

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS ABO INCOMPATIBLE

Dra. Bella Maldonado Guerrero^(a), Dra. Guadalupe Ruiz Cáceres^(b), Dra. Seimoy Reyes Lainez^(b), Dra. Mayhua Lam Rodríguez^(b).

(a) Jefe de Servicio Utmo y Medicina Transfusional, SOLCA - Guayaquil

(b) Médico 3 Unidad de Trasplante, SOLCA – Guayaquil

RESUMEN

La incompatibilidad sanguínea en el sistema ABO entre el donante y el receptor es un hecho de observación frecuente en el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas debido a la presencia de anticuerpos en el receptor frente a hematíes del donante. Aunque estos pacientes tienen mayor riesgo de complicaciones inmunohematológicas, la incompatibilidad de grupo sanguíneo, no afecta a la incidencia de Enfermedad Injerto Contra Huésped o la supervivencia del trasplante. Lo relevante para el hematólogo es que esta diferencia puede ser anticipada y reducida a su mínima expresión con políticas transfusionales específicas. Se describe un paciente portador de Leucemia Mieloide Crónica sometido a Trasplante Alogénico con Donante emparentado e Incompatibilidad ABO.

Palabras Clave.- Trasplante, progenitores hematopoyéticos, alogénico, sistema ABO, incompatibilidad.

ABSTRACT

Blood incompatibility in the ABO system between donor and receptor is a common event observed in allogeneic hematopoietic progenitor cells due to the presence of antibodies in the receptor against the donor red cells. Although these patients have an increased risk of immunological complications, blood group incompatibility does not affect the incidence of graft versus host disease or graft survival. What matters for the hematologist is that this difference can be anticipated and reduced to a minimum with specific transfusion policies. We report the case of a patient with chronic myeloid leukemia receiving allogeneic related donors and ABO incompatibility.

Key words.- Transplantation, hematopoietic stem cell, allogeneic, ABO incompatibility.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Bella Maldonado, Servicio UTMO y Medicina Transfusional, ION SOLCA Guayaquil. Teléfono: 2 288088 ext. 287
E-mail: trasplante@solca.med.ec

INTRODUCCIÓN

Por una parte, se conoce que las células linfohematopoyéticas primitivas no expresan antígenos de serie eritroide y por otra que la herencia de los antígenos de los grupos sanguíneos ABO y otros subsistemas de serie eritroide son independientes a los antígenos del sistema de histocompatibilidad mayor (HLA), así es posible en el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) tener un donante HLA idéntico con diferente grupo sanguíneo al del receptor.¹

Según el grupo sanguíneo donante/receptor la Incompatibilidad ABO puede ser:

- **Incompatibilidad Mayor:** Cuando el plasma del receptor tiene iso-hemaglutininas contra los hematíes del donante. (Receptor O y donante A)
- **Incompatibilidad Menor:** Cuando el plasma del donante tiene iso-hemaglutininas contra los hematíes del receptor. (Donante O y Receptor A)
- **Incompatibilidad Bidireccional:** Cuando el plasma del donante tiene iso-hemaglutininas contra los hematíes del receptor y viceversa. (Ej.: Donante grupo A, Receptor: grupo B).^{2,3}

Las complicaciones inmunohematológicas específicas que pudieran presentarse son: hemólisis inmediata, hemólisis tardía y retraso en el inicio de la eritropoyesis (aplasia pura de serie roja).^{4,5}

La reacción hemolítica aguda es la que se produce durante la infusión de los progenitores hematopoyéticos, cuando las isohemaglutininas del receptor destruyen inmediatamente los hematíes infundidos, que es tanto más grave cuanto mayor el número de hematíes presentes en el inóculo. El riesgo de hemólisis clínica significativa es menor con los progenitores recolectados de sangre periférica mediante leucoaféresis porque el volumen de hematíes es menor en este producto (2-5% del volumen total versus 25-35% en la médula).^{2,3,6} Clínicamente se caracteriza por la aparición de episodios transitorios de fiebre, escalofríos, hipertensión arterial y hemoglobinuria y más raramente disnea, sibilancias y dolor lumbar.⁷

