

Atualização/ Update

Transplante de medula óssea com doador familiar parcialmente compatível *Partially matched family donor allogeneic bone marrow transplantation*

Rosaura Saboya¹

Frederico L. Dullej²

Euripedes Ferreira³

Belinda Simões⁴

O transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH alo) após um regime de condicionamento ablativo ou não mieloablativo é um tratamento potencialmente curativo para uma grande variedade de doenças malignas hematológicas e outras desordens não hematológicas. O doador HLA aparentado totalmente compatível continua contribuindo para as melhores taxas de sobrevida global e livre de progressão; contudo, apenas 25%-30% dos candidatos a TCTH alo apresentam um doador aparentado HLA (antígenos leucocitários humanos) compatível. A busca por doadores não aparentados cadastrados nos bancos de medula óssea nacional e internacional demanda tempo, que, a depender da situação clínica da doença do paciente e sua deterioração clínica, não permite a espera. Neste sentido, o transplante com doadores familiares parcialmente compatíveis tem se mostrado uma opção terapêutica. Este artigo revisa a literatura e demonstra a factibilidade desta opção. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32 (Supl. 1):13-15.

Palavras-chave: Transplante de medula óssea; familiar parcialmente compatível.

Introdução

O transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH alo) após um regime de condicionamento ablativo ou não mieloablativo é um tratamento potencialmente curativo para uma grande variedade de doenças malignas hematológicas e outras desordens não hematológicas.

De todas as fontes de células potenciais para o TCTH alo, o doador HLA aparentado totalmente compatível continua contribuindo para as melhores taxas de sobrevida global e livre de progressão.¹ Infelizmente, apenas 25%-30% dos candidatos a TCTH alo apresentam um doador aparentado HLA compatível.² Existem três alternativas de fonte de células progenitoras: células de doadores não aparentados cadastrados nos bancos de medula óssea, células provenientes de cordão umbilical ou aquelas de doadores aparentados parcialmente idênticas.

Até o momento, a fonte de células provenientes de doadores não aparentados é a que tem sido mais amplamente

utilizada e é aquela que proporciona resultados mais próximos ao TCTH alo aparentado HLA compatível. Mas, também neste caso, a chance de achar um doador no banco de medula varia significativamente e depende da raça, podendo representar 60%-70% no grupo caucasiano ou apenas 10%-20% para os outros grupos raciais e suas miscigenações. Outro fator limitante na busca de doadores não aparentados é a questão do tempo. Achar este doador pode levar vários meses, e muitas vezes o paciente portador de doenças oncohematológicas não dispõe deste tempo para esperar, devido à progressão de sua doença de base ou pela deterioração clínica que está em curso.^{3,4} O uso do sangue de cordão umbilical é uma alternativa mais ágil neste sentido, mas tem no tratamento de adultos a desvantagem do número de células progenitoras muitas vezes insuficientes para indivíduos com maior peso. No caso de neoplasias hematológicas, onde se busca o efeito enxerto *versus* leucemia, e que, em alguns casos, requer a reinfusão de linfócitos do doador, a utilização do sangue de cordão não disponibilizará o doador para nova doação.

¹Hematologista. Médica Assistente do Serviço de Transplante de Medula Óssea do HC da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo-SP.

²Hematologista. Chefe do Programa de Transplante de Medula Óssea do HC da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo-SP.

³Médico hematologista e TMO do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba – Curitiba-PR.

⁴Hematologista. Médica Assistente do Serviço de Transplante de Medula Óssea do HC da Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto – SP.

Correspondência: Rosaura Saboya

Prédio dos Ambulatórios HCFMUSP

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 155, bloco 12, 1º andar

05403-000 – São Paulo-SP – Brasil

Tel.: (55 11) 3061-5544 ramal 226

E-mail: rosaurasaboya@globo.com

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000015

É neste sentido que a busca de alternativas mais rápidas se impõe, e a utilização de um doador familiar parcialmente compatível (haploidêmico) passa a ser uma alternativa importante. Não há espera, o doador é um parente que pode ser identificado facilmente e que estará disponível caso seja necessária a doação de linfócitos ou nova medula óssea.

No caso do doador parcialmente compatível, o HLA do doador apresentará alguns locos diferentes do paciente, podendo ter um ou mais antígenos diferentes. No caso do haploidêmico, o doador tem o haplótipo (50%) compatível com o receptor. Até o início da década de 90, transplantes com alguma disparidade HLA ou transplantes haploidêmicos eram, em sua maioria, sem sucesso, pela alta incidência de doença enxerto contra hospedeiro (DECH) nos transplantes sem depleção dos linfócitos T,⁵ ou devido à rejeição da medula infundida nos transplantes com depleção intensa dos linfócitos T.⁶ Estes fatos tornaram o TCTH com doador familiar haploidêmico controverso no passado, com taxas de falha de enxertia ao redor de 30%, níveis de doença do enxerto contra o hospedeiro em torno de 60%, levando a uma mortalidade relacionada ao TCTH muito elevada.¹

