogo.⁽¹⁾

En la valoración cutánea del paciente hematológico deben tenerse en cuenta una serie de factores. En primer lugar, su enfermedad de base. Esta puede ser

la causa de una variedad de lesiones cutáneas tanto específicas como inespecíficas.

El estado de inmunosupresión en el que generalmente se encuentran, los hace susceptibles a cualquier tipo de infección oportunista. La frecuente pancitopenia puede enmascarar o modificar las lesiones.

Por último, estos pacientes suelen estar en tratamientos con múltiples fármacos que, directa e indirectamente, pueden causar lesiones cutáneas.⁽¹⁾

Una de las posibilidades terapéuticas que cada día tiene mayores y más claras indicaciones es el **TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA (TMO)**.

El Transplante de Médula Osea (TMO) es un procedimiento terapéutico que consiste en la transferencia de células hemopoyéticas, vale decir médula ósea, a un individuo receptor cuya propia médula ha quedado deliberada-mente destruida por efecto de una quimio-radioterapia agresiva usada con fines curativos, de enfermedades susceptibles a este manejo: Malignas, incluyendo Leucemias, Linfomas, algunos Tumo-

res Sólidos, y NO Malignas como Aplasia Medular Severa, Inmunodeficiencias Congénitas, Talasemia Mayor, Enfermedades metabólicas, etc.⁽²⁾

En algunas oportunidades, como en los accidentes nucleares, la Médula Osea (MO) ha sido inutilizada por efecto radiante.⁽²⁾

Se trata de un procedimiento de alto riesgo, altamente costoso y que requiere de un personal muy bien entrenado.

Las complicaciones más serias incluyen infecciones graves por bacterias, virus, hongos y protozoarios, Neumonía Intersticial, Enfermedad Venó-oclusiva Hepática (EVOH) y la **ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED (EICH)**, sobre la cual centraremos mayormente nuestra investigación.

Cuando la MO es obtenida (por aspiraciones múltiples en huesos ilíacos) a partir de un hermano, familiar o donante, HLA (Antígeno de Histocompatibilidad) idéntico, el Transplante es de tipo **Alogénico**; si el donante es un hermano gemelo idéntico se trata de un TMO **Singénico** y por último, el TMO **Autólogo**, que es aquel en el cual la propia MO del

(*) Hospital Central de Valencia, Servicio de Dermatología.
Post-grado de Dermatología,
Universidad de Carabobo.

receptor, previamente extraída y criopreservada, es reinfundida luego de un tratamiento agresivo de la enfermedad de base que inutiliza en consecuencia su MO.⁽²⁾

La historia del TMO comienza después de la Segunda Guerra Mundial. En esta época se comenzó a investigar acerca de los posibles métodos de protección frente a la irradiación letal.

La utilización clínica inicial de TMO tuvo lugar en 1959. A consecuencia de un accidente en un reactor nuclear en Yugoslavia, fueron irradiados letalmente seis técnicos que fueron tratados con TMO.⁽²⁾ También en una pequeña escala esta situación fue repetida en Chernobyl, treinta años después.⁽³⁾

El desarrollo moderno del TMO comienza a finales de la década de los 60, fundamentalmente gracias a los esfuerzos de Thomas, Good, Santos y otros.⁽²⁾

La aplicación del procedimiento se ha incrementado tremendamente en los últimos años, puesto que su uso no sólo se ha limitado al manejo de Leucemias y Aplasia Medular, sino que se ha extendido a otras enfermedades malignas, (tu-mores sólidos) y benignas.⁽²⁾

Básicamente las indicaciones pueden ser divididas en los siguientes grupos:

- 1.- Enfermedades Malignas: Leucemias Agudas y Mieloide Crónica, Linfomas, algunos Tumores Sólidos, (neuroblastoma, carcinoma de células claras de pulmón, carcinoma de mama, etc.).
- 2.- Hemopatías Benignas: Aplasia Medular Severa, Talasemia Mayor y otras como Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, Drepanocitosis, Neutropenia Congénita, Anemia de Fanconi, Osteopetrosis, Enfermedad Granulomatosa Crónica, Mielofibrosis, etc.
- 3.- Inmunodeficiencias Congénitas y Enfermedades Metabólicas: Mucopolisacaridosis, mucopolipidosis, Enfermedad de Gaucher, etc.
- 4.- Accidentes Nucleares.⁽²⁾ En general, los mejores resultados tienden a obtenerse en individuos jóvenes, en Leucemias en primera remisión y en pacientes con Aplasia Medular con poco número de transfusiones pre-transplante. Los resultados en Linfomas de mal pronóstico, aquellos con fuerte chance de recaída temprana post-quimioterapia, son igualmente alentadores.⁽²⁾

El TMO, como ya se indicó, representa ciertamente alternativa terapéutica curativa en un importante porcentaje de pacientes con enfermedades no curables con los métodos convencionales. Este procedimiento, previamente no realizable en Venezuela, ya puede considerarse un hecho en nuestro país, puesto que, desde octubre de 1987 se inició el **primer y único Programa Nacional de TMO** a nivel del Hospital Central de Valencia con el aval de la Universidad de Carabobo y de la Sociedad Venezolana de Hematología.

Hasta esta fecha (1993) se han realizado un total de 23 Transplantes en 2 pacientes cuyas manifestaciones dermatológicas analizaremos en el desarrollo del presente trabajo, en especial en lo que se refiere a **ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED (EICH)**.

Existen varias etapas o períodos para la realización de un TMO. a continuación explicaremos brevemente algunas características de ellos.

1.- PERIODO PRE-TMO: incluye la Terapia de Acondicionamiento, la cual consiste en la administración de ciertas drogas como Ciclofosfamida (60 mg/Kg/ día) por 2 días seguido por Radioterapia Corporal Total (1200 cGy). Otro esquema es el de Busulfan (4 mg/Kg/día) seguido por Ciclofosfamida por 2 días; Ciclofosfamida por 2 días seguida por Etopósido y luego Radiación Corporal Total. Estos han sido aplicados a pacientes con Leucemias Agudas y Leucemia Mieloide Crónica.

En pacientes con Aplasia Medular Severa se ha utilizado Ciclofosfamida (50 mg/Kg/día I.V.) por 4 días, seguida por Radioterapia Corporal Total.

Todo lo anterior con la finalidad de producir inmunosupresión y eliminar enfermedad neoplásica residual.

Es de hacer notar, que dentro del protocolo previo al TMO, se incluye una **evaluación dermatológica** exhaustiva antes del ingreso del paciente para descartar cualquier patología y realizar un tratamiento adecuado.

En este período Pre-TMO, el paciente debe ser aislado y previamente se le toman muestras para cultivos de vigilancia de las siguientes regiones: fosas nasales, exudado faríngeo, exudado rectal y vaginal, y pliegues inguinales.

Una vez ingresados se les implanta el Catéter de Hickman, en aurícula derecha mientras que su extremo tiene su salida cutánea a nivel del Oto. o 5to. espacio intercostal. Este catéter es utilizado para la infusión de la M. Osea del donante.

Además, en esta etapa se debe realizar la profilaxis infecciosa, hiperhidratación y aumento de la diuresis junto con sedación y terapia anti-emética y también la prevención de la toxicidad por Ciclofosfamida.

