



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Mestrado Integrado em Medicina

Trabalho Final de Mestrado

6º ano

Ano letivo 2015-2016

Doença aguda do enxerto-versus-hospedeiro

A propósito de um caso clínico.

Aluna: Patrícia Filipa Conde Figueiredo, nº: 12792

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Prof.^a Dr.^a Helena Cortez-Pinto.

Clínica Universitária de Gastreenterologia.

Diretor: Prof. Dr. José Velosa.

Lisboa, 2016.

Resumo

A doença do enxerto-versus-hospedeiro (DEVH) ocorre nos doentes submetidos a um transplante alogénico de medula óssea por alguma doença medular. Esta é a maior causa de morbidade e mortalidade em doentes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

O objetivo deste trabalho é, a partir de um caso clínico de um doente com DEVH, fazer uma revisão deste tema. O doente foi diagnosticado com Leucemia linfoblástica, tendo realizado alotransplante de dador relacionado em Abril de 2014. Após 96 dias do transplante foi-lhe detetada DEVH hepática e 6 meses mais tarde, apresentava um quadro de desconforto abdominal no hipocôndrio direito e diarreia. No internamento destaca-se um episódio de dor abdominal aguda nos quadrantes superiores que irradiava para a região dorsal.

A avaliação analítica mostrou um aumento dos parâmetros inflamatórios (leucócitos $6,39 \times 10^9/L$, PCR 5,8 mg/dL), uma elevação dos parâmetros de citocolestase (AST 203 U/L, ALT 137,8 U/L, GGT 522 U/L, BILT 5,1 mg/dL, LDH 447 U/L), e uma subida dos níveis da amilase (392 U/L) e lipase (1037 U/L).

Foi realizada uma biopsia hepática e os resultados foram compatíveis com DEVH hepática. Admitiu-se assim, provável quadro de DEVH com envolvimento hepático, pancreático e gastrointestinal.

Abstract

The graft-versus-host disease (GVHD) occurs in patients who undergo an allogeneic bone marrow transplantation as a form of treatment of several bone marrow diseases. This is a major cause of morbidity and mortality in patients who undergo hematopoietic stem cell transplantation.

The aim of the present work is to review this issue, through a clinical case of a patient with GVHD. The patient was diagnosed with lymphoblastic leukemia, having performed allogeneic transplant of a related donor in April 2014.

After 96 days of the transplant it was detected liver GVHD and 6 months later, the patient presented as symptoms, abdominal discomfort in the right hypochondrium and diarrhea. He was admitted, and during admission, an episode of upper abdominal pain, radiating to the back, occurred.

The analytical evaluation showed an increase of inflammatory parameters (leukocytes $6,39 \times 10^9/L$, CRP 5,8 mg/dL), an elevation of cytolysis and cholestasis (AST 203 U/L, ALT 137,8 U/L, GGT 522 U/L, BILT 5,1 mg/dL, LDH 447 U/L), and an elevation of amylase (392 U/L) and lipase (1037 U/L). A liver biopsy was performed, and the biopsy findings were compatible with hepatic GVHD. Thus, it is assumed that the patient has GVHD with hepatic, pancreatic and gastrointestinal involvement.

Siglas, abreviaturas e acrónimos

ALT - Alanina aminotransferase.

AST - Aspartato aminotransferase.

BILT - Bilirrubina total.

CMV- Citomegalovírus.

CSA - Ciclosporina.

DEVH - Doença do enxerto-versus-hospedeiro.

FA - Fosfatase alcalina.

GGT - Gamaglutamiltranspeptidase.

HLA - Antígeno leucocitário humano.

HSM – Hospital de Santa Maria.

Hyper-CVAD – Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, citarabina e metotrexato.

LDH - Lactato desidrogenase.

IBMTR - Registo Internacional de Transplante de Medula Óssea

MTX - Metotrexato.

NIH - National Institutes of Health.

PCR - Proteína C reactiva.

PDN - Prednisolona.

TCH - Transplante de células hematopoiéticas.

Introdução

A doença do enxerto-versus-hospedeiro (DEVH) é uma complicação comum do transplante de células hematopoiéticas (TCH) que se apresenta classicamente no período pós-transplante inicial. Esta é a maior causa de morbidade e mortalidade em doentes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.^{1,2,3,4}

Neste trabalho pretende-se que com base num caso clínico de um doente com DEVH gastrointestinal, hepática e pancreática se faça uma revisão deste tema.

