

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE PEDIATRIA E PUERICULTURA MARTAGÃO GESTEIRA

VICTOR FALCONE CANTANHEDE

DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO PULMONAR EM PACIENTE
PEDIÁTRICO PÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA: RELATO DE
CASO

VICTOR FALCONE CANTANHEDE

RIO DE JANEIRO

2026

DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO PULMONAR EM PACIENTE PEDIÁTRICO PÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito parcial para aprovação no programa de Residência Médica em Pneumologia Pediátrica do Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira/Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Orientadores: Paula do Nascimento Maia e Ana Alice Amaral Ibiapina

AGREDECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família, em especial à minha mãe, Adriana, que nessa jornada dentro da medicina sempre me incentivou a seguir em frente. É um exemplo de que as portas se abrem a todos que se dedicam no trabalho que ama. Agradeço à Vyvian, minha namorada, que foi presente em todos os momentos dessa aventura acadêmica na pediatria, comemorando os aprendizados e etapas vencidas, assim como me apoiando e sendo minha amiga nos períodos mais difíceis. Aos meus amigos que me acompanham na minha vida que sempre torcem pelo meu sucesso. Amo todos vocês!

Tenho imensa gratidão à medicina pública do Rio de Janeiro, que me proporcionou toda a base de conhecimento que colecionei até então. Obrigado Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Hospital Federal dos Servidores do Estado e especialmente, nesse momento, a Universidade Federal do Rio de Janeiro, onde me encontrei como pneumologista pediátrico e tive certeza de estar no lugar certo, sendo muito feliz nessa subespecialidade. Serei eternamente grato à equipe de pneumologia do IPPMG, que me acolheu e fez questão que eu evoluísse profissionalmente todos os dias.

SUMÁRIO

1. RESUMO	4
2. INTRODUÇÃO	5
3. RELATO DE CASO	6
4. DISCUSSÃO	9
5. CONCLUSÃO	10
6. REFERÊNCIAS	11

Resumo:

O transplante de células-tronco hematopoiéticas constitui uma terapêutica potencialmente curativa para diversas doenças hematológicas, imunológicas e genéticas. Entretanto, está associado a complicações relevantes, entre as quais se destaca a Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH), especialmente em sua forma crônica, que pode acometer múltiplos órgãos, incluindo o pulmão. O envolvimento pulmonar manifesta-se, predominantemente, como bronquiolite obliterante, levando à obstrução progressiva das vias aéreas e declínio da função respiratória, com impacto no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes. Este trabalho tem como objetivo relatar e discutir um caso de DECH crônica pulmonar em paciente pediátrico submetido a TCTH alogênico.

Abstract:

Hematopoietic stem cell transplantation is a potentially curative therapy for various hematological, immunological, and genetic diseases. However, it is associated with significant complications, among which Graft-versus-Host Disease (GVHD) stands out, especially in its chronic form, which can affect multiple organs, including the lung. Pulmonary involvement manifests predominantly as obliterative bronchiolitis, leading to progressive airway obstruction and decline in respiratory function, impacting patient prognosis and quality of life. This paper aims to report and discuss a case of chronic pulmonary GVHD in a pediatric patient who underwent allogeneic HSCT.

Introdução:

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) consiste em um procedimento terapêutico no qual um doador transfere parte de suas células progenitoras saudáveis para um receptor possuidor de uma medula óssea disfuncional ou insuficiente. A obtenção dessas células pode ocorrer por meio da extração de medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical. O transplante pode ser autólogo, na qual o próprio paciente atua como doador, singênico, quando realizado entre gêmeos monozigóticos, ou mais comumente, alogênico, quando envolve indivíduos não idênticos, aparentados ou não. É uma terapêutica potencialmente curativa para diversas patologias, tendo seu primeiro sucesso registrado em 1968, em um paciente diagnosticado com Imunodeficiência Combinada Grave. Atualmente, diversas patologias são elegíveis para o TCTH, como neoplasias (leucemias, linfomas), mielodisplasias, imunodeficiências, Anemia de Fanconi, Anemia Falciforme, entre outras. [1] [2]

