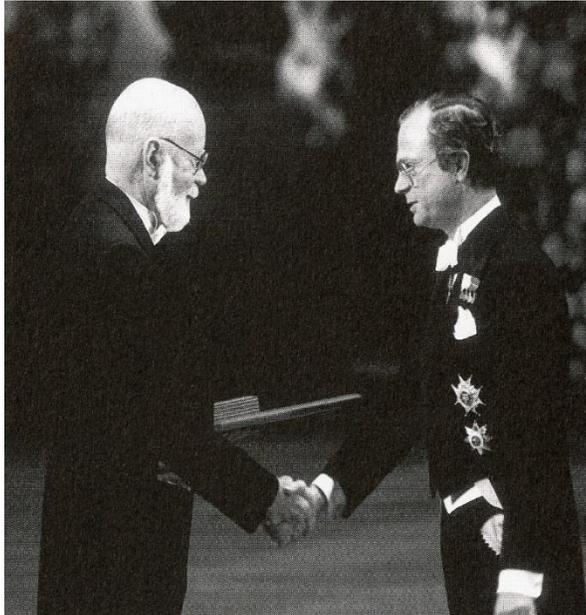


Transplantação de medula óssea

M. Abecasis
APCL Junho 2024

Os pioneiros ...

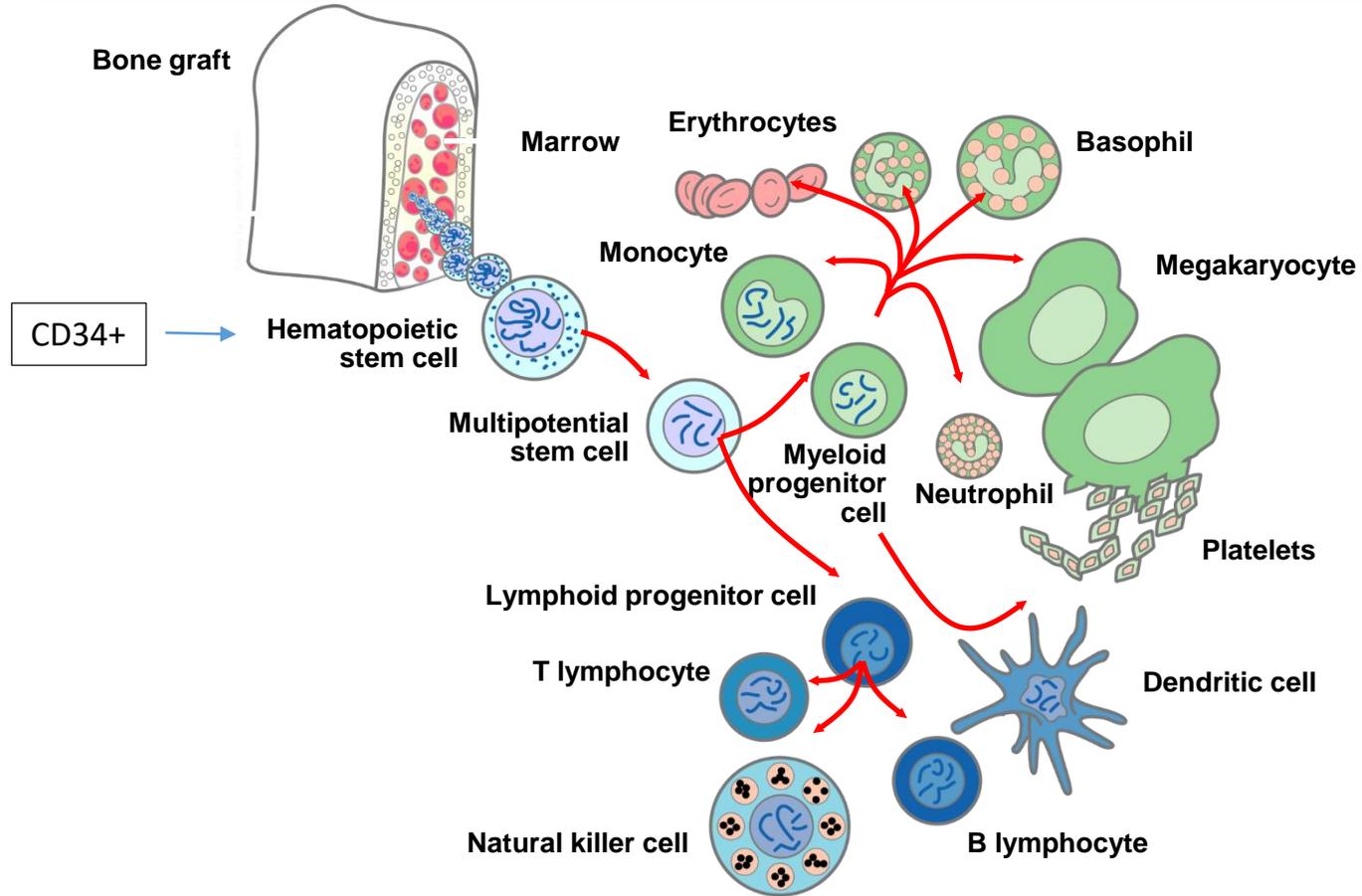


ED Thomas
Nobel Prize 1990



Paris BMT Symposium, 1971

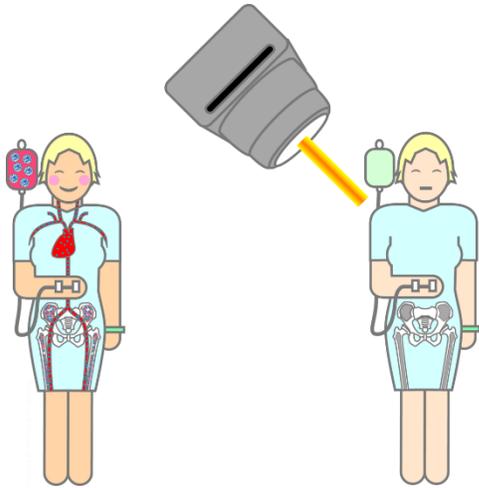
Células da medula óssea



Doenças potencialmente tratáveis e curáveis com transplantação de medula óssea

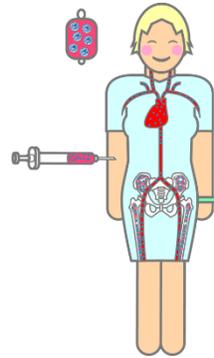
- Leucemias agudas
- Leucemias crônicas
- Mieloma múltiplo
- Linfomas
- Anemia aplástica
- Hemoglobinopatias
- Imunodeficiências primárias
- Doenças metabólicas decorrentes de deficits enzimáticos no sistema monocítico-macrofágico
- Doenças auto-imunes

