



Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO ORIGINAL

Sinonasal disorders in hematopoietic stem cell transplantation^{☆,☆☆}

Lucas Ricci Bento^a, Erica Ortiz^{a,*}, Ester Maria Danieli Nicola^a, Afonso C. Vigorito^b,
Eulalia Sakano^a

^aDisciplina de Otorrinolaringologia, Cabeça e Pescoço, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^bHemocentro, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Recebido em 17 de janeiro de 2013; aceito em 16 de fevereiro de 2014

KEYWORDS

Sinusitis;
Hematopoietic stem
cell transplantation;
Therapeutic conducts;
Graft vs. host disease

Abstract

Introduction: Hematopoietic stem cell transplant (HSCT) is associated with more respiratory infections due to immunosuppression.

Objective: This study aimed to verify the frequency of rhinosinusitis after HSCT, and the association between rhinosinusitis and chronic graft vs. host disease (GVHD) and type of transplantation, clinical treatment, surgical treatment, and survival.

Methods: This was a retrospective study in a tertiary university hospital. 95 patients with hematological diseases undergoing HSCT between 1996 and 2011 were selected.

Results: Chronic myeloid leukemia was the most prevalent disease. The type of transplant most often performed was the allogenic type (85.26%). The frequency of rhinosinusitis was 36%, with no difference between the autologous and allogenic types. Chronic GVHD occurred in 30% of patients. Patients with GVHD had a higher frequency and recurrence of rhinosinusitis, in addition to more frequent need for endoscopic sinusectomy and decreased overall survival.

Conclusion: There was a higher frequency of rhinosinusitis in HSCT and GVHD. The type of transplant does not appear to predispose to the occurrence of rhinosinusitis. GVHD seems to be an aggravating factor and requires a more stringent treatment.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

PALAVRAS-CHAVE

Sinusite;
Transplante de
células-tronco
hematopoéticas;

Afecções nasossinais em pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas

Resumo

Introdução: O transplante de células troncas hematopoiéticas (TCTH) associa-se a mais infecções respiratórias devido a imunossupressão.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.05.009>

[☆]Como citar este artigo: Bento LR, Ortiz E, Nicola EMD, Vigorito AC, Sakano E. Sinonasal disorders in hematopoietic stem cell transplantation. Braz J Otorhinolaryngol. 2014;80:285-9.

^{☆☆}Instituição: Disciplina de Otorrinolaringologia Cabeça e Pescoço, Setor de Rinologia do Hospital das Clínicas - UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: erica.ortiz@terra.com.br (E. Ortiz).

Conduas
terapêuticas;
Doença enxerto-
hospedeiro

Objetivo: Este trabalho tem o objetivo de verificar a frequência das rinosinusites pós-TCTH, a associação entre a rinosinusite e a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) crônica e o tipo de transplante e o tratamento clínico e o tratamento cirúrgico e a sobrevida.

Método: Estudo retrospectivo em hospital universitário terciário. Foram selecionados 95 pacientes com doença hematológica submetidos a TCTH entre 1996 a 2011.

Resultados: A leucemia mieloide crônica foi a doença mais prevalente. O tipo de transplante mais realizado foi o alogênico (85,26%). A frequência de rinosinusite foi de 36%, sem diferença entre os tipos de transplante autólogo e alogênico. A DECH crônica ocorreu em 30% dos pacientes. Os pacientes com DECH tiveram maior frequência e recorrência de rinosinusite, além de mais necessidade de sinusectomia endoscópica e de diminuição da sobrevida global.

