

**Editor:** F. Cardellach

**Caso:** 130-2000

### Mujer de 36 años de edad, sometida a trasplante autogénico de sangre periférica por neoplasia de mama, con fiebre y lesiones cutáneas generalizadas\*

Ana Montes<sup>a</sup>, Josep Palou<sup>b</sup> y Encarnación Martín<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Clínic de Barcelona.

***Enfermedad de injerto contra huésped; Cáncer de mama; Trasplante de sangre periférica***

En noviembre de 1998 la enferma fue diagnosticada en el Hospital Clínic de Barcelona (HCB) de carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda, grado II/III, T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, a raíz de la aparición de una tumoración mamaria junto con dolor. La paciente fue tratada con tres ciclos de quimioterapia tipo FAC (5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida, 500-50-500 mg/m<sup>2</sup>) neoadyuvante y en enero de 1999 se le realizó mastectomía radical modificada (pT<sub>3</sub>N<sub>9/14</sub>M<sub>0</sub>, con infiltración vascular). Posteriormente la enferma recibió tres ciclos de quimioterapia adyuvante con docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>). En abril de 1999 se practicaron tomografías computarizadas (TC) toracoabdominal y craneal, que fueron normales; una gammagrafía ósea y una biopsia de médula ósea fueron, así mismo, normales. Un mes más tarde se procedió a la obtención y criopreservación de progenitores hematopoyéticos periféricos de la paciente.

En junio de 1999 ingresó para tratamiento con poliquimioterapia a dosis altas y soporte con precursores hematopoyéticos. La exploración física puso de manifiesto: presión arterial (PA) 120/75 mmHg, frecuencia cardíaca 68 lat/min, temperatura axilar 36,5 °C y frecuencia respiratoria 20 respiraciones/minuto. El estado general estaba conservado y no se palpaban adenopatías. La exploración del aparato respiratorio, cardiocirculatorio, sistema nervioso y del abdomen era normal. Había la cicatriz de la mastectomía izquierda.

En los análisis practicados destacaba: hematíes  $3,43 \times 10^{12}/l$ , hemoglobina 105 g/l, hematócrito 0,32 l/l, VCM 94 fl, HCM 31 pg, leucocitos  $8,3 \times 10^9/l$  (S88, L8, M4%), plaquetas  $248 \times 10^9/l$ , índice de protrombina 85%, glucemia 113 mg/dl (6,3 mmol/l), creatinina 0,6 mg/dl (53 µmol/l), sodio 141 mmol/l y potasio 3,9 mmol/l. Se procedió a la administración de carboplatino (800 mg/m<sup>2</sup>), tiotepa (525 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (6 g/m<sup>2</sup>) durante 4 días, con soporte adicional de mesna, ondansetrón, sucralfato, metoclopramida y metilprednisolona; 2 días más tarde, se realizó infusión de células progenitoras de sangre periférica (células nucleadas:  $3,6 \times 10^9/kg$ ; CD34+:  $3 \times 10^6/kg$ ). Concomitantemente se llevó a cabo aislamiento convencional y se administró ciprofloxacino (500 mg/12 h/v.o.), nistatina en enjuagues y fluconazol (100 mg/12 h/v.o.). Al cabo de 5 días apareció fiebre de 38,2 °C, sin ninguna sintomatología acompañante y sin cambios en la exploración física. Los leucocitos totales eran de  $0,9 \times 10^9/l$  (granulocitos 0,8), hematócrito 0,26 l/l y plaquetas  $19 \times 10^9/l$ . Se añadieron ceftacídima (2 g /8 h/i.v.), amikacina (1 g/24 h/i.v.) y filgrastim (5 µg/kg), y el día +6

vancomicina (1 g/12 h/i.v.) y metilprednisolona (40 mg/24 h/i.v.). Los hemocultivos, coprocultivos, urinocultivo, cultivos de esputo y de punta de catéter fueron negativos. La fiebre persistió y el día +7 desarrolló una mucositis y aparecieron unas lesiones cutáneas maculopapulosas confluentes, eritematosas, pruriginosas, de aspecto liquenoide en tronco, de predominio en áreas del escote e interescapular, que progresivamente afectaron las zonas de los pliegues, con afección palmoplantar (figs. 1-3); se añadió dexclorfeniramina (5 mg/24 h/i.v.) al tratamiento. La cifra de leucocitos era de  $7 \times 10^9/l$ , ASAT 70 U/l, ALAT 154 U/l, lactatodeshidrogenasa 369 U/l (n: 250-450), gammaglutamiltranspeptidasa 465 U/l, fosfatasa alcalina 745 U/l, bilirrubina total 0,7 mg/dl (12 µmol/l) e índice de protrombina 100%. Se practicó una ecografía abdominal, que puso de manifiesto un hígado de tamaño normal con aspecto esteatótico, sin otras anomalías, y una radiografía posteroanterior de tórax, que fue normal; se añadió anfotericina B (hasta



Fig. 1. Lesiones en el cuello y en el pabellón auricular.

