



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

**PROCESSO-CONSULTA CFM nº 19/2020 – PARECER CFM nº 17/2020**

<b>INTERESSADO:</b>	Frente Parlamentar Mista da Medicina Sr. D.J.S.
<b>ASSUNTO:</b>	Transplante de medula óssea para a síndrome de Krabbe
<b>RELATOR:</b>	Cons. Hideraldo Luis Souza Cabeça

**EMENTA:** O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) como modalidade de tratamento para pacientes com leucodistrofia de células globoides (doença de Krabbe) é procedimento experimental de acordo com as normas do CFM, estando autorizado neste caso específico.

**DA CONSULTA**

Esta consulta tem início com a demanda estabelecida pelo sr. D.J.S., de Juiz de Fora/MG, que relata ter uma filha portadora de síndrome rara, sendo estabelecido diagnóstico por meio do Exoma. Trata-se de doença neurodegenerativa, chamada de doença de Krabbe. A busca por um tratamento permitiu o achado do transplante de medula óssea para evitar a evolução da doença. A chance de sobrevivência de uma criança melhora em 2,2 vezes com o transplante, se comparada àquelas que não o fazem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27638603>. Dando entrada nos trâmites do Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea/Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea (Redome/Rereme), tivemos uma negativa para o transplante sob a alegação de que a doença não é prevista no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, sendo necessário um parecer deste Conselho corroborando o tratamento indicado.

Solicitação encaminhada ao Conselho Federal de Medicina pela Frente Parlamentar Mista da Medicina, e destaque:

“(…) solicita apoio na elaboração de parecer técnico por esse Conselho que corrobore a indicação de transplante de células tronco hematopoiéticas como alternativa terapêutica para leucodistrofia de células globosas infantis, também conhecida como doença de Krabbe. A pequena M.F.F.S. completou um anos no mês de março... aos 7 meses de idade, foi observado atraso no desenvolvimento motor da criança... O pai da criança, juntamente com a neuropediatra, providenciou exames de compatibilidade genética. Encontraram três potenciais doadores compatíveis, sendo um com células do cordão umbilical (tipo mais indicado). Sabemos da raridade de se encontrar doadores de medula compatíveis. O procedimento aconteceria em Curitiba/PR ou em São Paulo. No entanto, a Câmara Técnica Nacional para Transplantes de Células-Tronco Hematopoiéticas (CNT/TCTH), do Departamento de Atenção Especializada e Temática {DAET}, apresentou à Coordenadora Técnica Redome/Rereme, parecer contrário para a realização do procedimento porque o procedimento não está previsto no item 3 do Anexo 21 do Anexo I da Portaria de Consolidação nº 04/2017 (Portaria de Consolidação



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

nº- 4 de 28 de setembro de 2017), Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes (...). O parecer do CFM contribuiria com evidências para a incorporação do procedimento no SUS, visto que a literatura científica já o recomenda e que a adrenoleucodistrofia, uma doença parecida, já integra o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, inclusive, está listado no rol de procedimentos da ANS [Agência Nacional de Saúde Suplementar].”

Solicitação de autorização para transplante de sangue – de cordão umbilical – emitido pela dra. S.N., médica do transplante de medula óssea, e destaque:

“M.F.F.S, nascida em 06/03/2019. Diagnóstico: DOENÇA DE KRABBE; CID10: E75.2  
M.F.F.S, 1 ano de idade, iniciou com sintomas de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor desde os 6 meses de vida. Aos 10 meses de idade foi avaliada e já apresentava outros sintomas neurológicos e alterações metabólicas como mioclonias, irritabilidade, acidose metabólica. Foi realizada uma ressonância magnética do encéfalo que evidenciou alterações encefálicas e no nervo óptico. Estas alterações juntamente com os achados clínicos e laboratoriais são diagnósticos da doença de Krabbe.

A doença de Krabbe é uma doença genética, que resulta em progressiva lesão neurológica provocada por uma mutação enzimática. A forma infantil que se inicia no primeiro ano de vida é a mais grave, cuja progressão leva inevitavelmente ao óbito dentro dos dois primeiros anos de vida, se não tratada. Nesta situação, o transplante de células tronco hematopoiéticas é o único tratamento capaz de estabilizar a doença, evitar sua progressão, e aumentar a sobrevivência dos pacientes.”

