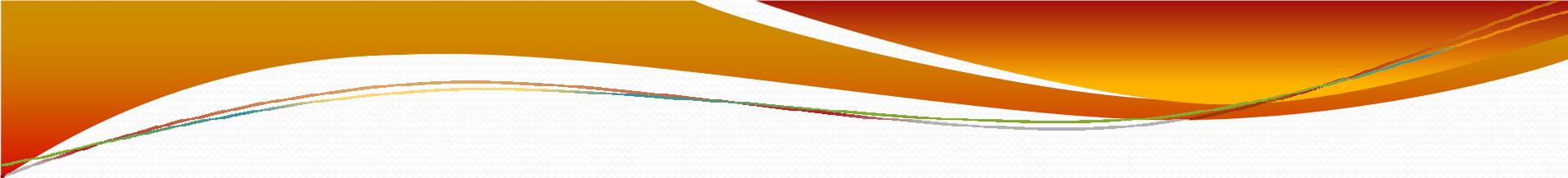


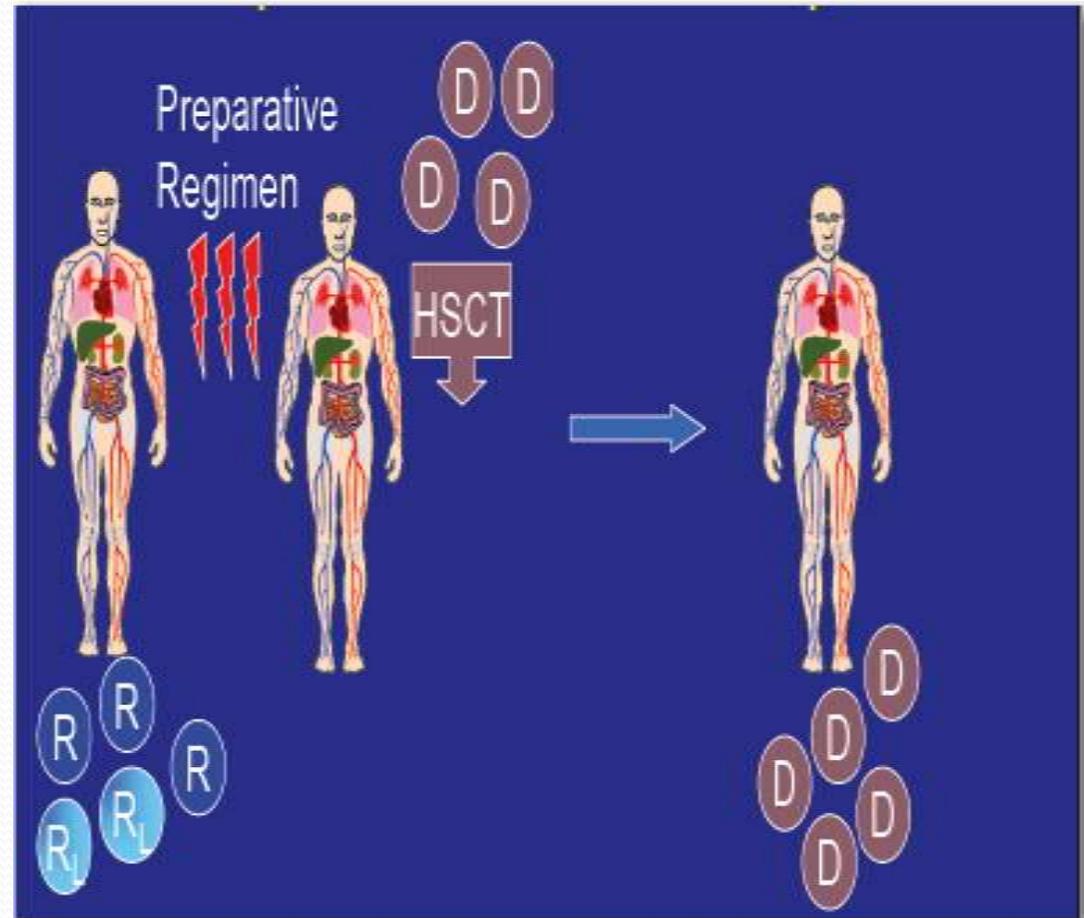
- 
- ESTA PALESTRA NÃO PODERÁ SER REPRODUZIDA SEM A REFERÊNCIA DO AUTOR.

Transplante de Células- tronco Hematopoéticas

Beatriz Stela Pitombeira Araujo

Definição

- “Substituição de células-tronco hematopoéticas a partir de células normais obtidas de medula óssea, de sangue de cordão umbilical ou de sangue periférico (após mobilização), com o objetivo de normalizar a hematopoese e o sistema imunológico.”



Histórico

1868	Descrição da MO como tecido produtor de células sangüíneas
1939	Primeiro TCTH documentado
1956 a 59	Novos esforços na tentativa de TCTH Avanços com estudos em animais
1968 a 69	Primeiro TCTH bem sucedido (SCID)
1975	Série de casos de TCTH para Leucemia
1977 a 80	Uso de doadores não aparentados
1988	Isolamento de células-tronco em ratos
2000	>500.000 TCTH nos últimos 30 anos

Classificação

- ✓ **Autólogo:** quando as células-tronco hematopoéticas provêm da medula óssea ou do sangue periférico do próprio indivíduo a ser transplantado.
- ✓ **Alogênico:** quando as células-tronco hematopoéticas provêm da medula óssea ou do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical de um outro indivíduo (doador).
 - **Aparentado:** quando o receptor e o doador são consanguíneos.
 - **Não aparentado:** quando o receptor e o doador não são consanguíneos.
 - **Singênico:** doador e receptor são gêmeos idênticos.

