Perspectivas terapêuticas das DII

Transplante de células tronco: atualização

Roberto Luiz Kaiser Junior

Mikaell Alexandre Gouvea Faria

Milton Artur Ruiz

Introdução

Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica de qualquer parte do trato gastrointestinal, imunologicamente mediada, de etiologia desconhecida, cujo aparecimento, evolução e manifestação clínica estão relacionados à interação entre fatores genéticos, microbiota intestinal e imunoregulação da mucosa^{1,2}.

Embora a terapêutica medicamentosa dessa doença tenha melhorado principalmente devido a drogas imunossupressoras e anti-TNF, o curso clínico não tem sido adequadamente controlado em alguns pacientes³, que tornam-se refratários, podendo ainda apresentar efeitos adversos graves, sendo que muitos necessitam de cirurgia^{4,5}. Além disso, pacientes submetidos a tratamento cirúrgico podem apresentar recidiva e risco de desenvolver síndrome do intestino curto³. Portanto estratégias terapêuticas como transplante de células tronco são necessárias.

Transplante de células tronco

Células-tronco podem ser definidas como células com grande capacidade de proliferação e auto-renovação, capacidade de responder a estímulos externos e dar origem a diferentes linhagens

celulares mais especializadas. Assim, essas células são uma fonte potencialmente ilimitada de tecidos para transplante. Os transplantes podem ser autólogos (células coletadas do próprio paciente) ou alogênicos (células recebidas de um doador compatível).

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) tem sido utilizado no tratamento de doenças autoimunes (DAI), graves e refratárias, desde a década de 1970. Essa terapia apresentou resultados satisfatórios em modelos animais de DAI e em pacientes com essas doenças⁶.

A maioria desses transplantes emprega células tronco hematopoiéticas periféricas autólogas mobilizadas da medula óssea⁷. O TCTH para DAI baseia-se em quimioterapia para ablação da medula óssea e renovação de um novo sistema imune a partir dessas células.

Dentre as DAI mais frequentemente tratadas com TCTH destacam-se esclerose (múltipla e sistêmica), lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, vasculite, diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca e doença de Crohn (DC)⁸.

Em pacientes com DC as indicações para TCTH autólogas não são bem estabelecidas. De acordo com o *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), TCTH autólogo pode ser indicado: 1- em casos graves não respondedores a diversos tratamentos e suas combinações incluindo imunossupressores e anti-TNF; 2- em casos de DC ativa ou refrataria não controlada por imunossupressores ou agentes biológicos. DC ativa deve ser comprovada por meio de avaliação morfológica (endoscopia, tomografia computadorizada ou exame anatomopatológico); 3- quando existe indicação de cirurgia mas com risco de síndrome do intestino curto e, 4- em casos de doença colônica refrataria com lesões perianais quando proctocolectomia com implante definitivo de estoma não é aceita pelo paciente⁹.

Pesquisas sobre aplicação do TCTH autólogo em pacientes adultos e pediátricos com doença de Crohn baseiam-se em relatos de caso e séries com casuística pequena⁹. Embora os resultados tenham sido satisfatórios e prolongados, a incidência progressiva de recidiva no seguimento a longo prazo suscita questionamentos sobre possível tratamento medicamentoso após o TCTH.

Hommes et al.³, avaliando o resultado a longo prazo (mediana = 62 meses) de 2 pacientes com DC grave e refrataria submetida a

TCTH autólogas, verificaram que os mesmos estão em remissão dos sinais e sintomas e sob terapia com imunossupressores.

Em estudo a longo prazo (60 meses) de 24 pacientes com DC grave refrataria a terapia com anti-TNF submetidos a TCTH autólogas, Burt et al.¹⁰ verificaram que 19% dos pacientes permaneceram em remissão 5 anos após o transplante.

Hasselblatt et al.¹¹, analisando 12 pacientes com DC refrataria a terapia medicamentosa submetidos a TCTH autólogas, observaram que esse procedimento foi bem tolerado e não resultou em mortalidade, sendo que a primeira recidiva variou de 6 a 14 meses após transplante.

Avaliando o TCTH autólogo realizado em 12 pacientes com DC refratário ao tratamento farmacológico, Oyama et al.¹² constataram que apenas em 1 paciente a DC tornou-se ativa 15 meses após TCTH.

Nossa experiência em São José do Rio Preto, SP, com TCTH autólogas em paciente do sexo feminino, 29 anos, com DC grave diagnosticada há 4 anos, refratária a terapia medicamentosa (corticoides, antibióticos, imunossupressores e anti-TNF como infliximab, adalimumab e certalizumab), submetida a ressecção de um segmento de 40 cm do intestino devido a estenose, mostrou resultado satisfatório com remissão completa do quadro clínico (dor abdominal, diarreia com sangue, dor articular e manifestações cutâneas) imediatamente após transplante e cicatrização da mucosa evidenciada 6 meses após TCTH (Figuras 1 a 3). Recentemente, a paciente foi reavaliada clinicamente, mantendo a estabilidade do resultado do tratamento após 10 meses do TCTH.

Conclusão

O transplante de células tronco hematopoiéticas autólogas é um procedimento seguro e bem tolerado por pacientes com DC grave e refrataria à terapia medicamentosa. Ensaios clínicos controlados randomizados são necessários para confirmar a eficiência dessa opção terapêutica.

Figura 1 - Mesma lesão antes e após o transplante.
A: anastomose ileocolica. B: cicatrização completa da mucosa .

Figura 2 - Mesma lesão antes (A) e depois transplante (B). Note cicatrização completa da mucosa.

Figura 3 - Mesma lesão antes e após o transplante. A: Ulcerações serpiginosa profunda com convergência de pregas, bordas em rampa e centro com exsudato fibrinoso. B: idem foto 1 visto com NBI. C: Cicatriz branca e retração cicatricial

Referências bibliográficas

Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:968-84.

1. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol* 2010;47:313-25.
2. Hommes DW, Duijvestein M, Zelinkova Z, Stokkers PC, Ley MH, Stoker J, Voermans C, van Oers MH, Kersten MJ. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2011 Dec;5(6):543-9.
3. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
4. Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, Lakatos PL, Moum B; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut* 2012;61:622-9.
5. Burt, R K Slavin S, Burns WH, Marmont AM. Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? *Blood*. 2002;99:768-84.
6. Voltarelli Júlio C.. Transplante de células tronco hematopoéticas para doenças auto-imunes no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [serial on the Internet]. 2002 Mar [cited 2014 Aug 18]; 24(1): 09-13.
7. Burt RK, Loh Y, Pearce W, Beohar N, Barr WG, Craig R, Wen Y, Rapp JA, Kessler J. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA*. 2008 Feb 27;299(8):925-36.
8. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Jun;47(6):770-90.
9. Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdzia P, Bucha J, Testori A, Halverson A, Verda L, de Villiers WJ, Jovanovic B, Oyama Y. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood*. 2010 Dec 23;116(26):6123-32.
10. Hasselblatt P, Drogitz K, Potthoff K, Bertz H, Kruis W, Schmidt C, Stallmach A, Schmitt-Graeff A, Finke J, Kreisel W. Remission of refractory Crohn's disease by high-dose cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Oct;36(8):725-35.
11. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, Quigley K, Statkute L, Halverson A, Brush M, Verda L, Kowalska B, Krosnjar N, Kletzel M, Whittington PF, Burt RK. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 Mar;128(3):552-63.