

Artigo / Article

Avaliação do percentual de compatibilidade HLA entre membros da mesma família para pacientes à espera de transplante de medula óssea em Santa Catarina, Brasil

Evaluation of the percentage of HLA compatibility between members of the same family for patients awaiting bone marrow transplantation in the state of Santa Catarina, Brazil

Carine Meinerz¹

Mariana Chagas²

Leila C. Dalmolin²

Mara D. P. Silveira²

Fernanda Cavalhero³

Luiz Alberto P. Ferreira⁴

Maria Luiza Bazzo⁵

O transplante de medula óssea (TMO) é uma terapia especial utilizada para tratar pacientes com doenças hematológicas e certas alterações genéticas. Para que um transplante seja bem sucedido, é necessário, entre outros fatores, que haja compatibilidade para moléculas codificadas pelos genes HLA. Em geral, os transplantes de melhor prognóstico são aqueles realizados entre irmãos HLA idênticos. Este trabalho tem por objetivo avaliar o percentual de compatibilidade de doadores de medula óssea (MO) nas famílias de pacientes que necessitam de TMO no estado de Santa Catarina. A coleta dos dados foi realizada no arquivo do Laboratório de Imunogenética do Hemocentro de Santa Catarina (Hemosc), compreendendo o período de 2000 a 2007. Foram totalizados 469 casos de pacientes à espera de TMO. Para estes, foram triados 2.463 possíveis doadores aparentados. Destes, 49,8% eram irmãos dos pacientes. Houve compatibilidade com algum membro da família do paciente em 213 (45,4%) casos, sendo que 99% das compatibilidades foram estabelecidas entre irmãos, 0,7% com mães e 0,3% com tios dos pacientes. Avaliando-se os doadores, obteve-se um total de 1.230 irmãos tipificados para doação, dos quais 296 (24,06%) apresentaram compatibilidade com o paciente para o qual realizaram a tipificação. Os dados encontrados neste estudo mostram que a possibilidade de que seja encontrado um doador compatível para TMO dentro da família do paciente, em Santa Catarina, é bastante promissora, principalmente entre irmãos do paciente. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008;**30**(5):359-362.

Palavras-chave: Transplante de medula óssea; compatibilidade HLA; doadores aparentados.

Introdução

O transplante de medula óssea (TMO) é uma terapia especial utilizada para tratar pacientes com doenças hematológicas e certas alterações genéticas, para as quais diferentes alternativas terapêuticas foram consideradas e excluídas.¹

Para que um transplante seja bem sucedido, é necessário, entre outros fatores, que haja compatibilidade doador-receptor para moléculas codificadas pelos genes HLA (*Human Leucocyte Antigens*) pertencentes às classes I e II.² Na atual rotina laboratorial dos exames de histocompatibilidade pré-transplante são avaliados os locos HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1.

¹Farmacêutica Bioquímica graduada pela UFSC – Florianópolis-SC.

²Farmacêutica Bioquímica do Setor de Imunogenética do Hemocentro de Santa Catarina/Hemosc – Florianópolis-SC

³Bióloga do Setor de Imunogenética do Hemocentro de Santa Catarina - Hemosc/SC – Florianópolis-SC

⁴Professor Titular do Departamento de Análises Clínicas/UFSC – Florianópolis-SC

⁵Professora Adjunta do Departamento de Análises Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina – Florianópolis-SC.

Correspondência: Maria Luiza Bazzo

Universidade Federal de Santa Catarina

Rua Hamburgo, 61 – Córrego Grande

88037380 – Florianópolis-SC – Brasil

Fones: 55 48 3721 8148 (UFSC); 55 48 9972 8715 (cel)