Modalidades de transplante consoante o dador



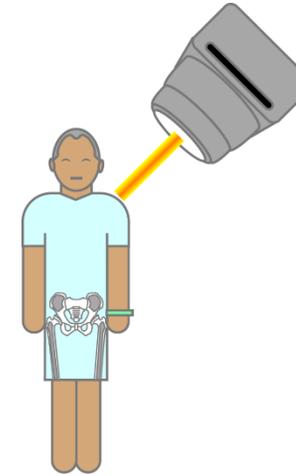
Células colhidas ao doente

Condicionamento

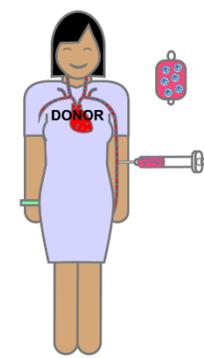


Infusão das próprias células

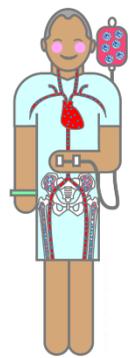
Transplante autólogo
 2×10^6 CD34+ cells/kg



Condicionamento



Colheita das células do dador

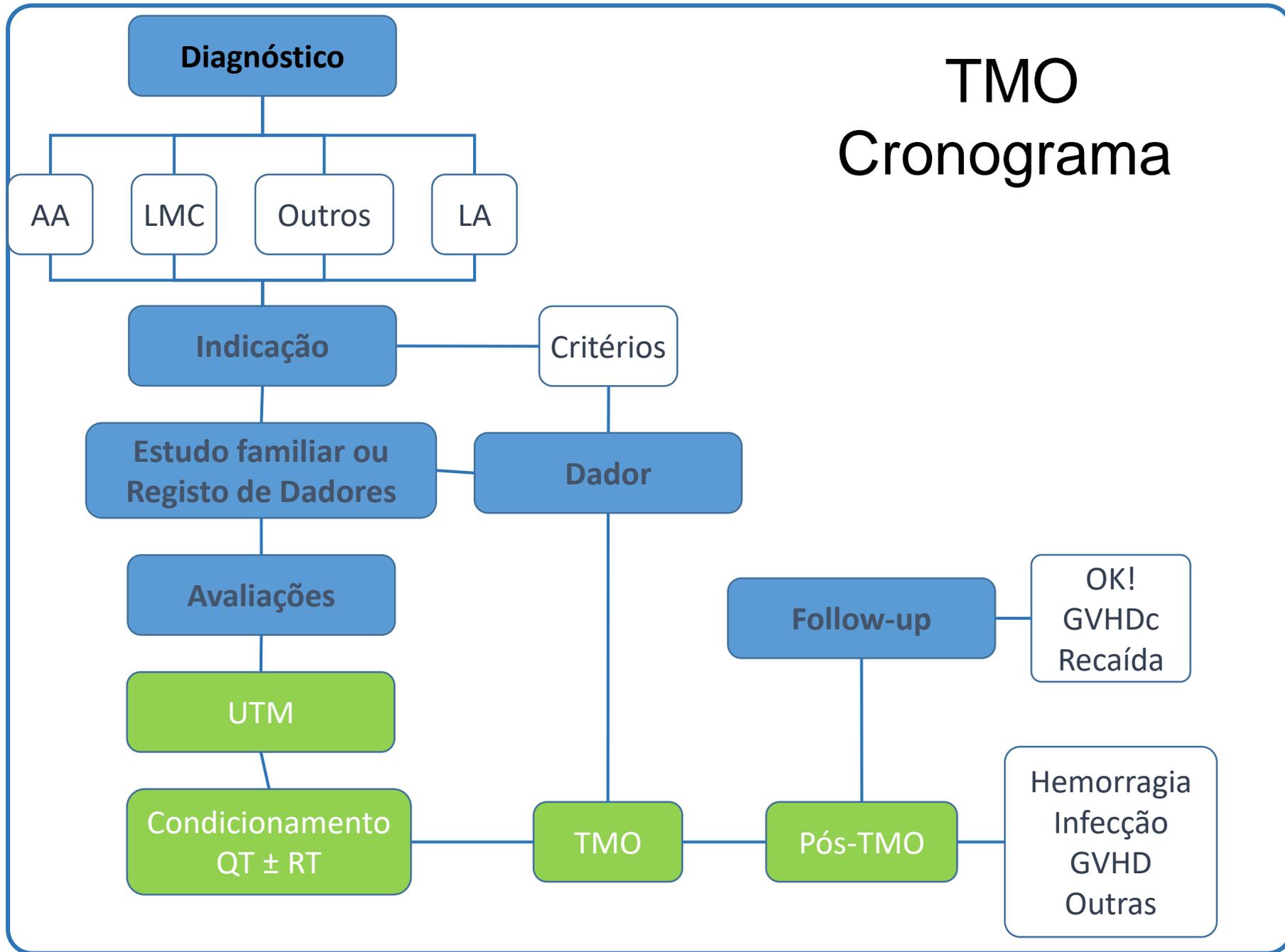


Infusão das células do dador

Transplante singénico
Gémeo idêntico

Transplante alogénico