A DEVH aguda ocorre em doentes que recebem um TCH, mesmo tendo realizado profilaxia intensiva com agentes imunossuppressores. A incidência exata da DEVH aguda após transplante alogénico de células hematopoiéticas é desconhecida.⁸

A pele, o trato gastrointestinal e o fígado são os principais órgãos alvo em doentes com DEVH aguda.^{3,4} A gravidade da DEVH aguda é determinada pela avaliação do grau de envolvimento da pele, fígado e trato gastrointestinal.^{2,14}

O envolvimento pancreático é uma complicação menos comum e que está mais frequentemente relacionada com a DEVH crónica.⁹ No entanto, no caso clínico que se apresenta, o doente parece ter um quadro compatível com DEVH aguda persistente, uma vez que o quadro se estende para além dos 100 dias após o transplante e não apresenta os sintomas mais característicos da DEVH crónica.^{2,9}

Desta forma, esta revisão incidirá essencialmente na doença aguda do enxerto-versus-hospedeiro, abordando os principais fatores de risco, sintomas, métodos de diagnóstico e a terapêutica utilizada.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 37 anos, natural de Cabo Verde, diagnosticado em Setembro de 2013 com Leucemia linfoblástica pró-B CD20+, Philadelphia negativo. Como terapêutica realizou 6 ciclos de quimioterapia (R-Hyper-CVAD) com resposta completa após o 1º ciclo. A 3 de Abril de 2014, foi realizado alotransplante de dador relacionado (irmão), tendo cumprido condicionamento com BUCY (Bussulfan 0,8 mg/kg 6/6h x 4 dias; ciclofosfamida 60 mg/kg/dia x 2 dias).

A 8 de Julho de 2014 foi internado, destacando-se uma mucormicose, uma cistite hemorrágica (*K. pneumoniae*), uma infeção por CMV e DEVH hepática, não tendo sido fornecidas informações quanto à sintomatologia e quanto ao tempo de internamento.

Como medicação habitual realiza posaconazol 200 mg 6/6h, aciclovir 800 mg 12/12h po, ciprofloxacina 500 mg 12/12h, micofenolato de mofetil 500 mg 12/12h, prednisolona 5 mg em dias alternados, nifedipina AP 20 mg, omeprazol 20 mg e ciclosporina 25 mg.

O doente foi internado, novamente, a 30 de Dezembro de 2014 no serviço de Gastroenterologia por quadro de desconforto abdominal no hipocôndrio direito e diarreia (fezes líquidas a moles 3-4 dejeções/dia sem sangue nem muco), com cerca de 5 dias de evolução. No dia do internamento teve um episódio de dor abdominal aguda em cinturão associado a episódio único de vómito. Foi avaliado no Serviço de Urgência onde se destaca avaliação analítica com elevação dos parâmetros inflamatórios, (leucócitos $6,39 \times 10^9/L$, PCR 5,8 mg/dL) elevação dos parâmetros de citocolestase (AST 203 U/L, ALT 137,8 U/L, GGT 522 U/L, BILT 5,1 mg/dL, LDH 447 U/L) e subida dos níveis da amilase (392 U/L) e da lipase (1037 U/L). A ecografia abdominal de urgência não apresentou dilatação das vias biliares ou litíase vesicular; observou-se uma ligeira globosidade da cabeça do pâncreas.

Ficou internado em Gastreenterologia admitindo-se pancreatite aguda em evolução. Logo ao 1º dia de internamento assistiu-se a melhoria rápida das queixas álgicas com progressiva normalização da amilase e lipase, contudo com agravamento persistente do padrão de citocolestase. (AST 386 U/L, ALT 216 U/L, GGT 712 U/L, FA 1371 U/L, BILT 15,1 mg/dL). Os exames radiológicos (ecografia

abdominal e TC) confirmaram a ausência de litíase vesicular e das vias biliares. Por sugestão da Hematologia (dada a probabilidade de o quadro se tratar de DEVH) foi realizada biópsia hepática. Os achados da biópsia (figura 1,2,3) foram compatíveis com DEVH hepática (sem alterações compatíveis com causa tóxica/medicamentosa). Admitiu-se portanto provável quadro de DEVH com envolvimento hepático, pancreático e gastrointestinal (colonoscopia sem alterações), tendo-se aumentado a dose de prednisolona (PDN) para 1 mg/kg e posteriormente 2 mg/kg, com melhoria sintomática (ausência de diarreia) e melhoria do padrão de citocolestase (no dia 3 do tratamento com PDN apresentava AST 133 U/L, ALT 183 U/L, GGT 1217 U/L, BILT 10,74 mg/dL).

A 14 de Janeiro de 2015 o doente foi transferido para o serviço de Hematologia do HSM.

Alterações histológicas na biópsia hepática:

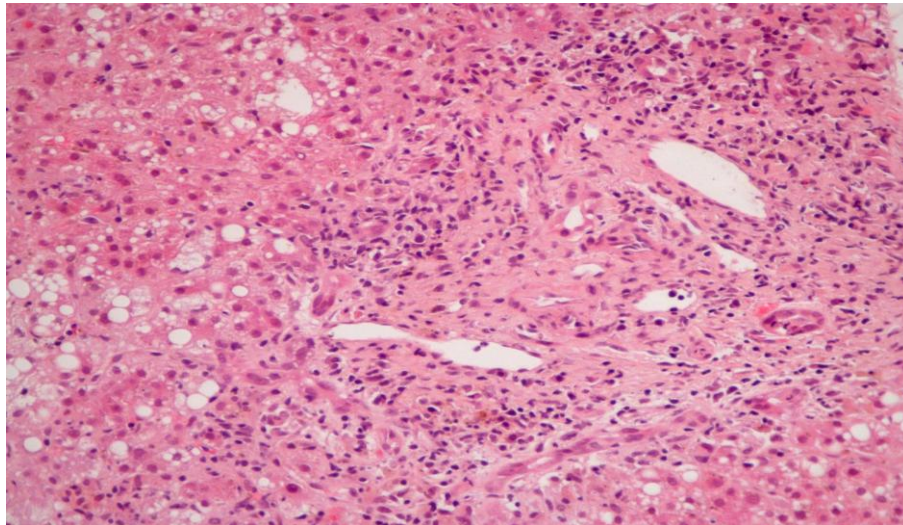


Figura 1- Infiltrado inflamatório no espaço porta; esteatose de distribuição irregular.

