
TRANSPLANTES

TRANSPLANTES: BIOLOGIA E IMUNOLOGIA**565****A diversidade dos genes KIR e o impacto dos genótipos KIR/HLA em doadores-pacientes no resultado do transplante de células progenitoras hematopoéticas para doenças onco-hematológicas em pacientes brasileiros**Cardozo DM¹, Visentainer JE², Marangon AV¹, Aranha FJ¹, Miranda E¹, Guimarães F¹, Souza CA¹¹Universidade Estadual de Campinas²Universidade Estadual de Maringá

No organismo humano, as moléculas HLA (*Human Leukocyte Antigens*) são proteínas expressas na superfície da maioria das células nucleadas e são codificadas por genes localizados no braço curto do cromossomo 6 na região do Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH). Essas proteínas são caracterizadas pelo alto grau de polimorfismo, e também fazem a ligação com receptores KIR (*Immunoglobulin-like Receptors*), expressos nas células *Natural Killer*. Os receptores KIR, que reconhecem moléculas do complexo HLA de classe I, estão entre os principais receptores inibidores dos linfócitos NK. Células infectadas por vírus e células tumorais perdem ou têm diminuída a expressão de moléculas HLA de classe I e, por isso, são eliminadas pela ausência de ligação entre moléculas HLA e receptores KIR inibitórios. Atualmente, muitos estudos têm destacado a importância dos genes KIR e HLA no Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas (TCPH). Estudos recentes indicam que a presença de células NK alorreativas no enxerto representa um fator favorável à recuperação de pacientes, uma vez que essas células têm a capacidade de eliminar células tumorais residuais pela ausência ou diminuição da expressão de moléculas HLA e sem a indução da Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH). Também outros fatores podem estar envolvidos na resposta pós-transplante, como a presença e ausência de determinados alelos HLA e genes KIR, os quais podem estar ligados à melhor ou pior resposta pós-transplante. Com isso, o objetivo deste estudo foi avaliar possíveis interações dos genes KIR e HLA com o curso clínico do transplante HLA compatível, aparentado e não depletado de linfócitos T, particularmente na doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda e crônica, recaída, sobrevida global e sobrevida livre de evento. O estudo foi prospectivo, realizado no Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Os participantes foram 50 pacientes com os respectivos doadores, cujo transplante foi entre 2008 e 2012. A tipagem HLA foi realizada pela reação em cadeia da polimerase com sequência específica de oligonucleotídeos (PCR-SSOP baseada na tecnologia Luminex®). A maioria dos doadores (78%) apresentaram o haplótipo B do KIR, enquanto que 22% apresentaram o haplótipo A. Dos pacientes que receberam o haplótipo A do doador, 90% tiveram DECH, aguda ou crônica, comparados com os que receberam o haplótipo B (58%) (dados não estatisticamente significantes). Não houve diferença significativa para recaída entre pacientes que receberam os haplótipos A ou B (27% vs 23%). Não houve diferença no desenvolvimento da DECH e recaída para os pacientes homozigotos (C1C1 ou C2C2) e heterozigotos (C1C2) e nem para aqueles com HLA-Bw4 presente e ausente. Além disso, a sobrevida global não foi diferente para os grupos de pacientes analisados. No entanto, houve forte correlação entre o grupo de pacientes heterozigotos para HLA-C (C1C2) e a incidência de DECH aguda e recaída. A SLE foi maior nos pacientes heterozigotos que não desenvolveram DECHa ($p < 0,0001$).

566**Campanha de cadastro de doadores de medula óssea por um portador de aplasia de medula no município de Mendes, RJ, no ano de 2013**Silva LT¹, Silva TC²¹Secretaria de Saúde de Mendes²Universidade Severino Sombra

O município de Mendes localizado no interior do Rio de Janeiro, apresenta um número de aproximadamente 17881 habitantes. É uma cidade considerada como uma tipicamente turística, o clima do Mundo. Também faz parte do Ciclo de Fazendas que juntas formam as fazendas do Ciclo do Café por suas atividades iniciais estarem relacionadas a esta prática. Antes a fazenda que era de Barões, passou a ser posse da família dos Mendes. Mendes apresenta uma grande exuberância natural em suas fazendas e sítios, com uma grande quantidade de Mata Atlântica, a cidade apresenta um gostoso clima de tranquilidade e sossego a seus visitantes. Mesmo sendo um município pequeno Mendes apresentou alguns casos de portadores de Leucemias nestes últimos anos. Aplasia de Medula que nos levou a desenvolver este projeto. Realizamos nos dias 17 e 18 de maio de 2013 uma Campanha de Cadastro de Doadores de Medula Óssea pelos portadores de leucemia e especificamente por um jovem de 23 anos com Aplasia de Medula em estágio avançado. Realizado pela Secretaria de Saúde e Prefeitura Municipal de Mendes pela iniciativa da bióloga Lucimar Teixeira da Silva com apoio do Secretário de Saúde DRº Márcio Terrapassos e o prefeito Reinaldo Macedo com sua vice Ana Luíza Tóia, subsecretário Fernando e ainda contou com uma equipe muito boa da Secretaria de Saúde. A campanha mobilizou a cidade de Mendes e municípios vizinhos. Contou ainda com o apoio de todos os chefes de setores da prefeitura para o envio de seus funcionários e recebemos uma equipe de cerca de 15 funcionários do HEMORIO onde se hospedaram no município e permaneceram durante 3 dias para organização da Campanha. Organizamos diversos eventos acontecendo juntamente com a Campanha como Feira de Saúde, teste de PSA para os homens, vacinação, grupos de dança, balet e teatro além de distribuição de contraceptivos orais e preservativos, informações sobre diversas doenças, contamos com a presença da mídia local, TV Rio Sul, onde a autora foi entrevistada e foi dada toda cobertura ao evento. Foi feita uma grande divulgação dentro da prefeitura, secretarias que incluem além de empresas e comércios. Tivemos também uma grande participação dos alunos do curso de medicina da Universidade Severino Sombra de Vassouras que participou ativamente da campanha colaborando e contribuindo para o seu sucesso, foi feita uma matéria especial da Tv local Rio Sul com os acadêmicos de Medicina da USS que evidenciou a importância destes jovens se doarem não só como cidadãos mas também como futuros médicos conhecedores da importância de participarem deste tipo de evento. Com este tipo de Campanha, os acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Severino Sombra puderam apresentar e demonstrar a excelente formação que recebem por parte dos seus competentes professores que lhes incentivam mostrando o valor de atitudes solidárias e de cidadania como esta que conseguiram demonstrar. Foi uma participação muito especial destes jovens que deixaram suas atividades acadêmicas por algumas horas para darem prestígio ao nosso evento com a grande colaboração de professores e coordenadores não seria possível, a Universidade Severino Sombra foi a única instituição próxima que se prontificou com a colaboração solicitada. Em dois dias de coleta atingimos cerca de 821 amostras, mesmo com todas as dificuldades passadas, mas ainda não conseguimos doador compatível.

567

Controle de qualidade em banco de sangue de cordão: otimização das técnicas de quantificação de células CD34+

Reis-Alves SC¹, Rocha FF¹, Santos AS², Vigorito AC¹, Luzo AC¹, Lorand-Metze I³

¹Centro de Hematologia e Hemoterapia, Hemocentro/INCT do Sangue, Universidade de Campinas Unicamp, São Paulo, Brasil

²Faculdade Metrocamp, São Paulo, Brasil

³Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas Unicamp, São Paulo, Brasil

Introdução: O sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP) é uma reconhecida fonte de células progenitoras hematopoéticas e já é amplamente utilizado em transplantes alogênicos. O controle de qualidade das unidades criopreservadas deve ser rigoroso e inclui a quantificação destas células CD34+ antes da criopreservação e após o descongelamento. **Objetivo:** Analisar a concentração de células CD34+ dos SCUP pelas técnicas "lise and wash" e "lise no wash" utilizando as plataformas simples e dupla. Avaliar quais técnicas fornecem dados com um mínimo de variabilidade durante as etapas do controle de qualidade. **Métodos:** Foram realizadas 2 quantificações de células CD34+ viáveis em 14 amostras de SCUP: após processamento para criopreservação (PRE) e após o descongelamento (POS). Foram utilizadas as técnicas de citometria de fluxo "lise and wash" (LW) e "lise no wash" (LNW) pela plataforma simples (PS) e dupla (PD), segundo protocolo ISHAGE. **Resultados:** O intervalo médio entre as avaliações foi de 77 dias (64-98). Na PD a média das quantificações das células CD34+ viáveis PRE, foi: LW 2.12×10^6 (0.69–5.33) e LNW 2.59×10^6 (0.51–5.39). Na PS a média na técnica LNW foi de 1.81×10^6 (0.23–5.42). Não houve diferenças significativas entre os grupos PD e PS nas análises PRE. Houve correlação entre PD e PS ($r=0.67$; $p=0.009$) na técnica LNW. A viabilidade média dessas células nas amostras PRE foi 98% (93–99) na técnica LW e 97% (88–100) na LNW, não houve diferença significativa entre elas. Nas amostras POS a média de quantificação das células CD34+ viáveis na PD LW foi 3.37×10^6 (0.77–10.77) e 2.16×10^6 (0.63–6.46) na LNW. Na PS a média de células CD34+ viáveis foi 1.88×10^6 (0.66–4.84). Na PD LW houve um aumento significativo nas quantificações POS em relação às realizadas na PD LNW ($p=0.02$) e PS LNW ($p=0.04$). Houve correlação entre as técnicas LNW PD e PS ($r=0.84$; $p \leq 0.0001$). A viabilidade média dessas células nas amostras POS foi de 97% (94–99) na técnica LW e 94% (87–98) na LNW, com uma diminuição significativa na LNW ($p=0.001$). Nas análises PRE e POS da técnica LW, PD não houve diferença significativa da quantificação e nem correlação. Nas amostras POS 43% (6) dos casos apresentaram aumento das células CD34+, em 21% (3) houve diminuição no número de células e 36% (5) não apresentaram alteração. Nas análises PRE e POS das técnicas LNW PD e PS não houve diferença significativa e houve correlação ($r=0.084$; $p \leq 0.0001$ e $r=0.081$; $p \leq 0.0001$, respectivamente). Nas amostras POS 7% (1) dos casos apresentaram aumento das células CD34+, em 14% (2) houve diminuição no número de células e 79% (11) não apresentaram alteração em ambas as técnicas. **Conclusão:** A técnica LNW mostra um melhor desempenho tanto na PS como na PD, contudo a PS não sofre a influência do número de leucócitos totais. Sendo assim, para controle de qualidade a PS demonstra ser mais adequada. Apoio: INCTS.

568

Correlação entre técnicas de plataforma única e dupla para quantificação de células CD 34+ em produtos de aférese para transplante de células tronco hematopoéticas

Penitenti M¹, Ikoma MR¹, Marques C¹, Conte JE¹, Simione AJ¹, Dametto AP¹, Souza MP¹, Mauad MA¹, Coltraro VA¹

¹Fundação Hospital Amaral Carvalho

O antígeno CD34 é uma glicoproteína transmembrana de cadeia única, expressa em células-tronco, que promove adesão interativa entre células-tronco e elementos da matriz estromal na medula óssea, provavelmente regula a associação entre células-tronco e o microambiente. É o principal marcador antigênico utilizado na prática clínica para identificação de células-tronco hematopoéticas. Para a quantificação das células CD34+ para o Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH) são utilizadas duas metodologias: a plataforma dupla, em que o Citômetro de Fluxo (CF) quantifica células CD34+ e contador automático o número de leucócitos da amostra, devendo ser realizado o cálculo utilizando-se as duas metodologias; e a plataforma única, em que se adiciona esferas fluorescentes à amostra para contagem absoluta de células CD34+ pelo CF. São vários os métodos de quantificação de células CD34+, sendo a estratégia de análise mais utilizada a preconizada pela ISHAGE (*International Society of Hematotherapy and Graft Engineering*) para ambas as plataformas. Além disso, as opções de kits comerciais para plataforma única são fundamentados nas estratégias de *gates* sucessivos da ISHAGE. A plataforma única hoje é considerada padrão ouro como método de quantificação de células CD34+. Para validação técnica entre as plataformas única e dupla do protocolo ISHAGE, realizamos a avaliação em paralelo de 38 amostras sendo 6 produtos de aférese de doadores e 31 de pacientes, além de 1 amostra de cordão, para análise de correlação entre ambas. **Métodos:** 100L de amostra de aférese de células tronco periféricas diluídas a $15 \times 25 \times 10^3$ células/L são incubadas por 20 minutos com 10L dos anticorpos monoclonais (AcMo) anti CD45FITC clone 2D1(BD)TM e anti-CD34PE clone 8G12(BD)TM, lisadas com 1mL da solução FACSLysing(BD)TM 1x. Para a plataforma dupla utiliza-se a contagem global das células da amostra em contador automático de células e para CF a técnica *lise wash*, com 1 mL de PBS e ressuspensão das células em PFA 0,5%. Para a plataforma única as mesmas quantidades de amostra e AcMo são incubadas em tubos TruCount(BD)TM, providos de esferas fluorescentes, lisadas com 1980L FACSLysing(BD)TM diluída 1:10 e 20 L de 7AAD para estudo de viabilidade, incubadas por 15 minutos, porém não lavadas (técnica *lise no wash*). As aquisições de dados foram realizadas em CF FACSCalibur(BD)TM utilizando o software CellQuestPro(BD)TM. Realizamos as análises de CF as pelo software CellQuestPro (BD)TM. Utilizadas as estratégias de *gate* para ambas as técnicas e os cálculos do número de células / Kg de peso do paciente conforme protocolo HISHAGE. A análise estatística foi realizada pelo software SPSS (IBM)®, utilizando-se a análise de correlação bivariada e o coeficiente de correlação de Pearson. **Resultados:** As médias observadas foram de 2,53 e 2,69 células/Kg de peso do paciente, com desvios padrões de 2,74 e 3,36 para as plataformas única e dupla respectivamente. O índice de correlação (R^2) foi de 0,95. Embora haja diferenças técnicas importantes, considerando-se sobretudo a utilização do 7AAD para avaliação da viabilidade celular, ambos os métodos apresentaram resultados estatisticamente superponíveis nas 38 amostras avaliadas, devendo ser considerada a ampliação da amostragem para validação e transição para o método de plataforma única.

