

NOTA TÉCNICA 5536

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Vara Criminal e Infância e Juventude

COMARCA: Unaí

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

IDADE: 02anos

PEDIDO DA AÇÃO: Reprodução Assistida com seleção pré-implantacional de embrião

DOENÇA(S) INFORMADA(S): Z321

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM DF- 25292

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0005536

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicita-se a nota Técnica

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados de literatura copilados

A adrenoleucodistrofia ligada ao X (ALD; MIM #300100) é um distúrbio peroxissomal de beta-oxidação que resulta no acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFAs) em todos os tecidos. Pacientes com ALD são assintomáticos ao nascimento, mas durante a vida ocorrem insuficiência adrenal, leucodistrofia e mieloneuropatia. As manifestações específicas da doença e a gravidade da doença são altamente variáveis entre os pacientes (tabela 1) [1].

Abordagem ao tratamento

- O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) (allogênico é o tratamento preferido para pacientes com leucodistrofia precoce (pontuação de Loes ≤ 9 e NFS de 0 ou 1) que possuem um doador compatível (figura 1)

Em homens adultos com leucodistrofia, o TCTH é geralmente considerado apenas para aqueles sem mielopatia grave (isto é, ainda ambulantes e sem necessidade de cateterismo) porque a mortalidade relacionada ao transplante é muito alta no grupo com mielopatia grave [12].

- O TCTH utilizando células-tronco hematopoiéticas autólogas transfectadas com Lenti-D (elivaldogene autotemcel) pode ser uma opção (quando disponível) para pacientes que não possuem um doador adequado.

No entanto, não existem ensaios clínicos randomizados de TCTH para DHA, e as evidências obtidas usando grupos de controle históricos podem ser questionáveis, uma vez que os pacientes estão agora sendo detectados em um estágio mais precoce por meio de protocolos de triagem. **Além disso, a segurança a longo prazo da terapia genética é desconhecida.**

Em todos os casos, os riscos de problemas de enxerto e doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD) associados ao TCTH alogênico precisarão ser ponderados em relação aos riscos de síndrome mielodisplásica (SMD) associada ao TCTH autólogo usando terapia genética ex vivo. (

Outras intervenções, como modificações dietéticas (incluindo o óleo de Lorenzo), medicamentos com estatinas e outros agentes, não demonstraram eficácia clínica em estudos observacionais e ensaios clínicos limitados.

TCTH alogênico

- Uso – O TCTH alogênico surgiu como o tratamento de escolha para indivíduos com estágios iniciais de envolvimento cerebral na DHA que possuem um doador aparentado compatível apropriado [9,13,14]. Os candidatos mais apropriados para o TCTH são meninos com evidência de

envolvimento cerebral na ressonância magnética e que estão no início do curso da doença (isto é, sinais e sintomas leves ou inexistentes) [5]. (Veja 'Leucodistrofia precoce' acima.)

As células-tronco podem ser colhidas de uma variedade de fontes hematológicas, incluindo sangue periférico, medula óssea e sangue do cordão umbilical. (Consulte "Transplante de células hematopoiéticas (HCT): Fontes de células-tronco/progenitoras hematopoiéticas" e "Seleção de doadores para transplante de células hematopoiéticas".)

No entanto, o momento ideal para o TCTH é incerto. Por exemplo, o TCTH é geralmente oferecido a pacientes assintomáticos com qualquer evidência de doença ativa na ressonância magnética, mesmo que os achados da ressonância magnética sejam bastante sutis. No entanto, não se sabe se alguns desses achados sutis podem parar espontaneamente sem tratamento [15,16].

O papel do TCTH em pacientes com mieloneuropatia é discutido abaixo.

O TCTH não parece afetar o curso da disfunção adrenal em pacientes com DHA, portanto os pacientes necessitam de monitoramento contínuo da disfunção adrenal e tratamento, se necessário [17]. (

Eficácia – A eficácia do TCTH na leucodistrofia da DHA é apoiada por vários estudos observacionais [18-21]. Um relatório retrospectivo publicado em 2007 comparou os resultados em 30 pacientes não transplantados com ALD cerebral em estágio inicial que foram pareados por incapacidade neurológica e escores de gravidade de ressonância magnética com 19 pacientes transplantados com ALD cerebral em estágio inicial [20]. A sobrevida em cinco anos foi consideravelmente maior nos pacientes transplantados em comparação com o grupo não transplantado (95 versus 54 por cento, respectivamente).

