

TRANSPLANTAÇÃO DE MEDULA ÓSSEA: Perspectivas Actuais

M.M. ABECASIS

* Unidade de Transplantação de Medula Óssea. Instituto Português de Oncologia. Lisboa

RESUMO

Introduzida há mais de 30 anos na terapêutica de numerosas doenças imuno-hematopoiéticas, a transplantação de medula óssea conheceu nos últimos 10 anos, um crescimento espectacular. Nos últimos 5 anos, não se verificaram melhorias significativas nos resultados, que são apresentados de forma resumida nesta exposição. São igualmente passadas em revista as indicações, técnicas de condicionamento e possíveis complicações da transplantação, e apontadas algumas possibilidades de evolução futura.

SUMMARY

Bone Marrow Transplantation: Current Perspectives

Bone marrow transplantation was introduced over thirty years ago in the treatment of several immuno-hematological conditions. During the last decade, there has been a substantial increase in the number of transplanted patients. However, results over the last five years have not significantly improved. Clinical indication conditioning regimens and related complications are reviewed and new developments pointed out.

INTRODUÇÃO

No final dos anos 40, a análise das causas de morbilidade e mortalidade na população japonesa que sobreviveu aos efeitos imediatos das explosões atómicas, revelou que a destruição da medula óssea era uma sequela importante da exposição a radiações nucleares.

Esta observação impulsionou o desenvolvimento do conceito de transplantação de medula óssea, apoiado inicialmente nos trabalhos de vários investigadores, que para isso estabeleceram modelos murinos experimentais. Neles foram avaliadas as doses de irradiação que conduzem à aplasia medular e demonstrada a sua reversibilidade pela infusão de medula óssea normal^{1,2}.

A estes estudos experimentais seguiram-se as primeiras tentativas de utilização terapêutica: em 1959, Mathé publicava os resultados da sua aplicação às vítimas de um acidente nuclear na Jugoslávia e, no mesmo ano, Thomas descrevia o tratamento de 3 casos de leucemia aguda por transplantação de medula óssea^{3,4}. Um pouco mais tarde, em 1964, era utilizada no tratamento de aplasias medulares graves e, em 1968, no tratamento de imunodeficiências congénitas^{5,6}.

O sucesso muito limitado destas tentativas iniciais conduziu à identificação das principais dificuldades a resolver, nomeadamente: selecção adequada de dadores compatíveis; necessidade de um suporte transfusional eficaz, garantindo a sobrevivência através de períodos prolongados de aplasia medular; desenvolvimento de uma metodologia adequada para a profilaxia das infecções, associada à existência de antibióticos suficientemente potentes para o tratamento de infecções em doentes neutropénicos e, finalmente, um melhor conhecimento da imunobiologia da transplantação de medula óssea (TMO).

Os anos 60 trouxeram consigo um melhor conhecimento do sistema major de histo compatibilidade (HLA) e o desenvolver de uma terminologia internacional comum, através da realização de *workshops* regulares. Simultaneamente, o desenvolvimento de um modelo canino experimental, pelo grupo de Seattle⁷, estabeleceu, de forma inequívoca, a importância de compatibilidade entre o dador e o receptor, ao nível do sistema DLA (equivalente ao HLA humano), permitindo transplantar com sucesso animais histo-compatíveis.

Nos anos 70, com a selecção adequada de dadores e o estabelecimento do conceito de profilaxia da reacção do dador contra o hospedeiro, com a evolução das técnicas de suporte transfusional e o desenvolvimento dos novos conceitos de profilaxia e tratamento de injecções em doentes imunossuprimidos e com neutropénia absoluta, foi possível projectar a transplantação de medula óssea para a posição que hoje ocupa como alternativa terapêutica válida em numerosas doenças imuno-hematopoiéticas.

De facto, se considerarmos que entre 1955 e 1981 foram realizadas, a nível mundial, 3 378 transplantações e que entre 1985 e 1987 esse número foi de 10 887, não podemos deixar de nos impressionar com o crescimento explosivo dos últimos anos⁸.

