

Diagnóstico histopatológico da doença do enxerto contra hospedeiro crônica da mucosa oral conforme Consenso do *National Institutes of Health*

Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease of the oral mucosa according to the National Institutes of Health Consensus

Paulo Sérgio da Silva Santos¹, Fábio Luiz Coracin², José Carlos de Almeida Barros³, Marina Helena Cury Gallottini⁴

RESUMO

Objetivo: Validar os critérios mínimos de diagnóstico histopatológico da doença do enxerto contra hospedeiro crônica oral, com base em critérios de classificação do *National Institutes of Health*, e correlacioná-los com as características clínicas. **Métodos:** Quarenta e um espécimes contendo mucosa oral e glândulas salivares foram analisados em lâminas coradas por hematoxilina-eosina. Os espécimes histológicos foram avaliados de forma cega, por dois patologistas calibrados, utilizando os critérios recomendados para diagnóstico histopatológico de doença do enxerto contra hospedeiro crônica propostos pelo Consenso do *National Institutes of Health*. A classificação clínica da doença do enxerto contra hospedeiro crônica foi correlacionada após a análise das lâminas. **Resultados:** Nossos resultados mostraram que o epitélio estava comprometido em 39/41 espécimes, apresentando acantose (29/70,7%), exocitose de linfócitos (29/70,7%), espessamento da lâmina basal (29/70,7%) e apoptose (15/36,6%). O tecido conjuntivo apresentou infiltrado inflamatório intersticial em 38 (92,7%) casos. Nas glândulas salivares menores, observaram-se fibrose periductal (38/92,7%), infiltrado inflamatório periductal misto (32/78%), ectasia ductal (30/73,2%), linfócitos em torno e migrando para dentro dos ácinos (30/73,2%), e fibrose intersticial (29/70,7%). As manifestações clínicas mais comuns foram mucosa de aspecto liquenoide (40/97,6%), queixa de sensibilidade bucal ao se alimentar (38/92,7%), e sensação de boca seca (36/87,8%). **Conclusão:** Os critérios mínimos para o diagnóstico histopatológico da doença do enxerto contra hospedeiro crônica oral, com base no Consenso do *National Institutes of Health*, foram validados neste estudo, e não houve correlação entre a gravidade das manifestações clínicas e a gravidade das características histopatológicas.

Descritores: Doença enxerto-hospedeiro/patologia; Glândulas salivares/patologia; Transplante de células-tronco hematopoiéticas; Mucosa bucal/patologia

ABSTRACT

Objective: To validate the minimal criteria of the histopathologic diagnosis of oral chronic graft-versus-host disease, based on the histopathologic classification of the National Institutes of Health and correlate them with clinical features. **Methods:** Forty-one specimens containing both oral mucosa and salivary glands were analyzed in slides stained with hematoxylin-eosin. The histological specimens were blindly examined by two trained pathologists using criteria recommended for the histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease proposed by the National Institutes of Health Consensus. The clinical classification of chronic graft-versus-host disease was correlated with analysis of slides. **Results:** Our data showed that the epithelium was involved in 39/41 specimens, presenting acanthosis (29/70.7%), exocytosis of lymphocytes (29/70.7%), thickening of basal lamina (29/70.7%), and apoptosis (15/36.6%). Connective tissue presented interstitial inflammatory infiltrate (38/92.7%). Minor salivary glands showed periductal fibrosis (38/92.7%), mixed periductal inflammatory infiltrate (32/78%), ductal ectasia (30/73.2%), lymphocytes around and into acinar units (30/73.2%), and interstitial fibrosis (29/70.7%). The most common clinical manifestations were lichenoid aspect (40/97.6%), complaints of sensitivity to oral feeding (38/92.7%), and dry mouth sensation (36/87.8%). **Conclusion:** This study validated the National Institutes of Health Consensus of minimal histologic criteria for diagnosis of oral chronic graft-versus-host disease and has not

¹ Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, SP, Brasil.

² Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

³ Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Paulo Sérgio da Silva Santos – Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Vila Universitária – CEP: 17012-901 – Bauru, SP, Brasil – Tel.: (14) 3235-8000 – E-mail: paulosss@usp.br

Data de submissão: 10/9/2013 – Data de aceite: 15/4/2014

Conflito de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082014AO2974

found an association between the severity of clinical manifestation and the histopathological stage.

