

Enfermedad injerto contra huésped: sus manifestaciones bucales

Graft-versus-host disease: its oral manifestations

Claudia Marcela Hernández Cancino, Renata Córdova Petersen, Isabel Nemoto Vergara Sasada, Caroline Siviero Dillenburg, Ingeburg Hellwig

Associação Brasileira de Odontologia (ABO-RS). Brasil.

RESUMEN

La enfermedad injerto contra huésped es la principal complicación que sufren los pacientes que han recibido trasplante alogénico. Se produce como consecuencia de una reacción inflamatoria exagerada mediada por los linfocitos del donante y estimulada por aquellos tejidos que han sido lesionados por la enfermedad de base, por las infecciones previas o por el tratamiento de acondicionamiento. El diagnóstico es clínico e histopatológico. Los pacientes presentan *rash* maculopapular pruriginoso y doloroso que puede extenderse por toda la superficie corporal, fiebre, vómito, náuseas, diarrea y anorexia. En la mucosa bucal se observan erosiones ulceradas, extremadamente dolorosas y pueden ser la primera o la única manifestación detectable clínicamente de esta enfermedad. El objetivo es presentar un caso de enfermedad de injerto contra huésped. Se trata de una mujer de 54 años de edad con linfoma no-Hodgking, que recibió tratamiento con quimioterapia, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas en el 2009. Tres meses después, presentó lesiones en la piel diagnosticadas como enfermedad injerto contra huésped y tratadas con corticoesteroides, a los seis meses fue remitida al odontólogo porque se quejaba de ardor en la boca, xerostomía y dificultad para masticar, tenía úlceras en la mucosa bucal y en la lengua. En la ocasión recibió tratamiento con corticoesteroides, clorhexidina, orientaciones de higiene bucal y controles clínicos permanentes. Aunque existen protocolos para la prevención y el tratamiento de la enfermedad injerto contra el huésped, su frecuencia ha aumentado en los últimos años debido al incremento en el número de trasplantes. Por esta razón, es fundamental que el odontólogo forme parte del grupo multidisciplinario que asiste al paciente y que esté familiarizado con los signos y síntomas de esta enfermedad en la mucosa bucal, pues las manifestaciones clínicas pueden ser las únicas para realizar el diagnóstico.

Palabras clave: enfermedad injerto contra huésped; enfermedad de rechazo; reacción injerto-huésped.

ABSTRACT

Graft-versus-host disease is the main complication following an allogeneic tissue transplant. It is caused by an exaggerated inflammatory reaction mediated by donor lymphocytes and stimulated by tissues lesioned by the underlying disease, by previous infection or by the conditioning treatment. The diagnosis is clinical and histopathological. Patients have itchy and painful maculopapular rash that can spread throughout the entire body surface, fever, vomiting, nausea, diarrhea and anorexia. Extremely painful ulcerated erosions occur in the oral mucosa, which may be the first or the only clinically detectable manifestation of the disease. The objective is to report a case of graft-versus-host disease. A 54 year-old woman with non-Hodgkin lymphoma was treated with chemotherapy, radiation therapy and hematopoietic cell transplantation in 2009. After three months, she presented skin lesions diagnosed as graft-versus-host disease and received corticosteroids. Six months later, she was referred to the dentist because of complaints of xerostomia, a burning sensation in her mouth and difficulty chewing. She also had ulcers in the oral mucosa and tongue. This time she received topical corticosteroid therapy, chlorhexidine, oral hygiene instructions and permanent clinical control. Despite some protocols for the prevention and treatment of graft-versus-host disease, its frequency has recently risen due to the increasing number of transplants. For this reason, it is essential for the dentist to be part of the multidisciplinary team treating the patient, and familiar with the signs and symptoms of the disease, since clinical manifestations may be the only ones at hand to make the diagnosis.

