ISSN 0871-3413 • ©*ArquiMed*, 2007

Transplante de Progenitores Hematopoiéticos

Consumo Transfusional

Fátima Amado*, Marika Bini-Antunes*, Luísa Santos*, Maria Rosales*, Fernando Campilho†, Pedro Pimentel†, Alzira Carvalhais†
**Departamento de Imuno-Hemoterapia; †Serviço de Transplantação de Médula Óssea, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Porto*

O objectivo deste estudo foi avaliar, nos doentes submetidos a transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH) alogénico, o efeito do regime de condicionamento, da fonte de progenitores, das compatibilidades ABO e HLA e do parentesco do par dador/receptor no consumo transfusional no período pós-transplante.
Avaliamos retrospectivamente os doentes submetidos ao primeiro alotransplante no período compreendido entre Janeiro 2003 e Setembro 2005. Consultaram-se as bases de dados do Departamento de Imuno-Hemoterapia. A análise estatística foi realizada com recurso ao programa SPSS®. No período considerado realizaram-se 97 alotransplantes, dos quais 94 foram primeiros transplantes e elegíveis para o estudo (43,6% sexo feminino e 56,4% sexo masculino, mediana de idades de 38,5 anos, limites 6 meses-66 anos).
Foram submetidos a um regime de condicionamento mieloablativo 50 doentes (53,2%) e a condicionamento de intensidade reduzida (CIR) 44 doentes (46,8%).
Relativamente à fonte de progenitores utilizados, em 88,3 % dos doentes (n=83) foram células progenitoras hematopoiéticas perifericas (CPHP), em 7,5% (n=7) medula óssea (MO) e em 4,2% (n=4) sangue de cordão umbilical (SCU).
No que respeita ao sistema HLA e ao parentesco, 95,7 % (n=90) dos transplantes foram HLA compatíveis e 87,2% (n=82) foram de dador relacionado. Relativamente ao sistema ABO do par dador/receptor, 27,6% (n=26) dos casos apresentavam incompatibilidade maior, 10,6% (n=10) menor e 57,4% (n=54) eram compatíveis.
Não observamos diferenças estatisticamente significativas nas medianas de episódios transfusionais de concentrados de eritrócitos (CE) e de concentrados de plaquetas (CP) no que se refere a incompatibilidade ABO (p>0,05).
Nos doentes transplantados com CPHP observamos uma tendência para um menor consumo transfusional de CP relativamente aos transplantados com SCU e MO. No entanto, o teste estatístico aplicado não mostrou um resultado significativo para os CE (p=0,054), provavelmente por causa do pequeno número de doentes transplantados com SCU e MO na população estudada.
Os CIR foram associados a um menor consumo de CP (p<0,0001).
Não observamos diferenças significativas no número de episódios transfusionais de CE e CP no que se refere a incompatibilidade HLA e ao parentesco no par dador/receptor (p>0,05).
Palavras-chave: transplante alogénico; progenitores hematopoiéticos; compatibilidade; transfusões; concentrados de plaquetas; concentrados de eritrócitos.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 21(3/4):91-6

INTRODUÇÃO

O transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH) alogénico tornou-se um procedimento de rotina para o tratamento de muitas doenças hematológicas e de alguns tumores sólidos, e implica um acréscimo de consumo em componentes sanguíneos ao qual os Serviços de Imuno-Hemoterapia têm de dar resposta.

A prescrição dos regimes de condicionamento pré-transplante, que têm como objectivo preparar a medula óssea do receptor para o enxerto e erradicar a doença possivelmente existente, resulta num período de pancitopenia que dura de duas a três semanas. Para prevenir as complicações da hipoplasia medular tradutora da mieloablação, é necessário suporte transfusional intensivo por um período de tempo variável.

O impacto dos TPH nos Serviços de Imuno-Hemoterapia é considerável, não só pelo volume de solicitações mas também por algumas das características particulares dos componentes a transfundir, nomeadamente a irradiação e a instituição de protocolos transfusionais adequados às situações (1).