A partir do ano de 2000, os resultados animadores nos EUA, Itália e China impulsionaram esta modalidade terapêutica como uma opção real, porém, como novidade, trazia consigo uma nova concepção na forma de realizar este TCTH.^{7-10.}

O grupo italiano de Perugia, liderado por Aversa, utilizou o conceito de que megadoses de células progenitoras poderiam exercer um efeito na rejeição, descrito pelo grupo

de Reisner, conseguindo, desta maneira superar a barreira imposta pelos linfócitos T do receptor.^{8,11} Para aumentar o número de células CD34+, estimulavam o doador com fator de crescimento G-CSF e incluíam no protocolo a seleção das células CD34+, eliminando desta maneira os linfócitos T do doador responsáveis pela DECH. A inclusão de irradiação corporal total e/ou fludarabina com thymoglobulina no condicionamento também foi responsável pelas taxas menores de rejeição do enxerto.

Outros grupos utilizaram estratégias de seleção celular distintas para a prevenção da doença do enxerto contra hospedeiro, como a depleção de subpopulações de linfócitos, seleção CD19 e CD312, seleção de células alorreativas (anti-CD25) e devolvendo ao receptor toda a gama de outras células T reativas (CD4, CD8, NK, CD56) responsáveis pela proteção contra citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), micobactérias e fungos.^{13,14} A eliminação de células alorreativas também foi obtida com a utilização de ciclofosfamida pós-TCTH¹⁰ e depleção de células T *in vivo* com thymoglobulina ou alemtuzumab.⁹

Outro fator que vem contribuindo para a melhoria das taxas de sobrevida global e progressão de doença é a melhor compreensão de heranças genéticas e critérios de HLA e, portanto, melhor seleção do doador. Em relação às heranças genéticas, tem se levado em conta, na seleção dos doadores irmãos, os princípios de tolerância aos antígenos maternos herdados (NIMA) ou paternos (NIPA).¹⁵

Na Tabela I podemos ver os resultados dos principais trabalhos publicados com doadores familiares haploidêmicos.

Tabela I. Resultados dos Transplantes Alogênicos Haploidêmicos nos diversos grupos internacionais

Centro/ Autor N=Número	Mediana Idade	Status doença	Preparação Células-tronco/ Condicionamento	Imunossupressão Pós-TMO	% pega	DECH aguda	DECH crônica	Sobrevida global	sobrevida livre de eventos
Perugia L Ruggeri ¹⁶ N=250 LLA = 108 LMA - 147	21 anos 36 anos	RC1 - 22% RC2 - 26% RC>2 - 9% refratário Recaída - 43%	Seleção CD34+ Thymoglobulina Irrad Corp Total Fludara Thiotepa	Nenhuma	96%	0 a 17%	Não avaliável ainda	LLA RC1- 25% RC>2 27% Recaída - 5% LMA RC1 - 50% RC>2 - 35% Recaída - 14%	LLA LMA
John Hopkins E Fuchs ¹⁰ Total - 68 LMA 40% LLA 6% Linf Malign 42%	46 anos	77% não responsivos a tt. anterior 31% autólogo prévio	Nenhum Sem Thymoglob Fludara Ciclofosfamida Irrad Corp Total Melfalan	Ciclofosfamida pós-TMO micofenolato Tacrolimus	87%	DECH agudo 34%	DECH crôn - 25% com 2 doses ciclofosf caiu p/ 5%		Recaídas - 65% mieloide - 5% linfoide - 40%
Tübingen Handgretinger ¹² Adultos - 10 Crianças - 38	43 anos		Depleção CD19/CD3 Thiotepa Fludara OKT3		100% adultos 83% crianças 98% depois de dois TMO	Adultos Crianças - 27%		Adultos - 50% MRT - 30% Crianças MRT - 2,6%	Crianças 70% para doença em remissão e não malignas
China Huang ⁷ N= 58	Apenas < 14 anos LLA 32 LMA 16 LMC 8 SMD 2		GCSF + Medula óssea/ Cel prog perif Thymoglobulina	ciclosporina micofenolato metotrexate 1,3,6,11		DECHaguda - 54% III+ IV= 11,4%	DECHcron - 50% 17% DECHcron extenso	Em 3 anos LMA - 80% LLA - 40%	

LMA= leucemia mieloide aguda; LLA= leucemia linfóide aguda; LMC = leucemia mieloide crônica; SMD= síndrome mielodisplásica; DECH= doença do enxerto contra o hospedeiro; MRT= mortalidade relacionada ao transplante; RC= remissão completa; RP= remissão parcial; GCSF= fator estimulador da colônia de granulócitos

Vale ressaltar que se trata, na maior parte, dos grupos de casos com doenças hematológicas malignas avançadas e que os resultados são comparáveis com os de TCTH com doador não relacionado.

