



## **La titolazione degli anticorpi anti-AB e il trapianto ABO-incompatibile: stato dell'arte e aggiornamento**

### **IL RUOLO DELLA TITOLAZIONE DEGLI ANTICORPI ANTI-AB NEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE: IMPATTO SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE E DEL GRAFT**

**Gianluca Ubezio**

***U.O. Medicina Trasfusionale***

***Ospedale Policlinico San Martino di Genova***

Il sottoscritto Gianluca Ubezio, in qualità di Relatore  
dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.



# TITOLAZIONE ANTICORPALE

VARIABILI PER LA DEFINIZIONE DI UNA PROCEDURA STANDARD DI TITOLAZIONE



FASE PRE-ANALITICA

FASE ANALITICA

FASE POST-ANALITICA

Scelta del tipo di campione, Trasporto, Modalità di conservazione

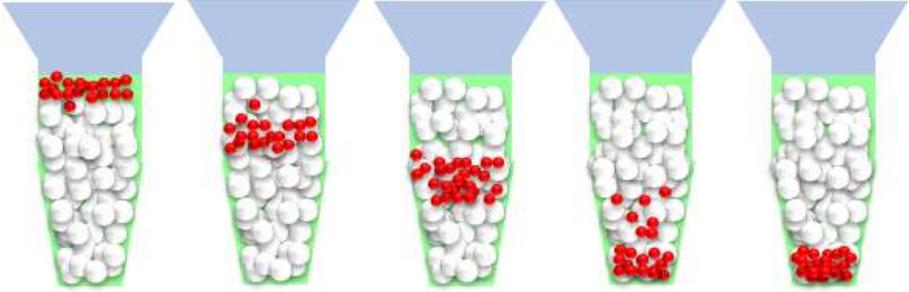
Scelta del test/tecnologia

Modalità di refertazione, Implementazione del sistema gestionale informatico

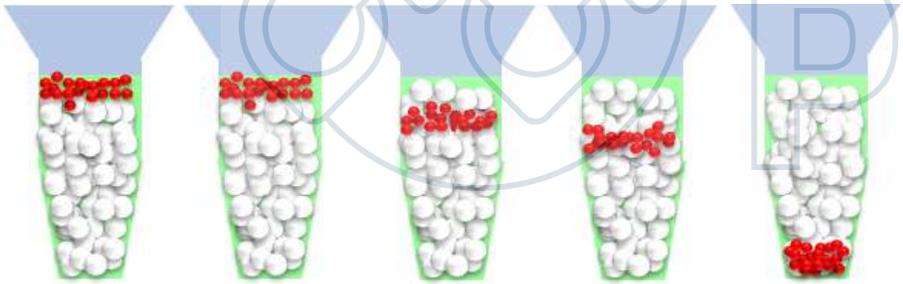
DEFINIZIONE DELL'END POINT DECISIONALE per l'accesso al programma trapianto A/B-incompatibile e per la procedura trapiantologica.

# TITOLAZIONE ANTICORPALE

## IL CONCETTO DI QUANTITA' ANTICORPALE



<b>Titolo</b>	1	2	4	8	16
<b>Reazione</b>	4+	3+	2+	1+	0



<b>Titolo</b>	1	2	4	8	16
<b>Reazione</b>	4+	4+	3+	3+	0

**SI**  
Titolo anticorpale 8

↑

E' lo stesso anticorpo?

↓

**NO**  
Rapporto tra titolo e score di  
reazione  
| Titolo x Reazione |  
26 vs 48

# INCOMPATIBILITA' ABO E TRAPIANTO DI CSE

## INCOMPATIBILITA' MINORE

- Anticorpi anti-AB del donatore anti-paziente -



### FATTORI CONDIZIONANTI

- Elevato titolo anticorpale nel plasma del graft o elevato contenuto plasmatico del graft,
- ridotta volemia del paziente (pz. pediatrico).



### EFFETTI

- Emolisi acuta,
- Emolisi ritardata (sindrome del linfocita passeggero).

## INCOMPATIBILITA' MAGGIORE

- Anticorpi anti-AB del paziente anti-donatore -



### FATTORI CONDIZIONANTI

- Elevato titolo anticorpale del paziente,
- elevato ematocrito e volume eritrocitario del graft.



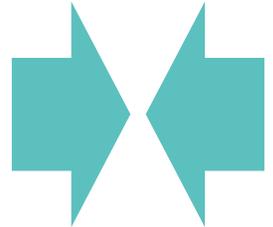
### EFFETTI

- Emolisi acuta,
- ritardato engraft. eritrocitario,
- PRCA,
- ritardato engraft. piastrinico e granulocitario (non certo)

