

# TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA COM INCOMPATIBILIDADE ABO MAJOR. Experiência da UTM do Centro de Lisboa do IPOFG

RUI COELHO, ISABEL CUNHA, INÊS NOLASCO, ALEXANDRA MACHADO, MANUEL ABECASSIS

Serviço de Imuno-Hemoterapia do Hospital de Santa Maria. Serviço de Imuno-Hemoterapia do Hospital de Egas Moniz. Unidade de Transplante de Medula Óssea (UTM) – Centro de Lisboa do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Lisboa.

## RESUMO

Avaliaram-se, em estudo retrospectivo, treze doentes submetidos a transplante de medula óssea (TMO), HLA A e B idêntico, com cultura mista linfocitária negativa e incompatibilidade major no sistema ABO. A técnica de depleção eritrocitária mais utilizada foi a da sedimentação por gravidade pelo *hydroxyethyl starch* (11/13): obteve-se uma remoção de 90% – correspondente a um volume eritrocitário residual de 27,4 ml – e uma recuperação de células nucleadas de 76% (valores médios). Todos os doentes foram hiperhidratados e receberam profilaxia com corticoesteróides antes da infusão da medula óssea. Considerando os principais problemas imuno-hematológicos associados a este tipo de transplante, verificámos que sete doentes desenvolveram algumas complicações, e destes só um com consequências a longo prazo. Em comparação com o grupo controlo, ABO idêntico e com incompatibilidade minor, o grupo estudado teve atraso no início da eritropoiese e maior suporte transfusional em eritrócitos. Concluímos que a incompatibilidade ABO major não constitui um impedimento ao sucesso do TMO na maioria dos doentes.

## SUMMARY

### Bone marrow transplantation with major ABO blood group incompatibility

Thirteen patients submitted to major ABO incompatible, HLA A and B identical, mixed lymphocyte culture negative bone marrow transplantation (BMT) were retrospectively evaluated. Gravity sedimentation by hydroxyethyl starch was used in almost all cases to deplete erythrocytes from bone marrow (12/13): a removal rate of 90% – corresponding to an erythrocyte residual volume of 27.4 ml – and a nucleated cell recovery of 76% (mean values) were obtained. All patients underwent a hyperhydration regimen and received corticosteroid prophylaxis before bone marrow infusion. Considering the most important immunohematological problems associated to this type of transplant we verified that seven patients developed minor complications, and among them only one had long term consequences. In comparison with the control group, ABO identical and with minor incompatibility, the study group had delayed onset of erythropoiesis and needed greater erythrocyte transfusion support. We concluded that major ABO incompatibility does not constitute a drawback to BMT success in most patients.

## INTRODUÇÃO

Inicialmente considerada como uma contra-indicação ao transplante de medula óssea (T.M.O.) a incompatibilidade ABO major revelou-se mais tarde como um problema resolúvel através da remoção de anticorpos ABO no receptor e/ou da depleção eritrocitária da medula óssea (M.O.). Apesar disso o aumento “rebound” de anticorpos, no primeiro caso, e o volume eritrocitário residual, no segundo, justificam a ocorrência de efeitos adversos como a hemólise, a persistência de aglutininas e o atraso do início da eritropoiese.

Este tipo de transplante não tem maior incidência de rejeição de enxerto nem apresenta uma sobrevida diminuída dos doentes por comparação com aqueles que receberam T.M.O. ABO idêntico ou com incompatibilidade ABO minor.

Apesar da casuística ser ainda reduzida decidimos avaliar, retrospectivamente, os treze primeiros doentes transplantados com incompatibilidade ABO major – em comparação com os restantes doentes – no que respeita aos três parâmetros acima referidos, ao suporte transfusional e à depleção eritrocitária da M.O. pelo *Hydroxiethyl Starch* (H.E.S.).

## MATERIAL E MÉTODOS

### DOENTES

Foram consultados os processos relativos aos treze doentes (oito do sexo masculino e cinco do feminino) submetidos a

T.M.O. HLA A e B idêntico, com cultura mista linfocitária (C.M.L.) negativa e incompatibilidade ABO major. Estes doentes receberam 13 T.M.O. e 2 *Reforços de Células* (infusão de células medulares do mesmo dador sem condicionamento) no período compreendido entre Maio de 1987 e Outubro de 1990. Os diagnósticos respectivos estão indicados no Quadro 1.