TCTH Autólogo

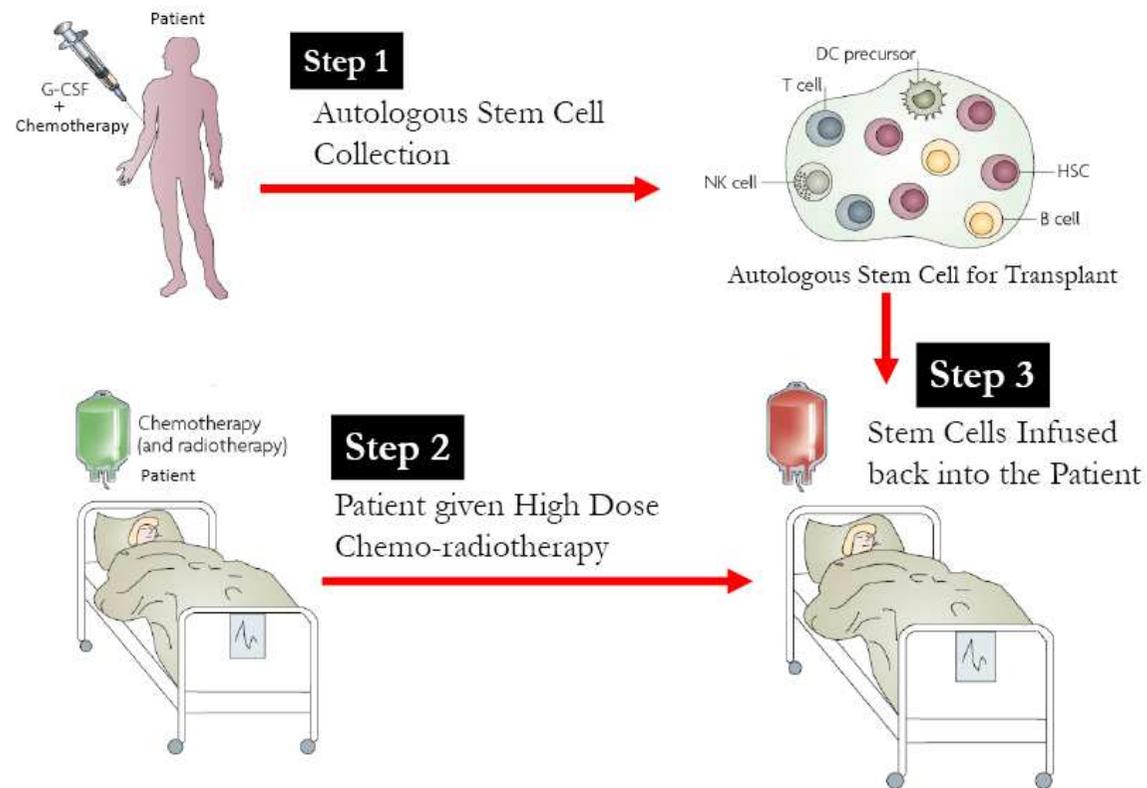
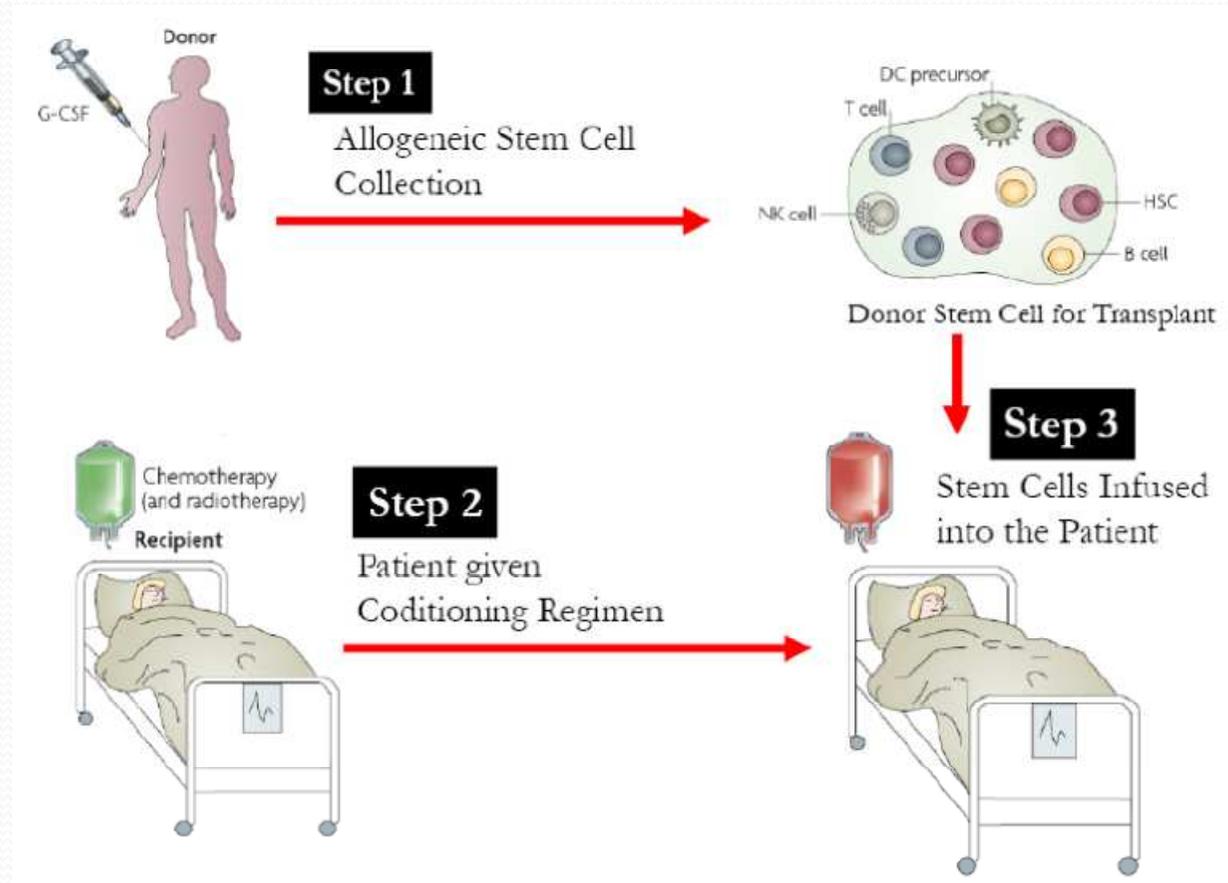
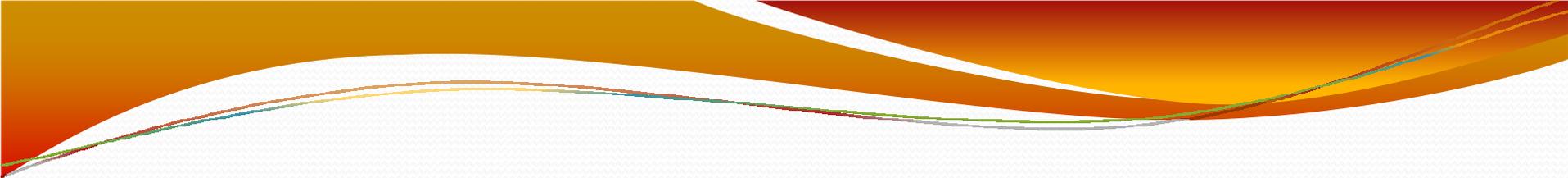


Figure 1. The Process of Autologous Transplantation

TCTH Alogênico





Por que fazer TCTH?

- Prover a Substituição da Célula Tronco Hematopoietica
- Destruir a Neoplasia
 - Altas doses de Quimioterapia
 - Imunoterapia: Alogênico
- Reconstituir o Sistema Imune

Critérios e indicações

Portaria nº2600 21 Outubro 2009

TCTH autólogo de medula óssea: até 75 anos

TCTH alogênico de medula óssea com mieloablação: até 65anos.