Keywords: Graft vs host disease/pathology; Salivary glands/pathology; Hematopoietic stem cell transplantation; Mouth mucosa/pathology

INTRODUÇÃO

A doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) é a principal causa de morbidade e de mortalidade em pacientes submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TACTH). Ocorre em 30 a 50% dos transplantes⁽¹⁾ e 60 a 80% dos sobreviventes a longo prazo,⁽²⁾ e envolve a mucosa oral, pele, fígado, trato gastrointestinal e sistema linfoide.⁽³⁾ A mucosa oral pode ser o primeiro local acometido e seu envolvimento pode ser observado em até 80% dos pacientes com DECHc.⁽¹⁾

As principais manifestações clínicas da DECHc oral incluem alterações liquenoides, ulcerações e atrofia da mucosa, disfunção das glândulas salivares, mucocelas superficiais, diminuição da abertura da boca em razão de alterações de esclerodermia e, conseqüentemente, fibrose perioral.⁽⁴⁾ A mucosa bucal e as faces lateral e ventral da língua são comumente acometidas. Os sintomas mais comuns incluem dor, sensibilidade aos alimentos, boca seca e alteração do paladar.^(3,5) O diagnóstico diferencial pode ser feito com infecção viral, toxicidade por drogas e carcinoma espinocelular;⁽⁴⁾ nesses, casos, o exame histopatológico é obrigatório. Uma vez detectado na boca, a DECHc deve ser investigada em outros órgãos.^(3,6)

As características histológicas da DECHc da mucosa oral não são patognomônicas, e as alterações acometem o epitélio e o tecido conjuntivo, assim como as glândulas salivares menores.^(7,8) Desde as publicações iniciais da histopatologia da DECHc progressiva, muitos aspectos práticos e não resolvidos na patologia cirúrgica da DECHc não são abordados nos textos padrão.⁽⁸⁾

Horn et al., em 1995, sugeriram uma classificação histológica da DECHc oral, variando de graus I a IV, de acordo com as alterações na mucosa oral e nas glândulas salivares⁽⁷⁾ (Quadro 1). Mais tarde, em 2006, Shulman et al. discutiram as alterações histopatológicas da DECHc em vários órgãos e sugeriram uma nova classificação histopatológica para essa doença, de acordo com a classificação do Consenso do *National Institutes of Health* (NIH)⁽⁸⁾ (Quadro 2). Quatro categorias diagnósticas foram estabelecidas por essa classificação: “sem DECHc,” “possível DECHc,” “compatível com DECHc” e “DECHc definida”⁽⁸⁾ em associação com as manifestações clínicas da DECHc.

Quadro 1. Classificação histológica de Horn da doença do enxerto contra hospedeiro crônica na mucosa oral e nas glândulas salivares⁽⁷⁾

Grau I	Mucosa: vacuolização das células basais, infiltrado linfocítico moderado e exocitose epitelial moderada Glândulas salivares: inflamação intersticial leve
Grau II	Mucosa: células epiteliais com vacuolização basal e disceratótica, queratinócitos necróticos com satelitose, infiltrado linfocítico moderado a intenso na submucosa e exocitose epitelial moderada Glândulas salivares: destruição acinar leve, dilatação ductal, metaplasia escamosa, acúmulo de muco, fibrose leve, proliferação de células ductais e infiltrado linfocítico periductal
Grau III	Mucosa: clivagem focal entre o epitélio e o tecido conjuntivo, infiltrado linfocítico intenso no tecido conjuntivo, células epiteliais disceratóticas e exocitose de linfócitos Glândulas salivares: infiltrado linfocítico intersticial acentuado. Destruição difusa de ductos e ácinos
Grau IV	Mucosa: separação de epitélio e tecido conjuntivo Glândulas salivares: perda quase completa dos ácinos, ductos dilatados, fibrose intersticial com ou sem inflamação

Quadro 2. Classificação histológica de Shulman, segundo o Consenso do *National Institutes of Health*, da doença do enxerto contra hospedeiro crônica na mucosa oral e glândulas salivares⁽⁸⁾

