

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS PEDIÁTRICOS**

ANA PAULA DORNELLES DA SILVA MANZONI

Orientadora: Tania Ferreira Cestari

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre-Brasil

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS

MÉDICAS:PEDIATRIA

**ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS PEDIÁTRICOS**

ANA PAULA DORNELLES DA SILVA MANZONI

Orientadora: Tania Ferreira Cestari

“A apresentação desta dissertação é uma exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título do mestre”

Porto Alegre-Brasil

2005

M296a Manzoni, Ana Paula Dornelles da Silva
Alterações dermatológicas em pacientes transplantados
pediátricos / Ana Paula Dornelles da Silva Manzoni ; orient. Tania
Ferreira Cestari. – 2004.
115 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do
Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2004.

1. Manifestações cutâneas 2. Pele : Fisiopatologia 3.
Transplante de fígado 4. Transplante de rim 5. Transplante de
medula óssea 6. Criança 7. Adolescente I. Cestari, Tania Ferreira
II. Título.

NLM: WS 260

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu amor, Velton Manzoni, grande incentivador de todos os meus projetos profissionais e pessoais. Obrigada por seres um grande companheiro, compreensivo e afetuoso em todos os momentos.

A minha irmã, pelo grande exemplo e dedicação ao estudo científico. Aos meus pais, Maria Helena e Antônio (*in memoriam*), por me ensinarem a lutar pelos meus objetivos. Mãe, obrigada por seres a grande guardiã desta família, sempre pronta e presente. Pai, teu sonho era me ver médica e feliz, então teu objetivo está cumprido.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Tania Ferreira Cestari, por sua orientação sempre muito zelosa e pela confiança que depositou em meu trabalho. Tenho muito orgulho de tê-la como orientadora e como exemplo de profissional, pesquisadora e pessoa de grande caráter.

Ao Dr. Lúcio Bakos, com o qual tive a honra de aprender muito sobre dermatologia. Como Chefe de Serviço, sempre permitiu e incentivou minha participação nas atividades de pesquisa, mostrando grande preocupação com o desenvolvimento científico no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Aos Drs. Algemir Brunetto, Cláudio Castro Jr. e Lauro Gregianin, por me abrirem as portas do Instituto do Câncer Infantil e me dispensarem toda a atenção necessária, mostrando grande competência no atendimento aos transplantados de medula óssea, o que me serviu de grande ensinamento.

As Dras. Clotilde Garcia e Viviane Barros, pelo exemplo com que atendem a todos os transplantados renais do Complexo Hospital Santa Casa e pelo imenso prazer de conviver e aprender com elas.

As Dras. Themis Reverbel da Silveira, Sandra Gonçalves e Cristina Targa, pela importante colaboração dispensada ao meu estudo e por me permitirem trabalhar com os transplantados hepáticos, aos quais dispensam irrestrita dedicação.

À Dra. Magda Weber, pessoa tão especial, pelo apoio e estímulo.

À Dra. Vanessa Cunha, pela qual possuo grande carinho, por ser incansável colaboradora.

Aos acadêmicos Ricardo Lapa Kruse e Carina Troian por estarem ao meu lado em todos os momentos desta caminhada.

À Dra. Newra Rotta, pelo exemplo de como a pesquisa deve ser vista e valorizada.

Ao Dr. Mário Wagner, pelo auxílio na análise de meu estudo.

À Dóris Menegon, cujo trabalho muito admiro, por ser um eterno anjo da guarda.

Às Dra. Cristiane Andrade e Cristine Kraemer pelo constante auxílio e carinho durante meu mestrado.

Aos meus colegas de residência, Roberto Rezende, Juliano Grock, Alessandra Baltazar, Josiane Viecili, Taciana Dal’Forno Dine, Tobias Orlandine, Renato Bakos, Gislaine Ceccon, Cíntia Grundler, Sandro Duarte por serem meus insubstituíveis amigos.

Aos atuais residentes, Fernanda Freitag, Beatriz Martinago, Mauren Seidl, Letícia Schenato e Patrícia Salenave pelo constante estímulo.

Aos professores e preceptores do Serviço de Dermatologia do HCPA, Luiz Fernando Bopp Muller, Isabel Kuhl, Márcia Zampese, Mirian Pargendler, Ane Maria Simões Pires e Marlene Weissbluth, por tudo que me ensinaram sobre dermatologia e sobre a vida.

Ao professor e amigo André Cartell, por toda dedicação e ensinamentos em patologia dermatológica.

Às secretárias Bernadete Hahmeyer e Rosane Blanguer que sempre me dispensaram muita atenção e carinho durante esta trajetória.

Às auxiliares e secretárias do Ambulatório de Dermatologia que me acolheram com muito carinho: Claonice Pinto, Eliane Judeh, Jaqueline Karkus, Madalena Teixeira, Marta Sombra e Sivônia Teixeira.

Enfim, a todos os pacientes transplantados e seus familiares, que me ensinaram muito sobre a vida e, irrestritamente, colaboraram com este estudo.

MENSAGEM DE UM DOADOR ANÔNIMO

“Não chamem o meu falecimento de leito da morte, mas de leito da vida.

Dêem minha visão ao homem que jamais viu o raiar do sol, o rosto de uma criança ou o amor nos olhos de uma mulher.

Dêem meu coração a uma pessoa cujo coração apenas experimentou dias infindáveis de dor.

Dêem meu sangue ao jovem que foi retirado dos destroços de seu carro, para que ele possa viver para ver os seus netos brincarem.

Dêem os meus rins às pessoas que precisam de uma máquina para viver de semana em semana.

Retirem meus ossos, cada músculo, cada fibra e nervo do meu corpo e encontrem um meio para fazer uma criança inválida caminhar.

Explorem cada canto do meu cérebro. Retirem minhas células, se necessário, e deixem-nas crescerem para que, um dia, um menino mudo possa ouvir o gritar em um momento de felicidade ou uma menina surda possa ouvir o barulho da chuva de encontro à sua janela.

Queimem o que restar de mim e espalhem as cinzas ao vento, para ajudarem as flores brotarem.

Se tiverem que enterrar algo, que sejam meus erros, minhas fraquezas e todo o mal que fiz aos meus semelhantes.

Dêem meus pecados ao diabo. Dêem minha alma a Deus.

Se, por acaso, desejarem lembrar-se de mim, façam-no com ação ou palavra amiga a alguém que precise de vocês.

Se fizerem tudo o que pedi, estarei vivo para sempre.”

Mensagem copiada do site da ABTO

SUMÁRIO

1. Introdução, 1
2. Revisão Bibliográfica, 3
 - 2.1. Histórico dos Transplantes, 3
 - 2.2. Imunossuppressores, 3
 - 2.3. Condicionamento para o TMO, 8
 - 2.4. Mucosite, 12
 - 2.5. Doença do Enxerto contra o Hospedeiro, 14
 - 2.6. Infecções Cutâneas, 26
 - 2.6.1. Infecções Fúngicas, 29
 - 2.6.2. Infecções Virais, 35
 - 2.6.3. Infecções Bacterianas, 39
 - 2.6.4. Infecções Parasitárias, 41
 - 2.7. Ceratose Actínica, 43
 - 2.8. Tumores Cutâneos, 43
 - 2.9. Qualidade de Vida dos Transplantados, 46
 - 2.10. Dermatologia e Transplante, 46
3. Pacientes e Métodos, 57
4. Artigo Científico Original – Português, 60
5. Artigo Científico Original – Inglês, 74
6. Anexos, 87

LISTA DE ABREVIATURAS

DECH: Doença do Enxerto contra o Hospedeiro

CEC: Carcinoma Espinocelular

CMV: Citomegalovírus

EB: Epstein Barr

HLA: *Human Leukocyte Antigen* ou Antígeno Leucocitário Humano

HV: Herpes Vírus

HPV: *Human Papilloma Vírus* ou Vírus do Papiloma Humano

PUVA: Psoraleno e ultravioleta A

SK: Sarcoma de Kaposi

TMO: Transplante de Medula Óssea

TX: Transplante

LISTA DE FIGURAS

Figura. 1: Paciente transplantado renal apresentando hipertricose localizada no dorso secundária ao uso de corticóide, 4

Figura. 2: Paciente transplantado renal apresentando face cushingóide pelo uso de corticóide,4

Figura 3: Paciente transplantado renal apresentando onicomadese secundária ao uso de ciclosporina, 8

Figura.4: Paciente transplantado de fígado apresentando uma área de alopecia areata provavelmente pelo uso de tacrolimus, 8

Figura 5: Radiodermite Crônica: paciente transplantado de medula óssea apresentando área de atrofia e hiperpigmentação pós-inflamatória na região occipital após 1 ano da radioterapia, 9

Figura.6: Paciente transplantado de medula óssea apresentando alopecia, principalmente do tipo eflúvio anágeno, após quimioterapia e radioterapia, 11

Figura 7: Paciente transplantado de rim apresentando alopecia do tipo eflúvio telógeno secundária a infecção sistêmica e implementação da imunossupressão pelo risco de rejeição, 11

Figura 8: Paciente transplantado de medula óssea apresentando Doença do Enxerto contra o Hospedeiro crônica do tipo liquenóide ao longo dos membros inferiores, 17

Figura 9: Paciente transplantado de medula óssea apresentando Doença do Enxerto contra o Hospedeiro do tipo crônica esclerodermiforme localizada na região infra-umbilical, 17

Figura 10: Principais complicações infecciosas em pacientes transplantados e período onde são mais comumente encontradas, 28

Figura11: Paciente transplantador renal apresentando verruga filiforme na pálpebra coexistindo com pitíriase versicolor facial, 33.

Figura.12: Paciente transplantado renal apresentando nódulo mamilonado típico de feohifomicose no joelho, 35

Figura.13: Paciente transplantado renal apresentando Zoster com lesões variceliformes generalizadas por todo tegumento, 36

Figura 14: Paciente transplantado de medula óssea apresentando lesão típica de ectima gangrenoso localizada no dorso, 40

Figura 15: Paciente imunossuprimida, com 13 anos de idade, apresentando carcinoma espinocelular no lábio inferior, 44

LISTA DE FIGURAS – ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS

Figura 1: Alterações Dermatológicas dos Pacientes Transplantados Pediátricos, 64

Figura 2: Alterações Dermatológicas dos Pacientes Transplantados de Rim, 64

Figura 3: Alterações Dermatológicas dos Pacientes Transplantados de Medula Óssea, 65

Figura 4: Alterações Dermatológicas dos Pacientes Transplantados de Fígado, 65

Figura 5: Paciente transplantado hepático apresentando área de alopecia areata, no couro cabeludo, provavelmente relacionada ao uso de Tacrolimus, 68

Figura 6: Paciente transplantado de medula óssea apresentando hiperpigmentação e descamação similar a acrodermatite enteropática na região perineal, 69

LISTA DE FIGURAS – ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS

Figure 1. Main skin changes in pediatric transplant patients, 78

Figure 2. Main skin changes in kidney transplanted patients, 78

Figure 3. Main skin changes in bone marrow transplanted patients, 79

Figure 4. Main skin changes in liver transplanted patients, 79

Figura 5: Liver transplant recipient with alopecia areata probably related to the use of tacrolimus, 82

Figura 6: Bone marrow transplanted patients with perineal scaling with pellagroid appearance, 83

LISTA DE TABELAS – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Tabelas 1: Principais alterações cutâneas secundárias ao uso de imunossupressores, 7

Tabelas 2: Quimioterápicos comumente usados no condicionamento do transplante pediátricos de medula óssea e seus principais efeitos colaterais cutâneos, 10

Tabelas 3: Escala de avaliação do grau de mucosite e suas características clínicas, 13

Tabelas 4: Estadiamento clínico laboratorial da Doença Enxerto contra Hospedeiro Aguda, 19

Tabelas 5: Graduação clínico-laboratorial da Doença Enxerto contra Hospedeiro Crônica, 20

Tabelas 6: Subclassificação da Doença Enxerto Contra Hospedeiro Crônica, 20

Tabela 7: Terapia primária da Doença do Enxerto Contra Hospedeiro, 22

Tabela 8: Terapia secundária para Doença o Enxerto Contra Hospedeiro, 23

Tabela 9: Microorganismos causadores de infecções mais frequentes em pacientes transplantados, de acordo com o defeito imune apresentado, 27

Tabela 10: Principais alterações cutâneas secundárias as medicações anti-infecciosas usadas por pacientes transplantados pediátricos, 42

TABELA DO ARTIGO CIENTÍFICO – PORTUGUÊS

Tabela 1: Principais alterações dermatológicas de acordo com o tipo de transplante, 66

TABELA DO ARTIGO CIENTÍFICO – INGLÊS

Table 1. Main skin changes divided from type of transplantation, 80

RESUMO

Com o advento dos transplantes surgiu um novo grupo de doenças. Em especial na Dermatologia, além do comportamento atípico de dermatoses já conhecidas, doenças próprias dos transplantes estão sendo estudadas. A população pediátrica vem sendo tratada como uma extensão da população adulta, mas é necessário esclarecer as peculiaridades desta faixa etária. Foi realizado um estudo de coorte prospectivo incluindo pacientes de ambos os sexos com idade até 17 anos que realizaram transplante renal, hepático, ou de medula óssea durante o ano de 2003 em Porto Alegre/Brasil. Foram realizados exames dermatológicos periódicos até o 6º mês após o procedimento e a sua análise foi descrita através da Densidade de Incidência ($DI = \text{n}^\circ \text{ de alterações dermatológicas} / \text{n}^\circ \text{ pacientes-mês} \times 100$). Foram examinados 39 pacientes: 20 transplantes renais, 11 de medula óssea (10 autólogos e 1 alogênico) e 8 hepáticos. As principais alterações dermatológicas foram decorrentes do uso de fármacos ($DI=87,18$). Individualmente, o transplante renal também apresentou maior densidade de incidência nas alterações por fármacos ($DI=104,06$); já o transplante de medula óssea nas alterações dos anexos cutâneos ($DI=85,37$) e o transplante hepático nas alterações vasculares ($DI=94,93$). Concluiu-se que as alterações dermatológicas em pacientes transplantados pediátricos são freqüentes e com características próprias, tanto quanto ao aspecto clínico como em relação à época de surgimento. Estratégias próprias para esta faixa etária são necessárias para diminuir as co-morbidades e garantir a qualidade de vida das crianças transplantadas, principalmente considerando seu maior tempo de sobrevida.

SUMMARY:

The advent of organ transplant brought up a new group of diseases with it. Dermatology, in especial, is studying transplant-originated diseases along with the atypical behavior of already known dermatoses. Pediatric population has been traditionally treated as an extension of adult population, but peculiar aspects of that specific age group shall be clarified. A prospective cohort study was performed, including patients from both genders up to 17 years of age who were submitted to kidney, liver or bone marrow transplant during 2003 in Porto Alegre, Brazil. Regular skin examinations were performed until the sixth month after the procedure, and its analysis was described by Incidence Density (ID = number of skin changes / number of patients-month x 100). Thirty-nine patients were examined: 20 patients had kidney transplantation; 11 patients had bone marrow transplantation (10 autologous transplants and 1 allogeneic transplant); and 8 patients had liver transplantation. The main skin changes were caused by use of medication (ID=87.18). Individually, kidney transplant patients also presented the highest incidence density of skin changes due to drugs (ID=104.06). Otherwise, patients who had bone marrow transplant presented the highest incidence density of alterations occurring on skin appendages (ID=85.87) and liver transplant patients had the highest incidence density in manifestations of vascular changes (ID=94.93). In conclusion, this study shows that cutaneous alterations in pediatric transplant patients are frequent and pose features of their own, both in clinical presentation and time of appearance. Strategies appropriated for that age group are needed to reduce co morbidities and to ensure a better quality of life to transplant children, especially concerning a longer life span.

1. INTRODUÇÃO

A idealização do transplante de órgão iniciou-se através de lendas. Com o passar das décadas, diversos estudos foram realizados em prol da sua realização, rendendo muitos Prêmios Nobel aos seus pesquisadores. A partir de 1960, iniciou-se a prática corrente de transplantar e, na atualidade, existem mais de 1 milhão de transplantados de órgãos no mundo.(Randel 2004)

A Medicina começou a vivenciar o aparecimento de um novo grupo de doenças provindas de um organismo iatrogenicamente imunossuprimido. Também teve que se dedicar a estudá-las e tratá-las para que a magia do transplante mantivesse o seu intuito principal de dar vida e, ainda, qualidade de vida a estes pacientes. A Dermatologia não se absteve deste fato, e novos capítulos sobre pacientes transplantados foram sendo escritos e aperfeiçoados.

A pele mostra as repercussões do transplante desde o momento em que é rompida para colocação de um órgão sólido ou de cateteres para a infusão de células-tronco. As exposições dos pacientes à imunossupressão, a múltiplos fármacos e a freqüentes hospitalizações têm como consequência o aumento de farmacodermias, infecções, fotossensibilidade, tumores malignos e pré-malignos, além de doenças próprias do transplante, como a Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH).

A população pediátrica transplantada está aumentando progressivamente. Estas crianças, provavelmente, terão maior tempo de sobrevida do que os adultos transplantados. Todavia, os estudos de doenças tegumentares neste grupo ainda são muito esparsos e estão muito aquém do necessário para o desenvolvimento de programas de prevenção e tratamento das doenças dermatológicas. Atualmente, os transplantados pediátricos, no âmbito dermatológico, são tratados como uma extensão dos adultos. Porém, há necessidade de uma atenção adequada àqueles que não são “adultos pequenos”.

Considerando que o Estado do Rio Grande do Sul é um importante pólo de migração de crianças em busca de um transplante, é necessário que haja um empenho no reconhecimento do comportamento dos transplantados pediátricos quanto as suas alterações cutâneas.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. HISTÓRICO DOS TRANSPLANTES

O conceito de transplante começou a ser relatado através da lenda de Cosme e Damião. Eles teriam transplantado a perna de um gladiador em um sacristão. Devido a isso, os santos são considerados os patronos do transplante. (Kalil e Panajotopoulos 2003; Randel 2004)

No início do século XX, Alexis Carrel descreveu a realização da anastomose de vasos sanguíneos, o que lhe rendeu reconhecimento através do Prêmio Nobel de Medicina em 1912. Com o advento da Segunda Guerra Mundial, verificou-se o fenômeno da rejeição dos enxertos cutâneos realizados nos grandes queimados. Este fato estimulou Peter Medawar a descrever as leis da resposta imune com especificidade e memória - Prêmio Nobel de Medicina em 1960. No princípio dos anos 50, Jean Dausset descreveu o sistema antigênico expresso na superfície das células denominado HLA (*Human Leukocyte Antigens*). Em 1980, recebeu o Prêmio Nobel de Medicina por relacionar a influência do sistema HLA nos transplantes. (Kalil e Panajotopoulos 2003; Randel 2004) Por esta época obteve-se o conhecimento sobre a necessidade de induzir uma imunossupressão para prevenir a rejeição do órgão. Todavia, apenas quando Jacques Borel descobriu a ciclosporina, os transplantes passaram de experimentação para prática médica. Este imunossupressor extraído de fungos do solo norueguês provocou impacto nos índices de sobrevivência. (Euvrard et al 2004) A partir deste momento outras drogas imunossupressoras foram criadas, melhorando significativamente o manejo dos transplantes. (Kalil e Panajotopoulos 2003; Randel 2004)

2.2. IMUNOSSUPRESSORES

Os imunossupressores são essenciais para manutenção do transplante devido ao risco de rejeição. Todavia, essas drogas vêm acrescidas de para-efeitos, inclusive cutâneos. Assim,

há uma busca constante de fármacos com menor potencial de risco e de danos à qualidade de vida dos pacientes. Atualmente estudos vêm demonstrando que as afecções por drogas são os achados mais frequentes em crianças transplantadas. (Euvrard et al 2001)

Mais de 80% dos transplantados pediátricos sobreviverão até a adolescência e a vida adulta. Assim, problemas como o uso de drogas que possam afetar o crescimento, a fertilidade e a gestação necessitam ser abordados de modo especial. Todavia, não existem esquemas de imunossupressão, nem imunossupressores desenvolvidos para a faixa etária jovem. A escolha dos medicamentos baseia-se em esquemas estudados em adultos e depende do bom senso e experiência das equipes que manejam os transplantes pediátricos. Além disso, problemas cosméticos como aumento de peso, face cushingóide, hirsutismo e hiperplasia gengival, são muito relevantes para adolescentes. **(Figura 1 e 2)** Através de estudos verificou-se que imunossupressores como a azatioprina, a ciclosporina e corticóides estão sendo menos utilizados em prol do uso de medicações como o micofenolato mofetil, tacrolimus e sirolimus, pois estes últimos estão associados a menores para-efeitos. (Robison e Rigel 2004)



Figura 1: Paciente transplantado renal apresentando hipertricose

localizada no dorso secundária ao uso de corticóide



Figura 2: Paciente transplantado renal apresentando face cushingóide

pelo uso de corticóide

Os imunossupressores têm potencial oncogênico, e é sabido que eles contribuem sobremaneira para o aumento do câncer da pele nos transplantados. Este fato ocorre pela diminuição da vigilância imune e pela ação oncogênica direta. (Euvrard et al 2001; Guleç et al 2003) O maior exemplo já estudado é o corticóide. Ele está bem associado com o aumento de carcinoma espinocelular na pele e modestamente relacionado ao aumento do carcinoma basocelular. A azatioprina também está relacionada ao câncer da pele, quando associada a fatores genéticos. Já a ciclosporina e o tacrolimus, apesar de terem estruturas moleculares semelhantes, possuem potenciais oncogênicos diversos. Dentre eles, o tacrolimus vem demonstrando menor risco de neoplasias. Recente trabalho sobre o micofenolato mofetil demonstrou um menor risco de linfomas, mas ainda não existem estudos quanto a neoplasias cutâneas. O OKT3, primeiro anticorpo monoclonal introduzido na prática médica, já está bem associado ao aumento do câncer da pele em transplantados de rim, coração e fígado. (Euvrard et al 2001)

A rapamicina, macrolídeo análogo do tacrolimus, vem mostrando algumas vantagens sobre os outros imunossupressores quanto aos efeitos-colaterais. (Euvrard et al 2004; Montano et al 2004) Estudos têm demonstrado que ela possui a propriedade de inibir células malignas em cultura de tumores como melanoma, linfoma de células-B e leucemia. Outros estudos discutem uma diminuição do risco de carcinomas espinocelulares e basocelulares pelo seu efeito protetor aos danos causados pela radiação ultravioleta B. Além disso, seu uso parece ser melhor tolerado pelos pacientes. (Euvrard et al 2001)

As associações de imunossupressores tendem a potencializar o risco de oncogênese. Trabalhos demonstram um aumento do risco de câncer da pele no esquema imunossupressor corticóide, azatioprina e ciclosporina, comparado com corticóides e azatioprina. Além disso, demonstram que a ciclosporina leva à manifestação mais precoce destes tumores. (Euvrard et

al 2001; Euvrard et al 2004). Na **tabela 1** estão listados os imunossupressores mais comuns na prática dos transplantes e seus para-efeitos cutâneos mais frequentes.