2.- INFUSION DE M.O: se realiza a través del Catéter de Hickman, dentro de 24 a 48 horas de la última dosis de radio-terapia o quimioterapia. El día de infusión se designa como **día CERO (0)**. El donante debe sedarse y heparinizarse.

3.- PERIODO POST-TMO:

a.- Profilaxis de la Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH), se realiza con la combinación de Ciclosporina A y Metotrexate I.V. en curso corto.

b.- Soporte del paciente:

Política hemoterápica: todos los derivados a transfundir serán irradiados para reducir el riesgo de EICH a través del efecto linfocitolítico de las radiaciones.

* Diagnóstico y terapéutica de las infecciones bacterianas en el período de neutropenia. Se combinan Ceftazidime con Amikacina, también se utiliza el Imipenem.

Con fiebre persistente a las 72 horas post-TMO, se ha utilizado la adición de Vancomicina. Ante la posibilidad de infección micótica y/o fiebre persistente se coloca Fluconazol o Anfotericina B.⁽¹⁵⁾

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED (EICH)

La Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH), anteriormente llamada "Enfermedad Secundaria", es el producto de la agresión de los tejidos del Receptor (**Huésped**) por linfocitos citotóxicos procedentes del donante (**Injerto**).

Tales células no son rechazadas por el receptor dada la profunda inmunosupresión a que está sometido.

Recientemente, se asigna papel importante a las Células Natural "Killer" (NK) y LAK, y según algunos, la EICH se produce además por la actividad inmune residual del huésped.⁽¹⁵⁾

Se manifiesta clínicamente de dos formas: **Aguda**, con compromiso de piel, hígado e intestino, con severidad variable y ocurriendo, generalmente, en los primeros 60 días post-TMO, y la forma **Crónica**, que ocurre después del día + 100, pudiendo expresarse en forma multivariada, pero generalmente, con afectación de piel como hiperpigmentación, atrofia, esclerosis, cambios poiquilodérmicos, etc.; compromiso hepático, articular, síndrome "sicca", trombocitopenia, etc.

Este día + 100 es un límite cronológico establecido de forma arbitraria, por-que se ha visto aparición de EICH Crónica antes del día 100 y en escasas oportunidades, la EICH Aguda retarda su aparición para después del día 100.⁽¹⁵⁾

Ambas formas de EICH se asocian con marcada inmunosupresión y representan causa importante de morbi-mortalidad en TMO.⁽²⁾

La piel es uno de los primeros órganos "blanco" que es afectado por la EICH, de allí la importancia del reconocimiento de los signos cutáneos por tres razones:

1.- Muchas veces estos signos son los primeros en aparecer y debemos re-conocerlos para confirmar el diagnóstico con el estudio histopatológico y realizar el tratamiento inmediato.

2.- En ocasiones las manifestaciones dermatológicas de la EICH pueden ser tan severas que llegan a ser las responsables de una considerable morbi-mortalidad, por Ej. Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET) o graves secuelas funcionales tal como lo es la esclerosis.

3.- Las manifestaciones cutáneas de la EICH muchas veces simulan otros des-órdenes dermatológicos, tales como: NET, Liquefación Plano, Esclerodermia, Poiquilodermia, etc.⁽⁴⁾

Para la inducción de la EICH deberían existir tres requerimientos teóricos:

a.- El paciente debe haber recibido células inmunocompetentes, extrañas, alogénicas (linfoides) en cantidad suficiente. Esto constituye el "Injerto".

b.- El paciente debe encontrarse en profunda depresión de su sistema inmune celular. Si el recipiente tiene un sistema inmune que ha sido insuficientemente suprimido, (Ej. sólo una deficiencia de anticuerpos), entonces el injerto será rechazado.

c.- Deberían existir diferencias en la histo-compatibilidad entre el injerto y el recipiente.⁽⁴⁾

Es importante destacar que existen diferentes situaciones clínicas en las que puede verse la EICH. Tenemos entre éstas:

EICH "in útero": por transfusión espontánea materno-fetal (incompatibilidad Rh) o transfusión intrauterina de con-centrados globulares no irradiados.⁽¹⁵⁾

Se ha sugerido que ciertos "exantemas tóxicos" vistos en recién nacidos normales podrían ser reflejo de un bajo grado de EICH.

EICH inducida accidentalmente post-transfusional en recién nacidos o infantes con inmunodeficiencias primarias.

EICH inducida accidentalmente post-transfusional en pacientes con malignidad.

EICH después de injertos de tejidos linfoides como terapéutica, en este caso, TMO, el cual es tema de nuestra investigación.^(4, 5, 6)

La incidencia de la EICH varía notablemente aún dentro de la misma institución, sin embargo, en términos generales, es razonable considerar que la mitad de los pacientes sometidos a TMO alogénico desarrollarán algún grado de EICH y que, aproximadamente, la mitad de ellos fallecerán bien por EICH en sí o por las complicaciones determinadas por el tratamiento inmunosupresor de la enfermedad.⁽²⁾

Uno de los objetivos de esta investigación es obtener la incidencia de EICH y describir sus características en el primer programa de TMO realizado en Venezuela y estudiar el resto de las manifestaciones cutáneas en un TMO y sus diagnósticos diferenciales.

El paciente transplantado de M. O es un enfermo clínicamente complejo. Son frecuentes las erupciones máculo-papulosas cuya etiología puede ser múltiple: la EICH, las reacciones medicamentosas y las infecciones. Recientes estudios sugieren la frecuente infección con Herpes virus tipo 6 (responsable del Exantema Súbito de la Infancia) y su relación con erupciones cutáneas.⁽¹⁾

PATOGENESIS DE LA EICH

Los estudios hasta ahora realizados

permiten asumir que: El desarrollo de la EICH se debe a la reacción citotóxica de los Linfocitos T, presentes en el injerto contra antígenos menores de histocompatibilidad del huésped.

Otros factores pueden influir en su aparición; en efecto, clínicamente se ha observado EICH después de TMO sin-génico o autólogo, lo que se ha confirmado experimentalmente con animales.

Ello sugiere que aunque las diferencias de histocompatibilidad juegan un papel clave en EICH, otros factores tales como el ambiente inmunológico y el efecto de linfocitos nulos "autocitotóxicos" pueden ejercer un rol importante.^(2, 7)

Existen factores de riesgo de EICH Aguda como por Ej.: diferencia de sexo entre donante y paciente (mayor riesgo si el receptor es hombre y la donante mujer; a mayor paridad (embarazos, par-tos) del donante, mayor riesgo de EICH; reducción a menos del 80% de la dosis calculada de Metotrexate y edad mayor de 40 años. En general, la reducción de Ciclosporina y Metotrexate aumenta la aparición de EICH Aguda.^(2, 8)

En conclusión, las células inmunocompetentes contenidas en el injerto (médula ósea del donante) pueden reconocer y reaccionar frente a los antígenos de histocompatibilidad (mayores o menores) del receptor (que se encuentra en inmunosupresión, incapaz de reaccionar frente al injerto), dando lugar así a la EICH.^(1, 9, 10)

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED

La afectación principal de EICH Aguda es la de piel, hígado y tracto gastrointestinal. (Tabla 1 y 2).

