

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Características dos doadores de medula óssea e seu impacto no desfecho dos
pacientes submetidos a Transplante alogênico no Hospital de Clínicas de
Porto Alegre**

Porto Alegre
2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE
MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Características dos doadores de medula óssea e seu impacto no desfecho dos
pacientes submetidos a Transplante alogênico no Hospital de Clínicas de
Porto Alegre**

Alessandra Aparecida Paz

Orientador: Dra: Lucia Mariano da Rocha Silla

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2015

Banca Examinadora

Professora Doutora Liane Esteves Daudt –PPGSCA-UFRGS

Professora Doutora Bruna Amorin-PPGCM-UFCSPA

Professora Doutora Maria Lucia Scroferneker_PPGCM-UFRGS

Doutora Maria Aparecida da Silva-PPGCM-CCC-UFRGS

Agradecimentos

À minha família pelo amor incondicional e pelo apoio irrestrito

Aos meus Avós, exemplos de vida nos quais tenho minha inspiração.

À minha orientadora Professora Lucia Silla, pela paciência e carinho com que conduziu minha orientação e pela sua amizade durante todos estes anos de convivência.

Aos meus Colegas Hematologistas, que além de colegas foram mestres na minha formação durante a residência no serviço de Hematologia do HCPA.

À equipe de enfermagem da Unidade de Ambiente Protegido e TCTH sem a qual seria impossível realizar tudo que realizamos.

Aos colegas do PATCH, pelas horas de convívio e troca de experiências.

Ao Rodrigo, pelo companheirismo e compreensão.

A Lisandra pela parceria e amizade, compartilhando vitórias e derrotas.

Às minhas amigas Mariana Michalowski e Claudia Astigarraga, pela amizade

Ao Felipe e a Monise pela ajuda na coleta de Dados.

Aos pacientes e aos doadores de medula óssea sem os quais nada disso seria possível.

À Universidade Federal do Rio Grande Do Sul e ao Programa de Pós-Graduação de Ciências Médicas pelo apoio dado.

Resumo

Introdução: O Transplante de Célula Tronco Hematopoiética (TCTH) é um tratamento potencialmente curativo para muitas desordens hematológicas. A disparidade HLA entre doador e receptor é um fator crítico para os resultados do TCTH. No entanto novas evidências tem demonstrado que outros fatores como a fonte de célula tronco, o tipo de condicionamento e fatores relacionados aos doadores, entre eles o sexo, a idade e o status sorológico para Citomegalovirus (CMV) podem influenciar os desfechos do procedimento.

Objetivo: Avaliar as características dos doadores de medula óssea e seu impacto nos desfechos do TCTH em um centro do Sul do Brasil.

Métodos: Foram avaliadas retrospectivamente as características dos doadores como sexo, idade, presença de exposição previa ao CMV, incompatibilidade ABO e suas relações com a ocorrência de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda e crônica, a mortalidade relacionada ao transplante (do inglês tumor related mortality – TRM) sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida Global (SG) em todos os pacientes submetidos a TCTH alogênico em um único centro durante o período de 1994 a 2012.

Resultados: 347 pacientes foram incluídos na análise. O TCTH aparentado foi significativamente mais freqüente que o não aparentado (81.2 x 18.7), a mediana de idade foi de 34 (1-61) para os receptores e 33 (1-65) para os doadores. Na análise multivariada a presença de DECH agudo (33% vs 47%) $p=0,04$ e ter doadores mais idosos (>40 anos) foram associados a uma redução de SG em 5 anos (41% vs 52%) $p=0,038$. Ter um doador acima de 40 anos aumenta significativamente a incidência de DECH aguda (52% vs 65,8%) $p=0,03$ e crônica (60% vs 43%) $p=0,015$. O sexo do doador, presença de CMV e incompatibilidade ABO não tiveram influencia nos desfechos.

Conclusão: Em um centro único avaliado receber um transplante de CTH de doadores acima de 40 anos aumenta a incidência de DECH aguda e crônica e influencia negativamente na SG.

PALAVRAS CHAVE: Transplante de Célula Tronco Hematopoiética, Idade doador, sexo doador, incompatibilidade ABO, Citomegalovirus, Doença do Enxerto contra Hospedeiro.

ABSTRACT

Background: Hematopoietic Stem cell Transplantation (HSCT) is a curative treatment for many patients with hematological disorders. Donor – recipient genetic disparity, especially involving the HLA systems is a critical factor for HSCT outcome. There are increasing evidences, however that other issues as source of stem cell, conditioning regimen, donor gender, age and CMV infection can affect HSCT outcomes.

Objective: To study the influence of donor's characteristics on the HSCT outcomes in a south Brazilian population subjected to allogeneic SCT in a single center.

Methods: We retrospectively evaluated donor characteristics such as gender, age, CMV serologic status and ABO compatibility and its relation to the occurrence of acute and chronic graft versus host disease (GVHD), disease free survival (DFS) and overall survival (OS) in all patients submitted to related and unrelated allogeneic HSCT, performed between 1994 and 2012.

Results: Overall 347 consecutive HSCT were included in this analysis. Related HSCT was significantly more frequent than unrelated (81.2% x 18.7%); donor and recipient median age were 34 (1- 61) and 33 (1-65), respectively. In the multivariate analyses, presence acute GVHD (33%vs 47%) $p=0.04$, with relative risk and donors older than 40 years old was associated with lower probability of OS in 5 years (41% vs 52%) $p=0,038$ and higher rate of acute (65.8%vs 52%) $p=0.03$ and chronic GVHD (43% vs 60%) $p=0,015$. Donor's sex, CMV status, ABO incompatibility have not influenced 5-years survival.

Conclusions: In a single center population of patients submitted to related and unrelated HSCT in southern Brazil donor older then 40 years of age is a factor negatively influencing HSCT outcome.

KEYWORDS: Stem cell Transplantation, donor age, donor sex, ABO incompatibility, Graf versus Host Disease.

LISTA TABELAS DA REVISÃO

Tabela 1 - Fases do TCTH e infecções relacionadas	35
Tabela 2 –Estadiamento DECH agudo.....	38
Tabela 3: sinais e sintomas de DECH crônica.....	41

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO:

Table I: Patient and donor's characteristics	73
Table II: Univariate analyses to acute or chronic GVHD.....	74
Table III. Univariate by log-rank test analysis OS.....	75
Table IV: Results of multivariate cox regression analysis OS.....	76
Table V-Multivariate Cox Regression forTRM.....	76
Table VI: Results univariate analyses by log-rank test of DFS.....	77

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

SIGLA	Significado
AP	Aparentado
APC	Célula Apresentadora de Antígenos
BUCY	Bussulfano e Ciclofosfamida
BOOP	Bronqueolite Obliterante
CTH	Célula Tronco Hematopoiética
CTP	Célula Tronco Periférica
CY/TBI	Ciclofosfamida /Irradiação Corporal Total
CMV	Citomegalovírus
CTL	Linfócitos T Citotóxicos
DECH	Doença do Enxerto Contra Hospedeiro
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
GY	Gray
GVL	Enxerto contra leucemia
GCSF	Fator estimulante de colônias de crescimento
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IL	Interleucina
IFN	Interferon
KIR	Killer Cell Immunoglobuline-Like Receptors

LLA	Leucemia Linfoide Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
LNH	Linfoma Não Hodgkin
LH	Linfoma de Hodgkin
MHC	Complexo Maior de Histocompatibilidade
MO	Medula Óssea
MSC	Mesenquimais
NAP	Não Aparentado
NIHC	National Institute of Health Consensus
RIC	Condicionamento Intensidade Reduzida
RI	Incidência recaída
STRs	Short tandem repeat (STR) testing
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeos simples
SOS	Síndrome Obstrutiva Sinusoidal
TCTH	Transplante de Célula Tronco Hematopoiética
TBI	Irradiação corporal total
TMO	Transplante de Medula Óssea
TNF	Fator Necrose Tumoral
TRM	Mortalidade Relacionada ao Transplante
REDOME	Registro Brasileiro de doadores de medula

ÍNDICE

1. Introdução.....	15
2. Revisão da Literatura.....	18
2.1. Estratégias para Localizar e Selecionar as Informações.....	18
2.2. Histórico.....	20
3. Indicações Atuais.....	23
4. Aspectos Imunogenéticos do TCTH.....	26
4.1. Técnicas de tipagem HLA.....	27
5. Fatores Genéticos não-HLA	28
6. Fontes de Células Tronco Hematopoiéticas	30
7. Condicionamentos.....	31
8. Enxertia.....	32
9. Complicações TCTH	33
9.1. Complicações Precoces.....	33
9.2. Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Aguda.....	35
10. Complicações Tardias.....	39
10.1 Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Crônica	39
10.2. Outras Complicações Tardias.....	42
11. Outros Fatores de risco Relacionados com o Doador.....	43
11.1 Incompatibilidade ABO.....	43
11.2. Sorologia para Citomegalovírus.....	45

11.3. Sexo dos Doadores.....	46
11.4. Idade dos Doadores.....	47
12. Justificativa.....	49
13. Objetivos.....	50
13.1. Objetivo Principal.....	50
13.2. Objetivos Secundários.....	50
14. Referências Bibliográficas da Revisão.....	51
15. Artigo em Inglês.....	61
16. Tabelas.....	73
17. Considerações Finais.....	78
18. Perspectivas Futuras.....	79

1-Introdução

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) Alogênico é o tratamento de escolha para muitos pacientes portadores de desordens hematopoiéticas congênitas, adquiridas, ou neoplasias. (1) Desde 1968, data da identificação do antígeno leucocitário humano (HLA), foram anos de pesquisa e aprimoramentos, gerando melhores resultados no TCTH e desencadeando a ampla variedade de aplicações atuais. (2)

O objetivo do TCTH é substituir os sistemas imunológicos e hematopoiéticos doente do receptor pela célula-tronco hematopoiética (CTH), obtida da medula óssea ou de outras fontes de um doador HLA compatível saudável. (1) O principal critério de escolha do potencial doador é o grau de histocompatibilidade com o receptor, pois o risco tanto da rejeição do enxerto quanto da Doença do Enxerto contra Hospedeiro (DECH) aumenta com as disparidades HLA. (3)

O doador HLA compatível aparentado (AP) tem sido considerado o doador ideal. No entanto, somente 25% a 30% dos candidatos ao procedimento encontrarão um doador familiar compatível. (4,5) Com o aumento dos registros internacionais de doadores, cerca de 70% dos pacientes encontrarão um doador alternativo não aparentado (NAP) HLA compatível ou parcialmente compatível. (6)

Para a realização do procedimento, o paciente é submetido à quimioterapia de altas doses associada ou não a radioterapia (condicionamento), visando criar espaço e imunossupressão suficientes para proporcionar a pega do enxerto. (1). A toxicidade relacionada ao condicionamento mieloablativo requer cuidados de suporte intensos e pode ser causa importante de mortalidade relacionada ao transplante (TRM) .(7)(8) Novos regimes de condicionamento têm sido empregados, com redução de intensidade, permitindo o uso do TCTH em pacientes portadores de comorbidades ou com idade mais avançada. (8,9)

A despeito dos avanços nos testes imunológicos e da melhoria das medidas de suporte do TCTH, a Doença do Enxerto contra Hospedeiro (DECH) permanece como uma causa de morbidade e mortalidade significativa .(10) A DECH é resultado da reação dos linfócitos competentes do doador contra os antígenos expressos nos

tecidos do receptor .(11) A DECH aguda é responsável por altas taxas de mortalidade no período precoce e a crônica é responsável pela redução da qualidade de vida e também causa importante de mortalidade no período tardio.(12) Ambas resultam da alorreatividade entre o doador e o receptor, e sua intensidade está diretamente ligada ao grau de compatibilidade HLA. (5,13)

Existem variáveis conhecidas que influenciam o resultado do TCTH, como o tipo e o status da doença do receptor, a fonte de célula-tronco utilizada, regimes de condicionamento, complicações infecciosas e o desenvolvimento ou não de DECH. (6,14,15) Outras ainda, não totalmente definidas, estão diretamente ligadas aos doadores, tais como o grupo sanguíneo ABO, sexo, idade e a infecção prévia pelo citomegalovírus (CMV). (6,16,17)

Diferentemente do transplante de órgãos sólidos, o TCTH pode ser realizado com incompatibilidade ABO entre doador e receptor. (18,19) Atualmente, cerca de 30% a 50% dos TCTH são realizados com essa incompatibilidade, pois os grupos ABO são herdados independentemente dos antígenos do HLA. (20)

Os antígenos eritrocitários são, na sua maioria, carboidratos ou proteínas presentes na membrana da hemácia. Existe uma variedade de sistemas eritrocitários reconhecidos, porém, devido a sua maior antigenicidade e ausência da necessidade de exposição prévia, o sistema ABO, dividido em grupos A, B, AB e O, descrito em 1900 por Landsteiner, é o que tem maior importância transfusional.(21)

É bem determinado que a incompatibilidade ABO maior ou menor aumenta o risco de reações hemolíticas, no entanto, aparentemente, não interfere nos resultados do TCTH. Além disso, as mudanças recentes na profilaxia de DECH e melhora no suporte para esses pacientes têm reduzido as taxas de mortalidade, o que poderia minimizar o efeito, se houver, da incompatibilidade ABO. (17)

Outro fator do doador que tem demonstrado influência no desfecho do TCTH é a infecção prévia pelo CMV. Sabe-se que a reativação e doença por CMV é uma causa importante de morbimortalidade nesses pacientes. (22) Antes do desenvolvimento de métodos diagnósticos que permitissem uma detecção precoce e com isso o tratamento preemptivo, a doença por CMV já foi uma das principais causas de mortalidade no TCTH. (23)

Quanto ao gênero, o fato de termos um doador feminino e um receptor masculino parece aumentar o risco de DECH e de um resultado desfavorável, principalmente se a doença do receptor for maligna (6). Acredita-se que isso se deva aos antígenos do complexo menor de histocompatibilidade, que podem estar presentes no cromossomo Y. (24,25) Além disso, doadoras multíparas são mais expostas a antígenos HLA dos fetos, o que as leva a apresentar uma alorreatividade maior. (24,26)

A frequência de receptores com mais de 50 anos vem gradativamente aumentando, principalmente devido ao uso de regimes de condicionamento reduzidos. (27) Doadores aparentados tendem a ter idade semelhante à dos receptores, conseqüentemente aumentando a taxa de doadores considerados idosos. (28) As conseqüências disso no TCTH ainda não estão totalmente elucidadas, e questionamentos como a capacidade de regeneração hematopoiética da CTH do doador idoso têm surgido. (27) Ter um doador idoso pode ser um fator de risco para DECH aguda e crônica. (6)

Este estudo foi delineado para definir qual o impacto das características do doador nos resultados do TCTH em nosso Centro.

2.Revisão da Literatura

2.1.Estratégias para Localizar e Selecionar as Informações

Esta revisão de literatura esta focada nos aspectos relacionados entre as características dos doadores de medula óssea e seu impacto nos principais desfechos do TCTH, com DECH agudo e crônico, sobrevida Livre de doença e sobrevida Global. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed e banco de teses da CAPES, no período de 1960 a 2014.