		DONATORE			
		O	A	B	AB
PAZIENTE	O	=	M	M	M
	A	m	=	bd	M
	B	m	bd	=	M
	AB	m	m	m	=

M=maggiore, m=minore, bd=bidirezionale

## INCOMPATIBILITA' BIDIREZIONALE

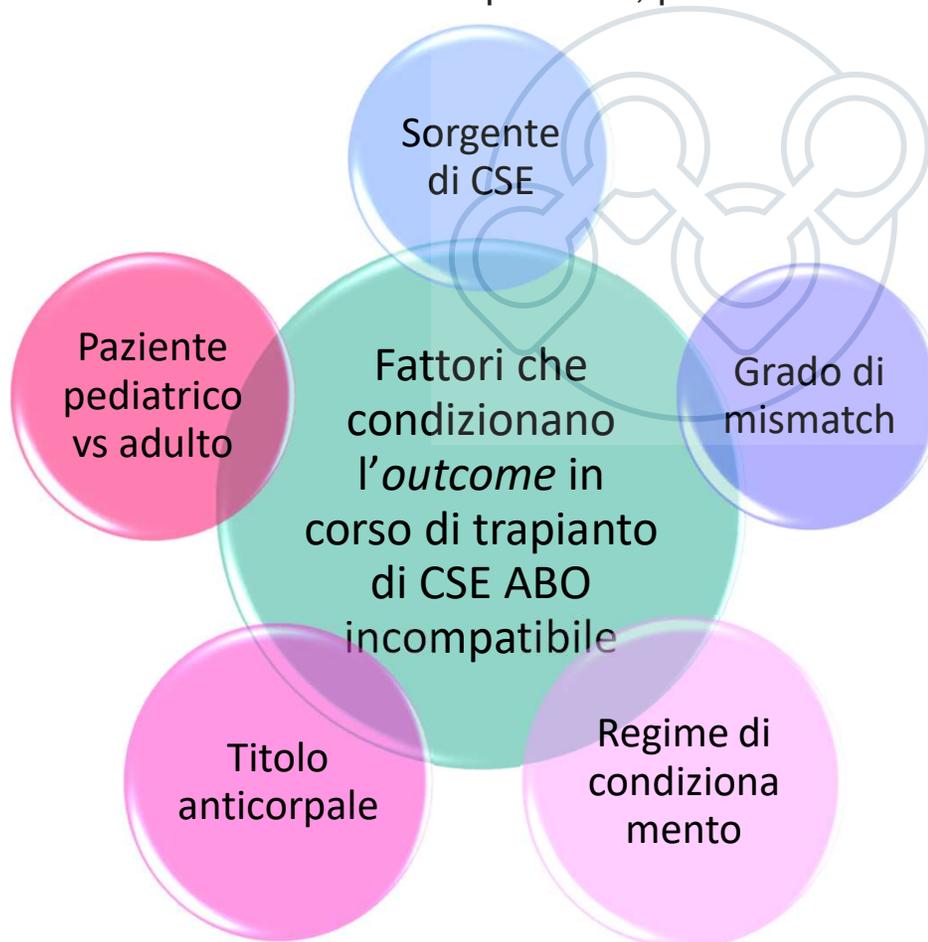


# INCOMPATIBILITA' ABO E TRAPIANTO DI CSE

I dati della letteratura non evidenziano un chiaro significato dell'incompatibilità ABO in corso di trapianto allogenico di CSE, nel condizionare:

- incidenza di aGVHD / cGVHD,
- *non-relapse mortality*,
- rischio di recidiva,
- *overall survival*.

La qualità degli studi è limitata dal basso numero di pazienti arruolati, differenti sorgenti di CSE, differenti protocolli di condizionamento. Comunque, il monitoraggio immunoematologico è imprescindibile per la rapida individuazione di alcune complicanze, potenzialmente gravi, derivare dall'ABO-mismatch.



# SIMTI PRO

Il tipo di **condizionamento** condiziona fortemente le modifiche immunoematologiche, in corso di trapianto di CSE ABO-incompatibile.

In particolare, la scomparsa delle isoagglutinine anti-A/B e l'attecchimento della serie rossa, in corso di incompatibilità maggiore, risultano sostanzialmente ritardati in caso di regimi di condizionamento non-mieloablativi.

## INCOMPATIBILITA' ABO **MAGGIORE** E TRAPIANTO DI CSE

*Hemolysis due to major-ABO-mismatch is preventable by avoiding **erythrocytes** from **graft**. Insignificant hemolysis of erythrocytes may also occur during erythroid engraftment due to destruction of the new erythrocytes carrying donors' antigens by residual IHAs present in the recipients' plasma.*

*[...] the ultimate form of this reaction, pure red cell aplasia (PRCA), may occur in approximately **20%** of patients who had major-ABO mismatched HSCT after both myeloablative and nonmyeloablative conditioning.*

*Reports including large scaled studies mostly showed **no effect** of major-ABO-mismatch on Grades II-IV acute GvHD, chronic GvHD, relapse, overall survival and non-relapse mortality.*

# INCOMPATIBILITA' ABO **MAGGIORE** E TRAPIANTO DI CSE

Sangue midollare



CSE periferiche



Sangue cordonale



L'unità di **sangue midollare** può contenere da 200 a 450 ml di eritrociti. L'unità di **cellule staminali periferiche**, ottenuta dopo stimolazione con G-CSF ha abitualmente Htc ridotto, per un quantitativo complessivo eritrocitario in genere compreso tra 5 e 15 ml, ritenuto di scarso significato. Come nel caso dell'unità di **sangue cordonale**, non è necessaria alcuna procedura di de-eritrocitazione.

L'incompatibilità maggiore non sembra avere un effetto negativo sull'outcome del trapianto allogenico, così come sull'incidenza della aGVHD e cGVHD, sul rischio di recidiva e overall survival, per nessuna delle tre sorgenti di CSE.

Effect of ABO Incompatibility on Recipient Survival and Incidence of Graft-versus-Host Disease

Study Authors	Year	Survival after ABO-Incompatible HCT Transplantation			Risk of Graft-versus-Host Disease
		Major	Minor	Bidirectional	
Kimura et al. [3]	2008	Decreased	Decreased	No difference	Increased with minor or major ABO mismatch
Helming et al. [13]	2007	No difference*	No difference*	No difference*	No difference*
Erker et al. [15]	2005	No difference	Decreased	Decreased	No difference
Kim JG et al. [12]	2005	No difference	No difference	No difference	No difference
Stussi et al. [14]	2002	Decreased	No difference	No difference	Increased with minor ABO mismatch
Benjamin et al. [18]	1999	Decreased†	Decreased†	No difference	No difference with minor or major mismatch
Bacigalupo et al. [19]	1988	—	—	—	Increased with minor ABO mismatch
Benisnger et al. [41]	1982	No difference	—	—	No difference with major ABO mismatch
Buckner et al. [17]	1978	—	No difference	—	No difference with minor ABO mismatch

RR indicates relative risk.

\* Pediatric patients.

† Only in patients being treated for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. A difference was not observed in a larger subset of patients who were treated for chronic myelogenous leukemia.

# INCOMPATIBILITA' ABO **MAGGIORE** E TRAPIANTO DI CSE

La gestione dell'incompatibilità MAGGIORE si avvale di due principi:

1. riduzione del contenuto eritrocitario del *graft*: la letteratura concorda nella necessità di ridurre il contenuto eritrocitario a valori inferiori a 20-30 ml complessivi (rischio di perdita di elementi staminali durante la procedura di de-eritrocitazione – fino al 20-30% in caso di sedimentazione),

Volume eritrocitario del graft 0,2-0,3 mL/Kg del paziente, fino a 20-30 mL totali