Conclusão: Houve maior frequência de rinosinusite no TCTH e DECH. O tipo de transplante não parece predispor a ocorrência da rinosinusite. A DECH parece ser um fator agravante e necessita de tratamento mais rigoroso.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Atualmente, o transplante de células-tronco hematopoiéticas é utilizado na maioria dos hospitais terciários para tratamento de doenças malignas e não malignas hematológicas, imunodeficiências e tumores sólidos.¹⁻⁵ O número de transplantes aumenta progressivamente conforme o aprimoramento e a modernização das técnicas e medicamentos utilizados. Ocorreram aproximadamente 12.287 transplantes no último semestre de 2012, no Brasil.⁶

Apesar do avanço no processo do transplante, os pacientes ainda estão predispostos a múltiplas infecções das vias aéreas superiores e suas complicações.^{1-5,7,8} As drogas imunossupressoras, quimioterapia, radioterapia, antibioticoterapia prolongada, doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) e longos períodos de internação são fatores predisponentes para infecções de vias aéreas descritos em literatura e observados no cotidiano destes pacientes.^{1-5,7,8}

Acredita-se que a imunossupressão seja obviamente o principal fator desencadeante destas infecções, já que a via aérea é o local mais exposto ao meio ambiente e seus microorganismos. Porém, estudos mostram uma maior prevalência e recorrência de rinosinusite em transplantados com DECH.^{5,7,8} Há indícios de que ocorra uma alteração da ultraestrutura e da superfície do epitélio respiratório, além da imunossupressão. Dessa forma, além da ausência de proteção imunológica, existe uma alteração da superfície e *clearance* mucociliar, piorando a vulnerabilidade às infecções de vias aéreas nestes pacientes.^{9,10}

Os exames complementares auxiliam muito no diagnóstico das rinosinusites nos transplantados, especialmente a endoscopia nasal.^{4,5,7,8} A tomografia computadorizada serve principalmente para o planejamento do tratamento cirúrgico, porém parece não ser útil para prever a ocorrência de rinosinusites no pós-transplante.¹¹⁻¹⁴

O isolamento do microrganismo infeccioso através da cultura ou pesquisa direta é importante para especificar o tratamento medicamentoso ou até mesmo o cirúrgico, devido a micro-organismos mais resistentes e diversificados, incluindo os fungos.^{4,5,7}

O tratamento das rinosinusites nos transplantados deve ser mais ágil e a utilização dos antibióticos de largo espectro deve ocorrer por um período longo.^{2-5,7,8,10} Pacientes mais predisponentes, como os com DECH, são candidatos a sinusectomia endoscópica na recorrência da rinosinusite.^{4,5,7,15}

Este estudo tem por objetivo analisar o perfil dos pacientes atendidos em nosso serviço através da verificação da frequência das rinosinusites após o transplante de células-tronco hematopoiéticas e, secundariamente, a associação entre a rinosinusite, a doença do enxerto contra hospedeiro crônica, o tipo de transplante e o tratamento clínico e cirúrgico destas rinosinusites.

Materiais e métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado em hospital universitário terciário. Foram selecionados 95 pacientes com doença hematológica e submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Estes foram atendidos no ambulatório de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cabeça e Pescoço, no período de 1996 a 2011. Os critérios de inclusão foram: qualquer tipo de transplante de células-tronco hematopoiéticas, adultos e com alguma queixa otorrinolaringológica. Foram excluídos os pacientes pediátricos e aqueles não transplantados.

As variáveis estudadas foram: a doença hematológica, o tipo de transplante, a ocorrência de rinosinusite e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), alterações da tomografia computadorizada de seios paranasais e endoscopia nasal, o tipo de tratamento clínico, a necessidade de cirurgia nasossinusal e o tempo de sobrevida global. Estes dados foram coletados de prontuários médicos e de exames realizados neste serviço. Foram excluídos os prontuários no quais havia dados incompletos para a análise estatística. Foram retirados do cálculo quando o dado se encontrava ausente durante a análise estatística de cada variável. Por isso, o total de algumas variáveis resulta em número inferior aos 95 da amostra total.

