

Tese de Mestrado em Medicina e Oncologia Molecular

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Título: Transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos de sangue periférico: factores prognósticos na doença enxerto contra hospedeiro crónica.

Candidato: Fernando da Mota Veiga Mendes da Silva*

Orientador: Prof Dr José Eduardo Torres de Eckenroth Guimarães*

Co-orientadores: Prof Dr José António Pérez-Simón**, Prof^a Dr^a Maria Dolores Caballero**

* Serviço de Hematologia Clínica – Hospital de São João, Porto

** Serviço de Hematologia – Hospital Universitario de Salamanca, Espanha

2009

Resumo

A doença enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) é a complicação tardia mais frequente e severa após transplante alogênico de progenitores hematopoiéticos de sangue periférico (TPHSP). Têm sido descritos vários sistemas de classificação e avaliação prognóstica dos doentes com DECHc. Contudo, a maior parte destes estudos foram desenvolvidos em doentes submetidos a transplante de progenitores hematopoiéticos de medula óssea (TPHMO), no entanto, a DECHc apresenta diferentes características entre o TPHSP e TPHMO. A classificação em limitada/extensa carece de valor prognóstico pelo que o National Institute of Health (NIH) propôs uma nova classificação baseada no número de órgãos envolvidos e no seu grau de disfunção em DECHc leve, moderada e severa. Não obstante, esta classificação requer ser validada em relação ao seu valor prognóstico.

No presente estudo pretendemos identificar factores prognósticos no contexto da DECHc numa série de 171 doentes submetidos a TPHSP de dador relacionado e avaliar o valor prognóstico da classificação proposta pelo NIH. Todos os doentes receberam Ciclosporina A e Metotrexato como tratamento profilático da DECHc e o seguimento mínimo nos doentes vivos foi de 1 ano.

A incidência acumulativa de DECHc foi de 70% entre os doentes que sobreviveram mais de 100 dias após o transplante e 60% foram classificados como DECHc extensa. A incidência acumulativa de DECHc leve, moderada e severa foi de 29%, 42% e 28% respectivamente.

A mortalidade relacionada com o transplante (MRT) foi de 19% e a mortalidade relacionada com a DECHc (MRDECHc) foi de 10%. As variáveis com influência significativa na MRDECHc foram as seguintes: tipo de início (3% vs 12% vs 38% para DECHc de novo, quiescente e progressiva respectivamente; $p=0.004$); classificação NIH (0%, 9%, 30% para as formas leves, moderadas e severas; $p=0.004$); afectação hepática (3%, 11%, 15% e 38% para graus 0,1,2 e 3; $p=0.008$); afectação pulmonar (5%, 20%, 24% e 100% para graus 0,1, 2 e 3; $p<0.001$); ECOG (4% vs 30% para graus < ou > 2; $p=0.001$); a forma limitada/extensa não teve influência significativa na MRDECHc (0% vs 13% respectivamente, $p=0.24$).

68% dos doentes estavam sem tratamento imunossupressor 5 anos após o transplante. A ausência prévia de doença enxerto contra hospedeiro aguda (DECHa) [HR=2.7 (95% IC=1.3 – 6), $p=0.004$] e a presença de DECHc leve [HR=4.2 (95% IC=1.4 – 12.12), $p=0.007$] aumentaram significativamente a probabilidade de estar sem tratamento imunossupressor no momento da última consulta.

A sobrevida global e a sobrevida livre de evento aos 5 anos foi de 52% e 45% respectivamente. A DECHc severa de acordo com a classificação do NIH teve uma influência adversa [HR=13.27(95% IC=2.81 – 62.5), $p=0.001$], enquanto que a DECHc de novo (de acordo com o tipo de início) teve um impacto favorável na sobrevida global [HR=0.094(95% IC=0.02 – 0.43), $p=0.003$]. A combinação de ambas as variáveis permitiu a identificação de 4 diferentes subgrupos de doentes com uma sobrevida global de 82%, 70%, 50% e 25%.

Conclusão: A classificação do NIH para a DECHc tem valor prognóstico nos doentes submetidos a TPHSP e juntamente com o tipo de início devem ser considerados como factores prognósticos nos doentes com DECHc. Estes parâmetros devem ser considerados para adaptar estratégias do tratamento imunossupressor ao risco dos doentes.

INTRODUÇÃO

O transplante hematopoiético pode-se classificar de acordo com a origem das células progenitoras em alogénico, singénico ou autólogo. As fontes de células progenitoras são: medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical.

O transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos é a única opção curativa para várias hemopatias malignas.

A doença enxerto contra hospedeiro (DECH) é a principal causa de morbi-mortalidade após o transplante e aparece mesmo apesar da profilaxia com imunossuppressores e da “perfeita” compatibilidade HLA entre dador familiar e receptor. Aparece como consequência da interação entre as células apresentadoras de antígenos do receptor e as células T maduras do dador.¹

Tradicionalmente a DECH classifica-se em aguda (DECHa) ou crónica (DECHc) baseando-se no aparecimento de manifestações clínicas e histológicas antes ou após os 100 dias do transplante. A DECHa resulta da activação dos linfócitos T do enxerto enquanto que a DECHc envolve mecanismos alorreactivos e auto-reactivos.

A DECHc é a complicação tardia mais frequente e grave que aparece nos doentes submetidos a transplante alogénico com uma incidência entre 22 – 77 %.^{2,3} Entre os doentes que sobrevivem 150 dias após o transplante, 33% dos HLA idênticos, 49% dos HLA não idênticos relacionados e 64% dos não relacionados desenvolvem DECHc e está associada a imunodeficiências persistentes e infecções recorrentes e constitui a principal causa de morte não relacionada com a recaída e tem um impacto significativo na qualidade de vida e no *performance status* destes doentes.⁴⁻⁹ A tendência da sua incidência é de aumentar devido ao incremento da sobrevivência dos doentes com complicações peritransplante, alargamento do transplante hematopoiético a idades mais elevadas, ao aumento dos transplantes de dadores não relacionados, disparidade no sistema HLA (*mismatched*), ao uso de células progenitoras do sangue periférico (CPSP) como fonte de células hematopoiéticas e da infusão de linfócitos do dador (ILD). (tabela 1).

Disparidade HLA
Dador não relacionado
Idade (> 20 anos)
Sexo (dador feminino/receptor masculino)
Fonte de células progenitoras (CPSP>MO-SCU)
Depleção de células T
Dose de células CD34 ⁺ infundidas
Regime de condicionamento (mieloablativo>intensidade reduzida)
DECHa

Tabela 1. Factores de risco para o aparecimento de DECHc.¹⁰⁻¹³

MO: medula óssea; SCU: sangue de cordão umbilical

Apesar dos avanços significativos ocorridos nas últimas três décadas em relação ao transplante hematopoiético, a incidência e a morbi-mortalidade relacionada com a DECHc quase que não tiveram alterações. Isto deve-se em parte a pouca compreensão da sua fisiopatologia, a diferença da DECHa, e a falta de sistemas de classificação e estadiamento devidamente validados com impacto no prognóstico.

A classificação de acordo com a extensão da doença em limitada ou extensa proposta por Schulman e col.¹⁴ em 1980 distingue os doentes que requerem tratamento imunossupressor sistémico (extensa) dos que requerem tratamento tópico, apesar de

continuar a ser utilizada em vários centros de transplante, carece de valor prognóstico, uma vez que não permite estratificar os doentes em relação ao uso do tratamento imunossupressor e a evolução uma vez que a maioria dos doentes fica incluído na forma extensa da DECHc.¹⁵

Diversos estudos descrevem os factores prognósticos associados a DECHc após transplante de progenitores hematopoiéticos de médula óssea, entre os quais se destaca o publicado por Akpek e col.¹⁶ identificando como factores de mau prognóstico a presença de trombocitopenia (plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$), DECHc progressiva e envolvimento cutâneo extenso (superior a 50 % da superfície corporal). Na presença dos três factores a probabilidade de sobrevida aos 3 anos é de 9 %. Apesar do tratamento com ciclosporina e/ou prednisona, nos doentes considerados de alto risco a sobrevida é de 48% e a taxa de mortalidade não relacionada com as recaídas é de aproximadamente 35%.

Também Lee e col.¹⁷ descrevem como factores prognósticos em doentes submetidos a transplante de progenitores hematopoiéticos de médula óssea os seguintes: Karnofsky, diarreia, perda de peso, envolvimento cutâneo e oral.

A incidência de DECHc após transplante de progenitores hematopoiéticos do sangue periférico é alta¹⁸ e muitas vezes os doentes requerem várias linhas de tratamento, para controlar a DECHc, o que leva a uma maior duração do tempo de tratamento imunossupressor.¹⁹ Por tanto, os modelos de factores prognósticos para DECHc, no contexto do transplante hematopoiético de médula óssea podem não ser reprodutíveis no caso de transplante hematopoiético de sangue periférico. Pavletic e col.²⁰ descrevem que valores de plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$ e história de DECHa são factores de mau prognóstico nos doentes submetidos a transplante de progenitores de sangue periférico que desenvolvem DECHc.

Em relação a identificação de factores prognósticos na DECHc no contexto de transplante de CPSP existem muito poucos estudos com um número importante de doentes. A identificação de marcadores clínicos ou biológicos com influência no risco de desenvolver DECHc, especialmente nas formas severas, seria importante porque permitiria identificar os doentes que poderiam receber uma imunossupressão mais ou menos intensa em função da presença ou não de factores de risco, assim como os doentes com baixo risco de desenvolver DECHc poderiam ser candidatos a um desmame mais precoce do tratamento imunossupressor enquanto que os doentes de alto risco necessitariam de imunossupressão prolongada.