SITUAÇÕES CLÍNICAS COM INDICAÇÃO PARA TMO

A TMO tem sido praticada em situações resultantes de:

— deficiência global das células pluripotentes da medula óssea (aplasias medulares) ou de elementos celulares delas

derivados (linfócitos T na imunodeficiência combinada grave, osteoclastos na osteopetrose, etc.);

— alterações genéticas envolvendo elementos constituintes da medula óssea e que conduzem ao aparecimento de produtos anormais (hemoglobinas como na β thalassémia major, etc) ou a deficiências enzimáticas (mucopolisacarídeos, leucodistrofia metacromática, etc);

— doenças hematológicas malignas, como leucemias, linfomas e síndromes mielodisplásticas;

— alguns tumores sólidos.

Não deixa de ser interessante verificar que, até 1981, 70% dos doentes foram transplantados por situações não oncológicas e que entre 1985 e 1987, mais de 80% o foram por situações do foro oncológico⁸.

ESCOLHA DO DADOR

A existência, no homem, de um sistema major de histocompatibilidade era um presuposto importante que os trabalhos de Dausset vieram confirmar⁹.

Sabe-se hoje que esse sistema, designado por HLA, é composto por um conjunto de genes localizados no cromossoma⁶ e que se agrupam em segmentos designados por *loci*, conhecidos pela designação de HLA-A, B, C, DR, DP, DQ. Cada indivíduo tem 2 genes de cada grupo, herdados de cada um dos progenitores o que, teoricamente, conduz a uma probabilidade de 1:4 de identidade entre dois irmãos, se considerarmos, como na prática se faz, apenas os grupos HLA-A, B, C e DR.

Se a identidade entre o dador e o receptor para os 4 *loci* acima mencionados, fôr total, o transplante tem maiores probabilidades de ser bem sucedido do que se houver diferenças, mesmo que estas envolvam apenas um dos *loci*¹⁰. A dimensão cada vez mais reduzida das famílias actuais tem levantado, com frequência, o problema dos doentes com indicação para TMO, em que, pela natureza da sua doença (aplasia medular grave ou leucemia mielóide crónica) não é possível considerar um auto-transplante. Nestes casos, a escolha do dador terá de ser feita entre um familiar, parcialmente compatível, e um dador fenotipicamente idêntico mas não familiar e que poderá, eventualmente, vir a ser encontrado num banco de dadores de medula óssea^{11,12}. Os problemas levantados por estas situações são muito complexos e não serão considerados nesta exposição.

COLHEITA DE MEDULA ÓSSEA

Uma vez seleccionado o dador, este é submetido a um conjunto de avaliações que visam excluir qualquer contra-indicação para a anestesia geral a que terá de se submeter e é-lhe feita serologia para vírus da hepatite B, HIV1 e 2, CMV e VDRL e, opcionalmente, para herpes simples e zoster, EBV e toxoplasmose, podendo todos estes resultados condicionar atitudes profiláticas post-transplante. Procedese igualmente à colheita de uma unidade de sangue (no caso de o seu peso ser superior a 45 Kg), que será auto-transfundida no momento da colheita.

Esta é realizada sob anestesia geral, aspirando-se, por punções múltiplas das cristas ilíacas, sangue medular que, em seguida é introduzido em sacos de transferência contendo meio de cultura heparinizado. Simultaneamente, vai-se procedendo à contagem das células assim obtidas e a colheita está terminada quando o seu número é de 2 a 3×10^8 /Kg de peso do receptor. Para um adulto médio, a colheita é realizada em 1 a 2 horas e o volume de sangue aspirado varia entre 800 a 1200 ml. Para o dador, o processo é bastante inócuo¹³.

A incompatibilidade ABO entre o dador e o receptor obriga à remoção dos eritrócitos do inóculo medular e não constitui contra-indicação para o processo, embora se saiba que a recuperação da série eritrocitária se processa mais lentamente¹⁴.