\*Conferencia celebrada el 16-6-2000 en el Hospital Clínic de Barcelona.



Fig. 2. Lesiones eritematopapulosas en las palmas.



Fig. 3. Detalle del aspecto liquenoide de las lesiones de la espalda.

40 mg/24 h/i.v.) al tratamiento. El día +26 la paciente persistía con febrícula y se realizó una maniobra diagnóstica. Sin modificar el tratamiento, la enferma mejoró progresivamente de su estado general, la fiebre desapareció y la biología hepática se normalizó casi por completo. Las lesiones cutáneas también mejoraron, aunque seguían siendo patentes. La paciente fue dada de alta el día +32.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

**Dra. Ana Montes.** Se trata de una paciente con un cáncer de mama localmente avanzado, afectada de un cuadro clínico caracterizado por erupción cutánea generalizada, fiebre y alteración en las pruebas de función hepática, de curso benigno, tras la administración de quimioterapia con dosis altas y autotrasplante de precursores hematopoyéticos. Inicialmente la enferma recibe quimioterapia de inducción con 5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida con intención neoadyuvante, aunque dicho tratamiento no consigue suficiente disminución del tamaño tumoral y la paciente precisa una mastectomía. El número de ganglios afectados tras la quimioterapia de inducción (9/14) sugiere un mal pronóstico, con unas posibilidades de recidiva a los 5 años de un 80%<sup>1</sup>. Por dicho motivo, la paciente recibe quimioterapia adyuvante con docetaxel y posteriormente un tratamiento experimental de consolidación con quimioterapia en dosis altas. La combinación de carboplatino, tiotepa y ciclofosfamida (STAMP V), ensayada por primera vez en el Hospital Dana Farber<sup>2</sup>, produce toxicidad fundamentalmente hematológica, seguida de diarrea (66%) y mucositis oral (33%). Son infrecuentes la toxicidad renal (3%), pulmonar (4%) y hepática (5%). Las muertes por toxicidad son inferiores al 2%<sup>3</sup>. La mediana de recuperación leucocitaria ocurre a los 9 días y la plaquetaria a los 10 días de la infusión de precursores hematopoyéticos. Con dicho tratamiento se requiere una mediana de dos transfusiones de concentrado de hematíes y tres de plaquetas.

La quimioterapia (carboplatino-tiotepa-ciclofosfamida) se administra generalmente en infusión continua durante 4 días, se dejan pasar 2-3 días hasta que desaparecen los valores plasmáticos de los fármacos y posteriormente se realiza la infusión de precursores hematopoyéticos autólogos. Para obtener dichos progenitores se estimula la sangre periférica con factores de crecimiento, generalmente factor estimulante de colonias granulocíticas o G-CSF, con o sin quimioterapia. En este caso, la paciente recibió un inóculo que contenía un número de células CD34 de  $3 \times 10^6$ /kg de peso

y un número de células mononucleadas de  $3,6 \times 10^8$ /kg de peso, suficientes para asegurar un implante adecuado. El número de células CD34 positivas infundidas constituye el mejor indicador de implante del producto de aféresis<sup>4</sup>. En el caso descrito, la fiebre aparece por primera vez en el día +5; la paciente había recibido profilaxis antibiótica con ciprofloxacino oral y antifúngica con nistatina y fluconazol oral. La enferma recibió, así mismo, tratamiento antibiótico empírico con ceftazidima, amikacina y posteriormente vancomicina por persistencia de la fiebre; en dicha fecha inició también tratamiento con filgrastim (G-CSF) y metilprednisolona. Las lesiones cutáneas aparecieron 2 días más tarde, en el día +7, acompañándose de alteraciones en la función hepática. Dichas lesiones se inician en forma de erupción eritematosa maculopapular, que después se hace confluyente, afectando predominantemente al tronco, en la zona del escote y región interescapular, y posteriormente a pliegues y a zonas acras, palmas, plantas y pabellones auriculares. Tanto la erupción como la fiebre persistieron durante al menos 3 semanas, con tendencia a la liquenificación y a la descamación cutánea, tal y como se observa en las imágenes. Además del tratamiento anterior, la paciente recibió anfotericina B y antihistamínicos sin experimentar mejoría. Centraré la discusión del diagnóstico diferencial en la presencia de fiebre y erupción cutánea durante la fase aplásica del tratamiento con quimioterapia a dosis altas y trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos.