Por otra parte, hasta varias semanas después del trasplante, habitualmente cuando los hematíes producidos por la médula recién implantada, son destruidos a consecuencia de la síntesis persistente de isohemaglutininas por ciertos linfocitos y células plasmáticas del receptor (que no han sido

destruidos por el tratamiento de acondicionamiento) puede aparecer hemólisis tardía, retraso del injerto de la serie roja y hasta más raramente aplasia pura de glóbulos rojos inmune de larga duración, manifestados en el laboratorio con Test de Coombs indirecto positivo.^{1,4,8,9}

Estas complicaciones pueden reducirse a través de políticas específicas de medicina transfusional, las cuales tienen como objetivo disminuir el riesgo de aloinmunización y el fracaso del trasplante; básicamente, desde el momento del diagnóstico del enfermo, aplicar dosis óptimas de componentes sanguíneos ABO compatibles y evitar la transfusión de familiares consanguíneos directos.^{2,10,11}

Una vez definido el binomio donador – receptor a través de los antígenos del sistema HLA y documentada incompatibilidad en el sistema ABO se deben realizar procedimientos en el receptor y en el producto a trasplantar para garantizar que la titulación de iso-hemaglutininas sea menor a 1:16, en el momento del trasplante.^{2,11,12}

Se presenta el caso clínico de un paciente con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica sometido a Trasplante Alogénico de progenitores hematopoyéticos con donante emparentado e Incompatibilidad ABO mayor.

CASO clínico

Paciente masculino de 17 años de edad, con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica - Cromosoma Filadelfia positivo, en tratamiento con Imatinib 400mg / día, previo a su ingreso a la Unidad de Trasplante del Hospital de SOLCA Guayaquil, con donante emparentado (hermano) histocompatible en el sistema HLA e incompatible en el sistema ABO (receptor grupo O: donante grupo B). No hay datos de requerimientos transfusionales previo al trasplante.

Los progenitores hematopoyéticos del donante fueron movilizados con factor estimulante de colonias granulocíticas, a las dosis de 5 ug/kg c/12h y posteriormente extraídos por aféresis de la sangre periférica (en separador celular Amicus), al 5to día de la movilización; obteniéndose una celularidad de 2.73 x 10⁶/Kg. en doble aféresis, por no completar una cosecha celular idónea en el primer intento.

Previo al trasplante el título de aglutininas anti-A y anti-B del paciente fueron 1/32 y 1/16 respectivamente, por lo que no fue necesario realizar recambio plasmático.

El régimen de Acondicionamiento pre-TPH consistió en la asociación de Fludarabina a dosis de 30mg/m²/día por 5 días seguido de Busulfán a dosis de 1mg/kg/día durante 3 días.

La profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICH) se realizó con Ciclosporina A, a dosis de 5mg/Kg. de peso como dosis inicial por 7 días con una dosis de mantenimiento de 3mg/Kg./día + Methotrexato a dosis de 15mg/m²/día el primer día y luego 10mg/m²/día por 4 días, con rescate de Ácido Fólico a dosis de 15mg/m² c/6h por 4 días. Además profilaxis de Enfermedad veno-oclusiva hepática con Heparina de bajo peso molecular 5000 UI SC/día, Ácido Ursodesoxicólico 250 mg VO c/12h desde el día -7 al +21.

No se detectó hemólisis inmediata ni tardía luego de la administración IV del inóculo de sangre periférica.

Los estudios de laboratorio post-trasplante incluyeron: Hemograma, Bioquímica Completa los días lunes y jueves con LDH y Bilirrubinas, Fibrinógeno y Dímero D, elemental de orina y test de Coombs directo e indirecto, grupo sanguíneo y título de isoaglutininas dos veces por semana, hasta que el 50% de los hematíes fueron del grupo del donante. Todos los controles fueron normales. La cuantificación serológica de CMV por PCR siempre fue negativa.