Foram realizadas buscas através dos termos:

1-Stem cell transplantation

2-Graft versus host disease

3- Overall survival

4- Peripheral Stem Cell transplantation

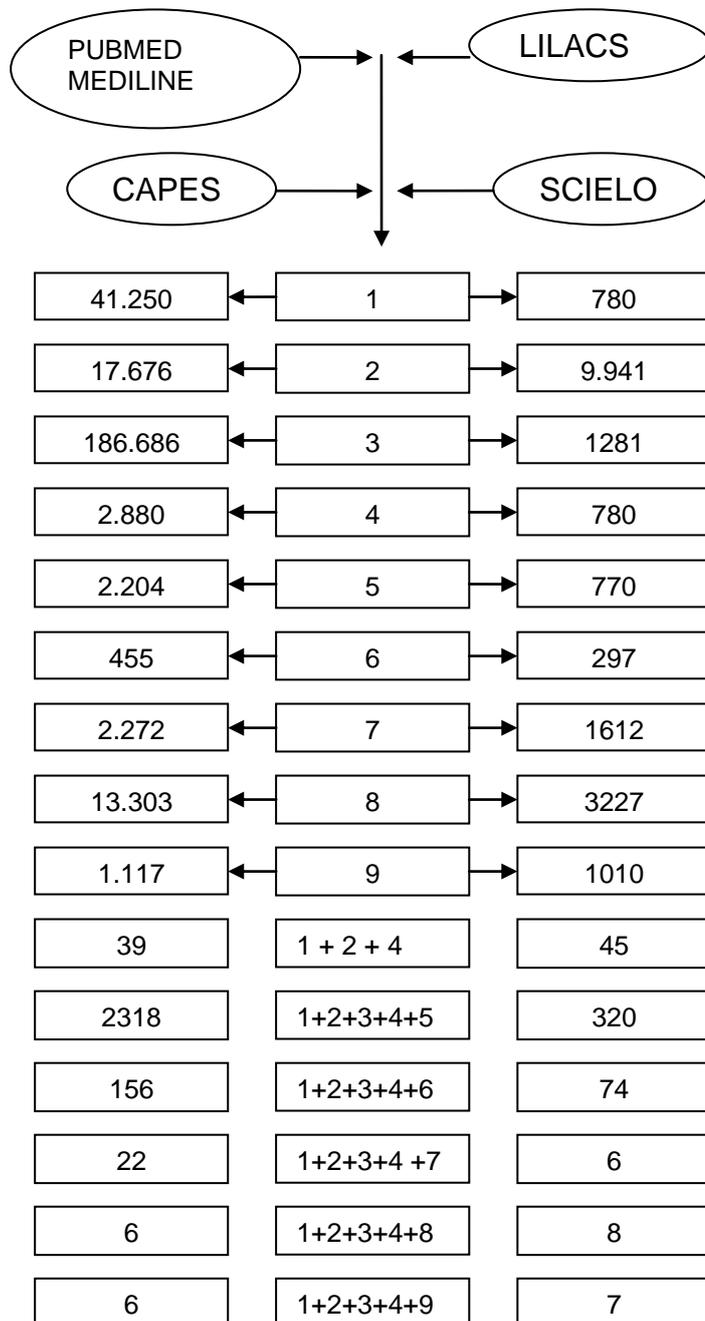
5- Cord blood

6- Donor sex

7- Donors age

8- ABO Incompatibility

9- CMV status



1- Stem cell transplantation

2- Graft versus host disease

3- Overall survival

4- Peripheral Stem Cell transplantation

5- Cord blood

6- Donor sex

7- Donors age

8- ABO Incompatibility

9- CMV status

2.2 Histórico

O TCTH ou Transplante de Medula Óssea (TMO), como foi nominado primordialmente, teve o início do seu desenvolvimento em 1939, quando foram realizadas pequenas infusões de medula óssea em animais sem nenhum resultado. (1)

Durante a Segunda Guerra Mundial, Recker e colegas estudaram a possibilidade de uso da medula óssea (MO) em cães submetidos a irradiação no intuito de reconstituir a hematopoese. (1). Eram utilizados em torno de 350 cGy de irradiação e posterior infusão de medula óssea, e nesse experimento não houve a reconstituição da hematopoese, pois provavelmente a dose de irradiação não era suficiente para promover a imunossupressão necessária para a pega do enxerto. (1). Em 1949, Jacobsen relatou que o uso de irradiação com proteção do baço em ratos permitia aos animais a recuperação hematológica. Posteriormente, provou-se possível a reconstituição da hematopoese com irradiação esplênica em ratos e implantes esplênicos em peritônio dos mesmos. Surgia nesse momento a hipótese de que a regeneração hematopoiética ocorria devido a fatores associados aos implantes. (1). Já em 1954, foram feitos estudos com infusão de MO singênica em ratos, em que se conseguiu observar até 100 dias de sobrevivência. No entanto, quando a infusão era alogênica, a sobrevivência era em torno de 30 dias, com a morte secundária ao desenvolvimento de uma doença ainda desconhecida. (1,29)

Em 1957, Thomas e Ferreb (31) iniciaram estudos clínicos com pacientes portadores de neoplasias hematológicas em fases terminais. (1,30). Foram 6 pacientes tratados com irradiação e infusões intravenosas de medula óssea. Um paciente apresentou pega do enxerto de forma transitória. Muitos investigadores tentariam o mesmo, sem sucesso. (1)

Em 1959, Thomas reportou o caso de um paciente portador de leucemia em fase terminal que foi tratado com 850 Gy de TBI e infusão de medula óssea do irmão gêmeo idêntico saudável. (31). Essa dose de irradiação causaria pancitopenia prolongada e morte do indivíduo, porém, o paciente recuperou a função hematopoética e permaneceu em remissão por um período de 4 meses. Esse caso foi capaz de demonstrar não somente que a irradiação associada à infusão de

medula óssea tinha efeito antileucêmico, mesmo em doença avançada, mas também demonstrou que a infusão de MO compatível poderia restaurar a função medular em humanos expostos a altas doses de irradiação. (31) O TCTH então poderia ser uma opção terapêutica não somente para resgate dos efeitos da irradiação, mas também em patologias como aplasias, leucemias e outras doenças da medula óssea e do sistema linfóide, pois era capaz de reconstituir o sistema hematopoiético. (1)

Em 1954, Miescher e Fauconnet reconheceram anticorpos induzidos por transfusão e por gravidez que reagiam contra leucócitos e, em 1958, Dausset e Rood identificaram os Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) e seu caráter hereditário. (1, 32, 33,34) Numerosos estudos se seguiram com a finalidade de elucidar o papel do HLA nos transplantes. (1)

Estudos em cães comprovaram que a pega do enxerto era superior naqueles em que o HLA era compatível. (1, 35). Ao mesmo tempo, comprovou-se que o transplante renal tinha uma chance menor de rejeição quando realizado entre irmãos HLA compatíveis. (36)

Após a identificação do sistema HLA no final dos anos 60 e da melhoria dos aspectos de suporte, como a medicina transfusional e o tratamento de infecções, os estudos clínicos com o transplante de medula óssea foram retomados. (33,36)

Em 1966, (1) foi feita a primeira descrição da DECH, em que foram feitas as seguintes considerações:

- A) Células singênicas não produzem a doença.
- B) É necessária a presença de células do doador no receptor para que haja seu desenvolvimento.
- C) A severidade e a incidência da doença são determinadas pelas diferenças antigênicas entre doador e receptor.
- D) A tolerância das células do doador pelo receptor pode ocorrer mesmo na ausência da doença.

E) A severidade da doença depende do reconhecimento dos antígenos do receptor pelas células do sistema imune do doador.

Esses achados foram aplicados a todos os estudos em TCTH a partir de então. (4)

Em 1972, Thomas reportou sua experiência com TCTH alogênico para pacientes portadores de aplasia. (37). Foram 4 pacientes que haviam falhado ao tratamento com a terapia convencional com corticoide e múltiplas transfusões. Os 4 tiveram pega do enxerto, porém, 1 morreu de DECH aguda e 1 teve rejeição do enxerto.(37) O mesmo grupo mais tarde reportou 100 pacientes com leucemia aguda em estágio avançado tratados com quimioterapia, irradiação corporal total e infusão de medula óssea alogênica.(38) Treze pacientes tiveram uma sobrevida longa livre de doença, sugerindo que, após um platô, se poderia atingir a cura.(38) Essa resposta em pacientes avançados levou à realização do procedimento em estágios cada vez mais precoces, com consequente melhora da curva de sobrevida.(39)

Na década de 70, acreditava-se que a limitação para o TCTH alogênico era a presença de doadores familiares compatíveis. Quase um quarto dos pacientes não apresentava essa condição. Devido à complexidade do sistema HLA, encontrar um doador não aparentado tornou-se um desafio. (1). No final dos anos 70, Hansen fez o primeiro TCTH alogênico não aparentado em uma paciente com leucemia aguda recaída após um TCTH aparentado. (40). Ela permaneceu 2 anos em remissão. A experiência com essa paciente estimulou a formação do Programa Nacional de Doadores nos Estados Unidos, que é um dos maiores bancos de doadores de medula óssea do mundo. (40)

Atualmente, estima-se que em torno de 11 milhões de doadores estão cadastrados nos bancos internacionais de medula óssea. (41) No Brasil, o cadastro atual (Registro de Doadores de Medula Óssea – REDOME) tem registrado 3 milhões e 400 mil doadores e vem gradativamente aumentando, com consequente aumento no número de procedimentos realizados com doadores não aparentados.

3. Indicações Atuais

O TCTH é uma opção terapêutica curativa para pacientes portadores de patologias benignas e malignas hematológicas. (42) Nas últimas décadas, o número de indicações do procedimento tem aumentado, em grande parte pelo desenvolvimento de condicionamentos reduzidos e pela melhoria nos cuidados de suporte, que permitem a realização do TCTH em pacientes mais idosos ou portadores de comorbidade.(42) O uso de novas fontes de célula-tronco, avanços nas técnicas de tipagem HLA, incremento no número de doadores nos bancos de registro também possibilitaram a realização de TCTH para um número maior de pacientes.(2)(43)

Em nosso país, são seguidas as indicações preestabelecidas pelo Ministério da Saúde por meio da PORTARIA Nº 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009.

Além disso, em 2010, a Sociedade Brasileira de TMO publicou as Diretrizes do TCTH no Brasil, servindo como guia para a indicação do procedimento (diretrizes SBTMO). A última revisão dessas diretrizes foi realizada em 2012. Abaixo são citadas as principais indicações:

Indicações: Transplantes alogênicos, **aparentados**, em pacientes com **mieloablação**, com idade < 65:

- Leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia Promielocítica (M3) t (8;21) ou inv.16.
- Leucemia mielóide aguda com falha na primeira indução.
- Leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão.
- Leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores.
- Leucemia linfóide aguda Ph+ entre a primeira e a segunda remissão.
- Leucemia mielóide crônica (LMC) em fase crônica ou acelerada (de transformação); ou segunda fase crônica e crise blástica.

- Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional.
- Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil.
- Imunodeficiência celular primária.

TCTH alogênico **sem mieloablação, aparentado**, com idade do receptor igual ou inferior a 70 anos:

- As mesmas indicações do transplante alogênico aparentado com mieloablação , em pacientes com doença associada (comorbidade).
- Leucemia linfóide crônica
- Mieloma múltiplo.
- Linfoma não Hodgkin indolente.
- Doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento

TCTH alogênico **não aparentado** de **sangue periférico** com idade do receptor igual ou inferior a 60 anos:

- Leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16.
- Leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão.
- Leucemia mielóide crônica em fase tardia após um ano do diagnóstico ou em fase acelerada (de transformação).
- Leucemia Linfóide aguda/Linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores

- Leucemia linfóide aguda Ph+ entre a primeira e a segunda remissão.
- Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil.
- Imunodeficiência celular primária.
- Osteopetrose
- Mielofibrose primária evolutiva

TCTH alogênico **não aparentado** de **sangue de cordão** umbilical com idade do receptor igual ou inferior a 60 anos:

- TCTH alogênico não aparentado de sangue de cordão umbilical com idade do receptor igual ou inferior a 60 anos.
- Leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8; 21) ou inv. 16.
- Leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão.
- Leucemia linfóide aguda/Linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores.
- Leucemia linfóide aguda Ph+ entre a primeira e a segunda remissão.
- Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional.
- Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil.
- Imunodeficiência celular primária.
- Osteopetrose.

- Mielofibrose primária em fase evolutiva.

4. Aspectos Imunogenéticos do TCTH

O principal papel da molécula de HLA é apresentar peptídeos para o linfócito T, habilitando este a reconhecer e eliminar partículas estranhas presentes nas células infectadas ou identificar e ocasionar a apoptose de células do próprio indivíduo que estejam alteradas em sua função ou em seu ciclo celular.(44) O sistema HLA apresenta extenso polimorfismo devido à necessidade imunológica de reconhecer uma grande quantidade de antígenos presentes nos mais diversos patógenos.(44) Apesar dessa imensa diversidade do sistema HLA é possível identificar doadores compatíveis devido ao caráter mendeliano da herança do HLA e à presença de haplótipos bem definidos.(44, 45) Nosso conhecimento a respeito das estratégias de seleção de doadores tem aumentado consideravelmente, sobretudo na última década, por meio da análise de resultados de um grande número de transplantes realizados com diferentes graus de compatibilidade aliados ao uso dos testes de tipagem HLA de alta resolução. (43,46, 47)

O Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) foi descoberto em ratos por Peter Gorer e George Snell. (1). A identificação em humanos se deu a partir de um paciente que havia recebido múltiplas transfusões. (32) O MHC contém mais de 200 genes presentes no braço curto do cromossoma 6. É dividido em 3 regiões chamadas de moléculas HLA de Classe I, Classe II e Classe III. As moléculas de Classe I (HLA-A, -B e C genes) apresentam peptídeos aos linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTLs), enquanto as moléculas de Classe II (HLA-DR, -DQ e DP) os apresentam às células T auxiliares CD4+. Os genes da Classe III não apresentam peptídeos e são responsáveis pela codificação de fatores do complemento e o Fator de Necrose Tumoral (FNT). (45,48)

A estrutura geral das moléculas de Classe I e Classe II são semelhantes, sendo a maioria do polimorfismo encontrado no sítio de ligação das mesmas. Isso permite que uma grande variabilidade de peptídeos possa ser expressa pelas moléculas de HLA. (44, 47) As moléculas de Classe I estão presentes na superfície de todas as células nucleadas e plaquetas, já as de Classe II são restritas às células

do sistema imune (células B, dendríticas), também conhecidas como células apresentadoras de antígenos. (APCS). (44)