En estos pacientes concurren varias circunstancias. En primer lugar, la inmunodepresión intensa de duración breve, fundamentalmente leucopenia, que facilita infecciones bacterianas, virales y fúngicas, capaces de producir erupción cutánea y fiebre. Cuando el soporte hematológico utilizado proviene de sangre periférica, los cuadros infecciosos son menos frecuentes y menos graves que en el trasplante alogénico y la duración de la neutropenia, menor que si se utiliza médula ósea<sup>5</sup>. En segundo lugar, es frecuente la utilización de múltiples fármacos (citostáticos, antibióticos, antifúngicos, antieméticos), todos ellos capaces de producir reacciones toxicodérmicas que en algunas ocasiones pueden acompañarse de fiebre. Finalmente, la utilización de productos biológicos, como los precursores hematopoyéticos, transfusiones sanguíneas y factores de crecimiento, también son capaces de producir reacciones cutáneas y fiebre. A pesar de la profilaxis con ciprofloxacino, la mayoría de los pacientes oncológicos presentan fiebre durante la fase neutropénica<sup>6</sup>. El uso de quinolonas reduce la incidencia de infecciones por organismos gramnegativos, de lo que resulta

que los cuadros infecciosos más frecuentes después de quimioterapia con dosis altas son causados por gérmenes grampositivos, fundamentalmente estafilococos coagulasa negativos y estreptococos del grupo *viridans*<sup>7</sup>. La negatividad de los cultivos, el uso de antibióticos de amplio espectro tras la aparición de la fiebre y la benignidad del cuadro permiten descartar una infección bacteriana. Además, las manifestaciones cutáneas típicas en las infecciones bacterianas suelen ser embolias sépticas y ectima gangrenosa, y aunque las primeras inicialmente pueden aparecer como máculas eritematosas, posteriormente se transforman en pústulas y nódulos ulcerados que no se asemejan a las lesiones descritas.

Las infecciones fúngicas, generalmente causadas por *Candida* o *Aspergillus*, se presentan con cierta frecuencia en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, pero son infrecuentes tras los trasplantes autólogos en cáncer de mama<sup>8</sup>. El motivo es la corta duración de la fase neutropénica, ya que dichas infecciones se asocian a neutropenias superiores a los 10 días y, en la mayoría de los casos, como la paciente en discusión, presentan una recuperación leucocitaria precoz. Los cultivos negativos, la radiografía de tórax normal y la falta de alteraciones en la ecografía abdominal permiten descartar una infección fúngica diseminada. Además, la paciente había recibido profilaxis con fluconazol y tratamiento con anfotericina B, y las lesiones cutáneas por *Candida* y *Aspergillus* generalmente son papulonódulos eritematosos que se hacen hemorrágicos, diferentes de las lesiones cutáneas del caso en cuestión.

Las infecciones virales también son frecuentes en los pacientes tras quimioterapia con altas dosis en tumores sólidos y dan lugar a cuadros clínicos bien definidos<sup>8</sup>. Las más comunes son infecciones por herpes simple, varicela zoster y citomegalovirus. Las lesiones por herpes simple aparecen en pacientes previamente seropositivos y afectan predominantemente a las mucosas; en la piel pueden aparecer pápulo-vesículas en casos de herpes diseminado. La afección por el virus varicela zoster incluye la forma de erupción variceliforme diseminada o bien herpes zoster. El citomegalovirus puede reactivarse en individuos seropositivos o aparecer como primoinfección en sujetos seronegativos que han recibido una transfusión de productos hemáticos seropositivos. Generalmente aparecen cuadros clínicos con fiebre, depresión de médula ósea, síndrome mononucleósico, enteritis, neumonitis o retinitis. Las lesiones cutáneas consisten en una erupción morbiliforme, úlceras perianales y lesiones vesiculares induradas o vasculíticas, pudiendo afectar también a palmas y a plantas. Es improbable que una infección por citomegalovirus curse sólo con fiebre y erupción cutánea. Los cultivos y pruebas serológicas pueden descartar dicho diagnóstico.

Las reacciones toxicodérmicas pueden ocurrir con cualquiera de los fármacos utilizados en los tratamientos con quimioterapia en dosis altas. Son frecuentes con agentes citotóxicos y con antibióticos, y pueden aparecer algún tiempo después de la exposición al fármaco, lo que dificulta el diagnóstico. El espectro de lesiones posibles incluye las descritas en este caso y el diagnóstico muchas veces se realiza por exclusión, ya que la anatomía patológica tampoco es definitiva. Los agentes alquilantes, incluyendo ciclofosfámid y tiotepa, se asocian con frecuencia a lesiones cutáneas; predominan las lesiones de urticaria, foliculitis, eritema acro e hiperpigmentación<sup>9</sup>. Las reacciones urticariformes pueden asociarse a fiebre, aunque poco elevada. En este caso la duración de la erupción, la persistencia de la fiebre, las alteraciones en la analítica hepática y la falta de respuesta a los glucocorticoides hacen improbable este diagnóstico.

