

## Fundamentos e Biologia do Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

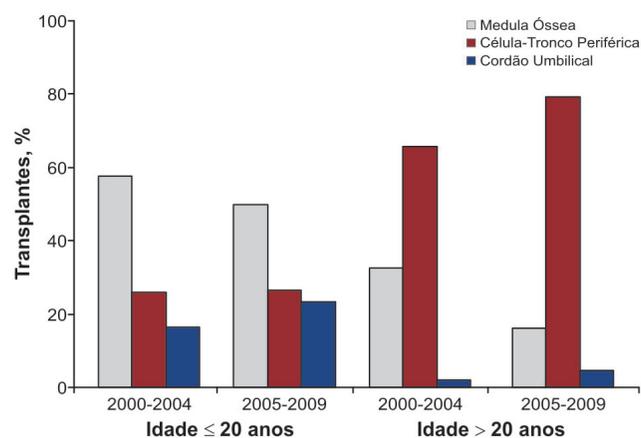
Ricardo Pasquini • Elenaide Coutinho

### INTRODUÇÃO

O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) visa enxertar a Célula-Tronco Hematopoética (CTH) com o objetivo de corrigir um defeito quantitativo ou qualitativo da medula óssea. Nos últimos 30 anos, o TCTH é utilizado no tratamento de doenças hematológicas malignas e não malignas, imunodeficiências, erros inatos de metabolismo, tumores sólidos, além de doenças autoimunes. De acordo com o doador, os transplantes são denominados singênicos quando o doador é um gêmeo univitelino, e alogênicos nos casos em que a medula provém de outro doador, aparentado ou não. O TCTH é chamado de autogênico quando a CTH enxertada é do próprio paciente. A CTH poderá originar-se da medula óssea, sangue periférico ou Sangue do Cordão Umbilical (SCU) (Figura 75.1).

### TRANSPLANTE ALOGÊNICO

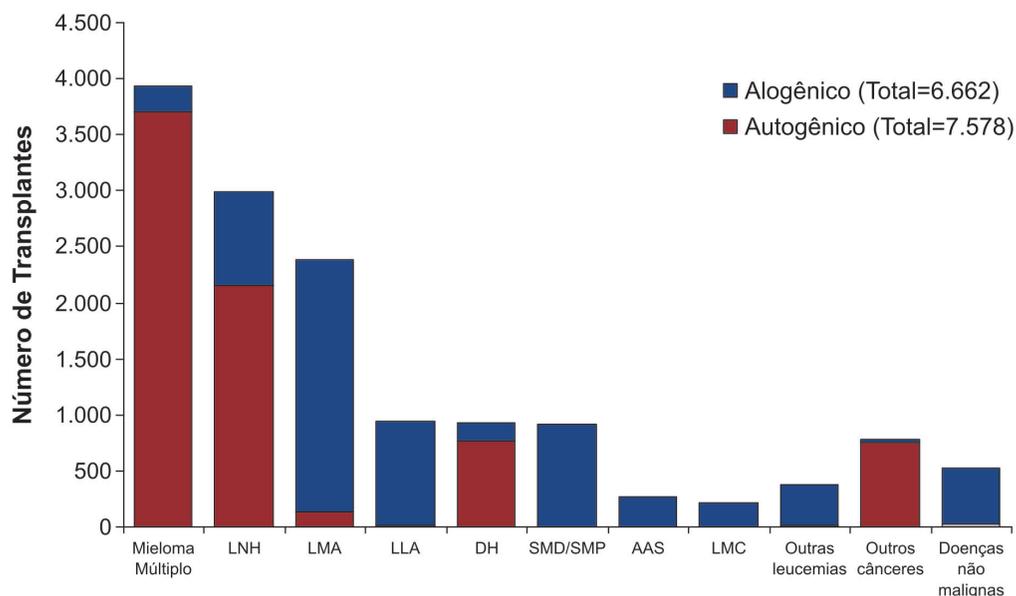
O TCTH alogênico consiste na infusão de CTH de um doador aparentado ou não, originada da medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical. Para que esse enxerto tenha sucesso é fundamental que as células infundidas proliferem no receptor permanentemente, evitando-se a rejeição, e o novo sistema imunológico, originado do doador, tolere os tecidos do receptor, a fim de evitar a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) grave e fatal. O TCTH se processa em várias etapas e inicia-se pela decisão da necessidade e da viabilidade do TCTH. A necessidade de sua realização fundamenta-se na indicação desse procedimento, na superioridade dessa terapêutica ante as outras disponíveis, levando-se em conta a idade do paciente e do doador, doença básica, estágio clínico, complicações prévias e presentes na fase pré-transplante e índice de desempenho. Na Figura 75.2 encontram-se as proporções da CTH de origem autogênica e alogênica em várias entidades clínicas.



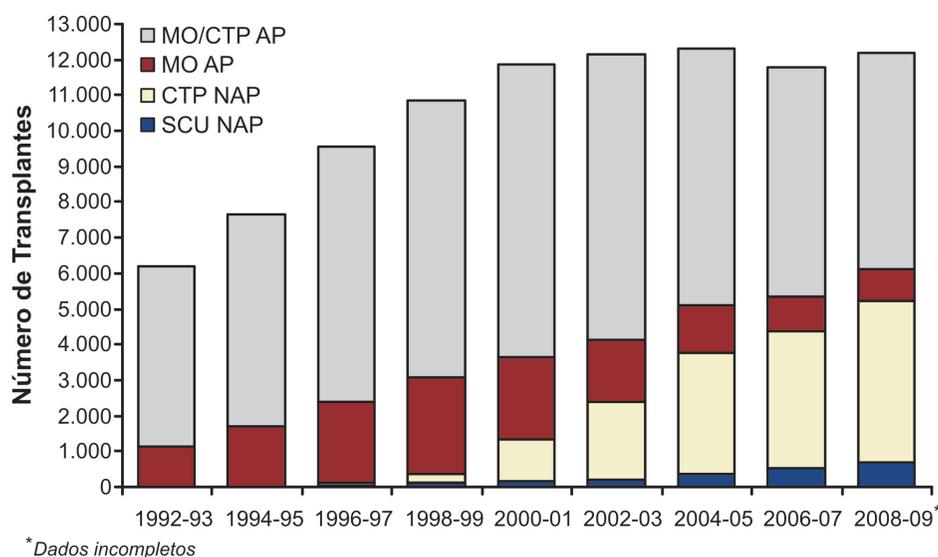
**Figura 75.1** Fonte das células-tronco alogênicas (2000-2009). (Permissão do Center for International Blood and Marrow Transplant Research – CIBMTR.) \*

\* O CIBMTR é um programa combinado de pesquisa da Escola de Medicina de Winsconsin e do Programa Nacional Americano de Doadores de Medula Óssea (National Marrow Donor Program, NMDP). O CIBMTR é constituído por uma rede voluntária de mais de 450 centros de transplante em todo o mundo que contribui com o envio de dados detalhados sobre transplantes alogênicos e autogênicos consecutivos para uma Central Estatística.<sup>43</sup>

Definida a necessidade, buscamos o doador preferencialmente familiar, e, quando não existente, os registros de doadores voluntários de medula óssea devem ser acionados. Essas duas modalidades de doadores levam aos diferentes cenários no que se refere à logística da busca de doadores, indicações do TCTH, morbidade e mortalidade (Figura 75.3). Atualmente, a utilização de métodos moleculares de tipificação do HLA permite um maior refinamento na seleção de doadores não aparentados e estudos mais recentes já demonstram que, empregando doadores totalmente compatíveis, os resultados do TCTH se aproximam daqueles obti-



**Figura 75.2** Indicações para transplante de células-tronco hematopoéticas na América do Norte (2009). LNH: linfoma não Hodgkin; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LMC: Leucemia Mieloide Crônica; SMD: Síndrome Mielodisplásica; SMP: Síndrome Mieloproliferativa; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; DH: Doença de Hodgkin; AAS: Anemia Aplástica Severa. (Permissão do CIBMTR.)



**Figura 75.3** Transplantes alogênicos por tipo de doador e fonte de células em pacientes acima dos 20 anos. MO: Medula Óssea; CTP: Célula-Tronco Periférica; SCU: Sangue de Cordão Umbilical; AP: Aparentado; NAP: Não Aparentado. (Permissão do CIBMTR.)

dos com doador aparentado. A etapa seguinte constitui-se no regime preparativo ou de condicionamento. Este tem o objetivo de reduzir e mesmo erradicar uma doença maligna existente e induzir a imunossupressão do receptor no sentido de aceitar o enxerto. Existem inúmeros regimes de condicionamento visando à melhor adequação para as numerosas situações clínicas pré-transplante. Estes podem ser classificados em mieloablativos, quando se combinam agentes quimioterápicos (ciclofosfamida, bussulfano, etoposide, irradiação parcial ou corporal total, outros agentes imunossupressores) em doses maciças que seriam habitualmente letais sem a in-

fusão posterior das CTH. Tais agentes utilizados em doses maciças determinam efeitos tóxicos de gravidade variada. Há também os regimes de condicionamento Não Mieloablativos (NMA) e os de intensidade reduzida. Nesses casos, são utilizados agentes primordialmente imunossupressores ou em doses reduzidas, visando principalmente permitir a enxertia das CTH e reduzir os efeitos tóxicos, com aplicação para as circunstâncias em que a perspectiva da mortalidade e o grau de morbidade sejam inaceitáveis. A medula óssea torna-se aplásica e o sistema imunológico atrofia-se, levando a um estado de fragilidade imune, cuja recuperação se faz

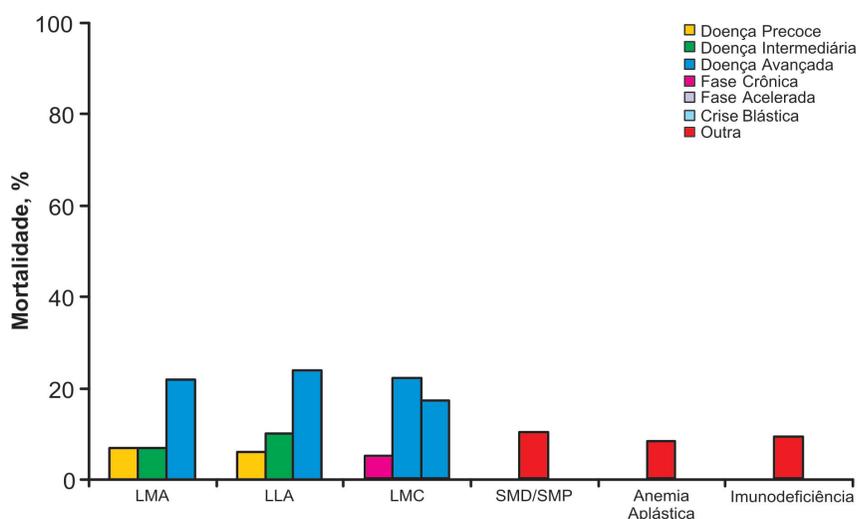
com a pega do enxerto. A recuperação imunológica ocorre de uma forma setorial e em diferentes fases. Os granulócitos alcançam números normais dentro dos três primeiros meses após o transplante e a recuperação da imunidade humoral e celular é lenta, podendo não ser completa mesmo em dois anos, particularmente nos pacientes com DECH crônica. As plaquetas habitualmente atingem números normais nos três primeiros meses e da mesma forma os eritrócitos. A pega do enxerto ocorre em mais de 95% dos pacientes e a sua rejeição é raramente observada, sendo mais comum nas anemias aplásticas quando empregados regimes condicionantes menos agressivos e nas situações em que algum grau de incompatibilidade no HLA esteja presente. A toxicidade também ocorre em outros órgãos como o tubo digestivo, fígado, pulmão, coração e outros menos frequentes. No tubo digestivo, a mucosite é bastante comum e, pelo desnudamento das mucosas, a barreira epitelial aos microrganismos é rompida. Alterações hepáticas menores são comuns, porém situações de maior gravidade, como a Síndrome de Obstrução Sinusoidal (SOS), podem ocorrer, sendo a última, juntamente com as infecções, a causa mais comum de óbito precoce no TCTH. Um outro aspecto a ser ressaltado é a presença de comorbidades que aumentam o risco de morbimortalidade relacionado ao procedimento. Esse fato é de especial importância no cenário dos pacientes com idade mais avançada, sendo decisivo na escolha do tipo de condicionamento e, em última instância, na própria indicação do TCTH.

