

## Linfoma de Hodgkin recidivado após transplante autólogo de medula óssea

### *Relapsed Hodgkin's lymphoma after autologous bone marrow transplantation*

Abrahão E. Hallack Neto  
Juliana Pereira

O linfoma de Hodgkin (LH) tem alta chance de cura, entretanto, alguns pacientes recidivam após terapia primária ou, menos freqüentemente, tornam-se refratários. Para pacientes com LH recidivado, o transplante autólogo de medula óssea (ATMO) é a principal opção terapêutica.<sup>1,2</sup> A resposta à quimioterapia pré-transplante é o principal fator de prognóstico, de forma que os pacientes com doença estável ou mínima resposta ao esquema de resgate têm menos de 20% de chance de apresentarem remissão durável com ATMO.<sup>2</sup> Estes são os pacientes que deveriam ser alocados em estudos com terapêuticas experimentais, bem como aqueles com progressão de doença durante o tratamento com esquema de salvamento. A mediana de sobrevida dos pacientes recidivados após ATMO é de dois anos e a resposta à terapia de resgate o fator de prognóstico mais importante.<sup>2</sup> À recaída, existem vários fatores de impacto prognóstico, entre eles o estágio clínico (EC), presença de anemia e o tempo de duração da primeira remissão.<sup>3</sup>

Nesta edição da RBHH, Santos FM e cols<sup>4</sup> descrevem a evolução de 17 pacientes recidivados ou refratários após ATMO. Dez receberam acima de dois esquemas de quimioterapia antes do ATMO, o que está associado à evolução desfavorável, como confirmado neste estudo. Nessas situações não existe terapêutica de escolha testada e padronizada, o que torna premente novos estudos com esta casuística. Infelizmente as drogas habitualmente testadas, a exemplo da gemcitabina, ifosfamida, vinblastina e vinorelbina, têm eficácia e resultados a longo prazo por demais desapontadoras.<sup>5</sup>

O segundo ATMO parece mais promissor para pacientes que obtiveram longa remissão completa (RC) com o primeiro ATMO.<sup>6</sup> O papel do transplante de medula óssea alogênico (aloTMO) em pacientes com LH recidivado permanece controverso e está associado à alta taxa de mortalidade. Por outro lado, o aloTMO condicionado com intensidade de dose reduzida ainda necessita de maior tempo de avaliação.<sup>7</sup> Vários novos agentes estão sob investigação em LH recidivado e refratário. Estudos *in vitro* demonstraram que o anticorpo monoclonal quimérico anti-CD30 (SGN-30) inibe o crescimento das células de Reed-Sternberg que são quase todas CD30+, mas, *in vivo*, os resultados foram desapontadores.<sup>8</sup> O anti-CD30 humanizado (MDX-060) apresentou atividade mínima em LH. Recentemente, o SGN-35, anti-CD30 conjugado a monometilauristatna mostrou-se promissor em estudos fase I, mas com resultados ainda preliminares.<sup>9</sup> Galiximab, um AcMo anti-D80 está em investigação pelo Grupo B de Leucemia e Câncer. Novos agentes

inibidores de proteassoma, que interferem em mecanismos epigenéticos e imunomoduladores eficazes para outras doenças hematológicas estão sendo testados para LH. O bortezomibe foi efetivo *in vitro*, mas não *in vivo*. O inibidor de histona deacetilase (MGCD0101) foi eficaz em pacientes recidivados após ATMO. A associação de talidomida e vinblastina apresentou 36% de resposta em pacientes com LH intensamente tratados e estudos fase II com lenalidomida estão em andamento.<sup>9</sup>

Santos FM e cols<sup>4</sup> destacam três pacientes que receberam diferentes tratamentos e o único vivo e em RC há nove anos foi tratado apenas com radioterapia para recidiva localizada. Esta situação chama a atenção para o fato de que, com o surgimento de novas opções terapêuticas, talvez a radioterapia esteja sendo deixada em segundo plano, levando a uma subutilização desta forma de tratamento para portadores LH em recidiva após ATMO.

O estudo de Santos FM e cols<sup>4</sup> nos remete a uma situação incomum quando se trata de LH, mas desafiadora e por enquanto insolúvel. Porém, como demonstrado pelos autores, a individualização do tratamento com base nos fatores de prognóstico clínicos e biológicos após falha terapêutica com ATMO pode evitar toxicidades advindas de terapias ineficazes e controversas. Mais estudos como este são necessários para um melhor entendimento deste grupo, e acreditamos que terapêuticas experimentais devam ser oferecidas a estes pacientes, que, em sua maioria são jovens, e em uma situação sem muitas opções e em condições de se submeterem a diferentes formas de tratamento.

### Referências Bibliográficas

- Schmitz N, Pfister B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M *et al.* Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomized trial. *Lancet* 2002;359(9323):2065-71.
- Ferme C, Mounier N, Divine M, Brice P, Stamatoullas A, Reman O *et al.* Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):467-75.
- Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J *et al.* New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma study group. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1):221-30.
- Santos FM, Pracchia LF, Linardi CGC, Buccheri V. Tratamento do linfoma de Hodgkin após falha do transplante autólogo. *Rev bras hematol hemoter.* 2008;30(4):266-71.
- Pracchia LF, Linardi CCG, Buccheri V. Gemcitabina e ifosfamida no tratamento do linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após múltiplas terapias. *Rev bras hematol hemoter.* 2007;29(4): 422-4.
- Lin TS, Avalos BR, Penza SL, Marcucci G, Elder PJ, Copelan EA. Second autologous stem cell transplant for multiply relapsed Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29(9):763-7.
- Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D *et al.* Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet.* 2005; 365(9475):1934-41.

