

AC&T- Academia de Ciência e Tecnologia

Incompatibilidade do sistema ABO no transplante de medula óssea alogênico – Uma breve revisão

Natália Hottum Freitas de Farias

Biomédica graduada pela Universidade Católica de Brasília – UCB/DF

RESUMO

Transplantes, de maneira geral, têm demonstrado ser uma ótima opção para o tratamento de inúmeras doenças. O transplante de células tronco hematopoéticas apresentou grande desenvolvimento nas últimas décadas, tornando-se procedimento de rotina para tratamento de diversas doenças hematológicas. Quando se pensa em rejeição ou na possibilidade de complicação, uma das questões a se avaliar é a incompatibilidade do sistema ABO entre receptor e doador, que chega a ocorrer em 30% a 40% dos pacientes submetidos a TMO alogênico visto que a herança genética dos alelos dos grupos ABO é independente do sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA). Pacientes submetidos a TMO alogênico ABO incompatível podem apresentar diversas complicações hematológicas, que chegam a ocasionar aumento no consumo transfusional. Como solução, pondera-se a implementação de protocolos transfusionais apropriados desde o princípio do condicionamento com o objetivo de diminuir possíveis complicações hematológicas, reprimindo a interferência das isoaglutininas, promovendo um desenvolvimento mais fácil da nova eritropoiese.

Palavras-chave: Incompatibilidade ABO, células tronco hematopoéticas, transplante de medula óssea.

RESUMEN

Trasplantes, en general, han demostrado ser una gran opción para el tratamiento de numerosas enfermedades. El trasplante de células madre hematopoyéticas mostró un gran desarrollo en los últimos decenios, convirtiéndose procedimiento de rutina para el tratamiento de diversos trastornos hematológicos. Al pensar en el rechazo o posibles complicaciones, uno de los temas a evaluar es la incompatibilidad del sistema ABO entre el receptor y el donante que viene a ocurrir en 30% a 40% de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea alogénico como la herencia genética de alelos de los grupos ABO es independiente de los antígenos leucocitarios humanos (HLA). Los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea alogénico ABO incompatibles pueden tener diversas complicaciones hematológicas, llegando a causar un aumento en el consumo de transfusión. Como solución, pesa cerca la aplicación de protocolos de transfusión apropiadas desde el principio del condicionamiento con el fin de reducir las posibles complicaciones hematológicas, la supresión de la interferencia de isoaglutininas, la promoción de un desarrollo más fácil de nueva eritropoyesis.

Palabras clave: Incompatibilidad ABO, células madre hematopoyéticas, trasplante de médula ósea.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, transplantes, de maneira geral, têm demonstrado ser uma ótima opção para o tratamento de inúmeras doenças do organismo. Apesar de diversas questões básicas a respeito dos mecanismos associados à rejeição ou aceitação do enxerto não estarem completamente esclarecidas, os avanços encontrados pelo conhecimento de alguns destes processos vêm ajudando no desenvolvimento de novas maneiras de se obter a supressão do sistema imune (KANENO).

Para que um transplante ocorra são necessárias algumas etapas, sendo a seleção do doador, que irá doar um órgão ou tecido a um receptor, uma das mais importantes. Os transplantes são classificados de acordo com o tipo de doador, assim: autotransplante ou autólogo, quando doador e receptor são a mesma pessoa; alotransplante ou alogênico, realizados entre componentes da mesma espécie, porém com genética distinta; ou xenotransplantes ou xenogênicos, quando receptor e doador são animais de espécies diferentes (KANENO).

O transplante de medula óssea (TMO) pode ser dividido entre duas dessas classificações: alogênico ou autólogo. No caso do TMO autólogo, as células a serem transplantadas provêm do próprio receptor (KANENO). O paciente passa por um período, chamado de mobilização, no qual terá sua medula óssea estimulada a produzir as células-tronco hematopoéticas (CTHs), que serão coletadas e posteriormente criopreservadas, uma vez que a coleta ocorre por volta de 15 dias antes da internação para a realização do transplante e precisam manter sua viabilidade (CURCIOLI, CARVALHO, 2010).

Já no TMO alogênico, doador e receptor são pessoas diferentes. Os doadores podem ser classificados de duas formas: aparentado e não-aparentado. No primeiro caso, trata-se de doação da medula por parte de familiares como pais, irmãos ou primos. No segundo, a doação pode ser por parte de qualquer pessoa que não possua parentesco com o receptor, seja esposa, namorada ou amigos, ou completamente desconhecidos (KANENO).