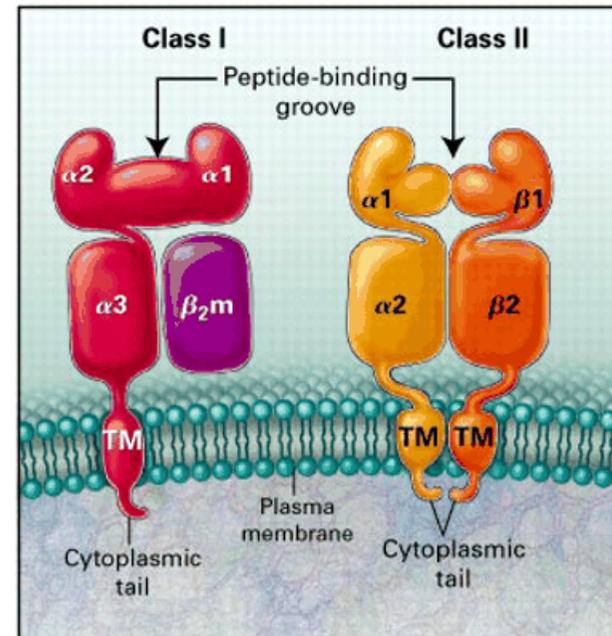
TCTH alogênico de medula óssea sem mieloablação: até 70anos

TCTH alogênico de medula óssea não aparentado: até 60anos

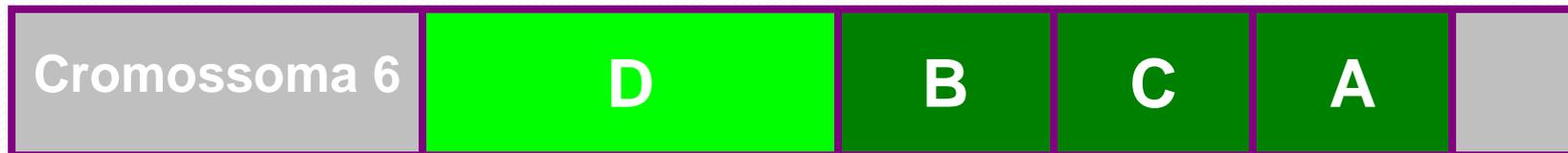
- **Indicações não contempladas na portaria devem ser encaminhadas para a Câmara Técnica e passarão por avaliação individualmente**

Indivíduo compatível

- HLA
 - Cromossomo 6
 - Proteínas na superfície celular → identificação
 - Compatibilidade tem relação inversa com incidência de rejeição do enxerto e DECH



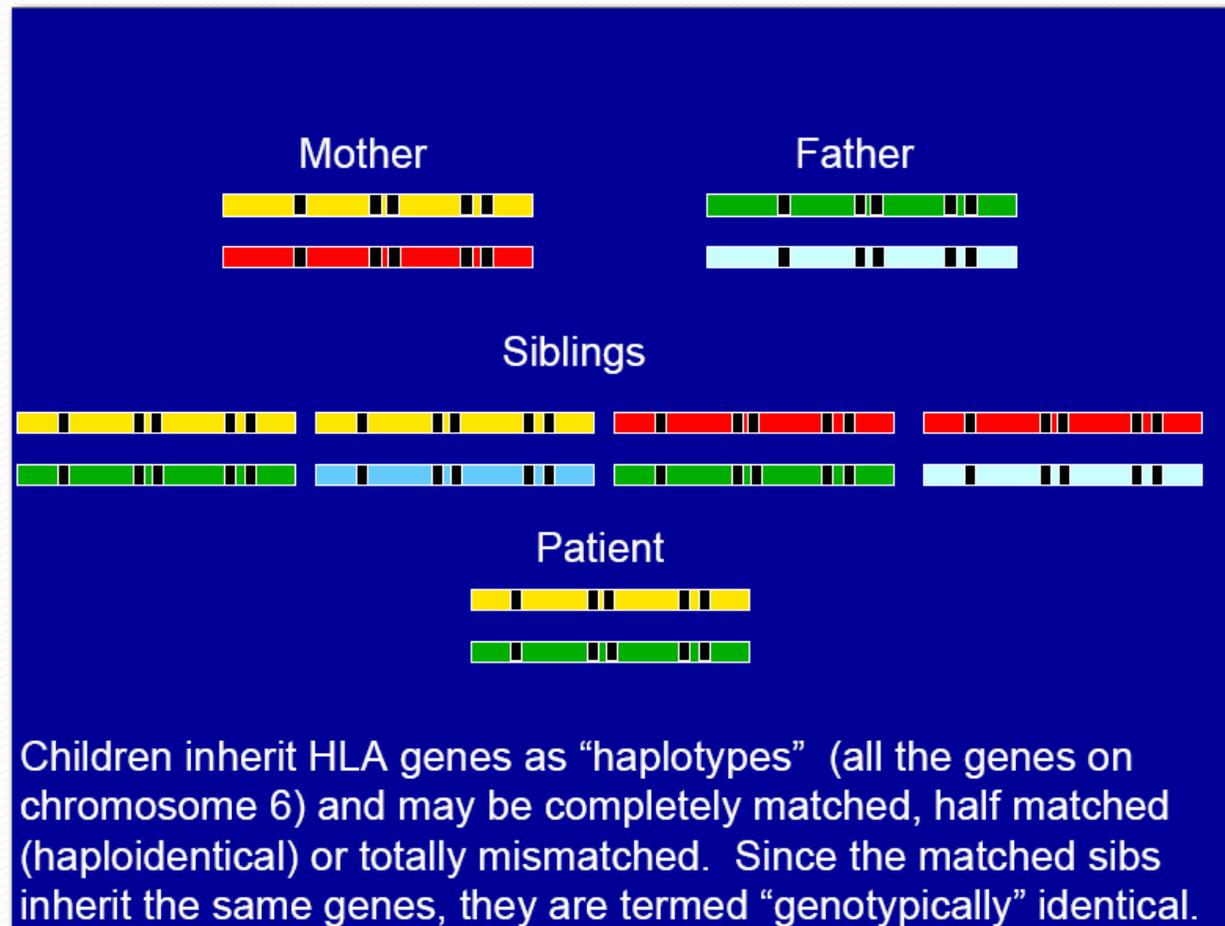
HLA



- **> 250 antígenos conhecidos**
 - 1/4 irmãos
 - 1/10.000 familiares
 - 1/100.000 não familiares

