

APLASIA PURA DE SERIE ROJA POST-TRASPLANTE ALOGENEICO DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS ABO INCOMPATIBLE

EDUARDO BULLORSKY, CLAUDIA SHANLEY, GERMAN STEMMELIN, JOSE CERESETTO, OSCAR RABINOVICH

Servicio de Hematología, Hospital Británico, Buenos Aires

Resumen El trasplante alogeneico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) con incompatibilidad ABO entre el donante y el receptor puede en ocasiones asociarse a trastornos en la progenie eritroide desarrollada a partir de la médula ósea trasplantada, caracterizado por un funcionamiento tardío, inadecuado e incompleto de la misma. En este contexto, la aplasia pura de serie roja es la complicación más severa. Se han intentado tratamientos para la aplasia pura de serie roja post-TCPH con eritropoyetina o plasmaféresis, con relativo éxito. Algunos autores han informado también la utilización de globulina antilinfocitaria, asumiendo que dicha aplasia selectiva de la serie roja en la médula ósea trasplantada es mediada por un mecanismo inmune. En este trabajo se describe un paciente portador de una leucemia aguda en quien se realizó un TCPH alogeneico (ABO incompatible con su donante). Teniendo niveles bajos de aglutininas contra el grupo sanguíneo de la donante, desarrolló una aplasia pura de serie roja post - TCPH. La misma no mejoró con tratamiento con eritropoyetina o con un refuerzo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica de la misma donante (*boost*), resolviéndose totalmente luego de un tratamiento exitoso con globulina antilinfocitaria de origen equino.

Palabras clave: trasplante de médula ósea, aplasia pura de serie roja

Abstract *Pure red cell aplasia after ABO incompatible bone marrow transplantation.* ABO incompatibility in allogeneic bone marrow transplantation may be associated with incomplete or delayed erythroid engraftment, being pure red cell aplasia (PRCA) the most severe complication in this setting. Attempts for the treatment of PRCA have been made with erythropoietin or with plasmapheresis with relative success, and some authors have reported the reversibility of PRCA with antilymphocyte globulin (ALG or ATG), based on the assumption that PRCA might be immunologically mediated. We report herewith a patient with acute leukemia who developed post - BMT pure red cell aplasia. His sibling donor (sister) was HLA identical and ABO incompatible, having low agglutinin titers against donor's blood group. PRCA did not improve after treatment with erythropoietin or a boost of hematopoietic progenitor cells obtained from donor's peripheral blood but the problem was resolved completely after treatment with ALG.

Key words: bone marrow transplantation, pure red cell aplasia

La incompatibilidad sanguínea en el sistema ABO entre el donante y el receptor es un hecho de observación frecuente en el trasplante alogeneico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), y ocasionalmente se ha asociado con retardo en el funcionamiento de la línea eritroide desarrollada a partir de la médula ósea trasplantada.

La aplasia pura de serie roja (APSR) es una grave complicación raramente descrita en este contexto^{1, 2} para la cual se han intentado diversos tratamientos.

En este trabajo se describe el tratamiento exitoso con globulina antilinfocitaria (GAL) de origen equino de una APSR post - TCPH, en un paciente en quien fue inefectivo un tratamiento con eritropoyetina humana recombinante y posteriormente una administración suplementaria de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica de su donante.

Caso clínico

G.A., de 18 años de edad y sexo masculino, con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda (LMA) en 2ª. remisión, fue derivado a la unidad de trasplante de médula ósea del Hospital Británico de Buenos Aires desde otra institución para realizar un TCPH alogeneico, siendo la donante su hermana histocompatible en el sistema HLA e incompatible en el sistema ABO (paciente: grupo "O"; donante: grupo "AB").

Recibido: 1-VII-2002

Aceptado: 20-IX-2002

Dirección Postal: Dr. Eduardo Bullorsky, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4304-3397 e-mail: eduardo.bullorsky@roche.com.ar

El título de las aglutininas anti-A y anti-B del paciente eran de 1/8 y 1/128 respectivamente. Al ingreso, el paciente estaba politransfundido (> 25 transfusiones).