Tabela 1: Principais Alterações Cutâneas Secundárias ao Uso de Imunossupressores*

Fármaco	Efeito-Colaterais Cutâneos
Corticóides	Estrias, face cushingóide, hipertricose, púrpuras, telangectasias, alopecia, acne, tumores cutâneos não melanoma, erupção acneiforme.
Ciclosporina	Hiperplasia gengival, alopecia, hipertricose, reação anafilática, edema de face e extremidades, cistos epidérmicos, foliculite, hidrosadenite, onicopatia, hiperplasia sebácea, urticária. ulcerações orais, surgimento de cristas transversais nas unhas, onicomadese (figura 3), pigmentação cutânea aumentada, alterações tromboembólicas
Tacrolimus	Hiperplasia gengival, hipertricose, alopecia (mais significativos que a Ciclosporina) tipo eflúvio telógeno, areata (figura 4) e universal, púrpura trombocitopênica
Azatioprina	Acne, alopecia, angioedema, úlceras orais, eritema localizado, erupções cutâneas, principalmente máculo-papulosas.
Micofenolato mofetil	Acne, edema facial e de extremidades, úlceras orais, púrpuras trombocitopênica, prurido, erupções acneiformes e morbiliformes, flebite causada pelo extravasamento cutâneo quando utilizado por via parenteral.
Sirolimus (Rapamicina)	Dermatites (25,3%), ulcerações orais (24,2%), síndrome do cabelo quebradiço, púrpura trombocitopênica, acne e erupções acneiformes, exantemas, prurido, hipertrofia cutânea, ulcerações, equimose, celulite, hirsutismo, edema facial, edema palpebral, linfedema, angioedema..
Muromonab CD3 (OKT3):	Erupções morbiliformes generalizadas e prurido.

*Tabela descritiva baseada nas referências Blauvelt 2003; Euvrard et al 2001; Halloran 2004; Kalil e Panajotopoulos 2003; Kahan et al 2000; Litt 2001; Montano et al 2004; Rose 2004; Thomas et al 2000



Figura 3: Paciente transplantado renal apresentando onicomadese secundária ao uso de ciclosporina



Figura.4: Paciente transplantado de fígado apresentando uma área de alopecia areata provavelmente pelo uso de tacrolimus

2.3. CONDICIONAMENTO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O transplante de medula óssea é utilizado para reconstruir a função medular, sendo indicado em doenças de diferentes etiologias, como imunodeficiências graves congênitas, neoplasias hematológicas, defeitos celulares genéticos específicos e tratamento de alguns tumores sólidos. (Porock 2002; Susser et al 1999) Os receptores de medula óssea são submetidos à terapia de condicionamento, cuja finalidade é induzir uma imunossupressão que permita a enxertia das células infundidas e, no caso de doenças neoplásicas, que também erradique a doença residual. Para isso, são utilizadas quimioterápicos e irradiação corporal. (Dianisio et al 1998; Horn 2003; Johnson e Farmer 1998)

Os pacientes submetidos à radioterapia podem apresentar reações adversas que se manifestam como radiodermites. Na forma aguda, após alguns dias da aplicação, surgem lesões semelhantes à queimadura solar, com edema e eritema que podem evoluir para descamação ou até para a formação de bolhas superficiais. A radiodermite aguda tende a

ser acentuada nas dobras, regiões genitais e lombo-sacras. É comum que ocorra hiperpigmentação acinzentada, que regride sem cicatrizes. Na forma crônica, meses ou anos após a exposição, a pele pode mostrar-se atrófica, com hiperpigmentação, telangectasias e alopecia. (Porock 2002) (**figura 5**)



Figura 5: Radiodermite Crônica: Paciente transplantado de medula óssea apresentando área de atrofia e hiperchromia pós inflamatória na região occipital após 1 ano da radioterapia

Os protocolos de quimioterápicos levam a uma toxicidade sistêmica, sendo a pele um dos primeiros órgãos a manifestá-la. Alguns efeitos, como a pigmentação cutânea e a alopecia total, são bem conhecidos. Todavia, outros, como a necrólise epidérmica tóxica, podem requerer o remanejamento do fármaco causador em prol da sobrevivência do paciente. Os medicamentos mais utilizados para esta finalidade e seus principais efeitos colaterais cutâneos estão relacionados na **tabela 2**.

Tabelas 2: Quimioterápicos Comumente Usados no Condicionamento do Transplante

Pediátricos de Medula Óssea e seus Principais Efeitos Colaterais

Cutâneos*

Fármaco	Efeito-Colaterais Cutâneos
Busulfan	Urticária, eritema e alopecia (>10%), pigmentação cutânea e ungueal (1-10%). Outras: vasculite, exantema, queilite, eritema nodoso, eritema multiforme, siringometaplasia escamosa écrina, dermatite esfoliativa, porfiria cutânea tarda.
Carmustina	Alopecia e <i>flushing</i> (1-10%), dermatites (<1%). Outras: dermatite de contato, pigmentação e irritação local (por contato), telangectasias, siringometaplasia escamosa écrina.
Ciclofosfamida	Alopecia e erupção cutânea (1-10%), <i>flushing</i> (1-10%), necrólise epidérmica tóxica (<1%), pigmentação cutânea e ungueal (<1%), eritema multiforme (<1%). Outras: carcinoma epidermóide, urticária, síndrome de Stevens-Johnson, linfoma, eritema acral, irritação local por extravasamento, vasculite, hidradenite neutrofilica écrina, siringometaplasia escamosa écrina, porfiria cutânea tarda e intermitente aguda, dermatite herpetiforme, dermatite por recuperação de linfócitos, discromia no cabelo
Citarabina	Alopecia e erupção cutânea (>10%), prurido, alopecia e sardas (1-10%). Outras: eritema acral, síndrome de eritrodisestesia acral, ceratose seborréica, hidradenite neutrofilica écrina, vasculite, exantema, ceratose actínica e seborréica, necrólise epidérmica tóxica, siringometaplasia escamosa écrina.
Etoposide	Alopecia (8-66%), reação alérgica cutânea (1-2%) e <i>flushing</i> (<1%). Outras: exantema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema, irritação local por extravasamento, pigmentação cutânea e ungueal, eritema acral, urticária, siringometaplasia escamosa écrina, dermatite por recuperação de linfócitos.
Melfalan	Prurido, erupção maculosa, alopecia, vasculite e vesiculação (1-10%). Outras: urticária, exantema, angioedema, irritação local por extravasamento, pigmentação ungueal, eritema acral.
Isotretinoína	Reações cutâneas alérgicas, púrpura, acne fulminante, alopecia, equimose, queilite, xerose, epistaxe, xantoma eruptivo, fragilidade cutânea, alterações do cabelo, hirsutismo, hiper ou hipopigmentação, descamação palmo-plantar, reações fotoalérgicas, prurido, erupção morbiliforme, distrofia ungueal, paroníquia, eritema facial, queimadura solar, diaforese, dermatite seborréica, eczema, urticária.

*Tabela descritiva baseada nas referências Dianisio et al 1998; Litt 2001; Rose 2004 e Susser et al 2004

A alopecia é o efeito adverso cutâneo mais comum dos quimioterápicos. Estes fármacos levam à queda de fios que se encontram na fase anágena de crescimento. (Susser et al 1999) **(Figura 6)** Porém, pode ocorrer ou coexistir uma alopecia do tipo eflúvio telógeno, decorrente de doenças agudas, de febre alta, de desnutrição, de outras medicações ou de estresse psicológico. (Blauvelt 2003; Susser et al 1999) **(Figura 7)** A alopecia tipo anágena se dá após 7 a 10 dias da quimioterapia. Já o eflúvio telógeno se manifesta de semanas a meses após o evento causador. A alopecia por quimioterápicos tem como agentes mais comuns aminocamptotecin, ciclofosfamida, dactinomicina, doxirrubicina, etoposide, idarubicina, ifosfamida, irinotecan, mecloretamina, paclitaxel, topotecan e vincristina. A sua gravidade depende da droga utilizada, de sua meia vida, da duração da infusão e da dose preconizada. (Blauvelt 2003; Susser et al 1999)



Figura.6: Paciente transplantado de medula óssea apresentando alopecia principalmente do tipo eflúvio anágeno após quimioterapia e radioterapia



Figura 7: Paciente transplantado de rim apresentando alopecia do tipo eflúvio telógeno secundária a infecção sistêmica e implementação da imunossupressão por risco de rejeição

2.4. MUCOSITES

A quimioterapia e a radioterapia aplicadas para o condicionamento dos transplantes de medula óssea determinam o desenvolvimento de mucosite no trato gastrointestinal. Aproximadamente 40% dos pacientes que realizam quimioterapia apresentam esta doença. Aqueles submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço podem manifestá-la em até 80% dos casos. (Susser et al 1999)

A mucosite ocorre por dois mecanismos principais: a toxicidade direta da droga nas mucosas e o efeito sobre a medula óssea. Ela tem o seu grau máximo no nadir da quimioterapia, entre o 12º e 14º dia do transplante. Os quimioterápicos também retardam a reepitelização celular, o que resulta em atrofia epitelial na mucosa oral. (Whelan et al 2002; Susser et al 1999) Os pacientes com menos de 20 anos são considerados os de maior risco para mucosite pelo seu grande índice mitótico do epitélio e por menor prática de higiene. (Susser et al 1999)

A mucosite é considerada um dos limitantes da dose de quimioterapia, pois as lesões são portas de entrada para bactérias sapróbias da boca, facilitando a ocorrência de bacteremia e sepsis. (Castro et al 2001; Garfunkel 2004; Susser et al 1999) A infecção fúngica mais comum sobre a mucosite é decorrente da *Candida albicans* e a viral é secundária aos Herpes vírus. Outras variáveis responsáveis pela gravidade da mucosite são o agente causador, a dose empregada, terapias concomitantes ea função renal e hepática. (Garfunkel 2004; Rose 2004)

Os agentes associados mais comumente à mucosite são: bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, edatrexate, fluoracil, metotrexate, tomudex e topotecan. Os menos comuns são: amsacrine, ciclofosfamida, citarabina, epirubicina, floxuridine, hidroxiuréia em altas doses, idarubicina, doxorubicina lipossomal, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mitramicin, paclitaxel, procarbazine, tegafur, 6-tioguanina, vinblastina e vincristina. (Garfunkel 2004; Susser et al 1999)

O diagnóstico de mucosite é clínico, baseado inicialmente em dor, edema e eritema na mucosa oral. Posteriormente, por erosões e ulcerações, que causam dor intensa e dificuldade na alimentação. (Sonis et al 1999; Susser et al 1999) As mucosites podem ser graduadas conforme a classificação clínica da **tabela 3**.

Tabelas 3: Escala de Avaliação do Grau de Mucosite e suas Características Clínicas*

<i>Grau</i>	<i>Manifestações Clínicas</i>
Grau 0	Sem mucosite.
Grau I	Pouca dor nas lesões, eritema ou moderada inflamação com ausência de lesões ulceradas
Grau II	Eritema doloroso, edema ou úlceras, mas com deglutição normal
Grau III	Eritema doloroso, edema ou úlceras, dificuldade para deglutir ou necessidade de hidratação parenteral e/ou suporte nutricional
Grau IV	Ulcerações graves, necessidade de hidratação parenteral e/ou suporte nutricional, entubação profilática para evitar pneumonia de aspiração

*Tabela descritiva baseada nas referências Sonis et al 1999 e Susser et al 1999

O tratamento das mucosites é centrado na manutenção das melhores condições possíveis de higiene local, na prevenção de infecções e no aguardo da recuperação espontânea. A profilaxia para mucosite inclui a escovação, uso de rinses bucais com água, sal, bicarbonato e peróxido de hidrogênio. (Susser et al 1999) O resfriamento da boca com água gelada ou gelo pode prevenir a mucosite induzida pelo fluoracil e por altas doses de meofalan. Também são úteis o clorexidine, betacarotenos, sucralfato, alopurinol, hidróclorido benzidamina. O uso de tópicos como atapulgite, hidróxido de magnésio, hidróxido alumínio e vitamina E é descrito. (Garfunkel 2004) Agentes anestésicos locais, como a difenidramina, benzocaína e lidocaína,

podem ser utilizados.(Rose 2004; Garfunkel 2004) Recentemente, foi sugerida a aplicação de fototerapia na faixa de ondas próxima ao vermelho, com resultados promissores. (Susser et al 1999; Whelan et al 2002)

2.5. DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO

Doença do Enxerto contra Hospedeiro (DECH) é uma síndrome grave caracterizada por alterações hepáticas, intestinais e cutâneas. Ela é observada fundamentalmente após transplante alogênico de medula óssea (TMO) e, com uma frequência bem menor, em transplantes autólogos, após transfusão de sangue e em transplantes de órgãos sólidos como fígado, pulmão e intestino. (Horn 2003; Mazariegos et al 2004)

Todos os pacientes que recebem células progenitoras hematopoéticas alogênicas provenientes da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical estão sujeitos a desenvolver a DECH. O risco de Doença do Enxerto contra o Hospedeiro nos transplantes de medula óssea alogênicos HLA-compatíveis, varia de 20 a 50%; nos singênicos é de 5 a 30%; e nos HLA não compatíveis chega a 80%.(Johnson e Farmer 1998; Castro et al 2001) A DECH incide em cerca de 13% das crianças transplantadas antes dos 10 anos de idade e em 30% daquelas entre os 10 e 19 anos. (Johnson e Farmer 1998) A DECH crônica na infância tem incidência discretamente menor que nos adultos. (Johnson e Farmer 1998; Vogelsang e Higman 2004)

Quanto à sua patogênese, sabe-se que a DECH é mediada pela reação de células imunocompetentes provenientes do doador, particularmente os linfócitos T, contra células remanescentes no receptor. Mesmo quando a compatibilidade HLA é completa, antígenos menores incompatíveis, que não são detectados pelos métodos tradicionais de tipagem podem ser responsáveis pela reação. (Johnson e Farmer 1998)

A forma aguda da Doença do Enxerto contra o Hospedeiro manifesta-se a partir da “pega” do enxerto, podendo ocorrer, por definição, até o 100º dia pós-transplante. A DECH é considerada crônica a partir desse momento. Porém, não há razão biológica na divisão entre DECH aguda e crônica, podendo ambas coexistir ao mesmo tempo. Assim, o diagnóstico final se dará pelo tipo de manifestação clínica e pela histopatologia encontrada. (Horn 2003; Johnson e Farmer 1998) Em média, a DECH crônica ocorre entre o 4º e 5º mês em pacientes com HLA idênticos e no 4º mês quando o doador é não relacionado. Somente 5% dos casos ocorrem após o 1º ano do transplante. (Vogelsang e Higman 2004)

Conforme a literatura, existem outros fatores de risco para DECH além do HLA. Dentre eles estão os seguintes: receptor de maior idade; leucemia mielóide crônica ou anemia aplásica como doenças prévias; doadora feminina para receptor masculino e doador não relacionado com HLA parcialmente idêntico (*mismatach*); uso de célulastronco coletadas do sangue periférico; infusão dos linfócitos do doador e enxerto repleto de células T.(Johnson e Farmer 1998; Svenilson et al 2003) Um dos fatores de risco mais clássicos de DECH crônica é o paciente ter sofrido de DECH aguda previamente (69% dos casos).(Vogelsang e Higman 2004) Outros fatores de risco controversos são: soropositividade para citomegalovírus ou sua reativação; esplenectomia; diversidade étnica; e uso de corticóides na profilaxia para DECH aguda. (Johnson e Farmer 1998)

Os fatores preventivos da ocorrência de DECH são o uso de sangue de cordão e a depleção de células T do enxerto. (Johnson e Farmer 1998) O sucesso no tratamento da DECH aguda não diminui a chance de o paciente desenvolver a DECH crônica. (Vogelsang e Higman 2004)

Embora o desenvolvimento da DECH represente uma importante causa de morbimortalidade na população de transplantados, esses pacientes apresentam um menor índice de

recidiva dos tumores primários. Esse efeito, denominado enxerto contra leucemia. (Johnson e Farmer 1998)

Quanto às manifestações clínicas da Doença do Enxerto contra o Hospedeiro, as alterações cutâneas e sistêmicas são muito variáveis. (Johnson e Farmer 1998) Pacientes com enxerto HLA-relacionado e com uso de profilaxia com metotrexate têm comprometimento cutâneo de até 80%, hepático até 73%, pulmonar até 15%, articular até 12% e esofágico até 8% dos casos. (Vogelsang e Higman 2004)

A forma aguda caracteriza-se em aproximadamente 48% dos pacientes somente por envolvimento cutâneo. (Vargas-Dias et al 2003) As formas clínicas mais comuns são as erupções máculo-papulosas presentes em 28% dos casos. (Mazariegos et al 2004) Os locais mais freqüentes são regiões palmo-plantares, tronco, pavilhões auriculares e peri-ungueais. O prurido é incomum e lesões papulosas perifoliculares podem ser encontradas em qualquer estágio da doença. Graus avançados caracterizam-se por eritrodermia, lesões bolhosas e áreas de necrose que lembram a necrólise epidérmica tóxica. (Johnson e Farmer 1998)

A forma crônica da DECH pode comprometer áreas limitadas ou extensas da superfície corpórea. A pele é afetada em 90 a 100% dos pacientes com DECH crônica e suas principais formas clínicas são a liquenóide e a esclerodermiforme. (Johnson e Farmer 1998) O tipo liquenóide caracteriza-se por pápulas liquenóides, violáceas, assintomáticas ou ligeiramente pruriginosas, localizadas na mucosa oral, região periorbitária, orelhas, extremidades ou generalizadas. (Mazariegos et al 2004) **(Figura 8)** Pode haver acometimento genital e oral, com manchas rendilhadas esbranquiçadas, às vezes erosadas e até ulceradas.(Johnson e Farmer 1998)



Figura 8: Paciente transplantado de medula óssea apresentando DECH do tipo crônica liquenóide ao longo dos membros inferiores

A forma esclerodermiforme é mais rara e tardia que a forma liquenóide. Caracteriza-se por placas endurecidas e não pregueáveis que podem coalescer. **(Figura 9)** As localizações principais são tronco, nádegas e coxas. Pode haver áreas hipo ou hiperpigmentadas, bolhas e ulcerações pós-traumáticas, áreas de alopecia, estriações ungueais. Os quirodáctilos e podotáttilos podem ser acometidos levando a grande restrição da mobilidade. Em alguns casos ocorrem sinais e sintomas como fenômeno de Raynaud, xeroftalmia, cerato-conjuntivite, fotofobia, xerostomia e disfagia. (Johnson e Farmer 1998)



Figura 9: Paciente transplantado de medula óssea apresentando DECH do tipo crônica esclerodermiforme localizada na região infra-umbilical

Quanto ao comprometimento o trato gastrointestinal na DECH, muitos pacientes apresentam anorexia, náuseas, dor abdominal e diarreia. Comumente há perda de peso podendo levar à desnutrição em 43% dos casos. Outras manifestações encontradas na literatura são disfunções salivares, odinofagia, refluxo gastro-esofágico, constrições esofágicas, íleo paralítico e insuficiência pancreática. Todos esses sintomas tentem a regredir com o tratamento da DECH. (Johnson e Farmer 1998)

Quanto às alterações hepáticas da DECH, são consideradas mais relevantes as relacionadas à colestase com elevação da fosfatase alcalina e/ou bilirrubinas. Algumas vezes se

faz necessária a biópsia hepática para distinguir essas alterações de doenças virais e toxicidade por drogas. (Castro et al 2001; Vogelsang e Higman 2004)

A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro, mais raramente, pode ter repercussões em outros órgãos. No sistema respiratório há relatos de bronquiolite obliterante como uma manifestação tardia da DECH crônica. Os pacientes tipicamente apresentam tosse, sibilância, dispnéia e história de episódios recorrentes de bronquites. O teste de função pulmonar mostra defeito obstructivo expiratório e no raio-X de tórax pode ser encontrado derrame pleural. Na DECH esclerodermiforme pode haver redução da movimentação torácica pela diminuição da elasticidade cutânea. (Horn 2003)

O sistema músculo esquelético pode apresentar miosite com alteração de enzimas musculares. Também se descreve comprometimento da fáscia muscular na DECH esclerodermiforme. Fasceíte limitam os movimentos e levam a contraturas articulares. (Vogelsang e Higman 2004)

Quanto ao sistema hematopoiético são relatadas alterações como as citopenias. Elas são consideradas comuns e resultantes de processos auto-ímmunes. As plaquetopenias vêm associadas a mau prognóstico e a eosinofilia pode ser um indicador de atividade da doença. Ainda podem ser vistas alterações de outros sistemas como o cárdio-vascular com derrame e esclerose do pericárdio; o nervoso com neuropatias e alteração de crescimento em crianças. É questionável o envolvimento renal e do sistema nervoso central. (Vogelsang e Higman 2004)

Muitas vezes o diagnóstico da DECH é difícil, sobretudo considerando outras doenças que afetam os transplantados, tais como infecções e farmacodermias. É importante verificar a ocorrência de alterações hepáticas e de diarréia que, juntamente com as dermatoses, formam a principal tríade diagnóstica da síndrome. (Johnson e Farmer 1998) A **tabela 4** apresenta o estadiamento e a graduação clínica da DECH aguda e as **tabelas 5 e 6** mostram os sinais clínico-laboratoriais, assim como a sub-classificação da DECH crônica.

