

COMPLICAÇÕES POUCO HABITUAIS DA TRANSPLANTAÇÃO DE MEDULA ÓSSEA (TMO). Experiência da Unidade de TMO do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, Centro de Lisboa.

M.M. ABECASSIS

Unidade de Transplantação da Medula. Instituto Português de Oncologia Centro de Lisboa.

RESUMO

A TMO tem sido utilizada com sucesso ao longo dos últimos 20 anos no tratamento de patologias tão variadas como as leucemias agudas e crónicas, aplasias medulares graves, formas graves de talassemia imunodeficiências congénitas graves e doenças metabólicas resultantes de deficiências enzimáticas no sistema retículo-endotelial. Apesar do sucesso global desta abordagem, que tem permitido a cura de numerosos doentes, a ocorrência possível de diversas complicações, nomeadamente das relacionadas com a toxicidade do condicionamento, a ocorrência da reacção do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) e pneumonite intersticial é bem conhecida das equipas de transplantação. Há, no entanto, outras complicações menos frequentes, descritas sobretudo em centros que transplantam grande número de doentes. Na nossa Unidade, entre Maio de 1987 e Maio de 1991, em 60 doentes transplantados tivemos oportunidade de observar um conjunto de complicações pouco habituais como encefalite por toxoplasma, miasthenias gravis e necrose asséptica do osso, situações que põem problemas de diagnóstico e terapêutica consideráveis.

SUMMARY

Unusual complications in bone marrow transplant. Experience of the BMT Department of the Portuguese Institute of Oncology of Francisco Gentil, Lisbon Centre

Over the past 20 years allogeneic bone marrow transplantation has been increasingly utilized in the treatment of acute and chronic leukemias, aplastic anemia, severe forms of thalassemia, immunodeficiency syndromes and metabolic disorders due to a lack of specific enzymes in the monocyte-macrophage system. Despite the overall success of this approach and besides the so-called classic complications arising from the toxicity of the conditioning regimen, occurrence of GVH disease and interstitial pneumonitis, there are other less common complications which have been reported mainly by teams transplanting on a large number of patients. With only a limited experience, concerning 60 patients with transplants between May 1987 and May 1991, we have seen some unusual complications such as toxoplasma encephalitis, myasthenia gravis and aseptic bone necrosis, which may give rise to difficult diagnostic and therapeutic decisions.

INTRODUÇÃO

A transplantação da medula óssea (TMO) é hoje largamente utilizada no tratamento de diversas patologias relacionadas com o sistema linfo-hematopoiético e cuja abordagem por processos convencionais raramente, ou nunca, conduz à cura.

Com a introdução da TMO na clínica, há cerca de 20 anos, cedo se tornou evidente que além de riscos inerentes ao período de aplasia prolongado que precede a recuperação adequada da nova medula, podem surgir um certo número de complicações mais ou menos frequentes, no quotidiano das Unidades de transplantação e que resultam da toxicidade do regime de condicionamento, da ocorrência da doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) e, mais tardiamente, da pneumonite intersticial associada sobretudo a infecção por citomegalovírus^{1,2}.

Com o aumento progressivo do número de doentes transplantados e a maior duração dos respectivos *follow-ups* surgiram outras complicações, não tão frequentes e por isso mesmo descritas sobretudo em centros com um número considerável de doentes transplantados. O número e a natureza

destas complicações é extremamente variado e complexo e pareceu-nos interessante analisar a nossa experiência porque apesar do número limitado de doentes tratados tivemos já oportunidade de observar complicações pouco habituais que nos colocam problemas de diagnóstico e terapêutica.