El G-CSF, factor estimulante de colonias granulocíticas, puede acompañarse de lesiones cutáneas; las más comunes consisten en erupciones eritematosas y prurito. Con menos frecuencia pueden aparecer lesiones de pioderma gangrenoso, vasculitis leucocitoclástica, foliculitis y dermatosis neutrofílica aguda (síndrome de Sweet)<sup>10</sup>. Esta paciente inició G-CSF el día en que aparece la fiebre (2 días antes de la aparición de la erupción cutánea) y se suspendió con la recuperación hematológica; por consiguiente, es improbable que el fármaco esté relacionado con el cuadro clínico de varias semanas.

Otra opción a considerar es la enfermedad del injerto contra el huésped asociada a transfusión. Esta rara entidad puede presentarse en pacientes con trasplante autólogo y cursa con exantema, vómitos, diarrea, alteraciones en la función hepática y pancitopenia intensa; la mortalidad es elevada<sup>11</sup>. El cuadro puede prevenirse mediante la irradiación de los productos hemáticos con 2,5 Gy y con el uso de filtros desleucocitadores. En el caso que nos ocupa no están descritas transfusiones sanguíneas y la evolución clínica es buena, lo que me permite descartar dicha entidad.

Finalmente, el cuadro clínico de esta paciente puede estar causado por el implante de los progenitores hematopoyéticos autólogos. En 1987, Hood et al<sup>12</sup> describieron un cuadro similar a la enfermedad del injerto contra el huésped aguda en pacientes sometidos a trasplante autólogo o sintético de médula ósea. Posteriormente, Horn et al<sup>13</sup> y Bauer et al<sup>14</sup> identificaron un cuadro similar con erupciones maculares y maculopapulares y fiebre, coincidiendo con la recuperación linfocitaria en pacientes sometidos a tratamientos intensivos de quimioterapia por leucemia. En las biopsias de piel destacaba la presencia de un infiltrado dérmico por linfocitos T y queratinocitos disqueratósicos por necrosis epidérmica similar a los grados I y II de la enfermedad del injerto contra el huésped, conocida en asociación a trasplante alogénico de médula ósea y atribuida a la acción de linfocitos del donante sobre los antígenos de histocompatibilidad del receptor, iniciando alteraciones inmunológicas que resultan en un daño epitelial citotóxico. Ausente el estímulo antigénico del donante, este cuadro puede deberse a alteraciones en la discriminación entre lo propio y ajeno o a un fallo en los mecanismos centrales o periféricos que gobiernan la autotolerancia. Varios autores han publicado desde entonces sus observaciones en numerosos casos similares con incidencia variable (entre el 6 y el 60%)<sup>15-19</sup>. De estas descripciones emerge un cuadro que se ha denominado síndrome del implante (*engraftment syndrome*) o síndrome de autoagresión, que incluye varias manifestaciones relacionadas en el tiempo con la recuperación leucocitaria que sigue a la aplasia medular posquimioterapia. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de una erupción cutánea asociada a fiebre alta. Dicha erupción es típicamente maculopapular y puede afectar al cuerpo y a las extremidades; a diferencia de la enfermedad del injerto contra el huésped no suele iniciarse en palmas y plantas, aunque éstas se afectan más tarde. El tiempo mediano de aparición de dicho cuadro desde la infusión de precursores es de 8 días (de 5 a 13), coincidiendo con la primera elevación de la cifra de leucocitos, y se puede acompañar de otros síntomas: los más frecuentes son infiltrados pulmonares con hipoxia, tos y hemoptisis por hemorragia alveolar difusa, diarrea, fenómenos autoinmunes, refractariedad a plaquetas y aumento de los requerimientos transfusionales, aumento de peso y aparición de edemas con hipoalbuminemia (*capillary leak syndrome*).

