Fototerapia na doença enxerto contra hospedeiro *

Phototherapy in the graft versus host disease *

Ida Duarte [1]
Paula Voltarelli [2]
Rosana Lazzarini [3]
Roberta Buense Bedrikow [4]

Resumo: FUNDAMENTOS – A doença enxerto contra hospedeiro é um dos obstáculos ao sucesso do transplante de medula óssea, e o envolvimento cutâneo é freqüente. A fototerapia é utilizada devido à intensa atividade imunomoduladora local, sendo opção terapêutica adjuvante para as lesões cutâneas resistentes à terapia convencional.
OBJETIVO – Realizar análise descritiva do tratamento da doença enxerto contra hospedeiro com fototerapia (Puva ou UVB de faixa estreita).
MÉTODOS – Foram atendidos nove pacientes com manifestação cutânea da doença enxerto contra hospedeiro aguda ou crônica. Seis foram tratados com Puva, terapia de primeira escolha, e três com UVB de faixa estreita. As sessões foram realizadas três vezes por semana, e a resposta terapêutica avaliada após 12 sessões.
RESULTADOS – Todos os pacientes com doença enxerto contra hospedeiro aguda mostraram melhora, com desaparecimento do eritema e do edema. Naqueles com doença crônica, observaram-se involução das lesões liquenóides e melhora da mobilidade daqueles com a forma esclerodermiforme. Dois pacientes apresentaram doença de evolução grave e foram a óbito.
CONCLUSÃO – A fototerapia mostrou-se efetiva no tratamento das manifestações cutâneas da doença enxerto contra hospedeiro aguda e crônica. A Puva permite o controle da doença, podendo a UVB de faixa estreita ser opção para pacientes impossibilitados de usar medicação sistêmica.
Palavras-chave: Doença enxerto-hospedeiro; Fototerapia; Raios ultravioleta; Terapia Puva

Abstract: *BACKGROUND - Graft* versus *host disease is one of the obstacles to successful bone marrow transplantation. It often affects the skin. Phototherapy has been used because of its strong local immunomodulatory activity and it is an option for adjuvant therapy for skin lesions of graft versus host disease resistant to conventional therapy.*
OBJECTIVE - To make a descriptive analysis of treating graft versus host disease with phototherapy (PUVA or narrowband UVB).
METHODS - Nine patients with cutaneous manifestation of acute or chronic graft versus host disease were studied. The first choice therapy was PUVA, applied in six patients, and three were treated with narrowband UVB. The sessions were held three times a week and therapeutic response was evaluated after 12 sessions.
RESULTS - All patients with acute graft versus host disease showed improvement, with the disappearance of erythema and edema. In those with chronic graft versus host disease, there was good response to therapy with regression of lichenoid lesions and better mobility of patients with the sclerodermoid form. Two patients had severe progression and died.
CONCLUSION - Phototherapy showed to be effective in treating skin manifestations of acute and chronic graft versus *host disease. PUVA allows control of the disease. The narrowband UVB is an option for patients who cannot take systemic medications.*
Keywords: Graft versus *host disease; Phototherapy; PUVA therapy; Ultraviolet rays*

Recebido em 05.11.2007.
Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 03.10.2008.
* Trabalho realizado em clínica particular – São Paulo - (SP)
Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None
Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

[1] Professora adjunta da Faculdade de Ciência Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.
[2] Estagiária do primeiro ano de dermatologia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.
[3] Assistente da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.
[4] Assistente da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

©2008 by Anais Brasileiros de Dermatologia

INTRODUÇÃO

O transplante de células hematopoiéticas é terapia indispensável para algumas doenças como leucemias agudas, anemia aplásica e certos distúrbios da imunidade.[1]

A doença enxerto contra hospedeiro (DECH), um dos maiores obstáculos ao sucesso do transplante, ocorre quando células linfóides de um doador imunocompetente (enxerto) são introduzidas em um receptor histocompatível (hospedeiro) incapaz de destruir as células transplantadas. Além disso, o hospedeiro expressa antígenos teciduais ausentes no doador, levando à reação das células do doador contra os antígenos do hospedeiro.[2]