Assim, em relação à toxoplasmose³, observámos 3 casos de infecção activa post-transplante, sendo 2 de localização cerebral, cujos quadros clínicos são resumidos:

Caso 1 — doente de 24 anos transplantada por aplasia medular grave, diagnosticada 4 anos antes e previamente tratada com soro anti-linfocitário. Desenvolveu um quadro de GVH agudo grau II que evoluiu para GVHD crónica extensa. Seis meses após a TMO surge um síndrome febril com queda do estado geral, acentuadas atrofia musculares e um episódio convulsivo tipo grande mal tendo a TAC revelado múltiplas lesões com captação de contraste em anel. A trombocitopenia grave não permitiu biópsia cerebral e a doente é tratada com sulfadiazina e pirimetamina, sem evolução favorável das lesões na TAC repetida 20 dias após o início do tratamento. A doente vem a falecer cerca de 3 semanas mais tarde.

Caso 2 — doente de 41 anos, transplantada por leucemia

mieloide crônica em fase crônica, diagnosticada 8 meses antes. Quando da avaliação pré-TMO, tanto a doente como a dadora eram seronegativas para toxoplasma (ELISA), mas quando da admissão na UTM os resultados repetidos mostraram seroconversão com positividade para Ig G e Ig M, traduzindo infecção recente, pelo que iniciou terapêutica com espiramicina (3 g/dia, durante 31 dias). Ao longo deste período de tratamento verificou-se elevação acentuada dos níveis de ciclosporinemia, presumivelmente por interação dos 2 fármacos. Cerca de 3 semanas após TMO desenvolveu-se um quadro de astenia e adinamia profundas, surgem alterações electrocardiográficas sugestivas da isquemia do ventrículo esquerdo e quadro febril resistente a antibioterapia de largo espectro e ganciclovir, adicionando por ter positivado o IEA-CMV no sangue periférico, e ainda gamaglobulina humana em alta dose, por via e.v. O quadro clínico é então dominado por grande prostração da doente, febre persistente e confusão mental ligeira. A TAC craneana efectuada revela extensa lesão intracerebral esquerda, justaventricular, com captação de contraste em anel. Dado o estado da doente, a acentuada trombocitopenia e baseando-nos na evidência anterior de infecção recente por toxoplasma, inicia terapêutica com sulfadiazina e pirimetamina, que mantém até à data. Tem-se verificado uma evolução muito lenta, mas favorável, dos aspectos radiológicos e uma recuperação completa do quadro clínico, sem sequelas neurológicas.

A apreciação destes casos permite-nos tirar algumas conclusões: a resposta radiológica ao tratamento adequado da toxoplasmose cerebral é muito mais lenta do que a que se verificou noutras situações, nomeadamente na SIDA; a profilaxia e/ou tratamento com espiramicina não é eficaz e pode intervir com os níveis de ciclosporinemia; e a necessidade de manter um alto índice de suspeita em relação à ocorrência desta complicação, sendo obrigatório o conhecimento prévio do grau de imunização do dador e do receptor.

A ocorrência de **miastenia gravis** ⁴ é rara no post-TMO, dado que o grupo de Seattle apenas a observou em dois casos numa série de 1.800 doentes transplantados e na literatura mundial, o número de casos descritos até 1988 era apenas de 7, todos eles ocorridos no contexto de GVH crônico. O nosso doente, de 19 anos, tinha sido transplantado 3 meses e meio antes, por leucemia mieloide crônica, tendo desenvolvido no período post-transplante manifestações de GVH agudo grau III, surgindo então com um quadro clínico caracterizado por ptose palpebral acentuada, diplopia e diminuição da força muscular, mais acentuada após o esforço e melhorando com repouso, tendo a resposta ao teste do Tensilon sido fortemente positiva. Infelizmente a situação clínica agravou-se rapidamente com o aparecimento de pneumonite intersticial por CMV não tendo sido possível realizar os restantes exames complementares (anticorpos contra os receptores de acetilcolina e estudos electromiográficos).

É possível que no decorrer da reconstituição imunológica post-TMO, os linfócitos B do dador reconheçam determinantes antigénicos estranhos nos receptores de acetilcolina do hospedeiro e é interessante verificar que num estudo recente de 54 doentes transplantados, 11 desenvolveram esses anticorpos, sem que nenhum deles tenha apresentado manifestações clínicas — em alguns desses doentes detectaram-se igualmente anticorpos anti-idiotipo dirigidos contra as regiões idiotípicas dos anticorpos anti-receptores da acetilcolina, provavelmente neutralizando a sua actividade. Há ainda a referir que, em nenhum dos casos descritos até à data, se verificou o aparecimento de miastenia gravis no dador. Trata-se pois, provavelmente, de uma situação em que as alterações imunológicas associadas a um quadro de

GVH crônico impedem a modulação da resposta antígeno/anticorpo específica.

