

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FLÁVIA MACHADO ALVES BASILIO SILVA

**ALOPECIA PERMANENTE APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

CURITIBA

2016

FLÁVIA MACHADO ALVES BASILIO SILVA

**ALOPECIA PERMANENTE APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Betina Werner

Co-orientadora: Profa. Fabiane Mulinari-Brenner

CURITIBA

2016



## PARECER

Aos seis dias do mês de dezembro do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: **Dr. Luiz Eduardo Agner Machado Martins** (Depto. Dermatologia - FEPAR), **Dra. Janyana Marcela Doro Deonizio** (UFPR) e **Dra. Betina Werner** (UFPR), exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **FLÁVIA MACHADO ALVES BASILIO SILVA**, pós-graduanda concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Mestrado e Doutorado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: "ALOPECIA PERMANENTE APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA". A Banca examinadora considerou que a aluna apresentou trabalho adequado para dissertação e o defendeu com segurança e propriedade nas argüições que lhe foram feitas de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, após publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das argüições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Dr. Luiz Eduardo Agner Machado Martins

Dra. Janyana Marcela Doro Deonizio

Dra. Betina Werner (UFPR)

Aos meus pais Fernando e Janice, por todo o amor, exemplo e dedicação durante minha formação.

## AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Betina Werner, pelo acolhimento e orientação, por seu exemplo de dedicação e entusiasmo em contribuir para a ciência, e por ensinar com mestria cada detalhe da dermatopatologia.

À Prof. Dra. Fabiane Mulinari Brenner, pela oportunidade única de aprendizado, pelo exemplo admirável de dedicação à dermatologia, e todo o incentivo e orientação durante a pesquisa.

À Dra. Graziela Crescente, pelo auxílio valioso.

Aos residentes da Dermatologia, pelas contribuições e apoio.

À Prof. Dra. Maira Mitsue Mukai, pelo incentivo à pesquisa.

Ao Prof. Dr. Sergio Serafini e ao Prof. Dr. Jesus Rodriguez Santamaria, pela contribuição inestimável para minha formação dermatológica.

À Dra. Vaneuza Funke, pela colaboração no ambulatório de transplante de medula óssea.

À Prof. Dra. Katia Sheylla Malta Purim, pela disponibilidade e apoio.

À Prof. Dra. Janyana Doro Deonizio e ao Prof. Dr. Luis Eduardo Agner Martins, pela disponibilidade, correções e sugestões.

Ao meu marido Ademar, por todo o apoio imprescindível para a realização deste trabalho, e ao meu filho Felipe.

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”.

(A. Einstein)

## RESUMO

Alopecia permanente após transplante de medula óssea é rara, porém cada vez mais casos têm sido descritos, tipicamente envolvendo altas doses de quimioterápicos usados em regimes de condicionamento para o transplante. O bussulfano, classicamente associado a casos de alopecia irreversível, permanece relacionado aos casos recentes. A patogênese envolvida na queda dos fios ainda não está clara e há poucos estudos disponíveis. Além dos agentes quimioterápicos, outro fator que pode estar implicado como causa é a doença do enxerto contra hospedeiro crônica. No entanto, não há ainda critérios histopatológicos e dermatoscópicos definidos para diagnóstico. Os objetivos do trabalho foram avaliação clínica, histológica e dermatoscópica de casos de alopecia permanente após transplante de medula óssea, identificando características de alopecia permanente como manifestação de doença do enxerto contra hospedeiro crônica, e distinção de casos de alopecia permanente induzida por quimioterapia. Métodos: foram utilizados dados coletados de prontuários de doze pacientes, com descrição das características clínicas e revisão de lâminas e blocos de biópsias, e de dermatoscopias de couro cabeludo. Dois padrões histológicos distintos foram encontrados: o primeiro, semelhante à alopecia androgenética, não cicatricial, e outro semelhante ao líquen plano pilar, cicatricial. O primeiro padrão corrobora dados da literatura de casos de alopecia permanente induzida por agentes quimioterápicos, e o segundo é compatível com manifestação de doença do enxerto contra hospedeiro crônica em couro cabeludo, com achados ainda não descritos histologicamente. Foram observados dois padrões dermatoscópicos, com correlação histopatológica. Os resultados contribuem para elucidação dos fatores envolvidos nestes casos.

**Palavras-chave:** Alopecia; Quimioterapia; Quimioterapia de indução; Transplante de medula óssea

## ABSTRACT

Permanent alopecia after bone marrow transplantation is rare, but a myriad of cases have been described, typically involving high doses of chemotherapeutic agents used in the conditioning regimen for the transplant. Busulfan, classically described in cases of irreversible alopecia, remains associated in recent cases. The pathogenesis involved in hair loss is not clear and there are few studies available. In addition to chemotherapeutic agents, another factor that has been implicated as a cause is chronic graft-versus-host disease. However, there are no histopathological and dermoscopic criteria for defining diagnosis yet. The aim of this study is to evaluate clinical, histological and dermoscopic aspects in cases of permanent alopecia after bone marrow transplantation, identifying features of permanent alopecia as a manifestation of chronic graft-versus-host disease, and distinguish from cases of permanent chemotherapy-induced alopecia. Data were collected from medical records of 12 patients, with description of the clinical features and review of glass slides and paraffin blocks of biopsies, and scalp dermoscopies. Two distinct histological patterns were found: the first one similar to androgenetic alopecia, non-scarring pattern, and another similar to lichen planopilaris, scarring alopecia. The first pattern corroborates the literature cases of permanent alopecia induced by chemotherapeutic agents, and the second is compatible with manifestation of chronic graft-versus-host disease on scalp, with findings that have not been described yet. Two dermoscopic patterns were observed, with histopathologic correlation. The results contribute to the elucidation of the factors involved in these cases.

**Keywords:** Alopecia; Bone marrow transplantation; Drug therapy; Induction Chemotherapy



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ASPECTOS CLÍNICOS: CASOS 1 E 2.....	46
FIGURA 2 - ASPECTOS CLÍNICOS: CASOS 4 E 5.....	46
FIGURA 3 - ASPECTOS CLÍNICOS: CASOS 7 E 8.....	47
FIGURA 4 - ASPECTOS CLÍNICOS: CASOS 10 E 12.....	47
FIGURA 5- HISTOPATOLOGIA: ALOPECIA COM PADRÃO NÃO CICATRICIAL.....	48
FIGURA 6- HISTOPATOLOGIA: ALOPECIA COM PADRÃO CICATRICIAL LIQUENOIDE.....	49
FIGURA 7- HISTOPATOLOGIA: ALOPECIA COM PADRÃO CICATRICIAL LIQUENOIDE.....	50
FIGURA 8- HISTOPATOLOGIA: PADRÃO LIQUENOIDE EM BIÓPSIA DE MÃO.....	51
FIGURA 9- DERMATOSCOPIA NORMAL DO COURO CABELUDO.....	53
FIGURA 10- PADRÃO DERMATOSCÓPICO DE CASOS COM ALOPECIA DE PADRÃO HISTOLÓGICO NÃO CICATRICIAL.....	54
FIGURA 11- PADRÃO DERMATOSCÓPICO DE CASOS COM ALOPECIA DE PADRÃO HISTOLÓGICO CICATRICIAL LIQUENOIDE.....	55
FIGURA 12- RESPOSTA AO TRATAMENTO CLÍNICO DE CASO DE DECHc EM COURO CABELUDO.....	56

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 1- CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DECHc ENVOLVENDO PELE, UNHAS E COURO CABELUDO.....	34
QUADRO 2- CRITÉRIOS HISTOPATOLÓGICOS PARA DIAGNÓSTICO DE DECH.....	37
QUADRO 3- DETALHES DOS ESTUDOS SOBRE ALOPECIA PERMANENTE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA.....	57
TABELA 1- DADOS CLÍNICOS.....	41
TABELA 2- ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO DE CONDICIONAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE.....	42
TABELA 3- ÓRGÃOS ACOMETIDOS PELA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA E GÊNERO DO DOADOR.....	43
TABELA 4- ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS.....	44
TABELA 5- RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	45
TABELA 6- NÚMERO TOTAL DE FOLÍCULOS E RELAÇÃO TERMINAL:VELO.....	52
TABELA 7- DETALHES DA HISTOLOGIA.....	52

**LISTA DE SIGLAS**

AAG-	Alopecia androgenética
Ac-	Actinomicina
Ad-	Adriamicina
AS101-	Amônio tricloro dioxoetileno-O,O- telurato
ATG-	Globulina antitimócito
Carbo-	Carboplatina
CD4-	Grupamento de diferenciação 4
CD8-	Grupamento de diferenciação 8
Ci-	Cisplatina
CI-	Intervalo de confiança
CTC-	Tiotepa, carboplatina
Cy-	Ciclofosfamida
DECH-	Doença do enxerto contra hospedeiro
DECH-	Doença do enxerto contra hospedeiro crônica
DECHa-	Doença do enxerto contra hospedeiro aguda
Do-	Docetaxel
Ep-	Epirrubicina
EVT-	Enxerto <i>versus</i> tumor
FEC-	Fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida
Flu-	Fludarabina
HC/UFPR-	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HE-	Hematoxilina-eosina
HLA-	Antígeno leucocitário humano
IGF-1-	Fator de crescimento semelhante à insulina
IL-1-	Interleucina 1
Le-	Letrozole
LLA-	Leucemia linfoide aguda
LMA-	Leucemia mieloide aguda
LMC-	Leucemia mieloide crônica
Mel-	Melfalan
MHC-	Complexo principal de histocompatibilidade
mTOR-	Alvo da rapamicina em mamíferos

NIH-	<i>National Institutes of Health</i>
NR-	Não descrito
NTF-	Número total de folículos
OR-	<i>Odds ratio</i>
Pa-	Paclitaxel
PGE2-	Prostaglandina E2
PUVA-	Psoraleno + UVA
T-	Trastuzumab
TBI-	Irradiação corporal total
TCTH-	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TMO-	Transplante de medula óssea
Tregs-	Células T regulatórias
UVA-	Ultravioleta A
UVB-	Ultravioleta B
UVB-NB-	UVB de banda estreita
Vi-	Vincristina
VP16-	Etoposide

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
3.1	CICLO BIOLÓGICO E A QUEDA DE CABELO.....	17
3.2	ABORDAGEM DO PACIENTE COM ALOPECIA.....	18
3.2.1	Biópsia.....	19
3.2.1.1	Coleta.....	19
3.2.1.2	Cortes histológicos.....	20
3.2.2	Dermatoscopia.....	21
3.3	ALOPECIA PERMANENTE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA.....	22
3.3.1	Tratamento da alopecia induzida por quimioterapia.....	26
3.4	TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS.....	28
3.5	DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO.....	28
3.5.1	Doença do enxerto contra hospedeiro crônica.....	29
3.5.1.1	Manifestações clínicas cutâneas da doença do enxerto contra hospedeiro crônica.....	30
3.5.1.2	Doença do enxerto contra hospedeiro folicular.....	31
3.5.1.3	Diagnóstico de doença do enxerto contra hospedeiro crônica.....	34
3.5.1.4	Tratamento de doença do enxerto contra hospedeiro crônica.....	37
<b>4</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>39</b>
<b>5</b>	<b>ANÁLISE DE RESULTADOS.....</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>68</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>69</b>
	<b>ANEXO 1– PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....</b>	<b>74</b>
	<b>ANEXO 2 – ARTIGO PUBLICADO.....</b>	<b>76</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Biologicamente, os cabelos servem para proteção contra traumatismos, frio e radiações solares. Mas sua presença vai muito além, pela importância cultural em diversas civilizações e caracterização como expressão básica da beleza.

Segundo REZENDE<sup>1</sup> (2004 citado por PEREIRA, J.M., 2016), o termo alopecia provém do grego *alopexia*, de *alopéx*, raposa, que apresenta com frequência queda de pelos, como um fenômeno natural.

Alopecia é um efeito colateral de quimioterapia bem conhecido, geralmente temporário e reversível. Na maioria dos casos os cabelos voltam a crescer. Quando a repilação não ocorre até seis meses após o término da quimioterapia este fenômeno recebe o nome de alopecia permanente após quimioterapia, podendo estar associada a grande trauma psicológico e emocional (YUN SJ e KIM SJ, 2007). Estudos mostram que perdas parciais de cabelo causam problemas psicológicos tão intensos quanto a perda total, e este fato se agrava quando estamos tratando de alopecia permanente (YEAGER, CE e OLSEN, EA., 2011).

Os relatos mais antigos tipicamente envolvem altas doses de quimioterápicos (principalmente bussulfano e ciclofosfamida), normalmente usados em regimes de condicionamento para transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) (TRAN, D. et al, 2000; TOSTI, A. et al, 2005; MACHADO, M. et al, 2007; TALLON B. et al., 2010). Relatos mais recentes demonstraram casos de alopecia permanente também com doses mais baixas de quimioterápicos, e relacionados a outros esquemas de quimioterapia, por exemplo, para tratamento de adenocarcinoma de mama com esquemas associados de antraciclina e ciclofosfamida; de docetaxel, carboplatina e transtuzumab; e docetaxel e paclitaxel isolados. (YEAGER, CE e OLSEN, EA., 2011). O bussulfano, classicamente descrito em casos de alopecia irreversível, permanece associado em casos recentes.

A taxa de alopecia permanente induzida por quimioterapia ainda é muito baixa, sendo considerado evento raro. Este fato, porém, foi suficiente para que alguns centros de oncologia mudassem sua maneira de abordar os pacientes, já que

---

<sup>1</sup> REZENDE, J.M. **Alopécia, Alopecia**. Linguagem Médica. Goiás, AB Editora, 2004.

há um risco, mesmo que pequeno, de haver alopecia permanente após quimioterapia. (YEAGER, CE e OLSEN, EA., 2011)

A patogênese envolvida na queda dos fios e na irreversibilidade do quadro ainda não está clara.

Outro fator implicado como causa de alopecia permanente após TCTH é a Doença do Enxerto contra Hospedeiro crônica (DECHc), descrita como a maior complicação do transplante de medula óssea alogênico.

A DECHc é uma síndrome multiorgânica, com características semelhantes às doenças autoimunes. As manifestações tegumentares são múltiplas, frequentemente mimetizando doenças dermatológicas bem conhecidas.

Apesar de haver consenso que alopecia pode ser uma manifestação clínica definida de DECHc (BOUZAS, LF. et al., 2010), não há publicações sobre os achados histopatológicos e dermatoscópicos desta entidade no couro cabeludo.

Neste estudo, uma série de doze casos de alopecia permanente após TCTH foi revisada, investigando características clínicas, histológicas e dermatoscópicas, e correlacionando estes achados com a etiologia em cada caso.

A histopatologia e dermatoscopia podem trazer dados fundamentais para o diagnóstico diferencial de casos de alopecia permanente após TCTH.

## **2 OBJETIVOS:**

Os objetivos deste trabalho foram:

1) Estudar características clínicas, histológicas e dermatoscópicas do couro cabeludo de pacientes que desenvolveram alopecia permanente após TCTH.

2) Distinguir, através dos dados encontrados, casos de alopecia permanente após TCTH causados por agentes quimioterápicos dos casos de DECHc em couro cabeludo.



### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 CICLO BIOLÓGICO E A QUEDA DE CABELO

O ciclo biológico do cabelo é dividido em 3 fases: de crescimento ou fase anágena, involução ou fase catágena e repouso ou fase telógena, culminando com sua queda e substituição por novo fio anágeno.

A fase anágena tem duração de dois a sete anos e é o período em que a matriz se mantém em atividade mitótica, produzindo continuamente o cabelo e a bainha radicular interna. Quando a matriz para de se proliferar, inicia-se a fase catágena, com duração de aproximadamente duas a três semanas. Nessa fase, o bulbo solta a papila dérmica e se desloca no sentido da superfície da pele, e a extremidade proximal da haste assume forma ovalada, chamada clava.

Na fase telógena, a bainha radicular interna desaparece, e a bainha radicular externa fica restrita ao saco epitelial, envolvendo a clava. Após dois a quatro meses, o cabelo é eliminado. A fase de expulsão do telógeno recebe o nome de teloptose ou exógeno. No final da fase telógena as células tronco começam a proliferar, e se deslocam em direção à papila dérmica. Um novo pelo anágeno começa a surgir. As células tronco envolvem a papila na sua parte superior e começam a se proliferar, fazendo com que o folículo se desloque no sentido da hipoderme. A matriz começa a ser formada, e após se desenvolver completamente, forma a bainha radicular interna.

A regeneração do pelo depende de dois fatores: células tronco primárias (*stem cells*), localizadas junto à zona saliente, *bulge*, que corresponde à área de contato entre a bainha radicular externa e músculo piloeletor, logo abaixo da glândula sebácea; e o bulbo anágeno, composto por epitélio folicular e papila dérmica. Esta relação entre ectoderme e mesoderme regula o tamanho do folículo piloso, diâmetro da haste, cor do pelo e ciclos de crescimento. (PEREIRA, J.M., 2016)

De acordo com KANWAR, AJ e NARANG, T, 2013, eflúvio é uma perda de cabelo ativa de mais de 100 fios por dia em um período de duas a quatro semanas, e o termo alopecia é usado quando há uma visível redução da densidade capilar, em torno de 30%.

O couro cabeludo normal apresenta aproximadamente 80 a 90% de fios anágenos e 10% a 20% de telógenos.

A perda de cabelo pode ser classificada de acordo com a fase do ciclo em que o cabelo cai: eflúvio anágeno ou eflúvio telógeno.

GEARY, em 1952, descreveu pela primeira vez a histologia de fios em modelos de ratos irradiados com doses epilatórias de raio X, mostrando que a radiação afeta a matriz em sua fase mitótica (anágena), e que cabelos telógenos não eram afetados.

O eflúvio anágeno é a perda abrupta de cabelos que estão na fase de crescimento (anágena), devido a um evento que prejudica a atividade mitótica e metabólica da matriz. Visto que 80 a 90% dos fios do couro cabeludo normal estão na fase anágena, uma grande quantidade de folículos é afetada. (KANWAR, AJ e NARANG, T, 2013)

No eflúvio anágeno, a queda se manifesta após alguns dias do fator desencadeante, podendo cair milhares de fios por dia. Segundo PEREIRA, JM, 2016, as principais causas são: drogas citostáticas/quimioterapia, radiações, infecções graves, alopecia areata, intoxicações por pesticidas, mercúrio, arsênico, etc. A queda dos fios permanece enquanto estiver presente o agente etiológico, e pode se manifestar como uma discreta alopecia até quadros com perda total dos cabelos. A fase de resolução ocorre quando o agente é removido, e em geral ocorre uma pronta recuperação dos fios.

YUN, SJ e KIM, SJ, 2007, estudaram 64 pacientes que fizeram quimioterapia, e descreveram o padrão do eflúvio anágeno, que iniciou entre 7 a 10 dias após o início do uso de citostáticos. A queda de cabelo seguiu um padrão difuso em todo o couro cabeludo, poupando a linha de implantação capilar em 71,9% dos pacientes. Dor no couro cabeludo foi o sintoma mais comum associado à alopecia, presente em 15,6% dos casos. A repilação ocorreu várias semanas após o término da quimioterapia. Nenhuma diferença significativa foi verificada no padrão de alopecia de acordo com a idade ou tipo de agente quimioterápico.

### 3.2 ABORDAGEM DO PACIENTE COM ALOPECIA

A alopecia é uma alteração clínica com etiologia diversa, e como tal requer investigação com anamnese detalhada, exame clínico minucioso e muitas vezes exames complementares.

Inúmeras doenças inflamatórias, infecciosas, neoplásicas, hereditárias e metabólicas podem afetar um folículo piloso. (PEREIRA, J.M., 2016)

O diagnóstico diferencial inclui alopecia cicatricial e alopecia não cicatricial. A alopecia induzida por drogas é geralmente difusa e não cicatricial. (MUBKI, T. et al, 2014)

A anamnese inclui questionamentos sobre a área acometida do couro cabeludo e de outras áreas pilosas do corpo, duração e evolução da alopecia, mudanças nas características dos cabelos e alterações no couro cabeludo, entre outras particularidades inerentes a cada tipo de alopecia. (PEREIRA, J.M., 2001)

Entre os exames complementares, destacam-se a biópsia de couro cabeludo e a dermatoscopia (tricoscopia).