 4×10^6 CD34+ cells/kg

TMO Cronograma



Transplante alogénico

A compatibilidade no sistema HLA é importante

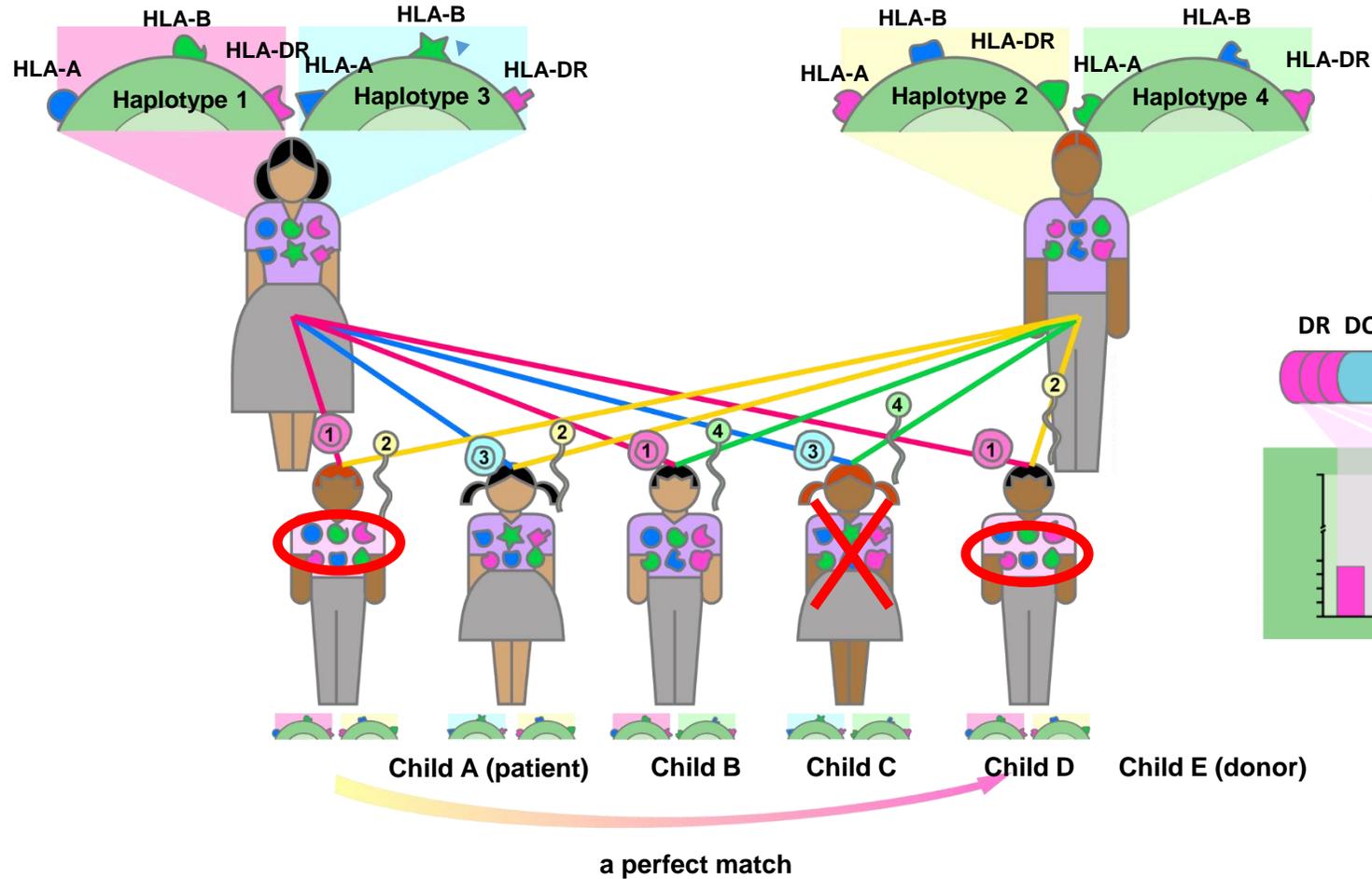
- A compatibilidade entre o dador e o doente é avaliada através do estudo HLA
- O Sistema imunitário utiliza as proteínas HLA existentes na superfície das células para reconhecer as suas células
- Os genes do Sistema HLA são os mais polimórficos do genoma humano, existem milhares de variantes alélicas deste genes.



