

CONSENSO BRASILEIRO DE TRANSPLANTE DE CELULA TRONCO HEMATOPOIETICA (TCTH)

DOENÇAS AUTOIMUNES

Autores: Maria Carolina Oliveira, Daniela Moraes; Milton Ruiz; Andreza Ribeiro;
Morgani Rodrigues; Nelson Hamerschlak.

Doenças autoimunes

Doença de Crohn

A doença de Crohn é um processo inflamatório crônico, de etiologia ainda desconhecida, com alteração imunológica comprovada, não curável por tratamento clínico ou cirúrgico que acomete o trato gastrointestinal de forma uni ou multifocal, de intensidade variável e transmural. A doença é multissistêmica, com complicações extraintestinais, manifestação clínica variada com o início dos sintomas mais frequente na segunda e terceira década de vida em ambos sexos (1).

A incidência e a prevalência da doença têm aumentado após a Segunda Guerra Mundial, não existindo dados brasileiros em relação aos parâmetros citados, mas crê-se que se situem entre 5/100.000 habitantes e 50/100.000, de forma similar à de outros países do ocidente (2). Devido ao fato de ser doença heterogênea, apresenta sintomas que se sobrepõem aos observados em outras doenças inflamatórias intestinais: dores abdominais, perda de peso, febre e diarreia constante, por vezes com perda de sangue. O íleo e o cólon são os segmentos do aparelho digestivo mais afetados, mas a doença se manifesta com lesões da boca ao ânus, e com presença de fístulas, obstruções intestinais, lesões perianais, fissuras e abscessos, o quadro torna-se mais grave (1, 3).

Na doença de Crohn, o diagnóstico é confirmado com a avaliação endoscópica, radiológica e comprovação anatomopatológica das lesões (3).

O tratamento depende da gravidade e evolução dos pacientes e consiste no emprego de anti-inflamatórios, imunossupressores corticosteroides e agentes biológicos (anti-TNF α e $\alpha 4$ integrina). Os agentes biológicos modificaram o tratamento da doença de Crohn, por induzirem remissão do quadro clínico e a cicatrização das lesões. No entanto, um terço dos pacientes não responde desde o início aos agentes biológicos, e anualmente 15% dos que apresentaram resposta inicial a estes medicamentos desenvolvem anticorpos antidrogas e apresentam recidiva da moléstia (1,3).

Neste cenário, vários pacientes deixam de ter opção de tratamento e o risco de cirurgias aumenta. Está estimado que após cinco anos do início dos sintomas, mais de 50% dos pacientes já terão sido submetidos a algum tipo de procedimento cirúrgico decorrente de complicações relacionadas à doença de Crohn. (3)

Não existe consenso sobre a indicação do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) como forma de tratamento. Os primeiros relatos de TCTH em doença de Crohn tiveram seu início de casos de pacientes que apresentavam concomitantemente linfomas ou leucemias. (4). Na sequência, várias séries de casos foram relatadas (5-8), não existindo estudos randomizados ou sistemáticos com o TCTH para doença de Crohn.

No Brasil, o primeiro caso de TCTH autólogo em doença de Crohn ocorreu em 2003 (9) e a paciente, após dois anos do procedimento, encontra-se em remissão clínica, livre do uso de medicamentos específicos de tratamento da moléstia e de corticosteroides. As avaliações endoscópicas da moléstia demonstraram cicatrização persistente das lesões preexistentes (10). A primeira série de casos brasileira (n = 10) recém-avaliada revelou que o procedimento é seguro, com baixa toxicidade, ausência de eventos adversos, impacto clínico e melhora da qualidade de vida de todos os pacientes imediata 30 dias após o TCTH. (11). A maior série de casos descreve que a sobrevida livre de recidivas após o TCTH autólogo é de 91% em 1 ano, 63% em 2 anos, 57% em 3 anos, 39% em 4 anos e 19% em 5 anos (6). A percentagem de pacientes em remissão e livre do uso de corticosteroides ou livre de medicações para doença de Crohn após 5 anos permaneceu superior a 70%, 80%, e 60% respectivamente (6).

