

Tratamento atual da anemia aplástica adquirida grave

Current management of severe acquired aplastic anemia

Phillip Scheinberg¹

RESUMO

A sobrevida em pacientes com grave anemia aplástica melhorou muito nas últimas quatro décadas. Isso se deve a progressos no transplante de células hematopoiéticas, terapias imunossupressoras e terapia de suporte. O tratamento padrão imunossupressivo é o uso de ciclosporina mais globulina antitumoral de soro de cavalo, terapêutica que é frequentemente a inicial, pois a maior parte dos pacientes não dispõe de parente HLA compatível para transplante de células hematopoiéticas relacionadas. Com esse esquema, remissões são obtidas em 60 a 70% dos casos, mas recaídas se seguem em 30 a 40% dos respondedores e há evolução clonal em 10 a 15% dos pacientes. Tentativas de melhorar os resultados com outras terapias, além de ciclosporina e globulina antitumoral, têm sido desapontadoras, sem melhora significativa nos resultados dos parâmetros hematológicos críticos de resposta, que se correlacionam à sobrevida a longo prazo em anemia aplástica grave. As percentagens de recaída e de evolução clonal não melhoram com a introdução de esquemas com três drogas ou mais terapêuticas linfotóxicas. Assim, ciclosporina e globulina antitumoral permanecem o tratamento padrão de primeira escolha para anemia aplástica grave. Cabe apontar que a sobrevida melhorou muito no decorrer do tempo, graças, em boa parte, a melhoras na terapia anti-infecciosa e aos melhores resultados de terapia de *salvage*, com imunossupressão e transplante de células hematopoiéticas. Nesta revisão são apresentados aspectos gerais de diagnósticos e de tratamento.

Descritores: Anemia aplástica/diagnóstico; Anemia aplástica/quimioterapia; Transplante de células-tronco hematopoiéticas; Agentes imunossupressores/uso terapêutico

ABSTRACT

Overall survival in severe aplastic anemia has markedly improved in the past four decades due to advances in stem cell transplantation, immunosuppressive therapies and supportive care. Horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine is the standard immunosuppressive regimen in severe aplastic anemia, and often employed as initial therapy as most are not candidates for a matched related stem cell transplantation. With this regimen, hematologic

response can be achieved in 60 to 70% of cases, but relapse is observed in 30 to 40% of responders and clonal evolution in 10 to 15% of patients. Efforts to improve outcomes beyond horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine have been disappointing, with no significant improvement in the critical parameter of hematologic response, which strongly correlates with long-term survival in severe aplastic anemia. Furthermore, rates of relapse and clonal evolution have also not improved with the development of three drug regimens or with more lymphocytotoxic therapies. Therefore, horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine remains the standard immunosuppression of choice as first therapy in severe aplastic anemia. Interestingly, survival has markedly improved over the years in large part due to better anti-infective therapy and more successful salvage therapies with immunosuppression and stem cell transplantation. In this review general aspects of diagnosis and management are discussed.

Keywords: Anemia, aplastic/diagnosis; Anemia, aplastic/drug therapy; Hematopoietic stem cell transplantation; Immunosuppressive agents/therapeutic use

INTRODUÇÃO

A anemia aplástica grave (AAG) tem se transformado de doença com alto índice de mortalidade, na década que se iniciou em 1960, em uma doença na qual é possível obter longas sobrevidas na maior parte dos pacientes após o diagnóstico⁽¹⁾. Caracteristicamente ocorre pancitopenia e a medula óssea classicamente aparenta estar vazia pela diminuição significativa de células-tronco hematológicas e células hematológicas progenitoras. Evidências clínicas e experimentais suportam uma fisiopatologia imunológica para a doença, na qual células efetoras e citocinas relacionadas destroem os elementos mais jovens da medula óssea⁽²⁾. A hematopoiese pode ser restaurada na AAG pelo transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ou por terapia imunossupressora⁽²⁾. A maior parte dos pacientes não é candidata a TCTH por falta de doador

¹Divisão de Hematologia, National Heart, Lung, and Blood Institute - Bethesda, MD, Estados Unidos.