A realização do TCTH com diferenças HLA entre doador e receptor aumenta os riscos do procedimento, influenciando muitas vezes diretamente no desfecho. (5) (46). Sabe-se que algumas diferenças, *mismatch*, são permissivas para a realização do transplante, enquanto outras são proibitivas pelo alto risco de mortalidade associado à DECH. (10, 46,47)

O doador ideal é aquele irmão compatível em ambos os alelos de cada locus A, B, C, DRB1 e DQB1, também chamado de compatível 10 em 10 ou *match* perfeito. (44). Esse tipo de doador, segundo Nowack, pode ser encontrado para 15% a 30% dos receptores e depende do número de irmãos nas famílias. (44) Devido à herança mendeliana, a probabilidade de compatibilidade entre irmãos é de 25%, pois cada irmão herda um haplótipo materno e um paterno. (44). Dentre os demais receptores, 30% a 70% encontrarão esse doador nos bancos de medula óssea. O doador NAP ideal é aquele concordante para a maior parte dos polimorfismos dos locus HLA, identificados por técnicas de alta resolução. (44). Os HLA -A, -B, -C e DRB1 (8/8) são considerados críticos e muitos consideram um doador compatível 8/8 o padrão ouro, no entanto, permanecem controvérsias a respeito da necessidade de incluir o HLA -DQB1 nas estratégias de seleção de doadores (10/10). Mesmo sem um consenso, muitos centros padronizaram o uso do 10/10 como rotina na seleção do doador. (44)

4.1 Técnicas de Tipagem HLA

Existem vários métodos diferentes de identificação de ácido desoxirribunucleico (do inglês deoxyribonucleic acid =DNA) para a realização da tipagem HLA. Entre os mais utilizados, podemos citar o sequenciamento e as ampliações por *primers* específicos. (44)

Para testes preliminares ou de apoio, o método sorológico por imunofluorescência (Elisa) ainda pode ser utilizado, de acordo com NIH, principalmente para detectar a presença de alelos nulos ou para restringir a gama de

primers ou sondas que serão utilizadas em testes de alta resolução para a confirmação HLA. (44)

A apresentação dos resultados de genotipagem do alelo HLA pode ser de baixa (dois dígitos: por exemplo, A * 01), de alta (4 dígitos: por exemplo, B * 1302) ou resolução intermediária (vários alelos similares pertencentes a um grupo: por exemplo B * XWZ). A resolução intermediária pode ser representada por meio da codificação do NMPD. (44)

5. Fatores Genéticos Não HLA

Mesmo quando os locos HLA são idênticos entre o doador e o receptor, tanto a DECH quanto a rejeição do enxerto podem ocorrer. Portanto, é reconhecido que devam existir outros fatores genéticos que interferem nas complicações do TCTH por meio de diferentes vias e mecanismos. (49)

As células Natural Killer (NK) fazem parte do sistema imune inato e são reconhecidas pelo seu papel no controle de infecções virais e vigilância contra tumores. (50) Elas expressam uma variedade de receptores ativadores e inibidores, incluindo os *Killer immunoglobuline-like receptors* (KIR). (50) A importância das células NK nos resultados do transplante, devido à característica de seus receptores e seu modo de ativação, tem sido extensamente investigada. A presença ou ausência de certos receptores e haplótipos, além do número destes presentes, parece ter impacto na atividade antitumoral do TCTH, não estando relacionada à DECH. (51) Estudos futuros para entender a complexidade desses genes e sua importância na seleção dos doadores fazem-se cada vez mais necessários. (51)

As citocinas pró-inflamatórias têm implicações nas mais diferentes doenças imunológicas, incluindo a DECH no TCTH. (52) Existem milhares de polimorfismos de nucleotídeos simples (SNPs) nas regiões do DNA codificadoras de citocinas, e isso resulta na variação do nível funcional e da atividade da citocina produzida, modificando a qualidade da resposta imune nos indivíduos. (52). Alguns desses polimorfismos parecem ter relação principalmente com as complicações infecciosas pós-TCTH. (53)

O polimorfismo das citocinas estudadas no contexto do TCTH incluem o Fator de Necrose Tumoral (TNF), interleucina 10, IL-2, IL-6, Interferon (IFN) gama, TGF-B1 e TGF-B1 receptores. (53) Em 2003, Lin reportou que o alelo IL10-592 era um marcador de resultados favoráveis no TCTH e, em metanálise recentemente publicada, que a homozigose da IL10 para os alelos T819 e A1082 era associada com redução de risco para DECH. (52,54)

Os antígenos menores de histocompatibilidade são peptídeos imunogênicos derivados de proteínas celulares pleomórficas.(55) Esses peptídeos se ligam aos antígenos HLA e podem ser reconhecidos pelas células T. Os sistemas mais reconhecidos são HÁ e H-Y e linfócitos específicos contra ambos têm sido encontrados no período precoce pós-TCTH.(55) Marczeski reportou a influência do H-Y com doador feminino em receptor masculino, demonstrando uma redução da taxa de recaída (6% x 23%) $p=0,046$, porém, com um aumento da incidência de DECH crônica (66% x 38%) $p=0,02$.(55) Estudos a respeito de sua aplicação terapêutica, principalmente no efeito do enxerto contra o tumor, sem o aumento de DECH, estão em andamento. (56)

A disparidade genética, principalmente dos loci HLA, entre doador e receptor é um fator crítico e tem influência direta no resultado do TCTH. (44) Não menos importante, outras questões permanecem e precisam ser exploradas, como a fonte de célula-tronco, o tipo de condicionamento, fatores genéticos não HLA, outros fatores relacionados ao doador (sexo, idade e infecção prévia por CMV) e o tempo para identificação do doador e a realização do TCTH.

6. Fontes de Célula-Tronco Hematopoiética

A medula óssea permaneceu durante muitos anos como a única fonte para a realização do TCTH, mesmo quando já se tinha conhecimento da presença de células-tronco circulantes no sangue periférico (CTP). (57) Após ser demonstrado que a coleta adequada de CTP era possível com uso fatores estimuladores das

colônias de granulócitos (G-CSF) e posteriormente comprovada sua superioridade em relação à medula óssea para a realização do TCTH autólogo, devido à rápida enxertia ou pega, a CTP passou a ser a fonte de escolha para esse procedimento. (58)

O uso da CPT no contexto do TCTH alogênico ocorreu mais lentamente e apesar de amplamente aceita como fonte para a realização do procedimento, questionamentos com relação ao aumento de incidência de DECH aguda e crônica ainda permanecem e os resultados são controversos. (59) Em metanálise recente, reunindo estudos que compararam desfechos do TCTH de CTP com os de medula óssea em pacientes portadores de neoplasias hematológicas, não houve diferença na incidência de DECH aguda, sobrevida global ou na sobrevida livre de doença, no entanto, o uso de CTP aumentou significativamente a incidência de DECH crônica. (60)

As células-tronco presentes no cordão umbilical, coletadas e criopreservadas no nascimento, são uma estratégia amplamente utilizada em crianças tanto para TCTH AP como para NAP. (61) Essa fonte aparentemente permite a realização do TCTH com altos graus de disparidade HLA, com uma menor incidência de DECH aguda quando comparado a medula óssea ou CTP. (61) Por outro lado, suas limitações parecem ser a dose celular baixa, com um risco aumentado de falha de pega do enxerto e aumento do risco de recaída. Nas últimas décadas, o uso de cordão foi estendido para pacientes adultos, principalmente pelo uso da técnica de infusão de duplo cordão desenvolvido em Minnesota. (62) Isso tem permitido uma redução no tempo de pega e consequente redução da TRM, com melhoria nas taxas de sobrevida, porém, ainda com taxas de recaída elevadas. (63) Outra inovação nessa modalidade é a realização da expansão *in vitro* de células do cordão, levando a um aumento da celularidade da unidade de cordão, promovendo redução no tempo de pega e da TRM associada. (64)

7. Condicionamentos

O regime de condicionamento, que significa preparar o receptor para o transplante, tem um papel fundamental no TCTH. Os principais objetivos do

condicionamento são: criar espaço para pega do enxerto, gerar imunossupressão para evitar a rejeição do enxerto e a erradicação da doença. (1)

A toxicidade do condicionamento é uma causa de mortalidade precoce, porém, traz também a possibilidade de erradicação da doença e de cura do paciente. Portanto, o dilema do condicionamento consiste em como erradicar a doença sem uma toxicidade extrema. (1,30,65)

Para entender a diversidade de condicionamentos existentes nos dias de hoje, é necessário lembrar alguns aspectos históricos. O TCTH teve seu início como opção terapêutica de resgate para sobreviventes de doses letais de irradiação, e a irradiação corporal total (TBI) era utilizada no tratamento de leucemias agudas. A TBI provou ser eficiente no condicionamento, promovendo a pega do enxerto; no entanto, não era suficiente para a cura quando utilizada sozinha. (31) A associação da TBI com ciclofosfamida permitiu o sucesso do transplante na década de setenta. Nesse período também se iniciou a utilização de regimes de condicionamento incluindo outras drogas, com efeito antileucêmico, como bussulfano, etoposide, citarabina, carmustina e melfalano. (65)

Na década de 80, a ênfase foi na intensidade e na associação de outras drogas que não a ciclofosfamida com a TBI, no intuito de reduzir as taxas de recaída.(1) Numerosos estudos foram realizados para identificar as doses máximas toleradas com essa associação. As toxicidades limitantes foram mucosite, doença veno-oclusiva hepática (VOD), pneumonite intersticial, toxicidade em SNC e pele. Nenhuma dessas associações trouxe melhora no resultado do TCTH, pois qualquer ganho na taxa de recaída era suplantado pela mortalidade secundária à toxicidade desses esquemas. (1) Na década de 90, o foco foram estudos explorando a redução da mortalidade associada à toxicidade do condicionamento. (66) Atualmente, a associação da ciclofosfamida com TBI (*Cy/TBI*) ou bussulfano com ciclofosfamida (*BuCy*) são considerados regimes condicionamentos padrão para o TCTH dito mieloablativo(8,67)

Com o melhor conhecimento do efeito do enxerto contra a leucemia (GVL) e com o reconhecimento de que a infusão de linfócitos do doador era capaz de ocasionar controle da leucemia, introduziu-se o conceito de condicionamentos de

intensidade reduzida (RIC) no sentido de diminuir a alta morbimortalidade associada aos condicionamentos mieloablativos em pacientes portadores de comorbidades ou com idade avançada.(9) O objetivo do RIC não é a erradicação do tumor ou a destruição do tecido hematopoiético por meio do efeito citotóxico, e sim a modulação de efeitos imunomediados.(9)

Durante os últimos anos, um grande número de regimes de condicionamentos RIC tem sido desenvolvido, a maioria deles utilizando a fludarabina. Alguns desses têm uma intensidade tão reduzida que não causam mielotoxicidade, sendo então considerados não mieloablativos(9).

Nos dias atuais, acredita-se em um condicionamento dirigido onde um paciente com alto risco para TRM e baixo risco de recaída deva receber um condicionamento diferente daquele com um baixo risco de TRM e alto risco de recaída.

8.Enxertia

A finalidade primária do transplante de células-tronco hematopoiéticas é o estabelecimento de uma hematopoese proveniente do doador, o que é chamado comumente de “pega do enxerto” ou enxertia. (1,66,68) A definição de pega usualmente utilizada é a presença de mais de 500 granulócitos/mm³ durante três dias consecutivos. Essa definição, porém, não leva em conta a possibilidade, rara hoje em dia, de uma reconstituição autóloga. Portanto, temos que provar também que, no momento da pega, as células são provenientes do doador ou a existência de quimerismo completo que pode ser pesquisado por vários métodos (*testes de short tandem repeat-STR*, tipagem sanguínea e cariotipagem da medula óssea) (1,66,69)

9. Complicações do TCTH

9.1 Complicações Precoces

A mucosite é uma complicação frequente do TCTH e está diretamente relacionada à intensidade do condicionamento. Ela ocorre devido a lesão tecidual ocasionada pela quimioterapia ou radioterapia dos regimes de condicionamento mieloablativos ou pelo uso associado de methotrexate para profilaxia de DECH. (1,66,68). Pode ocorrer em qualquer local do trato gastrointestinal e cursar desde leve com pouca sintomatologia, até severa com ulcerações dolorosas e sangramentos. Muitas vezes, faz-se necessário o uso de nutrição parenteral total até o restabelecimento da mucosa e a normalização da nutrição oral. (66) A frequência dessa complicação é de cerca de 30%, podendo chegar a 60% nos pacientes submetidos ao transplante com uso de TBI. (68)

A síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS), ou doença veno-oclusiva hepática (VOD), como era previamente conhecida, é um conjunto de sinais e sintomas que ocorre precocemente no TCTH e está diretamente relacionada ao condicionamento e sua toxicidade hepática. (1,70) A VOD se caracteriza pela presença de icterícia, retenção hídrica e hepatomegalia dolorosa geralmente ocorrendo nos primeiros 30 a 40 dias do TCTH. (1) Apesar de pouco frequente e muitas vezes ter resolução espontânea, a VOD pode ser causa importante de mortalidade, podendo levar, em casos graves, à falência de múltiplos órgãos. (70)

A patogênese dessa síndrome tem sido amplamente investigada e aparentemente está relacionada com a redução de glutadiona hepática, ocasionada pelas drogas utilizadas no condicionamento, como bussulfano e carmustina, ou a irradiação corporal total (TBI). (1) Isso leva a um acúmulo de metabólitos tóxicos como a acroleína em regiões hepáticas ricas em citocromo P450, mais precisamente nos sinusoides hepáticos, ocasionando alterações das paredes desses vasos, permitindo o extravasamento de hemácias, leucócitos e, no sentido inverso, a obstrução sinusoidal por acúmulo de debris. (70) A incidência atual dessa complicação gira em torno de 10% a 15% nos pacientes submetidos a TCTH com condicionamento mieloablativo e taxas inferiores a 5% nos pacientes com condicionamento reduzido. (70)

Apesar dos recentes avanços no tratamento das complicações pós-TCTH, as complicações infecciosas permanecem como causa importante de morbimortalidade desses pacientes. (1,66) Com as melhorias nas medidas de suporte e nas estratégias de profilaxia para DECH, bem como o melhor entendimento dos mecanismos de imunossupressão, e com a introdução de condicionamentos não mieloablativos, ocorreu uma redução da mortalidade associada a neutropenia, porém, o risco ainda permanece elevado. (1,66)

Os patógenos envolvidos nas infecções têm relação direta com a reconstituição imunológica do paciente e variam de acordo com as fases do TCTH. Essas fases podem ser divididas em precoces, intermediárias ou tardias. (Tabela 1).

