



REVISTA MÉDICA UNIVERSITARIA
Facultad de Ciencias Médicas - UNCuyo
Vol 15 – Nº1 – 2019
ISSN 1669-8991



Caso clínico

Aftas orales en un paciente con enfermedad de Wilson

Aguerre MF¹, Senarega A¹, Innocenti AC¹, Rivarola E^{1,2}.

¹Hospital L. Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

² Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Correo de contacto: aguerremariaflores@gmail.com

RESUMEN

La estomatitis aftosa recurrente es la enfermedad ulcerativa más común de la mucosa oral. Ocurre mayormente en adultos jóvenes sanos, afectando al 20% de la población general.

Se ha propuesto que puede deberse a alteraciones tanto locales como sistémicas, de causa inmunológica, alérgica, nutricional y hematológica como la anemia.

ABSTRACT

Recurrent aphthous stomatitis in a patient with Wilson`s disease

Recurrent aphthous stomatitis is the most common ulcerative disease of the oral mucosa. It occurs mostly in healthy young adults, affecting 20 % of the general population.

It has been proposed that it may be due to local or systemic alterations, including immunological,

Se reporta el caso de una estomatitis aftosa recurrente en un paciente con anemia severa asociada a enfermedad de Wilson.

PALABRAS CLAVE: Estomatitis aftosa recurrente, enfermedad de Wilson, terapia tópica, terapia sistémica.

allergic, nutritional and hematological diseases such as anemia.

We report a case of a recurrent aphthous stomatitis in a patient with severe anemia associated with Wilson`s disease.

KEY WORDS: Recurrent aphthous stomatitis, Wilson`s disease, topical administration.

Introducción

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) es la afección inflamatoria y ulcerativa más frecuente de la cavidad oral. ⁽¹⁻⁴⁾En la mayoría de los pacientes la causa es desconocida. ^(1,3,5)Se han descrito múltiples asociaciones, siendo la anemia crónica una de ellas. ^(4,6)Dentro de las causas de anemia crónica se encuentra la enfermedad de Wilson (EW), patología que se diagnosticó en nuestro paciente. ⁽⁷⁾

La EW es una enfermedad autosómica recesiva que se debe a una mutación en el transportador ATP-7B, que une el cobre a la apoceruloplasmina y elimina su exceso a la bilis. ⁽⁷⁾ Se produce una alteración en el metabolismo del cobre, ocasionando su acúmulo en diferentes tejidos, principalmente hígado, núcleos de la base del cerebro y córnea. ^(7,8)

Es una patología poco frecuente, presentando una prevalencia de 10 a 30 casos por millón de

habitantes.^(7,8) A continuación, se presenta el caso de un paciente que presentó EAR como parte del cuadro clínico de debut de la EW.

Caso clínico

Paciente de 31 años de edad con antecedentes de tabaquismo actual y obesidad grado I que comenzó 24 horas previas al ingreso con dolor abdominal difuso de intensidad 8/10, vómitos de tipo alimentario y luego biliosos, coluria, hipocolia e ictericia cutáneo-mucosa. Presentaba mal estado general acompañado de anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda y hepatitis aguda por lo que se internó en terapia intensiva, recibiendo hemodiálisis diaria, con buena evolución en el transcurso de 1 semana. Al alta, el paciente concurre a consultorio externo evidenciándose

Discusión

El término aftas deriva del griego *aphtha*, que significa ulceración.^(1,3) Se estima que el 20% de la población general presenta EAR, siendo más frecuente en adultos jóvenes, mujeres y en pacientes con elevado nivel socioeconómico.^(2,3,6,9) La etiología es desconocida, pero la recurrencia de los episodios puede estar asociada a diferentes factores locales, genéticos, inmunológicos, enfermedades sistémicas subyacentes, infecciones, alteraciones hematológicas, nutricionales, alergia alimentaria y estrés.^(1-5,10) Entre los factores locales se debe considerar el traumatismo crónico de la mucosa oral.^(2,5,6,9-11) Este puede ser provocado por una acción irritante mecánica y repetitiva asociada al cepillado con cerdas duras, a alimentos de borde cortante, dientes defectuosos (mal posicionados o con superficies afiladas o ásperas debido a caries o fracturas), dentaduras mal adaptadas, aparatos, mordeduras o a movimientos parafuncionales.^(6,9-11) La colocación de anestesia superficial brusca también es un factor que facilita la aparición de estas lesiones.⁽¹⁰⁾ Se ha observado que el hábito de fumar no predispone a EAR debido a que se produce una mayor queratinización del epitelio provocado por la nicotina.^(5,7,10) Individuos con una historia familiar positiva de EAR tienden a presentarla en edades tempranas; y los niños, con antecedentes de ambos padres con EAR presentan un 90% de riesgo de desarrollarla.⁽²⁾ Respecto de las alteraciones inmunológicas, hay una preponderancia de citoquinas Th1 proinflamatorias (IL-2, IL-12, INF- γ ,