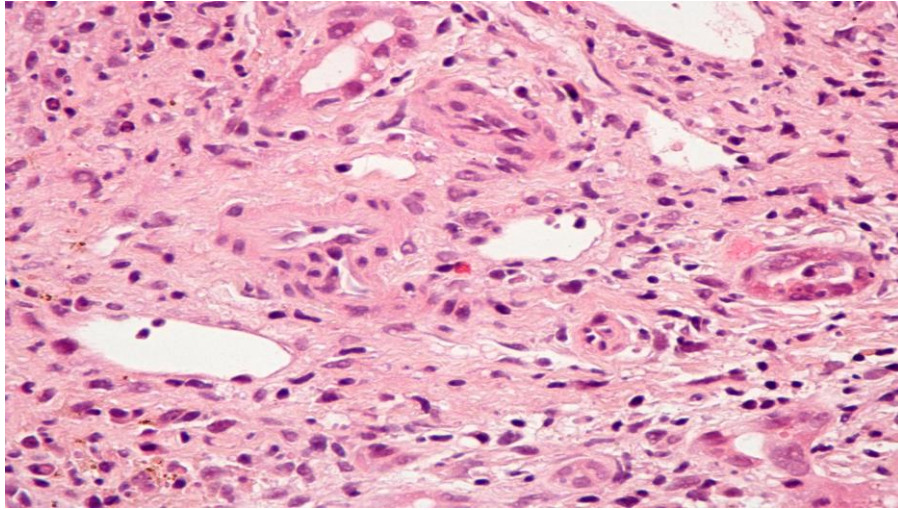


Figura 2- Lesão do epitélio ductular.

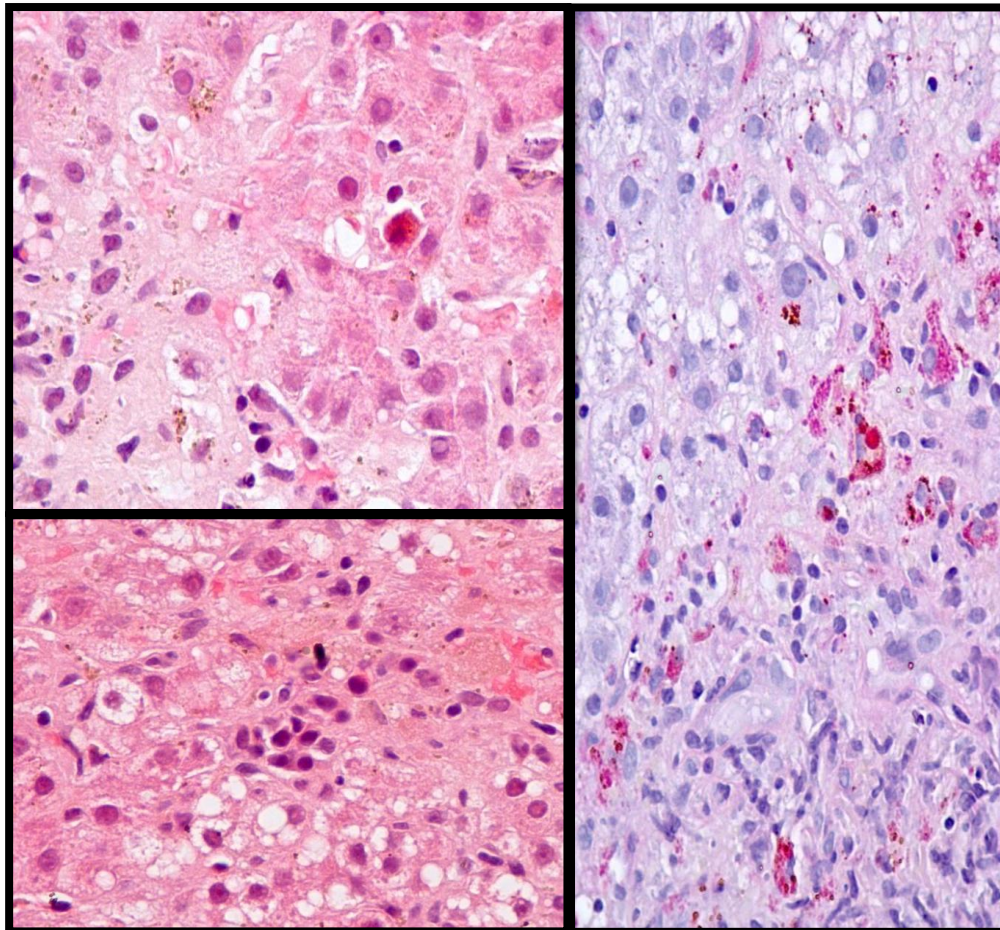


Figura 3- Lesão hepatocelular.