ASPECTOS CUTANEOS DE LA EICH

Los hallazgos en piel de EICH de la Fase Aguda pueden ser distinguidos de la Fase Crónica.

FASE AGUDA DE LA EICH CUTANEA

Los signos clínicos de EICH Aguda ocurren entre los días 7 al día 30 después del injerto.

Saurat⁽⁴⁾ define tres hallazgos diferentes para la EICH Aguda, que en algunos casos pueden verse simultáneamente en el mismo paciente.

TABLA 1

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA ESTADIOS POR ORGANO AFECTADO			
ESTADIO	PIEL	HIGADO	TRACTO DIGESTIVO
1 +	Rash máculopapular = 25% Superficie Corporal (SC)	Bilirrubina = 2-3 mg/dl	Diarrea = 0,5-1 lt/día
2 +	Rash máculopapular = 25-50% S.C.	Bilirrubina = 3-5,9 mg/dl	Diarrea = 1-1,5 lt/día
3 +	Eritrodermia (generalizada)	Bilirrubina = 6 - 14,9 mg/dl	Diarrea > 1,5 lt/día
4 +	Eritrodermia con vesículas vesículas y exfoliación	Bilirrubina > 15 mg/dl	Diarrea 2 lt/día o dolor abdominal intenso.

FUENTE: SUMOZA, A; SALA de B., R: "Transplante de Médula Osea en Venezuela. Primeros resultados y perspectivas futuras". Departamento de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, 1993.

TABLA 2

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED GRADOS CLINICOS				
GRADO	PIEL	HIGADO	TRACTO DIGESTIVO	SITUACION ACTUAL
I	1+ - 2+	0	0	Normal
II	1+ - 3+	1+ y/o	1+	Disminución media
III	2+ - 3+	2+ - 3+ y/o	2+ - 3+	Disminución marcada
IV	2+ - 4+	2+ - 4+ y/o	2+ - 4+	Incapacitado

FUENTE: SUMOZA, A; SALA de B., R: "Transplante de Médula Osea en Venezuela. Primeros resultados y perspectivas futuras". Departamento de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, 1993.

Estos son:

.- **RASH MACULO-PAPULAR:** es un exantema máculo-papular y puede llegar a ser purpúrico. Existe moderado prurito y el rash puede simular una infección viral o medicamentosa. Sólo la topografía de las lesiones ayuda al diagnóstico diferencial.

Las lesiones tienden a comenzar en las mejillas y caras laterales del cuello y,

rápidamente compromete las palmas y plantas. La afectación de mucosa es difícil de diferenciar de las complicaciones de la terapia inmunosupresora o de una sobreinfección por Cándida. La erupción máculo-papular frecuentemente desca- ma y deja una profunda hiperpigmentación reticulada.

.- **RASH ESCARLATINIFORME:** presenta placas confluentes de eritema con la

misma distribución de la forma máculo-papular. Existe descamación e hiperpigmentación.

La variedad escarlatiniforme ha sido considerada como la forma más severa de EICH Aguda en general.

NECROLISIS EPIDERMICA

TOXICA: es la forma más severa de compromiso cutáneo de la EICH. Puede ocurrir en un injerto HLA compatible como en uno in-compatible.

Rápidamente se extiende dejando áreas de descamación y pérdida de toda la epidermis. El signo de Nikolsky es positivo. Reportes han observado erosiones corneales. En mucosas pueden existir erosiones dolorosas (labios, mucosa bucal y genital).

Se describe también una forma de **AFECTACION FOLICULAR.**⁽⁴⁾

Otro intento de clasificación de las manifestaciones clínicas de la EICH Aguda Cutánea se muestra en la Tabla 3.^(3, 11)

HISTOPATOLOGIA DE LA EICH CUTANEA AGUDA

Histopatológicamente, la afección cutánea por la EICH se caracteriza por la infiltración linfocítica de los tejidos y la destrucción del epitelio (esto se aplica a los órganos más comprometidos: hígado y tracto gastrointestinal).^(3, 12)

La piel, por su accesibilidad, es el órgano más comúnmente biopsiado, pero la biopsia del tracto gastrointestinal se considera de mayor importancia.

La biopsia es también para determinar la severidad de la EICH. Por ello se han clasificado por Estadios en relación con el daño epitelial causado por la enfermedad, (Tabla 4),^(3, 12) por supuesto siempre predominando los criterios clínicos.

En el diagnóstico diferencial de una biopsia de piel realizada en período temprano de un TMO se incluyen: EICH, efecto de la radiación citoreductiva y quimioterapia, reacciones por medicamentos, enfermedad primaria recurrente (por Ej.: infiltrado leucémico cutáneo) e infecciones cutáneas que pueden ocurrir junto con infecciones micóticas diseminadas.^(3, 12)

En general, el diagnóstico de enfermedad infecciosa e infiltración maligna no

TABLA 3

ESTADOS CLINICOS DE EICH CUTANEO AGUDO	
GRADO I:	Rash máculo-papular comprometido menos del 25% de la Superficie Corporal (SC)
GRADO II:	Rash máculo-papular comprometiendo más del 25% de la SC.
GRADO III:	Eritrodermia.
GRADO IV:	Necrosis Epidérmica Tóxica (aparencia similar a NET).

FUENTE: BURAKOFF, S et al: Graft versus Host Disease. Capítulo 12, p. 245-254. Marcel Dekker, Inc. New York. 1990.

TABLA 4

ESTADOS HISTOPATOLOGICOS DE EICH CUTANEO AGUDO	
GRADO I:	Vacuolización de la capa basal.
GRADO II:	Vacuolización de la capa basal, queratinocitos necróticos aislados (células momificadas) con linfocitos satélites.
GRADO III:	Ampollas subepidérmicas, queratinocitos necróticos numerosos.
GRADO IV:	Necrosis total de la epidermis con separación completa de la dermis

FUENTE: BURAKOFF, S et al: Graft-vs-Host Disease. Capítulo 12; p. 245-254. Marcel Dekker, Inc. New York 1990.

es una dificultad diagnóstica, aunque es posible que algunas infecciones virales puedan simular EICH.⁽¹²⁾

Histológicamente, la EICH Cutánea Aguda se caracteriza por necrosis de células epiteliales de la capa basal, con frecuencia acompañándose de un infiltrado en dermis papilar.

Aunque lo probable es que la EICH sea un proceso mediado por células, la pancitopenia es la responsable de que en un período post-transplante, el infiltrado linfocitario sea entre moderado y escaso. Así, el hallazgo de infiltrado inflamatorio linfocítico no es prerequisite para el diagnóstico de EICH de cualquier órgano.

Por otro lado, la necrosis de las células epiteliales es una condición sine qua non para el diagnóstico.

La necrosis vista en EICH Cutánea puede tener varias formas. La forma más

temprana y más inespecífica es una simple degeneración vacuolar e hidrópica de la capa basal.

A medida que avanza la severidad de la enfermedad, aparecen las células disqueratóticas o cuerpos apoptóticos (células necróticas) con frecuencia con linfocitos alrededor (satelitis).

Estas células necróticas son primero vistas en la capa basal, aunque con el tiempo ellas migran a la superficie. El daño continuo puede llevar a la separación de la epidermis de la dermis con formación de vesículas o ampollas y eventual descamación.