Após a pega, a doença do enxerto contra o hospedeiro passa a ser a principal preocupação. Apresenta-se na forma aguda geralmente nos primeiros meses e na forma crônica três meses após o TCTH, embora na classificação mais recente de *National Institutes of Health* o fator tempo não seja mais tão importante e sim as características clínicas de suas manifestações (A, B). Essas complicações podem ser graves

e fatais, daí a busca de medidas para evitá-las ou amenizá-las. A recaída após o transplante também constitui uma preocupação, e a sua incidência está diretamente relacionada ao estágio da doença no momento do TCTH, sendo mais frequente nos estádios mais avançados. A presença da DECH pode estar associada ao efeito do enxerto contra a neoplasia maligna para a qual o TCTH foi indicado, e, quando manifestada em grau leve ou moderado, pode determinar um efeito protetor contra recaída da doença básica.

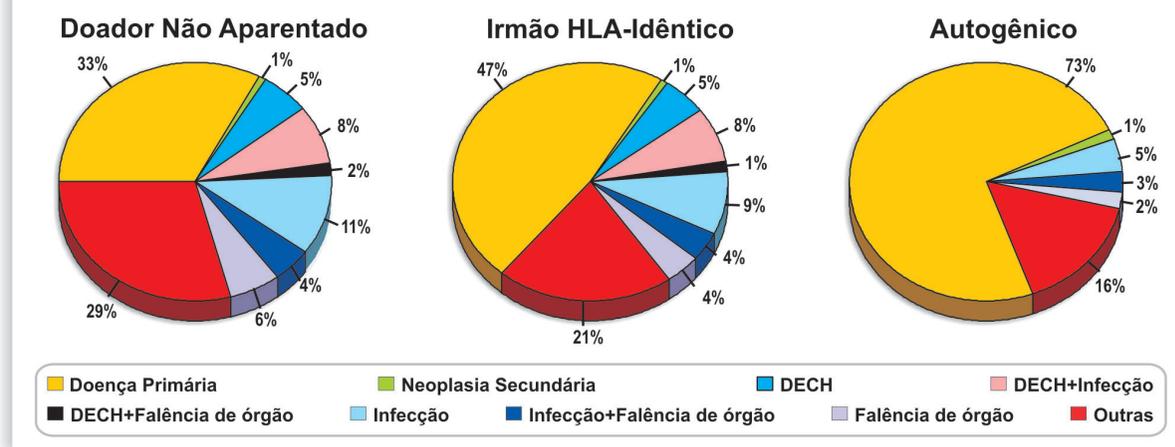
Dentre as complicações tardias, destacam-se aquelas relacionadas à DECH crônica e a neoplasias malignas que ocorrem em aproximadamente 10% dos casos, cinco a dez anos após o TCTH.

A mortalidade relacionada ao TCTH varia de acordo com a situação clínica pré-TCTH no que tange ao estágio da doença, comorbidades e à agressividade do regime condicionante. Na Figura 75.4 estão listados os índices de mortalidade, nos 100 dias após o transplante, nos diversos estádios de várias doenças, e na Figura 75.5, as causas de óbito. Utilizando-se doadores alternativos que incluem os não aparentados e aparentados com alguma incompatibilidade, as complicações são ainda mais frequentes e mais graves, aumentando o índice de mortalidade relacionada ao procedimento. A probabilidade de encontrar um doador não aparentado e compatível tornou-se mais frequente na última década em virtude da grande expansão do número de doadores voluntários de medula óssea registrados em numerosos centros de doadores em vários países. Mais de dezoito milhões de doadores estão registrados, sendo 2.500.000 no registro brasileiro (REDOME), determinando maior potencialidade do encontro de um doador compatível, que na população caucasóide atinge mais de 80%. A grande maioria dos doadores registrados tem apenas a tipificação sorológica dos loci A,B e DR e uma pequena mi-



**Figura 75.4** Mortalidade nos 100 dias após transplante com doador irmão HLA-idêntico (2008-2009). LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; LMC: Leucemia Mieloide Crônica; SMD: Síndrome Mielodisplásica; SMP: Síndrome Mieloproliferativa. (Permissão do CIBMTR.)

## Causas de Óbito pós-Transplantes, Dados Mundiais 2008-2009

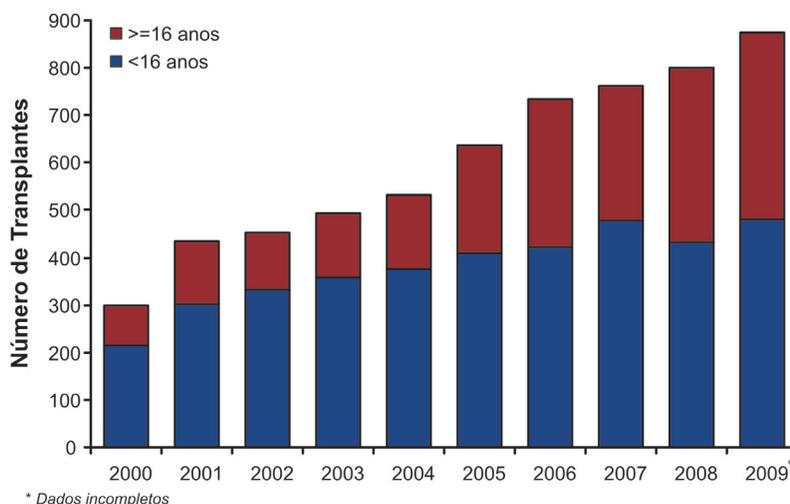


**Figura 75.5** Causas de óbito após transplante autogênico, alogênico aparentado e não aparentado. DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro. (Permissão do CIBMTR.)

norria (aqueles que já foram recrutados em algum momento para doação) possui a tipificação completa. Por isso, após a identificação de potenciais doadores, solicita-se a complementação da tipagem para oito a dez dos antígenos da classe I e II, empregando métodos moleculares também chamados de métodos de alta resolução, para caracterização dos alelos dos vários *loci*. Diante dessas exigências, o processo de busca e os arranjos para a coleta e o transporte da medula óssea tornam-se lentos, variando de dois a seis meses o intervalo mediano entre o início da busca e a realização do TCTH.

O uso de sangue de cordão umbilical para restaurar a hematopoese tem suas características próprias, pois há maior tolerância à incompatibilidade entre doador e receptor, porém a desproporção entre o número de CTH contida na unidade de sangue de cordão e o necessário para

reconstituir a hematopoese pode ser um impedimento para sua utilização. Os bancos de sangue de cordão umbilical constituem-se em uma alternativa mais rápida de obtenção de CTH não aparentado quando a situação clínica não permita a espera inerente ao processo de busca de doadores não aparentados. A existência de mais de 350.000 unidades de sangue de cordão disponíveis ampliou expressivamente a utilização dessa fonte de CTH, reforçada pela progressiva expansão dos bancos brasileiros. O número de CTH de uma unidade raramente é suficiente para transplante em adultos. Essa situação está sendo superada pelo crescente uso de duas unidades de cordão cujos resultados preliminares são bastante promissores e semelhantes àqueles alcançados com outras origens de CTH. A expansão *ex vivo* das CTH é outra ação promissora para o maior uso desse material. A Figura 76.6 ilustra o número de transplantes



**Figura 75.6** Número de transplantes utilizando sangue de cordão umbilical não aparentado (2000-2009). (Permissão do CIBMTR.)

realizados utilizando SCU não aparentado entre os anos de 2000 e 2009 em todo o mundo.

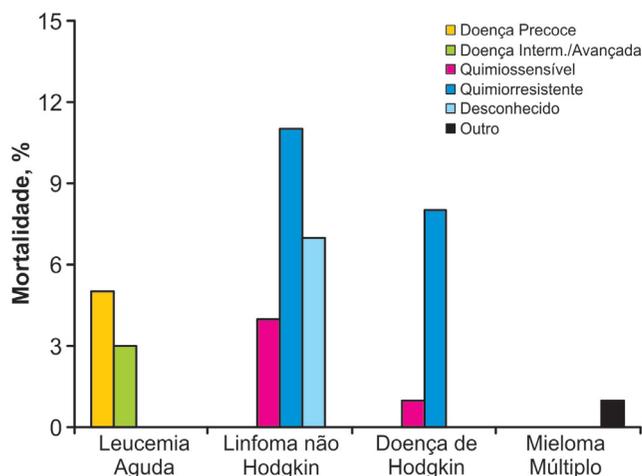
Recentemente foi introduzida a estratégia de utilizar um regime de condicionamento de intensidade reduzida, não ou pouco mieloablativo, porém fortemente imunossupressor, como preparação para os transplantes alogênicos. Combina-se habitualmente fludarabina com outros agentes imunossupressores (globulina antilinfocítica ou antitumócica, doses baixas de irradiação corporal total) e outros agentes alquilantes em doses não mieloablativas. A sua viabilidade está perfeitamente comprovada, porém a aplicação e indicações precisas exigem um número de pacientes adequado e um tempo maior de observação. No entanto, pode-se afirmar que essa estratégia permite que pacientes com idade mais avançada (70 anos) e aqueles com condições clínicas adversas possam submeter-se ao transplante, pois a toxicidade inicial costuma ser baixa. Apesar dessa modalidade de condicionamento reduzir drasticamente os efeitos tóxicos precoces dos regimes convencionais, as complicações tardias são semelhantes e o efeito do enxerto contra a neoplasia é mantido.

## TRANSPLANTE AUTOGÊNICO

O uso da própria medula óssea ou sangue periférico limita-se às situações clínicas com indicação de transplantes nas quais se possam infundir CTH em número e qualidade normais e sem contaminação com células malignas. O princípio básico do transplante autogênico é permitir a utilização de altas doses de drogas quimioterápicas, na tentativa de eliminar a doença básica, permitindo o posterior resgate da função medular. Obviamente, nessa modalidade de tratamento, as complicações relacionam-se essencialmente com a toxicidade do condicionamento, pois todos os inconvenientes relacionados às células alogênicas não se aplicam a esse contexto. Como regra geral, o potencial de recaída é maior por não estar presente o efeito do enxerto contra neoplasia. O sucesso dessa modalidade de TCTH é influenciado pelo estágio da doença, índice de desempenho, complicações e comorbidades no momento do transplante. Na Figura 75.7, ilustram-se as taxas de óbitos para essa modalidade de transplante, de acordo com a doença e seu estágio.