## **DO PARECER**

Parecer Técnico – Câmara Técnica Nacional para Transplantes de Células – Tronco Hematopoiéticas – CTN/ TCTH, extraio:

1. Em atenção ao correio eletrônico enviado a esta Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes pela coordenação técnica do Redome solicitando avaliação quanto ao pleito da equipe assistencial para realização de busca de doador para Transplantes de Células-Tronco Hematopoiéticas – TCTH alogênico não-aparentado, para menor de 1 ano, diagnosticada com Outras esfingolipidoses, CID: E75.2, esclareço:
2. Trata-se de doença para qual não é prevista a realização de TCTH na modalidade alogênico não-aparentado. As indicações para a realização de TCTH na modalidade alogênico não-aparentado estão previstas no item 3 do Anexo 21 do Anexo I da Portaria de Consolidação nº 04/2017 (PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 4 DE 28 DE SETEMBRO DE 2017).
3. Deste modo, as solicitações para inscrição de pacientes no Rereme devem sempre se enquadrar neste dispositivo, seja em função da doença, da faixa etária ou outras situações previstas no regulamento. Solicitações cujas indicações não se enquadrem nas previsões legais somente poderão ser atendidas mediante sua inclusão em



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

protocolo de pesquisa, aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep, por possuírem “caráter experimental”, assegurando-se assim proteção ao paciente, do ponto de vista clínico e ético, considerando que as indicações não previstas no Regulamento precisam apresentar nível de evidência que sustentem sua recomendação inequívoca.

4. Esclarecemos que, devido a falta de previsão legal para a indicação pleiteada, não há possibilidades de lançamento e faturamento pelo Sistema de Informação Hospitalar/SIH/SUS, que considera como regras para inserção de dados as indicações previstas no Regulamento Técnico, ou seja, apenas CID das patologias listadas.

5. Informamos ainda que os casos encaminhados para consulta à esta Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes – CGSNT, cujas indicações não estejam previstas no RT, estão sendo registrados e consolidados para possibilitar, mediante evidências imprescindíveis, a incorporação ao SUS.

6. Diante dos fatos elencados, visando garantir a proteção do paciente em relação ao tratamento pleiteado é essencial que haja a indicação do projeto em pesquisa que respalde o transplante ou um parecer do CFM corroborando a indicação e informando através de evidências científicas, que o tratamento clínico proposto está bem estabelecido e comprovado, para a doença em questão.

## **DA AVALIAÇÃO DO CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA**

O Conselho Federal de Medicina realizou verificação da base científica de dados, e destaque:

### **INTRODUÇÃO**

A Doença de Krabbe, também conhecida como leucodistrofia de células globoides, é um distúrbio metabólico autossômico recessivo raro caracterizado pela deficiência de galactocerebrosidase (GALC), uma enzima lisossômica responsável pela hidrólise de psicossina e galactosilceramida. O acúmulo da psicossina é tóxico para os oligodendrócitos e células de Schwann, e a falha na digestão da galactosilceramida leva à formação de células globoides multinucleadas, causando desmielinização grave, axonopatia e morte do neurônio<sup>1</sup>.

A degradação do sistema nervoso central e periférico se manifesta clinicamente como neurodegeneração progressiva, espasticidade, irritabilidade, perda de visão e audição, convulsões e morte prematura<sup>1</sup>.

A incidência da doença de Krabbe foi estimada de 1 em 100.000 nascidos vivos. A doença é tipicamente dividida em quatro subgrupos com base na idade do início dos sintomas: infantil precoce (nascimento a 5 meses), infantil tardio (6 a 36 meses), juvenil (37 meses a 16 anos) e adulto (> 16 anos). Há proposta de se reclassificar o grupo de pacientes com início ≤ 12 meses



CFM  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

como infantil precoce e o grupo > 12 meses como infantil tardio. A forma infantil precoce é a forma mais comum e de rápida evolução. Os sintomas do fenótipo infantil precoce incluem irritabilidade, regressão do desenvolvimento psicomotor, dificuldades alimentares e, à medida que a doença progride, hipertonia, convulsões, perda de visão e audição e morte precoce. O fenótipo infantil tardio, que representa 20% a 30% dos casos infantis, mostra maior variabilidade na apresentação clínica. Sintomas do fenótipo infantil tardio incluem distúrbios psicomotores, regressão, ataxia, irritabilidade e perda de visão<sup>1</sup>. Estima-se que o único tratamento atualmente disponível para doença de Krabbe é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), o que poderia alterar favoravelmente o curso natural dos subtipos infantis se realizados cedo o suficiente na progressão da doença. Pacientes com início < 12 meses são mais propensos a se beneficiar do transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar o benefício e/ou dano do transplante de células-tronco hematopoiéticas no tratamento de pacientes com doença de Krabbe.