Key words: graft-versus-host disease; rejection disease; graft-host reaction.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una complicación que sucede al trasplante, consiste en una respuesta inmune del tejido donante frente a un huésped inmunocomprometido.¹ Las diferencias entre las células del donante y los tejidos del receptor a menudo provocan que las células T del donante reconozcan los tejidos corporales del receptor como extraños. Cuando esto sucede, las células recientemente trasplantadas atacan el cuerpo del receptor del trasplante.^{1,2} La frecuencia oscila del 6 % al 90 % entre los receptores de injertos. El grado de afectación depende de los factores de riesgo propios de cada paciente. Ocasiona gran morbilidad y mortalidad si no se diagnostica a tiempo.²⁻⁵

Esta enfermedad se observa principalmente en el trasplante de células hematopoyéticas y en menor proporción, en el trasplante de corazón, hígado y riñón, así como en pacientes inmunocomprometidos que reciben transfusión sanguínea sin irradiación de los hemoderivados o sin uso de algún método para disminuir la cantidad de leucocitos y, finalmente, también puede ocurrir en fetos a quienes se les transfieren linfocitos maternos.^{2,6-8}

Según el momento de aparición de la EICH, se distinguen dos formas clínicas: la EICH aguda, que ocurre en las primeras semanas tras el procedimiento, y la EICH crónica que ocurre transcurridos meses de este, considerándose la línea divisoria entre ambas de 100 días.^{1,4,5}

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de EICH, el más importante es el antecedente de EICH aguda, disparidad de histocompatibilidad (HLA) entre el donante y el receptor. La edad del paciente también es un factor que predispone, pues la incidencia de EICH aumenta el 13 % entre pacientes entre 10 y 20 años.^{2,3,9} La edad del donante también contribuye como precipitante, y debe tenerse en cuenta al momento de seleccionarlo, así como el género, pues en hombres la incompatibilidad de sexo aumenta el riesgo de EICH.^{2,4} La ausencia de tratamiento profiláctico para infección por herpes virus, la omisión de irradiación corporal total y el tipo de quimioterapia antes del trasplante de médula ósea, son otras causas que se han considerado como posibles desencadenantes del cuadro.^{3,7,9,10}

En la fase aguda, los pacientes se quejan de prurito y dolor en la piel. Presentan lesiones cutáneas papuloescamosas o psoriasiformes.⁵ Las manifestaciones cutáneas más frecuentes son de dos tipos: las liquenoides y las esclerodermiformes, incluyendo el liquen escleroso, la morfea y la fascitis eosinofílica. Los carrillos, la lengua, el paladar y los labios también pueden afectarse. Inicialmente aparecen pápulas pequeñas, parecidas al liquen plano oral, que posteriormente evolucionan a erosiones y úlceras extremadamente dolorosas.^{1,2,4,9}

La fase crónica muestra atrofia epidérmica, destrucción progresiva de los anexos cutáneos, alineación de la unión dermoepidérmica y fibrosis superficial. En la dermis y en las mucosas aparecen placas escleróticas, amarillentas, brillantes con bordes mal definidos y zonas hiperpigmentadas que alternan con áreas hipopigmentadas, pueden ser localizadas, sin tener repercusión funcional, o generalizadas, y llegan a ser incapacitantes, principalmente cuando hay neuropatía axonal por envolvimiento.⁷ En esta fase las lesiones en la boca se presentan como erosiones e úlceras que impiden la ingestión de alimentos, y afectan la mucosa esofágica, algunas veces, la EICH también afecta las glándulas salivares, provocando xerostomía, dificultad para hablar, deglutir, infecciones por *Cándida* y caries. La importancia de las lesiones bucales se debe a que se pueden observar clínicamente y la toma de biopsias puede ser diagnóstica, sobre todo en pacientes con la enfermedad en este sitio o cuando las lesiones son la primera manifestación del síndrome.^{2,6,7,10}

El manejo de esta enfermedad es multidisciplinario.^{4,5,9,10} La respuesta al tratamiento es impredecible y variable en cada órgano involucrado. Es fundamental instaurar tratamientos dermatológicos y odontológicos adecuados así como, mantener control clínico frecuente de piel y mucosas con el fin de detectar posibles infecciones.^{1,4}

El objetivo del tratamiento es inhibir la respuesta inmunitaria sin dañar las nuevas células. Los medicamentos que se utilizan incluyen corticoides asociados a inhibidores de calcineurina. Los corticosteroides en altas dosis son el tratamiento más eficaz para la EICH aguda. A los pacientes que no responden a los esteroides se les administran anticuerpos contra las células T.^{4,5,8} Del 40 % al 50 % de los pacientes con EICH crónica mueren en los primeros 10 años después de iniciada la enfermedad. La mortalidad se debe tanto a la enfermedad como a la alta incidencia de infecciones provocadas por los efectos inmunosupresores del tratamiento. Los pacientes que desarrollan EICH crónica después de la forma aguda, aquellos con lesiones liquenoides y los que tienen importante afección hepática tienen un peor pronóstico, con una mortalidad del 80 % a los 10 años.^{5,7}

El objetivo es presentar el caso de EICH en una paciente atendida en el ambulatorio del curso especialización en odontología para pacientes con necesidades especiales de la Asociación Brasileira de Odontología (ABO-RS).