En los casos en los que se ha practicado biopsia cutánea, su estudio evidencia alteraciones similares a la enfermedad del



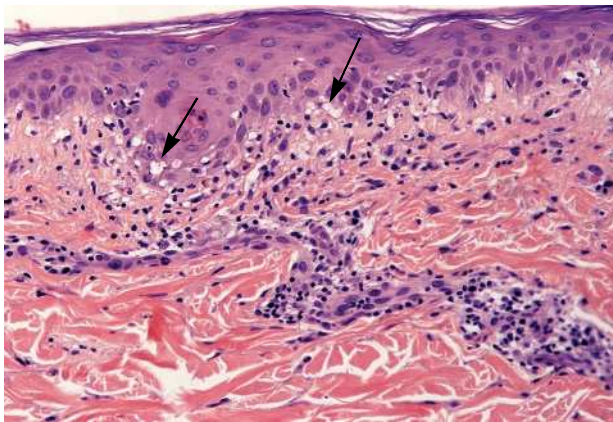


Fig. 4. Infiltrado inflamatorio de la interfase dermoepidérmica, con vacuolización de la basal (flechas).

injerto contra el huésped aguda, generalmente de grado I-II, aunque se han descrito también casos más graves e incluso mortales<sup>18</sup>. Los hallazgos más clásicos son queratinocitos necróticos, necrosis de células satélites, dermatitis vacuolar de la interfase e infiltrados superficiales perivasculares con infiltración linfocitaria. Los estudios inmunohistoquímicos demuestran una presencia de linfocitos T CD3+ y CD4+, y mínima infiltración por CD8+. Dicho cuadro responde de una forma muy rápida a la administración intravenosa de glucocorticoides, recomendándose unas dosis de 1 mg/kg/día en los casos leves y 1 g diario cuando exista compromiso respiratorio o infiltrados pulmonares.

En ausencia de una explicación clara de este síndrome, los autores han buscado factores asociados a su desarrollo, que se ha relacionado con el sexo femenino<sup>17</sup>, diagnóstico de cáncer de mama<sup>17</sup>, uso de progenitores hematopoyéticos frente a médula ósea<sup>19</sup>, número de células mononucleares infundidas<sup>19</sup>, número de tratamientos previos<sup>17</sup>, uso de G-CSF<sup>15</sup>, y administración de anfotericina B<sup>16</sup>. La explicación más plausible sugiere que durante la quimioterapia se generarían lesiones en la piel y otros órganos, que permanecerían ocultas debido a la mielodepresión. En el momento del implante, favorecida por la presencia de un número elevado de progenitores y por el uso de G-CSF, se produce una recuperación rápida de leucocitos, que generan una cascada de citocinas (IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), localizan los lugares previamente dañados y la reacción inflamatoria que se genera sería la responsable de las manifestaciones clínicas del síndrome<sup>19</sup>.

El caso en discusión se ajusta perfectamente a esta descripción: se trata de una mujer con cáncer de mama, que presenta fiebre con cultivos negativos, y que aparece de forma tardía coincidiendo con la recuperación leucocitaria. Dicha recuperación se produce de una forma rápida, con una ascensión logarítmica entre el día +7 y el día +8. La erupción descrita se inicia en tronco y posteriormente afecta a pliegues y regiones acras, y presenta, así mismo, afectación palmoplantar. La elevación de enzimas hepáticas observada también se ha descrito en algunos casos. La paciente recibió anfotericina B y G-CSF, que se han referido como facilitadores de aparición de este síndrome<sup>15,16</sup>. La benignidad del caso clínico y la mejoría con la administración de glucocorticoides también apoyan este diagnóstico. En este caso no se describen infiltrados pulmonares, plaquetopenia refractaria ni edemas; quizás el uso precoz de glucocorticoides pudiera haber prevenido dichas complicaciones.

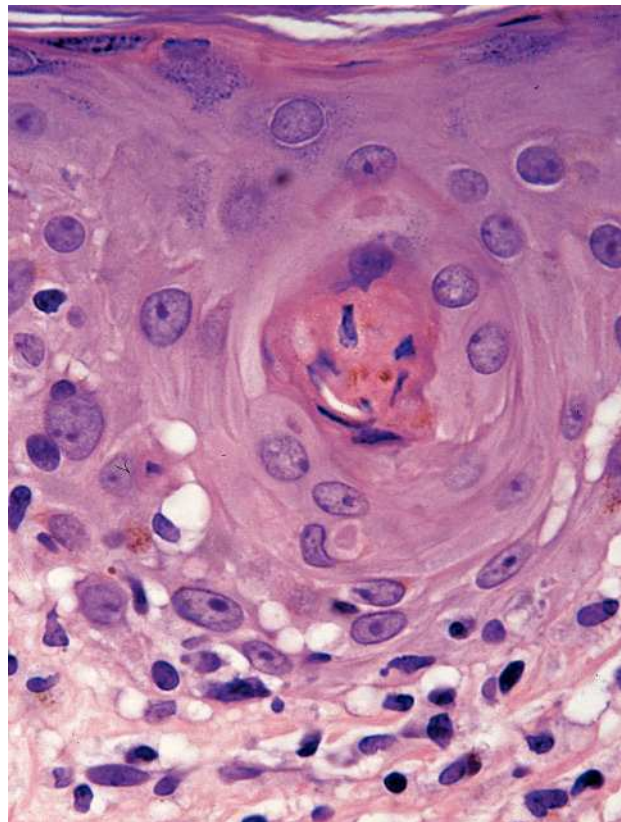


Fig. 5. Disqueratosis en la porción intraepidérmica de los conductos sudoríparos y ostium foliculares.