Autor correspondente: Phillip Scheinberg – 10 Center Drive, Building 10 CRC – Room 3E-5140, MSC 1202 – Bethesda, MD, USA, 20892-1202 – E-mail: scheinberg@mail.nih.gov

O autor declara que não há conflito de interesse.

Data de recebimento: 10/1/2011 – Data de aceite: 5/4/2011

aparentado HLA compatível, idade, comorbidades ou impossibilidade em seu meio de conseguir transplante. Isso faz com que o tratamento mais empregado em todo o mundo no tratamento da AAG seja a imunossupressão.

Os esquemas imunossupressores mais bem estudados em AAG se baseiam no uso de globulina antitimocítica (ATG). Hoje contamos com duas preparações comercialmente disponíveis de ATG: uma obtida em cavalos e outra em coelhos. Ambas são produzidas imunizando cavalos ou coelhos com células do timo humanas ou linhagens celulares de células T, o que resulta na produção de anticorpos policlonais xenogênicos, que reconhecem várias moléculas expressas na superfície de linfócitos T. O soro dos animais é purificado para remover células vermelhas contaminantes e o complexo complemento é desativado. Embora o sistema de obtenção de ambos os produtos seja substancialmente igual, eles têm importantes diferenças biológicas em sua atividade, tanto *in vivo* como *in vitro*, sugerindo que eles tenham ação diversa no sistema imune humano^(3,4).

O tratamento padrão na AAG é com a antitimo globulina de cavalo mais ciclosporina (CsA), o que leva à recuperação hematológica de 60 a 70% dos casos e excelente possibilidade de sobrevida a longo prazo, especialmente entre os respondedores⁽²⁾. No entanto, recaídas ocorrem em 30 a 40% dos que respondem, e 10 a 15% evoluem clonalmente para mielodisplasia⁽⁵⁾. Esses dois fatos limitam o sucesso do esquema ATG/CsA. Várias tentativas foram feitas para melhorar esses resultados, mas até hoje nenhuma se revelou melhor. A adição de um terceiro agente a ATG de cavalo/CsA – G-CSF, andrógenos, micofenolato mofetil ou sirolimos não resultou em melhor resposta hematológica ou melhor sobrevida⁽⁶⁻⁹⁾. Além disso, terapias com agentes mais potentes linfocitotóxicos, como ATG de coelho e alemtuzumabe, não foram melhores que ATG de cavalo/CsA em trabalhos controlados e randomizados⁽¹⁰⁻¹²⁾. Apesar de esforços para encontrar melhores terapias, ATG de cavalo/CsA continua sendo o tratamento de escolha para AAG.

Nesta revisão breve, discutiremos alguns aspectos práticos do tratamento da AAG, além de dados recentes da literatura.

APRESENTAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA AAG

Pacientes com AAG em geral procuram assistência médica por complicações da pancitopenia. São sintomas derivados, a anemia, que leva à fadiga, fraqueza, dor de cabeça e dispneia. Plaquetopenia produz sangramentos mucocutâneos, e queixas comuns são petéquias, epistaxe e sangramento gengival. Uma complicação rara, mas que pode ser catastrófica, é o sangramento intracraniano.

Infecções bacterianas e fúngicas, no contexto de neutropenia, são causa importante de morbidade e mortalidade, além de constituírem emergências médicas. Sintomas sistêmicos, adenopatia ou organomegalias não são parte do quadro clínico da AAG e, se presentes, sugerem outro diagnóstico. Sintomas podem estar presentes dias ou semanas antes que um hemograma seja colhido e sugira o diagnóstico. Pancitopenia grave é geralmente definida naqueles pacientes que apresentam dois dos seguintes três achados no hemograma: contagem absoluta de neutrófilos menor que 500//mL, plaquetas abaixo de 20.000//mL e contagem de reticulócitos inferior a 60.000//mL⁽¹³⁾.

