

Il significato della titolazione degli anticorpi in Medicina Trasfusionale: aggiornamento

Il ruolo della titolazione degli anticorpi anti-A/-B nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche: impatto sulla gestione del paziente e del graft

Serelina Coluzzi

***UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I-Sapienza, Roma***

La sottoscritta Dr.ssa Serelina Coluzzi, in qualità di Relatrice
dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, **NON È** in alcun modo portatrice 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.



Trapianto allogenico di CSE

Circa il **40%-50%** dei pazienti effettua un trapianto in condizioni di **incompatibilità ABO** (ABOi)

Anche in presenza di perfetta compatibilità genetica

(Geni sistema HLA cromosoma 6, geni sistema ABO cromosoma 9)

Espressione delle sostanze gruppo-specifiche ABO



Globuli rossi



Leucociti



Plasma



Piastrine



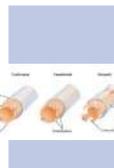
Cellule epiteliali



Cellule presenti nel liquido amniotico



Spermatozoi



Cellule parietali dell'endotelio di capillari, vene, arterie

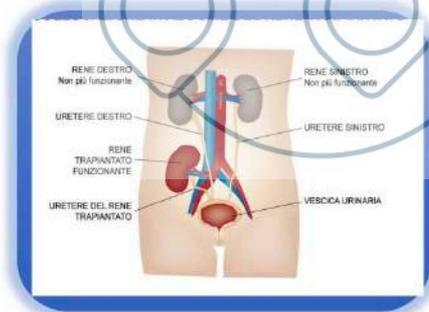
Gli anticorpi anti-A/B: rilevanza clinica



MALATTIA EMOLITICA
NEONATO



TRASFUSIONE (GR, PLT)
INFUSIONE Ig

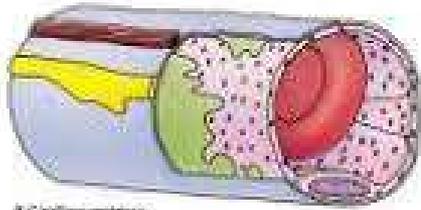


TRAPIANTO ORGANO
SOLIDO



TRAPIANTO CSE

Trapianto allogenico di CSE ABOi



- Antigeni ABO: **antigeni di istocompatibilità** espressi anche sugli endoteli, sulla cellule epiteliali di cute e mucose, e presenti in forma solubile nelle secrezioni degli individui secretori
- Dopo attecchimento di un trapianto di CSE ABOi si modifica l'**espressione degli antigeni ABO** sulle cellule di derivazione della CSE, ma non su quelle di altri tessuti
- Dopo trapianto di CSE ABOi di tipo minore si instaura un **fenomeno di tolleranza immunologica**, per cui un individuo A trapiantato con CSE da individuo O, pur modificando il proprio gruppo in O, non produrrà anti-A (per cui sarà O alla prova globulare, ma alla prova plasmica sarà presente soltanto anti-B)

Trapianto allogenico di CSE e impatto sull'outcome dell'ABOi

Dalla revisione dei lavori che hanno valutato l'impatto dell'ABOi nel trapianto di CSE emerge globalmente:

- **Aumentata incidenza di emolisi peri- e post- trapianto**
- **PRCA in circa il 29% dei casi (INCOMP. MAGGIORE o BIDIREZIONALE)**
- **Ritardo nell'attecchimento trilineare e GF**
- **aGvHD (nell' ABO minore)**
- **OS ?**
- **NRM ?**

Ciftciler R, et al. *Transfus Apher Sci.* 2020

Longval T, et al. *Br J Haematol.* 2021

Canaani J, et al. *Haematologica.* 2017

Ma YR, et al. *Bone Marrow Transplant.* 2020

Parkhideh S, et al. *Transfus Apher Sci.* 2020

Valentini CG, et al. *Transplant Direct.* 2021

Ataca Atilla P, et al. *Transfus Clin Biol.* 2020

La Rocca U, et al. *Blood Transfus.* 2022

Nam M, et al. *J Clin Med.* 2023

Kimura F, et al. *Bone Marrow Transplant.* 2019

EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATIONFerrata Storti
Foundation

Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT

Jonathan Canaani,^{1*} Bipin N Savani,^{2*} Myriam Labopin,^{3,4,5} Xiao-jun Huang,⁶ Fabio Ciceri,⁷ William Arcese,⁸ Johanna Tischer,⁹ Yener Koc,¹⁰ Benedetto Bruno,¹¹ Zafer Gülbaz,¹² Didier Blaise,¹³ Johan Maertens,¹⁴ Gerhard Ehninger,¹⁵ Mohamad Mohty^{3,4,5} and Arnon Nagler^{1,3,5}

¹Hematology Division, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Tel Aviv University, Israel; ²Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; ³Acute Leukemia Working Party - EBMT and Department of Hematology and Cell Therapy, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France; ⁴INSERM UMR 938, Paris, France; ⁵Université Pierre et Marie Curie, Paris, France; ⁶Peking University People's Hospital, Institute of Haematology, Xicheng District, Beijing, China; ⁷Ospedale San Raffaele s.r.l., Haematology and BMT, Milano, Italy; ⁸Tor Vergata University of Rome, Stem Cell Transplant Unit, Policlinico Universitario Tor Vergata, Italy; ⁹Klinikum Grosshadern, Med. Klinik III, Munich, Germany; ¹⁰Medical Park Hospitals, Stem Cell Transplant Unit, Antalya, Turkey; ¹¹S.S.C.V.D Trapianto di Cellule Staminali A.O.U Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy; ¹²Anadolu Medical Center Hospital, Bone Marrow Transplantation Department, Kocaeli, Turkey; ¹³Programme de Transplantation & Thérapie Cellulaire, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Institut Paoli Calmettes, France; ¹⁴University Hospital Gasthuisberg, Department of Hematology, Leuven, Belgium and ¹⁵Universitaetsklinikum Dresden Medizinische Klinik und Poliklinik I, Germany

Haematologica 2017
Volume 102(6):1066-1074

EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT

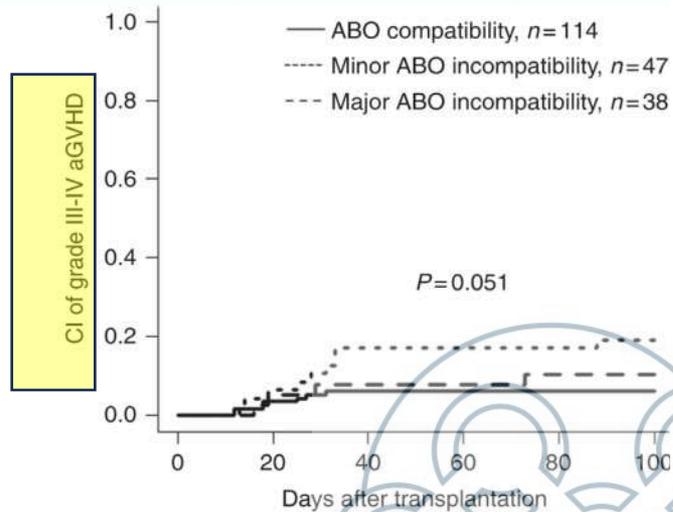
Jonathan Canaani,^{1*} Bipin N Savani,^{2*} Myriam Labopin,^{3,4,5} Xiao-jun Huang,⁶ Fabio Ciceri,⁷ William Arcese,⁸ Johanna Tischer,⁹ Yener Koc,¹⁰ Benedetto Bruno,¹¹ Zafer Gülbaz,¹² Didier Blaise,¹³ Johan Maertens,¹⁴ Gerhard Ehninger,¹⁵