En la enfermedad **severa** puede ocurrir necrosis total de la epidermis, presentándose un cuadro de Necrosis Epidérmica Tóxica (NET).

Puede observarse el compromiso de los anexos, particularmente de los folículos pilosos. En ocasiones la EICH Agu-

da puede presentarse como una foliculitis en la cual sólo los folículos pilosos están comprometidos.⁽¹⁸⁾

Otros hallazgos ocasionales, los cuales no tienen aparente importancia clínica, incluyen: púrpura (extravasación de eritrocitos en la dermis) y un infiltrado perivascular de tipo linfocitario simulando una vasculitis linfocítica.⁽¹²⁾

El diagnóstico diferencial de los cambios descritos, depende en parte del día post-transplante en que se encuentre. En los primeros 20 días, la distinción de la EICH y los efectos de la terapia citoreductiva (quimioterapia) puede ser imposible.

Por ejemplo, una biopsia con numerosas células disqueratóticas pero sin degeneración hidrópica de la capa basal, nos hace pensar más en efecto de cito-reducción que en la instauración de la EICH. Además, los agentes citoreductores tienden a dañar la epidermis de una manera más difusa en cambio, la EICH en forma de parches.⁽¹²⁾

Distinguir entre la EICH y una reacción medicamentosa puede ser también extremadamente difícil. Hallazgos de eosinófilos y marcada vasculitis son vis-tos más comúnmente en reacciones a drogas.⁽¹²⁾

INMUNOFLORESCENCIA DE LA EICH AGUDA

Los estudios de Inmunofluorescencia Directa (ID) no han revelado hallazgos específicos. Se han encontrado acúmulos moderados de C₃ en la unión dermo-epidérmica y depósitos de Ig G, Ig M y C₃ en las paredes capilares de la dermis.⁽⁴⁾

Algunos autores han descrito depósitos de IgG sobre las células necróticas.^(4, 13)

EVOLUCION DE LA EICH AGUDA

Después de la Fase Aguda de la EICH, las manifestaciones pueden seguir hacia descamación en varios grados y, dependiendo de la injuria inicial progresa a hiperpigmentación, la cual puede ser profunda y reticulada.⁽⁴⁾

TRATAMIENTO DE LA EICH AGUDA

El tratamiento de la EICH Aguda en términos generales ha sido frustrante. Los pacientes están inmunocomprometidos por la EICH y además por el tratamiento.

Muchas veces tienen alteradas las barreras de piel y mucosas y, debido a esto, las infecciones son más frecuentes y mortales en la mayoría de los casos.⁽²⁾

El tratamiento más utilizado incluye la administración de 6 - metil prednisolona I.V. (Tabla 5).^(2, 4)

FASE CRONICA DE LA EICH (EICH CRONICA)

La EICH Crónica es la principal complicación tardía del TMO alogénico y su incidencia es de aproximadamente 20—40% en los pacientes que sobreviven más de 100 días post-transplante.⁽²⁾

pacientes tienen pronóstico favorable sin tratamiento.

FORMA EXTENSA DE EICH CRONICA: compromiso multiorgánico, siendo el pronóstico desfavorable.

En general, las manifestaciones clínicas incluyen: ictericia por hiperbilirrubinemia directa, aumento de las fosfatasas alcalinas, hallazgos de fibrosis periportal y necrosis.

Desde el punto de vista gastrointestinal se observa: disfagia, pérdida de peso y, aunque la mala absorción es común, los pacientes pueden tener limitada la ingesta calórica oral por anorexia, mucositis oral o estrechez esofágica.

Se ha reportado en pacientes con EICH Crónica 10 a 20% de Bronquiolitis obliterante, con obstrucción irreversible de las vías aéreas, pero aún no está claro si ello se debe a una reacción inmunológica primaria o un efecto secundario.

Otros intentos de clasificación para la EICH Crónica lo dividen en:

EICH Crónica **Temprana y Tardía.**

La EICH Temprana mimifica al Liquen Plano y la Tardía a una poiquilodermia y/ o esclerosis.⁽⁴⁾

FASE TEMPRANA DE LA EICH CRONICA

Corresponde clínicamente a lesiones de apariencia similar al Liquen Plano. Existen cuatro tipos de Liquen Plano observados en la Fase Crónica de la EICH. (Tabla 6).⁽⁴⁾

Las lesiones iniciales son más frecuentes en mucosa bucal y son indistinguibles de las lesiones del Liquen Plano. También puede afectarse la mucosa genital.

En piel, el paciente puede tener unas pocas lesiones papulosas violáceas o éstas pueden aparecer confluyendo formando la "eritrodermia liquenoide" producida por sales de oro.

Finalmente, las lesiones pueden presentarse similares a un Liquen Plano Pilar.

Con frecuencia, el L.P. del EICH no es pruriginoso y las lesiones ungueales son iguales a las del L.P. original.

HISTOPATOLOGIA DE LA EICH CRONICA

También es similar al L.P.: hiperqueratosis irregular, cambios de la unión der-

TABLA 5

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED CUTANEA AGUDA (Duración mínima. Evaluación clínica)	
Estadio Piel	Tratamiento
1+	NO tratamiento. Medidas locales
2+	M—prednisolona: 2,5 mg/Kg/día (fraccionado c/1 2h)
3+ y 4+	M—prednisolona; 5 mg/Kg/día (fraccionado c/12h)

FUENTE: SUMOZA, A; SALA de B.: Transplante de Médula Osea en Venezuela. Primeros resultados y perspectivas futuras. Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo, Valencia. 1993.

Los Grados clínicos 0 y I, no requieren tratamiento a excepción de la EICH Intestinal. Los Grados severos, (II - IV) deben ser tratados.⁽²⁾

Actualmente se estudian diferentes sustancias con la finalidad de usarlas para el tratamiento de la EICH Aguda, entre ellas tenemos: inmunotoxina (cadena A de ricina) Anticuerpo monoclonal Anti-CD₅ y la Talidomida.⁽²⁾

Se habla de un rango entre los días 29 y 350 post-transplante y generalmente el 80% tiene historia de EICH Agudo.⁽¹⁴⁾

Desde el punto de vista clínico puede clasificarse en una forma limitada y otra extensa.

FORMA LIMITADA DE EICH CRONICA:

compromiso de piel más hígado. Estos

TABLA 5

TIPOS DE LIQUEN PLANO EN LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED CRONICA (EICH Crónica)	
I:	Mucosa bucal con su afectación genital
II:	Mucosa bucal + pocas papulas en la piel
III:	Mucosa bucal + Liquen Plano Pilar
IV:	Mucosa bucal + "Eritrodermia liquenoide"
(*) El tipo más frecuente	

FUENTE: Modificado de Saurat, J. Cutaneous manifestations of Graft-versus-host disease Int. J. of Dermatol 1981 20:249 256.⁽⁴⁾

mo-epidérmica: vacuolización de la capa basal y cuerpos coloides.