El regimen condicionante pre-TCPH consistió en la asociación de busulfan oral (4 mg/kg/día x 4 días) seguido de etopósido IV 60 mg/kg x 1 día y ciclofosfamida IV 60 mg/kg/día x 2 días.

La profilaxis de la enfermedad de injerto versus huésped aguda (GvHD) se realizó con ciclosporina A + prednisona.

El inóculo endovenoso de células hematopoyéticas trasplantado (obtenido de la médula ósea de la donante) contenía una celularidad muy adecuada de 3.4×10^9 /kg de células medulares nucleadas, y la capa de glóbulos rojos de la misma se removió *in vitro* luego de sedimentación durante 90 minutos con una macromolécula de almidón (hidroxietilstarck 6%, *Hetastarch*, Dupont, USA). No se detectó hemólisis luego de la administración IV del inóculo de médula ósea.

Desde el día -2 pre-TCPH y hasta el día +120 post-TCPH, se administró inmunoglobulina polivalente IV 500 mg/kg cada 2 semanas como profilaxis para citomegalovirus (CMV).

La evolución post-TCPH fue sin complicaciones, sin desarrollo de GvHD, siendo el paciente externado el día +22 post-TMO.

La recuperación de neutrófilos y plaquetas fue adecuada, presentando recuentos de neutrófilos de $>1500/\text{mm}^3$ y de plaquetas de $>50000/\text{mm}^3$ en los días +20 y +24 respectivamente, a pesar de que continuó con anemia y con requerimiento de frecuentes transfusiones de glóbulos rojos.

La 1ª biopsia de médula ósea de control en el día +25 mostró una M.O. aún hipocelular y sin evidencia de leucemia, y en el examen citogenético de la misma el 100% de las células analizadas eran de la donante (46XX).

Una nueva biopsia y aspirado de M.O. de control en el día +108 post-TCPH mostró una médula ósea normocelular con recuperación completa de las series mieloide y megacariocítica pero con ausencia completa de precursores eritroides (aplasia pura de serie roja). El análisis citogenético de la misma continuó mostrando 100% de células con cariotipo femenino 46XX (de la donante), pero su grupo sanguíneo era "O" (del receptor), presentando en sangre periférica: Hto. 18%, hemoglobina 6.1 g% y reticulocitos 0.1%.

La reacción de Coombs directa e indirecta fueron negativas, manteniendo títulos de aglutininas anti-A de 1/4 y anti-B de 1/128. No se realizó estudio para parvovirus.

El paciente comenzó tratamiento con eritropoyetina recombinante humana tres veces por semana a la dosis de 4000 U/dosis, asociada a nandrolona, siendo dicho tratamiento ineficaz.

La donante de médula ósea fue entonces movilizada con factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), a la dosis de 10 µg/kg/día, realizándose una aferesis con recolección de progenitores hematopoyéticos de la sangre periférica al 5to. día de la movilización. En el día +124 post-TCPH el paciente recibió el refuerzo de progenitores de la donante (*boost*), el que contenía 2.67×10^8 células mononucleares/kg del receptor, 1.7×10^6 células CD34/kg y 1.63×10^8 células CD3/kg.

El paciente no presentó evidencias de enfermedad por CMV ni de GvHD crónico.

Continuó con alto requerimiento transfusional (25 unidades de glóbulos rojos), mientras que los títulos de aglutininas anti-A y anti-B continuaban en los mismos niveles.

En el día +325 post-TCPH, comenzó tratamiento con globulina antilinfocitaria de origen equino (GAL, *Linfoglobuline*, Merieux, Francia), a la dosis de 20 mg/kg/día por 8 días consecutivos (dosis acumulativa 160 mg/kg).

En el día +364 (31 días luego de completado el tratamiento con GAL), el paciente estaba ya sin requerimiento transfusional, presentando hematocrito de 31% y hemoglobina 9.8 g%, con

recuentos normales de plaquetas y leucocitos. En ese momento evolutivo, se detectó el cambio de su grupo sanguíneo a grupo AB (de la donante), siendo el test de Coombs negativo. No disponemos de los títulos anti-A y anti-B en este momento evolutivo.

