

TRANSPLANTAÇÃO DE MEDULA ÓSSEA

JOÃO LUÍS AFONSO DA ASCENSÃO

Departamento de Medicina Interna. Divisão de Hematologia — Oncologia. New York Medical College.

RESUMO

A transplantação de medula óssea tem sido usada para: prover novas células precursoras hemopoiéticas em casos de anemias aplásticas e imunodeficiências; substituir populações de células leucémicas por elementos normais; prolongar a sobrevivência em doentes a receber quimio ou radioterapia intensa.

A partir da nossa experiência e da de outras instituições, propomo-nos discutir as técnicas, os resultados, os problemas e as possibilidades futuras na área da transplantação.

SUMMARY

Bone marrow transplant

Bone Marrow Transplantation is used for: providing normal hemopoietic progenitors in aplasias and severe immunodeficiencies; replacing leukemic cells populations with normal blood elements; prolonging survival in patients treated with aggressive chemoradiation protocols.

We will discuss the approaches to this therapy including techniques, results, problems and future insights.

INTRODUÇÃO

A transplantação de medula óssea é parte do armamentário terapêutico correntemente aceite para os casos de anemia aplástica grave, leucemias agudas e crónicas e imunodeficiências graves^{1, 3}.

Recentemente, a aplicação deste tipo de terapia tem sido alargada não só aos casos de linfomas e outras neoplasias⁴, mas também às anemias severas, tais como a talassémia e anemia drepanocítica^{5, 6}, e às doenças do sistema reticuloendotelial, tais como a osteopetrose⁷ e mucopolisacaridoses⁸.

O objectivo do presente trabalho é recapitular e resumir a literatura actual e de maior relevo para o clínico que cuida de doentes para quem a transplantação possa ser uma opção.

Discutiremos assim: a) as técnicas e os procedimentos da transplantação de medula óssea; b) os critérios de selecção de doentes; e c) as complicações mais correntes a curto e longo prazo.

INFORMAÇÃO DE BASE

A transplantação de medula óssea (TMO) tem como objectivo a repleção da medula e diferenciação. O dador pode ser o próprio doente (transplantação autóloga), um irmão/irmã gémeo (transplantação singénica) ou um dador histocompatível (transplantação alogénica). Na maior parte dos casos o dador é um irmão/irmã do doente.

Os transplantes autólogos não requerem testagem imunológica para determinação de histocompatibilidade, ao passo que o

estudo da compatibilidade imunológica é obrigatória para os transplantes alogénicos e singénicos.

Esta determinação é feita por equiparação dos antígenos do complexo principal de histocompatibilidade chamado MHC (Major Histocompatibility complex), encontrados predominantemente nos linfócitos e que no gene humano é denominado como HLA (human leukocyte antigens), estando localizado no cromossoma 6.

Os antígenos definidos por métodos serológicos de citotoxicidade são os do locus da classe I — HLA-A, HLA-B, HLA-C e os do locus da classe II — HLA-DR⁹. Os antígenos da classe II, designados por HLA-D, são determinados em culturas mistas de linfócitos, nos quais a população estimuladora está imobilizada — one way MLC (mixed lymphocyte culture)⁹. Os antígenos da classe III são componente do sistema de complemento (BF, C₂, C₄) reconhecidos por electroforese do plasma¹⁰. Embora se aceite a associação entre estes antígenos e certos síndromas autoimunes, o seu papel na TMO não está ainda definido e a tipagem para esta classe não faz parte da avaliação imunológica dos candidatos a TMO.

A tipagem do HLA-D é mais perfeita, sendo possível definir novos loci da classe II (HLA-DC, HLA-MB, HLA-SB) permitindo encontrar incompatibilidades em indivíduos presumíveis idênticos na tipagem HLA clássica. Situações hereditárias do crossover dos genes HLA levam também a uma definição de identidade fenotípica do HLA quando no fundo, não há identidade genética.

Contudo, a importância destas variações no resultado da transplantação de medula óssea está longe de definição.

A incompatibilidade de grupos sanguíneos não causa problemas de maior e requer apenas uma manipulação da medula óssea¹¹, com remoção de eritrócitos ou plasma do dador.

ASPIRAÇÃO E INFUSÃO DA MEDULA ÓSSEA

A medula óssea é aspirada pelas duas cristas ilíacas posteriores, ocasionalmente anteriores, em pequenas quantidades de 2-5 mililitros, e anticoagulada numa solução fisiológica (minimal essential medium — MEM, GIBCO, N.Y.) contendo heparina; depois de filtrada, para remover partículas ósseas e gordura, é recolhida em sacos de plástico (dos usados para transfusão de sangue). A cirurgia é feita em condições de estrita assépsia, sob anestesia geral. A quantidade de medula óssea, misturada com sangue, aspirada é aproximadamente 800 mililitros e inclui $2-5 \times 10^8$ células nucleadas/kg do recipiente.

As complicações da doação de medula óssea são pouco frequentes e não são graves^{12, 13}.

Para os transplantes autólogos, a medula óssea uma vez removidos os eritrócitos é refrigerada (2-6°C) durante 2 ou 3 dias, enquanto se administra quimio-radioterapia. É depois injectada intravenosamente¹⁴.

Em algumas unidades hospitalares a medula óssea é preservada entre -135° e -196° C em nitrogénio líquido por vários dias, e até anos, antes da infusão da medula óssea.

Nos transplantes alogénicos, o dador recebe transfusão de uma unidade de sangue (concentrado de eritrócitos) próprio, durante a cirurgia, preparada 1-2 semanas antes da operação, para acelerar a recuperação hematológica, e obviar o uso de transfusões alogénicas. Quando haja necessidade de administrar sangue aos dadores, essas unidades necessitam de ser irradiadas (> 1,500 rads) para evitar a proliferação no hospedeiro de linfócitos incompatíveis, que possam causar reacções imunológicas.

Em regra, os dadores são admitidos no hospital no dia anterior ao da cirurgia, tendo alta ao fim de 24 ou 48 horas.