Todo paciente que é submetido a um transplante de medula óssea (TMO) alogênico, como no presente caso, deve percorrer um rígido preparo. Inicialmente avalia-se a elegibilidade através da compatibilidade de Antígeno Leucocitário Humano (HLA) com o doador. Em seguida, há o condicionamento do paciente por meio de quimioterapia geralmente associada a radioterapia para receber o material doado, objetivando uma medula livre de células neoplásicas, nos casos de transplante devido a malignidades. Após a realização do transplante, o paciente inicia a fase de enxertia e recuperação, período no qual ele permanece em âmbito hospitalar para monitorização de possíveis intercorrências agudas e a produção de novos glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas. Apesar do cuidado protocolar com o indivíduo submetido ao TCTH, intercorrências são comuns, variando conforme a fase em que o doente se encontra em seu acompanhamento. [3]

A Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) é uma das principais complicações possíveis envolvendo o TCTH e pode acometer qualquer tecido corpóreo. É subdividida em DECH aguda (DECH-a) e DECH crônica (DECH-c), sendo esta última, com maior incidência após 100 dias da enxertia. Apesar da classificação temporal, ambas apresentam fisiopatologias distintas. Na fase aguda, ocorre ativação imunológica, predominantemente linfocitária, das células do doador em resposta ao dano tecidual provocado pelo regime de condicionamento. Células imunológicas de um doador não idêntico reconhecem as células do receptor como invasoras, deflagrando uma cascata inflamatória contra o epitélio de diversos tecidos do paciente, mais comumente pele, intestino e mucosas. O subtipo crônico envolve também, além da tempestade de citocinas presentes na fase aguda, uma resposta reguladora insuficiente e desordenada, após o início da reconstituição imune do hospedeiro. A persistência dessa desregulação evolui para um dano fibrótico e remodelamento tecidual, podendo atingir tecidos normalmente poupados em fase aguda, como o pulmão. Existe ainda uma forma denominada DECH *Overlap*, no qual há presença de manifestações clínicas agudas e crônicas simultaneamente. [4] [5]

No parênquima pulmonar, a DECH-c manifesta-se como uma doença de pequenas vias aéreas, a chamada Bronquiolite Obliterante (BO), na qual a inflamação gerada pela reação contra as células do hospedeiro concentra-se em espaço peribronquiolar. Inflamação esta que tem seu processo de cronificação mediado, principalmente, pelo Fator de Necrose Tumoral Alfa, levando a uma substituição epitelial por células do tipo 2, culminando com fibrose e estreitamento com obliteração luminal bronquiolar e obstrução do fluxo aéreo. Quando essas alterações acometem diversas áreas do parênquima pulmonar, levam à piora de função respiratória, com declínio irreversível de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), frequentemente precedendo o comprometimento clínico e radiológico, caracterizando a Síndrome da Bronquiolite Obliterante (SBO). [6]

Diversos fatores de risco para o desenvolvimento da DECH têm sido estudados, incluindo a influência do doador feminino, fatores de condicionamento, como o uso de altas doses de Irradiação Corpórea Total (ICT) e grau de compatibilidade de HLA. Alguns vírus, como o Citomegalovírus (CMV), podem influenciar no desbalanço imunológico e aumentar o risco da reação contra o enxerto. A respeito do DECH-c pulmonar, a própria existência de DECH-c em outros órgãos ou a história de DECH-a favorece esse desfecho. [3] [7]

O foco geral das pesquisas sobre o tratamento da DECH pulmonar é a diminuição da dependência do corticoide sistêmico, preservação da função pulmonar e a promoção de uma melhor qualidade de vida para os pacientes acometidos. Estudos sobre o uso da combinação de fluticasona, azitromicina e montelucaste (FAM) marcaram o início de estratégias para a diminuição do uso crônico de corticoide nesses pacientes. Posteriormente, vieram pesquisas de tratamento com budesonida e formoterol isolado, brometo de tiotropio, imunobiológicos, entre outros. Embora algumas estratégias medicamentosas resultarem em benefícios sintomáticos e aumento de função pulmonar, o retardo de progressão ou remissão de doença é um objetivo ainda pouco alcançado. [8] [9] [10]

Relato de Caso:

