

Seguimiento inmunohematológico: postrasplante de células progenitoras hematopoyéticas con incompatibilidad ABO bidireccional por leucemia linfoblástica aguda

Karina Alejandra Canché Mena,* América Jazmín Ramírez Carreño,** Javier Bautista Juárez,**
Marcela Elizabeth Núñez Martínez****

RESUMEN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas tiene como objetivo restablecer la función medular e inmune en pacientes que padecen enfermedades hematológicas tanto malignas como benignas. Uno de los estudios realizados en los pacientes postrasplantados de células progenitoras hematopoyéticas es el quimerismo para determinar la presencia del injerto. Presentamos el seguimiento inmunohematológico de un paciente postrasplante de células progenitoras hematopoyéticas con incompatibilidad ABO bidireccional para leucemia linfoblástica aguda con la finalidad de que el lector comprenda la relevancia de la determinación del grupo sanguíneo para una adecuada práctica transfusional en estos pacientes y así evitar futuras reacciones de tipo hemolíticas y, por consiguiente, la pérdida del injerto.

Palabras clave: Células progenitoras hematopoyéticas, quimerismo, incompatibilidad ABO bidireccional, grupo sanguíneo ABO, isohemaglutininas.

Nivel de evidencia: IV

Immunohematological follow-up: post-transplant of hematopoietic stem cells with bidirectional ABO incompatibility for acute lymphoblastic leukemia

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation aims to reestablish the bone marrow and immune function of patients with malignant and benign hematologic disorders. One of the methods used to assess the graft status is the determination of chimerism. The immunohematological follow-up of a patient who underwent bidirectional ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia is presented for the reader to understand the relevance of blood group determination and adequate transfusion practices in these patients in order to avoid hemolytic transfusion reactions and loss of the graft.

Key words: Hematopoietic stem cell, chimerism, bidirectional ABO incompatibility, ABO blood group, isohemagglutinin.

Level of evidence: IV

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) tiene como objetivo restablecer la función medular e inmune en pacientes que padecen enferme-

dades hematológicas tanto malignas como benignas. El trasplante se divide en autólogo y alogénico.^{1,2}

En el autólogo, como el nombre sugiere, se toman CPH de la médula ósea (MO) o sangre periférica (SP) del propio paciente y éstas son trasplantadas.³

* Residente de tercer año de la Especialidad de Patología Clínica. Banco de Sangre, Centro Médico ABC, Campus Observatorio.

** Patóloga Clínica. Jefa del Banco de Sangre, Centro Médico ABC, Campus Observatorio.

*** Químico Farmacéutico Biólogo. Jefe del Banco de Cordón Umbilical, Centro Médico ABC.

**** Patóloga Clínica. Jefa del Laboratorio de Patología Clínica, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 15/01/2018. Aceptado: 15/05/2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Correspondencia: Karina Alejandra Canché Mena
Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, 01120,
Del. Álvaro Obregón, CDMX.
Tel.: 9997437856
E-mail: canchemena_karina@hotmail.com

Abreviaturas:

CPH = Células progenitoras hematopoyéticas.

MO = Médula ósea.

SP = Sangre periférica.

LLA = Leucemia linfoblástica aguda.

HLA = Antígeno leucocitario humano.

EICH = Enfermedad injerto contra huésped.

El trasplante alogénico puede ser:

1. De MO o de SP de donante compatible relacionado: en este trasplante se incluye el uso de productos derivados de un familiar HLA idéntico (antígeno leucocitario humano), por lo general, un hermano, o productos derivados de un familiar HLA compatible (haplo idéntico).⁴
2. De MO o de SP de donante compatible no relacionado.¹

Algunas de las ventajas de realizar un trasplante alogénico incluyen la ausencia de células malignas del injerto, el efecto potencialmente inmunológico del inóculo y el tratamiento de enfermedades hematológicas. Dentro de sus desventajas están la dificultad de encontrar un donador HLA compatible y la posibilidad de desarrollar enfermedad injerto contra huésped (EICH) después del trasplante.²

