

IMPORTANCIA DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

I. Importancia del fenotipo eritrocitario en el trasplante de células hematopoyéticas

Enrique Gómez-Morales*

Introducción

La herencia a 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 trasplante de células hematopoyéticas (TCH) tener un donador HLA idéntico con diferente grupo sanguíneo al del receptor. Se conoce que las células linfohematopoyéticas primitivas no expresan antígenos de serie eritroide, por lo tanto la incompatibilidad en el sistema ABO no excluye un trasplante alogénico, diferencia que puede ocurrir con una frecuencia de 20%. La incompatibilidad en el sistema ABO aumenta el riesgo de fracaso del trasplante, puede provocar una reacción hemolítica a la transfusión intensa, lo relevante para el clínico es que esta diferencia puede ser anticipada y reducida a su mínima expresión con políticas transfusionales estrictas del centro de trasplante.

Efecto de la incompatibilidad ABO

Las complicaciones inherentes a la incompatibilidad en el sistema ABO, durante un TCH son: hemólisis inmediata, hemólisis tardía y retraso en el inicio de la eritropoyesis, lo que aumenta el riesgo de fracaso del trasplante, estas complicaciones se originan por diferencias en el sistema sanguíneo ABO, las que se clasifican en:

- Incompatibilidad mayor, en este caso las isohemaglutininas del receptor están dirigidas contra los antígenos de los eritrocitos del donador ejemplo: Receptor O y donador A.
- Incompatibilidad menor, en este caso las isohemaglutininas del donador se dirigen contra los antígenos eritroides del receptor, ejemplo: receptor B y donador O.
- Incompatibilidad mixta, en donde las isohemaglutininas tanto de donador como del receptor, se dirigen en contra de los antígenos eritrocitarios del donador y receptor, respectivamente, ejemplo: receptor A y donador B.

El manejo de la incompatibilidad ABO

Estas complicaciones pueden reducirse a través de políticas de medicina transfusional mismas que deben aplicarse en el momento del diagnóstico del enfermo susceptible a un trasplante, las cuales tienen como objetivo disminuir el riesgo de aloinmunización y el fracaso del trasplante, lo que se logra al aplicar componentes sanguíneos que sean ABO compatibles, con las dosis de los componentes óptimos (en plaquetas $> 5 \times 10^{11}/L$) y al evitar la transfusión de familiares consanguíneos directos.

Una vez definido el binomio donador – receptor de TCH 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 isohemaglutininas sea menor a 1:16, en el momento del trasplante.

En incompatibilidad mayor si el título de isohemaglutininas es superior a 1:256 debe procederse en el receptor primero a la reducción de isohemaglutininas a través del procedimiento de recambio plasmático, el día previo al trasplante y el día del trasplante, para lograr menos de 1:16. Segundo realizar la deserytrocitación del componente a trasplantar, teniendo en cuenta que no se debe perder en este procedimiento más de 20% de las CMN de la cifra mínima sobre la recomendada para garantizar el injerto (médula ósea $> 2 \times 10^8$ CMN/Kg. del receptor; sangre periférica movilizada con $> 6 \times 10^8$ CMN/Kg. del receptor, sangre de cordón umbilical $> 3.0 \times 10^6$ Kg de CD34+), esto se puede realizar a través de los métodos de centrifugación o bien de sedimentación, con el objetivo de tener una contaminación mínima de células eritroides, idealmente en una cifra menor a 10 ml.

En incompatibilidad menor un título de isohemaglutininas $> 1:128$, requiere intervención en cuyo caso primero se recomienda un intercambio de eritrocitos profiláctico que sustituya cerca de 80% de la masa eritroide del paciente por componente grupo sanguíneo O y posteriormente debe eliminar el plasma de la médula a trasplantar, con las mismas consideraciones previas.

* Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

En incompatibilidad mayor/menor, se recomienda hacer una titulación apropiada de las isohemaglutininas del donador y el receptor, hacer una depleción de eritrocitos y plasma de la médula antes de la infusión, realizar un intercambio de eritrocitos del receptor antes del trasplante, y un recambio plasmático si el título de isohemaglutininas en el receptor es superior a 1:256, los componentes eritroides O y plasma / plaquetas AB son el soporte transfusional que deben efectuarse en estos enfermos.

Inmunofenotipo de serie roja y rastreo de aloanticuerpos

Dentro de las múltiples valoraciones previas al trasplante que tiene que llevar a cabo el binomio receptor - donador, está la determinación del inmunofenotipo de serie roja, así como el rastreo de aloanticuerpos y si procede los estudios de linfocitotoxicidad. Los cuales definen el nivel de isohemaglutininas en el receptor y el donador, lo que permite predecir el riesgo de complicaciones hemolíticas y planear con toda oportunidad las estrategias para superar las diferencias en el sistema sanguíneo ABO.