O diagnóstico de AAG é de exclusão e o diagnóstico diferencial é com outras doenças primárias da medula óssea. Na AAG, a celularidade da medula está sempre diminuída para a idade (abaixo de 30%), mas áreas focais de hiper celularidade (chamadas de *hot spots*) podem estar presentes. Causas secundárias de pancitopenia (doenças autoimunes, deficiências vitamínicas, hiperesplenismo, alcoolismo e alguns quadros infecciosos) podem frequentemente ser excluídas com dados de história clínica, exame físico e testes laboratoriais. Citopenias de uma só linhagem com deficiência no mielograma das células progenitoras dessa linhagem sugerem aplasia pura da série vermelha (anemia, reticulopenia e ausência dos precursores da série vermelha da medula), agranulocitose (neutropenia, exposição a drogas e ausência dos precursores granulocíticos no mielograma) ou púrpura trombocitopênica amegacariocítica (plaquetopenia e ausência dos megacariócitos no mielograma). Fibrose medular, organomegalia e quadro periférico de leucoeritroblastose sugerem mielofibrose. Em raros casos, leucemias agudas podem aparecer com medula hipocelular, e é importante a inspeção cuidadosa das espículas ósseas para avaliar a presença de blastos, na biópsia de medula. Nos casos com uma evolução mais indolente de citopenias e medula com mais celularidade, estudos de citometria de fluxo e análise do rearranjo dos genes nas células T podem revelar uma população clonal sugestiva de uma leucemia linfocítica com células grandes granuladas.

O diagnóstico diferencial mais difícil é entre AAG e mielodisplasia, que pode aparecer ao diagnóstico com medula hipocelular em 20% dos casos⁽¹⁴⁾. Existem alterações displásicas na AAG, mas modestas, se comparadas às alterações bem mais evidentes da mielodisplasia ao mielograma. Na AAG, muito raramente são encontradas alterações citogenéticas, que são comuns em mielodisplasia. Um clone de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), caracterizado por hemácias e neutrófilos deficientes em proteínas aderentes glicosilfosfatidilinositol (por exemplo: CD 55 e CD 59), pode ser percebido no momento do diagnóstico por citometria de fluxo em 40% das AAG, AAG/HPN e em 20% dos pacientes com mielodisplasia. Nesses casos, esse

clone não é grande na população hematopoiética total e a hemólise pode não ser detectável, especialmente em pacientes transfundidos; a trombocitose não é usual. O tamanho dessa população clonal pode se expandir no tempo e levar à hemólise significativa. HPN primária ocorre quando o grau de citopenia não é intensa e o quadro clínico é dominado por hemólise grave, cujos comemorativos clínicos são anemia, aumento da deidrogenase láctica sérica, urina escura, espasmos esofágicos, dor abdominal e complicações trombóticas, como síndrome de Budd Chiari, trombose venosa profunda ou acidentes vasculares cerebrais.

Em um subgrupo de pacientes, mutações nos genes das telomerasas foram identificadas^(15,16). O complexo telomerase é essencial para prevenir a erosão constante das pontas dos cromossomos (telômeros) que ocorre naturalmente a cada divisão celular. Células com potencial proliferativo muito alto, como linfócitos e células-tronco hematopoiéticas, precisam que haja alongação das pontas dos cromossomos, dos telômeros, pelo complexo da telomerase, para prevenir encurtamento crítico dos telômeros e sua consequência, senescência replicativa e morte celular. Mutações no componente RNA (codificado por *TERC*) e a subunidade catalítica (codificada por *TERT*) desse complexo têm sido classicamente associadas a formas hereditárias de falência medular, como na disqueratose congênita⁽¹⁷⁾. Os estigmas dessa doença (pequena estatura, distrofia de unhas e leucoplaquia oral) não estão presentes em pacientes com AAG “adquirida”⁽¹⁶⁾. Nesses casos, o tamanho dos telômeros é diminuído em 10% até do normal⁽¹⁸⁾. O impacto desse achado em clínica para esse subgrupo de pacientes ainda não está claro. Telômeros menores do que o esperado para a idade não estão associados à resistência a imunossupressão, mas há uma clara correlação entre esse achado e a recaída hematológica ou evolução clonal⁽¹⁸⁾. Adicionalmente, respostas à imunossupressão podem ser obtidas em pacientes com mutações nos genes da telomerasa. Desse modo, a incorporação desses dados na prática clínica precisa aguardar validação em estudos prospectivos.