La respuesta inmune contra los HLA es el principal obstáculo para el trasplante de CPH, ya que se pueden generar respuestas muy importantes, como es el caso de la EICH, así como el rechazo agudo mediado por anticuerpos específicos anti-HLA.⁵ De igual manera, la incompatibilidad del sistema ABO es una barrera importante en el trasplante de CPH, y se presenta con una frecuencia del 30% en donadores relacionados y 50% en donadores no relacionados.⁶

Dentro de la valoración que se realiza antes del trasplante se incluyen el inmunofenotipo eritrocitario tanto en el receptor como en el donador, el rastreo de aloanticuerpos y, si procede, los estudios de linfocitotoxicidad, con la finalidad de predecir la evolución que tomará el trasplante y planear las posibles acciones para evitar las diferencias en el sistema ABO. Estas diferencias se pueden clasificar en:

1. Incompatibilidad mayor: cuando se presentan isohemaglutininas del receptor contra los antígenos eritrocitarios del donador.⁷ Este tipo de incompatibilidad suele encontrarse en los grupos A, B o AB del donador y el grupo O del receptor, así como si el donador fuera AB y el receptor A y B.⁸
2. Incompatibilidad menor: cuando las isohemaglutininas del donador se dirigen contra los antígenos eritrocitarios del receptor.⁷ Esta incompatibilidad ocurre cuando el donador es grupo O y el receptor es A, B o AB, así como en aquellos donadores con grupo A o B cuyo receptor es grupo AB.
3. Incompatibilidad mayor-menor (bidireccional): cuando las isohemaglutininas, tanto del donador como del receptor, están en contra de los antígenos

eritrocitarios del donador y del receptor.⁷ Esta incompatibilidad se encuentra cuando el donador es grupo A y el receptor grupo sanguíneo B y viceversa.⁸

Uno de los estudios realizados en los pacientes postrasplantados de CPH es el quimerismo para determinar la presencia del injerto. El término «quimerismo» o «quimera» se refiere a la capacidad de colaboración de poblaciones celulares que provienen de dos individuos diferentes; puede ocurrir de manera espontánea o secundaria.⁹

El antígeno leucocitario humano es considerado un marcador importante en el trasplante de CPH debido a que la tasa de trasplantes exitosos se correlaciona con este marcador.⁸

Con el objetivo de enfatizar la relevancia de la determinación del grupo sanguíneo, tanto directo como inverso, en los pacientes postrasplantados de CPH para realizar una correcta práctica transfusional, evitar futuras reacciones de tipo hemolíticas y la posible pérdida del injerto, a continuación se presenta el seguimiento del grupo sanguíneo y los resultados del quimerismo en un paciente postrasplantado de CPH con incompatibilidad ABO mayor-menor.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de siete años de edad, originario y residente de Guadalajara, con los siguientes antecedentes de importancia: bisabuela materna con diagnóstico de cáncer gástrico, abuela paterna con soplo cardíaco; sin otro antecedente de importancia; con grupo sanguíneo B, Rh (D) positivo.

En agosto de 2010 fue diagnosticado con leucemia linfoblástica aguda pre-B y recibió 60 ciclos de quimioterapia, terminando en abril de 2013. Posteriormente, se mantuvo en vigilancia. A finales de 2014 presentó crecimiento testicular secundario a infiltración leucémica, por lo que se realizó aspirado de MO, que reveló 90% de blastos; por ello, se le administró un nuevo esquema de quimioterapia y 11 sesiones de radioterapia; alcanzó la remisión completa en enero de 2015.

Continuó con dosis de mantenimiento de quimioterapia y se protocolizó para trasplante de CPH. En ausencia de un familiar compatible, se optó por realizar un trasplante con donador haplo idéntico no relacionado. Se llevó a cabo acondicionamiento con radioterapia corporal fraccionada en tres dosis y quimioterapia a base de ciclofosfamida y etopósido más protección con sodio 2-mercaptoetanosulfonato. Se efectuó profilaxis con ciprofloxacino, fluconazol y aciclovir.

El 20 de octubre de 2015 se realizó infusión de CPH obtenidas de MO de donador alogénico no relacionado, con grupo del donador A Rh (D) positivo, grupo del receptor B Rh (D) positivo, por lo que se consideró incompatibilidad bidireccional. Para la infusión de las CPH, se deseritrocitó la unidad, logrando remover 300 mL de glóbulos rojos; debido al título de isohemaglutininas en el suero del receptor (Anti-A 1:8), no se consideró necesario hacer recambio plasmático. Para llevar a cabo el trasplante, se administró premedicación y se infundió un volumen total de 418 mL, con una cuenta de CD34+ de $5.74 \times 10^6/\text{kg}$ de peso del receptor. Al día siguiente, se inició profilaxis para EICH con metotrexato.