Haematologica 2017
Volume 102(6):1066-1074

- **Major ABO mismatching was associated with inferior day 100 engraftment rate whereas multivariate analysis showed that bi-directional mismatching was associated with increased risk of grade II-IV acute graft-versus-host disease [hazard ratio (HR) 2.387; 95% confidence interval (CI): 1.22-4.66; $P=0.01$].**
- Non-relapse mortality, relapse incidence, leukemia-free survival, overall survival, and chronic graft-versus-host disease rates were comparable between ABO-matched and -mismatched patients.
- Patients transplanted with **bone marrow grafts** have an increased incidence of acute GvHD if there is minor ABO incompatibility, and decreased overall survival when major ABO incompatibility is present.

In conclusion, **ABO incompatibility has a marginal but significant clinical effect** in acute myeloid leukemia patients undergoing haploidentical transplantation.

Trapianto di CSE ABOi e GvHD



Cumulative incidence of grade III-IV aGVHD.

Minor ABO incompatibility was an independent risk factor associated with grade III-IV aGVHD.

Bone Marrow Transplantation (2020) 55:1068–1075
<https://doi.org/10.1038/s41409-020-0779-7>



ARTICLE

Impact of ABO incompatibility on outcomes after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia

Yan-Ru Ma¹ · Wen-Jing Wang¹ · Yi-Fei Cheng¹ · Yuan-Yuan Zhang¹ · Xiao-Dong Mo¹ · Ting-Ting Han¹ · Feng-Rong Wang¹ · Chen-Hua Yan¹ · Yu-Qian Sun¹ · Yu-Hong Chen¹ · Jing-Zhi Wang¹ · Fei-Fei Tang¹ · Wei Han¹ · Yu Wang¹ · Xiao-Hui Zhang¹ · Xiao-Jun Huang^{1,2} · Lan-Ping Xu¹

Received: 30 June 2019 / Revised: 11 December 2019 / Accepted: 2 January 2020 / Published online: 13 January 2020
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2020

Abstract

The impact of ABO incompatibility on transplantation outcomes in severe aplastic anemia (SAA) patients receiving haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains controversial without published data. A total of 199 SAA patients receiving haploidentical HSCT from ABO-matched ($n = 114$), minor ABO-incompatible ($n = 47$), or major ABO-incompatible donors ($n = 38$) were included in this study. The median time and cumulative incidences of both myeloid and platelet engraftment in the ABO-compatible and ABO-incompatible groups were similar, and pure red cell aplasia was absent. Minor ABO incompatibility increased the rate of grade III–IV acute graft-versus-host disease (aGVHD) (ABO compatible: $6.14 \pm 0.05\%$, minor incompatible: $19.15 \pm 0.34\%$, and major incompatible: $10.53 \pm 0.25\%$; $P = 0.051$), but did not influence the rates of grade II–IV aGVHD or chronic GVHD (cGVHD). Minor ABO-incompatibility was identified as an independent risk factor for grade III–IV aGVHD by multivariate analysis (hazard ration (HR) = 4.00 (1.48–10.80), $P = 0.006$). Chronic GVHD, mortality, and treatment failure were not increased in the minor ABO-incompatible group. For SAA patients receiving haploidentical HSCT, ABO compatible donors are better than ABO minor incompatible donors if several haploidentical donors are available.

Relazione tra ABOi e aGVHD

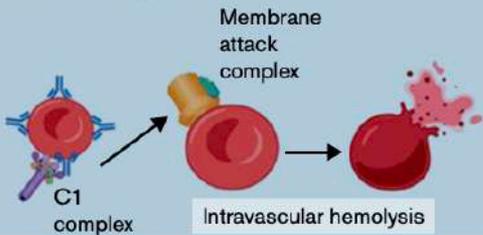
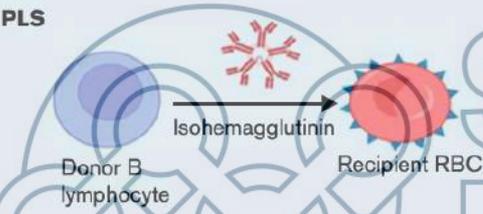
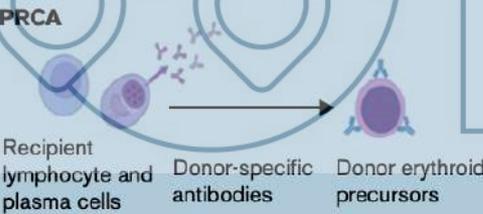
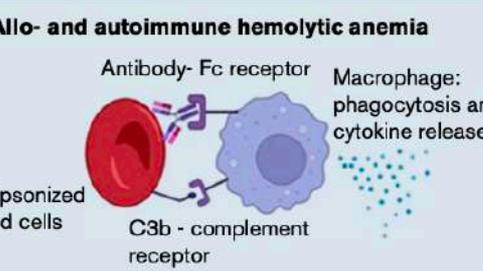
A and B glycosyltransferase might act as minor histocompatibility antigens (mHags), which **could be responsible for eliciting a T cell response**. Since GVHD is predominantly a T cell-mediated disease, T cells may play a role in donor responses against A and B glycosyltransferases and therefore in the pathophysiology of GVHD

(Eiz-Vesper et al Transfusion. 2005;45:960–8).