palidez, ictericia cutáneo-mucosa y lengua depapilada. Se constataron dos aftas, ambas en mucosa labial inferior, de 1 cm de diámetro, con bordes eritematosos y fondo fibrinoso, acompañadas de intenso dolor (Figura 1). Se solicitaron exámenes complementarios observándose cupremia de 157ug/dl (VN: 64-115,9 ug/dl) y cupruria de 127,7 mg/ 24 horas (VN: 15-64). Con estos valores, se arribó al diagnóstico de enfermedad de Wilson. Se indicó dieta baja en cobre y clobetasol tópico en lesiones orales, con franca mejoría de las mismas en 14 días (Figura 2).

TNF- α , aumento linfocitos B y células NK, con reactivación e hiperreactividad de los neutrófilos y disminución de los CD4.^(2,5,6,10) Entre las enfermedades sistémicas subyacentes, se menciona mayor frecuencia de EAR en la enfermedad celíaca, colitis ulcerosa, enfermedad de Chron, síndrome de Behçet, síndrome MAGIC (úlceras orales y genitales e inflamación del cartílago), síndrome PFAPA (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis), síndrome de Sweet, lupus eritematoso sistémico, neutropenia cíclica y en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, presentando estos últimos episodios más frecuentes, dolorosos y de larga duración.^(1-3,5,6,9) Algunos autores mencionan antígenos bacterianos predisponentes para EAR como *Streptococcus oralis* y *Helicobacter pylori* y virales, como virus del herpes simple, virus varicela zóster, citomegalovirus y adenovirus^(2,5). Dentro de las alteraciones hematológicas se ha visto asociación con neutropenia, anemia y síndromes mielodisplásicos.^(2-4,6) Cabe destacar que la EAR es más frecuente en pacientes con déficit de hierro, ácido fólico, zinc, vitamina B1, B2, B6 y B12.^(1-3,5,6) Se encontró que podría existir una relación entre alergia alimentaria y EAR.⁽²⁾ En pacientes con refractariedad al tratamiento y presencia de alergias alimentarias, entre ellas, leche, trigo y queso, se observó que la eliminación en la dieta de estos productos fue beneficiosa en un pequeño subgrupo de pacientes.⁽²⁾ El estrés es un factor desencadenante de EAR y ciertos medicamentos

como agentes citotóxicos, radioterapia, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, fenobarbital y piroxicam se han asociado con EAR.^(1,2,5,6)

Clínicamente los pacientes con EAR presentan parestesia como síntoma prodrómico.⁽³⁾ Luego aparece una mácula que evoluciona a necrosis y ulceración.⁽³⁾ La lesión típica de la EAR es una ulceración redonda u ovalada, dolorosa, cubierta por una fibro-membrana blanco-amarillenta delgada, adherente, rodeada por un halo eritematoso periférico.^(1-3,5) Se clasifican según su tamaño, localización y patrón de cicatrización en aftas menores, mayores y herpetiformes.^(1-6,9,10) La EAR menor representa el 85% de los casos y se caracteriza por lesiones de hasta 1 cm de diámetro que resuelven en menos de 2 semanas sin dejar cicatriz.^(1-6,9,10) La EAR mayor se presenta como úlceras superiores a 1 cm de diámetro, de más de 2 semanas de evolución y puede dejar cicatriz.^(1-6,10) Por último, la variante herpetiforme es poco frecuente y se manifiesta con úlceras de hasta 0,5 cm de diámetro, muy numerosas llegando a dar imágenes agrupadas que pueden ser confundidas con herpes intraoral recurrente.^(1-6,9,10)