## FONTES DAS CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS (CTH)

As CTH são encontradas em diferentes concentrações na medula óssea, sangue periférico e Sangue do Cordão Umbilical (SCU). Na *medula óssea* essas células são obtidas através de múltiplas punções, de ambas as cristas ilíacas, com o paciente anestesiado. Um número de células nucleadas superior a  $2,0 \times 10^8/\text{kg}$  é recomendado para os transplantes alogênicos para garantir a pega, e, quando o peso do doador for semelhante ao do receptor, representa, em volume de medula óssea aspirada, aproximadamente 10 mL/kg do doador. O número de CTH no *sangue periférico* é menor,



**Figura 75.7** Mortalidade aos 100 dias após o transplante autogênico de acordo com a doença e estágio (2.008-2.009). (Permissão do CIBMTR.)

e para alcançar uma concentração suficiente é necessário proceder à mobilização das CTH de medula óssea para o sangue periférico. Nos transplantes autogênicos, essa migração é obtida utilizando-se duas estratégias diferentes, de acordo com a situação da doença de base. A primeira consiste em submeter o paciente a um curso de quimioterapia prévia com o intuito de intensificar a redução da doença residual mínima e, eventualmente, aumentar o número de CTH colhidas, combinando-se com a administração de fatores de crescimento, particularmente G-CSF, no momento dos primeiros sinais de recuperação hematopoética. A outra estratégia é utilizar apenas o fator de crescimento, uma vez que este é suficiente para mobilizar um número adequado de células, sendo particularmente empregada nas situações de doença residual negativa. O momento ideal da coleta é definido pelo número de células CD34+ no sangue periférico, pois, ao se atingir  $20 \times 10^3/\text{L}$ , colhe-se através de equipamentos de aférese o número de células desejado para o peso do receptor ( $\text{CD34} > 2,0 \times 10^6/\text{kg}$ ). Nos transplantes alogênicos a mobilização das CTH é feita apenas com fator de crescimento (G-CSF), porém a escolha entre o sangue periférico e a medula óssea ainda não está definida, pois a vantagem de pega mais rápida com o sangue periférico e a menor incidência de recaída contrapõem-se com a maior frequência de DECH crônica e a maior mortalidade tardia. A tendência é utilizar as CTH do sangue periférico nos casos de doenças malignas mais avançadas. O *Sangue de Cordão Umbilical* (SCU) contém alta concentração de células precursoras hematopoéticas, porém o volume obtido em cada coleta varia de 50 a 200 mL; por esse motivo, o número de células nucleadas é habitualmente suficiente apenas para os pacientes com peso inferior a 30 kg, uma vez que se recomenda que sejam infundidas  $4 \times 10^7/\text{kg}$  para evitar a falha de pega. O uso de duplo cordão é uma estratégia que vem sendo utilizada em vários centros de transplante e com resultados já consolidados, principalmente no cenário

das doenças malignas. A ampliação *ex vivo* do número de CTH é viável e provavelmente expandirá o uso do SCU em pacientes de maior peso. Na Figura 75.1 vemos o emprego das várias origens da CTH utilizados nos transplantes alogênicos e autogênicos.

## COMPATIBILIDADE

A compatibilidade é avaliada com base na tipificação dos antígenos do complexo maior de histocompatibilidade pertencentes às classes I e II, avaliando-se os *loci* A, B, C, DR e DQ. A identificação atualmente exigida para avaliação de compatibilidade quando se utiliza medula óssea ou sangue periférico é em nível molecular e, dessa forma, consegue-se caracterizar os alelos de cada *locus*. Estudos recentes demonstram que, à exceção do *locus* C, a existência de incompatibilidade em nível antigênico ou alélico se compara em termos de resultados, sendo que cada incompatibilidade reduz a sobrevida em cerca de 10%. Nos transplantes com SCU, ainda é utilizada a identificação antigênica, sendo considerados apenas os *loci* A, B e DR. Os resultados são semelhantes mesmo com dois antígenos incompatíveis, e, nessa situação, procura-se infundir um número proporcionalmente maior de CTH para garantir a pega. A proporção dos transplantes entre aparentados e não aparentados encontra-se ilustrada na Figura 75.3.

Estratégias específicas para contornar o problema da incompatibilidade com maior número de antígenos e mesmo o uso de doadores haploidênticos encontram-se em fase experimental e os resultados são promissores, porém ainda com importantes complicações infecciosas relacionadas à lenta recuperação imunológica e a recaída inaceitável nas doenças malignas em estágio avançado. O uso de megadoses de CTH, associado a um regime de condicionamento imunossupressor e à depleção de células T do material infundido, tornou o TCTH com doadores haploidênticos viável, e, mais recentemente, o regime de intensidade reduzida associado ao uso da ciclofosfamida no terceiro e quarto dias pós-transplante abriu novo horizonte para essa modalidade de procedimento – entretanto, ainda necessita um tempo maior de utilização para consolidar a sua indicação.

## COMPLICAÇÕES

### ► Infecções

Nas fases pré-transplante e peritransplante, as complicações estão relacionadas à doença básica, aos agentes citotóxicos utilizados em doses maciças e às eventuais comorbidades. Os pacientes portadores de doenças malignas frequentemente recebem quimioterapia e radioterapia em intensidade variada, podendo, por essa exposição, se tornar mais susceptíveis à toxicidade dos regimes de condicionamento. O tratamento imunossupressor e as transfusões sanguíneas prévias ao transplante nos pacientes com anemia aplásica concorrem para o aumento da toxicidade. Além disso, pancitopenia, associada ou não a infecções em

atividade, fibrose hepática nos pacientes hipertransfundidos e comprometimento de outros órgãos tornam esses pacientes vulneráveis a inúmeras complicações.

Nos pacientes com antecedentes de prolongada neutropenia, o risco de infecção fúngica aumenta, especialmente para aqueles microrganismos do gênero *Aspergillus*, *Mucor* e *Fusarium*. No pós-transplante imediato, particularmente nas primeiras quatro semanas, são comuns as infecções bacterianas, as quais estão relacionadas a pancitopenia, a quebra de barreira mucosa induzida pelo regime de condicionamento e da pele em consequência de cateter intra-atrial. As infecções por bactérias gram-positivas e gram-negativas predominam e por isso o uso profilático de antibióticos é recomendado em muitos centros de TCTH. Nessa fase, a infecção viral pelo *Herpes simplex* é comum, recomendando-se o uso profilático de aciclovir nas quatro semanas iniciais após o TCTH. A ocorrência de infecção por vírus comunitários é uma importante complicação nessa fase, especialmente a relacionada ao vírus sincicial respiratório, devendo ser implementadas medidas preventivas sistemáticas e eficientes.

A mucosite, de gravidade variável, relaciona-se com a intensidade do condicionamento. Além da dor na boca e esôfago, são comuns os vômitos e a diarreia. Os pacientes alimentam-se precariamente, sendo necessário em alguns deles a administração de alimentação parenteral total. A doença veno-oclusiva hepática ou Síndrome de Obstrução Sinusoidal (SOS) é uma complicação precoce, afetando uma minoria de pacientes (<5%). Ela caracteriza-se por hepatomegalia dolorosa, aumento de peso por retenção de líquidos, ascite e algumas vezes icterícia. Múltiplos regimes quimioterápicos prévios, incluindo uso de agentes alquilantes e a presença de doença hepática prévia são alguns dos fatores de risco para o aparecimento dessa complicação hepática.

### ► Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)

DECH é a complicação mais importante dos transplantes alogênicos e pode ocorrer desde alguns dias precedendo os primeiros sinais de pega do enxerto até após muitos meses. Ela é classificada em formas: aguda clássica, aguda tardia, crônica e *overlap syndrome*. A linha divisória entre as formas aguda e crônica nem sempre é bem definida e o fator tempo em relação ao TCTH deixou de ser considerado como único fator determinante para sua classificação pelo último consenso do NIH, sendo levadas em consideração preponderantemente as características clínicas na apresentação. A patogenia é distinta, pois as células T infundidas juntamente com as CTH reagem diretamente contra alguns tecidos do receptor, determinando a forma aguda com características clínicas próprias.

A *forma aguda* está relacionada à lesão tissular epitelial, induzida pelo regime de condicionamento, liberando várias citocinas inflamatórias (TNF e IL-1), as quais exacerbam a exposição dos antígenos HLA, moléculas de adesão e antígenos menores de histocompatibilidade, determinando um

processo inflamatório de intensidade variável. A pele, o trato digestivo e o fígado são os principais alvos dessa reação e, dependendo de sua intensidade, gradua-se em estádios de I a IV, sendo os estádios III e IV os de maior gravidade e com alto índice de mortalidade. As manifestações cutâneas se exteriorizam por eritema maculopapular, inclusive nas palmas das mãos e plantas dos pés, sendo essa localização uma de suas características. A extensão da superfície cutânea comprometida e o tipo de lesão estabelecem a gravidade. O comprometimento hepático é avaliado pelos níveis séricos de bilirrubina e das enzimas hepáticas, enquanto a gravidade da lesão gastrointestinal é avaliada pelos vômitos, volume de diarreia, dor abdominal e enterorragia. Os fatores de risco relacionados à incidência e gravidade da DECH são: idade mais avançada do receptor, incompatibilidade HLA, doador não aparentado, intensidade dos regimes de condicionamento, doador do sexo feminino e a origem das células-tronco. A imunoprofilaxia da DECH é obrigatória e a combinação de ciclosporina A e metotrexato é a mais utilizada. Outros agentes também são empregados como tacrolimus, corticosteroides, micofenolato mofetil, anticorpos monoclonais e a depleção de células T. Esses métodos reduzem a incidência e gravidade da DECH e, no caso de a imunoprofilaxia impedir por completo o aparecimento da DECH, os riscos de recaída da doença neoplásica original e da rejeição aumentam. Apesar da profilaxia, em alguns cenários específicos onde se somam vários fatores de risco, a chance de desenvolvimento dessa complicação pode chegar a 80% e o tratamento inicial com corticosteroides controla facilmente as manifestações nas formas leve e moderada. Nos estádios mais graves, torna-se necessária a utilização de vários recursos terapêuticos com resultados pouco animadores, pois é alto o índice de mortalidade. A forma aguda tardia se caracteriza por aparecimento de lesões típicas além dos 100 dias do TCTH.

Na *forma crônica* de DECH, a fisiopatologia não está bem definida, mas sabe-se que as células T do doador são autorreativas especificamente contra moléculas dos antígenos de classe II e comuns ao receptor e doador, em uma complexa interação, onde estão envolvidas células T citotóxicas e regulatórias (Tregs), células apresentadoras de antígenos e padrão de resposta predominantemente TH2. Postula-se que a atrofia do timo, pela idade ou devido aos regimes quimioterápicos, seja a responsável pelo aparecimento da autoimunidade. De acordo com a exteriorização clínica, a DECH crônica é classificada em *limitada* e *extensa*. A primeira compreende manifestações leves, geralmente localizadas em apenas um tecido ou órgão, enquanto a forma extensa caracteriza-se por acometimento mais intenso e de múltiplos sítios. A presença de trombocitopenia estabelece um mau prognóstico, especialmente quando associada à hepatopatia colestática crônica, à desnutrição secundária ao envolvimento das mucosas e à resistência às medidas terapêuticas, assim como a presença de eosinofilia e a existência de DECH aguda prévia. Nessas condições, a mortalidade alcança índices de 80%. O tratamento da DECH crônica consiste inicialmente no uso

de corticosteroide, e, no caso de resistência, azatioprina, talidomida, fototerapia com ultravioleta (fotoférese), inibidores do receptor da interleucina-2 e 2CDA são utilizados com resultados variáveis que dependem do tipo e da extensão das manifestações clínicas. Na *overlap syndrome*, existe uma sobreposição de manifestações agudas e crônicas ao mesmo tempo. Ambas as formas (aguda e crônica) estão associadas à imunodeficiência, tanto humoral como celular, agravadas pelo uso de imunossupressores e predispondo a complicações infecciosas oportunistas, as quais são as maiores responsáveis pela mortalidade.