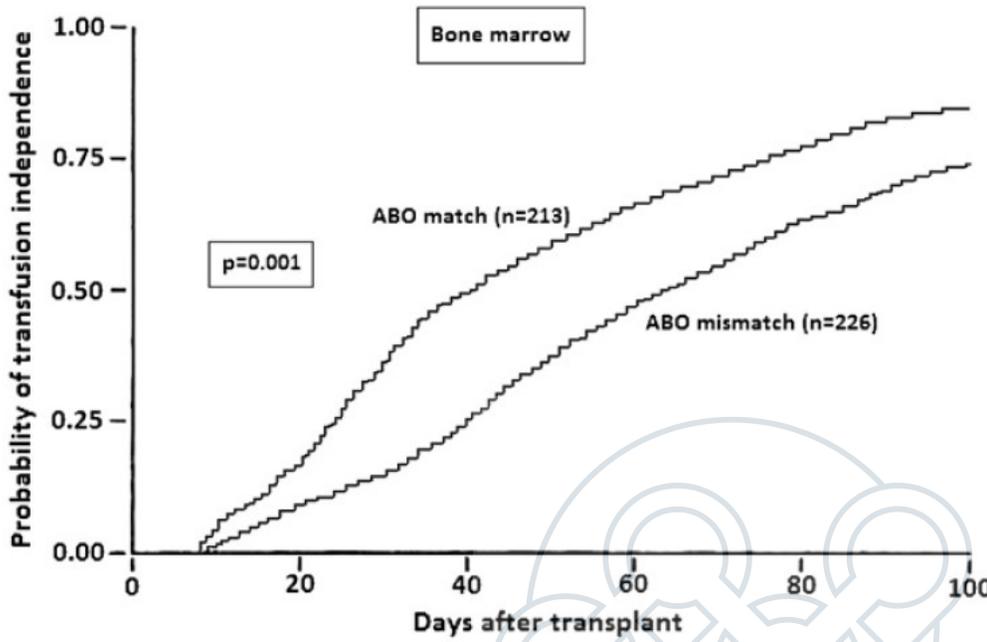
Normalmente, in pazienti con normale funzionalità renale, è tollerata emolisi derivata da una massa eritrocitaria fino a 0,5 ml/Kg. La procedura di congelamento/scongelo in DMSO priva naturalmente quasi totalmente della componente eritrocitaria.

2. Riduzione del titolo isoagglutinico del paziente, nella fase di preparazione pre-trapianto (plasma exchange, immunoadsorbimento, infusione di plasma di soggetti *secretor*).

ABO mismatch	PBSC/BM graft manipulation	Therapeutic apheresis
<i>Major</i> Recipient anti-donor isohemagglutinins $\geq 1:32$	<i>PBSC:</i> <20 ml RBC: no manipulation; $\geq 20$ ml RBC: RBC depletion  <i>BM:</i> RBC depletion	plasma exchange with AB plasma or albumin/sodium [26]
<i>Major</i> Recipient anti-donor isohemagglutinins $\leq 1:16$	<i>PBSC:</i> no manipulation  <i>BM:</i> infusion without modification possible [11]; to be on the safe side: RBC depletion	plasma exchange with AB plasma or albumin/sodium

# INCOMPATIBILITA' ABO **MAGGIORE** E TRAPIANTO DI CSE

## Impact of Donor Type Antidonor Hemagglutinin Disappearance Kinetics in the ABO-Mismatched Population

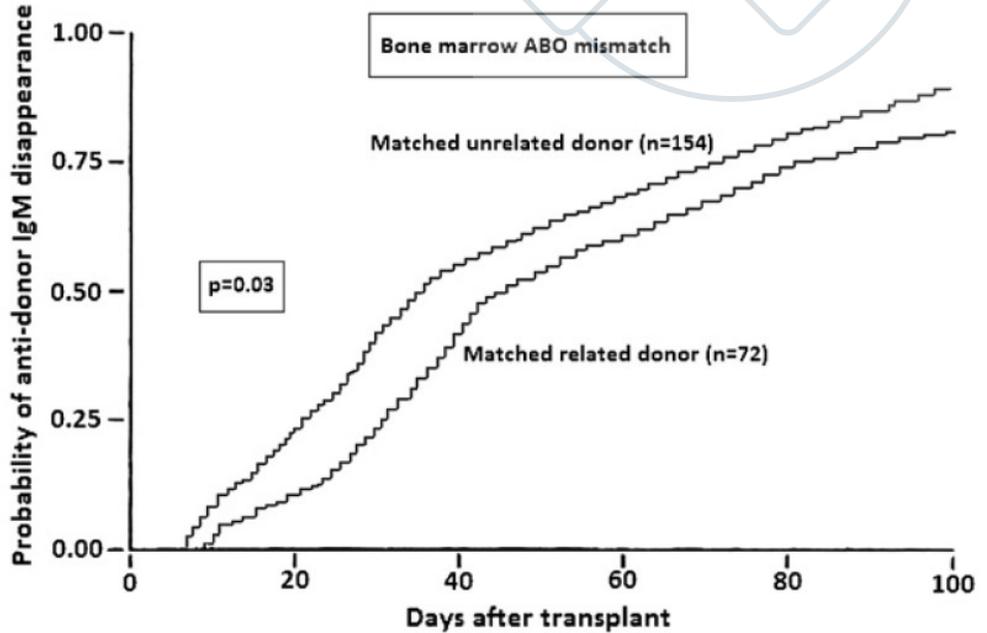


Il tempo medio per il raggiungimento dell'indipendenza da trasfusione di emazie era significativamente inferiore (median time, 63 days vs 41 days; P = .001)



“Nella nostra esperienza, l'incompatibilità ABO maggiore si associa ad un ritardo nell'attecchimento eritrocitario solo nel caso di graft midollare, e non nel caso di CSE periferiche o CB.”

## Impatto dell'effetto allogenico sulla clearance del titolo isoagglutinico



La scomparsa del titolo IgM anti-donor era significativamente più rapida nel setting MUD (median time, 36 days vs 44 days; P= .03)



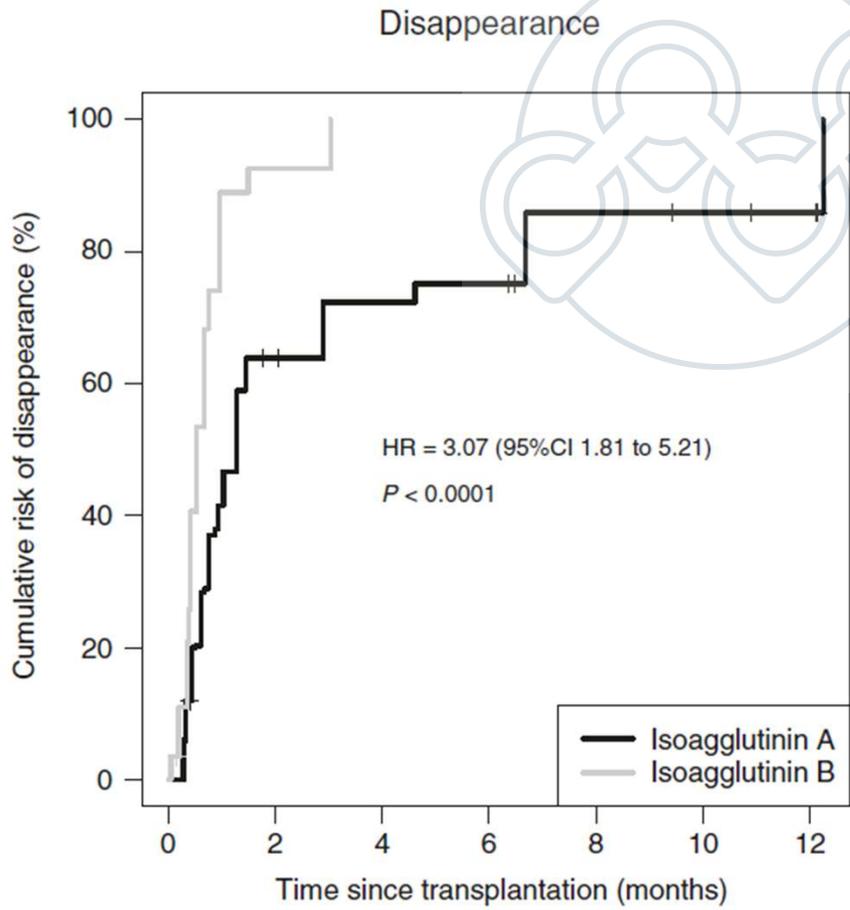
Vi è un trend statistico tra grado di mismatch HLA e rapidità di riduzione del titolo isoagglutinico anti-A/B (32 days vs 36 days; P= .07)

# INCOMPATIBILITA' ABO **MAGGIORE** E TRAPIANTO DI CSE

Indication for graft manipulation for major ABO-incompatibility.