UNIDADE DE TRANSPLANTAÇÃO DE MEDULA ÓSSEA (UTMO)

A "UTMO" no New York Medical College funciona como unidade de tratamento intensivo. Os doentes a receber transplante são pré-seleccionados por critérios rígidos discutidos em detalhe, em relação a cada doença e, ainda, em função da existência de um dador histocompatível (nos transplantes singénicos e alogénicos). Os doentes devem estar, em regra, em boa condição geral, pois o sucesso da terapia depende da resistência física do doente que tem influência nas complicações que podem acompanhar a transplantação de medula óssea, tais como eventuais infecções, acidentes hemorrágicos e outras. Aos doentes é aplicado um catéter venoso central (tipo Hickman-Broviac) sendo instalados em quartos de isolamento microbiológico com pressão de ar positiva em relação ao exterior e ar filtrado por filtros HEPA (High efficiency particulate air filters, que eliminam partículas com mais de 0,33 µm). O pessoal médico e paramédico usa máscara sendo obrigados a completa higiene, criando-se um "isolamento" que é melhor conhecido como "reverse isolation". A utilização de quartos equipados com unidades de filtros laminares (LAF units) não parece associar-se à maior sobrevivência de doentes, com o inconveniente de problemas psicológicos com maior frequência nos "LAF". Contudo tem sido descrita menor incidência de reacção "graft-vs-host" (dador-vs-hospedeiro), e menor incidência de infecções em doentes admitidos às unidades LAF¹.

Durante o período de 3-6 semanas de aplasia medular, é, em regra, necessário utilizar nutrição parentérica, por os doentes sofrerem de inflamação activa, dolorosa das mucosas; administração de agentes antimicrobianos incluindo antifúngicos e antivirais, em geral, começamos por utilizar uma combinação de uma penicilina semi-sintética (Carbencilina ou ticarcilina)

com um aminoglicosido (gentamicina, tobramicina) adicionando vancomicina (que é activa contra o estafilococo epidermidis que hoje devido ao uso prolongado de catéteres venosos é um patogéneo muito frequente; e suporte intensivo do banco de sangue com concentrados de plaquetas e concentrados de glóbulos vermelhos. Alguns doentes — por reagirem com a formação de anticorpos — necessitam de receber plaquetas de dadores histocompatíveis. O tratamento antes do transplante varia com as doenças e será abordado mais adiante, em relação a cada uma.

A fisioterapia, terapia psicológica e ocupacional são essenciais no período de hospitalização. O apoio familiar ajuda-o a adaptar-se ao "stress" e alterações diárias. É também importante envolver não só a família como amigos e pessoal hospitalar naquela acção.

A transplantação de medula óssea é dispendiosa — actualmente nos E.U. o custo é de cerca de 60.000 dolares para transplantes alogénicos. Os transplantes autólogos são menos onerosos, por exigirem uma permanência hospitalar curta, uma vez que, em regra, as complicações são pouco frequentes.

EVOLUÇÃO CLÍNICA

A recuperação hematológica em casos de transplantação autóloga ocorre rapidamente, geralmente entre 9-18 dias. Uma vez concluída a colheita de medula óssea, o dador/doente recebe quimio-radioterapia para erradicar a neoplasia. Durante este período de aplasia, o risco de infecções e hemorragias aumenta consideravelmente. Não há rejeição de medula óssea, embora possa haver um atraso na recuperação de elementos de sangue, em regra de plaquetas.

A evolução clínica durante a transplantação alogénica é mais complexa^{1, 3}. O doente é tratado com terapia imunossupressiva e ablativa, geralmente com doses supraletais de ciclofosfamida com ou sem radiação corporal total (TBI — total body irradiation). Este tipo de terapia resulta na erradicação da neoplasia (em casos de leucemias e linfomas), da medula do dador e dos tecidos linfóides. É letal se não for acompanhada de infusão de medula óssea compatível.

Apesar da actividade citolítica elevada destas formas de terapia, pode ainda ocorrer falência do transplante, ou rejeição da medula.

Estes doentes permanecem imunossuprimidos durante um período mais prolongado com aumento correspondente do risco de infecção e hemorragia. A reacção dador-vs-hospedeiro (GVHD — graft-vs-host disease) ocorre em 30 a 70% dos doentes durante os primeiros 100 dias a seguir à TMO e afecta primariamente a pele, o tracto gastro-intestinal e o fígado^{1, 3, 15, 16}.

Os sintomas e sinais objectivos, tais como urticária, diarreia e colestase, não são específicos e o diagnóstico baseia-se habitualmente no resultado do exame patológico de espécimens colhido em biópsia de órgãos e tecidos afectados. É também importante reconhecer que há frequentemente coexistência da reacção dador-vs-hospedeiro (DVH) com processos infecciosos e que há necessidade de avaliação diagnóstica cuidadosa destes doentes. O tratamento da reacção DVH aguda depende do grau de severidade clínico (Quadro I), determinado com base no estágio clínico (Quadro II), estabelecido pelo grupo de Seattle¹⁶. O grau I trata-se com aplicação local de corticoides, graus II a IV com administração de corticosteroides em altas doses (metilprednisolona 2 mg/kg/dia i.v. em doses divididas por 7 a 10 dias). A administração de gamaglobulina antitímocitária (ATG — antithymocyte globulin) tem sido usada nalguns casos mais graves¹⁶ após a falência dos corticoides, com melhoria clínica, mas não é de se recomendar como terapia

QUADRO I
GRAU CLÍNICO DE SEVERIDADE DA REACÇÃO DVH AGUDA

GRAU	PELE	FÍGADO	TRACTO GASTROINTEST	PERFORMANCE
0	0	0	0	0
I	+ ou ++	0	0	0
II	+, ++, +++	+	ou +	+
III	++, +++	++, +++	ou ++, +++	++
IV	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++	+++

QUADRO II
ESTÁGIO CLÍNICO DA REACÇÃO DVH AGUDA

ESTÁGIO	PELE	FÍGADO (bilirubina)	TRACTO GASTROINTEST
+	Eritema 25% superfície	2-3 (mg/dl)	Diarreia 0.5-1 L/dia
++	Eritema 25-50%	3-6	Diarreia 1-1.5 L/dia
+++	Eritroderma	6-15	Diarreia > 1.5 L/dia
++++	Descarnação/bolhas	> 15	Ileus paralítico/DOR

inicial. A presença de reacção DVH graus II a IV reduz (45%) substancialmente a probabilidade de sobrevivência comparado com indivíduos que não tiveram reacção DVH ou limitada aos estágios I e II (88%)¹⁶. A reacção dador-vs-hospedeiro crónica pode seguir a DVH aguda ou ocorrer sem sintomatologia prévia entre 100 dias a 2 anos após o transplante e afecta cerca de 20 a 40% dos doentes que sobrevivem mais de 3 meses. Clinicamente é semelhante às doenças do colagénio (em particular esclerodermia) e resulta em imunossupressão prolongada, associada a alterações quantitativas das populações linfocitárias, que, por vezes, piora com a administração de azatioprina e prednisolona, os fármacos usados para tratamento da DVH crónica.