### ► Outras complicações

A incidência de *rejeição do enxerto* varia de acordo com o cenário do transplante. Na anemia aplástica, o número de transfusões prévias ao TCTH, incompatibilidade HLA, depleção de células T do material a ser enxertado e número insuficiente de células infundidas são os fatores que favorecem a rejeição. Nos pacientes com doenças malignas, doador HLA inteiramente compatível, número ideal de CTH e repleta de células T, o índice de rejeição é inferior a 5%.

A *recaída* nas entidades malignas está relacionada às doenças em estágio mais avançado, ao uso de depleção de células T e à resistência prévia aos agentes citotóxicos. A utilização de infusão de linfócitos do doador, quando da detecção da recaída, pode induzir à remissão e mesmo à cura definitiva. A eficácia da infusão de linfócitos depende da sensibilidade da célula maligna à ação citotóxica da célula T e do volume da doença no momento da detecção da recaída. Na leucemia mieloide crônica, apresentando recaída em nível molecular, a eficácia da infusão de linfócitos em eliminar o clone leucêmico atinge mais de 80%. O inverso é observado na leucemia linfóide aguda em recaída hematológica, em que a infusão de linfócitos do doador oferece pouco benefício.

A *Infecção por Citomegalovírus (CMV)* representa um importante risco para os transplantes alogênicos. Na população brasileira, mais de 90% das pessoas sadias são sorologicamente positivas para o CMV. Esse vírus permanece em estado de latência no organismo e em algumas situações de imunodeficiência intensa a infecção reaparece em formas mais graves como a pneumonite intersticial, gastroenterite, hepatite e encefalite. O controle dessa complicação tornou-se mais eficiente através da implementação de medidas preventivas, as quais consistem em usar, para os pacientes e doadores sorologicamente negativos, hemoderivados também CMV-negativos e, na impossibilidade destes, utilizar filtros para leucodepleção. Nos casos de pacientes CMV-negativos e doador positivo e nos pacientes CMV-positivos, recomenda-se o uso preventivo de ganciclovir nos primeiros 100 dias pós-transplante ou a aplicação preempitiva desse agente. A última consiste na administração do agente antiviral diante dos primeiros sinais da presença do CMV na circulação, detectada através da antigenemia ou pelo PCR. O tratamento da doença estabelecida, como a

pneumonite intersticial, além do uso de ganciclovir, deve-se associar a imunoglobulina intravenosa, pois essa combinação reduz significativamente a mortalidade. O período de maior incidência dessa infecção está entre 3 e 15 semanas pós-TCTH, no entanto, com uso profilático ou preemptivo, infecções tardias passaram a ocorrer, especialmente na presença da DECH, por isso recomendando-se que a monitoração seja prolongada por até 6 meses. Nos transplantes alogênicos com doadores não aparentados, a infecção por CMV é mais frequente e nos transplantes autogênicos essa complicação constitui um problema menor.

## INDICAÇÕES

### ► Doenças não malignas

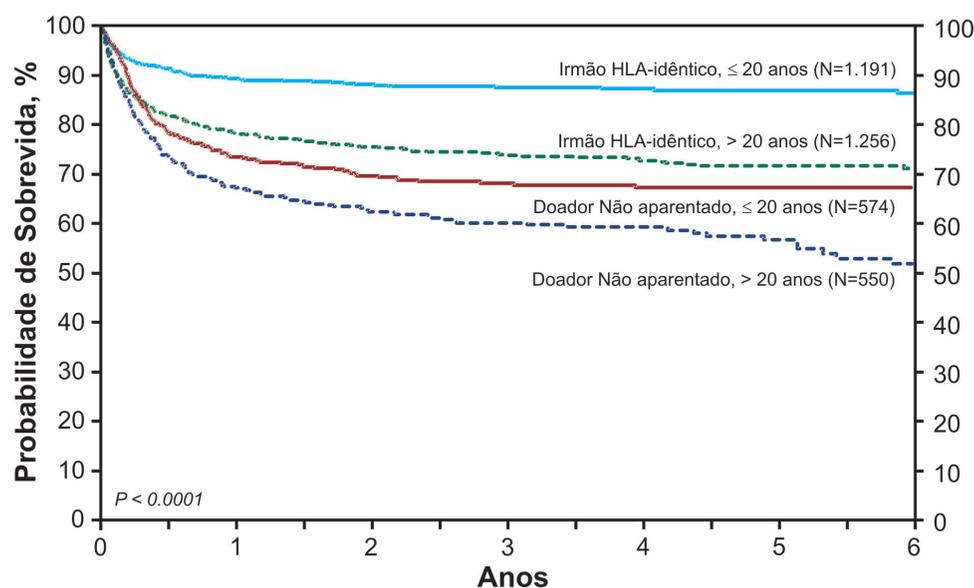
Na Tabela 75.1 vemos as indicações do TCTH para as doenças não malignas. Dentre estas, destaca-se a *Anemia Aplástica Severa* (AAS), compreendendo mais de 75% dos transplantes realizados nesse grupo de doenças. O transplante na AAS está indicado para os pacientes com idade inferior a 40 anos e com citopenia de risco. O condicionamento atualmente utilizado resume-se ao uso da ciclofosfamida isoladamente ou associada à globulina antilinfocítica ou ao bussulfano. Doador aparentado HLA-idêntico, curto

intervalo entre o diagnóstico e o TCTH (<2 meses) e um pequeno número de transfusões prévias (<15 unidades) são fatores favoráveis, e quando todos estão presentes a cura definitiva ocorre em mais de 90% dos pacientes (Figura 75.8). Os resultados do TCTH na AAS com doadores não aparentados se tornaram mais aceitos em virtude de novas estratégias de condicionamento, melhor escolha do doador e a sua realização mais precoce (para uma análise mais detalhada do TCTH em anemia aplástica, ver o Capítulo 13). A *Hemoglobinúria Paroxística Noturna* (HPN) caracteriza-se por hemólise intravascular, pancitopenia e fenômenos trombóticos. A exteriorização clínica dessa anormalidade é bastante heterogênea e de intensidade variável. A indicação do TCTH concentra-se nos pacientes com citopenias graves e persistentes, particularmente neutropenia e trombocitopenia, e naqueles com fenômenos trombóticos arteriais ou venosos de repetição. Os resultados são satisfatórios e mais de 80% dos pacientes ficam curados. Nas *doenças auto-imunes* (artrite reumatoide, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla) o transplante autogênico resulta em benefício em uma parcela significativa de pacientes, todavia deve ser considerado que, devido ao pequeno número de pacientes transplantados e ao curto tempo de observação, esse procedimento encontra-se ainda em fase investigacional e

**Tabela 75.1**

► Doenças não malignas que podem ser tratadas com o uso de transplante de medula óssea.

<b>Adquiridas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Anemia aplástica severa</li> <li>■ Aplasia pura da série vermelha</li> <li>■ Hemoglobinúria paroxística noturna</li> <li>■ Doenças autoimunes</li> <li>■ Histiocitose de células de Langherans</li> </ul>
<b>Congênicas</b>
<b>Doenças hematológicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Anemia de Fanconi, talassemia, anemia falciforme, anemia de Blackfan-Diamond, disceratose congênita, doença granulomatosa crônica, neutropenia congênita, amegariocitose congênita, síndrome da trombocitopenia e ausência do rádio, porfiria eritropoética</li> </ul>
<b>Imunodeficiências</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ imunodeficiência combinada grave, síndrome de Wiskott Aldrich, linfocitose hemofagocítica familiar, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Omenn, defeitos de adesão leucocitária, síndrome de Gricelli, síndrome da hiperIgM, síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossomo X</li> </ul>
<b>Mucopolissacaridoses</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ síndrome Hunter, síndrome de Maroteaux-Lamy</li> </ul>
<b>Mucolipidoses</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ leucodistrofia metacromática, adrenoleucodistrofia, outras lipidoses</li> </ul>
<b>Outras doenças lisossômicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ síndrome de Lesch-Nyhan, doença de acúmulo de glicogênio tipo IIA, doença de Gaucher</li> </ul>
<b>Osteopetrose</b>



**Figura 75.8** Probabilidade de sobrevivência após transplante de medula óssea em anemia aplásica severa de acordo com o tipo de doador e a idade (2.000-2.009). (Permissão do CIBMTR.)

indicado em casos selecionados. Os resultados obtidos com o TCTH em casos isolados de *aplasia pura de células vermelhas* e de *histiocitose de células de Langherans* parecem sustentar a sua indicação em pacientes selecionados.

A *talassemia maior* é a doença hematológica congênita onde se concentra a maior experiência, pois mais de mil transplantes já foram realizados, particularmente na Itália, e os resultados variam, dependendo da presença dos seguintes fatores considerados adversos: quelação do ferro feita irregularmente ou iniciada após 18 meses da primeira transfusão, hepatomegalia maior que 2 cm abaixo da borda costal direita e fibrose portal identificada na biópsia hepática. Assim, agruparam-se os pacientes em três classes: classe I, quando nenhum fator adverso estiver presente; classe II, na presença de um ou dois fatores, e classe III, quando todos estão presentes. Os pacientes da classe I têm a maior probabilidade de cura (80%) e menor risco, na classe II os resultados são ligeiramente inferiores e na classe III apenas 50% dos pacientes ficam curados, apresentando maior mortalidade e morbidade. A *anemia falciforme* também pode ser revertida pelo transplante, porém a experiência ainda é pequena devido a essa indicação terapêutica se concentrar apenas nos pacientes com anemia falciforme (SS, SC ou S/talassemia), com idade inferior a 16 anos e com uma ou mais das seguintes complicações: acidente vascular cerebral durando mais de 24 horas, síndrome torácica aguda recorrente, crises vaso-oclusivas dolorosas ou priapismo recorrente, doença pulmonar falciforme em estágio I-II, nefropatia falciforme (depuração da creatinina entre 30 e 50%), retinopatia bilateral com visão limitada, osteonecrose em várias articulações e aloimunização eritrocitária igual ou superior a dois anticorpos, dificultando o programa de transfusões. Ficam excluídos os pacientes com idade superior a 16 anos e com as complicações mais graves que as

acima mencionadas. Nesse grupo selecionado de pacientes, mais de 80% tornam-se hematologicamente normais após o TCTH e a morbidade e a mortalidade relacionadas ao procedimento são baixas. Os dados do TCTH nas hemoglobinopatias acima se referem àqueles utilizando doadores aparentados. Utilizando-se doadores não aparentados e sangue de cordão, os resultados estão progressivamente melhores, porém ainda reservados para os casos com grande dificuldade no controle clínico da doença.

