

Complicaciones cutáneas de la terapia inmunosupresora: estudio en trasplantados renales

BEATRIZ OROZCO, DIEGO E. JARAMILLO

Se presenta la experiencia dermatológica obtenida durante el seguimiento prospectivo de 114 pacientes con trasplante renal, atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín; su evolución post-trasplante fluctuaba entre 2 meses y 13 años y el seguimiento dermatológico fue por dos años. Se encontró un número elevado de manifestaciones cutáneas (promedio 4,8 por paciente); las más frecuentes fueron: acné, micosis, hirsutismo y xerosis; no se hallaron lesiones malignas.

No hubo asociación de las manifestaciones cutáneas con la edad del paciente, el tipo de donante o el esquema inmunosupresor.

Dada la alta frecuencia de patología cutánea se sugiere que estos pacientes sean educados adecuadamente sobre este aspecto y examinados periódicamente con el fin de detectar y manejar a tiempo sus problemas dermatológicos benignos o potencialmente malignos.

PALABRAS CLAVES

TRASPLANTADOS RENALES
INMUNOSUPRESION
ENFERMEDADES CUTANEAS.

INTRODUCCION

El advenimiento de las drogas inmunosupresoras abrió nuevos horizontes en el manejo de las enfermedades autoinmunes y neoplásicas y en la prevención de los fenómenos de rechazo de órganos trasplantados. Su uso entraña, sin embargo, la posibilidad de un buen número de complicaciones o efectos secundarios, en particular los atribuibles a la alteración de las defensas. El objetivo de este trabajo consistió en identificar el comportamiento de la piel en una serie de pacientes inmunosuprimidos con trasplante renal.

MATERIALES Y METODOS

Entre 1973 y 1986 se efectuaron 328 trasplantes renales en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín; para este estudio se evaluaron prospectivamente, a partir de septiembre de 1984, 114 pacientes, cada uno durante un lapso de 2 años; se los revisó periódicamente de acuerdo a un protocolo previamente elaborado; según la sospecha clíni-

DRA. BEATRIZ OROZCO DE G., Médica Dermatóloga. DR. DIEGO E. JARAMILLO, Profesor, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

ca se practicaron las pruebas paraclínicas necesarias.

Las variables exploradas fueron: edad, sexo, tipo de donante, tiempo de evolución del trasplante y esquema de terapia inmunosupresora; los diagnósticos se establecieron de acuerdo al cuadro clínico y a los resultados de las pruebas de laboratorio.

Además de la información obtenida en estos 114 pacientes, se revisaron 99 historias clínicas de pacientes trasplantados ya fallecidos en busca de información sobre la patología cutánea que hubieran presentado.

Los pacientes estaban sometidos, según el caso, a uno de tres protocolos diferentes de inmunosupresión, así: 1) convencional con prednisona más un citostático (ciclofosfamida o azatioprina); 2) biconjugado; prednisona y ciclosporina A; 3) triconjugado: prednisona, ciclosporina A y un citostático.

RESULTADOS

De los 114 pacientes 62 (54,4%) fueron hombres y 52 (45,6%) mujeres; su edad promedio fue 33 años con un rango entre 7 y 54; ochenta y cuatro pacientes (73,7%) estaban comprendidos entre 21 y 40 años; el trasplante fue intrafamiliar —por lo general de un hermano— en 53 (46,5%); en los restantes se utilizó riñón de cadáver.

Al ingresar al estudio 70 pacientes (61,4%) tenían entre cero y tres años post-trasplante; 24 (21,1%) entre 3 y 6 años; 15 (13,2%) entre 6 y 9 años; los cinco restantes más de 9 años.

Todos los pacientes recibían prednisona; 90 de ellos (78,9%) a dosis menores de 20 mgs. diarios; se la asociaba a azatioprina en 66; a ciclofosfamida en 31 y a ciclosporina A en 17.

NUMERO DE MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

El promedio de manifestaciones cutáneas diferentes por paciente fue de 4,8 para un total de 550 en los 114 pacientes; el caso extremo fue el de un individuo con 13 entidades dermatológicas diferentes.