Tabela 4: Estadiamento Clínico Laboratorial da Doença Enxerto Contra Hospedeiro Aguda*

<i>Estádio/Grau</i>	<i>Pele</i>	<i>Fígado</i>	<i>Trato Gastrointestinal</i>
I - leve	Exantema papuloso em 25% da superfície corporal	máculo- Bilirrubina total entre 2 e 3 mg/dL	Diarréia 500-1000 ml/dia ou 280 –555 ml/m ² /dia
II -moderada	Exantema papuloso, atingindo 25-50% da superfície corporal.	máculo- Bilirrubina total entre 3 e 6 mg/dl	Diarréia 1000-1500 ml/dia ou 555-833 ml/m ² /dia
III – grave	Eritrodermia	Bilirrubina total entre 3 e 6 mg/dl	Diarréia > 1500 ml/dia ou >833ml/m ² /dia
IV - fatal	Descamação e bolhas	Bilirrubina > 15 mg/dl	Dor intensa, Íleo paralítico

*Tabela descritiva baseada nas referências Horn 2003 e Johnson e Farmer 1998

Tabela 5: Graduação Clínico-Laboratorial da Doença Enxerto Contra Hospedeiro Crônica***DECH crônica limitada**

Envolvimento de pele localizado **e/ou** disfunção hepática pela DECH crônica

DECH crônica extensa

Envolvimento de pele generalizado **ou** envolvimento localizado **e/ou** disfunção hepática devida à DECH crônica, acrescido de:

Histologia hepática mostrando hepatite crônica com necrose e cirrose **ou** B)

Envolvimento ocular **ou** C) Envolvimento das glândulas salivar ou mucosa oral demonstrada em biópsia **ou** D) Envolvimento de outros órgãos-alvo.

*Tabela descritiva baseada nas referências Horn 2003 e Johnson e Farmer 1998

Tabela 6: Subclassificação da Doença Enxerto Contra Hospedeiro Crônica *

	<i>Relação com a DECH aguda</i>
DECH crônica	
<i>Progressiva</i>	Evolui da DECH aguda
<i>Quiescente</i>	Ocorre após a resolução da DECH aguda
<i>“De novo”</i>	Manifesta-se sem ocorrência prévia da DECH aguda

*Tabela descritiva baseada nas referências Horn 2003 e Johnson e Farmer 1998

A biópsia das lesões cutâneas é considerada um auxiliar importante no diagnóstico da DECH. As alterações histopatológicas se expressam através de uma dermatite de interface com dano vacuolar da camada basal, infiltrado linfocitário dérmico esparso, atrofia epidérmica, falha na maturação dos queratinócitos e necrose das células epidérmicas. (Horn 2003) A DECH aguda pode ser classificada como grau zero quando o anatomopatológico não mostra alterações típicas, grau 1 quando há vacuolização basal na junção dermo-epidérmica, grau 2

com presença de linfócitos na derme e/ou epiderme, grau 3 quando ocorrem fendas subepidérmicas e grau 4 se houver separação dermo-epidérmica. A forma crônica liquenóide tem histopatologia semelhante à do líquen plano. Em geral, o grau de inflamação é menor, mas há acantose, orto-hiperceratose, disceratose, hipergranulose, vacuolização basal, necrose das células epidérmicas e melanófagos na derme superior. A DECH esclerodermiforme caracteriza-se por faixas de colágeno espessado com perda do interstício, entremeadas com glândulas écrinas e progressiva perda da unidade pilosebácea. A junção dermo-epidérmica é mal delimitada, com vacuolização da camada basal e melanófagos. (Canninga-van Dijk et al 2003; Horn 2003;)

O tratamento da DECH deve ser multidisciplinar, principalmente, com especialistas nas áreas de oncologia, gastroenterologia, dermatologia, nutrição, psicologia e fisioterapia. Em termos farmacológicos há a necessidade da implementação da imunossupressão do paciente e ela dependerá da intensidade e da graduação da doença. A DECH grau I normalmente não é tratada. A grau II a grau III tem como primeira escolha a metilprednisolona. Nas formas graves, o prognóstico é pior e está indicado o uso de micofenolato mofetil, azatioprina, ciclosporina, talidomida, tacrolimus, anticorpos monoclonais e anti-timoglobulina, além dos glicocorticóides. (Koc et al 2002) Os quadros extensos exigem tratamentos prolongados com corticóides, ciclosporina e acitretina. Nas **tabelas 7 e 8** são revisados os principais ensaios clínicos para o tratamento da DECH crônica. (Vogelsang e Higman 2004)

Tabela 7: Terapia Primária da Doença do Enxerto Contra Hospedeiro*

Tratamento	N	Comentários	Conclusões
Grupo I: sem tratamento; II: corticóide e/ou globulina anti-timócito; III: corticóide e ciclofosfamida, procarbazona ou azatioprina	52	Estudo seqüencial; vivo e livre de incapacidades: sem tratamento 15%; com corticóide e/ou globulina anti-timócitos 23%; com terapia combinada 71%	O regime mais eficaz foi corticosteróide e azatioprina (Sullivan et al. 1981)
Corticosteróide e azatioprina	± 179	Foram randomizados padrões de risco dos pacientes: pacientes de alto risco receberam somente prednisona. Apenas 40% dos pacientes de cada grupo tinham doença subclínica	Alta mortalidade por infecção no grupo onde azatioprina foi parte inicial do tratamento. Nos pacientes de alto risco, prednisona resultou somente em 26% de sobrevida (Sullivan et al.1988b)
Corticosteróide e azatioprina em dias alternados	61	Estudo de fase II, GVHD crônico extenso e de alto risco, 40 receberam terapia primária, 21 com terapia de recuperação, sobrevida > 50% <i>versus</i> controle histórico (26%)	Dias alternados e combinação de terapias são melhores (Sullivan et al. 1988a)
Ciclosporina, esteróides ± talidomida	54	Randomizado, não cego, com pacientes com GVHD extenso.	Início fechado (n=134), análises mostraram altas taxas de resposta em ambos os braços do projeto (Arora et al. 2001)
Esteróides, ciclosporina ou tacrolimos ± talidomida	51	Randomizado, controlado por placebo para Talidomida e terapia padrão em pacientes de alto risco com trombocitopenia ou doença progressiva.	Início fechado (n=132), após as análises estatísticas somente 42% de probabilidade de significância estatística com a amostra completa (Koc et al, 2000)
Esteróides ciclosporina	± 287	Randomizado, não cegado, de 1985 até 1992.	Sobrevida livre de doença mais baixa no braço combinado.

*Tabela descritiva baseada na referência Vogelsang e Higman 2004

Tabela 8: Terapia Secundária para Doença o Enxerto Contra Hospedeiro*

Agente	Taxa de sucesso publicado	Hipótese de mecanismo de ação	Efeitos Colaterais	Referências
Corticosteróide em altas doses	Maior resposta maior em 48% (n=56)	Linfolítico nestas doses	Infecções, intolerância à glicose, osteoporose, necrose avascular, catarata, alterações psicológicas	Akpek et al. 2001c
Tacrolimus (Prograf)	35% de resposta (n=39)	Liga-se ao FKBP-12 e inibe ativação de linfócitos T.	Insuficiência renal, neurotoxicidade, hipertensão	Tzakis et al. (1991); Carneval, Schianca et al. 2000
Micofenolato mofetil (Cellcept)	46% resposta objetiva (n=26)	Pró-droga do ácido micofenólico que é um inibidor reversível não competitivo da inosina monofosfato desidrogenase	Náuseas, vômitos, diarreia, neutropenia.	Basara et al. (1998) Mookerjee et al. (1999)
Rapamycin (Rapamune)	Não avaliado	Liga-se ao FKBP-12 e mTOR para inibir proliferação de células T conduzida por citocinas	Dislipidemia, hipertensão, exantemas.	
Fotoforese extracorpórea	33-80% (n=11-18)	Indução de apoptose em células T, normalização da razão CD4/CD8 por depleção de CD8, aumento natural das células <i>Killer</i> e depleção de células dendríticas	Distúrbios gastrointestinais, necessidade de acesso venoso central	Dallamico et al.(1997), Greinix et al. (1998), Child et al. (1999) Alcindor et al. (2001)
Psoraleno e UVA (PUVA)	40% remissão completa e 38% de resposta parcial (n=11-40)	Interfere na apresentação de antígenos e na produção de citocinas pelas células de Langerhans, aumento de IL-10	Aumento de câncer de pele, fototoxicidade, hepatotoxicidade	Eppinger et al. (1990) Jampel et al.(1991) Kapoor et al. (1992)
Radiação UVB	Série de casos	Trata somente a epiderme, induz a IL-10 em células epidérmicas humanas.	Aumento câncer da pele, fototoxicidade	Enk et al. (1998)
Talidomida	9-42% remissão completa (n=14-80)	Propriedades antiinflamatórias e imunossupressoras	Neuropatia, sonolência, constipação, neutropenia	Vogelsang et al.(1992),Parker et al. (1995), Rovelli et al. (1998)

Tabela 8: Terapia Secundária para Doença o Enxerto Contra Hospedeiro* (continuação)

Etretinato (curto período), Acitretin	74% melhora n=27	Derivado sintético da vitamina A, pode afetar produção de citocinas.	Ulcerações cutâneas, irritação, unhas quebradiças, xerose, queilite, prurido, pseudotumor cerebral.	
Azatioprina (Imuran)	Não avaliado	Derivado da 6-mercaptopurina, antagonista do metabolismo das purinas e inibidor da síntese de DNA e RNA.	Sintomas gastrointestinais, neutropenia, trombocitopenia.	Marcellus et al. (1999)
Hidroxicloroquina (Plaquinol)	9% remissão completa e 44% remissão parcial (n=40)	Interage com processo antigênico, produção e proliferação TNF- α , citotoxicidade e sinergismo com ciclosporina e tacrolimus <i>in vitro</i> .	Sintomas gastrointestinais, toxicidade retiniana	Gilman et al. (2000)
Ácido ursodesoxicólico (Ursacol)	33% reduziram as bilirrubinas mas não mantiveram após término (n=12)	Substitui ácidos biliares humanos naturais, reduz expressão de antígenos leucocitários classe I nos hepatócitos	Diarréia, dor abdominal, cefaléia	Fried et al. (1992)
Clofazimina (Lamprene)	55% remissão parcial (n=22)	Efeitos imunomoduladores atípicos	Cólica abdominal, hiperpigmentação.	Lee et al. (1997)
Globulina antitimócitos	Não avaliado	Depleção de células T <i>in vivo</i>	Anafilaxia, doenças sorológicas.	Lee et al. (1997)
Daclizumab (Zenapax)	Não avaliado	Receptor de anticorpo anti-IL-2	Nenhum relato	Lee et al. (1997)
Infliximab (Remicade)	Relatado em resumos	Anticorpo monoclonal quimérico IgG, liga-se ao TNF- α e previne ligação com seus receptores	Reações de hipersensibilidade, infecções	Lee et al. (1997)
2-deoxicoformicina (Pentostatin)	Relatado em resumos	Inibe adenosina diaminase	Náuseas, vômitos, mielossupressão, exantema, cefaléia	Ratanatharathorn et al. (2000)
Rituximab (Rituxan)	Relato de casos	Anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20.	Reações alérgicas	Socie et al. (1990)

Tabela 8: Terapia Secundária para Doença o Enxerto Contra Hospedeiro* (continuação)

Radiação linfóide total	Série de casos		Leucopenia	Bullorsky et al. (1993)
Azatioprina tópica	Relato de caso	Análogo das purinas metabolizado por 6-mercaptopurina	Exantema, febre, pancreatite, artralguas, náuseas, indisposição, diarreia, pancitopenia, hepatites, infecções, malignidade.	Epstein et al. (1995)
Tacrolimus tópico	Série de casos	Pomada 0,1 %	Queimadura cutânea, prurido, irritação.	Aoyama et al. (1995)
Ciclosporina oftálmica	Série de casos	Solução 1%	Nenhum relato	Kiang et al. (1998)
Lidocaína intravenosa	Relato de caso	Propriedades vasculares e antiinflamatórias	Convulsões, sonolência, tremores, hipotensão	Voltarelli et al. (2001)

* Tabela descritiva baseada na referência Vogelsang e Higman 2004

O tratamento fototerápico da DECH tem indicação cada vez maior e nele são aplicados diferentes comprimentos de onda e associações como o ultravioletas B de faixa estreita e o método PUVA (psoraleno e ultravioleta A). (Grunmann-Kollmann et al 2002; Leiter et al 2002) A fotoforese extracorpórea é a opção mais atual para a terapêutica das formas graves, especialmente aquelas irresponsivas a outros esquemas. Ela tem demonstrado resultados muito positivos. Ainda são poucos os trabalhos desta terapêutica na população pediátrica, mas vêm se mostrando promissores, principalmente, para DECH crônica. (Messina et al 2003)

Ulcerações secundárias à DECH esclerodermiforme podem levar a dificuldades terapêuticas. Habitualmente não são obtidos bons resultados com a colocação de enxertos ou outros tratamentos cirúrgicos. (Vogelsang e Higman 2004)

As mais frequentes e importantes complicações, com risco de vida para os pacientes com DECH, são as infecções. O uso de profilaxia anti-infecciosa e educação quanto aos

hábitos de vida são essenciais. Na era da *internet*, orientações para pacientes e médicos quanto a fármacos e hábitos de vida profiláticos de infecções podem ser encontrados em *sites* como o do *Centers for Disease Control na Prevention, Infection Disease Society of América & American Society of Blood and Marrow Transplantatation* (www.cdc.gov/mmwr/mmwr-rr.html). (Vogelsang e Higman 2004)

O prognóstico dos pacientes com DECH é considerado delicado. Estima-se que a doença aguda seja a causa de óbito em 45 a 50% dos transplantados de medula, quando ocorre nas formas moderada e grave. Pacientes com DECH crônica têm sobrevida de 10 anos somente em 42% dos casos. Os três fatores de risco principais de mortalidade são: o comprometimento extenso da pele, a trombocitopenia e o comportamento progressivo. (Horn 2003)

Quanto à qualidade de vida dos pacientes com Doença do Enxerto contra o Hospedeiro, sabe-se que pode haver um decréscimo significativo deste aspecto. A DECH restringe seus pacientes, principalmente no aspecto físico-funcional, até em situações simples, como vestir-se. As crianças são prejudicadas com a alteração do seu cotidiano escolar e capacidade de brincar. Na maioria das vezes, a satisfação de ter realizado o transplante é pouco preservada diante destas dificuldades enfrentadas com a doença. (Chiod et al 2004; Manificat et al 2003)

2.6. INFECÇÕES CUTÂNEAS

O estado de imunossupressão dos pacientes transplantados, assim como o ambiente hospitalar, procedimentos invasivos e rompimento da integridade cutânea levam a um aumento significativo do número, da gravidade e das manifestações atípicas das infecções. (Boyod et al 2003; Guleç et al 2003) Estudo evidenciou que as infecções são o segundo achado cutâneo mais frequentemente encontrado em crianças transplantadas de rim (70%). Destas, um terço apresentaram sucessivas ou concomitantes infecções, mostrando a suscetibilidade desta faixa etária. (Euvrard et al 2004)

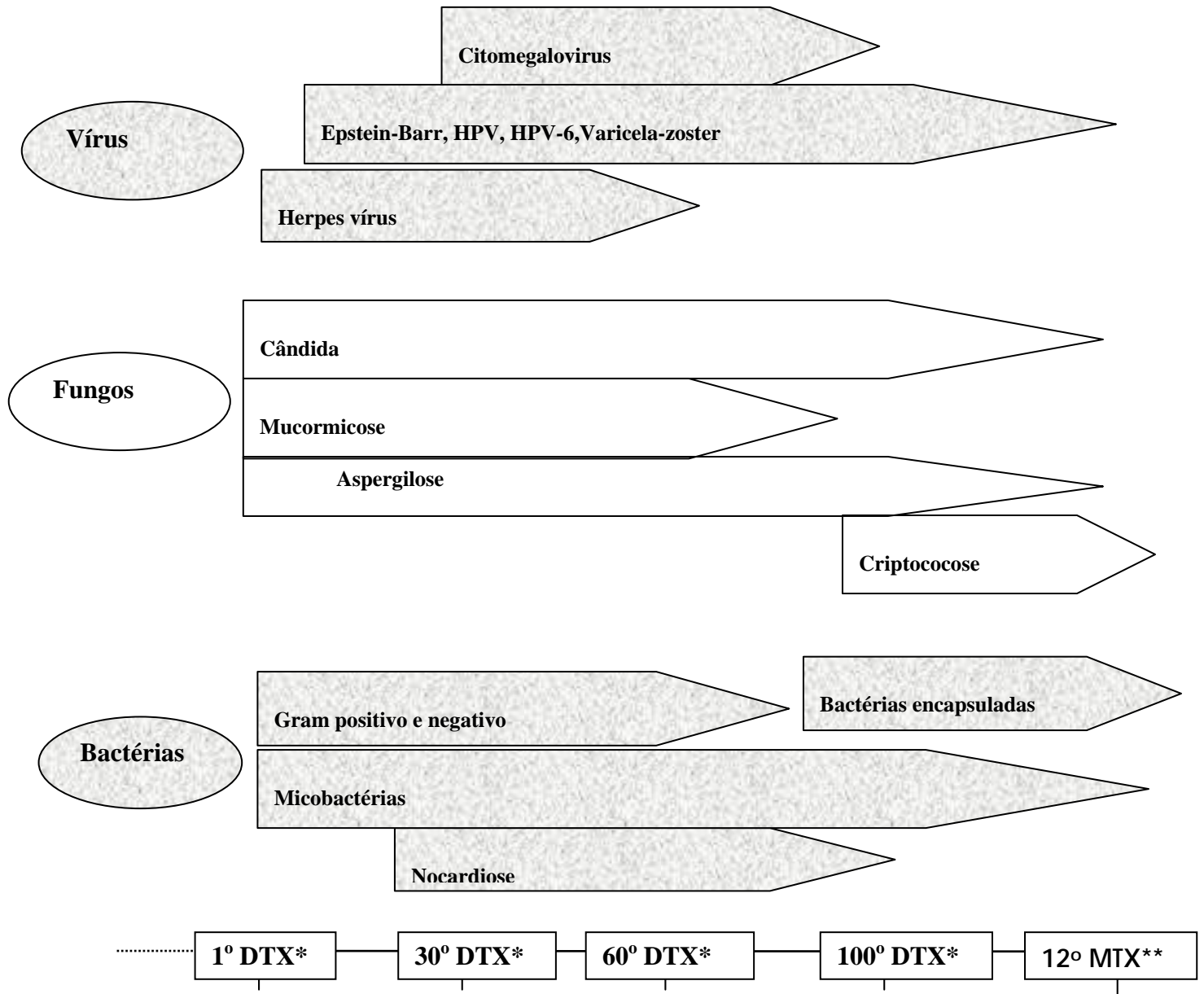
As doenças infecciosas podem guardar relação com os diferentes defeitos imunitários, o tempo de imunossupressão e o período pós-transplante. (Horn 2003; Kalil e Panajotopoulos 2003) Na **tabela 9** são demonstrados quais os patógenos mais freqüentes quanto ao tipo de alteração imunitária encontrada e na **figura 10** está representado qual o tipo de infecção mais comum para cada período do transplante.

Tabela 9: Microorganismos causadores de infecções mais freqüentes em pacientes transplantados, de acordo com o defeito imune apresentado

Defeito imune	Condições encontradas	Bactérias mais freqüentes	Vírus mais freqüente	Fungos mais freqüentes
Imunidade celular	Transplante de órgãos/uso de imunossupres-sores	<i>Listeria</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Nocardia</i> , <i>tuberculosis</i> , <i>Legionella</i>	<i>Citomegalovíru s</i> , <i>Herpes</i> <i>M. simples</i> , <i>Varicela-zoster</i>	<i>Candida</i> , <i>Criptococo</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> .
Neutropenia	Condiciona-mento pré-TMO	Gram-negativos aeróbicos, <i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidis</i> , <i>S. viridans</i> .	<i>Herpes simples</i>	<i>Candida</i> e <i>Aspergillus</i>
Interrupção da barreira cutânea	Catéteres intravasculares, úlceras de pele, incisões cirúrgicas.	<i>Staphylococcus sp</i> , <i>M. fortuitum</i> , bactérias gram-negativas, anaeróbias.		<i>Cândida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> .

