

---



---

## Casos Clínicos / Clinical Cases

---

# A ENDOSCOPIA DIGESTIVA NO DIAGNÓSTICO DO ENVOLVIMENTO GASTROINTESTINAL DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO

M. SOBRAL DIAS<sup>(1)</sup>, A. MARQUES<sup>(1)</sup>, J. VELOSA<sup>(1)</sup>, J. ALVES CARMO<sup>(2)</sup>, J. M. FORJAZ LACERDA<sup>(2)</sup>, M. J. PALHANO<sup>(3)</sup>, M. CARNEIRO DE MOURA<sup>(1)</sup>

### Resumo

A realização de exame endoscópico é crucial para o estabelecimento do diagnóstico definitivo no envolvimento gastrointestinal da doença do enxerto contra o hospedeiro, uma vez que este diagnóstico pressupõe confirmação histológica.

Apresentam-se os casos clínicos de dois doentes hematológicos que desenvolveram doença do enxerto contra o hospedeiro com envolvimento do tracto gastrointestinal após terem sido submetidos a transplante alogénico de medula óssea. Por apresentarem quadros de diarreia aquosa profusa (caso 1) e hematoquézias volumosas recorrentes (caso 2) foram submetidos a colonoscopia total. Os achados endoscópicos foram escassos no doente com diarreia aquosa e exuberantes no doente com hematoquézias volumosas. O exame histológico das biópsias realizadas nos dois casos foi compatível com o diagnóstico de envolvimento gastrointestinal da doença do enxerto contra o hospedeiro. Submetidos a terapêutica imunossupressora múltipla, aquele que tinha hematoquézias veio a falecer com hemorragia incontrolável verificando-se evolução favorável no outro caso.

Os aspectos clínicos, endoscópicos e histológicos são fundamentais no diagnóstico definitivo do envolvimento gastrointestinal da doença do enxerto contra o hospedeiro. Realça-se a importância da endoscopia digestiva no diagnóstico deste tipo de patologia.

### INTRODUÇÃO

O transplante alogénico de medula óssea e de células hematopoiéticas pluripotenciais de sangue periférico está a ser utilizado cada vez com maior frequência no tratamento de doenças hematológicas, hemato-oncológicas e neoplasias malignas (1, 2). A doença do enxerto contra o hospedeiro (DEcH) é a complicação mais comum do transplante alogénico de medula óssea e ocorre em mais de 75% destes doentes (3). Os principais órgãos alvo na DEcH são a pele, o fígado e o tracto gastrointestinal (1).

### Summary

Because definitive diagnosis of gastrointestinal involvement in graft versus host disease (GVHD), requires histologic confirmation endoscopic evaluation is essential.

We present the clinical cases of two patients with hematological diseases who developed gastrointestinal graft versus host disease after allogenic bone marrow transplantation.

Clinical presentation was profuse watery diarrhoea in one patient and recurrent gastrointestinal bleeding in the other. Although the colonoscopic findings were scarce in patient with diarrhoea and abundant in the patient with gastrointestinal bleeding, the histologic evaluations of the biopsies taken were compatible with the diagnosis of gastrointestinal GVHD in both patients.

Despite appropriate therapy, the patient with gastrointestinal bleeding died due to uncontrollable bleeding.

There are clinical, endoscopic and histological features of GVHD that are typical and point to the importance of digestive endoscopy in the definitive diagnosis of this entity.

*GE - J Port Gastroenterol 2005, 12: 32-37*

O envolvimento gastrointestinal da DEcH é particularmente importante devido à sua frequência, gravidade e impacto na condição geral do doente (2), sendo uma causa *major* de morbilidade e mortalidade após alotransplante de medula óssea (3). Em regra, a presença e a gravidade do envolvimento gastrointestinal da DEcH são paralelas à expressão cutânea e hepática da doença (4). As queixas gastrointestinais são muito frequentes após alotransplante de medula óssea e aproximadamente 50% dos doentes submetidos a transplante são observados por um gastroenterologista por sinais e sintomas gastrointestinais, nomeadamente anorexia, náuseas, vômitos, dores

(1) Serviço de Gastroenterologia.

(2) Serviço de Hematologia.

(3) Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal.

*Recebido para publicação: 23/09/2004*

*Aceite para publicação: 06/10/2004*

abdominais, diarreia profusa e hemorragia (1).