E-mail: mlbazzo@yahoo.com.br ou mlbazzo@ccs.ufsc.br

A herança HLA se dá de forma autossômica e co-dominante. Isto significa que um indivíduo expressa na superfície de suas células os produtos codificados pelos genes presentes nos cromossomos materno e paterno.³ Como cada genitor possui dois cromossomos 6 distintos, quatro diferentes combinações de haplótipos são possíveis para a sua descendência. Este padrão de herança é um fator importante na busca de doadores aparentados compatíveis para transplante.⁴ Em geral, os transplantes de melhor prognóstico são aqueles realizados com irmãos HLA idênticos, e que tem uma chance de ocorrência de 25%. Quando um irmão HLA genotipicamente idêntico não for encontrado, existe a possibilidade da busca estendida na família. Neste caso, deve-se fazer uma análise mais abrangente que inclua pais, avós, tios e primos em primeiro grau. Para os pacientes que não apresentam um doador compatível na família, resta a possibilidade de procurar um doador não consanguíneo.³

O objetivo deste trabalho foi a realização de uma análise retrospectiva dos casos em que houve busca por compatibilidade HLA para o tratamento dos pacientes com necessidade de TMO, visando estipular o percentual de casos em que se encontrou compatibilidade com doadores aparentados e o grau de parentesco das compatibilidades no estado de Santa Catarina.

Casuística e Método

Foi realizada uma análise retrospectiva dos dados de pacientes que necessitam de TMO, presentes no arquivo do Laboratório de Imunogenética do Hemocentro de Santa Catarina (Hemosc), que é responsável pela tipificação HLA no estado de Santa Catarina. O levantamento de dados foi realizado do período de março a agosto de 2007. A amostragem incluiu os dados dos prontuários dos pacientes vivos e que continham um ou mais doadores com parentesco relatado e apenas os doadores pertencentes à família do paciente. Todos os demais casos foram excluídos. Outro critério de exclusão utilizado foi a tipificação HLA exclusiva por método sorológico, por não trazer informação completa sobre tipagem HLA. Com isso, de um total de 566 prontuários de pacientes vivos à espera de TMO, 97 foram excluídos da amostragem utilizada para análise por possuírem tipificação HLA apenas sorológica, o que resultou em 469 casos cujas compatibilidades foram avaliadas.

O projeto de pesquisa que originou este trabalho foi aprovado sem restrições pelo Comitê Científico do Hemosc em 26 de dezembro de 2006.

Resultados

Número total de amostras

O estudo incluiu 469 casos de pacientes à espera de TMO e 2.463 doadores aparentados.

Avaliação do perfil dos doadores aparentados

Verificou-se um predomínio de irmãos como doadores potenciais (Tabela 1). Estes representaram 49,8% dos doadores, seguidos dos pais dos pacientes (18,5%), dos primos (14,0%) e dos tios (10,0%).

Tabela 1. Distribuição do grau de parentesco entre os possíveis doadores

Grau de parentesco	Frequência (nº)	Frequência (%)
Meio-irmãos	52	2,1%
Avós	32	1,3%
Filhos	27	1,1%
Irmãos	1.227	49,8%
Irmãos gêmeos	3	0,1%
Pais	455	18,5%
Primos	342	14,0%
Primos 2º grau	40	1,6%
Primos 3º grau	18	0,7%
Sobrinhos	13	0,5%
Tios	247	10,0%
Tios avós	7	0,3%
Total geral	2.463	100,0%

Avaliação das compatibilidades

Dos 469 casos avaliados, 256 (54,6%) pacientes não encontraram doadores compatíveis entre os membros de sua família e 213 (45,4%) encontraram. Dos 2.463 possíveis doadores, apenas 299 (12,1%) foram compatíveis com o paciente para o qual fizeram o teste, tendo sido encontrado, em 66 casos (14,1%), mais de um doador compatível por paciente. Para os outros 2.164 (87,9%) possíveis doadores não houve compatibilidade.

Para verificar qual o grau de parentesco que apresentou maior compatibilidade foi analisado o número de doadores compatíveis por grau de parentesco com o receptor. Dos 299 doadores compatíveis, 296 (99%) eram irmãos dos pacientes. Além dos irmãos, apenas foram compatíveis duas mães (0,7%) e um tio (0,3%). Todos os demais parentes não apresentaram compatibilidade (Figura 1).