O primeiro estudo multicêntrico randomizado de TCTH autólogo, denominado ASTIC (NCT 00297193), foi iniciado em 2006 e atualizado em 2013 (12). O estudo constou de dois grupos: um com a realização de TCTH autólogo imediato após a mobilização com ciclofosfamida com infusão de células não selecionadas em pacientes condicionados com ciclofosfamida e globulina anti-timocítica. O segundo recebeu o condicionamento e a infusão um ano após a mobilização. Os resultados preliminares demonstram superioridade do primeiro grupo em relação à remissão clínica, mas os autores sugerem cautela na interpretação dos resultados, e descrevem um grande número de eventos adversos nos participantes do estudo. (12,13)

As indicações propostas para a realização do TCTH pelo European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) são as seguintes: (14,15)

- Doença em atividade e comprovada clínica e endoscopicamente.
- Doença refratária aos tratamentos convencionais com imunossupressores e agentes biológicos.
- Intolerância ou evidências de efeitos adversos aos agentes biológicos.
- Perda de resposta aos agentes biológicos com doença em atividade.
- Risco cirúrgico iminente ou risco de novas cirurgias mutilantes e implante de estomas.
- Recusa do paciente em submeter-se a cirurgias.

A modalidade alogênica não é sugerida pelo aumento de taxa de morbimortalidade e inexistência de séries ou estudos publicados.

Recomendação

Concluimos que o TCTH autólogo é um procedimento seguro, com baixa toxicidade e impacto clínico imediato (C).

O procedimento deve ser realizado em casos selecionados com doença grave, com doença em atividade comprovada, com perda de resposta ou intolerância a tratamento com imunossupressores e agentes biológicos (B).

O TCTH autólogo deve ser realizado nos pacientes que apresentem doença em atividade nos quais exista o risco de desenvolver síndrome do intestino curto após cirurgia de ressecção (C).

O TCTH pode ser indicado em doença refratária colônica e com lesões perianais, onde a coloproctomia com o implante de estoma definitivo e amputação retal não sejam aceitos pelo paciente (C).

Os pacientes devem ser monitorados com a finalidade de avaliar a resposta endoscópica da moléstia e prevenção de recaídas precoces após o TCTH (D).

O TCTH alogênico não mieloablativo deve ser proposto em casos especiais, selecionados, e somente na vigência de estudos experimentais.

Referências bibliográficas

1. Baumgart DC and Sandborn WJ. Crohn's disease, *The Lancet* 2012; 380: 1590 -1605
2. Loftus EV Jr. Crohn's Disease: Etiology, Complications, Assessment, Therapy, and Management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Sep;46(3):xiii-xv. doi: 10.1016/j.gtc.2017.06.001. PubMed PMID: 28838422.
3. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ and the practice parameters committee of the American College of Gastroenterology, *The Am J Gastroenterology* 2009; doi: 10.1038/ajg.2008.168
4. Drakos PE, Nagler A, Or R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation, *Am J Hematol* 1993; 43(2):157-8
5. Craig RM , Traynor A, Oyama Y , Burt RK. Hematopoietic stem cell for severe Crohn's disease, *Bone marrow Transplant*, 2003; 32 Suppl 1: S57-9
6. Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdzia P et al. Autologous Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti TNF refractory Crohn's disease: long term follow up. *Blood* 2010; 23; 116 (26): 6123-32
7. Hommes DW, Duijvestein M, Zelinkova Z, Stokkers, PCF, Holsbergen – de Ley M et al Long term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease, *J Crohn's and Colitis* 2011;5:543-49
8. Clerici M, Cassinotti A, Onida F, Trabattoni D, Annaloro C et al Immunomodulatory effects on unselected hematopoietic stem cells auto transplant in refractory Crohn's disease, *Dig Liver Dis* 2012; 30 suppl 3: 134-9
9. Ruiz MA, Kaiser Junior RL. Gouvea Faria MA and De Quadros LG, remission of refractory Crohn's disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2015; 37(2): 136-39
10. Ruiz MA , Kaiser Junior RL, De Quadros LG et al , Low Toxicity and favourable clinical impact in a quality of life after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in a Crohn's disease, (a publicar).
11. De Quadros LG, Evolução clínica e endoscópica na Doença de Crohn após o Transplante de Células-tronco hematopoiéticas. Tese de Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Recife – PE; 2015.
12. Hawkey CJ Controlled trial of immunoablation and autologous haemopoietic stem cell transplantation in crohn's disease: interim report on behalf of the ASTIC trialists *Gut* 2012; 61: A18-A19 doi:10.1136/gutjnl-2012-302514a.43

13. Hawkey CJ, Stem cells as treatment in inflammatory bowel disease, *Dig Dis* 2012; 30 suppl 3: 134-9

14. Snowden JA, Saccardi R, Farge D. , HSCT for severe autoimmune diseases Chapter 19.11 in 2012 *EBMT Hand book*

15. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone, Arnold R et al Haematopoietic SCT in Severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, *Bone Marrow Transplant*, 2012;47: 770-90