No período que se segue a um alotransplante de medula óssea o diagnóstico e manuseamento dos problemas gastrointestinais pode ser complexo, uma vez que os sintomas podem estar relacionados quer com a DEcH, quer com a toxicidade do regime de condicionamento, infecção entérica ou uma combinação das diversas causas (5). O diagnóstico etiológico é crucial uma vez que o tratamento específico para uma dada condição pode agravar outra (5).

O presente trabalho pretende realçar a importância dos exames endoscópicos com realização de biopsias, no diagnóstico definitivo da DEcH do tracto gastrointestinal e também enfatizar que a realização de um exame endoscópico no momento oportuno, permitindo um diagnóstico definitivo precoce, pode contribuir para melhorar o prognóstico destes doentes.

### CASO 1

R.M.N.A., sexo masculino, 41 anos, com leucemia mieloblástica aguda M4 da classificação FAB com translocação (8;21) e rearranjo AML1-ETO, diagnosticada em Maio de 2002. Em Agosto de 2002 foi submetido a transplante de medula óssea haploideótico submieloablatoivo por ausência de resposta à quimioterapia. Quatro meses depois é realizada uma infusão de linfócitos do dador, tendo na sequência desenvolvido queixas de náuseas, vômitos, desconforto abdominal, exantema cutâneo e, laboratorialmente, elevação da  $\gamma$ GT, fosfatase alcalina e bilirrubina séricas. É feito o diagnóstico clínico de DEcH com envolvimento cutâneo, hepático e gastrointestinal. Em ambulatório inicia terapêutica com ciclosporina A, micofenolato de mofetil e globulina anti-tímócito, verificando-se resolução do quadro cutâneo com persistência das queixas gastrointestinais e das alterações laboratoriais hepáticas. Devido a toxicidade renal é suspensa a ciclosporina.

Em Fevereiro de 2003 é internado por vômitos, diarreia profusa, icterícia e hepatomegalia. Do ponto de vista laboratorial apresentava aumento da fosfatase alcalina (274 U/l, N: 35-104),  $\gamma$ GT (593 U/l, N: 5-36) e bilirrubina total (14 mg/dl, N: 0,3-1).

Sob antibioterapia empírica de largo espectro, imunossuppressores e pausa alimentar verificou-se regressão dos sintomas, tendo alta ao fim de uma semana. Por reaparecimento da sintomatologia foi reinternado ao fim de 24 horas, tendo iniciado alimentação parentérica para repouso intestinal. Manteve imunossupressão com micofenolato de mofetil e prednisolona. Tinha antigenémia positiva para citomegalovírus pelo que iniciou ganciclovir e foscarnet, com negatificação dos antigéneos

ao fim de uma semana. Foi mantido sob antibioterapia múltipla como profilaxia anti-infecciosa. O sirolimus foi introduzido por persistência da sintomatologia de DEcH com envolvimento hepático e gastrointestinal.

Três meses após o aparecimento de manifestações de envolvimento gastrointestinal pela DEcH, o doente foi submetido a colonoscopia com visualização da válvula íleo-cecal. A mucosa do cólon apresentava áreas de hiperémia localizada não confluentes. Não se visualizaram erosões ou úlceras da mucosa nem áreas de estenose. Foram realizadas biópsias no cego, ângulo hepático, ângulo esplénico, cólon descendente, sigmoide e recto, num total de 16 fragmentos, colhidos em áreas de mucosa com hiperémia localizada e em áreas de mucosa normal. O exame histológico revelou fragmentos de mucosa da porção distal do intestino com ligeira irregularidade arquitectural por discretos aspectos vilositários na superfície de alguns dos fragmentos e ligeira irregularidade no tamanho e forma das criptas; lâmina própria com focos de congestão e de edema e escasso a ligeiro infiltrado linfoplasmocitário; permeação focal do epitélio de superfície e de criptas por neutrófilos com criptite e um microabcesso; não se detectaram microrganismos nem inclusões virais.

O doente teve alta em Maio de 2003, ao quinto mês do início das manifestações de envolvimento gastrointestinal pela DEcH, após duas semanas de regime de transição, sem alimentação parentérica e sem medicação endovenosa, mantendo duas dejectões diárias de fezes pastosas e vômitos ocasionais, sintomatologia que regrediu por completo posteriormente.