Reacções graves da DVH crónica ocorrem em menos de 5% dos doentes².

A profilaxia da DVH aguda é usualmente feita com metotrexato (MTX) e/ou ciclosporina A (CSA), Quadro III. O MTX é administrado por via endovenosa em doses de 15 mg/m² no dia 1, 10 mg/m² nos dias 3, 6, 11, e depois semanalmente até ao dia 100 pós-transplante. A ciclosporina A é dada por via oral (se tolerada) em doses tripartidas. Estudos recentes do grupo de Seattle descrevem uma associação favorável com administração de 4 doses de MTX e concomitante administração diária de CSA que continua até 6 meses com redução gradual da dose.

O grupo europeu de TMO¹⁷ comparou a eficácia do MTX com a CSA para prevenção da reacção DVH aguda. Embora tenha registado uma pequena vantagem da CSA neste campo, não houve melhoria na sobrevivência dos doentes.

O grupo de Baltimore continua a usar a ciclofosfamida com resultados semelhantes aos do metotrexato¹⁶. O uso da gama globulina antitimocitária não se justifica. O estudo de Ramsay et al¹⁹, juntando à ATG o metotrexato e prednisona, revelou uma diminuição da ocorrência da reacção DVH (de 45% no grupo controlado a 21% no grupo tratado com os 3 medicamentos); não mostrou diferença na sobrevivência dos doentes ou na ocorrência da reacção DVH crónica.

A depleção das células causadoras da reacção DVH, os linfócitos T — da medula óssea do dador tem vindo a ser ensaiada desde há alguns anos (Quadro III). Existem vários métodos e os resultados são promissores, mas a alta incidência

QUADRO III
PREVENÇÃO DA REACÇÃO DVH
NOS TRANSPLANTES ALOGÉNICOS

1. Depleção de linfócitos T na medula óssea do dador.
 - a) Meios físicos:
 - elutrição centrífuga
 - uso de esferas magnéticas cobertas de anticorpos anti-T
 - uso de lectinas aglutinantes
 - b) Meios imunológicos:
 - anticorpo anti-T + complemento
 - anticorpo anti-T + imunotoxina (ricina A)
 - anticorpo anti-T ligado a esferas magnéticas
2. Imunossupressão no período pós-transplante.
 - metotrexato (MTX)
 - ciclofosfamida
 - ciclosporina A (CSA)
 - MTX + CSA
 - gama globulina anti-timocitária (ATG)
 - ATG + MTX + prednisona
3. Uso de condições «germ-free».

de falência do enxerto e o aparecimento de linfomas malignos no período pós-transplante indicam não se estar ainda em presença de optimização desta forma de profilaxia.

A criação de condições "germ-free" permitiu o transplante através de barreiras histocompatíveis como foi demonstrado no murganho¹⁹. Contudo, no campo humano a utilização das unidades de fluxo laminar não têm conseguido eliminar este problema, embora alguns autores citem menor incidência de reacções DVH,¹⁶.

Na nossa clínica usamos ciclosporina com monitorização diária da função renal, sobretudo por que estes doentes, em regra, estão sujeitos a outros medicamentos nefrotóxicos (antibióticos, etc.). A ciclosporina e o metotrexato não são úteis no tratamento da DVH crónica e não modificam a evolução clínica da DVH aguda, uma vez esta estabelecida.

Os doentes com transplantes singénicos (dador = gémeo) têm uma estadia hospitalar mais curta e menos complicada e, geralmente, não necessitam de profilaxia para a reacção DVH aguda. Paradoxalmente as reacções do tipo da DVH aguda ocorrem em alguns destes casos²⁰. A hipótese mais corrente é a da associação da reacção DVH com infecções virais. Nestes indivíduos com imunidade alterada a presença de antígenos virais associados aos antígenos HLA produz uma reacção de tipo autoimunitário com apresentação clínica semelhante à reacção DVH.

Recentemente, em casos de leucemia, tem sido aventada a hipótese, (se bem que controversa) que a reacção DVH possa ter um componente de reacção dador-vs-leucemia que protege os recipientes de medula óssea alogénica, mas permite a recorrência de leucemia em transplante entre gémeos²¹.

Entre complicações da TMO surge o síndrome de Budd-Chiari que ocorre sobretudo em indivíduos submetidos a tratamentos múltiplos de quimioterapia²². Apresenta-se como colestase, ascite, edema e hipertensão portal, em regra 10-20 dias após o transplante. Por falta de tratamento específico, a mortalidade é elevada (40%). As complicações infecciosas podem dividir-se entre as do período de aplasia, do período intermediário e do tardio (Quadro IV). A utilização profiláctica do Trimetoprim-Sulfametoxazol e do Aciclovir tem reduzido a incidência de infecções devidas ao pneumocisto e devido aos vírus do grupo Herpes mas não ao vírus citomegálico. As complicações do período intermediário são sobretudo de infec-

ções virais herpéticas (Zoster), do pneumocisto e infecções bacterianas. No período tardio, as complicações infecciosas estão ligadas à presença de reacção DVH crónica e são sobretudo herpes zoster e/ou infecções por organismos encapsulados (pneumococo)²³.