Além da seleção do doador, a infusão das CTHs representa uma das mais importantes etapas durante o processo do TMO levando-se em consideração a possibilidade da ocorrência de uma doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). Como os pacientes são submetidos a um tratamento para ablação, ou seja, eliminação de sua própria medula, o maior risco nos casos do TMO alogênico não é a rejeição, mas sim a DECH (KANENO; CURCIOLI, CARVALHO, 2010). Para o TMO autólogo não há esse risco já que o receptor reconhecerá a medula como própria, o que não acontece nos TMOs alogênicos considerando-se as

diferenças genéticas do doador em relação ao receptor. Ainda assim, quanto maior o grau de parentesco entre ambos, maior a semelhança genética e menor o risco de desenvolvimento de DECH (ROWLEY et al., 2011; KANENO).

Quando se pensa em rejeição ou nas possibilidades de complicação, uma das questões a se avaliar é a incompatibilidade do sistema ABO entre receptor e doador. É sabido que um transplante com tal incompatibilidade é viável, parecendo não ter um impacto significativo no sucesso do TMO, já que diversos estudos têm apresentado resultados bem diferentes. Apesar de aparentemente não demonstrar interferir no sucesso do transplante, a infusão de glóbulos vermelhos incompatíveis acarreta no aumento do risco de reações hemolíticas agudas ou tardias. Portanto, se faz necessário realizar considerações imunohematológicas quando o TMO for com incompatibilidade do sistema ABO (AMADO et al. 2007; ROWLEY et al., 2011).

DISCUSSÃO

O transplante de CTHs apresentou grande desenvolvimento nas últimas décadas, possibilitando o tratamento de doenças que anteriormente eram invariavelmente fatais. A evolução foi tamanha que, hoje, tornou-se procedimento de rotina para tratamento de diversas doenças hematológicas (PATON, COUTINHO, VOLTARELLI, 2000; AMADO et al., 2007).

Ao contrário dos casos de transplantes de órgãos sólidos, nos transplantes de células-tronco hematopoéticas a incompatibilidade do sistema ABO não representa barreira para que a enxertia ocorra, acarretando apenas em maior possibilidade de complicações hematológicas ou demora na recuperação da nova eritropoiese (BLIN et al., 2010).

A incompatibilidade do sistema ABO chega a ocorrer em 30% a 40% dos pacientes submetidos a TMO alogênico devido ao fato de que a herança genética dos alelos dos grupos ABO é independente do sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA), que compreende uma série de genes intimamente relacionados e que estão associados ao reconhecimento das células do organismo como próprias ou não próprias, ou seja, aqueles que estariam relacionados com o risco de rejeição do enxerto (BLIN et al., 2010; AMADO et al., 2007). Ou seja, receptor e doador podem apresentar compatibilidade HLA, mas serem ABO incompatíveis (NETO et al.).

Assim, o risco de desenvolvimento de DECH será proporcional à compatibilidade HLA entre doador e receptor, ou seja, quanto menor for a compatibilidade, maior será o risco de rejeição e de desenvolvimento de complicações como a DECH, caracterizada clinicamente

após o aparecimento de exantema, diarreia intensa e icterícia (AMADO et al., 2007; KANENO).

Portanto, é de extrema importância a seleção do doador no processo de TMO, o qual deve ter idade mínima acima de 21 anos e máxima de 70 anos, não apresentando qualquer problema clínico ou emocional. Também deve-se considerar o grau de compatibilidade do sistema HLA, onde há maior probabilidade de compatibilidade total entre parentes (KANENO).

Após seleção do doador, inicia-se a preparação do receptor para o transplante de medula óssea, período chamado de condicionamento, que consiste nas sessões de quimioterapia de altas doses, associadas ou não à radioterapia. Tal procedimento provoca uma mieloablação no receptor, ou seja, cria espaços vazios na medula óssea, induz imunossupressão e trata uma possível doença residual, resultando em intensa aplasia medular e, conseqüentemente, pancitopenia periférica. A mieloablação acaba por permitir que ocorra a enxertia das CTHs transplantadas na medula óssea. Essas células que promovem a reconstituição da hematopoese, detectada no sangue periférico duas a três semanas depois da infusão (PATON, COUTINHO, VOLTARELLI, 2000).