### CASO 2

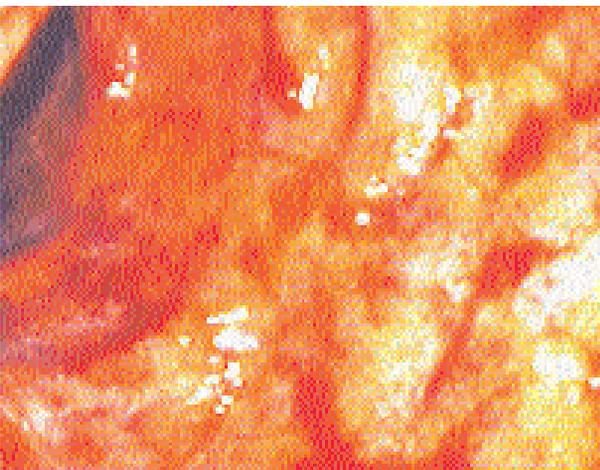
A.F.C., sexo masculino, 44 anos, com mieloma múltiplo Ig G K, estadio III A, diagnosticado em Dezembro de 2001.

Foi submetido a transplante de medula óssea em Outubro de 2002, face a ausência de controlo da doença de base após três esquemas distintos de quimioterapia. Dois meses depois é reinternado por febre, anorexia, vômitos e diarreia aquosa. Apresentava exantema cutâneo e icterícia. Laboratorialmente registou-se aumento da fosfatase alcalina (192 U/l, N: 35-104),  $\gamma$ GT (533 U/l, N: 5-36) e bilirrubina total (7,2 mg/dl, N: 0,3-1). Foi estabelecido o diagnóstico clínico de DEcH com envolvimento cutâneo, hepático e gastrointestinal. Os exames microbiológicos, repetidamente realizados ao longo do internamento em vários produtos orgânicos, foram negativos. Sob terapêutica imunossupressora com ciclosporina A, micofenolato de mofetil e prednisolona além de antibioterapia empírica de largo espectro, verifi-

cou-se agravamento do quadro com hematoquézias recorrentes (3 a 4 litros de volume de dejeções por dia) associadas a coagulopatia de consumo não controlada sob abundante suporte transfusional.

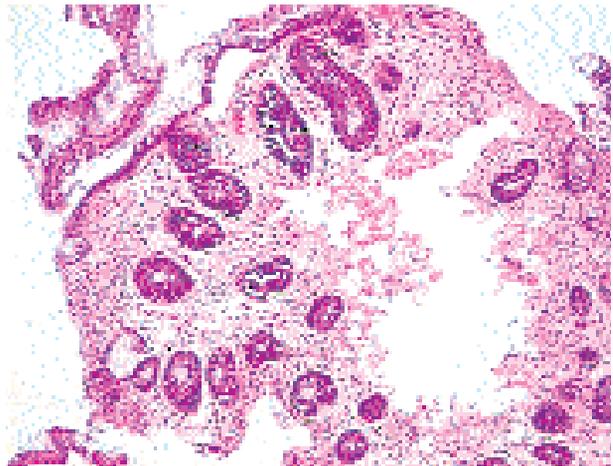


**Figura 1 - Íleon terminal com grande coágulo recente.**

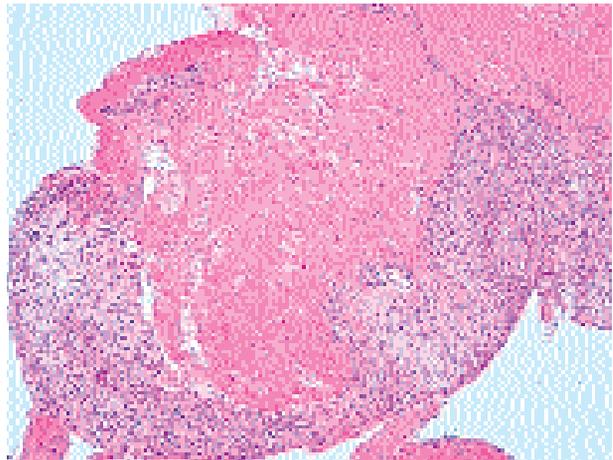


**Figura 2 - Mucosa do cólon com erosões e ulcerações dispersas.**

Ao segundo mês de manifestações de envolvimento gastrointestinal da DEcH, de gravidade progressiva e não controladas pela terapêutica instituída, foi realizada colonoscopia total com visualização dos 20 centímetros distais do íleon, observando-se na porção terminal do íleon grande coágulo recente (Figura 1). Havia abundante quantidade de sangue recente e coágulos no cego, cólon ascendente e transversal e a mucosa apresentava úlceras coalescentes e erosões em áreas extensas, sendo de aspecto granitado noutras áreas (Figura 2). Foram realizadas biópsias a nível do cego e cólon ascendente e transversal. O exame histológico revelou fragmentos constituídos por tecido de granulação, exsudado granulocitário e faixas de necrose fibrinóide; alguns fragmentos de mucosa da porção distal do intestino com processo inflamatório crónico activo; num deles retalhos de