Recentemente o National Institute of Health (NIH) Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease²¹ propôs uma classificação para a DECHc em leve, moderada e severa em função do número de órgãos afectados e o grau de disfunção de cada órgão, permitindo a identificação de doentes que requerem tratamento imunossupressor sistémico e os que apenas requerem tratamento tópico assim como facilitar as decisões relacionadas com a duração e intensidade da terapêutica.

Com este trabalho pretende-se avaliar o valor prognóstico da classificação proposta pelo National Institute of Health Consensus Development Project e pesquisar factores prognósticos adicionais de DECHc em doentes submetidos a transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos de sangue periférico de dador relacionado.

OBJECTIVOS

Analisar os resultados do transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos de sangue periférica da Unidade de Transplantes do Serviço de Hematologia do Hospital Clínico Universitario de Salamanca:

- 1- Identificar factores prognósticos em termos de resposta ao tratamento e gravidade da DECHc em doentes submetidos a transplante de progenitores hematopoiéticos de sangue periférico de dador relacionado.
- 2- Descrever a incidência de DECH aguda e crónica, factores predisponentes.
- 3- Resposta ao tratamento e recaídas na DECHc, factores que influenciam.
- 4- Sobrevida global (SG) e Sobrevida livre de evento (SLE).
- 5- Mortalidade relacionada com transplante (MRT), mortalidade relacionada com DECHc (MRDECHc).
- 6- Avaliar o valor prognóstico da nova classificação proposta pelo NIH.

MATERIAIS E MÉTODOS

Características dos doentes

A população estudada foi seleccionada de 220 doentes com hemopatias malignas submetidos a transplante alogénico de células hematopoiéticas entre 1 de Janeiro de 1998 a 30 de março de 2007 na Unidade de Transplantes do Serviço de Hematologia do Hospital Universitario de Salamanca (HUS), dos quais foram estudados 171 doentes submetidos a Transplante de Progenitores Hematopoiéticos de Sangue Periférico (TPHSP) de dador relacionado. O tempo mínimo de seguimento nos doentes vivos e livres de doença foi de 1 ano.

Os doentes submetidos a transplante de medula óssea, transplante alogénico de dador não relacionado e aqueles em que a profilaxia da DECH não foi com ciclosporina A e metotrexato foram excluídos do estudo.

Na tabela 3 estão descritas as características clínico-biológicas dos doentes estudados.

Regime de condicionamento

O regime de condicionamento mieloablativo consistiu em: Ciclofosfamida 60 mg/kg x 2 dias intravenoso e irradiação corporal total (ICT) fraccionada (dose total 12 Gy) ou Busulfan 1 mg/kg 4 vezes/dia durante 4 dias.

O regime de condicionamento de intensidade reduzida consistiu em: Fludarabina 30 mg/m²/dia nos dias -9 a -5 seguido de Busulfan 1 mg/kg de 6/6 horas nos dias -6 e -5 e 1mg/kg de 12/12 horas no dia -4 ou Melfalan 70 mg/m²/dia nos dias -3 e -2 nos doentes com neoplasias mieloides ou linfoides respectivamente.

	N=171
Idade: mediana (intervalo)	45 (14-69)
Diagnóstico	
LAM	44
LAL	24
MM	21
LNH	20
SMD	19
LMC	14
LLC	10
DH	9
SMP/SMD	6
Aplasia Medular	2
Outros	2
Estado da doença ao transplante*	
Baixo risco	63 (37%)
Risco intermédio	75 (43%)
Alto risco	33 (20%)
Sexo**	
Masculino	100
Feminino	71
Condicionamento	
Mieloablactivo	68
Intensidade reduzida	103
Índice de comorbilidade***	
Baixo	113
Intermédio / baixo	37
Intermédio / alto	10
Alto	11
CD34 infundidas x 10 ⁶ / kg	5.1 (1.9 – 13.2)

Tabela 3. Características dos doentes ao transplante

LAM: leucemia aguda mieloblástica; LAL: leucemia aguda linfoblástica; MM: mieloma múltiplo; LNH: linfoma não Hodgkin; SMD: síndrome mielodisplásico; LMC: leucemia mieloide crónica; LLC: leucemia linfoide crónica; DH: doença de Hodgkin; SMD/SMP: síndrome mielodisplásico/síndrome mieloproliferativo; Outros: 1- síndrome hipereosinofílico, 2- leucemia aguda bifenotípica.

(*) Baixo risco: 1ª remissão completa ou fase crónica; Alto risco: recaída, progressão, crise blástica; Risco Intermédio: o resto.

(**) 39 homens receberam CPSP de dadoras

(***) Índice de comorbilidade de Charlson^{22, 23}

Profilaxia e tratamento da DECH

Em todos os doentes a profilaxia da DECH consistiu em Ciclosporina A (CsA) na dose de 0,5 mg/kg de 12/12 horas nos dias -7 a -2 seguida de 1,5 mg/kg de 12/12 horas desde o dia -1 e Metotrexato (MTX) 15 mg/m²/dia +1 e 10 mg/m² dias +3, +6 e +11 seguido de resgate com ácido folínico. A redução da dose de CsA iniciou-se a partir do dia +50 e suspendeu-se no dia +180 nos doentes que não apresentavam evidência de

DECH. Nos doentes com doença activa ou doença residual mínima positiva foi instituído um esquema de redução rápida da imunossupressão.

O tacrolimus foi prescrito nos doentes que desenvolveram toxicidade secundária a CsA, após suspensão da mesma.

No tratamento de 1ª linha para a DECHa utilizou-se a Metil-Prednisolona na dose de 2 mg/kg/dia naqueles doentes com DECH aguda grau ≥ 2 . O tratamento de 2ª linha (Alemtuzumab, Pentostatina, Células stem mesenquimatosas etc) foi administrado nos casos de progressão ao dia +3, ausências de resposta ao dia +7 e de remissão completa ao dia +14 após o início do tratamento.

O tratamento de 1ª linha na DECHc extensa foi a CsA ou o tacrolimus associado a prednisona (1 mg/kg/dia) passando para o esquema de dias alternados 4 semanas após o seu início. A resposta ao tratamento era avaliada 5 semanas após o início do tratamento com corticoesteroides e depois de 3/3 meses até ao fim do tratamento imunossupressor.

Todos os doentes receberam profilaxia antibacteriana, antivirica e antifungica de acordo com o protocolo do serviço.²⁴

Reavaliação da doença de base, enxerto e DECH*: de acordo com o protocolo do serviço.

A avaliação do enxerto e o seguimento da doença residual mínima (DRM) por biologia molecular, citogenética (FISH) e imunofenotipagem foi feita nos dias +21, +56 (de acordo com a situação clínica do doente), +100, 6º, 9º e 12º mês. Depois cada 6 meses até aos 3 anos (na LMC até aos 5 anos) pós-transplante e depois anualmente. O estudo do quimerismo foi realizado nas mesmas datas.

A reavaliação do dia +100(dias 80-100) constava dos seguintes parâmetros

*1- Anamnese e exame físico

Pele e mucosa oral. ECOG/Karnofsky. Sintomas e qualidade de vida.

*2- Sinais vitais / peso / altura

*3- Hemograma

*4-Bioquímica com provas da função hepática e renal, ClCr, magnésio, galactomananos e antigenemia/PCR de CMV

*5- Doseamentos séricos de CsA/Tacrolimus

6- Doseamento de Imunoglobulinas

7- Sangue periférico

Esfregaço

DRM (citometria de fluxo, biologia molecular)

Quimerismo

*8- Medula óssea

Morfologia

DRM (citometria de fluxo, citogenetica (FISH), biologia molecular)

Quimerismo

*9- Biopsia

Cutânea

Mucosa oral

*10- Teste de Schirmer

*11- Provas de função respiratória

*12- Tratamento imunossupressor actual e respectiva dose

*13- DECHa

Data do diagnóstico

- Orgãos afectados
- Tratamento e data de início
- *14- DECHc
 - Data de início
- 15- Provas de reavaliação da doença de base

Reavaliação ao 12º mês pós-transplante

- 1- Anamnese e exame físico
 - Pele e mucosa oral
- 2- Sinais vitais / peso / altura
- 3- Hemograma
- 4- Bioquímica com provas da função hepática, renal e magnésio
- 5- Doseamentos séricos de CsA/Tacrolimus
- 6- Doseamento de Imunoglobulinas
- 7- Grupo sanguíneo, Anti-A e Anti-B
- 8- TSH, T3, T4, hormona de crescimento, FSH, LH, estradiol/testosterona
- 9- AgHBs, AchBs, AchBc, AchVC, HIV, antigenemia e PCR de CMV, galactomananos
- 10- Sangue periférico
 - Esfregaço
 - DRM (citometria de fluxo, biologia molecular)
 - Quimerismo
- 11- Medula óssea
 - Morfologia
 - DRM (citometria de fluxo, citogenética (FISH), biologia molecular)
 - Quimerismo
- 12- Biópsia
 - Cutânea
 - Mucosa oral
- 13- Teste de Schirmer
- 14- Radiografia de tórax e provas de função respiratória
- 15- Exame ginecológico
- 16- Consulta de nutrição
- 17- Avaliação neuropsicológica (a critério do médico)
- 18- Densitometria óssea
- 19- Vacinas
- 20- Provas de reavaliação da doença de base

Definições

Diagnóstico de DECHA: Baseado na classificação de Glucksberg.

Diagnóstico de DECHc: baseado nas classificações clínico-patológica (tabela 4)¹⁴ e na proposta pelo NIH consensus development Project (tabelas 5-8).²¹

A primeira, descrita há mais de duas décadas, é baseada na descrição das características clínicas, patológicas, laboratorial e causas de morbi-mortalidade verificadas em 20

doentes com DECHc após transplante de progenitores hematopoiéticos de medula óssea (TPHMO) de dador relacionado HLA idêntico. O tempo do aparecimento das manifestações clínicas após o dia +100 do transplante vai determinar o diagnóstico diferencial com a DECHa. Para estabelecer o diagnóstico de DECHc é necessário a documentação histológica em pelo menos uma localização. Esta classificação foi utilizada em todos os doentes estudados na qual os doentes com DECHc limitada não requeriam e os doentes com DECHc extensa sim requeriam tratamento imunossupressor sistémico.