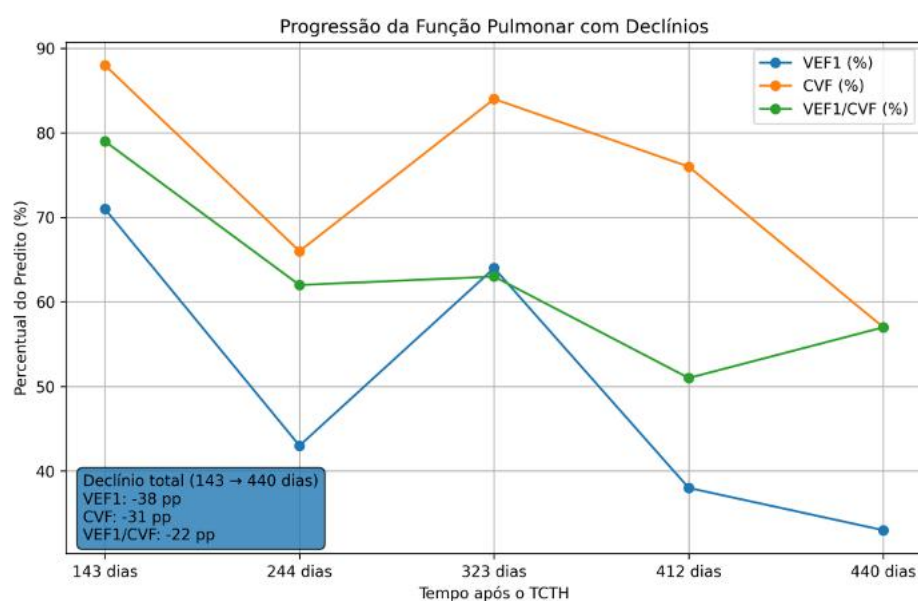
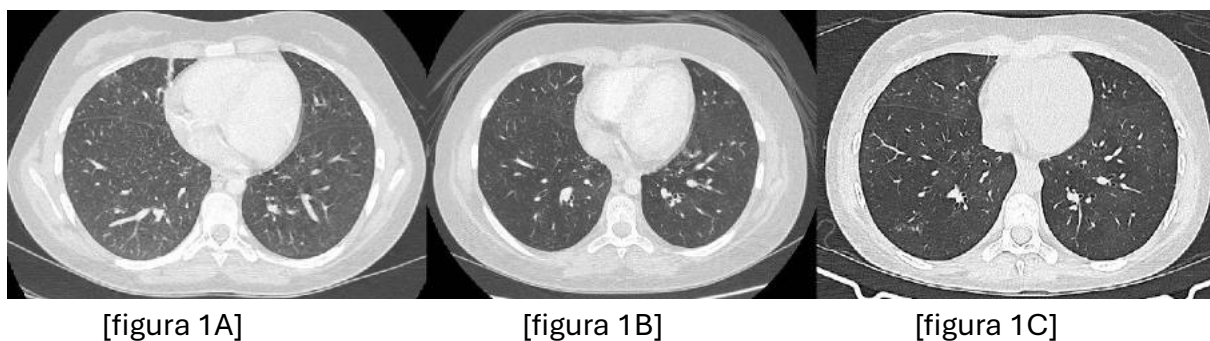
Paciente de 14 anos, feminino, residente de Angra dos Reis, tem o primeiro diagnóstico, aos 6 anos de Leucemia Linfoblástica Aguda de risco intermediário, precursor B, sem infiltração de sistema nervoso central. Apesar da boa adesão aos tratamentos, apresentou duas recidivas da doença, sendo a primeira com 9 anos de idade e a segunda aos 12 anos, todas apresentando o mesmo padrão imunofenotípico e com doença medular isolada. Elegível para TMO e com doadora haploidêmica (mãe), foi submetida ao transplante com 13 anos, com esquema de condicionamento prévio utilizando ciclofosfamida e ICT. Para profilaxia de DECH, foram utilizados Micofenolato de Mofetila e Ciclosporina.