A pneumonia intersticial, de origem idiopática ou frequentemente causada pelo vírus citomegálico, é nalguns centros, incluindo o nosso, a maior causa de morte em doentes que, frequentemente, têm reacção DVH. A biópsia pulmonar é necessária para excluir causas infecciosas tratáveis. A mortalidade chega a atingir os 60%. A pneumonia intersticial pode ocorrer entre dias 30-100 após o TMO. Os factores relacionados com pneumonia, devido ao vírus citomegálico são, além da reacção DVH: irradiação corporal total; maior frequência com o aumento da idade do recipiente; uso de gamaglobulina antitumorigénica²⁴. A infecção pelo vírus citomegálico (VCM) ocorre por reactivação ou por infusão de glóbulos brancos na medula do dador ou nos concentrados de sangue²⁵. A prevenção desta infecção tem sido feita com: 1) administração de gamaglobulina hiperimune; 2) administração em recipientes VCM negativos (e com dador VCM negativo) de produtos sanguíneos não contendo vírus ou anticorpo contra o vírus. A administração de agentes antivirais, como o aciclovir e o interferão, não tem alterado o padrão da doença²⁵. Recentemente, um novo medicamento (DHPG) parece actuar contra o VCM. Estão em curso na Europa e nos E.U. estudos sobre o valor do DHPG em transplantes.

APLICAÇÕES CLÍNICAS DA TRANSPLANTAÇÃO DE MEDULA ÓSSEA

1. Imunodeficiência grave combinada (SCID — severe combined immunodeficiency) e outras imunodeficiências graves.

Estes doentes representam um grupo heterogéneo de crianças com défices de imunidade humoral e celular, geralmente com tempo de sobrevivência limitado para quem uma transplantação de medula óssea com êxito representa a única hipótese de sobrevivência^{3, 26}.

Para os doentes com SCID a transplantação deve ser feita o mais rapidamente possível, após estabelecimento do diagnós-

QUADRO IV

COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS NO PERÍODO PÓS-TRANSPLANTE

	Dias após TMO
1. Período inicial - leucopenia	0-30
<ul style="list-style-type: none"> ● Septicémia ● Infecções fúngicas 	
2. Período intermediário	30-100
<ul style="list-style-type: none"> ● Pneumonia intersticial ● Infecções (fúngicas, virais, protozoários e bacterianas) 	
3. Período tardio	> 100
<ul style="list-style-type: none"> ● Infecções virais (H. Zoster) ● Infecções por organismos encapsulados 	

tico e identificação dum dador apropriado; os doentes não necessitam de terapêutica imunossupressiva antes do transplante. Para outros síndromas imunodeficitários — Wiskott-Aldrich, Chediak-Higashi e Kostman — é necessário administrar-se terapia imunossupressiva para evitar a rejeição da medula óssea³.

2. Doenças metabólicas e osteopetrose

As tsaurismoses resultam, nos casos mais graves, na falência de vários órgãos e sistemas. A transplantação de medula óssea tem sido utilizada com sucesso em mucopolisacaridoses com melhoria clínica e bioquímica^{3, 5}, mas é duvidoso que a TMO possa corrigir a deficiência neurológica grave que ocorre em alguns casos.

A osteopetrose resulta de mau funcionamento dos osteoclastos. Transplantes de medula óssea produziram melhoria clínica em cada 4 de 5 doentes, o que também sugere que os osteoclastos provêm de células de linhagem hemopoética⁸.

3. Anemias congénitas

A transplantação de medula óssea vem sendo prescrita em casos de talassémia major⁶, anemia de Fanconi^{26, 27}, síndrome de Diamond-Blackfan²⁸ e em doente com anemia drepanocítica e leucemia aguda⁷. Os resultados têm sido positivos dum modo geral. A morbidade e mortalidade neste tipo de terapia requer uma selecção rigorosa de candidatos com formas graves destas doenças para transplantação. Na anemia de Fanconi é necessário utilizar-se um programa diferente prétransplante por os doentes serem altamente sensíveis à ciclofosfamida²⁷. Os investigadores franceses têm usado ciclofosfamida 20 mg/kg e irradiação abdominal com bons resultados.

4. Anemia aplástica

Os estudos de Camitta et al²⁹ demonstram claramente a vantagem da transplantação de medula óssea em casos de anemia aplástica grave (Plaquetas ≤ 20.000 ; Neutrófilos ≤ 500 ; reticulócitos $\leq 1\%$ corrigido para o grau de anemia) comparado com terapias convencionais. A mortalidade da anemia aplástica grave tratada com medicação convencional é de cerca de 80% ao fim de 12 meses²⁹.

O médico de cabeceira, responsável pelo tratamento, deve, uma vez feito o diagnóstico, sugerir imediatamente a transplantação de medula óssea e providenciar quanto à tipagem de histocompatibilidade; os doentes transplantados em fases iniciais da doença têm menor incidência de rejeição da medula óssea e um curso clínico pós-transplante mais benigno. Os doentes com anemia aplástica grave, candidatos a TMO, não devem receber sangue dos membros da família, dado que daí resulta sensibilização imunológica e rejeição da medula óssea do dador, mesmo quando tratados com imunossupressão mais intensa.

Estudos anteriores demonstraram haver correlação entre a rejeição da medula óssea e transfusões múltiplas³⁰. Recentemente, com o recurso a regimes imunossupressores mais intensivos — irradiação linfóide total (750 rads, dose única), irradiação corporal total em baixas doses (300 rads) e adição de ciclosporina — a sobrevivência de doentes tratados com TMO alogénica anda à volta de 70%, devido a uma menor incidência de rejeição em doentes sensibilizados^{31, 32}.

Na nossa clínica usamos, nos doentes que receberam transfusões múltiplas, ciclofosfamida na dose de 50 mg/kg/dia durante 4 dias, com irradiação linfóide total (TLI, total lymphoid irradiation) no último dia. Após um dia de descanso, os doentes recebem então a infusão de medula óssea do dador.

Para os doentes sem dadores histocompatíveis, o tratamento recomendado é de infusão intravenosa de gamaglobulinas antilinfocitárias ou antitimocitárias (ATG), que resultam em cerca de 50% de recuperação hematológica a longo prazo³³. Este tipo de terapêutica baseia-se em observações laboratoriais demonstrando um mecanismo imunológico — células supressoras — em alguns casos de anemia aplástica³⁴. O tratamento com ATG e prednisona dura em regra 10-14 dias; as toxicidades são sobretudo de tipo alérgico: anafilaxia; reacção febril; reacção de tipo imunocomplexos. A trombocitopenia grave ocorre frequentemente com a necessidade de transfusões frequentes. Não há correlação entre a severidade das reacções que ocorrem em todos os doentes e a recuperação autóloga da hemopoiese. Vários centros recomendam, em doentes com mais de 30 anos, começar pela ATG e, se não houver resposta, tentar o TMO.