Quando a medula é colhida para um auto-transplante, situação em que não se prevê a sua utilização imediata, é possível assegurar a viabilidade de um número suficiente de células através da sua congelação. Há aparelhos de criopreservação programada que permitem arrefecer a medula, ou melhor, o *buffy-coat* medular visto que é apenas este que interessa congelar dado que contém a quase totalidade das células pluripotentes hematopoiéticas, arrefecimento esse que se processa gradualmente até uma temperatura de -196°C , sendo, em seguida, as células conservadas em recipientes contendo azoto líquido.

Assim preparadas, conservam-se viáveis por longos períodos, talvez mesmo indefinidamente¹⁵. Sendo necessária a sua utilização, procede-se à descongelação rápida dos sacos em banho-maria a 37°C , de preferência à cabeceira do doente, dado que é necessário administrá-las de imediato para minimizar a perda de células.

PREPARAÇÃO DO RECEPTOR

A idade do receptor é uma das principais limitações da TMO, dado que raramente têm sucesso se praticadas em doentes com mais de 50 anos, quer pela maior incidência e gravidade da reacção do enxerto contra o hospedeiro, quer pela menor tolerância à toxicidade do condicionamento. Os doentes com leucémia devem ser transplantados preferencialmente em remissão, caso contrário a probabilidade de uma recaída é considerável¹⁶.

Uma das primeiras manobras realizadas quando da admissão de um doente para TMO consiste na colocação de um cateter venoso central, semelhante ao utilizado para o acesso vascular em doentes oncológicos¹⁷, havendo actualmente uma tendência para a utilização de cateteres de duplo lúmen, sobretudo quando se prevê o recurso à alimentação parentérica¹⁸.

Precedendo a TMO, o doente é submetido a doses muito elevadas de quimioterapia, isoladamente ou em associação com irradiação do corpo inteiro, numa combinação designada por regime de condicionamento. Este visa 3 objectivos: a erradicação da doença de base, a neutralização do sistema imunitário do hospedeiro e a criação de espaço livre para a instalação da nova medula.

O tipo de condicionamento é, em parte determinado pela natureza da doença de base. Assim, nas aplasias medulares utiliza-se apenas a ciclofosfamida, em alta dose, durante 4 dias consecutivos; quando o candidato é um doente muito sensibilizado por transfusões prévias, pode adicionar-se uma irradiação ganglionar total¹⁹, para reduzir o risco de rejeição, embora ultimamente o recurso à ciclosporina tenha permitido obter resultados comparáveis²⁰.

Nas leucemias têm sido utilizados diversos regimes de condicionamento, havendo, essencialmente, duas alternativas: a associação de busulphan e ciclofosfamida²¹, ou o recurso à ciclofosfamida combinada com irradiação corporal total, administrada em dose única²², fraccionada²³ ou hiperfraccionada²⁴, sendo estes últimos protocolos geralmente mais bem tolerados. Mais recentemente, e ainda em protocolos utilizando a irradiação corporal total, a ciclofosfamida tem sido substituída pela citosina-arabinosido²⁵, pelo etoposido²⁶ ou pelo melphalan²⁷.

Todos estes regimes de condicionamento têm toxicidades consideráveis, sobretudo ao nível do tubo digestivo (muscosite, diarreia), fígado (doença veno-oclusiva), pulmões

(pneumonite intersticial) e bexiga (cistite hemorrágica), impondo o recurso a medidas que visem atenuar esses efeitos, como o uromitexano na cistite hemorrágica²⁸ ou a PGE 1 na doença hepática veno-oculsiva²⁹, e obrigando a uma monitorização cuidadosa dos doentes.

PERÍODO POST-TRANSPLANTE

Terminado o condicionamento e recebida a nova medula, segue-se um período de aplasia profunda, variável entre 15 a 20 dias, durante os quais o doente tem necessidade de um suporte transfusional importante, sobretudo em plaquetas. Todos os produtos sanguíneos a transfundir deverão ser previamente irradiados a 1500 cGy, de modo a evitar a proliferação, no organismo imunossuprimido do doente, dos linfócitos nele existentes³⁰.