No período de pós transplante imediato, a paciente não sofreu intercorrências graves. Após 28 dias do procedimento, apresentou positividade para CMV em painel viral, sendo tratada com ganciclovir por 34 dias, até negatização de carga viral. Em seguimento clínico, após aproximadamente 100 dias do transplante, foram documentadas lesões crônicas na pele da paciente, sendo realizada biópsia e diagnosticado DECH cutâneo. No período do diagnóstico também apresentava alterações em enzimas hepáticas persistentes e critérios para DECH hepático. No final do mesmo mês, apresentou processo agudo cutâneo e mucoso importante, com eritema em região malar, pescoço, tronco, membros superiores, palmoplantar e extensas áreas liquenóides em mais de 50% da superfície corporal, sendo diagnosticada com DECH com padrão *Overlap*.

Quanto à evolução pulmonar, a paciente realizou espirometria pré-transplante, com resultado apresentando valores dentro dos padrões de normalidade. Após 73 dias de transplante, nova espirometria foi realizada e demonstrou resultado sugestivo de restrição leve, sem sinais de obstrução. Após 4 dias, foi atendida pela pneumologia do hospital transplantador. Na ocasião, apresentava sibilos à ausculta, sendo prescrito beclometasona inalatória, na dose de 500mcg por dia, com tomografia realizada na mesma ocasião, demonstrando pequenas faixas atelectásicas [figura 1A]. Aos 143 dias após o TCTH foi realizado uma terceira prova função pulmonar, que apresentou distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) leve, com prova broncodilatadora (PBD) negativa e iniciado esquema terapêutico FAM. Com intervalo aproximado de 3 meses, uma quarta espirometria foi realizada, com evidente declínio de função pulmonar e DVO moderado e PBD negativa. Entre os dois últimos exames citados, houve diminuição de VEF₁ de mais de 10%, com valores respectivos de 73 e 43%, além de redução da relação VEF₁/CVF (85 para 63%).

Apesar da otimização terapêutica e exclusão de infecção ativa, a paciente passou a apresentar piora importante do cansaço à pequenos e médios esforços. Oito meses após o TCTH, foi solicitada nova tomografia, cuja imagem demonstrou atenuação em mosaico leve (hipodensidade heterogênea) bilateral [figura 1B], preenchendo critérios suficientes para diagnóstico de DECH pulmonar. Devido a progressão das queixas respiratórias e limitação funcional diária, foi acrescentado brometo de tiotrópio ao tratamento. Embora tenha havido melhora dos sintomas respiratórios relatados e menor limitação de atividades após a otimização

terapêutica, a paciente apresentou sequência de espirometrias trimestrais com importante prejuízo progressivo da função pulmonar. O declínio funcional mais expressivo foi após 1 ano de TCTH, quando apresentou DVO acentuado em espirometria realizada 412 dias após o procedimento. A data coincidiu com nova consulta ambulatorial pela pneumologia, onde era evidente a piora concomitante do DECH cutâneo. No mesmo dia, em autoavaliação de sintomas, a paciente afirmou melhora do cansaço aos pequenos e médios esforços. Estava em aumento de doses de prednisolona oral devido a piora das lesões cutâneas, sendo optado por manutenção das doses de medicações inalatórias. Após 28 dias da consulta relatada, a paciente realizou nova avaliação funcional e mensuração volumétrica pulmonar por espirometria e pletismografia, mantendo DVO acentuado, com BD negativo e com sinais de aprisionamento aéreo e hiperinsuflação pelo aumento da capacidade pulmonar total e do volume residual. Uma terceira tomografia foi solicitada após os resultados de prova de função pulmonar avançada, mostrando áreas em padrão mosaico evolutivamente mais evidentes [figura 1C]. A figura 2 ilustra o declínio objetivo de função pulmonar no período avaliado.