El procedimiento diagnóstico debió consistir en una biopsia de las lesiones cutáneas, que probablemente puso de manifiesto hallazgos indicativos de enfermedad del injerto contra el huésped aguda.

#### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Reacción alérgica.
- Enfermedad del injerto contra el huésped (síndrome de autoagresión).

#### DIAGNÓSTICO DE LA DRA. A. MONTES

- Enfermedad del injerto contra el huésped (síndrome de autoagresión).

#### DISCUSIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

**Dr. Josep Palou.** Efectivamente, se realizó una biopsia cutánea, obtenida mediante *punch*, de unos 4 mm. El estudio histopatológico de la misma puso de manifiesto un infiltrado inflamatorio mononuclear de predominio linfocitario de disposición perivascular en plexos superficial y medio, con tendencia a la exocitosis, así como un leve edema del cuerpo papilar. Así mismo, se apreciaba un borramiento de la interfase dermoepidérmica por el infiltrado inflamatorio, con vacuolización de la basal (fig. 4) y focos de exocitosis linfocitaria con espongiosis y edema intercelular en estratos inferiores epidérmicos. También era posible observar la presencia de elementos disqueratóticos en la porción intraepidérmica de los conductos sudoríparos y en los *ostium* foliculares (fig. 5), así como desorden arquitectural del cuerpo

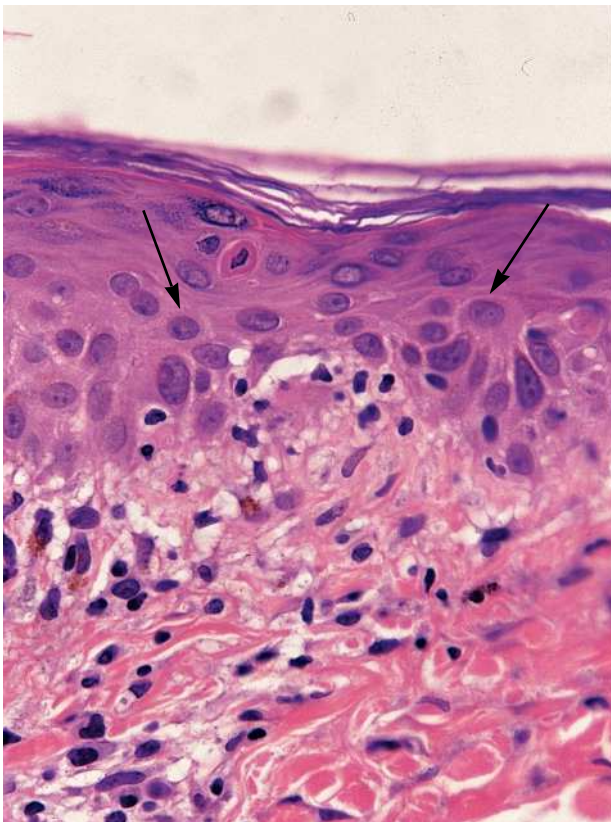


Fig. 6. Pérdida de polaridad de las células epidérmicas (flechas).

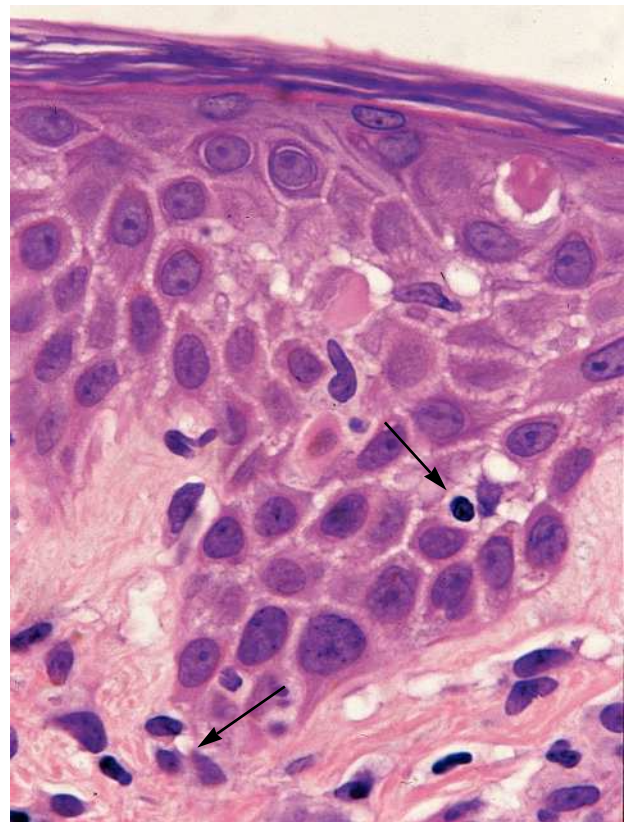


Fig. 7. Queratinocitos necróticos, alguno de ellos acompañado de uno o más linfocitos.