El paciente está actualmente a 77 meses post-TCPH, en remisión hematológica de su enfermedad de base y presentando recuentos normales en sangre periférica e independencia transfusional.

Discusión

La diferencia en el sistema ABO entre el donante y el receptor se presenta hasta en el 30% de los TCPH alogeneicos, siendo dicha incompatibilidad menor en el caso de pacientes con grupo "A" o "B", y donantes con grupo "O".

La incompatibilidad es considerada mayor en el caso de pacientes con grupo "O" y donantes con grupo "A", "B" o "AB", o en el caso de donante "A"/receptor "B", o recíprocamente donante "B"/receptor "A". En los casos de incompatibilidad ABO mayor entre el donante y el receptor, el inóculo de médula ósea debe ser manipulado *in vitro* a los efectos de remover la capa de eritrocitos incompatibles que contiene.

Dicha capa de glóbulos rojos puede ser removida por sedimentación con una macromolécula de almidón tal cual se realizó en el presente caso o por citaféresis de la bolsa que contenga el inóculo de células progenitoras hematopoyéticas.

Por otra parte, en el contexto del TCPH también puede observarse raramente la incompatibilidad en el sistema Rh entre el donante y el receptor cuando ambos son idénticos en el sistema ABO.

Existiendo incompatibilidad ABO entre el donante y el paciente, se ha descrito ocasionalmente un retardo en el funcionamiento de la serie roja en la médula ósea trasplantada en el marco de los TCPH con regímenes condicionantes mieloablativos (tal como el utilizado en el presente caso) y en especial cuando se utiliza ciclosporina A para la profilaxis de GvHD, siendo la complicación más grave descrita en este contexto la aplasia pura de serie roja (APSR)^{1, 2}, con una incidencia menor del 3%. La incidencia de APSR post-TCPH podría en el futuro ser mayor con la nueva modalidad de TCPH "no mieloablativos" o con régimen condicionante reducido, dado el incremento en la utilización de esta práctica^{3, 4}.

La modalidad de TCPH "no mieloablativos" que en general también utilizan ciclosporina A post-trasplante, obtiene con dicho régimen condicionante una adecuada actividad supresora sobre la población linfocitaria T del receptor, siendo menos efectivo en la supresión de la población B remanente y en la producción de aglutininas naturales contra determinantes antigénicos eritrocitarios expresados por las CPH del donante.

La patogénesis de la APSR post-TCPH no está aclarada y se acepta que el mecanismo más probable sea la persistencia en el receptor de isoaglutininas dirigidas contra determinantes antigénicos eritrocitarios del donante, lo cual no excluye que puedan existir otros mecanismos.

Un caso aislado también ha sido descrito en el contexto de un TCPH alogeneico ABO compatible⁵.

Se han realizado intentos para el tratamiento de la APSR post-TCPH con eritropoyetina⁶ o con la asociación de eritropoyetina y prednisona⁷ con relativo éxito. Otros tratamientos fueron realizados con inmunoglobulina IV en altas dosis, administración IV de linfocitos del donante, inmunoadsorción de las isoaglutininas del receptor o inmunosupresión con micofenolato mofetil, todas ellos en aislados casos reportados y con resultados controversiales.

Benjamin y col⁸ han informado la exitosa utilización de plasmaféresis con reemplazo del plasma del paciente por plasma del grupo sanguíneo del donante. Al igual que en la comunicación de Or y col.⁹, se utilizó la plasmaféresis en los pacientes con APSR que tuvieran títulos elevados de aglutininas dirigidas contra el grupo sanguíneo del donante.

En el paciente descrito en esta comunicación, los títulos de aglutininas anti-A y anti-B no estuvieron elevados, por lo que interpretamos que la patogénesis de su APSR post-TCPH era diferente, probablemente mediada inmunológicamente contra los progenitores eritroides tempranos de la médula ósea trasplantada.