[figura 2]

Discussão:

A DECH representa uma das complicações mais relevantes e potencialmente incapacitantes após o TCTH. O envolvimento pulmonar, entre os órgãos afetados, está associado a maior gravidade da doença e pior prognóstico. O presente caso descreve uma paciente que evoluiu com DECH-c multissistêmica, com agudização em padrão *overlap*, cursando com disfunção pulmonar significativa. Em revisão sistemática, William A. Gower et al. demonstraram que o tempo médio para o diagnóstico da DECH pulmonar varia entre 6 e 12 meses após o TCTH, período em que o declínio dos parâmetros espirométricos tende a ser mais acentuado, achado compatível com o observado neste relato. Entretanto, relatos como o descrito por Jacqueline S. Dickey et al., no qual uma paciente de 39 anos desenvolveu SBO um mês após a enxertia, reforçam a necessidade de vigilância pulmonar precoce e contínua nesses doentes. [11,12]

Com relação a características externas e inerentes ao paciente que aumentam o risco de desenvolver DECH-c e DECH-c pulmonar, há muitas ainda em estudo, como a associação com idade avançada do paciente, doador feminino, diminuição dos níveis séricos de Imunoglobulina G do paciente. Entre os fatores mais consolidados na literatura, que favorecem o desenvolvimento da DECH-c pulmonar, está a DECH aguda prévia e o diagnóstico de DECH-c em outros órgãos. A exemplo da paciente do caso, que desenvolveu DECH multissistêmica, essa parcela de transplantados exigem vigilância respiratória rigorosa. Sabe-se que o CMV provoca disfunção tímica e desregulação da resposta imune, aumentando o risco de DECH-c. Essa infecção, comprovada no caso, pode ter atuado como facilitador para a evolução desfavorável. [3,4]

Atualmente, para diagnóstico de DECH-c pulmonar, ainda é necessário a realização da prova de função pulmonar com espirometria no paciente investigado, o que pode atrasar significativamente o diagnóstico no indivíduo inapto à realização das manobras respiratórias necessárias, como em grande parcela da população pediátrica. Pelos critérios do National Institutes of Health (NIH) para DECH pulmonar, necessita-se de uma espirometria com relação entre VEF₁ e capacidade vital forçada (CVF) menor que 0,7 com um VEF₁ menor que 75% do predito e declínio de 10% ou mais do valor basal do paciente, além da ausência de infecção associada e evidência de aprisionamento aéreo, como nas áreas de hipodensidade anormais em tomografia de tórax, em padrão mosaico. A paciente apresentou todos os critérios e foi diagnosticada quatro meses após o início de DECH cutâneo e gastrointestinal e três meses após o diagnóstico de DECH Overlap. [13,14]

Em 2024, a American Thoracic Society (ATS) propôs uma reformulação do diagnóstico de DECH-c pulmonar, levando-se em consideração a inaptidão de alguns pacientes para realizar espirometria, utilizando como critérios: fatores clínicos, como limitação de atividade, sibilos, tosse crônica; imagem radiológica com evidência de aprisionamento aéreo; história de DECH em outros órgãos, além da exclusão de infecção aguda. Como avaliação funcional pulmonar, é sugerido a utilização do índice de depuração pulmonar, nas crianças menores que não atingem

critérios de aceitabilidade para espirometria. A validação dessa proposta diagnóstica pode contribuir significativamente na detecção mais precoce na população pediátrica. É importante citar também a possibilidade de avaliação da resistência pulmonar periférica através da oscilometria de Impulso como recurso em pacientes pediátricos que são inaptos a realizar uma espirometria adequada. [15,16]

O tratamento da DECH crônica pulmonar permanece um desafio. Nenhuma droga estudada até então resultou em impedimento permanente da progressão da doença ou prevenção da SBO. Alguns artigos mostram que combinações de fármacos como o esquema FAM, formoterol e budesonida e sua associação com o brometo de tiotrópio levam à discreta melhora em relação a função pulmonar, com aumento de VEF₁. Nenhuma delas atingiu o resultado de mudança no desfecho de mortalidade. A paciente do presente estudo fez uso do esquema FAM após a primeira espirometria com alteração obstrutiva. Modificou o esquema terapêutico para corticoide inalatório mais Beta-2 agonista de longa duração e brometo de tiotrópio devido à piora dos sintomas e função pulmonar, com melhora subjetiva dos sintomas de dispneia aos esforços. No caso, apesar da evolução funcional desfavorável apresentada, a mudança de esquema terapêutico foi fundamental para melhora da qualidade de vida e conforto da paciente.