Epitélio	Espessura epitelial (normal, atrófica, hiperqueratose e acantose), presença de vacuolização, apoptose, espongirose, queratinócitos atípicos, exocitose de linfócitos, presença de outras células inflamatórias e espessamento da lâmina basal
Lâmina própria	Tipo celular predominante no infiltrado inflamatório e sua distribuição em relação ao ducto salivar e epitélio
Glândulas salivares	Linfócitos no interior do ducto, infiltrado misto periductal, presença de linfócitos nos ácinos, apoptose nos ductos e ácinos, fibrose periductal, degeneração celular acinar, fibrose intersticial, ectasia ductal e perda da polaridade das células epiteliais do ducto

Enquanto a classificação de Horn é uma classificação histológica baseada no grau de infiltração linfocítica e destruição do ácino glandular,⁽⁷⁾ a classificação do Consenso do NIH reflete o conceito sobre a presença ou a ausência da DECHc, destacando outras características histológicas.

De acordo com a literatura, o grupo de trabalho do consenso declarou que os critérios histológicos mínimos para DECHc oral incluíam alterações epiteliais localizadas ou generalizadas, como a inflamação liquenóide, exocitose e apoptose, ou a presença de linfócitos periductais intralobulares, com ou sem células plasmáticas e exocitose de linfócitos para o interior de ductos intralobulares e ácinos. A fibrose periductal (fibrose intersticial não generalizada) frequentemente está presente.⁽⁸⁾ O consenso também estabeleceu os critérios para a realização das amostras de biópsia e obtenção de espécimes de lesões suspeitas de DECHc, recomendando que as biópsias da mucosa oral incluam o epitélio e cinco lóbulos, no mínimo, de glândulas salivares menores.⁽⁸⁾ Também foi sugerido que uma forma padronizada fosse usada por patologistas orais para a inclusão das

características histológicas, ao realizar o exame histopatológico dessa biópsia.⁽⁸⁾ Além disso, a avaliação da atividade da DECHc deve enfatizar os lóbulos não completamente fibróticos para definir a atividade da DECHc, assim como alterações epiteliais, levando os clínicos e patologistas a estarem cientes de que as displasias pré-malignas e os diferentes tipos de câncer oral em geral se apresentam com aspecto liquenóide.⁽⁸⁾

OBJETIVO

De acordo com o nosso conhecimento, o Consenso histológico do *National Institutes of Health* sobre DECHc oral não foi completamente validado e poucos comentaram isso na literatura até o momento. Por essa razão, o objetivo deste estudo foi validar os critérios mínimos do diagnóstico histopatológico da DECHc oral e correlacioná-los com as manifestações clínicas.

MÉTODOS

Foram revisadas 59 biópsias de mucosa oral que tinham sido diagnosticadas clinicamente como DECHc. De acordo com os critérios do NIH, os espécimes deveriam ser obtidos de local não ulcerado e deveriam incluir pelo menos cinco lóbulos de glândulas salivares subjacentes. Por essa razão, 10 casos foram excluídos, pois não havia tecido epitelial no bloco de tecido em parafina, e também 8 casos, por não haver tecido de glândula salivar no bloco de tecido em parafina, resultando em 41 espécimes contendo os dois epitélios e pelo menos 5 lóbulos de glândulas salivares.

Este trabalho foi realizado na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e no laboratório de patologia oral da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, durante o período de 2008 a 2009. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética (FR 170388, protocolo 23/2008).

Foram realizados cortes seriados no tecido com espessura de 5µm em espécimes embebidos em parafina, fixados em formol e corados com hematoxilina-eosina. Dois patologistas orais certificados realizaram, de maneira independente, a análise microscópica, sob microscopia de luz, usando os critérios recomendados para o diagnóstico histopatológico de DECHc proposto pelo Consenso do NIH e usando a classificação de Horn. No caso de desacordo, as lâminas eram revisadas pelos mesmos dois patologistas em microscópio com múltiplas lentes e era escolhido o máximo grau de envolvimento histopatológico. As instruções para estabelecer as classificações do NIH e Horn estão nos quadros 1 e 2.