A **necrose asséptica** do osso ⁵ é outra complicação descrita recentemente e com uma frequência estimada de 10% em doentes que sobrevivem dois ou mais anos após TMO, sendo portanto, uma complicação tardia. Relaciona-se com a utilização de corticosteroides na profilaxia ou tratamento de reacção de GVH, não sendo sequer necessário um tratamento prolongado. Na nossa casuística temos 3 doentes atingidos:

Caso 1 — doente de 26 anos, transplantado por leucemia mieloblástica aguda em 2.^a remissão e cujo quadro clínico se inicia 18 meses após TMO com dores na articulação coxo-femural direita, sendo a cintigrafia óssea sugestiva do diagnóstico, que é confirmado por ressonância magnética; foi submetido a uma intervenção conservadora visando a descompressão venosa local, com melhoria sintomática, mas vem a falecer por recaída da doença original 6 meses mais tarde. Tinha feito corticoterapia prolongada para controlo de GVH agudo/crônico.

Caso 2 — doente de 20 anos, transplantada por aplasia medular grave após ter sido tratada, sem sucesso, com corticoterapia, anti-timocitino e GM-CSF. Fez corticoterapia em dose decrescente no período post-TMO durante 4 meses e cerca de 1 ano depois refere dores bilaterais nas coxo-femurais, sendo os aspectos radiológicos e cintigráficos compatíveis com o diagnóstico. A situação clínica actual, passados dois anos do início da sintomatologia, é estacionária e a doente tem uma vida activa, com ocupação profissional em *full-time*.

Caso 3 — doente de 16 anos, transplantado por leucemia linfoblástica aguda em 2.^a remissão, com períodos prolongados de corticoterapia post-TMO e queixas dolorosas na coxo-femural direita, sem alterações radiológicas mas com cintigrafia sugestiva de processo bilateral, detectado 14 meses após TMO.

Nestes 3 casos, a dor localizada foi a manifestação clínica inicial, não havendo alterações radiológicas na ocasião mas já com alterações cintigráficas, sendo a ressonância magnética o exame ideal para um diagnóstico seguro. A abordagem cirúrgica desta complicação pode ser feita com sucesso, tal como foi demonstrado pelo grupo de Sidney, que advoga a utilização de hemi-artroplastias, por serem mais acessíveis a uma revisão periódica.

Os doentes submetidos a TMO, sobretudo se alogeneica, encontram-se sujeitos a um número considerável de complicações que podem ultrapassar as convencionalmente consideradas e cuja natureza se irá provavelmente alargar na proporção dos doentes transplantados e da duração dos respectivos *follow-ups*. Não obstante, o sucesso obtido com a TMO é inegável e a sua realização, quando indicada, não deve ser questionada.

BIBLIOGRAFIA

1. CHAMPLIN R., GALE R.P.: The early complications of bone marrow transplantation. *Semin Hemat* 1984; 21: 101.
2. DEEG H.J., STOROB R., THOMAS E.D.: Bone marrow transplantation: a review of delayed complications. *Br J Hematology* 1984; 57: 185.
3. HIRSCH R., BURKE B.A., KERSEY J.H.: Toxoplasmosis in bone marrow recipients. *J Pediatrics* 1984; 105: 426.
4. NELSON K.R., Mc QUILLLEN M.P.: Neurologic complications of graft-versus-host disease. *Neurologic Clinics* 1988; 6: 377.
5. ATKINSON K., COHEN M., BIGGS J.: Avascular necrosis of the femoral head secondary to corticosteroid therapy for graft-versus-host disease after marrow transplantation-effective therapy with hip arthroplasty. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 421.