Vale ressaltar que nos casos de TMO autólogo, atualmente, têm se realizado a administração conjunta da quimioterapia mielossupressora e fatores de crescimento hematopoéticos visto que tal abordagem consegue promover maior incremento de CTHs no sangue periférico quando comparada com a administração isolada de ambos. Tal conduta ainda promove redução do risco de contaminação do produto coletado por células tumorais (JUNIOR, 2008).

Após a coleta, o produto no qual estão contidas as células pode ser criopreservado ou infundido a fresco. Geralmente passam por processo de criopreservação as células do TMO autólogo, onde o paciente realiza a coleta com aproximadamente 15 dias de antecedência para a internação e o transplante. Como o período de estocagem é longo, a criopreservação se faz necessária para manutenção da viabilidade celular (CURCIOLI, CARVALHO, 2010).

O próximo passo, após seleção do doador e coleta das células, é a infusão do produto coletado. No entanto, antes que a infusão seja realizada, nos casos em que houver incompatibilidade do sistema ABO, o produto pode ter que passar por alguns processamentos a fim de se evitar algumas complicações, como: hemólise aguda, retardo na eritropoiese e hemólise tardia, decorrentes da incompatibilidade (CURCIOLI, CARVALHO, 2010).

Nos casos em que há incompatibilidade do sistema ABO deve-se observar de qual tipo é: incompatibilidade maior ou menor. Na incompatibilidade ABO maior, as hemácias do

doador são incompatíveis com o plasma do receptor, ou seja, o receptor produz anticorpos contra antígenos eritrocitários do doador. Na incompatibilidade ABO menor ocorre o oposto, as hemácias do receptor são incompatíveis com o plasma do doador, ou seja, o doador possui anticorpos contra antígenos eritrocitários do receptor (PATON, COUTINHO, VOLTARELLI, 2000).

Desse modo, nos transplantes de incompatibilidade maior é necessária a realização da deseritrocitação, medida que visa à remoção dos eritrócitos do produto coletado (chegando ao limite de 0,5 ml/kg de peso do receptor) , principalmente nos casos em que se sabe que o receptor possui níveis elevados de anticorpos contra antígenos eritrocitários e que, por isso, apresenta grande risco de sofrer reações hemolíticas no momento da infusão ou pós transplante (PATON, COUTINHO, VOLTARELLI, 2000; CURCIOLI, CARVALHO, 2010; SHEPPARD et al., 2013).

Já nos transplantes em que há incompatibilidade ABO menor, ocorre a realização da desplasmatização da bolsa de produto, ou seja, o plasma é retirado a fim de que, com ele, sejam removidos os anticorpos sobrenadantes (PATON, COUTINHO, VOLTARELLI, 2000; CURCIOLI, CARVALHO, 2010; SHEPPARD et al., 2013). Outra indicação para que ocorra a retirada de plasma do produto coletado seria para evitar que o volume enxertado no receptor não ultrapasse o limite de 40 ml/kg do paciente (DANIELE et al., 2014).

É importante destacar que, a fim de se analisar cada caso, se faz necessário realizar alguns exames, como a tipagem ABO e Rh do doador e do receptor, titulação de anticorpos anti-A e anti-B (de acordo com o resultado do grupo sanguíneo de cada um) e pesquisa de anticorpos irregulares (PAI), que se positiva pode indicar outra causa de hemólise e complicações que não a incompatibilidade do sistema ABO (DANIELE et al., 2014).

Somente após a realização desses exames, com os resultados em mãos, o médico irá avaliar e decidir se deverá ser feita a deseritrocitação ou a desplasmatização do produto que será coletado. Isso porque pacientes que possuam baixos títulos de aglutininas, anti-A/anti-B igual ou menor que 1:16, podem receber com segurança um produto sem passar por esses processos. Ao contrário, se o título de anticorpos do doador, ou até mesmo do receptor, for igual ou maior que 1:32 será necessária a retirada dos eritrócitos ou do plasma. Tal avaliação é importante porque quanto menos o produto for manipulado e processado menor serão as chances de contaminação (DANIELE et al., 2014).

Daniele et al., 2014, ainda destaca que os níveis de anticorpos citados não são rígidos, devendo cada programa de transplante definir seus procedimentos para uma adequada gestão dos casos de transplantes ABO incompatíveis.