CONDUTA NA AAG

Modalidades de tratamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico de AAG, o tratamento inicial pode ser TCTH ou tratamento imunossupressivo. Ambos são considerados tratamentos efetivos com resultados equivalentes quanto à sobrevida a longo prazo⁽²⁾. Em crianças e adultos jovens com doador HLA compatível aparentado, TCTH é a modalidade de tratamento preferida. Em pacientes mais velhos (acima de 30 a 40 anos de idade) ou nos

que não têm um doador aparentado HLA compatível, a imunossupressão é o tratamento de escolha. Doadores alternativos para TCTH só devem ser considerados se houver falha terapêutica da imunossupressão, recaídas tardias ou evolução clonal.

Embora a sobrevida após TCTH com doadores HLA compatíveis não relacionados tenha melhorado nos estudos mais recentes^(19,20), observações mostram que ela é pior que os TCTH feitos com doadores HLA compatíveis aparentados⁽²¹⁻²³⁾. Doença do enxerto contra o hospedeiro, pega das células-tronco (em pacientes mais velhos) e infecções ainda são sérios problemas⁽²⁴⁾. Estudos recentes mostram que, para pacientes pediátricos que têm AAG e são submetidos à imunossupressão com ATG de cavalo/CsA, a sobrevida de todos os pacientes é de 80% e de 90% para os que respondem bem a imunossupressão⁽²⁵⁾. Portanto, crianças que não têm doador aparentado disponível devem receber imunossupressão como terapia inicial de escolha.

Transplantes utilizando células CD 34⁺ de sangue periférico, após mobilização, têm sido cada vez mais usados em quase todos os centros transplantadores a partir da década de 1990, pela menor invasividade do processo de coleta. No entanto, evidências nos últimos 5 anos apontam aumento da incidência da doença do transplante contra o hospedeiro, comparadas às séries históricas utilizando medula óssea⁽²⁶⁾. Esses resultados foram recentemente confirmados por estudos no registro norte-americano⁽²⁷⁾ de transplantes de células hematopoiéticas, confirmando a noção de que a doença do transplante contra o hospedeiro é pior quando se usam células derivadas do sangue periférico mobilizadas com G-CSF, do que quando se usam células aspiradas da medula óssea para transplante. Como não há, no caso da AAG, nenhum benefício da doença do transplante contra o hospedeiro, ao contrário das doenças malignas, transplantes em AAG devem ser feitos utilizando medula óssea em pacientes com AAG submetidos à TCTH.

TERAPIA IMUNOSSUPRESSIVA INICIAL

O tratamento padrão recomendado é com ATG de cavalo mais ciclosporina. Essa associação foi definida como superior somente à ATG de cavalo, num estudo randomizado realizado há cerca de 20 anos⁽²⁸⁾. Desde essa época, há uma vasta experiência com esse esquema, com estudos grandes nos Estados Unidos, Japão e Europa (Tabela 1). Nas últimas duas décadas, vários esquemas alternativos foram experimentados para tentar melhorar os resultados de ATG de cavalo/CsA, com sucesso muito limitado. Um dos mais estudados foi a adição de G-CSF a ATG/CsA^(8,9,29,30), o que apenas melhorou o tempo de

Table 1. Immunosuppression studies based on horse antitoxic globulin/ciclosporin in severe aplastic anemia

Estudos	Anos	n	Mediana de idade (anos)	Resposta (%)	Recaída (%)	Evolução clonal (%)	Sobrevida
Alemanha ⁽²⁸⁾	1986-1989	84	32	65	19	8	58% at 11 years
NIH ⁽⁵⁾	1991-1998	122	35	61	35	11	55% at 7 years
EGBMT ⁽⁴²⁾	1991-1998	100	16	77	12	11	87% at 5 years
Japão ⁽⁶⁾	1992-1997	119	9	68	22	6	88% at 3 years
Alemanha/Austria ⁽⁴³⁾	1993-1997	114	9	77	12	6	87% at 4 years
Japão ⁽³⁰⁾	1996-2000	101	54	74	42	8	88% at 4 years
NIH ⁽⁶⁾	1999-2003	104	30	62	37	9	80% at 4 years
EGBMT ⁽⁹⁾	2002-2008	192	46	70	33	4	76% at 6 years
NIH ⁽⁷⁾	2003-2005	77	26	57	26	10	93% at 3 years
NIH ⁽¹¹⁾	2005-2010	120	28	68	28	21	96% at 3 years