Durante este período, os doentes são mantidos em ambientes protegidos, que podem ser unidades de fluxo laminar ou quartos dispostos de sistemas de ventilação com ar filtrado (em regra utilizando filtros HEPA) sob pressão positiva, de modo a reduzir ao máximo a aquisição de novos microorganismos; são ainda sujeitos a tratamentos de descontaminação da pele e mucosas, afim de reduzir substancialmente a flora endógena. Todo o pessoal que entra em contacto directo com o doente cumpre rigorosas regras de higiene e a alimentação fornecida é alvo de cuidados especiais de modo a ter um conteúdo bacteriano mínimo.

Apesar de todas estas precauções, nem sempre é possível evitar as infecções; no período inicial post-transplante, são consequência da neutropenia absoluta e da destruição das barreiras anatómicas (sobretudo a mucosa da cavidade oral e tubo digestivo), que predispoem ao aparecimento de infecções bacterianas e fúngicas. Posteriormente será, sobretudo, o compromisso do sistema imunitário que facilita as infecções por vírus, protozoários e fungos³¹.

O aparecimento, no sangue periférico, dos primeiros elementos figurados, provenientes da nova medula, acompanha-se, com frequência, de manifestações clínicas resultantes da doença do enxerto contra o hospedeiro resultante do facto da medula ser um órgão imunocompetente e, como tal, ter a capacidade de reconhecer o organismo do receptor como estranho, originando uma reacção de *graft versus host* ou GVH. Esta reacção é mediada pelos linfócitos T da medula do dador, em cuja activação alguns factores humorais, designados por citoquinas (designadamente a interleukina 2, gama interferon e factor de necrose tumoral) desempenham um papel fundamental³². Por mais perfeita que seja a compatibilidade entre o dador e o receptor, há sempre diferenças entre os dois (exceptuando os gémeos homozigóticos), determinadas por antigénios minor de histocompatibilidade, que não pertencendo ao sistema HLA, não são portanto, detectados pelos estudos habitualmente realizados para a selecção dos dadores. É, no entanto, previsível que, num futuro próximo, o recurso a técnicas mais sofisticadas venha a permitir uma melhor definição das disparidades existentes^{12,33}.

Clinicamente, a reacção de GvH aguda manifesta-se sobretudo ao nível da pele (erupção maculo-papular generalizada, envolvendo tipicamente as palmas das mãos e plantas dos pés), do fígado (com um componente colestático importante) e do tubo digestivo (com necrose do revestimento da mucosa, originando diarreia); nas formas mais graves, pode conduzir à morte do doente. É indispensável adoptar medidas profiláticas que visem atenuar as manifestações de GvH, medidas essas que têm evoluído desde a utilização isolada do metotrexato³⁴, da ciclosporina³⁵, ou da remoção dos linfócitos T da medula do dador³⁶, ou, mais recentemente, associando a ciclosporina ao metotrexato, com ou sem corticó-

ides^{37,38}. É possível, assim, reduzir a incidência e gravidade da reacção de GvH, mas apenas a remoção total dos linfócitos T consegue ultrapassar este obstáculo. No entanto, este processo tem 2 consequências importantes: aumenta o risco de rejeição da medula, mesmo em situações em que tal habitualmente não constitui problema, e acompanha-se de uma maior probabilidade de recaída da doença original. Este último facto é uma observação de grande importância e vem apoiar a teoria de que o sucesso da TMO em situações oncológicas é também resultante de um efeito do enxerto contra a leucemia, ou a GvL, possivelmente mediado por células que, embora muito próximas dos linfócitos T responsáveis pela reacção de GvH, e sendo por isso eliminadas quando se utilizam anticorpos monoclonais pan-T, constituem, no entanto, populações celulares diferentes³⁹. Esta observação, apoiada já por trabalhos desenvolvidos em modelos experimentais⁴⁰, poderá ser de grande interesse tanto nos auto como nos alotransplantes.

O tratamento de uma reacção aguda de GvH é feito com o recurso a corticosteróides, em geral a metilprednisolona. Nas formas refractárias, alguns grupos têm ensaiado, com sucesso, anticorpos monoclonais anti-T *in-vivo*^{41,42}.