### 3.2.1 Biópsia

A alopecia primária é dividida em cicatricial e não cicatricial. A interpretação histopatológica de biópsias de couro cabeludo de pacientes com alopecia pode representar um desafio para diferenciar estes dois grupos, especialmente na ausência de uma boa história clínica e uma amostra de tecido adequada. (STEFANATO, CM, 2010)

O exame anatomopatológico do couro cabeludo é considerado a ferramenta padrão para análise das alopecias cicatriciais, e pode ser útil também para avaliar as alopecias não cicatriciais (MUBKI, T. et al, 2014)

#### 3.2.1.1 Coleta

Atualmente, o padrão ouro para a realização de biópsia de couro cabeludo é a utilização de *punch* de 4mm de diâmetro. O número de fragmentos coletados varia de acordo com a indicação clínica. (STEFANATO, CM, 2010)

A escolha do local para realização deve ser feita cuidadosamente, com preferência por um local onde a doença tenha maior atividade nas alopecias difusas e na periferia das lesões em casos de alopecias cicatriciais. Deve-se evitar áreas completamente sem pelos. (PEREIRA, J.M., 2016)

A técnica consiste em infiltração com anestésico local (0,1 mL de lidocaína 1%) com epinefrina (1:100.000) no local escolhido do couro cabeludo e esperar por

10 minutos para hemostasia. O fragmento deve seguir a direção do crescimento dos cabelos; o punch deve entrar no couro cabeludo de forma paralela aos fios, e alcançar o tecido subcutâneo, onde os bulbos dos folículos anágenos normalmente se encontram. Deve ser realizada a sutura de cada local biopsiado. (MUBKI, T. et al, 2014). A conservação do material é feita em formol a 10% ou outro material, se for realizado estudo especial, como microscopia eletrônica ou imunofluorescência. (PEREIRA, J.M., 2016)

### 3.2.1.2 Cortes histológicos

Há dois tipos de cortes histológicos possíveis: longitudinal e transversal.

Os cortes transversais permitem estudar um grande número de folículos, enquanto os cortes longitudinais fornecem maior informação de toda a extensão do folículo. Portanto, os cortes transversais podem ser mais adequados para avaliação de alopecia não cicatricial, e tanto os longitudinais quanto os transversais são usados para o estudo das alopecias cicatriciais. (MUBKI, T. et al, 2014)

Ainda, os cortes longitudinais (verticais) são adequados para investigação de alterações de interface, infiltrados liquenoides e doenças de subcutâneo. Devido ao corte, apenas porções de poucas unidades foliculares (2 a 3) são visualizadas em uma amostra, pois os folículos são cortados tangencialmente. Um corte longitudinal mostra somente 10% dos folículos, com conseqüente erro de amostragem, já que as alterações patológicas podem estar presentes apenas focalmente, em apenas alguns folículos.

Os cortes transversais (horizontais) permitem detectar doenças foliculares, mesmo focais. Fornecem informação do ciclo folicular, bem como avaliação morfométrica do folículo inteiro, desde o bulbo até o infundíbulo. O objetivo do nível do corte é alcançar o istmo, o que permite a contagem dos folículos e grande número de diagnósticos. Os cortes transversais são superiores aos longitudinais no estudo do diâmetro dos folículos e do ciclo do cabelo, além de permitir visualizar todos os folículos presentes na amostra. (STEFANATO, CM, 2010)

Normalmente um *punch* de 4mm contém ao todo cerca de trinta fios de cabelo. (PEREIRA, J.M., 2016).

A coloração geralmente utilizada é hematoxilina-eosina, porém outras colorações podem ser usadas de acordo com a indicação clínica.

### 3.2.2 Dermatoscopia

É uma técnica não invasiva, bem aceita pelos pacientes, que melhora a qualidade do exame clínico das alopecias e reduz a necessidade de biópsias de couro cabeludo. (MITEVA, M. e TOSTI, A., 2012)

A dermatoscopia é realizada com uma lente de aumento manual (dermatoscópio), que pode ser acoplada a uma câmera digital, possibilitando registros fotográficos e aumento da imagem (*zoom*), ou com aparelhos chamados videodermatoscópios, que são sistemas computadorizados em que a imagem é gravada ou projetada por um monitor, com aumentos maiores, até 500 vezes (FIGURA 1).

Na dermatoscopia do couro cabeludo ou tricoscopia podem ser examinados cinco itens básicos: couro cabeludo, disposição arquitetônica dos cabelos, óstio folicular, haste do cabelo, extremidade da haste. (PEREIRA, J.M., 2016).

A dermatoscopia é muito útil para diferenciar alopecias cicatriciais das não cicatriciais, bem como cicatriz de doença ativa, ao examinar uma área de alopecia. (MITEVA, M. e TOSTI, A., 2013). O primeiro grupo é caracterizado por redução na densidade capilar com perda das aberturas foliculares.

O líquen plano pilar, uma forma de alopecia cicatricial, apresenta à dermatoscopia placas cicatriciais brancas irregulares, redução de aberturas foliculares, hiperqueratose perifolicular, pontos cinza-azulados.

Entre as não cicatriciais, a mais comum é a alopecia androgenética, que é caracterizada na tricoscopia por uma variabilidade no diâmetro dos fios na região frontal do couro cabeludo. Outros sinais que podem ser vistos são: halo marrom peripilar, relacionado ocasionalmente à presença de infiltrado inflamatório, e pontos amarelos, em casos mais avançados. (MITEVA, M. e TOSTI, A., 2012)

MITEVA, M. e TOSTI, A., 2013, descreveram uma técnica para realização de biópsias guiadas por dermatoscopia em alopecias cicatriciais. Analisaram as correlações clinico-patológicas de 80 biópsias de couro cabeludo guiadas por dermatoscopia e concluíram: ao exame, uma área de cicatriz mostra perda de aberturas foliculares e área de pele pálida, lisa e atrófica; uma área de doença ativa mostra hiperqueratose peripilar e/ou eritema peripilar. Estes dois sinais dermatoscópicos de doença ativa foram correlacionados a um infiltrado liquenoide na histopatologia com alteração de interface e fibrose perifolicular, e encontrados no

líquen plano pilar. A realização da biópsia em locais atróficos, com cicatrizes e sem folículos é um erro que pode levar a falta de critérios histológicos de doença ativa. A dermatoscopia facilmente identifica área de atividade, mais indicada para amostragem histológica.

### 3.3 ALOPECIA PERMANENTE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA

O eflúvio anágeno representa um dos efeitos colaterais mais traumáticos da quimioterapia, principalmente em mulheres. As drogas quimioterápicas possuem como alvo as células com rápida proliferação, atuando tanto em células neoplásicas, como em células normais como as da matriz dos pêlos em fase anágena, provocando queda de cerca de 80% dos fios de cabelo. (TRAN, D. et al, 2000; YEAGER, C. E. e OLSEN, E. A., 2011)

Na grande maioria dos casos, este tipo de alopecia é reversível. Inicia em alguns dias após o início da quimioterapia, ocorrendo repilação logo após o fim do uso da medicação (YEAGER, C. E. e OLSEN, E. A., 2011).

Segundo TRUEB, 2009, o eflúvio anágeno começa em uma a três semanas após o início da quimioterapia e leva a uma alopecia total em um a dois meses. Torna-se visível após perda de 50% dos cabelos. Após a quimioterapia pode haver alteração da cor dos cabelos, mudança na estrutura, rarefação dos cabelos e mais raramente alopecia permanente.

O comportamento psicológico de um paciente que será submetido à quimioterapia pode ser devastador. Estudos mostram que a alteração mais preocupante em mulheres com câncer que deverão fazer quimioterapia é a queda de cabelos. McGARVEY e cols., 2001, mostraram que 58% das mulheres que farão quimioterapia estão muito angustiadas com a alopecia, sendo que 8% não aceitarão o tratamento por este motivo. Perdas parciais de cabelo causam problemas psicológicos tão intensos quanto a perda total, e este fato se agrava quando estamos tratando de alopecia permanente.

Alopecia permanente após quimioterapia é considerada evento raro. É definida como ausência de crescimento ou crescimento parcial do cabelo após período maior que seis meses do término da quimioterapia (MACHADO, M. et al, 2007). Foi descrita pela primeira vez em 1991, em seis pacientes, após

quimioterapia para condicionamento do transplante de medula óssea (BAKER BW, et al., 1991).

Bussulfano e ciclofosfamida, em regimes de condicionamento para transplante de medula óssea, em altas doses, foram inicialmente associados à alopecia permanente (LJUNGMAN, P. et al., 1995; TRAN, D. et al., 2000; TOSTI, A. et al., 2005; MACHADO, M. et al., 2007; PEREZ-CRESPO, M. et al., 2009). Nos últimos anos, porém, muitos outros casos foram descritos, a maioria associados a quimioterapia para câncer de mama (TALLON, B. et al., 2010), mas também câncer de ovário, neuroblastoma, histiocitose maligna e outros. Outras drogas envolvidas em esquemas quimioterápicos que desencadearam alopecia irreversível incluem: tiotepa, melfalan, etoposide, carboplatina, docetaxel, paclitaxel, tamoxifeno, interferon alfa, actinomicina, adriamicina, cisplatina, vincristina, trastuzumab (DE JONGE, ME et al., 2002; PALAMARAS, I., et al., 2011).

Comparando esquemas mieloablativos pré-TCTH, a associação do bussulfano com a ciclofosfamida parece ser mais efetiva que a associação bussulfano com irradiação corporal total (TBI) no desfecho favorável do TCTH. Além disso, para o bussulfano, a via endovenosa é mais adequada que a via oral, pois permite ajuste de dose de acordo com a farmacocinética, com menos efeitos colaterais (BREDESON, C. et al., 2013). Sabe-se que a farmacocinética do bussulfano apresenta uma variabilidade individual, e o ajuste das doses seria importante para evitar efeitos adversos intensos. O desenvolvimento de alopecia permanente em apenas alguns indivíduos após uso do bussulfano pode ser explicado por características individuais ainda pouco compreendidas na farmacocinética desta droga. Entretanto, não há dose determinada para prevenir alopecia (LJUNGMAN, P. et al., 1995; PEREZ-CRESPO, M. et al., 2009)

A incidência de alopecia permanente induzida por quimioterapia varia de 0,9 a 47%, em estudos com pacientes submetidos a TCTH (MACHADO, M. et al., 2007; LJUNGMAN, P. et al., 1995). Os fatores de risco descritos são idade maior e irradiação craniana prévia, além do sexo feminino (VOWELS, M. et al., 1993). No entanto, a incidência precisa e a patogênese ainda são desconhecidas, e poucos pacientes são acompanhados por dermatologistas, visto que a maior preocupação é relacionada ao diagnóstico hematológico e à viabilidade do enxerto.

Quanto ao padrão clínico de alopecia, no eflúvio anágeno temporário após quimioterapia, o único fator correlacionado ao seu aparecimento foi o gênero do

paciente, com tendência de poupar apenas a linha occipital nos homens, e nas mulheres poupando toda a linha de implantação do cabelo, tanto occipital quanto frontal. Outros fatores como idade ou agentes quimioterápicos diferentes não influenciaram no quadro clínico. A justificativa para este padrão de distribuição é a maior quantidade de cabelos telógenos nas linhas de implantação. Uma variação na suscetibilidade a agentes quimioterápicos de acordo com a região do couro cabeludo, e uma ação sinérgica com andrógenos, resultando num padrão semelhante ao de alopecia androgenética, poderia estar envolvida nesta distribuição (YUN, SJ e KIM, SJ, 2007). É difícil excluir coexistência de eflúvio anágeno e alopecia androgenética. Mesmo crianças desenvolvem este padrão, o que fala contra influência hormonal.

Pacientes com alopecia androgenética padrão difuso que serão submetidos à quimioterapia poderão ter dificuldades de reposição de cabelos após, principalmente na região parietal. Se um paciente tiver uma alopecia androgenética de padrão clássico ou misto, a quimioterapia nos meses iniciais não afetaria os cabelos na fase telógena, pois estes não apresentam atividade mitótica, logo, quanto mais cabelos miniaturizados telógenos houvesse, menor seria a queda pelo eflúvio anágeno. Só após alguns meses, quando os cabelos telógenos sofrerem o processo de teloptose, e um novo anágeno começar a formar, o citostático terá sua ação. (PEREIRA, J.M., 2016).

Quanto a endocrinopatias nestes pacientes, hipotireoidismo e hipogonadismo são citados como fatores contribuintes para alopecia permanente. Porém, disfunção endócrina tem sido relatada com incidência maior que alopecia permanente após TCTH, e portanto, é improvável que seja a causa de alopecia significativa como a observada nestes casos de alopecia permanente. (MACHADO, M. et al., 2007).

CHAMPAGNE, C. et al, 2015, relataram um caso de alopecia permanente após TCTH com falência ovariana precoce após o transplante. Em uma série de 20 pacientes com alopecia permanente após quimioterapia para tratamento de câncer de mama, 14 apresentaram menopausa, devido à idade ou ao tratamento.

Segundo KLUGER, N. et al, 2012, a rarefação de sobrancelhas, pelos axilares e região púbica concomitante nesses pacientes, sem hiperandrogenismo, sugere que outro mecanismo seja responsável pela alopecia permanente, e não ação androgênica direta.



São poucos os estudos sobre alopecia permanente induzida por quimioterapia, a maioria envolvendo relatos de casos, sem dados histopatológicos.

Os dois estudos com maior número de pacientes são descritos em CHOI, M. et al., 2014 e LJUNGMAN, P. et al., 1995. CHOI, M. et al., 2014, estudaram 159 pacientes pediátricos que foram submetidos a TCTH, dos quais 88 submetidos a TCTH alogênico e 71 a TCTH autólogo, e encontraram 19 casos de alopecia permanente (12%). Pacientes mais jovens no momento do transplante tiveram risco maior de desenvolver alopecia permanente, bem como aqueles que fizeram uso de tiotepa no esquema quimioterápico. Não houve correlação com uso de bussulfano, transplante alogênico ou presença de DECHc. Também não há dados de histopatologia, fator limitante do estudo, segundo os autores.

LJUNGMAN, P. et al., 1995, avaliaram uma série de casos submetidos a TCTH com alopecia permanente induzida por quimioterapia, em que todos fizeram uso de bussulfano e foram avaliados no mínimo 6 meses após o transplante. Dos 65 pacientes, 31 (47%) apresentaram alopecia permanente. Os autores encontraram associação entre alopecia e uso de maiores concentrações de bussulfano (OR 3.43; 95% CI 3.04-3.88), sexo feminino (OR 1.96; 95% CI 1.73-2.88) e transplante do tipo alogênico (OR 2.56; 95% CI 2.28-2.88). Não houve associação de alopecia com DECH, após análise multivariável. Não há descrição histopatológica neste estudo.

A avaliação histopatológica dos casos de alopecia permanente induzida por quimioterapia é muito limitada, restrita a 7 estudos, não havendo ainda um padrão definido na literatura. A maioria dos estudos aponta para um padrão não cicatricial semelhante à alopecia androgenética. TRAN, D. et al, 2000, descreveram um paciente com provável alopecia por bussulfano, com perda quase total de folículos terminais, poucos velos e sem fibrose. TOSTI, A. et al, 2005, descreveram dois pacientes com um padrão histológico semelhante ao visto na alopecia androgenética: redução do número de folículos terminais, aumento do número de folículos velos, ausência de fibrose e infiltrado linfocitário perifolicular ausente ou discreto. O mesmo padrão foi descrito em dois pacientes após quimioterapia para câncer de mama (PREVEZAS et al, 2009), e em uma paciente submetida a TMO alogênico e uso de bussulfano (PEREZ-CRESPO, M. et al, 2009). Um relato recente mostrou um caso de alopecia permanente por uso de docetaxel, com marcada redução de folículos anágenos e agregados lineares de estruturas epiteliais finas, lembrando unidades germinativas telógenas, porém de significado incerto (TALLON,

B. et al., 2010, 2013). MITEVA, M. et al, 2011, apresentou uma série de 10 pacientes com descrição histopatológica, em que incluíram seis pacientes com câncer de mama que usaram docetaxel, três com leucemia mieloide aguda que usaram bussulfano e um com câncer de pulmão, que usou etoposide e cisplatina. As biópsias de todos os pacientes mostraram um padrão de alopecia não cicatricial, com um número reduzido de folículos terminais, aumento do número de folículos miniaturizados e de telógenos, e presença de tratos fibrosos na derme reticular e subcutâneo, além de corpos de Arao-Perkins, que são agregados de fibras elásticas que se desenvolvem profundamente e subjacente à papila folicular, e denotam a localização prévia de bulbos em ciclos foliculares sucessivamente mais curtos. KLUGER, N. et al, 2012, avaliaram 20 pacientes submetidas a quimioterapia para tratamento de câncer de mama, 15 com histopatologia de couro cabeludo. O padrão encontrado também foi de alopecia não cicatricial, semelhante à alopecia androgenética, porém em 20% dos casos o padrão histológico foi de couro cabeludo normal, e em 10 casos havia presença de discreto infiltrado linfocitário perifolicular e/ou perivascular.

### 3.3.1 Tratamento da alopecia induzida por quimioterapia

Algumas opções terapêuticas são descritas para alopecia induzida por quimioterapia. A camuflagem é a abordagem mais tradicional, como uso de perucas, lenços, turbantes, e a orientação é para que os pacientes comprem as próteses ou perucas antes de os cabelos caírem, para que fique o mais próximo possível do cabelo natural.

Já para prevenção, o resfriamento do couro cabeludo é a forma mais estudada. A hipotermia diminui o metabolismo celular e reduz a perfusão, e consequentemente, diminui a concentração de quimioterápico que chega ao couro cabeludo. Uma redução de 10°C na temperatura do couro cabeludo está correlacionado a diminuição de 40% na perfusão normal. No entanto, alguns artigos recentes mostraram preocupação com aumento de incidência de metástases em couro cabeludo, pelo menor nível de quimioterápico que chega ao local. O tema ainda permanece controverso. A orientação em clínicas de oncologia americanas é para que se evite o resfriamento de couro cabeludo em pacientes com malignidades

hematológicas, podendo ser usado em outros tipos de câncer (YEAGER, C e OLSEN, E., 2011).

Todos os outros métodos de prevenção incluem agentes farmacológicos tópicos ou injetáveis. O imunomodulador AS101 (amônio tricloro dioxoetileno-O,O-telurato) foi descoberto no final dos anos 80. Foi primeiramente avaliado para prevenção de neutropenia e trombocitopenia. Incidentalmente, foi observado que também reduzia o grau de alopecia. O seu efeito é baseado na capacidade de aumentar os fatores de crescimento de queratinócitos (IL-1) por uma via dependente de *Ras* ou possivelmente aumentando PGE2 (prostaglandina E2). Por essa observação, foi incluída uma fase II de estudo desse agente terapêutico focada em alopecia. Os resultados confirmaram uma redução no grau de alopecia em pacientes submetidos a esquema quimioterápico com carboplatina e etoposide. O AS101 também já foi avaliado em três casos de alopecia permanente induzida por carboplatina, etoposide e ifosfamida em combinação. Os 3 pacientes aplicavam um spray de AS101 a 0,01%, e todos apresentaram repilação parcial, porém não foram acompanhados por mais de 3 meses para determinar se o resultado foi permanente (SREDNI, B. et al., 2004)

Quanto ao minoxidil, tanto um estudo randomizado e controlado quanto um prospectivo falharam em mostrar qualquer benefício para uso profilático, na concentração de 2%. Porém, foi efetivo em acelerar a repilação após o fim da quimioterapia (YEAGER,C e OLSEN, E., 2011).