DECHc Limitada (1 e/ou 2)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Afecção cutânea localizada (< 50 % da superfície corporal) e/ou 2. Disfunção hepática limitada devido a DECHc (alterações das PFH com bilirrubina total < 3 mg/dl)
DECHc Extensa (1 ou 2 + a ou b ou c ou d ou e)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Afecção cutânea extensa (\geq 50 % da superfície corporal), ou 2. Afecção cutânea e/ou hepática limitada <ol style="list-style-type: none"> a- Afecção ocular (teste de Schirmer < 5 mm) b- Biópsia da mucosa oral ou glândula salivar com histologia de DECHc c- Biópsia hepática com histologia compatível com DECHc (hepatite crónica agressiva, pontes de necrose, cirrose hepática) com bilirrubina total \geq 3 mg/dl d- Alteração pulmonar compatível com bronquiolite obliterante, sem evidência de causa vírica no estudo histológico e- Afecção intestinal: má-absorção e/ou perda de peso > 15% devido a anorexia, sem causa evidente exceptuando a DECHc

Tabela 4. Classificação clínico patológica da DECHc¹⁴

PFH: provas de função hepática

A segunda classificação proposta em 2005 pelo *NIH consensus development Project on criteria for clinical trials in chronic-graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report*, descreve que são os sinais e sintomas os factores determinantes para o diagnóstico de DECHa ou DECHc (tabela 5). Para o seu estudo procedeu-se a recolha dos dados dos processos clínicos dos doentes.

Categoria	Tº após TPH/ILD	Sinais/sintomas de DECHa	Sinais/sintomas de DECHc
DECHa			
Clássica	\leq Dia +100	Sim	Não
Tardia/recorrente/ Persistente	> Dia +100	Sim	Não
DECHc			
Clássica	Sem limite no tempo	Não	Sim
Overlap syndrome	Sem limite no tempo	Sim	Sim

Tabela 5. Categorias da DECH aguda e crónica. Filipovich et al. *BBMT* 11:945-55, 2005
 TPH: transplante de progenitores hematopoiéticos. ILD: infusão de linfócitos do dador. Tº: tempo

Estabelece três grupos de doentes em função do número de órgãos afectados pela DECHc e o grau de afectação de cada órgão em leve, moderada ou severa independentemente do momento (antes ou após o dia +100 do transplante) de aparecimento das manifestações clínicas (tabela 6).

DECHc Leve
<ul style="list-style-type: none">• 1 ou 2 órgãos afectados (excepto os pulmões) com pontuação máxima de 1
DECHc Moderada
<ul style="list-style-type: none">• 2 órgãos afectados com pontuação máxima de 1 ou• ≥ 1 órgão com pontuação de 2 ou• Afectação pulmonar com pontuação máxima de 1
DECHc Severa
<ul style="list-style-type: none">• ≥ 1 órgão com pontuação de 3 ou• Afectação pulmonar com pontuação de 2

Tabela 6. Classificação da DECHc proposta pelo Working Group NIH Consensus Development Project. Filipovich et al. BBMT 11:945-55, 2005

Sinais ou sintomas diagnósticos: manifestações cuja presença estabelece o diagnóstico de DECHc sem necessidade de realizar estudos adicionais.

Sinais ou sintomas distintivos: aquelas manifestações que habitualmente não aparecem na DECHa, mas, não se consideram suficientes para estabelecer o diagnóstico de EICHc de forma inequívoca sem a realização de estudos ou testes adicionais ou sem mais órgãos afectados.

Sinais ou sintomas comuns: característicos da DECHc mas que também podem estar presentes na DECHa.

O diagnóstico requer a presença de uma manifestação diagnóstica ou uma manifestação distintiva confirmada por biópsia, teste de laboratório ou radiológico no mesmo órgão ou em outro.

Apesar da confirmação histológica ser recomendada não é obrigatória se o doente apresentar pelo menos um critério diagnóstico (tabela 7).

Uma vez estabelecido o critério diagnóstico, distintivo, etc, é atribuído para cada órgão, uma pontuação de 0 a 3 em função do grau de afectação (tabela 8).²¹

Crítérios	Diagnóstico	Distintivo	Outros	Comum com DECHa
Pele	Poiquiodermia, Líquen plano, Alterações escleróticas, Morfea	Despigmentação	Alt da sudorese, Ictiose, Queratose Pilaris, hipo/hiper- pigmentação	Eritema, Rash maculopapular, Prurido
Unhas		Distrofia, estrias Longitudinais, Fragilidade, Onicolise, Pterigium Ungueal, perda ungueal		
Couro cabeludo/ Pelos		Alopécia cicatricial, Lesões descamativas, Lesões papuloescamosas	Fragilidade capilar, Cabelos brancos precoces	
Boca	Lesões de líquen, Placas de hiperqueratose, (Leucoplaquia) Esclerose	Xerostomia, mucocelo, Atrofia, úlceras, Pseudomembranas		Gengivite, mucosite, dor, eritema
Olhos		Secura, dor, Conjuntivite cicatricial, Queratoconjuntivite sicca (requere teste de Schirmer)	Fotofobia, Hiperpigmentação periorbital	
Genitais	Líquen plano, Cicatrizes ou Estenose vaginal	Erosões, fissuras, úlceras		
Digestivo	Membrana esofágica Estenose até ao 1/3 médio (documentada por endos- copia ou contraste)		Insuf pancreática exócrina	Anorexia, diarreia vómitos, perda de peso
Fígado				BT, FA>2x limite superior do normal TGO ou TGP>2xN
Pulmonar	Bronquiolite obliterante (BO) diagnosticada por Biopsia pulmonar	BO diagnosticada por espirometria e radiologia		BO com pneumonia
Muscular/ Fascia/ Articulações	Fasceíte, rigidez ou contracturas articulares secundárias a esclerose	Miosite ou polimiosite (requer biópsia)	Edema, espasmos, artralgia, artrite	
Hematológico/ Imunológico			Trombopenia, eosino- filia, linfopenia, hipo/ hipergamaglobulinemia, autoanticorpos (AHAI, PTI)	
Outros			Derrame pericárdico ou pleural, ascite, neuropatia periférica, sind. nefrótico, miastenia gravis, alterações da condução a nível cardíaco,	

Tabela 7. Critérios diagnósticos da DECHc. Filipovich et al. BBMT 11:945-55, 2005

BT: bilirrubina total, FA: fosfatase alcalina, TGO: transaminase glutâmico-oxalacética, TGP: transaminase glutâmico-piruvica, AHAI: anemia hemolítica autoimune, PTI: púrpura trombocitopénica idiopática.

	pontuação 0	pontuação 1	pontuação 2	pontuação 3
Estado geral	Assintomático ECOG 0; Karnofsky 100%	Sintomático, ambulatório, restrição nas Actividades Intensas, ECOG 1, Karnofsky 80-90%	Sintomático, ambulatório, capaz de fazer higiene pessoal ECOG 2 Karnofsky 60-70%	Sintomático, limitado para fazer higiene pessoal ECOG 3-4 Karnofsky <60%
Pele	Assintomático	<18% da SC, Sem alt escleróticas	19-50% da SC ou lesões superficiais escleróticas, a rigidez “permite beliscar a pele”	>50% da SC ou alterações esclero- ticas profundas (“não se pode beliscar a pele”) o alterações da mobilidade, úlceras, prurido severo
Rash similar ao líquen plano, Ictiose ou lesões Papuloescamosas, Hiperpigmentação, Hipopigmentação, Queratosis pilaris, Eritema, Poiquidermia, Alterações Escleróticas, Prurido, Afectação capilar, Afectação ungueal, % de SC				
Boca	Assintomático	Sintomatologia leve, com sinais de doença na mucosa sem limitar a ingestão	Sintomatologia moderada com sinais de doença na mucosa e limitação parcial da ingestão	Sintomatologia severa com sinais de doença que limita a ingestão
Olhos	Assintomático	Sintomas leves de olho seco que não afectam as AD (requer gotas oculares ≤ 3 / dia) ou assintomáticos com sinais de QS	Sintomas moderados que afectam parcialmente as AD (gotas >3 / dia) sem outras alterações	Sintomas severos que que afectam as AD ou incapacidade para trabalhar devido a sintomatologia ocular ou perda da visão causada pela QS
Schirmer(mm) <10 6-10 ≤ 5				
T digestivo	Assintomático	Disfagia, anorexia náuseas, vômitos, dor abdominal ou diarreia sem perda de peso significativa (< 5%)	Sintomas associados a perda de peso ligeira/ moderada (5-15%)	Sintomas associados a perda de peso (>15%), requer aporte nutricio- nal ou dilatação esofá- gica.
Fígado	PFH normais	Alteração das PFH <2 x LSN	Bilirrubina >3 mg/dl ou enzimas hepáticas 2-5 x LSN	PFH > 5 x LSN
Pulmões	Assintomático	Síntomas leves (dispneia ao subir um piso de escadas)	Síntomas moderados (dispneia ao andar em local plano)	Síntomas graves dispneia de repouso
FV1 DLCO	FEV1 >80% ou PFP=2	FEV1 60-79% ou PFP 3-5	FEV1 40-59% ou PFP 6-9	FEV1 $\leq 39\%$ ou PFP 10-12