569

Análise de percentual de eritroblastos presentes em unidades de sangue de cordão umbilical e placentário para uso autólogo: experiência de banco privado no período de outubro de 2012 a julho de 2013

Duarte CM¹, Apm C¹, M A¹, M S¹, Jjs M¹, E C¹¹Cryopraxis Criobiologia Ltda

Introdução: A Cryopraxis® foi fundada em 2001 como o primeiro banco de sangue de cordão umbilical privado no Brasil possuindo em seu inventário cerca de 30 mil unidades de sangue do cordão umbilical e placentário (USCUPA). As atividades dos bancos de sangue de cordão autólogos no Brasil são regulamentadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) segundo a RDC 56/10. Além da regulamentação nacional a Cryopraxis® é uma das poucas acreditadas no país pela Associação Americana de Bancos de Sangue (AABB). A RDC 56/2010 determina que diversos testes de controle de qualidade sejam realizados no produto final após processamento e anteriormente à criopreservação, dentre eles a contagem do número total de células nucleadas e de eritroblastos. Diferente do resultado do número de células nucleadas totais presente na USCUPA, que serve de base de cálculo para a realização do transplante, não há na literatura uma relação direta entre o número de eritroblastos e transplante, sendo este ainda considerado um dado qualitativo, devendo ser informado no momento da liberação do material. Em revisão da literatura foram encontradas grandes variações nos valores da curva de normalidade de eritroblastos em sangue de cordão (2 – 10 %). Há referências associando valores superiores a 10% com situações de hipóxia. A grande diversidade encontrada demanda maiores estudos e avaliações mais precisas, que permitam uma maior segurança no estabelecimento do padrão de normalidade aceitável. **Métodos:** Foram avaliados a percentagem de eritroblastos presentes nas USCUPA após processamento, por meio de contagem manual por hematoscopia direta das lâminas da USCUPA distendidas e coradas por May Grunwald-Giemsa, no período apresentado, totalizando 2878 avaliações. **Resultados:** O número médio de células nucleadas totais presentes na USCUPA coletadas pela Cryopraxis® neste período foi de $1,2 \times 10^8$ células, enquanto o volume médio de sangue de cordão coletado foi de 94,6 mL. A média percentual de eritroblastos presentes nas USCUPA foi de 2,66%, com variação de 0 a 28%. **Discussão:** Os dados obtidos mostraram uma variação do percentual de eritroblastos presentes nas USCUPA's coletadas pela Cryopraxis®, semelhantes àqueles encontrados na literatura. Os padrões para a realização da coleta de SCUP determinado pela RDC56/2010 são rigorosos quanto o estado de saúde da gestante, sendo critérios de exclusão: idade gestacional < 32 semanas; temperatura > 38 graus ou estado infeccioso diagnosticado no momento do parto; bolsa rota > 18 horas. Assim, poderíamos afirmar que esta percentagem de eritroblastos é encontrada nas unidades de sangue de cordão umbilical e placentário de recém-nascidos de parturientes saudáveis e com evolução gestacional normal. Porém, uma análise mais detalhada e com maior número de dados é necessária para o estabelecimento de critérios de normalidade quanto ao número de eritroblastos.

570

Análise da viabilidade das células CD34+ e outros subtipos de células mononucleares de sangue de cordão umbilical após o descongelamento de amostras manipuladas 24 e 96 horas após a coleta

Pereira-Cunha FG¹, Duarte AS¹, Rocha FF¹, Aguiari AG², Frizzo A², Saad S³, Lorand-Metze I³, Luzo AC²¹Centro de Hematologia e Hemoterapia, Hemocentro/INCT do Sangue, Universidade de Campinas Unicamp, São Paulo, Brasil²Banco Público de Sangue de Cordão Umbilical, Hemocentro/INCT do Sangue, Universidade de Campinas Unicamp, São Paulo, Brasil³Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas Unicamp, São Paulo, Brasil

Introdução: O sangue de cordão umbilical (SCU) humano tornou-se excelente fonte de células-tronco tanto para transplante como para terapia celular. A Rede Pública Brasileira de Sangue de Cordão Umbilical Humano iniciou seus trabalhos em 2006. O Brasil é um país de grandes dimensões com grande diversidade étnica e por isso é importante a coleta nas mais variadas regiões, às vezes distantes dos centros que processam as células-tronco. Em estudo anterior, avaliamos a viabilidade dos vários subtipos de células mononucleares de SCU em amostras de 24 a 96 horas após a coleta em amostras mantidas em temperatura ambiente (22°C-23°C). Neste estudo as células CD34+ e linfócitos T se mantiveram viáveis até 96 h. A funcionalidade das CD34+ se manteve quando avaliada em ensaios clonogênicos. No entanto a avaliação destas amostras mantidas após o descongelamento, seguindo as especificações exigidas num Banco de Sangue de Cordão (BSCU) ainda não foi realizada. **Objetivo:** Avaliar a composição e a viabilidade dos subtipos das células mononucleares de SCU de bolsas doadas para o BSCU 24 e 96 h após a coleta, congelar estas amostras e reavaliá-las após o descongelamento. **Métodos:** Amostras de 20 bolsas de sangue de cordão coletadas que não preencheram os critérios para serem armazenadas foram analisadas 24 e 96 h após a coleta, congeladas durante um período de 3-6 meses, seguindo padrões do BSCU e descongeladas para avaliação. Foram analisados Linfócitos T, CD4, CD8, Linfócitos B, Células CD34+, Monócitos e Granulócitos, usando painel de 6 cores: CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD34, CD14, CD33 e 7AAD para análise da viabilidade celular. Adquirimos 100.000 eventos no FACSCanto II (BD) e analisamos no programa Infinicyt (Euroflow) avaliando a porcentagem de cada tipo celular no total de células. **Resultados:** Os resultados obtidos quando comparamos as amostras processadas com 24 e 96h após coleta foram semelhantes aos encontrados no estudo anterior. Houve aumento na porcentagem de linfócitos T (maior aumento das células CD4+), CD34+, diminuição de linfócitos B e grande diminuição dos granulócitos. A porcentagem de monócitos foi mantida. A viabilidade geral das mononucleares foi ao redor de 95%. As CD34+ mantiveram viabilidade acima de 99%. Foi observado o mesmo padrão após o descongelamento, com viabilidade geral das células em média de 93%. A viabilidade das CD34+ também foi acima de 99%. **Conclusão:** Para o uso das células CD34+ o SCU pode ser mantido em temperatura ambiente até 96 horas após a coleta sem prejuízo da sua viabilidade. O aumento de linfócitos T provavelmente ocorreu devido à destruição significativa dos granulócitos. Os ensaios clonogênicos para avaliação da funcionalidade das CD34+ pós descongelamento estão em andamento. Apoio: FAEPEX e INCTS.

571

Criopreservação de células progenitoras hematopoéticas periféricas: validação do controle de qualidade

Santos AS¹, Reis-Alves SC², Rocha FF², Vigorito AC², Lorand-Metze I³¹Faculdade Metrocamp, São Paulo, Brasil²Centro de Hematologia e Hemoterapia, Hemocentro/INCT do Sangue, Universidade de Campinas Unicamp, São Paulo, Brasil³Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas Unicamp, São Paulo, Brasil

Introdução: O controle de qualidade tem grande importância na fase pré-analítica e pós-analítica do processo de criopreservação. A viabilidade e a integridade do produto de CPHP são essências para a eficácia do transplante. **Objetivo:** Analisar a concentração de células CD34+ das CPHP por diferentes métodos e o número de colônias CFU-GM para o controle de qualidade pós criopreservação.

Métodos: Amostras de 21 CPHP foram coletadas prospectivamente de 15 pacientes: 3 casos de linfoma não Hodgkin, 8 mieloma múltiplo, 4 doença de Hodgkin. Foram realizados ensaios clonogênicos, quantificações das células CD34⁺ e estudo da viabilidade, após a coleta (PRE) e 30 dias após a criopreservação (POS). Para quantificação utilizamos a metodologia "lise and wash"(LW) e "lise-no-wash"(LNW) por citometria de fluxo e analisamos segundo o protocolo ISHAGE pela a plataforma simples (PS) e dupla (PD). **Resultados:** Na plataforma dupla a média das quantificações das células CD34⁺ viáveis foi: PRE LW: $4.11 \times 10^6/\text{kg}$ (1.18 – 12.90) e LNW: $4.09 \times 10^6/\text{kg}$ (0.70 – 11.58); POS LW: $5.15 \times 10^6/\text{kg}$ (1.13 – 19.42) e LNW: $3.82 \times 10^6/\text{kg}$ (0.77 – 11.40). Na plataforma simples a média das quantificações foi: PRE LNW: $3.97 \times 10^6/\text{kg}$ (0.72 – 18.87) e POS LNW: $3.36 \times 10^6/\text{kg}$ (0.34 – 11.30). Após 30 dias de criopreservação não foi observado perda significativa de células CD34⁺ de acordo com os métodos aplicados, entretanto ressaltamos que na técnica PD LW há uma tendência a aumentar as células CD34⁺ pós criopreservação ($p=0.08$). Houve correlação entre as quantificações PRE: PD LW e PD LNW ($r=0.96$; $p<0.0001$); PD LW e PS LNW ($r=0.88$; $p<0.0001$); e POS: PD LW e PD LNW ($r=0.89$; $p<0.0001$) e PD LW e PS LNW ($r=0.91$; $p<0.0001$). A viabilidade das células CD34⁺ LW: PRE 98.8% (95 – 100) e POS 90.66% (76 – 98). A viabilidade das células CD34⁺ LNW: PRE 99.1% (95.7 – 100) e POS 79.2% (56.46 – 89.2). Houve diminuição significativa da viabilidade em ambas as metodologias ($p<0.0001$), contudo na LNW a viabilidade POS é significativamente menor do que na LW ($p<0.0001$). Não houve correlação entre as viabilidades e as quantificações. No ensaio clonogênico, a média de CFU-GM $\times 10^4$: PRE 50.7 (15 – 243) e POS 47.9 (1 – 137), não houve diferença significativa. Houve correlação entre as CFU-GM $\times 10^4$ PRE e as quantificações PD LW ($r=0.76$; $p<0.0001$), PD LNW ($r=0.65$; $p<0.0001$), PS LNW ($r=0.79$; $p<0.0001$). **Conclusão:** O potencial proliferativo das células foi preservado após a criopreservação. Para controle de qualidade após criopreservação a técnica "lise-no-wash" apresenta menor variabilidade tanto na plataforma simples como na dupla. A plataforma simples é mais adequada, pois não está associada ao valor de leucócitos. Apoio: INCTS, FAEPEX.

572

O polimorfismo da molécula morte programada-1 (PD1.9) confere fator de risco para rejeição aguda do aloenxerto renal

Alves DC¹, Dias FC¹, Silva GE², Crispim JC³, Costa RS³, Saber LT⁴, Silva-Junior HT⁵, Pestana JO⁵, Donadi EA¹

¹Departamento de Imunologia Básica e Aplicada, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

²Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

³Departamento de Análises Clínicas e Toxicologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Rio Grande do Norte

⁴Unidade de Transplante Renal, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

⁵Departamento de Medicina do Hospital do Rim e Hipertensão - UNIFESP

O transplante renal é o melhor tratamento para doença renal de fase final. O maior desafio no transplante renal é a tolerância ao aloenxerto renal. A rejeição do aloenxerto envolve mecanismos imunológicos e genéticos. A molécula morte programada-1 (PD-1), é membro da família de moléculas CD28, e é uma molécula importante na tolerância periférica. A molécula PD-1 compete com a molécula CD28 pelos receptores: ligante de morte programada-1 e ligante de morte programada-2 (PDL-1 e PDL-2), também chamados B7-1 e B7-2 respectivamente. Enquanto o CD28 tem função ativadora da resposta imune o PD-1 tem função inibitória quando se liga nestes receptores. Polimorfismos gênicos podem alterar

níveis de expressão ou conformação de proteínas, determinado sua atuação na resposta imunológica. Um dos polimorfismos do gene PD-1 recentemente estudado é o PD1.9 CT (rs2227982), que está presente no exon 5 do gene PD-1 e é resultante da substituição do aminoácido valina pelo alanina nesta posição. Neste trabalho, analisamos a influência do polimorfismo PD1.9 CT em pacientes transplantados renais. Para isso, genotipamos o DNA de pacientes transplantados renais com rejeição aguda ($n = 71$), sem rejeição ($n = 41$) e população saudável ($n = 191$) através do método de discriminação alélica com sonda Taqman para o SNP PD1.9 CT, em equipamento Fast 7500 (Applied Biosystems). Nossos resultados mostraram que a frequência do alelo PD1.9 T foi 1,83 vezes maior no grupo com rejeição aguda que no grupo sem rejeição ($p = 0,1918$; IC 95% = 1,230; OR = 0,7480 a 5,118) e também foi 1,83 vezes maior no grupo com rejeição aguda que no grupo controle saudável ($p = 0,0387$; IC 95% = 1,953; OR = 0,1053 a 3,622). Da mesma forma, a frequência do genótipo PD1.9 TT foi 1,74 vezes maior no grupo com rejeição aguda que no grupo sem rejeição ($p = 1,000$; IC 95% = 1,775; OR = 0,1774 a 17,55) e 3,33 vezes maior no grupo com rejeição aguda que no grupo controle saudável ($p = 0,3487$; IC 95% = 2,765; OR = 0,5446 a 13,03). Dessa forma, podemos observar que, a presença do alelo PD1.9 T confere fator de risco para rejeição aguda do aloenxerto renal.