Na fase precoce, o risco está relacionado diretamente à neutropenia severa e à quebra de barreiras das mucosas ocasionadas pelo condicionamento. Os patógenos mais comumente associados a infecções nessa fase são bactérias *gram* negativas e *gram* positivas, além das infecções fúngicas por *Candida sp* ou outras micoses invasivas, como o *Aspergillus sp*.(1,66,71,72)

A fase intermediária vai do momento da pega do enxerto até o terceiro mês do TCTH e está relacionada a deficiência de imunidade celular. Nessa fase, é frequente a reativação do citomegalovírus e outros vírus, como os poliomavírus e o adenovírus. (1,66,71)

Na fase tardia, a presença ou não de DECH e sua intensidade são fatores relacionados ao retardo da reconstituição imunológica, mantendo muitas vezes o risco para infecções por vírus e fungos. Além disso, pela deficiência de imunoglobulinas, esses pacientes são suscetíveis a infecções por germes capsulados, como o *H. influenzae* e *S. pneumoniae*.(1,66,71,73)

Tabela 1 - Fases do TCTH e infecções relacionadas

FASE DO TMO	DEFEITO IMUNE	PATOGENO ENVOLVIDO	Medicamento utilizado
Condicionamento e até D+30 (PRECOCE)	Neutropenia, Mucosite, GVHD aguda Cateter	Gram - Gram +(stafilo) Fungo (<i>Candida</i>) Vírus (Herpes)	Cefepime Vancomicina Anfotericina Aciclovir
Pós-TMO (até 90 dias) (INTERMEDIARIA)	Defeitos na imunidade celular e humoral GVHD aguda/crônica Cateter	Vírus (CMV/EBV) Fungos (<i>Aspergillus/Candida</i>) <i>P. jirovecci</i> Bactérias (encapsuladas)	Ganciclovir Anfotericina Bactrim Penicilinas
Pós-TCTH Tardio + 100 dias (TARDIA)	Defeitos imunidade Celular e humoral; asplenia GVHD crônico	Bactérias (encapsuladas) Virose/Toxoplasma/CMV <i>P. jirovecci</i>	Penicilinas Aciclovir Bactrim

9.2 Doença do Enxerto contra Hospedeiro Aguda

A DECH é uma das principais causas de morbidade e mortalidade após transplante de células-tronco hematopoiéticas e decorre da alorreatividade dos linfócitos do enxerto contra os antígenos de histocompatibilidade do hospedeiro. (1) (11,13) A DECH pode ser aguda, geralmente ocorre nos 100 primeiros dias após o transplante, ou crônica após este período. (11) No entanto, manifestações clínicas de DECH aguda podem ser observadas tardiamente assim como as de DECH crônica podem ser observadas mais precocemente. (74)

Segundo Socié, podemos descrever sucintamente a DECH aguda em cinco passos básicos: (75)

1- Início da resposta imune: o condicionamento gera lesão tecidual e promove uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias que levam à maturação e à proliferação das células apresentadoras de antígenos criando um ambiente propício à ativação e expansão das células T do doador.

2- Ativação das células T e co-estimulação: a ativação ocorre como resultado de reconhecimento e interação entre as células T e as moléculas coestimulatórias expressas na superfície das APCs.

3- Expansão e diferenciação das células T alorreativas.

4- Circulação das células T ativadas: as células T ativadas migram até os tecidos-alvo (pele, fígado e trato gastrointestinal), seguidas do recrutamento de outros leucócitos efetores.

5- Destruição dos tecidos-alvo pelas células T: isso ocorre pela exposição dos antígenos na superfície das células e reconhecimento pelo linfócito T ativado, com aumento das moléculas efectoras imunes. Esse novo dano tecidual promove o aumento do sinal inflamatório, perpetuando o processo e gerando um feedback positivo para a manutenção da DECH. Paczesny, em uma revisão recente sobre a fisiopatogenia da DECH aguda, descreve-a como uma resposta imune complexa inadequada e que pode ser entendida por uma via que consiste em gatilhos, sensores, mediadores e efetores da DECH. (76)

Os gatilhos são aqueles responsáveis pelo início da resposta imune e se caracterizam principalmente pela apresentação de antígenos HLA do receptor para o linfócito T do doador. (76) Alguns gatilhos são críticos para a indução de DECH, entre eles estão as disparidades do HLA e o dano induzido pelo condicionamento. Os regimes de condicionamento, baseados em quimioterapia ou radioterapia, promovem a morte celular e exposição de antígenos com liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1, FNT e a interleucina 6, mediadores da tempestade de citocinas.(76,77). Existem evidências que a utilização de TBI no condicionamento aumenta a incidência de DECH aguda. (78,79)

A severidade da DECH está diretamente relacionada ao grau de incompatibilidade HLA e mesmo o paciente sendo HLA compatível podem existir diferenças ou *mismatches* do complexo menor de histocompatibilidade que levam ao desenvolvimento de DECH aguda.(76)

O complexo molécula de histocompatibilidade/peptídeo do receptor é exposto aos linfócitos T circulantes do doador pelas células apresentadoras de antígenos

(APCs). No entanto, esta primeira interação não é suficiente para que ocorra a ativação dos linfócitos T. As APCs promovem então um sinal de coestimulação, e os peptídeos ligados à molécula de HLA ou a antígenos menores de histocompatibilidade são reconhecidos como estranhos. (76) Os linfócitos, reconhecendo como estranhas essas moléculas, são ativados, proliferam e secretam IL 2. (75,76) A presença de IL 2 proveniente dos linfócitos ativados estimula as células mononucleadas do doador a secretar um coquetel de citocinas inflamatórias, como IL-1, TNF-alfa e interferon-gama. Segundo Patriarca, o TNF tem um papel-chave na cascata inflamatória da DECH aguda. A resposta inflamatória resultante dessa combinação amplifica as lesões teciduais e, por um mecanismo de coestimulação, aumenta ainda mais a liberação de citocinas e a proliferação/ativação dos linfócitos. (77)

A DECH aguda ocorre usualmente entre o 14^o e 28^o dia após o transplante. Entre 20% e 80% dos pacientes apresentam DECH leve ou moderada e cerca de 10% a 20% deles desenvolvem a forma grave, em pacientes submetidos ao TCTH HLA idênticos aparentados. (10,11,13,47)

Os órgãos-alvo da DECH aguda são a pele, o tubo digestivo e o fígado. Em relação à pele, as manifestações clínicas podem variar de um simples eritema localizado até a síndrome de Lyell. O acometimento digestivo pode se resumir a náuseas ou se manifestar como diarreia profusa e hemorrágica. Colestase é a manifestação clássica do acometimento hepático. (11)

A DECH aguda é classificada de 1 a 4 de acordo com os critérios propostos por Glucksberg e colaboradores em 1974 e que se encontram descritos na tabela 2 adaptada (Glucksberg, 1974-revisada em 1994). A mortalidade varia segundo o grau, podendo atingir até 90% quando o grau é 4. (1,75,79)

Tabela 2 Estadiamento DECH aguda adaptada (Glucksberg, 1974-revisada 1994)

Estádio	Pele	Fígado	Trato Gastro-Intestinal
1	rash maculopapuloso <25% da superfície corporal	BT 2-3 mg/dl	Diarréia ≤ 1000 ml / d (<15 ml / kg/ d)* nauseas/vômitos ou anorexia com comprovação histológica
2	rash maculopopulosode 25 à 50% da superfície corporal	BT 3,1-5,9 mg/dl	Diarréia>1000 ml/d (>15ml/kg/d)
3	Eritrodermia generalizada	BT 6-14,9 mg/dl (103-255 µm/l)	Diarréia > 1500 ml / d (>20 ml / kg/ d)*
4	Eritrodermia generalizada Com formação de bolhas e descamação	BT >15 mg/dl	Diarréia >2000 ml(25 ml / kg/ d)*

*Crianças, BT: Bilirrubina Total

Com relação ao tratamento da DECH aguda, a prevenção da ocorrência da doença, principalmente nos graus 3 e 4, permanece como a primeira medida efetiva. O uso de drogas imunossupressoras no período peri e pós-TCTH ocasiona a imunossupressão da função do linfócito T do doador, reduzindo assim a incidência de DECH aguda. (1) Diferentes esquemas de drogas têm sido testados, e atualmente o esquema mais amplamente utilizado é o uso de um inibidor da calcineurina associado a baixas doses de methotrexate. Este esquema mostrou-se superior ao uso de corticoide com methotrexate ou methotrexate sozinho. (78,80,81)

A DECH aguda grau 1, que por definição envolve apenas a pele, pode ser tratada efetivamente com uso de corticoides tópicos. Já graus mais avançados necessitam o uso de terapia sistêmica, e a droga de escolha ainda permanece o corticoide em doses altas. Usualmente, preconiza-se o uso de metilprednisolona 2mg/kg por 7 a 14 dias seguidos por uma lenta e gradual redução após a resposta completa. Alcançar o nível ideal de imunossupressão para o controle da DECH versus os riscos associados ao uso prolongado de altas doses de corticoide, principalmente quando há complicações infecciosas bacterianas, virais e fúngicas, permanece um desafio. (79)

A falência de resposta da DECH ao uso da dose padrão de corticoide, definida como progressão após 3 dias do início, ou resposta incompleta após 14 dias, ou a recorrência refratária, necessitarão de uma segunda linha de tratamento. Nesse contexto, muitos agentes têm sido testados, em associação ou não ao corticoide, no entanto, nenhum desses tem obtido resultados convincentes. (82,83)

Anticorpos monoclonais que agem no receptor da interleucina 2 do linfócito T, como o basiliximab (anti-CD25), e drogas anti-fator de necrose tumoral, como infliximab e etanercept têm sido utilizadas. (77, 82,84) Apesar de um controle inicial, respostas duradouras são infrequentes, e os resultados na DECH aguda refratária a corticoides são desapontadores, com taxas de mortalidade próximas a 80%. (77)

Em 2006, Ringdén publicou o sucesso do tratamento da DECH aguda com o uso de células mesenquimais (MSC). (85,86) As MSC exercem um efeito imunossupressor em formas não HLA restritas, como as células T regulatórias (T-regs), e oferecem uma nova estratégia para o tratamento dessa complicação frequentemente fatal.(86,87,88)

10.Complicações Tardias

10.1 Doenças do Enxerto contra Hospedeiro Crônica

A DECH crônica foi reconhecida como uma complicação do TCTH há mais de 30 anos; no entanto, a evolução no conhecimento de sua patogênese, bem como do seu tratamento, tem sido lenta. (89) A doença ocorre em cerca de 50% dos pacientes submetidos ao TCTH, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade tardia nos sobreviventes ao procedimento(89). Em 2005, com o intuito de uma melhor caracterização e tratamento da doença, o *National Institute of Health Consensus (NIHC) Conference on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft Versus Host Disease (GVHD)* publicou suas recomendações. (90) Esse consenso dividiu a DECH crônica em duas grandes categorias, cada uma com duas subcategorias. A DECH aguda, que ocorre até os 100 dias, ganhou a definição de DECH aguda clássica. A DECH crônica foi classificada não pelo tempo pós-procedimento, e sim pela presença de critérios diagnósticos clínicos ou por meio de biopsias dos tecidos

acometidos. Foi definida como DECH crônica aquela que apresenta alterações em pele, hepáticas e trato gastrointestinal sem ambiguidades e sem características de DECH aguda. A síndrome *Overlap* foi descrita como aquela em que o paciente apresenta lesões agudas em conjunto com lesões crônicas. (74) Tabela 3

A DECH crônica é uma doença pleomórfica, com características semelhantes a doenças autoimunes, com achados clínicos semelhantes a esclerodermia ou síndrome de Sjögren. (89) Os órgãos mais afetados são pele, fígado, cavidade oral e olhos. Manifesta-se como dermatite inflamatória, acompanhada de "síndrome sicca" (secura de boca e olhos), perda de elasticidade cutânea e fibrose periarticular, quadro gastrointestinal com gastroenterite crônica, anorexia e perda de peso, além de elevação de bilirrubinas, fosfatase alcalina e gama-GT. (89,91)

Tabela 3: sinais e sintomas de DECH crônica.

Local	Diagnostico: Estabelece DECH Crônico	Característico: (Mas não suficiente diagnóstico)	Comum (Visto em DECH crônico e agudo)
Pele	Poiquilodermia Liquen plano Morfea Liquen scleroso	Despigmentação	Eritema Rash Maculo papular Prurido
Unhas		Distrofia Separações longitudinais e fraqueza Onicolisis Pterigio ungueal Perda das unhas	
Cabelos e pelos Corporais		Surgimento de alopecia (após a Recuperação quimio ou radioterapia) Descamações lesoes papuloescamosas	
Boca	Achados tipo liquen Placas hiperkeratoticas Restrição da abertura por esclerose	Xerostomia Mucocele Atrofia da mucosa Pseudomembranas Ulceras	Gengivite Mucosite Eritema Dor
Olhos		Olho seco, doloroso Conjuntivite cicatricial Ceratconjuntivite sicca Areas confluentes de cerato- conjuntivite Conjuntivite puntata	
Genitais	Achados de liquen plano Cicatrizes ou Estenose vaginal	Erosões Fissuras e ulceras	
TGI	Membrana esofagica Estreitamento ou estenose ate o terço medio esofagiano		Anorexia Náuseas ou Vômitos Diarréia Perda de Peso
Fígado			BT, FA acima de 2x acima normal ALT ou AST 2 x acima normal
Pulmão	Bronquiolite obliterante(BOOP) diagnosticada por Biopsia	Bronquiolite Obliterante por provas pulmonares alteradas e achados Radiologicos	BOOP
Músculos, fascias e articulações	Fasceites, Esclerose Rigidez articular	Miosites Polimiosites	

O tratamento da DECH crônica varia conforme o grau de comprometimento, de acordo com o estadiamento proposto pelo Consenso de 2005. (74) As formas limitadas podem ser tratadas com corticoide tópico. Quando o comprometimento é extenso, o tratamento com corticoterapia sistêmica está indicado, podendo ou não ser associado a um inibidor da calcineurina. Em algumas situações de esclerose sistêmica, está indicado o tratamento com PUVATERAPIA (psoraleno+ultravioleta A) ou fotoaférese terapêutica.(89)

Apesar do tratamento adequado, a DECH crônica extensa ainda é responsável por cerca de 20% de mortalidade relacionada ao TCTH e, portanto, o reconhecimento e o tratamento precoce dessa complicação tornam-se indispensáveis.