Estudo HLA da Família

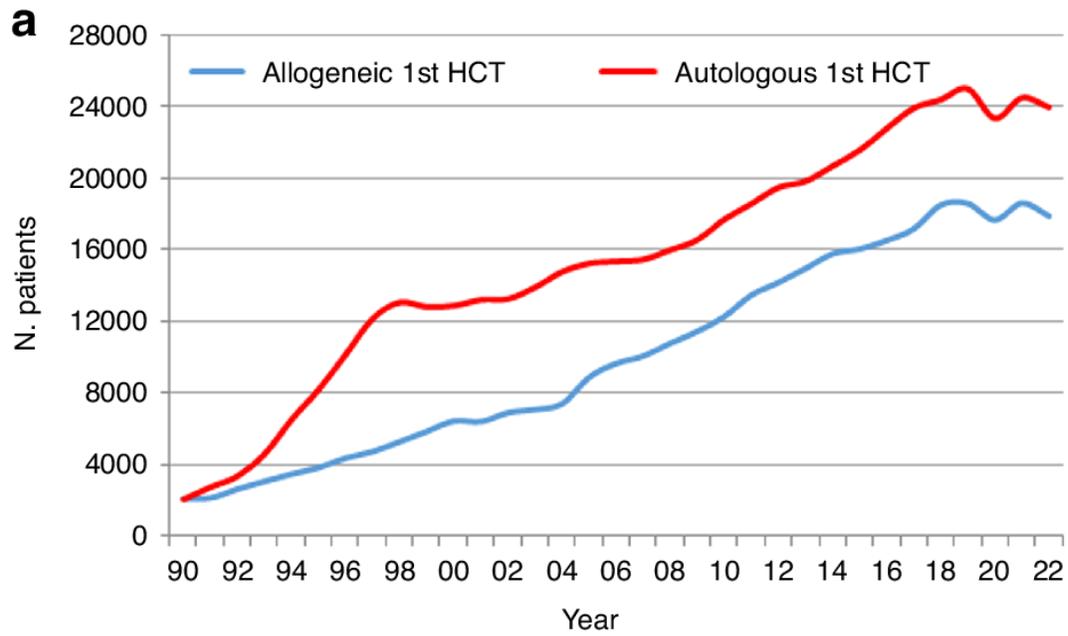
Dador não familiar

10/10 se HLA A, B, C, DR e DQ idêntico
 9/10 antígenos idênticos



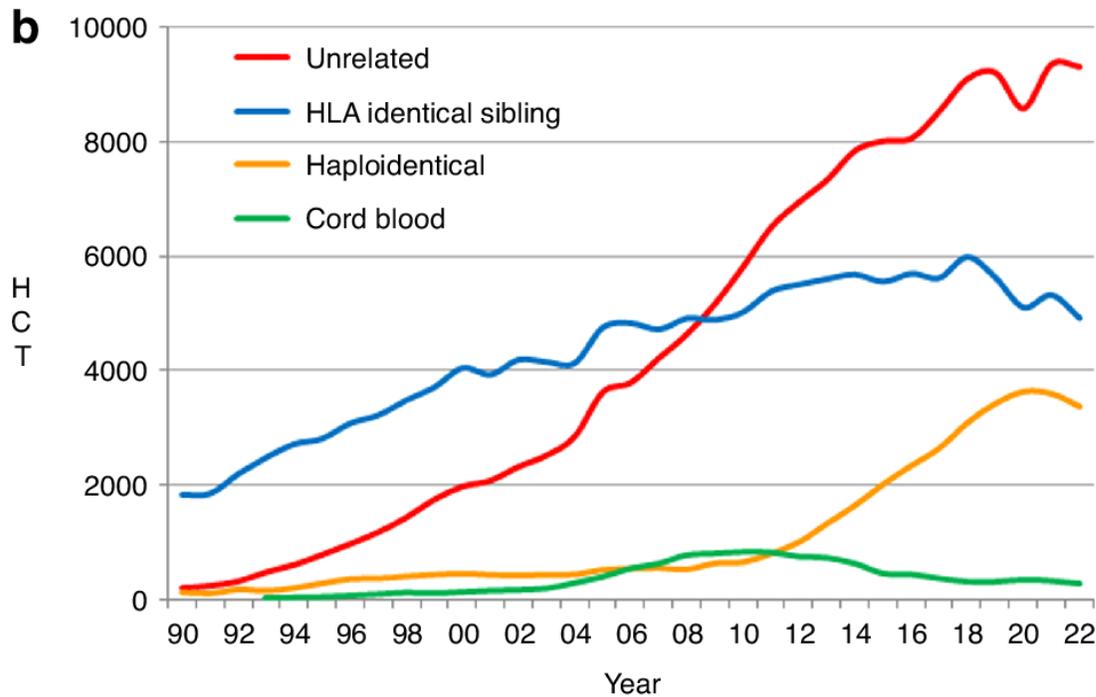
Como escolher um dador

- **Estudo HLA do doente e familiares próximos**
- **Na ausência de dador familiar, pesquisa através do IPST- CEDACE / WMDA**
- **Selecionar o melhor dador com base na compatibilidade HLA, mas também o sexo e idade, serologia CMV, grupo sanguíneo**
- **Na ausência de dador 10/10, considerar:**
 - **dador haploidêntico**
 - **dador 9/10**
 - **se viável SCU**