Recentemente, YANG X e THAI KE, 2015, relataram um caso de alopecia permanente induzida por quimioterapia após transplante de medula óssea, com repilação importante após dose baixa de minoxidil via oral (1 mg/dia), com melhora clínica percebida após 6 semanas, e resposta sustentada após 1 ano de uso. Houve aumento de anágenos e redução da miniaturização dos folículos em relação à biópsia anterior ao tratamento.

Vitamina D3 tópica também já foi avaliada e não se mostrou efetiva na prevenção de alopecia em pacientes recebendo 5-fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida (YEAGER, C e OLSEN, E., 2011).

### 3.4 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Nas últimas décadas, o TCTH se tornou uma modalidade terapêutica importante não só para o tratamento de malignidades hematológicas, mas também para o tratamento de doenças não malignas e doenças genéticas. Os transplantes podem ser autólogos, singênicos e alogênicos, e podem ter fontes doadoras da medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical. (HAUSERMANN, P. et al., 2008)

Durante o procedimento, a quimioterapia de condicionamento e/ou radioterapia é administrada para tratar a condição maligna e provocar imunossupressão para prevenir rejeição do enxerto. A seguir é realizada a infusão, no receptor, das células tronco hematopoiéticas do doador.

O transplante alogênico usa células progenitoras hematopoiéticas de um parente não idêntico ou de um doador não aparentado compatível, e as células infundidas trazem um benefício adicional: uma resposta imune mediada alogênica das células do doador contra a malignidade do receptor, um fenômeno referido como efeito enxerto *versus* tumor (EVT). Embora o transplante autólogo não proporcione este benefício, também não está em risco de rejeição imunológica e não provoca uma resposta imunológica contra o receptor. Já os transplantes alogênicos possuem taxa maior de complicações pelo potencial de rejeição do enxerto, ou mais comumente, o desenvolvimento de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) (HYMES, SR. et al., 2012)

### 3.5. DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

A DECH é definida pela combinação de manifestações clínicas e patológicas provocadas por fenômenos imunológicos específicos e não específicos em um receptor de células tronco alogênicas. A DECH representa uma das principais complicações do TCTH alogênico e é responsável pela morbidade, mortalidade e redução na qualidade de vida dos pacientes após o procedimento. (HAUSERMANN, P. et al., 2008)

Aproximadamente 25.000 TCTH alogênicos são realizados no mundo anualmente. Embora os avanços nos regimes quimioterápicos de condicionamento e a profilaxia contra DECH tenham melhorado o prognóstico de pacientes submetidos

a TCTH alogênico, o desenvolvimento de DECH no período pós-transplante permanece como uma significativa causa de mortalidade não relacionada à recidiva da doença de base. (HYMES, SR. et al., 2012).

A DECH resulta do reconhecimento de tecidos do hospedeiro como estranhos por células imunocompetentes do doador (linfócitos T maduros). Portanto, o risco de DECH aumenta com a maior disparidade de antígeno leucocitário humano (HLA) entre o doador e receptor. O desafio atual é limitar a DECH sem perder o efeito EVT desejado.

Historicamente, a doença do enxerto contra hospedeiro aguda (DECHa) foi definida temporalmente pelo início dos sinais e sintomas dentro dos primeiros 100 dias após o transplante, enquanto que a DECHc ocorreria após o período de 100 dias. De acordo com a classificação do *National Institutes of Health* (NIH), 2005, baseada em manifestações clínicas e achados histológicos, o diagnóstico da DECHc pode ser feito em qualquer momento após o transplante, se a apresentação clínica for suficiente para a caracterização. Portanto, atualmente a distinção entre agudo e crônico através do tempo de início (dia 100) é considerada obsoleta.

A pele é o órgão mais comumente afetado na DECH, e dermatologistas têm um papel importante tanto no diagnóstico quanto no tratamento desta condição. (HYMES, SR. et al., 2012).

### 3.5.1 Doença do enxerto contra hospedeiro crônica

A DECHc ocorre em aproximadamente 60% a 70% dos pacientes que recebem um transplante alogênico em algum momento do seu curso pós-procedimento. (LEE SJ et al., 2003)

Segundo HYMES, SR et al., 2012, os fatores de risco incluem idade avançada do receptor, história de DECHa, doador do sexo feminino e múltíparas, com receptor do sexo masculino, e transplantes realizados para leucemia mielóide aguda, além de maior disparidade de HLA entre doador e receptor.

A patogênese ainda não é bem compreendida, mas provavelmente envolve componentes de aloreatividade e autoimunidade. Como característica marcante, a DECHc pode se apresentar com achados clínicos e laboratoriais que se assemelham a doenças autoimunes (HAUSERMANN, P. et al., 2008).

Os pacientes com DECHc possuem uma alta incidência de autoanticorpos, porém, ao contrário das doenças autoimunes, na DECHc os autoanticorpos detectados geralmente não se correlacionam com manifestações órgão-específicas. A falência da tolerância imunológica é postulada como o gatilho para a ativação e expansão de células T. Foram identificados clones de células T específicos para antígenos comuns a doador e receptor. Outra possível explicação seria a redução em número e função de células T-regulatórias (Tregs).

As células B também desempenham papel importante no desenvolvimento da DECHc através da citotoxicidade de aloanticorpos e por sua habilidade de funcionar como célula apresentadora de antígeno. (HYMES, SR et al., 2012).

#### 3.5.1.1 Manifestações clínicas cutâneas de doença do enxerto contra hospedeiro crônica

O envolvimento da pele está presente em aproximadamente 75% a 90% dos pacientes, seguido, de forma decrescente, por mucosa oral, fígado e olhos (HYMES, SR et al., 2012; VILLARREAL-VILLARREAL CD, et al, 2016)

As manifestações tegumentares da DECHc são múltiplas, frequentemente mimetizando doenças dermatológicas bem conhecidas. Lesões precoces de DECHc são frequentemente súbitas e podem incluir xerose cutânea, lesões semelhantes à queratose pilar, ictiose e lesões pápulo-escamosas. Após, as lesões mais clássicas se desenvolvem (lesões semelhantes a líquen plano e esclerodermoides), porém alterações de fâneros com distrofia ungueal e alopecia permanente do couro cabeludo também são observadas. (HAUSERMANN, P. et al., 2008; MATOS SILVA, M, et al., 2005)

Podem, ainda, apresentar tropismo folicular e raramente seguir as linhas de Blaschko ou aparecer no local de infecção prévia por herpes zoster. (CORNEJO, C et al., 2015)

As manifestações não escleróticas da DECHc são caracterizadas por alterações epidérmicas, algumas vezes precedidas por dor, prurido ou fotossensibilidade (VASSALO, C. et al., 2009). Algumas formas são: lesões semelhantes a líquen plano, vitiligóides, ictiosiformes, pápulo-escamosas, poiquilodérmicas, psoriasiformes, eczematosas ou exfoliativas. (HYMES, SR et al.,

2012).

As lesões semelhantes a líquen plano são reconhecidas como diagnósticas de DECHc e são caracterizadas por pápulas violáceas e placas que podem ser focais, foliculocêntricas, confluentes ou lineares. As lesões são menos marcadas e anguladas do que as vistas no líquen plano clássico. A região periorbitária, orelhas, palmas e plantas são áreas tipicamente afetadas. Por vezes, no centro das lesões formam-se vesículas, lembrando desidrose quando acometem as palmas. (MATOS SILVA, M, et al., 2005)

Descrita pela primeira vez em 1979, a forma esclerodermoide é uma forma de apresentação clínica da DECHc menos freqüente do que a DECH semelhante ao líquen plano. As manifestações cutâneas escleróticas podem ter um espectro de apresentações clínicas. Fibrose limitada à derme papilar resulta em pápulas gutatas e placas lembrando líquen escleroso, frequentemente localizadas no tronco superior. Fibrose dérmica localizada pode se apresentar como morféia, com placas induradas de formato irregular ou numular, que podem ser hipo ou hiperpigmentadas. Esclerose dérmica e subcutânea extensa pode levar à induração da pele com alopecia e perda de anexos cutâneos (FILIPOVICH AH., et al., 2005). É comum desenvolver-se progressivamente após DECHa e em locais previamente afetados pela DECHc não esclerótica (MATOS SILVA, M, et al., 2005). Esta forma pode ser precedida por lesões liquenoides em cerca de 40% dos casos (VILLARREAL-VILLARREAL CD, et al, 2016).

Alterações ungueais são descritas em 50% dos casos de pacientes com DECHc e são caracterizadas por distrofia, espessamento ou afinamento da lâmina, onicólise e pterígeo (SANLI, H et al, 2004).

### 3.5.1.2 Doença do enxerto contra hospedeiro folicular

A epiderme é um dos principais alvos na DECH, mas os folículos pilosos nem sempre são afetados. O DECH com acometimento perifolicular é ainda descrito como evento raro (MARTI, N. et al, 2008). Foi descrito pela primeira vez em 1988 por FRIEDMAN, K. et al, em três pacientes com DECHa de pele. A histopatologia mostrou características semelhantes ao líquen plano pilar, com queratinócitos necróticos, infiltrado linfocitário e vacuolização das células basais foliculares, com acometimento ou não da epiderme interfolicular.

VALKS, R. et al, 1998, descreveram um caso de erupção folicular liquenoide acometendo tronco e membros, como manifestação de DECHc. A histopatologia também mostrou vacuolização e disqueratose do epitélio folicular.

MIYAZAKI, K. et al, 1993, descreveram um caso também de DECHc folicular com lesões disseminadas em tronco e membros, em que a análise de subpopulações de células T revelou predominância de CD4 sobre CD8, e redução do número de células de Langerhans. Queratinócitos vacuolizados no epitélio folicular foram positivos para HLA-DR.

O principal local de acometimento nestes casos de DECH folicular é a região do *bulge*, provavelmente pela presença de populações de células tronco nesta área. Tem sido sugerido que o *bulge* para-folicular seja um alvo precoce no desenvolvimento de DECH (SALE, GE et al, 1994a, 1994b).

O acometimento do epitélio folicular ou epiderme é possivelmente associado a diferenças de antígenos no MHC de classe II (MIYAZAKI, K. et al, 1993).

As drogas citotóxicas geralmente usadas na quimioterapia de indução (bussulfano e ciclofosfamida) não possuem como padrão de reação adversa lesões que simulam foliculite, o que facilita a distinção entre lesões de DECH e reações adversas a essas drogas.

Segundo o novo consenso do NIH, realizado em 2014 (JAGASIA, MH et al., 2015), alopecia cicatricial e não cicatricial podem se desenvolver na DECHc e devem ser distinguidas da alopecia persistente após quimioterapia e radioterapia. São consideradas características distintivas, bem como perda de pelos no corpo. Outras características vistas na DECHc incluem canície precoce, afinamento dos fios e fragilidade capilar. Outras causas de perda de cabelo devem ser excluídas, tais como medicamentos, disfunções endócrinas e metabólicas, infecção do couro cabeludo, eflúvio telógeno e anágeno e alopecia androgenética.

Os dados disponíveis sobre alopecia permanente após TCTH como manifestação de DECHc são escassos, com poucos estudos fazendo referência quanto à presença de DECHc nos pacientes com quadros de alopecia permanente.

TEKIN, NS et al., 2005, apresentaram um caso em que afirmam o diagnóstico em bases clínicas, porém sem dados histopatológicos.

VOWELS et al, 1993, estudaram 74 crianças submetidas a TCTH, e encontraram 18 casos de alopecia permanente (24,3%). Apontaram a presença de



DECHc como um fator de risco para o desenvolvimento de alopecia permanente (67%,  $p < 0,001$ ).

MACHADO, M. et al, 2007, relataram 6 casos de alopecia permanente após TCTH, apresentando como critério de exclusão pacientes com alopecia relacionada a DECHc. Havia no estudo apenas um caso de TCTH alogênico, que teve como conclusão diagnóstica alopecia permanente induzida por quimioterápico.

TRAN, D, et al, 2000, descreveram um caso de alopecia permanente em paciente que foi submetida a TCTH alogênico, com uso de bussulfano e ciclofosfamida no regime de condicionamento, e que desenvolveu DECHc. O exame histopatológico mostrou degeneração vacuolar da camada basal com queratinócitos necróticos no corte longitudinal, embora o corte transversal não tenha apresentado tratos fibrosos cicatriciais, apenas pelos velos e perda quase total de pelos terminais. O autor discute a coexistência de DECH nesta paciente como um possível fator de confusão para a causa da alopecia.

PEREZ-CRESPO, M., et al, 2009, descreveram o caso de uma paciente de 7 anos com síndrome de Blackfan-Diamond, que foi submetida a TCTH alogênico, e discutiu a presença de alopecia por DECHc como diagnóstico diferencial de alopecia permanente por quimioterápico. Também apresentou exame histopatológico, com redução de folículos terminais e padrão não cicatricial, concluindo o diagnóstico como alopecia irreversível por bussulfano usado no regime de condicionamento pré-transplante.

SANLI et al, 2004, relataram incidência de alopecia difusa em 45,7% de 46 pacientes com diagnóstico de DECHa e/ou DECHc. No entanto, os autores não fizeram distinção entre eflúvio anágeno induzido pela quimioterapia e alopecia associada a DECHc.

KIM, S. et al, 2010, encontraram uma taxa de incidência de alopecia de 3% em 100 pacientes estudados, todos com diagnóstico de DECHc. Nos três pacientes, o padrão observado foi de alopecia em placas, que se desenvolveu 8 meses após a quimioterapia. A biópsia de couro cabeludo de um paciente mostrou atrofia da epiderme, infiltrado inflamatório e esclerose na derme, que foi compatível com alopecia cicatricial. Exceto por esta última descrição, não há estudos com dados histopatológicos de alopecia permanente como manifestação de DECHc em couro cabeludo.

### 3.5.1.3 Diagnóstico de doença do enxerto contra hospedeiro crônica

De acordo com o consenso do NIH (JAGASIA, MH et al., 2015), o diagnóstico de DECHc requer a presença de apenas uma manifestação diagnóstica ou ao menos uma manifestação distintiva, se associada a exames complementares, como exame histopatológico, testes laboratoriais ou radiológicos, corroborando a importância das biópsias para este fim.

As seguintes manifestações cutâneas são diagnósticas de DECHc e portanto não necessitam biópsia para estabelecer o diagnóstico: poiquilodermia, lesões semelhantes a líquen plano ou líquen escleroso e morféia, além de esclerose profunda e fascíte.

Outras apresentações clínicas são consideradas sugestivas ou distintivas, mas não são suficientes para estabelecer o diagnóstico na ausência de biópsia confirmatória. Nesta última categoria estão incluídas alopecia cicatricial ou não cicatricial ou descamação do couro cabeludo, além de perda de pelos no corpo (QUADRO 1).

QUADRO 1. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DECHc ENVOLVENDO PELE, UNHAS E COURO CABELUDO (Adaptado de JAGASIA et al., 2015)

Órgão/local	Manifestações diagnósticas	Manifestações distintivas	Outras características ou entidades não classificadas	Características comuns (vistas em DECHa e DECHc)
<b>Pele</b>	Poiquilodermia  Lesões líquen plano-símile  Lesões líquen escleroso-símile  Lesões semelhantes a morféia  Características escleróticas	Despigmentação  Lesões papulo-escamosas	Redução da sudorese  Ictiose  Queratose pilar  Hipopigmentação  Hiperpigmentação	Eritema  Exantema máculo-papular  Prurido
<b>Couro cabeludo/ pelos</b>		Alopecia cicatricial ou não cicatricial  Descamação do couro cabeludo	Rarefação capilar com afinamento dos fios, tipicamente em placa, fios grossos (não explicado por endocrinopatias ou	

		Perda de pelos no corpo	outras causas) Canície precoce	
<b>Unha</b>		Distrofia ungueal Estrias longitudinais Unhas frágeis Onicólise  Pterígeo  Perda da unha		

DECHa = doença do enxerto contra hospedeiro aguda

DECHc = doença do enxerto contra hospedeiro crônica

Em casos de DECHc, a biópsia de pele é de especial interesse, já que este é o órgão mais acometido pela doença. Biópsias são recomendadas para confirmação de DECHc ativa em pacientes sem diagnóstico, mas com características distintivas de DECHc, e para exclusão de outros diagnósticos, levando em consideração o fato de a biópsia de pele ser um exame minimamente invasivo, com baixo risco, embora a seleção da lesão e o melhor momento para biopsiar não sejam questões triviais (HILLEN, U. et al, 2015).

De acordo com estudo de HILLEN, U. et al, 2015, 7% dos pacientes tratados como DECHc clinicamente diagnosticados tinham outra doença.

De acordo com o consenso de histopatologia em DECHc cutâneo (HILLEN, U. et al, 2015), realizado pelo *German Working Group on Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation* (DAG-KBT), pelo *Austrian Working Group for Blood and marrow Transplantation* (ASCT), pelo *Swiss Blood Stem Cell Transplantation Group* e pelo *German-Austrian Working Group on Paediatric Bone Marrow and Blood-Cell Transplantation* (PAED-AG-KBT), as seguintes recomendações devem ser seguidas:

1. Biópsias devem ser realizadas em todos os pacientes com ausência de características diagnósticas de DECHc
2. O clínico deve apresentar informações relevantes para o patologista, tais como gênero do paciente, duração da lesão, história de tratamentos prévios, distribuição e configuração das lesões, morfologia individual da lesão, localização e tipo de biópsia, diagnóstico clínico sugerido e diagnósticos diferenciais.
3. Em lesões escleróticas, biópsias do dorso devem ser evitadas, pela

presença de derme espessa; uma biópsia elíptica ou em fuso é recomendada nestes casos, incluindo tecido subcutâneo e fáscia, se necessário.

4. Em lesões não-escleróticas, uma biópsia por punch de no mínimo 4mm é adequada, e deve penetrar também até o tecido subcutâneo.
5. Na rotina, nenhuma coloração além de hematoxilina-eosina (H.E.) é obrigatória

Apesar da DECHc ser tradicionalmente dividida em epidérmica (semelhante a líquen plano) e dérmica (esclerótica), as biópsias frequentemente apresentam características de ambas. Em alguns casos, as alterações epidérmicas podem se manifestar mais cedo, e eventualmente ser seguidas por formas dérmicas. As alterações epidérmicas na DECHc são geralmente menos súbitas que as observadas na forma aguda. O infiltrado linfocitário é geralmente distribuído de forma liquenoide (em banda preenchendo a derme papilar). Eosinófilos frequentemente são encontrados nos casos de DECH e provavelmente não servem como critério diferencial para exantemas induzidos por drogas. As alterações de interface e queratinócitos apoptóticos envolvem folículos e outros anexos. A DECHc liquenoide apresenta paraqueratose focal e descamação, que dificilmente é encontrada no líquen plano. Outras alterações incluem espongiose epidérmica e fibrose da derme perifolicular. Alterações dérmicas precoces incluem infiltrado linfoplasmocitário perivascular e intersticial na derme reticular. Estágios tardios apresentam colágeno homogeneizado, sem inflamação significativa com estruturas anexiais atróficas ou completamente ausentes.

DECHc que se manifesta clinicamente como queratose pilar mostra predominantemente dermatite de interface liquenoide no epitélio folicular e hiperqueratose folicular, porém ainda necessita melhor caracterização histológica (HILLEN, U. et al, 2015).

Segundo SHULMAN, HM et al., 2015, o diagnóstico final histológico deve ser realizado de acordo com as categorias do NIH: DECH excluído, DECH possível, e DECH provável.

O QUADRO 2 resume os critérios histopatológicos em DECHc cutâneo, segundo o consenso do NIH de 2014 para diagnóstico histopatológico de DECHc (SHULMAN et al., 2015).