Após todos os exames, procedimentos, coleta e quimioterapia serem realizados, é hora de proceder com a infusão, etapa que consiste na transferência de células tronco hematopoéticas do doador para o receptor por meio de acesso intravenoso central de uso contínuo (REIS, VISENTAINER, 2004; PATON, COUTINHO, VOLTARELLI, 2000). As CTHs, depois de passar pelo cateter, vão em direção à medula óssea, num fenômeno conhecido como *homing*, onde se fixam ao estroma da medula, iniciam o processo de proliferação e posterior diferenciação com o objetivo de reconstituir os sistemas imunológico e hematopoético (PATON, COUTINHO, VOLTARELLI, 2000). Tal reconstituição medular pode ser observada por dois fenômenos: recuperação numérica dos elementos celulares e a recuperação funcional das interações celulares (REIS, VISENTAINER, 2004).

Durante a infusão de CTHs é imprescindível que alguns aspectos sejam observados a fim de se identificar o mais rapidamente possível uma provável reação transfusional devido ao procedimento. São eles: sinais vitais, saturação de oxigênio, reação alérgica ou anafilática, reação aguda hemolítica, reação ao crioprotetor dimetilsulfóxido (DMSO), que é tóxico para as células, e sintomas de sobrecarga volêmica (CURCIOLI, CARVALHO, 2010).

No momento do transplante, principalmente nos casos em que há incompatibilidade ABO, o profissional que for realizar o procedimento deve analisar se a bolsa do produto está com os dados corretos do doador/receptor, o volume e se foi deseritrocitada ou desplasmatizada. As reações durante ou após a infusão são relatadas em até 80% dos pacientes, onde vômitos e náuseas são as mais prevalentes, e podem estar relacionadas com o uso do DMSO, da incompatibilidade ABO, velocidade de infusão e volume infundidos, além dos tratamentos dados ao produto, como deseritrocitação e desplasmatização (CURCIOLI, CARVALHO, 2010).

Após a enxertia das CTHs, os pacientes devem ser monitorados porque complicações podem surgir e para se observar e identificar prontamente a pega da medula, que ocorre por volta da segunda ou terceira semana depois. Podem-se citar como possíveis complicações exalação de odor característico (24 a 36 horas após infusão), reações alérgicas, náuseas, vômitos, hipotensão ou hipertensão, alterações cardíacas, febre, dispneia, tremores, dor torácica, dentre tantas outras (CURCIOLI, CARVALHO, 2010).

Nos casos em que há a incompatibilidade ABO, após a infusão, aproximadamente 20% dos pacientes apresentam hipoplasia eritróide seletiva, reticulocitopenia prolongada e, conseqüentemente, maior consumo transfusional. Provavelmente, tal efeito é gerado por uma persistência de isoaglutininas no receptor contra antígenos ABO dos eritrócitos doados e enxertados (AMADO et al., 2007).

Devido ao consumo transfusional aumentado após o transplante, ocasionado também pelo período de aplasia medular e da possível hemólise causada pela incompatibilidade, o estabelecimento de alguns protocolos transfusionais, como o uso adequado de hemoderivados, podem e devem ser estabelecidos. Para a incompatibilidade ABO maior, as transfusões de hemácias devem respeitar a tipagem do receptor, enquanto as transfusões de plasma e plaquetas devem ser realizadas de acordo com o tipo sanguíneo do doador, até que ocorra mudança na tipagem do receptor (PATON, COUTINHO, VOLTARELLI, 2000; NETO et al.).

Já na incompatibilidade ABO menor, no tocante à transfusão de concentrado de hemácias, orienta-se transfundir eritrócitos do grupo “O”, e para plaquetas e plasma, as transfusões devem ser de acordo com a tipagem sanguínea do receptor até que ocorra a mudança no tipo sanguíneo do paciente. O uso de hemoderivados e antibióticos, visto que infecções são comuns durante a aplasia de medula, devem ser utilizados, sempre que necessário, até que ocorra a total recuperação hematológica (PATON, COUTINHO, VOLTARELLI, 2000; NETO et al.).

CONCLUSÃO

Como visto anteriormente, sabe-se que a incompatibilidade do sistema ABO não representa contraindicação para o transplante de medula óssea alogênico e não possui efeito na mortalidade do procedimento. No entanto, pacientes submetidos a TMO alogênico ABO incompatível podem apresentar diversas complicações hematológicas, que chegam a ocasionar aumento no consumo transfusional.

Assim, medidas clínico laboratoriais podem ser tomadas a fim de se evitar o atraso da eritropoiese e, conseqüentemente, não gerar o incremento de consumo transfusional nos casos de incompatibilidade ABO entre doador e receptor. Com isso, a recuperação hematológica em ambos os casos, tanto de compatibilidade quanto de incompatibilidade do sistema ABO entre doadores e receptores, poderiam se igualar.