	BM-HSC	PB-HSC
Titer of the ABO antibody in the patient	RBC-reduction Target: < 20 ml packed RBC	
≥ 1.024	+	-
≥ 16 - 512	+	-
< 16	-	-

Transfusion and Apheresis Science 57 (2018) 812–815



**Isoagglutinin A** disappearance was observed in 82.0% (41/50) of patients for whom this event was expected within one year after allogeneic HSCT, with a median time of disappearance at **38.4 days** [IC 95%: 13.5–87.0 days], and a 75th percentile time at 138.6 days [38.4–NA].

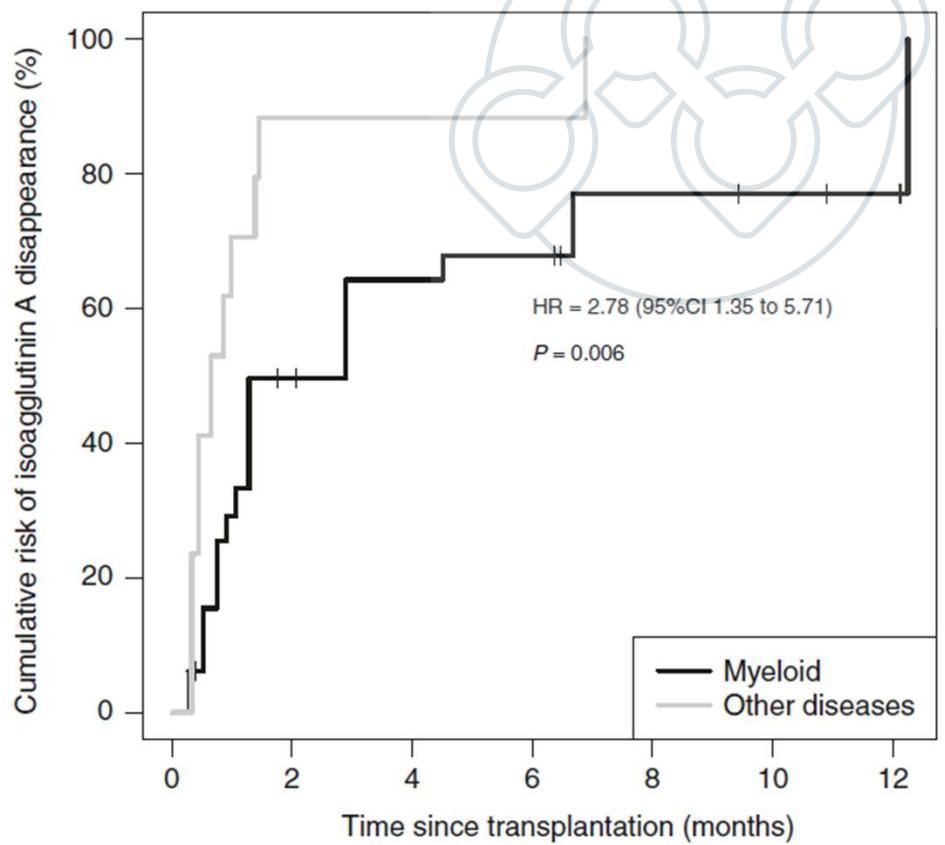
**Isoagglutinin B** disappearance was observed in 96.4% (27/28) of patients, with a median time of disappearance of **15.9 days** [10.5–29.1 days], and a 75th percentile time at 29.1 days [12.6–NA].

# INCOMPATIBILITA' ABO **MAGGIORE** E TRAPIANTO DI CSE

Indication for graft manipulation for major ABO-incompatibility.

	BM-HSC	PB-HSC
Titer of the ABO antibody in the patient	RBC-reduction Target: < 20 ml packed RBC	
≥ 1.024	+	-
≥ 16 - 512	+	-
< 16	-	-

Transfusion and Apheresis Science 57 (2018) 812–815



**Disappearance of isoagglutinin A according to the type of hematological disease.**

**Disappearance of isoagglutinin A according to the type of HLA compatibility.**

A disappearance of these isoagglutinins was observed in 75.0% (9/12) of patients with HLA-matched related HSCT, and in 84.2% (32/38) of patients with other types of HLA compatibility

# INCOMPATIBILITA' ABO **MAGGIORE** E TRAPIANTO DI CSE

La ripresa dell'eritropoiesi in corso di trapianto di CSE ABO-incompatibile maggiore dipende da:

1. titolo isoagglutinico anti-AB del paziente pre-trapianto,
2. tipologia di condizionamento,
3. quantità dell'antigene target,
4. andamento del titolo isoagglutinico post-trapianto,
5. presenza di GVHD.

## INCOMPATIBILITA' MAGGIORE & PRCA

Alcuni studi mettono in relazione il rischio di PRCA con elevati titoli isoagglutinici dei pazienti, prima del trapianto. In questo caso, alcuni linfociti/plasmacellule del paziente sopravvivono al regime di condizionamento, producendo anticorpi anti-eritrocitari, capaci di indurre soppressione dell'eritropoiesi, con anemia e reticolocitopenia.

Sono state descritte forme precoci e tardive (> 100 giorni dal trapianto), con persistenza della produzione di isoagglutinine anti-AB.

Va posta diagnosi differenziale con aplasia indotta da parvovirus B19 (dosaggio IgM specifiche / DNA-NAT).