In minor ABO incompatible HSCT, **ABH specific antibodies in the donor may bind ABH antigens in the recipient** causing damage to epithelial and endothelium cells, including liver epithelial cells that express ABH antigens

*(Nakanuma Y et al. Hepatology. 1989;10: 174–8;
Lapierre V et al. Transplantation 2005;80:314-9).*

Emolisi immuno-mediata dopo trapianto di CSE

| Cause | Condition | Onset | Prevention | Treatment |
|--|--|--|--|--|
| ABO mismatch | <p>Acute hemolytic reaction</p>  <p>Membrane attack complex</p> <p>C1 complex</p> <p>Intravascular hemolysis</p> | Day 0 , at the time of stem cell infusion | Red cell reduction of the graft in major ABO mismatch; plasma reduction of the graft in minor ABO mismatch | Supportive care; transfuse recipient-compatible red cell units in major ABO mismatch; transfuse donor-compatible red cell units in minor ABO mismatch |
| Minor ABO mismatch | <p>PLS</p>  <p>Isohemagglutinin</p> <p>Donor B lymphocyte</p> <p>Recipient RBC</p> | Day +4-14 | Plasma reduction; in vivo or in vitro lymphodepletion | Supportive care; transfuse donor-compatible red cell units; RBC exchange |
| Residual recipient plasma cells; abnormal immune tolerance | <p>PRCA</p>  <p>Recipient lymphocyte and plasma cells</p> <p>Donor-specific antibodies</p> <p>Donor erythroid precursors</p> | 1-3 months | Myeloablative conditioning when able | Supportive care; transfusion refractory cases: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-B cell: rituximab - Donor lymphocyte infusion - Anti-plasma cell: daratumumab, bortezomib - Other immunosuppressants, IVIG, Syk inhibitor - Erythropoietin, TPO memetics |
| Development of new autoantibodies; abnormal immune tolerance; mixed chimerism | <p>Allo- and autoimmune hemolytic anemia</p>  <p>Antibody- Fc receptor</p> <p>Macrophage: phagocytosis and cytokine release</p> <p>Opsonized red cells</p> <p>C3b - complement receptor</p> | >3 months | Myeloablative conditioning when able | Supportive care Severe cases: treat as AIHA outside of the transplant setting <ul style="list-style-type: none"> - Common: corticosteroids, IVIG, rituximab - Others: erythropoietin, splenectomy, Syk inhibitor, anti-plasma cell, anti-complement, other immunosuppressants |

Migdady Y, 2022

Figure 2. General approach for posttransplantation immune-mediated hemolysis. The graph outlines underlying mechanisms of posttransplantation hemolysis, timing posttransplantation, preventive methods, and treatment strategies. Note there is no consensus or guideline on how to manage posttransplantation immune-mediated anemia. The management approaches listed are based on expert opinions and available literature. AIHA, autoimmune hemolytic anemia; IVIG, IV immunoglobulin; TPO, thrombopoietin.

TRAPIANTO DI CSE ABOi ED EMOLISI: FATTORI COINVOLTI

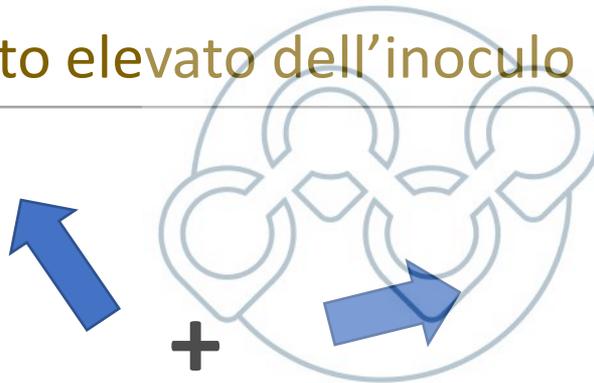
Incompatibilita' ABO maggiore

- Titolo anticorpale elevato del paziente
- Ematocrito elevato dell'inoculo



Incompatibilita' ABO minore

- Titolo anticorpale elevato e/o elevato contenuto di plasma dell'inoculo
- Volemia del paziente (ridotta)



Incompatibilita' ABO bidirezionale

TRAPIANTO DI CSE ABOi ED EMOLISI: FATTORI COINVOLTI

Incompatibilita' ABO maggiore

- Titolo anticorpale elevato del paziente
- Ematocrito elevato dell'inoculo



Incompatibilita' ABO minore

- Titolo anticorpale elevato e/o elevato contenuto di

Una unità di **CSE da midollo** può contenere anche fino a 450 ml di GR, una unità di CSE periferiche **cellule staminali periferiche** in genere ha una contaminazione eritrocitaria di 5-15 ml

Incompatibilita' ABO bidirezionale

**Emolisi dopo
trapianto di
CSE :
«sindrome
del linfocita
passeggero»**

Emolisi ritardata causata da linfociti B vitali presenti nell'inoculo di CSE che producono Ab diretti contro Ag dei globuli rossi del ricevente

Più frequente nei Tx che impiegano regimi di condizionamento non mieloablativo

Emolisi: tipicamente insorge a distanza da 5 a 21 gg dal Tx

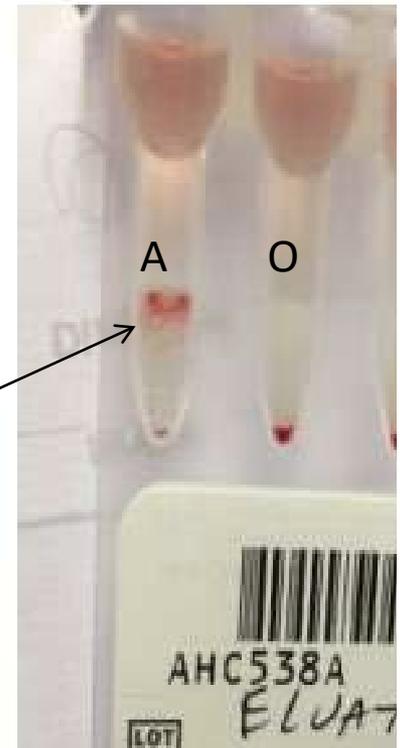
«Sindrome del linfocita passeggero»: quadro sierologico

❑ **TAD:** positivo IgG

❑ **Eluato:** reattivo, con la stessa specificità dell'Ab dimostrato nel siero; tipicamente con GR di fenotipo A/B, negativo con GR di fenotipo O

❑ **Siero:** Ab reattivo contro Ag espressi sui GR del ricevente (necessaria la ricerca anticorpale utilizzando anche GR del fenotipo ABO del ricevente)

Eluato testato con emazie di fenotipo A e O



Solo il 10-15% dei pazienti con positività sierologica sviluppa un quadro di franca emolisi

Pure Red Cell Aplasia-PRCA

Incidenza: nel **7-30%** dei trapianti di CSE con incompatibilità

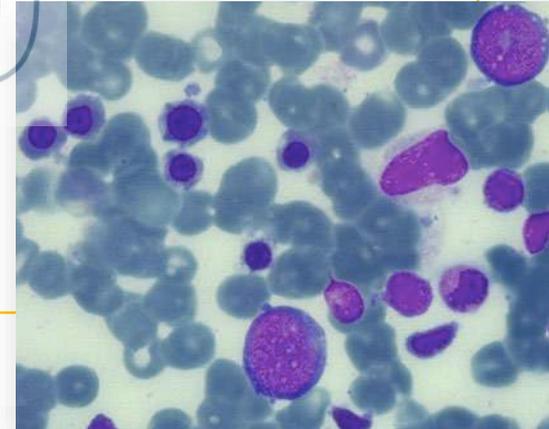
ABO MAGGIORE

- Mancanza di BFU-E nell'aspirato midollare
- Assenza di:
 - recidiva
 - anticorpi eritrocitari irregolari
 - infezioni virali
 - AEA

Diagnosi differenziale con aplasia indotta da parvovirus B19!