Foram acessadas as bases de informação científica Medline e Embase na busca de trabalhos atendendo os seguintes critérios de elegibilidade:

- pacientes com doença de Krabbe independentemente da idade submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas;
- desfechos clínicos disponíveis para extração dos dados;
- estudos primários sem limite de desenho de estudo: relatos ou séries de casos, antes e depois ou coortes;
- sem limite de período consultado;
- idiomas português, espanhol, italiano, inglês;
- texto completo disponível ou resumos com dados.

A estratégia utilizada em ambas as bases de informação foi:

#1 (Leukodystrophy, Globoid Cell OR Galactosylceramidase Deficiency Disease OR Galactosylceramidase Deficiency Diseases OR Galactosylceramide beta Galactosidase Deficiency OR Galactosylceramide beta-Galactosidase Deficiencies OR Galactosylceramide Lipidosis OR Galactosylcerebrosidase Deficiency OR Galactosylsphingosine Lipidosis OR Galactocerebrosidase Deficiency OR Galactocerebrosidase Deficiencies OR GALC Deficiency OR GALC Deficiencies OR Globoid Cell Leukoencephalopathy OR Globoid Cell Leukoencephalopathies OR Globoid Leukodystrophy OR Globoid Leukodystrophies OR Krabbe Disease OR Krabbe Leukodystrophy OR Krabbe's Disease OR Krabbes Disease OR Krabbe's Leukodystrophy OR Krabbes Leukodystrophy OR Psychosine Lipidosis OR Diffuse Globoid Body Sclerosis OR Krabbe)

#2 (Transplant OR Grafts OR Graft OR Transplants OR Transplantation OR Stem Cell Transplantation)

#3 = #1 AND #2



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Os dados extraídos dos trabalhos incluídos foram: desenho de estudo; características dos pacientes (incluindo número de casos); tipo de transplante executado; comparações com outras opções de tratamento, se houver; desfechos clínicos analisados, como desenvolvimento, sobretudo neurológico; sobrevida; e complicações.

Somente ante a recuperação e conseqüente inclusão de estudos comparativos, entre o TCTH e outras modalidades de tratamento, serão utilizados instrumentos de avaliação do risco de vieses (como Robins I ou II).

Uma vez considerando apenas relatos, série de casos ou coortes, a qualidade da evidência será considerada “baixa” caso existam outras medidas de tratamento para os pacientes com doença de Krabbe além do TCTH que não tenham sido comparadas.

Uma vez constatado que o transplante de células-tronco hematopoiética é a única alternativa terapêutica para esses pacientes, a qualidade da evidência será considerada “alta” caso seja segura e produza impacto clínico relevante de benefício (estudos “tudo ou nada”), uma vez que não há opção de comparação.

Não está prevista a execução de meta-análise, sendo os resultados apresentados apenas de modo descritivo.

## **RESULTADO**

Recuperou-se respectivamente nas bases Medline e Embase 224 e 119 trabalhos. Destes foram selecionados pelo título e resumo respectivamente 26 e 30 artigos com seus textos completos acessados. Ao final incluíram-se 20 e 9 trabalhos respectivamente para sustentar as conclusões desta avaliação.

Foram incluídos então 16 relatos de caso, 7 séries de caso e 6 estudos coorte observacionais (não comparativos entre modos de tratamento), totalizando 330 pacientes estudados. Um estudo comparou com pacientes não transplantados.

A fonte de captação das células-tronco foi explicitada como cordão umbilical em cerca de 50% dos TCTH, sendo que 85% dos transplantes foram realizados em crianças com < 12 meses de idade.

Quanto aos desfechos obtidos após o TCTH, obtiveram-se melhores resultados em assintomáticos e quando o transplante foi realizado no primeiro mês de vida.

Os desfechos descritos serão na sequência: qualidade de vida, sobrevida global, sobrevida livre de eventos, desenvolvimento neurológico (motor, equilíbrio, cognitivo, comunicação, somatossensorial, visão, audição, coordenação, alimentação), comportamental (socioemocional), complicações, desenvolvimento e/ou crescimento globais.



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Os resultados por desfechos serão descritos por estudo incluído, seguido de síntese da evidência individual que suportará as conclusões desta avaliação.