O diagnóstico de rinosinusite foi estabelecido conforme a sintomatologia e os sinais no exame físico, além da endos-

Tabela 1 Frequência das doenças hematológicas dos pacientes selecionados

Doença hematológica	Frequência	Porcentagem
LMC	45	48,4%
LMA	12	13%
LLA	8	8,6%
AA	6	6,5%
LNH	6	6,5%
MM	6	6,5%
Mielodisplasia	4	4,3%
LH	3	3,23%
EM	1	1,08%
HPN	1	1,08%
LLC	1	1,08%
Nefet	93	100%

LMC, leucemia mieloide crônica; LMA, leucemia mieloide aguda; LLA, leucemia linfóide aguda; AA, anemia aplástica; LNH, linfoma não-Hodgkin; MM, mieloma múltiplo; LH, linfoma de Hodgkin; EM, esclerose múltipla; HPN, hemoglobinúria paroxística noturna; LLC, leucemia linfóide crônica; Nefet, Nefetivo.

copia nasal, conforme Diretrizes de Rinossinusite da ABORL-CCF e EPOS.¹⁰

Houve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP e consentimento dos pacientes incluídos neste estudo (088/2001).

Foram realizadas comparações entre as variáveis, o tipo de transplante e a DECH com a ocorrência de rinossinusite, o tratamento e a sobrevida. Estas variáveis foram analisadas estatisticamente através da distribuição de frequências, teste de Fisher, curvas de Kaplan Maier e modelos de Cox.

Resultados

Em relação à doença hematológica, a leucemia mieloide crônica foi a doença mais prevalente, seguida da leucemia mieloide aguda e leucemia linfóide aguda. A tabela 1 mostra a distribuição das doenças hematológicas nos 95 pacientes avaliados.

O tipo de transplante mais realizado foi o alogênico (85,26%). A rinossinusite aguda ocorreu em 34 pacientes, o que corresponde a uma frequência de 36,17%. Não houve diferença significativa da ocorrência de rinossinusite nos diferentes transplantados autólogos (30%) ou alogênicos (37%). O tipo de TCTH não se associou com uma maior ocorrência de rinossinusites (tabela 2).

A endoscopia nasal foi realizada em 98,95% dos pacientes. Este exame mostrou resultados dentro da normalidade em 29% dos casos. A alteração mais frequente (20%) encontrada foi a rinorreia purulenta (tabela 3). Alterações sugestivas de infecção fúngica foram observadas em pouco mais de 5% dos pacientes, tais como a mucosa de septo nasal anterior e cabeça de conchas média e inferiores pardacentas ou acinzentadas, além da necrose de estruturas da fossa nasal, principalmente de cabeça de concha média, em 1% dos pacientes.

O exame de tomografia computadorizada dos seios paranasais foi realizado em 48,42% dos pacientes. O velamento

Tabela 2 Rinossinusite (RS) vs. o tipo de transplante de células-tronco hematopoiético autólogo e alogênico (TCTH)

	Com RS	Sem RS	Total
Alogênico	30	51	81
Autólogo	4	9	13
Total	34	60	94

p = 0,764; Diagnóstico odds ratio = 1,32; Intervalo de confiança (95%) = 0,33 a 6,38.

homogêneo do seio paranasal sem alterações estruturais ósseas independentes do seio acometido foi a alteração mais frequente (aproximadamente 40%), seguido do edema de mucosa em 10% das tomografias (tabela 4).

Cerca de 70% dos pacientes encontravam-se vivos (tabela 5). A média de tempo de TCTH foi de 8,9 anos (4 meses a 16 anos).

O desenvolvimento da DECH pós-transplante aconteceu em 30,53% dos pacientes. A ocorrência da DECH não foi relacionada com maior mortalidade dos pacientes (p = 0,228). Porém, a frequência (72%) e o número de rinossinusites foi significativamente maior nos pacientes com DECH (tabela 6). Aproximadamente 28% dos pacientes com DECH tiveram mais de dois episódios de rinossinusite, enquanto que nenhum paciente sem DECH apresentou recorrência da rinossinusite (tabela 7).

Os pacientes que apresentaram DECH tiveram maior necessidade de tratamento cirúrgico (p < 0,001), além de diminuição da sobrevida global (tabela 8 e fig. 1). O tratamento cirúrgico realizado foi a sinusectomia endoscópica sob anestesia geral.

A sinusectomia endoscópica foi realizada em 58% (20/34) dos pacientes que apresentaram rinossinusite, sendo que aproximadamente 48% destes deles tinham DECH, e somente 9% não.