8. Bartlett NL, Younes A, Carabasi MH, Forero A, Rosenblatt JD, Leonard JP *et al.* Phase I multidose study of SGN-30 immunotherapy in patients with refractory or recurrent CD30+ hematologic malignancies. *Blood*. 2008;111(4):1848-54.
9. Bartlett NL. Modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(4):408-14.

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

Recebido: 23/7/2008

Aceito: 25/7/2008

<sup>1</sup>Professor substituto da Disciplina de Hematologia da Universidade Federal de Juiz de Fora

<sup>2</sup>Professora associada. Disciplina de Hematologia, Universidade de São Paulo

**Correspondência:** Abrahão Elias Hallack Neto  
Av. Rio Branco 2679, Sala 714 – Centro  
36010-012 – Juiz de Fora - MG  
E-mail: abrahallack@ig.com.br

## O futuro da aloimunização eritrocitária

### *The future of red cell alloimmunization*

Lilian Castilho

O efeito indesejável mais grave diretamente associado às transfusões é aquele que resulta em hemólise do sangue transfundido devido a anticorpos pré-formados presentes no plasma do receptor. O significado clínico dos anticorpos antieritrocitários depende da incidência do antígeno (que pode variar em diferentes origens étnicas), da sua imunogenicidade e de situações clínicas específicas. A ocorrência de anticorpos irregulares em pacientes politransfundidos estimulou vários pesquisadores a determinar a frequência da aloimunização em populações distintas, levando em consideração as diferenças étnicas existentes entre elas, diagnóstico, idade e, os fatores de risco que levam à aloimunização.<sup>1-4</sup> Considerando as frequências gênicas e a incidência destes anticorpos em várias populações, Giblett<sup>1</sup> estimou que a probabilidade de um indivíduo produzir um ou mais anticorpos antieritrocitários é de aproximadamente 1% por unidade de sangue transfundida. A literatura apresenta vários estudos mostrando a frequência da produção de anticorpos irregulares em populações selecionadas de pacientes politransfundidos. Os anticorpos mais implicados na reação transfusional hemolítica tardia são os dirigidos contra os antígenos D, K, E, Fy<sup>a</sup> e Jk<sup>a</sup>.<sup>5</sup>

Neste fascículo da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Martins PR e colaboradores<sup>6</sup> avaliaram a frequência de anticorpos antieritrocitários irregulares em pacientes politransfundidos do Hemocentro Regional de Uberaba (HRU), bem como a distribuição dos mesmos quanto à sua especificidade, cor, idade, patologia de base e número de transfusões recebidas. Eles avaliaram 23.220 pacientes transfundidos, com média de 5,7 transfusões, e observaram a ocorrência de aloimunização em 173 (0,75%), sendo que os anticorpos dos sistemas Rh e Kell foram os mais frequentes. O anti-D foi o anticorpo mais encontrado, principalmente no sexo feminino; não houve diferença em relação à etnia e a maioria dos pacientes desenvolveu aloanticorpos até a décima transfusão de concentrado de hemácias. Os pacientes que se aloimmunizaram eram portadores de anemias ou doenças oncológicas ou onco-hematológicas.

Os resultados obtidos por Martins PR e colaboradores<sup>6</sup> estão de acordo com os resultados descritos na literatura, com exceção do baixo índice de aloimunização por eles encontrado. Este fato, segundo os autores, é decorrente da implantação de um protocolo de utilização de sangue fenotipado para todos os pacientes que recebem transfusões crônicas no HRU. Este trabalho é muito interessante em vários aspectos, pois além de avaliar a frequência da aloimunização em pacientes politransfundidos, levando em consideração vários fatores, demonstra claramente a importância da fenotipagem eritrocitária na prevenção da aloimunização. Além disto, considerando que os anticorpos dos sistemas Rh e Kell foram os mais frequentemente encontrados, e diante da controversa ainda existente em relação aos antígenos que devemos fenotipar, fica claro que, pelo menos, a implantação da fenotipagem Rh e Kell devem ser consideradas para pacientes que recebem múltiplas transfusões.

Na prática transfusional atual, devido ao risco associado às transfusões e gestações futuras, tem-se procurado minimizar as chances de um indivíduo formar aloanticorpos antieritrocitários. A transfusão de sangue fenotipicamente compatível com os antígenos eritrocitários mais imunogênicos (D, K1, E, c, Fy<sup>a</sup>, Jk<sup>a</sup>, S e s) tem sido recomendada. A fenotipagem eritrocitária é essencial também na confirmação de aloanticorpos e facilita a identificação de anticorpos que podem ser formados no futuro. No entanto, os procedimentos de fenotipagem são complexos e dispendiosos e dependem da disponibilidade de anti-soros raros que, associados a outros fatores de ordem técnica, ainda dificultam a sua utilização rotineira.

Uma das grandes limitações dos procedimentos de fenotipagem e que merece a nossa atenção é a presença de hemácias do doador na circulação do paciente com transfusão recente, o que dificulta a correta identificação do perfil antigênico, impossibilitando a seleção adequada do sangue a ser transfundido e, algumas vezes, até expõe os pacientes a um maior risco da aloimunização. Nestas situações, a genotipagem de grupos sanguíneos tem mostrado ser uma excelente alternativa<sup>7,8</sup> e pode ser uma ferramenta útil e eficiente.

O futuro da aloimunização eritrocitária, ou seja, da redução do índice de aloimunização e das reações hemo-