## **1. Qualidade de vida**

Em 33 pacientes com doença de Krabbe (KD) verificou-se melhora significativa da qualidade de vida (QV) em pacientes assintomáticos em comparação a pacientes sintomáticos ou não transplantados. Alta pontuação na maioria dos domínios da QV (comunicação, vida diária e motores). Mas o domínio social/familiar é resistente à melhora na QV<sup>2</sup>.

No seguimento de 12 meses, gêmeos de 7 anos de idade com KD foram submetidos a TCT do cordão umbilical. Houve melhora da qualidade de vida em 1 dos pacientes<sup>3</sup>.

Em série de 15 pacientes KD com idade de 6 meses, submetidos a TCTH, e seguidos por 114 meses, a qualidade de vida foi aprimorada<sup>4</sup>.

### **1.1 Síntese do desfecho – qualidade de vida (QV)**

Em pacientes com KD há evidência de que o TCTH produz benefício na QV, sobretudo antes de 6 meses de idade e em pacientes assintomáticos.

## **2. Sobrevida global (OS) e/ou sobrevida livre de eventos (EFS)**

Em 19 pacientes com KD submetidos a TCTH a OS foi de 84,2% (IC95% 58,7 a 94,6) em 5 anos e de 78,6% em 10 anos (IC95% 52,5 a 91,4)<sup>5</sup>.

Em 76 meses de seguimento de 46 pacientes com KD a OS foi de 55% e EFS de 53%. Com assintomáticos ou oligossintomáticos apresentando maior OS do que sintomáticos (77% vs. 49%, respectivamente) e maior EFS (78% vs. 32%)<sup>6</sup>.

Em 18 pacientes com KD submetidos a TCTH acompanhados por 124 meses a OS foi de 72%<sup>7</sup>.

Em 125 meses a OS de 16 pacientes foi de 69% (TCHT) comparando-se com 68 pacientes de 30% (controle)<sup>8</sup>.

Em 96 meses a OS de 4 pacientes KD submetidos a TCHT foi de 50%, com evento de mortalidade precoce em 69 e 84 dias<sup>9</sup>.

Sobrevida aos 148 meses de idade em seguimento de 40 meses<sup>10</sup>.

Em 57 pacientes com KD submetidos a TCHT e seguidos por 24 meses obteve-se OS de 100% nos estágios 1 e 2; 61,5% no estágio 3; e 0% no estágio 4<sup>11</sup>.



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Sobrevida de 100% e 43% em 11 pacientes KD submetidos a TCHT assintomáticos e 14 sintomáticos, respectivamente seguidos na média por 40 meses<sup>12</sup>.

Sobrevida 100% em 5 pacientes KD submetidos a TCHT. Nos 4 pacientes com doença de início tardio, a deterioração do sistema nervoso central foi revertida e no paciente com a forma infantil da doença, sinais e sintomas não apareceram<sup>13</sup>.

Há casos de pacientes com KD submetidos a TCHT aos 37 meses com sobrevida de 180 meses<sup>14</sup>, de 108 meses com 15 pacientes submetidos ao TCHT aos 6 meses de idade<sup>4</sup>, e de 23 meses em 9 pacientes com idade menor de 8 anos<sup>15</sup>.

### **2.1 Síntese do desfecho – sobrevida global (OS) e/ou sobrevida livre de eventos (EFS)**

Em pacientes com KD submetidos a TCHT a OS média em 2 a 10 anos de seguimento é de 75%, variando entre 73% e 78%. A OS é de duas a três vezes maior em pacientes assintomáticos e/ou transplantados do que pacientes sintomáticos e/ou não transplantados. A EFS é de 78%, sendo três vezes maior quando o TCHT é realizado em assintomáticos.

### **3. Desenvolvimento neurológico**

Em 5 anos a mobilidade foi superior em TCHT realizado em idade < 30 dias, com 90% dos pacientes andando de modo independente. A comunicação foi melhor entre os lactentes < 30 dias após o TCHT, com 80% de fala normal, como também 90% destes mamavam normalmente em comparação a 16,7% dos transplantados após 30 dias de vida<sup>5</sup>.

Em 7,5 anos após o transplante, sem evidência de progressão neurológica da doença, estavam melhores a marcha, a disartria e andavam sem apoio por 750 m. Espasticidade e hiper-reflexia inalteradas<sup>16</sup>.