El infiltrado linfocitario se coloca en banda, paralelo a la unión dermoepidérmica, con densidad menor al L.P. idiopático. La linfopenia puede explicar el bajo infiltrado linfocítico en dermis papilar.⁽⁴⁾

INMUNOFLORESCENCIA DE LA EICH CRONICA

La Inmunofluorescencia Directa (ID) muestra depósitos extensos de forma ovalada de Ig M y C₃ a nivel de la unión dermo-epidérmica, como en el Liquen Plano (L.P.) idiopático.

Un estudio de **ULTRAESTRUCTURA** en EICH Crónico, (Shulman y Galucci)⁽⁶⁾ tiene como resultados daños a nivel de lámina basal, capa basal y estrato espinoso, iguales a los vistos en L.P. idiopático.

FASE TARDIA DE LA EICH CRONICA

Cuando las lesiones de L.P. van progresando, la piel toma un aspecto reticulado, hiperpigmentado y atrófico. Esto se reporta como poiquilodermia, siendo el hallazgo más común de la EICH Crónica.

La **HISTOPATOLOGIA** incluye atrofia epidérmica y acantosis con la persistencia del infiltrado de aspecto liquenoide en la unión dermoepidérmica.

La I. **DIRECTA** demuestra depósitos de IgM, Ig G y C₃ iguales al patrón de un "Lupus Band - Test".⁽⁴⁾

La esclerosis puede desarrollarse en algunos pacientes; la apariencia es similar a una morfea.

En algunas ocasiones las lesiones son extensas (morfea generalizada y esclerosis sistémica). Sin embargo, en tales casos, el fenómeno de Raynaud yacroesclerosis suelen estar ausentes.

Este síndrome debilitante crónico con esclerosis extensa, ulceraciones crónicas, limitación de la movilidad de las articulaciones, síndrome "sicca", etc., también presenta otros signos oftalmológicos como fotofobia, sensación de ardor y quemadura.^(4, 2)

La presencia de hallazgos histopatológicos en piel y mucosa bucal de EICH Crónica, en ausencia de síntomas o signos, define el cuadro como **EICH CRONICA SUBCLINICA**.⁽²⁾

TRATAMIENTO DE LA EICH CRONICA

Las drogas más utilizadas han sido los esteroides solos o en asociación con otros inmunosupresores como la azatioprina o la ciclosporina, al igual que con ciclofosfamida o procarbazona.

Recientemente, se han reportado resultados satisfactorios con la combinación de Ciclosporina y Prednisona; se ha visto sobrevida aumentada y disminución de infecciones, asociando Trimetoprim-Sulfametaxazol.

También se ha utilizado la Talidomida mostrando buenos resultados y además existen trabajos en los cuales se menciona a la Fotoquimioterapia (PUVA) como tratamiento de la EICH Crónica.⁽⁴⁾

OBJETIVOS

Determinar las manifestaciones dermatológicas más frecuentes en pacientes transplantados de Médula Osea, siendo esta investigación, la primera en su estilo en nuestro país para el momento actual.

Describir las características clínicas de la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) presentadas en los pacientes transplantados de Médula

Osea estudiados en la presente investigación.

Determinar la frecuencia de los tipos de EICH descritos hasta ahora (Aguda y Crónica) en nuestra experiencia a nivel nacional.

Mencionar las complicaciones más importantes y frecuentes (aparte del EICH) vistas en los pacientes transplantados de Médula Osea en la experiencia venezolana.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiarán un total de 22 pacientes con sus respectivas historias quienes han sido seguidos desde el inicio del programa a nivel nacional de Transplante de Médula Osea. Estos pacientes con enfermedad hematológica (Tabla 7), sometidos, desde octubre 1987 hasta octubre 1993, a una continua y exhaustiva evaluación dermatológica pre TMO y posterior al transplante, son la base de esta investigación.

Recogeremos todos los datos de nuestras evaluaciones a nivel cutáneo para determinar las más frecuentes como uno de los objetivos del trabajo.

El estudio incluye:

TABLA 7

ENFERMEDAD HEMATOLOGICA PRESENTADA EN LOS PACIENTES CON TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA Unidad de Transplante de Médula Osea. Hospital Central de Valencia 1993	
Enfermedad Hematológica	Nº de Pacientes
Leucemia Mieloide Crónica	11
Leucemia Aguda no linfoblástica	3
Aplasia Medular Severa	3
Leucemia Aguda	3
Mieloma Múltiple	1
Anemia refractaria con exceso	1
Total =	22

FUENTE: Historias del Servicio de Hematología. Unidad de Transplante de Médula Osea UTMO Hospital Central Valencia 1993

Evaluación clínica dermatológica; Biopsia de piel con coloraciones especiales de ser necesario; cultivos y directos de lesiones; fotos clínicas e histopatológicas.

RESULTADOS

- 1.- Se estudiaron todas las manifestaciones dermatológicas en 22 pacientes con 23 Transplantes de Médula Osea (TMO) del Servicio de Hematología y Dermatología del Hospital Central de Valencia, desde octubre 1987 hasta octubre 1993.
- 2.- Analizando el Cuadro 2 referente a la distribución de la muestra según la edad, observamos que el 75% de los pacientes estudiados estaban comprendidos entre 1 y 29 años, predominando el rango entre 20 y 29 años, el cual representa en 30,43%.
- 3.- Al observar el cuadro 1, el sexo predominante en el estudio de TMO fue el femenino con 72,72% (16 casos de un total de 22).

CUADRO 1

DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES CON TMO SEGUN EL SEXO OCT. 87 - OCT. 93 UTMO Hospital central de Valencia		
Sexo	Nº de Paciente	%
FEMENINO	16	72,72
MASCULINO	6	27,27
TOTAL	22	100%

FUENTE: Historias del Servicio de Hematología. Hospital Central de Valencia (HCV).

- 4.- En relación a las Formas Clínicas de EICH Cutánea presentadas en los pacientes estudiados, (cuadro 3A) de

CUADRO 3 A

DISTRIBUCION DE LA MUESTRA ESTUDIADA SEGUN LA PRESENCIA DE EICH CUTANEA		
EICH Cutánea	Nº TMO	%
EICH	17	73,90
No EICH	6	26,72
TOTAL	23	100%

CUADRO 2

DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES CON TMO SEGUN LA EDAD UTMO. Hospital Central de Valencia Octubre 1987 a Octubre 1993		
Edad (Años)	Nº de Casos	%
1 - 9	6	26,08
10 - 19	4	17,39
20 -29	7	30,43
30 - 39	1	4,34
Mayores de 40	5	21,73
Total	22	100%

FUENTE: Historias del Servicio de Hematología. Hospital Central de Valencia (HCV)

23 TMO realizados, 17 presentaron alguna Forma de EICH. Esto representa el 73,90%; el resto, 6 TMO, no manifestaron ninguna Forma Clínica de EICH Cutánea.

- 5.- Del total de TMO que desarrollaron EICH Cutánea, 12 TMO (52,17%) presentó EICH Cutánea en su Forma Aguda y el resto, 5 TMO (21,73%) evidenció EICH Cutánea Crónica. (Cuadro 3-B)

CUADRO 3 B

DISTRIBUCION DE LA MUESTRA ESTUDIADA SEGUN EL TIPO DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED EICH (ayuda y crónica) Unidad de Transplante de Medula Osea Hospital Central de Valencia Octubre de 1993		
Tipo de EICH	Nº de Casos(*)	%
EICH Ayuda	12	70,58
EICH Crónica	5	29,11
TOTAL	17	100%

(*) Tomando en cuenta que uno de los pacientes fue sometido a 2 TMO

FUENTE: Historias del Servicio de Hematología Unidad de Transplante de Médula Osea Hospital Central de Valencia 1993.