Fabbisogno trasfusionale di GR elevato



Pure Red Cell Aplasia-PRCA

Fattori di rischio

- Presenza di alti titoli di IHA anti-A
- Profilassi della GVHD soltanto con Ciclosporina A
- Regimi di condizionamento non mieloablativi o di ridotta intensità

Meccanismi fisiopatologici

- Distruzione dei precursori eritroidi da parte delle isoagglutinine naturali

5,2 % di CFU-GEMM

49,5 % di BFU-E

83,5% di CFU-E

esprimono antigeni A e B

- Inibizione cellulo-mediata dell'eritropoiesi del donatore

Booth et al, 2013

PRCA nel trapianto di CSE ABOi

Longval T, et al. *Br J Haematol.* 2021

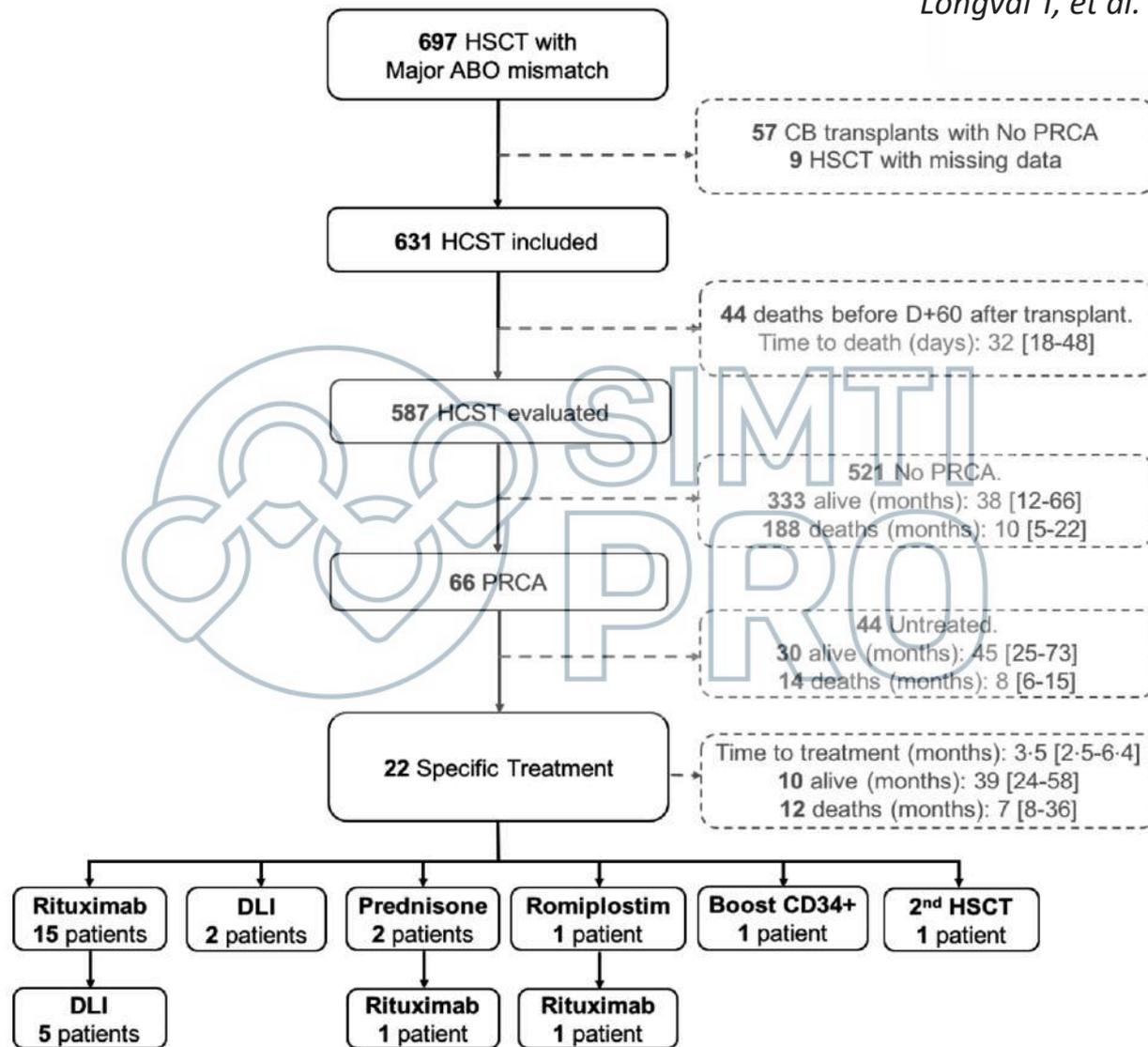


Fig 1. Flow chart and management of included patients. HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; CB, cord blood; PRCA, pure red cell aplasia; DLI, donor lymphocytes infusion; Boost CD34+, Boost of CD34+ selected cells. Time values: median interquartile range [Q1-Q3].

Titolo IHA anti-A/-B e incidenza di PRCA

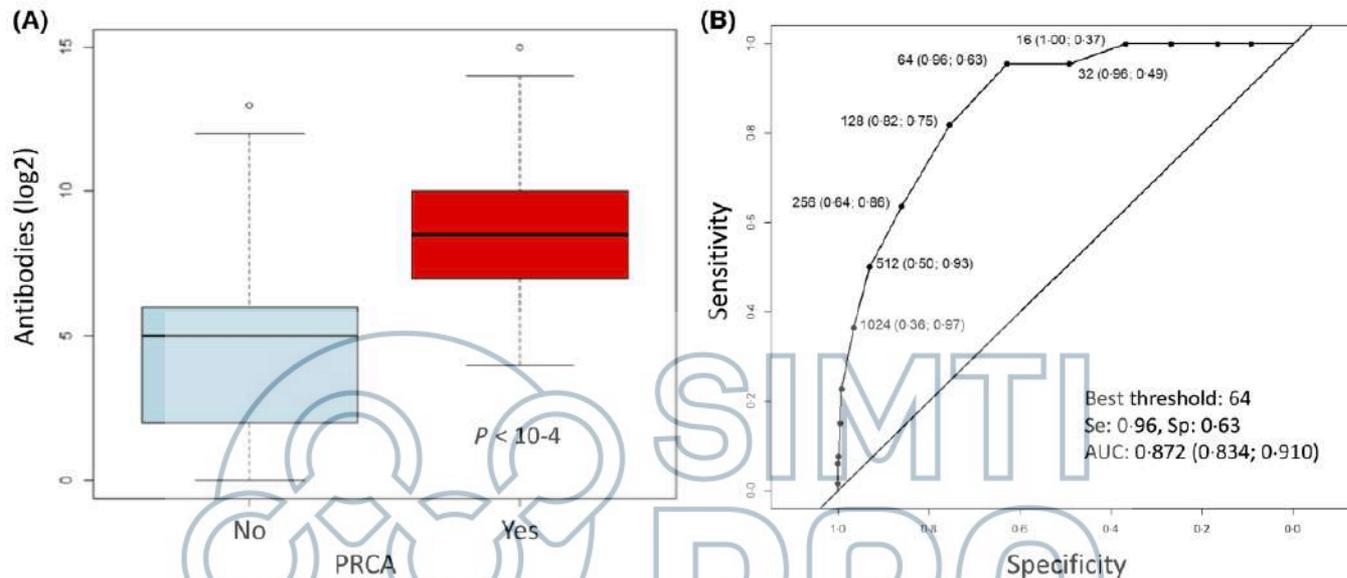


Fig 2. Pre-transplant isohaemagglutinin titres. (A) Pre-transplant isohaemagglutinin titres (log₂ expression) according to pure red cell aplasia (PRCA) status. (B) Receiver operating characteristic curve for pre-transplant isohaemagglutinin titres as PRCA predictive test. AUC, area under curve.