Basados en igual interpretación, algunos autores han descrito en la literatura que la APSR post-TCPH puede ser tratada exitosamente con globulina antilinfocitaria (GAL o ATG)^{3, 10, 11} en dosis escaladas por encima de los 100 mg/kg.

En nuestro paciente, el tratamiento con GAL fue bien tolerado y produjo una recuperación rápida y completa de la serie eritroide en la médula ósea trasplantada, lo cual se reflejó en la independencia transfusional, la progresiva recuperación de las cifras de hematocrito y hemoglobina y fundamentalmente el cambio del grupo sanguíneo del paciente, adoptando el grupo AB de la donante.

En el marco de un TCPH con incompatibilidad ABO entre el donante y el receptor, y más aún en el caso de los TCPH alogeneicos "no mieloablativos", la persistencia de isoaglutininas en el receptor dirigidas contra alguno de los determinantes antigénicos eritroides del donante puede ser predictiva del ulterior desarrollo de retardo en el *engraftment* de la serie eritroide y eventualmente de su más grave expresión, la APSR.

Consideramos que de presentarse una APSR post-TCPH ABO incompatible, el tratamiento debe comenzar de inmediato con eritropoyetina en todos los casos, inde-

pendientemente de los niveles de eritropoyetina en el paciente, dado que este tratamiento es simple y accesible.

Si el tratamiento con eritropoyetina es inefectivo, la plasmaféresis podría ser el tratamiento adecuado para la mayoría de los pacientes que presenten títulos elevados de aglutininas dirigidos contra el grupo sanguíneo del donante.

Por último, en los casos de fallo del tratamiento con eritropoyetina y en los cuales el título de las aglutininas permanece en rango normal y se sospeche un mecanismo alternativo en la génesis de la APSR, debe iniciarse el tratamiento con GAL por la posibilidad que sea mediada inmunológicamente.

Bibliografía

1. Sniecinski IJ, Oien L, Petz LD, Blume KG. Immuno-hematologic consequences of major ABO-mismatched T-cell depleted bone marrow transplantation. *Transplantation* 1988; 45: 530-4.
2. Gmur JP, Burger J, Schaffner A, et al. Pure red cell aplasia of long duration complicating major ABO-incompatible bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 290-5.
3. Veelken H, Wasch R, Behringer D, Bertz H, Finke J. Pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation with reduced conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 911-5.
4. Bolan Ch.D, Leitman SF, Griffith IM, Procter JL, Stroncek DF, Barret AJ, et al. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98: 1687-94.
5. Roychowdhury DF, Linker CA. Pure red cell aplasia complicating an ABO compatible allogeneic bone marrow transplantation, treated successfully with antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 471-3.
6. Paltiel O, Cournoyer D, Rybka W. Pure red cell aplasia following ABO incompatible bone marrow transplantation: response to erythropoietin. *Transfusion* 1993; 33: 418-23.
7. Ohashi K, Akiyama H, Takamoto S, Tanikawa S, Sakamaki H, Onazawa Y. Treatment of pure red cell aplasia after major ABO incompatible bone marrow transplantation resistant to erythropoietin. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 335-7.
8. Benjamin R, Connors J, Siobhan M, Hallowell Ch, Antin J. Prolonged erythroid aplasia after major ABO mismatched transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplant* 1998; 4: 151-4.
9. Or R, Naparstek E, Mani N, Slavin S. Treatment of pure red cell aplasia following major ABO mismatched T-cell depleted bone marrow transplantation. Two case reports with successful response to plasmapheresis. *Transplant Int* 1991; 4: 99-102.
10. Labar B, Bogdanic V, Nemet D, et al. Antilymphocyte globulin for treatment of pure red cell aplasia after major ABO incompatible marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 471-4.
11. Bierman P, Warkentin P, Hutchins M, Klassen L. Pure red cell aplasia following ABO mismatched marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: response to antithymocyte globulin. *Leuk Lymph* 1993; 9: 169.