Os progenitores hematopoiéticos infundidos vão dar origem no receptor a um novo sistema imunológico e a um novo sistema hematopoiético (2). O primeiro sinal detectável de proliferação de novas células hematopoié-

ticas pluripotenciais é a subida do número de leucócitos do receptor, seguida de subida dos reticulócitos e da detecção de megacariócitos na medula óssea.

A reconstituição da eritropoiese ocorre geralmente a partir da segunda semana após o transplante e é influenciada por numerosos factores. O número de progenitores hematopoiéticos infundidos, o sexo e a idade do doente, o diagnóstico de base, o regime de condicionamento instituído, o tipo de profilaxia de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e a compa-tibilidade nos Sistemas ABO e HLA do par dador/receptor, são variáveis cujo grau de interferência tem sido avaliado na reconstituição do sistema imune e no desenvolvimento de complicações pós-transplante (4-7).

Uma vez que a hereditariedade dos antigénios do grupo sanguíneo é independente do complexo genético HLA, mesmo nos transplantes HLA compatíveis os grupos sanguíneos do dador e do receptor podem ser diferentes. A mais importante desta incompatibilidade de grupo é a que ocorre no sistema ABO. Na incompatibilidade ABO maior, o receptor possui isoaglutininas capazes de reagirem com os antigénios eritrocitários do dador. Na incompatibilidade ABO menor o dador possui isoaglutininas capazes de reagirem com os antigénios eritrocitários do sistema ABO expressos pelos eritrócitos do doente. Sabe-se que o TPH associado à incompatibilidade ABO aumenta o risco de reacções hemolíticas mas não parece ter impacto significativo no sucesso clínico do transplante.

Está descrito que estes transplantes podem ser realizados com sucesso não tendo consequência na mortalidade relacionada com o transplante (8,9). Parece não haver aumento de incidência de rejeição de enxerto, quando comparada com outros grupos em que são realizados transplantes compatíveis (10-12). Contudo, os poucos estudos publicados sobre este tipo de transplantes ABO incompatíveis mantêm a controvérsia em torno do assunto e a pertinência na avaliação de consequências clínicas que se podem traduzir num consumo acrescido de componentes sanguíneos.

Nas incompatibilidades no sistema ABO ocorrem problemas imuno-hematológicos vários e que são particulares ao TPH (13-15). Pode ocorrer hemólise aguda ou retardada ou atraso na recuperação da eritropoiése. A hemólise aguda ocorre durante a infusão dos progenitores e a sua incidência e gravidade podem ser diminuídas com recurso a técnicas adicionais de manipulação do enxerto (16). Quando a fonte de progenitores é o sangue periférico obtido por aférese, a contaminação com eritrócitos é menor e não se submete o enxerto a manipulações adicionais. A hemólise tardia deve-se à persistência de isoaglutininas do receptor no período pós-transplante.

O estabelecimento de protocolos transfusionais adequados logo a partir do início do condicionamento permite minorar as complicações descritas (17). Assim, é prática do Serviço de Imuno-Hemoterapia definir os grupos ABO dos componentes celulares ou plasmáticos a transfundir mediante o grupo do doente e do dador e de acordo com protocolos consensuais utilizados noutros Centros (18,19).

O estabelecimento destes protocolos tem como objectivo diminuir a interferência de isoaglutininas e facilitar o desenvolvimento de nova eritropoiese. Esta pode ser avaliada de uma forma indirecta pela determinação do número de unidades de componentes sanguíneos transfundidos no período pós-transplante. Neste estudo, optou-se por uma revisão retrospectiva dos doentes submetidos a TPH alogénico, com o objectivo de avaliar se existe impacto significativo entre as incompatibilidades nos sistema ABO e HLA e o consumo de concentrados de eritrócitos (CE) e de concentrados de plaquetas (CP). Por ser previsível uma influência multifactorial nas necessidades transfusionais dos doentes no período pós-transplante, esta análise retrospectiva incluiu também a interferência do parentesco, da fonte de progenitores utilizada assim como do tipo de condicionamento.