Tabela descritiva baseada nas referências Barros et al 2001; Horn 2003; Kalil e Panajotopoulos 2003e Zaias e Rebell 2003

Figura 10: Principais complicações infecciosas em pacientes transplantados e período onde são mais comumente encontradas***



* DTX: dias do transplante

**MTX: meses do transplante

***Esquema baseado nas referências Barros et al 2001; Horn 2003; Kalil e Panajotopoulos 2003, Zaias e Rebell 2003

As candidoses, foliculites e impetigos são as infecções cutâneas mais frequentes no primeiro mês do transplante, e os agentes causadores são os mesmos relacionados a procedimentos cirúrgicos da população em geral. (Horn 2003; Kalil e Panajotopoulos 2003) As infecções oportunistas não aparecem neste período, apesar da dose alta dos imunossupressores, porque estão relacionadas, primeiramente, com o tempo cumulativo de imunossupressão. Do primeiro ao sexto mês do transplante, os vírus imunomoduladores (particularmente Citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e Herpes vírus) e as infecções bacterianas são as mais evidentes. Do sexto mês pós transplante em diante, os pacientes iniciam com infecções que tendem à cronicidade, especialmente as pelo papilomavírus. (Hogewoning et al 2001)

2.6.1. INFECÇÕES FÚNGICAS

Infecções fúngicas estão associadas a um aumento da morbi-mortalidade dos transplantados. Sua prevalência varia conforme o tipo de transplante - 5% no transplantes de rim até 50% nos transplantes de fígado. (Guleç et al 2003; Patterson 1999; Vettorato et al 2003) A literatura apresenta estimativas de infecções fúngicas superficiais em transplantados renais que variam de 7 a 89,4%.(Vettorato et al 2003) Alguns estudos de caso-controle realizados em transplantados demonstram claramente a maior prevalência de infecções fúngicas superficiais (63%). (Guleç et al 2003; Weismann e Graham 1998)

A maioria das dermatomicoses ocorre nos primeiros 180 dias de transplante. São consideradas incomuns no primeiro mês, exceto nos transplantes de fígado. Neste período as infecções fúngicas e bacterianas possuem os mesmos agentes etiológicos presentes nos pós-operatórios de pacientes não imunossuprimidos. A principal fonte de contágio é nas unidades de terapia intensiva e pela *Candida sp* No período intermediário entre o 1º-6º mês, novamente a *Candida sp.* é o fungo mais comum, seguido pelo *Aspergillus sp.* (Euvrard et al 2004; Guleç et al 2003) Os grupos de alto risco para infecção fúngica devem receber quimioprofilaxia eo

controle ambiental é muito importante, principalmente para prevenir infecções por fungos filamentosos. (Zaias e Rebell 2003)

Após 180 dias de um transplante bem sucedido, os imunossupressores são em geral reduzidos e, assim, o risco de infecções fúngicas também. Aproximadamente 5 a 10% dos transplantados necessitam doses maiores de imunossupressores neste período. Desta forma, eles continuam com risco aumentado para fungos filamentosos e também são mais suscetíveis a infecções endêmicas por *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ou por *Coccidioides immitis*. (Euvrard et al 2004, Patterson 1999)

Nos transplantes hepáticos os principais fungos encontrados são a *Candida sp.* (80-85%) e o *Aspergillus sp.* (1,5-10%). Seus maiores fatores de risco são: insuficiência renal, tempo prolongada de cirurgia (maior que 11 horas), re-transplante, transfusões intra-operatórias e a colonização fúngica precoce. (Patterson 1999) Já no transplante renal, as infecções fúngicas mais freqüentes são as candidoses, as dermatofitoses, o eritasma e a pitíriase versicolor. (Hogewoning et al 2001)

Candidoses

Leveduras do gênero *Candida sp.*, de ocorrência universal e sapróbias na superfície da pele, mucosa oral, intestinal e vaginal, causam as infecções fúngicas mais freqüentes nos transplantados. (Blauvet 2003; Weissmann e Graham 1998) Em estados de depleção imunitária, elas multiplicam-se de forma anômala, tornando-se invasoras. Como agravante, o uso de antibióticos de amplo espectro, de catéteres intravenosos, hemodiálises, neutropenia e hospitalizações prolongadas aumentam a predisposição a elas. (Euvrard et al 2001; Hogewoning et al 2001) A forma mucocutânea é a mais freqüente, manifestando-se como candidose oral, intertriginosa, folicular, vulvovaginal e balanoprepucial, paroníquia, onicomicose ou como agente contaminante na dermatite de fraldas. Relata-se que 25,5% são candidoses orais, 11,8% são onicomicoses e 11% intertrigos micóticos. Quando as candidoses

tornam-se sistêmicas, a mortalidade pode chegar a 75%. Nestes casos o comprometimento cutâneo está presente em 5 a 10% dos pacientes e as lesões características são máculas ou pápulas eritematosas que podem tornar-se purpúricas, ulceradas ou necróticas. (Guleç et al 2003) As espécies mais encontradas entre os transplantados são *Candida albicans* (70%), *C. glabrata* (8%), *C. tropicalis* (6,9%), *C. parapsilosis* (1,9%), e *C. Krusei* (1,7%). (Marques 1998)

Medicações profiláticas têm sido utilizadas em pacientes de maior risco de fungemias. Todavia, há relatos do aumento da *Candida Krusei*, que é resistente aos antifúngicos azóis, em transplantados de medula óssea tratados profilaticamente com fluconazol. (Patterson 1999)

Aspergilose

É a segunda infecção fúngica oportunística mais freqüente em imunossuprimidos. Ela ocorre, principalmente, do primeiro ao sexto mês do transplante. (Patterson 1999; Patterson et al 2000) O contágio em geral ocorre por inalação dos esporos e, a maioria dos transplantados, apresenta as formas pulmonares da doença. Pode haver disseminação para outros órgãos, como o sistema nervoso central ou sinusites muito destrutivas atingindo a órbita ocular e o cérebro. (Patterson et al 2000) A espécie mais comum é o *Aspegillus fumigatus*, mas o *Aspegillus flavus* é o mais encontrado nas lesões cutâneas primárias. (Hogewoning et al 2001). Seu risco é maior em transplantados hepáticos com creatinina aumentada, fazendo uso de OKT3. (Nenoff et al 2002; Patterson 2000 et al)

As aspergiloses cutâneas primárias ocorrem em torno do orifício de catéteres ou incisões. Elas se manifestam na forma de celulites, pápulas ou placas eritematosas, exantemas máculo-papulosos similares aos por fármacos ou lesões pustulosas e necróticas. Lesões cutâneas ocorrem em 5 a 10% dos pacientes com a forma disseminada da doença e a mortalidade é próxima a 90%. (Blauvelt 2003; Marques 1998)

Dermatofitoses

As infecções produzidas por dermatófitos são determinadas pelos mesmos gêneros de fungos queratofílicos causadores de infecções em indivíduos imunocompetentes: *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*. Todavia, os imunossuprimidos tendem a apresentar formas mais exuberantes das tinhas do couro cabeludo, da pele glabra, palmo-plantar e das onicomicoses. (Marques 1998) Os agentes etiológicos mais frequentes são o *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*. (Guleç et al 2003; Zaias e Rebell 2003) A onicomicose branca proximal, com a sua coloração branca, opaca e leitosa, é típica dos pacientes imunocomprometidos, sendo o *Trichophyton rubrum* o seu causador mais comum. (Marques 1998) Aproximadamente 7,3% dos transplantados renais são acometidos por dermatofitoses sob as seguintes formas clínicas: 3,4% de tinhas do corpo, 2,4% plantares, 1% inguinais e 0,5% palmares. (Vettorato et al 2003) Crianças com transplante de órgãos sólidos apresentam incidência de 2,8% de dermatófitos, cujos fungos isolados foram o *Microsporum canis*, *M. langeroni* e o *Epidermophyton floccosum*. (Euvrard et al 2001)

Pitiríase Versicolor

A imunossupressão é um fator predisponente para pitiríase versicolor. Ela pode afetar até 15% dos transplantados em todas as idades e até 36,3% dos transplantados renais adultos. (Blauvelt 2003; Euvrard et al 2001) A população pediátrica transplantada de órgão sólido apresenta estimativa aproximada de 14,5%. (Euvrard et al 2001)

A pitiríase versicolor em transplantados tende a ser mais exuberante e apresentar-se em locais atípicos, como a face, ou em torno de catéteres. **(Figura 11)** Em organismos imunossuprimidos pode adquirir a capacidade de causar fungemias. (Blauvelt 2003) As crianças transplantadas renais mais frequentemente afetadas pela pitiríase versicolor são as maiores de 10 anos e com fototipo III a IV de Fitzpatrick. Suas características principais são: a localização facial e a forma hipopigmentada. (Euvrard et al 2001)



Figura11: Paciente transplantador renal apresentando verruga filiforme na pálpebra coexistindo com pitíriase versicolor facial

Criptococose

A criptococose é a terceira causa mais comum de doença fúngica invasiva em transplantados. A maioria dos casos se dá após o sexto mês de transplante. Os corticóides são os imunossupressores bem relacionados a este fungo, mas o tacrolimus também vem sendo relatado. (Vilchez et al 2002) Cerca de 10% dos pacientes que têm formas disseminadas da doença apresentam lesões cutâneas morfológicamente muito variáveis: pápulas, pústulas, placas, paniculites, áreas edematosas, abscessos e ulcerações. O diagnóstico é confirmado por exames específicos e pela exclusão de outras etiologias. (Huger et al 2000; Vilchez et al 2002)

Mucormicose

A mucormicose é uma doença decorrente dos fungos da classe Phycomicetos e é própria de organismos imunossuprimidos. Algumas séries consideram esta infecção como a terceira micose oportunística de maior ocorrência nos transplantados. (Marques 1998) É mais comumente encontrada em adultos, mas há relatos de crianças acometidas, relacionando-se a doenças mielodisplásicas e transplantes. (Boyod et al 2003) Ela manifesta-se através de comprometimento rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutâneo ou disseminado. A infecção rinocerebral é a mais comum e apresenta-se sob a forma de edema facial, rinorréia sanguinolenta, ulcerações, necrose tegumentar e alterações neurológicas. As formas apenas cutâneas são raras e ocorrem em áreas de queimaduras, úlceras e em pontos de acesso venoso. (Peterson et al 1982; Prabhu e Patel 2004) As duas apresentações clínicas principais são as de progressão superficial e gangrenosa. (Boyod et al 2003)

Histoplasmose

A infecção cutânea pelo *Histoplasma capsulatum* é mais comum nos transplantados devido à imunossupressão. Ela provoca lesões bastante diversas como ulcerações, pústulas, pápulas, nódulos, vegetações, púrpuras, paniculites e abscessos. As formas tegumentares mais freqüentes são mucosas, com ulcerações na boca, língua e faringe. Quando a infecção é generalizada, o eritema nodoso é comum. (Marques 1998; Peterson et al 1982)

Fusariose

O *Fusarium sp.* é um fungo filamentosos encontrado no solo e nas plantas. Os pacientes com neutropenia prolongada, como os transplantados de medula óssea pós-condicionamento para o transplante, são especialmente suscetíveis a contrair este fungo. Quando há infecção sistêmica, o prognóstico é ruim, ocorrendo envolvimento cutâneo em até 75% dos casos. Quando a infecção é primária da pele, as lesões assemelham-se às da aspergilose, através de nódulos ou placas dolorosas que rapidamente ulceram e formam escaras em torno de orifícios de catéteres ou onde há quebra da integridade cutânea. (Dignani e Anaissie 2004; Marques 1998; Sampathkumar e Paya 2001)

Tricosporonose

O *Trichosporon beigeli*, causador da Piedra Branca, pode produzir doença sistêmica nos imunossuprimidos, principalmente em neutropênicos por longos períodos. Suas manifestações clínicas se assemelham às da candidose e pode ter sintomas de septicemia. A pele é afetada em 30% dos pacientes com comprometimento sistêmico. (Marques 1998; Mirza 1993)

Feohifomicose

A feohifomicose ocorre mais comumente em transplantados. Ela caracteriza-se, principalmente, por lesões nódulo-císticas inflamatórias em áreas expostas. (**Figura 12**) A maioria dos casos vem acompanhada de relato de um trauma local com retenção de corpo estranho. Quando há comprometimento sistêmico, ele é predominantemente neurológico. (Marques 1998; Weismann e Graham 1998)



Figura.12: Paciente transplantado renal apresentando nódulo mamilonado típico de feohifomicose no joelho

2.6.2. INFECÇÕES VIRAIS

Herpes Vírus (HV)

O Herpes vírus tem tendência à maior ativação e replicação em pacientes imunossuprimidos. Por conseqüência, as lesões são mais graves e extensas e o tempo de evolução e cura é mais demorado. Nas lesões de herpes simples é comum ocorrerem ulceração e necrose, além de surtos sub-entrantes em diversas regiões do corpo. (Blauvelt 2003; Euvrard et al 2001) Um estudo relata uma maior tendência a lesões de herpes simples entre a 1º e o 6º mês do transplante renal, relacionando-se à dose e ao tempo de imunossupressão. (Hogewoning et al 2001) Outro estudo evidenciou em uma série de crianças transplantadas renais, que 4,8% delas apresentaram episódios de herpes simples logo após o transplante ou no período de rejeição do enxerto. (Euvrard et al 2001)

O zoster é considerado uma infecção comum em transplantados. Sua incidência varia de 3 a 25% em todos os tipos de transplantes de órgãos sólidos e é de 2,8% em crianças transplantadas renais. (Armitage 1994; Euvrard et al 2001; Gourishankar et al 2004) O período

mais freqüente de manifestação é do 100º dia ao 8º mês em transplantes de órgãos sólidos e do 2º ao 10º mês em transplantes de medula óssea. (Euvrard et al 2001; Schuchter et al 1989)

Os transplantados possuem risco de 40% de apresentar a forma disseminada do zoster, cujo índice de mortalidade é alto. **(Figura 13)** Há recentes relatos de que a mortalidade por esse vírus vem diminuindo, provavelmente pela profilaxia utilizada para a citomegalovirose. Contudo, o número de episódios da doença não diminuiu. (Euvrard et al 2001) As infecções por zoster possuem menor relação com a dose e com o tempo de imunossupressão que o herpes simples. A principal morbidade relacionada ao zoster é a nevralgia pós-herpética. (Gourishankar et al 2004)



Figura. 13: Paciente transplantado renal apresentando Zoster com lesões variceliformes generalizadas por todo tegumento

Existem relatos na literatura de que os transplantados são mais infectados pelo *Herpes vírus* tipo 8 (HV-8). Este vírus estaria associado a doenças malignas, como o Sarcoma de Kaposi e linfomas, além de haver um comportamento mais agressivo destes tumores. (Alvarez et al 2004; Cathomas et al 1997) Outros estudos exploram a relação do *Herpes vírus* tipo 6, que pode ocorrer em até 50% dos transplantes de medula óssea e em 30% dos transplantes de órgãos sólidos, podendo estar relacionado a *rash* cutâneos e perda do enxerto. (Yoshikama 2003; Snyderman 1999)

Modelos experimentais demonstram o efeito da radiação ultravioleta na redução da resposta imunológica para a resistência viral, bacteriana e parasitária. Com isso se avanta a relação das infecções herpéticas em transplantados com a sazonalidade, além da sua relação com os episódios de exposição solar. (Termorshuizen et al 2003)

Papiloma Vírus Humano (HPV)

As infecções pelo HPV são consideradas comuns nos transplantados podendo ser encontradas em até 90% dos pacientes. (Stockfleth et al 2004) Elas tendem a ser recalcitrantes, dolorosas, mais extensas e persistentes. Os tipos mais comumente identificados são o HPV 1,2,3,4 e 10 (comuns também em imunocompetentes); 6 e 11 (de baixo risco oncogênico); e, por fim, 16,18,31, 35, 51 (alto-risco oncogênico). (Schomook et al 2003)

As lesões secundárias ao HPV estão claramente vinculadas ao tempo de imunossupressão. (Hogewoning et al 2001) Existem estudos que propõem uma relação diretamente proporcional do número de verrugas com o tempo de uso de imunossupressores. (Euvrard et al 2001; Schomook et al 2003) Ao contrário do que ocorre nos imunocompetentes, as verrugas raramente regredem espontaneamente nos transplantados. (Ulrich et al 2004)

A verruga vulgar é considerada a forma clínica mais comum do HPV, chegando a 54% de acometimento. (Hogewoning et al 2001) Em uma série de crianças transplantadas renais, foi encontrado número semelhante (53,8%), cuja localização mais comum foi a palmo-plantar (90%) e de forma múltipla (25%). (Euvrard et al 2001) **(Figura 11)**

O HPV está associado à gênese do carcinoma espinocelular, principalmente nos casos de epidermodisplasia verruciforme. Esta doença genética predispõe os pacientes ao HPV 5 e 8, que, normalmente, não são oncogênicos. Todavia, nos transplantados e na epidermodisplasia verruciforme, estes HPV estão relacionados a tumores cutâneos. (Jong-Tieben et al 2000; Tieben et al 1994)

Um estudo evidenciou que 20% do transplantados de rim apresentavam HPV na mucosa oral com genótipos de baixo grau de oncogenicidade. Este número não foi estatisticamente significativo quando comparado ao grupo controle. Já os co-infectados com o

vírus *Epstein Barr* (EB) demonstraram um aumento significativo de lesões orais pré-malignas e malignas. (Ammatuna et al 2001)

Citomegalovirose (CMV)

O citomegalovírus é considerado o vírus oportunista mais freqüente em transplantados (10 a 20% das viroses). Cerca de 80% das infecções ocorrem após a segunda semana de transplante. (Blauvelt 2003; Kalil e Panajotopoulos 2003) Ele simula diversas outras dermatoses e o seu diagnóstico diferencial clínico é considerado muito difícil. (Blauvelt 2003; Trimarchi et al 2001) As lesões variam de exantemas, máculas isoladas até petéquias e ulcerações, cuja localização principal é a mucosa. (Ammatuna et al 2001; Villacion e Paya 1999)

Transplantados renais têm o CMV como causa de 25% das suas mortes. Os transplantados de medula óssea apresentam 20% das perdas do enxerto, 30% dos episódios febris e 35% das leucopenias secundárias a esta virose. O prognóstico dos pacientes com CMV cutânea é ruim, pois quase sempre há envolvimento sistêmico e a mortalidade chega a 85% em 6 meses. (Ammatuna et al 2001; Tricmarchi et al 2001) Atualmente existem evidências testadas *in vitro* que o CMV pode ter potencial oncogênico. (Ammatuna et al 2001)

Molusco contagioso

O molusco contagioso é causado pelo parapoxvírus, que atinge a pele e, excepcionalmente, as mucosas. Em geral, os transplantados apresentam as manifestações típicas do molusco contagioso, apenas de forma mais numerosa e em locais atípicos, como a face e genitais. (Au et al 2000; Weismann e Grahan 1998) Aproximadamente 7% de uma série de crianças transplantadas renais apresentou moluscos contagiosos e a maioria foi sob uma apresentação típica e com localização usual. (Euvrard et al 2001)

Epstein-Barr (EB)

Acredita-se que o vírus Epstein-Barr possa ser detectado em até 65% das mucosas orais normais de pacientes transplantados renais. (Ammatuna et al 2001) Cerca de 15% dos pacientes apresentam manifestações clínicas da infecção. As principais formas cutâneas aparecem como exantemas e placas esbranquiçadas aderidas na lateral da língua. (Blauvelt 2003) Atualmente vem sendo estudado o seu potencial oncogênico, sendo já bem determinado que a sua reativação crônica pode estar associada a doenças linfoproliferativas. (Entz-Werle et al 2003)

2.6.3. INFECÇÕES BACTERIANAS

Um grande número de bactérias pode acometer os pacientes transplantados, cujos agentes mais freqüentes são os mesmos de imunocompetentes - os estreptococos e os estafilococos. As doenças relacionadas a essas bactérias também são as mesmas, mas tendem a apresentar-se com maior extensão e gravidade. (Barros et al 2001; Blauvelt 2003)

Bactérias Gram Positivas

As principais manifestações tegumentares das bactérias gram positivas são as foliculites, impetigos, ectimas e erisipelas. (Hogewoning et al 2003) Crianças transplantadas apresentam 6,2% de infecções bacterianas manifestas sob as formas de impetigo ou foliculite. (Euvrard et al 2001) Sabe-se que a erisipela é mais freqüente após muitos anos de transplante e sua freqüência coincide com a das dermatomicoses. (Hogewoning et al 2003) Os quadros clínicos atípicos podem manifestar-se através da presença de celulites apenas com edema e foliculites ou somente com crostas. (Snydman 1999; Busca et al 2003)

Bactérias Gram Negativas

Bactérias gram-negativas, como as Pseudomonas, são os patógenos com maior potencial de produzir infecções graves em transplantados. As infecções nosocomiais são de difícil tratamento e alta morbi-mortalidade. Em 10% das septicemias aparecem lesões cutâneas.

