

**Aggiornamenti in medicina trasfusionale:
dalla produzione alla terapia con emocomponenti**

**Il supporto trasfusionale nel trapianto di CSE
ABO incompatibile: monitoraggio
immunoematologico ed assegnazione di
emocomponenti**

Serelina Coluzzi

***UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
AOU Policlinico Umberto I-Sapienza , Roma***

La sottoscritta, 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 di CSE ABO incompatibile



Sistema HLA: geni situati sul cromosoma 6

Sistema ABO: geni situati sul cromosoma 9

Dal 40% al 50% ABO-mismatched

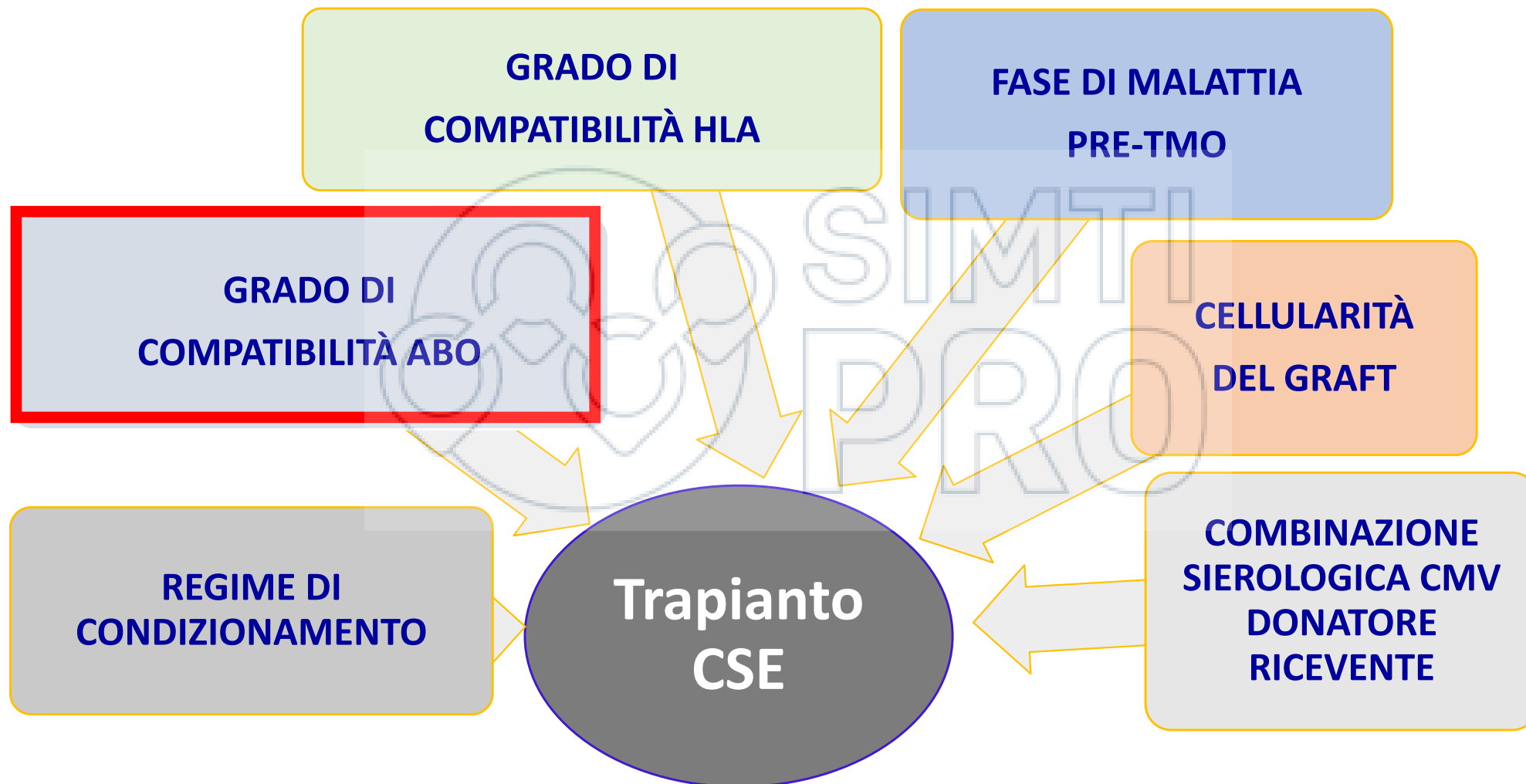
Schwartz J. Transfusion, 2011

Trapianto di CSE: possibili complicanze immunoematologiche

- **Emolisi immediata** (*incompatibilità ABO o da altri Ag non-ABO/non-Rh*)
- **Emolisi ritardata** (*S. linfocita passeggero*)
- **Ritardato attecchimento**
- **PRCA** (*Pure Red Cell Aplasia*)
- **Auto-/alloimmunizzazione**

OUTCOME NEL TRAPIANTO ALLOGENICO DI CSE

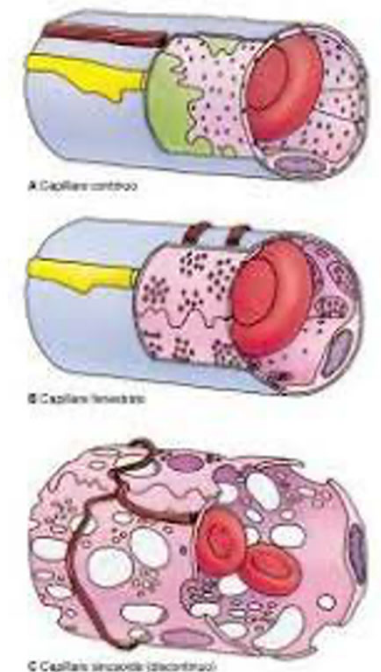
Variabili determinanti



Trapianto di CSE ABOi

Considerazioni

- Gli antigeni del sistema ABO sono **antigeni di istocompatibilità** e sono espressi anche sugli endoteli, sulle cellule epiteliali di cute e mucose, e sono presenti in forma solubile nelle secrezioni degli individui secretori
- Dopo l'attecchimento di un trapianto di CSE ABOi si modifica l'**espressione degli antigeni ABO** sulle cellule di derivazione della CSE, ma non quella sugli altri tessuti
- Dopo un trapianto di CSE ABOi minore si instaura un **fenomeno di tolleranza immunologica**, per cui, ad esempio, 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)





ABO Blood Group Barrier in Allogeneic Bone Marrow Transplantation Revisited

Jörg D. Seebach,¹ Georg Stussi,¹ Jakob R. Passweg,² Fausto R. Loberiza, Jr.,³ James L. Gajewski,⁴ Armand Keating,⁵ Martin Goerner,⁶ Philip A. Rowlings,⁷ Pierre Tiberghien,⁸ Gerald J. Elfenbein,⁹ Robert Peter Gale,¹⁰ Jon J. van Rood,¹¹ Vijay Reddy,¹² Eliane Gluckman,¹³ Brian J. Bolwell,¹⁴ Thomas R. Klumpp,¹⁵ Mary M. Horowitz,¹⁶ Olle Ringdén,¹⁷ A. John Barrett,¹⁸ for the GVHD Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee

Transfusion and Apheresis Science 59 (2020) 102597



Contents lists available at ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/transci



Impact of ABO blood group incompatibility on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Rafiye Ciftciler^{a,*}, Hakan Goker^a, Yahya Buyukasik^a, Tulay Karaagac^b, Salih Aksu^a, Fatma Tekin^a, Haluk Demiroglu^a

^a Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Hematology, Turkey

^b Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Blood and Apheresis Unit, Turkey

Impact of ABO blood group incompatibility on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Rafiye Ciftciler¹, Hakan Goker², Yahya Buyukasik², Tulay Karaagac³, Salih Aksu², Fatma Tekin², Haluk Demiroglu²

Affiliations + expand

PMID: 31311753 DOI: 10.1016/j.transci.2019.06.024

Abstract

Background and aim: ABO and Rh compatibility are not required between the donor and recipient for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). Although ABO incompatibility is not considered a contraindication in alloHSCT, its clinical outcomes are still doubtful. In this study, we analyzed the neutrophil and platelet recovery, graft versus host disease (GVHD), relapse rate, mortality rate, non-relapse mortality and survival in patients who underwent alloHSCT.

Materials and methods: Two hundred and sixty four patients with hematological malignant diseases, aplastic anemia and inborn errors of metabolism or the immune system that received an alloHSCT in our HSC transplant center between the years of 2001 and 2018 were evaluated.

Results: Indications for alloHSCT included both hematological malignancies (n = 222) and aplastic anemia (n = 42). The overall survival rate was 50.8%. The relapse rate was 12.1%. The non-relapse mortality rate was 18.8%. The mortality rate was 20.3%. The survival rate was 50.8%.