A compatibilidade no sistema HLA constitui uma barreira importante para o TPH pois a compatibilidade HLA entre o dador e o receptor é essencial para o sucesso do enxerto. Quanto maior for a incompatibilidade no sistema HLA, maior é o risco de desenvolvimento de DECH e maior o risco de falência de enxerto (22,23).

Neste Centro também se realizam TPH de dadores não aparentados (20). O aumento de incidência de complicações neste grupo, nomeadamente o desenvolvimento de DECH levanta a possibilidade destes doentes puderem ter um consumo acrescido de componentes sanguíneos relativamente aos compatíveis.

No que se refere às fontes de progenitores elas são variadas, sendo a principal a células progenitoras hemtopoiéticas periféricas (CPHP) após mobilização com factores de crescimento, seguida de medula óssea (MO) e de sangue do cordão umbilical (SCU). A fonte tradicional, que era a MO, tem sido preferencialmente substituída pelas CPHP por terem vantagens adicionais sobre esta, entre as quais há a salientar uma reconstituição hemato-poiética mais rápida que pode ser traduzida por uma diminuição das necessidades transfusionais no período pós transplante (21).

O tipo de condicionamento, mieloablativo *versus* condicionamento de intensidade reduzida (CIR), poderá, por fim, ter algum impacto nos consumos transfusionais.

PACIENTES E MÉTODOS

As características da população estudada estão resumidas na tabela 1.

Pacientes

Entre 1 de Janeiro de 2003 e 15 de Setembro de 2005 foram submetidos a TPH alogénico 94 doentes no Serviço de Transplantação de Medula Óssea (STMO) do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE.

Incluiram-se no estudo 41 doentes do sexo feminino e 53 do sexo masculino, com idade compreendida entre

Tabela 1 - **Características da população estudada.**

		n	%
Sexo	Feminino	41	43,6
	Masculino	53	56,4
Diagnóstico	LMA	31	33,0
	LLA	20	21,3
	LNH	11	11,7
	LMC	6	6,4
	AM	6	6,4
	MM	5	5,3
	Outros	15	15,9
Parentesco	Aparentado (irmão/progenitor)	82	87,2
	Não aparentado	12	12,8
Sistema HLA	Idêntico	90	95,7
	1 ou mais *mismatch*	4	4,3
Fonte de progenitores	CPHP	83	88,3
	MO	7	7,4
	SCU	4	4,3
Condicionamento	Mieloablativo	50	53,2
	CIR	44	46,8

LMA - leucemia mielóide aguda; LLA - leucemia linfoblástica aguda; LNH - linfoma não Hodgkin; LMC - leucemia mielóide crónica; AM - aplasia medular; MM - mieloma múltiplo; CPHP - células progenitoras hematopoiéticas periféricas; MO - medula óssea; SCU - sangue de cordão umbilical; CIR - condicionamento de intensidade reduzida.

6 meses e 66 anos (mediana de 38,5 anos). Os doentes foram transplantados fundamentalmente por patologia hematológica, da qual se destacam os seguintes diagnósticos: leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloblástica aguda (LMA), leucemia mielóide crónica (LMC), linfoma não Hodgkin (LNH), mieloma múltiplo (MM) e aplasia medular (AM).

Fonte de células progenitoras

Os doentes foram transplantados, na maioria das situações, com recurso a CPHP de dadores aparentados (Tabela 1). Os dadores deram consentimento informado para a colheita por aférese e foram submetidos a mobilização com factor de crescimento de colónias de granulócitos (G-CSF) na dose de 10 u/kg/d durante cinco a sete dias, com início de colheita ao quinto dia. Estes enxertos não foram sujeitos a manipulações adicionais para além dos procedimentos de rotina de congelação e descongelação.

Em algumas situações não foi possível colher CPHP pelo que se recorreu a MO. Nas situações de incompatibilidade ABO menor a MO foi tratada tendo sido centrifugada e submetida a remoção de plasma incompatível. Nas incompatibilidades ABO maior a MO foi processada no separador celular Cobe 2991® com o objectivo de remoção de eritrócitos incompatíveis.