- 6.- Al analizar el Cuadro 4, que incluye la EICH Cutánea Aguda y sus respectivos Grados Clínicos, tenemos: en 23 TMO realizados, 7 TMO desarrollaron EICH Grado I, representando el 58,33% (más de la mitad de los casos). El resto estuvo distribuido entre EICH Cutánea Grado III (25%) y Grado IV (16,66%).

CUADRO 4

DISTRIBUCION DE LA MUESTRA ESTUDIADA SEGUN LOS TIPOS DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED CUTANEA AGUDA (EICH Cutánea Aguda) Unidad de Transplante de Médula Osea Hospital Central de Valencia Octubre de 1993		
EICH Cutánea Aguda	Nº de Casos	%
EICH I	7	58,33
EICH II	3	25%
EICH III	0	0
EICH IV	2	16,66
Total	12	100%

FUENTE: Historias del Servicio de Hematología Unidad de Transplante de Médula Osea Hospital Central de Valencia 1993

- 7.- Al observar el Cuadro 7, relacionado con las complicaciones presentadas en los pacientes sometidos a TMO, encontramos que la fiebre (Ver Figura 1), estuvo presente en todos los casos estudiados (22 en total).

En la mayoría de estos se documentó con exactitud su etiología (infecciones bacterianas, virales, micóticas, etc.), pero no se ahondará en la descripción de cada caso por no ser el objetivo de la presente investigación.

En segundo lugar, (Cuadro 7), predominó la toxicidad por Ciclosporina (dentro de ésta se incluye: nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hipomagnesemia, hiperplasia gingival, hipertricosis, complicaciones del Sistema Nervioso Central y Hepáticas). Es de hacer notar que estas manifestaciones de toxicidad por Ciclosporina pueden presentarse aisladamente o en conjunto en cada paciente.

Seguidamente tenemos, en orden de frecuencia, la Enfermedad Venooclusiva Hepática (EVOH), Sepsis y Micosis Sistémicas (Nocardiosis Sistémica, 1 caso y Candidiasis Sistémica, 1 caso).

8.- En el análisis del Cuadro que muestra las manifestaciones dermatológicas en TMO (no incluye EICH Cutánea), tenemos que en nuestra serie hubo un predominio de la mucositis oral (100%) con un grado variable de severidad. Sabemos que ésta es una complicación inmediata común post-TMO y, generalmente, se desarrolla aproximadamente, 5 a 7 días después de recibirla quimio-radioterapia dentro del régimen de Acondicionamiento. (Cuadro 6).

CUADRO N° 6

OTRAS MANIFESTACIONES DERMATOLOGICAS EN PACIENTES TRANSPLANTADOS DE M.O.	
Unidad de Transplante de Médula Osea Hospital Central de Valencia Octubre 1987 a Octubre 1993	
Manifestaciones Dermatológicas	N° de Casos*
Hiperpigmentación de Pliegues	16
Mucositis	8
Ictericia	5
Candidiasis Bucal	5
Hipertrichosis	4
Herpes Zoster	
Infección Bacteriana Secundaria	
Sitio Caterer de Hickman	3
Dermatitis Seborreica	3
Herpes Simple Bucal	2
Gingivitis	2
Hiperplasia Gingival	2
Dermatofitosis	2
Reacciones Urticariformes	2
Síndrome del ojo seco	2
Leucorrea	1
Fisura Anal	1
Omicomicosis	1
Derm. Exfoliativa	1
Nódulos Subcutáneos	1
Eritema Polimorfo	1
(*) Tomando en cuenta que algunos pacientes presentaron más de una manifestación.	

FUENTE: Historias del Servicio de Hematología Unidad de Transplante de Médula Osea Hospital Central de Valencia 1993.

CUADRO N° 7

COMPLICACIONES GENERALES EN PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA OSEA	
Unidad de Transplante de Médula Osea Hospital Central de Valencia Octubre de 1987 a Octubre de 1993	
Complicación	N° de Casos*
Fiebre	22
Toxicidad x Ciclosporina	10
Enfermedad Venooclusiva Hep	3
Sepsis	2
Bacteremia	1
Parálisis Facial	1
Polineuropatía	1
Necrosis Hepática	1
Nocardiosis Sistémica	1
Hepatitis B	1
Hemorragia Intracraneal	1
Hemorragia Digestiva	1
Hemorragia Intraabdominal	1
Síndrome Convulsivo	1
Neumopatía	1
Bronquitis Obliterante	1
Insuficiencia Renal Aguda	1
(*) Tomando en cuenta que algunos paciente presentaron más de una complicación.	

FUENTE: Historias de Pacientes con TMO del Servicio de Hematología (HCV)

9.- Dentro de las enfermedades hematológicas presentadas por los pacientes, tuvo mayor frecuencia la Leucemia Mieloide Crónica. (Tabla 7).

De los pacientes estudiados hasta el momento, (22 en total), la mitad sobrevive en la actualidad (50%).

Esta incidencia se corresponde con lo reportado en otros países. (Cuadro 5)

CONCLUSIONES

1. El primer Transplante de Médula Osea en Venezuela fue iniciado en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Valencia, en octubre de 1987.

2.- Hasta la fecha (octubre 93) se han evaluado y realizado 23 TMO en 22 pacientes con enfermedad hematoló-

gica (1 paciente fue sometido a 2 TMO).

3.- El tipo de TMO realizado hasta ahora ha sido el Alogénico.

4.- Dentro del protocolo para TMO existe una evaluación dermatológica exhaustiva previa al TMO y, posteriormente, un seguimiento para así, diagnosticar a tiempo cualquier complicación dermatológica, en especial el diagnóstico precoz de Enfermedad Injerto Contra Huésped.

5.- En el presente estudio, se evaluaron las manifestaciones dermatológicas de los pacientes incluidos en el programa de TMO desde su inicio (Octubre 87) hasta los momentos (Octubre 93).

6.- Esta experiencia es la primera en nuestro país, por esto es importante conocer la evolución y los resultados de los TMO en nuestro medio.

7.- Los hallazgos de EICH Cutánea fueron de un 73,17% (17 casos), en los pacientes estudiados, de los cuales 12 TMO presentaron la Forma Aguda de la EICH (70%) y el resto, 5 TMO (29,83%) desarrollaron la Forma Crónica de la enfermedad. Estos datos se encuentran dentro del rango reportado internacionalmente.

8.- El sexo femenino fue el de mayor frecuencia en esta investigación.

9.- El 75% de los pacientes transplantados estaban comprendidos entre 1 y 29 años, predominando el rango entre 20 - 29 años, correspondiendo al 30,43% del total.