Os pacientes tiveram o diagnóstico clínico de DECHc estabelecido no momento da biópsia. As análises microscópicas foram realizadas sem o conhecimento da classificação clínica, para reduzir viés na definição de critérios mínimos. Os dois patologistas observaram as mesmas lâminas e chegaram duas vezes a um diagnóstico consensual: uma vez, de acordo com Horn (grau I a IV), e a segunda vez de acordo com o Consenso do NIH (sem DECHc, possível DECHc, compatível com DECHc e DECHc definida).

Ao final das análises morfológicas, cada amostra foi classificada em grau I, ou II, ou II ou IV (de acordo com Horn) e em: “sem DECHc”, “possível DECHc”, “compatível com DECHc” e “DECHc definida”, de acordo com o Consenso do NIH.

A coleta dos dados clínicos dos prontuários médicos foi retrospectiva para cada paciente. Todos os pacientes admitidos no estudo foram submetidos a TACTH e as informações sobre a saúde oral foram inseridas nos quadros. As informações compiladas incluíram dados demográficos, doença subjacente, tempo decorrido desde o transplante e biópsia da mucosa oral ao diagnóstico clínico de DECHc. Os casos foram classificados clinicamente, de acordo com Akpek, em graus zero a 3, considerando a presença ou a ausência de reações liquenoides, gengivite descamativa, úlceras, pseudomembranas, disfunção salivar, sensibilidade aos alimentos, dor oral, odinofagia, uso de analgésicos ou necessidade de alimentação enteral. Durante a coleta de dados clínicos, o Consenso clínico do NIH ainda não havia sido publicado, portanto aplicou-se a classificação de Akpek.⁽⁹⁾

Todos os dados foram transferidos para um formulário especialmente desenvolvido para este estudo e inseridos numa planilha Excel, para análise estatística posterior. A análise estatística foi realizada com o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 16.0 e os pesquisadores avaliaram a correlação entre as classificações histológica e clínica. As variáveis qualitativas foram descritas por meio da frequência, e as variáveis contínuas por média, desvio padrão, erro padrão da média, mediana, e valores mínimos e máximos. Foram utilizados os testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney para a análise descritiva das características histológicas da mucosa oral.

RESULTADOS

Os diagnósticos das 41 biópsias estabelecidos pelos dois patologistas, conforme os critérios do Consenso do NIH e os de Horn, estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Classificação histológica de acordo com os critérios de Horn⁽⁷⁾ e de Shulman do consenso⁽⁸⁾

Avaliação das biópsias de acordo com os sistemas de classificação de Horn e do consenso	
Horn ⁽⁷⁾	
Grau 0	1 (2,5)
Grau I	4 (9,8)
Grau II	26 (63,5)
Grau III	9 (22)
Grau IV	1 (2,5)
Consenso (Shulman) ⁽⁸⁾	
Sem DECHc	2 (5)
Possível DECHc	16 (39)
Compatível com DECHc	15 (36,5)
DECHc definitiva	8 (20)

DECHc: doença do enxerto contra hospedeiro crônica.

Com base nos critérios histopatológicos para o diagnóstico de DECHc, as alterações microscópicas mais frequentes observadas no epitélio foram: acantose em 29 espécimes (70,7%), excitose de linfócitos em 29 (70,7%), espessamento da lâmina basal em 29 (70,7%) e apoptose em 15 (36,6%). Na lâmina própria, o infiltrado inflamatório foi do tipo intersticial em 38 (92,7%) casos, com predomínio de linfócitos em todos os espécimes e, em outros casos, foram encontrados células plasmáticas e eosinófilos (Figuras 1A e 1B). As alterações predominantes nas glândulas salivares menores foram: fibrose periductal em 38 espécimes (92,7%), infiltrado crônico periductal misto em 32 (78%), ectasia ductal em 30 (73,2%), linfócitos em torno e migrando para dentro dos ácinos em 30 (73,2%), e fibrose intersticial em 29 (70,7%) (Figuras 1C a 1F).