Pode ser observada em duas formas clinicopatológicas: 1) aguda, subdividida em clássica, quando ocorre até 100 dias após o transplante, e persistente, recorrente ou tardia, com manifestações características da forma aguda ocorrendo de modo tardio, quase sempre em decorrência de diminuição da imunossupressão; 2) forma crônica, após 100 dias do transplante, compreendendo a manifestação clássica de DECH crônica e a síndrome *overlap*, com lesões cutâneas das formas aguda e crônica.[3, 4] O envolvimento cutâneo é freqüente, com ampla variedade de sintomas e gravidade, e contribui para a morbimortalidade do transplante.[5]

O tratamento padronizado da DECH cutânea aguda envolve o incremento da terapia imunossupressora com manejo tópico adequado.[6] Tratamento com corticóides sistêmicos permanece como padrão, apresentando taxa de resposta de 50-70%, com 30-60% de remissões completas. As taxas de respostas são discretamente melhores em pacientes com envolvimento apenas cutâneo.[6]

A DECH crônica na pele apresenta-se principalmente como o líquen plano, o vitiligo e a esclerodermia.[5] A combinação de corticosteróides e ciclosporina é a terapia recomendada; outros imunossupressores podem ser adicionados, dependendo da presença ou não de lesões liquenóides ou esclerodermiformes.[6]

A fototerapia vem sendo utilizada em uma variedade de doenças cutâneas derivadas de células T,[7] devido à atividade imunomoduladora local.[8, 9] Possui efeito antiinflamatório, imunossupressor e antiproliferativo,[10] sendo opção terapêutica adjuvante segura e efetiva para as lesões cutâneas da DECH resistentes à terapia convencional.

Na DECH, a Puva é a fototerapia de escolha, realizada com psoralênico via oral, o 8-metoxipsoraleno (8-MOP, metoxaleno), associado à irradiação com UVA (320-400nm).[10] A fototerapia com UVB de faixa estreita (*narrow-band* – 311nm) é tratamento não agressivo que pode beneficiar pacientes com DECH cutânea que já usaram altas doses de drogas imunossupressoras.[6] Também pode ser utilizada em pacientes com comprometimento hepático que impede o uso do psoralênico.

O objetivo deste trabalho foi realizar análise descritiva do tratamento da DECH com fototerapia (Puva ou UVB de faixa estreita) em pacientes atendidos em clínica privada.

MATERIAL E MÉTODOS

No período entre agosto de 2004 e fevereiro de 2006, foram atendidos nove pacientes com manifestação cutânea da DECH (Quadro 1). A terapia de escolha foi a Puva terapia. Utilizou-se como psoralênico o 8-MOP, em xarope, em dose variável de 0,4 a 0,6mg/kg/dia, administrado via oral uma hora antes de cada sessão. A dose inicial de UVA foi de 0,5J/cm^2, com aumento progressivo a cada sessão. Nos pacientes com comprometimento hepático grave, com altos índices de enzimas hepáticas, optou-se pela utilização de UVB de faixa estreita, com dose inicial de 200mJ/cm^2, também com aumento progressivo da dose a cada sessão.

Em todos os pacientes, as medicações específicas para DECH e as utilizadas como profilaxia de infecções foram mantidas durante a fototerapia. Em ambos os tipos de fototerapia, realizaram-se três sessões por semana. A resposta terapêutica foi avaliada em um mês de tratamento (12 sessões), considerando a diminuição de eritema, edema e bolhas nas lesões agudas e a evolução das lesões na forma crônica da doença.

RESULTADOS

As características dos pacientes estudados estão descritas no quadro 1. Todos os nove pacientes eram da cor branca, com idade entre 22 meses e 60 anos, com média de 25,2 anos. A distribuição foi proporcional entre os sexos, sendo cinco casos (55%) do sexo feminino e quatro (45%) do sexo masculino. A principal doença de base, responsável pela indicação do transplante, foi a leucemia, sendo leucemia mielóide aguda em quatro pacientes (45%) e leucemia linfóide aguda em dois (22%), seguindo-se aplasia de medula, síndrome mielodisplásica e síndrome da imunodeficiência severa combinada, com um caso cada (11%).