Articulações e músculos	Assintomático	Aperto nos braços e pernas, mobilidade articular normal ou ligeiramente diminuída mas sem afectar as AD	Aperto nos braços ou pernas ou contracturas articulares, eritema devido a fasceíte, mobilidade articular afectada moderadamente que limita as AD de forma leve a moderada	Contracturas com afectação severa da mobilidade articular, afectação severa das AD (incapaz de atar o sapatos, vestir-se, etc)
Tracto Genitourinário	Assintomático	Sintomático com sinais leves que não afectam o coito, ligeiro desconforto ao exame ginecológico	Sintomático com sinais moderados de afectação no ex. físico, dispareunia leve ou moléstias na exploração	Sintomático com sinais severos de afectação (estenose, ulceração) com dispareunia severa e dificuldade em introduzir um espéculo.
Outros indicadores, manifestações clínicas ou complicações relacionadas com a DECHc (indicar a pontuação de 0 a 3 segundo o grau de afectação seja ligeiro, moderado ou severo):				
Membrana esofágica		Derrame pericardico		Derrame pleural
Ascite		Síndrome nefrótico		Neuropatia periférica
Miastenia Gravis		Cardiomiopatia		Eosinofilia >0,5 x 10 ⁹ /L
Polimiosite		Alterações da condução		Afectação das artérias coronárias
Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L		Início progressivo		
Outros				

Tabela 8. Pontuação designada a cada órgão para avaliar a gravidade da DECHc.²¹

AD: Actividades diaria, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PFH: provas da função hepática; PFP: provas de função pulmonar (a FEV1 e DLCO é atribuído um valor de acordo com o seguinte critério: >80%=1; 70-79%=2; 60-69%=3; 50-59%=4; 40-49%=5; <40%=6); LSN: limite superior do normal; QS: queratoconjuntivite sicca; SC: superfície corporal

Tipo de início da DECHc

DECHc Progressiva: doentes sob tratamento com prednisona ou CsA em doses terapêuticas devido a DECHa com evolução para DECHc sem resolução dos sintomas.

DECHc Quiescente: doentes em desmame da CsA com resolução dos sintomas ou já sem imunossupressão no momento do diagnóstico.

DECHc de Novo: aparecimento de DECHc em doentes sem DECHa prévia.

Definição de resposta ao tratamento da DECHc.²⁵

- **Resposta Completa (RC):** resolução de todos os sinais e sintomas de DECHc considerados reversíveis.

- **Resposta Parcial (RP):** melhoria dos sinais e sintomas em pelo menos um órgão, > 50 % na escala deste órgão, sem agravamento de outros órgãos.

- **Progressão ou ausência de resposta:** agravamento dos sinais e sintomas de DECHc em pelo menos um órgão, > 25 % na escala deste órgão, sem melhorias nos outros órgãos.

- **Recaída:** Reaparecimento dos sinais e sintomas de DECHc após resposta completa e suspensão do tratamento.

Análise estatístico

Procedeu-se a recolha de dados dos processos clínicos dos doentes e foi elaborada uma base de dados composta por mais de 100 variáveis.

Para cada variável contínua calculou-se os valores da média e mediana com os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Os testes de *t Student* e χ^2 de *Pearson* foram utilizados para comparar variáveis contínuas e qualitativas. Nas situações em que foi necessário o uso de testes não paramétricos utilizou-se o de Mann-Whitney e o exacto de Fisher. Os valores de *p* foram reportados mediante two-tailed *p*-values.

Os eventos analisados foram calculados a partir da data de infusão das células progenitoras utilizando-se o método do produto limite de Kaplan-Meier. A mortalidade relacionada com o transplante (MRT) foi definida como a morte ocorrida por causas não relacionadas com a doença de base.

Os doentes que recaíram foram censurados a partir do momento de detecção da recaída.

Definiu-se a mortalidade relacionada com a DECH (MRDECH) como a morte ocorrida por causas directamente relacionadas com a DECH, incluindo, aquelas atribuídas ao tratamento imunossupressor nos doentes com DECH com necessidade de tratamento sistémico.

A sobrevida livre de evento (SLE) foi calculada a partir da data do transplante até a progressão da doença ou morte. Os doentes que não obtiveram resposta (parcial ou completa) em qualquer momento após o transplante foram considerados eventos a partir do dia +100 uma vez que é nesta altura em que se realiza a primeira avaliação completa da doença após o transplante.

A sobrevida global (SG) foi calculada a partir da data de infusão das células progenitoras até à morte ocorrida por qualquer causa. Os doentes vivos foram censurados a partir da data da última consulta.

Nos doentes com evidências de enxerto foi realizada a avaliação da DECHa enquanto que nos doentes que enxertaram e sobreviveram mais de 100 dias foram avaliados para DECHc. A DECHa foi calculada a partir da data do transplante até a data do diagnóstico da DECHa entre os doentes avaliados; o mesmo procedimento foi utilizado para a DECHc. A estimativa da incidência acumulativa de DECH foi feita tendo em conta a mortalidade relacionada com DECH. Para calcular a percentagem dos doentes que se encontravam sob tratamento imunossupressor sistémico após o transplante, apenas os doentes de risco num determinado momento, foram incluídos na análise.

Todos os factores que significativamente ou marginalmente ($P < 0.1$) tiveram influência na incidência ou no resultado da DECHc na análise univariante foram incluídos na análise multivariante usando o modelo de regressão de Cox forward step (modelo de regressão logística).

Para a análise estatística utilizou-se o programa SPSS (SPSS 10.0 Inc, Chicago, IL, USA). O teste e computo da incidência acumulativa foi feito no pacote `cmprsk` of R 1.9.1. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de *P* foi < 0.05 .

RESULTADOS

Incidência e características da DECH

A incidência de DECHa foi a seguinte: DECHa grau II-IV 40%, DECHa grau III-IV 10% (figura 1).

Entre os 171 doentes submetidos a TPHSP foi analisada a DECHc nos doentes que sobreviveram mais de 100 dias após o transplante (150 doentes).

A média do aparecimento da DECHc foi de 182 (90-1150) dias pós-transplante.

A incidência de DECHc nos doentes que sobreviveram por mais de 100 dias após o transplante foi de 70%; 60% foram categorizados como tendo DECHc extensa. A incidência cumulativa de DECHc leve, moderada e severa foi de 29%, 42% e 28% respectivamente (figuras 2A e 2B).

Entre os 69 doentes catalogados como DECHc extensa, 6, 39 e 24 doentes foram reclassificados de acordo com a classificação proposta pelo NIH em leve, moderada e severa respectivamente. Os órgãos afectados nos 6 pacientes catalogados como extensa / leve foram: pele e tubo digestivo (n=1), rins (n=1), fígado e tubo digestivo (n=1), tubo digestivo (n=1), fígado e boca (n=2). Em todos estes casos o grau de afectação dos órgãos de acordo com os critérios do NIH foi considerado leve.

A incidência de DECHc e da afectação por órgãos pode-se ver na tabela 9.

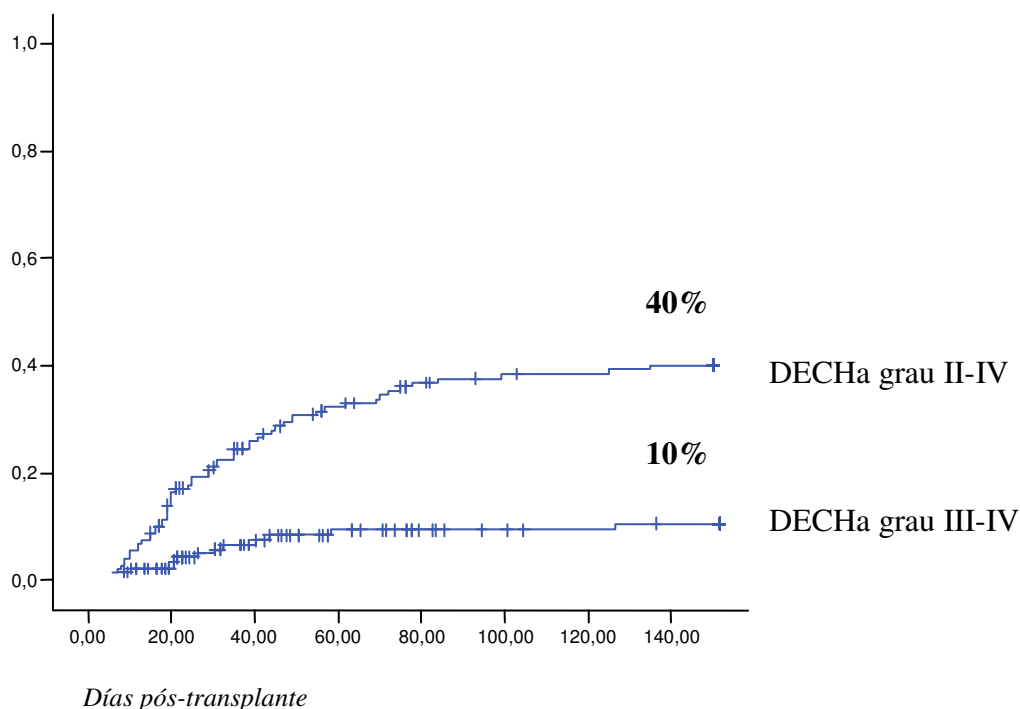


Figura 1. Incidência global de DECHa

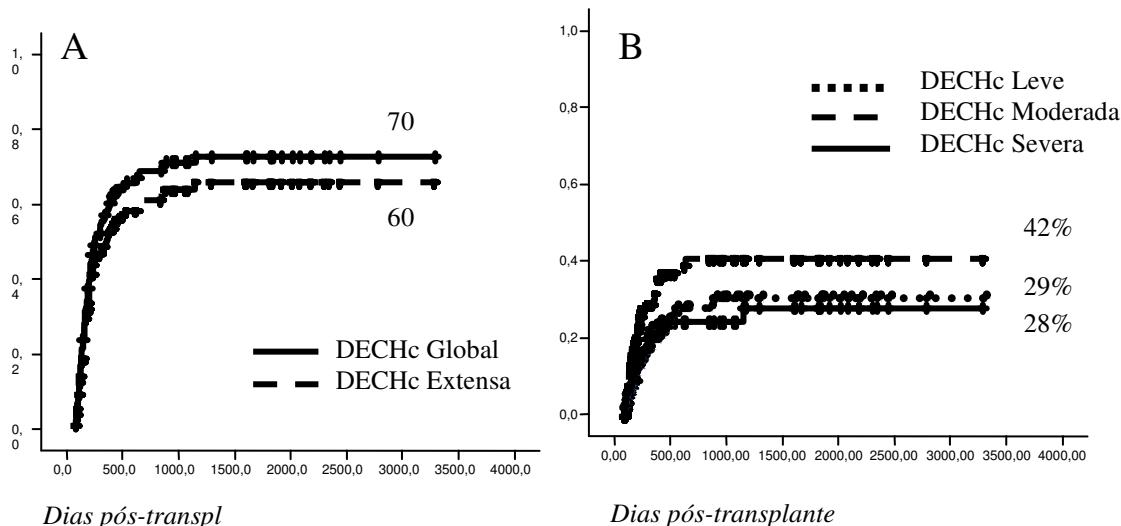


Figure 2. Incidência de DECHc. A- Critérios standard . B-Incidência da DECHc de acordo com o grau de gravidade (NIH).