mucoso con pérdida de polaridad de las células epidérmicas (fig. 6). Aisladamente, y a lo largo de toda la muestra de biopsia, destacaba la presencia de queratinocitos necróticos, algunos de ellos acompañados de uno o más linfocitos, adoptando la imagen de «necrosis celular satélite» (fig. 7). Todo ello fue altamente indicativo de enfermedad del injerto contra el huésped.

La enfermedad del injerto contra el huésped aguda es una complicación frecuente del trasplante de médula ósea alogénico, ocurriendo más raramente en los trasplantes autólogos o singénicos. Menos frecuentemente ha sido descrita en pacientes inmunodeprimidos que han recibido transfusiones sanguíneas. En 1987, Hood et al<sup>12</sup>, en una revisión de 96 pacientes con trasplantes autólogos y 19 singénicos, hallaron que un 8% desarrollaron enfermedad del injerto contra el huésped aguda de al menos grado II. Todos estos pacientes presentaron clínica dermatológica y cambios histopatológicos típicos. Los criterios histológicos consensuados son los establecidos por Horn<sup>20</sup> en 1994 (tabla 1).

En 1997, Moreb et al<sup>17</sup> detectaron una elevada incidencia de erupciones cutáneas asociadas a síndrome febril des-

pués de trasplantes autólogos de médula ósea o de células hematopoyéticas de sangre periférica en pacientes afectados de neoplasia mamaria. Su estudio sugería que un síndrome de autoagresión semejante a la enfermedad del injerto contra el huésped acompaña a la fase inicial del trasplante autólogo y que su frecuencia es más elevada en pacientes afectados de cáncer de mama que han recibido altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células hematopoyéticas. La mayoría de estos pacientes presentaban cambios histopatológicos típicos de esta afección de grados I o II. Recientemente, De Arriba et al<sup>18</sup> describieron un caso documentado de enfermedad del injerto contra el huésped de grado IV después de un trasplante de células hematopoyéticas en una paciente con neoplasia de mama. Sin embargo, parece ser que la enfermedad del injerto contra el huésped aguda secundaria a trasplante de médula ósea autólogo o asociado a infusión de células hematopoyéticas periféricas es generalmente menos grave, más precoz y con mejor respuesta al tratamiento que los casos asociados a trasplantes alogénicos o postransfusionales. Como ya se ha mencionado, este proceso se ha denominado síndrome de autoagresión o síndrome de recuperación linfocitaria.

TABLA 1

**Criterios histológicos de enfermedad del injerto contra el huésped cutánea aguda**

Grado 0: piel normal
Grado I: vacuolización de la basal
Grado II: células disqueratóticas en la epidermis y/o en el folículo; infiltrado inflamatorio dérmico
Grado III: formación de hendiduras o microvesículas en la unión dermoepidérmica
Grado IV: despegamiento dermoepidérmico

**Prof. Álvaro Urbano-Márquez.** ¿Cuáles serían las ideas patogénicas más probables sobre este síndrome? ¿Cómo podrían los linfocitos propios producir una enfermedad autoinmune que, en mi opinión, es muy parecida a un lupus eritematoso sistémico? Creo que el timo debe desempeñar un papel muy destacado al perder su capacidad de informar sobre el reconocimiento de antígenos propios. En este sentido, y en el caso del trasplante de progenitores hematopoyéticos en hemopatías malignas, hay quien afirma que

sería conveniente anular la función tímica para así mantener el denominado efecto del injerto contra la leucemia.

**Dra. A. Montes.** No tengo una explicación clara sobre la patogenia del síndrome, aunque pienso que la cascada de citocinas que se produce tras la infusión de los precursores puede tener un papel relevante. El hecho de que el síndrome se dé con mucha mayor frecuencia en pacientes con neoplasia de mama que en aquellos afectados de hemopatías malignas, sugiere que esto puede ocurrir porque en éstas los enfermos llegan al trasplante en una situación de mucha más inmunodepresión que las pacientes con neoplasia de mama, que llegan más «sanas» inmunológicamente al trasplante. Otros factores a destacar en este último grupo son que en el inóculo obtenido de sangre periférica hay más células T y, en segundo lugar, que la recuperación leucocitaria es mucho más rápida.