O regimen de condicionamento compreendeu a ciclofosfamida (CFF) associada ao bussulfan (Bu) ou irradiação corporal total (ICT), excepto no doente UPN 6 que foi preparado só com CFF. A profilaxia da doença de enxerto-contrá-hospedeiro (D.E.C.H) englobou sempre ciclosporina. Todos os doentes iniciaram um regimen de hiperhidratação 24 horas antes do T.M.O. – 3.000 cc de dextrose a 5% em soro fisiológico por m<sup>2</sup> de superfície corporal e infusão de 50 cc de manitol hipertónico a 20% – e receberam 125 mg de succinato de metilprednisolona por via endovenosa 1 hora antes da infusão da M.O.. No Quadro 1 descrevem-se os grupos sanguíneos ABO e RH dos receptores e respectivos dadores de M.O.. Considerámos como grupo controlo os trinta e sete doentes sujeitos a T.M.O. efectuados no mesmo período de tempo, HLA A e B idêntico com C.M.L. negativa e sem incompatibilidade ABO ou com incompatibilidade minor.

### METODOLOGIA DE ESTUDO

**1. Depleção eritrocitária pelo HES** — Utilizando-se a técnica de sedimentação pelo HES descrita por Dinsmore, calculou-se a percentagem de remoção eritrocitária, o volume residual de

QUADRO 1 – Doentes submetidos a TMO com incompatibilidade ABO major

UPN	Diagnóstico	Grupos ABO e RH	
		Receptor	Dador
06	AA	O -	A +
12	LMA	O +	A +
22	SMD	A +	B +
23	LLA	O +	B +
25	LMC	O +	B +
27	LLA	A +	B +
31	MM	B +	A +
35	LLA	A +	B +
39	LL	O +	A +
41	LMC	O +	A +
43	LMC	O +	A -
45	LMC	A +	B +
50	LMA	A +	B +

UPN (Unique Patient Number) – Número do doente na Unidade  
 AA – Anemia Aplástica; LLA – Leucémia Linfoblástica Aguda  
 LMC – Leucémia Mielóide Crónica; LMA – Leucémia Mieloblástica Aguda; SMD – Síndrome Mielodisplásico; LL – Linfoma Linfoblástico  
 MM – Mieloma Múltiplo

QUADRO 2 – Sedimentação pelo HES (12 M.O)

Contaminação eritrocitária volume residual (ml): 27,4±13,5 remoção (%): 92,4±3,6 eritrócitos infundidos (ml/Kg): 0,18
Recuperação células nucleadas (%) 76,2±9,8
Número de células injectadas (cél/Kg) 2,16±0,48

valores médios ± desvio-padrão

eritrócitos e a percentagem de recuperação de células nucleadas em doze M.O. (11 T.M.O. e 1 Reforço de Células).

Dois doentes, cujas M.O. foram processadas no separador celular de fluxo descontínuo Haemonetics H-30, não são incluídos nesta análise (UPN's 22 e 45).

**2. Ocorrência de hemólise aguda e/ou tardia** — Constatámos a ocorrência de hemólise de acordo com os parâmetros clínico-laboratoriais clássicos (hemoglobina, bilirrubina, LDH, etc).

**3. Início da hematopoiese** — Avaliámos ambos os grupos considerando o dia pós-transplante em que se verificaram contagens de neutrófilos superiores ou iguais a 500/μl, plaquetas superiores ou iguais a 25.000/μl e reticulócitos superiores a 1%.

**4. Persistência de aglutininas** — Registámos o número de dias pós-transplante em que permaneceram detectáveis as aglutininas ABO.

**5. Tipo de suporte transfusional** — Calculámos o volume de eritrócitos e o número de unidades de plaquetas transfundidos por doente no período pós-transplante e comparámo-lo com os do grupo controlo.

## RESULTADOS

**1. Depleção Eritrocitária** — Foram sedimentadas por gravidade pelo HES doze medulas. A remoção eritrocitária média foi de 92,4%±3,6, tendo sido infundidos 0,55 ml±0,18 de eritrócitos por Kg de peso. O número médio de células nucleadas colhidas foi de 2,9x10<sup>6</sup> por Kg, com uma recuperação de 76,2%±9,8 após

a sedimentação, correspondendo a um número de células injectadas de 2,16±0,48 por KG (Quadro 3).

**2. Hemólise Aguda** — Ocorreu um episódio de hemólise aguda no doente UPN 43 a quando de Reforço de células no dia +27. Foram infundidos 0,9 ml eritrócitos por Kg de peso (total de 51,3 ml), apresentando o doente um título de aglutininas anti-A de 8 nessa data.

QUADRO 3 – Início da hematopoiese (sangue periférico)

	Tempo de recuperação (dias)		
	g. estudo	g. controlo	p.
Neutrófilos ≥500/μl	24,4±11,7	20,9±6,2	0,096 (n.s.)
Plaquetas ≥ 25,000/μl	31,7±22,0	23,8±16,6	0,099 (n.s.)
Reticulócitos >1%	66,3±109,0	24,7± 10,8	0,018 (s.)