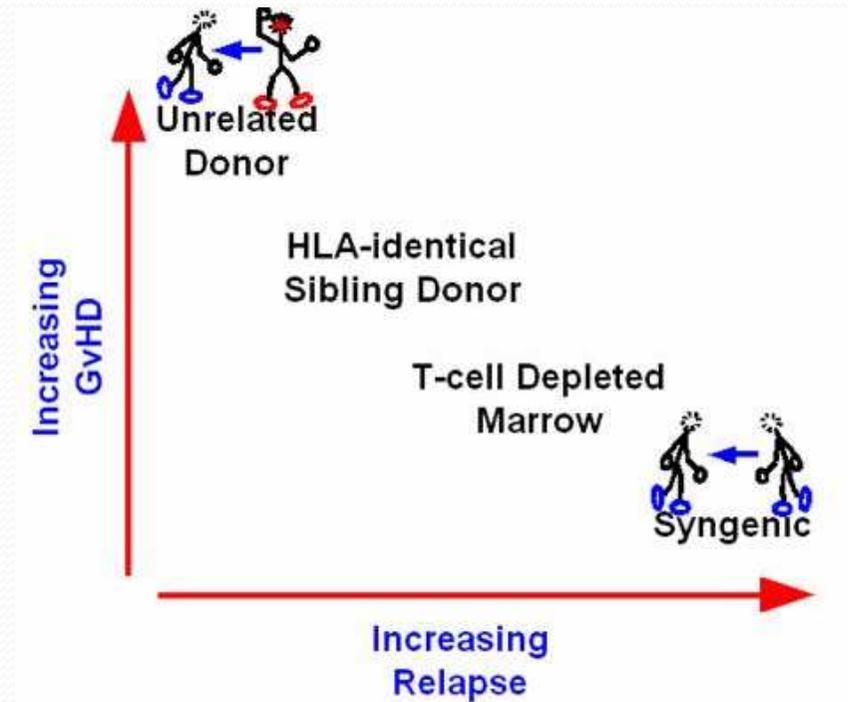


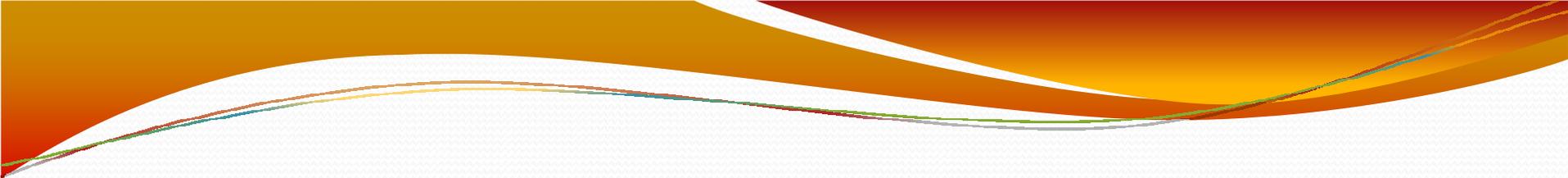
Doador aparentado



Doadores alternativos

- Não relacionados
 - Cordão umbilical
 - Cadastrados em bancos de doadores
- Relacionados com incompatibilidade

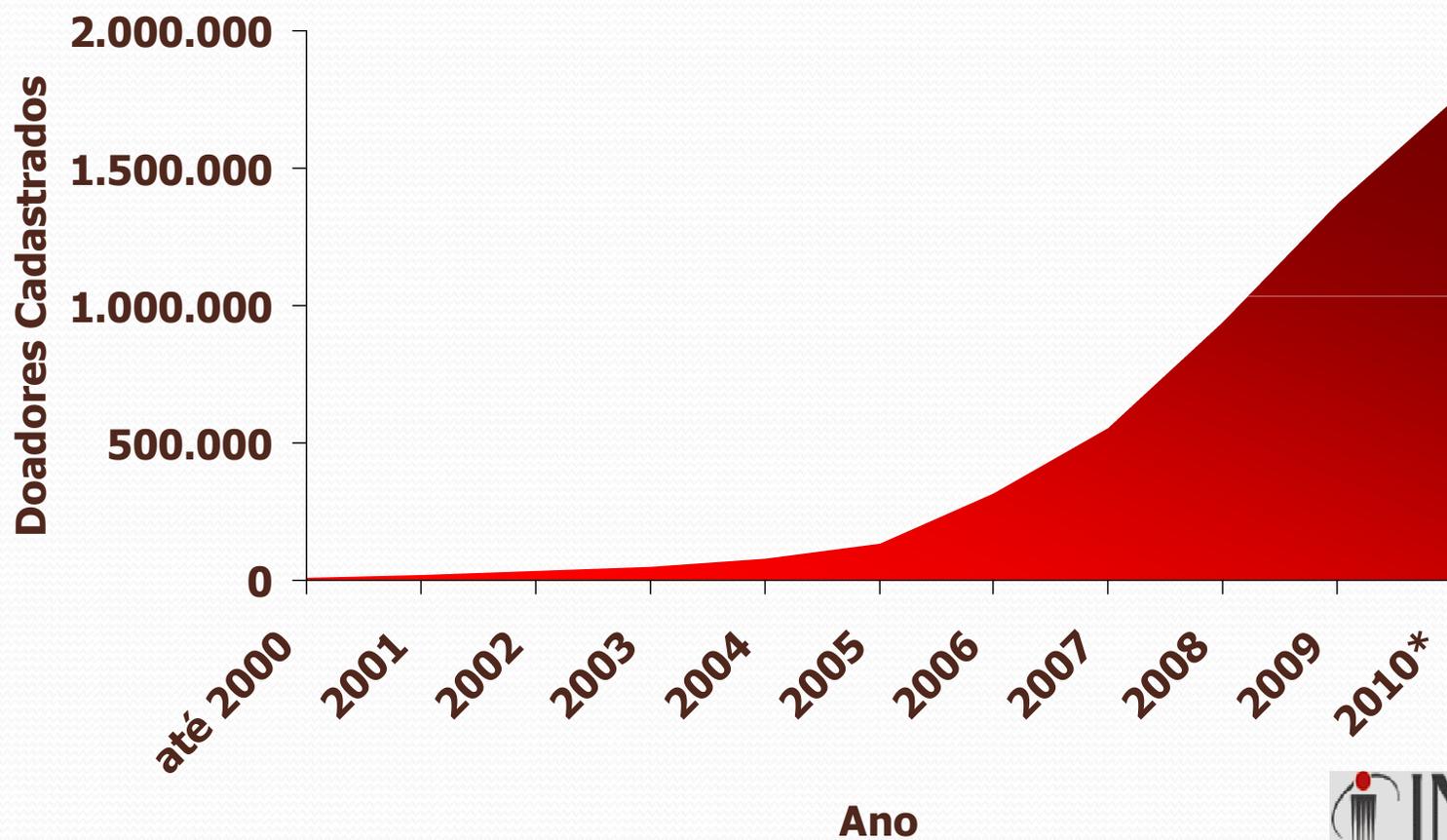




Doadores alternativos

- Brasil
 - REREME/REDOME
 - Busca centralizada no INCA
 - Nacional e Internacional
- Para ser doador...
 - Idade
 - Saudável
 - Exames sorológicos

REDOME



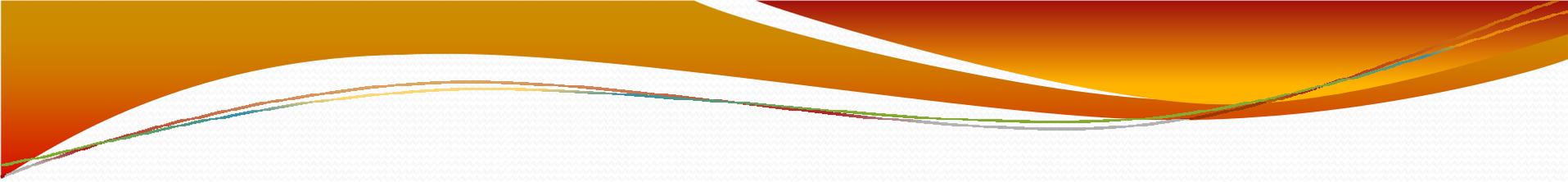
QUAL O PERCENTUAL DE PACIENTES QUE ACHAM UM DOADOR DE MO BRASILEIRO?

