

# Efeitos tardios do transplante de medula óssea alogênico: estudo retrospectivo em 98 pacientes receptores

*Late complication of allogeneic bone marrow transplantation: retrospective study of 98 receptor patients*

Claudio Maranhão Pereira<sup>1,2</sup>, Patrícia Freire Gasparetto<sup>3</sup>, Maria Elvira Pizzigatti Correa<sup>3</sup>, Carmino Antonio Souza<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Curso de Odontologia da Universidade Paulista, Goiânia-GO, Brasil; <sup>2</sup>Curso de Odontologia da Universidade Estácio de Sá, Goiânia-GO e Brasília-DF, Brasil; <sup>3</sup>Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, Brasil.

## Resumo

**Objetivo** – A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro crônica (DECHc) é uma das mais frequentes complicações tardias do transplante de medula óssea alogênico. A cavidade bucal é o local de maior acometimento desta patologia. **Métodos** – Este estudo visa investigar a incidência de DECHc, os locais de acometimento, assim como o tipo de lesão em cavidade bucal. Foram avaliados, retrospectivamente, através de prontuários médicos, 98 pacientes que foram submetidos a transplante de medula óssea alogênico no Hemocentro/Unicamp, em um período de um ano. Foram analisadas a presença ou ausência da DECH crônica, os sítios de maior acometimento das lesões e, quando em cavidade bucal, os locais e aspecto clínico mais importantes. **Resultados e Conclusões** – Dos 98 pacientes, 64 apresentavam DECHc. Destes, 51 apresentavam envolvimento bucal. Em boca, 27 foram em mucosa jugal e a forma clínica mais frequente foi a liquenóide. Nenhum fator encontrado pode contribuir com a severidade da DECHc em cavidade bucal assim como suas manifestações clínicas.

**Descritores:** Doença enxerto-hospedeiro/complicações; Transplante de células-tronco hematopoiéticas; Úlceras orais; Transplante de medula óssea; Transplante homólogo

## Abstract

**Objective** – Chronic graft versus host disease (cGVHD) is the most common late complication of allogeneic bone marrow transplantation. Oral cavity is the most common site of involvement of cGVHD. **Methods** – This study sought to investigate the incidence of cGVHD, the site of involvement, as well as the kind of oral lesions that resulted. They had been evaluated through medical handbooks, 98 patients who had been submitted the blood marrow alogenic transplant in the Hemocentro/Unicamp, in a period of one year. The presence or absence of the chronic GVHD had been analyzed, the side of the body injuries and, when in oral cavity, the more important places and clinical aspect. **Results and Conclusions** – Of ninety eight patients, sixty four were cGVHD. Fifty one patients presented oral involvement. On the oral cavity, twenty seven were on buccal mucosa and the clinic features most prevalent was the lichenoid type. No factor that could contribute to the severity of cGVHD oral lesions was found.

**Descriptors:** Graft vs host disease/complications; Hematopoietic stem cell transplantation; Oral ulcer; Bone marrow transplantation; Transplantation, homologous

## Introdução

Denomina-se transplante de medula óssea (TMO) ao procedimento terapêutico onde é realizada a infusão venosa de células do tecido hematopoiético, com a finalidade de restabelecimento da hematopoiese após a aplasia medular, seja ela de causa benigna primária, secundária a neoplasia maligna ou ainda relacionada ao tratamento realizado para estas neoplasias<sup>1,2</sup>.

Os transplantes de medula óssea podem ser divididos basicamente em dois tipos: o alogênico, onde o doador apresenta compatibilidade com o receptor em termos de HLA (antígeno de histocompatibilidade maior) e o transplante autólogo onde não existe doador e as células utilizadas são provenientes do próprio paciente. Quando realizado entre irmãos gêmeos, o transplante alogênico é denominado de singênico<sup>3-5</sup>.