Todos os nove pacientes tinham sido submetidos a transplante alogênico de medula óssea. A DECH aguda foi observada em seis pacientes (66%), sendo três considerados DECH grau II, dois grau III e um grau IV. Com relação ao tipo de lesão de pele, cinco pacientes tinham erupção do tipo maculopapular (Figuras 1 e 2), e um apresentava lesões bolhosas do tipo eritema polimorfo (Figura 3). Em três pacientes com DECH aguda, utilizou-se fototerapia com Puva, e os outros três foram tratados com UVB de faixa estreita.

Todos os pacientes mostraram melhora do quadro, com desaparecimento do eritema e do edema. No pacien-

QUADRO 1: Características dos nove pacientes de doença enxerto contra hospedeiro tratados com fototerapia

Paciente	Idade	Sexo	Cor	Indicação do transplante	Aspecto das lesões de pele	Diagnóstico	Tipo de fototerapia
1	3	F	B	Leucemia mielóide aguda	Exantema maculopapular	DECH grau III	Puva sistêmico
2	13	M	P	Aplasia de medula óssea	Lesões esclerodermiformes e vitiligóides	DECH crônica	Puva sistêmico
3	56	F	B	Leucemia mielóide aguda	Lesões liquenóides	DECH crônica	Puva sistêmico
4	56	M	B	Leucemia mielóide aguda	Pápulas eritematosas, algumas com centro vesiculoso e outras com aspecto liquenóide	DECH grau II	UVB de faixa estreita
5	18	F	B	Síndrome mielodisplásica	Máculas eritematosas com área de hiperemia, tipo eritema polimorfo	DECH grau IV	Puva sistêmico
6	12	F	B	Leucemia linfóide aguda	Erupção maculopapular	DECH grau II	Puva sistêmico
7	8	M	B	Leucemia linfóide aguda	Erupção maculopapular	DECH grau II	UVB de faixa estreita
8	1a 10m	F	B	Imunodeficiência grave combinada	Exantema maculopapular	DECH grau III	UVB de faixa estreita
9	60	M	B	Leucemia mielóide aguda	Lesões esclerodermiformes	DECH crônica	Puva sistêmico

DECH: Doença enxerto contra hospedeiro

te com erupção bolhosa, notou-se regressão de todas as lesões, permanecendo apenas hipercromia residual.

Nos três pacientes com DECH crônica, o tratamento foi realizado com fototerapia Puva. O paciente com lesões liquenóides demonstrou involução das lesões, e os dois pacientes com a forma esclerodermiforme mostraram melhora dos movimentos nas áreas comprometidas.

Alguns pacientes retomaram o tratamento por recidiva das lesões cutâneas da DECH acompanhada por comprometimento de outro órgão. Dois pacientes foram a óbito por apresentar doença de evolução grave.

A melhora foi tão expressiva, que todos os pacientes passaram a realizar duas sessões por semana a partir do segundo mês de tratamento. Todos realizaram, em média, cerca de três meses de tempo total de tratamento com a fototerapia. Nenhum apresentou efeitos colaterais que impossibilitassem a continuidade do tratamento.

DISCUSSÃO

À medida que são ampliados os cuidados de suporte e adicionados novos agentes ao arsenal contra a DECH refratária a esteróides, o prognóstico pode mudar.[11] A fototerapia mostra-se efetiva no tratamento das manifestações cutâneas da DECH, tanto

