

## DECH crônica: fator preditivo para rinossinusite no transplante de medula óssea

## Chronic GVHD: predictive factor for rhinosinusitis in bone marrow transplantation

Erica Ortiz<sup>1</sup>, Eulalia Sakano<sup>2</sup>, Carmino Antonio De Souza<sup>3</sup>, Afonso Vigorito<sup>4</sup>, Katia A. B. Eid<sup>5</sup>

Palavras-chave: DECH, rinossinusite, TMO.  
Keywords: GVHD, rhinosinusitis, BMT.

### Resumo / Summary

**Introdução:** transplante de medula óssea (TMO) é uma opção de tratamento para doenças hematológicas, tumorais e imunodeficiências e tem sido realizado com maior frequência. O TMO predispõe a infecções de VAS e complicações, dentre estas as rinossinusites (RS). Quimioterapia, radioterapia, infecções virais, antibioticoterapia e doença do enxerto versus hospedeiro (DECH) são fatores predisponentes para RS. **Objetivo:** Verificar frequência das RS no TMO e relação com DECH. Tentar estabelecer qual melhor tratamento para as RS no TMO. **Método:** Avaliação otorrinolaringológica de 2 grupos com 35 (gI) e 24 (gII) pacientes, antes e depois do TMO; e tratados individualmente com antibióticos e/ou punção de seios maxilares e/ou sinusectomia endoscópica. **Resultados:** Nenhum apresentou RS antes do TMO; 42,8% dos TMO do gI tiveram RS e 34%, DECH; enquanto 58% do gII tiveram RS e 25%, DECH. No total, 49% tiveram RS e 30,5% com DECH. Houve significativa maior frequência de RS em DECH crônica. A cirurgia foi indicada para tratamento de RS no TMO com DECH crônica. **Conclusão:** A frequência de RS no TMO foi de 49%; DECH crônica é um fator predisponente para RS; a sinusectomia pode ser necessária nos pacientes com DECHc e RS.

**Introduction:** Bone marrow transplantation (BMT) is a treatment option for hematological diseases and immunodeficiency. It is frequently used today. BMT predisposes patients to upper airway infections and its complications, such as rhinosinusitis (RS). Chemotherapy, radiotherapy, viral infections, antibiotic therapy, graft versus host disease (GVHD) are rhinosinusitis predisposing conditions. **Aim:** to investigate RS frequency in this population and its relationship to GVHD; to try and establish the best treatment for RS in these patients. **Method:** ENT evaluation of two groups. One group with 35 patients (gI) and another with 24 patients (gII), before and after BMT. They were treated with antibiotics, maxillary sinus puncture or endoscopic sinusectomy. **Results:** none of them had RS before BMT. 42.8% from gI had RS and 34% had GVHD; in the gII, 58% had RS and 25% had GVHD. 49% from both groups had RS and 30.5% had GVHD. There was significantly more RS in chronic GVHD patients. Surgery was used to treat RS in chronic GVHD patients who underwent BMT. **Conclusion:** RS frequency was 49%; GVHD is a predisposing condition to RS; sinusectomy may be necessary to control RS in GVHD patients.

<sup>1</sup> Médica especialista em otorrinolaringologia.

<sup>2</sup> Médica otorrinolaringologista, Coordenadora do Setor de Rinologia da Disciplina de Otorrinolaringologia UNICAMP.

<sup>3</sup> Médico Hematologista, Livre Docente da Hematologia UNICAMP, Chefe do Transplante de Medula Óssea da UNICAMP.

<sup>4</sup> Médico Hematologista, Professor doutor, Professor do Setor de TMO do Departamento de Hematologia.

<sup>5</sup> Médica Hematologista, Contratada do Transplante de medula óssea da UNICAMP.

Disciplina de Otorrinolaringologia da UNICAMP. Agradecimento ao Dr. Anibal Faundes que muito contribuiu para realização deste trabalho.

Endereço para correspondência: Dra. Erica Ortiz - Rua Jose Bonifácio 2240 Campinas SP.

E-mail: erica.ortiz@terra.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 23 de outubro de 2005.

Artigo aceito em 27 de abril de 2006.