- 1ª Fase: 56 % dos pacientes tem um match 6X6 (HLA- Classe I –A,B e HLA CLASSE II em DRB1 de baixa resolução)
- 10.906 doadores (2,5 %) compatíveis na 1ª fase com um paciente do REREME.
- **2,3 % DOADORES COM COMPATIBILIDADE INICIAL ESTÃO INDISPONÍVEIS**

Você Gostaria de Doar?

Como posso me tornar um Doador de Medula Óssea?

- Você precisa ter entre 18 e 55 anos de idade e estar em bom estado geral de saúde
- Você irá doar uma pequena quantidade de sangue (10 ml)
- Seu sangue será tipado para HLA, que é um teste de laboratório para identificar sua genética
- Seu tipo de HLA será colocado no cadastro do REDOME
- Quando aparecer um paciente, sua compatibilidade será verificada
- Se você for compatível, outros testes sanguíneos serão necessários
- Se a compatibilidade com o paciente for confirmada, você será consultado para decidir a doação
- Seu atual estado de saúde será avaliado.
- A sua doação será feita no centro de coleta mais próximo a sua casa



Seleção de doador

- Seleção e Avaliação pré-doação
 - Anamnese e exame físico
 - Exames gerais e sorológicos
 - Características do doador
 - Idade
 - Sexo e paridade
 - Peso

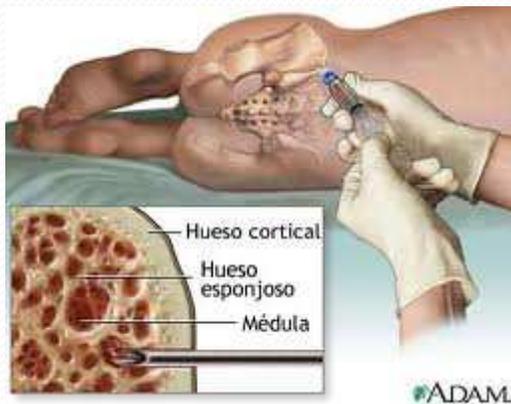
Critérios de priorização

Doença	Urgência	Curabilidade	Q Constante(*)
Anemia aplástica grave/síndrome mielodisplásica hipocelular / imunodeficiência combinada severa/osteopetrose	100	80	80
Mielofibrose primária em fase evolutiva	80	40	120
Leucemia aguda falha de indução	100	15	11 5
Leucemia aguda em 2ª ou remissões posteriores	80	30	11 0
Síndrome mielodisplásica em transformação	70	40	11 0
Leucemia mielóide crônica - fase acelerada (de transformação)	90	20	11 0
Leucemia aguda 1ª remissão completa	50	55	105
Leucemia mielóide crônica - fase crônica < 1 ano diagnóstico	20	80	100
e < 20 anos de idade			
Talassemia major	10	90	100
Síndromes mielodisplásicas outras /leucemia mielomonocítica crônica	40	50	90
Leucemia mielóide crônica - fase crônica outras	30	50	80

(*) A cada dia somam-se 0,33 (trinta e três centésimos) de pontos igualmente para todos os casos, a partir da data de inclusão do receptor na lista. Receptores menores de 13 anos, independentemente da doença, deverão ter o seu escore final acrescido de 20 pontos.

Fontes de células tronco

✓ Medula óssea



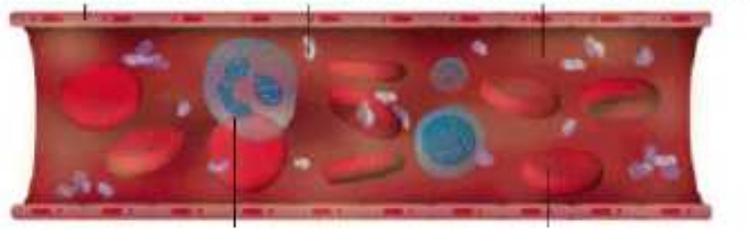
Fontes de células tronco

✓ **Medula óssea:**

- ✓ Utilizada em 2% dos transplantes autólogos e em 21% dos alogênicos
- ✓ coleta sob anestesia geral
- ✓ média de céls CD 34 $2,8 \times 10^6$ /Kg;
- ✓ média de céls T $2,2 \times 10^7$ /Kg
- ✓ Pega em torno de 21 dias.

Fontes de células tronco

✓ Sangue periférico



Fontes de células tronco

✓ **Sangue periférico:**

- ✓ usada em 98% dos autólogos e 74% dos alogênicos;
- ✓ coleta tecnicamente simples e sem necessidade de anestesia geral
- ✓ Alguns casos podem necessitar de catéter central
- ✓ média de CD 34 é 7×10^6 /Kg
- ✓ média de células T 27×10^7 /Kg
- ✓ Pega em torno de 14 dias.

Fontes de células tronco

- ✓ **Sangue de cordão umbilical**



Fontes de células tronco

- ✓ **Sangue de cordão umbilical:**
 - ✓ coleta simples
 - ✓ disponibilidade imediata
 - ✓ permite compatibilidade menor
 - ✓ menor celularidade
 - ✓ média de CD 34 de $0,2 \times 10^6$ /Kg
 - ✓ média de céls T $0,4 \times 10^7$ /Kg
 - ✓ Pega pode demorar até 30 a 40 dias.



Condicionamento

- ✓ Significa preparar o paciente para o transplante.
- ✓ Dilema: como conseguir erradicar a doença sem agregar uma alta toxicidade?
- ✓ Responsável pela mortalidade precoce e pelo controle da doença a longo prazo.
- ✓ Tem 3 objetivos principais:
 - criar espaço;
 - imunossupressão;
 - erradicar a doença.