		N=150
DECHc		
Sim		91
Não		59
Grau de extensão DECHc		
Limitada		22
Extensa		69
Grau de gravidade DECHc		
Leve		24
Moderada		42
Severa		25
Tipo de Início		
De novo		45
Quiescente		38
Progressivo		8
Orgãos afectados		
Pele / anexos	Leve	38
	Moderada	9
	Severa	5
Mucosa oral	Leve	58
	Moderada	4
	Severa	
Olhos	Leve	35
	Moderada	3
	Severa	1
Tubo digestivo	Leve	17
	Moderada	9
	Severa	2
Fígado	Leve	33
	Moderada	7
	Severa	7
Pulmão	Leve	5
	Moderada	9
	Severa	1
Rins	Leve	1
	Moderada	1
	Severa	
Locomotor	Leve	3
	Moderada	2
	Severa	
Valores ao diagnóstico de DECHc		
Plaquetas: Mediana x 10 ⁶ /L		179 (18-482)

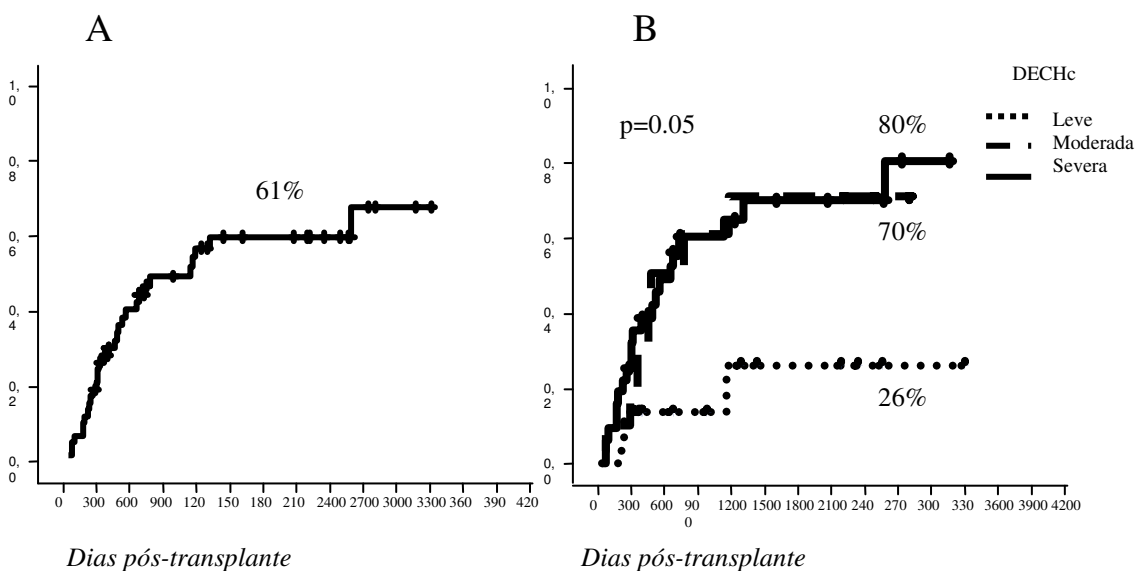
Tabela 9. Incidência de DECHc e da afectação por órgãos (doentes com > 100 dias de seguimento).

Resposta ao tratamento imunossupressor e recaídas da DECHc

Para avaliar a resposta e recaídas após a terapêutica imunossupressora apenas os doentes que receberam tratamento de 1^a linha para DECHc foram analisados, isto é, só os doentes com DECHc extensa. A análise revelou que 90% dos doentes tiveram resposta parcial e 58% alcançaram resposta completa após tratamento de 1^a linha.

Apenas o tipo de início da DECHc influenciou significativamente a probabilidade de obter resposta ao tratamento. A taxa de resposta completa ao tratamento imunossupressor sistémico foi de 67%, 53% e 20% nos doentes que apresentaram DECHc “de novo”, quiescente e progressiva respectivamente.

A incidência de recaídas da DECHc entre os doentes que responderam ao tratamento inicial foi de 61% (figura 3A). As variáveis com influência significativa na recaída da DECHc após o tratamento de 1^a linha aparecem descritas na tabela 10. Na análise multivariante apenas a gravidade da DECHc, de acordo com a classificação do NIH, influenciou significativamente o risco de recaída: DECHc moderada- HR =12,5 (95% IC = 2,6-60), $p=0,002$; DECHc severa- HR = 20,9 (95% IC = 2,3-183), $p=0,006$ (figura 3B).



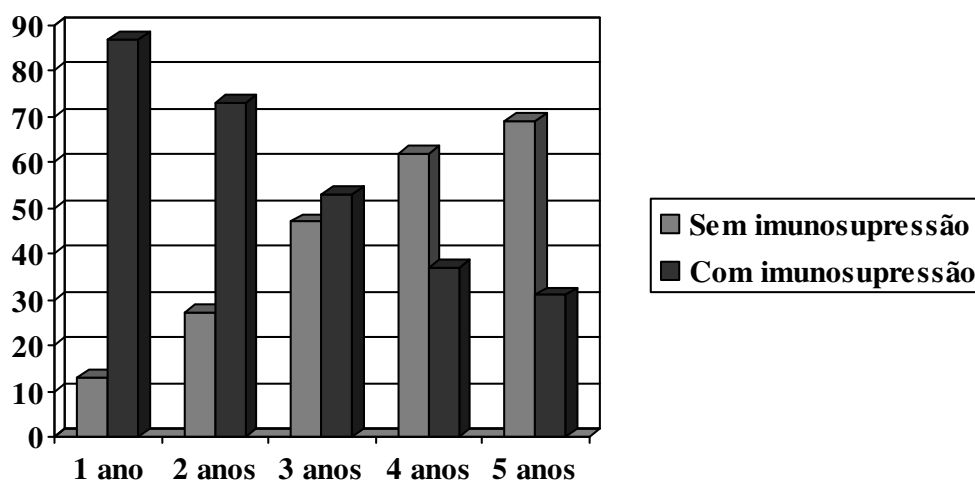
Resposta ao tratamento RC + RP / RC	Incidência actuarial	p univariante	HR (95% IC)	P multivariante
Grau da DECHc		0.4		
Leve	95 / 68			
Moderado	92 / 60			
Severo	82 / 41			
Tipo de início		0.04		
De novo	90 / 67			
Quiescente	90 / 53			
Progressivo	60 / 20			
Envolvimento cutâneo		0.25		
Não	93 / 63			
Ligeiro	90 / 62			
Moderado	87 / 37			
Severo	75 / 25			
Recaída	Incidência acumulada	p univariante		
Sexo		0.05		
Masculino	70%			
Feminino	47%			
Grau de DECHc		0.05		
Leve	26%			
Moderado	70%		12.5 (2.6 – 60)	0.002
Severo	80%		20.9 (2.3 – 183)	0.006
DECHc		0.07		
limitada	38%			
extensa	74%			
Performance status		0.03		
ECOG < 2	54%			
ECOG ≥ 2	82%			
Envolvimento ocular		0.002		
Não	63%			
Grau 1	76%			
Grau 2-3	100%			
Envolvimento intestinal		<0.001		
Não	60%			
Grau 1	70%			
Grau 2	96%			
Grau 3	100%			
Envolvimento hepático		0.011		
Não	59%			
Grau 1	64%			
Grau 2	80%			
Grau 3	100%			
Envolvimento pulmonar		0.007		
Não	65%			
Grau 1	60%			
Grau 2	100%			

Tabela 10. Variáveis com influência significativa na resposta ao tratamento imunossupressor e recaídas da DECHc.

RC: resposta completa; RP: resposta parcial; HR (Hazard rate – taxa relativa); IC: Intervalo de confiança

Por outro lado, 68 % dos doentes estavam sem tratamento imunossupressor 5 anos após o transplante (figura 4). As variáveis que influenciaram a probabilidade, mediante análise univariante, de estar sem tratamento imunossupressor na altura da última consulta estão descritas na tabela 11. A análise multivariante revelou que os factores que aumentaram significativamente a probabilidade de estar sem tratamento imunossupressor foram: 1- A

ausência de DECHa prévia [HR=2,7 (95% IC = 1,3-6), $p=0,004$]; 2- DECHc leve [HR=4,2 (95% IC = 1,4-12,12), $p=0,007$] (figuras 5A e 5B).