ABO Blood Group Barrier in Allogeneic Bone Marrow Transplantation Revisited

Jörg D. Seebach,¹ Georg Stussi,¹ Jakob R. Passweg,² Fausto R. Loberiza, Jr.,³ James L. Gajewski,⁴ Armand Keating,⁵ Martin Goerner,⁶ Philip A. Rowlings,⁷ Pierre Tiberghien,⁸ Gerald J. Elfenbein,⁹ Robert Peter Gale,¹⁰ Jon J. van Rood,¹¹ Vijay Reddy,¹² Eliane Gluckman,¹³ Brian J. Bolwell,¹⁴ Thomas R. Klumpp,¹⁵ Mary M. Horowitz,¹⁶ Olle Ringdén,¹⁷ A. John Barrett,¹⁸ for the GVHD Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee

Transfusion and Apheresis Science 59 (2020) 102597



Contents lists available at ScienceDirect
Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/transci

Impact of ABO blood group incompatibility on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Rafiye Ciftciler^{a,*}, Hakan Goker^a, Yahya Buyukasik^a, Tulay Karaagac^b, Salih Aksu^a, Fatma Haluk Demiroglu^a

> [Transpl Immunol.](#) 2005 Aug;14(3-4):159-69. doi: 10.1016/j.trim.2005.03.005. Epub 2005 Apr 26.

Is the ABO incompatibility a risk factor in bone marrow transplantation?

Primoz Rozman¹, Andrej Kosir, Mateja Bohinjec

Affiliations + expand

PMID: 15982558 DOI: 10.1016/j.trim.2005.03.005

Abstract

ABO histo-bloodgroups are strong transplantation antigens. In bone marrow transplantation, foreign ABO red cell antigens are not ignored by the immune system of the host, neither by the immunocompetent cells of the graft. Although ABO incompatibility is not considered a contraindication in bone marrow transplantation (BMT), its clinical consequences are still a matter of investigation. An overview of reports published by different groups is given and discussed. They present conflicting data regarding the role of the ABO match between patient and donor in the

> [Transfus Apher Sci.](#) 2020 Feb;59(1):102597. doi: 10.1016/j.transci.2019.06.024. Epub 2019 Jul 10.

Impact of ABO blood group incompatibility on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Rafiye Ciftciler¹, Hakan Goker², Yahya Buyukasik², Tulay Karaagac³, Salih Aksu², Fatma Tekin², Haluk Demiroglu²

Affiliations + expand

PMID: 31311753 DOI: 10.1016/j.transci.2019.06.024

Abstract

Background and aim: ABO and Rh compatibility are not required between the donor and recipient for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). Although ABO incompatibility is not considered a contraindication in alloHSCT, its clinical outcomes are still doubtful. In this study, we analyzed the neutrophil and platelet recovery, graft versus host disease (GVHD), relapse rate, mortality rate, non-relapse mortality and survival in patients who underwent alloHSCT.

Materials and methods: Two hundred and sixty four patients with hematological malignant diseases, aplastic anemia and inborn errors of metabolism or the immune system that received an alloHSCT in our HSC transplant center between the years of 2001 and 2018 were evaluated.

Results: Indications for alloHSCT included both hematological malignancies (n=222) and other

Donor-Recipient ABO Compatibility Independently Influences Survival after Allogeneic HSCT: Outcomes of 281 Patients from a Single Centre

Duncan Purtill¹, Marian Sturm², Anastasia Keegan³, Megan Margaria⁴, Susan Buffery¹, Annette Le Viellez⁵, Paul Chiappini⁶, Julian P. Cooney¹, Paul Cannell¹, Matthew Wright¹. ¹Haematology Department, Fiona Stanley Hospital, Perth, Australia; ²Cell and Tissue Therapies WA, Perth, Australia; ³Haematology Department, Fiona Stanley Hospital, Perth, Australia; ⁴Haematology Department, Fiona Stanley Hospital, Perth, Australia; ⁵Transfusion Laboratory, Fiona Stanley Hospital, Perth, Australia; ⁶Bone Marrow Transplant Laboratory, Fiona Stanley Hospital, Perth, Australia

Abstracts / Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016) S19–S481



ABO Blood Group Barrier in Allogeneic Bone Marrow Transplantation Revisited

Jörg D. Seebach,¹ Georg Stussi,¹ Jakob R. Passweg,² Fausto R. Loberiza, Jr.,³ James L. Gajewski,⁴ Armand Keating,⁵ Martin Goerner,⁶ Philip A. Rowlings,⁷ Pierre Tiberghien,⁸ Gerald J. Elfenbein,⁹ Robert Peter Gale,¹⁰ Jon J. van Rood,¹¹ Vijay Reddy,¹² Eliane Gluckman,¹³ Brian J. Bolwell,¹⁴ Thomas R. Klumpp,¹⁵ Mary M. Horowitz,¹⁶ Olle Ringden,¹⁷ A. John Barrett,¹⁸ for the GVHD Working Party of the EBMT

ARTICLE

Acute Myeloid Leukemia



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 Gülbas,¹² Didier Blaise,¹³ Johan Maertens,¹⁴ Gerhard Ehninger,¹⁵ Mohamad Mohty^{3,4,6} 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. Citta della Salute e della Scienza di Torino, Italy; ¹²Anadolu Medical Center Hospital, Bone Marrow Transplantation Department, Kocaeli, Turkey; ¹³Programme de Transplantation & Therapie Cellulaire, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Institut Paoli Calmettes, France; ¹⁴University Hospital Gasthuisberg, Department of Hematology, Leuven, Belgium and ¹⁵Universitätsklinikum Dresden Medizinische Klinik und Poliklinik I, Germany

Haematologica 2017
Volume 102(6):1066-1074

> Tr
Is
m:

Primoz Rozman¹, Andrej Kosir, Mateja Bohinjec

Affiliations + expand

PMID: 15982558 DOI: 10.1016/j.trim.2005.03.005

Abstract

ABO histo-bloodgroups are strong transplantation antigens. In bone marrow transplantation, foreign ABO red cell antigens are not ignored by the immune system of the host, neither by the immunocompetent cells of the graft. Although ABO incompatibility is not considered a contraindication in bone marrow transplantation (BMT), its clinical consequences are still a matter of investigation. An overview of reports published by different groups is given and discussed. They present conflicting data regarding the role of the ABO match between patient and donor in the

> Transfus Apher Sci. 2020 Feb;59(1):102597. doi: 10.1016/j.transci.2019.06.024. Epub 2019 Jul 10.

Impact of ABO blood group incompatibility on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Rafiye Ciftciler¹, Hakan Goker², Yahya Buyukaskik², Tulay Karaagac³, Salih Aksu², Fatma Tekin², Haluk Demiroglu²

Affiliations + expand

PMID: 31311753 DOI: 10.1016/j.transci.2019.06.024

Abstract

Background and aim: ABO and Rh compatibility are not required between the donor and recipient for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). Although ABO incompatibility is not considered a contraindication in alloHSCT, its clinical outcomes are still doubtful. In this study, we analyzed the neutrophil and platelet recovery, graft versus host disease (GVHD), relapse rate, mortality rate, non-relapse mortality and survival in patients who underwent alloHSCT.

Materials and methods: Two hundred and sixty four patients with hematological malignant diseases, aplastic anemia and inborn errors of metabolism or the immune system that received an alloHSCT in our HSC transplant center between the years of 2001 and 2018 were evaluated.

Results: Indications for alloHSCT included both hematological malignancies (n=222), aplastic

Donor-Recipient ABO Compatibility Independently Influences Survival after Allogeneic HSCT: Outcomes of 281 Patients from a Single Centre

Duncan Purtill¹, Marian Sturm², Anastasia Keegan³, Megan Margaria⁴, Susan Buffery¹, Annette Le Viellez⁵, Paul Chiappini⁶, Julian P. Cooney¹, Paul Cannell¹, Matthew Wright¹. ¹Haematology Department, Fiona Stanley Hospital, Perth, Australia; ²Cell and Tissue Therapies WA, Perth, Australia; ³Haematology Department, Fiona Stanley Hospital, Perth, Australia; ⁴Haematology Department, Fiona Stanley Hospital, Perth, Australia; ⁵Transfusion Laboratory, Fiona Stanley Hospital, Perth, Australia; ⁶Bone Marrow Transplant



Original Article

Impact of ABO-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program

Fumihiko Kimura,¹ Ken Sato,¹ Shinichi Kobayashi,¹ Takashi Ikeda,^{1,2} Hiroshi Sao,³ Shinichiro Okamoto,⁴ Koichi Miyamura,⁵ Shin-ichiro Mori,⁶ Hideki Akiyama,⁷ Makoto Hirokawa,⁸ Hitoshi Ohto,⁹ Hiroshi Ashida,¹⁰ and Kazuo Motoyoshi¹ for The Japan Marrow Donor Program

LETTERATURA sul TRAPIANTO DI CSE 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 ?