573

Low counts of natural killer cells CD56 bright 16 negative after engraftment are associated with worse survival in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Goncalves MV¹, Yamamoto M¹, Kimura E¹, Colturato VA², Hamerschlag N³, Seber A⁴, Ikoma MR², Rocha V⁵, Orfao A⁶, Rodrigues CA¹

¹Universidade Federal de São Paulo

²Hospital Amaral Carvalho

³Hospital Israelita Albert Einstein

⁴Instituto de Oncologia Pediátrica-GRAACC

⁵Eurocord-France

⁶Universidad de Salamanca-ES

Background: Natural Killer Cells are innate immune system cells important in host defenses against viruses and tumor cells. Two subpopulations are well described: NK56bright16neg (NK56++16-, lower frequency on peripheral blood-PB, high cytokine production) and NK56dim16pos (NK56+16+, higher frequency on PB, high cytotoxic activity). They are activated through a balance between signals given from activating and inhibitory receptors (KAR and KIR, respectively). The ligands of KIRs are the MHC molecules and in the absence of compatible MHC, NK cells are activated. In the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), recent studies showed that NK cells recovery is important on infection control and, in the presence of a KIR-MHC mismatch, they may be important on graft versus host disease (GVHD) and graft versus leukemia effects. However few studies evaluated NK subpopulations recovery and HSCT endpoints. **Aim:** To evaluate the impact of NK subpopulations recovery on HSCT endpoints: relapse, GVHD, non-relapse mortality and overall survival. **Methods:** NK (CD3-, CD56+) subpopulations (NK56++16- and NK56+16+) were quantified by multiparametric flow cytometry at 9 sequential time points (before conditioning, at engraftment, and at days 3, 7, 14, 21, 60, 100 and 180 after engraftment). Overall, 111 patients, from 4 HSCT centers (65% male, median age 17 years, range 1-74), receiving bone marrow (BM, 46%), umbilical cord (UCB, 32%) or peripheral blood (PB, 22%) from unrelated ($n=90$) or related donors ($n=21$) were studied. The most common diagnosis was acute leukemia (AML 36%, ALL 31%, MDS 9%, CML 9%, SAA 8%). Most patients received myeloablative conditioning (MAC) regimens (60%). Antithymocyte globulin (ATG) was used in 44 patients

(40%) and total body irradiation (TBI) in 56 (51%). Median follow up time was 14 months (range 4-35). **Results:** Eighty-six patients presented sustained allogeneic recovery (no differences among sources). Of these, median time to neutrophil engraftment was 18 days (range: 8-52). The cumulative incidence (CI) of non-relapse mortality (NRM) was significantly higher in those with lower counts of NK56++16- during first 3 weeks after HSCT (34% at 1 year for patients with less than 30 cells/uL at day 21 post engraftment vs 11% for patients with higher counts, $p=0.03$). Overall survival was significantly worse in patients with lower counts of NK56++16- subpopulations in the day 21 after engraftment (86% at 1 year vs 54% for patients with less than 30 cells/uL – $p=0.003$). CI of grade II-IV acute GVHD and relapse were not significantly affected by NK counts. The number of NK56+16+ cells did not affect any endpoint studied. Cell source, age and conditioning regimen did not affect any of the NK subpopulations counts. At multivariate analysis for cell source, use of ATG and age, patients with NK56++16- counts lower than 30 cells/uL at 21 and 60 days after engraftment had a 5 times higher risk of death for non relapse related causes than other patients (confidence interval 1,2 – 18,8). **Conclusion:** Low NK56++16- counts in the first weeks after HSCT are associated with increased non relapse mortality, but not acute GVHD or relapse. The mechanisms that rules the NK56++16- role on immunity deserve further investigations.

TRANSPLANTES: RESULTADOS

574

Bone marrow transplantation for refractory/relapsed acute myelogenous leukemia: a 25 year single center experience

Cardoso DK¹, Melo AL¹, Setubal DC¹, Nabhan SK¹, Sola CB¹, Oliveira MM¹, Bitencourt MA¹, Pasquini R¹, Malvezzi M¹, Funke VA¹

¹Universidade Federal do Paraná

Background: The survival of patients with acute myelogenous leukemia (AML) who relapse after or do not achieve a remission with primary induction therapy is poor. Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) is still one of the only options of treatment for these patients. **Aim:** Evaluate clinical characteristics, risk factors and outcomes of AML relapsed/refractory patients (rAML) after HSCT and compare overall survival of this poor prognosis group with non-refractory patients: those in first or second complete remission (CR1, CR2) at the time of transplant. **Methods:** From 1987 to 2012, 73 patients who received HSCT for rAML were retrospectively analyzed. Inclusion criteria was active disease at transplant, or patients > second complete remission. Non refractory group was composed by 191 patients in CR1 or CR2. Statistical analysis: Kaplan Meier (survival) and Fisher test (comparison of categorical variables). P level of significance was <0.05. **Results:** Fifty six percent (n=41) of patients were female and 44% (n=32) were male. Median time from the diagnosis to the BMT was 395 days (33-2709). The majority of cases was from AML with maturation (23% n=17) followed by AML with myelodysplastic related changes (19% n=14). Median age was 26 years old (2-60). Seventy four percent (n=54) of patients received HSCT from a full match donor and 26% (n=19) from a mismatched donor. Sixty seven percent (n=49) of the transplants were from a related and 33% (n=24) from an unrelated donor. The source of stem cells was bone marrow in 66% (n=48), peripheral blood in 15% (n=11) and cord blood in 8% (n=6) of the cases. Conditioning regimen was Busulfan based in 59% (n=43), and TBI based in 30% (n=22). Engraftment was complete in 62% (n=46). Median survival was 165d (1-6439). Eighty five percent (n=62) of patients have died. Forty one percent (n=30) of patients developed acute GVHD (aGVHD), 17% chronic GVHD (cGVHD), being 8% (n=6) classic chronic and 9% (n=7) overlap syndrome. Fifty

one percent (n=37) of patients have relapsed in a median time of 260 days (27-1794). Overall survival was better in non refractory/relapsed group than in the group of rAML (46 versus 15% - $p<0.0001$). In the rAML group, overall survival was higher in patients who had an early ($p=0.02$) and complete ($p<0.0001$) engraftment and in patients who used Methotrexate (MTX) as immunoprophylaxis ($p=0.01$) and in those who developed graft-versus-host disease (GVHD) ($p=0.03$). **Conclusion:** We conclude that even with HSCT, rAML has a dismal prognosis and low overall survival despite of conditioning regimen, type of donor or source of stem cells. Early and complete engraftment, use of MTX and development of GVHD were good prognostic factors.

575

Recuperação celular de amostras processadas e criopreservadas no banco de cordão umbilical e placentário - BSCUP em Fortaleza - CE

Moura RM¹, Ferreira IA¹, Solon VR¹, Gomes VA¹, Brito AF¹, Duarte FB¹, Carlos LM¹

¹Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará

Introdução: O sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP) vem sendo utilizado como uma fonte de células progenitoras hematopoéticas em substituição a medula óssea. Em transplante utilizando amostras de SCUP o sucesso da pega do enxerto esta relacionado diretamente com a celularidade da amostra. A celularidade, por sua vez, depende de outros fatores, mas principalmente da quantidade de célula que é possível recuperar durante o processamento. Em decorrência deste fato, as técnicas de processamento têm como objetivo principal obter o maior número de células possível. A rede Brasil-Cord adota como limite mínimo de celularidade inicial o valor de $7,5 \times 10^8$ céls/ mm³. **Objetivo:** Relatar experiência do Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário do Ceará (BSCUP-CE) quanto à recuperação celular das unidades SCUP, obtidas de doações voluntárias no período de Abril de 2012 a Junho de 2013. **Métodos:** O estudo analisou 91 amostras obtidas de doações voluntárias de mães previamente triadas em diversas maternidades de Fortaleza. A contagem inicial e final foi realizada no contador automatizado Myndray BC 2800, sendo a inicial feita antes da colocação do Hidroxietilamido (6%) e a contagem final após a redução de volume e concentração do buffy coat utilizando o aparelho SEPAX (Biosafe) e antes do acréscimo do DMSO. **Resultados:** Todas as amostras atingiram o valor de celularidade mínimo inicial de $7,5 \times 10^8$ céls/ mm³. Os valores de recuperação celular variaram entre 44,9% e 112,8%, tendo como média 81,5%. Das 91 amostras analisadas apenas cinco amostras (5,5%) estavam abaixo da recuperação de 70%. Esses resultados estão de acordo com os obtidos em outros bancos da rede BRASILCORD que tem uma média de 80%, sendo uma média um pouco abaixo da encontrada na Europa, que gira em torno de 90%. **Conclusão:** No nosso serviço observamos que a recuperação celular oferece bons resultados após a realização da contagem final. O volume da bolsa coletada não tem relação direta com o valor da celularidade, uma vez que encontramos pequenos volumes com uma boa celularidade. O processo de recuperação celular feito pelo BSCUP-CE mostrou-se eficaz, obtendo-se bons resultados e sem perda de amostras.

576

Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients during the tyrosine kinase inhibitor Era

Melo AL¹, Kloppel DC¹, Setubal DC¹, Medeiros LA¹, Sola CB¹, Mion AL¹, Farah N¹, Pasquini R¹, Malvezzi M¹, Funke VA¹

¹Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Background: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective and potentially curative therapy for patients with chronic myelogenous leukemia (CML). The number of HSCTs for CML has declined over the past 10 years with the development of tyrosine kinase inhibitors (TKI). Currently most patients have been transplanted for CML in advanced phases or after therapeutic failure with TKIs. Our goal was analyzing the results of the HSCT in patients who failed TKI and identifying prognostic factors for survival. **Methods:** We reviewed the outcomes of ITK-resistant CML patients, who underwent HSCT in period 2001 to 2013 at our center. Statistical analyses were performed using Graphpad Prism version 6.0, Fisher exact test was used to compare categorical variables and Kaplan-Meier method to evaluate the survival. **Results:** There were 38 patients: chronic phase 44,7% (n=17), accelerated phase, 47,3% (n=18) and blast phase 8% (n=3). Fifty-five percent (n=21) were males and 45% (n= 17) were females. Median age was 36,5 years (10 to 60). Eighty-nine percent (n= 32) received myeloablative regimen (MA) and 11% (n= 4) received reduced intensity conditioning (RIC). Forty-five percent (n= 17) of HSCT was related and 55% (n= 21) was unrelated. Bone marrow was the stem cell source in 42% (n= 16), cord blood in 11% (n= 4) and peripheral blood in 47% (n= 18) of patients. Full matched HSCT was performed in 79% (n= 30) patients and mismatched HSCT was performed in 21% (n= 8). Median time from diagnosis to HSCT was 53 months (12 to 162). The median survival was 405 days (20 to 3351) and the 5-year overall survival was 37%. Forty-six percent (n= 17) had searched for mutations before HSCT and six patients had mutation identified (1 M244V, 1 D276G, 1 Y253, 1 E279K, 1 F317L and 1 L248V). All patients with mutations died in first six months pos-HSCT. The main causes of death were progression (n=9), infections (n= 9) and graft versus host disease (GVHD) (n= 4). Bcr-abl quantification after HSCT was available in two third of patients (n= 26): 50% (n=13) had major molecular response, 35% (n=9) undetectable transcripts and 15% (n= 4) didn't have molecular response. Twenty-nine percent (n=11) patients had acute GVHD (aGVHD) and 26% (n= 10) had chronic GVHD (cGVHD). Molecular response after HSCT, cGVHD, related HSCT and absence mutation correlated with better survival: $p = 0,0148$, $p = 0,026$, $p = 0,036$ and $p = 0,0005$ respectively. Survival was lower for patients with graft failure and relapse ($p = 0,0012$). Transplantation related mortality was higher in mutation group ($p = 0,042 - 95\% \text{IC: } 0,7-339$). **Conclusion:** Status of disease didn't correlate with lower survival. Molecular response after HSCT, cGVHD, related HSCT and absence mutation correlated with better survival, while graft failure and relapse were associated to poorer survival. HSCT is still an important salvage option for TKI-resistant patients, although more studies are necessary to evaluate the impact of pre-transplant mutations.