No seguimento de 124 meses a função cognitiva estava normal em 10%; 60% desenvolveram habilidades cognitivas; 100% ganharam habilidades linguísticas receptivas (50% normal); 20% andavam de forma independente e 50% com dispositivos de assistência; espasticidade de leve a grave; 80% usavam órteses; habilidades motoras preservadas<sup>7</sup>.

Aos 36 meses incapacidade de: segurar a cabeça, se comunicar verbalmente, sentar-se ou ficar em pé, ver, ouvir, sorrir, tagarelar ou de habilidades de linguagem receptiva e deambulação. Em 96 meses atrasos significativos em todos os domínios de desenvolvimento cognitivo, físico, comunicação e adaptação, requerendo cadeira de rodas e suporte para deambulação<sup>9</sup>.

Melhora da disartria, marcha menos ampla, caminhada sem apoio por 750 m, espasticidade e hiper-reflexia inalteradas em 24 meses<sup>17</sup>.



CFM  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Sentando-se independentemente aos 12 meses, caminhando com o auxílio aos 22 meses e correndo independentemente aos 29 meses. Aos 27 meses, linguagem receptiva normal, atraso na linguagem expressiva de 7 meses. Atraso na recepção visual em 8 meses e motora visual em 11 meses<sup>18</sup>.

Alguns casos podem apresentar: melhora na coordenação, equilíbrio e mobilidade; deambulação independente em 84 meses de seguimento<sup>19</sup>; resposta sensorial normal em 60% dos casos em 18 meses; melhora na condução nervosa periférica<sup>20</sup>; hipotonia grave; hidrocefalia tetraventricular aguda; óbito após 6 meses com deterioração progressiva grave<sup>21</sup>; desenvolvimento motor apropriado para 11 meses e psicomotor normal em 14 meses<sup>22</sup>.

Em 24 meses por estágios o comportamento neurológico foi: **no estágio 1** [poucos sinais neurológicos (flexão intermitente do polegar, alimentação lenta e hipotonia da cintura escapular e refluxo gastroesofágico)]: desenvolvimento motor, de linguagem e cognitivos adequados; **no estágio 2** [sintomas anteriores e anormalidades mais evidentes (flexão fixa do polegar, alterações leves a moderadas no tônus muscular e dificuldades alimentares mais graves)] **com início tardio da infância**: desenvolvimento em todos os domínios (cognitivo, receptivo e expressivo, linguagem, motor e adaptativo), e no motor bruto as habilidades atingem platô; **no estágio 2 com início precoce da infância**: ganhos mais lentos na maioria dos domínios, exceto nas habilidades motoras; **no estágio 3** (extremidades espásticas, hipotonia ou hipertonia grave do tronco, convulsões, reflexos anormais, resposta de sobressalto exagerada, dificuldades de rastreamento visual ou anormalidades na resposta pupilar) **com início precoce da infância**: sem ganhos de desenvolvimento em nenhum dos domínios; **no estágio 3 com início tardio da infância**: algum nível de desenvolvimento na linguagem, cognição e funcionamento adaptativo, mas seu motor bruto com habilidades deterioradas; **no estágio 4** (cegueira, surdez e fraqueza severa com capacidade de resposta limitada e perda da maioria dos reflexos primitivos): não há dados de desenvolvimento<sup>11</sup>.

Onze assintomáticos com mielinização central progressiva e ganhos contínuos em habilidades de desenvolvimento, função cognitiva apropriada à idade e habilidades de linguagem receptiva, mas algumas com atrasos moderados na linguagem expressiva e atrasos leves a graves na função motora grosseira. As 14 crianças submetidas a transplante após o início dos sintomas tiveram melhora neurológica mínima<sup>12</sup>.

Nos 4 pacientes com doença de início tardio, a deterioração do sistema nervoso central foi revertida, e no paciente com a forma infantil da doença sinais e sintomas não apareceram<sup>13</sup>.

Em pacientes gêmeos de 7 anos de idade o TCTH promoveu redução da espasticidade, com capacidade intelectual e fala estáveis. Também estabilidade na função motora, mas declínio da função sensorial, em 24 meses de seguimento<sup>23</sup>. Também em outro caso de gêmeos transplantados aos 7 anos de idade apenas um deles não obteve progresso no desenvolvimento motor em 12 meses de acompanhamento<sup>3</sup>.





**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Irmãos com KD e 42/40 dias de vida foram submetidos a TCTH do cordão umbilical. Após 11 meses de acompanhamento, um caso estava confinado a cadeira de rodas, mas sem prejuízo cognitivo<sup>24</sup>.