Dos 1.230 irmãos que participaram da tipificação HLA, 296 foram compatíveis, resultando em um percentual de 24.1% de compatibilidade entre irmãos.

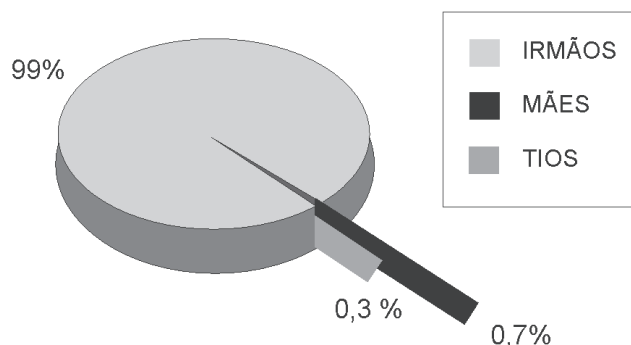


Figura 1. Grau de parentesco dos doadores compatíveis

Foi verificado que meio-irmãos, tanto paternos quanto maternos, não apresentaram compatibilidade, que irmãos gêmeos apresentaram 100% de compatibilidade e, na busca estendida entre familiares, apenas um tio apresentou compatibilidade com um paciente, o que não foi observado para os demais familiares. (Tabela 2).

Tabela 2. Relação grau de parentesco com número de compatibilidades

Grau de parentesco	Não compatível	Compatível	Total geral
Meio-irmãos	52	-	52
Avós	32	-	32
Filhos	27	-	27
Irmãos	934	293	1.227
Irmãos gêmeos	-	3	3
Pais	453	2	455
Primos	342	-	342
Primos 2º grau	40	-	40
Primos 3º grau	18	-	18
Sobrinhos	13	-	13
Tios	246	1	247
Tios avós	7	-	7
Total geral	2.164	299	2.463

Discussão

O predomínio de irmãos na busca por compatibilidade HLA era esperado no presente trabalho, uma vez que estes são os parentes com maior probabilidade de compatibilidade e resultam em transplantes com melhor prognóstico.³⁻⁵ Este trabalho comprovou tal fato por meio dos resultados obtidos e elucidados na Figura 1, que mostra que quase a totalidade das compatibilidades (99%) foi estabelecida entre os pacientes e seus irmãos.

O percentual de compatibilidade encontrado no nosso estudo foi de 45,4% de casos, tendo se mostrado elevado, uma vez que se espera compatibilidade inferior a 35%, conforme Beatty *et al.*, em 1993.⁶ Este dado é extremamente importante, pois mostra que as chances dos pacientes no estado de Santa Catarina encontrarem um doador compatível dentre os membros de sua própria família são promissoras. Isto pode se dar por diversos motivos, como, por exemplo, um possível baixo polimorfismo dos genes HLA no estado. Entretanto, tal hipótese só poderá ser considerada após um estudo populacional na região, para avaliação do perfil HLA da população catarinense. Outro dado a ser verificado é se o tamanho das famílias pode estar relacionado ao aumento do percentual de compatibilidade.

Embora os resultados de compatibilidade HLA com membros da família ampliada do paciente terem sido pequenos, a busca de doadores dentre estes familiares deve ser incentivada, pois a probabilidade de se encontrar um doador aparentado compatível pode ser muito maior do que a de se encontrar em um doador não aparentado. Em geral, quanto maior o tamanho da família ampliada, mais útil a busca por

doadores aparentados. A probabilidade de encontrar compatibilidade depende muito da frequência dos haplótipos envolvidos.⁷⁻⁸

Verificou-se que a probabilidade de que irmãos sejam compatíveis é de 24,1%. De acordo com a segregação mendeliana, a probabilidade de um paciente ter um irmão HLA idêntico é de 25%, embora esta chance dependa do tamanho médio das famílias numa população.³ Os resultados encontrados na tipificação HLA do Hemosc estão compatíveis com as estimativas genéticas.