Pacientes de risco: 78 57 48 38 30

Figura 4. Probabilidade de estar sem tratamento imunossupressor

Sem tto imunossupressor ^(*)	Incidência acumulada	p univariante	HR (95% IC)	p multivariante
Idade (p50=50 anos)		0.081		
<p50	81%			
>p50	47%			
DECHa prévia		0.04		
Sim	49%			
Não	72%		2.7 (1.3–6)	0.004
Grau da DECHc		<0.001		
Leve	71%		4.2 (1.4–12.12)	0.007
Moderado	58%			
Severo	57%			
Tipo de início		0.02		
De novo	71%			
Quiescente	56%			
Progressivo	13%			
Performance status		0.015		
ECOG < 2	66%			
ECOG ≥ 2	44%			
Envolvimento ocular		0.015		
Não	73%			
Grau 1	50%			
Grau 2	0%			
Grau 3	0%			

Tabela 11. Variáveis que influenciaram a retirada do tratamento imunossupressor

HR (Hazard rate – taxa relativa); IC: Intervalo de confiança; Tto: tratamento

(*) A análise uni e multivariante incluiu todos os doentes que necessitaram de tratamento imunossupressor sistêmico em qualquer altura após o transplante.

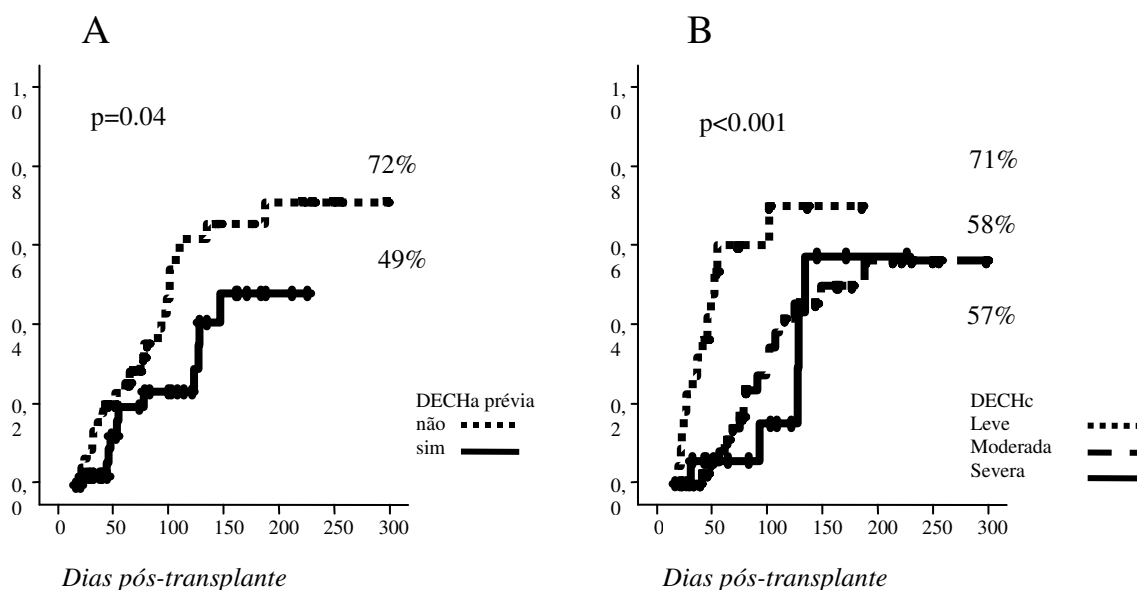


Figure 5. Probabilidade de estar sem tratamento imunossupressor na altura do último seguimento dependendo do desenvolvimento de DECHa (A) e do grau de DECHc de acordo com a classificação do NIH (B), nos doentes com necessidade de tratamento de 1ª linha.

Mortalidade relacionada com o transplante e mortalidade relacionada com a DECHc. Sobrevida Global (SG) e livre de evento (SLE)

A mortalidade relacionada com o transplante (MRT) foi de 19% aos 5 anos em toda a série, enquanto que nos doentes que sobreviveram mais de 100 dias pós-transplante foi de 12%. Neste último grupo de doentes a mortalidade relacionada com DECHc (MRDECHc) foi de 10% (figura 6). Na tabela 12 estão sumarizadas as variáveis que influenciaram significativamente a MRDECHc. Não houve diferenças significativas na MRDECHc entre os doentes diagnosticados de DECHc limitada vs extensa (0% vs 13%, $p=0.24$), enquanto que, tanto a classificação do NIH como o tipo de início tiveram influência significativa. Em relação aos órgãos alvos, o grau de envolvimento pulmonar e hepático assim como o *performance status* (ECOG) influenciaram significativamente a MRDECHc.

A sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de evento (SLE) aos 5 anos foi de 52% e 45% respectivamente (figura 8). Na tabela 12 estão descritos os parâmetros que influenciaram significativamente a sobrevida global. A análise multivariante revelou que a DECHc severa de acordo com a classificação do NIH teve uma influência significativamente adversa [HR 13.27 (95% IC=2.81-62.5), $p=0.001$] enquanto que a DECHc *de novo* teve um impacto favorável [HR 0.094 (95% IC=0.02-0.43), $p=0.003$] na sobrevida global (figura 8).

De forma interessante, os doentes com DECHc leve tiveram uma sobrevida global similar (80 – 87% aos 5 anos), independentemente do tipo de início da DECHc. Pelo contrário, entre os doentes com DECHc moderada aqueles que apresentaram DECHc de novo, de acordo com o tipo de início, constituíram um subgrupo de doentes com uma sobrevida global similar aos do grupo de doentes com DECHc leve (sobrevida global de 82% aos 5 anos) significativamente melhor do que aqueles doentes com os tipos de início quiescente e progressivo (sobrevida global de 70% aos 5 anos).

Finalmente entre os doentes com DECHc severa a comparação entre os tipos de início de *novo* vs quiescente e progressivo também permitiu distinguir dois subgrupos diferentes em termos de sobrevida global, 50% vs 25% de sobrevida global aos 5 anos, respectivamente. De esta maneira, a combinação de ambos os parâmetros (grau de gravidade da DECHc e tipo de início da DECHc) permitiu a identificação de 4 subgrupos de doentes em termos de sobrevida global (figura 9).

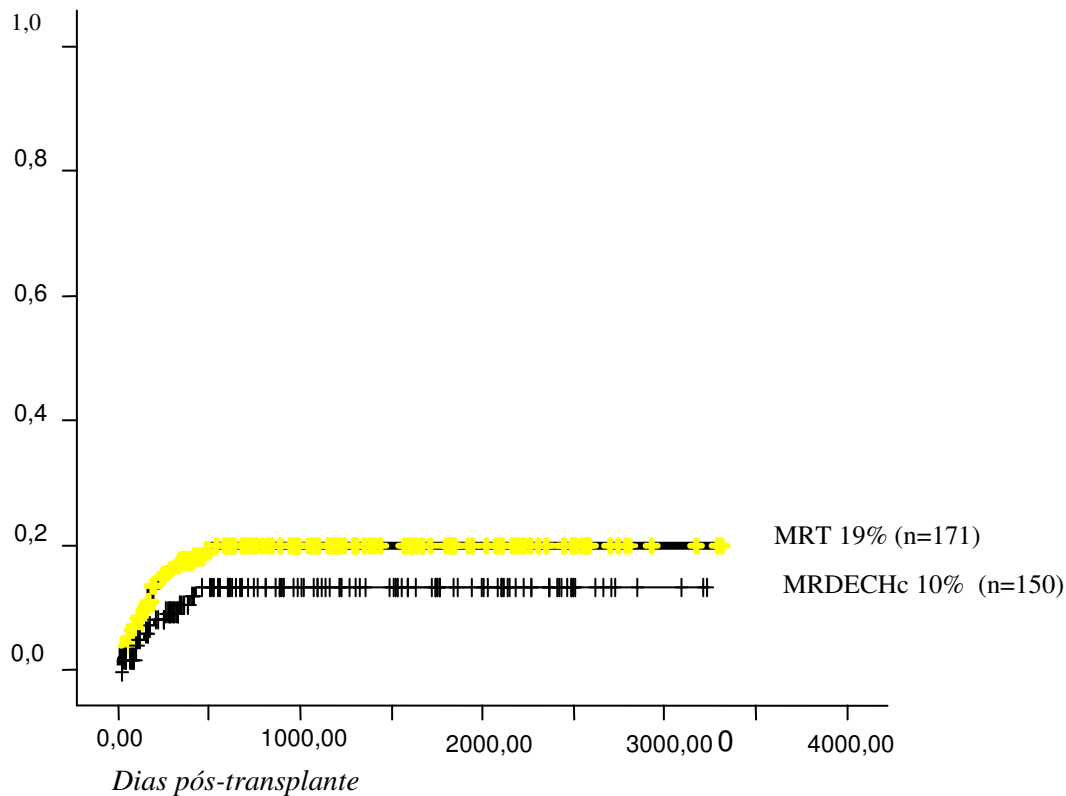


Figura 6. Mortalidade relacionada com o transplante (MRT) e mortalidade relacionada com DECHc (MRDECHc).

A análise multivariante realizada entre os diferentes órgãos afectados, excluindo o grau global de gravidade de acordo com a classificação do NIH, para definir o seu impacto na SG revelou que o envolvimento hepático grau 3 teve um impacto negativo (SG de 28%), [HR=14.3 (95% IC=3.4-60.32) $p<0.001$] enquanto que o ECOG < 2 (SG de 79%) [HR=0.26 (95% IC=0.1-0.62) $p=0.003$] teve um impacto favorável (figura 10, A e B respectivamente).