Como complicaciones presentó cuadro infeccioso gastrointestinal y mucositis Grado IV que respondieron favorablemente a la terapia antimicrobiana.

Los estudios de Ciclosporinemia semanales siempre se mantuvieron dentro de rangos permitidos.

Su periodo de aplasia fue desde el día + 7 hasta el día + 13 post - TPH. La recuperación de neutrófilos y plaquetas fue adecuada, presentando recuentos de neutrófilos de >1.500/mm³ y de plaquetas de > 50.000/mm³ en los días + 13 y +16 respectivamente. Sin desarrollo de EICH.

Su requerimiento transfusional total durante la hospitalización hasta la actualidad es de 3 unidades de GRC y 2 unidades de plaquetoféresis previamente irradiados con 30Gy.

La determinación del grupo sanguíneo al día +14 reportó población mixta, es decir, Grupo B en plasma y Grupo O en células, resultado que no se modificó hasta el día +58 en que definitivamente su Grupo sanguíneo era B Rh + (del donante).

El primer estudio medular de control se realizó en

el día +31, el que mostró grumo medular con buena representación, libre de infiltración leucémica, y en el estudio citogenético el 70% de las células analizadas eran del donante (Quimerismo mixto). El paciente fue dado de alta en el día +35 post-TPH.

El segundo aspirado de médula ósea fue efectuado en el día +104 post-TPH e informó Médula ósea con hipocelularidad moderada, sin blastos ni mielema. Citogenéticamente, sus células eran 100% del donante, con cariotipo masculino 46XY. Su grupo sanguíneo continuó siendo B Rh +. Test de coombs directo e indirecto negativos. En sangre periférica: Hto. 38% y hemoglobina 14 g/dl, plaquetas 131.000, Leucocitos 3.600 con Neutrófilos 61%.

Actualmente el paciente se encuentra en el día +181 post TPH, en buenas condiciones clínicas y en remisión hematológica de su enfermedad de base. Presenta recuentos normales en sangre periférica, mantiene grupo sanguíneo B positivo (donante), Test de Coombs directo e indirecto negativos y no ha requerido hemotransfusión desde la hospitalización. (Figs. 1 y 2)