DISTRIBUCION

En la Tabla #1 se resume la distribución de las 550 entidades dermatológicas; la predominante fue el

T A B L A # 1

DISTRIBUCION DE 550 MANIFESTACIONES
DERMATOLÓGICAS EN 114 PACIENTES
TRASPLANTADOS RENALES

LESION	Nº	%
Acne	83	15.1
Hirsutismo	63	11.5
Micosis	58	10.5
Xerosis	55	10.0
Trastornos vasculares	45	8.2
Herpes	33	6.0
Estrías	32	5.8
Hiperpigmentación	32	5.8
Verrugas	30	5.5
Prurito	23	4.2
Alopecia	22	4.0
Fotosensibilidad	21	3.8
Piodermitis	16	2.9
Otras *	37	6.7

* Queratitis actínica (5); quiste epidermoide (3); acrocordon (3); queratosis pilar (3); queratosis seborreica (3); escabiosis (5); miscelánea (15).

acné (83 casos; 15,1%); lo siguieron el hirsutismo (63 casos; 11,5%); las micosis (58 casos; 10,5%) y la xerosis (55 casos; 10%); con frecuencias menores se hallaron trastornos vasculares, herpes, estrías, hiperpigmentación, verrugas, prurito, alopecia, fotosensibilidad y piodermitis; se halló también una miscelánea de lesiones que incluía las diversas queratosis. Dado que muchas de estas entidades tienen relación con la corticoterapia fueron más manifiestas en el período inicial post-trasplante, cuando se requieren dosis muy altas de corticosteroides para evitar el rechazo; así ocurrió con el acné que, además, fue más frecuente en hombres y durante el primer año post-trasplante; se inició en forma explosiva a las 2 a 3 semanas después de iniciada la corticoterapia y su frecuencia se relacionó directamente con las dosis; por lo general fue monomorfo.

Otras lesiones que se manifestaron en relación con la corticoterapia fueron: —hirsutismo, xerosis, estrías y trastornos vasculares.

LESIONES INFECCIOSAS

De las 550 manifestaciones dermatológicas 142 fueron infecciosas o parasitarias (25,8%); su distribución está detallada en la Tabla #2: predominaron las micosis (58 casos; 40,8%) seguidas por el herpes (33 casos; 23,2%) y las verrugas (30 casos; 21,2%); menos frecuentemente se hallaron piodermitis y escabiosis.

La más frecuente de las micosis fue la pitiriasis versicolor (28 casos) seguida por las onicomycosis (13 casos); con menor frecuencia se demostraron tiña pedis (8 casos); tiña corporis (5 casos); candidiasis (3 casos) y esporotricosis fija (un caso); la lesión de este último paciente fue resistente al yoduro

T A B L A # 2

DISTRIBUCION DE 142 LESIONES INFECCIOSAS O PARASITARIAS EN PACIENTES TRANSPLANTADOS RENALES

LESION	Nº	%
Dermatomicosis	58	40.8
Herpes	33	23.2
Verrugas	30	21.2
Piodermitis	16	11.3
Escabiosis	5	3.5
T O T A L	142	100.0

de potasio administrado durante 4 meses y, pese a la mejoría clínica, siguió siendo positiva en el cultivo a pesar del tratamiento con itraconazol. En la serie de pacientes fallecidos se demostró un caso de criptococosis cutánea.

Entre los 33 casos de herpes se incluyeron 13 de herpes zóster y 20 de herpes simple; éste se localizó en los labios (13 casos), en los genitales (5 casos) y en la región glútea en forma recidivante (2 casos); en cuanto a los 30 casos de verrugas las más frecuentes fueron las vulgares (22 pacientes); hubo 4 casos de verrugas planas y otros 4 de condiloma.

Once de las 16 piodermitis fueron forunculosis; se registraron también dos casos de impétigo y uno de

cada una de las siguientes entidades: folliculitis, perionixis plógena y erisipela.

No hubo en esta serie lesiones neoplásicas de la piel; en los 99 pacientes fallecidos se hallaron 2 casos de sarcoma de Kaposi.

No se demostró asociación entre la frecuencia de las entidades y las siguientes variables: edad, sexo, tipo de donante, esquema inmunosupresor y tiempo de evolución del trasplante.

DISCUSION

En diferentes estudios se ha demostrado mayor frecuencia de cáncer de piel en personas que reciben terapia inmunosupresora por trasplante renal al compararlas con la población general (1,2); algunos autores (2,3) destacan el papel de la luz UV como factor coadyuvante en el desarrollo de tales neoplasias; dado que Colombia está situada en el trópico y su población tiene una exposición alta a la luz UV cabría esperar un comportamiento similar en esta serie; no fue así, sin embargo, y podría postularse como explicación el papel protector de la melanina en las personas de raza mestiza, que fue la de la mayoría de nuestros pacientes; otra posibilidad es el hecho de que las dosis de mantenimiento de terapia inmunosupresora son bajas cuando el injerto está funcionando adecuadamente; cabe plantear la posibilidad de que en un seguimiento más prolongado se evidencien algunas lesiones neoplásicas pero no puede perderse de vista el hecho de que en el momento de entrar a formar parte de este grupo, los pacientes habían tenido períodos variables post-trasplante.