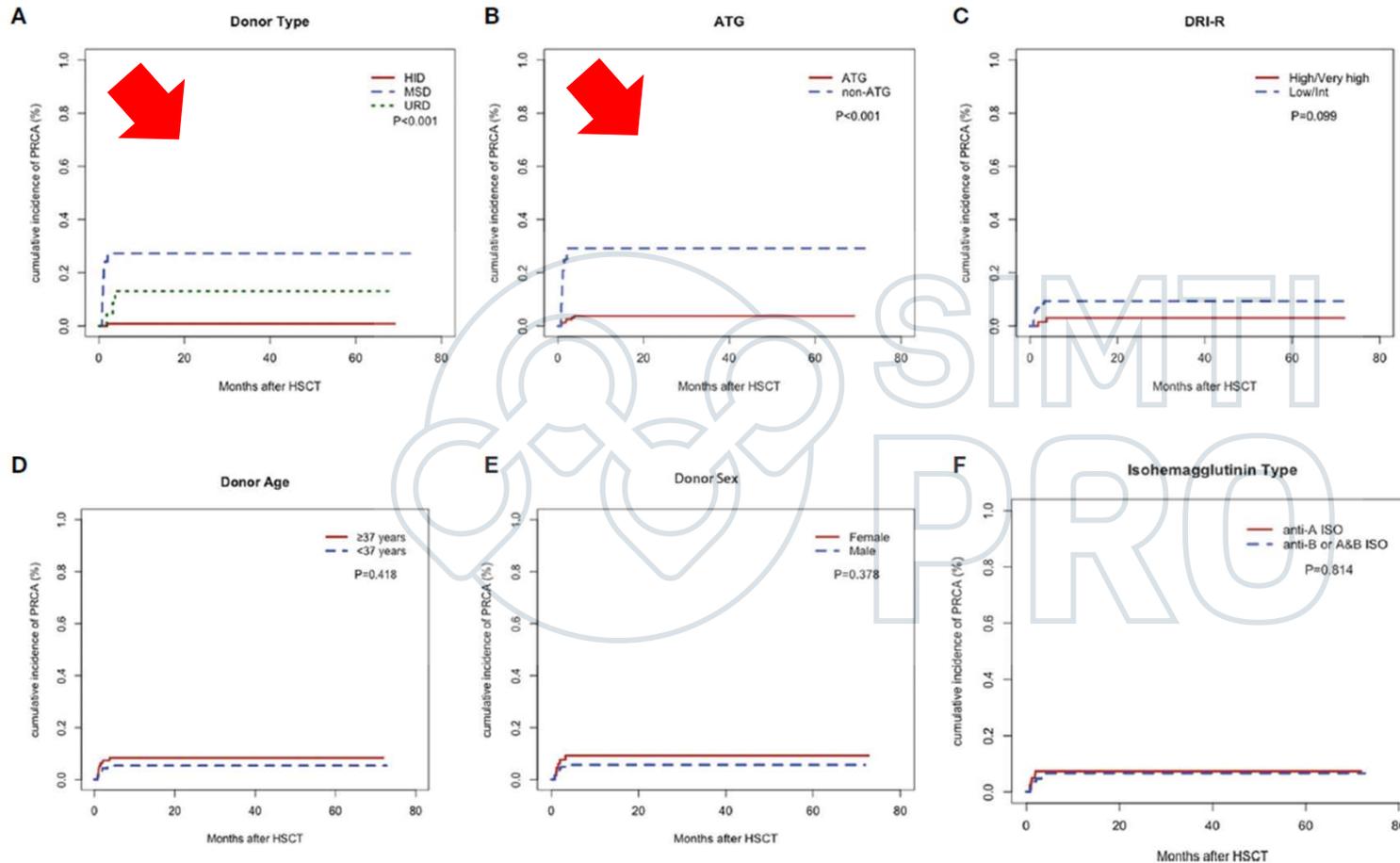
Tra le terapie, oltre al plasma-exchange, che ha evidenziato scarsa efficacia, la riduzione del regime di immunosoppressione, per favorire la GVHD diretta contro le cellule immunocompetenti residue del paziente.

## LABORATORIO

- TCD positivo per IgG, C3d o entrambi, con eluato positivo per la presenza di anticorpi anti-A/B.
- Nel caso ci sia il sospetto di una soppressione dell'eritropoiesi indotta da isoagglutinine anti-A/B, è utile monitorare il titolo IgM e IgG nella fase post-trapianto.



# Prevalence of Pure Red Cell Aplasia Following Major ABO-Incompatible Hematopoietic Stem Cell Transplantation



ATG was added to all patients in the haploidentical transplantation in our study

**FIGURE 2 |** Cumulative incidence rates of pure red cell aplasia. Donor type (A), anti-thymocyte globulin (B), Refined Disease Risk Index (C), donor age (D), donor sex (E), and anti-donor isohemagglutinins type (F).

**Donor type** was the only factor associated with the development of post-HSCT PRCA in our study. Patients using HIDs had a lower cumulative incidence rate of PRCA (0.8%) compared to those using URDs and MSDs (P<0.001). Additionally, we observed that patients undergoing haploidentical transplantation appeared to have a lower titer level of anti-donor ISO post-HSCT for both IgG and IgM and a higher disappearance rate of IgM-ISO.

# INCOMPATIBILITA' ABO **MINORE** E TRAPIANTO DI CSE

Il rischio di emolisi è determinato dal volume totale di plasma del *graft* e dal titolo isoagglutinico anti-AB in esso contenuto.

Un fattore che condiziona fortemente il rischio di emolisi acuta è la massa eritrocitaria del ricevente (pazienti pediatrici).

Nel caso di un *graft* midollare, il quantitativo di plasma può raggiungere 1000-1500 mL, rispetto al volume ridotto a poche decine di mL nel caso di CSE ottenute da sangue periferico o virtualmente assente nel caso del CB.

L'incompatibilità minore non mostra avere un effetto negativo sull'outcome del trapianto allogenico, così come sull'incidenza della aGVHD e cGVHD, sul rischio di recidiva e overall survival, per nessuna delle tre sorgenti di CSE.

Effect of ABO Incompatibility on Recipient Survival and Incidence of Graft-versus-Host Disease

Study Authors	Year	Survival after ABO-Incompatible HCT Transplantation			Risk of Graft-versus-Host Disease
		Major	Minor	Bidirectional	
Kimura et al. [3]	2008	Decreased	Decreased	No difference	Increased with minor or major ABO mismatch
Helming et al. [13]	2007	No difference*	No difference*	No difference*	No difference*
Erker et al. [15]	2005	No difference	Decreased	Decreased	No difference
Kim JG et al. [12]	2005	No difference	No difference	No difference	No difference
Stussi et al. [14]	2002	Decreased	No difference	No difference	Increased with minor ABO mismatch
Benjamin et al. [18]	1999	Decreased†	Decreased†	No difference	No difference with minor or major mismatch
Bacigalupo et al. [19]	1988	–	–	–	Increased with minor ABO mismatch
Benisnger et al. [41]	1982	No difference	–	–	No difference with major ABO mismatch
Buckner et al. [17]	1978	–	No difference	–	No difference with minor ABO mismatch

RR indicates relative risk.