Devido a estas diferenças nos antígenos de compatibilidade, o TCTH haplo e o parcialmente compatível devem ser indicados de maneira racional, pois trata-se de um transplante mais complexo, que envolve regimes de condicionamento específicos, controle e tratamento diferenciado da doença do enxerto contra o hospedeiro, vigilância e tratamento infeccioso com antimicrobianos e exames de última geração, um banco de sangue envolvido no programa e equipe médica e multidisciplinar treinada.

No Brasil, estes programas têm sido realizados nos hospitais onde existem os programas de TCTH já bem estruturados, com autorização dos comitês de ética e com indicações bem estabelecidas, como para os pacientes que não terão chance de cura da sua doença a não ser com o transplante alôgenico.

Em resumo, o TCTH com doador HLA parcialmente idêntico tem trilhado um longo caminho nos últimos vinte anos; contudo, a descoberta da infusão de megadoses de células CD34, técnicas mais apuradas da depleção de células T, possibilidade de condicionamentos não mieloablativos, novas técnicas para a reconstituição imune aliadas a melhores antimicrobianos e antifúngicos, suporte microbiológico, suporte dos bancos de sangue e vivência neste tipo de tratamento ao longo dos anos, tem tornado esta modalidade de tratamento factível, e uma opção nas crianças e adultos com leucemias avançadas e de alto risco que não dispõem de doador HLA totalmente compatível aparentado ou não aparentado.

Abstract

Myeloablative or non-myeloablative related allogeneic bone marrow transplantation is a curative treatment in some oncologic and hematologic diseases. Unfortunately, only 25 to 30% of patients find a fully matched related donor. National and International donor programs are an option, however, much time is lost and patients can not wait because of their advance disease status or clinical deterioration. Partially matched family donor allogeneic bone marrow transplantation may be an option. This article reviews the literature on this subject. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32 (Supl. 1):13-15.

Key words: Bone marrow transplantation; partial match; family.

Referências Bibliográficas

- Symons HJ, Fuchs EJ. Hematopoietic SCT from partially HLA-mismatched (HLA-haploidentical) related donors. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(6):365-77.
 - Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):1767-77.
 - Tiercy JM, Bujan-Lose M, Chapuis B, et al. Bone marrow transplantation with unrelated donors: what is the probability of identifying an HLA-A/B/Cw/DRB1/B3/B5/DQB1-matched donor? *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:437-41.
 - Tiercy JM, Nicoloso G, Passweg J, et al. The probability of identifying a 10/10 HLA allele-matched unrelated donor is highly predictable. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(6):515-22.
 - Anasetti C, Beatty PG, Storb R, et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum. Immunol.* 1990;29(2):79-91.
 - Kernan NA, Flomenberg N, Dupont B, O'Reilly RJ. Graft rejection in recipients of T-cell-depleted HLA-nonidentical marrow transplants for leukemia. Identification of host-derived antidonor alloreactive T lymphocytes. *Transplantation.* 1987;43(6):842-7.
 - Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haplo-identical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood.* 2006;107(8):3065-73.
 - Aversa F, Tabilio A, Terenzi A, et al. Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical "three-loci" incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood.* 1994;84(1):3948-55.
 - Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al. Partially matched, non-myeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. *J Clin Oncol.* 2007;25(6):690-7.
 - Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:641-50.
 - Bachar-Lustig E, Li HW, Gur H, et al. Induction of donor-type chimerism and transplantation tolerance across major histocompatibility barriers in sublethally irradiated mice by Sca-1(+)Lin(-) bone marrow progenitor cells: synergism with non-alloreactive (host x donor)F(1) T cells. *Blood.* 1999;94(9):3212-21.
 - Handgretinger R, Chen X, Pfeiffer M et al. Cellular immune reconstitution after haploidentical transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14 (1Suppl 1):59-65.
 - Ji SQ, Chen HR, Wang HX et al. G-CSF-primed haploidentical marrow transplantation without ex vivo T cell depletion: an excellent alternative for high-risk leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(12):861-6.
 - Mielke S, Nunes R, Rezvani K, et al. A clinical-scale selective allodepletion approach for the treatment of HLA-mismatched and matched donor-recipient pairs using expanded T lymphocytes as antigen-presenting cells and a TH9402-based photodepletion technique. *Blood.* 2008;111(8):4392-402.
 - van Rood JJ, Loberiza FR, Jr., Zhang MJ, et al. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood.* 2002;99(5):1572-7.
 - Stern M, Ruggeri L, Mancusi A, et al. Survival after T cell-depleted haploidentical stem cell transplantation is improved using the mother as donor. *Blood.* 2008;112(7):2990-5.
- Este artigo foi avaliado pelos coordenadores das Diretrizes do Transplante de Medula Óssea da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Luis Fernando Bouzas, Prof. Julio Cesar Voltarelli e Nelson Hamerschlag, e publicado após avaliação e revisão do editor, Milton Artur Ruiz.

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 24/10/2009

Aceito: 23/11/2009