EBMT

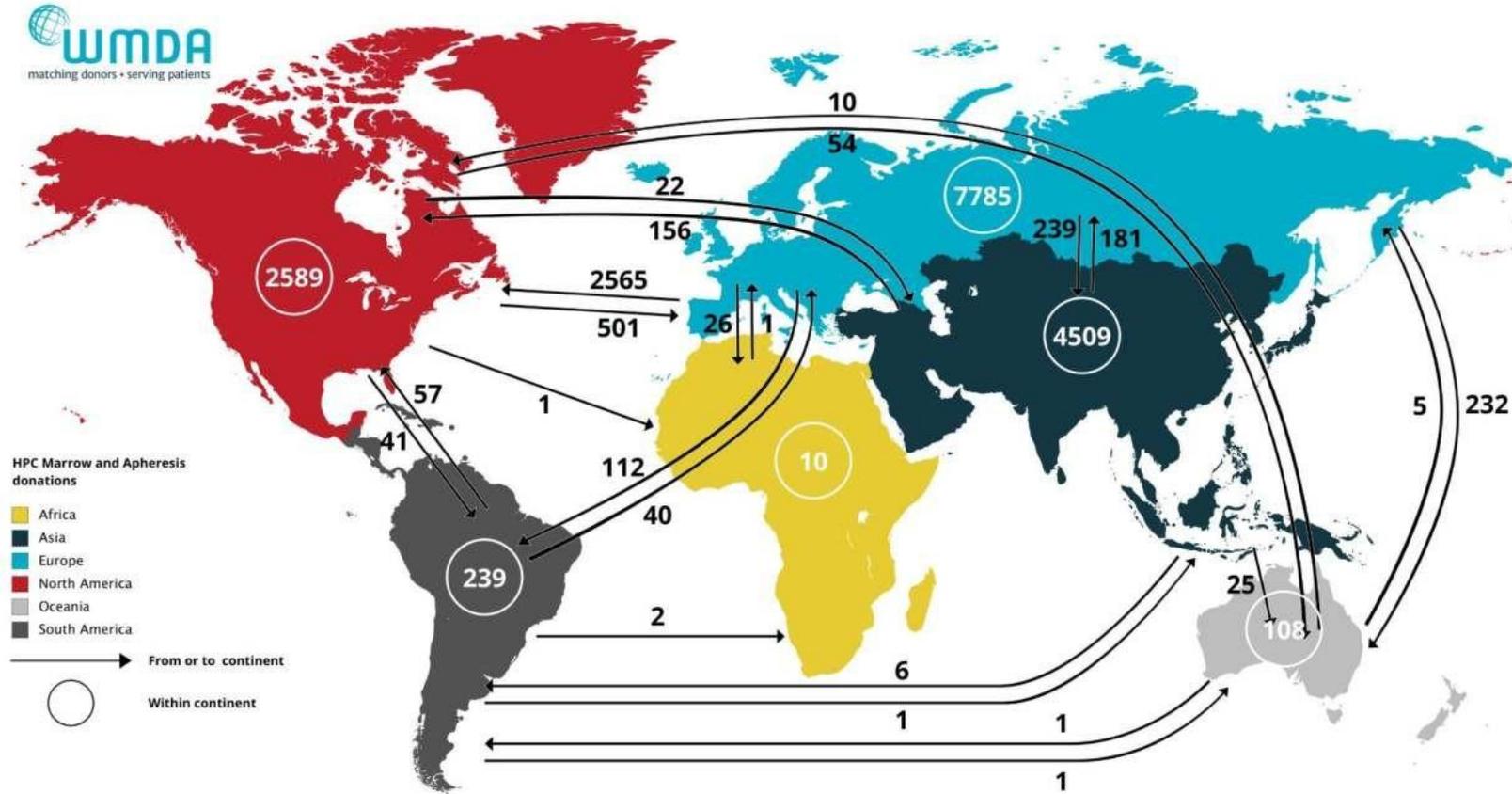
Nº de transplantes 1990 - 2022



Dador para alotransplante 1990-2022

Bone Marrow Transplant. 2024 Mar 4. doi: 10.1038/s41409-024-02248-9. Online ahead of print.

Global exchange of HPC products (marrow + apheresis) in 2020



Avaliação do doente

- Avaliar os órgão alvo: coração, pulmões, fígado, rins
- Pesquisar focos de infecção: dentes, ORL, ginecologia
- Zarcatoas: nariz e garganta, perianal
- Avaliar a situação da doença
- Avaliação psicológica
- Avaliação nutricional
- Consentimento informado

Avaliação do dador

- Avaliação clínica: história, observação
- Consentimento informado
- Perfil bioquímico
- Grupo sanguíneo
- Serologias: sífilis, HB, HC, HIV, HTLV, toxoplasmose, SARS-CoV-2
- Outros exames: ECG, Rx tórax, ecografia abdominal
- Colheitas de sangue para: seroteca, avaliação do quimerismo após o transplante

Internamento na UTM

- Colocação de KT venoso central
- Ambiente protegido para reduzir o risco infeccioso
- Medidas rigorosas de higiene no acesso ao doente
- Alimentação de baixo teor microbiológico
- Profilaxia das infecções bacterianas, virais e fúngicas
- Irradiação de todos os produtos sanguíneos

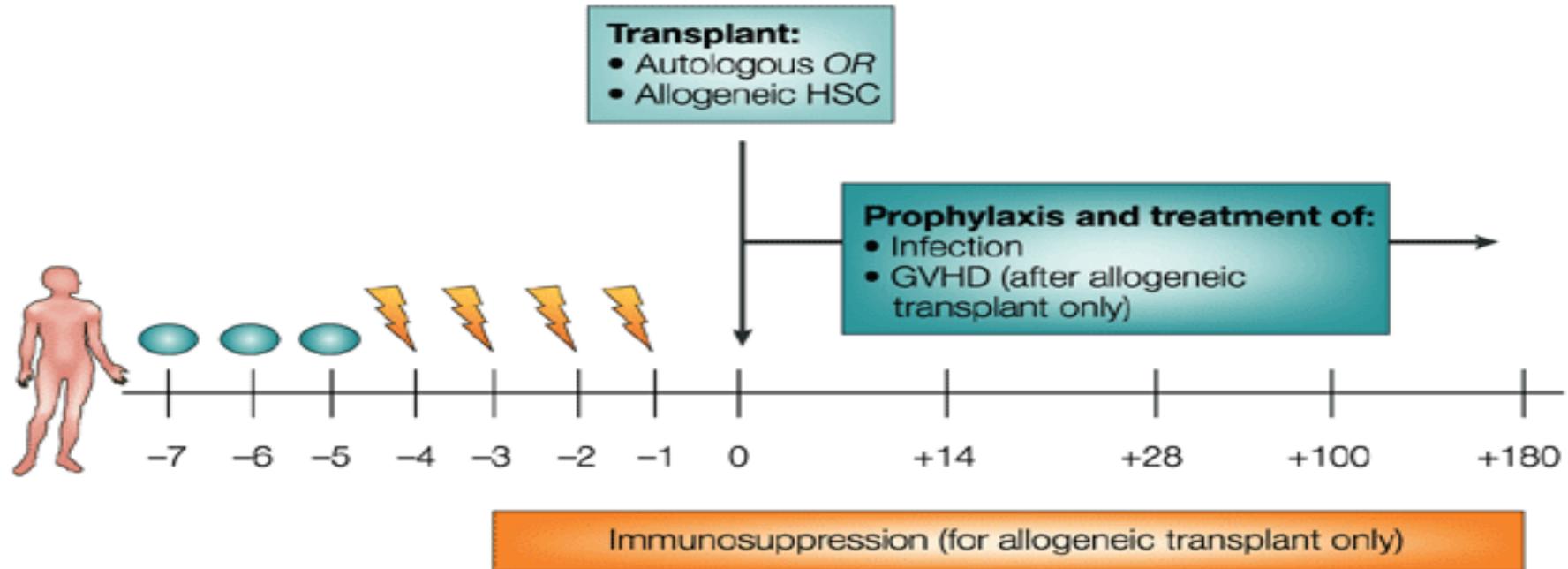
Antes do transplante

- É necessário eliminar a MO do doente, através do **condicionamento**
- Na transplantação alogénica é necessário **imunossupressão**, para evitar a rejeição do enxerto e atenuar a doença do enxerto vs hospedeiro (GVHD)

A intensidade do condicionamento é variável,
adaptada ao doente e à doença

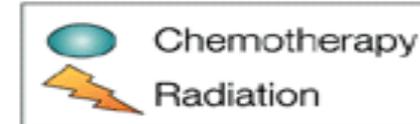
- **Mieloablativo - muito intenso** (BUCY, CYTBI)
- **Mieloablativo , toxicidade menor**(FLU+BU4, FLU+BiCNU+MEL)
- **Intensidade reduzida– RIC** (FLU+BU3, FLU+MEL)
- **Não mieloablativo - NMA**(FLU+2GyTBI, FLU+BU2)