Discussão

A doença do enxerto-versus-hospedeiro, descrita pela primeira vez por Barnes e Loutit, ocorre após a realização de um transplante alogénico de células-tronco, quando as células imunitárias transplantadas de um dador (o enxerto) reconhecem o receptor do transplante (o hospedeiro) como “estranho”, iniciando assim uma reação imunitária que provoca a doença no receptor do transplante. A incidência exata da DEVH aguda após o transplante é desconhecida.⁸ Ocorre em cerca de 19-66% dos doentes após TCH de um irmão HLA idêntico. Nos dadores HLA incompatíveis a incidência ronda os 70-90%.²²

No caso clínico apresentado, o doente após ter sido diagnosticado com Leucemia linfoblástica pró-B CD20+, Philadelphia negativo, realizou, no final de 6 ciclos de quimioterapia, um alotransplante de dador relacionado. Neste contexto, após 96 dias do transplante, o doente desenvolveu DEVH hepática. Esta reação ocorre quando o enxerto contém células imunologicamente competentes e, para além disso, o receptor contém antigénios que faltam no dador e é incapaz de estabelecer uma reação imunológica eficaz contra o enxerto^{2,14}.

A doença do enxerto-versus-hospedeiro é classicamente dividida nas variantes aguda e crónica com base no tempo de início da doença após a realização do transplante, utilizando para isso um limite de 100 dias.^{2,3,4,7,14} No entanto, esta classificação tem sido contestada devido ao reconhecimento das manifestações clínicas típicas da DEVH aguda e crónica que por vezes ocorrem fora destes períodos estabelecidos.^{2,3,7,9,14}

Neste caso, segundo os critérios da National Institutes of Health (NIH)^{2,3,14}, o doente tem uma DEVH aguda recorrente/de início tardio, uma vez que o quadro se iniciou antes de se perfazerem 100 dias após o TCH, tendo recorrido após 6 meses do primeiro diagnóstico de DEVH hepática. De facto, no segundo internamento o doente continuava a apresentar sintomatologia típica de DEVH aguda, mas para além do envolvimento hepático, tinha também envolvimento gastrointestinal e pancreático.

Dentro destes critérios, existe ainda, a DEVH aguda clássica em que os sintomas ocorrem nos primeiros 100 dias após o transplante e as manifestações clínicas são típicas da DEVH aguda. Existe também a DEVH crónica clássica, em que os sintomas podem ocorrer a qualquer momento após o TCH e, para além disso, as manifestações clínicas são típicas da DEVH crónica. Por fim, pode ocorrer uma síndrome de

sobreposição, em que os sintomas ocorrem em qualquer momento após o transplante, com manifestações tanto de DEVH aguda como de DEVH crônica.^{2,3}

Após a realização de vários estudos, foram identificados fatores de risco para o desenvolvimento da doença do enxerto-versus-hospedeiro. O fator mais determinante para o desenvolvimento da doença é a incompatibilidade HLA.¹⁰ No presente caso clínico, o doente recebeu um enxerto de um dador relacionado (irmão), que para além disso era do mesmo sexo que o doente, sendo que estes fatores diminuem a probabilidade de existir uma reação contra o enxerto. Um outro fator, que deve ser considerado, é a intensidade do regime de condicionamento antes do transplante, assim como o regime profilático utilizado. O doente cumpriu condicionamento com BUCY (Bussulfan 0,8 mg/kg 6/6h x 4 dias; ciclofosfamida 60 mg/kg/dia x 2 dias). Sabe-se que após a quimioterapia em altas doses, os níveis circulantes de citocinas aumentam (fenómeno conhecido como “tempestade de citocinas”). Estas citocinas são capazes de aumentar a capacidade do enxerto de reconhecer e reagir contra os antigénios dos receptores. As altas doses de quimioterapia podem também levar a lesão tecidual, expondo alguns antigénios de certos órgãos como a pele, fígado e intestino.¹⁹ No entanto, a imunossupressão dada pela quimioterapia é essencial para que se possa realizar um transplante de células hematopoiéticas, desta forma os benefícios do transplante superam os riscos da terapêutica de condicionamento.

Para além destes aspetos, outro fator importante é a idade do doente, pois quanto mais idoso maior é o risco¹⁰, o que neste caso não se aplica visto que o doente tem 37 anos. Por fim, deve-se ter em conta a fonte do enxerto, uma vez que transplantes com sangue periférico ou medula óssea têm maior probabilidade de desenvolver a doença que transplantes com sangue do cordão umbilical.¹⁰ Neste caso, a fonte do enxerto foi a medula óssea, tendo por isso um maior risco de desenvolver doença.

A pele, o trato gastrointestinal e o fígado são os principais órgãos alvo em doentes com DEVH aguda.^{3,4}

Na maioria dos doentes, a primeira (e mais comum) manifestação clínica da DEVH aguda é uma erupção cutânea maculopapular^{2,3}, que ocorre geralmente durante ou logo após o transplante.² A erupção é frequentemente pruriginosa e pode envolver toda a extensão da pele, poupando o couro cabeludo.^{2,3} Na DEVH grave, podem ocorrer lesões bolhosas e ulcerativas.^{2,3} Apesar disto, o doente não apresentou envolvimento da pele em nenhum dos internamentos, não tendo também referido manifestações cutâneas prévias ao internamento.

