

Atualização / Update

Seleção de doador não aparentado

HLA antibodies and donor selection

Margareth Torres¹

Danielli C. M. Oliveira²

Noemi F. Pereira³

Iracema S. B. Alencar⁴

Celso A. Rodrigues⁵

Izabella Salomão⁶

Marcos A. Mauad⁷

Vergílio A. R. Colturato⁸

Luis F. Bouzas⁹

Maria Elisa de Moraes¹⁰

Apesar da presença de anticorpos anti-HLA em transplantes de órgãos sólidos estar associada à rejeição, essa correlação não havia sido pesquisada em transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas (TCPH). Estudos mais recentes na literatura têm demonstrado que a falência da enxertia no TCPH pode ser mediada por aloanticorpos anti-HLA doador específico (DSA). A especificidade desses anticorpos pode ser evidenciada pelas técnicas de fase sólida, onde os antígenos HLA únicos são aderidos a pérolas de poliestireno, que permite a realização da prova cruzada virtual. Na presença de DSA, é recomendável selecionar outro doador ou realizar as estratégias de remoção dos anticorpos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010;**32**(Supl. 1):6-7.

Palavras-chave: Transplante; anticorpos anti-HLA; rejeição.

Introdução

A falência da enxertia no transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas (TCPH) pode ser mediada por células T e *natural killer* do hospedeiro contra o doador ou por aloanticorpos doador específico (*Donor specific antibodies* - DSA).

A produção de anticorpos HLA é influenciada por vários fatores: sensibilização prévia (gestação, transfusão e transplantes prévios), nível de incompatibilidades HLA entre doador e receptor, perfil imune e doença orginal.

O significado clínico dos anticorpos anti-HLA foi pela primeira vez documentada por Terasaki e colaboradores,¹ que correlacionaram a presença de anticorpos pré-formados no soro do receptor com a perda do enxerto por rejeição.

Historicamente, o método para detecção de anticorpos anti-HLA é o de microlinfocitotoxicidade, incluindo estratégias para aumentar a sensibilidade do teste, tais como: separação da subpopulação linfocitária, adição de antiglobulina humana e aumento do tempo de incubação. Nos últimos 30 anos, várias técnicas mais sensíveis têm sido desenvolvidas para identificá-los, tais como o ELISA (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*), citometria de fluxo e plataforma luminex (*Single Antigen* - técnica de fase sólida onde antígenos HLA únicos aderidos às *beads* de poliestireno). Esta última constituiu um importante avanço na determinação da especificidade.

Ottinger e colaboradores² compararam sobrevida e falência do enxerto em trinta TCTH com prova cruzada positiva e trinta controles com prova cruzada (PC) negativa.

¹ Médica. Departamento de Patologia Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) – São Paulo – SP.

² Médica. Laboratório de Imunogenética do Instituto Nacional do Câncer (Inca) – Rio de Janeiro-RJ.

³ Bioquímica. Chefe do Laboratório de Imunogenética do Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná – Curitiba-PR.

⁴ Coordenadora do Rereme/Redome. Instituto Nacional do Câncer (Inca) – Rio de Janeiro-RJ.

⁵ Médico. Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e Centro de Oncologia do Hospital Sírio Libanês, São Paulo – SP.

⁶ Bióloga. Rereme/Redome – Instituto Nacional do Câncer (Inca) – Rio de Janeiro-RJ.

⁷ Médico hematologista. Diretor do Hospital Amaral do Carvalho – Jaú-SP.

⁸ Unidade de Transplante de Medula Óssea, Hemonúcleo Regional de Jaú, Hospital Amaral Carvalho – Jaú-SP.

⁹ Pediatra/Hematologista. Instituto Nacional de Câncer (Inca) – Rio de Janeiro-RJ.

¹⁰ JRM Investigações Imunológicas, Rio de Janeiro – RJ

Correspondência: Margareth Torres

Departamento de Patologia Clínica do Hospital Albert Einstein

Av. Albert Einstein, 627/701 - Morumbi

05651-901 – São Paulo-SP – Brasil

E-mail: mtorres@yahoo.com

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000025

O grupo com PC positiva apresentou associação significativa com falência da enxertia. Estudos de Anasetti e colaboradores³ identificaram 2% de falência da pega em 930 transplantes de irmão HLA idênticos e 12,3% em 269 transplantes com disparidade HLA, sendo que 56% tinham PC positiva contra linfócitos T e B.