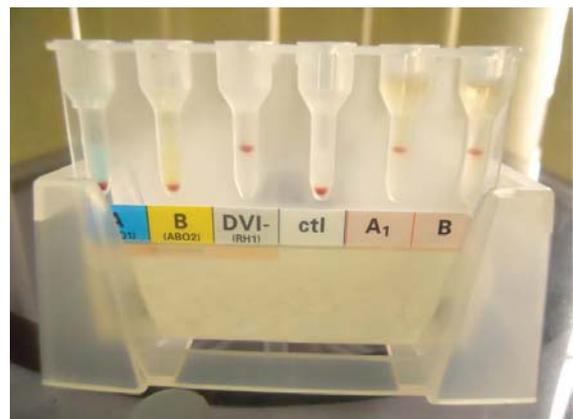


Fig. 1.- Determinación del Grupo Sanguíneo previo a su ingreso. O Rh+

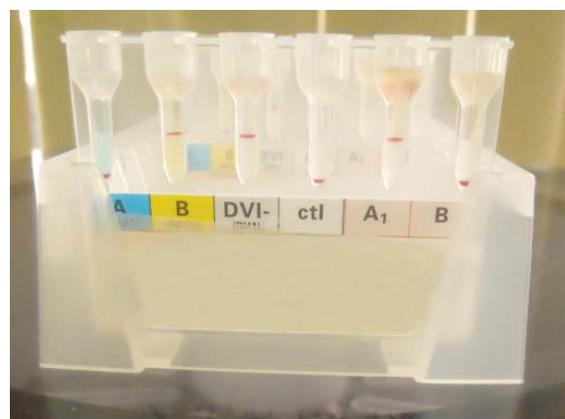


Fig. 2.- Determinación del Grupo Sanguíneo posterior al trasplante. B Rh +

DISCUSIÓN

La barrera de grupo no afecta el porvenir del TPH, pero, además de complicar el proceso de infusión, puede ocasionar manifestaciones hematológicas durante el periodo de recuperación de la función hematopoyética o el de reconstitución inmunológica. Para reducir estas manifestaciones debe seleccionarse rigurosamente el grupo de los componentes sanguíneos a transfundir, desde la etapa de acondicionamiento hasta la consolidación de una quimera estable, con cambio completo del grupo ABO y comprobación de que la prueba directa de antiglobulina es negativa.¹³

El uso de ciclosporina A para profilaxis de EICH, existiendo Incompatibilidad ABO, en el marco de un TPH con régimen condicionante mieloablativo, se ha descrito asociada a un retardo en el funcionamiento en la serie roja en la médula trasplantada, siendo la complicación más grave descrita la aplasia pura de serie roja, con una incidencia menor al 3%; por su parte, el TPH con esquemas no mieloablativos obtiene adecuada actividad supresora sobre la población linfocitaria T del receptor, pero una supresión menos efectiva de la población B remanente y en la producción de aglutininas naturales contra determinantes antigénicos eritrocitarios expresados por las stem cells del donante.³

INCOMPATIBILIDAD MAYOR. ACTITUD TERAPEÚTICA.

En incompatibilidad mayor, si el título de iso-hemaglutininas es superior a 1:256 debe procederse en el receptor:

1. A la reducción de iso-hemaglutininas por recambio plasmático, el día previo al trasplante y el día del trasplante, para lograr menos de 1:16.
2. Realizar la deseritrocitación del componente a trasplantar, teniendo en cuenta que no se debe perder en este procedimiento más de 20% de las células mononucleares, de la cifra mínima recomendada para garantizar el injerto (médula ósea > 2 x 10⁸/Kg de peso del receptor; sangre periférica movilizada > 6 x 10⁸/ Kg del receptor, sangre de cordón umbilical > 3.0 x 10⁶/Kg. de CD34+). La contaminación de células eritroides del producto no debe superar los 10 ml.

En casos de títulos elevados y persistentes de Ac anti A/B, se requerirá plasmaféresis del receptor y tratamiento inmunosupresor.

El Soporte Transfusional antes y posterior al TPH se realizará según la tabla.^{1,13,14}

Tabla 1 MANEJO TRANSFUSIONAL EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON INCOMPATIBILIDAD ABO

	RECEPTOR	DONANTE	G. ROJOS	PLAQ/PLASMA
Incompatibilidad MAYOR	O	A	O	A, AB
	O	B	O	B, AB
	O	AB	O	AB
	A	AB	A, O	AB
	B	AB	B, O	AB
Incompatibilidad MENOR	A	O	O	A, AB
	B	O	O	B, AB
	AB	O	O	AB
	AB	AB	A, O	AB
	AB	AB	B, O	AB
Incompatibilidad BIDIRECCIONAL	A	B	O	AB
	B	A	O	AB

Se documenta el caso de un paciente trasplantado HLA compatible y ABO incompatible con su donante de stem cells, que obtuvo sus progenitores hematopoyéticos por aféresis de sangre periférica, cuyos títulos de aglutininas anti –A y anti – B no estuvieron elevados, lo que interpretamos influyó notablemente en la evolución.

El Esquema de Acondicionamiento fue no mieloablativo. La recuperación hematológica de la serie eritroide en la médula trasplantada fue rápida y completa.

