

Artigo / Article

Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em doenças falciformes *Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell anemia*

Fabiano Pieroni¹

George M. N. Barros²

Júlio C. Voltarelli³

Belinda P. Simões⁴

O único tratamento curativo para pacientes com doença falciforme é o transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH). Neste artigo resumimos os resultados do TCTH em pacientes falciformes publicados na literatura e a experiência brasileira. As indicações atuais para o TCTH nestes pacientes serão discutidas. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):327-330.

Palavras-chave: Anemia falciforme; transplante de medula óssea.

Introdução

As formas mais graves da doença falciforme ocorrem em homozigose (SS) e em associação com o gene β^0 da talassemia.^{1,2}

As manifestações clínicas observadas são decorrentes de obstrução vascular causada por células irreversivelmente falcizadas e por dano endotelial recorrente e progressivo.³

Apesar de um trabalho recente² ter demonstrado aumento na sobrevida mediana dos pacientes falciformes na última década em relação aos anos anteriores, a ocorrência de infecções, síndrome torácica aguda (STA) ou acidente vascular encefálico (AVE) ainda constituem causas importantes de morte nestes pacientes.^{1,2,4}

O objetivo do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em pacientes falciformes é o de restabelecer uma hematopoese normal, eliminando as obstruções vasculares causadas pelas hemácias falcizadas e a lesão crônica e recorrente do endotélio vascular.

A cura da doença na maioria dos pacientes falciformes submetidos ao TCTH com doador HLA-idêntico revela que os benefícios do procedimento excedem os riscos para pacientes selecionados.⁵⁻¹⁰

A experiência mundial com TCTH mieloablativo em doenças falciformes

Atualmente mais de 250 pacientes com doença falciforme foram transplantados em estudos clínicos na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA).⁵⁻¹⁰ O objetivo primeiro destes estudos foi o de definir os riscos e os benefícios da terapêutica e caracterizar a história natural após TCTH. Nestes estudos, os critérios de elegibilidade foram inicialmente: idade entre 2-16 anos e a presença de AVE, ou STA, ou dor intensa recorrente. Porém, pacientes entre 1 e 27 anos já foram transplantados. A essência dos regimes mieloablativos de condicionamento se baseou no uso de bussulfano (BU) 14 mg-16 mg/kg e da ciclofosfamida (CY) 200 mg/kg, com ou sem globulina antitimócito (ATG) ou irradiação linfóide total (ILT). A maioria destes pacientes recebeu enxertos de medula óssea (MO), e a ciclosporina e o metotrexato como profilaxia para a doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHA). Após uma mediana de cinco anos de seguimento, a sobrevida global e a sobrevida livre de doença foram de aproximadamente 90%-95% e 80-85% respectivamente para pacientes com doador HLA compatível em todos os estudos.⁵⁻¹⁰ Entretanto, 5% a 10% destes pacientes morreram de complicações relacionadas ao trans-

¹Médico assistente unidade de TMO – HCFMRP-USP.

²Pós-graduando da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

³Professor titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

⁴Professor doutor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

Correspondência: Belinda P. Simões

Unidade de Transplante de Medula Óssea

Hospital das Clínicas da FMRP-USP

Av. Bandeirantes, nº 3900, Campus Universitário – Monte Alegre

14048-900 – Ribeirão Preto-SP – Brasil

Tel: 55-16-3602-2705 – Fax: 55-16-3963-9309

E-mail: bpsimoes@fmrp.usp.br

plante, sendo a DECH e o seu tratamento as principais causas de morte neste subgrupo. As freqüências de DECHa e DECHc foram de 12% e 25% respectivamente. Reconstituição autóloga ocorreu em 5% a 10% dos pacientes. Nos dados franceses, a estimativa de rejeição aos 3 anos de TCTH foi de 27,8% sem o uso da globulina antitimocitária (ATG) e de somente 2,9% com o uso do ATG ($p=0,004$).¹⁰ Dentre as complicações crônicas mais comuns, o déficit de crescimento e a esterilidade foram os mais bem avaliados. De uma forma geral, somente as crianças que receberam o TCTH próximo ou durante o estirão de crescimento é que cursaram com baixa estatura após o TCTH.^{11,12}