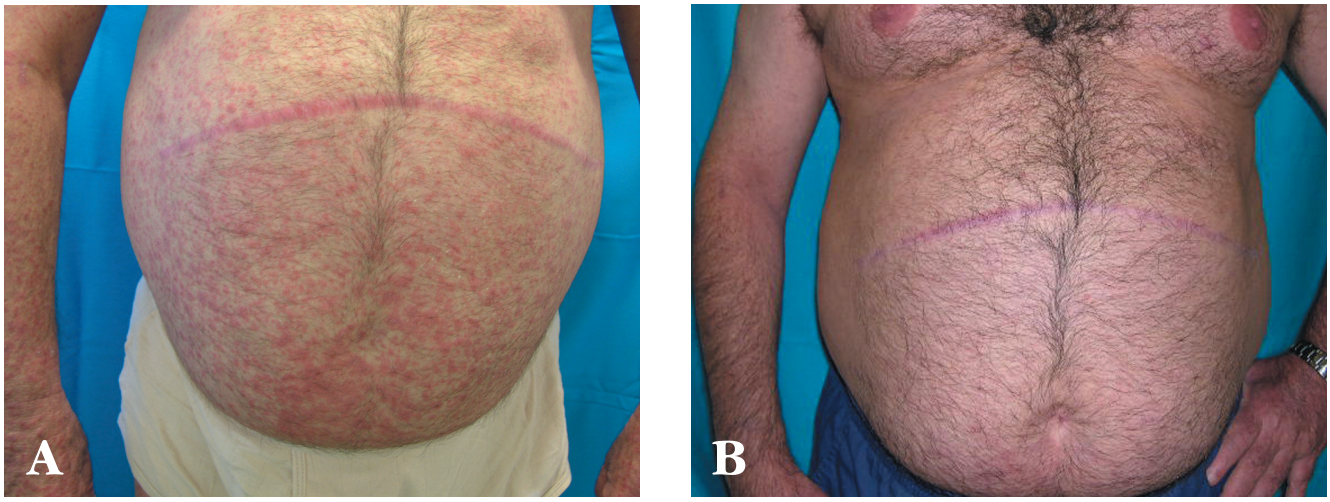


Figura 1: Paciente 4, antes (A) e após 12 sessões (B) de tratamento com UVB de faixa estreita

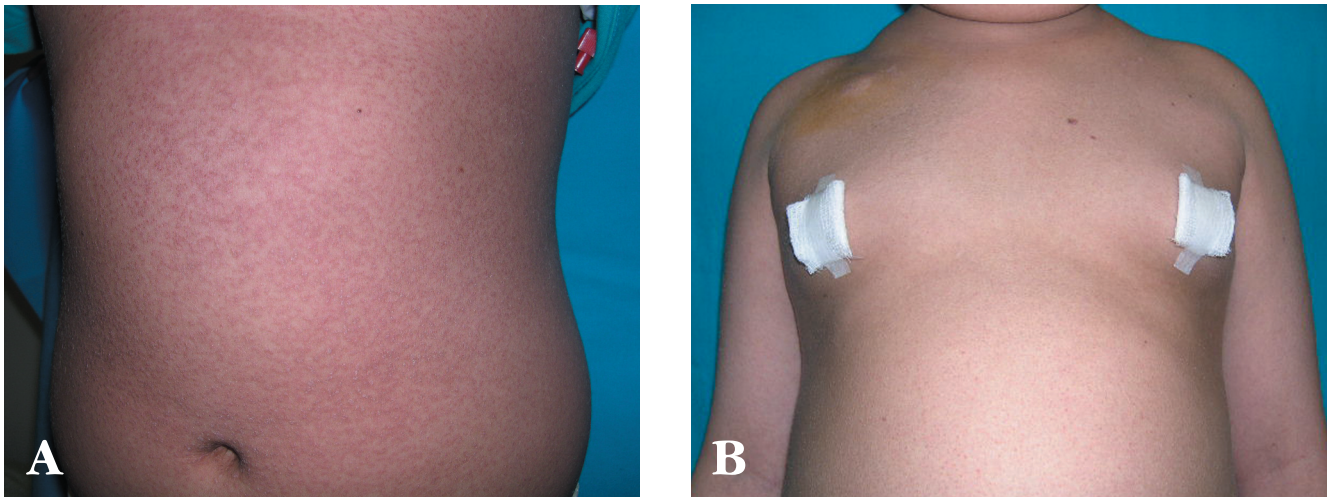


Figura 2: Paciente 6, antes (A) e depois de 12 sessões (B) de tratamento com Puva sistêmico