5. Leucemia mielóide crónica

O tratamento prescrito na leucemia mielóide crónica (LMC), tal como o Busulfan ou a Hydroxyurea, tem-se mantido sem alteração nos últimos 20 anos³⁶, e não resulta no prolongamento de sobrevivência ou na irradiação do cromossoma Filadélfia (Ph¹). Deste modo, esta doença, que representa 25% das leucemias do adulto, resulta numa expectativa de sobrevivência em média curta — 3 anos^{36, 37}.

A transplantação de medula óssea tem sido usada em doentes em crise blástica, em remissão de crise blástica, em LMC em "aceleração" e, mais recentemente, em fase crónica^{1-3, 35}. A transplantação nas fases agudas da doença tem obtido pouco sucesso; em cerca de 10-20% dos doentes a sobrevivência é aparentemente prolongada. A TMO para LMC "acelerada" ou em fase crónica resulta, numa sobrevivência mais longa, em 50% dos doentes. A mielofibrose, em particular, é tratada com êxito por meio da TMO³⁸. É importante notar que se têm verificado vários casos de persistência temporária do cromossoma Ph¹ em células do recipiente, desaparecendo, no entanto, espontaneamente^{39, 40}.

A esplenectomia pré-transplante não afecta o resultado da TMO⁴¹. Estudos mais recentes pelo grupo de Seattle e ainda não publicados, sugerem que a transplantação no primeiro ano da doença melhora a possibilidade de sobrevivência comparada com a de doentes transplantados no segundo e terceiro anos, em particular se os doentes foram tratados com Busulfan; obtêm-se resultados idênticos se os doentes foram só tratados com Hydroxyurea⁴². Habitualmente, recomendamos que doentes com LMC de mau prognóstico, tais como LMC sem cromossoma Ph¹; com anomalias de cromossomas além do Ph¹; com basofilia progressiva, com aparecimento de células blásticas, sejam transplantados com urgência.

Na nossa unidade o protocolo usado é de irradiação corporal total (TBI — total body irradiation), em doses fraccionadas de 120 rads, duas vezes ao dia durante cinco dias, seguido de ciclofosfamida 60 mg/kg/dia $\times 2$, um dia de descanso e, então infusão da medula histocompatível.

A transplantação autóloga vem sendo recomendada em casos de quimioterapia intensiva para tratamento da crise blástica da LMC. Estes doentes regressam à fase crónica e a terapia melhora o índice de sobrevivência a curto prazo⁴³; esta terapia pode ser usada mais de uma vez mas o retorno à fase crónica encurta em cada ciclo de terapia.

6. Leucemias agudas

As indicações para transplantação de medula óssea variam com o tipo de leucemia e com a idade do doente.

6.a. Leucemia Linfática Aguda (LLA) em crianças: É a neoplasia mais comum neste grupo sendo usualmente tratada com quimioterapia agressiva com associação de fármacos citotóxicos com resultados considerados excelentes (sobrevivência a longo prazo (> de 10 anos) em mais de 50 % dos doentes)^{44, 45}. A transplantação de medula óssea é recomendada só nos casos de doentes que após recaída entrem em segunda remissão, uma vez que o prognóstico dos doentes em primeira remissão tratados com quimioterapia é excelente. A transplantação durante a recaída mostrou uma alta incidência de recorrência da leucemia com uma sobrevivência inferior a 20 %¹⁻³.

O regime pré-transplante consiste em aplicação de ciclofosfamida (60 mg/kg × 2) e irradiação corporal total em 10 doses fracionadas (1200 rads). É sobretudo necessário evitar irradiação excessiva do crânio em doentes a quem foi aplicada irradiação do sistema nervoso central profilática. Em doentes com possibilidade de transplante, a radiação do sistema nervoso central deverá ser limitada a 1.800 rads ou, se o doente for transplantado após indução de remissão, a profilaxia deve ser limitada ao metotrexato intratecal.

A sobrevivência situa-se à volta dos 35 %, devido a uma alta incidência de recorrência da leucemia, em alguns casos em células do dador^{45, 46}. Estudos mais recentes sugerem que a TMO pode ser usada em doentes durante a primeira remissão, sobretudo nos com maus índices de prognóstico, tais como doentes com LLA de células B, que apresentem linfocitose (50.000 mm³), com quimioterapia de indução prolongada e com anomalias cariotípicas (translocação 4:11)^{3, 44}. Os resultados são preliminares e não se podem tirar conclusões imediatas quanto ao possível benefício da TMO na LLA em 1.ª remissão.

6.b. Leucemia linfática aguda (LLA) do adulto: A resposta à quimioterapia neste grupo está longe de ser satisfatória com a incidência de recorrência à volta de 50 %⁴⁸ e sobrevivência sem leucemia à volta de 30 %⁴⁹. Tal como LLA da criança, os transplantes durante as recaídas não têm resultado. A TMO tem sido praticada em doentes durante a segunda remissão com resultados semelhantes ao da LLA da infância,⁵⁰

O regime utilizado em TMO é, em regra, ciclofosfamida 60 mg/kg × 2, seguido de irradiação corporal total 1000-1320 rads.

Vêm sendo tentados outros meios para melhorar o regime de quimioradioterapia pré-transplante, começando pela radioterapia e seguida da ciclofosfamida¹ ou recorrendo a outros agentes farmacológicos como a citosina-arabina⁴⁹. Estes estudos são recentes e não se pode ainda prever se vão influenciar os resultados dos transplantes.

6.c. Leucemia mielóide aguda (LMA) da infância: A quimioterapia corrente permite a indução de remissão completa em 60-70 % dos casos, mas só 25 % continuam em remissão por mais de 2 anos, embora haja estudos sugerindo remissões prolongadas na ordem dos 50 %^{51, 52}.