Longval T, et al. *Br J Haematol.* 2021

A high isohaemagglutinin titre before the allogeneic HSCT was associated with increased occurrence of PRCA ($p < 10^{-4}$). Based on an ROC curve, the threshold of 1:64 was considered as the best combination of sensitivity (0.96) and specificity (0.63). Considering the cumulative incidence found in the sample, this threshold showed a low positive predictive value (24.5%) but a high negative predictive value (99.1%).

Titolo IHA anti-A/-B e incidenza di PRCA

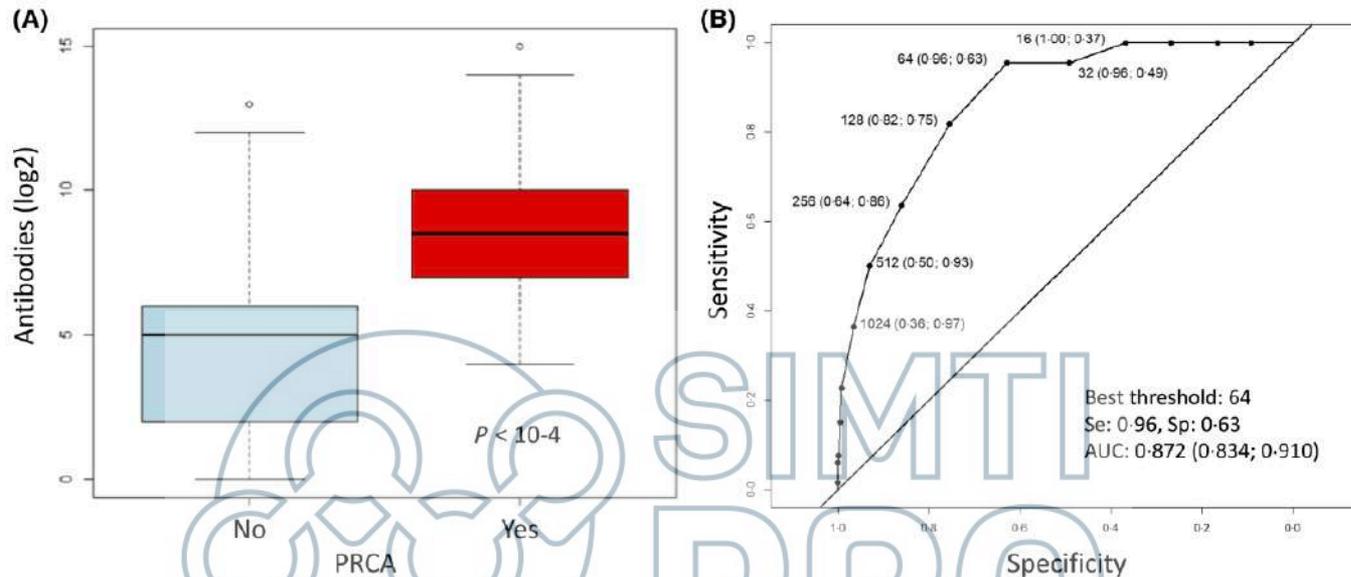


Fig 2. Pre-transplant isohaemagglutinin titres. (A) Pre-transplant isohaemagglutinin titres (log₂ expression) according to pure red cell aplasia (PRCA) status. (B) Receiver operating characteristic curve for pre-transplant isohaemagglutinin titres as PRCA predictive test. AUC, area under curve.

Longval T, et al. Br J Haematol. 2021

This complication does not affect OS, but quality of life is strongly impacted

Trattamento della PRCA e outcome

Table III. Outcome after specific treatment for PRCA.

| Patient identification no. | First PRCA treatment | Second PRCA treatment | Transfusion independence | Total of RBP transfused | Outcome | Cause of death |
|----------------------------|---|------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------|----------------|
| 1055 | Rituximab (4) – (d70) | | No | 97 | Dead (d160) | HSCT related |
| 1060 | Rituximab (4) – (d150) | | Yes (d150) | 25 | Alive | |
| 1073 | Rituximab (4) – (d204) | | Yes (d295) | 46 | Alive | |
| 1105 | Romiplostim (>20) – (d56) | Rituximab (2) – (d588) | No | 177 | Dead (d1100) | Relapse or PD |
| 1115 | Rituximab (3) – (d65) | | Yes (d293) | 67 | Dead (d1084) | HSCT related |
| 1128 | Rituximab (4) – (d81) | | Yes (d149) | 20 | Alive | |
| 1130 | Rituximab (4) – (d94) | | Yes (d427) | 50 | Alive | |
| 1132 | Rituximab (2) – (d112) | DLI (2) – (d183) | Yes (d447) | 91 | Dead (d932) | Relapse or PD |
| 1168 | Rituximab (4) – (d240) | DLI (1) – (d365) | Yes (d386) | 61 | Alive | |
| 1254 | Rituximab (1) – (d135) | | Yes (d170) | 20 | Alive | |
| 2040 | Rituximab (3) – (d64) | DLI (1) – (d151) | Yes (d210) | 130 | Dead (d231) | Relapse or PD |
| 2064 | Rituximab (4) – (d75) | DLI (1) – (d121) | No | 86 | Dead (d183) | HSCT related |
| 2071 | Rituximab (4) – (d120) | | Yes (d194) | 47 | Dead (d2119) | HSCT related |
| 2084 | Rituximab (4) – (d234) | DLI (3) – (d543) | Yes (d909) | 146 | Alive | |
| 2085 | Rituximab (4) – (d76) | | Yes (d125) | 41 | Dead (d1199) | Relapse or PD |
| 3008 | 2nd aHSCT – (d153) | | No | 46 | Dead (d188) | HSCT related |
| 3029 | DLI (2) – (d431) | | Yes (d571) | 93 | Alive | |
| 3111 | Prednisone (21 days) – (d100) | | Yes (d111) | 15 | Alive | |
| 3122 | Prednisone (10 days) – (d78) | Rituximab (4) – (d92) | Yes (d155) | 39 | Dead (d236) | Other |
| 4008 | Boost CD34 ⁺ selected cells (1) – (d326) | | Yes (d362) | 55 | Alive | |
| 4066 | DLI (1) – (d236) | | Yes (d383) | 89 | Alive | |
| 4116 | Rituximab (4) – (d50) | | No | 45 | Dead (d227) | HSCT related |

aHSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplant; DLI, donor lymphocytes infusion; PD, progressive disease; PRCA pure red cell aplasia; RBP, red blood pack.