O caminho até ao transplante



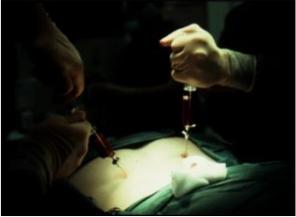
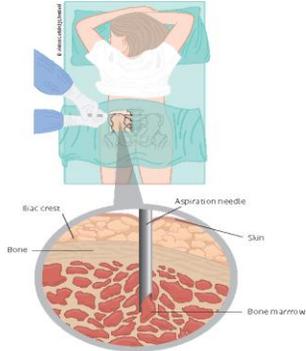
Transplant outcome:

- Age and fitness of patient
- Response of tumour to chemotherapy, radiotherapy and GVL effect (after allogeneic transplant only)

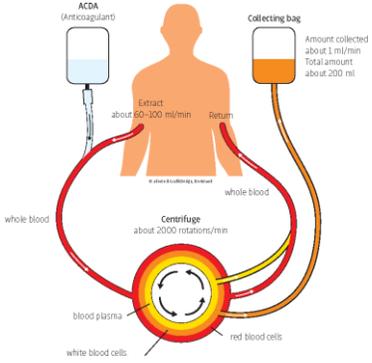


Colheita das células

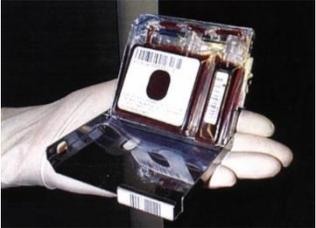
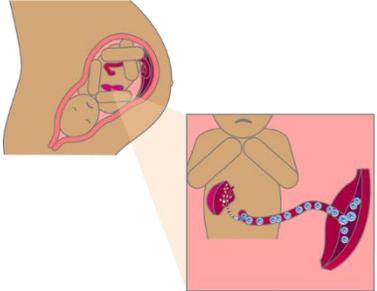
- Ossos da bacia



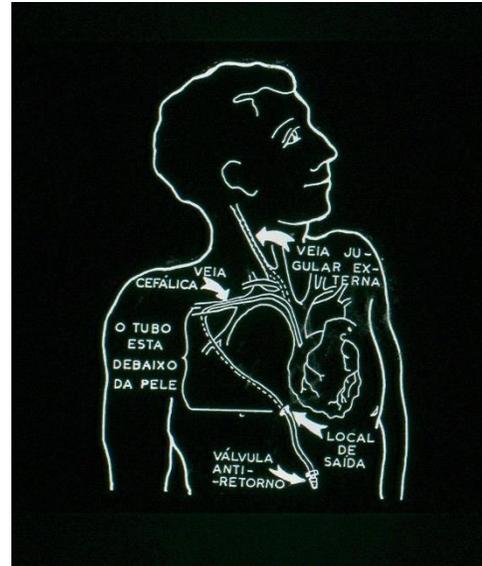
- Veia periférica



- Sangue cordão umbilical

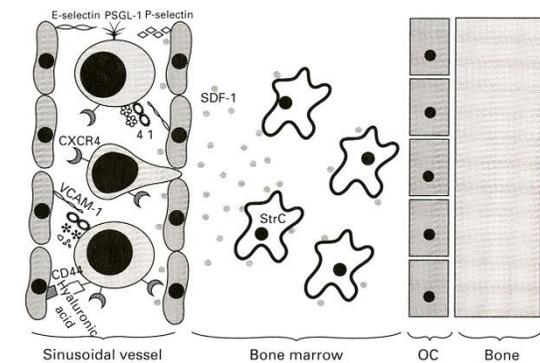


A infusão das células é feita através de um CVC



As células fixam-se na medula óssea devido à interacção entre as **selectinas** presentes nas células endoteliais da MO e as **integrinas** presentes nas CH imaturas (**CD34+**)

Stem cell homing



MO: Medula óssea, CVC: cateter venoso central; CH: células hematopoiéticas;

Rohan Kulkarni, Physiological Cues Involved in the Regulation of Adhesion Mechanisms in Hematopoietic Stem Cell Fate Decision, Front Cell Dev Biol. 2020; 8: 611.

Como saber se o transplante funciona?

As células do sangue devem ser provenientes do dador:

- Avaliação da origem das células através do estudo do quimerismo – estudo do perfil de ADN das células no sangue periférico
- Possibilidade de monitorizar a evolução progressiva do enxerto

Riscos e complicações depois do transplante

- Vigilância apertada dos riscos:
 - infecção
 - hemorragia
 - toxicidade digestiva
 - toxicidade hepática(VOD/SOS)
 - controle dos fluidos
 - toxicidade renal
 - outras toxicidades(pulmões, coração, bexiga,etc)

E as complicações?

Especial atenção às complicações imunológicas:

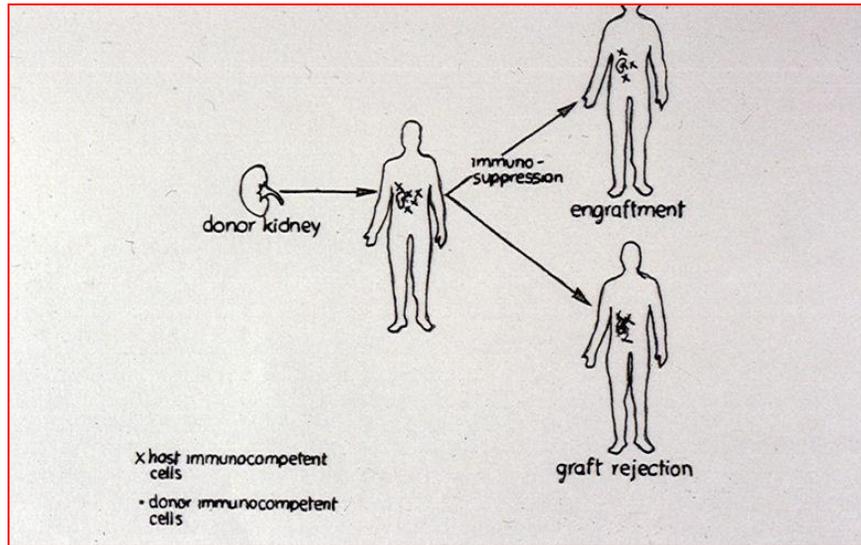
- **Rejeição do enxerto** – rara
- **Doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD)**– frequente, pode ser fatal