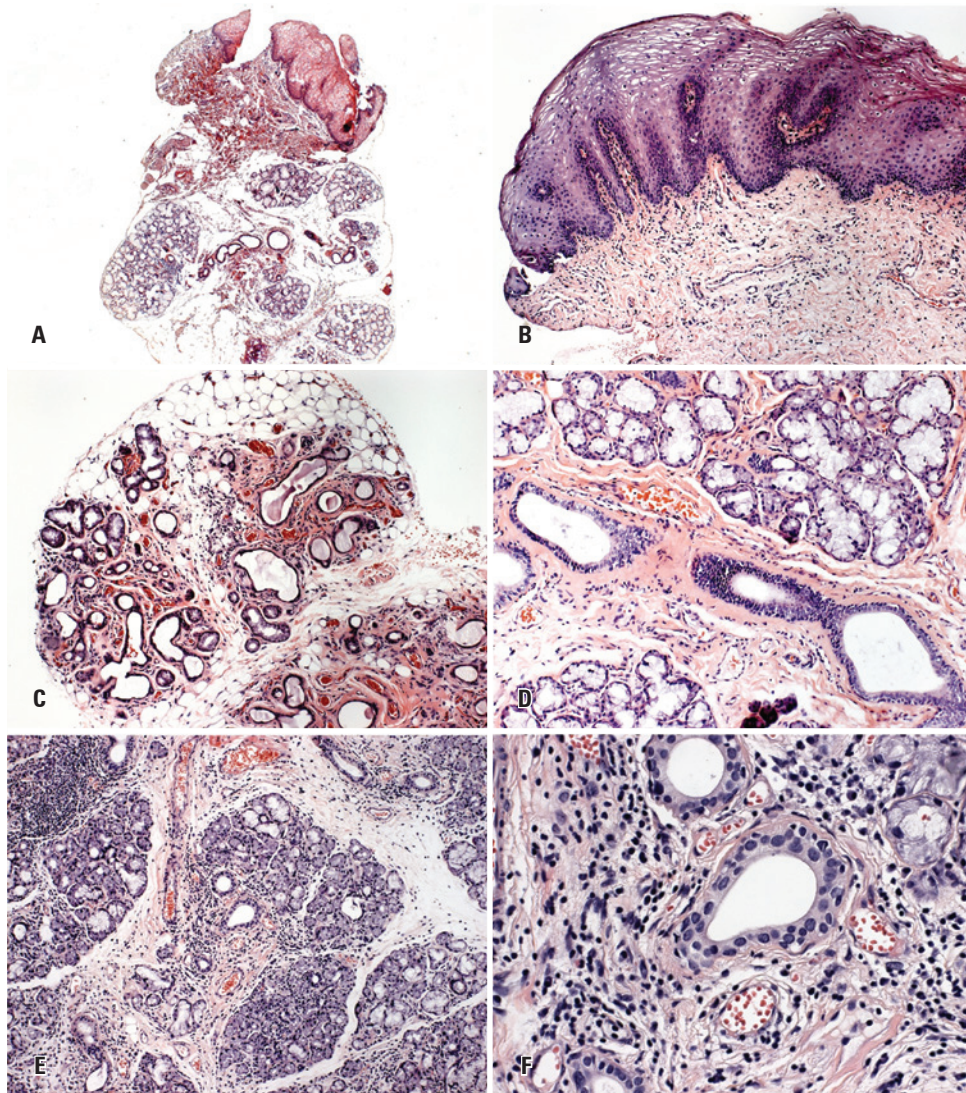


Figura 1. Espécimes de biópsia de mucosa oral obtidos de pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro crônica da mucosa oral. (A) Visão panorâmica do epitélio mucoso e lâmina própria com lóbulos de glândulas salivares. (B) Hiperplasia epitelial e infiltrado inflamatório leve na lâmina própria. (C) Ectasia ductal. (D) Fibrose periductal. (E) Linfócitos em torno e migrando para dentro dos ácinos. (F) Grande aumento mostrando infiltrado crônico misto periductal

Em geral, na maioria dos espécimes analisados (36/41; 87,8%) foram encontradas degeneração acinar e/ou fibrose intersticial e/ou ectasia ductal. Isso corresponde a um item no formulário recomendado pelo Consenso do NIH, que incluiu três dados (degeneração acinar

Tabela 2. Associação entre graduação clínica (Akpek 2001), graduação histológica (Horn 1995) e consenso (2006)