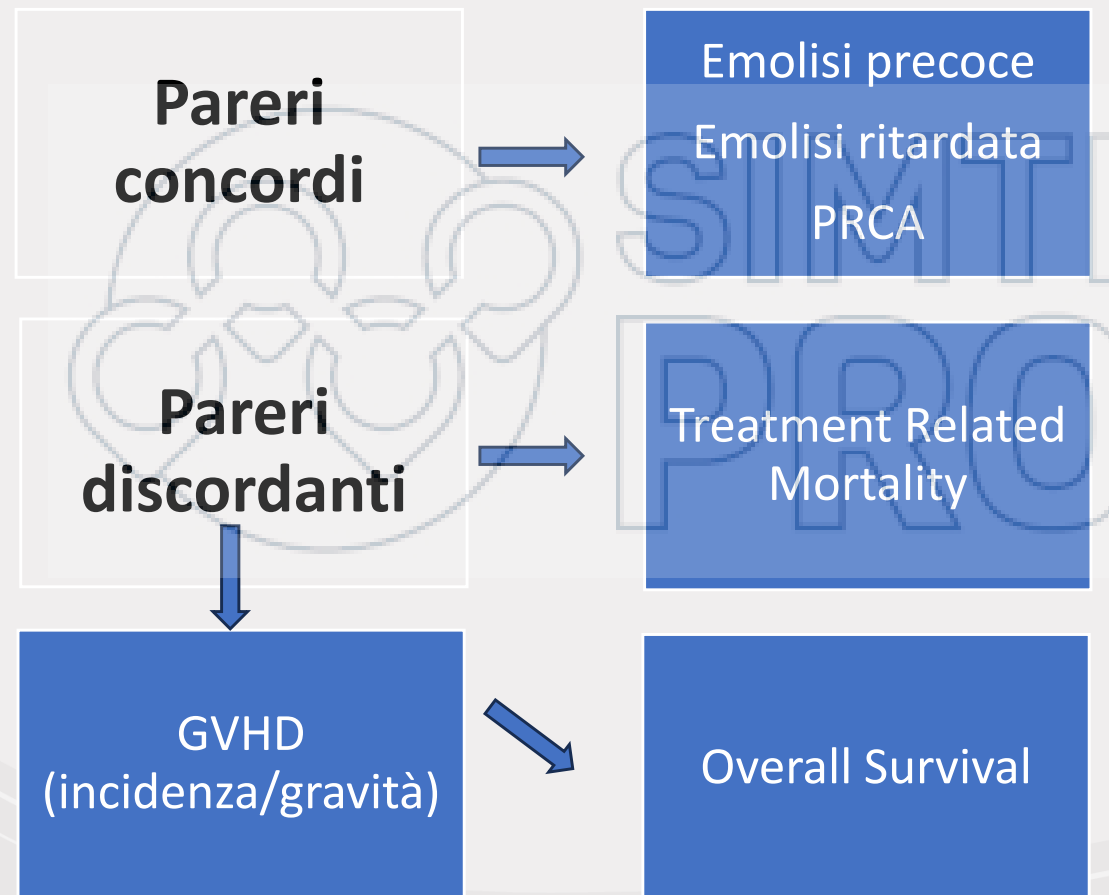


Trapianto di CSE ABOi


L'incompatibilità ABO non viene analizzata come fattore indipendente

I trattamenti e le terapie di supporto sono differenti

Le popolazioni analizzate hanno diversi background genetici



Inquadramento immunoematologico nel trapianto di CSE

- 
- **Tipizzazione eritrocitaria candidato al Tx:** più completa possibile (almeno ABO/RH completo/K)
 - **Monitoraggio immunoematologico:** completo e continuo, secondo calendari previsti nell'ambito di specifiche procedure
 - **Scelta emocomponenti:** modulata in relazione all'esito dei test immunoematologici

“Protocollo per il monitoraggio immunoematologico e il supporto trasfusionale nel paziente sottoposto a trapianto allogenico di CSE”

“Protocollo di gestione dell’incompatibilità ABO nel trapianto allogenico di CSE”

Protocolli condivisi

UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
UOC Ematologia

Azienda Ospedaliero Universitaria
Policlinico Umberto I-Sapienza

PRINCIPALI ASPETTI IMMUNOEMATOLOGICI DA CONSIDERARE NEL TRAPIANTO DI CSE ABOi

Grado di incompatibilità	Timing della reazione	
	Emolisi immediata (infusione)	Emolisi ritardata (post-Tx)
<p>MAGGIORE <u>IHA anti-A /-B nel plasma del ricevente</u> contro Ag A/B del donatore</p>	GR del graft	<p>Produzione di Ab anti-A/-B da parte dei <u>linfociti B residui del ricevente</u></p> <p>PRCA Persistenza di IHA ad elevato titolo</p>
<p>MINORE <u>IHA anti-A/-B nel plasma del donatore</u> contro Ag A/B del ricevente</p>	Ab del donatore presenti nel graft; > MO	<p>Produzione di Ab anti-A/-B da parte dei <u>linfociti del donatore</u></p>
<p>BIDIREZIONALE <u>IHA anti-A/-B nel plasma del ricevente</u> contro Ag A/B del donatore e <u>nel plasma del donatore</u> contro Ag A/B del ricevente</p>	Ab del donatore e del ricevente	<p>Produzione di Ab anti-A/-B da parte dei <u>linfociti del ricevente</u> e del donatore</p> <p>PRCA Persistenza di IHA ad elevato titolo</p>

TRAPIANTO DI CSE ABOi ED EMOLISI: FATTORI COINVOLTI

Incompatibilita' ABO maggiore

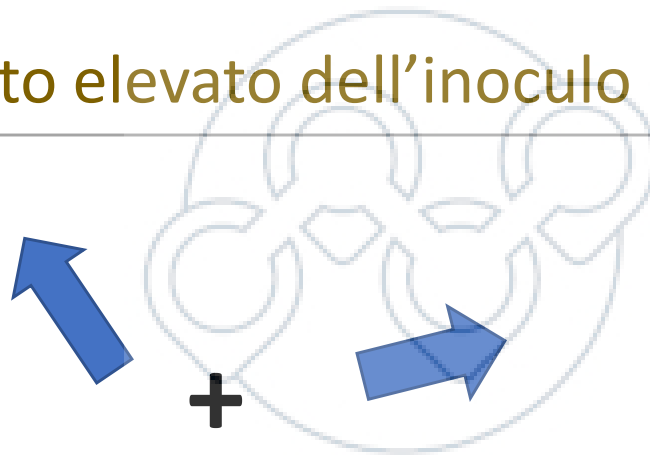
- Titolo anticorpale elevato del paziente
- Ematocrito elevato dell'inoculo



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

(ridotta)

Incompatibilita' ABO bidirezionale

Emolisi immuno-mediata dopo trapianto di CSE

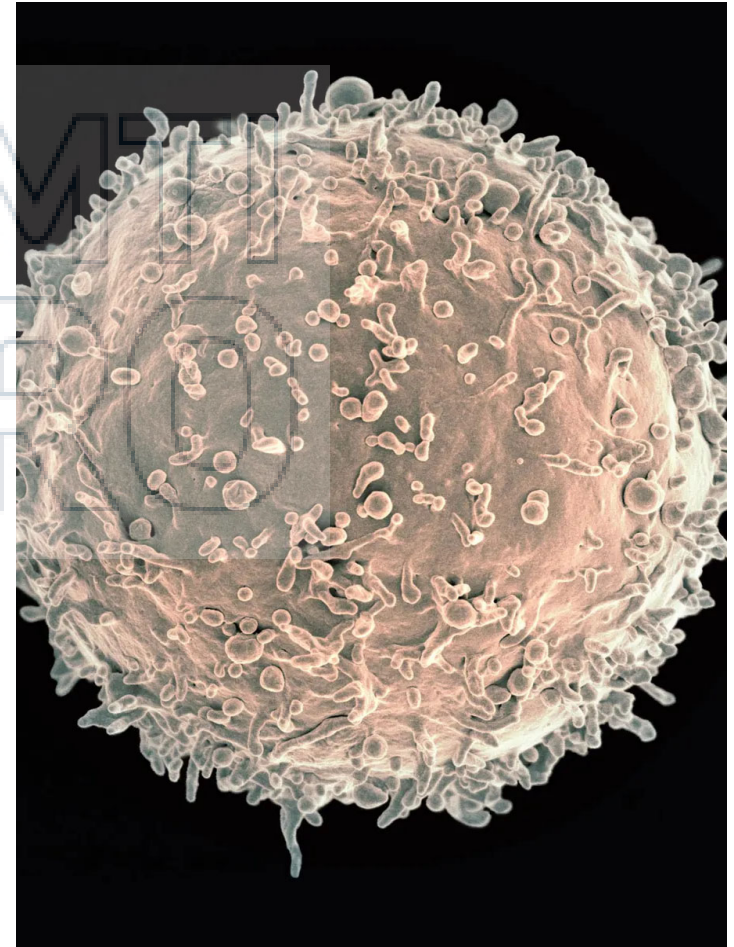
Cause	Condition	Onset	Prevention	Treatment
ABO mismatch	<p>Acute hemolytic reaction</p> <p>Membrane attack complex Intravascular hemolysis</p>	Day 0 , at the time of stem cell infusion	Red cell reduction of the graft in major ABO mismatch; plasma reduction of the graft in minor ABO mismatch	Supportive 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 Donor B lymphocyte 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>Donor-specific antibodies Recipient lymphocyte and plasma cells Donor erythroid precursors</p>	1-3 months	Myeloablative conditioning when able	Supportive care; transfusion refractory cases: - 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 Macrophage: phagocytosis and cytokine release Opsonized red cells C3b - complement receptor</p>	>3 months	Myeloablative conditioning when able	Supportive care Severe cases: treat as AIHA outside of the transplant setting - 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.