10.2 Outras complicações tardias

Com o aumento no número de procedimentos realizados e com a melhora dos resultados destes, o número de sobreviventes tem gradativamente aumentado. O objetivo principal do TCTH é alcançar a cura da doença de base, porém, cada vez mais aspectos de qualidade de vida pós-TCTH têm sido abordados.(1)(66)(68) Apesar da melhora da sobrevida, esses pacientes ainda têm uma expectativa de vida inferior à da população em geral, principalmente como consequência dos regimes de condicionamento utilizados no TCTH e da presença de DECH crônica.(89)

Entre as complicações tardias mais frequentes, podemos citar: disfunção da tireoide, distúrbios de crescimento, desnutrição proteico-calórica, redução da libido e da fertilidade, osteoporose, complicações pulmonares não infecciosas, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e sobrecarga de ferro. Os pacientes também apresentam risco aumentado para eventos cardiovasculares e para o desenvolvimento de neoplasias. (92)

O conhecimento e o tratamento adequado dessas complicações podem promover uma melhora da qualidade de vida, possibilitando também a reinserção psicossocial e familiar desses pacientes. (92)

11. Fatores de risco relacionados ao doador

11.1 Incompatibilidade ABO

Podemos definir como incompatibilidade ABO maior quando o plasma do receptor apresenta isoemaglutininas (anticorpos) contra os antígenos das hemácias do doador; incompatibilidade menor quando o plasma do doador possui isoemaglutininas contra os antígenos das hemácias do receptor; e incompatibilidade maior e menor (bidirecional) quando ambos possuem isoemaglutininas mutuamente um contra o outro. (93)

A transfusão de hemácias ABO incompatível maior pode ser associada com hemólise intravascular disseminada, insuficiência renal e óbito. Além disso, no transplante de órgãos sólidos, essa incompatibilidade está associada à rejeição aguda do enxerto. (93)

O TCTH pode ser realizado com esta incompatibilidade porque, após a reconstituição hematopoiética, o receptor será capaz de produzir hemácias com os antígenos do doador, modificando, assim, o seu grupo sanguíneo ABO. Isso poderá levar de 6 meses até 1 ano após o transplante. Durante esse período, o receptor permanecerá com grupo sanguíneo indeterminado, expressando os antígenos do doador, porém, com a presença de anticorpos contra eles. (1, 93).

Para minimizar o risco de reação hemolítica aguda grave durante a infusão do TCTH com incompatibilidade ABO maior, o hematócrito do enxerto pode ser reduzido por meio da técnica de hemossedimentação, ou os níveis de anticorpos do receptor podem ser reduzidos com a realização de plasmaférese. Quando existe a incompatibilidade menor, retira-se o plasma do enxerto. (1,21,93)

Embora a incompatibilidade ABO entre o doador e o receptor não represente uma barreira ao sucesso do transplante, pode ocorrer a destruição prolongada dos eritrócitos do receptor, ou a aplasia eritrocitária pura e necessidade prolongada de suporte transfusional. Além disso, a incompatibilidade menor pode resultar em aumento do risco de hemólise imune tardia, que ocorre em aproximadamente 10-15% dos casos. (94) Por outro lado, o impacto da incompatibilidade eritrocitária na

pega do enxerto, complicações pós-transplante e sobrevida são controversos. (17, 95) Isso se deve em grande parte ao fato de esses estudos avaliarem grupos de pacientes heterogêneos e com número pequeno de pacientes.(93,96)

Hipóteses de que a incompatibilidade ABO pudesse ser fator de risco para o desenvolvimento de DECH aguda vem do fato da presença de anticorpos Anti-A e Anti-B e pela presença de antígenos ABO em outros tecidos que poderiam funcionar como gatilhos para o início da DECH aguda.(97,98)

A influência da incompatibilidade ABO nos desfechos do TCTH permanece controversa e poucos trabalhos têm revisado sistematicamente essa associação. (10, 16). Seebach, em 2005, avaliou 3.103 pacientes submetidos a TCTH no período de 1990 até 1998, com leucemias agudas em estágios precoces registrados no Registro Internacional de TCTH alogênico (CIBMTR), não tendo encontrado diferenças entre os desfechos avaliados para os pacientes com incompatibilidade ABO maior ou menor. (93) No entanto, quando a incompatibilidade era bidirecional, havia um risco aumentado de 1,8 vezes para DECH aguda graus 3 e 4. (93) Em uma metanálise (1.200 casos), não foi encontrada diferença entre os grupos na sobrevida, com uma leve tendência de redução de sobrevida na incompatibilidade bidirecional em pacientes com TCTH NAP, sugerindo a necessidade de mais estudos nesse subgrupo de pacientes. (99)

A necessidade transfusional também pode ser maior no TCTH incompatível ABO, o que pode acarretar sobrecarga de ferro no pós-transplante e esta sobrecarga parece estar associado à DECH crônica assim como a um retardo na pega de neutrófilos. (18) Por outro lado em estudo comparando pacientes submetidos a TCTH tendo como fonte o cordão umbilical, embora tenham observado um aumento da necessidade transfusional, não encontraram impacto na pega de neutrófilos. (100,101) Finalmente, Blin e col. em 2010, relacionou o impacto da incompatibilidade ABO com a fonte de CT. Aparentemente, a incompatibilidade ABO maior teve impacto na pega dos pacientes submetidos a TCTH com medula óssea. (17)

As consequências da incompatibilidade ABO no TCTH permanecem, portanto, indefinidas. O aumento no número de TCTHs NAP e as diferentes fontes

de célula-tronco que vêm sendo utilizadas sugerem a necessidade de estudos nesses subgrupos de pacientes. (99)

11.2 Sorologia para citomegalovírus

Durante muitos anos a infecção por CMV foi a principal causa de mortalidade e morbidade precoce no TCTH. O desenvolvimento de técnicas diagnósticas confiáveis, como a antigenemia e PCR, permitiu o tratamento da reativação da infecção antes do desenvolvimento da doença pelo CMV – o chamado tratamento pré-emptivo.(23) Essa abordagem, que teve início na década de 90, reduziu drasticamente a frequência da doença por CMV de níveis de cerca de 30% para patamares inferiores a 5%.(102) No entanto, estudos têm demonstrado que a infecção por CMV no TCTH ainda é associada a morbidade significativa, redução das taxas de sobrevida e responsável por um custo significativo nos sistemas de saúde.(16) Cerca de 80% dos pacientes apresentarão reativação de CMV, sem um significado clínico bem definido.(102)

A patogênese da infecção e doença por CMV é complexa, com várias interações entre CMV e o sistema imunológico. Essas são mediadas por vários mecanismos, incluindo efeito do vírus sobre a expressão do HLA, a produção de citocinas e a expressão de moléculas de adesão.(16) Essas interações poderiam explicar o aumento do risco de infecções bacterianas e fúngicas secundárias em pacientes com infecção por CMV no contexto do TCTH.(16)(23) Por outro lado, recentemente foi relatada a redução da incidência de recaída (IR) na leucemia mielóide aguda (LMA) em pacientes após TCTH com reativação versus sem reativação do CMV. Essas observações clínicas sugerem um efeito "de vírus-contra-leucemia" e estudos *in vitro* mostram que o CMV desencadearia a ativação das células NK contra a leucemia (CMV e NK).(103) No entanto, esse dado necessita de mais investigação para confirmação de um possível benefício da reativação do CMV. Estes achados não foram confirmados e estudos sugeriram que os efeitos anti-leucêmicos poderiam estar associados às drogas antivirais utilizadas e à presença de DECH aguda. (16)

A grande maioria dos centros de TCTH no mundo procura escolher um

doador com sorologia negativa, principalmente se o receptor também o for, para reduzir tanto o risco de primoinfecção quanto de reativação do citomegalovírus. (22)

Em nosso meio, essa prática torna-se impossível devido à grande porcentagem de doadores e receptores que tiveram infecção prévia por CMV. Em estudo de Pitombeira de 2013(104), a taxa de sorologia positiva nos receptores prévia ao TCTH foi superior a 86,7% e estima-se que, nos doadores, essa taxa seja semelhante. (104) Em dados não publicados do grupo de TCTH em nosso centro, a frequência de CMV em receptores menores de 20 anos foi de 81%.

11.3 Sexo do doador

O impacto da incompatibilidade de sexo do doador no TCTH tem sido extensamente investigado e alguns autores encontraram resultados inferiores com doadoras com mais de 2 gestações (múltipara) o que levou vários centros de TCTH a preferir doadores masculinos, independentemente do sexo do receptor. (105)

O TCTH de um doador do sexo feminino para um receptor do sexo masculino (F → M TCTH) é uma circunstância especial em que as células T do doador específicas para antígenos menores de histocompatibilidade, codificadas por genes no cromossomo Y que são polimórficos aos seus homólogos do cromossomo X, podem contribuir para a DECH e para o efeito do enxerto contra a leucemia.(106) Quatro genes no cromossomo Y já foram identificados para codificar antígenos H menores e o papel desses antígenos na DECH e no efeito contra o tumor estão sendo investigados.(106)

O CIBMTR, em 2006, reportou um estudo com 2.626 pacientes, em que encontrou que doadoras múltiparas resultam em um aumento de risco para DECH crônica em todos os receptores, e a magnitude desse aumento do risco é semelhante para receptores masculinos e femininos. No mesmo estudo, foi encontrado que doadoras nulíparas aumentam o risco de DECH crônica em receptores do sexo masculino para um grau comparável ao de doadoras múltiparas. (105)

Na análise dos dados do NMDP para TCTH NAP de 2011, doadoras múltiplas foram fator de risco independente (RR, 1,37 CI: 95%, $p=0,02$) para DECH crônica. A aloimunização induzida pela gravidez seria o mecanismo responsável pelo aumento da frequência de DECH crônica associado às doadoras múltiplas. Atualmente, portanto, o sexo do doador tem sido considerado como um fator de risco para DECH aguda e crônica e tem papel importante na seleção do doador, principalmente para receptores masculinos. (42)

11.4 Idade do doador

Tem se demonstrado que a idade avançada do doador está associada a resultados negativos no TCTH, sendo que isso ocorreria devido a uma combinação de fatores relacionados a mortalidade relacionada ao transplante e a recaída. (107)

O impacto da idade do doador tem sido observado nas grandes séries publicadas pelo NMDP. Em 2001, foi relatado que a idade dos doadores estava significativamente associada com a redução da sobrevida global e livre de doença. A sobrevida global em 5 anos foi de 33%, 29% e 25%, respectivamente, com os doadores com idade entre 18 e 30 anos, 31 e 45 anos e mais de 45 anos ($p=0,0002$).⁽⁶⁾ A razão exata para esse fenômeno não é bem conhecida, mas poderia ser atribuída à aloimunização progressiva ao longo da vida e à redução progressiva da tolerância ao antígenos do receptor. (46)

Vários estudos também encontraram idade do doador como um fator de risco para o desenvolvimento da DECH aguda e crônica, sendo maior com o uso de doadores mais idosos. (27) Em relação aos doadores NAP, os desfechos parecem ser semelhantes, com aumento da incidência de DECH aguda e redução da sobrevida global com o uso de doadores acima de 40 anos. (47)

Quando comparados AP versus NAP, a idade permanece como um fator desfavorável. Ayuk demonstrou, em publicação recente, que para pacientes portadores de leucemias mielóides agudas, doadores jovens NAP podem ter resultados melhores que doadores idosos aparentados. (28). Portanto, doadores jovens AP são geralmente considerados como sendo o de primeira escolha. (46)

Por outro lado, pacientes com mais de 50 anos de idade representam o grupo etário que mais cresce na indicação de TCTH, incluindo um aumento acentuado no subgrupo de pacientes com mais de 60 anos de idade. Para doentes com mais idade, o uso de um irmão doador que é geralmente de uma idade semelhante à do paciente pode ser problemático devido à presença de comorbidades, aos dados destacados acima e também devido a preocupações relativas ao potencial de regeneração medular e à alorreatividade de doadores idosos. (27)

Alousie demonstrou que, após ajuste para performance do status do receptor, condicionamento e status da doença, a mortalidade foi superior nos pacientes que receberam medula de doadores irmãos com mais de 67 anos de idade, comparando com irmão de faixa etária de 50 a 66 anos (HR, 1,47 IC: 95% 1,19-1,82 , $p < 0,001$). (27). Por outro lado, estudo recente de Resvani, publicado em 2014, não mostrou diferença de sobrevida, DECH aguda ou crônica para doadores acima de 60 anos. (108)

Dessa maneira a influência da idade do doador nos desfechos de DECH agudo e crônico e SG permanecem sem resposta. Os resultados não são comparáveis, principalmente pela dificuldade na definição da idade para o doador ser considerado idoso.

12.JUSTIFICATIVA

Apesar das complicações relacionadas com as características do doador estarem estabelecidas, como incompatibilidade ABO, sexo, idade e soropositividade para CMV existem poucos estudos descrevendo a relação deste com DECH, sobrevida global e sobrevida livre de doença em nosso país.

Temos uma população que difere da população dos países desenvolvidos, principalmente pela nossa miscigenação e exposição a diferentes antígenos.

Avaliar o impacto do TCTH incompatível ABO, do sexo e idade do doador, além do status do CMV nos desfechos procedimento, pode auxiliar na identificação de fatores que possam interferir de maneira desfavorável no procedimento, orientar a escolha do melhor doador e antecipar riscos.

Em nosso país a taxa de prevalência de infecção por CMV na população é extremamente alta, diferentemente dos países desenvolvidos. Porém o impacto no procedimento no nosso meio é desconhecido.

Desta forma, caracterizar a nossa população de doadores e identificar os fatores relacionados aos doadores com impacto no desfecho pode melhorar os resultados deste procedimento de alto custo e morbimortalidade, mas única alternativa de cura de muitos doentes.

13-Objetivos

13.1 Objetivo Principal

Avaliar o impacto das características dos doadores na sobrevida dos pacientes submetidos ao TCTH Alogênico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

13.2 - Objetivos Secundários:

- A. Caracterizar os doadores quanto à tipagem ABO, sexo, Idade e Sorologia para CMV
- B. Correlacionar a incidência de DECH Agudo e incompatibilidade ABO, positividade para CMV, idade do doador e diferença de sexo
- C. Avaliar o tempo de pega e fatores do doador
- D. Avaliar a sobrevida global dos pacientes
- E. Avaliar a taxa de Mortalidade relacionada ao TCTH
- E. Avaliar a sobrevida Livre de Doença no grupo de pacientes tratados para doenças malignas

14-Referencias Bibliográficas da Revisão:

1. Appelbaum FR, Thomas ED, editors. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation. 4th ed. Chichester, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009. 1718 p.
2. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D, Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy ISCT, et al. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Jan;39(2):71–87.
3. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect.* 1966 1967;62:21–78.
4. Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation.* 1970 Jun;9(6):571–87.
5. Fuji S, Kanda J, Kato S, Ikegame K, Morishima S, Miyamoto T, et al. Impact of HLA allele mismatch on the clinical outcome in serologically matched related hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Jul 7;
6. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood.* 2001 Oct 1;98(7):2043–51.
7. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2006 Aug 1;108(3):836–46.
8. Gupta V, Lazarus HM, Keating A. Myeloablative conditioning regimens for AML allografts: 30 years later. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Nov;32(10):969–78.
9. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J, Urbano-Ispizua A, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Accreditation Committee. Increasing use of reduced intensity conditioning transplants: report of the 2001 EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Dec;30(12):813–31.
10. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2011 Oct 18;119(1):296–307.
11. Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. *Blood.* 2014 Jul 17;124(3):363–73.