*Anemia de Fanconi, disceratose congênita, anemia de Blackfan-Diamond, síndrome de Chédiak-Higashi* e outras citopenias hereditárias são passíveis de correção hematopoiética pelo TCTH e os resultados encontram-se nos capítulos que descrevem essas doenças.

As *imunodeficiências* congênicas podem ser curadas apenas com o TCTH. Na Imunodeficiência Combinada Severa (SCID), existindo um doador genotipicamente idêntico, 90% das crianças sobrevivem. Inexistindo o doador ideal, outros doadores podem ser acionados, mesmo haploidênticos, e para tal é necessário proceder à depleção de células T. Os resultados com doadores alternativos também são razoáveis e se constituem como única alternativa de salvar a vida desses pacientes. Esses transplantes apresentam características e complicações peculiares e devem ser realizados em Centros com experiência consolidada nessa área. A *síndrome de Wiskott-Aldrich* é uma doença rara e os resultados do TCTH utilizando doadores aparentados idênticos são bastante animadores com sobrevivência em cinco anos superior a 85%. A experiência acumulada com outros tipos de imunodeficiência é pequena, porém as mencionadas na Tabela 75.1 são potencialmente curáveis pelo TCTH.

O defeito básico da osteopetrose, mucopolissacaridoses, mucopolipidoses e outras *doenças metabólicas* listadas na

Tabela 75.1 pode ser corrigido pelo TCTH, porém cada paciente e cada doença exibem características que influenciam as suas indicações e estratégias.

### ► Doenças hematológicas malignas

Na Tabela 75.2 encontram-se as principais indicações dos transplantes alogênicos em *doenças malignas*. Nas hemopatias malignas, em algum estágio de sua evolução, o TCTH poderá ser considerado e realizado. Nessas entidades o TCTH autogênico e o alogênico são empregados,

**Tabela 75.2**

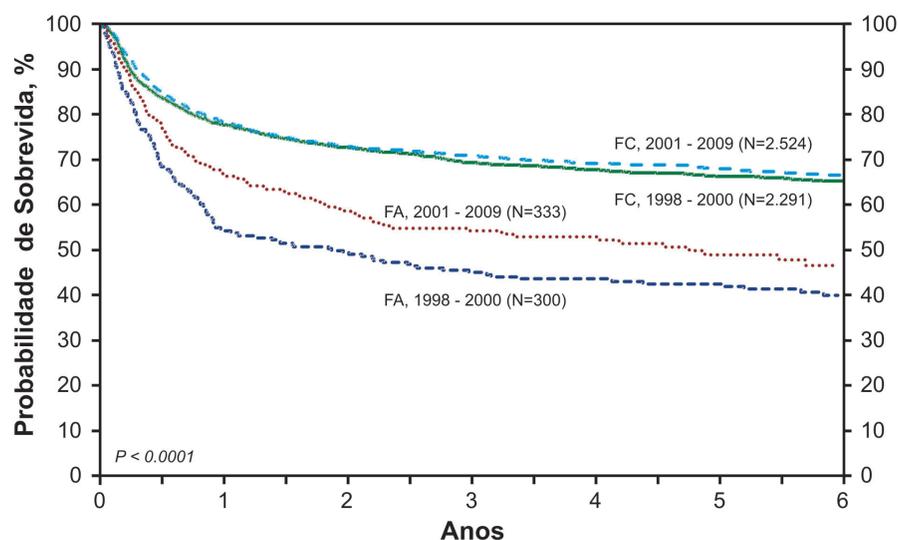
► Neoplasias nas quais o transplante de medula óssea tem sido empregado como modalidade terapêutica.

<b>Leucemias crônicas</b>
■ leucemia mieloide crônica
■ leucemia linfocítica crônica
<b>Leucemias agudas</b>
■ leucemia mieloide aguda
■ leucemia linfocítica aguda
<b>Síndromes mielodisplásicas</b>
<b>Linfomas</b>
■ linfomas não Hodgkin
■ linfoma de Hodgkin
<b>Mieloma múltiplo</b>
<b>Outras hemopatias malignas</b>
<b>Tumores sólidos</b>

sendo o primeiro utilizado preferencialmente nas situações nas quais a medula óssea não estiver infiltrada pelas células malignas. O TCTH alogênico aplica-se nas situações clínicas em que a medula esteja envolvida pela doença básica ou que se pretenda usar o benefício do efeito do enxerto contra a malignidade, nas situações em que esse fenômeno tenha sido demonstrado. A idade considerada limite para o autogênico é 70 anos e para o alogênico, 60 anos.

### Leucemia Mieloide Crônica (LMC)

O TCTH alogênico é o único procedimento capaz de determinar a cura definitiva dessa doença. Infelizmente, a limitação de idade e a inexistência de um doador reduzem a sua utilização a aproximadamente 25% dos pacientes portadores dessa enfermidade. Os insucessos estão relacionados ao procedimento, representado pela toxicidade do regime de condicionamento, DECH aguda e crônica e a recaída, a qual ocorre em 20% dos pacientes. Os resultados com a utilização de doadores não aparentados têm melhorado em função do refinamento na seleção dos doadores e do melhor conhecimento e prevenção das complicações inerentes a esse contexto. Apesar da limitada eficácia do TCTH nas fases mais avançadas da doença (fase acelerada e crise blástica), o mesmo constitui o único tratamento disponível com potencial de cura (Figura 75.9). As recaídas após o TCTH poderão ser tratadas e revertidas com a infusão de linfócitos do doador. Nas recaídas moleculares e citogenéticas, os resultados são excelentes, atingindo 80% de remissão completa, enquanto na recaída hematológica consegue-se controlar somente 50% dos casos. O transplante utilizando doses menores de agentes citotóxicos (não mieloablativos, minitransplante) vem sendo utilizado e parece ser aplicável particularmente nas idades mais avançadas e na presença de comorbidades. Na era das drogas inibidoras da tirosinocinase (mesilato de imatinibe, dasatinibe e nilotinibe), a indicação em primeira linha de TCTH se tornou contro-



**Figura 75.9** Probabilidade de sobrevivência pós-transplante de medula óssea com doador irmão HLA-idêntico em leucemia mieloide crônica por fase de doença e ano de transplante (1.998-2.009). FC: fase crônica; FA: fase acelerada. (Permissão do CIBMTR.)

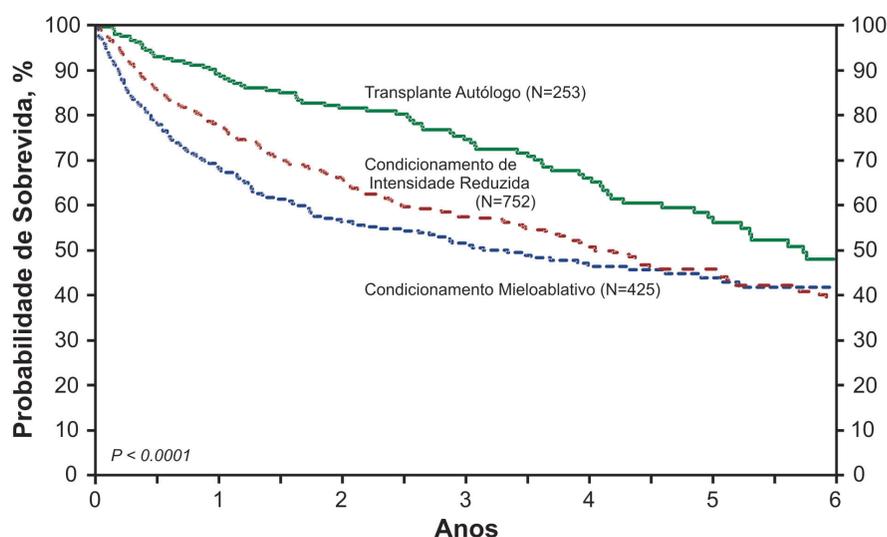
versa e restrita a uma minoria dos pacientes, principalmente tratando-se da fase crônica da doença, pois a qualidade da resposta obtida com esses agentes é excelente em mais de 80% dos casos e é mantida por tempo prolongado, associando-se a raros efeitos colaterais que impeçam o seu uso. Por isso reformulou-se a indicação do TCTH nessa entidade, esta se concentrando nos casos em que a doença progride ou não responde adequadamente aos inibidores, casos com mutações resistentes, nas fases acelerada e blástica e, excepcionalmente, na presença de efeitos colaterais intoleráveis e de alto risco com os inibidores da tirosinocinase. A decisão sobre a melhor opção de tratamento para leucemia mieloide crônica é mais extensamente tratada no capítulo específico.

### Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)

O papel do TCTH na LLC vem cada vez mais se solidificando por ser a única modalidade de tratamento potencialmente curativa, pois há forte evidência da existência de efeito do enxerto contra essa leucemia. Com a utilização de condicionamentos de intensidade reduzida baseados em fludarabina, os resultados têm sido cada vez mais promissores, com taxa de mortalidade relacionada ao procedimento inferior a 15% e sobrevida superior a 50%, o que permite oferecer esse tratamento a um número cada vez maior de pacientes, embora a mediana de idade dos pacientes transplantados seja em torno dos 56 anos. A remissão tanto completa quanto parcial é alcançada na maioria dos pacientes e a recaída é baixa. As indicações de TCTH na LLC são: refratariedade aos análogos da purina; recidiva de doença dentro de dois anos ou resistência após tratamento quimioimunoterápico; presença de anormalidades cromossômicas (del 17p) requerendo tratamento e na transformação para Síndrome de Richter. Na Figura 75.10 estão os resultados do TCTH na LLC por tipo de doador e intensidade do regime de condicionamento.

### Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

TCTH alogênico e autogênico e quimioterapia são as modalidades de tratamento capazes de curar a LMA. Após a primeira remissão obtida com quimioterapia, segue-se o tratamento de intensificação e a melhor opção terapêutica é definida com base na viabilidade das modalidades acima e das características biológicas da leucemia em cada caso. Assim, na leucemia aguda promielocítica, obtida a remissão, continua-se com quimioterapia dirigida para essa entidade associada ao uso do ácido transretinoico. Na LMA com alterações citogenéticas dos tipos inv.16 e t (8;21), o uso de altas doses de Ara-C na intensificação alcança resultados similares aos transplantes com aproximadamente 60% de cura definitiva. Nos pacientes com alterações citogenéticas de alto risco, anormalidades dos cromossomos 5 e 7 ou três ou mais anormalidades simultâneas e na leucemia secundária à quimioterapia, o TCTH alogênico mostra resultados superiores à quimioterapia. Nos pacientes sem anormalidades citogenéticas ou alterações isoladas não mencionadas acima, a indicação de TCTH autogênico ou alogênico como intensificação e a sobrevida em longo prazo são semelhantes para as duas modalidades de transplante ( $\pm 55\%$ ), embora, na atualidade, com a utilização de métodos moleculares cada vez mais refinados, já seja possível selecionar subgrupos de pacientes dentro dessa categoria que possam se beneficiar do TCTH alogênico. A avaliação da doença residual mínima pela citometria de fluxo e métodos moleculares fornece, com maior precisão, o número de células leucêmicas residuais após a quimioterapia de indução e, quando persistentemente detectáveis, o transplante alogênico deve ser considerado. A mortalidade relacionada ao procedimento é baixa no autogênico (<5%), porém o índice de recaída é alto, o contrário acontecendo nos alogênicos, em que o risco de mortalidade é maior e o índice de recaída é mais baixo. Nos pacientes em primeira



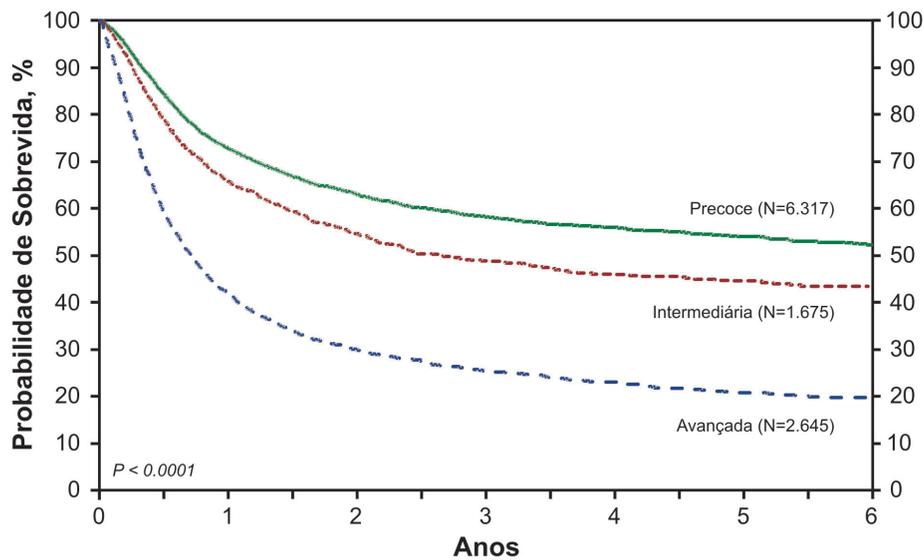
**Figura 75.10** Probabilidade de sobrevida pós-transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo e com doador irmão HLA-idêntico na LLC por tipo de doador e intensidade do condicionamento (2.000-2.009). LLC: leucemia linfocítica crônica. (Permissão do CIBMTR.)

recaída ou em segunda remissão, os resultados do TCTH alogênico são superiores a outras modalidades terapêuticas. Nas fases mais avançadas da doença e mesmo nos casos refratários, o TCTH alogênico é a única possibilidade de cura, apesar de ao redor de 10% dos pacientes conseguirem esse benefício. Nas Figuras 75.11 e 75.12 estão as curvas de sobrevida após os transplantes alogênico e autogênico nas várias fases clínicas dessa doença.

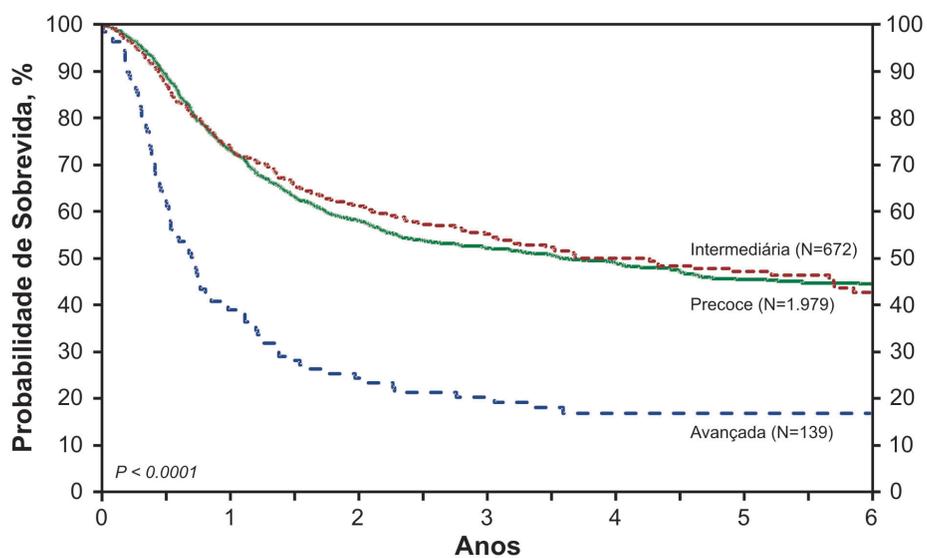
### Leucemia Linfóide Aguda (LLA)

Nesse tipo de leucemia e para a faixa etária dos adultos, somente o TCTH alogênico demonstrou contribuir para o controle e eventual cura de um pequeno número de pa-

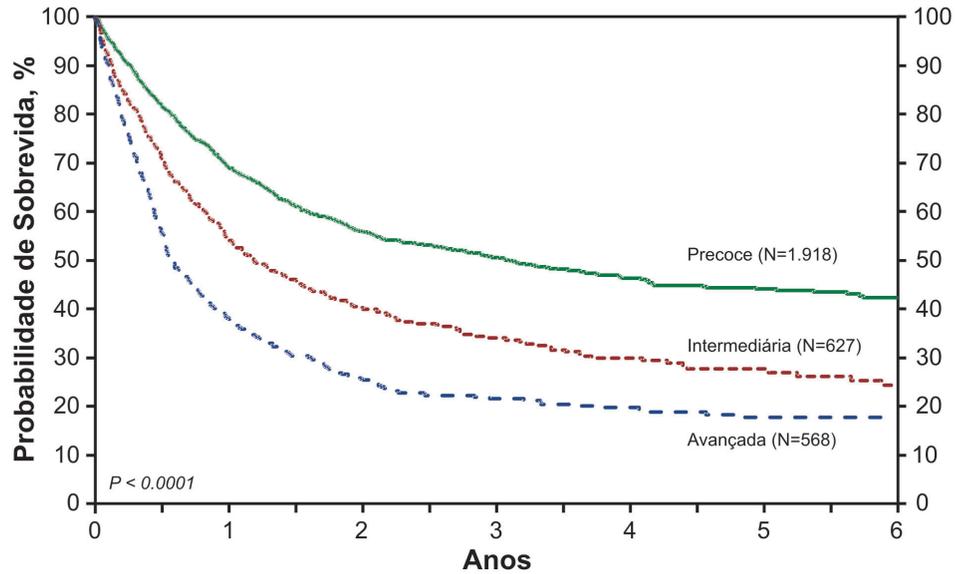
cientes. A indicação do TCTH em primeira remissão tem se concentrado nos pacientes com as anormalidades citogenéticas t(9;22) e t(4;11), grande leucocitose ao diagnóstico, leucemia extramedular, retardamento em atingir a remissão e idade superior a 35 anos. Nesses pacientes, 60% apresentam longa sobrevida livre de recorrência após o TCTH. Na primeira recaída, quando precoce, o TMO está indicado, bem como em situações mais avançadas, apesar de os resultados serem limitados (Figura 75.13). O grande obstáculo para a obtenção de resultados melhores concentra-se no alto índice de recaída, provavelmente pelo débil efeito do enxerto contra a célula linfóide leucêmica. Nos casos que apresentem a primeira recaída tardia, após 24 meses do



**Figura 75.11** Probabilidade de sobrevida após transplante de medula óssea com doador irmão HLA-identício em leucemia mieloide aguda de acordo com o estágio da doença (2.000-2.009). (Permissão do CIBMTR.)



**Figura 75.12** Probabilidade de sobrevida após transplante de medula óssea autogênico em leucemia mieloide aguda de acordo com o estágio da doença (2.000-2.009). (Permissão do CIBMTR.)



**Figura 75.13** Probabilidade de sobrevivência após transplante de medula óssea com doador irmão HLA-idêntico em leucemia linfoblástica aguda de acordo com a fase da doença (2.000-2.009). (Permissão do CIBMTR.)

diagnóstico, a indicação do TCTH não está bem definida, pois os resultados se superpõem quando comparados aos obtidos com quimioterapia, particularmente em crianças. O regime de condicionamento mais utilizado é a combinação de radioterapia corporal total, aplicada de maneira hiperfracionada, associada à ciclofosfamida. Os regimes de condicionamento de intensidade reduzida têm aplicação limitada e sua indicação recai apenas em casos isolados.

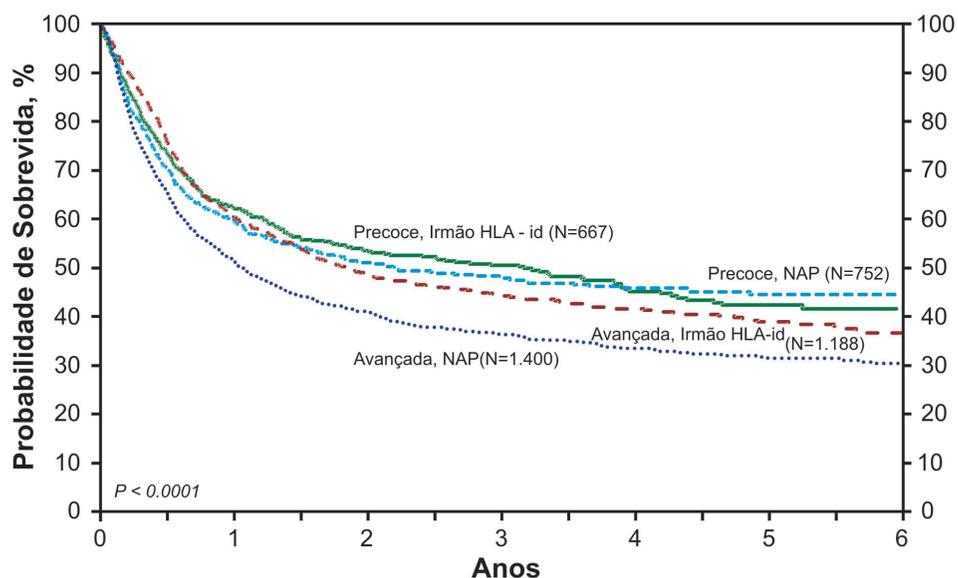
### Síndrome Mielodisplásica (SMD)

Nesse grupo heterogêneo de doenças, também o TCTH deve ser considerado como recurso terapêutico com potencial de levar à cura definitiva. As limitações da aplicação dessa modalidade de tratamento devem-se à incerteza sobre o momento de realizá-lo e a sua ocorrência incidir em idades mais avançadas, nas quais as complicações decorrentes desse procedimento são inaceitáveis. Nos indivíduos com menos de 60 anos de idade, possuindo um doador aparentado, com as formas mais avançadas de SMD (anemia refratária com excesso de blastos, anemia refratária em transformação e leucemia mielomonocítica crônica), o TCTH é indicado no momento do diagnóstico, pois, com a progressão da doença, os resultados tornam-se piores. No caso de esses pacientes apresentarem anemia refratária ou anemia refratária com sideroblastos em anel, é aconselhado apenas o tratamento de suporte, considerando-se o transplante quando aparecerem os primeiros sinais de evolução para as fases mais avançadas. Exceção deve ser feita aos pacientes que apresentem alterações citogenéticas consideradas de mau prognóstico (monossomia e outras alterações do cromossomo 7, mais de dois clones anormais, como trissomias e outra deleções) ou nos quais a SMD esteja relacionada ao uso prévio de agentes citostáticos. Na