La sindrome del linfocita passeggero (LPS)

- ❑ 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 di tipo non mieloablativo
- ❑ L'emolisi tipicamente insorge a distanza di 5-21 gg dal Tx



Sindrome del linfocita passeggero: quadro sierologico

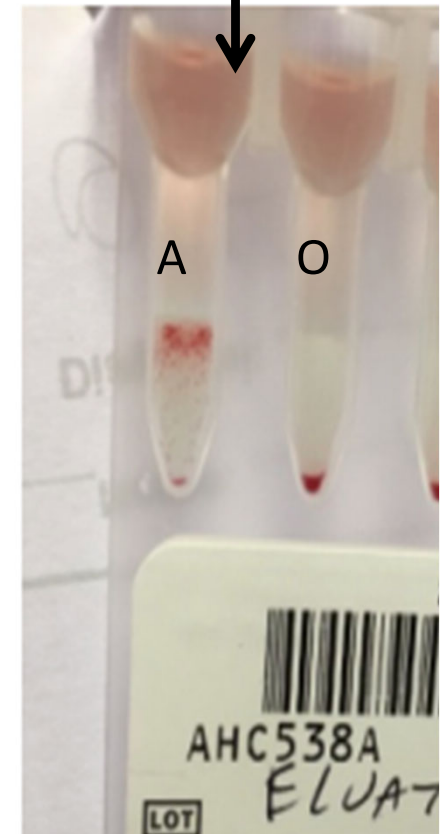
TAD: positivo IgG

Eluato: reattivo (stessa specificità dell'Ab nel siero), tipicamente con GR di fenotipo A/B, negativo con GR di fenotipo O

Siero: Ab reattivo contro Ag (A/B) espressi sui GR del ricevente (necessaria ricerca anticorpale utilizzando anche GR del fenotipo ABO del ricevente)

Eluato testato con
emazie di fenotipo

A e O



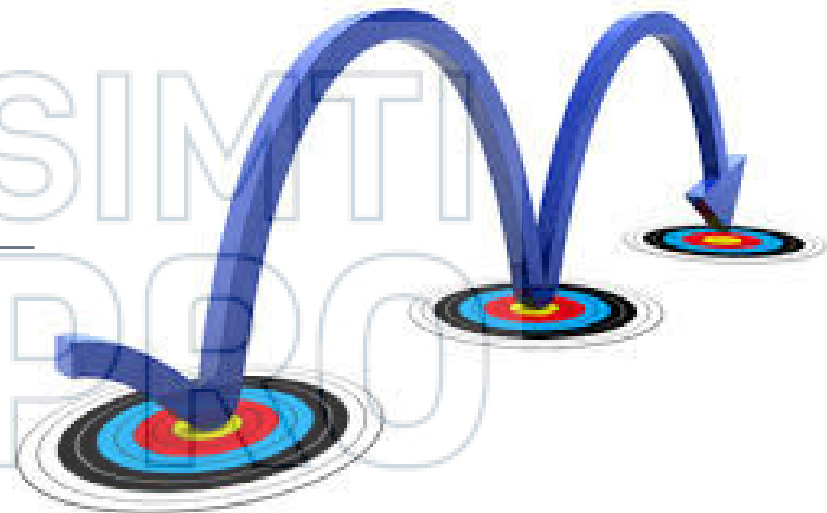
Il 10-15% dei pazienti con positività sierologica sviluppa un
quadro di franca emolisi

Obiettivi del monitoraggio immunoematologico

Rendere disponibili per tutti i medici di guardia informazioni aggiornate sul paziente attraverso l'inserimento dello stato immunoematologico nel sistema informativo

Raccogliere in maniera sistematica le informazioni disponibili

Effettuare la terapia con emocomponenti in maniera più mirata



Studio del donatore e del ricevente entro i 30 gg prima del trapianto

Fenotipo eritrocitario AB0/Rh completo/K (profilo minimo)

Test diretto dell'antiglobulina

Ricerca anticorpi eritrocitari irregolari a 4°C, 20°C e 37°C

Ricerca emolisine mono- e bifasica

Cross-match ric./don. (se possibile)

Titolo anticorpi naturali anti-A/ -B

Ricerca e titolo anticorpi immuni anti-A/ -B

Ricerca emolisina anti-A/ -B



Strategie impiegate per la prevenzione delle complicanze immunoematologiche

Rimozione degli eritrociti dall'espianto

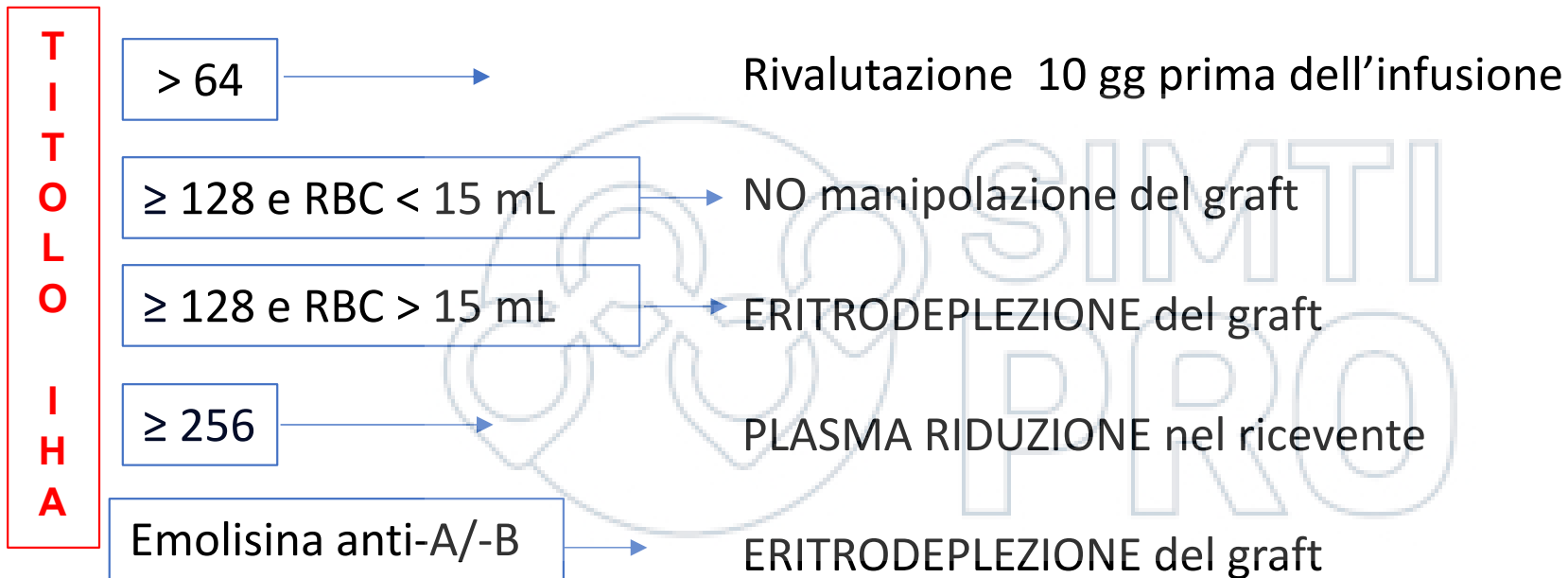
Rimozione delle isoagglutinine dal plasma del ricevente o dal midollo espantato (plasmaferesi, immunoadsorbimento selettivo); problema del *rebound* (probabilità elevata con titolo pre-aferesi > 128)