Nas crianças tratadas com TMO em primeira remissão a sobrevivência sem leucemia chega aos 60-80 %⁵³, mas esta percentagem diminui para 34 % em segunda ou terceira remissão.

6.d. Leucemia mielóide aguda (LMA) do adulto: A transplantação de medula óssea é limitada a indivíduos com menos de 50 anos de idade em remissão completa (primeira ou

segunda) e em bom estado geral. A sobrevivência dos doentes submetidos a transplante em 1.ª remissão é, por volta, dos 60 %^{2, 54} e em 2.ª varia entre os 64 %³ e 25 a 45 %, dependendo do centro de transplante e terapia usada. A indução é em regra com a combinação TBI e ciclofosfamida. O grupo de John Hopkins utiliza Busulfan (4 mg/kg/dia durante 4 dias), seguido de ciclofosfamida (50 mg/kg/dia por 4 dias) com resultados semelhantes. Os regimes que usam TBI com irradiação fracionada produzem melhor sobrevivência a longo prazo^{2, 54}.

Linfomas e neoplasias não hematológicas

A TMO alogénica tem sido usada em alguns doentes com linfomas de mau prognóstico, tais como o linfoma de Burkitt e linfomas linfoblásticos de células T, conseguindo-se sobrevivências de 50 % a longo prazo⁵⁸

Para os doentes com outros linfomas e doenças de Hodgkin refractários à quimioterapia, utiliza-se a quimioterapia ultra-intensiva e auto transplante, desde que não haja invasão da medula óssea por células neoplásicas. Com a melhoria das técnicas de preservação celular, poder-se-ão, de futuro, obter células suficientes para duas ou três infusões de medula óssea. Trata-se de um passo importante para os doentes que necessitem de mais ciclos de quimioterapia, que levam a diminuição do número de células hematopoiéticas pluripotenciais e à eventual falência do transplante. Tem-se também recorrido aos auto transplantes em que a medula óssea é tratada com 4-hydroxy-peroxy-ciclofosfamida, um metabolito da ciclofosfamida com actividade anti-tumoral, mas que não parece afectar as células progenitoras hemopoéticas. Não há ainda contudo elementos suficientes que permitam uma avaliação da eficácia deste tipo de tratamento, contudo, este tipo de manipulação farmacológica parece ser eficaz na LMA mas não na LLA⁵⁹.

Em regra, os candidatos a este tipo de TMO tem sido tratados com vários regimes de quimio e radioterapia e devem gozar de bom estado geral para sobreviverem ao transplante. Uma limitação a este tipo de transplante, é a toxicidade não hematológica, por vezes inesperada, pois a maioria das drogas não tem sido usadas em doses supraletais, e os efeitos secundários são por vezes desconhecidos.

O protocolo utilizado na nossa clinica associa 3 drogas: BCNU (600 mg/m²) numa dose única; ciclofosfamida (120 mg/kg, etoposido (VP-16) (1.800 mg/m²) numa dose única; 48-60 horas depois a medula óssea heparinizada e refrigerada (2-6° C) é administrada por via endovenosa.

A recuperação hematológica é em regra rápida — entre 9-12 dias. Aproximadamente 50 % dos doentes regista melhoras com esta terapia, mas a experiência indica que só 10 % terá longa sobrevivência.

Este tratamento tem sido usado para outros casos de cancro refractários, como o carcinoma do pulmão de células pequenas, tumores do testículo, carcinomas do colon e melanomas, com resultados encorajadores⁶⁰⁻⁶².

Os resultados não são discutidos em detalhe uma vez que o número de doentes em cada grupo é ainda pequeno e os protocolos muito variáveis. Alguns destes estudos estão publicados em artigos de revisão⁶¹ ou em simpósios⁶². O leitor poderá através deles pôr-se ao corrente dos vários protocolos e dos resultados conseguidos.

CAMINHOS FUTUROS

A transplantação de medula óssea alogénica ou singénica é limitada a uma minoria de doentes com irmãos/irmãs com

identidade imunológica (HLA/MLC). O obstáculo principal para uso de outros dadores é o desenvolvimento da reacção dador-vs-hospedeiro, provocada por linfócitos T (células T).

Recentemente, o grupo de Seattle publicou resultados com transplantes usando dadores com identidade imunológica apenas parcial⁶³. Embora notassem aumento de complicações tais como maior incidências de: rejeição da medula; de reacção DVH grave; de infecções graves, não houve diferença, estatisticamente significativa, na sobrevivência em cada caso.

Em estudos laboratoriais, utilizando murganhos, a remoção das células T permite o transplante através de barreira do complexo de histocompatibilidade, sem reacção DVH⁶⁴. A remoção dos linfócitos T pode ser feita por separação física utilizando lectinas da soja ou usando anticorpos monoclonais, acoplados a toxinas ou com uso de complemento para indução de lise celular^{65, 66}. Estes métodos encontram-se ainda em fase experimental.

Uma outra aplicação dos anticorpos monoclonais é na eliminação de células malignas que contaminam a medula óssea, através da utilização de anticorpos contra antígenos específicos das células cancerosas, como o antígeno da leucemia linfática aguda (CALLA antigen)⁶⁷.

Estão ainda em fase experimental os métodos de inserção de material genético (DNA) para corrigir defeitos metabólicos e bioquímicos.

Com o avançar dos sucessos, o horizonte da TMO continuará a expandir-se, tornando-se mais acessível a indivíduos com doenças graves.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece a leitura crítica do manuscrito pelos Drs. Ângelo Freitas, Gabriel Virella e Benedita Rocha; agradece ainda a Silvia Carvalho pela dactilografia.