Se acepta que además de la inmunosupresión y la exposición al sol algunas infecciones virales son cofactores determinantes de la aparición de ciertos tipos de cáncer en pacientes trasplantados renales (4); ello puede ilustrarse con la mayor frecuencia de linfoma de Burkitt (asociado al virus de Epstein-Barr) en tales individuos al igual que en niños con inmunodeficiencia ligada al cromosoma X y en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (5); otro ejemplo es el sarcoma de Kaposi (6) —asociado a citomegalovirus— que es frecuente en pacientes con SIDA (6,7). Nosotros hallamos dos casos de esta entidad al revisar las historias de 99 pacientes trasplantados ya fallecidos; se había desarrollado en ellos al tercer año post-trasplante (8).

La alteración de la respuesta inmune es la explicación básica de la alta frecuencia de cuadros de índole infecciosa hallada en nuestros pacientes (4,9); sin embargo otro factor, probablemente las condiciones climáticas del trópico, puede estar determinando que la frecuencia de micosis sea considerablemente más alta (prevalencia de 50,8%) que la hallada en otro estudio de pacientes trasplantados renales (13%) (10).

La pitiriasis versicolor adoptó en los pacientes de esta serie presentaciones clínicas muy extensas que contrastan con las usuales, más limitadas, de los pacientes inmunocompetentes; además su prevalencia (24,5%) superó la informada en otros estudios de personas inmunosuprimidas y de la población general (9, 11,12).

La persistencia de la positividad micológica en el paciente con esporotricosis fija a pesar de tratamientos prolongados con regímenes comprobadamente efectivos, es ilustrativa del hecho de que la alteración inmunológica ocasionada por la terapia inmunosupresora impide al huésped erradicar algunos microorganismos.

La criptococosis cutánea sólo se presenta en pacientes inmunosuprimidos (5, 13, 14) y ocurre en el 10% de los pacientes con criptococosis diseminada (9, 15); el paciente de esta entidad hallado en nuestra revisión retrospectiva presentó, a los 5 años del trasplante, una úlcera en miembro inferior izquierdo que se inició, clínicamente e histológicamente, como un eritema nodoso; la anfotericina B produjo considerable mejoría.

En otras series (16, 17, 18) se han informado frecuencias de verrugas vulgares de 40% ó más; contrasta con ellas la hallada en nuestros pacientes que fue sólo de 18%; no podemos ofrecer una explicación para la diferencia; en general las verrugas fueron múltiples y pobre su respuesta al tratamiento convencional; en dos pacientes las verrugas fueron lesiones planas de tipo "pitiriasiforme": máculas hiper e hipopigmentadas semejantes a una pitiriasis versicolor; en estas lesiones se ha demostrado infección por papilomavirus tipo 5 (19), como en la epidermodisplasia verruciforme, con potencial oncogénico (2-10).

Al igual que las verrugas el herpes simple ocurrió en nuestra serie con una prevalencia menor (17,5%) que la informada por otros investigadores (35%) (11); no así el herpes zóster cuya prevalencia fue semejante a la de otras series (10, 11, 16, 18); las lesiones

herpéticas fueron, a menudo, muy extensas y atípicas; a veces fueron hemorrágicas.

Entre las lesiones vasculares las más frecuentes fueron las equimosis y el púrpura; probablemente se deben a pérdida del tejido de sostén alrededor de los pequeños vasos, como consecuencia de la corticoterapia; también pudieran jugar un papel en el desarrollo de estas lesiones la leucopenia, la trombocitopenia y el aumento de las cifras de presión arterial.

El hirsutismo se caracterizó por la aparición de vello fino en la cara, los brazos y la espalda. La xerosis cutánea adoptó formas desde leves hasta muy severas; es atribuible a la alteración del recambio celular que produce la terapia inmunosupresora. Las estrías halladas en nuestros pacientes fueron más amplias y eritematovioláceas que las del embarazo y la adolescencia. La hiperpigmentación se observó con frecuencia comparable a la de otras series (20, 21); además de la piel comprometida, a menudo, las uñas y las encías.