577

Prognostic factors affecting outcomes of adult patients after unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies

Melo AL¹, Funke VA¹, Kloppel DC¹, Setubal DC¹, Sola CB¹, Nabhan SK¹, Oliveira MM¹, Medeiros LA¹, Pasquini R¹, Malvezzi M¹

¹Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Background: High risk hematologic malignancies may be effectively treated by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, about 70% of patients don't have an HLA matched sibling donor. Thus, searching for alternative donors is warranted. This analysis has the objective of identifying risk factors after unrelated HCT in adults with hematologic malignancies. **Methods:** A retrospective analysis was performed on all patients over 14 years treated with unrelated HCT for treatment of hematologic malignancies from January 1995 to June 2013 in our center. We analyzed characteristics of these patients, overall survival and identified risk factors for survival and transplant-related mortality (TRM). Statistical analyses were performed

using Graphpad Prism version 6.0, Fisher exact and Kaplan-Meier. Advanced disease (AD) was classified as refractory disease, relapse, partial response or blastic crisis in chronic myeloid leukemia (CML); Intermediate disease (ID): second remission or accelerate phase of CML; and Early disease (ED): first complete remission or first chronic phase of CML. **Results:** 145 patients with median age 29 years were included. There were 42,7% (n=62) females and 57,3% (n=83) males. Most HCT were full matched HLA (10 out of 10 antigens) 58% (n=84) and the remaining patients received mismatched transplants 42% (n= 61). Diagnosis were: CML 33,7% (n=49), acute myeloid leukemia or myelodysplasia 30,3% (n=44), acute lymphoid leukemia 26,2% (n= 38) and other diseases 6,8% (n=10). Most patients had AD 45,6% (n=66), 22% (n=32) ID and 32,4% (n=47) had ED. Bone marrow was source of stem cells in 77,2% (n=112) of cases, peripheral blood in 13,7% (n=20) and cord blood in 9,1% (n=13). Conditioning was myeloablative (MC) in 93,1% (n=135) and reduced-intensity in 6,9% (n=10). Thirty-five percent (n=51) of patients developed acute graft versus host disease (aGVHD) and 24,8% (n=36) chronic graft versus host disease (cGVHD). The median survival was 178 days (range: 1 to 5697). Fifty-three percent (n=78) died in first year pos-HCT, and the main causes of death in this group was: infection 42,5% (n= 34) - bacteria 59% (n=20), fungus 32% (n= 11) and virus 9% (n= 3); graft failure 19,2% (n= 15); or relapse 12,8% (n=10). In this group, 63% (n=49) had AD. Patients who survived over the first year reached 70% (n=51) median overall survival in five years. Survival was higher in full-match HSCT ($p=0,0186$), MC ($p<0,0001$) and in patients who developed cGVHD ($p=0,0002$) and lower in AD group ($p<0,0001$). **Conclusion:** Patients with advanced disease have low overall survival despite the HSCT, which leads us to conclude that this group should be individualized as the decision of the HCT. HLA full matched donors, MC and c-GVHD were associated with higher overall survival. The most important cause of death was bacterial, which suggest us that prophylaxis and intensive supportive measures should be improved for these patients.

578

Transplante de células-tronco hematopoéticas em Santa Catarina: análise do perfil dos pacientes transplantados em sete anos

Sobrinho SH¹, Boing RS¹, Rosa LM², Peters LG¹, Cruz FB¹, Ikeda AL¹, Gomes AL¹, Amorim MH¹, Werlich AH¹, Goncalves LF¹

¹Centro de Pesquisas Oncológicas

²Universidade Federal de Santa Catarina

Introdução: O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) tem evoluído muito nas últimas décadas, tornou-se um importante método terapêutico nas doenças hematológicas, oncológicas, hereditárias e imunológicas, por este motivo seus resultados precisam ser avaliados continuamente. **Objetivo:** Analisar resultados dos TCTH realizados no Centro de Pesquisas Oncológicas-SC, no período 2000-2007. **Métodos:** Estudo retrospectivo, realizado a partir das informações obtidas no banco de dados institucional. Foram incluídos 252 transplantados submetidos ao TCTH autogênico. Variáveis analisadas: sexo, doença de base, protocolo de condicionamento, sobrevida pós-transplante. Os dados foram analisados por frequência absoluta e relativa. **Resultados:** Dentre os transplantados 63,43% foram do sexo masculino e 36,57% do sexo feminino. Quanto às faixas etárias as maiores incidências encontradas compreenderam: 51-55 anos - 15,4%; 56-60 anos - 13% e 46-50 anos - 12,7%. Quanto à doença de base, 30,2% dos transplantados foram diagnosticados com MM; 23% com LNH; 23% com LMA; 17,8% com LH; 3,6% com TU Test. e 2,4% com LLA. Correlacionando as variáveis doença de base e idade, constatou-se que a maior incidência de MM ocorreu na faixa etária de 51-55 anos - 34,21%; nas LNH ocorreu entre 41-45 anos - 20,69%; nos LH entre 21-25 anos - 20% e 26-30 anos - 20%; nas LMA entre 31-35 anos - 15,52%; nas LLA entre 13-20 anos - 66,66% e nos TU

Test. entre 31-35anos - 44,44%. Os protocolos de condicionamento utilizados foram: pacientes com LH e LNH receberam a combinação de Carmustina, Etoposide, Citarabina e Melfalano; pacientes com LLA e LMA foram incluídas drogas como Bussulfano e Melfalano; pacientes com MM receberam Melfalano e pacientes com TU Test. foi utilizado Carboplatina e Etoposide. Quanto à sobrevivência pós-transplante, cinco anos ou mais, equivaleu a 142 casos - 56,35%; dos 6 pacientes com LLA equivaleu a 66,66% - 4 casos; dos 58 pacientes com LNH equivaleu a 63,79% - 37 casos; dos 45 pacientes com LH equivaleu a 60% - 27 casos; dos 58 pacientes com LMA equivaleu a 58,62% - 34 casos; dos 76 pacientes com MM equivaleu a 51,32% - 39 casos; dos 9 pacientes com TU Test. equivaleu a 11,11% - 1 caso. **Conclusão:** O TCTH autogênico como modalidade terapêutica para consolidação da primeira ou segunda remissão em doenças oncohematológicas mostra-se uma ferramenta indispensável na atualidade. A sobrevida dos pacientes analisados pós-transplante foi semelhante à encontrada na literatura internacional e nacional. Analisando os resultados obtidos em nosso centro, evidencia-se a qualidade do tratamento oferecido no Estado de Santa Catarina para tal população.

579

Lack of advantage of peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation over bone marrow from HLA matched related donors after myeloablative conditioning for hematologic malignancies

Campregher PV¹, Hamerschlag N¹, Colturato VA², Mauad M², Souza MP², Bouzas LF³, Tavares RC³, Barros JC⁴, Chiattoni R⁴, Costa LD⁵, Silla L⁵, Vigorito AC⁶, Miranda EC⁶, Moreira VA⁷, Flowers ME⁸

¹Hospital Israelita Albert Einstein

²Fundação Dr. Amaral Carvalho

³CEMO

⁴Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo

⁵UFRGS

⁶Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas

⁷UFPR

⁸Fred Hutchinson Cancer Research Center

Although bone marrow (BM) and peripheral blood mobilized hematopoietic stem cells (PBSC) are widely used as graft sources in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), the graft of choice for each subset of patients remains to be determined. Several studies have, prospectively and retrospectively, addressed this question with inconsistent results. While the increased incidence of chronic graft versus host disease (cGVHD) in PBSC recipients has been unanimously found, data regarding disease free survival (DFS), overall survival (OS) and acute graft versus host disease (aGVHD) incidence have been controversial, mainly for patients with high risk disease. We retrospectively compared the clinical outcomes of 334 patients with acute leukemia and chronic myeloid malignancies receiving related BMT or PBSC after myeloablative conditioning regimen, treated at seven transplantation centers in Brazil from 2008 to 2009. Median OS was 2.85 and 2.39 years (HR 1.19; 95% CI, 0.84 to 1.68, p=0.34), and DFS was 2.48 and 2.18 years for BM and PBSC recipients respectively (HR 1.07; 95% CI, 0.77 to 1.48, p=0.70). For patients with high risk disease, median OS was 2.1 and 1.72 years (HR 1.18; 95% CI, 0.73 to 1.91, p=0.50) and DFS was 0.46 and 0.58 years (HR 1.04; 95% CI, 0.66 to 1.64, p=0.86) for BMT and PBSC respectively. Additionally, in agreement with previous reports, the cumulative incidence of chronic GVHD at three years was 53.7% and 79.8% (HR 1.93; 95% CI 1.38 to 2.69, p< 0.001) for BM and PBSC respectively (Figure 1). On the other hand, aGVHD incidence / severity, cumulative incidence of relapse and non relapse mortality (NRM) were not different between BM or PBSC recipients. The same being true when only patients with high risk disease were evaluated. In conclusion, in our cohort, there was no OS or DFS benefit for patients receiving PBSC when compared to BM recipients, even when only high risk

patients were analyzed, and since the use of PBSC was associated with significantly higher incidence of chronic GVHD, we believe that PBSC transplants should only be performed in cases in which bone marrow grafts are not available.

580

Perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a transplante autólogo de células tronco-hematopoéticas (TACTH) em hospital terciário durante duas décadas

Contin LC¹, Spindler BM¹, Sarturi BF¹, Breunig RC¹, Weber CS¹, Bittencourt RI¹, Daudt LE¹

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: O transplante autólogo de Células Tronco Hematopoéticas (TACTH) permite a reconstituição da hemopoese após quimioterapia de altas doses, ablativas para o microambiente medular. O TACTH mostrou-se, em trabalhos randomizados, satisfatório para atingir ou consolidar resposta completa em linfoproliferações B malignas (Mieloma Múltiplo e linfomas), doenças germinativas quimiossensíveis em 2ª remissão e em leucemia mieloide aguda (LMA), onde exerce papel de consolidação após primeira resposta hematológica completa. **Objetivo:** Analisar o perfil epidemiológico dos TACTH realizados no período de 1993 a junho 2013, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) –RS. **Métodos:** Estudo analítico observacional transversal, realizado no HCPA, no período de 1993 a junho 2013. Feita revisão retrospectiva de prontuários com registro dos dados em Excel 2007 e análise pelos Teste do Qui-Quadrado, Anova e curva de Kaplan Meyer. **Resultados:** Analisados 386 casos: 53,4% MM; 17,1% LH; 19,7% LNH; 7,3% LMA e 2,6% outras indicações. A média de idade foi 44 ± 14 anos, onde 54,9% são do sexo masculino. A mediana de células CD34 foi 5,1x10⁶ cel/Kg (1,8-19 x10⁶ cel/Kg), com mediana da pega em 13 dias (8-40 dias). A relação entre doença de base, número de células implantadas e dia de enxertia não mostrou significância estatística. A relação entre doença de base e idade, identificou idade maior nos pacientes com MM (52,5 anos; p<0,05). A mortalidade global foi 31,2%, destes 82,2% por progressão da doença. Não houve diferença de mortalidade entre os grupos estudados. A mortalidade relacionada ao procedimento foi 3,1%. **Conclusão:** TACTH possibilita aumento de sobrevida global e livre de tumor nas doenças analisadas, fato constatado nesta amostra que se assemelha a literatura.

581

Estado nutricional e consumo alimentar de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas

Thomaz AC¹, Bonfim C¹, Silvério CI¹, Amaral DJ¹, Kieuteka EE¹

¹Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná

Introdução: Pacientes submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) sofrem efeitos tóxicos do condicionamento, entre eles sintomas gastrointestinais como inapetência, mucosite, náuseas, vômitos e diarreia que alteram a ingestão de alimentos afetando negativamente o estado nutricional. **Objetivo:** Avaliar o consumo alimentar e a evolução do estado nutricional de pacientes submetidos ao TCTH. **Métodos:** Estudo retrospectivo realizado em um hospital universitário incluindo todos os pacientes maiores de 3 anos submetidos ao TCTH alogênico durante o período de outubro/2011 a maio/2013. A avaliação do consumo alimentar foi realizada através da pesagem direta dos alimentos em um período de 4 semanas de internamento. As medidas antropométricas (peso, estatura, IMC, prega cutânea tricipital e circunferência muscular do braço) foram

aferidas em três momentos do internamento (até 48h e após 15 e 30 dias). **Resultados:** Foram incluídos 69 pacientes, 39 crianças e 30 adultos, 40,6% TCTH aparentado, 43,3% com doenças malignas. A média de tempo de internamento foi de 35±5,2 dias. A média do consumo energético durante o internamento foi de 645,9 kcal/dia (36,7% do GET) para crianças e 825,8 kcal/dia (37,8% do GET) para adultos, enquanto o consumo médio de proteínas foi 23,8 g/dia (34,0% das necessidades) para crianças e 31,9 g/dia (34,8% das necessidades) para adultos. Entre as crianças, 76,5% não atingiram 70% da necessidade energético-protéica na primeira semana de internação (condicionamento), 94,0% na segunda semana, 88,2% na terceira e quarta semana. Entre os adultos, 62,5% não atingiram 60% da necessidade energético-protéica na primeira semana de internação, 79,0% na segunda semana, 91,0% na terceira semana e 87,5% na quarta semana. Na avaliação inicial 5,1% das crianças apresentavam desnutrição e 28,2% obesidade. Entre os adultos, 3,3% apresentavam desnutrição e 19,9% obesidade. Após 15 dias a prevalência de desnutrição aumentou para 15,4% entre as crianças e permaneceu 3,3% entre os adultos. A perda de peso, após 15 dias, foi de 5,1% entre as crianças e 2,7% entre os adultos e após 30 dias foi de 9,7% entre as crianças e 4,4% entre os adultos. Após 30 dias, 42,3% das crianças e 27,8% dos adultos apresentaram uma perda de peso significativa (>10%). Após 30 dias, 36,6% dos pacientes apresentavam depleção de massa muscular e 48,8% apresentavam depleção de tecido adiposo. **Conclusão:** Observou-se que durante as quatro semanas de internamento para TCTH as metas calóricas e proteicas não foram alcançadas pela maioria dos pacientes, principalmente entre as crianças, sendo que nesta faixa etária o declínio do estado nutricional também foi mais acentuado. O acompanhamento de pacientes durante o internamento para TCTH é essencial para que ocorra uma intervenção nutricional precoce.