Alguns casos podem evoluir com quadros de piora neurológica pós-TCTH, e durante 12 anos de seguimento evoluírem com doença de nervo periférico lentamente progressiva, com escoliose grave, disautonomia, dificuldades respiratórias e óbito<sup>14</sup>.

Criança de 4 anos submetida a TCTH evoluiu em boa condição e sem deterioração neurológica em 14 meses de seguimento<sup>25</sup>; um segundo paciente de 16 anos após o TCTH apresentou melhora da espasticidade e da ataxia em curto tempo de seguimento<sup>26</sup>; e finalmente um terceiro caso de 37 anos de idade com KD submetido a TCTH evoluiu com ganho no movimento de mão, sentar-se à beira do leito e uso do braço em cerca de 3 semanas. O primeiro passo foi documentado em 1 mês, seguido de melhora contínua e capacidade de andar por 30 m com apoio<sup>27</sup>.

O TCTH em série de pacientes com KD aos 6 meses de idade determinou em 10 anos de seguimento função cognitiva média, presença de fala, dificuldades de articulação e variabilidade motora<sup>4</sup>.

Há relatos de evolução com quadriparesia espástica, alimentação por gastrostomia e dependência para todos os cuidados, mas alguma fala, de pacientes irmãos com KD submetidos a TCTH (dias 28 e 35) em 5 anos<sup>28</sup>.

Após o TCTH em 9 crianças com KD houve em 24 meses atraso no desenvolvimento neurológico anormal, quadros de microcefalia adquirida, déficits cognitivos e convulsões, sendo que apenas 1 criança (< 3 anos) pode andar sem assistência devido à espasticidade lentamente progressiva<sup>15</sup>.

### **3.1 Síntese do desfecho – desenvolvimento neurológico**

Em pacientes com KD há evidência de que o TCTH produz benefício no desenvolvimento. Os resultados são variáveis pois, além dos desfechos serem medidos de modo subjetivo em muitas das séries, a evolução neurológica pós-transplante depende do estágio da doença, da presença ou não de sintomas, e da ausência de complicações pós-procedimento. Apesar de não ser um determinante de indicação, a evolução neurológica é melhor em pacientes assintomáticos e em estágios iniciais da doença.

### **4. Comportamental (socioemocional)**

Apenas uma série de 4 casos de KD assintomáticos seguindo as crianças pós-TCTH (com < 6 meses) avaliaram o comportamento socioemocional em 96 meses, demonstrando atrasos significativos<sup>9</sup>.



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

#### **4.1 Síntese do desfecho – comportamental (socioemocional)**

O TCTH em crianças com KD assintomáticas e menores de 6 meses parece não impedir o atraso comportamental (socioemocional) desses pacientes.

### **5. Complicações**

De todos os estudos selecionados nesta avaliação as complicações relativas ao TCTH citadas foram: em 76 meses a falha de enxerto em 47 pacientes foi de 3,6% (1<sup>ária</sup>) e 8,3% (2<sup>ária</sup>); e doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD) (III-IV) foi de 20,2%<sup>6</sup>; um caso e nenhum sinal de GVHD<sup>22</sup>; GVHD e óbito em 1 mês após o TCTH<sup>29</sup>; nenhum dos 3 pacientes desenvolveu GVHD aguda em 13 meses<sup>30</sup>; e irmãos (dias 42 e 40) não apresentaram GVHD agudo ou crônico em 11 a 84 meses de acompanhamento<sup>24</sup>.

#### **5.1 Síntese do desfecho – complicações**

O TCTH em crianças com KD confere baixo risco de complicações relacionadas ao transplante.

### **6. Desenvolvimento e/ou crescimento globais**

Em série de 15 pacientes com KD e submetidos ao TCTH aos 6 meses de idade, o índice de massa corporal estava normal, mas altura e peso atrasados em 10 anos de seguimento<sup>4</sup>.

Também em série de 9 casos de KD com menos de 8 anos ao TCTH houve ainda distúrbios e falha do crescimento em 24 meses de seguimento<sup>15</sup>.

#### **6.1 Síntese do desfecho – desenvolvimento e/ou crescimento globais**

O TCTH em crianças com KD parece não impedir que os atrasos de crescimento globais ocorram, independentemente da idade em que é realizado.