BIBLIOGRAFIA

- 1 O'REILLY, R.J., Allogeneic Bone Marrow Transplantation: current status and future directions. *Blood* 1983; 62:941-964.
- 2 MCGLAVE, PB, RAMSAY NKC, KERSEY JH., Allogeneic and autologous Bone Marrow Transplantation. *Recent Advances in Haematology* 1984; 4:171-198.
- 3 KADOTA, RP., SMITHSON WA., Bone Marrow Transplantation for diseases of childhood. *Mayo Clin Proc.* 1984; 59:171-184.
- 4 SPITZER, G., DICKE, K., ZANDER, AR., JAGANNATH, S., VELLEKOOP, L., FREIREICH, EJ., High Dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation. *Cancer* 1984; 54:1216-1225.
- 5 HOBBS, JR., Bone Marrow Transplantation for inborn errors. *Lancet* 1981; 2:735-739.
- 6 THOMAS, ED., SANDERS, JE., BORGNA-PIGNATTI, C et al, Marrow Transplantation for Thalassemia. *Lancet* 1982; 2:227-229.
- 7 JOHNSONS, FJ., LOOK, AT., GOCKERMAN, J., RUGGIERO, MP., DALLA-POZZA, L., BILLINGS, FT. III, Bone Marrow Transplantation in a patient with sickle-cell anemia. *N. Eng. J. Med.* 1984; 311:780-783.
- 8 COCCIA, PF., KRIVIT, W., CERVENKA, J., et al Successful Bone Marrow Transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *N. Engl. J. Med.* 1980; 302:701-708.
- 9 BACH, FH., VAN ROOD, JJ., The major histocompatibility complex. *N. Engl. J. Med.*; 295-806.
- 10 VAN ROOD, JJ., DE JONGH, B., CLAAS, FH., et al New Facts on HLA genetics: Are they relevant in Bone Marrow Transplantation. *Semin Hemat* 1984; 21:65-80.
- 11 LASKY, LC., WARKENTIN, PI., KERSEY, JH., RAMSAY, NKC., MCCULLOUGH, J., Hemotherapy in patients undergoing blood group incompatible Bone Marrow Transplantation. *Transfusion* 1983; 23:271-285.
- 12 BORTIN, MM., BUCHNER, CD., Major complications of marrow harvesting for transplantation. *Exp. Hematol* 1983; 11:916-921.
- 13 BUCKNER, CD., CLIFT, RA., SANDERS, SE., et al Marrow Harvesting from normal donors. *Blood* 1984; 64:630-634.
- 14 NARNETT, AK., TAMSEY, P., HILL, C., et al Hematological reconstitution following high dose and supralethal chemoradiotherapy using stored non-cryopreserved autologous bone marrow. *Br. J. Hemat* 1983; 54:309-316.
- 15 PARKMAN, R., RAPPEPORT, J., ROSEN, F., Human graft-vs-host disease. *J. Invest Dermatol* 1980; 74:276.
- 16 SULLIVAN, KM., Graft vs host disease. In *Clinical bone marrow transplantation. KG Blume, LD Petz. eds, Churchill-Livingstone, NY, 1983; pp 91-130.*
- 17 ZWAAN, FE., HERMANS, J., Report of European Bone Marrow Transplant. *Exp. Hemat* 1983; 306:392-397.
- 18 RAMSAY, NKC., KERSEY, JH., ROBISON, LL., et al A randomized study of the prevention of acute graft-vs-host disease. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306:392-397.
- 19 JONES, JM., WILSON, R., BEALMEAR, PM., Mortality and gross pathology of secondary disease in germ-free-mouse radiation chimeras. *Red Res* 1971; 45:577-588.
- 20 RAPPEPORT, JL., MIHM, M., REINHERTZ, E., LOPANSKI, S., PARKMAN, R., Acute graft-vs-host disease in recipients of Bone Marrow Transplants from identical twin donors. *Lancet* 1979; 2:717-720.
- 21 WEIDEN, PL., SULLIVAN, K., FLOURNOV, N., et al Anti-leukemic effect of graft-vs-host disease: Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J. Med.* 1981; 304:1529-1533.
- 22 SHULMAN, HM., MCDONALD, DB., MATHEWS, D., et al An analysis of hepatic venoocclusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroente* 1980; 79:1178-1185.
- 23 DEEG, HJ., STORB, R., THOMAS, ED., Bone Marrow Transplantation: A review of delayed complications. *Br. J. Haemat* 1984; 57:185-208.
- 24 MEYER, JD., FLOURNOY, N., THOMAS, ED., Non bacterial pneumonia following bone marrow transplantation: pathogenesis and therapeutic considerations. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1985; 21:43-51.
- 25 CARDOZO, BL., HAGENBEEK, A., Interstitial pneumonia following bone marrow transplantation: pathogenesis and therapeutic considerations. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1985; 21:43-45.
- 26 GOOD, RA., KAPOOR, N., PAHWA, RN., et al Current approaches to the primary immunodeficiencies. In: Fourgorean M, Dausset J, eds. *Immunology* 80. New York Academic Presse 1981, pp 907-929.
- 27 BARRET, AJ., BLIGDEN, WD., HOBBS, JR., et al Successful bone marrow transplant for Fanconi's anemia. *Br. Med. J.* 1977; 1:42-422.
- 28 GLUCKMAN, E., BERGER, R., DUTRIEUX, J., Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Semin Hemat* 1984; 21:20-26.