À reacção aguda de GvH pode suceder-se uma reacção crónica, com manifestações clínicas diferentes, podendo assumir uma expressão limitada em que há, sobretudo, envolvimento cutâneo e mucoso (com lesões típicas de lichen planus *like* na mucosa oral) e, por vezes, alterações dos enzimas hepáticos; ou uma expressão sistémica, com envolvimento de múltiplos órgãos e um quadro clínico semelhante ao da esclerodermia, podendo acompanhar-se de auto-anticorpos circulantes. As formas graves de GvH crónico acompanham-se de uma reconstituição imunológica post-transplante profundamente alterada, agravada pela necessidade do recurso adicional e imunossupressão para o seu controlo, utilizando para tal a azatioprina, ciclosporina, corticóides ou talidomida⁴³, daí resultando uma enorme susceptibilidade para infecções intercorrentes, que constituem a principal causa da mortalidade.

A pneumonite intersticial é outra das complicações possíveis, e temíveis, da TMO, surgindo com maior incidência 2 a 3 meses após a transplantação. A etiologia é desconhecida em sensivelmente metade dos casos, embora se atribua à toxicidade do condicionamento, sobretudo à irradiação corporal total, um papel importante. Nos casos de origem infecciosa, o citomegalovírus é o agente mais frequente, com uma mortalidade que se aproxima dos 100%. Felizmente que este panorama se tem vindo a alterar, graças ao recurso a técnicas que permitem um diagnóstico rápido⁴⁴ e possibilitam a utilização precoce de ganciclovir⁴⁵, antes do aparecimento de lesões irreversíveis do parenquima pulmonar.

RESULTADOS DA TMO

Nas aplasias medulares graves, os resultados são muito satisfatórios. O prognóstico desta doença mudou radicalmente nos últimos anos graças à introdução da TMO e do soro anti-linfocitário. Nos doentes com menos de 50 anos, dispostos de um dador HLA compatível, o recurso à TMO permite restabelecer uma hematopoiese normal em 60 a 70% dos casos, sendo melhores os resultados obtidos em doentes pouco transfundidos¹⁶.

Nas leucemias mieloblásticas agudas, os resultados são, sobretudo influenciados pela fase da doença em que a TMO é feita. Em primeira remissão obtêm-se sobrevidas prolongadas, sem evidência de doença, em 50% dos casos, de um modo global; se considerarmos a idade do receptor, verifica-se que esse valor é de 70% em doentes com menos de 30 anos e de 40% em indivíduos com idade superior. Quando a

TMO é feita em primeira recaída precoce ou segunda remissão, os resultados rondam os 25%, constituindo indiscutivelmente a terapêutica mais válida¹⁶.

Na leucemia linfoblástica aguda, sendo praticada em primeira remissão, o que se justifica em casos de elevado risco, como sejam idade inferior a 2 anos, hiper-leucocitose quando do diagnóstico, fenotipo B ou a presença de alterações citogenéticas como t(9;22) ou t(4;11), a TMO oferece cerca de 40 a 50% de probabilidade de cura. Praticada em segunda remissão, como é habitual em casos que à partida têm melhor prognóstico, a probabilidade de uma sobrevida prolongada, sem evidência de doença, ronda os 30 a 40%¹⁶.

A leucemia mielóide crónica constitui hoje a patologia mais frequentemente transplantada, com bons resultados quando a TMO é feita na fase crónica da doença. De facto, tanto os resultados de Seattle como as análises do International Bone Marrow Transplant Registry, demonstram que é possível obter sobrevidas prolongadas, sem evidência de doença, em 65 a 70% dos doentes assim tratados. Na fase acelerada da doença, esses resultados não ultrapassam os 20% e, na fase blástica, os 10 a 15%⁴⁶.

PERSPECTIVAS

É possível que ao longo dos próximos anos se assista à introdução de regimes de condicionamento de toxicidade consideravelmente mais reduzida, provavelmente com o utilização de anticorpos monoclonais específicos, conjugados com isótopos emissores de radiações β , que irão destruir electivamente a medula óssea⁴⁷; por outro lado, o recurso a factores de crescimento hematopoiéticos e a outras citoquinas já disponíveis como produtos recombinados, poderá permitir a redução dos riscos que surgem no período post-transplante e mesmo as probabilidades de recaída³⁹, contribuindo assim para uma melhoria considerável dos resultados e abrindo novas perspectivas à transplantação de medula óssea.