Práticas clínicas de transplantação

De acordo com os protocolos clínicos em uso no STMO, 44 doentes foram submetidos a CIR e 50 a condicionamento mieloablativo. O dia zero foi considerado o dia da infusão de progenitores hematopoiéticos e a todos foi instituído profilaxia de DECH e profilaxia antibiótica seguindo critérios prevalentes.

Compatibilidade no sistema ABO

Os doentes foram divididos em três grupos de acordo com a compatibilidade no sistema ABO do par dador /receptor. A compatibilidade Rh não foi considerada neste estudo. No primeiro grupo, os grupos ABO do dador e do doente são compatíveis, no segundo grupo a incompatibilidade ABO é do tipo maior o que significa que o receptor possuía isoaglutininas contra os eritrócitos do dador, e no último grupo a incompatibilidade é menor tradutora de presença no dador de isoaglutininas contra eritrócitos do receptor.

Protocolo transfusional

Os doentes foram transfundidos de forma profiláctica e receberam CE com a finalidade de manter valores de hemoglobina acima de 75 g/L e CP sempre que os valores se apresentaram inferiores a $15x10^9$/L ou em situações de existência de critérios de hiperconsumo para manter valores de plaquetas superiores a $20x10^9$/L. Foram transfundidos em situações de hemorragia activa com componentes sanguíneos de acordo com a situação clínica. Para além de CP obtidas de dádiva de sangue total, foram utilizadas plaquetas provenientes de dador único obtidas por aférese e consideradas neste estudo como equivalentes a seis unidades de CP. A análise foi efectuada por episódio transfusional tanto de CE como de CP. Foram transfundidos, por episódio transfusional, 10 a 15 ml de CE por cada kg de peso do doente e um CP por cada 10 kg de peso do doente. Em todas as situações de incompatibilidade ABO foram estabelecidos protocolos transfusionais com referência ao grupo do componente com que o doente devia ser transfundido e a iniciar no dia -1 do transplante (Tabela 2). Todos os componentes sanguíneos foram irradiados com 2500 cGy.

Metodologia de obtenção de dados

A estimativa dos consumos transfusionais de CE e de CP foi determinada analisando a mediana dos episódios transfusionais.

Os dados estudados nesta análise retrospectiva foram obtidos através da consulta de uma base de dados Access e do Sistema Integrado de Bancos de Sangue CPC® do Departamento de Imuno-Hemoterapia. Estas consultas

Tabela 2 - **Protocolo transfusional nos transplantes ABO incompatíveis. Em caso de transplantes com incompatibilidade ABO maior (por exemplo receptor O e dador A), o receptor é transfundido com eritrócitos do mesmo grupo do receptor ou do grupo O e com plaquetas e plasma do grupo do dador. Em caso de transplantes com incompatibilidade menor (por exemplo receptor B e dador O), o receptor deverá ser transfundido com eritrócitos O e plaquetas e plasma do mesmo grupo do receptor.**

	Incompatibilidade ABO maior	Incompatibilidade ABO menor
CE	Grupo do receptor/O	Grupo O
CP e Plasma	Grupo dador	Grupo receptor
Exemplo	Receptor O/Dador A	Receptor B/Dador O
CE	O	O
CP e Plasma	A/AB	B/AB

CE - concentrados eritrocitários; CP - concentrados plaquetários.

permitiram identificar os doentes submetidos a TPH alogénico durante o período de tempo seleccionado para o estudo e recolher dados referentes ao sexo, idade, diagnóstico, tipo de condicionamento e compatibilidade HLA, compatibilidade ABO, parentesco e listar por doente e por datas os componentes sanguíneos transfundidos.

A realização e publicação do presente trabalho obteve o parecer favorável do Comité de Ética Local.

Análise estatística

Os resultados foram expressos em frequências absolutas e em percentagens.

Consideramos as medianas de episódios transfusionais como o método mais correcto para obter uma estimativa dos consumos de CE e CP uma vez que não foi encontrada uma distribuição normal. Os dados foram tratados com recurso ao programa SPSS®.