Quanto à reversão das lesões preexistentes ao TMO, as lesões em sistema nervoso central (SNC) e a função pulmonar estabilizaram ou melhoraram nos pacientes avaliados em todos os estudos.⁵⁻¹⁰ Quanto à pega da MO, quimerismo misto estável ocorreu em aproximadamente 25% das crianças com doença falciforme que receberam transplantes de doadores HLA-idênticos na série multicêntrica americana.¹³ Neste contexto, os níveis de hemoglobina S (HbS) foram similares aos níveis dos doadores, mas nenhuma das crianças com quimerismo misto após o TCTH apresentou eventos dolorosos ou outras complicações relacionadas a doença falciforme, sugerindo que um enxerto total das células do doador não é necessário para o sucesso do transplante.¹³

Um único estudo avaliou o TCTH em pacientes portadores de anemia falciforme jovens sem complicações. Tratava-se de um grupo de 14 crianças africanas que moravam na Bélgica e que pretendiam voltar ao seu país de origem onde sabiam que não teriam um suporte terapêutico adequado e desta maneira quiseram submeter-se a um procedimento potencialmente curável. Nestas 14 crianças com menos de 14 anos não houve nenhum óbito e apenas em um caso houve recaída da doença.⁶

Regimes de condicionamento não-mieloablativo

Com base nas observações de que um quimerismo misto seria suficiente para curar a doença falciforme, vários grupos iniciaram o emprego de regimes não-mieloablativos para estes pacientes.¹⁴⁻¹⁸ Um regime de condicionamento minimamente tóxico baseado no uso da fludarabina (Flu) 90 mg-150 mg/m² e irradiação corporal total (ICT) 200cGy, com ou sem ATG, foi experimentado em 11 pacientes (nove falciformes e dois talassêmicos maiores), com uma mediana de idade de 11 anos, variando de 3 a 30 anos, onde a fonte de células-tronco hematopoéticas foi a medula óssea em nove pacientes e sangue periférico (SP) em dois. Não ocorreram mortes nesta série, somente um paciente cursou com DECHa, porém, apesar de um quimerismo misto transitório ter sido induzido, somente o paciente o sustentou por longo período, enquanto os outros dez rejeitaram o enxerto e recaíram da doença.¹⁴

Em outro estudo, 12 pacientes (11 falciformes e um talassêmico maior), com mediana de idade de 22 anos, variando de 5 a 56 anos, receberam um regime menos intenso que os regimes mieloablativos (porém mais mielossupressor do que o Flu/TBI/ATG descrito acima) com combinações de Flu 120 mg-175 mg/m² com BU 8 mg/kg, ATG e ILT 500cGy (cinco pacientes); ou com BU 3,2 mg/kg (dois pacientes); ou com melfalano (Mel) 140 mg/m² e ATG (dois pacientes); ou com Mel 140 mg/m² e alemtuzumab (dois pacientes).¹⁴⁻¹⁸ A fonte de células foi a MO em quatro, SP em um, MO e SP em cinco e sangue de cordão umbilical em dois. Dois pacientes morreram, quatro tiveram DECHa (grau II-IV), e três tiveram DECHc (fatal em dois). Assim, o problema da mortalidade associada ao transplante não foi eliminado pelo regime não-mieloablativo nos pacientes mais idosos, e a pega da medula óssea, quando ocorreu, foi em sua maioria apenas transitória. Três pacientes rejeitaram o enxerto e recaíram da doença e sete estão livres de doença.¹⁴⁻¹⁹

Em relação ao quimerismo, estudos mostraram que pacientes com enxerto duradouro das células do doador tenderam a ter quimeras completas, sugerindo que um quimerismo misto estável pode não ser o resultado dos regimes não mieloablativos para todos os pacientes com doença falciforme.¹⁹

A experiência brasileira de TCTH em doenças falciformes

A experiência brasileira em TCTH para doença falciforme se resume a sete pacientes, com mediana de idade de 12 anos, variando de 7 a 38 anos. As indicações foram AVE, STA, priapismo recorrente, aloimunização grave, e um paciente falciforme transplantado por doença de Hodgkin. Três pacientes receberam condicionamentos mieloablativos, sendo dois com BU 14 mg/kg, Cy 200mg/kg e ATG e um com BU 14 mg/kg e Cy 200 mg/kg. Os quatro outros receberam regimes não-mieloablativos, sendo dois com Flu 120 mg/m², Cy 120 mg/kg e ATG, um com Bu 8 mg/kg, Flu 120 mg/m² e Cy 120 mg/kg e um com Bu 8 mg/kg, Flu 120 mg/m² e ATG. A fonte de células-tronco foi a MO em seis pacientes e sangue periférico em um. O paciente com doença de Hodgkin teve DECHa e morreu como consequência do DECH. Outro teve DECHc controlada com tratamento. Dois pacientes são quimeras completas e dois são quimeras mistas. Destes últimos nenhum apresenta manifestações clínicas de doença falciforme. Dois tiveram reconstituição autóloga e recorrência da doença.