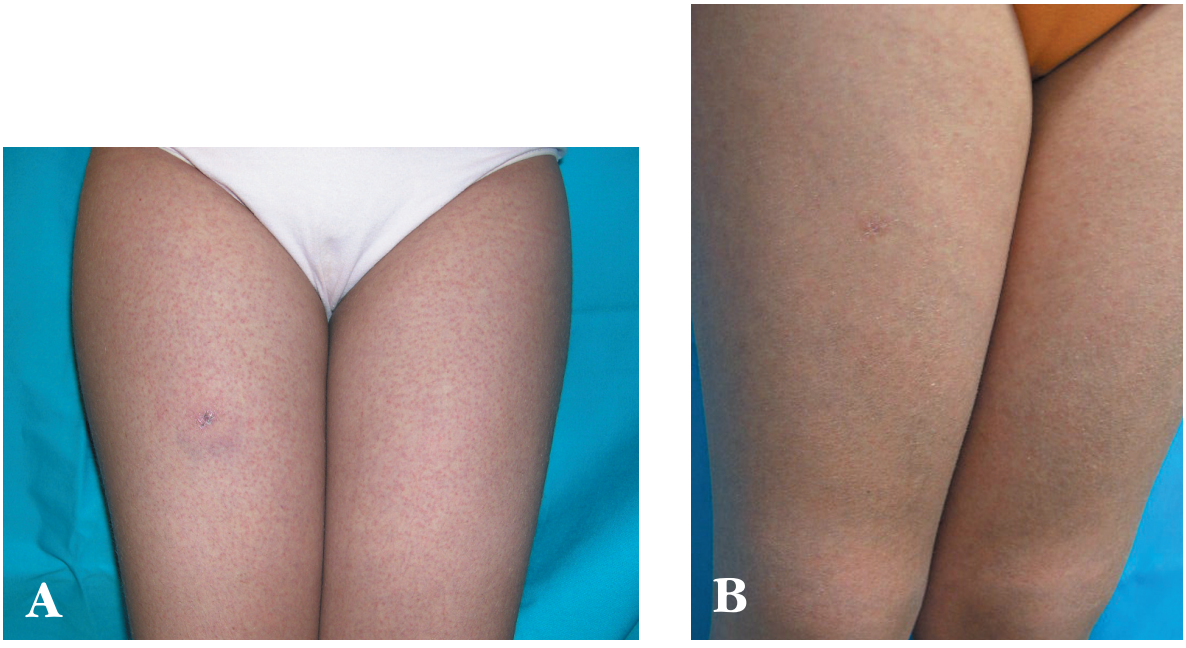


Figura 3: Paciente 5, antes (A) e depois de 12 sessões (B) de tratamento com Puva sistêmico

na forma aguda como crônica. Pode ser utilizada como monoterapia ou como adjuvante ao tratamento imunossupressor sistêmico, com o objetivo de evitar ou diminuir o tempo de tratamento e as doses das medicações imunossupressoras.[9] Apesar do risco de carcinogênese, a fotoação ou a exacerbação induzida pela UV, a fototerapia parece exibir relação risco/benefício viável.[12, 13]

A Puva é tratamento bem tolerado e permite o controle da doença. A radiação com UVB de faixa estreita pode ser considerada opção para pacientes que apresentam DECH com envolvimento hepático mais grave.

Este estudo demonstrou que a fototerapia é opção terapêutica segura, com boa concordância com trabalhos semelhantes,[14-19] promovendo melhora das lesões cutâneas, ganho de mobilidade e impacto na qualidade de vida dos pacientes.[13] Os resultados devem ser confirmados em estudos maiores e com Puva e UVB sendo comparados com outras modalidades de tratamento preconizadas.