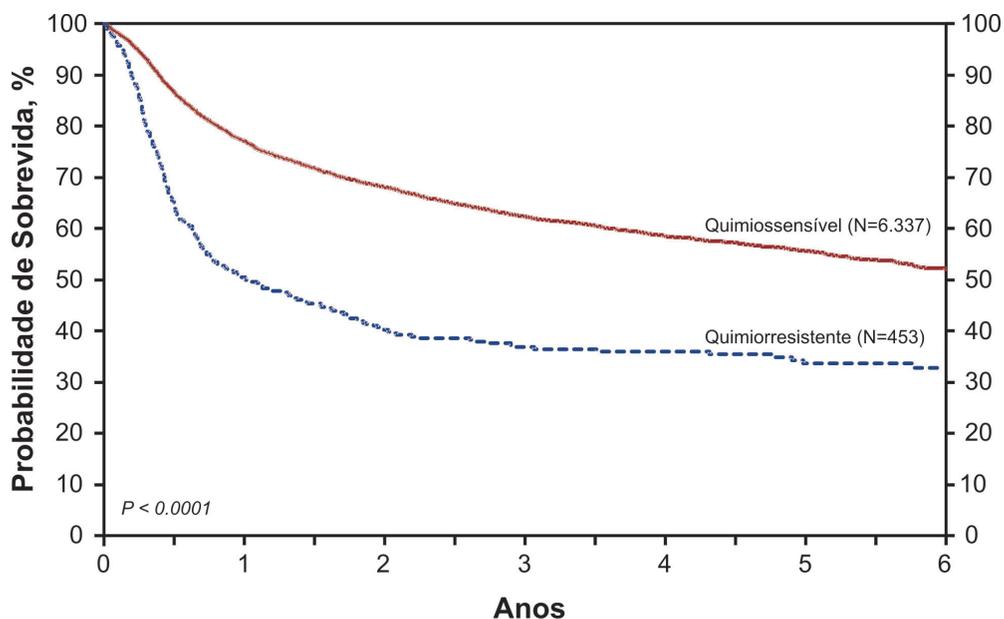
Figura 75.14 são vistos os resultados do TCTH em SMD nas suas diferentes fases e utilizando tipos diferentes de doadores. Doadores não aparentados podem ser utilizados, no entanto, devem ser levadas em conta as suas complicações e a maior mortalidade relacionada ao procedimento. A estratégia recentemente introduzida usando regimes de condicionamento não mieloablativos parece ser um recurso potencial para os pacientes mais idosos com SMD, pois a mortalidade relacionada ao procedimento reduz-se acentuadamente; apesar disso, a DECH crônica mantém-se como o grande obstáculo.

### Linfomas não Hodgkin

O TCTH é frequentemente considerado em determinadas fases de praticamente todas as formas dos linfomas não Hodgkin. O transplante autogênico é o mais realizado, especialmente em razão de a medula óssea ser menos comprometida nessas entidades (Figura 75.2). Nos linfomas agressivos e de grandes células, o TCTH autogênico está indicado nos pacientes em segunda remissão parcial ou completa, estando comprovada a sua superioridade na sobrevivência livre de doença, quando comparada com o tratamento quimioterápico. Nas fases mais avançadas, o TCTH também pode ser empregado, porém os resultados são inferiores (Figura 75.15). O TCTH alogênico tem sido utilizado nos pacientes com medula óssea infiltrada pelo linfoma e nos pacientes que recaem após o TCTH autogênico. Nos linfomas não Hodgkin de pequenas células, considerados de baixo grau, a indicação do TCTH é controversa. Nas fases iniciais da apresentação clínica desses linfomas é comum não se observar progressão, mesmo algumas vezes por períodos bastante prolongados. O TCTH não é considerado nessa fase da doença e a experiência é baseada



**Figura 75.14** Probabilidade de sobrevivência após TCTH alogênico em SMD por fase da doença e tipo de doador (2.000-2.009). NAP: não aparentado. (Permissão do CIBMTR.)



**Figura 75.15** Probabilidade de sobrevivência após transplante autogênico em linfoma difuso de grandes células B de acordo com a sensibilidade à quimioterapia (2.000-2.009). (Permissão do CIBMTR.)

em poucos relatos. Nos pacientes exibindo sinais de progressão da doença e mostrando resistência aos tratamentos habituais, tanto a forma autogênica como a alogênica de TCTH são empregadas. A decisão é feita com base na existência de infiltração do linfoma na medula óssea ou sangue periférico, idade do receptor e existência de doador compatível. Também a indicação recai sobre o alogênico nos casos em que a mobilização CTH é insuficiente, fato habitualmente secundário aos tratamentos quimioterápicos prévios. As curvas de sobrevivência não mostram um patamar

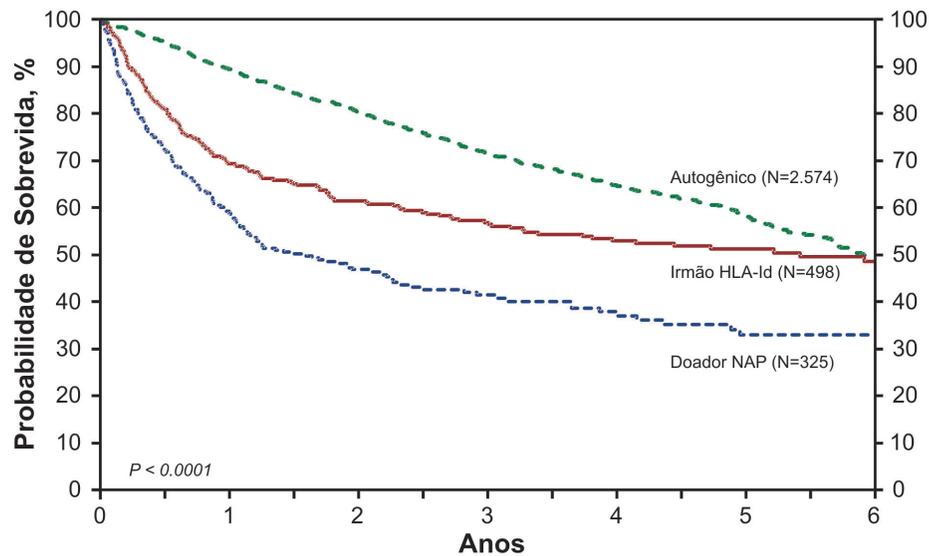
estável e por isso não parece que o TCTH autogênico seja capaz de determinar a cura definitiva, apesar de prolongar o intervalo livre de doença e a sobrevivência. O TCTH alogênico nesses linfomas utilizando regimes de condicionamento convencionais está associado a um índice de mortalidade inaceitável; entretanto, com o advento dos regimes não mieloablativos e de intensidade reduzida abre-se nova perspectiva e os resultados preliminares são promissores. O linfoma de células do manto constitui uma entidade à parte. Estudos mais recentes com emprego de altas doses de

agentes quimioterápicos seguidos de resgate com CTH autólogos demonstram uma melhora significativa nos índices de resposta global e sobrevida livre de progressão superior a 60%. A experiência com TCTH alogênico não mieloablativo acumulada na última década mostra alto índice de remissão completa, associada a um pequeno número de recaídas, demonstrando que o efeito enxerto contra linfoma é significativo (Figura 75.16).

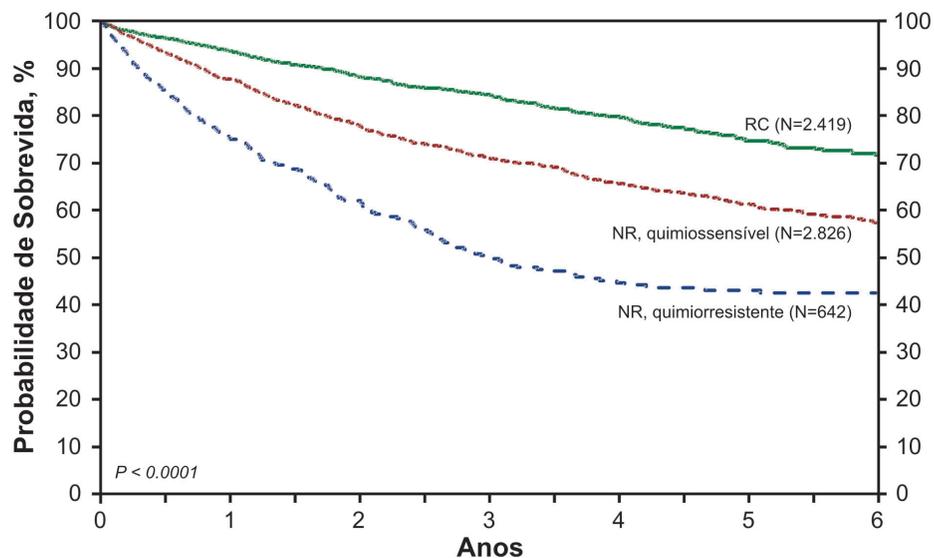
### Linfoma de Hodgkin

Os recursos terapêuticos disponíveis para o linfoma de Hodgkin são bastante eficazes, porém 10 a 20% dos pacientes são incuráveis pela quimioterapia e radioterapia.

Nesses pacientes está perfeitamente demonstrado que o TCTH autogênico é capaz de aumentar a sobrevida e curar um segmento significativo deles. Os vários estudos envolvem grupos muito heterogêneos, variando quanto ao estágio e volume da doença, índice de desempenho, duração da remissão e sensibilidade à quimioterapia. Nos pacientes ainda sensíveis à quimioterapia, os resultados são significativamente superiores, quando comparados à quimioterapia isolada (Figura 75.17). Também se beneficiam os refratários à quimioterapia, porém restringindo-se a uma pequena parcela de pacientes (<10%). Não está definido o emprego do TCTH nos casos em primeira remissão, apresentando fatores desfavoráveis ao diagnóstico, e a inclusão desse pro-



**Figura 75.16** Probabilidade de sobrevida após transplante autogênico, alogênico aparentado e não aparentado em linfoma do manto (2.000-2.009). NAP: não aparentado. (Permissão do CIBMTR.)



**Figura 75.17** Probabilidade de sobrevida após transplante autogênico no linfoma de Hodgkin de acordo com a situação clínica (2.000-2.009) RC: remissão completa; NR: não remissão. (Permissão do CIBMTR.)

cedimento na programação terapêutica dos pacientes em remissão e com alto risco de recaída ainda está sob investigação. Anteriormente, o cenário dos transplantes alogênicos utilizando condicionamentos mieloablativos ressaltava a alta mortalidade ( $\pm 60\%$ ) relacionada ao procedimento, pois os pacientes transplantados apresentavam doença bastante avançada, múltiplos tratamentos prévios (inclusive TCTH autogênico em alguns), infiltração de medula óssea e baixo índice de desempenho. Vários estudos recentes nos pacientes que recaíram após o transplante autogênico vêm empregando regimes de condicionamento de intensidade reduzida com resultados que mostram sobrevida livre de progressão em torno de 47% e sobrevida global acima de 70% em 1 ano após o transplante alogênico. A mortalidade relacionada ao procedimento é baixa, no entanto, a recaída de doença ainda é um fator limitante.