---

## INTRODUÇÃO

---

O transplante de Medula Óssea (TMO) é utilizado como tratamento de doenças malignas e não-malignas hematológicas, imunodeficiências e tumores sólidos.<sup>1</sup> Apesar do aprimoramento das técnicas e das drogas utilizadas nos transplantes atuais, o transplantado de medula óssea predispõe-se a múltiplas infecções das vias aéreas superiores e suas complicações, durante os dois primeiros anos subseqüentes ao transplante<sup>2,3</sup>. A imunossupressão, a radioterapia, a quimioterapia, a antibioticoterapia, a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e as infecções virais são descritos como fatores predisponentes para estas infecções e complicações<sup>2,5</sup>, embora o exato valor preditivo ainda não esteja definido.

Sabe-se que as rinosinusites aguda e crônica são freqüentes em pacientes transplantados e imunodeficientes, principalmente nos TMO alogênicos, cujos doadores podem ser aparentados ou não<sup>1</sup>. Embora com baixa incidência (1,7%), a rinosinusite fúngica invasiva é a doença da via aérea superior mais temida por ter evolução geralmente fatal<sup>5-7</sup>. As rinosinusites bacterianas, entretanto, ocorrem com muito maior freqüência e recorrência nestes transplantados, tornando o seu tratamento um desafio. O retardo no diagnóstico e tratamento destas rinosinusites pode ocasionar numa complicação fatal ou insucesso do TMO.

O tratamento das rinosinusites recorrentes ou crônicas bacterianas no TMO difere dos pacientes imunocompetentes, pois vários fatores contribuem para manutenção de alterações em mucosa nasossinusal e imunidade. Dentre estes fatores, como acima citados, a Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) crônica parece ter um papel importante. Sabe-se que a DECH crônica ocorre após aproximadamente três meses do TMO em cerca de 30% dos pacientes, quando a imunidade destes reage favoravelmente. Há um acometimento de mucosas respiratórias e gastrointestinal, entre outros órgãos, através de uma reação dos linfócitos T contra antígenos de classe II destas células mucosas, levando a uma inflamação local. A DECH crônica pode ser classificada em formas limitada ou extensa, dependendo do número de órgãos acometidos. Quanto melhor a imunidade do paciente, maior a reação inflamatória em mucosas. Por isso, os pacientes que desenvolvem a DECH crônica são medicados com imunossuppressores para controle desta reação, o que mantém uma imunidade limítrofe.

Conforme os Consensos Americanos e Latino-americanos de Rinosinusites, deve-se tratar as rinosinusites agudas com antibióticos, basicamente; e as crônicas, com medicações antiinflamatórias, anti-alérgicas, descongestionantes ou até cirurgias endonasais dependendo do fator de manutenção desta doença. No TMO, o tratamento preconizado é antibioticoterapia de amplo espectro de-

vido à imunossupressão. Porém, deve-se considerar os fatores locais como o edema severo de mucosa devido à inflamação que a DECH crônica ocasiona. Nesses casos, talvez a abordagem cirúrgica seja útil.

Este trabalho objetiva verificar a freqüência das rinosinusites após o transplante de medula óssea, e secundariamente, verificar associação entre a rinosinusite e a doença do enxerto contra hospedeiro crônica, além da necessidade de cirurgia para tratamento da rinosinusite no TMO.

---

## MATERIAL E MÉTODO

---

Trata-se de um estudo prospectivo realizado entre setembro de 2001 e junho de 2003, no Ambulatório de Otorrinolaringologia e Hemocentro do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Obteve-se a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da FCM UNICAMP e consentimento informado de todos os pacientes participantes.

Foram avaliados 59 pacientes com doença hematológica e indicação de TMO. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo I, com 35 pacientes, foi avaliado e acompanhado antes e após o TMO. O grupo II, com 24 pacientes, foi avaliado somente após o TMO.

A avaliação seguiu um protocolo preestabelecido que consistia de anamnese otorrinolaringológica, exame físico otorrinolaringológico (otoscopia, rinoscopia, oroscopia, palpação cervical), endoscopia nasossinusal, tomografia computadorizada (corte coronal) e/ou raio-x de seios paranasais. A tomografia computadorizada de seios paranasais foi realizada em 30 pacientes do grupo I e somente em 6 pacientes do grupo II.