Todos los procedimientos realizados en este trabajo están dentro de los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 54 años de edad, diagnosticada con linfoma no-Hodgkin, que recibió trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en el 2009, previamente le fue instituido el protocolo establecido para trasplante de medula ósea del Hospital de Clínicas de Porto Alegre: quimioterapia e irradiación corporal total.

Tres meses después, le diagnosticaron EICH en la piel, se trató con prednisona 1 mg/kg/día y se disminuyó la dosis en 25 % progresivamente por tres meses hasta la suspensión total, lo que resultó en la cura de las lesiones, sin presentar efectos sistémicos secundarios. Seis meses más tarde, se quejaba de ardor en la boca, intolerancia alimentaria y xerostomía. Fue conducida con diagnóstico de EICH al Servicio de Odontología para pacientes especiales de la ABO-RS. Clínicamente, presentaba lesiones liquenoides localizadas en la mucosa yugal, en la región periamigdalina, en el paladar y la lengua (Figs. 1, 2, 3). El tratamiento instituido fue, además de la motivación para mantener la higiene bucal, dieta equilibrada con ausencia de irritantes, limpieza de las mucosas con gasas empapadas en solución de clorhexidina no alcohólica al 0,12 % y corticoide tópico por medio de enjuagues tres veces al día con dexametasona elixir 0,1 mg/mL. Solucionado el cuadro agudo de la enfermedad, se aconsejó tratamiento odontológico conservador y revisiones periódicas. La paciente respondió bien al tratamiento, las manifestaciones orales de la enfermedad cedieron y continúa en control clínico sistemático de nuevas lesiones.



Fig. 1. Aspecto de las lesiones en el borde de la lengua.



Fig. 2. Aspecto de las lesiones en el carrillo y el fondo del vestíbulo.



Fig. 3. Aspecto de las lesiones en el pilar amígdalino.

DISCUSIÓN

La cavidad bucal es el sitio de predilección para la EICH, puede ser la primera manifestación o la única detectable.^{5,7} Las lesiones en la boca, son semejantes a las que se observan en enfermedades autoinmunes de tejido conectivo como liquen plano, esclerosis múltiple, lupus eritematoso y síndrome de Sjögren. Clínicamente, los pacientes presentan áreas eritematosas y ulceradas en la mucosa bucal, disfunción de las glándulas salivares, limitación de la abertura bucal debido a la esclerodermia y fibrosis peri-oral.^{1,7,9} Los enfermos se quejan de dolor y ardor en la boca, xerostomía y dificultad para deglutir, todo esto influye negativamente en su

condición nutricional, en su tratamiento y en su bien estar.^{2,4} Es importante llevar en mente, los antecedentes del trasplante ante un cuadro clínico-histológico, el cual puede corresponder a enfermedades liquenoides o esclerodermiformes.^{2,5} Ante la afección glandular y la xerostomía, es necesario realizar una biopsia para determinar el diagnóstico.^{1,8-10} Si el diagnóstico en la boca se confirma deben ser investigados otros órganos.² De acuerdo con la literatura, la EICH puede ocurrir como persistencia de la forma aguda, lo que representa un pronóstico reservado o, ser recurrente, cuando se presenta más de 100 días después del trasplante.^{4,6,10} En el caso aquí presentado, las lesiones aparecieron a los tres y a los seis meses de la intervención, con características eritematosas, dolorosas y debilitantes, que demostraron la persistencia de la enfermedad y la necesidad de controles periódicos frecuentes.^{2,3,6,9}