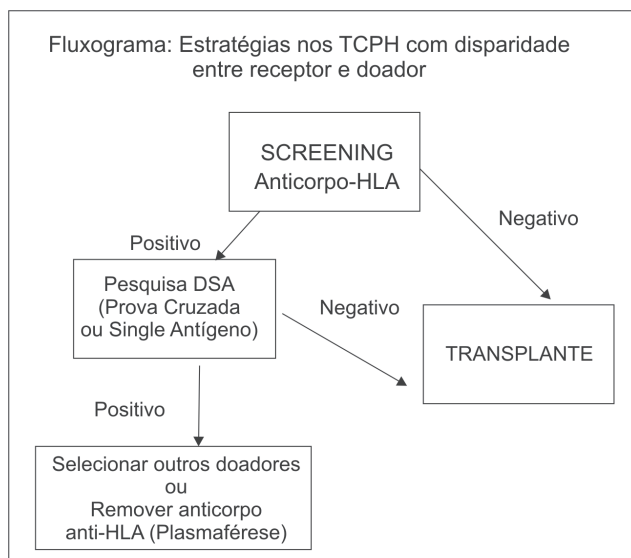
Investigações laboratoriais demonstraram associação entre a presença de anticorpos e uma significante barreira para enxertia em camundongo alo sensibilizado.⁴

Bray e colaboradores⁵ relatam os estudos recentes do NMDP, nos quais foram detectados anticorpos anti-HLA em 33% dos pacientes. Em 37 pacientes com falha da enxertia, 39% tinham DSA comparado com 4% dos controles compatíveis. Interessante que os anticorpos anti-HLA DP foram os mais presentes.

Takanashi e colaboradores⁶ analisaram 285 TSCU (transplantes de sangue de cordão umbilical) e detectaram a presença de anticorpo doador específico em 3% e houve falha da enxertia em 41,7%.

No Fred Huchinson Câncer Research Center, todos os potenciais pacientes para TSCU são avaliados para presença de aloanticorpos e determina-se a especificidade dos anticorpos nos casos positivos. As análises são realizadas comparando-se a especificidade com a incompatibilidade HLA (*crossmatch* virtual). Assim, evitam-se doadores com antígenos aos quais o paciente esteja sensibilizado. Jonathan Gutman e colaboradores⁷ avaliaram 46 pacientes potenciais receptores com doadores SCU e detectaram anticorpos anti-HLA em 24% e em quatro pacientes (9%) eram anticorpos contra antígeno expressos no SCU.

Sugere-se nos TCPH com disparidade HLA entre receptor e doador a estratégia descrita no fluxograma.



Abstract

In spite of Anti-HLA antibodies being associated to rejection in solid organs transplantation, this correlation has not been well established yet in allogeneic bone marrow transplantation. Recent studies in the literature have demonstrated that engraftment failure in hematopoietic cell transplantation (HCT) can be mediated by donor specific anti-HLA antibodies (DSA). These antibodies specificity can be detected by solid-phase techniques, where single HLA antigens are adhered to microbeads, which allows the interpretation of host reactivity by "virtual crossmatch". In the presence of DSA, it is advisable to either search for another donor or remove the antibodies prior to transplantation. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32 (Supl. 1):6-7.

Key words: Transplantation; antibodies anti-HLA; rejection.

Referências Bibliográficas

1. Terasaki P, Marchioro T, Starzl T. Serotyping of human lymphocyte antigens: preliminary trials on long term kidney homograft survivors. In Russel P, Winn H, Amos B. (eds.) Histocompatibility Testing. Nacional Academy os Sciences, 83, 1965.
2. Ottinger HD, Rebmann V, Pfeiffer KA, Beelen DK, Runde V, Schaefer UW, et al. Positive serum crossmatch as predictor for graft failure in HLA-mismatched allogeneic blood stem cell transplantation. Transplantation. 2002;73(8):1280-5.
3. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. N Engl J Med. 1989;320(4):197-204.
4. Taylor PA, Ehrhardt MJ, Roforth MM, Swedin JM, Panoskaltis-Mortari A, Serody JS, et al. Preformed antibody, not primed T cells, is the initial and major barrier to bone marrow engraftment in allosensitized recipients. Blood. 2007;109(3):1307-15.
5. Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, Haagenson M, Klein J, Flesch S, et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. Blood. 2010;115(13):2704-8.
6. Takanashi M, Fujiwara K, Tanaka H, Satake M, Nakajima K. The impact of HLA antibodies on engraftment of unrelated cord blood transplants. Transfusion 2008;48(4):791-3.
7. Gutman JA, McKinney SK, Pereira S, Warnock SL, Smith AG, Wolfrey AE, et al. Prospective monitoring of alloimmunization in cord blood transplantation: "virtual crossmatch" can be used to demonstrate donor-directed antibodies. Transplantation. 2009;87(3):415-8.

Este artigo foi avaliado pelos coordenadores das Diretrizes do Transplante de Medula Óssea da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Luis Fernando Bouzas, Prof. Julio Cesar Voltarelli e Nelson Hamerschlag, e publicado após avaliação e revisão do editor, Milton Artur Ruiz.

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 09/11/2009

Aceito: 23/11/2009