La buena evolución de nuestro paciente se puede atribuir al esquema de acondicionamiento utilizado, al título de hemaglutininas presentes en el receptor previo al trasplante y al adecuado soporte transfusional.^{3,9,13}

CONCLUSIONES

La incompatibilidad ABO entre donante y receptor no constituye una contraindicación para que un trasplante sea exitoso, la misma que es independiente de incidencia de rechazo del injerto, enfermedad de injerto contra huésped y supervivencia del paciente.

Hay riesgo inminente de complicaciones inmunohematológicas tan severas como la aplasia pura de serie roja, seguramente relacionada a la persistencia de iso-hemaglutininas en el receptor

dirigidas contra alguno de los determinantes antigénicos eritroides del donante.

La reacción hemolítica grave es causada por la infusión de una cantidad inapropiada de eritrocitos. Gran parte de los resultados a largo plazo, en cuanto

a recuperación hematológica e inmunológica, reflejados en la independencia transfusional, dependen de políticas transfusionales específicas, desde el momento del diagnóstico del enfermo hasta la consolidación de su tratamiento.

Bibliografía

- 1.- Gómez-Morales E. Importancia del Fenotipo Eritrocitario en el trasplante de células hematopoyéticas. *Gac Méd Méx.* 2004; 140(3): 357- 359.
- 2.- Indrikovs A. Manejo de las transfusiones/ infusiones en trasplantes alogénicos de células progenitoras hematopoyéticas ABO incompatibles. *Gac Méd Méx.* 2000; 136(2): 9-10
- 3.- Bullorsky E, Shanley C, Stemmelin G, Ceresetto J, Rabinovich O. Aplasia pura de serie roja post – trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas ABO incompatible. *Med. (Buenos Aires).* 2002; 62: 575-577
- 4.- Worel N, Greinix HT, Schneider B. Regeneration of erythropoiesis after related and unrelated donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch jeans problems. *Transf.* 2000; 40:543-550.
- 5.- Yailén L, Hernández T, Rodríguez L. Reacciones adversas postrasnfusionales a componente sanguíneos. *Rev Cubana Farm [revista electrónica]* 2004 [Citado 2010 May 18]; 38(2). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_2_04/far09204.htm
- 6.- Mielcarek M, Leisenring W, Torok-Storb B, Store R. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood.* 2000; 96:1150-1156.
- 7.- Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. Guía sobre la Transfusión de Componentes Sanguíneos y derivados plasmáticos. 3ra ed. Madrid: Gráficas Planisi; 2006.
- 8.- Kupferman MJ, Cipolone KM, Procter JL, Stroncek DF. Comparison of tube and gel red blood cell agglutination techniques in detecting cimeras after major ABO-ismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunoemat.* 1998;14:63-67.
- 9.- Bolan Ch, Leitman S, Griffith L, Wesley R, Procter J, Stroncek D, et al. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2001; 98 (6): 1687 – 1694.
- 10.- Griffith LM, Bolan CD, Stroncek DF, Childs RW, Barrett AJ, Leitman SF. Transfusion requirements for nonmyeloablative (NMBCT) versus myeloablative (BCT) blood stem cell or marrow (BMT) transplantation. *Blood.* 2000; 96: 2834a.
- 11.- Sanz G. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos: más allá de los donantes familiares. Criterios de selección. *Haematolog. /edición española.* 2008; 93: 34 -41.
- 12.- Gómez H, Rivera S, Zavala P. Guía simplificada para la transfusión de sangre y componentes sanguíneos. *Rev Med. IMSS* 2004; 42 (3): 247-258
- 13.- XII Encuentro para la Organización y Administración de la Hemoterapia de la Provincia de Buenos aires. Soporte Transfusional en el Trasplante de Médula ósea; 2008 oct 22 – 24.
- 14.- Carreras E, Salut B, Monserrat R, Sierra J, Urbano – Ispizua A. Manual de Trasplante Hemopoyético. Barcelona: Editorial Antares; 1998; p. 185 – 189.