582

Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: a 32 year single center experience in Brazil

Cardoso DK¹, Melo AL¹, Setubal DC¹, Sola CB¹, Oliveira MM¹, Bitencourt MA¹, Pasquini R¹, Malvezzi M¹, Funke VA¹, Nabhan SK¹

¹Universidade Federal do Paraná

Background: Adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a heterogeneous disease affected by many patient and disease-related factors (age, immunologic subtype, and clinical, genetic, and molecular features). Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) has occupied an increasing therapeutic role as a result of significant improvements in supportive care and histocompatibility testing. **Aim:** Evaluate clinical characteristics, risk factors and outcomes of ALL patients after HSCT. **Methods:** From 1981 to 2013, 97 patients who received HSCT for ALL were retrospectively analyzed. Statistical analysis: Kaplan Meier (survival) and Fisher test (comparison of categorical variables). P level of significance was <0.05. **Results:** Forty six percent (n=45) of patients were female and 54% (n=52) were male. Median time from the diagnosis to the BMT was 753 days (115-4975). The majority of cases was from B cell ALL (40% n=39). Median age was 21 years old (14-55). Eighty three percent (n=82) of patients received HSCT from a full match donor and 17% (n=15) from a mismatched donor. Sixty percent (n=59) of the transplants were from a related and 40% (n=38) from an unrelated donor. The source of stem cells was bone marrow in 87% (n=86), peripheral blood in 9% (n=8) and cord blood in 4% (n=3) of the cases. Conditioning regimen was TBI based in 90% (n=89) of transplants. Engraftment was complete in 68% (n=67). Median survival was 175d (0-9271). Sixty one percent (n=60) of patients have died. Thirty percent (n=29) of patients developed acute GVHD (aGVHD), 17% (n=16) chronic GVHD (cGVHD), being 13% (n=12) classic chronic and 4% (n=4) overlap syndrome. Twenty seven percent (n=26) of patients have relapsed in a median time of 101 days (30-1119). Overall survival was higher in patients

who had a full engraftment (p<0,0001), developed cGVHD (p=0,0013) and were in first complete remission (p=0,01). Risk factors for GVHD were male donor (p=0,0002) and patients who receive HSCT from multiparous women. When comparing the transplants before and after the year 2000, no significant difference was found in overall survival. **Conclusion:** We conclude that HSCT is a viable and effective therapy for patients diagnosed with ALL. Full engraftment, development of cGVHD and HSCT in first complete remission were good prognostic factors. In spite of the development of new drugs and significant improvements in supportive care and histocompatibility testing we found no statistically significant difference in overall survival in HSCT performed before and after the year 2000 in ALL patients.

583

Perfil dos receptores transplantados com doadores não aparentados em Lisboa e Recife no período de 2002 a 2010

Silva MF^{1,2}, Hasse M³, Abecasis M⁴, Trindade H⁵, Souza G⁵, Lucena FJ¹, Florêncio R⁶, Concone MH²

¹Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco

²Pontifícia Universidade Católica de São Paulo/CAPES-Orientadora

³FMH/Universidade Técnica de Lisboa

⁴Instituto Português de Oncologia (IPO)

⁵Centro Nacional de Doadores de Medula Óssea (CEDACE)

⁶Real Hospital Português do Recife

Este trabalho é um recorte da pesquisa de doutorado em Ciências Sociais e tem como objeto de estudo o doador de medula óssea/transplante. Este pode ser analisado, pelo menos, por duas áreas do conhecimento: antropologia e medicina. Tomamos a noção de dádiva como conceito fundante da nossa reflexão. Para isso, convém lembrar que a medula óssea enquanto objeto doado para o transplante carrega além da constituição genética e sua capacidade fisiológica, o poder e a força de reviver o receptor. Nas últimas décadas, o transplante de órgãos tem atraído opiniões de setores diversificados da sociedade brasileira, a mídia, por sua vez, vem cumprindo importante papel na ampla divulgação ao democratizar as informações a discussões, algumas vezes acaloradas e contraditórias, assim como esclarece ou suscita dúvidas e receio nas pessoas. É, portanto, um tema de muita relevância social e como tal, tem sido tratado tanto pela sociedade, receptiva aos apelos da solidariedade na doação de órgãos, como pela saúde pública, por se tratar de um procedimento de alta complexidade e elevado custo, exigindo medidas de planejamento de políticas públicas e alocação de recursos, critérios éticos e democráticos. Este estudo objetiva descrever o perfil dos receptores de medula óssea em Recife e Lisboa. Foi realizada uma análise retrospectiva no período de 2002 a 2010. No período analisado, 134 pacientes realizaram transplante com doadores não aparentados destes, 107 em Lisboa e 26 em Recife. Os pacientes transplantados em Lisboa (51,4%) são do sexo feminino, enquanto em Recife (69,2%) pertence ao sexo masculino. Estão na faixa etária de 0 a 17 anos em Portugal (54,2%) e Recife (50 %) com diagnóstico prevalente de Anemia Aplástica. No entanto, em Lisboa prevaleceu o diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda. O estudo chama a atenção para o fato de que Lisboa realizou mais transplantes na faixa etária de 30 a 39 anos (18,7%), diferente de Recife (11,5%) na mesma faixa etária. Em relação à faixa etária de 18 a 29 anos, apresentou um percentual de (15,9%). A pesquisa mostrou a leucemia mieloide aguda como a doença mais prevalente em Lisboa. É um dado que corrobora com a literatura, por afetar indivíduos de todas as idades, principalmente os que estão na fase adulta. Nesse estudo está na faixa etária acima de 50 anos em Lisboa (6,5%) e Recife (3,8%). Ressaltamos que, no período da coleta de dados, Recife tinha uma população de 1.537.704 e Lisboa 2.821.699 pessoas. Apesar de Recife possuir outras unidades, apenas o centro onde foi realizada a pesquisa estava fazendo este tipo de transplante.

584

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for dyskeratosis congenita (DC): a review of 10 patients (pts) transplanted in Curitiba, Brazil

Nichele S¹, Loth G¹, Ribeiro LL¹, Rodrigues AL¹, Bitencourt MA¹, Oliveira M¹, Calado R², Malvezzi M¹, Paquini R¹, Bonfim C¹

¹Universidade Federal do Paraná

²Universidade de São Paulo

Background: DC is an inherited bone marrow failure syndrome characterized by the symptomatic triad of reticular skin pigmentation, nail dystrophy and oral leukoplakia. HSCT is currently the only curative option for the aplastic anemia associated with this syndrome.

Aim: A retrospective analysis of 10 patients (pts) with DC submitted to HSCT in a single institution. **Methods:** Period: July 1993 - September 2012. Gender: M: 6/F: 4. Age: 3 to 27 years (Median: 20 years). Five pts received a bone marrow transplant (BMT) from HLA identical siblings while 5 pts were transplanted from unrelated donors (4 bone marrow and 1 cord blood). Among the 5 unrelated transplants (URD), 4 had a single mismatch: at locus DR High Resolution 1 pt, locus A Low Resolution 1 pt and locus DQB1 High Resolution 2 pts. Conditioning Regimen: Recipients of related transplants received cyclophosphamide (CY) 200mg/Kg. URD BMT received CY30-60mg/kg + fludarabine 125mg/m² + rabbit ATG 5-6mg/kg. Graft versus host disease (GVHD) prophylaxis: methotrexate and cyclosporine for all patients, except for the one who received CBU. Median of TNC: BM: 3.97 x 10⁹/Kg. CBU: 6.5 x 10⁷/Kg. In two pts the classical clinical features of DC were not observed. The first pt was a young woman with aplastic anemia and evidence of very short telomeres. The other one was diagnosed with Revesz syndrome. **Results:** All patients engrafted. Donor chimerism was complete in 7 patients and mixed in the other 3 patients. Mucositis was the only toxicity observed in all patients and ranged from grade I to III. Graft versus host disease (GVHD) was observed only among unrelated transplants. Three pts developed grade I - II acute GVHD and 2 of them progressed to chronic GVHD (limited). Five pts died between 68 days and 11 years (M: 6 ys). Only one death was related to the procedure (D+68), and the other four patients died because of progression from their underlying disease. Five patients are alive and well between 5 months and 9.6 years after transplant with a median follow up of 6.2 years. Overall survival at 10 years: 50%. The median age of survivors is now 36 years. No patient developed cancer up until now. **Conclusion:** Early mortality from BMF can be reduced by HSCT, but late outcomes remain a consequence of the underlying disease. Long term follow up is essential in order to detect late complications related to the transplant procedure or the underlying disease.

585

Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) não aparentado (NAP) em crianças portadoras de doenças malignas: experiência de Curitiba em 101 crianças menores de 14 anos

Nichele S¹, Marinho DH¹, Ribeiro LL¹, Loth G¹, Mousquer RT¹, Koliski A¹, Rodrigues AL¹, Malvezzi M¹, Pasquini R¹, Bonfim C¹

¹Universidade Federal do Paraná

Introdução: O TCTH NAP é uma opção terapêutica para as várias crianças portadoras de doenças malignas agressivas. Recentemente, os resultados dos TCTH NAP têm sido comparados àqueles alcançados nos TCTH com doadores irmãos totalmente compatíveis. Isto ocorreu pela melhor seleção do paciente e doador além da melhoria nos cuidados suportivos. **Objetivo:** Descrever as características

do TCTH NAP realizado em crianças portadoras de doenças malignas em relação às complicações, sobrevida e causas de óbito. **Métodos:** 101 pts, sexo F:39 e M:62, com idade entre 1 e 14 anos (M: 7 anos) submetidos a TCTH NAP entre fev/1995 e fev/2013 para as seguintes doenças malignas: Linfoma não-Hodgkin(LNH): 1pt, Leucemia Linfocítica Aguda (LLA): 52 pts, Leucemia Mielóide Aguda (LMA): 23 pts, Leucemia Mielóide Crônica (LMC): 10 pts, Leucemia Mielomonocítica Juvenil (LMMJ): 8 pts, Síndrome Mielodisplásica (SMD): 7pts. 74 pts apresentavam doença em fase avançada e 27 em fase precoce. A principal fonte de células utilizada foi Medula Óssea: 52 pts, seguida de Sangue de Cordão Umbilical (SCU): 47 pts, sendo 56 transplantes compatíveis e 45 incompatíveis. Todos receberam regime de condicionamento mieloablativo: Busulfano + Ciclofosfamida (Cy) ±Melfalano ±Globulina Anti-Timocítica (GAT):15pts, e Cy + Irradiação Corporal Total ±GAT: 53pts. A maioria recebeu imunoprolifaxia (IP) com Ciclosporina (CSA) + Metotrexate (MTX): 58 pts ou CSA + Corticoide (CTC):40pts A mediana de Células Nucleadas Infundidas (CNI) no grupo que recebeu MO foi de 4,68 x 10⁸/kg e no grupo de SC foi de 4,7 x 10⁷/Kg. **Resultados:** 54 pts estão vivos entre 101 e 5945 dias (M:395 dias) com uma sobrevida global (SG) de 53,5% . Todos os pts sobreviveram > 21 dias e foram avaliáveis para a pega que ocorreu (completa ou parcial) em 86pts. A mediana de pega neutrofílica foi de 31 dias e de pega plaquetária foi de 30 dias. Na análise univariada, não houve diferença na incidência de rejeição entre os pts que receberam GAT no condicionamento ou que foram transplantados em fase precoce ou fase avançada da doença. Falha primária de pega do enxerto foi significativamente maior nos pts que receberam sangue de cordão (MO: 7% x SC: 17% p:0,001). A incidência cumulativa de DECH aguda e crônica foi de 42% e 19% respectivamente. Sobrevida Livre de Doença (SLD) em cinco anos foi de 77% e foi melhor nos pts transplantados em fase precoce. A mediana da recaída foi de 185 dias (78 a 1679). 47 pts morreram entre 24 e 1646 dias (M: 111 dias) sendo que as principais causas de óbito foram a recorrência da doença (23pts), infecção (10pts) e rejeição (6pts).A mortalidade relacionada ao transplante aos 180 dias foi de 22%.**Conclusão:** Neste estudo, os resultados do TCTH NAP foram comparados aqueles relatados na literatura. Uma das maiores causas de óbito nestes pts foi a recaída mostrando a necessidade de um controle mais rigoroso da detecção da doença antes e nos 180 dias imediatamente após o TCTH.