(number) in bold: number of drug administrations.

d: the day of first administration or day of death in the affected columns.

Gestione di laboratorio del trapianto di CSE ABOi

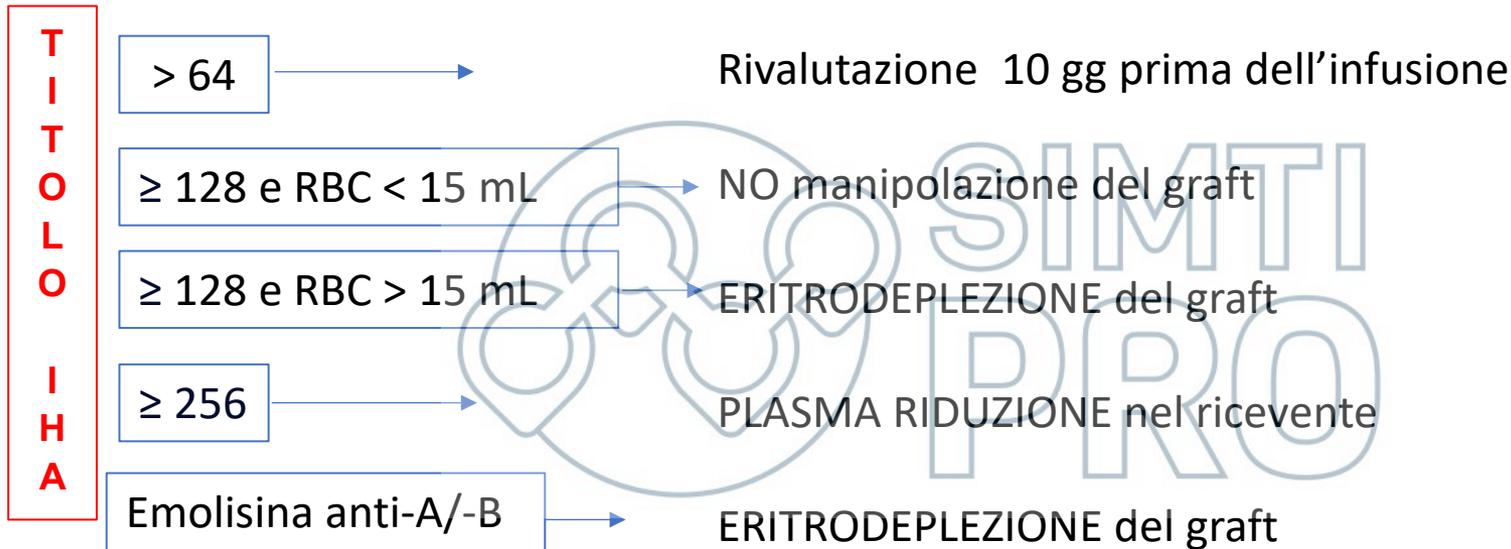


- Entro i 30 giorni prima del trapianto determinazione fenotipo eritrocitario DON/RIC
- In caso di incompatibilità ABO, titolazione anticorpi naturali e immuni e ricerca emolisine anti-A/-B (nel donatore e nel ricevente)
- Titolazione pre-e post-afèresi nel caso di trattamento dell'incompatibilità nel ricevente
- Ai gg : 0, +1, +7, +14, +28; quindi ogni 15 gg fino al 100° giorno dal trapianto (salvo diversa indicazione)

Policlinico Umberto I, Roma

Manipolazione del graft in relazione all'esito dello studio immunoematologico

INCOMPATIBILITA' MAGGIORE



Policlinico Umberto I, Roma

Manipolazione del graft in relazione all'esito dello studio immunoematologico

INCOMPATIBILITA' MAGGIORE

T

Eritrodeplezione del graft: perdita di elementi staminali fino al 20-30%

I
H
A

≥ 256

PLASMA RIDUZIONE nel ricevente

Emolisina anti-A/-B

ERITRODEPLEZIONE del graft

Policlinico Umberto I, Roma

Manipolazione del graft in relazione all'esito dello studio immunematologico

INCOMPATIBILITA' MINORE

T
I
T
O
L
O

I
H
A

≤ 64 → NESSUNA MANIPOLAZIONE

> 64 → PLASMADEPLEZIONE del graft

Emolisina anti-A/-B → PLASMADEPLEZIONE del graft

INCOMPATIBILITA' BIDIREZIONALE

Combinazione di plasma/eritrodeplezione del graft o plasmariduzione nel ricevente secondo i criteri stabiliti per incompatibilità maggiore e minore.

Policlinico Umberto I, Roma

Manipolazione del graft in relazione all'esito dello studio immunematologico

INCOMPATIBILITA' MINORE

T
I ≤ 64 → NESSUNA MANIPOLAZIONE

Inoculo staminale da midollo: contenuto di plasma può raggiungere 1000-1500 mL

I
H
A Emolisina anti-A/-B → PLASMADEPLEZIONE del graft

INCOMPATIBILITA' BIDIREZIONALE

Combinazione di plasma/eritrodeplezione del graft o plasmariduzione nel ricevente secondo i criteri stabiliti per incompatibilità maggiore e minore.

Policlinico Umberto I, Roma

Manipolazioni in relazione alla compatibilità ABO

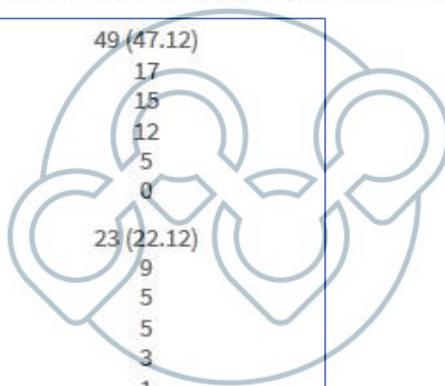
IMMUNOHAEMATOLOGY

Original article

Immuno-hematological monitoring after allogeneic stem cell transplantation: a single-center, prospective study of 104 patients