**Figura 3 - Segmento de cólon relativamente conservado, hematoxilina-eosina x 10; observa-se apoptose das células das criptas.**



**Figura 4 - Biópsia nos bordos de úlcera, hematoxilina-eosina x 10; fragmento constituído por tecido de granulação, exsudado granulocitário e faixas de necrose fibrinóide.**

epitélio de superfície com marcadas alterações degenerativas (Figuras 3 e 4). O doente veio a falecer em Janeiro de 2003, ao segundo mês de manifestações gastrointestinais de DEcH refractária à terapêutica instituída e complicada por hematoquézias fulminantes.

## DISCUSSÃO

Aproximadamente 10 a 40% dos doentes submetidos a alotransplante de medula óssea desenvolvem DEcH significativa (graus II a IV) (Quadro I) e cerca de 50% destes doentes vêm a falecer devido à doença ou às complicações relacionadas com a terapêutica (1). São factores predisponentes para o desenvolvimento da DEcH a maior disparidade HLA e a diferença de sexo entre o dador e o receptor, dadora com múltiplas gravidezes, idade mais avançada do receptor e maior intensidade do regime de condicionamento (1).

**Quadro I - Estádios clínicos da doença aguda do enxerto contra o hospedeiro**

Graus	Pele	Fígado	Tracto gastrointestinal
Grau I	Exantema maculopapular <25% da superfície corporal	Bilirrubina 2-3mg/dl	Diarreia 500-1000 ml/dia
Grau II	Exantema maculopapular 25-50% da superfície corporal	Bilirrubina 3-6mg/dl	Diarreia 1000-1500 ml/dia
Grau III	Eritroderma generalizada	Bilirrubina 6-15mg/dl	Diarreia >1500 ml/dia
Grau IV	Descamação cutânea e bolhas	Bilirrubina >15mg/dl	Dores abdominais ou fleus

Estudos recentes conduziram a uma progressiva elucidação sobre os mecanismos da DEcH. As células T do dador são críticas na indução da DEcH. Assim, a depleção de células T do enxerto de medula óssea previne a DEcH mas, simultaneamente, aumenta o risco de recaída da doença hemato-oncológica. Foi demonstrado que o tracto gastrointestinal tem um papel *major* na amplificação da doença sistémica, uma vez que a lesão gastrointestinal aumenta a translocação de endotoxinas que promovem mais inflamação e lesão gastrointestinal adicional (2).

A DEcH é secundária à activação das células T do dador que reconhecem os tecidos do hospedeiro como estranhos, atingindo vários órgãos. Do ponto de vista fisiopatológico o decurso da DEcH pode ser sistematizado em três fases:

Numa primeira fase ocorre lesão e activação celular induzidas pelo regime de condicionamento a que o doente é submetido; em segundo lugar dá-se a activação dos linfócitos T do dador; num terceiro momento desenvolve-se a DEcH (citotoxicidade) (2).

A DEcH aguda habitualmente tem início 3 a 4 semanas após o alotransplante (intervalo 2-10 semanas). As manifestações gastrointestinais e hepáticas constituídas habitualmente por náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia aquosa profusa e icterícia, surgem em regra após o envolvimento cutâneo, mas podem precedê-lo. O sistema de classificação da DEcH aguda, originalmente desenvolvido por investigadores de Seattle (Quadro I), baseia-se no grau de envolvimento da doença cutânea, hepática e gastrointestinal.

A DEcH crónica é uma síndrome multissistémica que se desenvolve 3 a 15 meses após transplante alogénico de medula óssea e que afecta cerca de 30% dos sobreviventes a longo prazo. A maioria dos doentes com DEcH crónica tiveram doença aguda. No entanto, 20 a 30% dos doentes têm DEcH crónica *de novo* sem terem apresentado manifestações prévias de doença aguda (6). A diarreia aguda após alotransplante de medula óssea é habitualmente atribuível a DEcH ou infecção entérica, com uma incidência desta última referida na literatura de 40 a 50% (4). A hemorragia digestiva está frequente-

mente implicada na elevada morbidade e mortalidade associadas à DEcH aguda com envolvimento gastrointestinal. A gravidade da hemorragia está relacionada com a gravidade da DEcH e piora o prognóstico do doente (7). A hemorragia na DEcH com envolvimento gastrointestinal pode atribuir-se a lesão directa do epitélio ou do endotélio vascular e a compromisso vascular imunológico directo. A sobrevivência é afectada numa forma independente e aditiva pela DEcH e hemorragia gastrointestinal (7).