NIH: National Institutes of Health; EGBMT: European Group for Blood & Marrow Transplantation.

neutropenia e resultou em menos infecções, mas não houve nenhuma melhora em resposta hematológica ou sobrevida. Num estudo recente, randomizado, que incluiu 192 pacientes, novamente não se evidenciou diferença quando G-CSF foi adicionada ao tratamento com ATG de cavalo/CsA⁽⁹⁾. Portanto, dados de estudos prospectivos não suportam o uso de G-CSF em adição a ATG de cavalo/CsA.

A adição de um terceiro imunossupressor ao ATG de cavalo/CsA seria algo racional, mas também não mostrou evidências de melhor resultado clínico na AAG.

Num estudo de mais de cem pacientes, a adição de micofenolato mofetil à ATG de cavalo/CsA não melhorou a resposta⁽⁶⁾, o número de recaídas nem a evolução clonal, quando comparados com controles históricos e, num tratamento prospectivo randomizado, a adição de sirolimus à ATG de cavalo/CsA não foi superior a um esquema sem sirolimus⁽⁷⁾. O uso de ciclofosfamida em AAG é mais controverso. A atividade desse agente em AAG foi descrita há mais ou menos 40 anos⁽³¹⁾, mas maior experiência com ele data dos últimos 10 a 15 anos⁽³²⁾. Comparada diretamente ao esquema clássico de ATG de cavalo/CsA, num estudo randomizado, a ciclofosfamida foi bem mais tóxica, levou a mais infecções fúngicas graves e mortes, e o estudo foi interrompido precocemente⁽¹⁰⁾. Até hoje, resultados favoráveis com ciclofosfamida não foram reproduzidos, exceto num único local, o que torna duvidoso esse uso. É muito difícil excluir viés na seleção dos pacientes no estudo que foi favorável a esse uso na experiência Hopkins (exclusão dos que poderiam ter pior resposta, os que tinham mau prognóstico, os mais velhos, os sem seguro saúde etc.), o que provavelmente pode explicar as diferenças obtidas com esse esquema lá e em outros lugares. Dessa forma, a ciclofosfamida para tratamento da AAG é experimental e só deve ser usada no contexto de um protocolo de pesquisa clínica.

A adição de mais elementos linfotóxicos tem sido desapontadora. O alemtuzumabe usado como terapêutica inicial foi inferior a ATG de cavalo/CsA num estu-

do randomizado, e esse uso foi descontinuado no tratamento de AAG⁽¹²⁾. Um ponto mais importante: ATG de coelho/CsA, que pode ser bem sucedida como terapêutica de resgate, mostrou-se inferior a ATG de cavalo/CsA em estudo prospectivo randomizado⁽¹¹⁾. A resposta a ATG de coelho foi 30% inferior à ATG de cavalo e resultou numa sobrevida 20% inferior⁽¹¹⁾. É importante notar que o estudo foi realizado há 6 anos para mostrar o oposto, isto é, que a ATG de coelho seria superior à ATG de cavalo.

Portanto, ATG de cavalo/CsA é o tratamento imunossupressor de escolha para o tratamento inicial da AAG. Os achados desse estudo não foram previstos e tiveram impacto imediato no cuidados aos pacientes da Europa, Ásia e América do Sul, onde a ATG de cavalo não é disponível.