aguda (pouco depois do transplante): pele, tubo digestivo, fígado

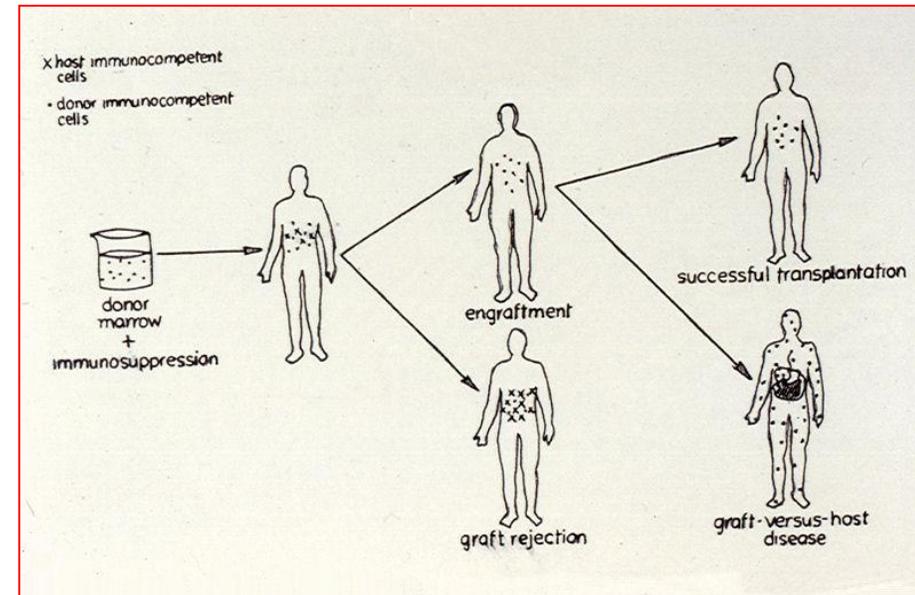
crónica (tardia, > 100 dias): semelhante a uma doença auto-imune

Doença do enxerto contra hospedeiro

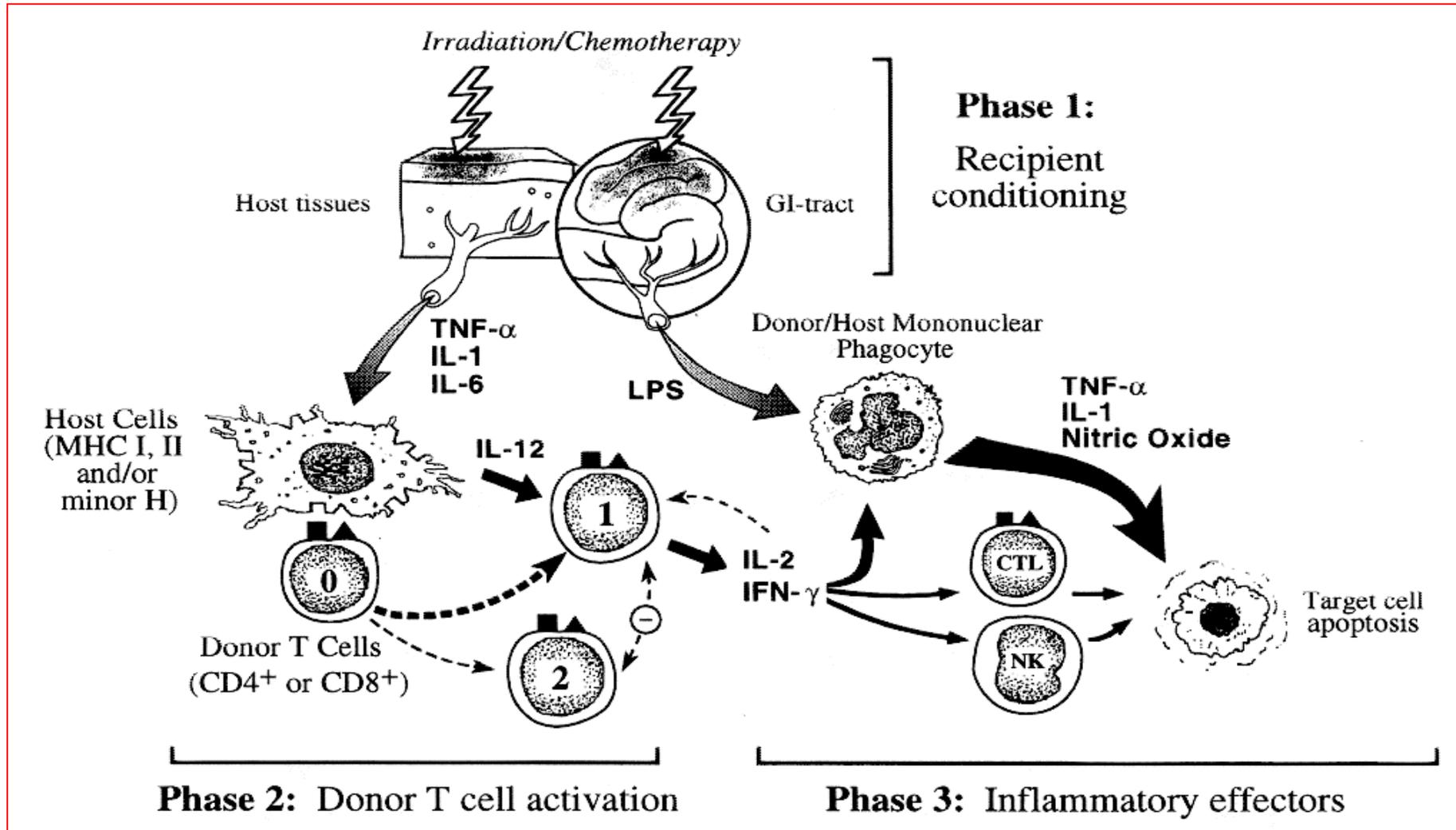
Transplante órgão sólido: rejeição do enxerto