Paciente	Graduação clínica (Akpek 2001)	Graduação histológica (Horn 1995)	Graduação histológica Consenso NIH (2006)
1	1	III	2
2	1	II	1
3	2	II	2
4	1	III	3
5	2	I	1
6	1	II	1
7	2	II	1
8	2	IV	2
9	1	II	2
10	1	II	3
11	2	II	1
12	1	II	2
13	1	II	2
14	1	II	1
15	1	II	1
16	1	II	2
17	2	II	1
18	1	II	1
19	1	II	1
20	2	II	3
21	1	II	2
22	2	III	3
23	1	II	2
24	1	II	1
25	1	III	3
26	1	III	2
27	1	II	1
28	1	III	2
29	1	I	0
30	2	II	3
31	1	II	1
32	1	I	1
33	1	II	2
34	0	0	0
35	1	II	2
36	1	III	2
37	1	II	2
38	1	I	1
39	1	II	1
40	1	III	3
41	1	III	3

NIH: National Institutes of Health.

e/ou fibrose intersticial e/ou ectasia ductal). Correlacionando o diagnóstico histológico final obtido com a ocorrência de cada achado pertencente ao mesmo item, observou-se que, em relação à degeneração acinar, 8 (32%) foram classificados como possível DECHc, 10 (40%) como compatível com DECHc e 7 (28%) como DECHc definida, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,19$, teste de Mann-Whitney); em relação à fibrose intersticial, 8 (27,6%) foram classificados como possível DECHc, 13 (44,8%) como compatível com DECHc e 8 (27,6%) como DECHc definitiva ($p=0,01$, teste de Mann-Whitney); e quanto à ectasia ductal, 12 (40%) foram classificados como possível DECHc, 13 (43,3%) como compatível com DECHc e 5 (16,7%) como DECHc definida, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,22$, teste de Mann-Whitney). Esses dados mostram que, no nosso estudo, a fibrose intersticial teve um importante papel na diferenciação e no estabelecimento do grau histológico.

Houve uma associação entre as classificações histopatológicas do Consenso do NIH e os critérios de HORN analisados com o teste exato de Fisher ($p=0,001$).

Uma análise clínica retrospectiva dos prontuários médicos dos pacientes revelou que a maioria das lesões submetidas a biópsia tinha aspecto liquenoide (40; 97,6%) e que a maioria dos pacientes reclamou de sensibilidade à alimentação oral (38; 92,7%) e tinha a sensação de boca seca (36; 87,8%). A gravidade das manifestações clínicas orais não estava associada às manifestações histopatológicas de pior grau em cada paciente. A classificação clínica da DECHc foi baseada em Akpek (2001) e associadas às manifestações histopatológicas (Horn, 1995 e Shulman, 2006) (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Os estudos de validação, como este, são extremamente importantes para definir os pontos positivos e negativos das resoluções adotadas no consenso, de maneira que possam ser aprimoradas e modificadas para melhor aplicabilidade e viabilidade. A aplicação dos critérios histopatológicos do Consenso do NIH para mucosa oral e glândulas salivares sugerida pode melhor caracterizar a extensão da DECH crônica.⁽¹⁰⁾ Sabemos que os achados histopatológicos de biópsias orais, após um regime de condicionamento, são difíceis de serem interpretados e que as mudanças após os agentes citotóxicos podem ser confundidas com manifestações da DECHc – principalmente aquelas realizadas antes do diagnóstico clínico da doença. Nesse estudo, todas as amostras foram previamente diagnosticadas como DECHc na mucosa oral e/ou glândulas salivares, e os pacientes foram submetidos ao mesmo esquema preparativo.