QUADRO 2. CRITÉRIOS HISTOPATOLÓGICOS PARA DIAGNÓSTICO DE DECH (Adaptado de SHULMAN et al., 2015)

Critérios mínimos para DECHa/ativo	Critérios específicos para DECHc
Apoptose na camada basal da epiderme ou infundíbulo/bainha radicular externa do folículo piloso ou acrosinríngio ± inflamação liquenoide ± alterações vacuolares ± satelitose de linfócitos	Combinação de orto/hiperqueratose na epiderme, hipergranulose e acantose semelhante à líquen plano ± inflamação liquenoide e/ou alterações vacuolares das unidades écrinas

DECH= doença do enxerto contra hospedeiro

DECHa = doença do enxerto contra hospedeiro aguda

DECHc = doença do enxerto contra hospedeiro crônica

#### 3.5.1.4 Tratamento de doença do enxerto contra hospedeiro crônica cutânea

Terapias tópicas imunossupressoras incluem uso de corticosteróides tópicos, e de imunomoduladores inibidores da calcineurina como tacrolimo e/ou pimecrolimo, usados em casos leves. O pimecrolimo tem a vantagem de ter maior tolerância local do que o tacrolimo. Ambos são indicados especialmente em locais como face e áreas intertriginosas, onde corticosteróides devem ser usados com cuidado.

Segundo DUARTE, I. et al., 2008, fototerapia pode ser utilizada como monoterapia ou como adjuvante ao tratamento imunossupressor sistêmico, com o objetivo de evitar ou diminuir o tempo de tratamento e as doses das medicações imunossupressoras.

Ultravioleta A (PUVA) é o tratamento de escolha para as lesões escleróticas, pela maior penetração. Os mecanismos de ação incluem efeitos antiproliferativos e imunomodulação, influenciando na produção de citocinas, ativação celular e apresentação de antígenos, e induzindo apoptose de células, como os linfócitos T. Ultravioleta B de banda estreita ou *narrow band* (UVB-NB) é absorvida primariamente na epiderme, mas também é efetiva, principalmente em casos de lesões mais superficiais, com a vantagem de ser mais tolerada que UVA. É especialmente útil em casos de pacientes com lesões hepáticas, que não podem ser expostos ao uso de psoralênico via oral. (VILLAREAL-VILLAREAL, C.D. et al., 2016).

Os pacientes transplantados devem ser aconselhados a evitar exposição à radiação ultravioleta devido à possibilidade de exacerbação do quadro de DECH ou aumento do risco de câncer de pele. Ainda assim, a fototerapia é uma opção terapêutica importante nestes casos, promovendo melhora das lesões cutâneas, ganho de mobilidade e impacto na qualidade de vida dos pacientes.

A fotoférese extracorpórea é um procedimento que envolve leucócitos isolados do sangue periférico do paciente e irradiados com UVA, em combinação com um agente psoralênico (fotossensibilizante). No DECHc cutâneo exclusivo, a fotoférese extracorpórea provou ser a terapia mais efetiva. (VILLAREAL-VILLAREAL, C.D. et al, 2016).

O transplante de pele é usado em ulcerações devido a DECHc refratário a outros tratamentos. Há poucos relatos na literatura.

Quanto a terapias sistêmicas, além dos corticosteróides, sirolimo e everolimo são agentes imunossupressores que tem efeitos benéficos na DECHc através da inibição de células T via mTOR (*mammalian target of rapamycin*), atuando também na manutenção das células T regulatórias.

Mesilato de imatinibe é um agente usado para terapia de resgate em DECHc, atuando por mecanismo de inibição de vias pró-fibróticas, mais do que como agente imunossupressor. Os estudos preliminares mostraram melhora clínica em alguns pacientes com manifestações escleróticas. (HYMES, SR et al., 2012)

#### 4. MÉTODOS

Trata-se de um estudo de uma série de doze casos acompanhados nos serviços de Dermatologia e Transplante de Medula Óssea (TMO) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR), um hospital de referência nacional para TCTH.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos deste hospital (CAAE 07321512.0.0000.0096 ).

O período de realização do estudo foi de 2013 a 2016. Foram incluídos todos os casos de pacientes com alopecia permanente após TCTH identificados no serviço de Dermatologia até 2016, e que haviam sido encaminhados pelo serviço de TMO para avaliação. Todos os casos incluídos no estudo haviam sido submetidos a TCTH e apresentavam alopecia persistente após 6 meses do término da quimioterapia ou desenvolveram novo quadro de alopecia mesmo após repilação completa depois da quimioterapia de indução.

Os dados clínicos foram coletados através de prontuários e de registros fotográficos dos pacientes, que foram obtidos nas consultas dermatológicas.

Os casos foram avaliados clinicamente do ponto de vista dermatológico. Os seguintes dados clínicos foram coletados: idade, sexo, doença de base antes do transplante, esquema de quimioterapia mieloablativa, tipo de transplante de acordo com o doador, sexo do doador, região de rarefação no couro cabeludo, cor do cabelo após o transplante, aspectos da haste como encrespamento e afinamento dos fios após o transplante, tempo para início da perda dos fios após a quimioterapia de indução e tempo para repilação, além de alterações endócrinas, presença de outras comorbidades e tratamentos utilizados em cada caso. Clinicamente, a distribuição da alopecia, a característica dos fios de cabelo e o acometimento de outras áreas pilosas foram considerados. Os critérios de DECH foram avaliados segundo os critérios do NIH (JAGASIA et al., 2015).

Informações sobre número e tipo de transplantes realizados, incidência de DECHc e acometimento cutâneo foram obtidos através do banco de dados do serviço de Transplante de Medula Óssea do HC/UFPR.

Registros de dermatoscopia de oito casos foram revisados. Em quatro casos não havia registros disponíveis.

A dermatoscopia do couro cabeludo foi realizada utilizando o aparelho

Dermlite II Hybrid acoplado a câmera digital em cinco casos, Handyscope (FotoFinder<sup>®</sup>) em um caso, e videodermatoscópio em dois casos, para registro de imagens. Foram avaliados os padrões dermatocópicos, com descrição dos achados e correlação histopatológica.

Foram revisados lâminas e blocos de biópsias de couro cabeludo arquivadas no Serviço de Anatomia Patológica do referido hospital, dos doze casos incluídos no estudo. Em cada caso, ao menos duas biópsias de couro cabeludo haviam sido obtidas. O material foi coletado com o auxílio de “*punches*” de 4mm de diâmetro. Os espécimes foram fixados em formol a 10%. Ao menos uma das amostras foi usada para corte transversal e outra para corte longitudinal. Foram revisadas amostras coradas por hematoxilina-eosina (H.E.).

As biópsias foram revisadas com auxílio de dermatopatologista experiente. No corte longitudinal, os critérios avaliados foram: epiderme, membrana basal, tipo e nível do infiltrado inflamatório, presença de trato cicatricial, infiltrado liquenoide, apoptose e sinais de foliculite. No corte transversal, os seguintes achados foram avaliados: número total de folículos, quantidade de pelos velos e terminais e a relação terminal:velo, presença de infiltrado liquenoide, trato cicatricial, tipo e localização do infiltrado inflamatório, além de apoptose e sinais de foliculite.



## 5. ANÁLISE DE RESULTADOS

Foram estudados doze casos de pacientes submetidos a transplante de medula óssea, com quadro de alopecia permanente. Entre eles, dez apresentavam alopecia permanente, com início após a quimioterapia de indução e persistência após 6 meses do TCTH. Dois casos apresentaram repilação total após a quimioterapia de indução e desenvolveram quadro de alopecia tardio, anos após o transplante (casos 8 e 12).

Onze casos foram submetidos a TCTH alogênico aparentado compatível e um foi submetido a TCTH autólogo. As doenças de base que levaram ao procedimento foram: anemia aplásica severa (n=4), anemia de Fanconi (n=1), leucemia mieloide crônica (n=2), leucemia mieloide aguda (n=3), leucemia linfóide aguda (n=1) e síndrome mielodisplásica (n=1). Nove casos eram do gênero feminino e três do gênero masculino.

A idade na época do transplante variou de 7-58 anos, e o tempo de evolução da alopecia no momento da biópsia foi de 1 ano e 7 meses a 23 anos. O tempo de seguimento pós-TCHT variou de 2 a 23 anos (TABELA 1).

TABELA 1- DADOS CLÍNICOS

CASO	GÊNERO	DOENÇA DE BASE	TCTH	IDADE NO TCTH	TEMPO DE SEGUIMENTO PÓS-TCTH
1	F	LMA	alogênico	29 anos	8 anos
2	F	Síndrome mielodisplásica	alogênico	35 anos	14 anos
3	F	LMA	alogênico	50 anos	11 anos
4	F	Anemia aplásica severa	alogênico	12 anos	17 anos
5	F	Anemia aplásica severa	alogênico	21 anos	9 anos
6	M	LMC	alogênico	27 anos	7 anos
7	F	Anemia aplásica	alogênico	29 anos	2 anos
8	M	Anemia de Fanconi	alogênico	9 anos	12 anos
9	F	LLA	alogênico	7 anos	16 anos
10	F	LMA	alogênico	31 anos	5 anos
11	F	LMC	autólogo	58 anos	7 anos

12      M                      Anemia aplásica severa      alogênico      21 anos                      23 anos

F= feminino

M= masculino

LLA= leucemia linfóide aguda

LMA= leucemia mieloide aguda

LMC= leucemia mieloide crônica

TCTH= transplante de células tronco hematopoiéticas

Quanto ao regime quimioterápico pré-TCTH, em três casos houve tentativa de tratamento quimioterápico antes do TCTH (3, 9 e 10). Nos demais, o único esquema quimioterápico a que foram submetidos foi o regime de condicionamento mieloablativo imediatamente antes do TCTH. Neste esquema padrão, usado na maioria dos condicionamentos pré-TCTH, o bussulfano foi utilizado em dez casos. Dois casos utilizaram apenas ciclofosfamida. (TABELA 2)

TABELA 2- ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO DE CONDICIONAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE

CASO	ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO
1	Bussulfano 77mg 6/6 h; ARA-C
2	Bussulfano 74 mg 6/6 h- 4 dias e Cy 4470 mg- 2 dias
3	Bussulfano 53 mg 6/6 h- 4 dias, Cy 3180mg-2dias
4	Bussulfano 12mg/kg, Cy 120mg/kg
5	Bussulfano 12mg/kg, Cy 120mg/kg
6	Bussulfano 16mg/kg
7	Bussulfano 12mg/kg, Cy 120mg/kg, ATG 5mg/kg
8	Cy 60 mg/kg
9	Cy 120mg/kg, irradiação corporal total hiperfracionada 1440 rads
10	Bussulfano 16 mg/kg, Cy 120mg/kg
11	Bussulfano 16mg/kg
12	Bussulfano 16 mg/kg, Cy 120mg/kg

ARA-C= citarabina

Cy= ciclofosfamida

ATG= globulina antitímócito

Entre os casos submetidos a TCTH alogênico (n=11), apenas um não apresentou sinais clínicos de DECH em outros órgãos (caso 4). Os outros

apresentaram sinais de envolvimento hepático (n=7), pulmão (n=4), e trato gastrointestinal (n=2), entre outros órgãos. A pele estava envolvida em cinco casos (5, 6, 8, 9, 10), confirmados por biópsia de lesão em região cervical e dorso de mão em dois deles (6 e 8), com padrão liquenoide, semelhante ao observado em couro cabeludo. (TABELA 3).

Na maioria dos casos, o doador havia sido do gênero feminino (2, 5, 7, 8, 9, 10, 12) e em quatro casos, do sexo gênero masculino (1, 3, 4, 6). No caso 11 foi realizado TCTH autólogo. (TABELA 3).

TABELA 3- ÓRGÃOS ACOMETIDOS PELA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA E GÊNERO DO DOADOR

CASO	CRITÉRIOS	GÊNERO DO DOADOR
1	DECHc fígado (siderose)	M
2	DECHc fígado moderado	F
3	DECHc intestino, pulmão e olhos	M
4	Ausência de critérios para DECH (TCTH alogênico)	M
5	DECHc pele, intestino, boca, pulmão, fígado, vagina)	F
6	DECHc pele	M
7	DECHc boca e fígado	F
8	DECHc pele, fígado, mucosa oral, ocular	F
9	DECHc pele, fâneros, boca, ocular, fígado, pulmão	F
10	DECHc fígado (hemossiderose), pele e pulmão	F
11	Ausência de DECH (TCTH autólogo)	TCTH autólogo
12	DECHc mucosa oral	F

DECH= doença do enxerto contra hospedeiro  
 DECHc= doença do enxerto contra hospedeiro crônica  
 F= feminino  
 M= masculino  
 TCTH= transplante de células tronco hematopoiéticas

Quanto a outras alterações dermatológicas, o caso 8 apresentava lesões vitiligóides, com poliose em cílios e sobrancelhas, e lesões liquenoides em lábio inferior e dorso de mão. O caso 12 também apresentava lesões vitiligóides em face

e couro cabeludo. Além disso, havia alteração ungueal (traquioníquia), em segundo e quinto quirodáctilos de mão esquerda no caso 7.

Entre outras comorbidades, o caso 1 apresentava hipotireoidismo, o caso 5 apresentava doença de Crohn, o caso 7, *diabetes mellitus*, o caso 9, panhipopituitarismo, hipotireoidismo, hepatite B e doença renal crônica, o caso 10, hipotireoidismo, e o caso 11, vitiligo.

As alterações endócrinas de todos os casos estão descritas na (TABELA 4), sendo mais prevalentes o hipotireoidismo e hipogonadismo.

TABELA 4- ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS

CASO	ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS
1	Hipotireoidismo; falência ovariana precoce após quimioterapia
2	Menopausa prévia ao TCTH
3	Falência ovariana após quimioterapia
4	Falência ovariana precoce após quimioterapia
5	Falência ovariana precoce após quimioterapia
6	Sem alterações
7	Diabetes
8	Deficiência de IGF-1
9	Hipotireoidismo, hipogonadismo (atrofia ovariana)
10	Hipotireoidismo, falência ovariana precoce após quimioterapia
11	Sem alterações
12	Sem alterações

IGF-1= fator de crescimento semelhante à insulina

TCTH= transplante de células tronco hematopoiéticas

Onze casos apresentaram um padrão de rarefação capilar difusa, enquanto apenas o caso 8 apresentou padrão de alopecia em placas. Os casos 6 e 12 apresentavam alopecia androgenética prévia ao transplante, com padrão de rarefação fronto-parietal.

O início da perda dos fios ocorreu após 1 a 2 semanas do início da quimioterapia, em todos os casos (eflúvio anágeno). Em dez casos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

9, 10 e 11), a repilação teve início em 8 a 12 meses, e manteve-se parcial, com o quadro de alopecia poupando na maioria dos casos a região occipital. Esta região apresentou maior densidade em relação às outras áreas do couro cabeludo em todos os pacientes, enquanto as regiões fronto-parietais foram as mais afetadas. Em um caso houve também alopecia proeminente na região temporal (caso 4). Nos casos 8 e 12 houve repilação completa após o eflúvio anágeno. No caso 8, a nova perda de fios teve início 11 anos após o transplante, em padrão de placas. No caso 12 já havia alopecia androgenética, porém 23 anos após o transplante houve nova perda nos fios remanescentes, com rarefação difusa, afetando linha de implantação occipital.

A cor dos cabelos foi mantida após a repilação na maioria dos casos. Em dois casos os novos fios apresentaram coloração mais escura (2 e 7), e nos casos 8 e 10 houve repilação com fios brancos. Houve encrespamento (*kinking*) após a repilação em cinco casos e afinamento dos fios em todos os casos. (TABELA 5) e (FIGURAS 1, 2, 3 e 4)

TABELA 5- RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

CASO	REPILAÇÃO APÓS QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO	PADRÃO DE ALOPECIA	COR DO CABELO APÓS O TRANSPLANTE	ENCRESPAMENTO APÓS O TRANSPLANTE
1	parcial	difusa	mantida	sim
2	parcial	difusa	mais escura	sim
3	parcial	difusa	mantida	sim
4	parcial	difusa	mantida	sim
5	parcial	difusa	mantida	não
6	parcial	difusa (AAG prévia)	mantida	não
7	parcial	difusa	mais escura	sim
8	completa	placas	fios brancos	não
9	parcial	difusa	mantida	não
10	parcial	difusa	fios brancos	não
11	parcial	difusa	mantida	não
12	completa	difusa (AAG prévia)	mantida	não

AAG= alopecia androgenética



FIGURA 1- ASPECTOS CLÍNICOS: CASOS 1 E 2

Rarefação capilar difusa, mais proeminente em região fronto-parietal.  
Fios finos e quebradiços.



FIGURA 2- ASPECTOS CLÍNICOS: CASOS 4 E 5

Rarefação capilar temporal no caso 4.  
Rarefação capilar fronto-parietal, com fios finos e quebradiços no caso 5.



FIGURA 3- ASPECTOS CLÍNICOS: CASOS 7 E 8

Caso 7: alopecia em região parietal, e traquioníquia em segundo e quinto quirodáctilos. Caso 8: alopecia em placa em couro cabeludo, poliose em cílios e sobrancelhas e lesão liquenoide em dorso de mão (seta).



FIGURA 4- ASPECTOS CLÍNICOS: CASOS 10 E 12

Caso 10: fios finos e frágeis, e numerosos fios brancos.  
Caso 12: alopecia e lesões vitiligóides.

Os dados de histopatologia foram avaliados em cortes transversais e longitudinais. Em 8 casos, foi observado um padrão não cicatricial com variabilidade no diâmetro das hastes capilares, aumento do número de folículos miniaturizados/velos, aumento de telógenos em relação aos anágenos e diminuição da densidade capilar normal (casos 1, 3, 4, 5, 7, 9, 10 e 11). (FIGURA 5)

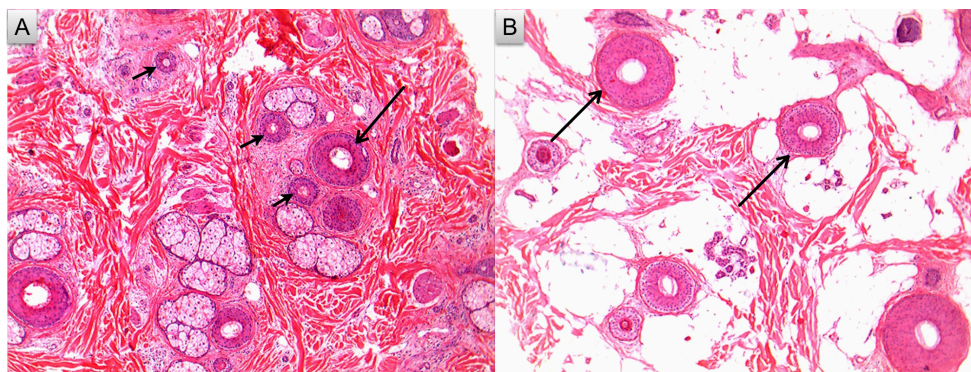


FIGURA 5- HISTOPATOLOGIA: ALOPECIA COM PADRÃO NÃO CICATRICAL

A: Tecido conjuntivo entre as unidades foliculares preservado. Aumento do número de folículos velos (setas curtas) e diminuição de folículos terminais (seta longa). Ausência de tratos fibrosos cicatriciais. B: Hipoderme com folículos terminais (setas longas), exibindo variação do diâmetro das hastes. (Coloração H.E.)