Mortalidade relacionada com DECHc	Incidência acumulada	p univariante	HR (95% IC)	P multivariante
Idade (p75=55 anos)		0.02		
< p75	5%			
> p75	23%			
DECHc		0.24		
Limitada	0%			
Extensa	13%			
Tipo de início		0.004		
De novo	3%			
Quiescente	12%			
Progressivo	38%			
Grau de gravidade da DECHc		0.004		
Leve	0%			
Moderada	9%			
Severa	30%			
Performance status		<0.001		
ECOG < 2	4%			
ECOG ≥ 2	30%			
Envolvimento pulmonar		<0.001		
Não	5%			
Ligeiro	20%			
Moderado	24%			
Severo	100%			
Envolvimento hepático		0.008		
Não	3%			
Ligeiro	11%			
Moderado	15%			
Severo	38%			
Sobrevida Global (SG)	SG aos 5 anos	p univariante		
DECHc		0.04		
Limitada	87%			
Extensa	64%			
Grau de gravidade DECHc		<0.001		
Leve	83%			
Moderada	77%			
Severa	46%		13.27 (2.81 – 62.5)	0.001
Tipo de início		0.03		
De novo	77%		0.094 (0.02 – 0.43)	0.003
Quiescente	64%			
Progressivo	57%			
Performance status		<0.001		
ECOG < 2	79%			
ECOG ≥ 2	47%			
Envolvimento hepático		<0.001		
Não	85%			
Grau 1	76%			
Grau 2	63%			
Grau 3	28%			
Envolvimento pulmonar		<0.001		
Não	80%			
Grau 1	71%			
Grau 2	66%			
Grau 3	0%			

Tabela 12: Mortalidade relacionada com a DECHc e sobrevida global
HR: Hazard rate (taxa relativa); IC: intervalo de confiança

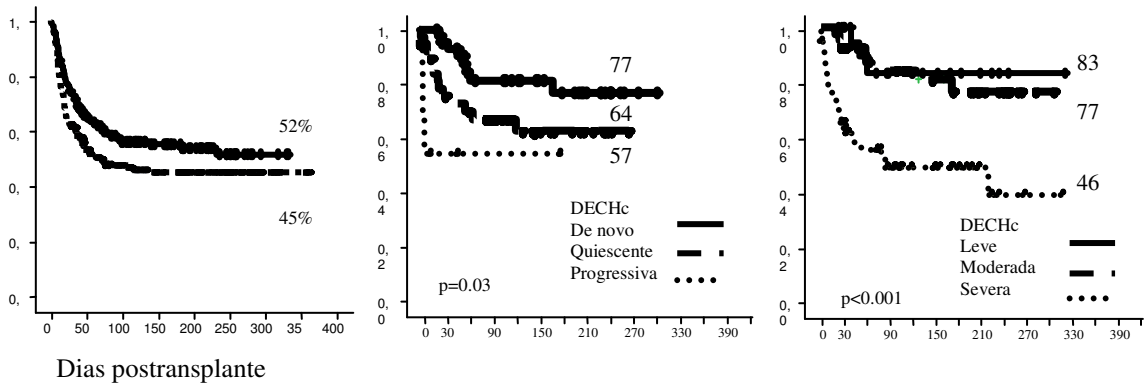


Figura 8. SG e SLE. Influência do grau de de gravidade da DECHc (NIH) e do tipo de início da DECHc na SG.

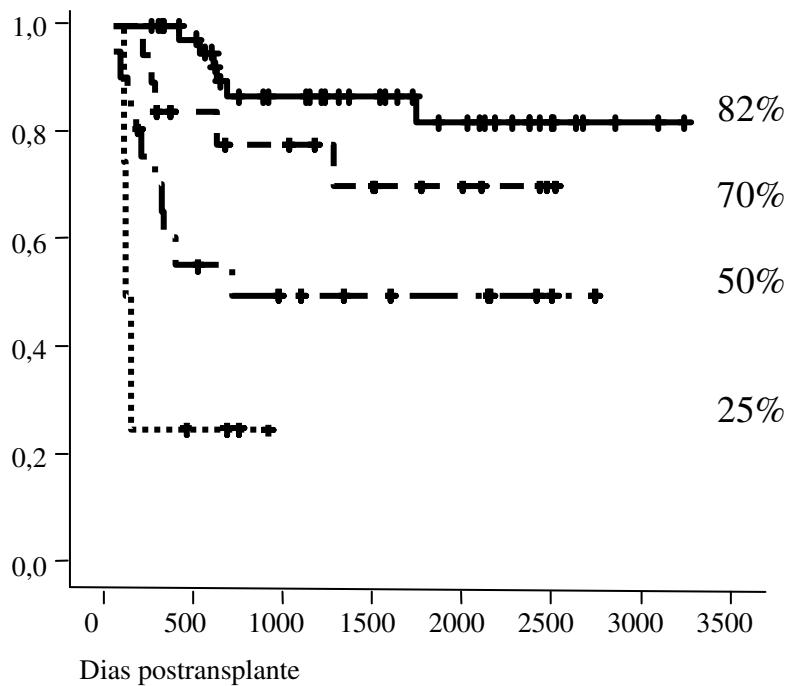
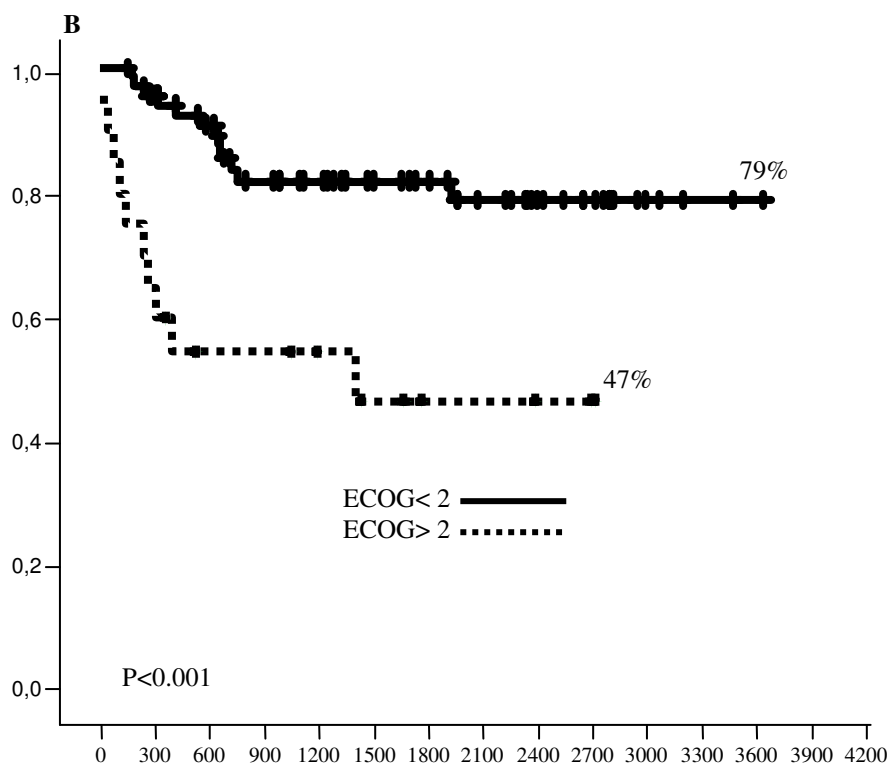
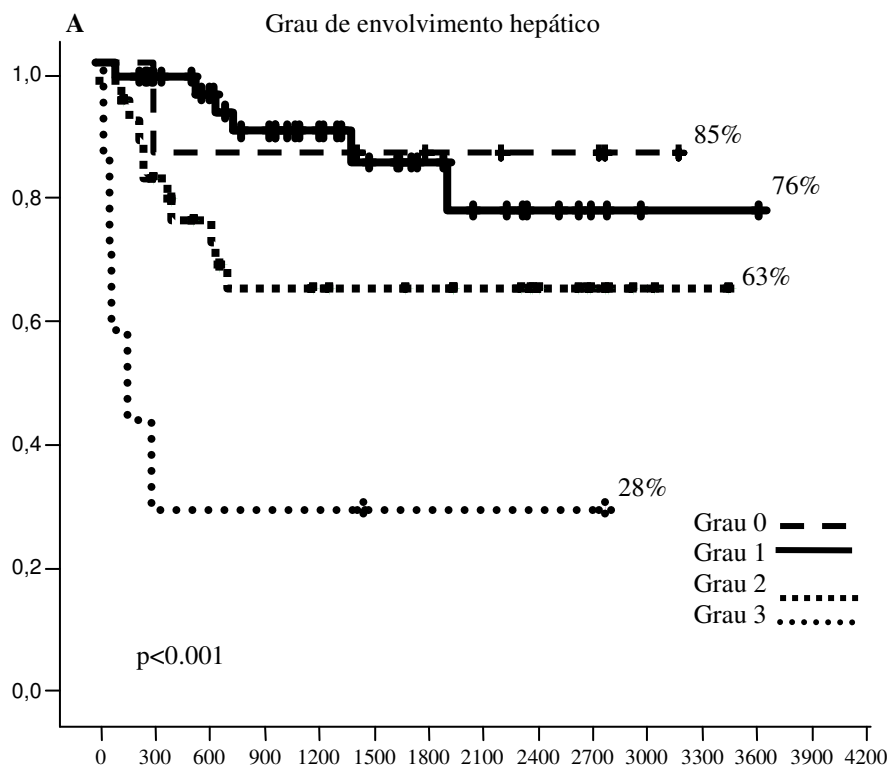


Figura 9. A SG (aos 5 anos) dependendo do grau de gravidade da DECHc (NIH) e do tipo de início foi de 82% nos doentes com DECHc leve independentemente do tipo de início e naqueles com DECHc moderada de novo, de 70% nos doentes com DECHc moderada e quiescente ou progressiva, 50% para os doentes com DECHc severa e *de novo* e 25% para os doentes com DECHc severa e quiescente ou progressiva



Dias pós-transplante

Figura 10. Impacto na SG dos diferentes órgãos afectados. A- Impacto do envolvimento hepático na SG. B- Impacto do ECOG na SG.