En el día +14 (3 de noviembre de 2015) se documentó injerto mieloide con neutrófilos de $600/\mu\text{L}$ y anemia severa, con una hemoglobina de 7 g/dL, por lo que se transfundió con concentrado eritrocitario de grupo sanguíneo B Rh (D) positivo, leucodepletado e irradiado.

Veinticuatro horas después de la transfusión del concentrado eritrocitario, presentó ictericia y se le solicitaron estudios de laboratorio, con bilirrubinas totales de 1.7 mg/dL, bilirrubina indirecta de 1.2 mg/dL y determinación de antiglobulina directa positiva, con titulación de 1:2, resultados compatibles con hemólisis intravascular. La determinación del grupo sanguíneo ABO directo e inverso mostró una imagen incongruente. Se dio manejo con gammaglobulina y metilprednisolona, con remisión del cuadro.

El 5 de noviembre de 2015 se reportó un quimerismo postrasplante con 100% de células del donador, confirmando el injerto. El 18 de noviembre de 2015 fue egresado en buenas condiciones clínicas y con resultados de laboratorio dentro de los parámetros normales, con prueba de antiglobulina directa con titulación positiva 1:1. Respecto al grupo sanguíneo ABO, éste se reportó como resultado incongruente desde su egreso hasta enero de 2016, cuando se reportó el grupo sanguíneo como A Rh (D) positivo (grupo sanguíneo del donador de CPH), considerando sólo la determinación directa.

El 18 de marzo de 2016, el paciente fue hospitalizado por presentar palidez generalizada, leucocitos de $2.1/\mu\text{L}$, hemoglobina de 5.4 g/dL, hematocrito de 15.6%, plaquetas de $69 \times 10^3/\mu\text{L}$. Se realizó determinación del grupo sanguíneo, donde se reportó incongruencia por quimerismo, determinación de antiglobulina directa positiva, por lo que se decidió su ingreso para vigilancia y realizar aspirado de MO. Fue tratado con gammaglobulina; posteriormente, rituxi-

ma y metilprednisolona, con evolución satisfactoria. Por este motivo fue egresado.

El 19 de marzo de 2016 se le solicitó un estudio de quimerismo, donde se reportó 20% de células del donador con un 80% de células del receptor. El seguimiento del grupo sanguíneo continuó siendo completamente incongruente hasta el 7 de abril de 2016. El 14 de abril de ese año se reportó el grupo sanguíneo como incongruente, con una doble población tanto de eritrocitos del grupo sanguíneo del donador como del receptor, con un quimerismo de 20% de células del donador y 80% de células del receptor. El 22 de abril de 2016 se realizó una nueva determinación de grupo sanguíneo ABO y Rh (D) como seguimiento, en el que se reportó como B positivo.

En el seguimiento del 15 de junio de 2016, se determinó una doble población en el grupo sanguíneo, con eritrocitos tanto de grupo A como de grupo B, con ausencia de isohemaglutininas y un quimerismo de 100% de células del donador; se repitió la prueba en julio, con los mismos resultados, con determinación de antiglobulina directa con titulación de dos. El 19 de agosto de 2016 se llevó a cabo la determinación del grupo sanguíneo, que mostró una imagen en el grupo directo de A, con un grupo inverso sin evidencia de aglutinación, el cual fue reportado como incongruente, con determinación de antiglobulina directa negativa.

Un año postrasplante (7 de octubre de 2016), nuevamente se solicitó determinación directa e inversa de grupo sanguíneo ABO y Rh (D), el cual continuó siendo incongruente, con una imagen de grupo directo A, Rh (D) positivo, con ausencia de aglutinación en el grupo inverso, con un quimerismo al 100% (Cuadro I).

DISCUSIÓN

En un trasplante alogénico de CPH se busca sustituir el sistema hematopoyético del receptor por el del donador. Se espera que todos estos cambios ocurran de manera paulatina y que en algún momento se encuentren células de ambas partes, tanto del donador como del receptor.