## **DA CONCLUSÃO**

As evidências disponíveis, no momento, avaliando o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) como modalidade de tratamento para pacientes com doença de Krabbe (KD) estão restritas a relatos e séries de casos. Apesar disso, o TCTH é a única opção de tratamento para esses pacientes e produz benefício na qualidade de vida, na sobrevivência e no



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

desenvolvimento neurológico, com baixo risco de complicações. Esse benefício é inversamente proporcional à idade (< 1 ano) e à presença de sintomas. A qualidade da evidência é elevada dada a unicidade e a homogeneidade do benefício estimado a esses pacientes com TCH. O diagnóstico precoce e as medidas de tratamento de forma breve são essenciais na condução dos pacientes que apresentam leucodistrofia de células globoides.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) como modalidade de tratamento para pacientes com leucodistrofia de células globoides (doença de Krabbe) é procedimento experimental de acordo com as normas do CFM, estando autorizado neste caso específico.

Este é o parecer, SMJ.

Brasília, DF, 3 de setembro de 2020.

HIDERALDO LUIS SOUZA CABEÇA  
Conselheiro relator



CFM  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

## REFERÊNCIAS

1. Bascou N, DeRenzo A, Poe MD, Escolar ML. A prospective natural history study of Krabbe disease in a patient cohort with onset between 6 months and 3 years of life. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:126. doi:10.1186/s13023-018-0872-9
2. Langan TJ, Barczykowski A, Jalal K, Sherwood L, Allewelt H, Kurtzberg J, Carter RL. Survey of quality of life, phenotypic expression, and response to treatment in Krabbe leukodystrophy. *JIMD Rep.* 2019;47(1):47-54. doi:10.1002/jmd2.12033
3. Harijan PD, Sreekantam S, Simmons L, Hutchin T, Lawson S, Raiman J, et al. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in late onset Krabbe disease: a tertiary centre experience. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(92, supl. 1).
4. Wright MD, Poe MD, Escolar ML. Long-term outcomes for treating early-infantile Krabbe disease with hematopoietic stem cell transplantation within six weeks after birth. *Mol Genet Metab.* 2014;111(2):S116.
5. Allewelt H, Taskindoust M, Troy J, Page K, Wood S, Parikh S, et al. Long-term functional outcomes after hematopoietic stem cell transplant for early infantile Krabbe Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(11):2233-8. doi:10.1016/j.bbmt.2018.06.020
6. van den Broek BTA, Page K, Paviglianiti A, Hol J, Allewelt H, Volt F, et al. Early and late outcomes after cord blood transplantation for pediatric patients with inherited leukodystrophies. *Blood Adv.* 2018;2(1):49-60. doi:10.1182/bloodadvances.2017010645
7. Wright MD, Poe MD, DeRenzo A, Haldal S, Escolar ML. Developmental outcomes of cord blood transplantation for Krabbe disease: a 15-year study. *Neurology.* 2017;89(13):1365-72. doi:10.1212/WNL.0000000000004418
8. Langan TJ, Barczykowski AL, Dare J, Pannullo EC, Muscarella L, Carter RL. Evidence for improved survival in postsymptomatic stem cell-transplanted patients with Krabbe's disease. *J Neurosci Res.* 2016;94(11):1189-94. doi:10.1002/jnr.23787
9. Wasserstein MP, Andriola M, Arnold G, Aron A, Duffner P, Erbe RW, et al. Clinical outcomes of children with abnormal newborn screening results for Krabbe disease in New York State. *Genet Med.* 2016;18(12):1235-43. doi:10.1038/gim.2016.35
10. Tokimasa S, Ohta H, Takizawa S, Kusuki S, Hashii Y, Sakai N, et al. Umbilical cord-blood transplantations from unrelated donors in patients with inherited metabolic diseases: single-institute experience. *Pediatr Transplant.* 2008;12(6):672-6. doi:10.1111/j.1399-3046.2007.00876.x