A DEVH aguda envolve também o trato gastrointestinal superior e inferior. O envolvimento gastrointestinal geralmente apresenta-se sob a forma de diarreia, que é caracteristicamente secretora e volumosa, sendo este o sintoma mais comum.^{2,3} No entanto, pode também manifestar-se por náuseas, vômitos e anorexia. Em casos mais graves, os doentes apresentam dor abdominal e hematoquêsias, refletindo a ulceração da mucosa intestinal.^{2,3} A confirmação do diagnóstico é fornecida pela avaliação histológica do tecido obtido por endoscopia digestiva alta, colonoscopia ou biópsia retal^{2,3,6}.

Neste caso clínico, o doente apresentava um quadro de desconforto abdominal no hipocôndrio direito e diarreia (fezes líquidas a moles 3-4 dej/dia sem sangue nem muco), com cerca de 5 dias de evolução, tendo por isso a principal manifestação de um quadro de DEVH gastrointestinal, que é a diarreia.

Uma vez diagnosticada a doença, através de uma avaliação histológica do tecido, o grau de envolvimento gastrointestinal é classificado com base na gravidade da diarreia como se apresenta a seguir ^{4,14}:

- ❖ Grau 1 - Diarreia 500 a 1000 mL/dia.
- ❖ Grau 2 - Diarreia 1000-1500 mL/dia.
- ❖ Grau 3 - Diarreia 1500-2000 mL/dia.
- ❖ Grau 4 - Diarreia > 2000 mL/dia com dor ou íleus.

Os achados radiológicos não são diagnósticos da DEVH, mas se forem realizados por outras razões podem mostrar dilatação do lúmen com espessamento da parede do intestino delgado (designado por "sinal da fita") e níveis hidroaéreos sugestivos de íleus.² Na colonoscopia, a DEVH aguda manifesta-se com a presença de eritema, aftas, e ulceração da mucosa^{3,8}, no entanto neste caso não apresentava alterações. Apesar disto, uma mucosa visualmente normal não elimina a possibilidade de envolvimento, sendo imperativa a realização de avaliação histológica.

O envolvimento do trato gastrointestinal superior com DEVH aguda apresenta-se muitas vezes com anorexia, dispepsia, intolerância alimentar, náuseas e vômitos.⁶ O diagnóstico é verificado por meio de biópsias endoscópicas positivas do esófago e do estômago. No presente caso clínico, o doente negou toda a sintomatologia anteriormente referida.

O diagnóstico diferencial da DEVH do trato gastrointestinal inclui outras causas de dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos e perda ponderal. Estas incluem causas infecciosas (por exemplo, infecção por *Clostridium difficile* e CMV), causas medicamentosas, toxicidade à quimioterapia, diarreia inflamatória, síndrome do intestino curto, úlcera péptica e neoplasias.^{3,6} Assim, é importante que se excluam outras causas da sintomatologia do doente, principalmente quando os exames complementares de diagnóstico não mostram quaisquer alterações.

Relativamente, ao envolvimento hepático, este ocorre geralmente em doentes com sinais de DEVH cutânea e/ou gastrointestinal. Raramente ocorre em doentes sem evidências de envolvimento de outros órgãos.¹¹ De facto, o doente apresentava também DEVH gastrointestinal, apesar de no primeiro internamento apenas se ter diagnosticado DEVH hepática.

O envolvimento hepático manifesta-se com icterícia colestática e hepatomegália ligeira, associadas a uma alteração das provas hepáticas, sendo que as alterações mais comuns são o aumento dos níveis séricos da bilirrubina conjugada e da fosfatase alcalina.^{3,12} Em alguns casos a DEVH hepática é acompanhada da elevação da ALT e da AST.¹² O doente, no primeiro dia de internamento, apresentava uma elevação dos parâmetros de citocolestase (AST 386 U/L, ALT 216 U/L, GGT 712 U/L, FA 1371 U/L, BILT 15,1 mg/dL) e, por isso, tendo em conta os valores elevados principalmente da FA e da bilirrubina, foi imperativo colocar a hipótese de DEVH hepática.

Para que se possa documentar a DEVH hepática é necessária a realização de biópsia do fígado.^{3,13} No entanto, a biópsia percutânea pode não ser possível, pelo risco de hemorragia aguda pela trombocitopenia grave logo após o TCH.³ O achado histológico primário é a extensa lesão do ducto biliar, levando a colestase ocasionalmente grave.⁸ Neste caso, foi realizada uma biópsia hepática, em que o resultado foi compatível com DEVH hepática (sem alterações compatíveis com causa tóxica/medicamentosa). Nas imagens histológicas foi possível observar um infiltrado inflamatório no espaço porta (figura 1), a lesão do epitélio ductular (figura 2) e lesão hepatocelular (figura 3), tudo achados compatíveis com a DEVH.²⁰

O grau de envolvimento hepático é classificado com base no nível da bilirrubina total no soro como se segue:^{4,14}

- ❖ Grau 1 - Bilirrubina 2 a 3 mg/dl
- ❖ Grau 2 - Bilirrubina 3 a 6 mg/dL
- ❖ Grau 3 - Bilirrubina 6 a 15 mg/dL
- ❖ Grau 4 - Bilirrubina > 15 mg/dL

O doente apresentava no serviço de urgência uma bilirrubina de 5,1 mg/dL equivalente ao grau 2 da doença, no entanto no primeiro dia de internamento, tinha uma bilirrubina total de 15,1 mg/dL, o que permitiria classificá-lo como tendo DEVH hepática de grau 4.