Respecto a la EW, las manifestaciones clínicas son diversas y están influenciadas por los depósitos de cobre.⁽⁷⁾ A nivel hepático puede manifestarse como cirrosis hepática, insuficiencia hepática o ser asintomática.⁽⁸⁾ En el sistema nervioso puede producir psicosis, rigidez, ataxia y temblor.⁽⁸⁾ Su acumulación en la córnea produce el anillo de Kayser-Fleischer, que es un hallazgo típico de la enfermedad.^(7,8) En el riñón produce insuficiencia renal, nefrocalcinosis, hematuria y proteinuria.^(7,8) Además, puede depositarse en la membrana de los hematíes ocasionando anemia hemolítica.^(7,8) El diagnóstico se realiza en base a las manifestaciones clínicas, pruebas de laboratorio y estudio genético.^(7,8) En cuanto al caso presentado, el paciente se manifestó con insuficiencia hepática e insuficiencia renal, acompañado de anemia hemolítica. No se encontró en la literatura consultada reportes de EAR como manifestación clínica de EW, pero es conocida la EAR asociada a alteraciones hematológicas, como diversas formas de anemia, por lo que creemos que en nuestro paciente fue la anemia hemolítica la asociación directa con las

aftas.^(4,6)

El tratamiento de la EAR se basa en prevenir las recurrencias y aliviar el dolor.^(1,9,10) Siempre deben considerarse los factores desencadenantes antes citados y tratarlos, como el trauma y la anemia, entre otros.^(1,5) Su manejo adecuado depende de la severidad de los síntomas, frecuencia, tamaño y número de lesiones.^(2,4) Se deben prevenir los factores traumáticos desencadenantes, como cúspides dentales agudas, fracturas de elementos odontológicos, restauraciones desbordantes, movimientos parafuncionales, tics y cualquier otro factor que ocasione trauma local por lo que se recomiendan los controles odontológicos frecuentes.^(3,10,11) Es necesario una buena técnica de higiene oral, sin factores sépticos periodontales ni odontológicos para evitar la presencia de inflamación.⁽¹⁾ Se recomienda evitar alcohol, picantes, cítricos y pasta de dientes que contengan lauril sulfato de sodio para reducir la duración de las aftas y el dolor asociado.^(1,3,9) La terapia tópica es efectiva, puede utilizarse emolientes tópicos solos, como orobase o en combinación con benzocaína.^(1,2,9) El tratamiento habitual son los corticoides locales: acetona triamcinolona pasta al 0,1%, fluocinonida gel al 0,05%, clobetasol gel al 0,05% y solución de dexametasona (0,5 mg/ml), aplicados entre 2 a 3 veces por día.^(1,3,4) La tetraciclina o minociclina tópica pueden utilizarse debido a que disminuyen el dolor y el tiempo de cicatrización, con resultados variables.^(1,2) Otras intervenciones descritas son ablación láser, cauterización con nitrato de plata.⁽¹⁾ Los corticoides orales solos o en combinación con otros inmunosupresores están indicados en casos excepcionales, cuando el paciente presente enfermedad severa con odinofagia intensa que dificulte la deglución, o dolor resistente al tratamiento.^(1,2,4) Se ha documentado que son eficaces en reducir la formación de nuevas lesiones aftosas: talidomida, pentoxifilina, colchicina, dapsona, azatioprina, metrotexato, interferón alfa, levimasol y biológicos que inhiben TNF-a como infliximab y etanercept.^(1,2,4,9,10) La talidomida es un potente antiinflamatorio e inmunomodulador que reduce la actividad de TNF-a, dentro de sus efectos colaterales se deben tener en cuenta la teratogénesis y neuropatía periférica.^(1,2,12) La

pentoxifilina suprime TNF-a y la quimiotaxis de los neutrófilos, y se utiliza en dosis de 400 mg, 3 veces al día.^(2,3,9) La dapsona inhibe la acción quimiotáctica de los neutrófilos y se administra en dosis que varían entre 100 a 150 mg/día, sugiriéndose el dosaje previo de glucosa6-fosfato-deshidrogenasa debido a que presenta como efecto adverso hemólisis.⁽⁹⁾ Se ha observado que la colchicina también inhibe la actividad quimiotáctica de los neutrófilos, siendo su dosis de 0,6-1,2 mg/kg/día, estando contraindicada en el embarazo.^(2,9)