\* Pediatric patients.

† Only in patients being treated for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. A difference was not observed in a larger subset of patients who were treated for chronic myelogenous leukemia.

Booth SG et al. Biol Blood Marrow Transplant (2013) 19: 1152-8

L'incompatibilità ABO minore in corso di trapianto di CSE si può associare ad un rischio di:

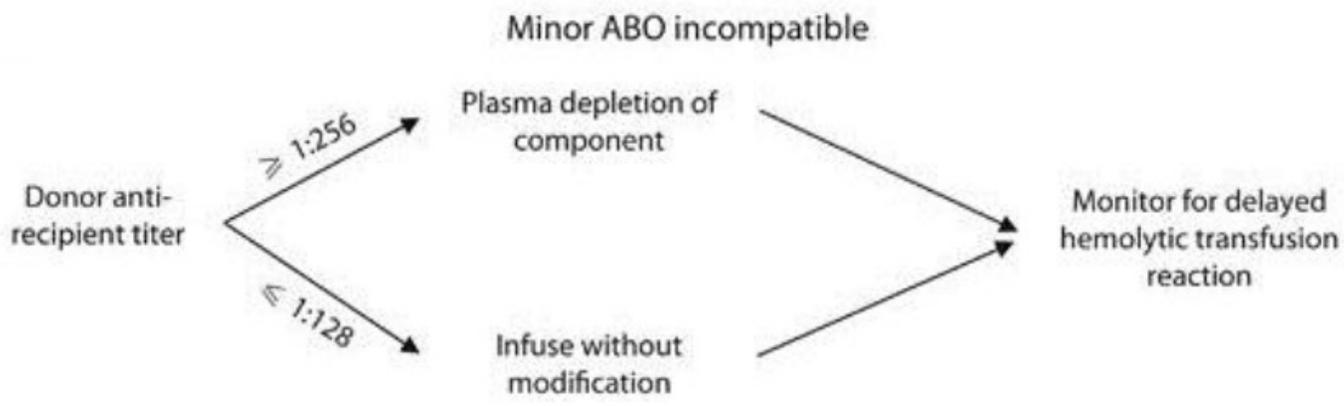
1. emolisi **precoce**,
2. emolisi **tardiva** (*sindrome del linfocita passeggero*).

# INCOMPATIBILITA' ABO **MINORE** E TRAPIANTO DI CSE

La gestione delle complicanze immediate dell'incompatibilità MINORE si avvale di principalmente della rimozione del contenuto plasmatico del *graft*. Tale procedura di manipolazione semplice non è priva di rischi circa la possibile perdita di contenuto staminale. Inoltre, non modificando il contenuto linfocitario B del *graft*, non comporta una riduzione del rischio di complicanze emolitiche tardive (sindrome del linfocita passeggero).

ABO mismatch	PBSC/BM graft manipulation	Therapeutic apheresis
<i>Minor</i> Donor anti-recipient isohemagglutinins $\geq 1:256$	<i>PBSC + BM:</i> plasma depletion	experimental: RBC exchange with group O RBCs [17]
<i>Minor</i> Donor anti-recipient isohemagglutinins $\leq 1:128$	<i>PBSC:</i> no manipulation <i>BM:</i> infusion without modification possible [11]; to be on the safe side: plasma depletion	experimental: RBC exchange with group O RBCs [17]

modified by Worel N. Transfus Med Hemother 2016;43:3-12



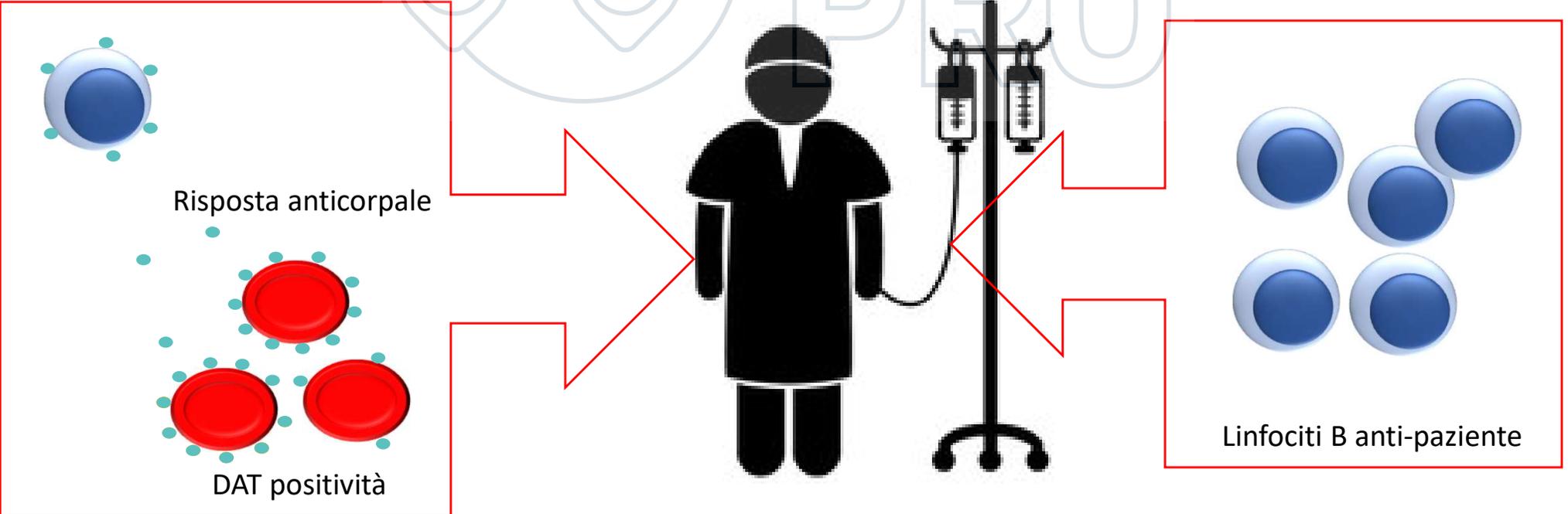
# INCOMPATIBILITA' ABO **MINORE** E TRAPIANTO DI CSE

Indication for graft manipulation for minor ABO-incompatibility.