La alopecia se presentó en pacientes que estaban recibiendo ciclofosfamida y fue más frecuente en los tratados con dosis altas; también ha sido observada en quienes reciben dosis de 50 a 150 mg./día (5). La alopecia es parcial porque sólo ocurre en cabellos en fase anágena y mejora al suspender la droga o cuando se llega a una dosis baja de mantenimiento.

SUMMARY

We present our experience with dermatologic problems in 114 kidney-transplant patients prospectively followed during a two-year period; the average number of dermatologic conditions was 4,8 per patient; the ones most frequently found were acne, mycoses, hirsutism and xerosis; infectious conditions represented 25,8% of the total and, among them, mycoses were the most prevalent. No relationship was found between the different dermatologic conditions and such variables as age, kind of donor, or immunosuppressive therapy.

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal médico y paramédico de la Unidad Renal del H.U.S.V.de P. por su valiosa colaboración en la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. BLOHME I, LARKO O. Premalignant and malignant skin lesions in renal transplant patients. *Transplant* 1984; 37: 368-370.
2. LUTZNER MA. Skin cancer in immunosuppressed organ transplant recipients. *J Amer Ac Dermatol* 1984; 11: 891-893.
3. HARDIE IR, STRONG RW, HARTLEY LCJ, WOODRUFF PWH, CLUNIE GJA. Skin cancer in caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery* 1980; 87: 177-183.
4. BOYLE J, MACKIE RM, BRIGGS JD, et al. Cancer, warts and sunshine in renal transplant patients. A case-control study. *Lancet* 1984; 1: 702-705.
5. HOOD AF. Cutaneous complications of immunosuppressive agents. *Dermatol Clin* 1983; 1: 591-605.
6. HARDWOOD AR, OSOBA D, HOFSTADER SL. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med* 1979; 67: 759-765.
7. KLEPP O, DAHL O, STENWING JT. Association of Kaposi's sarcoma and prior immunosuppressive therapy. *Cancer* 1978; 42: 2626-2630.
8. GOMEZ JI, ARANGO JL. Sarcoma de Kaposi en dos pacientes post trasplante renal. *Med Cut Iberolatinoam* 1984; 12: 215-219.
9. RAY TL. Fungal infections in the immunocompromised host. *Med Clin North Am* 1980; 64: 955-968.
10. BERGFELD WF. Cutaneous complications of immunosuppressive therapy. *Cutis* 1978; 22: 1969-1973.
11. KORANDA FC, DEHMIL EN, KAHNG, PENNI. Cutaneous complications in immunosuppressed renal homograft recipients. *JAMA* 1974; 229: 419-424.
12. SANTAMARIA L, VELEZ H, GUZMAN G. Dermatococcosis: Análisis retrospectivo de 2336 pacientes, 1976-1980. *Acta Med Col* 1982; 7: 453-459.
13. GAUDER JP. Cryptococcal cellulitis. *JAMA* 1977; 237: 672-673.
14. JENNINGS HS, BRADSHAW RW, JOHNSON HK, et al. Acute cryptococcal cellulitis in renal transplant recipients. *South Med J* 1981; 74: 1150-1153.
15. SCHUPBACH CW, WHEELER CE, BRIGGAMANRA RA, et al. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1734-1740.
16. SPENCER ES, ANDERSEN HK. Viral infections in renal allograft recipients treated with long-term immunosuppression. *Br Med J* 1979; 2: 829-830.
17. MORRIS JP. Kidney transplantations. 2a ed. London: Grune-Stratton; 1984: 497-500.
18. SPENCER ES, ANDERSEN HK. Clinically evident, non-terminal infections with herpesviruses and the wart virus in immunosuppressed renal allograft recipients. *Br Med J* 1970; 3: 251-254.
19. LUTZNER MA, CROISSANT O, DUCHSTE MF, et al. A potentially oncogenic human papillomavirus (HPV 5) found in two renal allograft recipients. *J Invest Dermatol* 1980; 75: 353-356.
20. THURMA WG, FERNBACH DJ, SULLIVAN MP. Cyclophosphamide therapy in childhood neuroblastoma. *N Engl J Med* 1964; 270: 1336-1340.
21. ROMANKIEWICZ JA. Cyclophosphamide and pigmentation. *Am J Hosp Pharm* 1974; 31: 1074-1075.