Tabela 3 Alterações na endoscopia nasal

Achados endoscópicos	Frequência	Porcentagem
Normal	29	31%
RP	19	20%
DS	11	12%
EM	11	12%
RM	10	11%
Fúngica	5	5%
DS/RM	2	2%
EM/DS	2	2%
RP/EM	2	2%
EM/RM	1	1%
Necrose	1	1%
PS	1	1%
Total	94	100%

RP, rinorreia purulenta; DS, desvio septal; EM, edema de mucosa; RM, rinorreia mucoide; OS, perfuração septal; Necrose, sinais de necrose de mucosa; e sinais de infecção fúngica com coloração cinza ou negra ou esbranquiçada (fúngica).

Tabela 4 Achados da tomografia computadorizada de seios paranasais

Tomografia de seios da face		
	Frequência	Porcentagem
Normal	15	32%
VH	18	39%
EM	5	11%
VA	3	7%
DS	1	2%
VA/DS	1	2%
VA/EM	1	2%
VH/VA	1	2%
VHET/EM/DS	1	2%
Total	46	100%

VH, velamento homogêneo; EM, edema de mucosa; VA, variação anatômica; DS, desvio septal; Vhet, velamento heterogêneo.

Tabela 5 Frequência de óbitos no total dos pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas

	Frequência	Total
Vivo	66	69%
Óbito	29	31%
Total	95	100%

Tabela 6 Relação da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) com rinosinusite (RS)

	Com RS	Sem RS	Total
Com DECH	21	8	29
Sem DECH	13	52	65
Total	34	60	94

$p < 0,001$; Odds ratio = 10,17; Intervalo de confiança (95%) = 3,43 a 33,28.

Tabela 7 Frequência entre a recorrência de rinosinusite (RS) e a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

	Nenhuma RS	1 RS	2 RS	3 RS	4 RS	Total
Com DECH	8	15	2	3	1	29
Sem DECH	52	13	0	0	0	65
Total	60	28	2	3	1	94

Tabela 8 Relação do tratamento cirúrgico nasossinusal vs. doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

	Com cirurgia	Sem cirurgia	Total
Com DECH	14	15	29
Sem DECH	6	60	66
Total	20	75	95

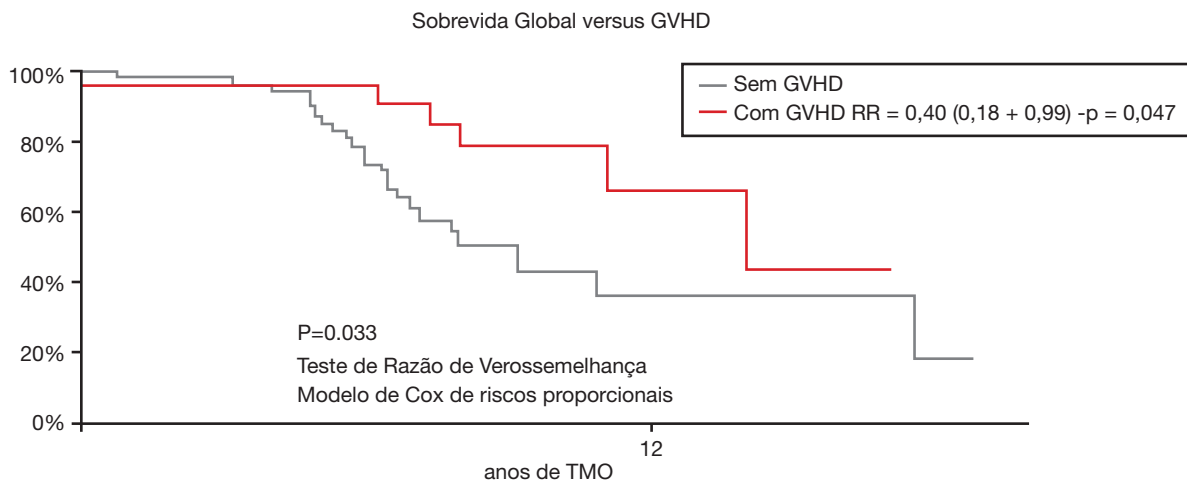
$p < 0,001$; Odds ratio = 9,05; Intervalo de confiança (95%) = 2,73 a 33,98.