As comparações entre as variáveis estudadas foram realizadas utilizando os testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney para análise não paramétrica. Os resultados foram considerados significativos para valores de p <0,05 e muito significativos para valores de p<0,005.

RESULTADOS

Um total de 94 doentes preencheu os critérios de selecção desta análise retrospectiva.

Em 27,6% (n=26) dos TPH alogénicos realizados encontrou-se incompatibilidade ABO maior entre o par dador/receptor, em 10,6 % (n=10) uma incompatibilidade ABO menor e 57,4 % (n=54) dos transplantes realizados eram compatíveis no sistema ABO (4 doentes sem informação).

Na tabela 3 estão representadas as medianas de episódios transfusionais relativamente à CE e CP, nos primeiros 100 dias após o transplante, em função do tipo de incompatibilidade ABO, da fonte de células utilizada para transplante, da compatibilidade HLA, do parentesco e do tipo de condicionamento pré-transplante.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas medianas de episódios transfusionais de CE e CP no que se refere à incompatibilidade ABO (p>0,05).

Tabela 3 - **Consumos transfusionais nos primeiros 100 dias após o transplante. Foram calculadas as medianas de episódios transfusionais de eritrócitos e plaquetas em relação à incompatibilidade nos sistemas ABO e HLA no par dador/receptor, à fonte de progenitores utilizada, ao grau de parentesco entre dador e receptor e ao tipo de condicionamento pré-transplante.**

		CE (mediana, mín-máx)	CP (mediana, mín-máx)
Incompatibilidade ABO	Maior	3,5 (0-44)*	3 (0-91)*
	Menor	2 (0-8)*	2 (0-18)*
	Compatível	1 (0-34)*	2 (0-53)*
Fonte de progenitores	CPHP	1 (0-44)*	2 (0-91)**
	MO	2 (0-5)*	3 (1-11)**
	SCU	10 (5-12)*	24 (11-35)**
Sistema HLA	Idêntico	2 (0-44)*	2 (0-91)*
	Não idêntico	4 (0,34)*	8 (1-53)*
Parentesco	Aparentado	1 (0-44)*	2 (0-91)*
	Não aparentado	6 (0-19)*	11 (1-35)*
Condicionamento	Mieloablativo	2 (0-44)*	3 (0-91)***
	CIR	1 (0-25)*	0 (0-37)***

** p>0,05, ** p<0,05, *** p<0,0001*
CPHP - células progenitoras hematopoiéticas periféricas; MO - medula óssea; SCU - sangue de cordão umbilical; CIR - condicionamento de intensidade reduzida; CE - concentrados eritrocitários; CP - concentrados plaquetários.

Não observamos maiores consumos transfusionais nos transplantes não aparentados e HLA haploidênticos relativamente aos transplantes aparentados e HLA compatíveis (p>0,05). É de salientar, no entanto, que o número de transplantes não aparentados e HLA haploidênticos na população estudada era muito pequeno pelo que não foi possível valorizar a baixa significatividade do teste estatístico aplicado.

No que se refere à fonte de progenitores, observou-se uma tendência para um menor consumo transfusional de CP nos doentes transplantados com CPHP relativamente aos transplantados com SCU e MO. No entanto, o teste estatístico aplicado não mostrou um resultado significativo relativamente aos consumos de CE (p=0,054), provavelmente por causa do pequeno número de doentes transplantados com SCU e MO na população estudada.

Os doentes submetidos à CIR apresentaram um consumo de CP significativamente inferior relativamente aos doentes com condicionamento mieloablativo (p<0,0001).

Não houve diferenças no que respeita ao consumo de CE.

DISCUSSÃO

Os resultados desta análise retrospectiva mostraram que a incompatibilidade no Sistema ABO entre o dador e receptor não influenciou significativamente o consumo transfusional, quando avaliado nos primeiros 100 dias após TPH alogénico. A incompatibilidade ABO não é uma contra-indicação para o TPH e, como já foi afirmado, não tem efeito na mortalidade relacionada com o mesmo (8,9).