Diluizione degli eritrociti del ricevente con eritrociti di gruppo 0

Impiego di anticorpi monoclonali anti-CD20; infusione di linfociti del donatore

Manipolazione del graft in relazione all'esito dello studio immunematologico

INCOMPATIBILITA' MAGGIORE



Manipolazione del graft in relazione all'esito dello studio immunematologico

INCOMPATIBILITA' MAGGIORE

T

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

I
H
A

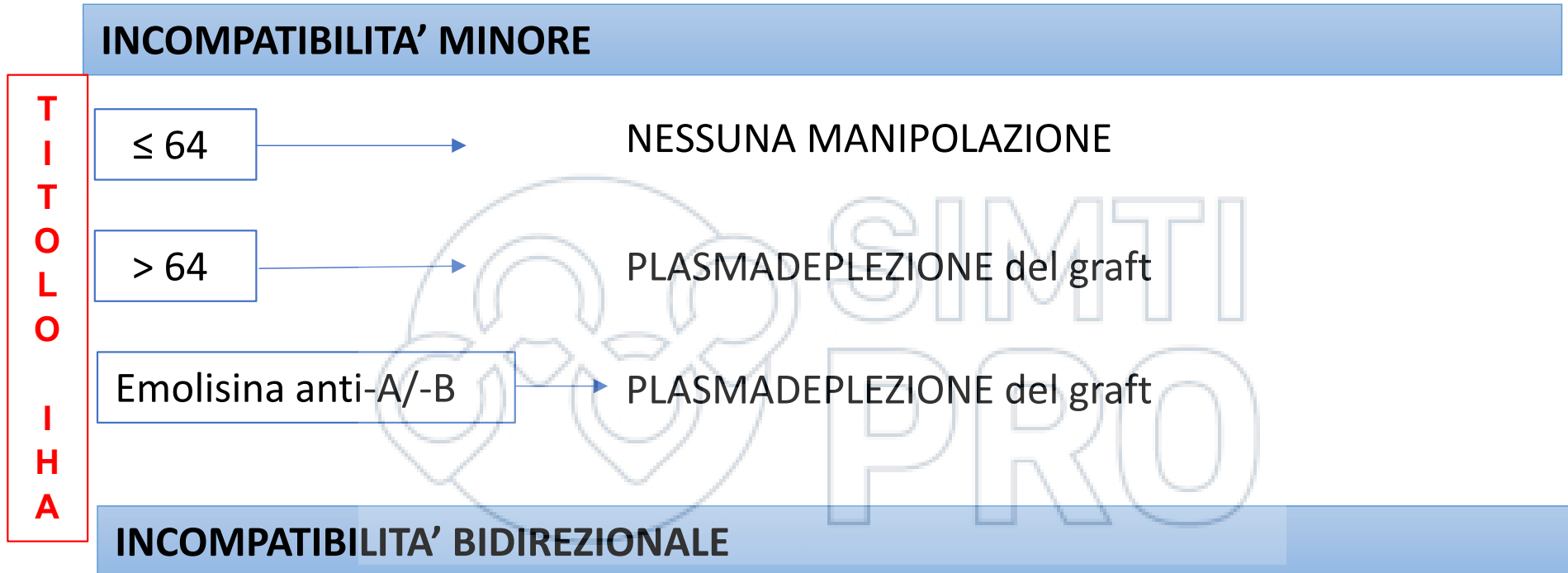
≥ 256

PLASMA RIDUZIONE nel ricevente

Emolisina anti-A/-B

ERITRODEPLEZIONE del graft

Manipolazione del graft in relazione all'esito dello studio immunematologico



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

Altre indicazioni alla deplasmazione dell'inoculo staminale

- Se donatore di sesso femminile (IBMDR)
- Per limitare il sovraccarico di liquidi nel ricevente
- Riduzione di Ac presenti nel donatore verso Ag espressi sui GR del ricevente

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)

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 Ricci¹⁰, Gabriella Girelli¹¹,

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 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 Ricci¹⁰, Gabriella Girelli¹¹,

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

Monitoraggio immunematologico post-trapianto

Controllo attecchimento eritrocitario

TAD

Ricerca Ac eritrocitari irregolari

- A 20°C (Au e O)
- A 37°C (con pannelli di almeno 11 cellule e con GR Au, trattati e non- con enzima proteolitico)

Ricerca e titolazione anti-A/B immuni

Titolazione IHA -A/B

Tempo 0
(giorno
dell'infusione)

g +1

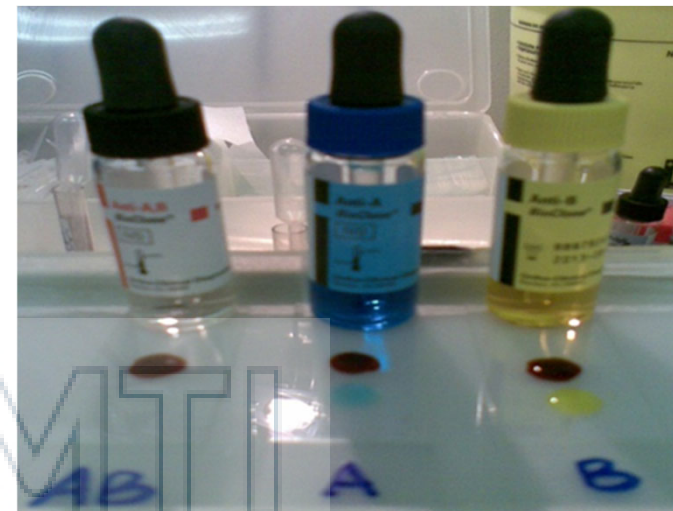
g +7

g +14

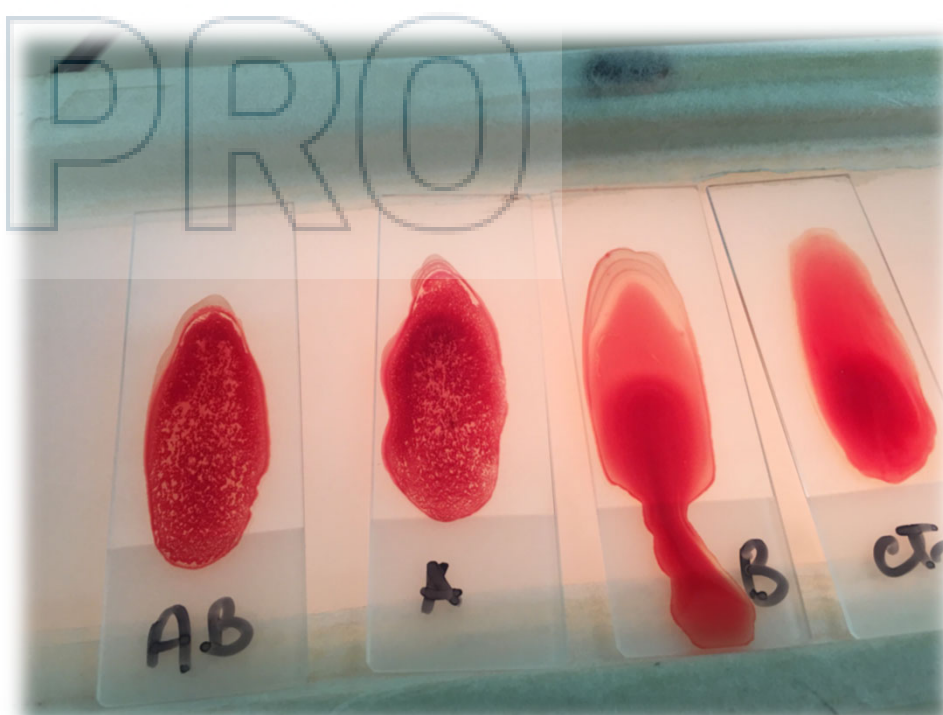
g +30

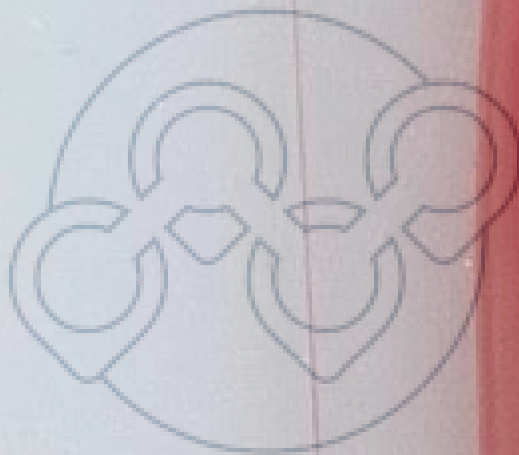
Successivamente ogni 15 giorni fino a 100
giorni dall'infusione

Trapianto di CSE ABOi: controllo dell'attecchimento eritrocitario



Controllo al follow-up in ricevente di fenotipo O trapiantato con A





SIMTI
PRO

Valutazione dell'attecchimento eritrocitario mediante analisi genotipica

Trapianto ABO con incompatibilità bidirezionale (D/R A/B) (g +13)