Valores médios ± desvio-padrão  
 p <0,05

**3. Hemólise retardada** — O doente UPN 25 registou uma diminuição acentuada de Hemoglobina-menos 4 g/dL no dia +87 — durante um período de cerca de 40 dias, correspondendo a um episódio retardada documentado laboratorialmente.

**4. Início da hematopoiese** — No que se refere ao início da mielopoiese e da megacario-poiese não se observaram diferenças significativas entre os grupos estudados, ao contrário da eritropoiese que se iniciou no dia +66 — valor médio — no grupo de estudo e +25 no grupo controlo (Quadro 3).

**5. Persistência de aglutininas** — Em todos os doentes, excepto num, as aglutininas anti-A e anti-B desapareceram até ao dia +60; o doente UPN 6 manteve anti-A até ao dia +418 (Quadro 4).

**6. Tipo de suporte transfusional** — O grupo estudado apresentou um consumo médio individual de 3.046 CC±3,863 de eritrócitos e 55,5 u.±37,0 de plaquetas, enquanto no grupo controlo o consumo foi de 759 cc±986 de eritrócitos e 38,7 u±39,6 de plaquetas. O Quadro 5 apresenta os resultados por Kg de peso de cada indivíduo.

QUADRO 4 – Persistência de aglutininas anti-A e anti-B

Número de dias aglutininas detectáveis: 67,2±71,2		
UPN 06 - 418	UPN 25 - 47	UPN 39 - 20
UPN 12 - 30	UPN 27 - 30	UPN 41 - 30
UPN 22 - 46	UPN 31 - 30	UPN 43 - 30
UPN 23 - 30	UPN 35 - 35	UPN 45 - 60

média ± desvio-padrão

obs: não se referiu UPN 50 por ainda não estar em D+30

Em resumo diremos que sete doentes apresentaram algum tipo de consequência imuno-hematológica da sua incompatibilidade ABO com o dador, embora só um com repercussão a longo termo (Quadro 6).

## DISCUSSÃO

A incompatibilidade ABO major regista-se em 10 a 20% dos transplantes de M.O. HLA idênticos<sup>1</sup>. Os primeiros TMO ABO incompatíveis bem sucedidos foram descritos em 1977/1978<sup>2,3</sup> não se verificando nestes doentes uma maior incidência de rejeição de enxerto ou de D. E. C.H.<sup>4,5</sup>, apesar de diferenças específicas entre os grupos ABO<sup>6</sup>. Consegue-se minimizar os

QUADRO 5 – Terapêutica transfusional

	g. estudo	g. controlo	p
Eritrócitos (cc/Kg peso)	58,49±63,60	1,99±2,54	0,0001 (s.)
Plaquetas (μ/Kg peso)	1,10±0,80	0,87±0,90	0,218 (n.S.)

Valores médios ± desvio-padrão  
p < 0,05

QUADRO 6 – Consequências Imuno-Hematológicas (7 doentes)

UPN 06 – início retardado da eritropoiese (D+424), persistência de aglutininas (mais de 120 dias) e aumento do suporte em Eritrócitos (49 unidades)
UPN 22 – Aumento do suporte em Eritrócitos (17 unidades) hemólise retardada
UPN 31 – aumento do suporte em Eritrócitos (14 unidades)
UPN 41 – início retardado da eritropoiese (D+79)
UPN 45 – aumento do suporte em Eritrócitos (15 unidades)

problemas imuno-hematológicos deste tipo de TMO diminuindo o número de anticorpos ABO em circulação no receptor ou de eritrócitos na M.O. do dador<sup>7-12</sup>.

Neste estudo avaliámos treze doentes submetidos a TMO HLA A e B idêntico com CML negativa e incompatibilidade major no sistema ABO (por vezes associada a minor).

A análise dos resultados obtidos com a técnica de sedimentação pelo HES mostrou serem sobreponíveis aos referidos na literatura no que se refere à recuperação de células nucleadas mas inferiores quanto à contaminação eritrocitária<sup>11,13</sup>.

O único caso de hemólise retardada ocorreu com o *timing* descrito na literatura<sup>14</sup> e deveu-se ao elevado volume de eritrócitos infundidos. A persistência ou retorno de aglutininas ABO pode provocar hemólise retardada e atrasar o início da eritropoiese quando o título é igual ou superior a 16<sup>9</sup> ou até inclusive levar à falência do enxerto<sup>15</sup>. O transplantado deste estudo que manteve anticorpos ABO durante mais de 120 dias foi o único com Anemia Aplástica condicionado somente com CFF.

Embora alguns grupos refiram que a incompatibilidade ABO major pode afectar as três linhagens celulares<sup>15,16</sup> parece mais provável que somente atrase o início da eritropoiese<sup>9,10,14</sup> pelo facto dos precursores da série eritróide exprimirem antígenos ABH<sup>16</sup> (alguns autores discordam<sup>17</sup>). Os nossos resultados confirmam este dado pois constatou-se uma diferença significativa entre ambos os grupos.