BM-HSC		PB-HSC	
ABO antibody titer of the HSC donor	Remove plasma	ABO antibody titer of the HSC donor	Remove plasma
$\geq 256$	+	$\geq 512$	+
$< 256$	-	$< 512$	-

Transfusion and Apheresis Science 57 (2018) 812–815

## SINDROME DEL LINFOCITA PASSEGGERO



# INCOMPATIBILITA' ABO **MINORE** E TRAPIANTO DI CSE

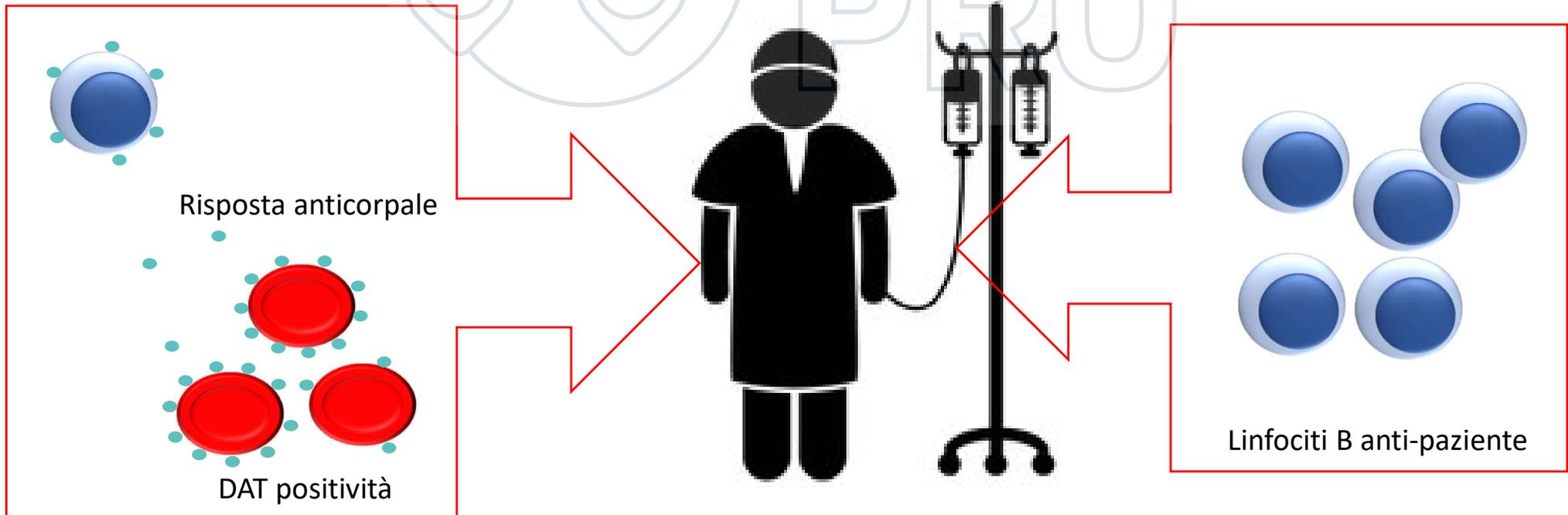
## SINDROME DEL LINFOCITA PASSEGGERO

Complicanza emolitica tardiva del trapianto incompatibile ABO minore di CSE. Rappresenta la principale complicanza, per rilevanza clinica, in caso di incompatibilità ABO minore e deriva dalla presenza di linfociti B / plasmacellule nel graft infuso, capaci di produrre isoagglutinine anti-A/B anti-donatore (sono anche state riportate risposte sierologiche anti-Rh, -Kell, -Duffy e -Kidd).

L'introduzione del rituximab (anti-CD20) nella fase post-infusiva ha significativamente ridotto il rischio di complicanze tardive indotte da incompatibilità ABO minore.

Il timing di presentazione è abitualmente compreso tra 5 e 14 giorni dopo l'infusione di CSE. Se gli indici di emolisi aumentano nei giorni successivi al trapianto, bisogna considerare la presenza di linfociti di derivazione del donatore capaci di produrre isoagglutinine anti-donatore.

In linea teorica, stante la diversa composizione cellulare, il rischio maggiore di sviluppare la sindrome del linfocita passeggero è stimato essere conseguente all'utilizzo di CSE ottenute da sangue periferico.



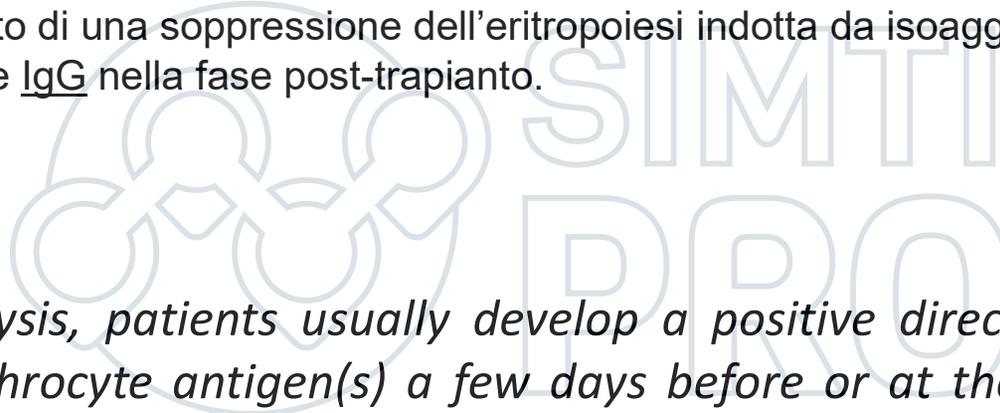
# INCOMPATIBILITA' ABO **MINORE** E TRAPIANTO DI CSE

## SINDROME DEL LINFOCITA PASSEGGERO: LABORATORIO

Il grado di incompatibilità spesso non è stimabile dai test sierologici: l'effetto di adsorbimento anticorpale sulle emazie del paziente spesso impedisce di evidenziare la presenza delle isoagglutinine nella frazione plasmatica del prelievo.

Inoltre, in rari casi descritti, l'entità dell'emolisi è tale da indurre anche distruzione delle emazie trasfuse compatibili («innocent bystander» immune hemolysis).

- TCD positivo per IgG, C3d o entrambi, con eluato positivo per la presenza di anticorpi anti-A/B,
- nel caso ci sia il sospetto di una soppressione dell'eritropoiesi indotta da isoagglutinine anti-A/B, è utile monitorare il titolo IgM e IgG nella fase post-trapianto.



*After the initial hemolysis, patients usually develop a positive direct antiglobulin test (DAT) against recipient's erythrocyte antigen(s) a few days before or at the time of hemolysis. The second hemolytic reaction usually happens after 7–14 day.*

*Non-ABO blood group antibodies, such as anti-D, anti-E, anti-s, anti-Jkb and-Jka, may also cause PL syndrome.*

## INCOMPATIBILITA' ABO **MINORE** E TRAPIANTO DI CSE

Recently a new syndrome, “bystander hemolysis”, has been described. Though the pathophysiological mechanism is uncertain, bystander hemolysis has been referred to immune hemolysis of erythrocytes that are negative for the antigen, to which the related antibody is directed.