Tipos de condicionamento

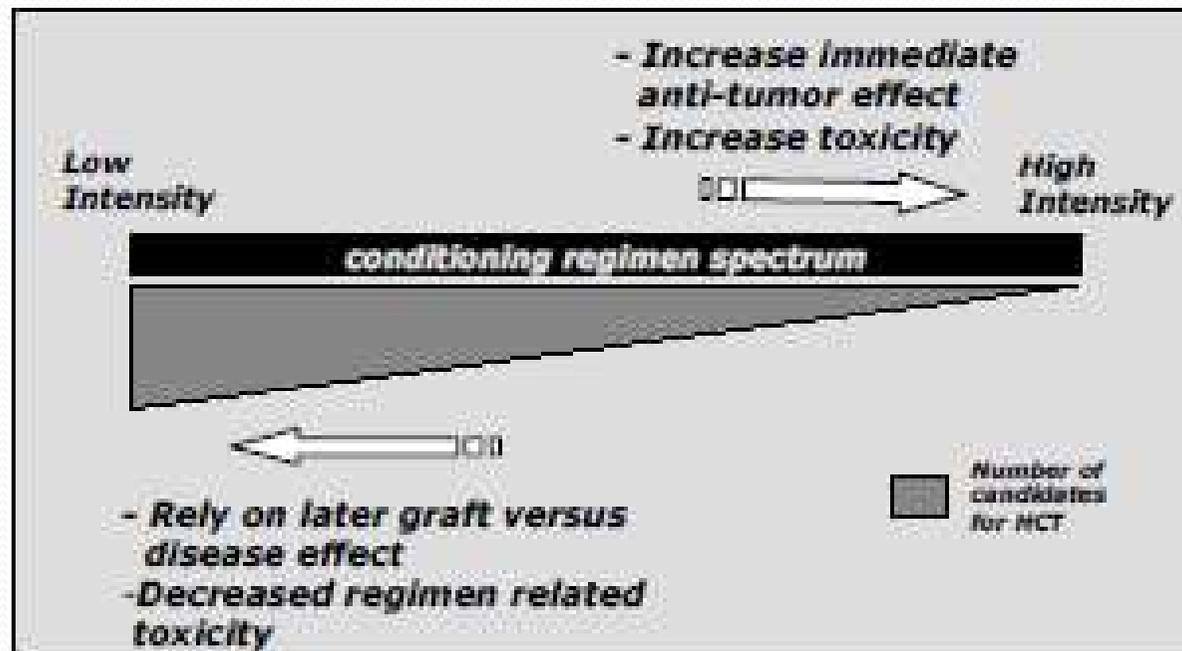
Com mieloablação:

- ✓ altas doses de agentes citotóxicos no condicionamento pré-transplante
- ✓ objetivo de ablação da MO do receptor e “criar espaço”

Sem mieloablação:

- ✓ Redução da intensidade citotóxica
- ✓ Utiliza-se da imunoterapia “efeito Enxerto versus Tumor”

Tipos de condicionamiento



Infusão de CTH



Critérios de Pega

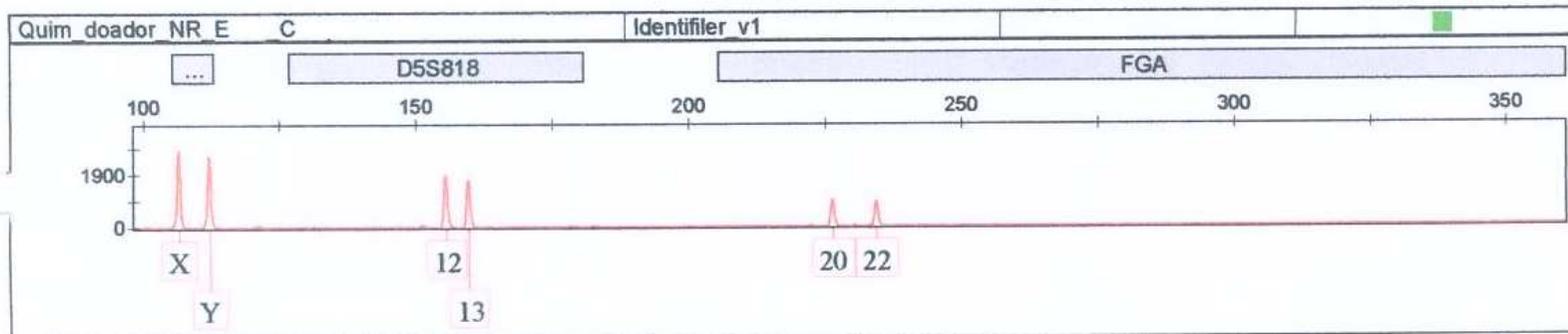
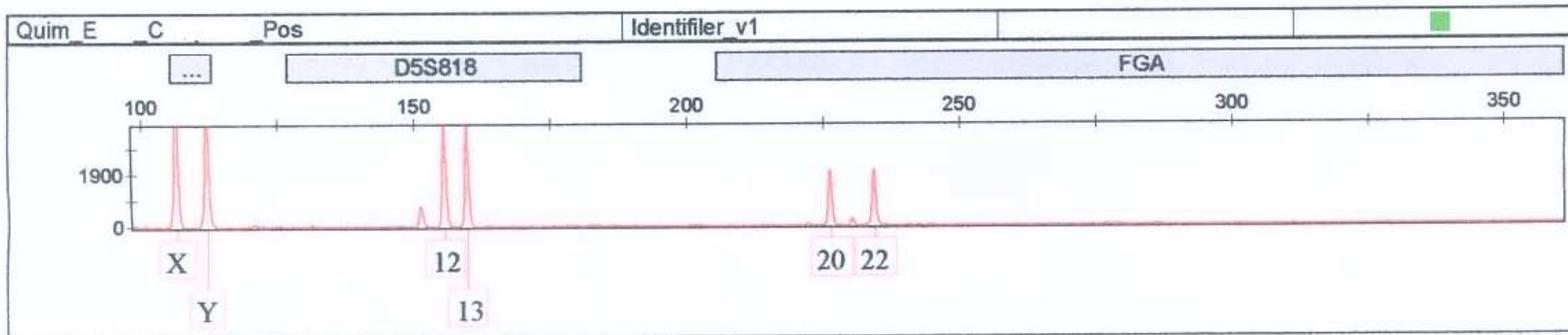
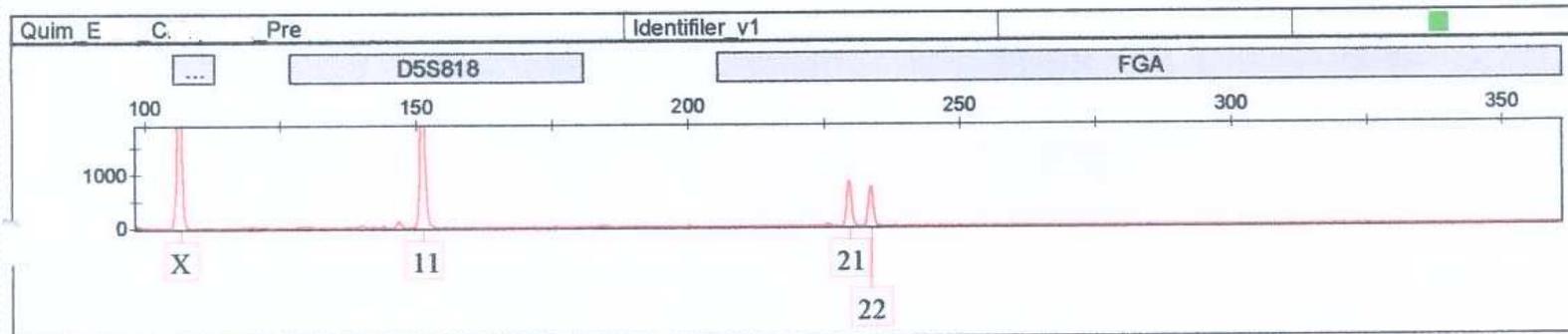
- >500 granulócitos/mm³ por 3 dias consecutivos;
- > 20.000 plaquetas sem necessidade de transfusão por 3 dias consecutivos.