Una vez realizado el trasplante la vigilancia del receptor en el aspecto inmunohematológico debe iniciarse a partir de la segunda semana del trasplante y para ello es necesario el conteo de reticulocitos, marcadores indirectos de hemólisis (bilirrubina indirecta, deshidrogenas láctica, haptoglobinas) y una evaluación de aloanticuerpos, hasta por los siguientes tres meses. Se debe recordar que es posible tener un rebote de isohemaglutininas un par de semanas después del procedimiento, por lo que debe mantenerse una vigilancia constante.

Se ha tratado de relacionar el fracaso de injerto con la incompatibilidad al sistema sanguíneo ABO, el cual probablemente resulte del uso de un régimen de acondicionamiento inmunosupresor inadecuado, en la actualidad éste no debe ser un inconveniente para llevar a buen término un TCH.

Aspectos biológicos

El apoyo transfusional en enfermos con incompatibilidad ABO requiere una estrecha atención a las isohemaglutininas del binomio donador - receptor y a los linfocitos del donador contenidos en el inoculo de células hematopoyéticas para evitar la reacción hemolítica aguda o tardía. Los linfocitos viables en el inoculo de las células hematopoyéticas son capaces de producir transitoriamente anticuerpos del tipo del donador. Esto es importante en la clínica sólo si la tercera parte de la infusión de células rojas del tipo sanguíneo del receptor son administradas durante las primeras semanas después del trasplante, debido al potencial efecto supresor de las isohemaglutininas en el

injerto eritroide, la infusión de productos sanguíneos que contienen plasma con altos títulos de anticuerpos dirigidos contra las células eritroides del tipo del donador también deben evitarse.

La incompatibilidad al sistema ABO, no es una barrera para que todo enfermo con un trastorno hematológico primario letal a corto plazo, deba considerarse candidato a trasplante de células hematopoyéticas como una alternativa con alta probabilidad de éxito, porque los logros en la identificación de donadores no relacionados y los nuevos regímenes de acondicionamiento han ampliado las posibilidades de trasplante a más de 60% de los enfermos, por tanto estas políticas deben estar en Centros Hematológicos ante esta posibilidad terapéutica.

Referencias

1. **Kalaycioglu M, Copelan E, Avalos B, et al.** Survival after ABO incompatibility allogeneic bone marrow transplant after a preparative regimen of busulfan and cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:105-110.
2. **Benjamin RJ, McGurk S, Ralston MS, et al.** ABO incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation. *Transfusion* 1999;39:179-187.
3. **Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum DW, et al.** Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood* 1989;73:606-613.
4. **Deeg HJ, Self S, Storb R, et al.** Decreased incidence of marrow graft rejection in patients with severe aplastic anemia: Changing impact of risk factors. *Blood* 1986;68:1363-1368.
5. **Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL et al.** Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1519-1538.
6. **Salmon JP, Michaux S, Hermanne JP, et al.** Delayed massive immune hemolysis mediated by minor ABO incompatibility after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 1999;39:824-827.
7. **Sniecinski I.** Management of ABO Incompatibility in Allogeneic Bone Marrow Transplantation. Chapter 35, en Forman SJ, Blume KG, Thomas ED. *Bone Marrow Transplantation*. 1994. Blackwell Scientific Publications. Pp 497-503.
8. **Mayer G, Wernet D, Notrthoff H, Schneider W.** A simple technique of red cell removal in major ABO incompatible bone marrow transplantation. *Vox Sang* 1994;66:112-116.
9. **Sniecinski I, Oien L, Petz LD, Blume KG.** Immunohematologic consequences of major ABO mismatched bone marrow transplantation. *Transplantation* 1988;45:530-533.
10. **Benjamin RJ, Connors JM, McGurk S, et al.** Prolonged erythroid aplasia after major ABO mismatched transplantation for chronic myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998;4:151-156.
11. **Worel N, Greinix HT, Schneider B, et al.** Regeneration of erythropoiesis after related and unrelated donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion* 2000;40:543-550.
12. **Leo A, Mytilineos J, Voso MT, et al.** Passenger lymphocyte syndrome with severe hemolytic anemia due to an anti-Jk^a after

- allogeneic PBPC transplantation. Transfusion 2000;40:632-636.
13. **Greeno EW, Perry EH, Ilstrup SJ, Weisdorf DJ.** Exchange transfusion the hard way: massive hemolysis following transplantation of bone marrow with minor incompatibility. Transfusion 1996;36:71-74.
 14. **Dragani A, Angelini A, Iacone A, et al.** Comparison of five methods for concentrating progenitor cells in human marrow transplantation. Blut 1990;60:278-281.
 15. **Sniecinski I, Park HS, Nowicki B, et al.** Bone marrow processing for transplantation: comparison of two automated techniques. Transfusion 1992;32 (suppl):605.