12. Arora M, Pidala J, Cutler CS, Chai X, Kurland B, Jacobsohn DA, et al. Impact of prior acute GVHD on chronic GVHD outcomes: a chronic graft versus host disease consortium study. *Leukemia*. 2013 Apr;27(5):1196–201.
13. Bross DS, Tutschka PJ, Farmer ER, Beschorner WE, Braine HG, Mellits ED, et al. Predictive factors for acute graft-versus-host disease in patients transplanted with HLA-identical bone marrow. *Blood*. 1984 Jun;63(6):1265–70.
14. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, van Bekkum DW, Gluckman E, Good RA, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1990 Jun 15;75(12):2459–64.
15. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2001 Jan 18;344(3):175–81.
16. Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood*. 2004 Mar 15;103(6):2003–8.
17. Blin N, Traineau R, Houssin S, Peffault de Latour R, Petropoulou A, Robin M, et al. Impact of Donor-Recipient Major ABO Mismatch on Allogeneic Transplantation Outcome According to Stem Cell Source. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Sep;16(9):1315–23.
18. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Lee KB, Min WS, et al. Impact of ABO incompatibility on outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jan 17;35(5):489–95.
19. Rowley SD, Donato ML, Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Sep;46(9):1167–85.
20. Stussi G, Halter J, Bucheli E, Valli PV, Seebach L, Gmur J, et al. Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation by pretransplant reduction of host anti-donor isoagglutinins. *Haematologica*. 2009 Jan 14;94(2):239–48.
21. O'Donoghue D, Kelley W, Klein HG, Flegel WA. Recommendations for transfusion in ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation: LETTERS TO THE EDITOR. *Transfusion (Paris)*. 2012 Feb;52(2):456–8.
22. Ljungman P, Reusser P, Camara R de la, Einsele H, Engelhard D, Ribaud P, et al. Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Jun;33(11):1075–81.
23. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009 Jun 4;113(23):5711–9.

24. Nannya Y, Kataoka K, Hangaishi A, Imai Y, Takahashi T, Kurokawa M. The negative impact of female donor/male recipient combination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on disease risk. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2011 May;24(5):469–76.
25. Stern M, Passweg JR, Locasciulli A, Socié G, Schrezenmeier H, Békássy AN, et al. Influence of donor/recipient sex matching on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Transplantation*. 2006 Jul 27;82(2):218–26.
26. Stern M, Brand R, de Witte T, Sureda A, Rocha V, Passweg J, et al. Female-Versus-Male Alloreactivity as a Model for Minor Histocompatibility Antigens in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Transplant*. 2008 Oct;8(10):2149–57.
27. Alousi AM, Le-Rademacher J, Saliba RM, Appelbaum FR, Artz A, Benjamin J, et al. Who is the better donor for older hematopoietic transplant recipients: an older-aged sibling or a young, matched unrelated volunteer? *Blood*. 2013 Mar 28;121(13):2567–73.
28. Ayuk F, Zabelina T, Wortmann F, Alchalby H, Wolschke C, Lellek H, et al. Donor choice according to age for allo-SCT for AML in complete remission. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Aug;48(8):1028–32.
29. Tang B, Zhu H, Li X-M, Chu Y-N, Liu Y-L, Zhou F, et al. [Influence of donor mouse age on the establishment of murine acute graft versus host disease model after allogenic hematopoietic stem cell transplantation]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi Zhongguo Bing Li Sheng Li Xue Hui J Exp Hematol Chin Assoc Pathophysiol*. 2014 Sep;22(5):1365–70.
30. Farag SS, Elder PJ, Marcucci G, Penza S, Mrozek E, Molina A, et al. Radiation-free regimens result in similar outcomes of allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation in patients aged ≥ 50 years compared to younger adults with low-risk disease. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Jan;31(2):87–93.
31. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957 Sep 12;257(11):491–6.
32. Dausset J. [Iso-leuko-antibodies]. *Acta Haematol*. 1958 Oct;20(1-4):156–66.
33. Dausset J, Rapaport FT, Legrand L, Colombani J, Barge A, Feingold N. [Studies on transplantation antigens (HL-A) by means of skin grafts from 90 children onto their fathers]. *Nouv Rev Fr Hématologie*. 1969 Apr;9(2):215–29.
34. Van Rood JJ, Eernisse JG, Van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature*. 1958 Jun 21;181(4625):1735–6.
35. Mannick JA, Lochte HL, Ashley CA, Thomas ED, Ferrebee JW. Autografts of bone marrow in dogs after lethal total-body radiation. *Blood*. 1960 Feb;15:255–66.

36. Singal DP, Mickey MR, Mittal KK, Terasaki PI. Serotyping for homotransplantation. XVII. Preliminary studies of HL-A subunits and alleles. *Transplantation*. 1968 Nov;6(8):904–12.
37. Thomas ED, Storb R, Fefer A, Slichter SJ, Bryant JI, Buckner CD, et al. Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *Lancet*. 1972 Feb 5;1(7745):284–9.
38. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977 Apr;49(4):511–33.
39. Thomas ED. Marrow transplantation for acute leukemia. *Cancer*. 1978 Aug;42(2 Suppl):895–900.
40. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med*. 1980 Sep 4;303(10):565–7.
41. Van Rood JJ, Oudshoorn M. Eleven million donors in Bone Marrow Donors Worldwide! Time for reassessment? *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jan;41(1):1–9.
42. Passweg JR, Zhang M-J, Rocha V, Kan F, Champlin RE, Isola LM, et al. Donor Characteristics Affecting Graft Failure, Graft-versus-Host Disease, and Survival after Unrelated Donor Transplantation with Reduced-Intensity Conditioning for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Dec;17(12):1869–73.
43. Loiseau P, Busson M, Balere M-L, Dormoy A, Bignon J-D, Gagne K, et al. HLA Association with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcome: The Number of Mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 Is Strongly Associated with Overall Survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Aug;13(8):965–74.
44. Nowak J. Role of HLA in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Oct;42 Suppl 2:S71–6.
45. Park M, Seo JJ. Role of HLA in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Res*. 2012;2012:1–7.
46. Carreras E, Jiménez M, Gómez-García V, de la Cámara R, Martín C, Martínez F, et al. Donor age and degree of HLA matching have a major impact on the outcome of unrelated donor haematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jan;37(1):33–40.
47. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Prognostic Factors Affecting Outcome after Allogeneic Transplantation for Hematological Malignancies from Unrelated Donors: Results from a Randomized Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Nov;18(11):1716–26.

48. Bunce M, Young NT, Welsh KI. Molecular HLA typing--the brave new world. *Transplantation*. 1997 Dec 15;64(11):1505–13.
49. Hobo W, Broen K, van der Velden WJFM, Greupink-Draaisma A, Adisty N, Wouters Y, et al. Association of disparities in known minor histocompatibility antigens with relapse-free survival and graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2013 Feb;19(2):274–82.
50. Silla LM, Whiteside TL, Ball ED. The role of natural killer cells in the treatment of chronic myeloid leukemia. *J Hematother*. 1995 Aug;4(4):269–79.
51. Zhou H, Bao X, Wu X, Tang X, Wang M, Wu D, et al. Donor selection for KIR B haplotype of the centromeric motifs can improve the outcome after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2013 Oct 25;
52. Lin M-T, Storer B, Martin PJ, Tseng L-H, Gooley T, Chen P-J, et al. Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2003 Dec 4;349(23):2201–10.
53. De Boer MGJ, Jolink H, Halkes CJM, van der Heiden PLJ, Kremer D, Falkenburg JHF, et al. Influence of polymorphisms in innate immunity genes on susceptibility to invasive aspergillosis after stem cell transplantation. *PLoS One*. 2011;6(4):e18403.
54. Zhu P, Xie L, Yang Y, Wang J, Gong F, Fang M. IL-10 promoter polymorphism associated with decreased risk of aGvHD after stem cell transplantation: a meta-analysis. *Int J Hematol*. 2013 Jul;98(1):102–11.
55. Markiewicz M, Siekiera U, Dzierzak-Mietla M, Zielinska P, Kyrzcz-Krzemien S. The impact of H-Y mismatches on results of HLA-matched unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc*. 2010 Oct;42(8):3297–300.
56. Bund D, Buhmann R, Gökmen F, Zorn J, Kolb H-J, Schmetzer HM. Minor histocompatibility antigen UTY as target for graft-versus-leukemia and graft-versus-haematopoiesis in the canine model. *Scand J Immunol*. 2013 Jan;77(1):39–53.
57. Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood*. 1962 Jun;19:702–14.
58. Tarella C, Gavarotti P, Caracciolo D, Locatelli F, Falda M, Paolino F, et al. Use of peripheral blood stem cells to accelerate hemopoietic recovery following autologous bone marrow transplantation. *Haematologica*. 1990 Feb;75 Suppl 1:90–4.
59. Bittencourt H, Lopes M, de Macedo AV, Teixeira ER, Gomes GGS, Ferreira GG, et al. A retrospective comparison of allogeneic peripheral blood stem cell

- versus bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2009;2(1):272–7.
60. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, Theurich S, Skoetz N, Scheid C, et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD010189.
 61. Gluckman E, Rocha V. Cord blood transplant: strategy of alternative donor search. *Springer Semin Immunopathol.* 2004 Nov;26(1-2):143–54.
 62. Brunstein CG, Wagner JE. Cord blood transplantation for adults. *Vox Sang.* 2006 Oct;91(3):195–205.
 63. Brunstein CG, Baker KS, Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation for myeloid malignancies. *Curr Opin Hematol.* 2007 Mar;14(2):162–9.
 64. Brunstein CG, Miller JS, Cao Q, McKenna DH, Hippen KL, Curtsinger J, et al. Infusion of ex vivo expanded T regulatory cells in adults transplanted with umbilical cord blood: safety profile and detection kinetics. *Blood.* 2011 Jan 20;117(3):1061–70.
 65. Copelan EA, Deeg HJ. Conditioning for allogeneic marrow transplantation in patients with lymphohematopoietic malignancies without the use of total body irradiation. *Blood.* 1992 Oct 1;80(7):1648–58.
 66. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006 Apr 27;354(17):1813–26.
 67. Gupta T, Kannan S, Dantkale V, Laskar S. Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2011;4(1):17–29.
 68. Kolins JA, Zbylut C, McCollom S, Aquino VM. Hematopoietic stem cell transplantation in children. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011 Jun;23(2):349–76.
 69. Merzoni J, Ewald GM, Paz AA, Daudt LE, Jobim LFJ. Quantification of mixed chimerism allows early therapeutic interventions. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2014 Oct;36(5):369–72.
 70. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2014 Nov 17;
 71. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011 Feb 15;52(4):427–31.
 72. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic

- patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1826–35.
73. Herbrecht R, Caillot D, Cordonnier C, Auvrignon A, Thiébaud A, Brethon B, et al. Indications and outcomes of antifungal therapy in French patients with haematological conditions or recipients of haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Nov;67(11):2731–8.
 74. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec;11(12):945–56.
 75. Socié G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood*. 2009 Nov 12;114(20):4327–36.
 76. Paczesny S, Hanauer D, Sun Y, Reddy P. New perspectives on the biology of acute GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Jan;45(1):1–11.
 77. Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, Morreale G, Bonifazi F, Olivieri A, et al. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2004 Nov;89(11):1352–9.
 78. Nash RA, Pepe MS, Storb R, Longton G, Pettinger M, Anasetti C, et al. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood*. 1992 Oct 1;80(7):1838–45.
 79. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011 Mar 17;117(11):3214–9.
 80. Russell JA, Woodman RC, Poon MC, Jones AR, Ruether BA. Addition of low-dose folinic acid to a methotrexate/cyclosporin A regimen for prevention of acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 1994 Sep;14(3):397–401.
 81. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood*. 2000 Sep 15;96(6):2062–8.
 82. Ferrara JLM. Novel strategies for the treatment and diagnosis of graft-versus-host-disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007 Mar;20(1):91–7.
 83. Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, Bolaños-Meade J, Carter S, Difronzo N, et al. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood*. 2009 Jul 16;114(3):511–7.

84. Couriel D, Saliba R, Hicks K, Ippoliti C, de Lima M, Hosing C, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood*. 2004 Aug 1;104(3):649–54.
85. Ringdén O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lönnies H, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2006 May 27;81(10):1390–7.
86. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet*. 2008 May 10;371(9624):1579–86.
87. Silla L, Valim V, Amorin B, Alegretti AP, Dos Santos de Oliveira F, Lima da Silva MA, et al. A safety and feasibility study with platelet lysate expanded bone marrow mesenchymal stromal cells for the treatment of acute graft-versus-host disease in Brazil. *Leuk Lymphoma*. 2014 May;55(5):1203–5.
88. Amorin B, Alegretti AP, Valim V, Pezzi A, Laureano AM, da Silva MAL, et al. Mesenchymal stem cell therapy and acute graft-versus-host disease: a review. *Hum Cell*. 2014 Jun 6;
89. Martin PJ, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Flowers MED. Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *Korean J Hematol*. 2011 Sep;46(3):153–63.
90. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec;11(12):945–56.
91. Jacobsohn DA, Kurland BF, Pidala J, Inamoto Y, Chai X, Palmer JM, et al. Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: results from the Chronic GVHD Consortium. *Blood*. 2012 Sep 27;120(13):2545–52; quiz 2774.
92. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2012 Mar;18(3):348–71.
93. Seebach JD, Stussi G, Passweg JR, Loberiza FR, Gajewski JL, Keating A, et al. ABO Blood Group Barrier in Allogeneic Bone Marrow Transplantation Revisited. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec;11(12):1006–13.
94. Stussi G, Muntwyler J, Passweg JR, Seebach L, Schanz U, Gmür J, et al. Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Jul 22;30(2):87–93.
95. Resnick IB, Tsirigotis PD, Shapira MY, Aker M, Bitan M, Samuel S, et al. ABO Incompatibility is Associated with Increased Non-Relapse and GVHD Related Mortality in Patients with Malignancies Treated with a Reduced Intensity

- Regimen: A Single Center Experience of 221 Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Apr;14(4):409–17.
96. Rowley SD. MINI-REVIEW-Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor-recipient pairs. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(4):315–22.
 97. Igarashi A, Kakihana K, Haraguchi K, Aoki J, Kobayashi T, Okuyama Y, et al. Anti-host isohemagglutinin production is associated with a higher risk of acute GVHD in ABO-incompatible transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(10):1356–60.
 98. Mielcarek M, Leisenring W, Torok-Storb B, Storb R. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood.* 2000 Aug 1;96(3):1150–6.
 99. Kanda J, Ichinohe T, Matsuo K, Benjamin RJ, Klumpp TR, Rozman P, et al. Impact of ABO mismatching on the outcomes of allogeneic related and unrelated blood and marrow stem cell transplantations for hematologic malignancies: IPD-based meta-analysis of cohort studies. *Transfusion (Paris).* 2009 Apr;49(4):624–35.
 100. Romee R, Weisdorf DJ, Brunstein C, Wagner JE, Cao Q, Blazar BR, et al. Impact of ABO-mismatch on risk of GVHD after umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Aug;48(8):1046–9.
 101. Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, Tsukada N, Konuma T, Kobayashi T, et al. Impact of ABO incompatibility on engraftment and transfusion requirement after unrelated cord blood transplantation: a single institute experience in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(6):523–8.
 102. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood.* 2013 Nov 7;122(19):3359–64.
 103. Della Chiesa M, Falco M, Muccio L, Bertaina A, Locatelli F, Moretta A. Impact of HCMV Infection on NK Cell Development and Function after HSCT. *Front Immunol.* 2013;4:458.
 104. Pitombeira BS, Paz A, Pezzi A, Amorin B, Valim V, Laureano A, et al. Validation of the EBMT Risk Score for South Brazilian Patients Submitted to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Res.* 2013;2013:565824.
 105. Loren AW, Bunin GR, Boudreau C, Champlin RE, Cnaan A, Horowitz MM, et al. Impact of Donor and Recipient Sex and Parity on Outcomes of HLA-Identical Sibling Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006 Jul;12(7):758–69.