Ursula La Rocca¹, Walter Barberi¹, Arianna Di Rocco², Gianluca Giovannetti³, Alessia Neri⁴, Isabella Santilio⁵, Daniela Carmini⁶, Luisa Quattrocchi¹, Maria Gozzer⁷, Mahnaz Shafii Bafti⁸, Roberto Ricci¹, Gabriella Girelli⁹, Robin Foà¹, Anna Paola Iori¹, Serelina Coluzzi¹

| | |
|-------------------------------|-------------------|
| Matched | 49 (47.12) |
| MRD | 17 |
| MUD | 15 |
| MMUD | 12 |
| MMRD/Haplo | 5 |
| Cord blood unit | 0 |
| Major mismatch | 23 (22.12) |
| MRD | 9 |
| MUD | 5 |
| MMUD | 5 |
| MMRD/Haplo | 3 |
| Cord blood unit | 1 |
| Minor mismatch | 25 (24.03) |
| MRD | 7 |
| MUD | 10 |
| MMUD | 5 |
| MMRD/Haplo | 3 |
| Cord blood unit | 0 |
| Bidirectional mismatch | 7 (6.73) |
| MRD | 0 |
| MUD | 5 |
| MMUD | 2 |
| MMRD/Haplo | 0 |
| Cord blood unit | 0 |



SIMTI
PRO

Manipolazioni in relazione alla compatibilità ABO

IMMUNOHAEMATOLOGY

Original article

Immuno-hematological monitoring after allogeneic stem cell transplantation: a single-center, prospective study of 104 patients

Ursula La Rocca¹, Walter Barberi¹, Arianna Di Rocco², Gianluca Giovannetti³, Alessia Neri⁴, Isabella Santilio⁵, Daniela Carmini⁶, Luisa Quattrocchi⁷, Maria Gozzer⁸, Mahnaz Shafii Bafti⁹, Roberto Ricci¹, Gabriella Girelli¹,

Titolo mediano IHA anti-A/-B pre-trapianto

DONATORI

IgM 512 (4-1024)

IgG 4 (1-256)

RICEVENTI

IgM 32 (2-512)

IgG 16 (1-256)

SIMTI
PRO

Manipolazione del graft

- | | |
|----------------------------|-------------|
| • Nessuna manipolazione | 39 (37,5%) |
| • Plasmadeplezione | 61 (58,65%) |
| • Eritrodeplezione | 2 (1,92%) |
| • Plasma+eritro-deplezione | 2 (1,92%) |

Manipolazioni in relazione alla compatibilità ABO

IMMUNOHAEMATOLOGY

Original article

Immuno-hematological monitoring after allogeneic stem cell transplantation: a single-center, prospective study of 104 patients

Ursula La Rocca¹, Walter Barberi¹, Arianna Di Rocco², Gianluca Giovannetti³, Alessia Neri⁴, Isabella Santilio⁵, Daniela Carmini⁶, Luisa Quattrocchi⁷, Maria Gozzer⁸, Mahnaz Shafii Bafti⁹, Roberto Ricci¹, Gabriella Girelli¹,

Titolo mediano IHA anti-A/-B pre-trapianto

DONATORI

IgM 512 (4-1024)

IgG 4 (1-256)

RICEVENTI

IgM 32 (2-512)

IgG 16 (1-256)

Manipolazione del

- Nessuna manipolazione
- Plasmadeplezione
- Eritrodeplezione
- Plasma+eritro-deplezione

-5/30 pz con ABOi maggiore e bidirezionale hanno mostrato segni di emolisi entro 8 gg dall'infusione, esclusivamente con segni di laboratorio

-3/5 pz presentavano emolisina anti-A/-B

2 (1,92%)

2 (1,92%)

Principali strategie adottate per la profilassi della GVHD

- **Donatore familiare HLA-identico**
 - Ciclosporina-A
 - MTX
 - +/- ATG (anti-thymocyte globulin) (NO se MO)
- **Donatore volontario non consanguineo**
 - Ciclosporina-A (o Tacrolimus) + Methotrexate *short-term*
 - ATG
- **Donatore familiare parzialmente compatibile**
 - Ciclofosfamide ad alte dosi post-trapianto di CSE

Policlinico Umberto I, Roma

Trapianto di CSE ABOi ed engraftment

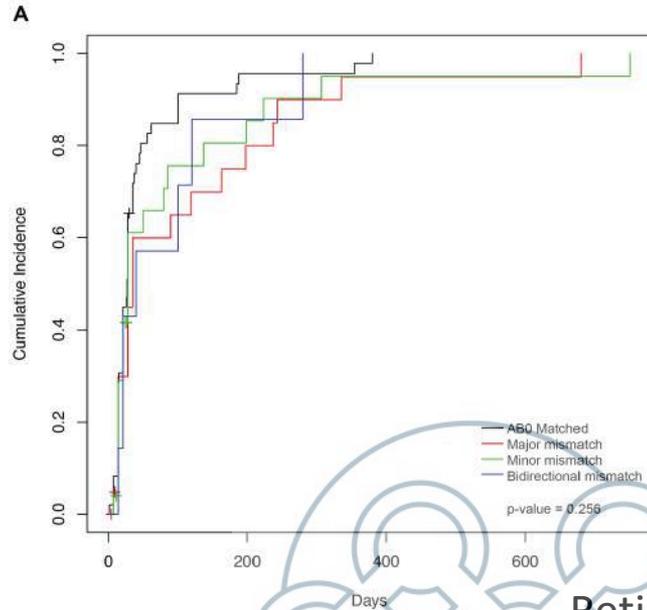
| ABO incompatibility | Engraftment, days: median (range) | | |
|----------------------|-----------------------------------|-------------|------------|
| | ANC | Platelets | RBC |
| ABO matched | 21 (12-33) | 22 (10-150) | 24 (16-96) |
| ABO major MM | 14 (14-37) | 20 (13-60) | 23 (19-62) |
| ABO minor MM | 21 (15-30) | 21 (12-48) | 22 (18-44) |
| ABO bidirectional MM | 23 (14-27) | 21 (10-51) | 22 (18-70) |

ANC: absolute neutrophil count; RBC: red blood cells; MM: mismatch.

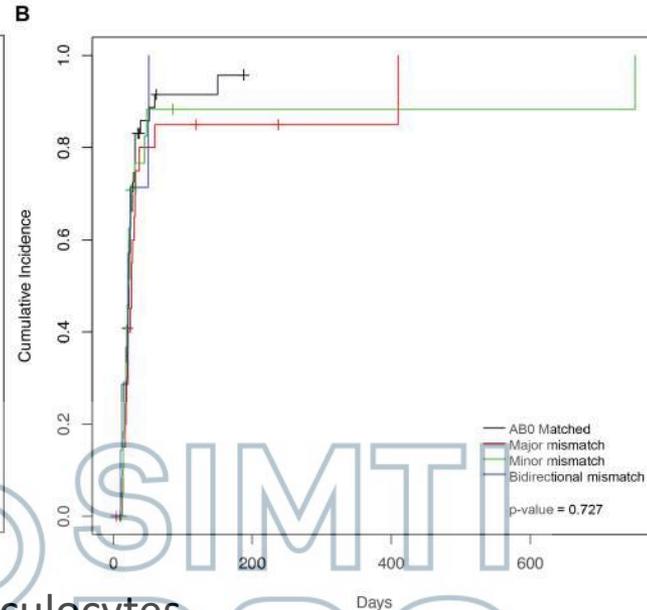


Nella nostra esperienza attecchimento in PMN, PLT e GR e *graft failure* (2 pz) non differivano in relazione alla compatibilità/incompatibilità ABO