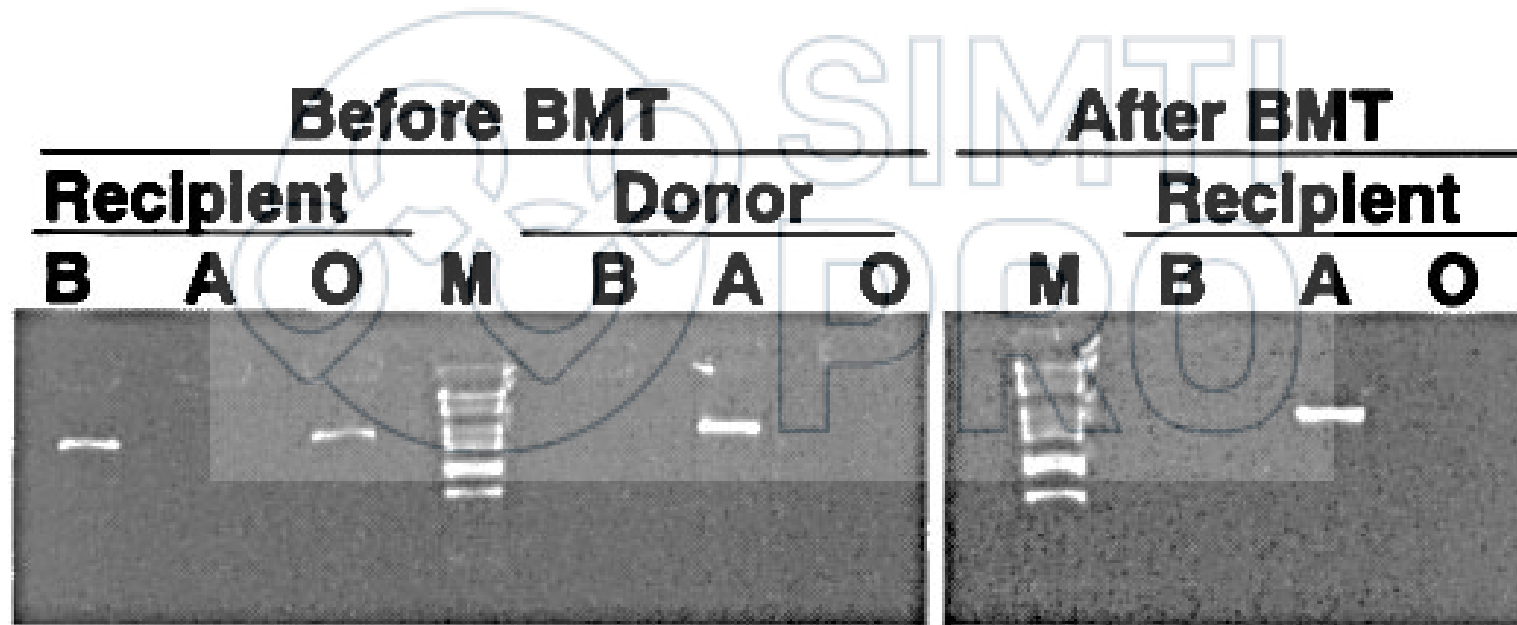


Fig. 2. ABO genotypic analysis. Before BMT, ABO genotype in the recipient (R4) and the donor was BO and AA, respectively. After BMT, ABO genotype in the recipient converted from BO to AA on day 13. M, marker.