CONCLUSÃO

A fototerapia mostrou-se efetiva no tratamento das manifestações cutâneas da DECH aguda e crônica. A Puva permite o controle da doença, e a UVB de faixa estreita pode ser alternativa para pacientes impossibilitados de utilizar medicação sistêmica. ❑

REFERÊNCIAS

1. Appelbaum FR. The current status of hematopoietic cell transplantation. Annu Rev Med. 2003;53:491-512.
2. Simpson D. Drug therapy for acute graft-versus-host disease. Blood Rev. 2000;14:190-204.
3. Schaffer JV. The changing face of graft-versus-host disease. Semin Cutan Med Surg. 2006;25:190-200.
4. Firoz BF, Lee SJ, Nghiem P, Qureshi AA. Role of skin biopsy to confirm suspected acute graft-vs-host disease. Arch Dermatol. 2006;142:175-82.
5. Silva MM, Bouzas LFS, Filgueira AL. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. An Bras Dermatol. 2005;80:69-80.
6. Peñas PF, Fernández-Herrera J, García-Diez A. Dermatologic treatment of cutaneous graft versus host disease. Am J Clin Dermatol. 2004;5:403-16.
7. Aubin F, Mousson C. Ultraviolet light-induced regulatory (suppressor) T cells: an approach for promoting induction of operational allograft tolerance? Transplantation. 2004;77(Suppl):S29-31.
8. Aranha FJP. The influence of graft monocytes on graft-versus-host disease and the evolution of allogeneic bone marrow transplantation. Rev Bras Hematol Hemoter. 2002;24:145-6.
9. Calzavara PP, Porta F, Izzi T, Venturini M, Capezzera R, Zane C, et al. Prospects for ultraviolet A1 phototherapy as a treatment for chronic cutaneous graft-versus-host disease. Haematologica. 2003;88:1169-75.
10. Duarte I, Buense R, Kobata C. Fototerapia. An Bras Dermatol. 2005;80:523-32.
11. Bolaños-Meade J, Vogelsang GB. Novel strategies for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Curr Opin Hematol. 2005;12:40-4.
12. Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. BMC Dermatol. 2004;204:11.
13. Ziemer M, Thiele JJ, Gruhn B, Elsner P. Chronic cutaneos graft-versus-host disease in two children responds to UVA1 therapy: improvement of skin lesions, joint mobility, and quality of life. J Am Acad Dermatol. 2004;51:318-9.
14. Grundmann-Kollmann M, Martin H, Ludwig R, Klein S, Boehncke WH, Hoelzer D, et al. Narrowband UV-B phototherapy in the treatment of cutaneous graft versus host disease. Transplantation. 2002;71:1631-4.
15. Wiesmann A, Weller A, Lischka G, Klingebiel T, Kanz L, Einsele H. Treatment of acute graft-versus-host disease with PUVA (psoralen and ultraviolet irradiation): results of a pilot study. Bone Marrow Transplant. 1999;23:151-5.
16. Leiter U, Kaskel P, Krähn G, Gottlöber P, Bunjes D, Peter RU, et al. Psoralen plus ultraviolet-A-bath photoxhemotherapy as an adjunct treatment modality in cutaneous chronic graft-versus-host disease. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2002;18:183-90.
17. Furlog T, Leisenring W, Storb R, Anasetti C, Appelbaum FR, Carpenter FR, et al. Psoralen and ultraviolet A irradiation (PUVA) as therapy for steroid-resistant cutaneous acute graft-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8:206-12.
18. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. Blood. 2007;109:4119-26.
19. Wetzig T, Sticherling M, Simon JC, Hegenbart U, Niederwieser D, Al-Ali HK. Medium dose long-wavelenght ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. Bone Marrow Transplant. 2005;35:515-9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:
Ida Duarte
Rua Diana 820 /151 São Paulo , SP
05019 000
Tel.:/fax: 11 38714018.

Como citar este artigo/*How to cite this article*: Duarte I, Voltarelli P, Lazzarini R, Bedrikow RB. Fototerapia na doença enxerto contra hospedeiro. An Bras Dermatol. 2008;83(5):***425-9.***