Uma das principais causas de mortalidade e de morbidade do TMO alogênico é a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). É uma síndrome que concilia características de autoimunidade e imunodeficiência. Afeta vários órgãos, principalmente pele, fígado, intestino e cavidade bucal, podendo ter consequências letais. Os sinais sistêmicos são variados dependendo do órgão envolvido e de seu caráter agudo ou crônico<sup>3-4</sup>.

A DECH aguda é tipicamente observada nas primeiras semanas após o TMO. Afeta cerca de 50% dos pacientes transplantados de medula óssea<sup>4,6</sup>. A DECH crônica pode representar uma continuação de um caso prévio de DECH agudo, ou desenvolver-se mais de 100 dias após o TMO. Considera-se que o DECH crônico desenvolva em 25 a 50% dos pacientes que se submetem ao TMO. Dos

pacientes que desenvolvem DECH crônicos, 80% desenvolvem lesões orais. Geralmente, caracteriza-se por lesões liquenóides típicas. Os pacientes normalmente queixam-se de queimação, xerostomia e dor, geralmente associadas a ulcerações<sup>4-7</sup>.

Uma vez a DECHc sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade do paciente receptor de TMO e estando intimamente relacionada à qualidade de vida destes pacientes, visou-se analisar a incidência e características desta alteração em um grupo de pacientes submetidos ao TMO alogênico.

## Métodos

Foram avaliados, retrospectivamente, através de prontuários médicos, 98 pacientes que foram submetidos a transplante de medula óssea alogênico no Hemocentro/Unicamp, em um período de um ano.

A pesquisa focou na análise da presença ou ausência da DECH crônica, os sítios de maior acometimento das lesões e, quando em cavidade bucal, os locais e aspecto clínico mais importantes.

Apesar de não ser o objetivo da pesquisa, foi observada também a doença de base que o paciente apresentava previamente ao TMO. Também foi observado o tipo de enxerto (medula óssea ou de células progenitoras hematopoiéticas periféricas).

Para determinação da presença e estágio da DECH crônica, todos os pacientes no decorrer de seu tratamento, eram submetidos à biópsia de glândula salivar menor como protocolo hospitalar<sup>8</sup>. As biópsias eram realizadas com “punch” de 0,5 cm em região de mu-

cosa labial inferior. A amostra era fixada em formol 10% e processada em blocos de parafina. A análise histopatológica era realizada com coloração de rotina (Hematoxilina e Eosina) em cortes preparados em lâminas de estudo microscópico.

Este estudo seguiu as normas previamente descritas pelo Centro Brasileiro de Pesquisas Médicas, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

## Resultados

Dos 98 pacientes avaliados, 72 (73,5%) eram do gênero masculino e 26,5% do gênero feminino. Em relação à doença de base, observou-se que 63% apresentavam diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica, 15,8% Anemia Aplástica Severa, 10,5% Leucemia Mielóide Aguda, entre outros diagnósticos com menor proporção como a Leucemia Linfocítica Aguda e o Mieloma Múltiplo. Sessenta e sete pacientes receberam transplante de medula óssea e 31 receberam transplante de células progenitoras hematopoiéticas periféricas.

Dos 98 pacientes avaliados, 64 tinham DECH crônico. Destes, 51 desenvolveram lesões em boca, 41 em fígado, 24 em pele e 22 em outros sítios (como intestino e olho), como pode ser observado na Tabela 1.

Treze pacientes desenvolveram DECH crônica em pele, fígado e boca simultaneamente e 44 pacientes apresentaram lesões em 2 ou mais sítios diferentes simultaneamente. Somente 9 pacientes desenvolveram DECH crônico apenas em boca (Tabela 2).

Dos pacientes que desenvolveram em boca, 27 foram em mucosa jugal, 8 em palato, 6 em lábio, 6 em língua, 2 em gengiva e 2 em outros sítios não especificados. A forma clínica mais encontrada foi a do tipo liquenóide presente em 34 pacientes que apresentavam lesões em cavidade bucal (Tabela 3).