El tratamiento específico de la EW se basa en reducir el depósito excesivo tisular de cobre, prevenir su acumulación y reducir las complicaciones asociadas.⁽⁷⁾ El mismo debe mantenerse a lo largo de la vida.⁽⁷⁾

Para reducir el depósito excesivo tisular se utilizan quelantes del cobre como D-penicilamina (250-500 mg/día, dividida en 2 o 4 dosis) y trientina (750 mg/d a 2000 mg/d, divide en 3 dosis).^(7,8) Debido a que la D-penicilamina posee un efecto antipiridoxina, debe asociarse al tratamiento vitamina B 6 en dosis de 25 mg/día.^(7,8) Es importante indicar una dieta pobre en cobre, que consiste en evitar setas, cacao, frutos

secos, vísceras, moluscos, mariscos y brócoli.^(7,8) Además, se utilizan sales de zinc (gluconato, sulfato, acetato), que disminuyen su absorción intestinal y facilitan su excreción en las heces.^(7,8) Cabe destacar, que el mejor tratamiento de las complicaciones hepáticas es el trasplante y se aconseja cuando la afectación de este órgano es severa o fulminante.^(7,8) En nuestro paciente, la restricción del aporte de cobre en la alimentación se asoció a una rápida mejoría de la EAR.

Conclusiones

Son numerosos los factores que inciden en las recidivas de las aftas orales, entre ellos, los trastornos hematológicos como la anemia, que es una manifestación de la EW y corresponde a la patología que presentó nuestro paciente. Además, es importante recordar que en la EW debe realizarse un trabajo multidisciplinario para su manejo adecuado. Es necesario recalcar que no hay un solo tratamiento efectivo para EAR, por lo existen múltiples tratamientos tópicos y sistémicos.

Referencias bibliográficas

1. Shah K, Guarderas J, Krishnaswamy G. Aphthous stomatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 117(4):341-343.
2. Akintoye S, Greenberg M. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2014 April ; 58(2): 281-297.
3. Cui RZ, Bruce AJ, Roger III RS. Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in Dermatology.* 2016;34:475-481.
4. Stoopler ET, Sollecito TP. Recurrent Oral Ulcers. *JAMA Clinical Challenge.* 2015;313(23):2373-2374.
5. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of Recurrent Aphthous Stomatitis and the Role of Immunologic Aspects : Literature Review. *Arch. Immunol.* 2014;62:205-215.
6. Toche P, Salinas J, Guzmán M, et ál. Úlceras orales recurrentes: Características clínicas y diagnóstico diferencial. *Rev Chil Infect.* 2007; 24(3): 215-219
7. Millán Jiménez A, Ruiz Moreno M . Enfermedad de Wilson. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP.* 2010;189-196.
8. Pfeiffer R. Wilson disease. *American Academy of Neurology.* 2016;22(4):1246-1261.
9. González ZC. Aftosis recurrente. *Dermatol. argent.* 2010;16(3):177-188
10. Rioboo Crespo M, Bascones Martínez A. Aftas de la mucosa oral. *Av. Odontoestomatol.* 2011; 27 (2): 63-74.
11. Piemonte ED, Lazos P, Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa , oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2010; 39: 513-517.
12. Brocklehurst P, Tickle M, Glenn AM, et ál. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers)

(Review). *TheCochraneLibrary*. 2012;(9):1-80.
13. Ordi-ros J, Cosiglio FJ. Indicaciones

terapéuticas actuales de la talidomida y la lenalidomida. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(8):360–364.



Figura 1: Dos aftas en mucosa labial inferior, con bordes eritematosos y fondo fibrinoso



Figura 2: Clara mejoría de la lesión en el control a los 14 días posteriores