Os casos 2 e 6 apresentaram um padrão de alopecia cicatricial, com fibrose concêntrica ao redor dos folículos e infiltrado inflamatório liquenoide perifolicular. Um padrão liquenoide clássico foi descrito nos casos 6 e 12. No caso 12 havia redução de glândulas sebáceas, sem tratos fibrosos cicatriciais. (FIGURAS 6 e 7)



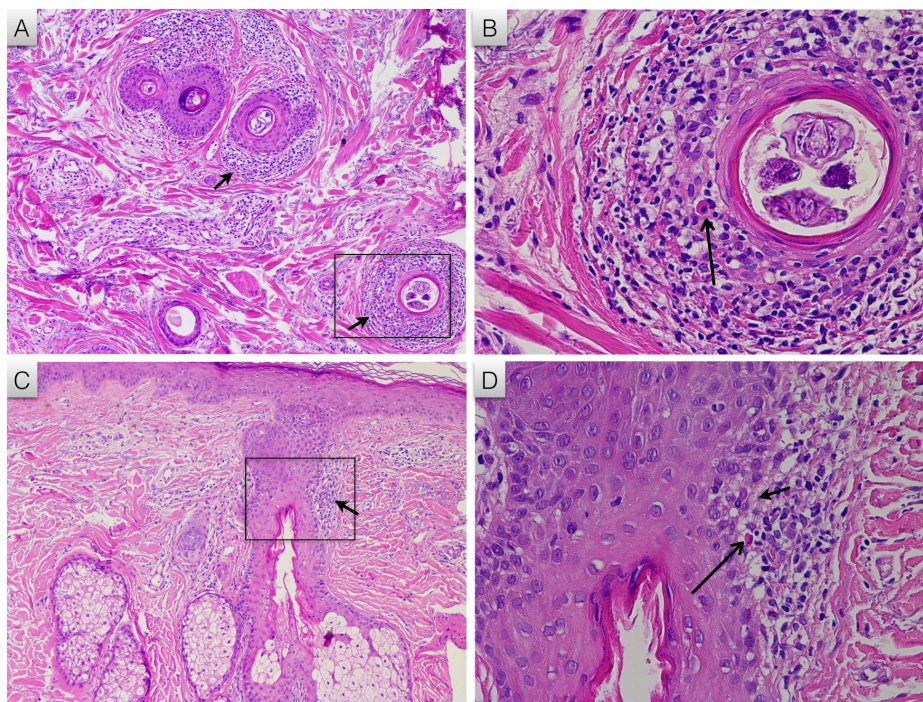


FIGURA 6- HISTOPATOLOGIA: ALOPECIA COM PADRÃO CICATRICIAL LIQUENOIDE

A: Corte transversal- presença de infiltrado inflamatório liquenoide perifolicular (setas). B: Maior aumento da área destacada em A: alterações de interface no epitélio folicular, e presença de queratinócitos necróticos (seta). C: Corte longitudinal- na região do istmo, presença de infiltrado inflamatório liquenoide perifolicular (seta). D: Maior aumento da área destacada em C- alterações de interface no epitélio folicular, e presença de queratinócitos necróticos (seta). Coloração H.E.

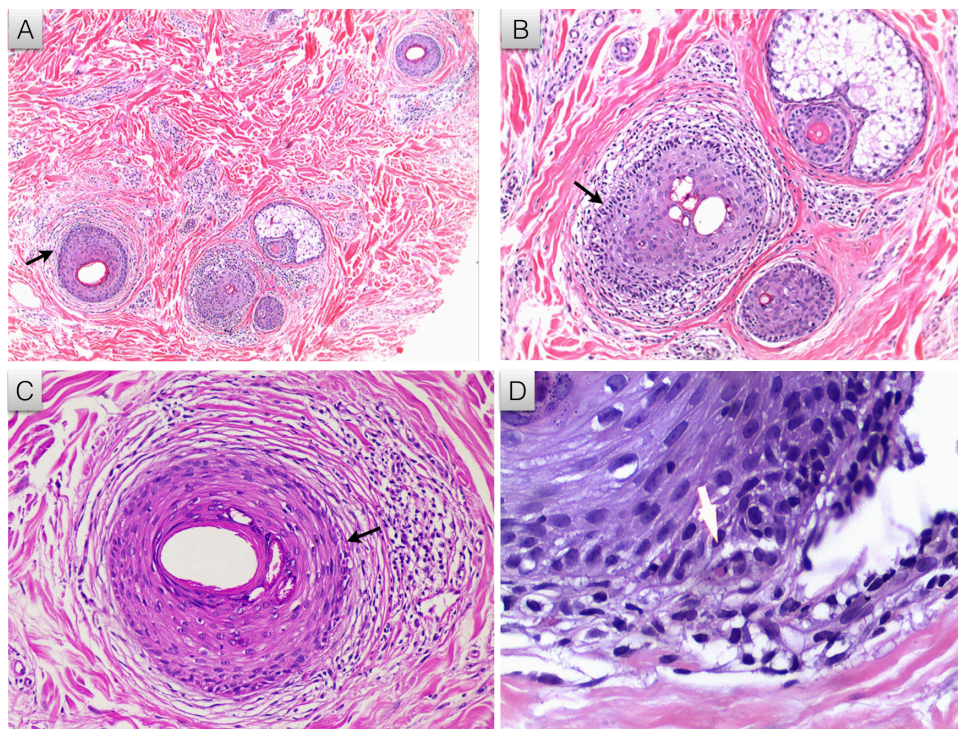


FIGURA 7- HISTOPATOLOGIA: ALOPECIA COM PADRÃO CICATRICAL LIQUENOIDE

A: Diminuição acentuada do número de folículos pilosos terminais. Presença de fibrose concêntrica perifolicular com infiltrado inflamatório linfocitário (seta). Tratos fibrosos cicatriciais. B: Fibrose concêntrica e infiltrado inflamatório liquenoide perifolicular (seta), em maior aumento. C: Focos de alteração vacuolar da camada basal do epitélio folicular (seta). D: Presença de queratinócitos apoptóticos (seta). Coloração H.E.

O caso 8 apresentou artefatos técnicos na biópsia de couro cabeludo, impossibilitando avaliação adequada das lâminas. Porém, foi realizada biópsia de lesão papular em dorso de mão, que apresentou histopatologia com dermatite de interface focal, liquenoide, compatível com diagnóstico de DECHc (FIGURA 8).

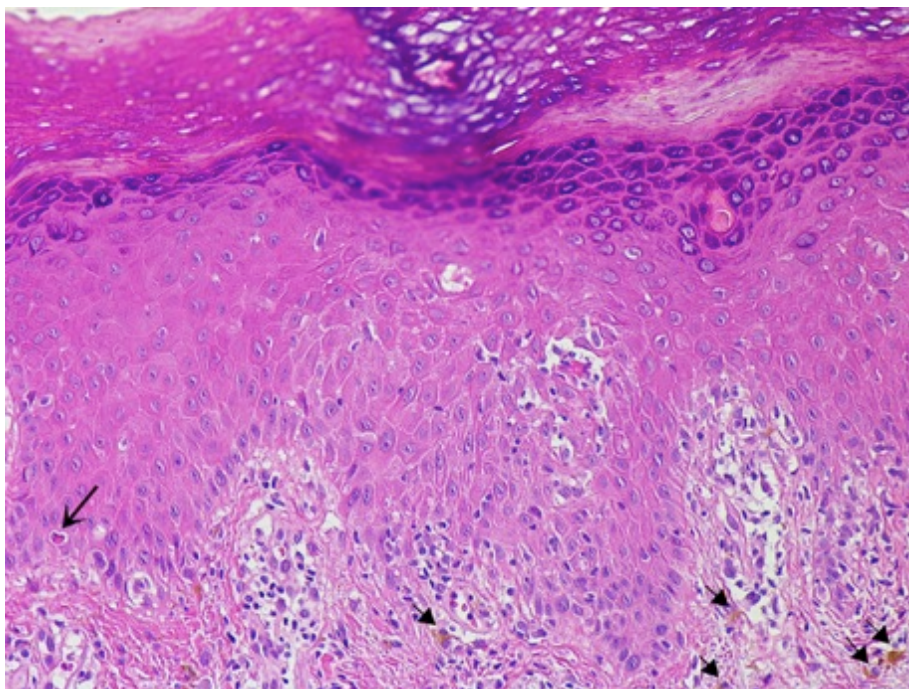


FIGURA 8- HISTOPATOLOGIA: PADRÃO LIQUENOIDE EM BIÓPSIA DE MÃO.

Biópsia cutânea de lesão liquenoide na mão mostrou acantose, hipergranulose, alteração vacuolar da camada basal, alguns queratinócitos necróticos (seta longa) e infiltrado linfocítico na parte superior da derme, acompanhado de melanófagos (setas curtas).

Nos cortes longitudinais, a epiderme apresentava-se sem alterações em todos os casos. Havia degeneração vacuolar da camada basal do epitélio folicular nos casos 6 e 12. A localização do infiltrado inflamatório linfocítico, observado em todos os casos, variou de acordo com o padrão de alopecia: nos casos de alopecia cicatricial liquenoide (2, 6 e 12 ) o infiltrado estava presente na região perifolicular. Já nos outros casos de alopecia permanente com padrão não cicatricial, os linfócitos apareciam em localização perivascular, exceto nos casos 9 e 11, em que não foi observado infiltrado inflamatório significativo, apesar dos diversos recortes da amostra.

Tratos fibrosos cicatriciais nos cortes longitudinais foram vistos nos casos 2 e 6, corroborando os achados dos cortes transversais, e apoptose de queratinócitos foi observada nos casos 6 e 12.

Na TABELA 6 estão descritos o número total de folículos bem como a relação terminal:velo em cada caso. A TABELA 7 mostra as datas das biópsias e os padrões histológicos encontrados.

TABELA 6- NÚMERO TOTAL DE FOLÍCULOS E RELAÇÃO TERMINAL:VELO

CASO	NTF	TERMINAL	VELO	TERMINAL:VELO
1	19	6	13	1:2
2	30	7	21	1:3
3	14	2	12	1:6
4	25	4	19	1:5
5	17	3	14	1:4
6	12	1	11	1:11
7	19	18	1	18:1
8	13	5	8	1:1,6
9	16	7	9	1:1,2
10	21	19	2	9,5:1
11	16	5	11	1:2
12	22	6	16	3:8

NTF= número total de folículos

TABELA 7- DETALHES DA HISTOLOGIA

CASO	DATA DA BIÓPSIA	TRATOS FIBROSOS CICATRICIAIS	PADRÃO HISTOLÓGICO	OUTROS
1	28/03/11	não	não cicatricial	tricomalácia focal
2	19/12/11	sim	cicatricial	liquenoide
3	28/03/11	não	não cicatricial	
4	11/12/06	não	não cicatricial	
5	20/09/10	não	não cicatricial	
6	12/01/11	sim	cicatricial	liquenoide
7	09/10/15	não	não cicatricial	tricomalácia focal
8	19/05/15	não	inconclusivo	artefatos técnicos
9	10/03/15	não	não cicatricial	
10	22/10/15	não	não cicatricial	discreta fibrose concêntrica perifolicular

11	23/01/12	não	não cicatricial	
12	03/08/16	não	cicatricial	liquenoide

---

Havia registros da dermatoscopia em 8 casos. Entre eles, quatro casos com padrão histológico não cicatricial (1, 7, 9 e 10) e três com padrão histológico cicatricial/liquenoide (2, 6 e 12), além do caso 8.

A FIGURA 9 mostra o padrão de dermatoscopia normal do couro cabeludo.

Comparada ao padrão normal, as dermatoscopias dos casos 1, 7, 9 e 10 mostraram variabilidade no diâmetro dos fios, com aumento de pelos velos em relação a terminais, com padrão semelhante à alopecia androgenética. Em dois casos mais severos havia numerosos folículos vazios (casos 1 e 10) (FIGURA 10).



FIGURA 9: DERMATOSCOPIA NORMAL DO COURO CABELUDO

Unidades foliculares com duas a três hastes, com pouca variabilidade no diâmetro das hastes.

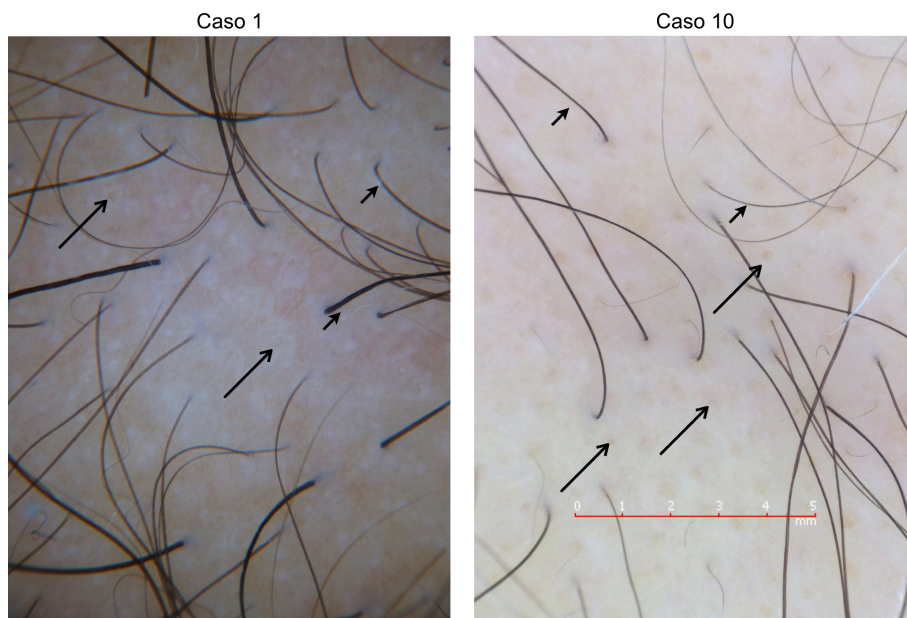


FIGURA 10- PADRÃO DERMATOSCÓPICO DE CASOS COM ALOPECIA DE PADRÃO HISTOLÓGICO NÃO CICATRICIAL

Varição de diâmetro das hastes e unidades foliculares com haste única (setas curtas), óstios foliculares vazios (setas longas)

Nos casos 6 e 8 foi observado eritema e hiperqueratose perifolicular na região de maior rarefação capilar, com redução de aberturas foliculares, caracterizando áreas irregulares de alopecia cicatricial. No caso 2, a dermatoscopia mostrou eritema perifolicular, além de variabilidade no diâmetro dos fios e áreas com redução de aberturas foliculares. O caso 12 apresentou hipocromia, além de hiperqueratose perifolicular e redução de aberturas foliculares, com presença de placas brancas atróficas (FIGURA 11).

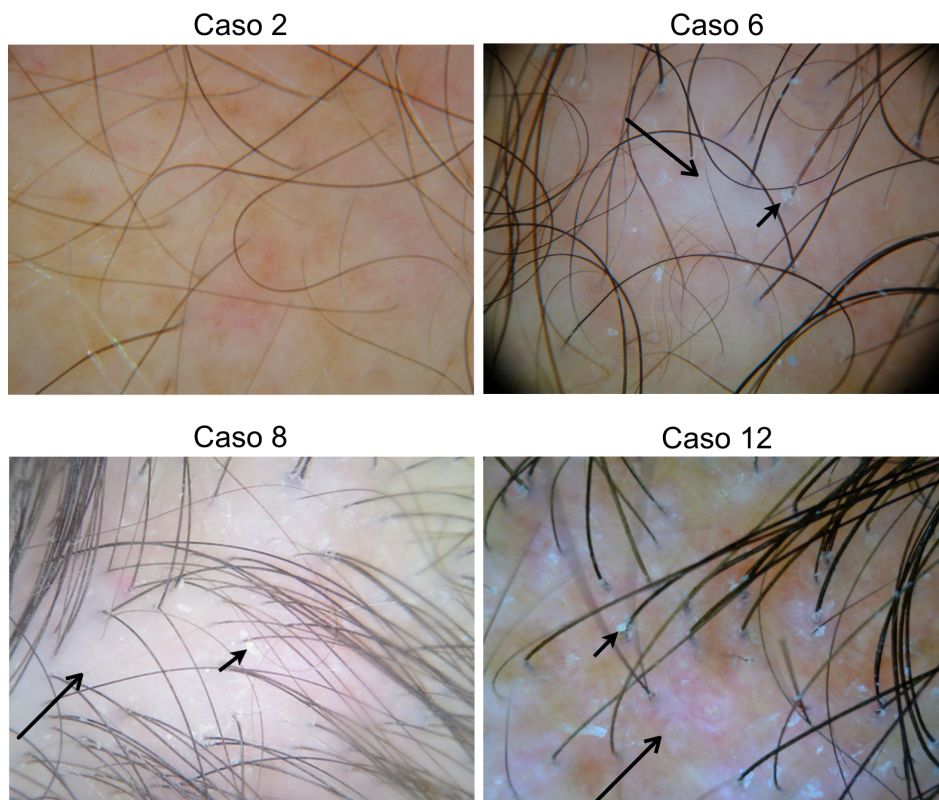


FIGURA 11- PADRÃO DERMATOSCÓPICO DE CASOS COM ALOPECIA DE PADRÃO HISTOLÓGICO CICATRICIAL LIQUENOIDE

Caso 2- eritema e redução de aberturas foliculares. Casos 6, 8 e 12- hiperqueratose perifolicular (setas curtas), placas brancas atróficas (setas longas).

As dermatoscopias foram realizadas concomitantemente às biópsias nos casos 6, 7, 8, 9, 10 e 12. No caso 2 um intervalo de dois meses entre a biópsia analisada e a dermatoscopia registrada foi observado, enquanto no caso 1, a data de realização da dermatoscopia não foi identificada.

Quanto ao tratamento, um caso com diagnóstico de DECHc em couro cabeludo (2) recebeu fototerapia UVB-NB (115 sessões em 2 anos), com melhora clínica, especialmente no comprimento dos fios. Outro caso (12) foi tratado com esquema de corticoterapia sistêmica (prednisona), com ilhotas de repigmentação visíveis após 4 semanas, e melhora no aspecto clínico da alopecia (FIGURA 12).

Já nos casos de alopecia não cicatricial, foi usado minoxidil 5% tópico, com resposta discreta. Agentes anti-androgênicos foram usados em casos com falência ovariana. Espironolactona foi usada em três casos (2, 4 e 5) e finasterida em um caso (3), com aparente melhor resposta no que usou finasterida.

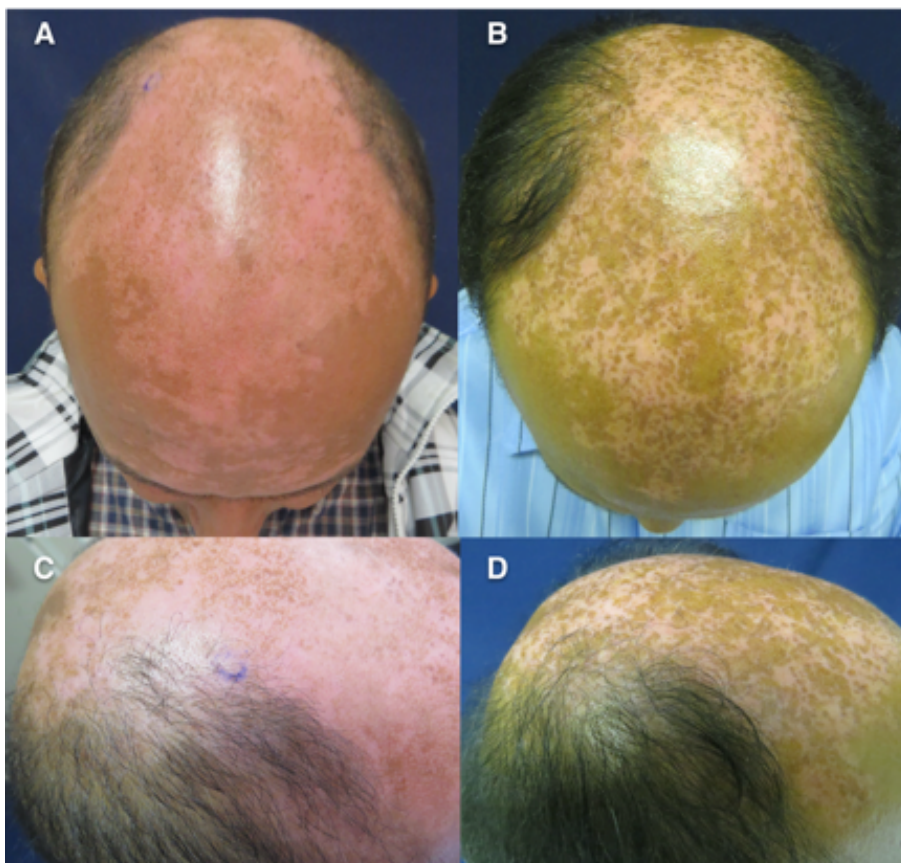


FIGURA 12- RESPOSTA AO TRATAMENTO CLÍNICO DE CASO DE DECHc EM COURO CABELUDO

A e C: caso 12 antes do tratamento, com áreas de acromia em couro cabeludo e alopecia. B e D: quatro semanas após o tratamento com prednisona, com ilhotas de repigmentação e repilação.