BIBLIOGRAFIA

- LORENZ E, UPHOFF DE, REID TR, et al. Modification of acute irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *JNCI* 1951; 12: 197.
- JACOBSON LO, SIMMONS EL, MARKS EK, et al. Recovery from radiation injury. *Science* 1951; 113: 510.
- MATHE G, JAMMET H, PENDIC B, et al. Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés a haut dose accidentellement. *Rev. Franc Etud Clin Biol* 1959; 4: 226.
- THOMAS ED, LOCHTE HL, CANNON JH, et al. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J. Clin. Invest* 1959; 38: 1709.
- THOMAS ED, PHILIPS JH, FINCH CA, Recovery from marrow failure following isogenic marrow infusion. *JAMA* 1964; 188: 1041.
- GATTI RA, ALLEN HO, MEUWISSEN HJ, et al. Immunological reconstitution of sex linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; ii: 1366.
- EPSTEIN RB, STORB R, CLIFT RA, et al. Transplantation of stored allogeneic bone marrow in dogs selected by histocompatibility typing. *Transplant* 1969; 8: 496.
- BORTIN MM, RIMM AA. Increasing utilization of bone marrow transplantation. II Results of 1985 — 1987 survey. *Transplant.* (in press)
- DAUSSET J. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haemat (Basel)*. 1958; 20: 156.
- VAN ROOD JJ. Matched or mismatched? That is the question. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 347.
- 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.
- VAN ROOD JJ, ZWAN FE, WILLEMZE R. The unrelated bone marrow donor. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 371.
- BUCKNER CD, CLIFT RA, SANDERS SE. Marrow harvesting from normal donors. *Blood* 1984; 64: 630.
- CIAVARELLA D, AHMED T. Preparation for blood group incompatible bone marrow transplantation: comparison of two techniques. *Cancer Invest* 1984; 5: 541.
- LINCH DC, KNOTT DJ, PATTERSON KG et al. Bone marrow processing and cryopreservation. *J. Clin Pathol* 1982; 35: 186.
- BORTIN MM, HOROWITZ MM, GALE RP. Current status of bone marrow transplantation in humans: report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Nat Immun Cell Growth Regul* 1988; 7: 334.
- ABECASIS MM, DINIS DA GAMA A, BARBOSA J, et al. O cateter venoso central tipo Hickman para o acesso vascular em doentes oncológicos. *Acta Med Port.* 1985; 6: 149.
- AKER SN, CHENEY CL, SANDERS JE, et al. Nutritional support in marrow graft recipients with single versus double lumen right atrial catheters. *Exp. Hematol.* 1982; 10: 732.
- RAMSEY 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.
- HOWS JM, PALMER S, GORDON-SMITH EC. Use of cyclosporin A in allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Transplant* 1982; 33: 382.
- SANTOS GW, TUTSCHKA PJ, BROCKMEYER R, et al. Marrow transplantation for acute non lymphocytic leukemia after treatment with busulphan and cyclophosphamid. *N. Engl J Med.* 1983; 309: 1347.
- LAWRENCE G, ROSENBLUM ME, HICKLING P. A technique for total body irradiation in the treatment of patients with acute leukemia. *Br. J. of Radiology* 1980; 53: 894.
- LICHTER AS, TUTSCHKA PJ, WHARAM MD, et al. The use of fractionated radiotherapy as preparation for allogeneic bone marrow transplantation. *Transpl. Proc.* 1979; 11: 1492.
- SHANK B, CHU FCH, DINSMORE R, et al. Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. Results in seventy leukemia patients with allogeneic transplants. *Int. J Radiation Oncology Biol Phys* 1983; 9: 1607.
- HERZIG RH, COCEIA PF, LAZARUS HM, et al. Bone marrow transplantation for acute leukemia and lymphoma with high dose cytosine arabinoside and total body irradiation. *Semin. Oncol.* 1985; 12 (suppl. 3): 184.
- BLUME KG, FORMAN SJ, O'DONNELL MR, et al. Total body irradiation and high dose etoposide: a new preparatory regimen for bone marrow transplantation in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 1987; 69: 1015.
- HELENGLOSS G, POWLES RL, MC ELWAIN TJ, et al. Melphane and total body irradiation versus cyclophosphamide and TBI as conditioning for allogeneic matched sibling bone marrow transplant for acute myeloblastic leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 21.
- BLACKLOCK H, BALL L, KNIGHT C, et al. Experience with mesna in patients receiving allogeneic bone marrow transplants for poor prognostic leukemia. *Cancer Treat. Rev.* 1983; 10 (suppl. A): 45.
- JOLIVET I, SCROBOHACI ML, ESPEROV H, et al. Efficacy of PGE 1 (alprostadiol) for prevention of VOD in leukemia patients treated by allogeneic bone marrow transplantation. XV Annual meeting of the EMBT, 1989.
- BRAND A, CLAAS FHJ, FALKENBURG JHF, et al. Blood component therapy in bone marrow transplantation. *Semin. Hemat.* 1984; 24: 141.
- MEYERS JD. Infection in bone marrow transplant recipients. *Am. J. of Medicine* 1986; 81 (suppl. 1A): 27.
- COHEN J. Cytokines as mediators of graft vs. host disease. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 193.
- VOGELSANG G, HESS AD, BERKMAN AW, et al. An in vitro predictive test for graft vs. host disease in patients with genotypic HLA identical bone marrow transplants. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 645.
- THOMAS ED, STORB R, CLIFT RA, et al. Bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 895.