CFM  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

11. Escolar ML, Poe MD, Martin HR, Kurtzberg J. A staging system for infantile Krabbe disease to predict outcome after unrelated umbilical cord blood transplantation. *Pediatrics*. 2006;118(3):e879-89. doi:10.1542/peds.2006-0747
12. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2069-81. doi:10.1056/NEJMoa042604
13. Krivit W, Shapiro EG, Peters C, Wagner JE, Cornu G, Kurtzberg J, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Engl J Med*. 1998;338:1119-26. doi:10.1056/NEJM199804163381605
14. Kofler J, Szabolcs P, Escolar M. Neuropathologic findings in a long-term survivor of Krabbe's disease with umbilical cord blood transplantation. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016;75(6):598.
15. Duffner P, Bawa R, Champagne M, Charnas L, Kletzl M, Pietryga D, et al. Outcomes of children transplanted for Krabbe disease. *Mol Genet Metab*. 2009; 96:2 (S21-S22).
16. Laule C, Vavasour IM, Shahinfard E, Mädler B, Zhang J, Li DKB, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in late-onset Krabbe disease: no evidence of worsening demyelination and axonal loss 4 years post-allograft. *J Neuroimaging*. 2018;28(3):252-5. doi:10.1111/jon.12502
17. Sharp ME, Laule C, Nantel S, Mädler B, Aul RB, Yip S, Sirrs S. Stem cell transplantation for adult-onset Krabbe disease: report of a case. *JIMD Rep*. 2013; 10:57-9. doi:10.1007/8904\_2012\_203
18. Lehman AM, Schultz KR, Poskitt K, Bjornson B, Keyes R, Waters PJ, et al. Intracranial calcification after cord blood neonatal transplantation for Krabbe disease. *Neuropediatrics*. 2009;40(4):189-91. doi:10.1055/s-0029-1243189
19. Lim ZY, Ho AY, Abrahams S, Fensom A, Aldouri M, Pagliuca A, et al. Sustained neurological improvement following reduced-intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for late-onset Krabbe disease. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(9):831-2. doi:10.1038/sj.bmt.1705984
20. Siddiqi ZA, Sanders DB, Massey JM. Peripheral neuropathy in Krabbe disease: effect of hematopoietic stem cell transplantation. *Neurology*. 2006;67(2):268-72. doi:10.1212/01.wnl.0000230156.01228.33
21. Caniglia M, Rana I, Pinto RM, Fariello G, Caruso R, Angioni A, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for infantile globoid-cell leukodystrophy (Krabbe's disease). *Pediatr Transplant*. 2002;6(5):427-31. doi:10.1034/j.1399-3046.2002.02026.x



CFM  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

22. Yagasaki H, Kato M, Ishige M, Shichino H, Chin M, Mugishima H. Successful cord blood transplantation in a 42-day-old boy with infantile Krabbe disease. *Int J Hematol.* 2011;93:566-8. doi:10.1007/s12185-011-0835-6
23. Hulley S, Santra S, Lawson S, MacPherson L, Simmons L, Kearney S, et al. Late-onset Krabbe disease treated with haemopoietic stem cell transplantation: outcomes two years after engraftment. *J Inher Metab Dis.* 2018;41(supl. 1):S188-9.
24. Ishige M, Yagasaki H, Ogawa E, Takano C, Sakai N, Yamamoto T, et al. Successful unrelated cord blood transplantation in newborn sibling with infantile Krabbe disease. *J Inher Metab Dis.* 2016;39(supl. 1):S274.
25. Bley A, Löbel U, Nickel M, Ohlenbusch A, Denecke J, Kohlschütter A. Hematopoietic stem cell transplantation for late-onset Krabbe disease. *Neuropediatrics.* 2015;46(supl. 1);PS01-22.
26. Sharp ME, Laule C, Sirrs S. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for adult-onset Krabbe disease: first report in the literature. *Can J Neurol Sci.* 2010;37(3, supl. 1):S54.
27. Baurmann H, Ay G, Alicke M, Müller J, Rudnay E, Bayerl J, et al. Early functional improvement following allogeneic unrelated stem cell transplantation for an adult patient with late-onset Krabbe disease. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(supl. 2):S314.
28. Donoghue SE, Shergold JM, Inwood AC, McGill JJ, Hallahan AR. 5-year follow up of 2 siblings with Krabbe disease transplanted at 4 and 5 weeks of age following postmortem diagnosis in a sibling. *Twin Res Hum Genet.* 2012;15(4):564.
29. Ozen M, Uçkan D, Cetin M, Tezcan I, Tuncer M, Anlar B. Severe graft versus host disease in a patient with globoid cell leukodystrophy following umbilical cord blood transplantation: resemblance to the twitcher mouse model. *Turk J Pediatr.* 2007;49(3):304-6.
30. Corti P, Peters C, Balduzzi A, Bertagnolio B, Biondi A, Bugarin C, et al. Reconstitution of lymphocyte subpopulations in children with inherited metabolic storage diseases after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2005;130(2):249-55. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05585.x