Fontes alternativas de CTH em doenças falciformes

Estima-se ainda, que menos de 25% das crianças com doença falciforme tenham um doador aparentado HLA-compatível.²⁰ Assim, o sangue do cordão umbilical (SCU) relaci-

onado ou não, bem como MO ou SP de doador não-relacionado, constituem fontes alternativas para crianças com doença de alto risco e que não tenham um doador familiar compatível. Uma análise de 44 pacientes com hemoglobinopatias, incluindo 11 pacientes com doença falciforme, indicou que a probabilidade de sobrevida livre de eventos é de 90%, para crianças falciformes, após dois anos de TCTH com células do cordão umbilical de doador relacionado HLA-identico.²¹

Uma revisão de buscas por doador não-relacionado para 77 pacientes com doença falciforme realizadas entre 1989 e 2001, revelou que aproximadamente 60% destes pacientes irão encontrar pelo menos um doador ou um cordão umbilical não relacionado compatível 6/6, nos EUA.²² Porém, os riscos de um transplante não-relacionado como ocorrência de DECH e infecções fazem destes transplantes uma terapia pouco empregada, e na realidade somente um pequeno número de transplantes não-relacionados para pacientes de alto risco tem sido publicado.²³

Indicações de TCTH em doenças falciformes

A doença falciforme é fenotipicamente muito variável; desta maneira, a existência de potenciais fatores preditivos de evolução da doença poderia guiar as decisões terapêuticas. Entretanto, ainda há uma carência de fatores preditivos de evolução bem caracterizados para as crianças com SS ou talassemia S β ⁰,⁴ e, na verdade, somente duas situações podem ser consideradas como fatores de risco para evolução grave: fluxo sanguíneo na artéria cerebral média persistentemente aumentado (fluxo >200 cm/s²) ao ultra-som doppler (risco de 40% para a ocorrência de AVE)²⁴; e a ocorrência precoce de STA.⁴ Pacientes com estas características podem ser considerados para intervenções precoces que possam minimizar (hidroxiuréia, transfusão crônica) ou curar (transplante) a doença. No único estudo que transplantou pacientes de forma "profilática", jovens sem complicações tiveram uma sobrevida global de 100% com uma sobrevida livre de doença de 96%. Estes dados sugerem que se pudéssemos prever um curso mais grave antes das complicações ocorrerem poderíamos curar pacientes e evitar as complicações crônicas e debilitantes. No momento, porém, fora de estudos clínicos, os critérios mais aceitos para se indicar um TCTH em pacientes com doenças falciformes são os recentemente publicados pela Escola Européia de Hematologia (ESH):

- Crises vaso-oclusivas recorrentes e/ou priapismo (pelo menos dois episódios no ano precedente ou no ano anterior ao início de um programa de transfusão crônica) apesar de teste com hidroxiuréia
- Presença de vasculopatia cerebral demonstrada por ressonância nuclear magnética (RNM) e requerendo um programa de transfusão crônica por pelo menos seis meses.
- Presença de qualquer anormalidade à ressonância magnética angiográfica (RMA)/RNM (estenoses, oclusões)

- Fluxos arteriais cerebrais anormalmente altos ao US doppler
- AVE sem anormalidades cognitivas graves
- Osteonecrose em múltiplas articulações
- Aloimunização com dois ou mais anticorpos
- Presença de cardiomiopatia da doença falciforme detectada por ecocardiograma
- STA recorrente (pelo menos dois episódios no ano precedente)

Este grupo tem indicado o TCTH para pacientes que já fizeram uso de hidroxiuréia por pelo menos quatro meses e que mesmo com o uso da droga cursem com um ou mais dos fatores relacionados.¹⁰

Conclusões

O único tratamento curativo para pacientes com doença falciforme é o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Transplantes mieloablativos com doador HLA idêntico proporcionam uma sobrevida livre de doença de 80%-85% em pacientes com doença avançada e grave. Os transplantes não-mieloablativos têm toxicidade relacionada ao tratamento menor quando comparados aos mieloablativos, porém cursam com maior índice de rejeição do enxerto e recidiva da doença. Os transplantes não-relacionados e com sangue do cordão umbilical podem ser uma alternativa para pacientes gravemente acometidos e que não disponham de doador relacionado. Enquanto não se definirem os fatores de risco para uma evolução mais grave da doença, e a ausência de trabalhos prospectivos e randomizados comparando hidroxiuréia, transfusão crônica e transplante de medula óssea, o tratamento ainda é individualizado e as decisões devem ser compartilhadas com os pacientes e familiares quanto à preferência por determinada terapêutica.