Controllo attecchimento eritrocitario

dopo alloTx di CSE ABO incompatibile: Don A → Ric B g +53

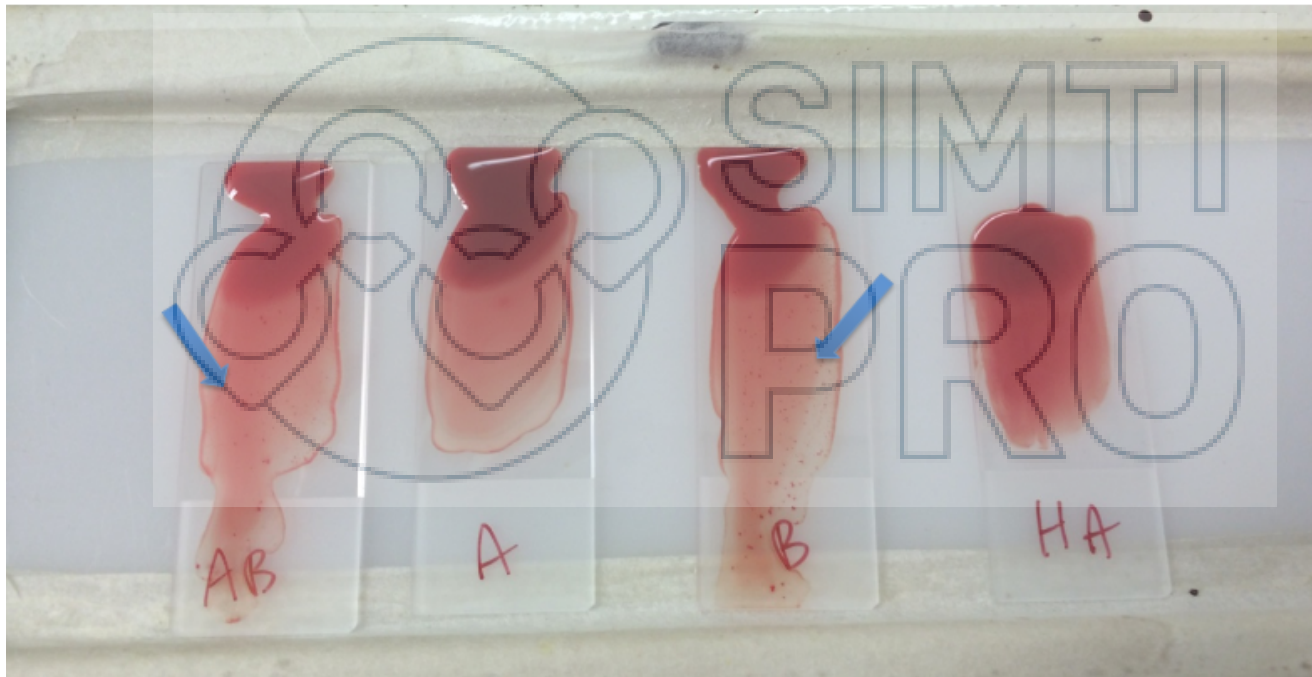


Monitoraggio IEM post-trapianto: g +2

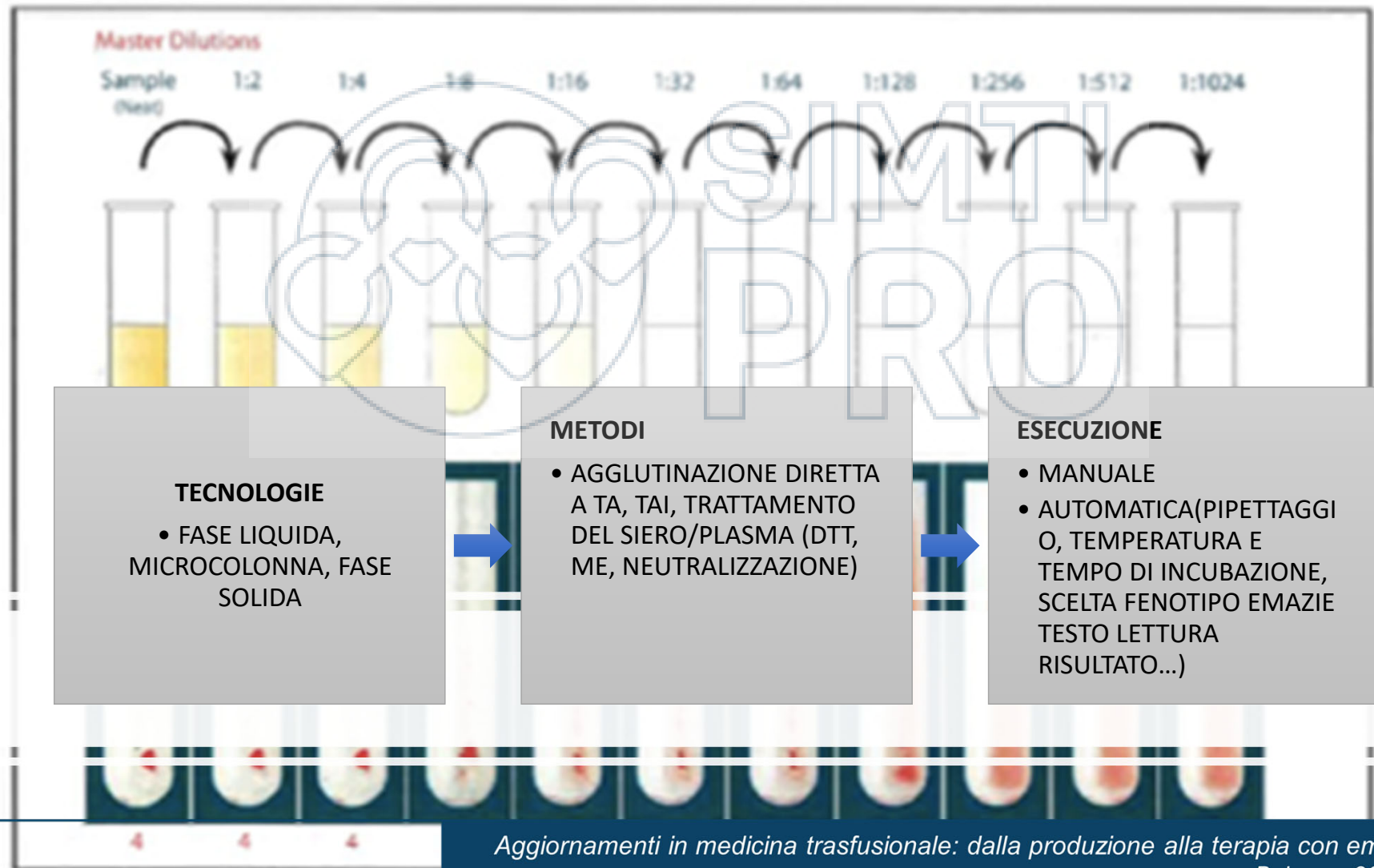
Don B → Ric 0

G +2 CONTROLLO GRUPPO PAZIENTE:
B cielo stellato

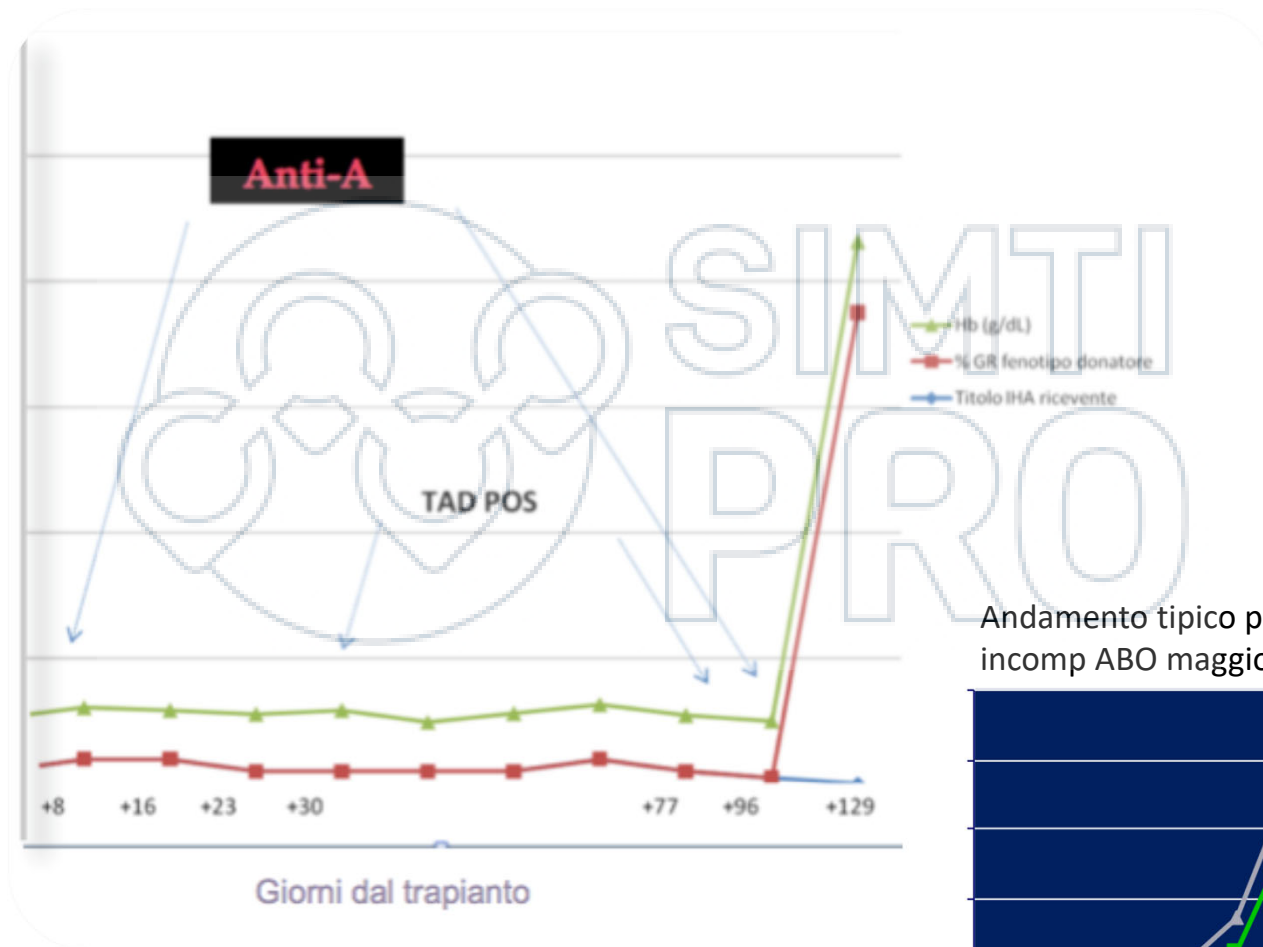
GR 3.230.000 mmc
HB 9,6 g/dL
GB 10 N 10 PLTS 28.000 mmc
BIL Tot 2,39
BIL Indiretta 1,58
LDH 242
CREATININA 0,4



Monitoraggio degli anticorpi anti-A/-B: variabili con impatto sui risultati



Ritardato attecchimento in un caso Tx di CSE ABOi maggiore



Pure Red Cell Aplasia-PRCA

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

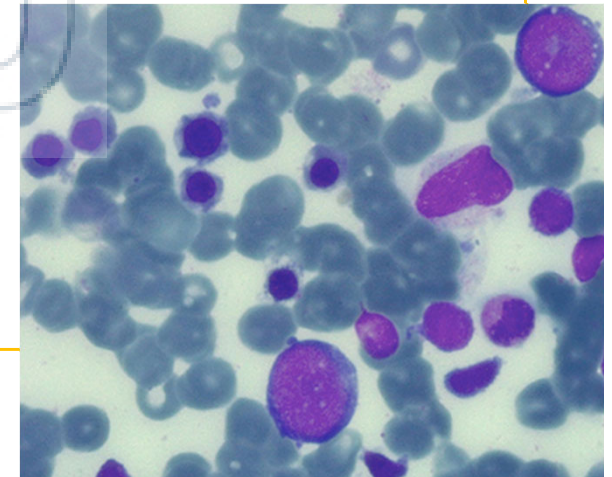
ABO MAGGIORE

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

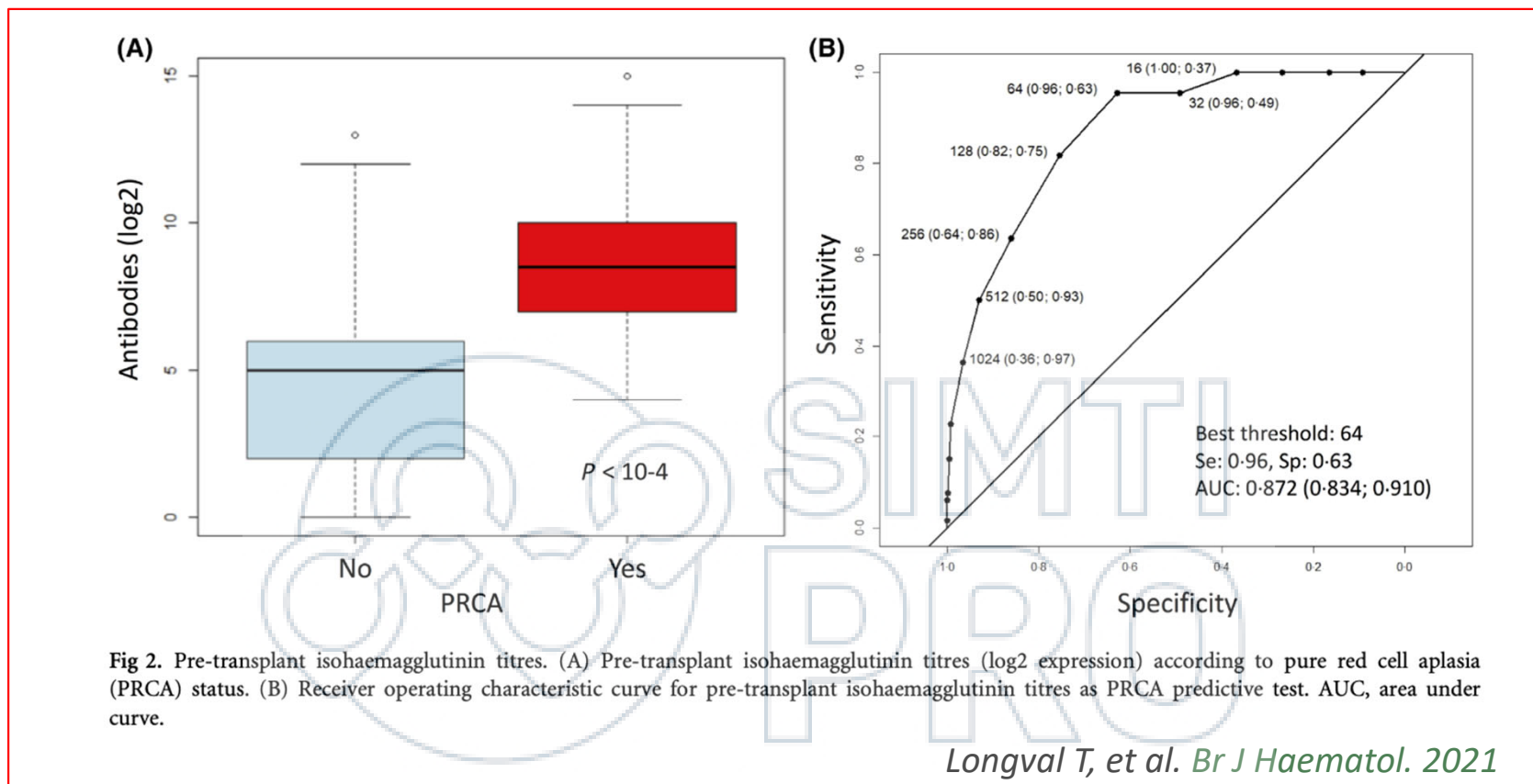
Diagnosi differenziale con aplasia indotta da parvovirus B19!