As observações histológicas das lesões da DECHc não são específicas, e as mudanças podem variar, dependendo do tempo entre o TACTH e a biópsia, do tamanho da biópsia, do número de cortes seriados, da presença de área de ulceração, da profundidade insuficiente e da coexistência de outros processos inflamatórios no local.⁽¹¹⁾ O sistema de classificação histopatológica do Consenso do NIH parece ser mais subjetivo e, por essa razão, é preferido pelos patologistas. Os critérios histopatológicos para o diagnóstico de DECHc oral são inespecíficos em comparação com outras afecções inflamatórias, em razão do regime de condicionamento. De acordo com o Consenso do NIH, o estroma fibroso periductal e periacinar moderado a intenso é evidência de inflamação prévia ou de atividade de DECHc, enquanto o tecido fibroso denso com destruição do tecido acinar e ectasia ductal pode ser apenas um marcador de lesão prévia. Neste estudo, escolhemos lóbulos de glândulas salivares não completamente fibróticos para análise histopatológica, na tentativa de eliminar a possibilidade de mudanças no regime preparativo anterior/lesões decorrentes de alterações da DECHc, como publicado por Shulman et al.⁽⁸⁾ Encontramos tecido fibroso periductal e acinar (92,7%), inflamação acinar e periductal (78%), e lesão de ductos englobando a exocitose de linfócitos ductais (73,2%), todos indicativos de atividade da DECHc.

A observação histopatológica dos espécimes incluída neste estudo nos permite inferir que o sistema de classificação proposto pelo NIH é facilmente aplicado e está associado à classificação de Horn. A orientação quanto às características da biópsia e a sequência da observação de estruturas microscópicas facilitam o processo do diagnóstico histológico.

Observou-se que o epitélio de todos os espécimes apresentava alterações histopatológicas, particularmente acantose, exocitose, apoptose, espessamento da lâmina basal e atipia de queratinócitos. Entretanto, diferente dos achados de Soares et al.,⁽¹²⁾ a ocorrência de fissuras entre o epitélio e o tecido conjuntivo foi rara em nossa amostra. Aqueles autores relataram a presença de fissuras em 32% de 25 casos de DECHc analisados, enquanto observamos apenas 1 caso (2,4%). Entretanto, esses autores não descreveram os aspectos clínicos da população estudada. A importância da presença de fissura entre o epitélio e a lâmina própria é questionável, uma vez que o consenso recomenda fazer biópsia de áreas de mucosa não ulceradas. Nesse estudo, nossas amostras foram coletadas em áreas liquenoides, porém em superfícies não ulceradas.

Os critérios histológicos mínimos para DECH oral crônica, tais como alterações epiteliais localizadas ou

generalizadas, inflamação com interface liquenoide, exocitose e apoptose, ou a presença de linfócitos periductais intralobulares, com ou sem células plasmáticas, e exocitose de linfócitos (sem neutrófilos) para o interior de ductos intralobulares e ácinos não são patognômicos da DECH. A apoptose no epitélio oral pode não estar limitada à DECHc e requer o diagnóstico diferencial de infecção por citomegalovírus (CMV)⁽⁸⁾. Nossa principal dificuldade foi o exame do epitélio no aumento de 10x, no que diz respeito à quantificação das células apoptóticas e à presença de exocitose de linfócitos. Em nossa opinião, o aumento recomendado para detectar essas alterações deve ser, no mínimo, de 40x. De qualquer modo, essa recomendação não é completamente inválida, pois seu propósito principal é estabelecer a quantidade de alterações por campo de observação. Mesmo os corpos apoptóticos são importantes para o diagnóstico histopatológico da DECHc e achamos que essas estruturas podem ser observadas com aumento de 40x, como mostrado por Orti-Raduan et al.⁽¹³⁾ Outra observação significativa é que algumas alterações histopatológicas, como a apoptose acinar, poderiam ser facilmente observadas no corte de tecido embebido em parafina com espessura de 3 μ m em vez de 5 μ m.

A medida da espessura da lâmina basal está incluída no formulário do guia histopatológico, mas na coloração de rotina é muito difícil ver sua espessura.

Em relação à “degeneração acinar/fibrose/ectasia ductal” do formulário do Consenso do NIH, observamos que não há um equilíbrio entre essas alterações quando são avaliadas em conjunto, o que algumas vezes dificultou o estabelecimento da classificação final. Em nossa análise, acreditamos que a fibrose intersticial tenha sido o critério mais importante para a gravidade do acometimento das glândulas salivares menores, pois 92,7% das glândulas salivares analisadas mostraram fibrose intersticial como manifestação primária da DECHc. Portanto, sugerimos que esse item seja dividido em três itens isolados. Esses achados são mais importantes em relação à atividade da DECHc nas glândulas salivares do que a fibrose nos lóbulos.