A notificação da frequência de compatibilidade HLA entre membros da mesma família e a tipificação destes é o ponto de partida para que sejam estipuladas estratégias de busca de doadores. Ainda, os dados obtidos com a realização deste estudo servirão para futuras análises, como o perfil HLA da população catarinense. Segundo Monte *et al.*, os resultados de estudos populacionais têm implicações para os programas de transplante de órgãos com doadores não aparentados.⁹ Uma vez sabendo-se a frequência dos antígenos HLA do tipo étnico predominante da região, pode-se prever o tempo em lista de espera do receptor para que seja encontrado um doador nos programas de doadores voluntários de medula óssea. Assim, estas análises e suas divulgações contribuirão muito na elucidação das possíveis chances de serem encontrados doadores compatíveis também fora da família do paciente.

Abstract

Bone marrow transplantation (BMT) is a special therapy used to treat patients with hematological diseases and certain genetic disorders. For a transplant to be successful, it is necessary, among others factors, to have compatibility of the molecules coded by HLA genes. In general, the best prognosis for BMT is obtained with HLA-identical siblings. The aim of this work was to evaluate the percentage of compatibility between patients and possible related bone marrow donors in the state of Santa Catarina, Brazil. The data were collected from the records of patient treated between 2000 and 2007 in the Immunogenetic Laboratory of the Hematology Centre of Santa Catarina (Hemosc). A total of 469 cases of patients waiting for BMT were identified. For these, 2463 possible related donors were screened with 49.8% being siblings of the patients. There was compatibility with a member of the patient's family in 213 (45.4%) cases: 99% of the compatibility was established with siblings, 0.7% with the mother and 0.3% with an uncle. Evaluating the donors, a total of 1230 siblings were screened for donation of which 296 (24.06%) presented compatibility with the patient for whom HLA typing had been carried out. These data show that the possibility of finding a compatible donor in the patient's family, in the State of Santa Catarina, is somewhat promising, especially among siblings. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2008;30(5):359-362.

Key words: Bone marrow transplant; HLA compatibility; family donors.

Referências Bibliográficas

1. Pasquini R. Fundamentos e biologia do transplante de células hematopoéticas. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, editores. Hematologia - Fundamentos e Práticas. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 913-934.
2. Scott I, O'Shea J, Bunce M, Tiercy JM, Argüello JR, Firman H, *et al.* Molecular typing shows a high level of HLA class I incompatibility in serologically well matched donor/patient pairs: implications for unrelated bone marrow donor selection. *Blood.* 1998;92 (12): 4864-71.
3. Pereira NF, Pasquini R. Antígenos de histocompatibilidade. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, editores. Hematologia - Fundamentos e Práticas. São Paulo: Atheneu; 2004. p.935-948.
4. Petersdorf EW. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: histocompatibility. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007;20(2):155-70.
5. Anasetti C, Etzioni R, Petersdorf EW, Martin PJ, Hansen JA. Marrow transplantation from unrelated volunteer donors. *Annu Rev Med.* 1995;46:169-79.
6. Beatty PG, Anasetti C, Hansen JA, Longton GM, Sanders JE, Martin PJ, *et al.* Marrow transplantation from unrelated donors for treatment of hematologic malignancies: effect of mismatching for one HLA locus. *Blood.* 1993;81(1):249-53.
7. Schipper RF, D'Amaro J, Oudshoorn M. The probability of finding a suitable related donor for bone marrow transplantation in extended families. *Blood.* 1996;87(2):800-4.
8. Hurley CK, Baxter Lowe LA, Logan B, Karanes C, Anasetti C, *et al.* National Marrow Donor Program HLA-matching guidelines for unrelated marrow transplants. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2003;9(10):610-5.
9. Monte SJH, Moita JMN, Rampim GF, Shulzhenko N, Morgun A, Gerbase-Delima M. Polimorfismo do sistema HLA em uma amostra de mestiços da população de Teresina, Piauí. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2004;50(4):422-8.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 16/01/2008

Aceito após modificações: 14/03/2008