Extremamente relevante foi o consumo de eritrócitos no grupo ABO incompatível em que os valores médicos deste conjunto de doentes ultrapassam os do grupo controlo em mais de 2 litros, o que está de acordo com os resultados das literaturas<sup>5,18,19</sup>.

#### AGRADECIMENTOS

Agradece-se a colaboração técnica do Dr. Nuno Miranda, que foi o responsável do tratamento estatístico dos dados.

#### BIBLIOGRAFIA

- BENSINGER WI, BUCKNER CD, THOMAS ED, CLIFT RA.: ABO incompatible marrow transplants. *Transplantation* 1982; 33: 427-429.
- GALE RP, FEIG S, HO W et al.: ABO blood group system and BMT. *Blood* 1977; 50: 185-188.
- BUCKNER CA, CLIFT RA, SAUNDERS JE et al.: ABO-incompatible marrow transplants. *Transplantation* 1978; 26: 233-237.
- HERSCHKO C, GALE RP, HO W, FITCHEN J.: ABH antigens and BMT. *Br J Hematology* 1980; 44: 65-73.
- KOCH PA, BARNESLEY W, SEROTA FT, BALKE MB, AUGUSTUS CS.: ABO mismatched BMT in children. *Exp Hematol* 1978; 7: 9-11.
- REVIRON J, SCHENMETZLER C, BUSSEL A, DEVERGIE A, GLUCKMAN E.: Evidence for different kinds of major ABO incompatibility in transplantation in the management of 62 bone marrow recipients. *Transplantation Proceedings* 1987, XIX (6): 4623-4628.
- LASKY LC, WARKENTIN PL, VERSEY JH, RAMSAY NKC, McGLAVE PB, McCULLOUGH J.: Hemotherapy in patients undergoing blood group incompatible BMT. *Transfusion* 1983; 23: 277-285.
- BENSINGER WI, BAKEN BA, BUCKNER CD, CLIFT RA, THOMAS ED.: Immunoabsorption for removal of A and B blood group antibodies. *New E J Med* 1981; 304: 160-162.
- BRAINE HG, SENSENBRENNER LL, WRIGHT SK, TUTSCHKA PJ, SAVEL R, SANTOS GW.: Bone Marrow Transplantation with major ABO blood group incompatibility using erythrocyte depletion of marrow prior to infusion. *Blood* 1982; 60: 420-425.
- BLACKLOCK HA, PRENTICE RG, EVANS JPM, KNIGHT CBT, GILMORE MJML et al.: ABO incompatible BMT: Removal of red blood cells from donor marrow avoiding recipient antibody depletion. *Lancet* 1982; 2: 1061-64.
- DINSMORE RE, REICH LM, KAPOOR N, GULATI S et al.: ABH incompatible BMT: removal of erythrocytes by starch sedimentation. *Br J Hematol* 1983; 54: 441-449.
- FALKENBURG JHF, SCHAAFSSMA MR et al.: Recovery of hematopoiesis after blood group incompatible BMT with red blood cell depleted grafts. *Transplantation* 1984; 39 (5): 514-520.
- WARKENTIN PL, HILDEN JM, KERSEY JH, RAMSAY NKC, McCULLOUGH J.: Transplantation of major ABO incompatible BM depleted of red cells by HES. *Vox Sang* 1985; 48: 89-104.
- SNIECINSKI LJ, OIEN L, PETZ LD, BLUME KG. Immunohematological consequences of major ABO mismatched bone marrow transplantation. *Transplantation* 1988; 45 (3): 530-534.
- GROW RS, KORMEYER GDR, YANKEE RA et al.: ABO blood group system in Acute Leukemia employing cyclophosphamid. *Exp Hematol* 1972; 22: 118-120.
- BLACHLOCK HA, KATZ F, MICHALEVITZ R et al.: A and B antigen expression on mixed colony cells and erythroid precursors: relevance for human allogeneic BMT. *Br J Hematol* 1984; 58: 267-269.
- BENSINGER W, PETERSON FB, BARAJI M, BUCKNER CD, CLIFT R, SLICHTER SJ, STORB R.: THOMAS ED. Engraftment and transfusion requirements after allogeneic marrow transplant for patients with acute non-lymphocytic leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplantation* 1989; 4: 409-414.
- JIM NR, HILL R, SEYAL S.: Preparation of red blood-cell depleted marrow for ABO incompatible marrow transplantation by density-gradient separation using the IBM 2991 blood cell separator. *Exp Hematol* 1987; 15: 93-96.
- PETZ LD, SCOTT EPP.: Supportive Care in Clinical Bone Marrow Transplantation. Editors: Blume KG, Petz LD. Churchill Livingstone, NY 1983.