35. POWLESS RL, CLINK HM, SPENCE D, et al. Cyclosporin A to prevent graft vs host disease in man after allogeneic bone marrow transplantation. *Lancet* 1980; 2: 327.
36. POYNTON CH., T cell depletion in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 265.
37. TUTSCHKA PJ. Diminshing morbidity and mortality of bone marrow transplantation. *Vox Sang.* 1986; 51 (suppl 2): 87.
38. STORB R, DEEG HJ, WHITEHEAD J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone prophylaxis of acute graft vs host disease after marrow transplantation for leukemia. *N. Engl J Med.* 1986; 314: 729.
39. SLAVIN S, KEDAR E. Current problems and future goals in clinical bone marrow transplantation. *Blood Reviews* 1988; 2: 259.
40. TUTSCHKA PJ, BERKOWITZ SD, TUTTLE S, et al. Graft versus leukemia in the rat — the antileukemia efficacy of syngeneic and allogeneic graft vs host disease. *Nat Immune Cell Growth Regul* 1988; 7: 334.
41. HERVE P, WIJDEM J, CAHN JY, et al. In vivo treatment of acute GvHD with a monoclonal antibody specific for the IL-2 receptor. XV Annual Meeting of the EBMT, 1989.
42. GLUCKMAN E, MORIZER J, DEVERGIE A, et al. Treatment of corticosteroide resistant acute graft vs host diseases with a CD8 monocloral antibody. XV Annual meeting of the EBMT, 1989.
43. VOGELSANG GB, HESS AD, SANTOS GW. Thalidomide for treatment of graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 393.
44. GRIFFITHS PD, PANJWANI DD, STIRK PD, et al. Rapid diagnosis of cytomegalovirus infection in immunocompromised patients by detection of early antigen fluorescent foci. *Lancet* 1984; ii: 1242.
45. HORAK D., Ganciclovir and IgG for treatment of CMV interstitial pneumonia. *Chest* 1988; 94 (suppl): 56.
46. KANFER EJ. Bone marrow transplantation: current controversies. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 501.
47. STORB R, APPELBAUM FR, BADGER C, et al. New conditioning regimens. XV Annual meeting of the EBMT, 1989.

Pedido de separatas:

M.M. Abecasis

Unidade de transplantação de Medula Óssea

Instituto Português de Oncologia

1093 Lisboa Codex