Os doentes cujos casos clínicos referimos neste artigo apresentaram uma sintomatologia com evolução característica da DEcH com envolvimento gastrointestinal, permitindo um diagnóstico clínico desta entidade.

A opção de realizar endoscopia digestiva alta, colonoscopia ou fibrossigmoidoscopia num doente com DEcH deverá estar relacionada com a sintomatologia do doente. As indicações mais comuns para a endoscopia digestiva alta são as náuseas, os vômitos e a hemorragia gastrointestinal, enquanto que para a colonoscopia são a diarreia e as hematoquezias (3). Nos casos descritos, os dois doentes, pela sintomatologia gastrointestinal que apresentavam, foram submetidos a colonoscopia.

O diagnóstico de envolvimento gastrointestinal da DEcH deve ser confirmado histologicamente. O local da realização de biópsias pode ser o estômago (corpo ou antro), o duodeno, o íleon, o cólon ou o recto (1, 3). As biópsias devem ser realizadas de forma sistemática mesmo em áreas de mucosa com aspecto normal (3). Diversos autores advogam que a realização de biópsias numa única localização do tracto gastrointestinal é suficiente para estabelecer o diagnóstico definitivo de DEcH com envolvimento gastrointestinal (3, 8, 9).

É importante notar que se podem observar diferenças quanto à gravidade da doença entre os vários órgãos afectados e igualmente entre os distintos segmentos do tracto gastrointestinal, pelo que alguns investigadores recomendam a realização simultânea de endoscopia digestiva alta e colonoscopia (1, 8).

Questões relativas ao número e tamanho das biópsias a realizar ainda estão por resolver. Estes aspectos podem ser importantes dada a existência frequente de trombo-

citopénia e o potencial para desencadear hemorragia nos locais de realização de biópsias mesmo com um número adequado de plaquetas ( $>50000/\text{mm}^3$ ) (1). O risco de hemorragia pós biópsia é maior quando há coagulopatia associada e quando as biópsias são feitas no duodeno (1). As biópsias devem estender-se até à submucosa para assegurar que no exame histológico se possa avaliar na totalidade a arquitectura das criptas (10).

Os achados endoscópicos na DEcH com envolvimento gastrointestinal variam num amplo espectro, desde uma mucosa de aspecto normal a marcada inflamação, eritema, ulceração e exsudados (3). Achados endoscópicos que sugerem a presença da DEcH incluem hiperémia e descamação da mucosa. O edema da mucosa é muito comum mas inespecífico, enquanto que a descamação da mucosa é infrequente mas altamente específica (1).

Os achados endoscópicos nos nossos doentes foram: mucosa com áreas de hiperémia localizada não confluentes no doente do caso 1 e mucosa com úlceras coalescentes e erosões em áreas extensas observando-se abundante quantidade de sangue recente e coágulos no doente do caso 2, sendo em ambos compatíveis com os aspectos endoscópicos descritos na literatura para o envolvimento gastrointestinal da DEcH.

Critérios histológicos específicos estabelecem o diagnóstico de DEcH com envolvimento gastrointestinal. O aspecto histológico descrito como mais característico é a apoptose das células profundas das criptas, que pode ou não ser acompanhada por aumento da inflamação e alterações ou perda epitelial reactiva (1). Se o envolvimento da mucosa pela doença progride, ocorrendo destruição evolutiva da mucosa deixam de se observar células apoptóticas.