Discussão

Conforme o avanço da medicina nos tratamentos de neoplasias malignas, doenças degenerativas e autoimunes, o aumento de pacientes imunossuprimidos vem proporcionando simultaneamente maior experiência na condução destes.

Os pacientes submetidos aos transplantes sofrem várias modificações orgânicas preparatórias e mantêm-se imunossuprimidos durante este processo por período variável.^{1-5,7} O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico pode ser ou não mieloablativo, o que provoca maior imunossupressão nos pacientes.¹ Neste trabalho, houve um número maior de transplantados alogênicos, porém não se obteve a porcentagem dos mieloablativos.

A frequência da rinosinusite coincidiu com a estimativa pós-TCTH descrito em literatura (36,7%), mas foi pouco menor que no trabalho anterior (42%) neste mesmo serviço.^{2,3,5,8} Isto pode ser explicado pelo maior cuidado com estes pacientes previamente ao transplante ou a menor mieloablação durante o processo do TCTH atual. Como não

**Figura 1** Sobrevida global sem doença do enxerto contra hospedeiro e com a doença (GVHD).

obtivemos os dados referentes à mieloablação, não podemos afirmar esta última associação. Entretanto, a frequência de rinossinusite continua mais elevada se comparada aos imunocompetentes (5%-15%).¹⁰

A rinoscopia anterior é insuficiente para uma adequada avaliação nasossinusal destes pacientes transplantados. O exame endoscópico pode avaliar as características da secreção e da mucosa, e, assim, sugerir melhor o fator etiológico (bacteriano, viral ou fúngico), possibilitando o tratamento precoce da afecção nasossinusal. Salienta-se que o sinal de necrose ou mucosa pardacenta ou acinzentada, principalmente de cabeça de concha média e septo nasal anterior, sugere infecção fúngica invasiva.^{4,5,7,10,15} Portanto, a endoscopia nasal é o exame ideal, sendo fundamental para o diagnóstico correto e precoce de rinossinusite tanto pré como pós-TCTH.

A tomografia computadorizada (TC) de seios paranasais é um exame específico porém pouco sensível, porque não diferencia o tipo de secreção (purulenta ou mucoide). Esta também não mostra sinais específicos de rinossinusite fúngica invasiva na fase inicial da doença. Entretanto, a TC nos imunossuprimidos auxilia na condução dos casos desfavoráveis, sendo fundamental nas complicações das rinossinusites.¹¹⁻¹⁴

A literatura apresenta controversas opiniões em relação à realização de TC pré-TCTH. Billings mostra que, em crianças, a TC de seios paranasais prévia ao transplante pode ser útil para prevenção de rinossinusites no pós-TCTH.¹⁴ Porém, Arulrajah defende que os sintomas de rinorreia, tosse e congestão nasal têm valor semelhante aos resultados da tomografia computadorizada, não havendo necessidade de realizar a TC quando existem estes sintomas.¹² Kasow sugere a realização da TC de seios paranasais preventiva pré-TCTH de crianças devido às alterações encontradas nos exames, embora estas não estivessem relacionadas diretamente a sintomatologia da criança.¹³

Já Ortiz demonstrou que a CT pré-TCTH em adultos não prevê a rinossinusite pós-TCTH, e as variações anatômicas não predispoem a rinossinusite no pós-TCTH, mas contribuem com a gravidade da mesma.¹¹ Sendo assim, sugerimos a realização da TC de seios paranasais prévia ao TCTH somente quando o paciente apresentar sintomatologia nasossinusal crônica ou uma rinossinusite aguda com evolução desfavorável. Após o TCTH, este exame seria válido nos casos refratários ao tratamento clínico adequado ou na suspeita de complicações, quer sejam fúngicas ou bacterianas, a fim de evidenciar causas específicas de bloqueio dos óstios de drenagem, variações anatômicas ou invasões de estruturas adjacentes.