Transplante medula: rejeição do enxerto ou do hospedeiro



Fisiopatologia da doença do enxerto vs hospedeiro



Profilaxia da doença do enxerto vs hospedeiro

- Medicamentos imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus, MMF, MTX)
- Depleção dos linfócitos T (sobretudo “in vivo” com ATG/ALG)
- Ciclofosfamida pós-transplante + imunossupressores (haploidêntico)

Doença do enxerto vs hospedeiro aguda

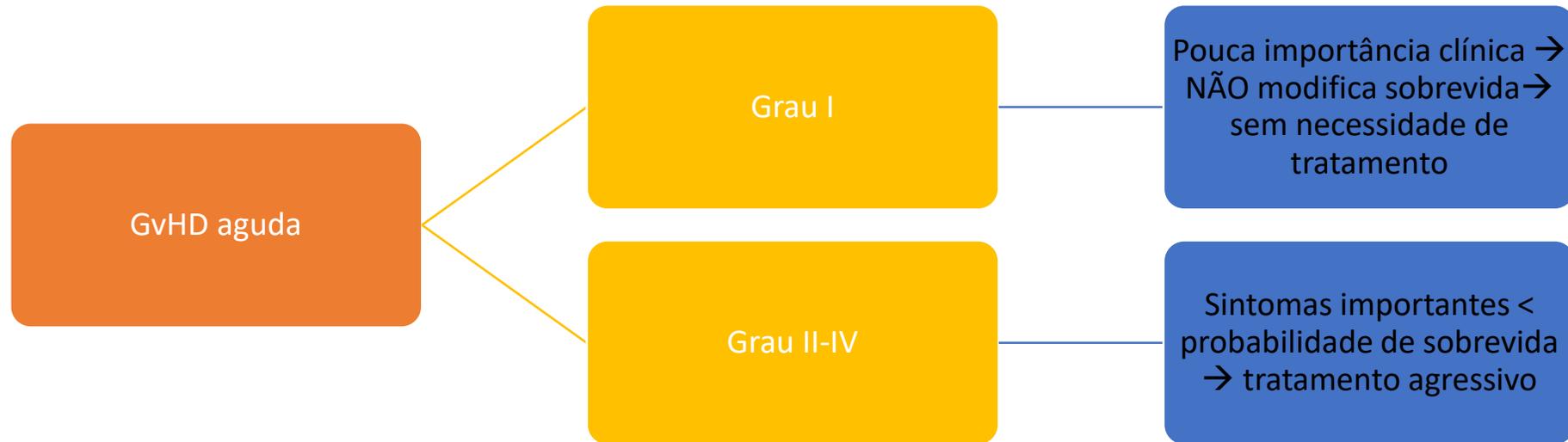
3 Órgãos alvo:

- **Pele** – erupção, bolhas, feridas



- **Tubo digestivo** – náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal
- **Fígado** – icterícia, aumento dos enzimas hepáticos

Doença do Enxerto versus Hospedeiro aguda



Incidência mais alta:

1. Doadores incompatíveis ou não-aparentados
2. Dador M → Receptor F
3. Idade
4. Incapazes de receber doses totais dos fármacos

Abordagem geral prevenção:

- Imunossupressão
- Remoção das células T

Doença enxerto vs hospedeiro crónica

- Tardia (depois do d+100, por vezes mais cedo)
- Doença sistémica, pode envolver todos os órgãos ou sistemas
- Pode ser ligeira, moderada ou grave consoante os órgãos envolvidos e as alterações associadas

Tratamento da doença do enxerto vs hospedeiro

- Corticoesteróides
- Inibidores da calcineurina
- Micofenolato mofetil
- ATG/ALG
- Anticorpos monoclonais: anti CD 25, anti TNF, anti CD 56
- Fotoferese extracorporal
- Ruxolitinib, ibrutinib
- Infusão de células mesenquimatosas, T regs

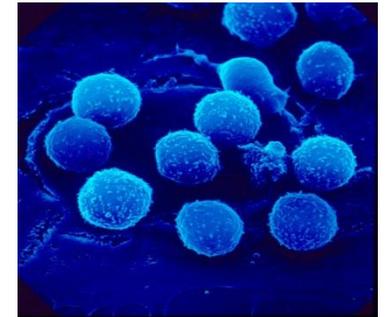
Possibilidade de recaída após o transplante

Recaída: pode ocorrer em qualquer altura, embora seja mais frequente nos primeiros 12 meses

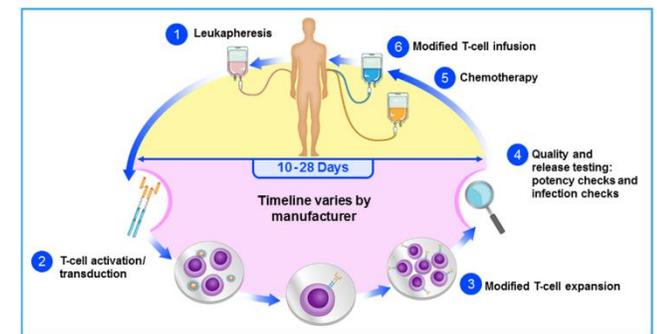
- Estratégias para lidar com a recaída:
 - diagnóstico precoce: avaliação do quimerismo, marcadores moleculares da doença, citometria de fluxo
 - tratamento preemptivo: antes de uma recaída hematológica declarada
 - opções de tratamento: dependem da doença original e das manifestações da recaída

Como lidar com uma recaída?

- Suspender a imunossupressão
- Considerar infusão de linfócitos do dador
- Tratamentos para obter nova remissão
- Possibilidade de novo transplante



Overview of CAR T Therapy



“Follow-up” a longo prazo é necessário

- Alterações endócrinas
 - Tireoideia, fertilidade, crescimento
 - Alterações ósseas
 - Olhos, pele e mucosas
 - Aparelho respiratório
 - Fígado, rins
 - Complicações neurológicas
 - Complicações cardíacas e vasculares
 - Neoplasias
 - Outras ...
- +
- Colaboração com médico de família
 - Recuperação imunológica a longo prazo
 - Regresso à vida normal
 - Estilo de vida saudável

Um transplante com sucesso !

Parabéns, o exame da medula óssea não tem doença e o Sistema imunitário já recuperou!