Destas, o ectima gangrenoso é a expressão mais típica em transplantados, mas, também, são encontradas formas vesiculosas, foliculites, nódulos subcutâneos, celulites, petéquias e púrpuras. (Busca et al 2003; Snyderman 1999) (**Figura 14**)



Figura 14: Paciente transplantado de medula óssea apresentando lesão típica de ectima gangrenoso localizada no dorso

Nocardiose:

A Nocardiose é produzida por actinomicetos aeróbios que vivem no solo e em vegetais e são mais prevalentes nos transplantados renais. Seu contágio dá-se por ferimentos ou secundário a lesões pulmonares prévias. (Daly et al 2003) Em nosso meio, o principal agente causador é a *Nocardia brasiliensis*, responsável por até 90% dos infectados. A lesão inicial é pápulo-nodular, mais usual nos membros inferiores, no local do inóculo. Podem ocorrer nódulos subcutâneos sem sinais flogísticos. Após, ela amolece e fistuliza à medida que conflui com outros nódulos, formando uma massa tumoral inflamatória e supurativa. (Snyderman 1999) A forma sistêmica pode estar relacionada à DECH prévia. (Daly et al 2003; Merigou et al 1998)

Micobacterioses

As micobacterioses acometem aproximadamente 0,56% dos transplantados renais. Elas são representadas por todas as micobactérias que não o *M. tuberculosis* e o *M. leprae*, sendo a mais comum o complexo *Mycobacterium avium intracellulare*. (Blauvelt 2003) As lesões variam, podendo localizar-se na pele, no subcutâneo, nos tendões e nas articulações, manifestando-se através de pápulas, nódulos e ulcerações. (Vandermarliere et al 2003)

Raramente apresentam-se sob a forma de gomas supurativas, coalescentes ou necróticas, muito semelhantes à esporotricose (micobacteriose esporotricóide). (Nagy e Rubin 2001)

2.6.4. INFECÇÕES PARASITÁRIAS

Escabiose Crostosa

A escabiose crostosa é a expressão mais típica das parasitoses em imunossuprimidos. Ela caracteriza-se por lesões espessas, crostosas, formando placas cinzas ou amareladas que podem chegar a vários milímetros de espessura, provoca prurido variável e tem grande infecciosidade,. Sua localização nos transplantados é a mesmo dos imunocompetentes, mas pode apresentar-se sob a forma disseminada.. (Blauvelt 2003; Barnes et al 1987)

Demodicidose

É a doença causada pelo *Demodex folliculorum* que habita o folículo pilo-sebáceo. Nos transplantados manifesta-se por lesões semelhantes à rosácea ou à foliculite eosinofílica. (Aydingoz et al 1997)

As medicações anti-infecciosas são utilizadas em larga escala nos transplantados. A necessidade de medidas profiláticas e terapêuticas desta vasta gama de infecções expõe esta população ao risco de seus para-efeitos. Na **tabela 10** são apresentados os principais fármacos anti-infecciosos prescritos nos transplantes pediátricos e os seus efeitos colaterais cutâneos mais comuns. (Litt 2001; Rose 2004)

Tabela 10: Principais alterações cutâneas secundárias as medicações anti-infecciosas usadas por pacientes transplantados pediátricos*

ANTIBIÓTICOS	
Amicacina	Exantema (3,7%), exantema (<1%) e prurido.
Ampicilina	Exantema (>10%), reação alérgica cutânea (1-10%), prurido (1-5%), eritema multiforme (<1%), erupções bolhosas (1%). Outros: dermatite de contato, pustulose exantematosa generalizada aguda.
Cefalosporinas	Exantema (1-10%), prurido (1-5%). Outros: urticária, angioedema, eritema multiforme.
a.Cefepime	a) Erupção maculosa (51%), prurido (1-10%), urticária (1.8%) e exantemas (1.8%). Outras: necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson.
b.Ceftazidima	b) Angioedema (2%), eritema multiforme (2%), prurido (2%), exantema (2%) e necrólise epidérmica tóxica (2%). Outros: pênfigo eritematoso, eritema tóxico, pustuloderma tóxico.
Ciprofloxacina	Erupção maculosa (1-10%), angioedema (<1%), eritrodermia (<1%), dermatite esfoliativa (<1%), hiperpigmentação (<1%), fotossensibilidade (<1%), prurido (<1%), vasculite (<1%) e necrólise epidérmica crônica (<1%). Outros: eritema anular centrífugo, lúpus eritematoso, psoríase, síndrome de Stevens-Johnson, urticária, vasculite, dermatite esfoliativa.
Imipenem	Erupção maculosa (4%), reações alérgicas cutâneas (1-3%) e prurido (0,3%). Outras: necrólise epidérmica tóxica, <i>flushing</i> , diaforese, candidose, urticária, eritema multiforme.
Metronidazol	Prurido (1-5%). Outros: urticária, <i>flushing</i> , exantema, pustulose exantematosa aguda generalizada.
Piperacilina	Reações alérgicas cutâneas (2-4%), erupção maculosa (1%) e reação de Jarisch-Herxheimer (<1%). Outros: exantema, urticária, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
Vancomicina	Calafrios, erupção eritematosa (>10%), rubor (1-10%), eritema grave (1-10%), angioedema (1-10%), síndrome de Stevens-Johnson (<1%) e vasculite (<1%). Outros: necrólise epidérmica tóxica, urticária, exantema, eritema multiforme, pustulose exantematosa aguda generalizada, lúpus eritematoso, erupções bolhosas, dermatite esfoliativa, prurido.
ANTIVIRAIS	
Aciclovir	Prurido (1-10%), exantema (1-5%) e acne (<3%). Outros: dermatite de contato, edema periférico, síndrome de Stevens-Johnson.
Ganciclovir	Erupção maculosa (<10%), prurido (<5%), flebite (<2%), acne (<1%), erupção bolhosa (<1%), edema (<1%), erupção fixa (<1%), edema facial (<1%), fotossensibilidade (<1%), alopecia (<1%), pigmentação (<1%), urticária (<1%). Outros: psoríase, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson, hiperplasia gengival, calafrios, dermatite esfoliativa.
Foscarnet	Pigmentação (>5%), diaforese (>5%), exantema (>5%), <i>flushing</i> (>5%), edema facial (>5%), estomatite ulcerativa (>5%), prurido (>5%), dermatite seborréica (>5%), ulcerações (>5%), psoríase (<1%), alopecia (<1%), edema (<1%), herpes simples (<1%), edema nas pernas (<1%). Outros: necrólise epidérmica tóxica, úlceras perineais, leucoplasia oral, exantema.

Tabela 10: Principais alterações cutâneas secundárias as medicações anti-infecciosas usadas por pacientes transplantados pediátricos* (continuação)

ANTIFÚNGICOS

Anfotericina B	<i>Flushing</i> (1-10%), exantema (<1%). Outras: púrpura, prurido, fenômeno de Raynaud.
Fluconazol	Exantema (1,8%) e palidez (<1%). Outras: necrólise epidérmica tóxica, angioedema, prurido, eritema multiforme.

Tabela descritiva baseada nas referências Litt 2001 e Rose 2004

2.7. CERATOSE ACTÍNICA

As ceratoses actínicas ocorrem precocemente em transplantados (54,8 anos vs. 70 anos na população em geral). Aventa-se que sua gênese também possa estar associada ao HPV, mas essa relação ainda não está clara. (Ulrich et al 2003) Em transplantados, as ceratoses actínicas são consideradas um fator de risco para o carcinoma espinocelular e também para o melanoma. (Harwood et al 2003)

2.8. TUMORES CUTÂNEOS MALIGNOS

A relação câncer da pele e transplantes tem sido relatada desde 1969. O risco desta população desenvolvê-lo chega a ser estimado em 100 vezes mais que a população em geral. (Stasko et al 2004) Mais de 40% dos transplantados renais desenvolvem câncer da pele do tipo não melanoma até 15 anos após o transplante. (Stockfleth et al 2004) Na Austrália, 7% dos transplantados desenvolvem alguma neoplasia cutânea no primeiro ano do procedimento, e esse risco chega a 70% após 20 anos do transplante. (Stasko et al 2004) A literatura demonstra um aumento de até 8,5% do risco de câncer da pele do tipo não melanoma a cada 5 anos do transplante. (Ulrich et al 2004) Quanto aos melanomas acredita-se que eles perfaçam 15% dos tumores malignos dos transplantados e sejam 5,5 vezes mais freqüentes do que na população em geral. (Alvarez et al 2004)

Os estudos sobre o câncer cutâneo em pacientes transplantados na infância são poucos. Acredita-se que dentre os tumores malignos mais frequentes desta população, estão os linfomas (50% dos tumores) e as neoplasias cutâneas ocupariam o segundo lugar (20%). Há estudos que demonstram que, entre transplantados renais pediátricos, a neoplasia mais comum é a tegumentar. Outros estudos demonstram que 60% dos tumores na pele se manifestarão entre os 19 e 40 anos de vida ou após 12 a 15 anos do transplante. Por conseqüência, muitos casos de câncer da pele em transplantados na infância são computados em séries de adultos. (Euvrard et al 2004) **(Figura 15)**



Figura 15: Paciente imunossuprimida, com 13 anos de idade, apresentando carcinoma espinocelular no lábio inferior

A literatura médica demonstra que a maior incidência de tumores cutâneos em transplantados se deve, principalmente, aos seguintes fatores de risco como: uso de imunossupressor, história de exposição solar, tempo transcorrido do transplante, mutações no gene p53 e presença de verrugas virais. (Harwood et al 2003; Ulrich et al 2004) A fotoexposição é tida como o mais importante fator de risco e o conceito de “*otal sun burden*” (fototipo da pele, latitude de residência e grau de exposição ao sol) é utilizado para estimá-lo. (Euvrard et al 2004; Robison e Rigel 2004)

Estudos vêm analisando as estratégias de imunossupressão com prednisona, azatioprina e ciclosporina. (Euvrard et al 2004, Stasko et al 2004) Eles detectam a preferência por trocá-los por medicações com menores riscos oncogênicos, como o sirolimus, micofenolato mofetil e tacrolimus. Outro fato bem documentado é a clara ligação do tempo de imunossupressão ser diretamente proporcional ao número de tumores cutâneos. (Euvrard et al 2004)

O câncer da pele é o mais freqüente entre todas as neoplasias malignas em adultos e constatou-se que, nos transplantados, teria características diferentes. (Alvarez et al 2004; Veroux et al 2004) O carcinoma espinocelular (CEC) é o mais comumente encontrado (73,5% dos tumores cutâneos), sobrepujando o basocelular em até 5:1 casos. Este fato demonstra a clara inversão das proporções encontradas em imunocompetentes (1:2). (Euvrard et al 2004) Há relatos de que o espinocelular é até 150 vezes mais freqüente nos transplantados e que o carcinoma basocelular chega a ser até 10 vezes. (Harwood et al 2003; Schomook et al 2003) Também, os CEC demonstram comportamento mais agressivo e com maior chance de metastatizar. (Euvrard et al 2004)

A predominância do carcinoma espinocelular, a presença de metástase e a maior incidência de melanomas são ainda mais acentuadas na população transplantada pediátrica. (Euvrard et al 2004) Alguns estudos propõem que o risco aumentado para melanoma pode dever-se ao acréscimo do número de nevos melanocíticos, decorrente da imunossupressão, e/ou hormônio de crescimento utilizado por crianças com insuficiência renal crônica. (Euvrard et al 2004)

O Sarcoma de Kaposi (SK) em transplantados perfaz até 4% do total dos tumores cutâneos pós-transplante e pode ser até 84 vezes mais freqüente do que na população imunocompetente. (Moray et al 2004) Há relatos de que 80% dos SK em transplantados pediátricos de rim se manifestaram ainda na infância. Este estudo foi realizado em regiões endêmicas para *Herpes vírus* tipo-8 (HV-8). (Euvrard et al 2004). A associação entre SK e HV-8 vem sendo estudada e alguns trabalhos relatam que a sua presença pode levar a maior agressividade do tumor e pior evolução. (Alvarez et al 2004)

Registra-se que 5,2% dos transplantados morrem em decorrência de tumores cutâneos e destes, aproximadamente, 63% são carcinomas espinocelulares. Todavia, países como a Austrália apresentam estimativas mais altas (27% de óbitos por cânceres da pele), cuja causa

mais provável seja a maior exposição solar da população e fototipos de pele mais baixos. (Fortina et al 2004)

Diversos estudos têm contribuído para minimizar a morbi-mortalidade decorrente dos tumores cutâneos em transplantados. O aparecimento de imunossupressores com menor potencial carcinogênico, como o sirolimus, a aplicação de menores doses de imunossupressores e eventuais pausas de determinadas drogas, o uso de drogas antivirais profiláticas como o valaciclovir e de estimuladores imunológicos como o imiquimod são alguns dos exemplos desse progresso. (Stockfleth et al 2004) As estratégias de fotoproteção ainda são consideradas as mais importantes. A adoção de um estilo de vida apropriado quanto ao uso de roupas e de protetores solares, ainda é o mais eficiente método preventivo contra o câncer da pele. (Fortina et al 2004; Robison e Rigel 2004)

2.9. QUALIDADE DE VIDA DOS TRANSPLANTADOS

Paulatinamente, estudos sobre a qualidade de vida das crianças transplantadas têm sido realizados. Eles demonstram o importante impacto social a que elas são submetidas após o procedimento e ressaltam a necessidade de tratamento de questões consideradas menores pelas equipes médicas. Desprezar infecções superficiais como verrugas, negligenciar orientações sobre fotoproteção e não tratar alterações cosméticas pode obscurecer um procedimento de alta complexidade e investimento, reduzindo o prazer de ter recebido um transplante. (Manificat et al 2003; Chiodi et al 2004)

2.10. DERMATOLOGIA & TRANSPLANTE

A tendência mundial é estimular que pacientes à espera de um transplante sejam avaliados e orientados quanto às suas lesões cutâneas e aos cuidados dermatológicos. Trabalhos demonstram que informações sobre necessidade de proteção contra o câncer da pele

são efetivas no período de estresse físico e emocional do procedimento e no período que o antecede. Estas informações são capazes de modificar os hábitos de vida dos pacientes positivamente. Quando são estudados os hábitos de crianças transplantadas, vê-se que elas, por não terem experimentado o “prazer” de estar bronzeadas, aceitam melhor a fotoproteção. (Robison e Rigel 2004)

As infecções pelo HPV, quando tratadas antes do transplante, têm maiores índices de cura. Com a imunossupressão imposta pelo risco de rejeição do enxerto, o HPV tende à multiplicação e à resistência terapêutica. Assim, a sua presença em um organismo imunossuprimido está diretamente relacionada ao risco de lesões pré-malignas e malignas cutâneas. (Euvrard et al 2004; Ulrich et al 2003)

Atualmente, com o aumento do número de transplantes inter-vivos, a literatura vem ressaltando a necessidade do exame dermatológico nos doadores. Este fato se deve ao risco de que eles possam ter tumores cutâneos, como os melanomas, ainda assintomáticos. Casos como estes vêm sendo descritos na literatura e demonstram que 100% dos transplantados morrem em decorrência das metástases. (Morris-Stiff et al 2004)

BIBLIOGRAFIA

- Akpek G, Lee SJ, Flowers ME. Performance of a new clinical grading system for chronic graf-versus-host disease: a multicenter study. *Blood*. 2003; 102: 802-9.
- Alvarez A, Sanroman B, Vazquez-Martul E. Neoplasia in solid organ transplant recipient:single-center experience. *Transpl Proc*. 2004; 36:784-86.
- Ammatuna P, Campisi G, Giovannelli L. Presence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human papillomavirus in normal oral mucosa of HIV-infected and renal transplant patients. *Oral Dis*. 2001; 7:34-40.
- Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1994; 330: 827-38.
- Au WY, Lie AKW, Shek TW. Fulminant molluscum contagiosum infection and concomitant leukaemia cutis after bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Br J Dermatol* 2000; 143:1097-8.
- Aydingoz IE, Mansur T, Derwent B. Demodex folliculorum in renal transplant patients. *Dermatology*. 1997; 195:232-4.
- Blauvelt A. Mucocutaneous manifestation of the non-HIV-infected imunossupressed host. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI editors. 6^a ed, *Dermatology in General Medicine*, New York: McGraw-Hill; 2003: p.1152-64.
- Barnes L, McCallister RE, Lucky AW. Crusted (Norwegian) scabies. Occurrence in a child undergoing a bone marrow transplant. *Arch Dermatol*. 1987; 123: 95-7.
- Barros E, Bittencourt H, Caramori ML, Machado A. Antimicrobianos: consulta rápida. 3^a ed, Porto Alegre: Artmed Editora, 2001: p419.
- Boyod AS, Wiser B, Sams HH, King LE. Gangrenous cutaneous mucormycosis in a child with a solid organ transplant: a case report and review of the literature. *Pediat Dermatol* 2003; 20:411-15.

- Busca A, Locatelli F, Barbui A. Infectious complications following non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Inf Dis*. 2003; 5: 132-139.
- Canninga-van Dijk MR, Sanders CJ, Verdonck LF, Fijnheer R, Van den Tweel JG. Differential diagnosis of skin lesion after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology*. 2003; 42: 313-30.
- Castro CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em Pediatria. *Jornal de Pediatria*. 2001; 77: 345-60
- Castro CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. *Jornal de Pediatria*. 2003; 79: 413-22.
- Cathomas G, Tamm M, McGandy CE, Itin PH, Gudat F, Thiel G et al. Transplantation - associated malignancies: restriction of human herpes virus 8 to Kaposi' s sarcoma. *Transplantation*. 1997; 64: 175-8.
- Chiodi S, Spinelli G, Ravera A, Petti M, Van Lint T, Lamparelli F et al. Quality of life in 244 recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematology*. 2004; 110:614-619.
- Daly AS, McGeer A, Lipton JH. Systemic nocardiosis following allogeneic bone marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 2003; 5: 16-20.
- Dianisio RB, LoBuglio AF, Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P. Fármacos usados na imunomodulação e quimioterapia das doenças neoplásicas. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG editores. 9^a ed. *As bases farmacológicas da terapêutica*, Cidade do México (México); McGraw-Hill Interamericana Editores, 1998: p. 953-967 e 903-952.
- Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10:67-75.

- Entz-Werle N, Cojean N, Barats A, Eyer D, Munzer M, Uring-Lambert B, et al. Lymphocyte data in Epstein-Barr-virus induced post transplant lymphoproliferative disorder treat by rituximab. *Ped Transpl* 2003; 4:277.
- Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, Cambazard F, Claudy A. Skin diseases in children with organ transplants. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44: 932-9.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681-91.
- Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P e Claudy A. Skin cancer following pediatric organ transplantation. *Dermatol Surg*. 2004;30:616-21.
- Euvrard S, Ulrich C, Lefrancois N. Immunosuppressant and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg*. 2004; 30:628-33.
- [Fortina AB, Piaserico S, Caforio AL, Abeni D, Alaibac M, Angelini A et al.](#) Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol*. 2004; 140:1079-85.
- Garfunkel AA. Oral mucosistis – the search for a solution. *N Engl J Med*. 2004; 16:2649-51.
- Gourishankar S, McDerimid JC, Jhangri GS, Preiksaitis JK. Herpes Zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcome in the current imunoupressive era. *Am J of Transpl*. 2004; 4:108-115.
- Grundmann-Kollmann M, Martin H, Ludwig R. Narrowband UV-B phototherapy in the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Transplantation*. 2002; 74: 1631-4.
- Guleç AT, Demirbilck M, Seçkin D, Can F, Saray Y, Sarifakioglu, Haberal M. Superficial fungal infection in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:187-92.

- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004; 351:2715-29.
- Harwood CA, McGregor JM, Swale VJ, Proby CM, Leigh IM, Newton R, et al. High frequency and diversity of cutaneous appendageal tumor in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48:401-8.
- Hogewoning AA, Goettsch W, van Loveren H, de Fijter JW, Vermeer BJ, Bouwes JN. Skin infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2001; 15: 32-8.
- Horn TD. Graft versus host disease. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI editores. 6^a ed. *Dermatology in General Medicine*, New York (USA). McGraw-Hill, 2003: p.1144-52.
- Hunger RE, Paredes BE, Quattropiani C, Krahenbuhl S, Braathen LR. Primary cutaneous cryptococcosis in a patient with systemic immunosuppression after liver transplantation. *Dermatology.* 2000; 200: 352-5.
- Husain S, Tollemar J, Domingues EA. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation.* 2003; 75: 2023-9.
- Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Dermatol.* 1998; 38: 369-92.
- Jong-Tieben LM, Berkhout RJ, ter Schegget J. The prevalence of human papillomavirus DNA in benign keratotic skin lesion of renal transplant recipients with and without a history of skin cancer is equally high: a clinical study to assess risk factors for keratotic skin lesion and skin cancer. *Transplantation.* 2000; 69: 44-9.
- Kahan BD, Napoli KL, Kelly PA, Padbielski J, Hussein J, Urbauer DL, et al. Therapeutic drug monitoring of sirolimus: correlations efficacy and toxicity. *Clin Transpl.* 2000; 14: 97-109.

- Kalil J, Panajotopoulos N. Imunologia do transplante renal. In: Riella M editor. Princípios de Nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 4ª ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara-Koogan, 2003; p. 929-73.
- Koc S, Leisenring W, Flowers MED. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002; 100: 48-51.
- Leiter U, Kaskel P, Krahn G. Psoralen plus ultraviolet A bath photochemotherapy as an adjunct treatment modality in cutaneous chronic graft versus host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002; 18: 183-90.
- Litt JZ. Drug Eruption Reference Manual. New York: The Parthenon Publishing Group, 2001: 441p.
- Manificat S, Dazord A, Cochat P, Morin D, Plainguet F, Debray D. Quality of life of children and adolescents after kidney or liver transplantation: Child, parents and caregiver's point of view. *Pediatr Transplantation*. 2003; 7:228-35.
- Marques S. Micoses em imunodeprimidos. In: Zaitz C editora. Compêndio de micologia médica. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica, 1998: 325-46.
- Mazariegos GV, Abu-Elmagd K, Jaffe R, Bond G, Sindhi R, Macedo C, et al. Graft versus host disease in intestinal transplantation. *Am J Transplantation*. 2004;4:459-65.
- Merigou D, Beylot-Barry M, Ly S, Doutre MS, Texier-Maugein J, Billes P, et al. Primary cutaneous *Nocardia asteroides* infection after heart transplantation. *Dermatology* 1998; 196:246-247.
- Messina C, Locatelle F, Lanino E, Uderzo C, Zacchello G, Cesaro S, et al. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haemathol*. 2003;122:118-27.

- Mirza SH. Disseminated *Trichosporon beigelii* infection causing skin lesions in a renal transplant patient. J Infect. 1993; 27: 67-70
- Montano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettiol M, Slapak-Green G, et al. A Retrospective review of liver transplant patient treat with Sirolimus from a single center: An analysis of Sirolimus-relates complication. Transplantation. 2004; 78:264-268.
- Moray G, Basaran O, Yagmurdu MC, Emiroglu R, Bilgin N e Haberal M. Immunosuppressive therapy and Kaposi`s Sarcoma after kidney transplantation. Transplant Proc. 2004; 36:168-170.
- Morris-Stiff G, Steel A, Savarage P, Devilin J, Griffiths D, Portman B, et al. Transmission of danor melanoma to multiple organ transplant recipients. Am J Transplat. 2004; 4:444-46.
- Nagy GS, Rubin RH. Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* in a kidney transplant recipient. Transpl Infect Dis. 2001; 3: 220-30.
- Nenoff P, Kliem C, Mittag M, Horn LC, Niederwieser D, Hausteiner UF. Secondary cutaneous aspergillosis due to *Aspergillus flavus* in an acute myeloid leukaemia patient following stem cell transplantation. Eur J Dermatol. 2002; 3: 19-35.
- Patterson JE. Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant patients. Transpl Infect Dis. 1999; 1: 229-236.
- Patterson JE, Peters J, Calhoun JH. Investigation and control of aspergillosis and other filamentous fungal infections in solid organ transplant recipients Transpl Infect Dis 2000; 2: 22-28.
- Peterson PK, Dahl MV, Howard RJ, Simmons RL, Najarian JS. Mucormycosis and cutaneous histoplasmosis in a renal transplant recipient. Arch Dermatol. 1982; 118: 275-7.
- Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. Eur J Cancer Care. 2002; 11: 33-43.

- Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthramycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:31-37.
- Randle HW. The historical link between solid-organ transplantation, immunosuppression, and skin cancer. *Dermatol Surg* 2004;30:595-97
- Robison JK, Rigel DS. Sun protection attitudes and behaviors of solid-organ transplant recipients. *Dermatol Surg*. 2004; 30:610-15.
- Rose BD. Up to Date version 12.2 CD Room. 2004 [online] <http://uptodate.com>
- Sampathkumar P, Paya CV. Fusarium infection after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001; 15: 1237-40.
- Schomook T, Nindl I, Ulrich C, Meyer T, Sterry W, Stockfleth E. Viral warts in organ transplant recipients: new aspects in therapy. *Br J Dermatol*. 2003; 149:20-24.
- Schuchter LM, Wingard JR, Piantadosi S, Burns WH, Santos GW, Saral R. Herpes zoster infection after autologous bone marrow transplantation. *Blood*. 1989; 74: 1424-7.
- Snyderman DR. Infection in solid organ transplantation. *Transpl Inf Dis* 1999; 1: 21-28.
- Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer*. 1999; 85: 2104-13.
- Stasko T, Brown M, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, Stockfleth E, et al. Guidelines for management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg*. 2004; 30:642-650.
- Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human Papillomaviruses in transplant-associated skin cancer. *Dermatol Surg*. 2004;30:604-9.
- Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 367-98.