586

Less graft-versus-host disease complications after unrelated bone marrow transplantation with thymoglobulin in hematological malignancies: comparison with matched related bone marrow transplantation

Atta EH¹, Chaves DS¹, Oliveira DC¹, Bouzas LF¹, Nucci M², Abdelhay E¹

¹Instituto Nacional de Câncer

²Universidade Federal do Rio de Janeiro

Background: Graft-versus-host-disease (GVHD) is one of the major barriers in unrelated donor (UD) transplantation, secondary to donor-recipient disparities in both HLA and non-HLA antigens. **Aim:** To answer if the incorporation of Thymoglobulin in the preparative regimen of patients with hematological malignancies submitted to UD bone marrow transplant (BMT) promotes similar outcomes in comparison to matched related donor (MRD) BMT, especially to those related to GVHD. **Methods:** The study included consecutive patients with hematological malignancies submitted to myeloablative MRD and UD BMT between January 2005 and September 2011. Bone marrow was used as the graft source. GVHD prophylaxis was based on the association of cyclosporine and methotrexate. UD BMT patients also received Thymoglobulin. All 25 UD were matched with the recipient by a low-resolution technique for HLA-A and -B and by a high-resolution technique for HLA-DRB1. Donor-recipient matching was

also performed with high-resolution techniques for HLA-A, -B, -C, -DQB1, and -DRB1 in 17 pairs, with only three pairs mismatched at two or more alleles. **Results:** A total of 25 UD and 91 MRD BMT was analyzed. Baseline characteristics were similar except that the UD group was more likely to have advanced disease at BMT, to receive a graft with ABO mismatch, and to receive a TBI-based conditioning regimen. The incidence of acute GVHD grades II-IV at day +100 was 40.1% and 40.9% in MRD and UD BMT recipients, respectively ($p=0.57$). The 1-year incidence of moderate-severe chronic GVHD was superior in recipients of MRD in comparison to UD BMT, 41.4% vs. 11.4%, $p=0.02$. On multivariate analysis, UD BMT was the only variable independently associated with chronic GVHD, displaying a protective effect (hazard ratio [HR] 0.23, $p=0.04$). The 3-year transplant-related mortality (TRM) in patients with non-advanced disease was similar between MRD and UD BMT groups, 35.4% and 40%, respectively ($p=0.84$). Patients with non-advanced disease also displayed a similar 3-year disease-free survival (DFS) between MRD and UD BMT groups, 67.8% and 80.8%, respectively ($p=0.42$). No difference was found in the 5-year survival in patients with non-advanced disease submitted to MRD and UD BMT, 56.3% and 50%, respectively ($p=0.53$). However, patients with advanced disease who undergone UD BMT experienced a higher TRM in comparison to MRD BMT (100% vs. 33.3%, $p=0.008$), related mainly to infectious complications. This was translated into an inferior 5-year survival in patients with advanced disease submitted to UD BMT (39% vs. 7.7%, $p=0.007$). On multivariate analysis, the variables associated with survival were: advanced disease (HR 2.64, $p<0.001$), acute GVHD grades II-IV (HR 2.52, $p=0.001$), and moderate-severe chronic GVHD (HR 0.32, $p=0.003$). GVHD-related deaths were more common in the MRD group (30.1% vs. 5.6%, $p=0.04$) whereas infection-related deaths were more common in the UD group (33.3% vs. 4.7%, $p=0.006$). **Conclusion:** Our results demonstrates the protective effect of Thymoglobulin against GVHD in UD BMT. Incorporation of Thymoglobulin in the preparative regimen of UD BMT allows the achievement of similar TRM, DFS, and survival in comparison to MRD BMT, especially in patients with non-advanced disease.

587

Perfil dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea autólogo no Hospital Albert Einstein

Santos FN¹, Macedo EM¹, Yokoyama AP¹, Kondo AT¹, Sakashita AM¹, Kutner JM¹

¹Hospital Israelita Albert Einstein

O transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas vem sendo utilizado como tratamento para diversas doenças, benignas ou malignas, com a finalidade de consolidar um tratamento após altas doses de quimioterapia. A fonte utilizada para obtenção destas células tronco pode ser a medula óssea ou através da mobilização de células para sangue periférico através de fatores de crescimento e/ou quimioterapias específicas com coleta posterior por meio de máquinas de aférese. O presente estudo objetivou traçar o perfil dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea autólogo no Hospital Israelita Albert Einstein, centro de Referência em transplantes no Brasil, no período de 2007 a 2012 através de análise retrospectiva. Sessenta e dois por cento dos pacientes eram do sexo masculino, sendo a patologia de base mais encontrada o Mieloma múltiplo, em 41,3% dos casos. Quanto a idade, a maioria estava entre os 60 e 70 anos. A principal fonte de células tronco encontrada foi sangue eriférico (93,8%) após mobilização com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) sozinho ou associado a algum tipo de quimioterapia. Mais estudos são necessários a cerca do tranplante autólogo de medula óssea para as mais diversas patologias, avaliando o perfil dos pacientes, bem como sua interação com benefícios e complicações.

588

Caracterização dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea nos anos de 2011 e 2012

Oliveria AC^{1,2}, Rodrigues EN^{1,2}, Oliveira JS^{1,2}, Eufrásio RC^{1,2}, Falcão EA^{2,3}

¹Universidade Potiguar

²Natal Hospital Center

³Universidade Federal do Rio Grande do Norte

O Transplante de Medula Óssea (TMO) é um tratamento proposto para algumas doenças que afetam o sistema hematopoiético, que consiste na substituição de uma medula óssea (MO) doente, ou deficiente, por uma MO com células normais, objetivando a sua reconstrução. O TMO pode ser autólogo, quando a medula é retirada do próprio paciente ou alogênico, quando a medula é originada de um doador compatível que pode ser aparentado ou não. A extração da MO pode ser realizada a partir de sangue periférico, onde é coletado após estimulação com medicamento de fator de crescimento e utilizando sistema de aférese, ou da própria MO através de punções repetidas da crista ilíaca ou região sacral, e ainda por coleta de células do cordão umbilical. Em 2011, o número de TMO no Brasil foi de 1.732 e vem apresentando um crescimento nos últimos dez anos, aumento este que de acordo com o Ministério da Saúde, se deu devido à expansão do Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME). Em 2012 foram realizados 2.032 transplantes distribuídos nas modalidades de TMO autólogo, aparentado e não aparentado. O objetivo desse trabalho foi caracterizar os pacientes submetidos ao TMO na Unidade de transplante do Natal Hospital Center (NHC), situado em Natal/RN nos anos de 2011 e 2012 utilizando dados como o tipo de TMO, faixa etária, patologia do paciente, tipo de células infundidas e taxa de mortalidade. Trata-se de um estudo descritivo, exploratório, documental com base no livro de registros de TMO da unidade de transplante do NHC. Em 2011 foram realizados 42 TMO, com faixa etária entre 11 e 66 anos, sendo 18 (43%) autólogos, 21 (50%) alogênico aparentado e 3 (7%) alogênico não aparentado; Quanto às patologias, tivemos 5 (12%) Leucemia Mielóide Aguda, 1 (2%) Mielofribose, 4 (10%) Leucemia Linfóide Aguda, 4 (10%) Anemia Aplástica Severa, 5 (12%) Leucemia Mielóide Crônica, 6 (14%) Linfoma não Hodgkin, 11 (26%) Mieloma Múltiplo, 3 (7%) Linfoma de Hodgkin e 3 (7%) Síndrome Mielodisplásica; Quanto ao tipo de células infundidas foram utilizadas 39 (93%) células do sangue periférico, 2 (5%) medula óssea e 1 (2%) sangue de cordão umbilical, e uma taxa de mortalidade de 26%. Em 2012 foram transplantados 43 pacientes com faixa etária entre 2 a 62 anos, sendo 12 (28%) autólogos, 20 (46%) alogênico aparentado e 11 (26%) alogênico não aparentado; Quanto às patologias, tivemos 12 (28%) Leucemia Mielóide Aguda, 9 (21%) Leucemia Linfóide Aguda, 2 (5%) Anemia Aplástica Severa, 3 (7%) Leucemia Mielóide Crônica, 7 (16%) Linfoma não Hodgkin, 5 (12%) Mieloma Múltiplo, 2 (5%) Linfoma de Hodgkin, 1 (2%) Talassemia, 1 (2%) Síndrome Mielodisplásica e 1 (2%) Anemia falciforme; Quanto ao tipo de células infundidas foram utilizadas 22 (51%) células do sangue periférico, 19 (44%) medula óssea e 2 (5%) sangue de cordão umbilical placentário, e uma taxa de mortalidade de 19%. De acordo com dados obtidos a partir do estudo, foi possível concluir que o número total de transplantes aumentou em torno dos 3%, prevalecendo o alogênico aparentado em ambos os anos, as principais patologias foram respectivamente Mieloma Múltiplo e Leucemia Mielóide Aguda, as células de sangue periférico foi maior em ambos os anos e houve diminuição da taxa de mortalidade em 2012. Portanto, realizar trabalhos desse gênero nos centros de TMO, proporciona um melhor conhecimento das estatísticas dos TMO realizados.

589

Incidência de reações adversas em infusão de células tronco hematopoiéticas autólogasSantos FN¹, Macedo EM¹, Yokoyama AP¹, Kondo AT¹, Sakashita AM¹, Kutner JM¹¹Hospital Israelita Albert Einstein

O transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas tem sido utilizado após ciclo de altas doses de quimioterapia para tratamento de doenças benignas e malignas nos últimos anos. As células são obtidas através de aspiração direta da medula óssea ou após mobilização destas células tronco para sangue periféricos com fatores de crescimento e/ou quimioterapias específicas. Após coleta por aferese o produto é armazenado e congelado utilizando-se crioprotetor (DMSO) que impede lesão celular e permite viabilidade para infusão posterior. Muitas reações adversas podem ser observadas durante ou logo após infusão deste produto congelado, dentre elas hipertensão, náuseas e tosse. Vários estudos relacionam essas reações a quantidade de granulócitos, de DMSO e até de tempo de congelamento. Neste trabalho objetivou-se relatar a incidência de reações a infusão entre os pacientes submetidos a transplante autólogo no Hospital Israelita Albert Einstein no período de 2007 a 2012. O resultado encontrado foi de 13,22% de efeitos colaterais desde tosse seca e náuseas até hipotensão e bradicardia, sem nenhum caso de reação grave ou morte.

590

Deficiência de zinco em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticasPereira AZ¹, Silva JB¹, Pivocari SM¹, Tanaka M¹, Barrere AP¹, Ribeiro AA¹, Lúcio F¹, Hamerschlag N¹¹Hospital Israelita Albert Einstein

Introdução: O zinco é um microelemento muito importante para o organismo, sendo um cofator de metaloenzimas, responsáveis pela síntese dos ácidos nucleicos, e da manutenção do sistema imunológico. Os sintomas de deficiência de zinco, como alopecia, diarreia, rash cutâneo e falha de crescimento, podem ser confundidos com os do pós-transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Alguns estudos mostram que a suplementação de zinco, com finalidade de aumento do seu nível sérico, associam-se a uma supressão seletiva da reação alérgica, na redução da incidência de mucosite, dor, xerostomia e perda do paladar. A deficiência de zinco é relatada em crianças com leucemia, mas há poucos estudos em adultos. **Métodos:** Foram avaliados 45 pacientes adultos, 22 mulheres e 23 homens, média de idade 49±16 anos, submetidos a TCTH no Hospital Israelita Albert Einstein no período de 1 ano (2012-2013). O nível sérico de zinco, cuja média foi 69±16 mg/dl, foi avaliado no primeiro dia de internação para a realização do TCTH e nenhum paciente utilizou suplementos com zinco antes da mesma. **Resultados:** 48% dos pacientes apresentaram deficiência de zinco, sendo mais prevalente em pacientes >60 anos, que tiveram 60% dessa deficiência. Não houve diferença entre os sexos. **Conclusão:** Alguns estudos, acreditam que o zinco, será um agente muito importante na medicina de transplantes, devido sua ação na melhora da severidade da mucosite induzida por quimioterapia, em pacientes com leucemia. No nosso estudo encontramos uma alta prevalência de deficiência de zinco em adultos e idosos. Portanto, a avaliação dos níveis séricos de zinco deveria ser considerada nos pacientes submetidos ao TCTH, com a finalidade de tratamento e melhora das complicações a ele relacionadas.