TERAPÊUTICA DE RESGATE

AAG refratária

Em pacientes que não respondem à terapia inicial com ATG de cavalo/CsA, opções de resgate incluem uma repetição da imunossupressão ou TCTH em candidatos que tenham doador compatível. Em crianças e adultos jovens com doador não relacionado HLA compatível 10/10, TCTH é uma opção viável. Para todos os outros pacientes, uma segunda série de imunossupressão é recomendada. Há boa experiência com ATG de coelho nesse contexto, que dá remissões que variam de 30 a 77%^(12,33,34). Recentemente, a monoterapia com alemtuzumabe, sem ciclosporina, mostrou atividade comparável em AAG refratária, e é uma alternativa nos que toleram mal ATG e/ou ciclosporina, ou em pacientes mais velhos⁽¹²⁾. Em pacientes que se mantêm refratários a dois cursos de imunossupressão, uma terceira série provavelmente também não vai funcionar, a menos que tenha havido pelo menos remissão parcial nas séries anteriores⁽³⁵⁾. Nesses casos, terapias não imunossupressoras podem ser tentadas, como uma série de hormônio masculino e fatores de crescimento,

por 3 meses. Em pacientes persistentemente refratários com contagens neutrofílicas muito baixas, podem ser tentadas alternativas mais arriscadas de transplante, com doadores não relacionados com compatibilidades inferiores a 10/10, doadores de sangue de cordão ou até doadores haploidênticos. É importante notar que, na ausência de neutropenia grave e de infecções que impliquem risco de vida, a maior parte dos pacientes refratários pode ser mantida à base de transfusões e fatores de crescimento por anos, mas com uma qualidade de vida prejudicada. Em pacientes politransfundidos, deve haver esquemas de quelação para prevenir as complicações de depósitos de ferro a longo prazo. Com os avanços nas terapias antifúngicas e melhores cuidados de suporte na última década, a sobrevida dos pacientes refratários melhorou muito⁽¹⁾. O tratamento desses pacientes não responsivos à imunossupressão deve ser individualizado, levando em consideração idade, comorbidades, contagem de neutrófilos, disponibilidade e qualidade dos doadores para TCTH, história de infecções, necessidade de transfusões e preferência do paciente.

AAG recaída

Em pacientes que recaem, melhoras podem ser obtidas com mais imunossupressão. Apesar da necessidade de mais tratamento, a recaída não está associada a pior sobrevida em AAG⁽⁵⁾. Nesses casos, a introdução de ciclosporina oral por 3 meses pode ser efetiva. ATG de coelho e CsA conseguem respostas em 50 a 60% dos casos nesse contexto, como determinado em vários estudos^(33,36). Numa experiência mais recente, alemtuzumabe sem ciclosporina demonstrou 55% de resposta em recaída de AAG, sugerindo ser essa opção viável nesse contexto⁽¹²⁾.

Evolução clonal

A aquisição de alterações cariotípicas é a complicação tardia mais preocupante. Assim, ATG de cavalo/CsA é o tratamento imunossupressor de escolha para o tratamento inicial da AAG.

Nem todas as alterações cromossômicas têm essa implicação devastadora. Particularmente, a monossomia 7 se associa à refratariedade, à imunossupressão, a contagens em queda e à progressão para leucemia⁽³⁷⁾. A trissomia 8 não se associa com sobrevida pior, e um grau maior de resposta à imunossupressão é provável nesses pacientes⁽³⁷⁾. Assim, a interpretação de alterações citogenéticas tem que ser feita no contexto clínico. Por exemplo, num paciente em que aparece nova alteração citogenética com quedas das contagens no sangue periférico e novas alterações displásicas no mielogra-

ma, a evolução para mielodisplasia franca é mais provável. Quando uma alteração citogenética é detectada num quadro clínico estável, sem alterações displásicas no mielograma, fica mais difícil de interpretá-la. Nesse caso, o seguimento cuidadoso das alterações do hemograma e do mielograma, e os novos estudos citogenéticos evolutivos devem ser feitos. Às vezes, as alterações citogenéticas são transitórias e não progridem para mielodisplasia. Uma exceção é do cariótipo da monossomia 7, que quase sempre se correlaciona a alterações displásicas na medula óssea e à doença progressiva.