106. Randolph SSB, Gooley TA, Warren EH, Appelbaum 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 Jan 1;103(1):347–52.
107. Atkinson K, Farrell C, Chapman G, Downs K, Penny R, Biggs J. Female marrow donors increase the risk of acute graft-versus-host disease: effect of donor age and parity and analysis of cell subpopulations in the donor marrow inoculum. *Br J Haematol*. 1986 Jun;63(2):231–9.
108. Rezvani AR, Storer BE, Guthrie KA, Schoch HG, Maloney DG, Sandmaier BM, et al. Impact of donor age on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2014 Sep 29;

15- ARTIGO EM INGLES

Donor characteristics and Hematopoietic Stem Cell Transplantation outcome: A single center experience in southern Brazil.

Paz A., Rigoni L., Schittler M., Fischer G., Silla L

Introduction

Hematopoietic Stem cell Transplantation (HSCT) is a curative treatment to many patients with hematological disorders,(1)(2) its goal is to replace both immune and hematopoietic systems with healthy hematopoietic stem cells obtained from a HLA compatible donor.(3) Genetic disparity between donor and recipient especially at the HLA loci is a critical factor for the outcome of HSCT. (4)

Despite advances in genetic characterization, immunosuppressive drugs, and supportative care, acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) remain a significant cause of morbidity and mortality in HSCT.(5) (6) In addition to genetic disparities and GVHD, variables associated to HSCT outcome are disease status at transplant, source of stem cell, conditioning regimens, and infectious complications.. Some other aspects related to donor as gender, age, CMV serological status, and ABO incompatibility may also be associated with HSCT outcome and its individual role in it has been explored with variable results.(7)(8)(9)(10) In spite of preemptive treatment, CMV disease reactivation is still an important cause of morbidity and mortality.(11)

HSCT is increasingly been performed in individuals over 50 years of age due to the development of reduced intensity conditioning regimens.(12) As a consequence, related compatible donors are getting also older and their HSC regenerative capacity or possible comorbidities are becoming an issue since recent studies have demonstrated that increased donor age may be a risk factor for acute and chronic GVHD. (13)

Currently about 30 to 50% of HSCT are performed with this incompatibility.(14) It is well established that major or minor ABO incompatibility increases the risk of hemolytic reactions, however, according to the recent data it does not change the outcomes of HSCT.(8)(15)

Here we evaluated the influence of donor characteristics on the outcome of HSCT in a cohort of patients transplanted at Hospital de Clinicas de Porto Alegre, RS southern Brazil.

Patients and Methods

In a retrospective study we evaluated all patients submitted to allogeneic HSCT from January 1994 to December 2012 at our center. Donor's and recipient age, donor's gender, CMV status, ABO compatibility, type of donor (matched related - MRD and matched unrelated MUD), and patient's disease status were correlated with the occurrence of acute and chronic GVHD, disease free survival (DFS) and overall survival (OS). All patients had given written informed consent at the time to the procedure and our local ethic committee approved the study.

Donor Selection and HLA typing

HLA Class I (A, B, C) and Class II (DQ e DR) typing of patients and related donor on conventional serology until 2000 and low resolution DNA-based typing thereafter. For unrelated donor HSCT, begun in 2005 in our center, high resolution HLA typing was performed for 6/6 matches up to 2008 and 8/8 or 10/10, thereafter.

Conditioning Regimens

Standard myeloablative conditioning (MAC) consisted of 14-16 mg/kg of oral bussulfan (BU) plus 2x 60mg/kg of cyclophosphamide (CY) or CY (2x 60mg/kg) plus Total Body Irradiation (12GY fractioned dosage). Reduced intensity conditioning regimens (RIC) utilized were as follows: BU 8-10 mg/kg p.o. plus 90 to 120 mg/m² of

fludarabine (Flu) or Flu ($120\text{mg}/\text{m}^2$) plus $140\text{ mg}/\text{m}^2$ of Melfalan or CY $60\text{ mg}/\text{kg}$. Patients submitted to MUD transplants received Rabbit Thymoglobulin ($7\text{-}14\text{ mg}/\text{kg}$).

GVHD Prophylaxis

Patients with MRD and MAC regimen received Cyclosporin A (CYA) ($3\text{mg}/\text{kg}$ i.v) starting on day -1 and an additional short-course of Methotrexate (MTX) ($15\text{mg}/\text{m}^2$) on day+1 and $10\text{ mg}/\text{m}^2$ on days +3, +6, +11. For those with MUD Tacrolimus ($0,05\text{ mg}/\text{kg}$ i.V.) was associated to short-course MTX. When conditioning was RIC, the GVHD prophylaxis was done with mycophenolate mofetil (2 g) daily (day+1 to D+30), plus CYA $3\text{mg}/\text{kg}$ p.o. starting on day-2. When umbilical cord HSC was the source, short –course MTX was not utilized.

Engraftment

Engraftment was defined as peripheral granulocyte count more than $500/\mu\text{L}$ for 3 consecutive days. A primary engraftment failure or rejection was defined when engraftment was not obtained in patients who survived more than 28 days after transplantation. The rate of engraftment failure was calculated at day 100 after the procedure.

Supportive Care

All patients were at a protective environment with laminar HEPA filters. Prophylactic acyclovir, fluconazole, and sulfamethoxazole plus trimethoprim were routinely administered to all patients. Weekly CMV monitoring were done by qualitative DNA-PCR up to 2005 and by antigenemia assay thereafter and preemptive $10\text{ mg}/\text{kg}$ of ganciclovir was started after two consecutive positive PCR results or one positive cell in the antigenemia assay. All blood products were irradiated and filtered and trigger transfusion values were red blood transfusion to

maintain hemoglobin greater than 7g/dl and platelets to maintain a platelet count greater than $20 \times 10^9/l$, according the hospital transfusion committee.

Neutropenic fever was treated with broad-spectrum antibiotics according to neutropenic fever protocols from our hospital that was based in our profile microbiological sensitivity and 2010 IDSA Guidelines recommendations. (16) (17)

Statistical considerations

Patients and donor's characteristics were expressed as median and range for continuous variables and frequencies for categorical variables. The primary endpoint of the analysis was overall survival (OS) . Secondary endpoints were acute and chronic GVHD incidence, disease Free Survival (DFS) and transplant related mortality(TRM) The curves for OS were estimate using the method of Kaplan – Meyer. Comparison of curves was calculated using the log-rank test. Categorical data were compared by χ^2 test. The following variables were included in the analyses: age and gender for patients and donors, patient-donor gender combination, patient and donor's CMV-serological status, stem cell source (bone marrow – BM, peripheral blood stem cell – PBSC and cord blood stem cell – CBSC), dose of CD34+ cell, MAC vs RIC, MUD vs MDR and patient's disease status. Chronic GVHD was evaluated in patients after 100th day. Factors with $p < 0.2$ were included in multivariate analyses. Cox proportional Hazard Regression Model was utilized for multivariate analysis. To evaluated the influence of donor's age in transplant outcomes a cut-off of 40 years of age was defined according to the literature (7)(9)(13).(18)

RESULTS

A total of 347 patient-donor pairs charts were reviewed, including all patients submitted to allogeneic HSCT in our center from 1994 to 2012. Patient and donor's characteristics are summarized in Table I. Patients median age was 32 (1-61), 198 (57.1%) were male, MAC regimen was utilized in 289 (83.3%) and HSC source was BM in 246 (76%). The majority of patients had a malignant condition, 85 (24%) had acute myeloid leukemia; 58 (16.4%) had acute lymphoblastic leukemia; 82 (23%) chronic myeloid leukemia; 18 (5.2%) myelodysplastic syndrome; 21(8.8%) lymphomas; 57(16%) aplastic anemia and 26 (7%) other conditions. Disease status was advanced in 151(43,5%) patients. CMV serological status was positive in 265 (85.8%) and 218 (87.2%) evaluated patient and donors respectively. Donor's median age was 33 (1 -65), 182 (52.2%) were male and two hundred and eighty two (81.3%) were matched related.

The entire group 5 years OS was 49.1 % (95% confidence intervals CI: 41%-54%). Engraftment occurred in 317 patients (92.4%), and the mean time to engraft was 19 days (8-45). The mean CD34+ cell dose was 3.4×10^6 / kg (1-34). ABO incompatibility occurred in 113 (32, 3%) transplants, 65 (18,5%) major and 48 (13,8%) minor. Compared with 19.5 days to engraftment of patients without incompatibility major and minor have not impacted engraftment with 20.3 days ($p=0.293$) and 18.6 days ($p=0.100$), respectively. There were no differences in time to engraftment for younger or older donors, with 19.7 vs 18.7 days $p= 0.063$ respectively, data not show.

Acute GVHD (I-IV) was present in 185 (62.5%) patients and chronic in 131 (50.4%). There were no differences in cumulative incidence of acute GVHD for MRD versus MUD (147 or 57.5% and 39 or 65%) $p= 0.358$ or to chronic GVHD (110 or 52.6% and 20 or 46.7%) $p=0.573$. Acute and chronic GVHD were significantly more frequent when donors were older then 40 years. Acute GVHD occurred in 77(65.8%) and chronic GVHD in 54(60%) in recipients of older donors (>40) and in 92 (52%) and 64 (43%) of younger donors $p= 0.03$ for acute and $p=0.015$ for chronic GVHD. ABO incompatibly, donor gender, MRD or MUD, and CMV serological status had no impact on the occurrence of acute or chronic GVHD (Table II).

Overall Survival

Results of the univariate analyses on the impact of relevant variables on OS are summarized in Table III. Five years OS survival of all transplanted patients according to donor's age revealed significantly greater survival for recipients of younger donors (< 40 yrs) (52% vs 41%, $p=0.038$). In these analysis, 5-yr OS was negatively influenced by the presence of acute GVHD with 40.3% of patients with aGVHD vs 69.1% without, $p=0.001$, and donor type with MUD (41.5%) vs MDR (50.9%) $p=0.045$.

In multivariate Cox regression analysis (Table IV) only donors age (RR: 1.68 95% CI: 1.11-2.54 $p=0.013$) and acute GVHD (RR: 1.8 95% CI: 1.17-2.91 $p=0.008$) held a significant negative impact in 5 -yr OS. In order to exclude a possible influence of better outcome of children/younger receptors in general outcome we included the variable receptor's age in multivariate analysis what lead to a reduction of RR from 1.68 to 1. 47 and lost significance of donor's age influence in 5 – Yr OS. (95% CI: 0.97 – 2.23 $p=0.065$).

Transplant related mortality (TRM)

For the entire group of 347 patients, estimate 5-yr TRM was 43.8 (95% CI:38.1-49.4) Median follow-up of surviving patients was 76 months (range 4-152 months). In univariate analysis patients with older donor had a higher TRM compared with younger donors 52.9% vs 36.4% respectively, $p=0.018$; the presence of acute GVHD implied in rise of TRM (53% vs 22% $p=0.00$) and the presence of chronic GVHD was not significant (27,5% vs 16.8%) $p=0.145$. Age of receptor younger than 20yr was related with lower TRM, 29.9% vs 51.3 to older $p=0.02$. In cox regression, to have a donor older then 40 years of age, the presence of acute GVHD, and receptor age older then 20 years were independent risk factors for TRM (Table V).

Disease Free survival

DFS was evaluated by log rank test for the 268 patients transplanted for malignant diseases. There was no difference in 5-yrs free survival for the presence of major or minor ABO incompatibility 36.3% vs 40% $p=0,75$ and 29.7% vs 37.3% $p=0.493$, respectively. Sex match between donor and receptor didn't influence DFS with 31.7% vs, 37.3% vs 37.5% $p=0.986$ to female to male, male to female and matched D/R, respectively as MDR or MUD (36%.7 vs 34% $p=0.089$), and finally donor's age with 33% DFS to younger vs 38.9% older then 40 years old donors $p=0,299$.

In the Univariate analyses acute GVHD had a negative influence (33%) vs (47.8%) $p=0.004$ in DFS but the presence cGVHD has not impacted it 52 (47,7%) vs 45(52%) $p=0.911$. When evaluated by advanced vs early disease status we didn't find differences in DFS 31,5% vs 40,4% $p=0.151$. However, only in acute leukemia's group (n=143), advanced disease was a factor to reduce DSF 25.4% vs 47.3 $p=0.005$. As can be seen at Table VI, to have acute GVHD $p=0.004$, and advanced disease $p=0.005$ for the acute leukemia patients' group was significantly associated with lower DFS . In the cox regression multivariate analyses only acute GVHD maintained negative influence in DSF. Data not show.

Discussion

In the last decade much have been done to increase HSCT activity with the use of DNA-based high resolution HLA typing, the emergency of non-myeloablative conditioning regimens and better clinical support.(19) As a consequence, MUD transplants are increasing in number all over the world and although acute and chronic GVHD rates are higher, survival outcomes are similar to the observed in MRD transplants.(20) The use of RIC regimens have increased the ability to transplant older patients with a consequent increased in donor's age in the MRD scenario. The fact that the age of the donor (7), and female to male transplants (7) have been shown to have an impact on GVHD and survival raises questions regarding the use of older MRD or younger MUD and female donors to male recipients. (21)

Here we report the results of the analysis of 347 patient-donor pair including all patients submitted to allogeneic HSCT at our center, in southern Brazil.

Although in the univariate analysis to have acute GVHD, a donor older than 40 years of age and MUD had a negative impact in OS, in Cox regression only aGVHD and recipient age older than 20 years remained significant. As for TRM, on the other hand, in multivariate analysis donor age (> 40), the presence of aGVHD and recipient older than 20 years of age were all independent risk factors. These results can be attributed to the relative small number of patients analyzed but also may reflect the better OS known to occur in recipients less than 20 years of age. The cut-off of 40 years for donors we chose was due to the fact that our population of recipients or donors is relatively young, with a median age of 32 (1-61) and 33 (1-65) years of age, respectively, with few donors older than 50 years. A similar age cut-off was utilized by Ayuk et al. (2013) to evaluate the impact of donor age on a population of acute leukemia patients submitted to MRD and MUD transplants (21) In their study to have a donor older than 39 years of age was an independent risk factor for worse OS, irrespective of recipient age, and increased TRM (18).