A lo largo de todo el proceso del trasplante se pueden hallar varios grados o tipos de quimerismo, como en el caso antes presentado, dependiendo de la cantidad de células del donador detectadas en el receptor. Éstas se pueden clasificar en:

- Quimerismo completo: se encuentra el 100% de células del donador en el receptor.

Cuadro I. Determinación del grupo sanguíneo ABO y factor Rh (D).

Fecha de estudio	Anti- A	Anti- A, B	Anti- B	Auto testigo	GR A1	GR A2	GR B	GR O	Anti-Rh (D)	Control Rh	Resultado
20/10/15	-	4+	4+	-	3+	+	-	-	4+	-	B positivo
04/11/15	-	4+	4+	-	-	-	-	-	4+	-	Incongruencia
09/11/15	4+	4+	4+	+	2+	1+	-	-	4+	-	Incongruencia
12/11/15	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	4+	-	AB positivo
18/11/15	4+	4+	4+	+	4+	+	1+	-	4+	-	Incongruencia
23/11/15	2+	4+	2+	-	2+	1+	1+	-	4+	-	Incongruencia
30/11/15	4+	4+	2+	-	+	±	+	-	4+	-	Incongruencia
05/01/16	4+	4+	-	-	-	-	-	-	2+	-	Incongruencia
18/03/16	3+	4+	3+	2+	2+	2+	2+	2+	4+	+	Incongruencia
21/03/16	2+	4+	4+	3+	4+	3+	4+	3+	4+	+	Incongruencia
22/03/16	2+	4+	4+	3+	4+	3+	3+	3+	4+	1+	Incongruencia
24/03/16	2+	4+	4+	3+	4+	3+	3+	3+	4+	2+	Incongruencia
26/03/16	1+	4+	4+	3+	3+	3+	2+	+	4+	+	Incongruencia
31/03/16	2+	4+	4+	3+	3+	3+	3+	2+	4+	2+	Incongruencia
07/04/16	2+	4+	4+	2+	2+	1+	-	-	4+	1+	Incongruencia
14/04/16	±	4+	4+	±	+	±	-	-	4+	-	Incongruencia
22/04/16	-	4+	4+	±	-	-	-	-	4+	-	B positivo
15/06/16	4+	4+	1+/DP	-	-	-	-	-	4+	-	Incongruencia
19/08/16	4+	4+	-	-	-	-	-	-	4+	-	Incongruencia
07/10/16	4+	4+	-	-	-	-	-	-	4+	-	Incongruencia

DP = doble población, GR = glóbulos rojos.

- Quimerismo mixto: se pueden hallar células de ambas partes, tanto del donador como del receptor.
- Quimerismo dividido o *splits*: aquí observamos una línea celular del donador y otra línea completa del receptor.
- Microquimerismo: cuando detectamos un número muy pequeño de células del donador, menos del 1%.¹⁰

Se considera que la recuperación a nivel hematológico se presenta cuando el injerto ya está bien establecido; esto se manifiesta cuando existe un recuento de neutrófilos de más de 500/ μ L y el recuento en las plaquetas es mayor de 20,000/ μ L, sin requerimientos de transfusión. En el caso de los pacientes con incompatibilidad ABO, el cambio de grupo sanguíneo es dato sugestivo de injerto.

Habitualmente, se espera detectar el injerto granulocítico en el noveno a duodécimo día postinfusión, y el plaquetario en el día +14, cuando se infunden CPH de sangre periférica, mientras que, cuando se infunden CPH de MO, el injerto es esperado en el día +17.

En aquellos pacientes en los que la incompatibilidad del sistema ABO no se maneja de manera ade-

cuada, se pueden producir complicaciones como la hemólisis inmediata o tardía. Las acciones principales para evitar estas complicaciones son incluir un programa de terapia transfusional para el paciente y un manejo específico para eliminar las isohemaglutininas del receptor o del donador y una deseritrocitación del producto a infundir.²

En quienes serán sometidos a trasplante con incompatibilidad ABO, en primera instancia se deben determinar las isohemaglutininas en el receptor para definir el plan terapéutico de soporte transfusional en el paciente. Si es una incompatibilidad mayor, con títulos de isohemaglutininas de 1:256, se deben disminuir esas cifras mediante recambio plasmático un día antes y el mismo día del trasplante, y realizar una deseritrocitación del producto antes del trasplante.⁷

En la incompatibilidad menor, si el título de las isohemaglutininas es de 1:128 o mayor, se debe eliminar el plasma de la médula a trasplantar y realizar un intercambio de eritrocitos profiláctico para recibir un esquema inmunosupresor para EICH leve.