**Tabela 1. Distribuição dos pacientes quanto ao desenvolvimento de DECH crônico**

Nº pacientes	DECH crônico	Sem DECH
98 (100%)	64 (65,3%)	34 (34,7%)

**Tabela 2. Distribuição dos pacientes portadores de DECH crônico quanto aos sítios de localização**

Nº pacientes	Pele	Fígado	Boca	Outros sítios	2 ou + sítios
64	24 (37,5%)	41 (64%)	51 (79,6%)	22 (34,3%)	44 (68,75%)

**Tabela 3. Distribuição dos pacientes quanto à localização das lesões em cavidade bucal**

Lábio	Palato	Mucosa jugal	Língua	Gengiva/rebordo	Outros
8	6	27	6	2	2

## Discussão e Conclusões

As mucosites e ulcerações bucais ocorrem em aproximadamente 75% de todos os pacientes submetidos a TMO<sup>8</sup>. A etiologia de lesões orais nos pacientes que se submetem aos tratamentos oncológicos é multifatorial e envolve os efeitos secundários da quimioterapia e da radioterapia, os episódios da infecção, assim como a DECH<sup>9</sup>. A cavidade oral é um sítio de alta predileção para o acometimento da DECH crônica. Pode ser a primeira expressão ou mesmo o único local detectável de DECH<sup>10</sup>.

A DECH é a principal causa de mortalidade e morbidade dos pacientes submetidos ao TMO alogênico. Atualmente duas formas de DECH são descritas: aguda e crônica<sup>3-5</sup>. A forma aguda é diagnosticada em 30-50% dos receptores de medula óssea e sua mortalidade varia entre 20 a 30% dos casos<sup>3-4,6</sup>. A sua contraparte crônica acomete cerca de 50% dos pacientes com mortalidade variando em torno de 5% dos casos. Em cerca de 80% dos pacientes, a mucosa bucal está envolvida pela DECH crônica, e, uma vez presente, pode

indicar a presença de DECH sistêmica. Clinicamente apresenta-se de forma polimórfica, mas normalmente mimetiza alterações autoimunes como líquen plano reticular ou atrófico<sup>4-7</sup>.

Neste estudo observou-se que a maioria dos pacientes submetidos ao TMO alogênico desenvolvem DECH crônico, sendo a cavidade bucal um dos sítios mais acometidos, seguida pelo fígado e pele. Também se observou que em grande parte dos pacientes que desenvolvem DECH crônico, as lesões acometem mais de um sítio do organismo de forma simultânea. Os resultados desta pesquisa corroboram com os descritos na literatura, onde a cavidade bucal é o principal sítio de envolvimento da DECH crônica seguida do fígado, pulmão, pele e aparelho gastrointestinal<sup>11-12</sup>.

Em cerca de 80% dos pacientes, a mucosa oral é envolvida e pode servir como um índice de previsão para presença de DECH em outros sítios orgânicos. Geralmente, as lesões aparecem de forma liquenóide, eritema, atrófica-ulcerativa e hiperqueratótica<sup>9</sup>. As lesões orais do DECH crônico assemelham-se àquelas vistas em uma variedade de outras doenças autoimunes do tecido conexivo, incluindo o Líquen plano reticular e atrófico, a esclerose múltipla, o lúpus e a síndrome de Sjögren's<sup>13-14</sup>. As lesões orais do DECHc pode causar dor severa, disfagia e conduzir o paciente a carências nutricionais, impactando negativamente em sua qualidade de vida. O aspecto liquenóide é o mais descrito e ocorrem em 80-100% dos pacientes com manifestações orais do DECHc<sup>14-18</sup>. Mucocelas superficiais, ageusia e os granulomas piogênicos são outras manifestações raras do DECHc em cavidade bucal<sup>19-20</sup>. Na amostragem, quando em cavidade bucal, o local mais acometido foi a mucosa jugal. Normalmente as lesões apresentam aspectos característicos de reação liquenóide mimetizando o líquen plano reticular, concordando com o já descrito na literatura supracitada.