Como solução, pondera-se a implementação de protocolos transfusionais apropriados desde o princípio do condicionamento com o objetivo de diminuir possíveis complicações hematológicas. Com estabelecimento de tais protocolos seria possível reprimir a interferência das isoaglutininas, promovendo um desenvolvimento mais fácil da nova eritropoiese. Tal avaliação poderia ser determinada pelo número de unidades de componentes sanguíneos transfundidos após o TMO.

BIBLIOGRAFIA

- AMADO, F; BINI-ANTUNES, M; SANTOS, L; ROSALES, M; CAMPILHO, F; PIMENTEL, P; CARVALHAIS, A. Transplante de progenitores hematopoiéticos – consumo transfusional. **Arquivos de Medicina - Porto**, Vol. 21, n. 3/4, p. 91-6, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.mec.pt/pdf/am/v21n3-4/21n3-4a04.pdf>>. Acesso em: 02 de outubro de 2015.
- BLIN, N; TRaineau, R; HOUSSIN, S; DE LATOUR, RP; PETROPOULOU, A; ROBIN, M; LARGHERO, J; RIBAUD, P; SOCIÉ, G. Impact of donor-recipient major ABO mismatch on allogeneic transplantation outcome according to stem cell source. **Biol Blood Marrow Transplant**. Vol. 16, p. 1315-1323, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20353831>>. Acesso em: 04 de outubro de 2015.
- CURCIOLI, ACDJV; DE CARVALHO, EC. Infusão de células-tronco hematopoéticas: tipos, características, reações adversas e transfusionais e implicações para a enfermagem. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. Vol. 18, n. 4, p. 09, 2010. Disponível em: <<http://www.eerp.usp.br/rlae>>. Acesso em: 28 de setembro de 2015.
- DANIELE, N; SCERPA, MC; ROSSI, C; LANTI, A; ADORNO, G; ISACCHI, G; ZINNO, F. The processing of stem cell concentrates from the bone marrow in ABO-incompatible transplants: how and when. **Blood Transfus**. Vol. 12, p. 150-158, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333081>>. Acesso em: 12 de outubro de 2015.
- JUNIOR, AM. *Coleta de células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico após administração de ciclofosfamida e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF): uma análise de 307 pacientes*. Tese de doutorado. Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo – USP, São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5164/tde-08072008-154313/en.php>>. Acesso em: 14 de outubro de 2015.
- KANENO, R. *Imunologia dos transplantes*. Tese de Mestrado. Departamento de Microbiologia e Imunologia – IBB, Universidade Estadual Paulista – UNESP. Disponível em: <http://www.ibb.unesp.br/Home/Departamentos/MicrobiologiaeImunologia/transplantes_texto.pdf> Acesso em: 28 de setembro de 2015.
- NETO, RP; DA SILVA, NR; VELLOSO, JQ; VIZZONI, AG; DOS SANTOS, CVB. Incompatibilidade ABO no Transplante de Medula Óssea. Disponível em: <<http://revista.universo.edu.br/index.php?journal=1reta2&page=article&op=view&path%5B%5D=1163&path%5B%5D=912>>. Acesso em: 16 de outubro de 2015.
- PATON, EJA; COUTINHO, MA; VOLTARELLI, JC. Diagnóstico e tratamento de complicações agudas do transplante de células progenitoras hematopoéticas. In: SIMPÓSIO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA – Capítulo IV. Medicina, Ribeirão Preto, Vol. 33, p. 264-277, 2000. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7698/0>>. Acesso em: 10 de outubro de 2015.
- REIS, MAL; VISENTAINER, JEL. Reconstituição imunológica após o transplante de medula óssea alogênico. **Rev Bras Hematol Hemoter**. Vol. 26, n. 3, p. 212-217, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v26n3/v26n3a12>>. Acesso em: 16 de outubro de 2015.

ROWLEY, SD; DONATO, ML; BHATTACHARYYA, P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation.** Vol. 46, p. 1167-1185, 2011. Disponível em: <www.nature.com/brnt>. Acesso em: 01 de outubro de 2015.

SHEPPARD, D; HUEBSCH, LB; BREDESON, C. What is the optimal approach to major ABO-Incompatible allogeneic stem cell transplantation? **Biol Blood Marrow Transplant.** Vol. 19, p. 1760-1761, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120381>>. Acesso em: 05 de outubro de 2015.