- 29 AUGUST, CS., KING, E., GITHENS, JH., et al Establishment of erythropoiesis following bone marrow transplantation in a patient with congenital hypoplastic anemia. *Blood* 1976; 48:491-498.
- 30 CAMITTA, BM., THOMAS, ED., NATHAN, DG., et al A prospective study of androgens and Bone Marrow Transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1979; 53:504-514.
- 31 STORB, R., DONEY, KC., THOMAS, ED., et al Marrow transplantation with or without donor buffy coat cells for 65 transfused aplastic anemia patients. *Blood* 1982; 59: 236-246.
- 32 RAMSAY, NKC., KIM, TH., MCGLAVE, P., et al Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide conditioning prior to Bone Marrow Transplantation for patients with severe aplastic anemia. *Blood* 1983; 62:622-626.
- 33 HOWS, J., PALMER, S., GORDON-SMITH, E., Use of cyclosporin A in allogenic Bone Marrow Transplantation for severe aplastic anemia. *Transplant* 1982; 33:382-386.
- 34 CAMITTA, B., O'REILLY, RJ., SENSENBRENNER, L., et al Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy. *Blood* 1976; 1:699-671.
- 35 ASCENÇÃO, JL., PAHWA, RN., KAGAN, W., et al Aplastic anemia evidence for an immunological mechanism. *Lancet* 1976; 1: 699-671.
- 36 KOEFFLER, HP., GOLDE, DW., Chronic myelogenous leukemias: new concepts. *N Engl J. Med.* 1982; 302: 1201-1206.
- 37 ARLIN, ZA., Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia: diagnosis and treatment. In: Diseases of the lymphatic system. *Molander D ed, Springer-Verlag, New York, 1983; pp 71-78.*
- 38 MCGLAVE, PB., BRUNNING, RD., HURD, DD., KIM, TH., Reversal of severe myelofibrosis and osteoclerosis following allogenic Bone Marrow Transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Br J. Haemat.* 1982; 52:189-194.
- 39 MCGLAVE, PB., personal communication.
- 40 GOLDMAN, JM., GORDON-SMITH, EC., CATVOSKY, D., GALTON, D., REID, C., Timing of Transplantation for CML patients. *Blood* 1984; 64-945.
- 41 BAUGHAN, ASJ., WORSLEY, AM., MACCARTHY, DM., et al Haematological reconstitution and severity of graft-vs-host disease after Bone Marrow Transplantation from chronic granulocytic leukemia: The influence of previous splenectomy. *Br J Haemat* 1984; 56:445-454.
- 42 HANSEN, JA., personal communication.
- 43 MARCUS, RE., COLDMAN, JM., Autografting in chronic granulocytic leukemia. *Clin, Hemat.* 1986; 15:235-248.
- 44 BLEYER, AW., Acute lymphoid leukemia. *Pediatric Ann* 1983; 12:277-292.
- 45 NIEMEYER, CM., HITCHOCK-BRYAN, SALLAN, SE., Comparative analysis of treatment programs for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol.* 1985; 12:122-130.
- 46 JOHNSON, FL., THOMAS, ED., CLARK, BS., CHARD, RL., HARTMAN, STORB, R., A Comparison of marrow transplantation with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in second or subsequent remission *N Engl J. Med.* 1981; 305: 846-851.
- 47 FIALKOW, PJ., THOMAS, ED., BRYANT, JL., NEIMAN, PE., Leukemic transformation of engrafted human marrow cells in-vivo. *Lancet* 1971; 251-255.
- 48 JACOBS, AD., GALE, RP., Recent advances in the biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J. Med.* 1984; 311:1219-1231.
- 49 CLARKASON, B., ELLIS, S., LITTLE, C., et al Acute lymphoblastic leukemia in adults. *Semin. Oncol.* 1985; 12:160-179.
- 50 EDITORIAL, Acute lymphoblastic leukemia in adults. *Lancet* 1986; 1:952-953.
- 51 KOBRINSKY, NL., ROBISON, LL., NESBIT, ME. JR., Acute non-lymphocytic leukemia. *Ped. Clin. North Am.* 1980; 27: 345-360.
- 52 WEINSTEIN, HJ., MAYER, RJ., ROSENTHAL, DS., CORAL, FS., CAMITTA, BM., GELBER, RD., Chemotherapy for acute myelogenous leukemia in children and adults VAPA update. *Blood* 1983; 62:315-319.
- 53 SANDERS, JE., THOMAS, ED., BUCKNER, CD., et al Marrow transplantation for children in first remission of acute non lymphocytic leukemia: an up date. *Blood* 1985; 66:460-462.
- 54 ZWAAN, FE., JANSEN, J., Bone marrow transplantation in acute non-lymphoblastic leukemia. *Semin Hemat* 1984; 21:36-42.
- 55 THOMAS, ED., The role of marrow transplantation in the eradication of malignant disease. *Cancer* 1982; 49:1963-1971.
- 56 APPELBAUM, FR., DAHLBERG, S., THOMAS, ED., et al Bone Marrow Transplantation or chemotherapy after remission induction for adults with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Int Med* 1984; 101:581-588.
- 57 CHAMPLIN, RE., HO WG., GALE, RO., et al Treatment of acute myelogenous leukemia. *Ann Int Med* 1985; 102:285-291.
- 58 O'LEARY, M., RAMSAY, NKC., NESBIT, ME. JR., et al Bone Marrow Transplantation for non-Hodgkins's lymphoma in children and young adults: a pilot study. *Am J. Med.*, 1983; 74:497-501.
- 59 SANTOS, GW., CALVIN, OM., Pharmacological purging of bone marrow with reference to autograftin. *Clin Hemat* 1986; 15:67-83.
- 60 DICKE, KA., JAGAMATH, S., SPITZER, G., et al The role of autologous Bone Marrow Transplantation in various malignancies. *Sem Hemat* 1984; 21:109-122.
- 61 SOUHAMI, R., PETERS, W., High dose chemotherapy in solid tumors in adults. *Clin Hemat* 1986; 219-234.
- 62 DICKE, KA., SPITZER, G., FANDER, AR., Autologous Bone Marrow Transplantation: Proceeding of the first international symposium. *The university of Texas, Houston, 1985.*
- 63 BEATTY, PG., CLIFT, RA., MICKELSON, EM., et al Marrow Transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985; 313:765-771.
- 64 VALLERA, D., SODERLING, C., CARLSON, G., KERSEY, J., Bone Marrow Transplantation across major histocompatibility barriers in mice. *Transplantation* 1981; 31:218-222.
- 65 FILIPOVICH, AH., VALLERA, DA., YOULE, RJ., QUINONES, RR., NEVILLE, M. JR., KERSLEY, JH., Ex vivo treatment of donor bone marrow with anti-T-cell immunotoxins for prevention of graft-vs-host disease. *Lancet* 1984; 1:469-471.
- 66 PRENTICE, HG., BLACKLOCK, HA., JANOSSY, G., et al Depletion of T lymphocytes in bone marrow prevents significant graft-vs-host disease in matched allogenic leukemia marrow transplant recipients. *Lancet.* 1984; 1:472-476.
- 67 RITZ, J., SALAN, SE., BAST, RC. JR., et al Autologous Bone Marrow Transplantation in CALLA-positive acute monoclonal antibody and complement. *Lancet* 1982; 2:60-63.

Pedido de separatas: João L. A. Ascensão
New York Medical College
Valhalla, N.Y. 10595
USA