## 6. DISCUSSÃO

Neste estudo, foram identificados 12 casos de alopecia permanente após TCTH, 11 submetidos a TCTH alogênico e 1 submetido a TCTH autólogo, sendo a maior série de casos de alopecia permanente após TMO com dados histopatológicos e dermatoscópicos.

O (QUADRO 3) resume os estudos disponíveis na literatura sobre alopecia permanente após quimioterapia, envolvendo tanto casos com neoplasias hematológicas, submetidos a TCTH, quanto casos com outros diagnósticos.

QUADRO 3- DETALHES DOS ESTUDOS SOBRE ALOPECIA PERMANENTE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA

Estudo, ano	Número de casos	Sexo (masculino: feminino)	Idade média	Doença	Agentes quimioterápicos
Baker et al, 1991	6	3:3	26.5	Neoplasia hematológica	BuCy
Vowels et al, 1993	18	9:9	6.8	Neoplasia hematológica, histiocitose, doença de depósito, neuroblastoma e talassemia	BuCyMel, BuCy, CyTBI
Tornebohm-Roche et al, 1995	1	Feminino	NR	Trombocitemia essencial	Interferon alfa-2a
Ljungman et al, 1995	31	16:15	36	Neoplasia de células germinativas, anemia aplásica, defeito enzimático	BuCy
Gateley et al, 1997	1	Feminino	62	Câncer de mama	tamoxifeno
Ayoub et al, 1997	1	Feminino	NR	Câncer de mama	tamoxifeno

Tran et al, 2000	1	Feminino	23	Leucemia mieloide crônica	BuCy
Puglisi et al, 2001	1	Feminino	53	Câncer de mama	tamoxifeno
de Jonge et al, 2002	17	NR	43	Câncer de mama, neoplasia hematológica	CTC
Tosti et al, 2005	2	0:2	26	Síndrome mieloproliferativa aguda, mieloma múltiplo	BuCy, BuMel
Machado et al, 2007	6	2:4	45	Neoplasia hematológica, sarcoma de Ewing,	BuCy, BuCyVP16 CyTBI,
Prevezas et al, 2009	2	0:2	56	Câncer de mama	DoLe, Pa
Perez-Crespo et al, 2009	1	Feminino	7	Síndrome de Blackfan Diamond	BuCy
Tallon et al, 2010	1	Feminino	72	Câncer de mama	DoCaT
Palamaras et al, 2011	7	0:7	41	Câncer de mama, neoplasia hematológica	DoCi, DoEp, DoEpCy, BuCy, BuMel
Miteva et al, 2011	10	NR	NR	Leucemia mieloide aguda, câncer de mama e câncer de pulmão	Bu, Do, CiVP16
Choi et al, 2014	19	10:9	9	Leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda,	BuFluVPATG, BuCyATG CarboThioVP /CyMEL

				neuroblastoma, meduloblastoma, síndrome mielodisplásica	
Kluger et al, 2012	20	0:20	56	Câncer de mama	FECDo
Champagne et al, 2015	1	Feminino	22	Leucemia mieloide aguda	BuFlu,thio- tepa, ATG
<b>Estudo atual</b>	<b>12</b>	<b>3:9</b>	<b>34</b>	<b>Leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfoide aguda, síndrome mielodisplásica, anemia de Fanconi, anemia aplásica severa</b>	<b>BuCy, BuCyATG, CyTBI</b>

Ac: Actinomicina; Ad: Adriamicina; Ci: cisplatina; CTC:, thiotepa, carboplatina; Cy: ciclofosfamida; Do: docetaxel; Ep: epirrubicina; Le: letrozole; Mel: melfalan; NR: não descrito; Pa: paclitaxel; TBI: irradiação corporal total; Vi: vincristina; VP16: etoposide; Carbo: carboplatina; T: trastuzumab; Flu: fludarabina; ATG: globulina antitímócito; FEC: fluorouracil,epirrubicina, ciclofosfamida.

Os estudos com maior número de casos com histopatologia são estudos incluindo outros esquemas quimioterápicos para tratamento de outros cânceres (MITEVA, M. et al, 2011 e KLUGER, N. et al, 2012), conforme demonstrado no QUADRO 3. MITEVA, M. et al, 2011, apresentaram uma série de 10 pacientes com um padrão de alopecia não cicatricial, com um número reduzido de folículos terminais, aumento do número de folículos miniaturizados e de telógenos. KLUGER, N. et al, 2012, avaliaram histologicamente 15 pacientes com alopecia permanente submetidas a quimioterapia para tratamento de câncer de mama, com padrão histológico semelhante ao anterior em 8 casos. Em três casos (20%), o padrão histológico foi de couro cabeludo normal, e nos outros casos havia apenas infiltrado inflamatório linfocitário perivascular ou perifolicular.

Nos casos de alopecia permanente induzida por quimioterapia, os dados de histopatologia apontam para um padrão não cicatricial, semelhante à alopecia androgenética, e bussulfano foi o agente quimioterápico mais implicado na literatura.

Nesta série, os achados histopatológicos de oito casos (1, 3, 4, 5, 7, 9, 10 e 11) corroboram as recentes descrições de um padrão específico para alopecia permanente induzida por quimioterapia. Uma rarefação difusa permanente e não cicatricial do couro cabeludo parece definir a fase final da alopecia permanente induzida pelo bussulfano e/ou ciclofosfamida. Em quatro casos deste grupo (1, 7, 9 e 11), a dermatoscopia mostrou variabilidade no diâmetro dos fios, com fios finos e frágeis, alguns distróficos, redução da densidade capilar normal e óstios foliculares vazios nos casos mais severos, com correlação histopatológica.

A alopecia permanente induzida por quimioterapia é ainda pouco estudada, mas apresenta características intrigantes, pois é irreversível e não cicatricial, ao contrário de outras alopecias ditas como permanentes. Diversas hipóteses foram desenvolvidas para justificar este achado, entre elas a de que o quimioterápico poderia precipitar uma alopecia androgenética em pacientes predispostos. Esta hipótese explicaria tanto alguns achados clínicos (rarefação predominante na região andrógeno-dependente do couro cabeludo, em muitos casos) como achados histopatológicos (padrão de alopecia não cicatricial com redução da relação terminal:velo). Porém não é compatível com a clínica de alopecia extensa e difusa, e cabelos curtos, frágeis e esparsos observada na alopecia permanente induzida por quimioterapia. Além disso, os corpos de Arao-Perkins não estão localizados no padrão característico descrito na alopecia androgenética. Outra hipótese é a redução de células tronco no *bulge* ou papila folicular. Foi sugerido que depois de um dano agudo da matriz, os queratinócitos morrem e os remanescentes da matriz falham em reestabelecer contato com a papila dérmica subjacente (MITEVA, M. et al, 2011).

Ainda não há dados suficientes na literatura para definir alguns questionamentos relacionados ao tema, já que nem todos os pacientes desenvolvem alopecia permanente após uso de bussulfano ou outros quimioterápicos.

Dez casos deste estudo foram submetidos ao uso de bussulfano, e dois (8 e 9) foram submetidos a regime de condicionamento quimioterápico apenas com ciclofosfamida. Não houve diferença do padrão clínico de alopecia entre os casos submetidos a bussulfano e os que foram submetidos exclusivamente à ciclofosfamida, embora o número de casos limite esta avaliação.

Quanto à dose de quimioterápico, os casos foram submetidos a esquema padrão de quimioterapia de indução, em que o bussulfano é utilizado por via oral na

dose de 12mg/kg a 16mg/kg, com farmacocinética variável individualmente. Dessa forma, não foi possível avaliar a influência de variações de dose no desenvolvimento de alopecia. Porém, este fato já foi demonstrado por LJUNGMAN, P. et al., 1995, que concluíram que a concentração mínima média de bussulfano foi significativamente maior em pacientes que desenvolveram alopecia após o transplante, comparado aos que não desenvolveram.

Além do tipo e dosagem de quimioterápicos, um fator pouco estudado, que pode estar envolvido na patogênese da alopecia permanente após TCTH, é o desenvolvimento da DECHc. Nos casos descritos neste estudo, ela parece ter papel crucial na persistência da alopecia após TCTH alogênico.

Apesar de clinicamente ser uma característica observada, ainda não há estudos sobre os aspectos histopatológicos e dermatoscópicos de casos de alopecia permanente como manifestação de DECHc em couro cabeludo.

O Serviço de TMO do HC/UFPR realizou o primeiro transplante de medula óssea em 1979. Nos últimos 10 anos, foram realizados 801 transplantes (2006-2015), com uma média de 72 transplantes alogênicos e 8 transplantes autólogos, por ano. A taxa de incidência de DECHc foi de 23,4% (168 casos em 718 transplantes alogênicos) neste período. Entre os casos com DECHc, 43,5% apresentaram acometimento cutâneo, segundo o banco de dados do Serviço de TMO.

Segundo LEE SJ et al., 2003, 60 a 70% dos casos desenvolvem DECHc em algum momento do curso pós-TCTH alogênico. Pacientes submetidos a TCTH autólogo não desenvolvem DECHc. A pele é o órgão mais envolvido, acometendo de 75% a 90% dos pacientes. A incidência encontrada de DECHc em nosso hospital foi menor (23,4%) do que os 60 a 70% descritos na literatura, bem como o acometimento cutâneo, segundo o banco de dados do Serviço de TMO. Porém, é possível a existência de viés por falta de registro dos casos com os quais foi perdido o contato ou mesmo falta de avaliação especializada do dermatologista, nos casos de envolvimento cutâneo.

As apresentações clássicas são as lesões semelhantes ao líquen plano ou esclerodermoides. Alopecia é citada como manifestação clínica de DECHc, porém os dados da literatura são escassos.

Os dados de histopatologia demonstraram dois padrões bem definidos. Além dos oito casos que apresentaram um padrão não cicatricial, semelhante à alopecia

androgenética (1, 3, 4, 5, 7, 9, 10 e 11), três casos mostraram um padrão cicatricial (casos 2, 6 e 12), com infiltrado inflamatório liquenoide perifolicular, semelhante ao que se vê em DECHc líquen plano-símile em outras localizações da pele. O caso 8 apresentou biópsia com limitações para interpretação adequada.

O diagnóstico de DECHc requer pelo menos uma manifestação diagnóstica de DECHc ou ao menos uma manifestação distintiva, se associada a histopatologia, testes laboratoriais ou radiológicos, demonstrando assim a importância da realização de biópsias. De acordo com o NIH, as lesões líquen plano símiles não requerem biópsia para estabelecer o diagnóstico. Já alopecia é considerada característica distintiva, mas não suficiente para estabelecer o diagnóstico, na ausência de uma biópsia confirmatória.

As biópsias são recomendadas para confirmação da DECHc ativa, em casos sem diagnóstico, mas com apenas características clínicas distintivas de DECHc e para a exclusão de outros diagnósticos. O pré-requisito para o diagnóstico final adequado é a correlação dos achados patológicos e clínicos.

Nenhum estudo prévio havia demonstrado dados histopatológicos com alterações liquenoides em biópsias de casos de alopecia permanente após TCTH. TEKIN, N. et al., 2005, haviam relatado um paciente com alopecia permanente associada a DECHc descrevendo um quadro clínico semelhante ao de nossos casos, mas sem achados dermatoscópicos e histológicos. Outros poucos estudos fizeram referência quanto à presença de DECHc nos pacientes com quadros de alopecia permanente, citando como possível fator causal. (VOWELS et al., 1993; MACHADO, M. et al, 2007; TRAN, D, et al , 2000; PEREZ-CRESPO, M., et al , 2009. O estudo de KIM, S. et al, 2010, com 100 pacientes apresentando DECHc, descreveu apenas uma biópsia de couro cabeludo com atrofia da epiderme, infiltrado inflamatório e esclerose na derme, compatível com alopecia cicatricial.

Nos três casos de alopecia cicatricial descritos neste estudo (2, 6 e 12), a histopatologia mostrou-se fundamental para o diagnóstico de alopecia como manifestação de DECHc, visto que o padrão clínico é muito semelhante a outras causas de alopecia. O diagnóstico final foi DECHc em couro cabeludo nestes três casos, que apresentaram um critério histopatológico específico (infiltrado liquenoide) e um sinal clínico distintivo (alopecia), preenchendo critérios clínicos e histopatológicos de acordo com o NIH.

Além das características histológicas, outros achados foram complementares para definir a alopecia como DECHc de couro cabeludo, tais como a presença de lesões líquen plano símile na pele com alterações liquenoides à histologia (casos 6 e 8), e lesões vitiligóides (caso 12). A ausência de DECH cutâneo não impediu o diagnóstico de DECH de couro cabeludo ( casos 2 e 12).

O padrão clínico mais frequente do DECH de couro cabeludo foi alopecia difusa, sendo a rarefação fronto-parietal, com fios finos e frágeis, poupando linhas frontal e occipital no caso 2 e linha occipital no caso 6, alopecia fronto-parietal de padrão androgenético no caso 12, e em placa apenas no caso 8.

Em relação à dermatoscopia, os casos 6 e 8 foram semelhantes, com hiperqueratose perifolicular proeminente, achado característico do líquen plano clássico de couro cabeludo, e presente em outras alopecias cicatriciais. No caso 2 este achado não foi observado, porém a presença de áreas irregulares de eritema com redução de aberturas foliculares também remete ao diagnóstico de alopecia cicatricial. A ausência de hiperqueratose perifolicular neste caso pode ter sido devido ao fato de a dermatoscopia ter sido realizada após início do tratamento com fototerapia. No caso 12, a discromia perifolicular, evidenciada à dermatoscopia, é um achado importante para o diagnóstico de DECHc.

O padrão de rarefação capilar difusa, proeminente em região fronto-parietal na maioria dos casos, foi observado tanto nos casos com histopatologia de padrão cicatricial quanto não cicatricial, exceto o caso 8, que apresentou padrão de alopecia em placas, mais sugestivo de alopecia cicatricial. Dessa forma, as biópsias de couro cabeludo e dermatoscopia foram fundamentais para investigação.

Segundo HYMES, SR et al., 2012, doador do sexo feminino com receptor do sexo masculino é um fator de risco para desenvolvimento de DECH. Neste estudo, este fato ocorreu em dois casos ( 8 e 12), que apresentaram diagnóstico de DECHc em couro cabeludo.

A real incidência de alopecia permanente após TCTH não é conhecida; os dados da literatura são extremamente controversos, variando de 0,9%, em estudo retrospectivo, (MACHADO, M. et al, 2007) a 47% em estudo prospectivo (LJUNGMAN, P. et al., 1995). KIM, S. et al, 2010, encontraram uma incidência de alopecia de 3 em 100 pacientes com diagnóstico de DECHc.

Em nosso estudo, em hospital de referência para realização de TCTH, encontramos 12 casos de alopecia permanente após TCTH. Entre eles, apenas três apresentaram um padrão liquenoide cicatricial na biópsia do couro cabeludo.

A presença de DECH crônica poderia influenciar, podendo representar até mesmo um fator de confusão, pois as duas condições podem coexistir. O quadro clínico da alopecia mostrou-se muito semelhante entre os casos, e isoladamente não apresentou características importantes para o diagnóstico da causa da alopecia, exceto pela história evolutiva ou por lesões de pele associadas sugestivas de DECH, como despigmentação ou pápulas liquenoides.

Conforme observado por KIM, S. et al, 2010, a persistência ou o desenvolvimento de nova alopecia após o transplante podem estar associados a DECHc, e não eflúvio anágeno. Nos casos deste estudo, dois com diagnóstico de DECHc (8 e 12) repilaram completamente após o eflúvio anágeno, porém desenvolveram novo quadro de alopecia anos após o transplante. Esse dado clínico poderia auxiliar no diagnóstico de alopecia como manifestação de DECHc, já que em todos os casos do grupo de padrão não cicatricial não houve repilação completa após a quimioterapia de indução e persistiram com alopecia parcial após 6 meses. Esta última história evolutiva foi associada com o diagnóstico de alopecia permanente induzida por quimioterapia, nesta série de casos.

Possivelmente, a história natural da DECHc em couro cabeludo apresenta duas fases: a primeira inflamatória, com infiltrado liquenoide perifolicular, e a segunda cicatricial, semelhante ao líquen plano pilar, e de forma semelhante também à evolução da DECHc cutânea, com uma fase inicial liquenoide e uma esclerodermoide, que se desenvolve posteriormente. Dessa forma, na fase final o infiltrado inflamatório não é encontrado, restando apenas fibrose.

Clinicamente, a fase inicial apresenta-se com alopecia difusa ou em placas, com hiperqueratose perifolicular à dermatoscopia, e a fase final com placas esclerodermoides de aspecto cicatricial, com redução de aberturas foliculares.

A dermatoscopia auxiliou na distinção entre alopecia cicatricial e não cicatricial, sendo um exame complementar valioso também para guiar a realização da biópsia, conforme já demonstrado por MITEVA & TOSTI, 2011.

Nenhum estudo prévio havia documentado dados dermatoscópicos em casos de alopecia permanente após TCTH. Houve correlação da dermatoscopia e histopatologia em todos os casos avaliados (1, 2, 6, 7, 9, 10 e 12), com dois padrões



distintos, um semelhante à alopecia androgenética em quatro casos com diagnóstico de alopecia permanente induzida por quimioterapia (1, 7, 9 e 10), e outro semelhante ao líquen plano pilar clássico nos casos com diagnóstico de DECHc (2, 6, e 12). Esta correlação é de grande importância tanto para a suspeita diagnóstica quanto para seguimento clínico. O caso 8 apresentou dermatoscopia sugestiva de padrão cicatricial liquenoide, porém não foi possível avaliação histopatológica adequada.

Outras causas de queda de cabelo após TCTH alogênico devem ser excluídas, incluindo problemas metabólicos, disfunção endócrina, infecção do couro cabeludo, eflúvio telógeno e alopecia androgenética. Sete casos estudados (1, 2, 3, 4, 5, 9 e 11) apresentavam falência ovariana. Destes, cinco foram induzidas pela quimioterapia, e dois casos já apresentavam menopausa antes do TCTH. Quatro delas estavam em terapia de reposição hormonal, com tratamento regular. O padrão clínico, dermatoscópico e histopatológico foi muito semelhante entre os casos que apresentavam falência ovariana e os que apresentavam função ovariana normal, e entre os que usavam terapia de reposição hormonal e os que não usavam. Dois casos apresentavam hipotireoidismo, com tratamento adequado.

As alterações endócrinas parecem não influenciar de forma significativa o padrão de alopecia permanente após TCTH. Conforme observado por MACHADO, M. et al., 2007, a incidência de alterações endócrinas nos pacientes após TCTH é muito maior que a incidência de alopecia permanente. Além disso, rarefação de sobrancelhas, cílios, pelos axilares e de região pubiana concomitante à rarefação capilar, característica encontrada na maioria dos pacientes, não corrobora a ação androgênica direta como fator causal, embora possa atuar como fator contribuinte. Assim, nas pacientes com hipogonadismo, a alteração hormonal não explica rarefação difusa em couro cabeludo tão significativa, mas deve contribuir em certo grau, visto que há predominância em região fronto-parietal (padrão de alopecia androgenética).