Compatível com os achados de outros autores,^(14,15) não encontramos qualquer correlação entre a gravidade clínica (Tabela 2) e histopatológica, levando a uma compreensão não sincrônica das mesmas. A ausência de correlação clínica e histopatológica não diminui a importância da análise histológica da DECHc, assim é possível o diagnóstico diferencial com lesões infecciosas, reações a drogas ou mesmo neoplasias. É importante estabelecer, durante a revisão dos dados sobre as manifestações clínicas e histopatológicas não sincrônicas da DECHc, que o diagnóstico clínico e histopato-

lógico correto precisa ser realizado. Nesses casos, os tratamentos seriam totalmente diferentes, uma vez que a DECHc é tratada com imunossupressores.⁽¹⁶⁾

Como a DECHc é uma doença multifatorial, com manifestações clínicas e histopatológicas em particular, ela pode com frequência confundir o patologista. Embora as glândulas salivares tenham mostrado poucas alterações neste estudo, sua análise deve ser realizada cuidadosamente, pois esse local pode ser acometido mesmo antes do desenvolvimento da lesão mucosa. Os critérios de Horn e o Consenso do NIH são diferentes quanto às manifestações objetivas no segundo, e análise subjetiva de mucosa não sincrônica e manifestações de glândulas salivares no primeiro.

CONCLUSÃO

Este estudo validou o Consenso do *National Institutes of Health* de critérios histológicos mínimos para o diagnóstico da doença do enxerto contra hospedeiro crônica oral e não encontrou uma associação entre a gravidade da manifestação clínica e o estágio histopatológico.

REFERÊNCIAS

- Atkinson K. Chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1990;5(2):69-82.
- Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(2):121-9.
- Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):79-109, viii-ix.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945-55.
- Schubert MM, Sullivan KM. Recognition, incidence, and management of oral graft-versus-host disease. *NCI Monogr.* 1990;(9):135-43.
- Santos PS, Coracin FL, Nunes FD, Magalhães MH. Late onset of oral chronic GVHD. *J Bras Transplant.* 2008;11:972-5.
- Horn TD, Rest EB, Mirenski Y, Corio RL, Zahurak ML, Vogelsang GB. The significance of oral mucosal and salivary gland pathology after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol.* 1995;131(8):964-5.
- Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, Moresi JM, Greenson J, Janin A, Martin PJ, McDonald G, Flowers ME, Turner M, Atkinson J, Lefkowitz J, Washington MK, Prieto VG, Kim SK, Argenyi Z, Diwan AH, Rashid A, Hiatt K, Couriel D, Schultz K, Hymes S, Vogelsang GB. Histopathologic Diagnosis of Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(1):31-47.
- Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, Margolis J, Doherty J, Davidson R, et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2001;97(5):1219-26.
- Resende RG, de Fátima Correia-Silva J, Araújo TC, Brito JA, Bittencourt H, Gomez RS, et al. Oral cGVHD screening tests in the diagnosis of systemic chronic graft-versus-host disease. *Clin Oral Investig.* 2012;16(2):565-70.
- Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:134-41.
- Soares AB, Faria PR, Magna LA, Correa ME, de Sousa CA, Almeida OP, et al. Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(6):368-73.
- Orti-Raduan ES, Nunes AJ, Oliveira DT, Lara VS, de Assis Taveira LA. Quantitative analysis of Langerhans' cells in oral chronic graft-vs.-host disease. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(1):132-7.
- Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, Davies SM, Ferrara JL, Socié G. *Biol Blood Marrow Transplant. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation: Joint Recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation.* *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;2(2):138-51.
- Prochorec-Sobieszek M, Nasilowska-Adamska B, Szumera-Ciećkiewicz A, Tomaszewska A, Hałaburda K, Szczepiński A, et al. The significance of oral labial biopsy in hepatic graft-versus-host disease diagnosis in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation--a preliminary report. *Ann Transplant.* 2012;17(3):85-92.
- Sedghizadeh PP, Allen CM, Anderson KE, Kim DH, Kalmar JR, Lang JC. Oral graft-versus-host disease and programmed cell death: Pathogenetic and clinical correlates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(4):491-8.