

Resumo de Tese / Thesis

A influência dos monócitos na doença do enxerto-versus-hospedeiro e evolução do transplante alogênico de medula óssea***The influence of graft monocytes on graft-versus-host disease and the evolution of allogeneic bone marrow transplantation***

Francisco J. P. Aranha

Orientadora:

Irene Lorand-Metze

Co-orientador:

Cármino A. Souza

Resumo

A influência dos monócitos presentes no enxerto de medula óssea sobre a doença do enxerto-versus-hospedeiro não tem sido estabelecida em estudos clínicos. Avaliamos a possível influência dos monócitos no enxerto de medula óssea objetivando, primariamente, analisar a correlação com a GVHD-A e a GVHD-C e, secundariamente, com os dados da "pega" do enxerto e sobrevida. Os critérios de elegibilidade dos pacientes estudados foram: idade <60 anos; com doença primária onco-hematológica ou doença hematológica não maligna. Os pacientes foram transplantados tendo como fonte a medula óssea de doadores aparentados e HLA-completamente compatíveis.

Os dados relacionados quanto à composição celular do enxerto foram as células CD34+, as subpopulações de linfócitos T, os linfócitos B e os monócitos. Nós analisamos 83 pacientes condicionados, principalmente, com bussulfan e ciclofosfamida. A profilaxia da GVHD foi realizada com ciclosporina e methotrexate. A mediana de dias para a "pega" de granulócitos $\geq 0,5 \times 10^9/l$ e de plaquetas $>20 \times 10^9/l$ foi de 20 dias (11-34) e 18,5 dias (10-60), respectivamente. Na análise univariada nenhum parâmetro estudado foi correlacionado com "pega" mais rápida do enxerto. A frequência de GVHD-A graus II a IV, foi de 12/

83 (14,5%). Na análise univariada as CNT $\geq 2,31 \times 10^8/Kg$ e as células CD14+ $\geq 4,78 \times 10^6/Kg$ foram correlacionadas significativamente com a menor frequência de GVHD-A ($P=0,04$ e $P=0,02$, respectivamente). Além disso, os pacientes com a idade >27 anos e com disparidade de sexo entre doador e receptor apresentaram maior frequência de GVHD-A ($P=0,03$ e $P=0,04$, respectivamente).

Na análise multivariada, tanto as CNT como a idade mantiveram a significância em relação à GVHD-A. A probabilidade de apresentar a GVHD-A quando a idade foi <27 anos e as CNT infundidas $\leq 2,31 \times 10^8/Kg$ foi de 3,2%. Um maior risco de GVHD-A (51,5%) foi encontrado quando a idade foi >27 anos e as CNT $\geq 2,31 \times 10^8/Kg$ ($P=0,01$). O número de CD14+ mostrou uma interação entre essas células e as CNT ($R=0,48$ correlação de Spearman).

A GVHD-C foi diagnosticada em 31/77 dos pacientes (40%) avaliados. Encontramos uma correlação entre a presença da GVHD-A com maior risco de GVHD-C ($P<0,01$). Há uma tendência de melhor sobrevida nos pacientes que receberam maior quantidade de células CD34+ ($P=0,06$). As células CD14+ não tiveram qualquer impacto sobre a sobrevida global. Esses dados sugerem que os monócitos podem ter um efeito de proteção, reduzindo a frequência da doença do enxerto-versus-hospedeiro aguda no TMO alogênico.

Abstract

The influence of graft monocytes on graft-versus-host disease (GVHD) has not yet been established in clinical trials. To further understand this association, we evaluated the influence of bone marrow graft monocytes aiming, primarily, to analyse the correlation with acute (a-GVHD) and chronic (c-GVHD), and secondarily, with engraftment and survival.

Eligibility criteria were: age <60 years; patients with primary malignant or non-malignant hematological diseases receiving bone marrow from an HLA-identical sibling; availability of enumeration of CD34+ cells, T cell subsets, B cells and monocytes in the graft. We analysed 83 patients. Conditioning was mainly by BuCy2 and GVHD prophylaxis CSA-MTX.

The median time to reach peripheral neutrophils $\geq 0.5 \times 10^9/l$ and platelet count $> 20 \times 10^9/l$ was 20 days (11-34) and 18.5 days (10-60) respectively. In univariate analysis, not one parameter was correlated with a faster engraftment. The frequency of grades 2-4 a-GVHD was 12/83 (14.5%). In univariate analysis, total nucleated cells (TNC) $\geq 2.31 \times 10^8/Kg$ and CD14+

cells $\geq 4.78 \times 10^6/Kg$ were correlated significantly with lower rates of a-GVHD ($p=0.04$, $p=0.02$, respectively). Furthermore, patients >27 years old and donor gender mismatch had higher rates of a-GVHD ($p=0.03$ and $p=0.04$, respectively). In a multivariate analysis, both TNC and age maintain significance for lower risk of a-GVHD.

The probability was 3.2% when age <27 years and TNC infused $\leq 2.31 \times 10^8/Kg$. A higher risk of a-GVHD was found (51.5%) when age >27 years and TNC infused $\geq 2.31 \times 10^8/Kg$ ($p=0.01$). The number of CD14+ cells showed a correlation with TNC ($R=0.48$ Spearman correlation). Clinical c-GVHD of all grades developed in 31/77 (40%) available patients. There was a correlation between previous a-GVHD and higher risk of c-GVHD ($P<0.01$). There was a trend for a better survival in patients receiving more CD34+ cells ($p=0.06$). The CD14+ cells had no impact on overall survival.

These data suggest that monocytes may have a protective effect, reducing the frequency of acute graft-versus-host disease, in allogeneic BMT.

Recebido: 24/02/2002

Aceito: 28/03/2002