A frequência de GVHD encontrada no estudo (30%) foi menor que a descrita na literatura^{5,8} (50%). Estes pacientes se mostraram mais suscetíveis ao desenvolvimento e à recorrência da rinossinusite, condizendo com a literatura.^{2-5,8,9} Estudo anterior mostrou que, além da imunossupressão, existe uma alteração na ultraestrutura do epitélio pseudoestratificado ciliado respiratório e alterações microscópicas da superfície epitelial, como a metaplasia escamosa e a fibrose. Por isso, deve ocorrer uma alteração no *clearance* mucociliar e predispor a recorrência destas rinossinusites.⁹ Dessa forma, estes pacientes com DECH têm maior necessidade de tratamento cirúrgico para o controle da recorrência das rinossinusites.^{8,9}

Conclusão

O transplantado de células-tronco hematopoiéticas apresenta elevada incidência de rinossinusite quando comparada ao imunocompetente.

O tipo de transplante não parece influenciar na frequência da rinossinusite, porém, a doença do enxerto contra o hospedeiro crônico parece ser realmente um fator agravante.

A DECH crônica associou-se a maior necessidade de cirurgia nasossinusal para controle da rinossinusite. Além disso, estes pacientes com DECH crônica apresentaram uma diminuição da sobrevida global.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Pasquini R. Fundamentos e biologia do transplante de células hematopoiéticas - Fundamentos em Hematologia, capítulo 81. p. 913-34.
2. Thompson AM, Couch M, Zahurak ML, Johnson C, Vogelsang GB. Risk factors for post-stem cell transplant sinusitis. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:257-61.
3. Savage DG, Taylor P, Blackwell J, Chen F, Szydlo RM, Rule SA, et al. Paranasal sinusitis following allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19:55-9.
4. Berlinger NT. Sinusitis in immunodeficient and immunosuppressed patients. *Laryngoscope.* 1985;95:29-33.
5. Deutsch JH, Hudgins PA, Siegel JL, Peterman SB, Devine SM, York R, et al. The paranasal sinuses of patients with acute graft-versus-host disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16:1287-91.
6. Registro Brasileiro de Transplante, ano XIX, no. 1. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtoV03/Upload/file/RBT/2013/rbt20131tr-parcial.pdf>
7. Mirza N, Lanza DC. Diagnosis and management of rhinosinusitis before schedule immunosuppression. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:313-21.
8. Ortiz E, Sakano E, De Souza CA, Vigorito A, Eid KA. DECH crônica: fator preditivo para rinossinusite no transplante de medula Óssea. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72:328-32.
9. Ortiz E, Sakano E, Meirelles LR, Vigorito AC, Cintra ML, Paschoal IA, et al. Histological features of the nasal mucosa in hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Rhinol Allergy.* 2011; 25:e191-5.
10. Fokkens J, Lund V, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. The European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology.* 2012;23 Suppl.:1-299.
11. Ortiz E, Nakamura E, Magalhães R, Souza CA, Chone CT, Vigorito AC, et al. Prognostic value of sinus CT scans in hematopoietic stem cell transplantation. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76:618-22.
12. Arulrajah S, Symons H, Cahoon EK, Tekes A, Huisman TA, Izbudak. Relationship between clinical sinusitis symptoms and sinus CT severity in pediatric post bone marrow transplant and immunocompetent patients. *Eur J Pediatr.* 2012;171:375-81.
13. Kasow KA, Krueger J, Srivastava DK, Li C, Barfield R, Leung W, et al. Clinical utility of computed tomography screening of chest, abdomen, and sinuses before hematopoietic stem cell transplantation: the St. Jude experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:490-5.
14. Billings KR, Lowe LH, Aquino VM, Biavati MJ. Screening sinus CT scans in pediatric bone marrow transplant patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;52:253-60.
15. Serman BM. Sinus surgery in bone marrow transplantation patients. *Am J Rhinol.* 1999;13:315-7.