Contudo, estudos prévios têm demonstrado que os doentes submetidos a transplantes ABO incompatíveis apresentam complicações hematológicas variadas que resultam num incremento no consumo transfusional: cerca de 20% dos doentes transplantados com enxertos ABO maior incompatíveis apresentam reticulocitopenia prolongada, hipoplasia eritróide selectiva e consequente aumento de consumo transfusional de CE no período pós-transplante.

A causa postulada para este efeito foi a provável persistência de isoaglutininas no receptor dirigidas contra antigénios ABH dos eritrócitos do dador. Estes estudos tinham como principal fonte de progenitores a MO (13,21).

No nosso caso, os doentes foram transplantados maioritariamente com CPHP obtidas por tecnologia de aférese com uma contaminação de eritrócitos inferior a 15 ml por colheita. Nas situações de incompatibilidade este facto diminuiu francamente as complicações de hemólise imediata e o atraso na eritropoiése.

Nos casos em que o transplante foi realizado a partir de MO ABO incompatível, o enxerto foi processado para remoção de eritrócitos ou isoaglutininas não compatíveis com o receptor; isto permite uma infusão sem complicações hemolíticas e um menor grau de complicações imunohematológicas com consequente recuperação adequada da eritropoiése (19). Por outro lado, o estabelecimento precoce de protocolos tranfusionais permitindo reduzir no doente a infusão de isoaglutininas incompatíveis e transfundindo o doente com eritrócitos de grupo sanguíneo ABO do dador (nas situações de incompatibilidade ABO maior) permite prevenir o atraso na eritropoiése facilitando a recuperação hematológica. Os resultados deste estudo corroboram estas considerações teóricas, ou seja, se forem tomadas medidas do ponto de vista clínico laboratorial capazes de diminuir o consequente atraso na eritopoiése, nas situações de transplantes incompatíveis no sistema ABO dador/receptor, a recuperação hematológica não será mais tardia do que nas situações em que há compatibilidade ABO dador/receptor (12).

Relativamente à fonte de progenitores, a possibilidade de se efectuarem transplantes a partir de sangue periférico após mobilização dos progenitores hematopoiéticos, veio reduzir a mortalidade global dos transplantes alogénicos, diminuindo o período de aplasia pós condicionamento. Assim, é de esperar que os doentes transplantados a partir de CPHP apresentem tendência para um menor consumo transfusional em CE e CP.

No entanto, o teste estatístico aplicado mostrou diferenças significativas relativamente aos consumos de CP mas não de CE.

Da mesma forma, era de esperar que os transplantes idênticos no sistema HLA e aparentados apresentassem necessidades transfusionais significativamente menores do que aqueles HLA haploidênticos e não aparentados pois este tipo de transplante é realizado quando não é possível conseguir um dador relacionado e compatível e podem ocorrer um maior número de complicações clínicas tradutoras de morbilidade: atraso ou falência de enxerto, aparecimento mais frequente de DECH com consequente aumento do consumo transfusional no período pós-transplante. Contudo, não observamos diferenças significativas em termos de episódios transfusionais nos grupos supramencionados.

Por fim, os nossos resultados estão de acordo com o esperado no que se refere ao condicionamento pré-transplante, pois os doentes submetidos a CIR necessitaram menores volumes de CP. Não observamos diferenças significativas nos consumos de CE.

Em conclusão, a aplicação de testes estatísticos não paramétricos permitiu afirmar, para a população estudada, que a incompatibilidade ABO no par dador/receptor não parece ter qualquer impacto no consumo transfusional de CE e CP nos primeiros 100 dias após o transplante.

Do mesmo modo, não observamos diferenças nos consumos transfusionais no que respeita à compati-bilidade HLA e parentesco.

Os doentes transplantados com CPHP e submetidos a CIR necessitaram de menores volumes de CP relativamente aos transplantados com MO e SCU e tratados com condicionamento mieloablativo.