In our group of patients, to have a donor older than 40 years of age had a significant impact in the occurrence of aGVHD ($p=0.038$) and cGVHD ($p=0.015$) when comparing to younger donors as was described by Kollman et al. 2001 on their analysis of 6978 patients submitted to MUD transplants.(7) As can be seen in Table I most of our patients were submitted to MRD transplants and in this scenario, with our number of patients, we were not able to show an impact of donor age on OS. The same group Passweg et al. 2011 showed that for patients submitted to RIC regimen and MUD transplants – naturally with older recipients, utilizing a cut-off of 50 years of age for donors, older donor did not have an impact in OS.(13) In our population there was only a very small group of RIC. Different variables related to conditioning regimen, age of recipients and donors aside from the number of patients included in our cohort precludes comparisons.

The engraftment rate observed in our cohort of patients was not influenced by donor age as observed by Rezvani et al. 2014 (Fred HCC).(22) Again, it is difficult to compare their study to ours since the 60 years of age they utilized as cut-off and the source of HSC (peripheral blood) is different. We utilize as a rule BM as source of HSC, reserving peripheral blood HSC only for a minority of patients whose donor

have a preference or are unable to donate BM. We could speculate that the lack of influence of donor age on GVHD, TRM, and OS they observed was due to the relative older population they analyzed overshadowing the influence of a really younger donor, in other words, to have more or less of 60 years of age, in a relative old population of donor-recipient pair could not have an impact in the quality of HSC.

Female donor of HSC to male recipients has been shown to have an adverse impact in HSCT by several groups. Although without an impact in OS, chronic GVHD was shown to occur more frequently when a men receives female HSC, particularly from multiparous woman (more then two gestations) (Kollman et al 2001 – NMDP).(7) Randolph et al. (2004) were able to show that not only cGVHD was more frequent but also that DFS was independently better for female to male pairs suggesting that GVL effect was stronger in this combination.(23) Two other studies, although not designed to this end, showed that immunossupression was longer (Stewart el al. 2004) and cGVHD more frequent (Vigorito et al. 2009) when a male received a female HSC.(24) (25) On the other hand, Finke et al. 2012 (26) studying risk factors for GVHD found female to male pair to be a factor for aGVHD, particularly in multiparous donors that also had an impact in OS. (26) In our cohort of patients we were unable to show a significant difference in transplant outcomes according to gender pairs; been a retrospective study we could not find the number of gestations in the donor's files. We must also point out that since the aforementioned publications, we have had a tendency, when possible, to avoid female to male pairs as well as a tendency to choose a female donor with less or no gestational history.

Major or minor ABO incompatibility, although observed in 32.3% of our cohort of patients did not have an impact in GVHD occurrence, TRM, DFS or OS in this study. Stussi et al. (26) described a negative impact of ABO incompatibility (major, minor or bi-directional) in OS, and Seebach e al. (27) found an increased risk of aGVHD in bi-directional ABO incompatibility. A metanalysis designed to overcome the heterogeneity of the studies on ABO incompatibility and HSCT was not able to find an influence of such disparities on GVHD incidence or OS.(8) However, when they analyzed only the patients submitted to MUD transplants they observed a negative impact in OS of minor and bi-directional ABO incompatibilities. Also in the setting of MUD transplants, Kimura et al. (28) analyzing the Japanese registry, were able to show in a cohort of 5549 patients that major or minor negatively impacted

TRM and OS without influencing DFS. Our number of MUD transplants - 18.4% or 65 of 347 precludes such analysis.

Although to have aGVHD and advanced disease for the acute leukemia group of patients adversely affected DFS in the univariate analysis, only aGVHD remained significant in cox regression in our cohort of patients. Over 80% of our patients and donor populations tested positive for CMV precluding the analysis of the impact CMV status on transplant outcome.

In conclusion, in our cohort of 347 patients, to transplant with donors older than 40 years of age increases significantly acute and chronic GVHD incidence and TRM, with no impact in engraftment rate, DFS or OS. Donor gender (female donor to male recipient) did not have an impact in transplant outcomes as well as ABO incompatibility of any kind.

References:

1. Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW, Lindemann M, Peceny R, Elmaagacli AH, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):1131–7.
2. Gratwohl A, Baldomero H, Schmid O, Horisberger B, Bargetzi M, Urbano-Ispizua A. Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(7):575–90.
3. Fuji S, Kanda J, Kato S, Ikegame K, Morishima S, Miyamoto T, et al. Impact of HLA allele mismatch on the clinical outcome in serologically matched related hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Jul 7;
4. Loiseau P, Busson M, Balere M-L, Dormoy A, Bignon J-D, Gagne K, et al. HLA Association with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcome: The Number of Mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 Is Strongly Associated with Overall Survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Aug;13(8):965–74.
5. Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. *Blood*. 2014 Jul 17;124(3):363–73.

6. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011 Oct 18;119(1):296–307.
7. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*. 2001 Oct 1;98(7):2043–51.
8. Kanda J, Ichinohe T, Matsuo K, Benjamin RJ, Klumpp TR, Rozman P, et al. Impact of ABO mismatching on the outcomes of allogeneic related and unrelated blood and marrow stem cell transplantations for hematologic malignancies: IPD-based meta-analysis of cohort studies. *Transfusion (Paris)*. 2009 Apr;49(4):624–35.
9. Carreras E, Jiménez M, Gómez-García V, de la Cámara R, Martín C, Martínez F, et al. Donor age and degree of HLA matching have a major impact on the outcome of unrelated donor haematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jan;37(1):33–40.
10. Kumar P, DeFor TE, Brunstein C, Barker JN, Wagner JE, Weisdorf DJ, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphocytic leukemia: impact of donor source on survival. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2008 Dec;14(12):1394–400.
11. Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood*. 2004 Mar 15;103(6):2003–8.
12. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):836–46.
13. Passweg JR, Zhang M-J, Rocha V, Kan F, Champlin RE, Isola LM, et al. Donor Characteristics Affecting Graft Failure, Graft-versus-Host Disease, and Survival after Unrelated Donor Transplantation with Reduced-Intensity Conditioning for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Dec;17(12):1869–73.
14. Blin N, Traineau R, Houssin S, Peffault de Latour R, Petropoulou A, Robin M, et al. Impact of Donor-Recipient Major ABO Mismatch on Allogeneic Transplantation Outcome According to Stem Cell Source. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Sep;16(9):1315–23.
15. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Lee KB, Min WS, et al. Impact of ABO incompatibility on outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jan 17;35(5):489–95.
16. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic

- patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Feb 15;52(4):427–31.
17. Rosa RG, Goldani LZ. Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile neutropenia. *PLoS One*. 2014;9(10):e108969.
 18. Ayuk F, Zabelina T, Wortmann F, Alchalby H, Wolschke C, Lellek H, et al. Donor choice according to age for allo-SCT for AML in complete remission. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Aug;48(8):1028–32.
 19. Pasquini MC, Wang Z, Horowitz MM, Gale RP. 2010 report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR): current uses and outcomes of hematopoietic cell transplants for blood and bone marrow disorders. *Clin Transpl*. 2010;87–105.
 20. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D, Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy ISCT, et al. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Jan;39(2):71–87.
 21. Alousi AM, Le-Rademacher J, Saliba RM, Appelbaum FR, Artz A, Benjamin J, et al. Who is the better donor for older hematopoietic transplant recipients: an older-aged sibling or a young, matched unrelated volunteer? *Blood*. 2013 Mar 28;121(13):2567–73.
 22. Rezvani AR, Storer BE, Guthrie KA, Schoch HG, Maloney DG, Sandmaier BM, et al. Impact of donor age on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2014 Sep 29;
 23. Randolph SSB, Gooley TA, Warren EH, Appelbaum 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 Jan 1;103(1):347–52.
 24. Stewart BL, Storer B, Storek J, Deeg HJ, Storb R, Hansen JA, et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2004 Dec 1;104(12):3501–6.
 25. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, Carpenter PA, Moravec CK, Kiem H-P, et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood*. 2009 Jul 16;114(3):702–8.
 26. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Prognostic Factors Affecting Outcome after Allogeneic Transplantation for Hematological Malignancies from Unrelated Donors: Results from a Randomized Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Nov;18(11):1716–26.

16. Tabelas

Table I: Patient and donor's characteristics of 347 HSCT performed HCPA

Variables	Recipients (range/%)	Donors (range/%)
Age	32y (1-61)	33(1-65)*
Male	198(57.1)	182(52.2)
CMV status		
Positive	265(76.4)	218(62.8)
Negative	44 (12.7)	32(9.2)
Not Available	38(10.9)	97 (27.9)
Diagnosis		-
AML	85(24.0)	-
CML	82(23.0)	-
ALL	58(16.4)	-
SAA	57(16.0)	-
NHL	21(6.0)	-
MDS	18(5.2)	-
HL	10(2.8)	-
Others	26(7.0)	-
Disease status		
Early	115(33.2)	-
Advanced	151(43.5)	-
Not available	81(23.3)	-
Conditioning		
MAC	289(83.3)	-
RIC	58(16.7)	-
Source		
BM	-	246(76.0)
PBSC	-	67(19.1)
Cord	-	12 (3.50)
Type		
MRD		282(81.3)
MUR		65(18.7)
HLA		
Match	-	333(95.9)
Mismatched	-	14(4.1)
ABO Incompatibility		
Major	-	65(18,5)
Minor	-	48(13,8)

Donor age <40= 117(37.7%) and >40=193(62,3%) Abbreviations: ALL= Acute lymphoblastic Leukemia, AML= Acute Myeloide Leukemia, SAA=Severe aplastic Anemia , CML=Chronic Myeloide Leukemia, MDS= Myelodisplasic Syndrome, NHL= No Hodgkin lymphoma, HD= Hodgkin Lymphoma CMV= Citomegalovirus, RIC=reduzide intensity conditioning, MAC = mieloablative conditioning BM=Bone Morrow PSBC = Peripheral Hematopoietical Stem cell MDR = Matched related donor. MUD= Matched unrelated donor other: imunodeficiencies, falciforme anemia.mylofibrosis.

Table II: Univariate analyses of ABO incompatibility, donor gender, CMV status and MRD or MUD and donor age in 347 patients transplanted at HCPA and its relation to acute or chronic GVHD.

Factors	aGVHD(%)	<i>p</i> values	cGVHD(%)	<i>p</i> values
ABO Incompatibility				
Major	35(55,6)	0,658	19(38,0)	0,86
Minor	27(60,0)	1.000	18(52,9)	1.000
Sex Donor/Receptor		0,712		0,172
F/M	41(54,0)		40(59,7)	
M/F	43(61,4)		27(51,9)	
Concordance	90(57,5)		56(45,5)	
CMV status D/R		0,749		0,454
D+/R+	94(54,0)		72(49,7)	
D-/R+	14(58,0)		7(33,0)	
D+/R-	12(54,5)		11(55,0)	
D-/R-	2(33,0)		1(33,0)	
Donors Type		0,358		0,573
MRD	147(57,5)		110(52,4)	
MUD	39(65)		20(46,5)	
Donors age		0,038		0,015
>= 40 y	77(65,8)		54(60,0)	
<40 y	92(52,3)		64(43,0)	

Abbreviations:F=Female M= Male D= donor R= Receptor MDR=Matched Related Donor, MUD= Matched Unrelated Donor , aGVHD=acute Graft versus Host Disease ,cGVHD= Chronic Graft versus Host disease

Table III. Univariate by log-rank test analysis in 347 HSCT of the impact of the study variables on OS

Variable	n/(%)	P-values
aGVHD	185 (62,0)	<0.001
cGVHD	131 (50,4)	0,253
Donor age >40 yrs	193 (55,3)	0,038
Donor sex	198 (57.1)	0.299
Donor (MUD)	65 (18.7)	0.045
Donor/receiver CMV	265 (85.3)	0.654
Conditioning RIC	58 (16.7)	0.774
BM	246 (76.0)	0.114
ABO Major incompatibility	65 (20.0)	0.697
ABO Minor Incompatibility	48 (18.5)	0.993
Advanced Disease Status	151 (43.5)	0.067
Receptor age >20 yrs	78 (40,6)	0.059

Abbreviations: a GVHD=acute Graft versus Host disease, cGVHD= chronic Graft versus Host disease,CMV= Cytomegalovirus,UD=unrelated donor MRD =Match related donor,RIC=reduced intensity conditioning, MAC =Myeloablative t intensity conditioning BM=Bone Marrow PBSC = Peripheral Hematopoietical Stem cell.

Table IV : Results of multivariate cox regression analysis for overall Survival

Factor	RR	95% CI	<i>p</i> -values
Donor age>40	1.47	0.97-2.23	0.065
MDR vs MUD	0.939	0.567-1.554	0.806
aGVHD	1.85	1.178-2.91	0.008
advanced disease	1.04	0.691-1.567	0.85
Age receptor >20y	2.1	1.20-3.84	0.01

Abbreviations: MDR=Matched Related Donor; MUD= Matched Unrelated Donor; aGVHD=acute Graft versus Host Disease

Table V- Multivariate Cox Regression for TRM

	RR	95,0% CI	95,0% CI	<i>p</i> Values
		Lower	Upper	
Donors Age >40	2.251	1.158	4.374	0.017
CGVHD	0.727	0.372	1.422	0.352
Receptors Age>20y	0.337	0.139	0.814	0.016
MUD	0.703	0.316	1.564	0.388
aGVHD	6.138	2.567	14.678	0

Abbreviations:;; MUD= Matched Unrelated Donor; aGVHD=acute Graft versus Host Disease

Table VI: Results univariate analyses by log-rank test of DFS.

aGVHD +	33%	
aGVHD -	47.80%	0,04
cGVHD +	47.70%	
cGVHD -	52%	0.911
Donor age >40 yrs	36.00%	
Donor age <40 yrs	38.90%	0,299
Donor Female to Male	31.70%	
Donor Male to Fema	37.30%	
Donor sex matched	37.50%	0.986
Donor MUD	36.70%	
Donor MDR	34.40%	0.756
CMV Donor+/receiver+	36.90%	
CMV Donor+/receiver-	45%	
CMV Donor-/receiver-	20%	
CMV Donor-/receiver+	41.20%	0,912
ABO Major incompatibility +	40%	
ABO Major incompatibility -	36.30%	0,756
ABO Minor Incompatibility +	29.70%	
ABO Minor Incompatibility -	37.30%	0.493
Advanced Disease +	31.50%	
Advanced Disease -	40.40%	0,151
Advanced leukemia +	25.40%	
Advanced leukemia -	47.30%	0,005

17-CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Em nosso centro, pacientes submetidos à TCTH com doador acima de 40 anos tem aumento da incidência de DECH agudo e crônico e uma TRM elevada. A SG também aparenta ser afetada por esta variável, no entanto quando corrigimos para a idade do receptor vemos que essa associação perde significância. Isto pode ser explicado pelo efeito não tão intenso dessa variável e possivelmente pela falta de poder da amostra analisada.

18-Perspectivas Futuras:

Avaliar de forma prospectiva e em um maior numero de sujeitos a influencia da idade do doador e das características da célula tronco hematopoiética dos doadores idosos, permitirá a determinação mais precisa da influencia desta importante variável na escolha de doadores aparentados e não aparentados para o TCTH.