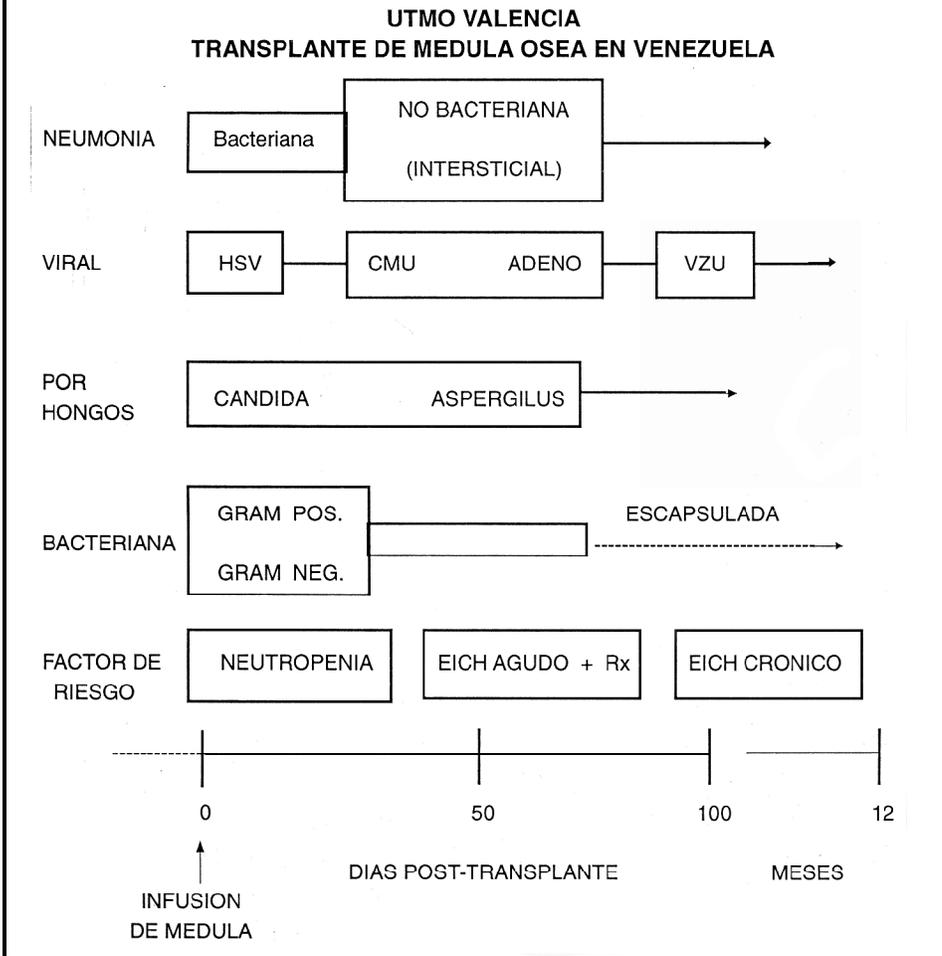
CUADRO N° 5

DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES CON TMO SEGUN EL NUMERO DE MUERTES		
Octubre de 1987 a Octubre de 1993 Unidad de Transplante de Médula Osea Hospital Central de Valencia		
Pacientes	N°	%
Vivos	11	50%
Muertos	11	50%
TOTAL	22	100%

FUENTE: Historias del Servicio de Hematología. Unidad de Transplante de Médula Osea. Hospital Central de Valencia 1993

FIGURA 1

Factores de Riesgo e Infecciones Comunes según período post-TMO



- 10.- Las manifestaciones dermatológicas no relacionadas con EICH y las complicaciones propias de un TMO más frecuentes en estos pacientes, fueron las asociadas al régimen de acondicionamiento y/o terapia inmunosupresora, causantes éstos, de problemas como: mucositis, toxicidad por Ciclosporina, infecciones sobreagregadas, en orden de frecuencia.
- 11.- De un total de 22 pacientes transplantados en la Unidad de Transplante de Médula Osea, Hospital Central de Valencia, el 50% sobrevive en los actuales momentos.
- 12.- Siendo la piel uno de los órganos blanco de afectación en los TMO, se considera imprescindible la evaluación pre TMO y seguimiento posterior de este órgano vital.
- 13.- El conocimiento general de estas patologías por los médicos dermatólogos debe tomarse en cuenta a la hora de su formación y en su continuo estudio.
- 14.- El esfuerzo interdisciplinario y el trabajo mancomunado de las diferentes especialidades médicas, en este caso Dermatología-Hematología, es de vital importancia para los pacientes con TMO.
- 15.- El estudio futuro y continuo de TMO y piel debe mantenerse en nuestro país y así relacionarlo con estudios a nivel mundial comparando los resultados.

FOTO 1



NECROLISIS EPIDERMICATOXICA
(EICH Cutáneo Agudo)

FOTO 2

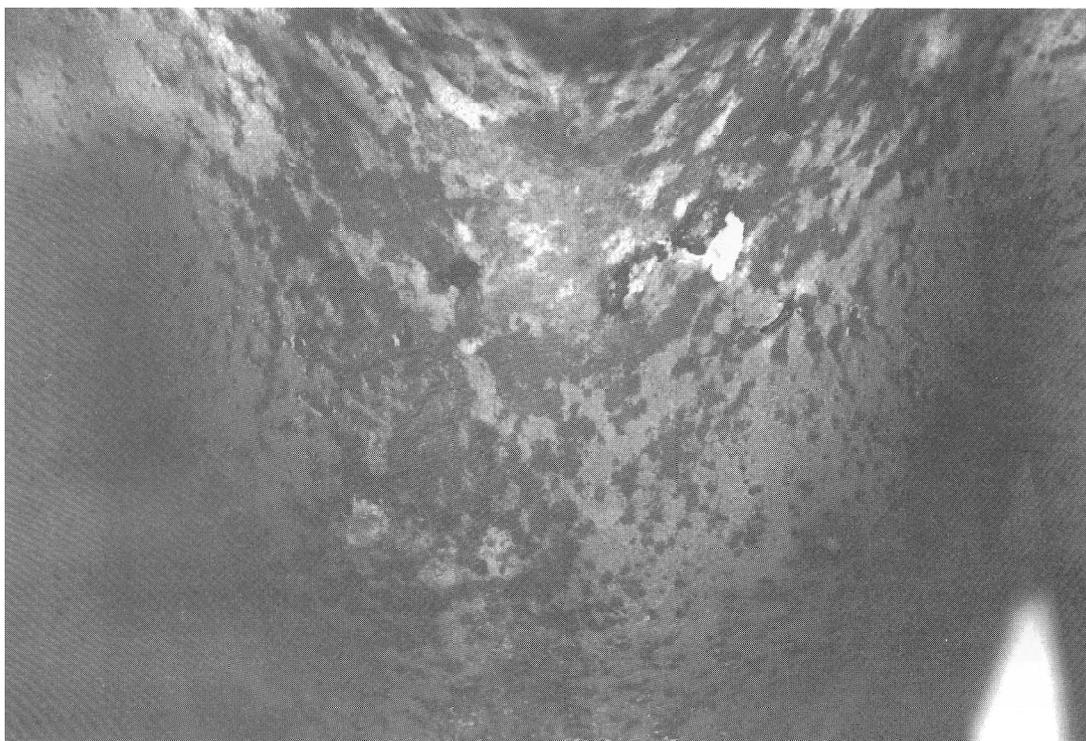
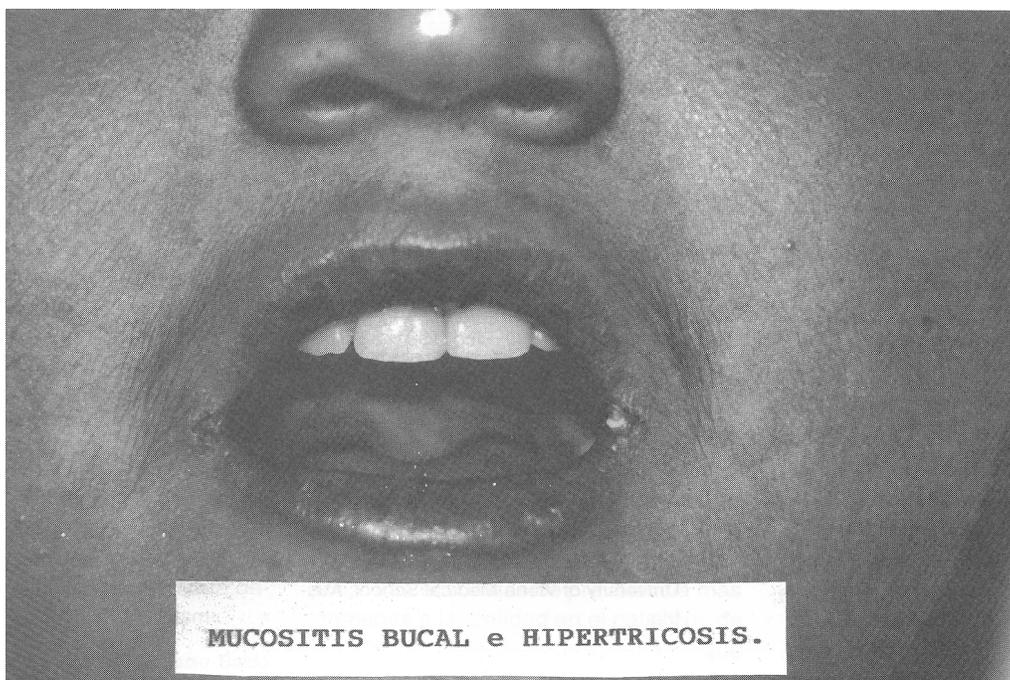