Infelizmente, não existem boas opções de tratamento nos pacientes que evoluem para mielodisplasia: a única terapêutica efetiva é o TCTH. Nos que são candidatos a essa modalidade terapêutica, a preferência, se possível, é para doador aparentado HLA compatível; depois, um doador não relacionado. Drogas hipometilantes podem ser uma opção terapêutica, mas a experiência com essas drogas em AAG que evoluiu para mielodisplasia é muito limitada. Provavelmente isso não será uma terapêutica definitiva para a maior parte dos casos. Casos que não respondem a drogas hipometilantes só têm a opção de entrar em estudos clínicos com novos agentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Hoje em dia, a maior parte dos pacientes com AAG pode esperar estar viva anos depois do diagnóstico⁽¹⁾. Com um ou dois cursos de terapêutica imunossupressora, a resposta hematológica pode ser obtida em 75 a 90% dos casos, e a resposta se correlaciona claramente à sobrevivência a longo prazo. Como a ATG de cavalo não se acha disponível fora dos Estados Unidos, a comunidade hematológica deve trabalhar com agências reguladoras na Europa, Ásia e América do Sul para enfatizar a falta de um regime imunossupressor superior no cuidado a esses pacientes nesses mercados.

O momento de se realizar o TCTH e o papel alternativo do doador de CTH estão evoluindo e necessitarão de validação prospectiva. Parâmetros preditivos de resposta e sobrevivência, como a contagem de reticulócitos antes do tratamento, contribuem para a avaliação individualizada de risco em AAG⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Provavelmente, futuros algoritmos, no contexto da AAG, incluirão previsores de resultados que melhor estratifiquem os riscos do paciente, possibilitando terapêuticas mais individualizadas.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi apoiado pelo Intramural Research Program of The National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute.