O diagnóstico de rinosinusite baseou-se nos parâmetros descritos nos Consensos Americano e Latino-americano de Rinosinusites, ou seja, valorizados tempo de evolução, sintomas (febre, dor facial, tosse, congestão nasal e rinorréia purulenta), secreção purulenta em meatos à endoscopia nasal e alterações radiológicas (velamento de seios paranasais). A tomografia computadorizada de seios paranasais foi realizada em 21 do total dos pacientes que tiveram diagnóstico de rinosinusite e o raio-x de seios paranasais, em 8 pacientes.

Para tratamento, a antibioticoterapia foi realizada conforme definida pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HC-UNICAMP. Quando o paciente apresentava rinosinusites refratárias ou recorrentes ou crônicas com alterações anatômicas intranasais e/ou em seios paranasais (cisto maxilar, desvio septal, concha bolhosa, polipose, tumor), era submetido à punção de seio maxilar via fossa canina sob anestesia local para endoscopia rígida sinusal, biópsia de mucosa, seio maxilar e coleta de secreção com cateter estéril introduzido pelo óstio da punção para cultura; ou então, à remoção cirúrgica do possível fator obstrutivo em nível de meato médio (sinusectomia

endoscópica maxilar, etmoidal e/ou esfenoidal) sob anestesia geral. Foram excluídos das cirurgias os pacientes que tiveram elevado risco de sangramento nasal profuso por leucemia mielóide aguda e total aplasia de medula óssea. O paciente que não apresentou doença nasossinusal foi apenas observado. No grupo I, a avaliação foi repetida após o TMO e tratamentos realizados conforme alterações apresentadas no momento.

Realizada análise estatística dos dados obtidos através de médias, medianas, Qui-quadrado com correção de Yates e Teste de Fisher.

## RESULTADOS

O grupo I, que foi avaliado antes e após o TMO, foi composto de 35 pacientes adultos com média de idade de 35 anos. O transplante de medula óssea para este grupo foi na maioria alogênico (88%). Nenhum apresentou rinossinusite antes do TMO. Após o TMO, 15 pacientes (42,8%) tiveram rinossinusite. Neste grupo, 12 (34%) pacientes desenvolveram a DECH crônica. Não houve significância estatística entre a DECH e rinossinusite. Entretanto, observou-se que mais da metade dos pacientes com DECHc tiveram rinossinusite, enquanto que somente um quarto dos pacientes sem DECHc apresentaram rinossinusite (Tabela 1).

No grupo II, que foi avaliado após o TMO, foi composto de 24 pacientes de mesma faixa etária do grupo I. O tipo de transplante mais freqüente também foi o alogênico.

Neste grupo, 14 pacientes (58%) tiveram rinossinusite; e seis (25%) apresentaram DECHc. Observou-se que todos os pacientes com DECH desenvolveram rinossinusite, enquanto menos da metade dos pacientes sem DECH tiveram rinossinusite, sendo encontrada significância estatística (Tabela 2).

Como os dois grupos apresentaram características semelhantes quanto à freqüência de DECH, repetiu-se a análise no conjunto dos dois grupos. (Tabela 3). A freqüência de rinossinusite, no total dos 59 pacientes, foi de 49% (29 pacientes). A DECH ocorreu em 18 pacientes (30,5%). A Rinossinusite nos pacientes com Doença do Enxerto contra o Hospedeiro é mais freqüente. Mais de dois terços dos pacientes com DECHc tiveram rinossinusite, em contraposição, menos da metade dos sem DECHc apresentaram rinossinusite. Houve significância estatística entre ocorrência de rinossinusite e DECHc.

Para tratamento, a antibioticoterapia foi usada para todos os casos, porém alguns pacientes foram submetidos à sinusectomia maxilar, etmoidal e/ou esfenoidal para melhor controle da rinossinusite. Pode-se observar que pouco mais da metade dos pacientes com DECHc que tinham rinossinusite necessitaram de sinusectomia endoscópica para controle da doença, enquanto que somente um terço dos pacientes sem DECHc foram submetidos a tal cirurgia. Porém, não houve significância estatística na relação de indicação de cirurgia e rinossinusite no paciente TMO com DECHc (Tabela 4).