**Prof. A. Urbano-Márquez.** Aun estando de acuerdo con su opinión, son los propios linfocitos los que agreden al propio organismo, lo que establece una gran similitud con una enfermedad autoinmune, en la que se producen fenómenos de autoagresión.

**Dr. Pere Gascón.** Creo que el timo debe tener muy poco protagonismo a los 36 años de edad porque está atrófico. Aun pensando que pudiera haber timocitos inmaduros, estas células madre (*stem cells* linfoides) son muy poco antigénicas. Cuanto más jóvenes son menos proteínas contienen y, en consecuencia, muestran menor capacidad agresiva.

**Prof. A. Urbano-Márquez.** ¿Podría ser que la atrofia del timo impidiera controlar el fenómeno de reconocimiento antigénico?

**Dr. P. Gascón.** Probablemente intervengan ésta y otras razones. En definitiva, creo que las opciones patogénicas más plausibles podrían ser la inducción de citocinas (IL-2 y otras) por la propia quimioterapia, que estimularían a los linfocitos propios, o tal vez que en la manipulación *ex vivo* del inóculo se alteren algunas proteínas de los linfocitos que puedan desencadenar el fenómeno de autoagresión.

## DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

– *Síndrome de autoagresión tipo enfermedad del injerto contra el huésped aguda de grado II.*

## Agradecimiento

Al Dr. J.J. Grau, del Servicio de Oncología Médica del HCB por su colaboración en la aportación del caso y en la preparación de la presente conferencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Hunt KK, Dhingra K, Buchholz TA et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176: 502-508.
- Antman K, Ayash L, Elias A. A phase II study of high dose cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 102-110.
- Holland HK, Dix SP, Geller RB, Devine SM, Heffner LT, Connaghan DG et al. Minimal toxicity and mortality in high-risk breast cancer patients receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin plus autologous marrow/stem cell transplantation and comprehensive supportive care. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1156-1164.
- Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34+ cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1360-1377.
- Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996; 347: 353-357.
- Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179-1187.
- Gomez-Martin C, Solá C, Hornedo J, Perea S, Lumbreras C, Valentí V et al. Rifampin does not improve the efficacy of quinolone antibacterial prophylaxis in neutropenic cancer patients: results of a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2126-2134.
- Rest EB, Horn TD. Dermatology. En: Armitage JO, Antman KH, editores. *High-Dose Cancer Therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995; 32: 578-608.
- Dunagin WG. Dermatologic Toxicity. En: Perry MC, Yarbrow JW, editores. *Toxicity of chemotherapy*. Orlando: Grune & Stratton, Inc., 1984; 5: 125-154.
- Farina MC, Requena L, Domine M, Soriano ML, Estévez L, Barat A. Histopathology of cutaneous reaction to granulocyte colony-stimulating factor: another pseudomalignancy. *J Cutan Pathol* 1998 Nov; 25: 559-562.
- Tanei R, Ohta Y, Ishihara S, Katsuoka K, Yokono H, Motoori T. Transfusion-associated graft-versus-host disease: an *in situ* hybridization analysis of the infiltrating donor-derived cells in the cutaneous lesion. *Dermatology* 1999; 199: 20-24.
- Hood AF, Black LP, Vogelsang GB, Farmer ER, Santos GW. Acute graft versus host disease following autologous and syngeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1987; 123: 745-750.
- Horn TD, Redd JV, Karp JE, Beschoner E, Burke PJ, Hood AF. Cutaneous eruptions of lymphocyte recovery. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1512-1517.
- Bauer DJ, Hood AF, Horn TD. Histologic comparison of autologous graft-versus-host reaction and cutaneous eruption of lymphocyte recovery. *Arch Dermatol* 1993; 129: 855-858.
- Lee C-K, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 175-182.
- Cahill RA, Spitzer TR, Mazumder A. Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 177-184.
- Moreb JS, Kubilis PS, Mullins DL, Myers L, Youngblood M, Hutcheson C. Increased frequency of autoaggression syndrome associated with autologous stem cell transplantation in breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 101-106.
- De Arriba F, Corral J, Ayala F, Heras I, Moraleda JM, Osma MM et al. Autoaggression syndrome resembling acute graft-versus-host disease grade IV after autologous peripheral blood stem cell transplantation for breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 621-624.
- Edenfield WJ, Moores LK, Goodwin G, Lee N. An engraftment syndrome in autologous stem cell transplantation related to mononuclear cell dose. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 405-409.
- Horn TD. Acute cutaneous eruptions after marrow ablation: rose by other names? *J Cutan Pathol* 1994; 21: 385-392.