- Svenilsson J, Remberger M, Ringden O. Risk factors for moderate-to-severe acute graf-vs-host disease after allogenic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplantation*. 2003;7: 130-136.
- Termorshuizen F, Hogewoning AA, Bouwes Bavinck JN. Skin infections in renal transplant recipients and the relation with solar ultraviolet radiation. *Clin Transplant*. 2003; 17: 522-7.
- Thomas DW, Newcombe RG, Osborne GR. Risk factors in the development of cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Transplantation*. 2000; 69: 522-6.
- Tieben LM, Berkhout RJM, Smits H. Detection of epidermodysplasia verruciformis-like human papillomavirus types in malignant and premalignant skin lesion of renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 1994; 131: 226-30.
- Trimarchi H, Casas G, Jordan R, Martinez J, Schropp J, Freixas EAR, Efron E. Cytomegalovirus maculopapular eruption in a kidney transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 2001; 3: 47-50
- Ulrich C, Schmook T, Nindl I, Meyer T, Sterry W, Stockfleth E. Cutaneous precancer in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding. *Br J Dermatol*. 2003;149:40-42.
- Ulrich C, Schomook T, Sachse M, Sterry W, Stockfleth E. Comparative epidemiology and pathogenic factors for nonmelanoma skin câncer in organ transplant patients. *Dermatol Surg*. 2004;30:622-27.
- Vargas-Diez E, Fernandez-Herrera J, Marin A, Câmara R, Garcia-Diez A. Analysis of risks factors for acute cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Dermatol*. 2003; 148:1129-1134.
- Vandermarliere A, Van Audenhove A, Peetermans WE, Vanrenterghem Y, Maes B. Mycobacterial Infection after transplantation in a western population. *Transpl Infect Dis*. 2003; 5:9-15.

- Veroux M, Puliatti C, Flamingo D, Cappello M, Macarone D, Puliatti D, Vizcarra M, Gagliano M, Veroux P. Early de novo malignancies after kidney transplantation. *Transpl Proc.* 2004; 36:718-720.
- Vettorato G, Carvalho AVE, Lecompte SM, Trez EG, Garcia VD, Keitel E. Frequência de dermatoses infecciosas em 208 pacientes transplantados renais. *An Bras Dermatol.* 2003; 78: 283-8.
- Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *Am J Transplant.* 2002; 2: 575-80.
- Villacion JS, Paya CV. Prevention of infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 1999; 1:50-64.
- Vogelsang GB, Higman ME. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol.* 2004;125: 435-454.
- Weismann K, Graham RM. Systemic disease and the skin. In Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM editores 6^a ed, *Textbook of Dermatology*, Oxford (UK): Blackwell Science; 1998. p. 2703-57.
- Whelan HT, Connely JF, Hodgson BD. NASA light-emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. *J Clin Laser Med Surg.* 2002; 20: 319-24
- Yoshikama T. Human herpesvirus-6 e 7 infections in transplantation. *Pediatr Transplantation.* 2003; 7:11-17.
- Zaias N, Rebell G. Clinical and mycological status of the *Trichophyton mentagrophytes* (interdigitalis) syndrome of chronic dermatophytosis of skin and nail. *Int J Dermatol.* 2003; 42:779.

3. PACIENTES E METODOLOGIA

Objetivo Geral:

Avaliar quais são as principais lesões dermatológicas que acometem as crianças e adolescentes transplantados de medula óssea, fígado e rim durante os seis primeiros meses do procedimento.

Objetivos Específicos:

Avaliar as principais afecções dermatológicas de acordo com a sua causa.

Verificar as associações das dermatoses com o tipo de transplante.

Tipo de Estudo: Coorte Prospectivo.

População e Amostra

Crianças e adolescentes de ambos os sexos até 17 anos que realizaram transplante renal no Serviço de Nefrologia Pediátrica do Complexo Hospitalar Santa Casa, hepático no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica e medula óssea no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2003.

Critérios de Inclusão

Transplantados até 17 anos que realizaram transplante renal no Serviço de Nefrologia Pediátrica do Complexo Hospitalar Santa Casa, hepático no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica e medula óssea no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no ano de 2003 que concordarem em participar do estudo.

Critérios de Exclusão

Pacientes ou responsáveis que não concordarem em participar do estudo.

Considerações Éticas

O projeto foi aprovado pelas Comissões de Ética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (nº 02-498) e Complexo Hospitalar Santa Casa (nº 564-02).

Consentimento informado: o responsável legal pelo receptor do transplante foi informado do curso e objetivo da pesquisa. Após, foi oferecida a oportunidade de participar do estudo e solicitada a validação através de assinatura em um consentimento informado tanto para a realização do exame dermatológico, quanto para a documentação fotográfica das lesões dermatológicas. (**Anexo 1**). As crianças a partir de 7 anos foram formalmente consultadas e tiveram oportunidade de validá-la através de assinatura. As crianças menores de 7 anos foram informadas conforme o seu nível de compreensão.

Delineamento:

Após a notificação do transplante, o paciente e seus responsáveis foram convidados a participar deste estudo. Com a validação do termo de consentimento informado, foi realizado o primeiro exame dermatológico completo e os dados anotados em formulário próprio. (**Anexo 2**)

Datas dos exames dermatológicos posteriores:

- Datas fixas: 15º dia, 30º dia, 60º dia, 90º dia, 120º dias e 180º dias do transplante.
- Exames adicionais foram realizados quando solicitados pelas equipes médicas ou familiares dos pacientes em até 24 horas.

Somente foi interrompido o acompanhamento dos pacientes que morreram ou foram transferidos para outro Hospital ao qual não tínhamos acesso.

As alterações dermatológicas encontradas foram descritas por extenso em uma ficha individual conforme o **anexo 2** e fotografadas em uma máquina digital Sony Mavica FD200. As fotografias foram armazenadas em computador sob a forma de arquivos individuais para cada paciente contendo nome, data do exame e alteração encontrada.

Em caso de dúvida diagnóstica foram realizados exames complementares.

Todos pacientes e seus responsáveis receberam orientações sobre prevenção de dermatoses em transplantados e tratamento quando necessário.

Análise dos Dados

As alterações dermatológicas encontradas foram analisadas por grupo (**anexo 3**) e individualmente. Elas foram descritas através da Densidade de Incidência (DI = alterações dermatológicas/número de pacientes x 100). Essa medida descritiva foi utilizada devido a sua característica de aproveitamento máximo das informações de pacientes com tempos de seguimento diferentes.

Os dados foram digitados em um banco de dados do programa Microsoft Excell XP, conferidos por dois digitadores e analisados no programa SPSS 12.0.

4. ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL – PORTUGUÊS

ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS EM TRANSPLANTADOS PEDIÁTRICOS

Autores: Ana Paula Dornelles da Silva Manzoni, Ricardo Lapa Kruse, Carina Troian, Vanessa Santos Cunha, Tania Ferreira Cestari

Local: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre- RS/Brasil

Título abreviado: Alterações dermatológicas em transplantados

Correspondência:

Ana Paula Dornelles Manzoni

Endereço: Rua Afonso Taunay, 180/504

Porto Alegre/RS – Brasil

CEP: 90520-540

Email: anamanzoni@terra.com.br

Resumo:

Com o advento dos transplantes surgiu um novo grupo de doenças. Em especial na Dermatologia, além do comportamento atípico de dermatoses já conhecidas, doenças próprias dos transplantes estão sendo estudadas. A população pediátrica vem sendo tratada como uma extensão da população adulta, mas é necessário esclarecer as peculiaridades desta faixa etária. Foi realizado um estudo de coorte prospectivo incluindo pacientes de ambos os sexos com idade até 17 anos que realizaram transplante renal, hepático, ou de medula óssea durante o ano de 2003 em Porto Alegre/Brasil. Foram realizados exames dermatológicos periódicos até o 6º mês após o procedimento e a sua análise foi descrita através da Densidade de Incidência (DI = nº de alterações dermatológicas / nº pacientes-mês X 100). Foram examinados 39 pacientes: 20 transplantes renais, 11 de medula óssea (10 autólogos e 1 alogênico) e 8 hepáticos). As principais alterações dermatológicas foram decorrentes do uso de fármacos (DI=87,18). Individualmente, o transplante renal também apresentou maior densidade de incidência nas alterações por fármacos (DI=104,06); já o transplante de medula óssea nas alterações dos anexos cutâneos (DI=85,37) e o transplante hepático nas alterações vasculares (DI=94,93). Concluiu-se que as alterações dermatológicas em pacientes transplantados pediátricos são freqüentes e com características próprias, tanto quanto ao aspecto clínico como em relação à época de surgimento. Estratégias próprias para esta faixa etária são necessárias para diminuir as co-morbidades e garantir a qualidade de vida das crianças transplantadas, principalmente considerando seu maior tempo de sobrevida.

Palavras Chaves: Transplante renal, transplante hepático, transplante de medula óssea, pele, alterações dermatológicas, criança.

Introdução

Estima-se que existam mais de um milhão de transplantados de órgãos em todo mundo e que este número irá aumentar paulatinamente no transcorrer dos anos.¹ Com o advento dos transplantes, a Medicina começou a vivenciar o aparecimento de um novo grupo de doenças e a Dermatologia definiu novos capítulos sobre as dermatoses em pacientes transplantados.

A exposição dos doentes à imunossupressão, a múltiplos fármacos e a freqüentes hospitalizações tem como conseqüência o aumento na ocorrência e o surgimento de formas atípicas de farmacodermias, infecções, fotossensibilidade, tumores malignos e pré-malignos, além de doenças próprias do transplante, como a Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH). A literatura médica vem estudando estas doenças, mas com ênfase em adultos.² Os trabalhos realizados em transplantados pediátricos ainda estão muito aquém do necessário para que seja possível elaborar estratégias de prevenção e de tratamento de suas dermatoses. Assim, o objetivo deste estudo é descrever as alterações dermatológicas ocorridas nos primeiros 6 meses de transplantes realizados em crianças e adolescentes.

Material e Método

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo incluindo todos os pacientes de ambos os sexos, com idade até 17 anos, que realizaram transplante renal no Serviço de Nefrologia Pediátrica do Complexo Hospitalar Santa Casa, hepático no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica e de medula óssea no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2003. Estes locais foram selecionados por realizarem a maioria dos transplantes pediátricos no Estado, que, por sua vez, é considerado um pólo regional de transplantes no país.

Foram realizados exames dermatológicos completos e registro fotográfico imediatamente antes do transplante e nas seguintes datas fixas: 15º dia, 30º dia, 60º dia, 90º

dia, 120° dias e 180° dias do transplante. Exames adicionais foram realizados quando solicitados pelas equipes médicas ou pelos familiares dos pacientes. Todos os dados foram incluídos em um banco de dados e analisados com o programa SPSS 12.0 utilizando a densidade de incidência ($DI = \text{n}^\circ \text{ de alterações dermatológicas} / \text{n}^\circ \text{ pacientes-mês} \times 100$).

O trabalho foi aprovado pelos Comitês de Ética Médica de ambos os hospitais. Os pacientes e familiares foram esclarecidos quanto ao estudo e o termo de consentimento informado foi validado através da assinatura do responsável legal e do paciente, quando alfabetizado.

Resultados

Foram acompanhados 39 pacientes (20 transplantes renais, 11 de medula óssea e 8 de fígado) por 6 meses. Ocorreram 4 óbitos e 1 paciente foi transferido para outro serviço ao qual não tínhamos acesso. A média de idade e desvio padrão foi de $10,25 \pm 4,77$ no transplante renal, $6,95 \pm 4,95$ no de medula óssea e $9,27 \pm 5,31$ no hepático. Entre os 11 transplantes de medula óssea 10 eram autólogos e 1 alogênico.

As principais dermatoses foram as secundárias ao uso de fármacos ($87,2$ alterações dermatológicas/ n° de pacientes-mês $\times 100$), seguidas pelas alterações dos anexos cutâneos ($DI=55,8$) e pelas alterações secundárias ao ressecamento da pele ($DI=48,9$). **(Figura 1)** As alterações secundárias ao uso de fármacos predominam nos transplantes renais ($DI=104$); nos transplantes de medula óssea ocorreram mais alterações nos anexos cutâneos ($DI=85,4$) enquanto nos transplantes hepáticos predominaram as alterações vasculares ($DI=94,9$). **(Figuras 2,3,4)**

Figura 1: Alterações Dermatológicas Nos Pacientes Transplantados Pediátricos

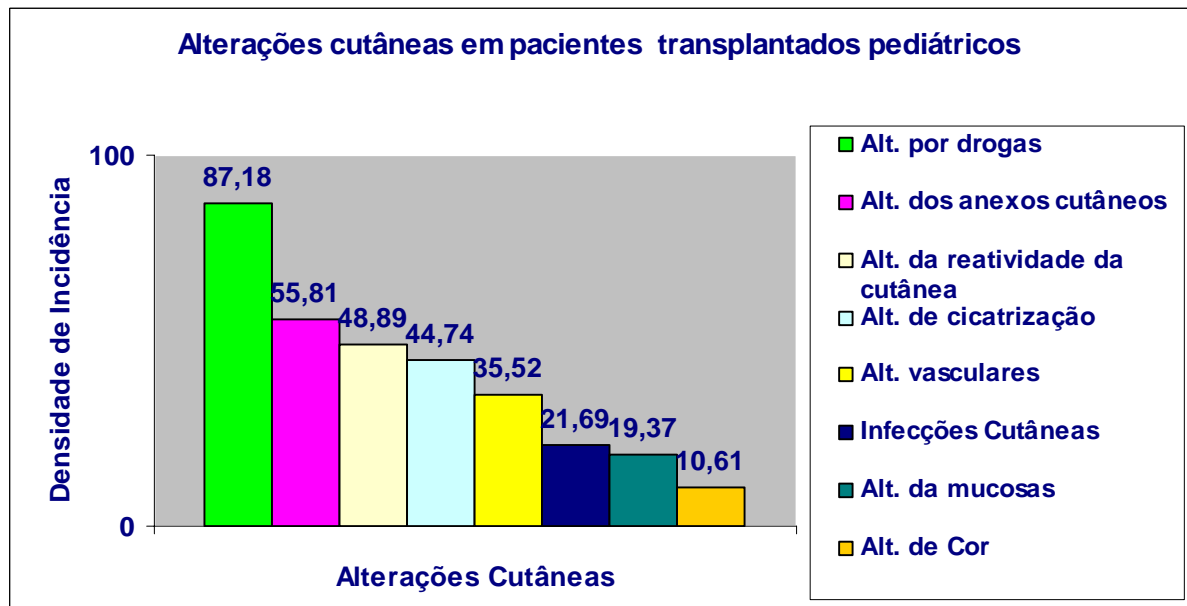


Figura 2: Alterações Dermatológicas Nos Pacientes Transplantados de Rim

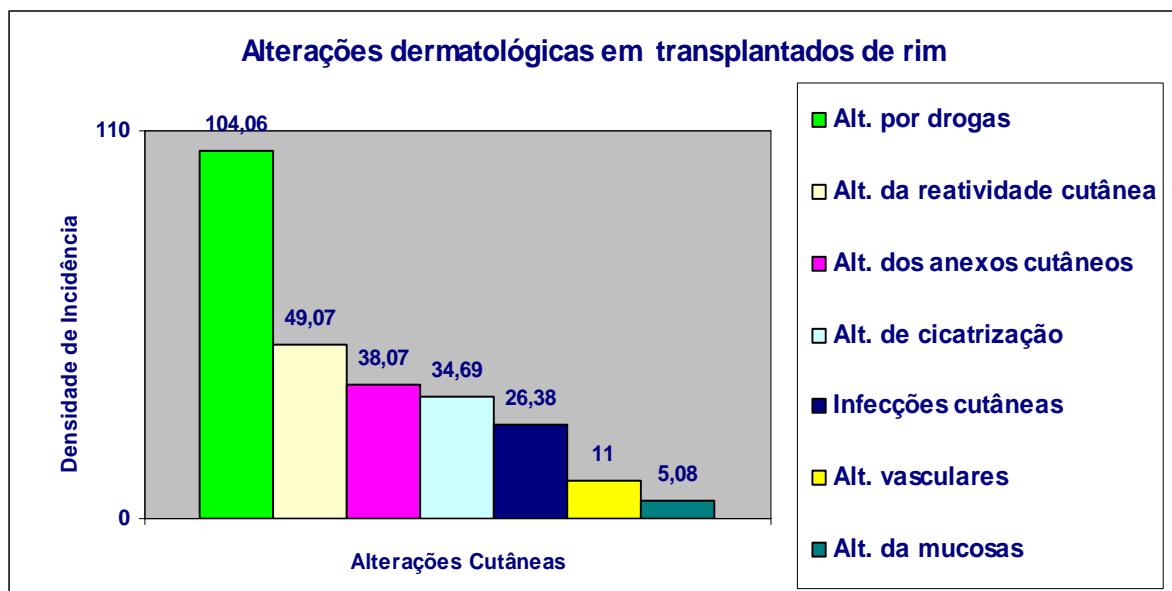


Figura 3: Alterações Dermatológicas Nos Pacientes Transplantados de Medula Óssea

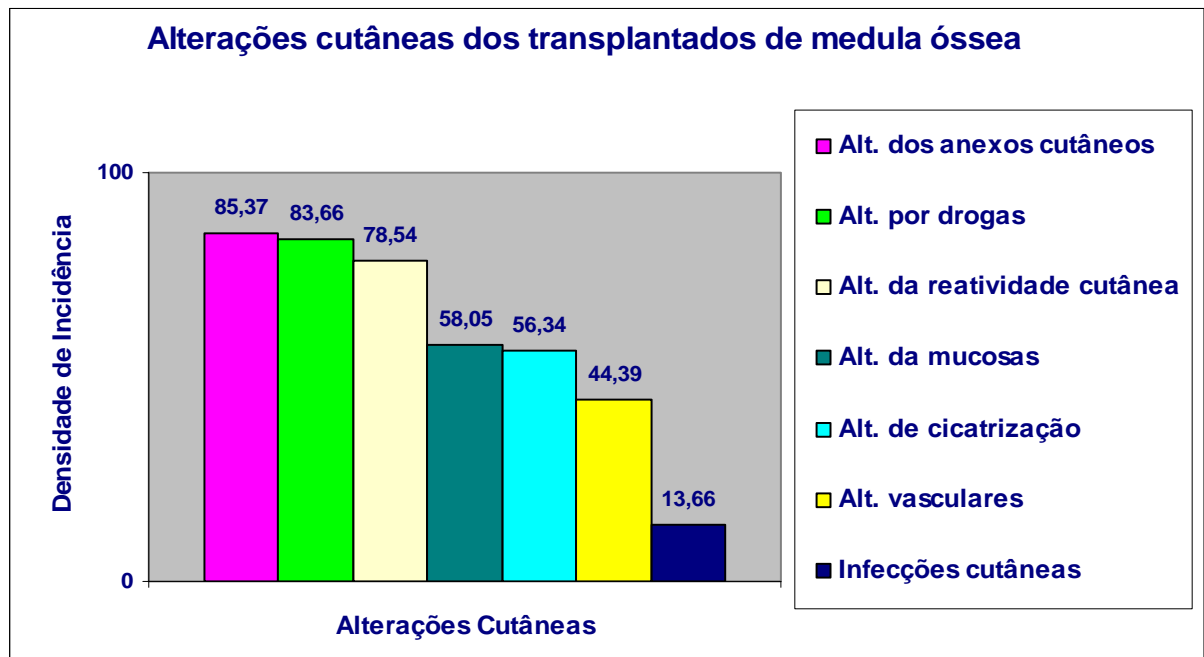
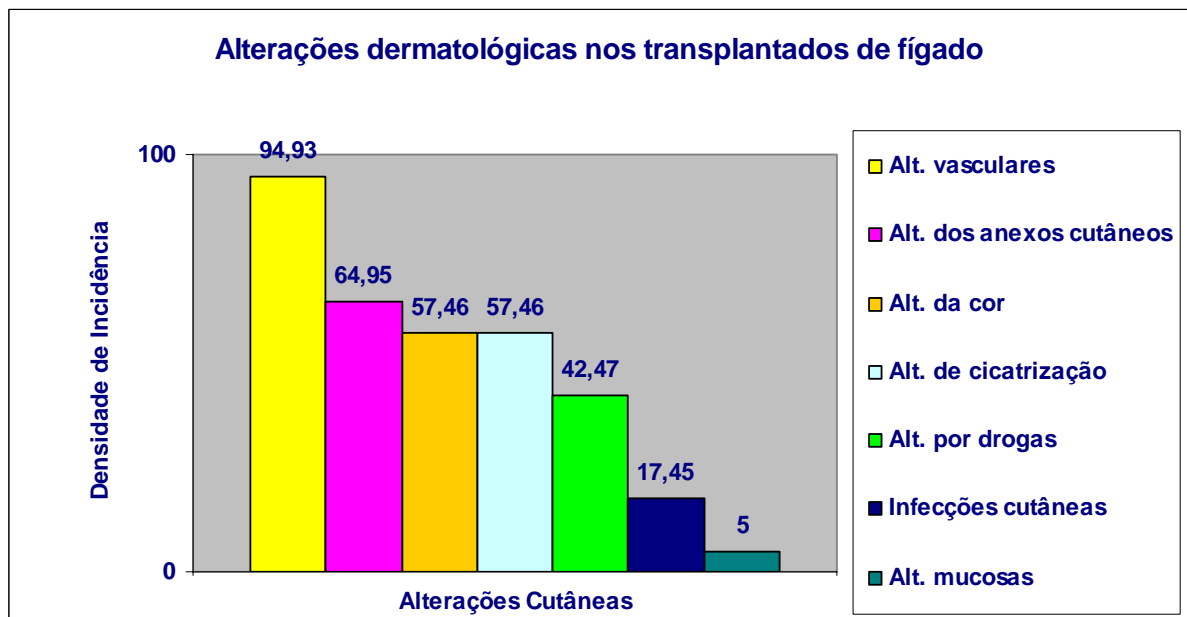


Figura 4: Alterações Dermatológicas Nos Pacientes Transplantados de Fígado



A **tabela 1** descreve as principais lesões dermatológicas subdivididas quanto ao tipo de transplante.