O diagnóstico diferencial da DEVH hepática inclui outras causas para alterações nas provas hepáticas (aumento da bilirrubina conjugada e fosfatase alcalina). Os diagnósticos diferenciais mais comuns incluem a doença veno-oclusiva hepática, as infeções hepáticas (hepatite viral principalmente), os efeitos do regime de condicionamento e a toxicidade a fármacos (como a toxicidade à ciclosporina e ao metotrexato).^{3,5}

A gravidade da DEVH aguda é determinada por uma avaliação do grau de envolvimento da pele, fígado e trato gastrointestinal. Vários sistemas de classificação da gravidade da DEVH têm sido desenvolvidos. Os dois mais populares são a classificação de Glucksberg^{3,14} (I-IV) e o Sistema de classificação do Registo Internacional de Transplante de Medula Óssea (IBMTR).¹⁴

Segundo a classificação de Glucksberg, o grau I (A) da DEVH é caracterizado como doença leve, o grau II (B) da DEVH como doença moderada, o grau III (C) como doença grave, e no grau IV (D) o doente está em risco de vida.¹⁴

O sistema de classificação do IBMTR define a gravidade da DEVH aguda como se segue:

- ❖ **Grau 1 (A)** - envolvimento apenas da pele (exantema maculopapular em <25% do corpo), sem envolvimento hepático ou gastrointestinal.¹⁴
- ❖ **Grau 2 (B)** - envolvimento da pele; estadio 1 ou 2 de envolvimento hepático ou gastrointestinal.¹⁴

- ❖ **Grau 3 (C)** - envolvimento de qualquer sistema de órgãos (eritrodermia generalizada; bilirrubina entre 6,1 e 15,0 mg/dL; diarreia de 1500 a 2000 ml/dia).¹⁴
- ❖ **Grau 4 (D)** - envolvimento de qualquer sistema de órgãos (eritrodermia generalizada com formação bolhosa; bilirrubina > 15 mg/dL; diarreia > 2000 ml/dia ou dor ou íleus).¹⁴

Esta classificação é importante em termos de avaliação da resposta à profilaxia ou tratamento e também para avaliar o impacto sobre a sobrevida. Os doentes com DEVH moderada a grave têm uma taxa de mortalidade significativamente superior em comparação com aqueles que têm doença leve.

No caso clínico apresentado, o doente manifestava características clínicas de DEVH gastrointestinal, hepática e pancreática, sendo que os sintomas pancreáticos por serem pouco comuns não entram nesta classificação. Assim, pode-se considerar, apesar de o doente não ter sintomas cutâneos, que o seu quadro clínico se identifica com uma DEVH aguda de grau II (equivalente a doença moderada), uma vez que tem um envolvimento tanto gastrointestinal como hepático, apresentando, no serviço de urgência, um valor de bilirrubina inferior a 6,1 mg/dL. Apesar de no primeiro dia de internamento apresentar valores mais elevados de bilirrubina (15,1 mg/dL), não se pode considerar que tenha uma doença de grau IV, visto que não apresenta a restante sintomatologia cutânea e gastrointestinal.

Os regimes profiláticos podem alterar os resultados globais e as características da doença. É importante realçar que doentes com o mesmo grau mas diferentes padrões de envolvimento da pele, intestino e fígado, muitas vezes têm resultados significativamente diferentes.

A profilaxia da doença aguda do enxerto-versus-hospedeiro centra-se na imunossupressão das células do dador, seja farmacologicamente ou através da depleção de células T.^{4,7}

Atualmente, a profilaxia mais comum é a combinação de um inibidor da calcineurina (como a ciclosporina (CSA) ou o tacrolimus) com o metotrexato.^{4,10,14,15} Apesar disto, estes agentes têm muitos efeitos secundários, incluindo anorexia, náuseas, vômitos, o atraso no restabelecimento do sistema imunitário, entre outros.^{4,10} Para além

destes fármacos, têm sido também propostos agentes como o micofenolato de mofetil, o sirolimus e a ciclofosfamida, no entanto são necessários mais estudos para se perceber quais os fármacos que se podem combinar, qual a dosagem que deve ser utilizada e quando é que devem ser introduzidos.^{4,10} Contudo, sabe-se que a associação de micofenolato de mofetil com ciclosporina pode ser mais vantajosa em relação à associação com metotrexato, uma vez que é melhor tolerado, estando menos relacionado com neutropenia ou mucosite.^{2,14} Destes fármacos os que o doente estava a realizar era a ciclosporina 25 mg e o micofenolato de mofetil, numa dose de 500 mg, de 12 em 12 horas, estando por isso a realizar profilaxia para a doença do enxerto versus hospedeiro, mas como referido anteriormente a doença pode ocorrer mesmo após a realização de profilaxia.