Conclusão:

O caso apresentado evidencia a complexidade da DECH, incluindo sua apresentação em padrão *Overlap*, mostrando-se uma doença na qual a temporalidade linear entre fase aguda e crônica nem sempre se aplica. O diagnóstico de DECH-c pulmonar está em constante aprimoramento. Pelos critérios da NIH de 2005, a biópsia era necessária para diagnóstico. Em 2014, essa recomendação foi substituída por valores espirométricos, achados clínicos e radiológicos, o que tornou o diagnóstico mais tangível. A ATS 2024 propõe critérios diagnósticos independentes da espirometria, o que pode beneficiar grande parte das crianças. A identificação de fatores de risco, estratégias diagnósticas precoces e terapias mais eficazes permanece como um desafio na prática clínica e na pesquisa científica.

REFERÊNCIAS:

- 1) History of Clinical Transplantation Thomas E. Starzl, M.D., Ph.D. Thomas E. Starzl Transplantation Institute, University of Pittsburgh Medical Center, Falk Clinic, 4th Floor, 3601 Fifth Avenue, Pittsburgh, Pennsylvania 15213, USA
- 2) Aljagthmi, Amjad Ahmed, and Amal Kamal Abdel-Aziz. “Hematopoietic Stem Cells: Understanding the Mechanisms to Unleash the Therapeutic Potential of Hematopoietic Stem Cell Transplantation.” *Stem Cell Research & Therapy*, vol. 16, no. 1, 10 Feb. 2025
- 3) Giralt, Sergio, and Michael R. Bishop. “Principles and Overview of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.” *Cancer Treatment and Research*, vol. 144, 2009, pp. 1–21
- 4) Baumrin, Emily, et al. *Chronic Graft-Versus-Host Disease. Part I: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Manifestations*. 1 Dec. 2022
- 5) J. Pidala, et al. “Overlap Subtype of Chronic Graft-Versus-Host Disease Is Associated with an Adverse Prognosis, Functional Impairment, and Inferior Patient-Reported Outcomes: A Chronic Graft-Versus-Host Disease Consortium Study.” *Haematologica*, vol. 97, no. 3, 4 Nov. 2011
- 6) Yoshihara, Satoshi, et al. “Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS), Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP), and Other Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.” *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 13, no. 7, 1 July 2007
- 7) Kielsen, Katrine, et al. “Cytomegalovirus Infection Is Associated with Thymic Dysfunction and Chronic Graft-Versus-Host Disease after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation.” *Clinical Immunology*, vol. 265, 26 June 2024
- 8) Williams, Kirsten M., et al. “FAM Treatment for New Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation.” *Biology of Blood and Marrow Transplantation : Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, vol. 22, no. 4, 1 Apr. 2016, pp. 710–716

- 9) Bergeron, Anne, et al. *Budesonide/Formoterol for Bronchiolitis Obliterans after Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Vol. 191, no. 11, 1 June 2015, pp. 1242–1249
- 10) LIM, J. U. et al. Efficacy of inhaled tiotropium add-on to budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans developing after hematopoietic stem cell transplantation. *Respiratory Medicine*, v. 218, p. 107410–107410, 9 set. 2023.
- 11) DICKEY, J. S. et al. Early and rapid development of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Respiratory Medicine Case Reports*, p. 102001–102001, 1 mar. 2024.
- 12) GOWER, W. A. et al. Pulmonary function testing in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients to monitor for Bronchiolitis obliterans syndrome: a systematic review. *BMC pediatrics*, v. 25, n. 1, p. 250, 2025.
- 13) Lee, Stephanie J. “Classification Systems for Chronic Graft-Versus-Host Disease.” *Blood*, vol. 129, no. 1, 5 Jan. 2017, pp. 30–37
- 14) Jagasia, Madan H, et al. “National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report.” *Biology of Blood and Marrow Transplantation : Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, vol. 21, no. 3, 2015, pp. 389-401.e1
- 15) Shanthikumar, Shivanthan, et al. “Detection of Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 210, no. 3, Jan. 2024, pp. 262–280
- 16) Sonneveld, Nicole, et al. “Multiple Breath Washout and Oscillometry after Allogeneic HSCT: A Scoping Review.” *European Respiratory Review*, vol. 32, no. 169, 26 July 2023