Quanto ao tratamento, os casos com alopecia não cicatricial foram tratados com minoxidil e agentes antiandrógenos, com resposta limitada clinicamente. Os dados clínicos e histológicos e a resposta pobre a vários tratamentos descritos na literatura, nesses casos, levam a conclusão que o mecanismo de alopecia não cicatricial induzida por quimioterapia seria toxicidade a células do bulge ou da matriz, irreversível, sem inflamação e sem desenvolvimento posterior de fibrose. Os casos

com diagnóstico de DECHc responderam à fototerapia e corticóide sistêmico, com respostas evidentes nos casos 2 e 12, respectivamente. A fototerapia como opção terapêutica foi descrita em um único relato de caso na literatura, também com boa resposta. (TEKIN, N. et al., 2005). O diagnóstico de DECHc de couro cabeludo ainda em fase inflamatória possibilita melhor resposta ao tratamento, evitando progressão para fase cicatricial.

Esses dois padrões histológicos: rarefação difusa permanente e não cicatricial (n=8) e cicatricial liquenoide/DECH crônico (n=3) foram observados em nosso estudo, caracterizando os dois padrões distintos de alopecia permanente após TCTH. O caso 4, único submetida a TCTH alogênico sem sinais de DECH, também apresentou o mesmo padrão não cicatricial, que representaria os efeitos do bussulfan e/ou ciclofosfamida no desenvolvimento da alopecia.

Um dado interessante é que o padrão do quadro clínico e histológico visto no caso 4 foi muito semelhante aos outros casos 1, 3, 5, 7, 9 e 10, que apresentavam sinais de DECH crônico em outros órgãos, mas sem critérios na biópsia de couro cabeludo.

No caso 7, havia discreta fibrose concêntrica perifolicular na histopatologia, e cabelos grisalhos, que surgiram após o transplante. Além disso, apresentava lesões ungueais (traquioníquia), e ceratose pilar, características que podem estar presentes no quadro de DECHc. Porém, globalmente, o padrão histopatológico foi de alopecia não cicatricial, semelhante à alopecia androgenética.

Algumas limitações devem ser consideradas na análise dos dados. A biópsia de couro cabeludo não foi realizada pelo mesmo operador, com possíveis falhas técnicas, o que foi verificado no caso 8; a escolha do local da biópsia também variou, sendo examinador-dependente. Nas alopecias cicatriciais, especialmente, o local da biópsia pode não corresponder a uma amostra adequada, já que em muitos casos o infiltrado inflamatório é focal. O auxílio da dermatoscopia é fundamental neste aspecto.

Outro fator de viés foi o tempo variável de realização da biópsia após o desenvolvimento da alopecia. No caso 12, a biópsia foi realizada três meses após o surgimento da alopecia e despigmentação em face e couro cabeludo, e não foram encontrados tratos fibrosos cicatriciais, apenas infiltrado inflamatório liquenoide perifolicular, provavelmente pela evolução inicial. Já nos casos 2 e 6, o tempo entre o início da queda dos fios e a realização das biópsia foi de 8 anos e 2 anos,

respectivamente. Nestes dois casos foram observados tratos fibrosos cicatriciais.

Outra limitação é quanto à identificação dos casos de alopecia permanente, já que a maior preocupação é com a viabilidade do enxerto, e alopecia é uma complicação pouco discutida. Dessa forma, este número de casos deve ter sido subestimado, já que apenas os casos que tinham queixa de alopecia foram avaliados. O maior número de mulheres pode também ser explicado pela maior frequência com que este grupo procura tratamento para alopecia, em relação aos homens.

Por fim, um novo estudo prospectivo deve ser realizado, com pacientes acompanhados quanto ao padrão capilar antes e após o transplante, sem variação no tempo de realização das biópsias, para que o estágio evolutivo da alopecia possa ser melhor avaliado, e para que seja possível estimar a incidência desta condição. Os pacientes transplantados configuram um grupo vulnerável para este tipo de estudo, por envolver o procedimento de biópsia cutânea.

Por ser um evento raro, um estudo multicêntrico, com maior número de casos, poderia avaliar melhor esta condição.

## 7. CONCLUSÕES

Doze casos com alopecia permanente pós-TCTH foram avaliados. Clinicamente, os padrões de alopecia foram semelhantes, com alopecia de padrão difuso na maioria dos casos. Dois padrões histopatológicos distintos foram encontrados, um cicatricial liquenoide, semelhante ao líquen plano pilar, e outro não cicatricial, semelhante à alopecia androgenética. Da mesma forma, dois padrões dermatoscópicos foram observados, com correlação entre dermatoscopia e histopatologia.

Ao avaliar uma alopecia permanente após TCTH, deve-se levar em conta o tipo de quimioterápico e suas doses utilizadas e a presença de DECHc. A biópsia de couro cabeludo demonstrou ter um impacto importante sobre o diagnóstico diferencial e a definição terapêutica nos casos de alopecia permanente após TCTH, com o padrão não cicatricial, semelhante à alopecia androgenética, associado ao diagnóstico de alopecia permanente induzida por quimioterapia, e o padrão liquenoide cicatricial associado ao diagnóstico de DECHc em couro cabeludo. Clinicamente, a presença de lesões vitiligoides ou liquenoides em pele chamam a atenção para o diagnóstico de DECHc. A dermatoscopia apresentou características importantes para distinção dos dois padrões, e mostrou ser ferramenta útil para guiar a biópsia, para diagnóstico e seguimento clínico. A hiperqueratose perifolicular observada à dermatoscopia mostrou-se como característica marcante para identificar casos de DECHc em couro cabeludo. Os dados de dermatoscopia possibilitam diagnóstico precoce de alterações de DECHc em pacientes após TCTH.

A fototerapia e corticoterapia sistêmica mostraram bons resultados e parecem ser opções terapêuticas importantes em casos de DECHc do couro cabeludo, principalmente em estágios evolutivos iniciais, quando há inflamação evidente, evitando a progressão para a fase cicatricial. No entanto, se a biópsia mostra um padrão não cicatricial, semelhante à alopecia androgenética, não há uma resposta significativa a uma série de opções de tratamento. Os dermatologistas devem reconhecer as alterações no couro cabeludo e ser capazes de avaliar os pacientes pós-TCTH, a fim de distinguir as causas de alopecia permanente e planejar o tratamento.

## REFERÊNCIAS

- Pereira, JM, Pereira, FCN, Pereira, VCN, Pereira, IJN. Tratado das doenças dos cabelos e do couro cabeludo-Tricologia. Editora Dilivros, Rio de Janeiro, Brasil. 2016
- Yun SJ, Kim SJ. Hair Loss Pattern due to Chemotherapy-Induced Anagen Effluvium: a cross-Sectional Observation. *Dermatology*. 2007; 215:36-40.
- Yeager CE, Olsen EA. Treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Dermatol Ther*. 2011;24:432-42.
- Machado M, Moreb JS, Khan SA. Six cases of permanent alopecia after various conditioning regimens commonly used in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:979-82.
- Tallon B, Blanchard E, Goldberg LJ. Permanent chemotherapy-induced alopecia: Case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:333-6.
- Tran D, Sinclair RD, Schwarzer AP, Chow CW. Permanent alopecia following chemotherapy and bone marrow transplantation. *Australas J Dermatol*. 2000;41:106-8.
- Tosti, A, Piraccini BM, Vincenzi, C, Misciali C. Permanent alopecia after busulfan chemotherapy. *Br J Dermatol*. 2005;152:1056-8.
- Kanwar AJ, Narang T. Anagen effluvium. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:604-12
- Bouzas LF, Silva MM, Tavares RCBS, Moreira MCR, Correa MEP, Funke VAM, et al. Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010; 32:22-39.
- Geary, JR. Effect of roentgen rays during various phases of the hair cycle of the albino rat. *Am J Anat*, 1952; 91: 51-105
- Mubki, T. et al. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014, Volume 71 , Issue 3 , 415.e1- 415.e15
- Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*. 2010 Jan;56(1):24-38
- Miteva, M., Tosti, A. Hair and scalp dermatoscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2012, Volume 67 , Issue 5 , 1040 - 1048
- Miteva, M. e Tosti, A. Dermoscopy guided scalp biopsy in cicatricial alopecia *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Oct;27(10):1299-303.

Ralph M. Trüeb. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg.* 2009 Mar; 28(1): 11–14.

McGarvey EL, Baum LD, Pinkerton RC, Rogers LM. Psychological sequelae and alopecia among women with cancer. *Cancer Pract.* 2001 Nov-Dec;9(6):283-9.

Baker BW, Wilson CL, Davis AL, Spearing RL, Hart DN, Heaton DC, et al. Busulphan/ cyclophosphamide conditioning for bone marrow transplantation may lead to failure of hair regrowth. *Bone Marrow Transplant.* 1991;7:43-7.

Ljungman P, Hassan M, Békássy AN, Ringdén O, Oberg G. Busulfan concentration in relation to permanent alopecia in recipients of bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:869-71.

de Jonge ME, Mathôt RA, Dalesio O, Huitema AD, Rodenhuis S, Beijnen JH. Relationship between irreversible alopecia and exposure to cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin (CTC) in high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:593-7.

Palamaras I, Misciali C, Vincenzi C, Robles WS, Tosti A. Permanent chemotherapy-induced alopecia: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:604-6.

Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, Dipersio JF, Agura E, Devine SM, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2013;122:3871-8

Champagne C, Taylor M, Farrant P. Permanent chemotherapy-induced nonscarring alopecia and premature ovarian failure. *Clin Exp Dermatol.* 2015 Jul;40(5):589-90.

Kluger N., Jacot W., Frouin E., Rigau, V., Poujol, S., Dereure, O., B. Guillot, G. Romieu, D. Bessis. Permanent scalp alopecia related to breast cancer chemotherapy by sequential fluorouracil/epirubicin/ cyclophosphamide (FEC) and docetaxel: a prospective study of 20 patients. *Annals of Oncology* 23: 2879–2884, 2012

Choi M, Kim MS, Park SY, Park GH, Jo SJ, Cho KH, Lee JW, Park KD, Shin HY, Kang HJ, Kwon O. Clinical characteristics of chemotherapy-induced alopecia in childhood. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Mar;70(3):499-505.

Prevezas C, Matard B, Piquier L, Reygagne P. Irreversible and severe alopecia following docetaxel or paclitaxel cytotoxic therapy for breast cancer. *Br J Dermatol.* 2009;160:883-5.

Tallon B, Blanchard E, Goldberg LJ. Permanent chemotherapy-induced alopecia: histopathologic criteria still to be defined. 2013. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:e151-2.

Miteva M, Misciali C, Fanti PA, Vincenzi C, Romanelli P, Tosti A. Permanent alopecia after systemic chemotherapy: a clinicopathological study of 10 cases. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:345-50.

Sredni B, Gal R, Cohen I J, Dazard Jean-Eudes et al. Hair growth induction by the Tellurium immunomodulator AS101: association with delayed terminal differentiation of follicular keratinocytes and ras-dependent up-regulation of KGF expression. *FASEB J*. 2004 Feb; 18(2): 400–402.

Yang X, Thai KE. Treatment of permanent chemotherapy-induced alopecia with low dose oral minoxidil. *Australas J Dermatol*. 2015 May 13.

Hausermann, P. et al. Cutaneous Graft-versus-Host Disease: A Guide for the Dermatologist. *Dermatology* 2008; 216:287–304

Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012 Apr;66(4):515.e1-18

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SF, 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;11:945–955

Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:215-33.

Villarreal-Villarreal CD, Salas-Alanis JC, Jaime-Perez JC, Ocampo-Candiani J. Cutaneous graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplant - a review. *An Bras Dermatol*. 2016;91(3):336-43.

Matos Silva, M, Bouzas LFS, Filgueira AL.. Tegumentary manifestations of graft-versus-host disease in bone marrow transplantation recipients. *An Bras Dermatol*. 2005; 80:69-80.

Cornejo, Christine M. et al. Atypical manifestations of graft-versus-host disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* , Volume 72 , Issue 4 690 – 695

Vassallo C, Brazzelli V, Zecca M, Locatelli F, Alessandrino PE, Borroni G. Isomorphic cutaneous graft-versus-host disease reaction after ultraviolet exposure: clinical, histological and direct immunofluorescence studies of four allo-transplanted patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Aug;23(8):913-8.

Hatice Sanli, Pelin Ekmekçi, Mutlu Arat, Günhan Gürman. Clinical manifestations of cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation: long-term follow-up results in a single Turkish centre. *Acta Derm Venereol*. 2004; 84(4): 296–301.

Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(3):389-401.e1.

Martí, Nuria, et al. Follicular graft-versus-host disease: a rare manifestation of chronic cutaneous graft-versus-host disease. *The American Journal of Dermatopathology* 30.6 (2008): 620-621.

Friedman, KJ, et al. Acute follicular graft-vs-host reaction: a distinct clinicopathologic presentation. *Arch Dermatol* 1988;124:688-691

Miyazaki K, Higaski S, Maruyama T, et al. Chronic graft-versus-host disease with follicular involvement. *J Dermatol* 1993; 20: 242 - 246.

Valks R, Vargas E, Fraga J, Peñas PF, Fernández-Herrera J. A follicular lichenoid eruption as manifestation of chronic graft-vs-host disease. *Acta Derm Venereol.* 1998 Sep;78(5):386.

Sale G. E., Beauchamp M. D., Akiyama M. Parafollicular bulges, but not hair bulb keratinocytes, are attacked in graft-versus-host disease of human skin. *Bone Marrow Transplant.* 1994 September; 14(3): 411–413.

Sale GE. Follicular graft-versus-host reaction. *Dermatology* 1994; 188: 331.

Tekin NS, Tekin IO, Cinar S, Altinyazar HC, Koca R, Esturk E. The PUVA-turban as an alternative treatment of alopecia associated with chronic graft versus host disease. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:902-3

Vowels M, Chan LL, Giri N, Russell S, Lam-Po-Tang R. Factors affecting hair regrowth after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1993;12:347-50.

Perez-Crespo M, Betlloch I, Ballester I, Lucas A, Mataix J, Niveiro M. Irreversible alopecia due to busulphan in a 7-year-old girl. *Eur J Dermatol.* 2009;19:192-3.

Hatice Sanli, Pelin Ekmekçi, Mutlu Arat, Günhan Gürman. Clinical manifestations of cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation: long-term follow-up results in a single Turkish centre. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84(4): 296–301.

Sun-Ji Kim, Jung-Min Choi, Jung-Eun Kim, Baik-Kee Cho, Dong Wook Kim, Hyun-Jeong Park. Clinicopathologic characteristics of cutaneous chronic graft-versus-host diseases: a retrospective study in Korean patients. *Int J Dermatol.* 2010 Dec; 49(12): 1386–1392.

Hillen, U., Häusermann, P., Massi, D., Janin, A., Wolff, D., Lawitschka, A., Greinix, H., Meyer, R. and Ziemer, M. Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2015, 29: 948–954.

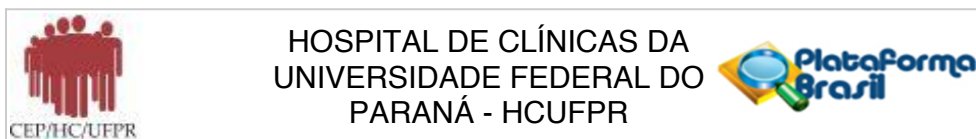
Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, et al. Histopathologic Diagnosis of Chronic Graft Versus Host Disease: NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: II. The 2014 Pathology Working



Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(4):589-603.

Duarte, I., Voltarelli, P., Lazzarini, R., Bedrikow, R.B. Fototerapia na doença do enxerto contra o hospedeiro. *An Bras Dermatol*. 2008;83(5):425-9.

## ANEXO 1- PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Alopecia permanente após transplante de medula óssea

**Pesquisador:** Flávia Machado Alves Basilio

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 07321512.0.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 182.386

**Data da Relatoria:** 08/01/2013

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo envolvendo dados clínicos e histopatológicos de pacientes que desenvolveram alopecia definitiva após a realização de transplante de células tronco hematopoiéticas

#### Objetivo da Pesquisa:

Identificar fatores relacionados à etiologia da alopecia permanente após o transplante.

Elaborar critérios que possibilitem identificar precocemente a alopecia permanente induzida por quimioterapia e aquela decorrente da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos por tratar-se de trabalho retrospectivo de análise de dados clínicos e histológicos.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os resultados poderão contribuir para melhor conhecimento da alopecia permanente pós quimioterapia.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos necessários foram incluídos no projeto.

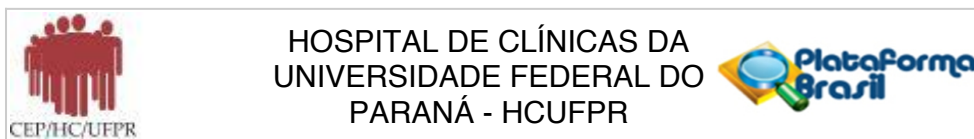
#### Recomendações:

Não há recomendações.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Atendidas as pendências adequadamente, projeto pode ser considerado aprovado.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

CURITIBA, 03 de Janeiro de 2013

---

**Assinador por:**  
**Renato Tambara Filho**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

## ANEXO 2- ARTIGO PUBLICADO

814

## INVESTIGAÇÃO

## Estudo clínico e histológico da alopecia permanente pós-transplante de medula óssea\*

Flávia Machado Alves Basilio<sup>1,2</sup>  
Betina Werner<sup>1</sup>

Fabiane Mulinari Brenner<sup>1</sup>  
Graziela Junges Crescente Rastelli<sup>1</sup>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20154013>

**Resumo:** FUNDAMENTOS: A alopecia permanente pós-transplante de medula óssea é rara, porém cada vez mais casos têm sido descritos, tipicamente envolvendo altas doses de quimioterápicos usados em regimes de condicionamento para o transplante. O bussulfano, classicamente descrito em casos de alopecia irreversível, permanece associado em casos recentes. A patogênese envolvida na queda dos fios ainda não está clara e há poucos estudos disponíveis. Além dos agentes quimioterápicos, outro fator que pode estar implicado como causa é a doença do enxerto contra o hospedeiro crônica. No entanto, não há ainda critérios histopatológicos definidos para esse diagnóstico.

OBJETIVOS: Avaliar clínica e histologicamente casos de alopecia permanente pós-transplante de medula óssea, para identificar características da alopecia permanente induzida pela quimioterapia mieloablativa e da alopecia como manifestação da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica.

MÉTODOS: Foram utilizados dados coletados dos prontuários de sete pacientes, como a descrição das características clínicas, e revisadas as lâminas e os blocos das biópsias.

RESULTADOS: Dois padrões histológicos distintos foram encontrados: um semelhante ao da alopecia androgenética, não cicatricial, e outro semelhante ao do líquen plano pilar, cicatricial.

CONCLUSÕES: O primeiro padrão corrobora dados da literatura de casos de alopecia permanente induzida por agentes quimioterápicos, e o segundo, ainda não descrito, é compatível com manifestação da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica no couro cabeludo. Os resultados contribuem para a elucidação dos fatores envolvidos nesses casos e para a escolha dos métodos terapêuticos.

**Palavras-chave:** Alopecia; Quimioterapia; Quimioterapia de indução; Transplante de medula óssea

### INTRODUÇÃO

A alopecia é um efeito colateral reconhecido da quimioterapia, geralmente temporário e reversível. A alopecia permanente após quimioterapia é rara, porém cada vez mais casos têm sido descritos, associados a uma grande perturbação psicológica e emocional.<sup>1</sup> Perdas parciais de cabelo causam problemas psicológicos tão intensos quanto a perda total, e esse fato se agrava nos casos permanentes.<sup>2</sup>

Os relatos iniciais tipicamente envolviam altas doses de quimioterápicos (principalmente bussulfano e ciclofosfamida), normalmente usadas em regimes de condicionamento para transplante de medula óssea (TMO).<sup>2-6</sup> Relatos mais recentes demonstraram

casos de alopecia permanente com doses mais baixas de quimioterápicos e relacionados a outros esquemas de quimioterapia – por exemplo, tratamento de adenocarcinoma da mama com esquemas associados de antraciclina e ciclofosfamida; com associação de docetaxel, carboplatina e transtuzumabe; e com docetaxel e paclitaxel isolados.<sup>2</sup> O bussulfano, classicamente descrito em casos de alopecia irreversível, permanece associado ao quadro em casos recentes.