A depleção de células T, em doentes que receberam enxertos incompatíveis, pode ser uma opção. Para isso, podem-se utilizar métodos farmacológicos como a globulina antitimócito e o alemtuzumab. Esta terapêutica reduz a incidência da DEVH aguda mas aumenta o risco de uma possível rejeição do enxerto e aumenta a incidência de infeção, pois atrasa a reconstituição do sistema imunitário.^{4,10,14} O risco de infeção está aumentado em qualquer doente que seja submetido a um TCH, mesmo que não realize este tipo de terapêuticas, por isso, de forma a evitar possíveis infeções oportunistas, o doente estava a realizar como terapêutica habitual um antifúngico (posaconazol 200 mg 6/6h), um antivírico (aciclovir 800 mg 12/12h po) e um antibiótico (ciprofloxacina 500 mg 12/12h). De facto, o doente no primeiro internamento apresentava uma murcomicose e uma infeção por CMV, que muitas vezes estão associadas a DEVH.²¹ Dado o seu grau de imunossupressão, teve ainda uma cistite hemorrágica cujo agente etiológico foi a *K. pneumoniae*.

A escolha de uma terapêutica inicial para doentes com DEVH depende dos órgãos envolvidos, da gravidade dos sintomas e do regime profilático utilizado. A maioria das opções de tratamento são baseadas na imunossupressão de células T dadoras, que são responsáveis pelas manifestações clínicas da DEVH. No entanto, as mesmas células são provavelmente responsáveis por um efeito imunológico sobre o tumor e por isso, o tratamento deve tentar encontrar um equilíbrio entre estes dois fatores.

Na DEVH de grau I, os corticosteroides tópicos são o tratamento mais utilizado, uma vez que só há envolvimento da pele.^{2,4,7} Em caso de não haver resposta, podem utilizar-se corticosteroides sistêmicos.⁷

Quando se desenvolve a doença seja qual for o grau, o regime profilático deve ser otimizado para assegurar níveis terapêuticos. Para aqueles que já não estão a receber profilaxia, devem reiniciar o agente profilático anterior para atingir níveis terapêuticos.^{7,15}

Os doentes com DEVH aguda de grau II ou superior são tratados com corticosteroides sistêmicos (por exemplo, metilprednisolona).^{2,4,7,14,15} A dose inicial recomendada é de 2 mg/kg/dia em duas tomas diárias de metilprednisolona ou equivalente, juntamente com profilaxia com um inibidor da calcineurina.^{4,7,14,15}

Os corticosteroides têm diversos efeitos secundários como a imunossupressão, o aumento do apetite, o aumento ponderal, a retenção de sódio, a hiperglicemia, a hipertrigliceridemia, a hipercolesterolemia, a osteopénia, entre outros.^{4,18} Desta forma, após o efeito desejado, estes devem ser retirados gradualmente ao longo de um período de vários meses. A redução gradual é importante para evitar uma reativação da DEVH.

Para os doentes que têm envolvimento gastrointestinal sem infeção gastrointestinal, é adequada à utilização de corticosteroides sistêmicos em associação com corticosteroides orais não absorvíveis, ao invés da terapêutica sistêmica em monoterapia. Assim, a utilização de beclometasona, um corticosteroide oral não absorvível, pode aumentar as taxas de resposta e permitir doses mais baixas de corticosteroides sistêmicos.^{16,17}

Os doentes com envolvimento gastrointestinal devem ser avaliados por um nutricionista, uma vez que têm frequentemente desnutrição, enteropatia com perda de proteína, e alterações nos valores de magnésio, zinco, vitamina B12 e vitamina D. Desta forma, a maioria dos doentes necessita de suporte nutricional entérico ou parentérico. A via de administração entérica é a predileta, se tolerada.¹⁸

Um doente considera-se refratário à terapêutica com corticosteroides se após 3 dias de tratamento houver um agravamento dos sintomas ou se após 5-7 dias de tratamento não houver resposta à terapêutica.^{7,15}

Para doentes resistentes aos corticosteroides, são necessários tratamentos de segunda linha, mas geralmente não são tão eficazes quanto os de primeira linha. A terapêutica de segunda linha inclui o micofenolato mofetil, o etanercept, a fotofereze, o sirolimus, a pentostatina e células mesenquimatosas. Outros agentes que podem ser introduzidos incluem os anticorpos monoclonais dirigidos contra alvos tais como o CD25, o TNF-alfa, o recetor de células T e o recetor de IL-2. Existem, no entanto, poucos dados para orientar a escolha da terapêutica.^{2,4,7,15}

O prognóstico da DEVH aguda correlaciona-se com a sua evolução, bem como com a sua resposta ao tratamento. O grau em que a doença é classificada é preditivo da evolução do doente, sendo as taxas de mortalidade superiores em pessoas com doença de grau III a IV. Os doentes que alcançam resposta completa têm entre 20 a 25% de mortalidade em comparação com uma taxa de 75% e, doentes com DEVH progressiva ou que não responderam ao tratamento inicial.⁵