TRANSPLANTES: COMPLICAÇÕES

591

Graft-versus-host disease clinical profile and duration of immunosuppression among patients who received cord blood stem cell transplant: a single center experienceCardoso DK¹, Melo AL¹, Funke VA¹, Setubal DC¹, Sola CB¹, Ribeiro L¹, Bonfim C¹, Pasquini R¹, Malvezzi M¹, Nunes EC¹, Nabhan SK¹¹Universidade Federal do Paraná

Background: Transplants from cord blood stem cells have lower incidence of graft-versus-host disease (GVHD), which allows procedures with more HLA disparities. However, in patients who undergo cord blood transplant (CBT) and develop GVHD, its features are not well known. **Aim:** Determine clinical features of GVHD and duration of therapy in patients who received CBT. **Methods:** From 1993 to 2013, 196 patients received CBT were retrospectively analysed and divided into two categories. Group 1: 64 patients who developed GVHD. Group 2: 132 patients without this complication. Acute and Chronic Graft versus Host Disease was graded according to NIH consensus criteria. Statistical analysis: Kaplan Meier (survival) and Fisher test (comparison of categorical variables). P level of significance was <0.05. **Results:** Thirty three percent of patients developed GVHD (40 males and 24 females). Median age was 6 years old (1-31). Three patients received CBT from a full match donor and 61 from a mismatched donor. Thirty (48%) were transplanted for malignancies. Five transplants were from a related and 59 from an unrelated donor. Conditioning: Reduced intensity (RIC) in 6 cases and myeloablative in 58. Engraftment was complete in 48 cases (75%). Median survival in group 1 was 1832d (27-7283) versus 2011d in the group 2 (1-6242). Twenty nine patients have died. Forty one patients developed acute GVHD (aGVHD), 6 patients classic chronic GVHD (cGVHD) and 17 had an overlap syndrome. Grade II-IV aGVHD was seen in 49 cases (84.4%). Among cGVHD patients 9 (39.2%) were mild, 6 (26%) moderate and 8 (34.8%) severe. Median time for the onset of aGVHD was 23d (7-227) and cGVHD was 176d (64-659). The main sites of aGVHD were skin: 55(86%), gut: 22 (34%) and liver:14 (21%). Among cGVHD patients, 14 had skin (21%), liver:12 (18%), mouth:9 (14%), gut and lung (BO): 6(9%) each. Median time of cyclosporine therapy was 923d (7-3365). Steroids were used for a median time of 290d (8-4303). GVHD was less common in patients with a full match donor (p=0,001), those who used thymoglobuline (p<0,0001) and methotrexate (MTX) (p=0,0133). In contrast, GVHD rates were higher in patients who had an early (p=0,0111) and complete (p<0,0001) engraftment and had bacterial (p=0,0133) or viral (p=0,0086) infections during the pre-engraftment period. Survival rates were higher in patients who developed GVHD (p=0,0256), those who had a myeloablative conditioning regimen (p=0,048), children <14 yo (p=0,0002), patients who used cyclosporine for at least one year (p<0,0001) and full chimerism (p<0,0001). **Conclusion:** We conclude GVHD can be frequent and even serious in CBT recipients. Risk factors for GVHD among patients who received CBT included early and complete engraftment, mismatched donor, viral or bacterial infection during the pre-engraftment period, use of RIC and lack of MTX. Risk factors for survival were absence of GVHD, RIC, older age, and lack of full engraftment.

592

Endocardite por aspergillus após transplante de medula óssea alogênicoBezerra ED¹, Chapchap EC¹, Scanhola GQ¹, Lima MC¹, Saboya R¹, Dullely FL¹¹Disciplina de Hematologia da FMUSP

Introdução: O transplante de medula óssea (TMO) alogênico é uma terapia com potencial curativo para muitas doenças onco-hematológicas, porém possui uma alta morbimortalidade relacionada à terapêutica nos primeiros 100 dias. Entre as principais causas de mortalidade temos a Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) e as infecções desencadeadas pela imunossupressão do condicionamento e da profilaxia para DECH. Uma etiologia muito frequente entre as infecções após TMO é a Aspergilose, sendo sua forma pulmonar a mais comum. **Objetivo:** Relatar um caso de endocardite por *Aspergillus* após TMO alogênico. **Relato de Caso:** Sexo masculino, 45 anos, portador de leucemia mieloide crônica fase acelerada há 18 meses, refratária à Imatinibe e Dasatinibe. Foi submetido à TMO alogênico aparentado isogrupo com células progenitoras periféricas, condicionamento mieloablativo (Bussulfano e Melfalano) e profilaxia para DECH (Ciclosporina e Metotrexate). Evoluiu com DECH cutâneo e de trato gastrointestinal grau IV, em uso de metilprednisolona 2mg/kg/dia e ciclosporina, e no D+74 apresentou quadro de abdome agudo vascular e oclusão arterial aguda em membro inferior direito. Na investigação com angiotomografia foram evidenciados oclusão da artéria mesentérica superior, infartos esplênicos e embolia da artéria ilíaca externa direita. O paciente recebeu anticoagulação plena com heparina em bomba de infusão contínua e foi submetido à embolectomia por Fogarty. Na investigação etiológica foi evidenciada vegetação pendular e oscilante em valva aórtica e tanto a cultura como a biópsia da embolectomia confirmaram infecção por *Aspergillus*, apesar da ausência de infecção pulmonar e a negatividade de galactomanana. Assim, confirmamos o diagnóstico de Endocardite por *Aspergillus*. No entanto, o paciente evoluiu com múltiplas embolizações para SNC com transformação hemorrágica, contraindicando a troca valvar, e, apesar do uso de Anfotericina B, o quadro culminou com o óbito do paciente. **Discussão:** A endocardite por *Aspergillus* é uma rara complicação infecciosa em pacientes imunossuprimidos, sendo 40% dos casos associados a lesões valvares prévias ou procedimentos cardíacos predisponentes, ao contrário do nosso paciente. 18% dos relatos ocorreram após TMO, 75% com fenômenos embólicos, 45% com vegetação em valva aórtica e com apenas 32% de sobrevida, a despeito do tratamento clínico-cirúrgico ideal.

593

Criptococose disseminada em paciente pós transplante de células progenitoras hematopoéticas

Maio KT¹, Feliciano JV¹, Dutra VF¹, Bellintani LM¹, Koury LC¹, Sá MB¹, Costa LH¹, Ramos AF¹, Clé DV¹, Chahud F¹, Simões BP¹

¹Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

A alta intensidade de tratamentos imunossupressores faz com que fungos sejam importantes agentes oportunistas, podendo causar um amplo espectro de manifestações clínicas. *Cryptococcus neoformans* é um fungo que pode causar infecção oportunista, principalmente em pacientes com deficiência de imunidade celular, como no contexto de tratamento de neoplasias hematológicas e transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH). Relatamos o caso do paciente VCG, masculino, 19 anos, com síndrome mielodisplásica AREB II associada à monossomia do cromossomo 7, diagnosticada em janeiro de 2010. Realizou 6 ciclos de azacitidina até novembro de 2010 e evoluiu posteriormente com transformação para leucemia mielóide aguda (LMA), sendo tratado com 3 ciclos de alta dose de citarabina até novembro de 2010 em outro serviço. Em março de 2011 realizou-se esquema de indução de remissão com daunorubicina e citarabina, pois mantinha 33% de blastos na medula óssea, e em 07/05/11, em remissão, o TCPH alogênico TANDEM, condicionamento fludarabina e citarabina, seguidas por bussulfan e ciclofosfamida. No dia seguinte à infusão das células progenitoras hematopoéticas, o paciente evoluiu com febre, dor à palpação de seios da face e retrorbitária. A tomografia

computadorizada de seios da face evidenciou sinusopatia maxilar, etmoidal e frontal, com sinais de remodelamento ósseo. Iniciado tratamento antifúngico com Anfotericina B lipossomal (3mg/kg/dia) e submetido a cirurgia endoscópica nasal para debridamento, com *Aspergillus sp* em micológico direto e cultura. Evoluiu rapidamente com sepse e, após dois dias, a óbito. À necropsia, detectou-se presença de êmbolos sépticos no pulmão, fígado e adrenais, com presença de *Cryptococcus neoformans* às colorações GMS e Mucicarmin. O *Cryptococcus neoformans* é um agente infeccioso oportunista de pacientes com comprometimento da imunidade celular. Entre os hematológicos, linfoma, LLC e LMA são os de maior risco. As manifestações habituais ocorrem em sistema respiratório, desde pneumonia até síndrome do desconforto respiratório, além do sistema nervoso central. A infecção disseminada é mais rara e definida por hemocultura positiva ou cultura de no mínimo dois sítios diferentes. O tratamento da infecção disseminada deve ser realizado de forma semelhante ao da neurocriptococose, com as fases de indução, consolidação e manutenção. Recomenda-se indução com anfotericina associada a flucitosina, seguida de consolidação com fluconazol por seis semanas e manutenção por seis a doze meses. Profilaxia com fluconazol até a enxertia da medula ou até o D+120 pode ter efeito protetor contra a criptococose nos pacientes receptores de medula óssea. Em pacientes receptores de TCHP, a criptococose é extremamente rara, sendo a probabilidade ainda menor entre os pacientes receptores de TCPH alogênico, quando comparados aos autólogos. O motivo não é totalmente conhecido, porém suspeita-se que o condicionamento do transplante alogênico, ao resultar na liberação de citocinas inflamatórias devido à injúria de diversos tecidos, ativa a resposta imune através de linfócitos Th1 do doador. Tal resposta configura um mecanismo de proteção contra a criptococose. Nesse caso, acreditamos que a infecção foi facilitada pela imunossupressão celular causada pela doença de base e agravada pelo uso de drogas como fludarabina, além da ausência de profilaxia com fluconazol.

594

Infusão de células tronco hematopoéticas criopreservadas com DMSO: relato de 2 casos com efeito colateral raro

Dantas FE¹, Dantas EL¹, Carvalho LE¹, Lopes GS¹, Leitão JP¹, Araújo BS¹, Kaufmann J¹, Matos DM¹, Ribeiro RA¹, Duarte FB¹

¹Hospital Universitário Walter Cantídio/Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE)

Introdução: As intercorrências relacionadas ao transplante autólogo de células tronco hematopoéticas estão geralmente relacionadas às citopenias e aos efeitos adversos da quimioterapia. Em alguns casos, o uso do dimetil sulfoxido (DMSO) tem sido implicado como causador de várias alterações, geralmente leves, com poucos casos graves descritos na literatura. **Objetivo:** Descrever duas apresentações raras, uma delas quase fatal, relacionados à infusão de células tronco hematopoéticas criopreservadas com DMSO durante o transplante autólogo de medula óssea. **Relato de Caso:** Paciente do sexo masculino, 60 anos, portador de mieloma múltiplo IgG ISS III em VGPR após esquema quimioterápico com três drogas, foi submetido a condicionamento com MEL-200 e, durante a infusão das células tronco, apresentou rebaixamento progressivo do nível de consciência (Glasgow 3/15) e alterações cardiovasculares graves, sugestivas da síndrome de Tako-Tsubo, com necessidade de suporte ventilatório invasivo. Tais alterações foram transitórias e o paciente recuperou-se, após cinco dias, mantendo bom nível de consciência e normalização da função cardíaca. Teve a enxertia neutrofílica no D+11 e alta hospitalar no D+20. Paciente do sexo feminino, 59 anos, portadora de mieloma múltiplo Kappa e plasmocitoma em coluna vertebral (T6), veio para transplante de medula em terceira remissão após esquema quimioterápico com três drogas e

apresentando leve disfunção renal antes do tratamento. Foi submetida a condicionamento com MEL-140 e, durante a infusão de células tronco, apresentou diminuição do nível de consciência e ficou em postura rígida, com liberação esfinteriana, melhorando após medicação com anti-convulsivantes e término da infusão de células tronco. Após a infusão, a paciente recuperou nível de consciência e não apresentou mais alterações neurológicas, tendo enxertia neutrofílica no D+15. **Conclusão:** Na ausência de um fator causal, o uso do DMSO foi relacionado como o fator desencadeador das alterações clínicas que foram temporárias. Vários efeitos adversos relacionados à infusão são descritos, mas poucos casos ameaçadores a vida como esse relatados. Embora a dose segura para uso do DMSO em humanos não seja determinada, sugere-se evitar a infusão de dose superior a 1g/Kg e suspeita-se que a severidade das manifestações tóxicas no cérebro e em outros órgãos esteja relacionada com a quantidade de criopreservante presente nas células tronco, embora a patogênese das alterações não seja bem clara.