A alopecia permanente induzida por quimioterapia ainda tem taxas muito baixas e é considerada evento raro. Esse fato, porém, foi suficiente para que alguns centros de oncologia mudassem sua maneira

Recebido em 08.09.2014.

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 02.01.2014.

\* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.  
Suporte Financeiro: Nenhum.  
Conflito de Interesses: Nenhum.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Santa Catarina de Blumenau (HSC) – Blumenau (SC), Brasil.

©2015 by Anais Brasileiros de Dermatologia

An Bras Dermatol. 2015;90(6):814-21.

de abordar os pacientes, já que há um risco, mesmo que pequeno, de haver alopecia permanente após quimioterapia.<sup>2,3</sup>

A patogênese envolvida na queda dos fios ainda não está clara. Além dos próprios agentes quimioterápicos, outros fatores podem estar implicados como causas de alopecia permanente após TMO, entre eles a doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc), descrita como a maior complicação do TMO alogênico.<sup>7-9</sup> Apesar de haver consenso de que a alopecia pode ser uma manifestação clínica definida da DECHc, não há relatos na literatura dos achados histológicos do couro cabeludo nem critérios bem definidos para o diagnóstico, do ponto de vista histopatológico.<sup>10</sup>

Neste estudo, uma série de sete casos de alopecia permanente após TMO foi revisada. As características clínicas e histológicas foram investigadas e os achados foram correlacionados com a etiologia em cada caso.

#### Objetivos

Avaliar clínica e histologicamente pacientes com alopecia permanente após TMO e identificar características da alopecia permanente induzida por quimioterapia mieloablativa e da alopecia como manifestação da DECHc.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional, que utilizou dados clínicos coletados dos prontuários de sete pacientes acompanhados nos serviços de dermatologia e de transplante de medula óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, um hospital de referência nacional para TMO, que realiza em média 90 transplantes ao ano.

Foram incluídos pacientes que apresentavam alopecia irreversível e persistente seis meses depois da realização da quimioterapia e que foram submetidos a TMO. Foram excluídos menores de 14 anos e maiores de 60 anos e pacientes sem biópsia do couro cabeludo.

Os pacientes foram avaliados clinicamente do ponto de vista dermatológico. Os seguintes dados clínicos foram coletados: idade, sexo, doença de base antes do TMO, esquema de quimioterapia mieloablativa, tipo de transplante de acordo com o doador, região da rarefação no couro cabeludo, cor do cabelo após o TMO, aspectos da haste como encrespamento e afinamento dos fios após o transplante, tempo para o início da perda dos fios após a quimioterapia de indução e tempo para repilação, além dos tratamentos utilizados em cada caso. Clinicamente, a distribuição da alopecia, a característica dos fios de cabelo e o acometimento de outras áreas pilosas foram considerados. Os critérios de DECHc foram avaliados segundo as "Diretri-

zes para o diagnóstico, a classificação, a profilaxia e o tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica".<sup>10</sup>

Foram revisadas as lâminas e os blocos das biópsias do couro cabeludo dos sete pacientes incluídos no estudo, arquivados no serviço de anatomia patológica do referido hospital. De cada paciente, ao menos duas biópsias do couro cabeludo haviam sido obtidas. Os materiais foram coletados com o auxílio de *punches* de 4 mm de diâmetro. Os espécimes foram fixados em formol a 10%. Ao menos uma das amostras de cada paciente foi usada para corte transversal; as outras, para corte longitudinal. Foram revisadas amostras coradas por hematoxilina-eosina (HE).

As biópsias foram revisadas por dermatopatologista experiente. No corte longitudinal, os critérios avaliados foram: epiderme, membrana basal, tipo e nível do infiltrado inflamatório e presença de trato cicatricial, de infiltrado liquenoide, de apoptose e de sinais de foliculite. O corte transversal foi revisado em relação aos seguintes achados: número total de folículos, quantidade de pelos velos e pelos terminais, relação terminal:velo, tipo e localização do infiltrado inflamatório e presença de infiltrado liquenoide, de trato cicatricial e de sinais de foliculite.

#### RESULTADOS

Os sete pacientes descritos foram submetidos ao TMO e desenvolveram alopecia permanente, cujo início se deu imediatamente após a quimioterapia de indução. Houve persistência do quadro de alopecia parcial seis meses depois do TMO.

A maioria dos pacientes foi submetida a TMO alogênico com doador aparentado compatível (n = 6); uma paciente foi submetida a TMO autólogo (n = 1). As doenças de base que levaram ao TMO foram: anemia aplásica severa (n = 2), leucemia mieloide crônica (n = 2), leucemia mieloide aguda (n = 2) e síndrome mielodisplásica (n = 1). Seis pacientes eram do sexo feminino e um, do sexo masculino. A idade na época do transplante variou de 12 anos a 58 anos, e o tempo de evolução da alopecia no momento da biópsia foi de um ano e sete meses a oito anos. Entre outras comorbidades, o paciente 5 apresentava doença de Crohn, e o paciente 6, vitiligo.

Em apenas uma paciente (paciente 3), houve tentativa de tratamento quimioterápico antes do TMO. Nos demais, o único esquema quimioterápico empregado foi o regime de condicionamento mieloablativo imediatamente antes do TMO. Por esquema padrão, usado na maioria dos condicionamentos pré-TMO, o bussulfano foi utilizado em todos os sete pacientes (Tabelas 1 e 2).

Entre os pacientes submetidos ao TMO alogênico (n = 6), apenas uma (paciente 4) não mostrou

sinais clínicos da doença do enxerto contra o hospedeiro. Os outros pacientes apresentaram sinais em vários órgãos, com envolvimento principalmente do fígado, do pulmão e do trato gastrointestinal. Houve envolvimento da pele em dois casos (pacientes 5 e 7), confirmado por biópsia de lesão na região cervical de um deles (paciente 7), que revelou padrão liquenoide perifolicular, semelhante ao observado no couro cabeludo (Tabela 3).

O início da perda dos fios ocorreu uma ou duas semanas depois do início da quimioterapia em todos os casos (eflúvio anágeno). A repilação teve início em oito a 12 meses e manteve-se parcial; a alopecia poupou a região occipital na maioria dos casos. Essa região apresentou maior densidade em relação às outras áreas do couro cabeludo em todos os pacientes, enquanto as regiões frontoparietais foram as mais afetadas. Em um caso (paciente 4), houve também alopecia proeminente na região temporal. A cor dos cabelos foi mantida depois da repilação na maioria dos casos, exceto em uma paciente (paciente 2), em que os novos fios tinham coloração mais escura. Houve encrespamento após a repilação em quatro casos e afinamento dos fios em todos os casos (Figuras 1 e 2).

Os dados da histopatologia foram avaliados em cortes transversais e longitudinais. A biópsia foi fun-

damental para a elucidação da etiologia dos quadros de alopecia. Observamos um padrão não cicatricial na maioria dos casos (pacientes 1, 3, 4, 5 e 6), com aumento do número de folículos miniaturizados/velos, aumento de telógenos em relação aos anágenos e diminuição da densidade capilar normal (Figura 3). Já nos pacientes 2 e 7, foi observado um padrão de alopecia cicatricial, com fibrose concêntrica ao redor dos folículos e infiltrado inflamatório liquenoide. Um padrão liquenoide clássico foi descrito no paciente 7 (Figura 4).

Nos cortes longitudinais, a epiderme não exibiu alterações em nenhum dos casos. Havia degeneração vacuolar da camada basal do epitélio folicular no paciente 7. A localização do infiltrado inflamatório linfocítico variou de acordo com o padrão da alopecia: nos casos de alopecia cicatricial (pacientes 2 e 7), o infiltrado estava presente na região perifolicular; já nos outros casos de alopecia permanente, com padrão não cicatricial, os linfócitos apareciam em localização perivascular, exceto no caso da paciente 6, em que não foi observado infiltrado inflamatório, apesar dos diversos recortes da amostra.

Tratos cicatriciais nos cortes longitudinais foram vistos nos pacientes 2 e 7, corroborando os achados dos cortes transversais. Apoptose de queratinócitos foi observada apenas no paciente 7.

TABELA 1: Dados clínicos relacionados ao transplante

Paciente	Sexo	Doença de base	TMO	Idade no TMO
1	F	LMA-M0	alogênico	29 anos
2	F	Síndrome mielodisplásica	alogênico	35 anos
3	F	LMA-M3	alogênico	50 anos
4	F	Anemia aplásica severa	alogênico	12 anos
5	F	Anemia aplásica severa	alogênico	21 anos
6	F	LMC	autólogo	58 anos
7	M	LMC	alogênico	27 anos

LMA = leucemia mieloide aguda; LMC = leucemia mieloide crônica

TABELA 2: Esquema de quimioterapia mieloablativa

Paciente	Quimioterapia de condicionamento pré-TMO
1	Indução: bussulfano (77 mg de 6 em 6 horas); consolidação: ARA-C
2	Bussulfano (74 mg de 6 em 6 horas por 4 dias), CFM (4.470 mg por 2 dias), mesna (1.430 mg)
3	Bussulfano (53 mg de 6 em 6 horas por 4 dias), CFM (3.180 mg por 2 dias), mesna (1 g)
4	Bussulfano (12 mg/kg), CFM (120 mg/kg)
5	Bussulfano (12 mg/kg), CFM (120 mg/kg)
6	Bussulfano (16 mg/kg)
7	Bussulfano (16 mg/kg)

ARA-C = citarabina; CFM = ciclofosfamida

TABELA 3: Sinais da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

Paciente	Crítérios para DECH
1	DECHc - fígado (siderose)
2	DECHc - fígado (moderada)
3	DECHc - intestino, pulmão e olhos
4	Ausência de critérios para DECH (TMO heterólogo, alogênico)
5	DECHa - pele e intestino (grau IV) DECHc - pele, TGI, boca, pulmão, fígado, vagina (extensa)
6	Ausência de critérios para DECH (TMO autólogo)
7	DECHc - pele

DECHa = doença do enxerto contra o hospedeiro aguda  
DECHc = doença do enxerto contra o hospedeiro crônica

drogas, como ciclofosfamida, tiotepa, melfalan, etoposídeo, carboplatina, docetaxel e paclitaxel, também já foram associadas a essa manifestação.<sup>3-6,12,13</sup> Comparando esquemas mieloablativos pré-TMO, a associação do bussulfano com a ciclofosfamida parece ser mais efetiva do que a associação do bussulfano com a irradiação corporal total para o desfecho favorável do TMO.<sup>14</sup> Além disso, a via endovenosa é mais adequada que a via oral, pois permite ajuste da dose de acordo com a farmacocinética, o que proporciona menos efeitos colaterais.<sup>14</sup> Sabe-se que a farmacocinética do bussulfano apresenta uma variabilidade individual, e o ajuste das dosagens seria importante para evitar efeitos adversos intensos. O desenvolvimento da alopecia permanente em apenas alguns indivíduos após o uso do bussulfano pode ser explicado por determinadas características individuais, ainda pouco compreendidas, na farmacocinética dessa droga. Entretanto, não há dose determinada para prevenir a alopecia.<sup>3,12,14,15</sup>

A incidência da alopecia permanente induzida por quimioterapia varia de 0,9% a 43%, e é descrita alopecia parcial ou total em mais da metade dos casos de uso do bussulfano.<sup>12,15</sup> Os fatores de risco descritos são idade maior e irradiação craniana prévia, além do sexo feminino.<sup>16</sup> Neste estudo, seis dos sete casos eram pacientes do sexo feminino. No entanto, a incidência precisa e a patogênese são ainda desconhecidas, e poucos pacientes são acompanhados por dermatologistas, visto que a maior preocupação é sempre relacionada ao diagnóstico hematológico e à viabilidade do enxerto.

O bussulfano e a ciclofosfamida em altas doses, em regimes de condicionamento para o TMO, foram inicialmente associados à alopecia permanente. Nos últimos anos, muitos outros casos foram descritos, a maioria deles associados à quimioterapia para câncer da mama, mas também para câncer do ovário, neuroblastoma e histiocitose maligna.<sup>17</sup>

Quanto ao padrão clínico da alopecia, o único fator correlacionado ao aparecimento do eflúvio anágeno temporário após quimioterapia foi o gênero do paciente: observou-se tendência de poupar apenas a linha occipital nos homens e toda a linha de implantação do cabelo, tanto occipital quanto frontal, nas mulheres. Outros fatores, como idade ou agentes quimioterápicos diferentes, não influenciaram o quadro clínico. A justificativa para esse padrão de distribuição é a maior quantidade de cabelos telógenos nas linhas de implantação. Uma variação na suscetibilidade a agentes quimioterápicos de acordo com a região do couro cabeludo e uma ação sinérgica com andrógenos, resultando num padrão semelhante ao da alopecia androgenética, poderiam estar envolvidas nessa distribuição. É difícil excluir a coexistência de eflúvio anágeno e alopecia androgenética, até porque crianças

também podem desenvolver esse padrão, o que fala contra influência hormonal.<sup>1</sup>

A avaliação histopatológica dos casos descritos na literatura é limitada, restrita a sete estudos até hoje, e não há ainda um padrão bem estabelecido. Os padrões histológicos variaram. Três pacientes apresentaram redução do número de folículos terminais, aumento do número de folículos velos, ausência de fibrose e ausência ou presença discreta de infiltrado linfocitário perifolicular, num padrão semelhante ao da alopecia androgenética.<sup>6,18</sup> Um paciente com provável alopecia por bussulfano evidenciou perda quase total de folículos terminais, com poucos velos, sem fibrose.<sup>5</sup> Um caso de alopecia permanente por uso de docetaxel mostrou significado incerto, com marcada redução de folículos anágenos e agregados lineares de estruturas epiteliais finas, lembrando unidades germinativas telógenas.<sup>4,19</sup> O último estudo, de 2011, apresentou 10 casos com descrição histopatológica. As biópsias do grupo de pacientes descritos (seis pacientes com câncer de mama que usaram docetaxel, três com leucemia mieloide aguda que usaram bussulfano e um com câncer de pulmão que usou etoposídeo e cisplatina) mostraram um padrão de alopecia não cicatricial, com número diminuído de folículos terminais, aumento do número de folículos miniaturizados e de telógenos e presença de tratos fibrosos na derme reticular e no subcutâneo. Foram identificados ainda corpos de Arao-Perkins, que são agregados de fibras elásticas que se desenvolvem profundamente à papila folicular, e denotam a localização prévia de bulbos em ciclos foliculares sucessivamente mais curtos.<sup>20</sup>

A alopecia permanente após quimioterapia é ainda pouco estudada, mas tem características intrigantes, pois é irreversível e não cicatricial, ao contrário de outras alopecias ditas permanentes. Diversas hipóteses foram desenvolvidas para justificar esse achado; entre elas, a de que o quimioterápico poderia precipitar uma alopecia androgenética em pacientes predispostos.<sup>20</sup> Essa hipótese explicaria alguns achados tanto clínicos (rarefação predominante na região andrógeno-dependente do couro cabeludo) quanto histopatológicos (padrão de alopecia não cicatricial com redução da relação terminal:velo). Entretanto, clinicamente, não é compatível com a alopecia difusa e com os cabelos curtos e esparsos observados na alopecia permanente induzida pela quimioterapia. Além disso, os corpos de Arao-Perkins não estão localizados no padrão característico, descrito na alopecia androgenética. Outra hipótese é a redução de células tronco no *bulge* ou papila folicular após um dano agudo da matriz, a apoptose dos queratinócitos e a falha em restabelecer um novo ciclo com o contato da papila dérmica subjacente.<sup>20</sup>

Diversos fatores podem estar envolvidos na

## REFERÊNCIAS

1. Yun SJ, Kim SJ. Hair Loss Pattern due to Chemotherapy-Induced Anagen Effluvium: a cross-Sectional Observation. *Dermatology*. 2007;215:36-40.
2. Yeager CE, Olsen EA. Treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Dermatol Ther*. 2011;24:432-42.
3. Machado M, Moreb JS, Khan SA. Six cases of permanent alopecia after various conditioning regimens commonly used in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:979-82.
4. Tallon B, Blanchard E, Goldberg LJ. Permanent chemotherapy-induced alopecia: Case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:333-6.
5. Tran D, Sinclair RD, Schwager AP, Chow CW. Permanent alopecia following chemotherapy and bone marrow transplantation. *Australas J Dermatol*. 2000;41:106-8.
6. Tosti A, Piraccini BM, Vincenzi C, Misciali C. Permanent alopecia after busulfan chemotherapy. *Br J Dermatol*. 2005;152:1056-8.
7. Silva MM, Bouzas LFS, Figueira AL. Tegumentary manifestations of graft-versus-host disease in bone marrow transplantation recipients. *An Bras Dermatol*. 2005;80:69-80.
8. Oremović L, Lugović L, Vucić M, Buljan M, Ozanić-Bulić S. Cicatricial alopecia as manifestation of different dermatoses. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2006;14:246-52.
9. Tekin NS, Tekin IO, Cinar S, Altinyazar HC, Koca R, Esturk E. The PUVA-turban as an alternative treatment of alopecia associated with chronic graft versus host disease. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:902-3.
10. Bouzas LF, Silva MM, Tavares RCBS, Moreira MCR, Correa MEP, Funke VAM, et al. Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32:22-39.
11. Baker BW, Wilson CL, Davis AL, Spearing RL, Hart DN, Heaton DC, et al. Busulphan/cyclophosphamide conditioning for bone marrow transplantation may lead to failure of hair regrowth. *Bone Marrow Transplant*. 1991;7:43-7.
12. Ljungman P, Hassan M, Békássy AN, Ringén O, Öberg G. Busulfan concentration in relation to permanent alopecia in recipients of bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:869-71.
13. de Jonge ME, Mathôt RA, Dalesio O, Huitema AD, Rodenhuis S, Beijnen JH. Relationship between irreversible alopecia and exposure to cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin (CTC) in high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:593-7.
14. Bredeon C, LeRademacher J, Kato K, Dipersio JF, Agura E, Devine SM, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2013;122:3871-8.
15. Perez-Crespo M, Betloch I, Ballester I, Lucas A, Mataix J, Niveiro M. Irreversible alopecia due to busulphan in a 7-year-old girl. *Eur J Dermatol*. 2009;19:192-3.
16. Vowels M, Chan LL, Giri N, Russell S, Lam-Po-Tang R. Factors affecting hair regrowth after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1993;12:347-50.
17. Palamaras I, Misciali C, Vincenzi C, Robles WS, Tosti A. Permanent chemotherapy-induced alopecia: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:604-6.
18. Prevezas C, Matarid B, Pinquier L, Reygagne P. Irreversible and severe alopecia following docetaxel or paclitaxel cytotoxic therapy for breast cancer. *Br J Dermatol*. 2009;160:883-5.
19. Tallon B, Blanchard E, Goldberg LJ. Permanent chemotherapy-induced alopecia: histopathologic criteria still to be defined. 2013. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:e151-2.
20. Miteva M, Misciali C, Fanti PA, Vincenzi C, Romanelli P, Tosti A. Permanent alopecia after systemic chemotherapy: a clinicopathological study of 10 cases. *Am J Dermatopathol*. 2011;33:345-50.

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Flávia Machado Alves Basílio  
181, General Carneiro St.  
80060-900 Curitiba-PR  
Brasil  
Email: flavia\_mab@yahoo.com.br

**Como citar este artigo:** Basilio FMA, Mulinari-Brenner F, Werner B, Rastelli GJC. Estudo clínico e histológico da alopecia permanente pós-transplante de medula óssea. *An Bras Dermatol*. 2015;90(6):814-21.

*An Bras Dermatol*. 2015;90(6):814-21.