En la incompatibilidad mayor-menor, tal como sucedió en el paciente del caso clínico, se debe realizar la titulación de isohemaglutininas; posteriormente, deseritrocitar y eliminar el plasma de la MO antes de la infusión, así como un intercambio de eritrocitos

del receptor y un recambio plasmático si el título de las isohemaglutininas es mayor de 1:256 del receptor. Esto último no fue necesario en este caso debido al título bajo de isohemaglutininas anti-A (1:8).

La vigilancia del receptor desde el punto de vista inmunológico debe iniciarse a partir de las dos semanas del trasplante; lo importante es tener una titulación de isohemaglutininas menor de 1:16. Un marcador elemental para el éxito del trasplante, como se observa en el caso clínico, es el seguimiento del cambio de grupo del receptor por el del donador, el cual debe buscarse durante todo el periodo postrasplante, en concordancia con el seguimiento del quimerismo.⁷

En cuanto a los pacientes que han sido trasplantados con células hematopoyéticas alogénicas, es posible identificar el quimerismo en los glóbulos rojos, sobre todo cuando ha existido incompatibilidad o disparidad en el grupo sanguíneo ABO y Rh del donador y el receptor.¹¹

CONCLUSIÓN

Un aspecto importante del seguimiento de un paciente postrasplantado de CPH con incompatibilidad ABO entre el donador y receptor es la determinación del grupo sanguíneo ABO directo e inverso, así como el Rh (D) del receptor, lo cual es fundamental para realizar una práctica transfusional correcta en estos pacientes y evitar reacciones de tipo hemolítico y, con ello, poner en riesgo el injerto. La implementación de diversas técnicas de inmunohematología es vital para resolver las discrepancias del grupo directo e inverso que puedan presentar los pacientes y proporcionar un resultado correcto

al médico de trasplante, ya que, aunado al quimerismo, juega un papel importante para el ajuste en la terapia farmacológica empleada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaytán-Morales F. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pediatría. *GAMO*. 2013; 12 (3): 174-181.
2. Oliveros-Alvear JW, Sandoval-Carrasco C, Cires-Drouet RS, Blum-Maridueña MA, Tafur-Chang AJ. Trasplante de células hematopoyéticas. *Revista Medicina*. 2003; 9 (2): 174-185.
3. Lennard AL, Jackson GH. Stem cell transplantation. *BMJ*. 2000; 321 (7258): 433-437.
4. Fabricius WA, Ramanathan M. Review on haploidentical hematopoietic cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Adv Hematol*. 2016; 2016: 5726132.
5. Martínez-Alvarez JC, Arrazola-García A. El papel del sistema HLA en el trasplante de células progenitoras Hematopoyéticas. *Rev Mex Med Trans*. 2009; 2 (Supl 1): S38-S42.
6. Rowley SD, Donato ML, Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46 (9): 1167-1185.
7. Gómez E, Sánchez E, Pedraza M, Pizzuto J. Incompatibilidad ABO en trasplante de células hematopoyéticas. *Revista de Hematología*. 2001; 2: 55-58.
8. Daniel-Johnson J, Schwartz J. How do I approach ABO-incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation? *Transfusion*. 2011; 51 (6): 1143-1149.
9. Khan F, Agarwal A, Agrawal S. Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34 (1): 1-12.
10. Pérez C, Alfaro J, Larrondo M. Estudio de quimerismo: aplicación en pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. *Rev Hosp Clin Univ Chil*. 2006; 17: 129-134.
11. Ruiz-Argüelles GJ, Bordes-Aznar J, Díaz-Caballero N, Ruiz-Delgado GJ. La importancia del quimerismo en medicina. *Gac Med Mex*. 2004; 140 (5): 573-575.