Tabela 1: Principais lesões dermatológicas subdivididas por tipo de transplante

	Rim	Medula Óssea	Fígado
1º	Hipertricose (53,3)	Alopecia por eflúvio anágeno (73,42)	Petéquias e púrpuras (59,96)
2º	Estrias (32,15)	Hipercromia por drogas 56,36)	Icterícia (57,46)
3º	Xerose (27,07)	Petéquias e púrpuras (44,39)	Face Cushingóide (42,47)
4º	Acne (24,53)	Mucosite (42,69)	Telangectasias (34,97)
5º	Face Cushingóide (24,53)	Xerose (34,15)	Alteração de cicatriz cirúrgica (34,97)
6º	Erupção Acneiforme (14,38)	Descamação Perineal (20,49)	Acne (24,98)
7º	Alt. secundárias a atopia (13,54)	Radiodermite (15,37)	Estrias (22,48)
8º	Petéquias e púrpuras (10,15)	Queilite Labial (15,37)	Alopecia por eflúvio telógeno (19,99)
9º	Alopecia por eflúvio telógeno (9,31)	Prurigo (13,66)	Alopecia Areata (7,49)
10º	Escabiose (5,08)	Acne (11,95)	Verruga Vulgar (5,0)
10º	Pitiríase Versicolor (5,08)	Hiperplasia Gengival (11,95)	Herpes Simples (5,0)
10º		Dermatite de Contato (11,95)	

*Os números são expressos em densidade de incidência (lesão dermatológica/nº pacientes-mês X 100)

Discussão

O Brasil realizou aproximadamente doze mil transplantes até o ano de 2004. Proporcionalmente, a população pediátrica transplantada também aumentou em número e com ela a necessidade de um melhor detalhamento quanto às alterações encontradas nesta faixa etária.³

As dermatoses secundárias ao uso de fármacos foram os principais achados nos 3 tipos de transplantes em conjunto e no transplante renal individualmente. Este fato corrobora os achados descritos no único outro estudo realizado em transplantados renais pediátricos.² Os imunossupressores são os principais responsáveis por essas reações e, dentre eles, sobressaem os corticóides e a ciclosporina. Achados como hipertricose, estrias, face cushingóide, erupções acneiformes e hiperplasia gengival obtiveram as maiores densidades de incidência, pois são os efeitos colaterais mais comuns destes fármacos. **(tabela 1)** Estas alterações podem ser consideradas apenas estéticas, mas são muito relevantes para adolescentes, interferindo de forma muito intensa em sua qualidade de vida.^{2,4} Este fato já vem sendo abordado em estudos que buscam esquemas imunossupressores próprios para esta faixa etária.² Atualmente, a escolha do esquema de imunossupressão baseia-se em esquemas estudados em adultos e depende mais do bom senso e experiência das equipes que manejam os transplantes pediátricos do que de evidências sólidas.^{4,5}

Cerca de 7% dos pacientes transplantados pediátricos renais apresentam hiperpigmentação associada à xerose cutânea. Esta aparência de “sujeira” é mais pronunciada em meninas púberes e é descrita como similar à ictiose. É provável que esteja associada ao uso de corticóide, azatioprina e ciclosporina, além de alterações hormonais.² Este fato foi também evidenciado no presente estudo e descrito dentro do grupo das xeroses com uma proporção comparável. Pacientes transplantados de medula óssea também apresentaram razoável incidência de xerose e queilites, mas, nestes casos, talvez devidas ao freqüente uso de

isotretinoína para o tratamento de neuroblastoma.⁵ Este fármaco é utilizado como quimioterápico até meses após o transplante.⁶

Nos transplantes de medula óssea, as principais dermatoses encontradas relacionaram-se ao condicionamento realizado prévio ao transplante. A alopecia do tipo eflúvio anágeno é considerada o efeito adverso mais comum, achado confirmado neste estudo. Normalmente, ela é reversível, mas há relatos de perda permanente dos cabelos após o uso de ciclofosfamida e busulfan.⁷ Já as alopecias tipo eflúvio telógeno estiveram mais presentes nos grupos de transplantados de órgãos sólidos. A sua provável etiologia pode ter sido o estresse cirúrgico e o uso de imunossupressores como corticóides, tacrolimus e ciclosporina.⁵ O tacrolimus também está associado à alopecia areata e universal. Seu papel etiológico é considerado maior do que o da ciclosporina.⁸ A alopecia areata no grupo de transplantados hepáticos pode estar associada ao uso desse imunossupressor. **(Figura 5)**



Figura 5: Paciente transplantado hepático com área de

alopecia areata no couro cabeludo provavelmente

relacionada ao uso de Tacolimus

O condicionamento quimio e radioterápico nos transplantes de medula óssea determina o desenvolvimento de mucosite em até 80% dos pacientes.⁹ Este fato se deve ao grande índice mitótico do epitélio e à menor prática de higiene característica desta faixa etária. A mucosite é considerada um fator limitante do tratamento por aumentar o risco de septicemias, principalmente nos pacientes com menos de 20 anos.^{7,9} A infecção fúngica mais comum superposta à mucosite é a por *Candida albicans*, e a viral a provocada pelo Herpes vírus.⁷ No

presente estudo não há destaque das candidoses orais entre os transplantados de medula óssea pela dificuldade de dissociá-la das mucosites.

A descamação perineal com aspecto pelagróide foi um achado freqüente entre os transplantados de medula óssea. **(Figura 6)** Não foi encontrada uma explicação clara para a sua etiologia, mas pode-se inferir que ocorra pela fragilidade cutânea secundária à aplasia medular e/ou ao déficit vitamínico e de oligoelementos. Outras áreas de fricção, como a região cervical, também apresentaram este tipo de descamação, assim aumentando a semelhança com a pelagra. Outra dermatose com a qual se pode fazer uma analogia é a acrodermatite enteropática. Devido aos freqüentes episódios de diarreia e à incapacidade da alimentação enteral pela mucosite, pode haver uma depleção dos níveis séricos de zinco. As doses de vitaminas e oligoelementos empiricamente suplementadas talvez não sejam suficientes para cobrir estas perdas. Assim, estudos complementares devem ser realizados, pois a perda da integridade cutânea em vigência da pancitopenia induzida para o transplante aumenta muito o risco de septicemia.



Figura 6: Paciente transplantado de medula óssea com hiperpigmentação e descamação similar a acrodermatite enteropática na região perineal

As alterações vasculares são freqüentes em todos os tipos de transplantes. São fatores contribuintes: o emprego de fármacos como corticóides, as hepatopatias (dos transplantados hepáticos) e a aplasia medular (dos transplantados de medula óssea).^{2,4,6}

A etiologia das infecções cutâneas no primeiro semestre de transplante é as mesmas de pacientes não imunossuprimidos. Infecções por Papiloma Vírus Humano (HPV) estão claramente relacionadas ao tempo de imunossupressão, por isso as verrugas virais possuem incidência baixa neste estudo. As infecções pelo herpes simples estão associadas à dose e ao tempo de imunossupressão.¹⁰ Neste estudo manifestaram-se através de gengivoestomatite e lesões labiais. A literatura relata que os transplantados hepáticos apresentam números significativos de infecções cutâneas, principalmente fúngicas.¹¹ Todavia, nosso estudo obteve incidências baixas, talvez pelo número reduzido pacientes. É necessário um maior número de casos para uma conclusão definitiva.

A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) é observada, fundamentalmente, após transplante alogênico de medula óssea e, com uma frequência bem menor, em transplantes autólogos, após transfusão de sangue, e em transplantes de órgãos sólidos como fígado, pulmão e intestino.^{12,13} O risco nos transplantes de medula óssea alogênicos HLA-compatíveis varia de 20 a 50%; nos singênicos de 5 a 30%; e nos HLA não compatíveis chega a 80%. A DECH incide em cerca de 13% das crianças transplantadas de medula óssea antes dos 10 anos de idade e em 30% daquelas entre os 10 e 19 anos.¹² Neste estudo a DECH não foi evidenciada provavelmente por haver um único transplante alogênico

Sabe-se que as crianças certamente terão os maiores tempos de sobrevida entre os transplantados. Assim, estratégias adequadas devem ser elaboradas com o intuito de preservar a sua qualidade de vida. Esta faixa etária demonstra ter bons índices de receptividade a mudanças de hábitos em prol da prevenção de doenças como tumores cutâneos. A intervenção precoce evita muitos outros agravos à saúde tão comuns aos adultos que, em geral, sofreram complicações por longo tempo.¹⁴ O pronto diagnóstico e o tratamento de alterações simples como verrugas vulgares e candidoses, podem ser determinantes na diminuição dos índices de câncer da pele e de septicemias, por exemplo.^{15,16} Estudos sobre o câncer da pele em pacientes

transplantados na infância são poucos, mas alguns já apontam os tumores cutâneos como os mais comuns em transplantados renais pediátricos. Outros estudos demonstram que 60% dos tumores cutâneos se manifestarão entre os 19 e 40 anos de vida ou após 12 a 15 anos do transplante. Por conseqüência, muitos casos de câncer da pele em transplantados na infância são computados em séries de transplantados adultos.^{17,18}

Preparar os pacientes e sua família para as modificações estéticas esperadas e elaborar estratégias para manejá-las pode fazer muita diferença quanto à qualidade de vida dos transplantados pediátricos.^{19,20} Ensiná-los a lidar com suas limitações e dar a real importância da prevenção podem contribuir para formar adultos capazes de usufruir maneira global do benefício de ter realizado um procedimento de alta complexidade. Medidas simples, como avaliação dermatológica prévia ao transplante, talvez possam significar a redução de morbidades importantes, como infecções e neoplasias.

1. RANDLE HW. The historical link between solid-organ transplantation, immunosuppression, and skin cancer. *Dermatol Surg*. 2004;30:595-97
2. EUVARD S, KANITAKIS J, COCHAT P, CAMBAZARD F, CLAUDY A. Skin diseases in children with organ transplants. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44: 932-9.
3. SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES: 2004. Available at: <http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/> Accessed in January 10, 2005.
4. EUVARD S, ULRICH C, LEFRANCOIS N. Immunosuppressant and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg* 2004; 30:628-33.
5. HALLORAN PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351:2715-29.
6. BAZARBACHI A, GHEZ D, LEPELLETIER Y, NASR R, DE THE H, EL-SABBAN ME, HERMINE O. New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia. *Lancet Oncol* 2004;

- 5:664-72.SUSSER WS, WHITAKER-WORTY DL, GRANT-KELS JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 367-98.
8. SCOTT LJ, MCKEAGE K, KEAM SJ, PLASKER GL. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs*. 2003; 63:1247-97.
9. SONIS ST, EILERS JP, EPSTEIN JB. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer* 1999; 85: 2104-13.
10. HOGEWONING AA, GOETTSCH W, VAN LOVEREN H, DE FIJTER JW, VERMEER BJ, BOUWES BAVIINCK JN. Skin infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2001; 15: 32-8.GULEÇ AT, DEMIRBILICK M, SEÇKIN D, CAN F, SARAY Y, SARIFAKIOGLU, HABERAL M. Superficial fungal infection in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:187-92.
12. JOHNSON ML, FARMER ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Dermatol* 1998;38:369-92.
13. MAZARIEGOS GV, ABU-ELMAGD K, JAFFE R, BOND G, SINDHI R, MACEDO C, PETERS J, GIRNITA A, REYES J. Graft versus host disease in intestinal transplantation. *Am J Transplantation* 2004; 4:459-65.
14. ROBINSON JK, RIGEL DS. Sun protection attitudes and behaviors of solid-organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004; 30:610-15.
15. STOCKFLETH E, NINDL I, STERRY W, ULRICH C, SCHMOOK T, MEYER T. Human Papillomaviruses in transplant-associated skin cancer. *Dermatol Surg*. 2004;30:604-9.
16. SCHOMOOK T, NINDL I, ULRICH C, MEYER T, STERRY W, STOCKFLETH E. Viral warts in organ transplant recipients: new aspects in therapy. *Br J Dermatol* 2003; 149:20-24.
17. EUVARD S, KANITAKIS J, COCHAT P e CLAUDY A. Skin cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681-91.

18. EUVARD S, KANITAKIS J, COCHAT P and CLAUDY A. Skin cancer following pediatric organ transplantation. *Dermatol Surg* 2004;30:616-21.
19. ULRICH C, SCHMOOK T, NINDL I, MEYER T, STERRY W, STOCKFLETH E. Cutaneous precancer in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding. *Br J Dermatol* 2003; 149:40-42.
20. MORRIS-STIFF G, STEEL A, SAVARAGE P, DEVILIN J, GRIFFITHS D, PORTMAN B, et al. Transmission of donor melanoma to multiple organ ransplant recipients. *Am J Transplant*. 2004; 4:444-46.

5. ARTIGO CIENTÍFICO – INGLÊS

SKIN CHANGES IN PEDIATRIC TRANSPLANT PATIENTS

SHORT TITLE: SKIN CHANGES IN TRANSPLANTED

Authors: Ana Paula Dornelles da Silva Manzoni, Ricardo Lapa Kruse, Carina Troian, Vanessa Santos Cunha, Tania Ferreira Cestari

Site: Department of Dermatology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil

Artigo aprovado para publicação no periódico *Pediatric Transplantation*

Correspondence: Ana Paula Dornelles Manzoni, M.D.

Address: Rua Afonso Taunay, 180/504

Porto Alegre, RS, Brazil

Zip code: 90520-540

Email: anamanzoni@terra.com.br

MANZONI APDS, KRUSE RL, TROIAN C, CUNHA VS, CESTARI TF.

Skin changes in pediatric transplant patients. *Pediatric Transplantation*

SUMMARY:

The advent of organ transplantation identified a new group of diseases. Dermatologists are studying transplant-associated diseases along with the atypical behavior of already known dermatoses. Pediatric patients have been treated as an extension of adult population, but unique aspects of age required clarification. A prospective cohort was studied including patients from both genders up to 17 years of age who were recipients of kidney, liver or bone marrow transplants during 2003 in Porto Alegre, Brazil. Regular skin examinations were performed up to the sixth month after the procedure, and an analysis was determined by Incidence Density (ID = number of skin changes / number of patients-month x 100). Thirty-nine patients were examined: 20 were kidney transplant recipients; 11 were bone marrow transplant recipients (10 autologous transplants and 1 allogeneic transplant); and 8 were liver transplant recipients. Skin changes result primarily from the use of medication (ID=87.18). Individually, kidney transplant patients presented the highest incidence density of skin changes due to medications (ID=104.06). Bone marrow transplant recipients presented the highest incidence density of alterations occurring on skin appendages (ID=85.87) and liver transplant recipients had the highest incidence density of vascular changes (ID=94.93). In conclusion, this study shows that cutaneous alterations in pediatric transplant recipients are frequent with unique features both in clinical presentation and time of appearance. Strategies appropriated for the pediatric age group are needed to reduce comorbidities and to ensure a better quality of life of transplant recipients.

Keywords: Kidney transplant, liver transplant, bone marrow transplant, skin, skin changes, child.

Introduction

There are over a million organ-transplanted recipients worldwide, and this number will gradually increase. ¹ With the advent of organ transplantation, a new group of diseases appeared and Dermatologists have been defining transplanted related specific dermatoses.

Exposure to immune suppression, multi-drug regimens, and frequent hospitalization has led to an increasing number of atypical forms of drug-induced skin diseases, infections, photosensitivity, malignant and pre-malignant tumors, as well as typical diseases, such as graft versus host disease (GVHD). Data in the medical literature has focused on the adult population. ² Studies of pediatric transplanted recipients are limited and do not facilitate the creation of dermatoses prevention and treatment strategies. Thus, the aim of this study is to describe skin changes that occurred within the first six months of transplantation in children and adolescents.

Patients and Methods

A prospective cohort study was performed, including patients from both genders up to 17 years of age who had kidney transplantation at Service of Pediatric Nephrology of Complexo Hospitalar Santa Casa; liver transplantation at Service of Pediatric Gastroenterology; and bone marrow transplantation at Service of Pediatric Oncology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, from January 1st to December 31st, 2003. These institutions were selected because they perform the most pediatric transplantation procedures in the State of Rio Grande do Sul, which is a regional site for transplants in Brazil.

A thorough skin examination and photographic record were performed immediately before the transplant and at the following dates after the procedure: 15th day; 30th day; 60th day; 90th day; 120th day; and 180th day. The medical team or patients' families performed additional examinations when consultation was requested. All data were inserted into a data

bank and analyzed with the SPSS 12.0 software employing incidence density (ID = number of skin changes / number of patients-month x 100).

The Institutional Medical Ethics Review Board from all institutions approved the study. Patients and family were informed about the study, and informed consent was obtained by the signature from the legal guardian and from the patient, if appropriate.

Results

Thirty-nine patients (20 kidney transplants; 11 bone marrow transplants; and 8 liver transplants) were followed for 6 months post-transplant. There were four deaths; one patient was transferred to another facility and could not be contacted. Mean age (\pm SD) was 10.25 ± 4.77 for kidney transplant recipients; 6.95 ± 4.95 for bone marrow transplant recipients; and 9.27 ± 5.31 for liver transplant recipients. Among 11 bone marrow transplant recipients, 10 were autologous, and 1 was allogeneic.

Main dermatoses were secondary to medication use (87.2 skin changes / number of patients-month x 100), followed by alterations in skin appendages (ID=55.8), and changes due to skin dryness. (ID=48.9). (**Figure 1**) Kidney transplant recipients had skin changes primarily resulting from medication use (ID=104); bone marrow transplant recipients, had primarily skin appendage changes (ID=85.4), whereas liver transplant recipients, had predominantly vascular changes (ID=94.9). (**Figures 2,3,4**)

Table 1 describes the primary skin changes, subdivided by transplantation type.