**Tabela 1.** Relação entre rinossinusite (RS) e doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) no grupo I.

	COM DECHc	SEM DECHc		P
COM RS	7(58%)	8(34%)	Qui-Quadrado	1,785929952
SEM RS	5(41%)	15(65%)	Corrigido	0,953728865
total	12	23	Teste Fisher	0,164479051

**Tabela 2.** Relação entre rinossinusite (RS) e doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) no grupo II.

	Com DECHc	Sem DECHc		P
Com RS	6(100%)	8(44%)	Qui-Quadrado	5,714285714
Sem RS	0	10(55%)	Corrigido	3,657142857
total	6	18	Teste Fisher	0,022311213

**Tabela 3.** Relação entre rinossinusite (RS) e doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) em todos os pacientes.

	Com DECHc	Sem DECHc		P
Com RS	13	16	Qui-Quadrado	5,515800704
Sem RS	5	25	Corrigido	4,267474613
Total	18	41	Teste Fisher	0,018752318

**Tabela 4.** Relação entre tratamento medicamentoso (ATB) e cirúrgico (FESS) e DECHc.

	Com DECHc	Sem DECHc			P
ATB	6 (46%)	11 (69%)	Qui-Quadrado	1,50973322	0,219179923
cirurgia	7 (54%)	5 (31%)	Corrigido	2,584965356	0,107882796
Total	13	16	Teste Fisher	0,197969436	

## DISCUSSÃO

A ocorrência das rinosinusites nos pacientes transplantados é inevitável devido aos múltiplos fatores predisponentes intrínsecos ao processo do transplante (radioterapia de corpo inteiro, condicionamento, antibioticoterapia por longo período, neutropenia, doença do enxerto contra o hospedeiro, quimioterapia). Além da alteração principal que é a imunodeficiência, nestes pacientes, Cordonnier et al. mostraram alterações ciliares na mucosa nasal que podem predispor às rinosinusites recorrentes bacterianas. A probabilidade de ocorrência de rinosinusite nos primeiros dois anos após o TMO é estimada em até 36,9%, segundo Savage et al., contrariando os achados de 49% de frequência deste trabalho.

De acordo com vários autores<sup>8-12</sup>, o exame físico otorrinolaringológico é insuficiente para adequada avaliação destes pacientes transplantados. A endoscopia nasal e tomografia computadorizada de seios paranasais prévios ao TMO são exames ideais e fundamentais para diagnóstico correto e precoce. Desta forma, pode-se saber sobre condições anatômicas nasais precisas, condições da mucosa nasal e óstios de seios paranasais, tumorações de região posterior nasal. Após o TMO, a endoscopia é o melhor exame para o acompanhamento preciso dos transplantados, pois há necessidade de diferenciação de coloração de secreção, edema de mucosa ou manifestações fúngicas precoces (mucosa cinza, amarela ou enegrecida) em toda cavidade nasal. Nos casos de suspeita de rinosinusite bacteriana ou fúngica após o TMO pode-se repetir a tomografia a fim de planejamento do tratamento e estadiamento da doença.

A ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECHc) crônica é estimada em 60% dos pacientes submetidos a transplante alogênico<sup>1,2,4</sup>. Neste trabalho, a frequência encontrada foi menor (30,5%). Sabe-se que o paciente com DECHc pode ter lesões limitadas ou extensas (fígado, pele, pulmão, olhos) através de linfócitos T auto-reativos do doador contra moléculas dos antígenos de classe II comuns ao receptor<sup>1</sup>. No pulmão, a bronquiolite obliterante é a manifestação típica<sup>2</sup>. Não se tem relato específico de alterações em mucosa nasossinusal pela DECHc, mas sim de mucosa de cavidade oral, em que há edema importante e acúmulo de linfócitos na submucosa. Também, há associação de imunodeficiência tanto humoral como celular e uso de drogas imunossupressoras para

evitar o progresso da própria DECHc<sup>2</sup>. Cordonnier não conseguiu associar alterações ciliares da mucosa nasal ao desenvolvimento da DECHc.

