

Valor prognóstico do quimerismo após transplante de progenitores hematopoéticos

Prognostic value of chimerism after hematopoietic progenitors transplantation

Eliana S. F. W. Abdelhay

O transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas (TCPH) está entre as principais estratégias para o tratamento de neoplasias malignas hematológicas e vem sendo empregado em número crescente de pacientes. Esse aumento decorre da melhor caracterização da compatibilidade do sistema HLA entre doadores e receptores e também dos avanços nas técnicas de imunossupressão. São cada vez mais frequentes os transplantes que utilizam doadores não-aparentados, assim como os transplantes não-mieloablativos. O sucesso desses procedimentos depende do monitoramento adequado e precoce do enxerto, o que é feito por meio da quantificação das células do doador no sangue do receptor, após o transplante.

Células do doador e do receptor podem ser distinguidas por marcadores genéticos determinados antes do transplante, que podem ser seguidos após o transplante para determinar o estado do enxerto no compartimento hematopoético. As seqüências repetitivas que se encontram dispersas no genoma são marcadores ideais para a discriminação de células do doador e receptor após o TCPH. Inicialmente, seqüências do tipo VNTR (Número Variável de Repetições em "Tandem") foram utilizadas com este propósito, mas com o tempo foram substituídas pelas STR (Repetições curtas em "Tandem") que, por serem mais curtas, são mais informativas.

A amplificação destes marcadores pelo método de PCR utilizando iniciadores que flanqueiam as repetições e fluorocromos que permitam a leitura em seqüenciadores automáticos tornou-se, nos últimos anos, o método de escolha para determinação do estado de quimerismo. Estes métodos apresentam sensibilidade para detecção de populações minoritárias de 1% a 5% da população hematopoética total.

O estudo da cinética do QM (coexistência de células do doador e do receptor) após o alo-TCPH visa o estabelecimento de parâmetros precoces para avaliação da pega, antecipação da rejeição do enxerto e/ou da recaída da doença.¹

Vários estudos têm tentado correlacionar a presença de QM com o risco aumentado de recaída ou de rejeição do enxerto, no entanto os resultados ainda são controversos.

Na leucemia mielóide crônica (LMC), o sucesso do transplante está relacionado com a presença de QC (presença somente de células do doador), que prevê uma sobrevida livre de doença mais prolongada e identifica pacientes com menor risco de recaída hematológica pós-TCPH. No entanto, o significado da presença de QM em diferentes pontos do acompanhamento ainda não é claro. Alguns autores sugerem uma

forte correlação entre QM e o risco de recaída ou falha do enxerto enquanto outros não encontraram esta associação.^{2,3}

Nas leucemias agudas (LA), o valor prognóstico da detecção de QM também ainda não está bem definido. Nessas doenças, o diagnóstico precoce da recaída é de extrema importância já que as escolhas terapêuticas para um paciente com LA em recaída são poucas e as respostas às imunoterapias, como suspensão da imunossupressão ou a infusão de linfócitos do doador, são falhas.

Nesta edição, Bueno e colaboradores discutem a importância prognóstica do estado de quimerismo no pós-TCPH em pacientes com diferentes doenças de base. Quimerismo misto (QM) crescente ou decrescente foi relacionado aos seguintes parâmetros clínicos: tipos de doença, mudança da terapia instituída, recidiva clínica e óbito. Do total dos pacientes analisados, vinte apresentaram quimerismo misto (QM) em alguma fase após o TCPH, sendo doze (60%) portadores de LA, cinco (25%) portadores de LMC e três (15%) com AAS. Nas leucemias agudas, a presença de QM teve alto valor preditivo de remissão, recidiva ou óbito, enquanto QM nos pacientes do grupo da LMC esteve relacionado com mudança terapêutica em 100% dos casos (5/29), com nenhum óbito e com índice de recaída de 40%. Estes resultados confirmam a importância desta avaliação laboratorial como base de decisões terapêuticas. Por outro lado, os achados na análise de acompanhamento pós-TCPH para pacientes com anemia aplástica severa (AAS) indicam que a presença de QM não alterou a conduta terapêutica e não esteve associada a um aumento das recidivas clínicas ou óbitos em contradição ao descrito na literatura.⁵ Neste caso, os autores propõem a realização da avaliação somente por um ano, mas seria interessante avaliar neste período a população de células T que poderiam ser as responsáveis pelo QM neste período, principalmente levando-se em consideração a base imunológica da AAS.

Referências Bibliográficas

1. Lamba R, Abella E, Kukuruga D *et al.* Mixed hematopoietic chimerism at day 90 following allogeneic myeloablative stem cell transplantation is a predictor of relapse and survival. *Leukemia*. 2004;18(10):1681-6.
2. Fernández-Avilés F, Urbano-Ispizua A, Aymerich M *et al.* Serial quantification of lymphoid and myeloid mixed chimerism using multiplex PCR amplification of short tandem repeat-markers predicts graft rejection and relapse, respectively, after allogeneic transplantation of CD34+ selected cells from peripheral blood. *Leukemia*. 2003;17(3):613-20.
3. van Leeuwen JE, van Tol MJ, Joosten AM *et al.* Persistence of host-type hematopoiesis after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia is significantly related to the recipient's age and/or the conditioning regimen, but it is not associated with an increased risk of relapse. *Blood*. 1994;83(10):3059-67.
4. Hoelle W, Beck JF, Dueckers G *et al.* Clinical relevance of serial quantitative analysis of hematopoietic chimerism after allogeneic stem cell transplantation in children for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(2):219-23.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.

Recebido: 27/05/2008

Aceito: 04/06/2008

Chefe da Divisão de Laboratórios do Cemo-Inca.

Correspondência: Eliana Saul Furquim Werneck Abdelhay
Instituto Nacional de Câncer – Inca
Centro de Transplante de Medula Óssea, Divisão de Laboratórios do Cemo
Praça da Cruz Vermelha, 23, 6º andar, ala C
20230-130 – Rio de Janeiro-RJ