Figure 1. Main skin changes in pediatric transplant patients

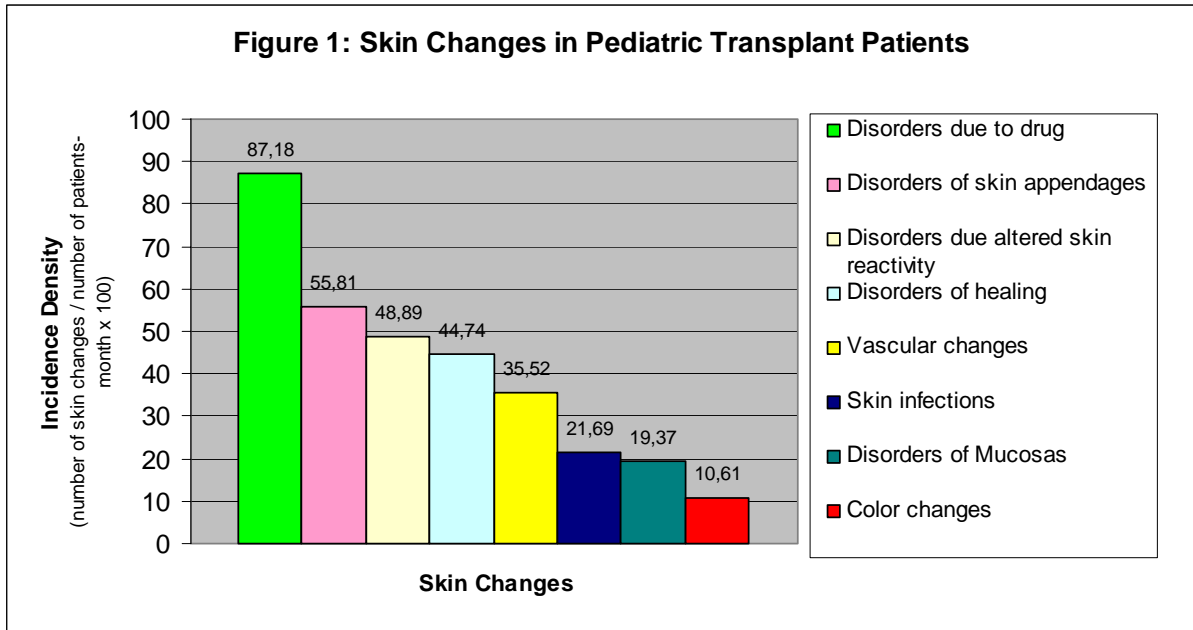


Figure 2. Main skin changes in kidney transplanted patients

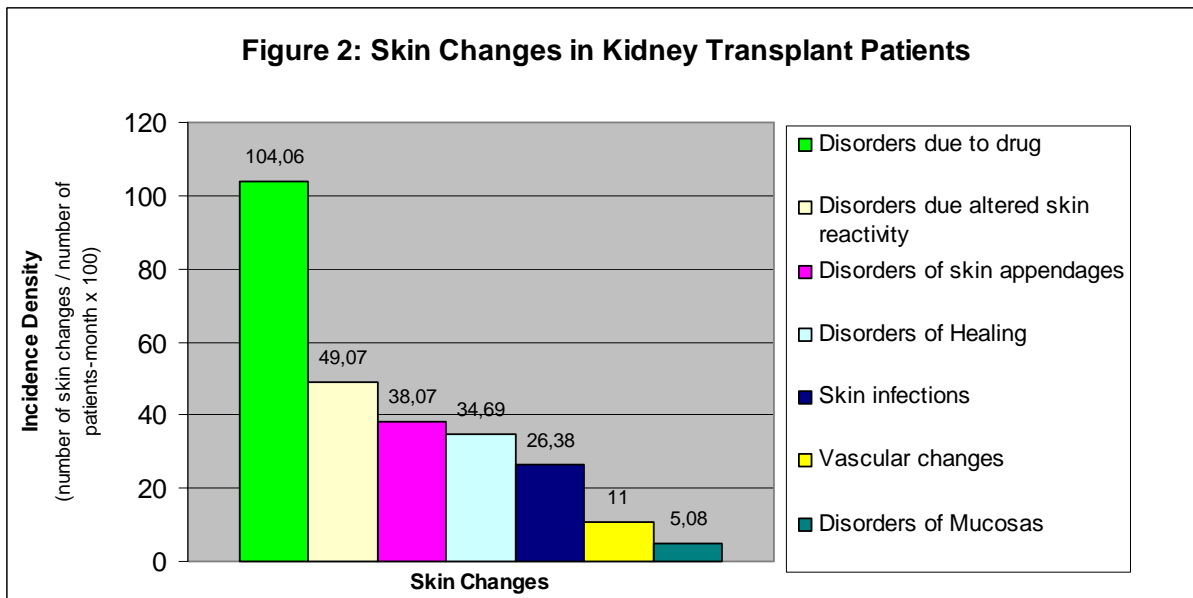


Figure 3. Main skin changes in bone marrow transplanted patients

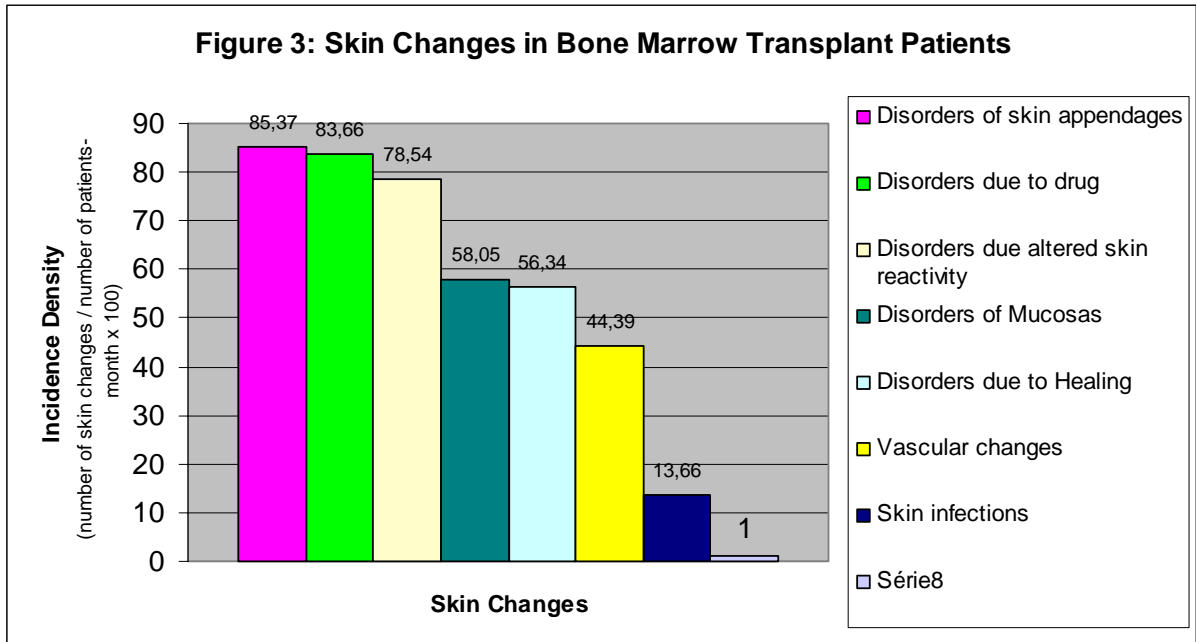


Figure 4. Main skin changes in liver transplanted patients

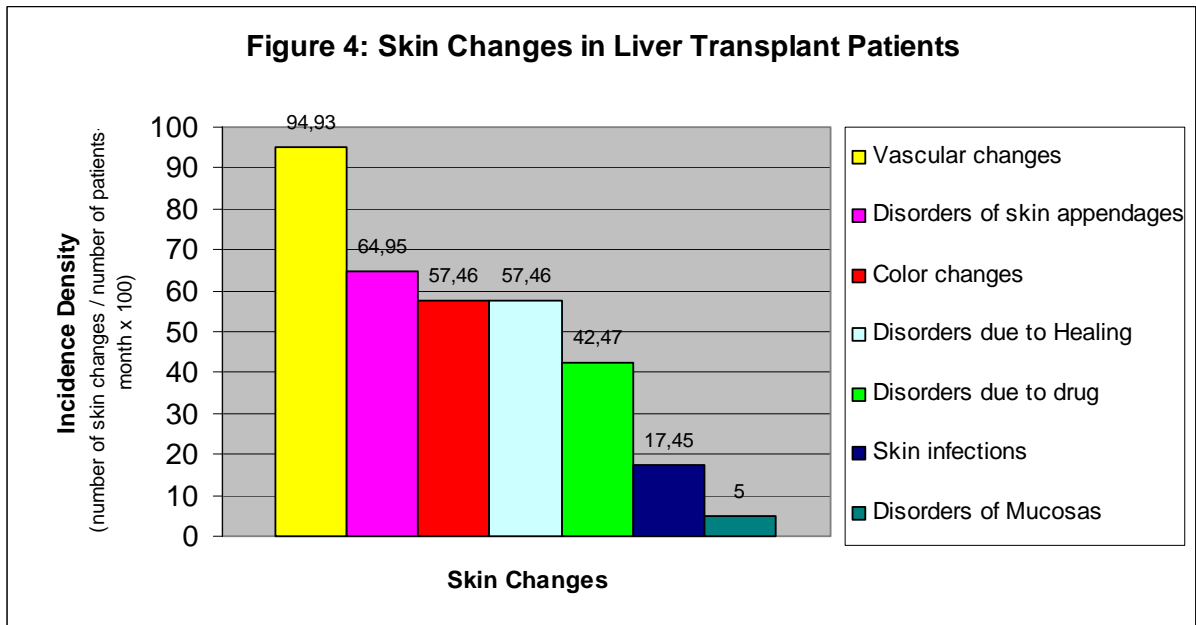


Table 1. Main skin changes divided according to the type of transplantation

	Kidney	Bone Marrow	Liver
1°	Hypertrichosis (53.3)	Alopecia due to anagen effluvium (73.42)	Petechiae and purpura (59.96)
2°	Striae (32.15)	Drug-induced hyperchromia (56.36)	Jaundice (57.46)
3°	Xerosis (27.07)	Petechiae and purpura (44.39)	Cushingoid facies (42.47)
4°	Acne (24.53)	Mucositis (42.69)	Telangiectasia (34.97)
5°	Cushingoid facies (24.53)	Xerosis (34.15)	Surgical scar change (34.97)
6°	Acneiform eruption	Perineal scaling (20.49)	Acne (24.98)
7°	Changes secondary to atopia (13.54)	Radiodermatitis (15.37)	Striae (22.48)
8°	Petechiae and purpura (10.15)	Lip cheilitis (15.37)	Alopecia due to telogen effluvium (19.99)
9°	Alopecia due to telogen effluvium (9.31)	Prurigo (13.66)	Alopecia areata (7.49)
10°	Scabies (5.08)	Acne (11.95)	Common wart (5.0)
10°	Pitiriasis versicolor (5.08)	Gingival hyperplasia (11.95)	Herpes simplex (5.0)

Numbers are expressed in incidence density (number of skin lesions / number of patients-month x 100)

Discussion

Approximately 12,000 transplants were performed in Brazil until 2004; this is a 30% increase compared to the previous year. Proportionally, there was also an increase in pediatric transplantation which dictated the need to detail changes found in this age group.³

Dermatoses secondary to medication use were the main finding from all three groups of transplant recipients, and specifically in kidney transplant recipients. This corroborates findings described in the only other study performed in pediatric kidney transplant recipients.² Immunosuppressive medications, especially corticosteroids and cyclosporine, are primarily responsible. Findings such as hypertrichosis, striae, cushingoid facies, acneiform eruptions, and gingival hyperplasia had the highest incidence densities, since they are the most common side effects of these medications (**Table 1**). These changes can be considered only aesthetic, but they are very relevant to adolescents, intensely interfering with their quality of life.^{2,4} This fact has already been identified in studies suggesting appropriate immune suppressive regimens for that age group.² Currently, the choice of an immune suppressive regimen is based on those used in adult recipients, and pediatric recipients have regimens which are extrapolated.^{4,5}

Approximately 7% of all pediatric kidney transplant recipients present hyperpigmentation associated with skin xerosis. This “dirty” appearance is more pronounced in adolescent girls, and is similar to ichthyosis. It is more likely ascribed to corticosteroid, azathioprine, and cyclosporine use, as well as hormone changes.² These findings were evident in the present study, as described within the group of xerosis. Bone marrow transplant recipients presented a substantial incidence of xerosis and cheilitis, with the latter due to the frequent use of isotretinoin for the treatment of neuroblastoma.⁵ This chemotherapy is continued even for months after the transplant procedure.⁶

The main dermatoses found in bone marrow transplant recipients are related to the pretransplant conditioning regimen utilized. Anagen effluvium type of alopecia is the most common side effect; which was confirmed in this study. It is usually reversible; nevertheless, there are reports of permanent hair loss after the use of cyclophosphamide and busulphan.⁷ Telogen effluvium types of alopecia were more frequent in groups of solid organ transplant recipients. The probable etiology is surgical stress and the use of immunosuppressive drugs such as corticosteroids, tacrolimus, and cyclosporine.⁵ Tacrolimus is also associated to alopecia areata and alopecia universalis. Its role is considered higher than cyclosporine.⁸ Alopecia areata in the group of liver transplant recipients can be associated with Tacrolimus. **(Figura 5)**



Figura 5: Liver transplant recipient with alopecia areata

can be

associated with Tacrolimus

Chemotherapy and radiation pre-transplant conditioning regimens for bone marrow transplantation determine the incidence of mucositis in up to 80% of patients.⁹ This is due to the high epithelial mitotic rate, and poor hygiene habits in this age group. The latter is a treatment limitation factor and an increased risk for septicemia, mainly in patients below 20 years of age.^{7,9} The most common fungal infection associated with mucositis is caused by *Candida albicans*; the most common viral infection is caused by herpesvirus.⁷ In the present study, there was no significant incidence of oral candidiasis in bone marrow transplant recipients due to the difficulty of dissociating it from mucositis.

Perineal scaling with pellagroid appearance was a frequent finding among bone marrow transplanted patients. **(Figure 6)** There has been no clear explanation of its cause, but it may be inferred to result from skin fragility secondary to marrow aplasia, and/or due to vitamin and mineral deficiency. Other friction areas, such as the cervical region, presented similar scaling, thus increasing the similarity to pellagra. Another analogous dermatosis is acrodermatitis enteropathic. There may be depleted serum levels of zinc caused by frequent episodes of diarrhea and inability of enteral feeding due to mucositis. Empirically vitamin and mineral supplementation may be insufficient to cover losses. Complementary studies should be performed, because the loss of skin integrity during pancytopenia increases the risk of septicemia.



Figura 6: Bone marrow transplanted patients with perineal scaling

with pellagroid appearance

Vascular changes are frequent in all types of transplants. Corticosteroid use is a contributing factor, as well as liver pathology in liver transplant recipients and marrow aplasia in bone marrow transplant recipients. ^{2,4,6}

Skin infections occurring in the initial post-transplant period are the same as in non-immune suppressed patients. Infections with human papillomavirus (HPV) are linked to the duration of immune suppression; therefore, viral warts were limited in this study. Herpes simplex warts are associated with dosage and period of immune suppression. ¹⁰ In this study, they were manifested as gingivostomatitis, and lip lesions.

Previous reports indicate that liver transplant recipients have a significant number of skin infections, primarily fungal.¹¹ However, our study had a low incidence, possibly due to the minimized number of patients.

Graft versus host disease (GVHD) is mainly observed after allogeneic bone marrow transplants and, with a much lower frequency, in autologous transplants, after blood transfusions, and in solid organ transplants such as liver and lungs.^{12,13} The risk of HLA-compatible allogeneic bone marrow transplants ranges from 20% to 50%; from 5% to 30% in syngeneic; and up to 80% in non-compatible HLA types. GVHD has an incidence of about 13% of pediatric bone marrow transplant recipients younger than 10 years of age, and an incidence of 30% in those between 10 and 19 years of age.¹² In this study, GVHD was not seen, probably due to a sole allogeneic transplant.

It is known that children live longer than adult transplant recipients. Therefore, strategies are required to preserve their quality of life. Pediatric recipients have significant rates of habit change to prevent diseases such as skin tumors. Early intervention avoids several other diseases that are common in adults who suffer from complications.¹⁴ Prompt diagnosis and treatment of simple changes such as common warts and candidiasis may reduce skin cancer and septicemia rates.^{15,16} There are few studies of skin cancer in childhood transplant recipients, but some studies indicate that skin tumors are the most common tumors in pediatric kidney transplant recipients. Other studies indicate that 60% of skin tumors will manifest between 19 and 40 years of life, or 12 to 15 years after the transplant. As a consequence, several cases of skin cancer from childhood transplants are reported in series of adult transplant recipients.^{17,18}

Preparing patients and their family for cosmetic manifestations and elaborating strategies to handle those changes can make all the difference regarding quality of life for pediatric transplant recipients.^{19,20} Teaching parents and patients

how to deal with limitations and emphasizing prevention may lead to adults capable of enjoying the long-term benefits of the transplant procedure. Simple measures, such as skin assessment before transplantation, may facilitate the reduction of important morbidities such as infections and neoplasms.

References

1. RANDLE HW. The historical link between solid-organ transplantation, immunosuppression, and skin cancer. *Dermatol Surg* 2004;30:595-97. EUVARD S, KANITAKIS J, COCHAT P, CAMBAZARD F, CLAUDY A. Skin diseases in children with organ transplants. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 932-9.
3. SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES: 2004. Available at: <http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/> Accessed in January 10, 2005.
4. EUVARD S, ULRICH C, LEFRANCOIS N. Immunosuppressant and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg* 2004;30:628-33.
5. HALLORAN PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351:2715-29.
6. BAZARBACHI A, GHEZ D, LEPELLETIER Y, NASR R, DE THE H, EL-SABBAN ME, HERMINE O. New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia. *Lancet Oncol* 2004;5:664-72. SUSSER WS, WHITAKER-WORTY DL, GRANT-KELS JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 367-98.
8. SCOTT LJ, MCKEAGE K, KEAM SJ, PLASKER GL. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003;63:1247-97.
9. SONIS ST, EILERS JP, EPSTEIN JB et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer* 1999; 85: 2104-13.
10. HOGEWONING AA, GOETTSCH W, VAN LOVEREN H, DE FIJTER JW, VERMEER BJ, BOUWES BAVIINCK JN. Skin infections in renal transplant

- recipients. *Clin Transplant* 2001; 15: 32-8. GULEÇ AT, DEMIRBILICK M, SEÇKIN D, CAN F, SARAY Y, SARIFAKIOGLU, HABERAL M. Superficial fungal infection in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:187-92.
12. JOHNSON ML, FARMER ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Dermatol* 1998;38:369-92.
13. MAZARIEGOS GV, ABU-ELMAGD K, JAFFE R, BOND G, SINDHI R, MACEDO C, PETERS J, GIRNITA A, REYES J. Graft versus host disease in intestinal transplantation. *Am J Transplantation* 2004;4:459-65.
14. ROBINSON JK, RIGEL DS. Sun protection attitudes and behaviors of solid-organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004; 30:610-15.
15. STOCKFLETH E, NINDL I, STERRY W, ULRICH C, SCHMOOK T, MEYER T. Human Papillomaviruses in transplant-associated skin cancer. *Dermatol Surg* 2004; 30:604-9.
16. SCHMOOK T, NINDL I, ULRICH C, MEYER T, STERRY W, STOCKFLETH E. Viral warts in organ transplant recipients: new aspects in therapy. *Br J Dermatol* 2003; 149:20-24.
17. EUVARD S, KANITAKIS J, COCHAT P e CLAUDY A. Skin cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681-91.
18. EUVARD S, KANITAKIS J, COCHAT P and CLAUDY A. Skin cancer following pediatric organ transplantation. *Dermatol Surg* 2004;30:616-21.
19. ULRICH C, SCHMOOK T, NINDL I, MEYER T, STERRY W, STOCKFLETH E. Cutaneous precancer in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding. *Br J Dermatol* 2003; 149:40-42.

20. MORRIS-STIFF G, STEEL A, SAVARAGE P, DEVILIN J, GRIFFITHS D, PORTMAN B, MASON M, JUREWICZ. Transmission of donor melanoma to multiple organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4:444-46.

6. ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMENTO INFORMADO

Justificativa: As lesões cutâneas são muito freqüentes após os transplantes de órgãos. Elas ocorrem devido a efeitos colaterais dos medicamentos utilizados, como manifestação de rejeição do órgão pelo organismo ou como sinal de infecção por germes oportunistas. A análise da freqüência destas alterações não tem muitos relatos na literatura médica sendo a intenção deste trabalho fazer uma melhor avaliação para que, futuramente, possam ser mais bem prevenidas ou atendidas.

Os participantes desse estudo serão todas as crianças transplantadas no ano de 2003. Elas realizarão um **exame dermatológico** na primeira semana do transplante e depois, 15º dia e mensalmente até ser completado 6 meses do transplante. As lesões encontradas serão fotografadas para o melhor acompanhamento e somente serão utilizadas para fins científicos. Os pacientes participantes não sofrerão nenhum risco adicional nem desconforto.

Serão fornecidas orientações para as alterações encontradas pela dermatologista e pediatra que está executando a pesquisa (Dra. Ana Paula Dornelles Manzoni). Em caso de necessidade faremos exames complementares para auxiliar o diagnóstico e tratamentos necessários. A assinatura, neste consentimento informado, dará autorização ao pesquisador do estudo para utilizar os dados obtidos quando se fizerem necessários e somente para fins científicos, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando a identidade dos pacientes.

Eu, _____, responsável pelo menor _____, assino e identifico este documento, declaro ter recebido explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada. Declaro ser de livre vontade minha participação nesta pesquisa.

Comprometo-me a comparecer regularmente nas datas aprazadas podendo abandonar o projeto a qualquer momento, sem prejuízo do tratamento junto ao hospital.

Assinatura do responsável: _____

Assinatura do paciente: _____

Assinatura da pesquisadora: _____

Fone para contato dos pacientes com a pesquisadora: 3316-8571 (dermatologia HCPA)

Porto Alegre, _____ de _____ de 2003.

ANEXO 2: PROTOCOLO DE ANAMNESE E EXAME DERMATOLÓGICO

Nº do protocolo: ___

Data de início: ___/___/___

Data do transplante: ___/___/___

Hospital: () (1) HCPA (2) ISCMPA

Prontuário: _____

Nome do paciente: _____

Sexo: () (1) masculino (2) feminino

Data de nascimento: ___/___/___

Idade: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Procedência: () (1) Porto Alegre (2) outro: _____

Transplante: () (1) rim, (2) medula óssea, (3) fígado

Tipo de transplante: () (1) alogênico (2) autólogo (3) singênico (4)

outro: _____

Doença de base: _____

Exames complementares:

DATA: ___/___/___ —	Exame: ___ —	Resultado:
------------------------	-----------------	------------

Exame dermatológico:

DATA	EXAME DERMATOLÓGICO	FOTOGRAFIAS
1 sem peri-TX	_____	nº de fotos: _____
Data: ___/___/___	_____	Locais fotografados:

15° pós-TX Data: __/__/__	_____ _____ _____	n° de fotos: _____ Locais fotografados:
30° PO TX Data: __/__/__	_____ _____ _____	n° de fotos: _____ Locais fotografados:
90° PO TX Data: __/__/__	_____ _____ _____	n° de fotos: _____ Locais fotografados:
150° PO TX Data: __/__/__	_____ _____ _____	n° de fotos: _____ Locais fotografados:
180° PO TX Data: __/__/__	_____ _____ _____	n° de fotos: _____ Locais fotografados:

Abreviaturas: PO = pós-operatório.

TX = transplante

ANEXO 3: LISTA DOS GRUPOS DE LESÕES DERMATOLÓGICAS**Alterações da Cicatrização**

Alterações da cicatriz cirúrgica: deiscência e hipertrófia

Hipocrômia residual,

Hipercromias por dano cutâneo

Estrias

Erosão e descamação perineal

Radiodermite Crônica

Queimadura

Lesões Vasculares:

Telangectasias

Petéquias, púrpuras , sufusões hemorrágicas

Hematomas

Alteração das Mucosas

Queilite Esfoliativa e Queilite Angular

Mucosite

Glossite Inflamatória

Afecções pelo uso de Medicamentos

Farmacodermia: flushing

Hiperplasia Gengival

Hipertricose

Hipercromias por drogas

Farmacodermias: Erupção Acneiforme

Farmacodermias: Exantemas, Erupção Morbiliforme

Farmacodermias: prurido

Face Cushingóide

Infecções Fúngicas

Infecção Fúngica: Tinea Corporis

Infecções Fúngicas: Pitiríase Versicolor

Infecções Fúngicas: Intertrigo Micótico

Infecções Fúngicas Candidose Oral

Infecções Bacterianas

Infecção Bacterianas: Ectima

Infecção Bacterianas: Impetigo

Infecção Bacterianas: Furunculose

Infecções Virais

Infecção Viral: Gengivostomatite Herpética, Herpes Simples labial ou no corpo

Infecção Viral: Zoster

Infecção Viral: Verruga Vulgar

Infecção Viral: Molusco Contagioso

Infecções Parasitárias:

Infecção Parasitária: Escabiose

Infecção Parasitária: Pediculose

Alterações dos Anexos Cutâneos

Onicomadese

Alopecia Difusa por eflúvio anágeno

Alopecia Difusa por eflúvio telógeno

Alopecia Areata

Alopecia Cicatricial

Acne

Tricoptilose

Alterações da Reatividade Cutânea

Xerose

Alterações secundárias à atopia: Ceratose Pilar, Pitiríase Alba, Eczema Atópico

Dermatite de Contato

Dermatite de Fraldas

Dermatite Pápulo-Erosiva de Jacquet

Dermatite Seborréica

Prurigo

Alteração da Cor

Icterícia

Coleções Líquidas

Vesículas

Bolhas

Psicogênicas

Dermatite Factícia