La prevención de la enfermedad es el aspecto más importante del tratamiento, si la EICH afecta la piel y las mucosas, el tratamiento tópico con corticoesteroides, higiene adecuada e hidratación, disminuye el dolor y el ardor, si hay otros órganos comprometidos se recomienda el uso de corticoesteroides sistémicos y ciclosporina.^{1,2,4,8,9,10} El tratamiento tópico de las mucosas es igual para los casos agudos y crónicos, debe asociar corticoesteroides, antimicrobianos en vehículo no alcohólico y anestésicos, si el dolor persiste pueden prescribirse analgésicos sistémicos. Para el tratamiento sistémico se administran de 1 a 3 mg/kg/día de prednisona asociada a 3-5 mg/kg/día de ciclosporina por un periodo variable en función de la severidad de la enfermedad, usualmente de 9 a 12 meses.^{2,4,6,8,10} En el caso relatado, la evolución favorable que la paciente presentó confirma que el uso de corticoides tópicos asociados a la higiene adecuada, la dieta y la asistencia odontológica permanente disminuye la posibilidad de infecciones oportunistas y mejoran la calidad de vida de estos pacientes.

El tratamiento odontológico debe iniciar antes de la administración de quimioterapia y continuar después del trasplante de médula ósea; comienza con la remoción de focos infecciosos, tratamiento periodontal y aplicación tópica de flúor.^{1,7} En todos los momentos el paciente debe recibir orientaciones de higiene bucal y dieta adecuada. De acuerdo con lo expuesto, se puede afirmar que es necesario e importante incluir también al odontólogo en el manejo de estos pacientes, antes y después del trasplante de medula ósea, pues así podrá instituir medidas de prevención para infecciones oportunistas y bacterianas, inclusive controlar focos de origen dental que pueden comprometer al paciente sistémicamente.^{1,8,9}

En conclusión, la EICH es una complicación frecuente del trasplante, con alta morbilidad por lesiones bucales, que deben diferenciarse de otras enfermedades, infecciosas y autoinmunes de la mucosa oral. Es importante la interacción entre los médicos asistentes y el odontólogo para el diagnóstico oportuno y tratamiento precoz de las complicaciones en la cavidad bucal, por esta razón, es fundamental que el odontólogo conozca las manifestaciones bucales que pueden desarrollarse después de realizar un trasplante para que consiga restaurar, en lo posible, la calidad de vida del paciente y evitar posibles complicaciones.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Domínguez Gomez MA, Rodas Diaz AC. Enfermedad injerto contra huésped. Rev Cent Dermatol Pascua. 2012;21(3):104-08.

2. Cardoza Torres MA, Ocampo-Candiani J. Enfermedad del injerto contra el huésped y sus manifestaciones cutáneas. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2011;39(3):95-105.
3. Lima E, Fernandez MZ, Ferreira MAF. Bone marrow transplantation: graft versus host disease and oral changes. *Rev Odontociência.* 2012;27(1):10-15.
4. Elad S, Jensen SB, Raber-Durlacher JE, Mouradian N, Correa EM, Schubert MM, et al. Clinical approach in the management of oral chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in a series of specialized medical centers. *Support Care Cancer.* 2015;23(6):1615-22.
5. Ion D, Stevenson K, Woo SB, Ho VT, Soiffer R, Antin JH, et al. Characterization of oral involvement in acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1717-21.
6. de la Rosa-García E, Bologna-Molina R, Vega-González MTJ. Graft-versus-host disease, an eight case report and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:486-92.
7. Santos P, Messagi A, Mantesso A, Magalhães M. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. *RGO-Revista Gaúcha de Odontologia.* 2009;57(3):339-44.
8. Bouzas LF, Silva MM, Tavares RC, Moreira MC, Correa ME, Funke V. Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(1):22-39.
9. Hull K, Kerridge I, Avery S, McCullough M, Ritchie D, Szer J. Oral chronic graft-versus-host disease in Australia: clinical features and challenges in management. *Intern Med J.* 2015;45(7):702-10.
10. Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Jiménez Y, Sarrión MG, Poveda-Roda R. Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. *J Clin Exp Dent.* 2015;7(1):e138-45.

Recibido: 23 de octubre de 2015.

Aprobado: 22 de enero de 2017.

Claudia Marcela Hernández Cancino. Associação Brasileira de Odontologia (ABO-RS).
Brasil.

Correo electrónico: mcancino401@gmail.com