Quimerismo



- Origem genotípica da hematopoese pós transplante

EC, ♀, 4 anos



Complicações

Precoces:

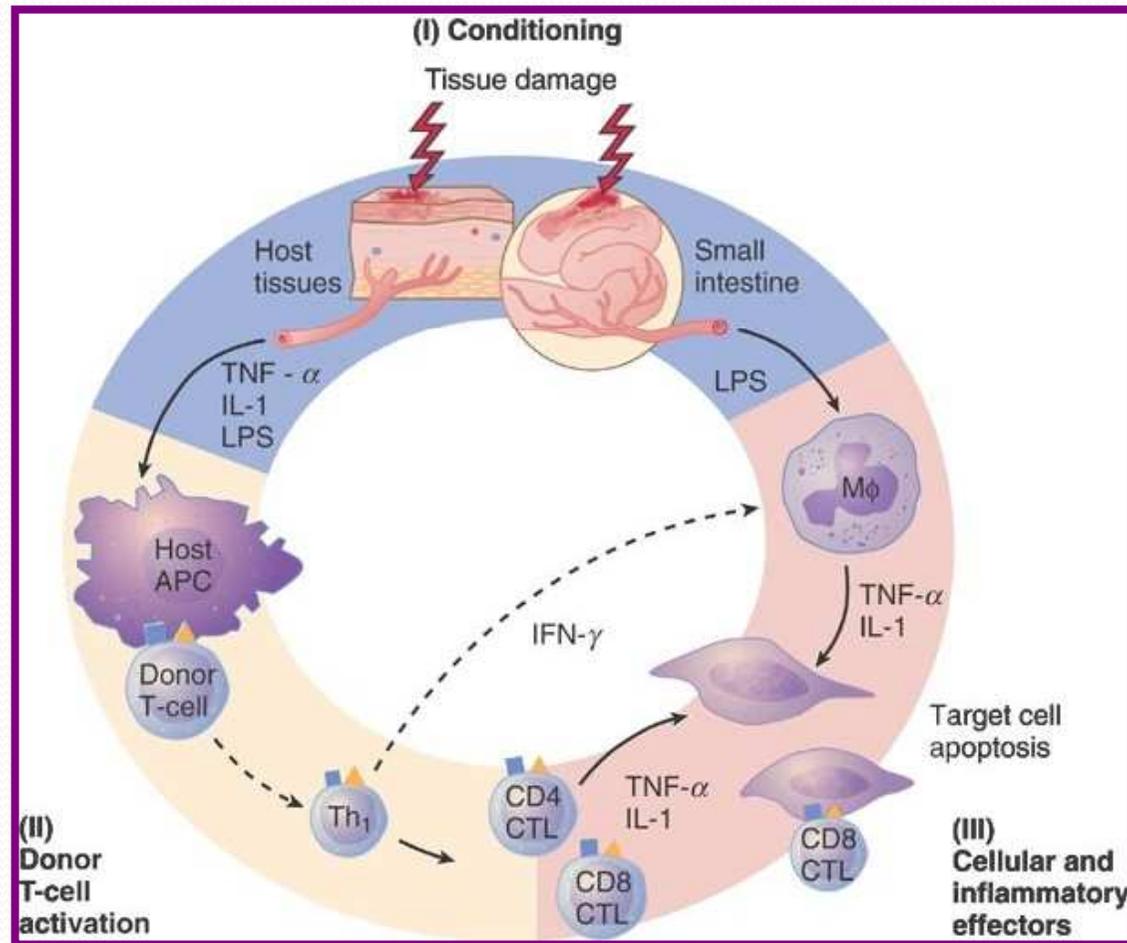
- ✓ Neutropenia febril
 - ✓ Bacterianas
 - ✓ Fúngicas
 - ✓ Virais
- ✓ Cistite hemorrágica
- ✓ SOS
- ✓ DECH aguda
- ✓ Microangiopatia trombótica
- ✓ Hemorragia alveolar
- ✓ Síndrome de pega
- ✓ Pneumonia idiopática
- ✓ Disfunção de múltiplos órgãos.

Complicações

Tardias:

- ✓ DECH crônico
- ✓ Disfunções glandulares
- ✓ Alterações ósseas e oculares
- ✓ Alterações de crescimento
- ✓ Infertilidade
- ✓ Neoplasias secundárias
- ✓ Miocardiopatias
- ✓ Doenças pulmonares restritivas
- ✓ Nefropatias.