Outros relatos não controlados descobriram que o TCTH realizado nos estágios iniciais da leucodistrofia para pacientes com doença leve está associado a taxas de sobrevida mais altas em comparação com o TCTH

realizado em estágios posteriores para pacientes com doença mais grave [19,21]. Em um estudo com 94 meninos com DHA cerebral submetidos ao TCTH entre 1982 e 1999, a sobrevida global estimada em cinco anos foi de 56% [19]. A sobrevida em cinco anos foi de 92 por cento entre o subgrupo de pacientes (n = 25) em que o transplante foi realizado na fase inicial da doença, definida como tendo nenhum ou apenas um déficit neurológico (sem incluir sintomas cognitivos ou comportamentais) e anormalidades leves na ressonância magnética cerebral com uma pontuação ≤ 9 em uma escala de gravidade de ressonância magnética de 34 pontos (método de pontuação de Loes), onde 0 é normal e 34 é gravemente anormal [10]. **Embora alguns estudos sugeriram que o resultado neurológico é bom naqueles transplantados com pontuação de Loes ≤ 9 [21,22], outros estudos encontraram déficits cognitivos graves e persistentes em pacientes transplantados com pontuação de Loes de 4,5 a 9 [23].** Portanto, um escore de Loes de 4,5 ou inferior pode ser preferível para selecionar pacientes para TCTH. As principais causas de morte foram progressão de ALD cerebral em 21 pacientes e DECH em 5 pacientes.

- Efeitos adversos – Além da DECH, o TCTH está associado a inúmeras complicações de curto e longo prazo que podem afetar muitos sistemas orgânicos. (Consulte "Manifestações clínicas, diagnóstico e classificação da doença aguda do enxerto contra hospedeiro" e "Complicações precoces do transplante de células hematopoiéticas" e "Sobrevivência, qualidade de vida e complicações tardias após transplante de células hematopoiéticas em adultos".)

TCTH autólogo com terapia genética ex vivo

- Uso – O TCTH autólogo usando células geneticamente modificadas pode ser uma opção para pacientes com DHA cerebral precoce (ver 'Leucodistrofia precoce' acima), particularmente aqueles que não têm um doador relacionado compatível para TCTH alogênico [24-26]. Este tratamento é oferecido em

alguns centros especializados nos Estados Unidos. Assim como o TCTH alogênico, não se espera que o TCTH autólogo usando terapia genética beneficie a mieloneuropatia ou a insuficiência adrenal.

A terapia gênica com células-tronco hematopoéticas autólogas transfectadas com Lenti-D (elivaldogene autotemcel, eli-cel, um vetor lentiviral contendo ácido desoxirribonucléico complementar [DNA] ABCD1 fabricado) recebeu aprovação acelerada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em setembro de 2022 para o tratamento de meninos de 4 a 17 anos com ALD cerebral ativa precoce [27]. Embora a aprovação da FDA não se restrinja a crianças que não possuem um doador compatível com o antígeno leucocitário humano (HLA), os estudos que levaram à aprovação inscreveram principalmente pacientes sem um doador compatível com HLA.

Eficácia – Conforme revisado abaixo, o TCTH autólogo com elivaldogene autotemcel pode ter eficácia comparável para o tratamento da DHA cerebral precoce em comparação com o TCTH alogênico convencional e pode ser mais seguro, particularmente quando comparado com o TCTH alogênico incompatível com HLA. No entanto, dado o seguimento relativamente curto destes pacientes, estes resultados devem ser considerados preliminares.

A eficácia do TCTH autólogo com elivaldogene autotemcel foi relatada em um estudo aberto de braço único envolvendo 17 meninos com ALD cerebral em estágio inicial que não tinham um doador compatível com HLA [25]. Aos 24 meses após o transplante, 88 por cento dos pacientes estavam vivos, sem grandes incapacidades funcionais. Dois pacientes morreram: um devido à progressão da doença que começou durante o condicionamento pré-transplante e um que foi retirado do estudo e morreu devido a complicações do TCTH alogênico subsequente. Nos 15 pacientes sobreviventes, nenhum apresentou evidência de DECH.

A aprovação da FDA foi baseada em dados adicionais de dois estudos prospectivos não controlados, cujos resultados estão disponíveis apenas no rótulo da FDA [26]; detalhes completos desses estudos não foram publicados. Ambos foram estudos abertos, de braço único, envolvendo um total de 67

crianças com DHA cerebral precoce (ou seja, anormalidades leves na ressonância magnética com ou sem sintomas clínicos).