DISCUSSÃO

Ao longo dos anos têm sido descritos vários modelos para identificar características biológicas e clínicas com valor prognóstico nos doentes submetidos a transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos que desenvolvem DECHc.^{16,17} A maioria destes estudos foram realizados em doentes submetidos a transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos de medula óssea (TPHMO), contudo, as características da DECHc diferem substancialmente entre este e o transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos do sangue periférico (TPHSP). Existe uma maior incidência de DECHc nos doentes submetidos a TPHSP em relação ao TPHMO.¹⁸ Para além disto, o número de linhas de tratamento necessário para o controlo da DECHc é maior após TPHSP pelo que estes doentes requerem um maior tempo de duração do tratamento imunossupressor.^{19,26} Os estudos de Pavletic e col²⁰ referem que alguns factores prognósticos da DECHc podem ser próprios do TPHSP e que não se aplicam no TPHMO. Por consequência, são necessários modelos específicos para o TPHSP, para estabelecer subgrupos com prognóstico diferente que permitam a identificação de doentes que podem ser tratados com tratamento tópico e ou imunossupressão ligeira *versus* aqueles que necessitam de um tratamento mais agressivo, uma vez que a DECHc pode causar complicações graves que afectam seriamente a qualidade de vida e a sobrevivência. Esta última também está relacionada com o efeito enxerto contra tumor que diminui significativamente o risco de recaídas após transplante alogénico.^{24,27-29} O desenvolvimento de modelos apropriados com significado prognóstico nos doentes submetidos a aloTPHSP contribuirá para individualizar a estratégia da terapêutica imunossupressora.

O National Institute of Health²¹ propôs um novo sistema de classificação com o intuito de estabelecer critérios standardizados para o diagnóstico da DECHc, no qual se descreve a extensão e a gravidade de cada órgão ou região afectada em qualquer altura do tempo, para abordagem global da DECHc e indicação de tratamento tópico ou sistémico. No entanto esta classificação requer estudos de validação no sentido de definir o impacto prognóstico dos subgrupos de DECHc identificados como leve, moderado e severo, de acordo com este sistema.

Neste estudo confirmamos que a maioria dos doentes que apresentam DECHc são classificados, de acordo com os critérios “standard” (tabela 4)¹⁴, como extensa e só uma minoria apresenta DECHc limitada. Este facto contrasta com a classificação proposta pelo NIH (tabelas 5 e 6)²¹ na qual as três categorias apresentam um número similar de doentes o que permite uma melhor estratificação dos doentes para propósitos terapêuticos e de prognóstico. Ademais, alguns doentes que inicialmente foram classificados como tendo DECHc extensa foram retrospectivamente categorizados como DECHc leve. De acordo com o bom prognóstico deste grupo de doentes, poderia ser evitado o tratamento imunossupressor sistémico, de acordo com a classificação do NIH.

Em relação à mortalidade relacionada com a DECHc, as variáveis que pela análise univariante tiveram influência no resultado foram: 1- *Performance status* ao diagnóstico da DECHc, 2- Classificação NIH, 3- Tipo de início da DECHc. Com respeito ao envolvimento específico dos órgãos o grau de gravidade hepática e pulmonar influenciou significativamente o resultado nos doentes com DECHc. Estas variáveis foram identificadas em estudos anteriores como factores prognósticos independentes.²⁶ Pelo contrário no presente estudo não identificamos como factor prognóstico o número de plaquetas o que pode ser explicado pela mediana da contagem de plaquetas nestes doentes ao diagnóstico da DECHc ($179 \times 10^9/L$).^{16,17,20}

As variáveis anteriores, pela análise univariante, também tiveram influência na sobrevida global enquanto que no estudo multivariante apenas o tipo de início e a classificação NIH tiveram influência significativa no resultado, isto é, a DECHc *de novo* foi associada a prognóstico favorável enquanto que a DECHc severa de acordo com a classificação do NIH teve um impacto adverso na sobrevida global.

Baseado na análise multivariante foi desenvolvido um sistema de avaliação considerando o tipo de início e o grau de gravidade da DECHc que permitiu identificar quatro subgrupos claramente diferentes em termos de sobrevida global, 82%, 70%, 50% e 25% respectivamente (figura 9).

Estudos prévios mostraram que 30 – 70% dos doentes que sobrevivem mais de 100 dias após o transplante requerem tratamento imunossupressor por mais de dois anos.^{6,26,30} Neste estudo confirmamos, numa série homogénea de doentes submetidos a transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos de sangue periférico, que a classificação proposta pelo NIH e seu impacto no resultado, foi o factor prognóstico mais importante na avaliação do risco de recaída ao tratamento de primeira linha na DECHc, e juntamente com a presença de DECHa prévia, permitiram a identificação dos doentes que se encontravam sob tratamento imunossupressor no momento da última consulta. Desta maneira os doentes com DECHc leve apresentaram uma probabilidade significativamente maior de estar sem tratamento imunossupressor em relação aos doentes com DECHc moderada e severa.

Conclusão: A classificação do NIH tem valor prognóstico nos doentes submetidos a transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos de sangue periférico e em conjunto com o tipo de início devem ser considerados como factores de previsão da evolução nos doentes que desenvolvem DECHc. Estes parâmetros devem ser tomados em consideração no sentido de adaptar a estratégia do tratamento imunossupressor ao risco que apresenta o doente.

Bibliografía

1. *The EBMT handbook*. Haematopoietic stem cell transplantation, 2004, pag 163, chapter 11.
2. Przepiorka D, Smith TL, Folloder J et al. Risk factors for acute GVHD after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* 1999;94: 1465-1470.
3. Molita M, Kneutz M, Michallet M et al. Chronic graft versus host disease after allogeneic stem cell transplantation, long term results of a randomized study. *Blood* 2002: 100(9) 128-134.
4. Díez-Campelo M, Pérez-Simón JA, Gonzalez Porras JR, et al. Quality of life assessment in patients undergoing reduced intensity conditioning allogeneic vs autologous transplantation: results of a prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(8): 729-738.
5. Powel R, Metha J, Kulkarni S, et al. Allogeneic blood and bone marrow stem cell transplantation in haematological malignant diseases; a randomized trial. *Lancet* 2000; 355(9211): 1231-1237.
6. Socié G, Stone JV, Wingard JR et al. Long term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med* 1999; 341(1): 14-21.
7. Duell T, Van Lint MT, Ljungman P et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 1997; 126(3): 184-192.
8. Pérez Simón JA, Sánchez-Abarca I, Díez-Campelo M, Caballero D, San Miguel J. Chronic Graft-Versus-Host Disease. Pathogenesis and clinical management *Drugs* 2006; 66(8): 1041-1057.
9. Wingard JR, Piantadosi S, Vogelsang GB et al. Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Blood* 1989; 74(4): 1428-1435.
10. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, et al. Risk factors of graft-versus-host disease after HLA- identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75 (12): 2459-2464.
11. Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft versus host disease. *Blood* 2005; 105: 4200-4206.
12. Randolph SS, Gooley TA, Warren EH, Appelbaun FR, Riddell SR. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103: 347-352.
13. Christopher F Fraser, K Scout Baker: The management and outcome of cGVHD. *British Journal of Haematology* 2007, 138: 131-145.

14. Shulmann HM, Sullivan KM, Leiden PL et al. Chronic-graft-versus-host disease in man: a clinic pathologic study of 20 long term Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69: 204-217.
15. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, Lee MB, Rimm AA, Bortin MM. Consensus among bone marrow transplanters for diagnosis, grading and treatment of chronic graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 247-254.
16. Akpek G, Zahurak M, Piantadosi S, et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft versus host disease. *Blood* 2001; 97: 1219-1226.
17. Lee SJ, Klein JP, Barret AJ, Ringden O, Antin JH. Severity of chronic graft versus host disease: association with treatment related mortality and relapse. *Blood* 2002; 100: 406-414.
18. Allogeneic Peripheral Blood Stem-Cell Compared With Bone Marrow Transplantation in the Management of Hematologic Malignancies: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Nine Randomized Trials. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5074-5087.
19. Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* 2002;100(2): 415-419
20. Pavletic S, Smith L, Bishop M et al. Prognostic factors of chronic graft versus host disease after blood stem cell transplantation. *Am J Hematology* 2005; 78: 265-274.
21. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institute of Health Consensus Development project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology Blood Marrow Transplantation* 2005 11:945-956.
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40:373-383.
23. Mohamed L Sorrow, Michael B. Maris, Rainer Store, F Baron, BM Sandmaier, D G Maloney, B Storer. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106(8): 2912-2919.
24. Pérez-Simón JA, Díez-Campelo M, Martino R, et al. Impact of CD34+ cell dose on the outcome of patients undergoing reduced intensity conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102(3): 1108-1013.
25. Pavletic S, Martin P, Lee SJ, et al. Measuring Therapeutic Response In Chronic Graft-Versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group Report. *Biology Blood Marrow Transplantation* 2006; 12(3): 252-266.

26. Stewart BI, Storer B, Storek J, et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2004; 104: 3501-6.
27. Valcarcel D, Martino R, Caballero D, Martín J, Ferra C, Nieto JB. Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced intensity allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *J Clin Oncol.* 2008 feb1; 26 (4): 577-84.
28. Pérez Simón JA, Caballero D, Mateos MV, San Miguel JF. Graft vs host disease and graft vs myeloma effect after non-myeloablative allogeneic transplantation. *Leukemia Lymphoma* 2004; 45(9): 1725-9.
29. Martino R, D Caballero, Pérez-Simón JA, et al. Evidence for a Graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002; 100(6): 2243-5.
30. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biology Blood Marrow Transplantation* 2003; 9: 215-33
31. Ringden O, Hermans J, Labopin M, et al. The highest leukemia-free survival after allogeneic bone marrow transplantation is seen in patients with grade I acute graft-versus-host disease. Acute and Chronic Leukemia Working Parties of the European Group of Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia Lymphoma* 1996;24:71-9.
32. Pérez-Simón JA, Caballero D, Lopez-Pérez R, et al. Chimerism and minimal residual disease monitoring after reduced intensity conditioning (RIC) allogeneic transplantation. *Leukemia* 2002; 16 (8): 1423-31.