Desta forma, analisando o caso clínico apresentado, o doente já realizava prednisolona e após o diagnóstico de DEVH optou-se por aumentar a dose para 1 mg/kg e posteriormente 2 mg/kg (dose recomendada), com melhoria sintomática (ausência de diarreia) e melhoria do padrão de citocolestase (no dia 3 do tratamento com PDN apresentava AST 133 U/L, ALT 183 U/L, GGT 1217 U/L, BILT 10,74 mg/dL). Para além disso, sabemos que o doente apresenta doença de grau II, ou seja apresenta doença moderada, o que torna o seu prognóstico favorável. Apesar disto, é necessário prestar especial atenção à ocorrência de possíveis infeções uma vez que se trata de um doente imunossuprimido e, por essa razão o doente encontrava-se a realizar um antifúngico, um antiviral e um antibiótico, diariamente, como referido ao longo do trabalho.

Agradecimentos

Agradeço à Prof.^a Dr.^a Helena Cortez-Pinto a orientação, revisão crítica e todo o apoio disponibilizado ao longo da realização deste Trabalho Final de Mestrado.

Agradeço também aos meus pais, irmão e namorado pelo apoio, incentivo, compreensão e dedicação constantes.

Agradeço ainda à Carlota pela amizade e entreatajuda demonstrada ao longo do nosso percurso académico.

Bibliografia

1. Levine, JE, Logan, B, Wu, J, Alousi, AM, Ho, V, Bolaños-Meade, J, Weisdorf, D. (2010) Graft-versus-Host Disease Treatment: Predictors of survival. *American Society for Blood and Marrow Transplantation* 16:1693-1699.
2. Ferrara, JLM, Levine, JE, Reddy, P, Holler, E. (2009) Graft Versus Host Disease. *373(9674):* 1550–1561.
3. Malard, F, Monthy, M. (2014) New Insight for the Diagnosis of Gastrointestinal Acute Graft-versus-Host Disease.
4. Quian, L, Wu, Z, Shen, J. (2013) Advances in the treatment of acute graft-versus-host disease. *J. Cell. Mol. Med. Vol 17, No 8, 2013 pp.* 966-975.
5. Azevedo, W. (2010) Doença enxerto versus hospedeiro aguda A-GVHD. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 32 (Supl.1): 16-21.
6. Barbash, B, Kramer, S, Tzimas, D, Saitta, P. (2014) Graft-versus-host disease of the upper gastrointestinal tract after an autologous stem cell transplant. *ACG Case Reports Journal.* 2(1):55-57.
7. Garnett, C, Apperley, JF, Pavlu, J. (2013) Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival.
8. Chao, NJ, Negrin, RS, Connor, RF. (2014) Clinical manifestations, diagnosis, and grading of acute graft-versus-host disease. Disponível em URL: <http://www.uptodate.com/>.
9. Filipovich, AH, Weisdorf, D, Pavletic, S, et al. (2005) National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-vesus-host disease. *11:945-955.*
10. Sung, AD, Chao, NJ. (2013) Acute graft-versus-host disease: Are we close to bringing the bench to the bedside? *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 26(3)

11. Ratanatharathorn, V, Nash, RA, Przepiora, D, et al. (1998) Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*; 92:2303.
12. Ketelsen, D, Vogel, W, Bethge, W, et al.(2009) Enlargement of the common bile duct in patients with acute graft-versus-host disease: what does it mean? *AJR Am J Roentgenol*; 193:W181.
13. Akpek, G, Boitnott, JK, Lee, LA, et al.(2002) Hepatitic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood*; 100:3903.
14. Apperley, J, Carreras, E, Gluckman, E, Masszi, T. (2008) *EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*, Chapter 11, pages 218-231.
15. Jaglowski, SM, Devine, SM, (2014) Graft-versus-Host Disease: Why Haven't We Made More Progress?, *21(2)*: 141-147.
16. McDonald, GB, Bouvier, M, Hockenbery, DM, et al. (1998) Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft-versus-host disease: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*; 115:28.
17. Hockenbery, DM, Cruickshank, S, Rodell, TC, et al., (2007) A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*; 109:4557.
18. van der Meij, BS, Graaf, P, Wierdsma, NJ, et al., (2013) Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art. *Bone Marrow Transplant*; 48:474.
19. Chakraverty, R, Peggs, K, Chopra, R, Milligan, DW, Kottaridis, PD, Verfuert, S, *et al.* (2002) Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. *Blood*. 99(1):1071-8.
20. Akpek, G, Boitnott, JK, Lee, LA, Hallick, JP, Torbenson, M, Jacobsohn, DA, Arai, S, Anders, V, Vogelsang, GB, (2002), Hepatitic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. 100:3903-3907.
21. Kasper DL, Fauci, AS, Hauser, SL, Longo, DL, Jameson, JL, Loscalzo, J, (2015) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19^a edição, Vol.1, pág. 921.
22. Deeg HJ, Henslee-Downey PJ, (1990) Management of acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. Jul. 6(1):1-8.