REFERÊNCIAS

1 - Vengelen-Tyler V. American Association of Blood Banks Technical Manual 13th edition, AABB Bethesda 1999.
2 - Atkinson K. Reconstruction of the haemopoietic and immune systems after marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1990;5:209-26.
3 - Klumpp R, Herman JH, Schnell MK, et al. Association between antibodies reactive wilh neutrophils, rate of neutrophil engraftment, and incidence of post-engraftment neutropenia following BMT. Bone Marrow Transplant 1996; 18:559-64.
4 - Lee J, Lee K, Kim S, et al. Anti-A isoagglutinin as a risk factor for the developement of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogenic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2002;25:179-84.
5 - Wennerberg A, Backman KA, Gillerlain C, et al. Mixed erythrocyte chimerism: implications for tolerance of the donor immune system. Bone Marrow Transplant 1996;18: 433-5.
6 - Franchini I, Ginencoli M, Gandini G, et al. Transmission of an anti-RhD aloantibody from donor to recipient after ABO incompatible BMT. Bone Marrow Transplant 1998;21:1071--3.
7 - Bolan C. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible non myeloablatite hematopoetic Stem cell transplantation. Blood 2001;98: 1687-94.
8 - Stússi G, Muntwyler Y, Passweg JR, et al. ABO-incompatibility consequences of ABO-incompatible in allogenic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2002;30:87-93.
9 - Mehta J, Powles R, Horton C, et al. The relationship between donor-recipient blood group incompatibility and serum billirrubin after allogenic Bone Marrow transplantation from HLA-identical siblings. Bone Marrow Transplant 1995; 15:853-8.
10 - Fressy P. Rôle du systeme ABO dans les transplantations et greffes. Rev Fr Transfus Hémobiol 1992;35:363-7.
11 - Bensinger WI, Buckner CD, Thomas ED et al. ABO incompatible transplants. Transplantation 1982;33:427-9.
12 - Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al. Impact of ABO incompatibility on outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2005;35:489-95.
13 - Sniecinski I, Oien L, Petz LD. Immunohematologic consequences of major ABO mismatched bone marrow transplantation. Transplantation 1988;45:530-4.
14 - Lasky LC, Warkentin PI, Kersey JH, et al. Hemotherapy in patients undergoing blood group incompatible bone marrow transplantation. Transfusion 1983;23:277-85.
15 - Zaucha J, Mielcarek M. Engraftment of early erythroid progenitors is not delayed after non-myeloablative major ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 2002;119:740-50.
16 - Nussbaumer W, Schwaighofer H, Gratwohl A, et al.Transfusion of donor-type red cells as single preparative treatment for bone marrow transplants with major ABO incompatibility. Transfusion 1995;35:592-5.
17 - McCullog J. Collection and use of stem cells; role of transfusion centers in bone marrow transplantation. Vox Sang 1994;67(S3):35-42.
18 - Rowley SD, Liang PS, Ulz L. Transplantation of ABO-incompatible bone marrow and peripheral blood stem cell components. Bone Marrow Transplant 2000;26:749-57.
19 - Lapierre V, Kuentz M, Tiberghien P. Allogeneic peripheral blood haematopoietic stem cell transplantation: guidelines for red blood cell immuno-hematological assessment and transfusion practice. Bone Marrow Transplant 2000;25: 507-12.
20 - Schmitz N, Bacigalupo A, Lapopin M, et al. Transplantation of peripheral blood progenitor cells from HLA-identical sibling donors: European Group for Blood and Marrow transplantation (EBMT). Br J Haematol 1996;95:715.
21 - Lopez A, De la Rubia J, Arriaga F, et al. Severe hemolytic anemia due to multiple red cell alloantibodies after ABO incompatible allogeneic bone marrow transplant. Transfusion 1998;38:247-51.
22 - Soiffer RJT. Cell depletion to prevent GVHD. In Thomas Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR. 3rd edition, Oxford Blackwell publishing.
23 - Sykes M. Mechanism of tolerance. In Thomas' Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR. 3rd edition, Oxford Blackwell publishing.

Correspondência:

Dr.ª Marika Bini-Antunes
Departamento de Imuno-Hemoterapia
IPO Francisco Gentil, EPE
Rua António Bernardino Almeida
4200-072 Porto

e-mail: marika.bini@email.it