No momento da aprovação da FDA, havia apenas 11 pacientes com dados completos de acompanhamento e com doença sintomática. Numa análise post hoc limitada a estes 11 pacientes, a progressão da doença pareceu ser mais lenta em comparação com um grupo de controle histórico composto por sete pacientes não tratados [26]. Aos 24 meses, 72 por cento (IC 95% 35-90 por cento) dos pacientes tratados estavam vivos sem incapacidade funcional grave em comparação com 43 por cento (IC 95% 10-73 por cento) dos pacientes no grupo histórico de controle não tratado. Dado o pequeno número de pacientes incluídos na análise, não está claro se este achado é estatisticamente significativo. Além disso, o grupo de controle era mais velho (mediana de 9 versus 6 anos) e apresentava maior envolvimento na ressonância magnética (pontuação mediana de gravidade da ressonância magnética de 5 versus 2,5) no início do estudo, o que pode explicar, pelo menos em parte, qualquer diferença potencial na progressão da doença.

Uma análise separada disponível apenas no rótulo da FDA relatou os resultados em pacientes tratados com TCTH autólogo com elivaldogene autotemcel (n = 61) em comparação com controles históricos que foram tratados com TCTH alogênico compatível com HLA (n = 34) ou TCTH alogênico incompatível com HLA (n = 17) [26]. Com base nas curvas de Kaplan-Meier, a sobrevida durante os primeiros nove meses após o tratamento pareceu ser melhor em pacientes tratados com TCTH alogênico compatível com HLA ou TCTH autólogo usando elivaldogene autotemcel em comparação com TCTH alogênico incompatível com HLA. No entanto, os números exatos não são fornecidos e não está claro se esta descoberta foi estatisticamente significativa. Nenhum paciente tratado com elivaldogene autotemcel desenvolveu DECH aguda ou crônica durante os primeiros 24 meses após o tratamento. Um estudo de acompanhamento de longo prazo está em andamento.

●Efeitos adversos e complicações – O rótulo da FDA para elivaldogene autotemcel traz uma advertência em caixa sobre o risco de malignidade hematológica, incluindo SMD com risco de vida e leucemia mieloide aguda [26,28]. Persistem incertezas importantes. Os dados sobre a estabilidade a longo prazo das células transduzidas ainda não estão disponíveis. O risco de efeitos genotóxicos com vetores lentivirais não está totalmente caracterizado, embora pareça ser baixo.

O próprio TCTH está associado a inúmeras complicações de curto e longo prazo que podem afetar muitos sistemas orgânicos. (Ver "Manifestações clínicas, diagnóstico e classificação da doença aguda do enxerto contra hospedeiro" e "Complicações precoces do transplante de células hematopoiéticas" e "Sobrevivência, qualidade de vida e complicações tardias após transplante de células hematopoiéticas em adultos").

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ Trata-se de doença rara com poucas alternativas de tratamento e pouco eficazes sujeitas a inúmeras complicações. O tratamento proposto é transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico
- ✓ De acordo com a literatura consultada o tratamento proposto (transplante de células-tronco hematopoiéticas) está associado a inúmeras complicações de curto e longo prazo
- ✓ A solicitação em tela é de uma reprodução assistida com seleção pré-implantacional de embrião com objetivo se gerar um indivíduo compatível com o irmão, para que esse indivíduo gerado seja doador para o irmão
- ✓ Não existe nenhuma certeza que o embrião selecionado evolua como gestação a termo, gere indivíduo saudável capaz de ser doador

- ✓ A doação seria compulsório , não respeitando autonomia do indivíduo gerado , uma vez que objetivo da sua vida deste indivíduo é a doação para o irmão
- ✓ A doação pode trazer riscos ao doador

V – REFERÊNCIAS:

Management and prognosis of X-linked adrenoleukodystrophy

Up to Date

AUTHOR: [Marc Engelen, MD, PhD](#)

SECTION EDITORS: Marc C Patterson, MD, FRACP Sihoun Hahn, MD, PhD

DEPUTY EDITOR: John F Dashe, MD, PhD Contributor Disclosures

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: **Sep 2024.**

[This topic last updated: Jul 26, 2024.](#)

VI – DATA: 11/10/2024

NATJUS – TJMG