Recentemente foi descrita uma classificação histológica que sintetiza o progressivo compromisso da mucosa gastrointestinal pela DEcH (3):

Grau I - aumento da apoptose nas criptas

Grau II - apoptose nas criptas com abscessos

Grau III - necrose individual de criptas

Grau IV - mucosa desnudada sem criptas

Nos doentes estudados, para além de alterações degenerativas muito marcadas da mucosa, verificou-se no caso 1 criptite e a presença de um microabscesso e no caso 2 a presença de necrose fibrinóide. O facto de não se verificar nas biópsias dos dois doentes a presença de agentes microbianos nem inclusões virais favorece o diagnóstico histológico de envolvimento gastrointestinal pela DEcH. É de salientar que os achados histológicos são influenciados pelo momento de realização da biópsia. Para que se obtenham os achados histológicos mais característicos do envolvimento gastrointestinal pela DEcH, as biópsias

devem ser realizadas precocemente, assim que o doente tenha sintomatologia e passadas três semanas após ter sido submetido ao regime de condicionamento, quando já desapareceram as alterações da mucosa induzidas pela quimioterapia.

Cruz-Correa *et al.* (3) concluíram que existe uma associação positiva entre a graduação dos achados endoscópicos e histológicos da DEcH com envolvimento gastrointestinal. O objectivo estatístico *major* do seu estudo foi determinar a precisão dos achados endoscópicos no diagnóstico do envolvimento gastrointestinal da DEcH aguda e crónica histologicamente confirmada. Realizaram 96 exames endoscópicos (46 endoscopias digestivas altas e 50 colonoscopias) em 44 doentes submetidos a alotransplante de medula óssea. Utilizando 162 pares de achados endoscópicos - achados histológicos, correspondendo cada par à imagem endoscópica do local de realização da biópsia e respectivo exame histológico, observaram uma associação positiva entre a graduação dos achados endoscópicos e a graduação dos achados histológicos no envolvimento gastrointestinal da DEcH.

Ponec R *et al.* (10) estudaram os achados endoscópicos e histológicos no tracto gastrointestinal superior em 10 doentes submetidos a alotransplante. Verificaram existir uma discordância entre a graduação endoscópica e a graduação histológica.

O mesmo estudo de Cruz-Correa *et al.* demonstrou uma concordância de 96% no diagnóstico histológico de envolvimento gastrointestinal pela DEcH, entre biópsias de diferentes localizações (3), resultados concordantes com os achados prévios de Roy *et al.* (8) que reportaram uma concordância dos achados histológicos de biópsias efectuadas em endoscopias altas e baixas realizadas quase em simultâneo em 66% dos doentes submetidos a alotransplante de medula óssea.

Este artigo, original na literatura portuguesa, realça os aspectos clínicos, endoscópicos e histológicos da DEcH com envolvimento gastrointestinal a partir do estudo de dois doentes.

#### *Correspondência:*

Margarida Sobral Dias  
Serviço de Gastrenterologia  
Hospital de Santa Maria  
Av. Prof. Egas Moniz  
1600-049 Lisboa  
Telef.: 217805266  
E-mail: margsobraldias@netcabo.pt

**BIBLIOGRAFIA**

1. Iqbal N, Salzman D, Lazenby AJ, Wilcox CM. Diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3034-8.
2. Takatsuka H, Iwasaki T, Okamoto T, Kakishita E. Intestinal graft-versus-host disease: mechanisms and management. *Drugs* 2003; 63: 1-15.
3. Cruz-Correa M, Poonawala A, Abraham SC, Wu TT, Zahurak M, Vogelsang G, et al. Endoscopic findings predict the histologic diagnosis in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Endoscopy* 2002; 34: 808-13.
4. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, Hinds M, Bowden RA, Hackman RC, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1398-407.
5. McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part I. *Gastroenterology*. 1986; 90: 460-77.
6. McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part II. *Gastroenterology* 1986; 90: 770-84.
7. Nevo S, Enger C, Swan V, Wojno KJ, Fuller AK, Altomonte V, et al. Acute bleeding after allogeneic bone marrow transplantation: association with graft versus host disease and effect on survival. *Transplantation* 1999; 67: 681-9.
8. Roy J, Snover D, Weisdorf S, Mulvahill A, Filipovich A, Weisdorf D. Simultaneous upper and lower endoscopic biopsy in the diagnosis of intestinal graft-versus-host disease. *Transplantation* 1991; 51: 642-6.
9. Terdiman JP, Linker CA, Ries CA, Damon LE, Rugo HS, Ostroff JW. The role of endoscopic evaluation in patients with suspected intestinal graft-versus-host disease after allogeneic bone-marrow transplantation. *Endoscopy*. 1996; 28: 680-5.
10. Ponec RJ, Hackman RC, McDonald GB. Endoscopic and histologic diagnosis of intestinal graft-versus-host disease after marrow transplantation. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 612-21.