REFERÊNCIAS

1. Valdez JM, Scheinberg P, Nunez O, Wu CO, Young NS, Walsh TJ. Decreased infection-related mortality and improved survival in severe aplastic anemia in the past two decades. *Clin Infect Dis*. 2011;52(6):726-35.
2. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;108(8):2509-19.
3. Feng X, Kajigaya S, Solomou EE, Keyvanfar K, Xu X, Raghavachari N, et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells in vitro. *Blood*. 2008;111(7):3675-83.
4. Scheinberg P, Fischer SH, Li L, Nunez O, Wu CO, Sloand EM, et al. Distinct EBV and CMV reactivation patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia. *Blood*. 2007;109(8):3219-24.
5. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA*. 2003;289(9):1130-5.
6. Scheinberg P, Nunez O, Wu C, Young NS. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, cyclosporin and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol*. 2006;133(6):606-11.
7. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Scheinberg P, Boss C, Sloand EM, et al. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematologica*. 2009;94(3):348-54.
8. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2000;96(6):2049-54.
9. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, Marsh J, Bacigalupo A, Dührsen U, et al. A randomized controlled study in newly-diagnosed severe aplastic anemia patients receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the EBMT. *Blood*. 2011;117(17):4434-41.
10. Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, Plante M, Nunez O, Dunbar CE, et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9241):1554-9.
11. Scheinberg P, Wu CO, Scheinberg P, Weinstein B, Nunez O, Sloand EM, et al. A Randomized Trial of Horse Versus Rabbit Antithymocyte Globulin In Severe Acquired Aplastic Anemia. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010;116:LBA-4.
12. Scheinberg P, Wu CO, Scheinberg P, Nunez O, Sloand EM, Young NS. Alemtuzumab (Campath) Monotherapy for Severe Aplastic Anemia. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010;116:1167.
13. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood*. 1995;85(11):3058-65.
14. Scheinberg P, Marte M, Nunez O, Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine. *Haematologica*. 2010;95(7):1075-80.
15. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, Kajigaya S, Baerlocher GM, Chanock SJ, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1413-24.
16. Fogarty PF, Yamaguchi H, Wiestner A, Baerlocher GM, Sloand E, Zeng WS, et al. Late presentation of dyskeratosis congenita as apparently acquired aplastic anaemia due to mutations in telomerase RNA. *Lancet*. 2003;362(9396):1628-30.
17. Vulliamy T, Marrone A, Goldman F, Dearlove A, Bessler M, Mason PJ, et al. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Nature*. 2001;413(6854):432-5.
18. Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, Wu CO, Calado RT, Young NS. Association of Telomere Length of Peripheral Blood Leukocytes With Hematopoietic Relapse, Malignant Transformation, and Survival in Severe Aplastic Anemia. *JAMA*. 2010;304(12):1358-64.
19. Kennedy-Nasser AA, Leung KS, Mahajan A, Weiss HL, Arce JA, Gottschalk S, et al. Comparable outcomes of matched-related and alternative donor stem cell transplantation for pediatric severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(12):1277-84.
20. Bacigalupo A, Socié G, Lanino E, Prete A, Locatelli F, Locasciulli A, Cesaro S, Shimoni A, Marsh J, Brune M, Van Lint MT, Oneto R, Passweg J; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT-SAA working party. *Haematologica*. 2010;95(6):976-82.
21. Passweg JR, Pérez WS, Eapen M, Camitta BM, Gluckman E, Hinterberger W, et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(7):641-9.
22. Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, Agarwal R, Harris RE, Feig SA, et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood*. 2006;108(5):1485-91.
23. Perez-Albuerne ED, Eapen M, Klein J, Gross TJ, Lipton JM, Baker KS, et al. Outcome of unrelated donor stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia. *Br J Haematol*. 2008;141(2):216-23.24. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, Marsh J, Socié G, Maury S, Prete A, Locasciulli A, Cesaro S, Passweg J; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(11):947-50.
25. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. *J Pediatr*. 2008;153(6):814-9.
26. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007;110(4):1397-400.
27. Chu R, Brazauskas R, Kan F, Bashey A, Bredeson C, Camitta B, et al. Comparison of Outcomes after Transplantation of G-CSF-Stimulated Bone Marrow Grafts versus Bone Marrow or Peripheral Blood Grafts from HLA-Matched Sibling Donors for Patients with Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Oct 27. Epub ahead of print.
28. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachari A, Vogt HG, Herrmann F, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(19):1297-304.
29. Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, Nikiforakis E, Tavakoli F, Cohen-Scali S, Bacigalupo A; European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party for Severe Aplastic Anemia. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2002;119(4):1075-82.
30. Teramura M, Kimura A, Iwase S, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood*. 2007;110(6):1756-61.
31. Baran DT, Griner PF, Klempner MR. Recovery from aplastic anemia after treatment with cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1976;295(27):1522-3.
32. Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Smith BD, Dorr D, Seaman PJ, Lee SM, et al. Durable treatment-free remission after high-dose cyclophosphamide therapy for previously untreated severe aplastic anemia. *Ann Intern Med*. 2001;135(7):477-83.

33. Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2006;133(6):622-7.
34. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, Gabbas A, Foa P, Locasciulli A, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Br J Haematol.* 1999;107(2):330-4.
35. Gupta V, Gordon-Smith EC, Cook G, Parker A, Duguid JK, Wilson KM, et al. A third course of anti-thymocyte globulin in aplastic anaemia is only beneficial in previous responders. *Br J Haematol.* 2005;129(1):110-7.
36. Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, McCann S, Hows J, Gluckman E, et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *Br J Haematol.* 1993;85(2):371-7.
37. Maciejewski JP, Risitano A, Sloan EM, Nunez O, Young NS. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood.* 2002;99(9):3129-35.
38. Gluckman E, Devergie A, Poros A, Degoulet P. Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anaemia. Report of the European Group of Bone Marrow Transplant (EGBMT). *Br J Haematol.* 1982;51(4):541-50.
39. Chang MH, Kim KH, Kim HS, Jun HJ, Kim DH, Jang JH, et al. Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia. *Eur J Haematol.* 2010;84(2):154-9.
40. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009;144(2):206-16.
41. Afable M, Shaik M, Sugimoto Y, Clemente M, Tui RV, Mohan SR, et al. Efficacy of Rabbit Anti-Thymocyte Globulin (ATG) Compared to Horse ATG in Severe Aplastic Anemia. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2010;116:2236.