595

Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) não aparentado em pacientes portadores de anemia de Fanconi tratados com ciclofosfamida, fludarabina e ATG: análise da sobrevida de acordo com a fonte de células-tronco hematopoiéticas

Bonfim C¹, Ribeiro L¹, Nichele S¹, Bitencourt M¹, Pilonetto D¹, Rodrigues AL¹, Araujo CE¹, Kuwahara C¹, Malvezzi M¹, Pasquini R¹

¹Serviço de Transplante de Medula Óssea da Universidade Federal do Paraná

Introdução: AAF é uma doença genética rara e o único tratamento com possibilidade de cura das complicações hematológicas é o TCTH utilizando um doador aparentado ou não aparentado. **Objetivo:** Analisar os fatores que influenciaram a sobrevida global (SG) de pts com AF submetidos a um TCTH NAP em fase de aplasia de acordo com a fonte de célula utilizada. **Métodos:** Análise retrospectiva e descritiva de 71pts transplantados entre 02/2002 a 01/2013 em uma única instituição. Sexo: 30M/41F. Idade: 3-18 anos (M: 8). 25% dos pts receberam > 20 transfusões pré TCTH. Condicionamento: CFA60mg/kg + FLU125mg/m² + ATG 4-6mg/kg. Fonte de células: Medula Óssea (MO): 40pts e Sangue de Cordão (SC): 31pts. Imunoprofilaxia para a DECH: Ciclosporina (CSA) + Metotrexate: 51pts e CSA + corticoide: 20pts. 49pts tinham compatibilidade HLA adequada (MO: 8/8 e SC: 6/6 ou 5/6) enquanto que em 22pts a compatibilidade era inadequada (MO 7/8 ou 6/8 e SC 4/6). Mediana de células infundidas no grupo MO: 5,37 x 10⁸/kg e no SC foi de 5,28 x 10⁷/kg. **Resultados:** 38/40 pts que receberam MO e 25/31pts que receberam SC sobreviveram > 21 dias e foram avaliáveis para a pega. No grupo MO a falha primária de pega (FPP) ocorreu em 1pt (MO 7/8) e ele foi resgatado com sucesso após um 2º TMO NAP. No grupo SC, 9pts apresentaram FPP e destes, 7 receberam um 2º TSCU (todos morreram) e 1pt foi retransplantado com sucesso (TMO Haploidentico com o pai). A Incidência cumulativa (IC) de FPP foi maior no grupo de SC do que no grupo MO (36% x 3% p: 0,0001) assim como nos pts que receberam > 20 transfusões (p: 0,012). Tanto a pega neutrofílica quanto a plaquetária também foram mais lenta no grupo de SC (p: 0,0001). Outras complicações: mucosite grau III-IV: 60%; cistite hemorrágica: 25% (maioria por poliovírus); complicações neurológicas: 32% e infecções virais: CMV em 45%, EBV em 25% e VZV em 11% dos pts. Dois pts apresentaram um LNH de alto grau EBV+, sendo que um foi tratado com sucesso com rituximab. Um outro pt evoluiu com um LH esclerose nodular EBV+, tratado com sucesso com quimioterapia seguida de 4 doses de rituximab. 28 pts morreram entre 3 e 599 dias pós TCTH (M: 55 dias). As causas mais frequentes de óbito foram as infecções bacterianas e fúngicas, rejeição, hemorragia e DECH. A mortalidade relacionada ao procedimento aos 180 dias foi menor no grupo MO

(22% x 58% p: 0,002). 43pts estão vivos entre 5 meses e 10 anos pós-TCTH (M: 4,8 anos) com uma SG de 60% aos 3 anos. Os fatores que influenciaram a SG foram: fonte de células (MO: 78% x SC: 37% p: 0,001); a ausência de DECH-Aguda grau II-IV (86% x 59% p: 0,035); número de transfusões prévias < 20 (68% x 35% p: 0,006); compatibilidade HLA adequada (74% x 28% p: 0,0001); pega completa do enxerto (91% x 11% p: 0,0001) e o TCTH ≥ 2008 (88,5% x 44% p: 0,001). **Conclusão:** A sobrevida aumentou de maneira significativa após 2008 e fatores como número de transfusões prévias, compatibilidade adequada, pega do enxerto e fonte de células foram importantes na evolução destes pts. As infecções oportunistas foram muito frequentes alertando para uma avaliação mais criteriosa da recuperação imunológica após este condicionamento. O uso do SC como fonte de células-tronco esteve associado a uma pior sobrevida.

596

Complicações precoces do transplante de célula tronco hematopoiética (TCTH) não aparentado (NAP) em pacientes pediátricos

Marinho DH¹, Ribeiro L¹, Loth G¹, Mousquer RT¹, Koliski A¹, Setubal D¹, Malvezzi M¹, Neto JZ¹, Pasquini R¹, Bonfim C¹

¹Serviço de Transplante de Medula Óssea da Universidade Federal do Paraná

Introdução: Atualmente, o TCTH NAP é uma alternativa de tratamento para um grande número de crianças portadoras de doenças hematológicas malignas e não-malignas. **Objetivo:** Avaliar as complicações precoces (até 180 dias) dos pts < 18 anos submetidos ao TCTH NAP de medula óssea (MO) e sangue de cordão umbilical (SC) em uma única instituição entre 1995 e 2009. **Métodos:** Análise retrospectiva de 252 pts, sendo 118 (46,8%) transplantados com MO e 134 (53,2%) com SC. **Resultados:** A mediana de idade foi 8 anos, e o sexo masculino correspondeu a 55,8%. O diagnóstico das doenças foi dividido em: doenças malignas (38%), falência medular (38%), imunodeficiências (17%) e erros inatos do metabolismo (7%). O condicionamento mais utilizado foi CFA+TBI em 42% dos pts e a globulina anti-timocítica (GAT) em 69%. Imunoprofilaxia para a DECH com ciclosporina e metotrexate em 57%. A pega do enxerto ocorreu em 89% dos pts transplantados com MO e em 65,8% com SC (p<0,001). Tanto a pega neutrofílica quanto a plaquetária foi significativamente mais rápida no grupo que recebeu MO. O uso da GAT e HLA em ambos os grupos e o número de células totais e CD34 no grupo sangue de cordão não estiveram relacionados a uma pega do enxerto melhor ou mais eficaz. Infecção bacteriana ocorreu em 82% dos pts (*Estafilococo não produtor de coagulase* foi o germe mais encontrado). Infecção viral foi registrada em 65% (mais frequente: CMV). Infecção fúngica foi vista em 29% (principal germe confirmado: *Aspergillus sp*). Não houve diferença entre os grupos de MO e SC quanto as complicações infecciosas. As outras complicações mais frequentes foram mucosite grau II-IV (87%), complicações renais (73%), gastrointestinais (38%) e respiratórias (27%). A mucosite foi mais frequente no grupo MO e as complicações neurológicas foram mais encontradas no grupo SC. Os pts com Falências Medulares apresentaram mais mucosite, complicações renais, complicações neurológicas e rejeição do que os outros pts. A incidência cumulativa (IC) de DECH aguda foi de 43% nos dois grupos e não houve diferença entre eles. DECH crônica ocorreu em 9,2% dos casos, com uma IC no D+180 no grupo MO de 14% e no grupo SC de 2,5% (p= 0,007). A IC de DECH crônica provavelmente foi menor que a literatura porque os pts foram incluídos no estudo somente até 180 dias pós-TCTH. A incompatibilidade HLA apresentou influência apenas na pega plaquetária e na DECH. Nos pts com doença hematológica maligna (n=96), a recaída foi observada em 24% dos casos, sendo sua incidência em 2 anos no grupo MO de 45% e no grupo SC de 25% (p= 0,117). A fase precoce da

doença apresentou um melhor prognóstico ($p=0,005$). A probabilidade estimada de sobrevida global com 1 ano, 3 anos e 5 anos no grupo MO foi 55%, 53% e 48% e no grupo SC foi 52%, 48% e 45% ($p=0,466$). **Conclusão:** Apesar de uma pega mais lenta do grupo transplantado com SC, as complicações precoces pós TCTH e a sobrevida não foram diferentes nos dois grupos estudados.

597

Reativação do HHV6 pós transplante alogênico de medula óssea e sua relação com síndrome DRESS

Arantes AQ¹, Vassalli LC¹, Leal CT¹, Stracieri AB¹, Pieroni F¹, Cunha RL¹, Moraes DA¹, Oliveira MC¹, Elias JB¹, Simões BP¹

¹Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Introdução: Nos últimos anos, o potencial patogênico do herpesvirus humano tipo 6 (HHV 6) tem começado a ser explorado nos pacientes receptores de transplante de células tronco, especialmente os alogênicos. Nestes, o HHV 6 tem sido associado aos seguintes eventos: rashes cutâneos, febre, pneumonite intersticial, hepatite, reativação CMV, atraso ou supressão do enxerto medular (em especial plaquetas e granulócitos), mielossupressão após a enxertia, encefalites e um aumento na severidade da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). Estudos demonstraram um aumento de DECH em pacientes portadores de infecção ativa pelo HHV 6, mas não se pode determinar se a infecção aumentaria a incidência da DECH ou se seria uma consequência de seu tratamento. **Relato de Caso:** RJR, masculino, 46 anos, com diagnóstico de Linfoma de células T periférico estágio IVB em maio de 2012 e tratado em seu serviço de origem com 2 ciclos de CHOP e GIFOX (Gencitabina, Ifosfamida e Oxiplatina) sem resposta. Realizados 3 ciclos de DHAP, com resposta, e referenciado ao HC-FMRP para avaliação de indicação de transplante de medula óssea alogênico, já que paciente apresentava 1 irmã HLA compatível. Realizado último ciclo de DHAP em dezembro de 2012 e iniciado condicionamento para TMO alogênico em janeiro de 2013 com Fludarabina, Melfalan, Bussulfan e Globulina anti-timocítica. Infusão de CPH fonte medula óssea em 29/01/2013. Na evolução, apresentou mucosite grau III e, no D+6, importante eritema em região periungueal de hálux direito, em que havia onicomicose previamente. Iniciado tratamento com antibióticos de amplo espectro e Anfotericina B lipossomal associado a Voriconazol. Apresentou progressão do edema e eritema locais, com extensão para região anterior de perna direita, necessitando de transfusão de granulócitos. Evoluiu com melhora da lesão cutânea, entretanto iniciou quadro diarreico a partir do D+10, necessitando de corticoterapia por suspeita de DECH aguda. No D+12 iniciou quadro de dispnéia aos esforços, com piora progressiva ao longo dos dias, culminando com insuficiência respiratória no D+15, com necessidade de ventilação mecânica (Síndrome da pega?). No D+16 houve enxertia da medula óssea (provável data, visto que a transfusão de granulócitos dificultou a avaliação), melhora do quadro diarreico, mas surgimento de extensas lesões eritemato-bolhosas difusas em todo o membro superior esquerdo e raras em tórax. Solicitadas PCRs virais do sangue e secreção das bolhas, com positividade para Herpesvirus tipo 6 na secreção da bolha. Iniciado Ganciclovir e, após 10 dias, houve resolução completa das lesões e suspensão dos antibióticos e antifúngicos. Entretanto, houve dificuldade no desmame da ventilação mecânica prolongada e, no D+38, o paciente apresentou sangramento do sistema nervoso central e evoluiu para o óbito. **Conclusão:** Os quadros agudos

que se seguem após TMO alogênico muitas vezes se confundem. A DRESS syndrome (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) tem sido associada à reativação por HHV6 e HHV7. Nesta situação muitas vezes o diagnóstico diferencial com DECH aguda se faz necessária. A ausência de hiperemia e as bolhas localizadas em apenas uma das mãos sem outras características da DECH aguda (diarreia havia cessado e não havia alterações hepáticas) nos fizeram acreditar no diagnóstico de DRESS com reativação do HHV6.

598

Detection and quantification of eight herpesviruses in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Brazil

Oliveira PG¹, Ueda MY¹, Real JM², Moreira ES³, Carvalho AP¹, Goncalves MV¹, Oliveira JS¹, Seber A⁴, Granato CF¹, Rodrigues CA¹

¹Universidade Federal de São Paulo

²Hospital Sirio Libanes

³Dendrix Research - Sao Paulo

⁴Instituto de Oncologia Pediátrica-GRACC

Background: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a potentially curative procedure to many hematological diseases. Human herpesviruses may cause severe complications after HSCT such as interstitial pneumonia, encephalitis, delayed engraftment and post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD). A prospective survey on the incidence of primary infection or reactivation and clinical features of herpesvirus infections after HSCT has not been performed yet in Brazilian patients. Additionally, the impact of most of these infections on the HSCT outcome is still unclear. This study aimed to develop a test to screen and quantify eight human herpesviruses in patients undergoing HSCT. **Methods:** From August 2010 to December 2012, peripheral blood samples from 99 HSCT recipients (median age 16 years, range 1-74, median follow up 12 months, range 5-23) were collected once a week after transplantation until day +100, totalizing 824 samples. In a semi-automated workflow, the DNA was extracted from plasma in the QIAcube robot. A test based on quantitative real-time PCR (Taqman®) was optimized to screen and quantify all known human herpesviruses (CMV, EBV, HSV1, HSV2, VZV, HHV6, HHV7 and HHV8). The PCR reactions were set up using QIAgility robot for high-precision pipetting, and have been performed in a 7900HT (Life Technologies). Infected cell cultures and plasma specimens with a known viral load/amplicon copy number have been used as controls. **Results:** The limit of detection of the qPCR was 5 copies per reaction, representing 250 copies/mL of plasma for all of the viruses. The efficiencies obtained vary between 90–100% and linearity ranged from 25 to 108 copies per reaction. No cross-reaction or false positive results were detected. The incidences of primary infection or reactivation of herpesviruses were: CMV=24%, HHV6=10%, HHV8=5.5%, EBV=2.7%, HSV1=2.7%, VZV=2.7%, HHV7=1.8%, and HSV2=0.9%. HHV6 was significantly more common after umbilical cord blood transplant than after adult stem cell transplant. HHV6 was associated with an increased risk of platelet engraftment failure, HHV8 was related with increased risk of chronic graft-versus-host disease (GVHD) and CMV had no significant impact in transplant outcomes. **Conclusion:** Herpesviruses primary infection or reactivation are frequent after HSCT and may impact the transplant outcomes. Monitoring these viruses constitute an important measure to improve outcomes.