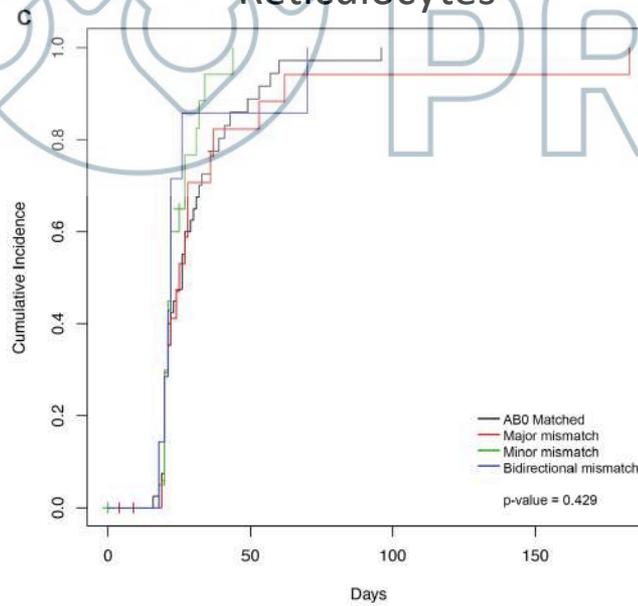
Neutrophils



Platelets



Reticulocytes



Trapianto di CSE ABOi e attecchimento

L'**attecchimento eritroide** è stato valutato sulla base della comparsa ed evoluzione di un'agglutinazione a campo misto alla tipizzazione ABO

Incompatibilità maggiore e minore

- Viraggio fenotipo ABO: mediana 100 gg (28-235)
- Riduzione o scomparsa del titolo IHA anti-A/-B (incompat. maggiore): mediana 31 gg (21-200)

Incompatibilità bidirezionale

- Viraggio fenotipo ABO: mediana di 75 giorni (28-274)
- Riduzione o scomparsa del titolo IHA anti-A/-B: mediana 24 gg (7-50)

Supporto trasfusionale in relazione alla compatibilità ABO

IMMUNOHAEMATOLOGY

Original article

Immuno-hematological monitoring after allogeneic stem cell transplantation: a single-center, prospective study of 104 patients

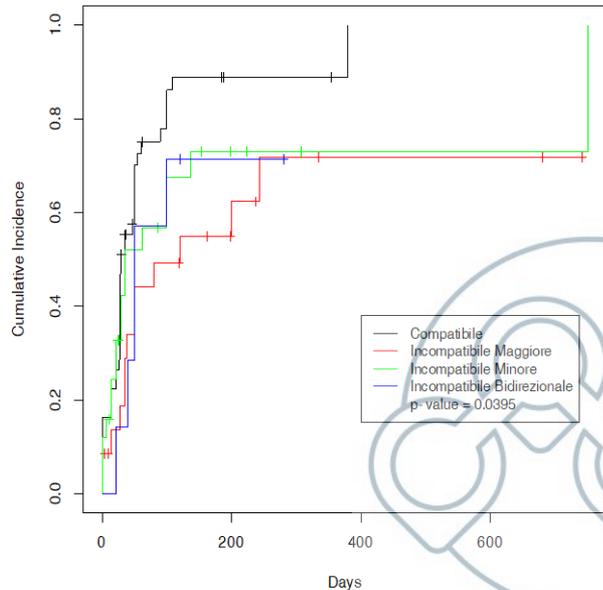
Ursula La Rocca¹, Walter Barberi¹, Arianna Di Rocco², Gianluca Giovannetti³, Alessia Neri⁴, Isabella Santilio⁵, Daniela Carmini⁶, Luisa Quattrocchi⁷, Maria Gozzer⁸, Mahnaz Shafii Bafti⁹, Roberto Ricci¹, Gabriella Girelli¹, Robin Foà¹, Anna Paola Iori¹, Serelina Coluzzi¹

Table I - Transfusion support

| ABO incompatibility | Recipient | Donor | RBC | | Platelets | | Plasma |
|---------------------|-----------|-------|--------|---|-----------|------------|---------|
| | | | 1 | 2 | 1 | 2 | |
| Major | O | A | O | | A | AB, B*, O* | A or AB |
| | O | B | O | | B | AB, A*, O* | B or AB |
| | O | AB | O | | AB | A*, B*, O* | AB |
| | A | AB | A or O | | AB | A*, B*, O* | AB |
| | B | AB | B or O | | AB | B*, A*, O* | AB |
| Minor | A | O | O | | A | O* | A or AB |
| | B | O | O | | B | O* | B or AB |
| | AB | O | O | | AB | A*, B*, O* | AB |
| | AB | A | A or O | | AB | A*, B*, O* | AB |
| | AB | B | B or O | | AB | B*, A*, O* | AB |
| Bidirectional | A | B | O | | AB | A*, B*, O* | AB |
| | B | A | O | | AB | B*, A*, O* | AB |

*Plasma-reduced platelet concentrates or suspended in additive solution. RBC: red blood cells.

Fabbisogno trasfusionale prolungato e trapianto ABOi



Analisi univariata:

- Incompatibilità ABO $p=0.0395$
- Grado compatibilità HLA $p=0.004$
- Cistite emorragica $p=0.015$

Analisi multivariata:

- ~~Incompatibilità ABO $p=0.0395$~~
- Grado compatibilità HLA $p=0.004$
- Cistite emorragica $p=0.023$

Policlinico Umberto I-Sapienza Roma

La valutazione del **numero totale di emocomponenti trasfusi entro il g +100** ha mostrato un'associazione statisticamente significativa con la **fonte di CSE** ($p=0.001$), con maggior fabbisogno in caso di trapianto aploidentico.

Trapianto allogenico di CSE ABOi: overall outcomes

A 3 anni dal trapianto di CSE ABOi, l'**OS**, la **DFS** e la **TRM** sono risultati pari a 56,7%, 49,8% e 24,2%, rispettivamente.



L'INCOMPATIBILITA' ABO NON HA MOSTRATO DI AVERE IMPATTO SULL'OUTCOME DEL TRAPIANTO

Conclusioni

- La **compatibilità ABO** , che non rappresenta un ostacolo nella selezione del donatore, va considerata per attuare la **migliore strategia di profilassi** e per il corretto supporto trasfusionale
- E' necessaria l'adozione di **protocolli condivisi** nell'ambito dei **programmi trapianti** per la corretta gestione del ricevente e manipolazione del *graft* prevenire quindi le possibili complicanze immediate e tardive.
- La **titolazione delle IHA anti-A/-B** nel trapianto di CSE ABOi è fondamentale per la prevenzione e il controllo delle reazioni immediate e tardive, che possono complicare le condizioni cliniche del ricevente nel decorso post-trapianto.



Gravzie SIMTI
PRO !