Provavelmente, as vias aéreas são o primeiro sítio de infecção pela facilidade de contato e contaminação através do meio ambiente, visto que a imunidade encontra-se deficiente. No entanto, os outros fatores, incluindo a Doença do Enxerto contra o Hospedeiro, participam da manutenção da inflamação das VAS e recorrência das rinosinusites. Desta forma, pode ser observado neste trabalho a influência da DECHc na rinosinusite. Talvez a alteração ciliar provocada na DECHc leve à necessidade de cirurgia para ampliação de ósteos dos seios da face a fim de melhorar a aeração e diminuir a retenção de secreção dentro dos seios paranasais. Embora este trabalho não tenha demonstrado significância entre indicação de cirurgia nasossinusal e rinosinusite no paciente TMO com DECHc, observou-se clinicamente que estes pacientes não tiveram mais recorrências da rinosinusite num período de 2 anos de acompanhamento. Portanto, no serviço do HC-UNICAMP optamos por cirurgia nasossinusal em pacientes TMO com DECHc que apresentem recorrência das rinosinusites (> 2-3 episódios no semestre) ou rinosinusite crônica ou falha terapêutica, mesmo que seja no primeiro episódio.

## CONCLUSÃO

A frequência de rinosinusite no transplante de medula óssea foi de 49%.

A frequência da Doença do Enxerto contra o hospedeiro crônica foi de 30,5%.

A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro crônica é um fator predisponente para rinosinusites.

A cirurgia nasossinusal pode ser necessária para controle da rinosinusite no paciente com Doença do Enxerto contra o Hospedeiro crônica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ricardo Pasquini. Fundamentos e Biologia do Transplante de Células Hematopoiéticas - Fundamentos em Hematologia. Capítulo 81, p. 913-34.
2. Cordonnier C, Gilain L, Ricolfi F, Deforges L, Girard-Pipau F, Poron F, Millepied MC, Escudier E. Acquired ciliary abnormalities of nasal mucosa in marrow recipients - Bone Marrow Transplantation 1996;17:611-6.
3. Savage DG, Taylor P, Blackwell J, Chen F, Szydlo RM, Rule SAJ,

- 
- Spencer A, Apperley JF. Paranasal sinusitis following allogenic bone marrow transplant - Bone Marrow Transplantation 1997;19:55-9.
4. Belinger N. Sinusitis in Immunodeficient and immunosuppressed patients. Laryngoscope 1985;95:29-33.
  5. Mirza N, Lanza DC. Diagnosis and Management of Rhinosinusitis before Schedule Immunosuppression. Otolaryngol Clinics North America 2000;33(2):313-21.
  6. Gillespie MB, O'Malley BW. An Algorithmic Approach To The Diagnosis and Management of Invasive fungal Rhinosinusitis in the Immunocompromised Patient. Otolaryngol Clinics North America 2000;33(2):323-32.
  7. Kennedy CA, Adams GL, Neglia JP, Giebink GS. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116(6 Pt 1):610-6.
  8. Cedin AC, Soter AC, Shimuta AS, Rocha Jr. FP, Oliveira LF, Silvia FLP. Abordagem profilática das rinosinusites em pacientes leucopênicos. Arquivos de Otorrinolaringologia 2002;6(4):273-6.
  9. Peter M Som. Imagins of Paranasal Sinus Fungal Disease. Otolaryngol Clinics North America 1993;26(6):983-94.
  10. Billings KR, Lowe LH, Aquino V, Biavati MJ. Screening Sinus CT scans in pediatric bone marrow transplant patients. Int J Pediatr Otolaryngol 2000;52:253-60.
  11. Imamura R, Voegels R, Sperandio F, Sennes LU, Silva R, Butugan O, Miniti A. Microbiology of sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation- Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120(2):279-82.
  12. Serman BM. Sinus Surgery in Bone Marrow Transplantation patients. Am J Rhinol 1999;13(4):215-7.
  13. Verschraegen CF, Van Besien KW, Dignani C, Hester JP, Andersson BS, Anaisse E. Invasive Aspergillus sinusitis during Bone Marrow Transplantation. Scand J Infect Dis 1997;29:436-8.
  14. BJ Ferguson. Definitions of Fungal Rhinosinusitis. Otolaryngol Clinics North America 2000;33(2):227-35.
  15. BJ Ferguson. Mucormycosis of the Nose and Paranasal Sinuses. Otolaryngol Clinics North America 2000;33(2):349-65.