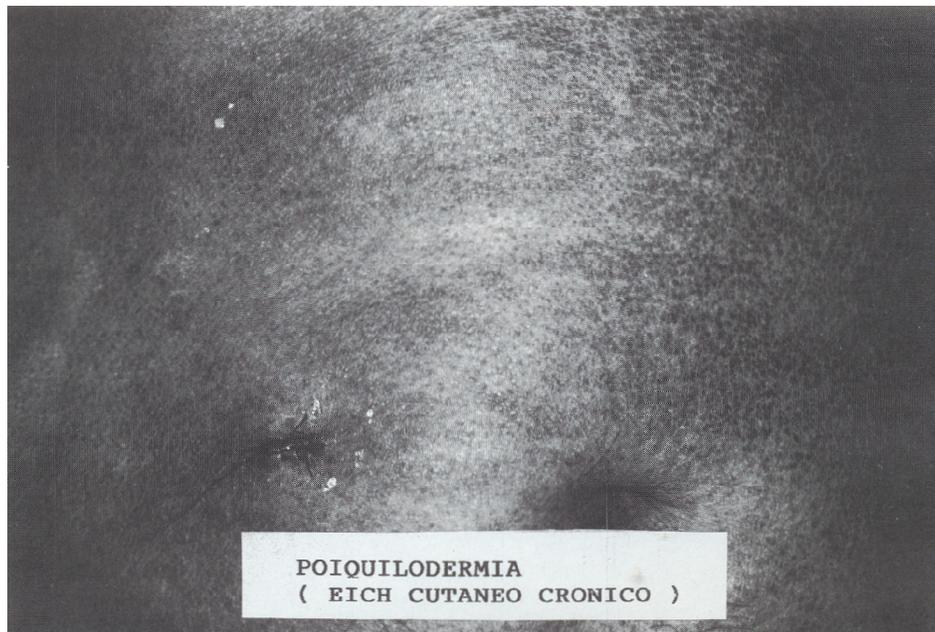
FOTO 3



MUCOSITIS BUCAL e HIPERTRICOSIS.

MUCOSIS BUCAL e HIPERTRICOSIS

FOTO 4



POIQUILODERMIA
(EICH Cutáneo Crónico)

REFERENCIAS

- 1) Martín, E.: "Dermatología y Hematología Relación interdisciplinaria" Piel. 1992; 7: 221 - 223.
- 2) Sumoza, A., Sala de B.R.: "Transplante de Médula Osea en Venezuela. Primeros resultados y perspectivas futuras". Departamento de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia 1993.
- 3) Burakoff, S., et al: Graft - Vs - Host Disease Immunology, Pathophysiology and Treatment. Marcel Dekker Inc. New York, 1990.
- 4) Saurat, J.: Cutaneous Manifestations of Graft - Versus Host Disease. Int. Jour. of Dermatol. 1981; 20: 249 - 256.
- 5) Me Carthy, J., Smith, R., Jarratt, M.: Toxic epidermal Necrolysis From Graft versus host disease Am. J. Dis. Child. 1978; 123: 282.
- 6) Tomás, E, Stodo, R., Clift, R., et al.: Bone Marrow Transplantation. N. Eng. J. Med. 1975; 292: 832.
- 7) Fialkow, P., et al: Chronic Myelocytic Leukemia Am. J. Med. 1977; 63: 125 - 130.
- 8) Foerter, J.: Bone Marrow Transplantation. En: Wintrobe's Clinical Hematology (9th Ed.) P. 701 - 711. Philadelphia, London. Lea Febiger 1993.
- 9) Ferrara, J., Deeg, H.: Graft versus Host disease. N. Engl. J. Med. 1991; 324: 667 - 674.
- 10) Martín, Ortega E.: Enfermedad del Injerto Contra Huésped Cutánea. Med. Clin. (Bare.) 1990; 94: 180 - 183.
- 11) Vole - Plaszer, B., Stingl, G.: Cutaneous Graft - vs - Host disease Introduction 1990 University of Vienna Medical School; Austria.
- 12) Snover, D.: "The Pathology of acute Graft - vs - Host disease" University of Minnesota Hospital, Minneapolis, Minnesota. 1990.
- 13) Hong, R., Ammann: "Cutaneous signals of Host defense failure" Inv. J. Dermatol. 1977; 16: 627.
- 14) Mastouka, L.: "Graft vs Host Disease" Jour. Am. Ac. Dermatol. 1981; 323 - 400.
- 15) Comunicación Personal con Dr. Freitas. Médico Hematólogo de la Unidad de Transplante de Médula Osea Hospital Central de Valencia. Noviembre de 1993.
- 16) Galucci, B., Shulman, H., Sale, G., et al.: "The Ultrastructure of the Epidermis Human in Chronic Graft versus host disease". Am. J. Pathol 1979; 95: 643.
- 17) Vole - Platzer, et al.: Photochemotherapy improves Chronic cutaneous Graft versus - Host disease. J. Am. Acad. Dermatol. 1990; 23(2): 220 - 227.