Doença do Enxerto Contra-Hospedeiro



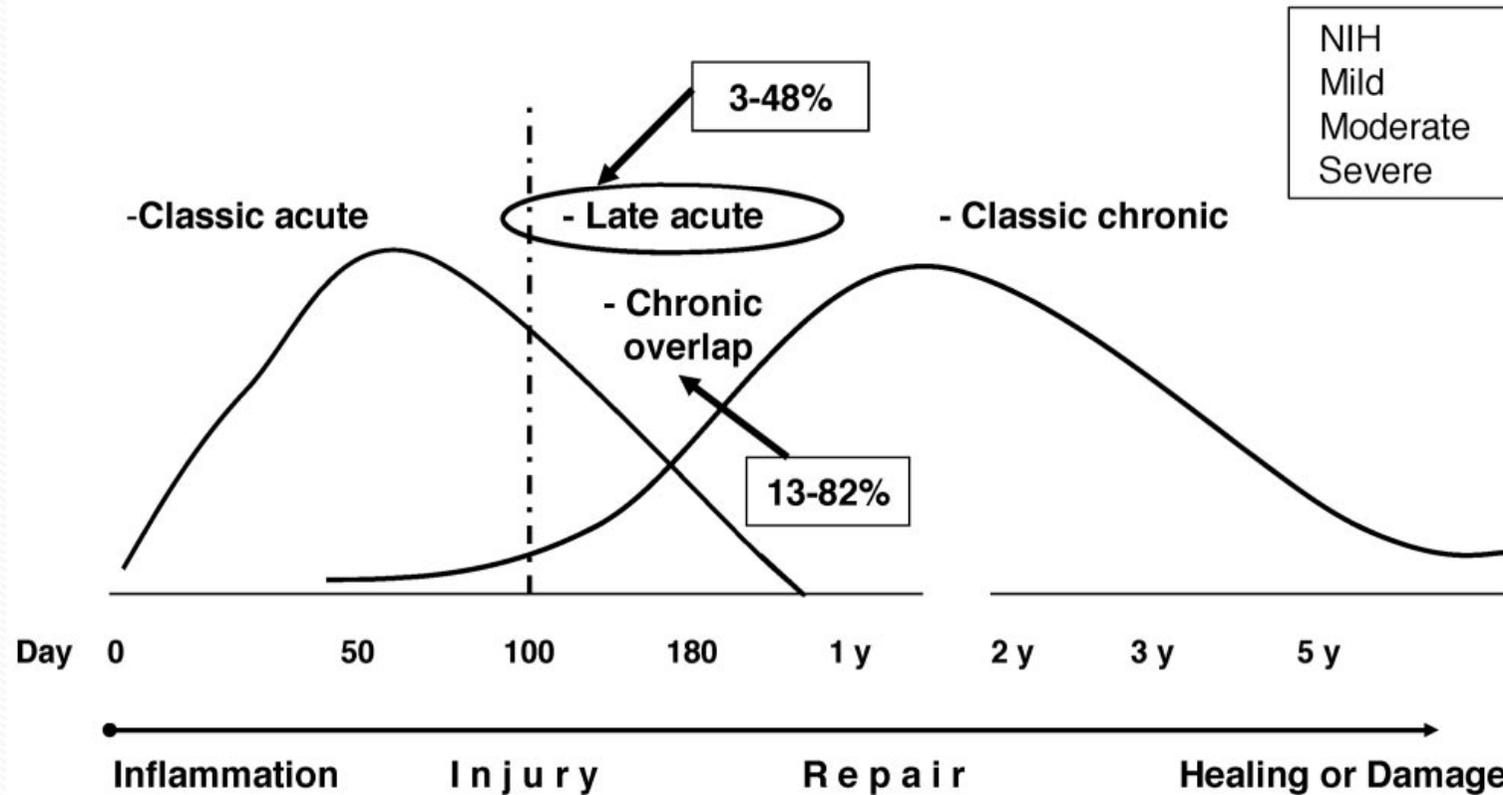
Doença do Enxerto Contra-Hospedeiro

Acute GVHD:

Red skin rash, GI symptoms, liver

Chronic GVHD

Skin, eyes, mouth, gastrointestinal, liver, musculoskeletal, lung, genitourinary



DECH aguda









DECH crônica

Dry eyes

Oral lesions

Nail dystrophy

Skin sclerosis

Deep sclerosis

Bronchiolitis obliterans

Loss of bile ducts

Fasciitis

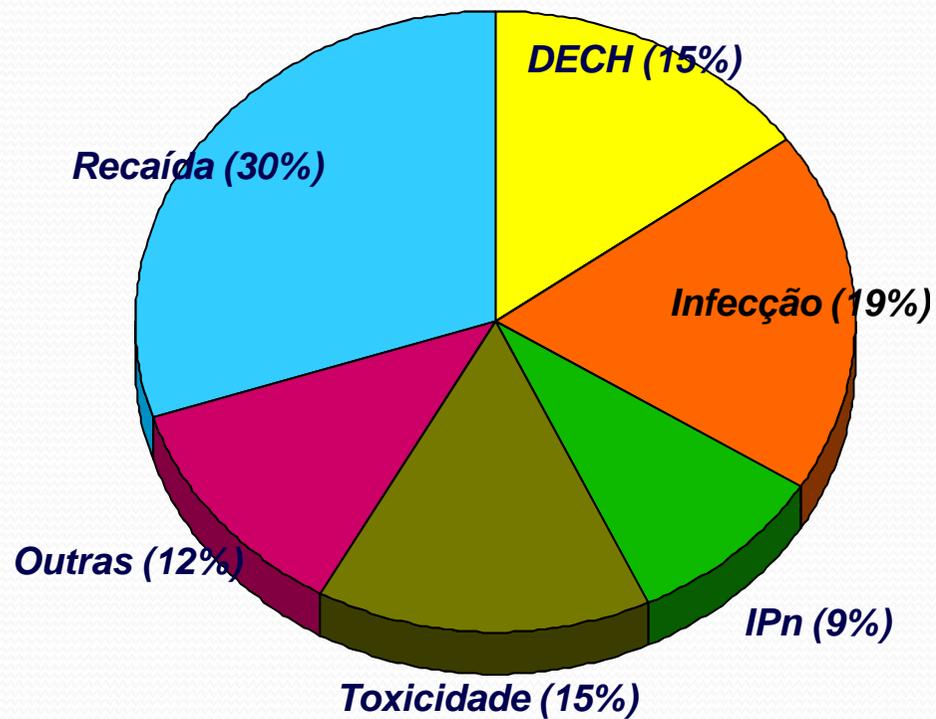
Skin ulcers

Autoantibodies
M-skeletal
Infections
Endocrine
Metabolism
Nutrition
Pain
Quality of life
Disability

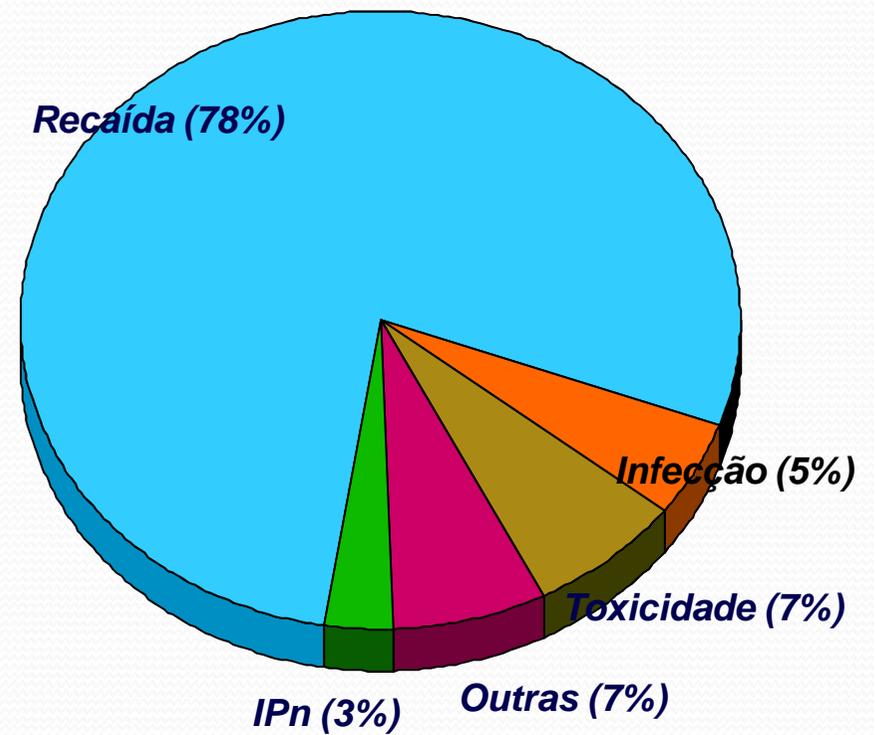
Spectrum of manifestations in cGVHD



Óbitos pós-TCTH



Alogênico



Autólogo