In a few patients reported, donors had O and the recipients had A blood group. However, hemolysis is extended beyond those observed in minor-ABO-mismatched HSCT. Recipients needed frequent erythrocyte transfusions, even exceeding total blood volume of the recipient, in spite of group-O erythrocyte transfusions. The clinical picture of the patients supports the notion that hemolysis of group-O erythrocytes have been associated with the hemolysis of recipients' group-A erythrocytes.

# INCOMPATIBILITA' ABO BIDIREZIONALE E TRAPIANTO DI CSE

Al pari dell'incompatibilità maggiore e minore, anche nel caso di incompatibilità ABO bidirezionale non è trovata una correlazione con il peggioramento dell'*outcome* clinico.

Apposite strategie di sicurezza trasfusionale devono essere adottate, con l'indicazione di trasfondere emazie di gruppo O e plasma di gruppo AB.

Effect of ABO Incompatibility on Recipient Survival and Incidence of Graft-versus-Host Disease

Study Authors	Year	Survival after ABO-Incompatible HCT Transplantation			Risk of Graft-versus-Host Disease
		Major	Minor	Bidirectional	
Kimura et al. [3]	2008	Decreased	Decreased	No difference	Increased with minor or major ABO mismatch
Helming et al. [13]	2007	No difference*	No difference*	No difference*	No difference*
Erker et al. [15]	2005	No difference	Decreased	Decreased	No difference
Kim JG et al. [12]	2005	No difference	No difference	No difference	No difference
Stussi et al. [14]	2002	Decreased	No difference	No difference	Increased with minor ABO mismatch
Benjamin et al. [18]	1999	Decreased†	Decreased†	No difference	No difference with minor or major mismatch
Bacigalupo et al. [19]	1988	–	–	–	Increased with minor ABO mismatch
Benisnger et al. [41]	1982	No difference	–	–	No difference with major ABO mismatch
Buckner et al. [17]	1978	–	No difference	–	No difference with minor ABO mismatch

RR indicates relative risk.

\* Pediatric patients.

† Only in patients being treated for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. A difference was not observed in a larger subset of patients who were treated for chronic myelogenous leukemia.

Booth SG et al. Biol Blood Marrow Transplant (2013) 19: 1152-8

Le indicazioni per la prevenzione delle reazioni immediate all'infusione del *graft* in caso di incompatibilità ABO sono la somma delle indicazioni per l'incompatibilità maggiore e minore.

ABO mismatch	PBSC/BM graft manipulation	Therapeutic apheresis
<i>Bi-directional</i>	RBC depletion and plasma depletion (when anti-recipient isohemagglutinins are >1:128)	

modified by Worel N. Transfus Med Hemother 2016;43:3–12

# GESTIONE DEL TRAPIANTO DI CSE ABO MISMATCH

Fase PRE-trapianto

Preparazione del paziente al trapianto

PERI-trapianto

Dall'inizio della chemioterapia mieloablativa all'*engraftment*

Fase POST-trapianto

Fase successiva all'*engraftment*



# GESTIONE DEL TRAPIANTO DI CSE ABO MISMATCH

## Fase PRE-trapianto

### Preparazione del paziente al trapianto

- Valutazione, in due distinte occasioni, della determinazione di gruppo sanguigno ABO/Rh del donatore e del paziente,
- test di Coombs indiretto in donatore e paziente, stabilendo sia il significato clinico dell'eventuale anticorpo rilevato, sia il significato in corso di trapianto di CSE (espressione dell'antigene target nel donatore / paziente),
- test di Coombs diretto del paziente,
- definizione del grado di incompatibilità ABO del trapianto (maggiore, minore, bidirezionale, nessuno) e indicazione dell'eventuale necessità di titolazione isoagglutininica,
- esecuzione e monitoraggio della titolazione isoagglutininica anti-A/B IgM e IgG, per definire l'eventuale indicazione all'effettuazione di procedure di preparazione del paziente (es. plasma exchange),
- scelta della tipizzazione ABO/Rh degli emocomponenti in caso di necessità trasfusionale pre-trapianto.



# GESTIONE DEL TRAPIANTO DI CSE ABO MISMATCH

Fase PRE-trapianto

PERI-trapianto

Dall'inizio della  
chemioterapia  
mieloablativa  
all'*engraftment*

- Verifica del gruppo sanguigno del *graft*,
- definizione dell'indicazione all'effettuazione di manipolazioni semplici del *graft* (de-eritrocitazione in caso di incompatibilità maggiore, de-plasmazione in caso di incompatibilità minore),
- aggiornamento del sistema informativo del Servizio Trasfusionale, all'avvenuta infusione del *graft*,
- monitoraggio delle complicanze emolitiche precoci post-infusione delle CSE,
- monitoraggio dell'eventuale comparsa di complicanze emolitiche tardive (sindrome del linfocita passeggero, PRCA),
- in caso di riduzione del valore di Hb, tra i test che possono individuare cause non-immunoematologiche derivare dal mismatch-A/B, eseguire verifica del gruppo sanguigno (sempre determinazione diretta ed indiretta), titolazione anti-A/B IgM e IgG.



# GESTIONE DEL TRAPIANTO DI CSE ABO MISMATCH

Fase PRE-trapianto

PERI-trapianto

Fase POST-trapianto

Fase successiva  
all'*engraftment*

## INDICAZIONI PER LA MODIFICA DEL GRUPPO SANGUIGNO POST-TRAPIANTO DI CSE ABO INCOMPATIBILI

- Definizione del gruppo sanguigno definitivo attraverso la determinazione del gruppo sanguigno completo, in due episodi distinti,
- test di Coombs diretto negativo,
- verifica della mancanza di isoagglutinine anti-A/B del donatore, anche a 37°C al Coombs,
- verifica della trasfusione indipendenza,



## CONCLUSIONI

La titolazione isoagglutinica nel trapianto di CSE ABO-incompatibile rappresenta un elemento essenziale alla prevenzione e controllo di reazioni immediate e tardive, potenzialmente pericolose per il paziente.

Nessuna organizzazione dell'attività immunoematologica in corso di trapianto allogenico di CSE può prescindere dalla condivisioni di percorsi diagnostici tra il Centro Trapianti e il laboratorio di immunoematologia.

E' necessaria la definizione procedurale di titolazione isoagglutinica anti-A/B, con l'impiego di strumenti di controllo e normalizzazione degli esiti (schemi di VEQ, introduzione di standard di riferimento)

E' necessaria la costante correlazione tra *outcome* clinico e titolo pre-peri-trapianto di CSE.

## COSE DA FARE

E' auspicabile la promozione di buone pratiche immunoematologiche dedicate alla gestione del trapianto di CSE ABO-mismatch.

Implementazione degli standard internazionali per l'accreditamento dei programmi trapianto di CSE.

Promozione di valutazioni evidence-based.