Abstract

The only curative treatment approach for patients with sickle cell anemia is allogeneic stem cell transplantation. In this article we will review the published data about stem cell transplantation in patients with sickle cell disease and the small Brazilian experience in this field. The possible indications for stem cell patients will be discussed. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):327-330.

Key words: Sickle cell anemia; stem cell transplantation.

Referências Bibliográficas

1. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994;330(23):1639-44.
2. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood.* 2004;103(11):4023-7.
3. Steinberg MH, Rodgers GP. Physiopathology of sickle cell disease. Role of cellular and genetic modifiers. *Semin Hematol.* 2007; 38:299-306.

4. Quinn CT, Shull EP, Ahmad N, Lee NJ, Rogers ZR, Buchanan GR. Prognostic significance of early vaso-occlusive complications in children with sickle cell anemia. *Blood*. 2007;109(1):40-5.
5. Bernaudin F, Souillet G, Vannier JP, Plouvier E, Lemerle S, Michel G *et al*. Bone marrow transplantation (BMT) in 14 children with severe sickle cell disease (SCD): the French experience. *GEGMO. Bone Marrow Transplant*. 1993;12 Suppl 1:118-21.
6. Vermynen C, Cornu G, Ferster A, Brichard B, Ninane J, Ferrant A *et al*. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(1):1-6.
7. Walters MC, Storb R, Patience M, Leisenring W, Taylor T, Sanders JE *et al*. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Blood*. 2000;95(6):1918-24.
8. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC *et al*. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1996;335(6):369-76.
9. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, Marsh J, Bredeson CN, Gale RP *et al*. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol*. 2007;137(5):479-85.
10. Gluckman E, Bernaudin F. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with sickle cell disease. Carole Beaumont, Photis Beris, Yves Beuzard, Carlo Brugnara, editors. 324-332. 2006. European School of Haematology. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
11. Eggleston B, Patience M, Edwards S, Adamkiewicz T, Buchanan GR, Davies SC *et al*. Effect of myeloablative bone marrow transplantation on growth in children with sickle cell anaemia: results of the multicenter study of haematopoietic cell transplantation for sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2007;136 (4):673-6.
12. Fixler J, Vichinsky E, Walters MC. Stem cell transplantation for sickle cell disease: can we reduce the toxicity? *Pediatr Pathol Mol Med*. 2001;20(1):73-86.
13. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Rogers ZR, Aquino VM, Buchanan GR *et al*. Stable mixed hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(12):665-73.
14. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, Chen AR, Jones RJ, Woolfrey A *et al*. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and beta-thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(8):519-28.
15. Schleuning M, Stotzer O, Waterhouse C, Schlemmer M, Ledderose G, Kolb HJ. Hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning as treatment of sickle cell disease. *Exp Hematol* 2002;30(1):7-10.
16. van BK, Bartholomew A, Stock W, Peace D, Devine S, Sher D *et al*. Fludarabine-based conditioning for allogeneic transplantation in adults with sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(4):445-9.
17. Krishnamurti L, Blazar BR, Wagner JE. Bone marrow transplantation without myeloablation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2001;344(1):68.
18. Horan JT, Liesveld JL, Fenton P, Blumberg N, Walters MC. Hematopoietic stem cell transplantation for multiply transfused patients with sickle cell disease and thalassemia after low-dose total body irradiation, fludarabine, and rabbit anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(2):171-7.
19. Krishnamurti L Wcbsgryawje. Hematopoietic stem cell transplantation from a matched sibling donor for high risk patients with sickle cell disease using a reduced intensity conditioning regimen is well tolerated and can lead to long term stable engraftment. 2005.
20. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Buchanan GR, Rogers ZR *et al*. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1996;2(2):100-4.
21. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S *et al*. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood*. 2003;101(6):2137-43.
22. Krishnamurti L, Abel S, Maiers M, Flesch S. Availability of unrelated donors for hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(7):547-50.
23. Mazur M, Kurtzberg J, Halperin E, Ciocci G, Szabolcs P. Transplantation of a child with sickle cell anemia with an unrelated cord blood unit after reduced intensity conditioning. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(12):840-4.
24. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ *et al*. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*. 2006;108(3):847-52.

O tema apresentado e o convite ao(s) autor(es) constam da pauta elaborada pelo co-editor, prof. Rodolfo Delfini Cançado.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 02/08/2007

Aceito: 19/08/2007