Assim, como descrito na literatura especializada, observou-se que a DECH crônica é um dos principais problemas tardios do TMO alogênico. O seu diagnóstico, controle e acompanhamento são fundamentais para a sobrevivência do paciente.

## Referências

- Hunter AE, Haynes AP, Russell NH. Bone marrow transplantation: current situation, complications and prevention. *J Antimicrob Chemother.* 1995;36 Suppl B:119-33.
- Storb R, Thomas ED. Allogeneic bone-marrow transplantation. *Immunol Rev.* 1983;71:77-102.
- Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 1991;324:667-74.
- Sullivan KM. Acute and chronic graft-versus-host disease in man. *Int J Cell Cloning.* 1986;4 Suppl 1:42-93.
- Woo SB, Lee SJ, Schubert MM. Graft-vs-host disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1997;8:201-16.
- Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer.* 2004;101:1936-46.
- Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, Weiden PL, Witherspoon RP, McDonald GB *et al.* Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: Adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood.* 1981;57:267-76.
- Nakamura S, Hiroki A, Shinohara M, Gondo H, Ohyama Y, Mouri T *et al.* Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogeneic. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1996;82:556-63.
- Eggleston TI, Ziccardi VB, Lumerman H. Graft-versus-host disease. Case report and discussion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86:692-6.
- Demarosi F, Bez C, Sardella A, Lodi G, Carrasi A. Oral involvement in chronic graft-vs-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol.* 2002;138:842-3.
- Atkinson CM, Horowitz MM, Gale RP, Lee MB, Rimm AA, Bortin MM. Consensus among bone marrow transplanters for diagnosis, grading and treatment of chronic graft-versus-host disease. Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant.* 1989;4:247-54.
- Franca CM, Domingues-Martins M, Volpe A, Pallotta Filho RS, Soares de Araujo N. Severe oral manifestations of chronic graft-vs.-host disease. *J Am Dent Assoc.* 2001;132:1124-7.
- Dominguez RA, Aznar MT, Barberia LE, Cabrera SE. Oral manifestations of graft versus host disease. Case report. *Med Oral.* 2003;8:361-5.

14. Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Van Vliet-Constantinidou C, Peristeri J, Goussitis E, Petropoulos D *et al*. The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Oral Pathol Med*. 2001;30:148-53.
15. Hiroki A, Nakamura S, Shinohara M, Oka M. Significance of oral examination in chronic graft-versus-host disease. *J Oral Pathol Med*. 1994;23:209-15.
16. Rodu B, Gockerman JP. Oral manifestations of the chronic graft-v-host reaction. *JAMA*. 1983;249:504-7.
17. Schubert MM, Sullivan KM. Recognition, incidence, and management of oral graft-versus-host disease. *NCI Monogr*. 1990;9:135-43.
18. Nagler R, Marmary Y, Krausz Y, Chisin R, Markitziu A, Nagler A. Major salivary gland dysfunction in human acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:219-24.
19. LeVeque FG. An unusual presentation of chronic graft versus host disease in an unrelated bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;69:581-4.
20. Lee L, Miller PA, Maxymiw WG, Messner HA, Rotstein LE. Intraoral pyogenic granuloma after allogeneic bone marrow transplant. Report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;78:607-10.

**Endereço para correspondência:**

Cláudio Maranhão Pereira  
Departamento de Patologia Oral  
Curso de Odontologia  
Universidade Paulista – Campus Flamboyant  
BR-153, s/nº – Chácara Alto da Glória  
Goiânia-GO, CEP 74000-000  
Brasil

E-mail: odontologiabrasilia@unip.com

Recebido em 13 de julho de 2009

Aceito em 21 de março de 2010