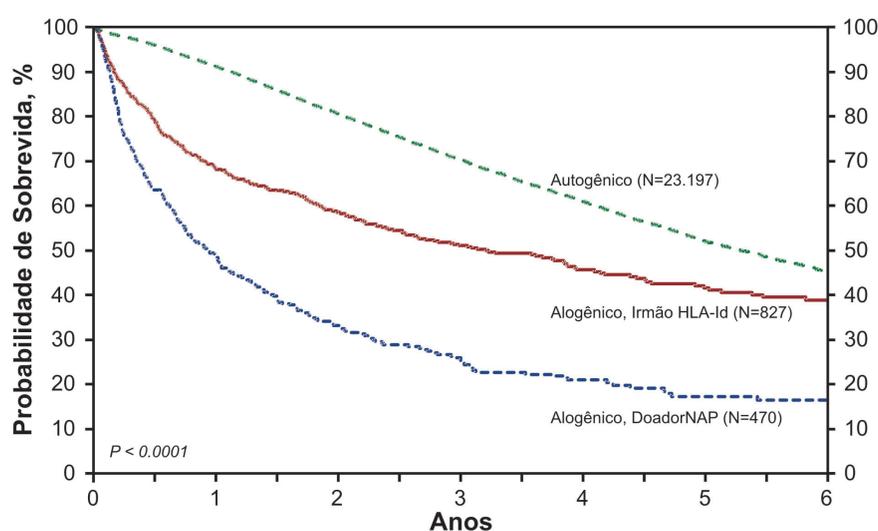
### Mieloma múltiplo

Atualmente há evidências suficientes para incluir o TCTH autogênico como padrão-ouro no tratamento do mieloma múltiplo. Assim, ao diagnóstico, deve-se considerar o TCTH autogênico como tratamento de consolidação ou adjuvante ao tratamento quimioterápico inicial nos pacientes com idade inferior a 70 anos. Por essa razão deve-se evitar o uso de agentes alquilantes na indução da remissão, previamente ao TCTH, no sentido de evitar a redução da população de CTH e assim inviabilizar o transplante. Os melhores resultados são obtidos nos pacientes em remissão completa confirmada pela imunofixação negativa (imunoglobulinas monoclonais) no soro e urina, com  $\beta 2$  microglobulina sérica normal, ausência de anormalidades citogenéticas desfavoráveis [anormalidades dos cromossomos 11,13,17 e t(4;14)], período de quimioterapia prévia inferior a 12 meses e mieloma não IgA. Nessas condições, aproximadamente 80% dos pacientes alcançam remissão parcial ou completa, resultados nitidamente superiores aos obtidos com quimioterapia isolada ( $\pm 50\%$ );

a sobrevida em cinco anos também é superior, pois com o TCTH autogênico é de 50% e apenas 12% para a quimioterapia isolada. A tentativa de melhores resultados acrescentando um segundo transplante com consolidação aumentou apenas em 10% a sobrevida global e por isso sua indicação concentra-se apenas nos casos com persistência de doença residual após o primeiro TCTH. Anteriormente, o TCTH alogênico utilizando condicionamentos mieloablativos era indicado apenas para pacientes jovens, devido à alta taxa de morbimortalidade. No entanto, com o advento dos condicionamentos de intensidade reduzida, a indicação de TCTH alogênico tem sido expandida para um número maior de pacientes, particularmente àqueles que recaem após transplante autogênico. Estratégia também considerada é utilizar o TMO autogênico como modalidade citorredutora seguido do TMO alogênico, na tentativa de induzir um efeito enxerto-contra-tumor e, dessa forma, erradicar a doença. Apesar de a mortalidade relacionada ao procedimento ser baixa, a sobrevida em 2 anos ainda é inferior a 50% na maioria dos estudos, devido às altas taxas de recaída. O transplante autogênico também pode ser considerado como terapia de consolidação em outras discrasias de células plasmáticas, com especial ênfase para a amiloidose primária, e resultados animadores têm sido obtidos, especialmente em doenças anteriormente de evolução bastante desfavorável. A Figura 75.18 ilustra os resultados do TCTH em MM de acordo com o tipo de doador.

### Tumores sólidos

O uso de doses altas de agentes citostáticos com resgate através da infusão de CTH autogênica tem sido empregado no tratamento de vários tumores sólidos e em numerosos pacientes. Tumores de mama, ovários, pequenas células de pulmão, de células germinativas de testículos, melanoma, cérebro, tumores na infância (neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing) e outros tumores sólidos foram estudados, alguns em grandes séries, porém ainda



**Figura 75.18** Probabilidade de sobrevida após transplante de medula óssea em mieloma múltiplo, de acordo com o tipo de doador (2.000-2.009). (Permissão do CIBMTR.)

não está perfeitamente demonstrado o papel desse tipo de tratamento em modificar a história natural da neoplasia e mesmo a sua superioridade quando comparada com os esquemas convencionais de tratamento. As evidências demonstram apenas ganho de sobrevida livre de progressão para alguns subgrupos específicos. Neuroblastoma, especialmente em pacientes abaixo de 1 ano com doença avançada ou pacientes de baixa idade e fatores de risco, parece ser o único cenário onde o TCTH autogênico encontra sua indicação clara pelos estudos randomizados. Já como pri-

meira linha de tratamento, o benefício do TCTH autogênico ainda é questionável, mas pode ser considerado dentro de estudos clínicos juntamente com o Sarcoma de Ewing, tumores cerebrais (meduloblastoma, gliomas de alto grau), sarcomas de partes moles, tumores de células germinativas (recaída ou doença em progressão), além de recaída de Tumor de Wilms. Na esfera dos transplantes alogênicos, procuram-se identificar os cenários em que se possa induzir o efeito enxerto-contra-tumor e estes devem ser tratados dentro de estudos clínicos.

## REFERÊNCIAS CONSULTADAS

### Transplantes de células-tronco hematopoéticas – Generalidades

1. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, 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;11:945-56.
2. Bouzas LFS, Sharma MM, Tavares RCBS, et al. Guidelines for the diagnosis, classification, prevention and treatment of chronic graft versus host disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(suppl.1):22-39.
3. Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giral S, Champlin R, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1997;15:433-44.
4. Giral S, Thall PF, Khouri I, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduce-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood.* 2001; 97:631-7.
5. Gluckman E, Ruggeri A, Volt F, Cunha R, Boudjedir K, Rocha V. Milestones in umbilical Cord transplantation. *Br J Haematol.* 2011;154(4):441-7.
6. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai HL, Bolaños-Meade J, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Apr;16(4):482-9.
7. Koh LP, Chão NJ. Umbilical cord transplantation in adults using myeloablative and nonmyeloablative regimens. *Biol Blood Marrow Transp.* 2004;10:1-22.
8. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplantation.* 2003;9:215-33.
9. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA-matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood.* 2007;110(13):4576-83.
10. Ljungman YP, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. *BMT.* 2009;45:219-34.
11. Majhail NS, Brunstein CG, Tomblyn M, Thomas AJ, Miller JS, Arora M, et al. Reduced-intensity allogeneic transplant in patients older than 55 years: unrelated umbilical cord blood is safe and effective for patients without a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Mar;14(3):282-9.
12. Perez LE. Outcomes from unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Control.* 2011;18(4):216-21.
13. Porter DL. Allogeneic immunotherapy to optimize the graft-versus-tumor effect: concepts and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;292-8.
14. Sideri A, Neokleous N, De La Grange PB, Guerton B, Le Bousse Kerdilles MC, Uzan G, et al. An overview of the progress on double umbilical cord blood transplantation. *Haematologica.* 2011;96(8):1213-20.
15. Voltarelli JC, Pasquini R, Ortega ET. *Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas.* São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

### Doenças não malignas

16. Farge D, Labopin M, Tyndall A, Fassas A, Mancardi GL, van Laar J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for autoimmune diseases: an observational study on 12 years of experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica.* 2010 Feb; 95(2):284-92.

17. Pai S, Notarangelo L. Hematopoietic Cell Transplantation for Wiskott-Aldrich Syndrome: advances in biology and future directions for treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30(2):179-94.
18. Pulsipher MA, Young NS, Tolar J, Risitano AM, Deeg HJ, Anderlini P, et al. Optimization of therapy for severe aplastic anemia based on clinical, biologic, and treatment response parameters: conclusions of an international working group on severe aplastic anemia convened by the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, March 2010. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Mar;17(3):291-9.
19. Voltarelli JC, Moraes DA, Ribeiro AA, de Oliveira MC, Rodrigues M, Brum DG, et al. Consenso brasileiro para transplante de células-tronco hematopoéticas para tratamento de doenças autoimunes. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32(supl. 1):125-35.
20. Wynn R. Stem cell transplantation in inherited metabolic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011; 2011:285-91.

### Leucemias crônicas

21. Venepalli N, Rezvani K, Mielke S, Savani BN. Role of allo-SCT for CML in 2010. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Nov; 45(11):1579-86.
22. Dreger P, Brand R, Hansz J, et al. Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning. *Leukemia.* 2003;17(5):841-8.
23. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia.* 2007;21(1):12-7.
24. Kharfan-Dabaja MA, Anasetti C, Santos ES. Hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: an evolving concept. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(4):373-85.

### Leucemias agudas

25. Willemze R, Labar B. Post-remission treatment for adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: is there a role for autologous stem cell transplantation? *Semin Hematol.* 2007 Oct;44(4):267-73.
26. Bacher U, Haferlach C, Schnittger S, Kern W, Kroeger N, Zander AR, et al. Interactive diagnostics in the indication to allogeneic SCT in AML. *Bone Marrow Transplant.* 2009 May;43(10):745-56.
27. Kindwall-Keller T, Isola LM. The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Apr;43(8):597-609.
28. Warlick ED, Cioc A, Defor T, Dolan M, Weisdorf D. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Jan;15(1):30-8.
29. Damm F, Heuser M, Morgan M, et al. Integrative prognostic risk score in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Blood.* 2011;117:4561-8.

### Linfomas

30. Ayala E, Tomblyn M. Hematopoietic cell transplantation for lymphomas. *Cancer Control.* 2011 Oct;18(4):246-56.
31. Stiff PJ, Unger GM, Cook J, et al. Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP ± R for eight cycles to CHOP ± R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl):801.
32. Sureda A, Canals C, Arranz R, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of HDR-ALLO study – a prospective trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Tranplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and The Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2011 (epub ahead of print).
33. Geisler CH, Kolstad A, Laurrel A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood.* 2008;112(7):2687-93.
34. van Besien K. Current status of allogeneic transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2011 Nov;23(6):681-91.
35. Freedman A. Follicular lymphoma: 2011 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2011 Sep;86(9):768-75.
36. Le Gouill S, Mohty M, Guillaume T, Gastinne T, Moreau P. Allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: where are we now and which way should we go? *Semin Hematol.* 2011 Jul;48(3):227-39.

37. Jabbour M, Tuncer H, Castillo J, Butera J, Roy T, Pojani J, et al. Hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: a review. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Aug;46(8):1039-44.

### **Mieloma**

38. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double stem cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2434-41.
39. Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Pérez-Simon JA, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010 Oct;10; 28(29):4521-30.
40. Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, Buadi FK, Hayman SR, Dingli D, et al. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer*. 2011 Aug 25. doi: 10.1002/cncr.26422.
41. Kumar S. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma in transplant-eligible patients. *Curr Hematol Malig Rep*. 2011 Jun; 6(2):104-12.
42. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood*. 2007;109(8):3588-94.

### **CIBMTR**

43. Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides, 2011. Available at: <http://www.cibmtr.org>