Fabbisogno trasfusionale di GR elevato

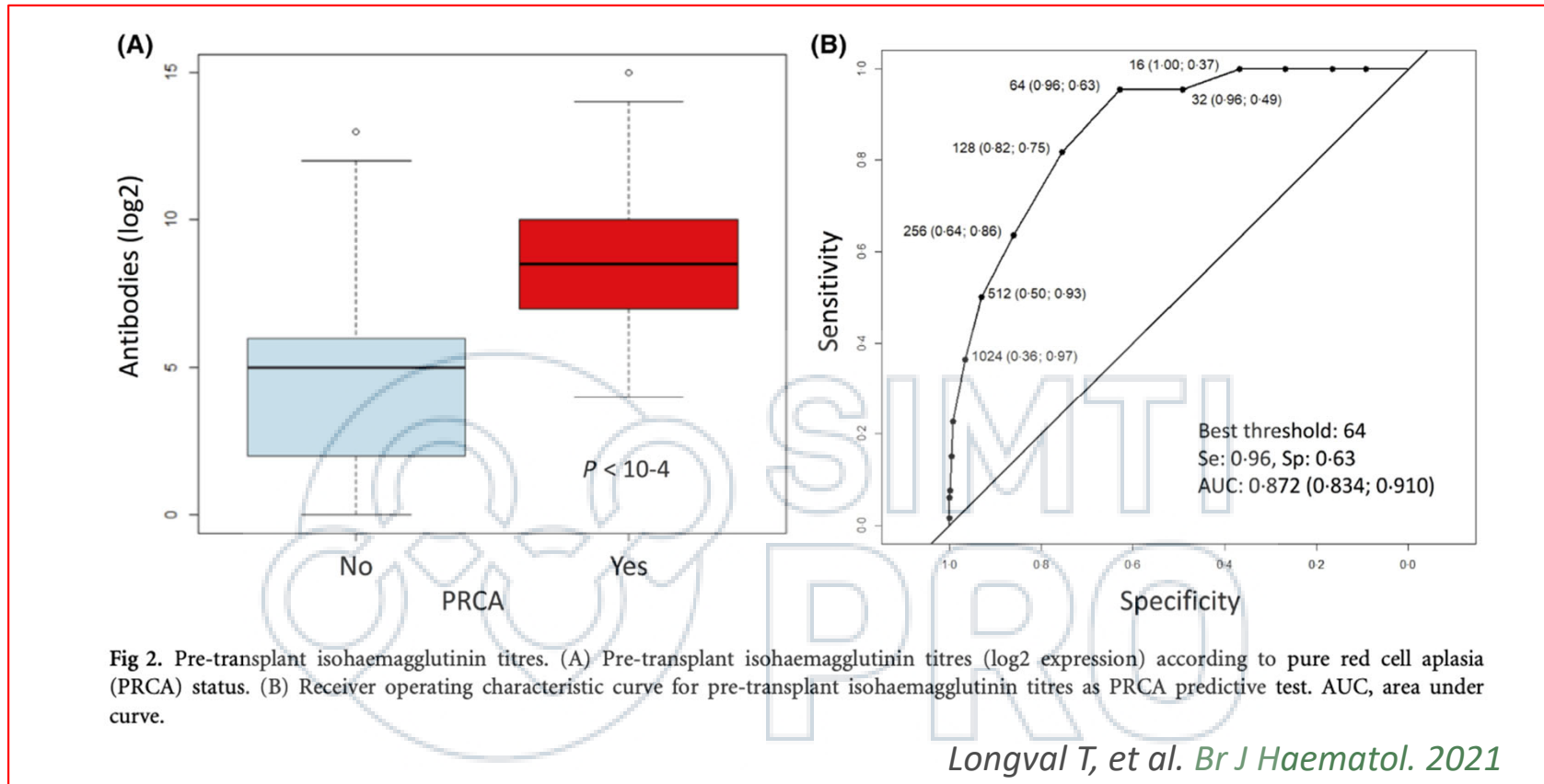


Titolo IHA anti-A/-B e incidenza di PRCA



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



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

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 Neri³, Isabella Santilio³, Daniela Carmini³, Luisa Quattrocchi³, Maria Gozzer³, Mahnaz Shafii Bafti³, Roberto Ricci³, Gabriella Girelli³, Robin Foà⁴, Anna Paola Iori⁴, Serelina Coluzzi³

Studio prospettico unicentrico

Pazienti **adulti e pediatrici**, consecutivi, inseriti nel Programma trapianti e trapiantati nell'arco di tre anni (Gen 2013- Dic 2016)

Applicazione del Protocollo Immunoematologico per il Trapianto : documenti SGQ

- Caratterizzazione immunoematologica DON e RIC entro 30 gg precedenti il trapianto (P-PMISTP)
- Definizione modalità operative e istruzioni per il supporto trasfusionale in caso di ABOi (P-GIABOT)
- Report post-infusione (MPCRIO05)

CARATTERISTICHE GENERALI

IMMUNOHAEMATOLOGY

Original article

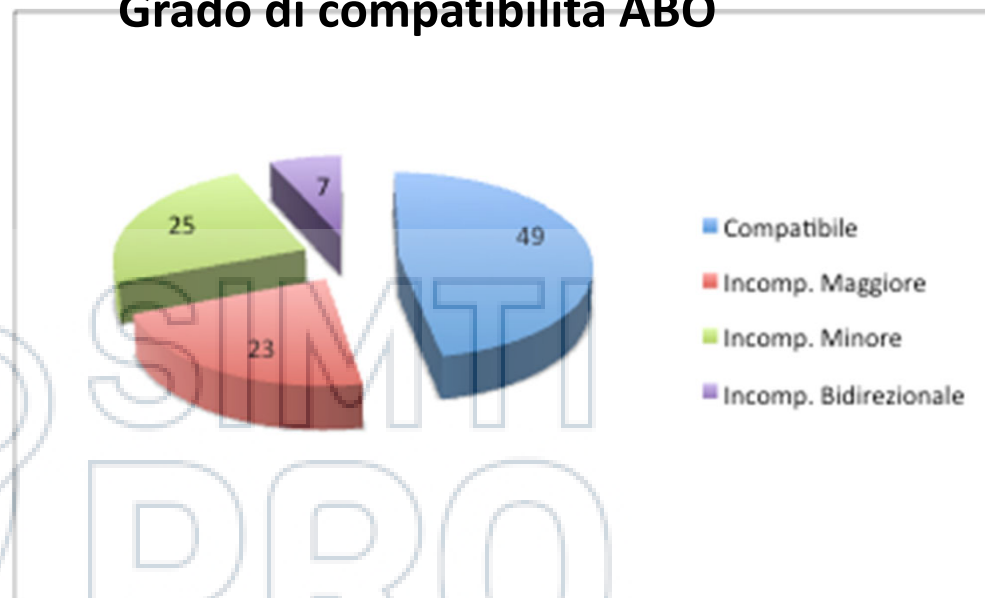
Immuno-hematological monitoring after allogeneic stem cell transplantation: a single-center, prospective study of 104 patients

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 Girelli¹, Robin Foà¹, Anna Paola Iori¹, Serelina Coluzzi⁹

PAZIENTI	N°	%
SESSO	64 M / 40 F	61,5/38,4
ETA' MEDIANA	38 (1-66)	
Fase NON AVANZATA	53	51
Fase AVANZATA	51	49
Linee 0	3	2,9
terapia ≤ 2	63	60,6
≥ 3	38	36,5
Totale pazienti	104	100

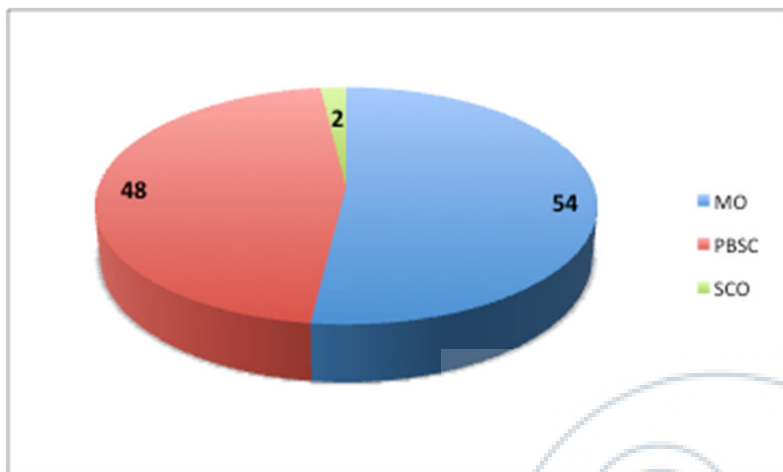
Regime di Condizionamento	N°	%
NMA	7	6,7
RIC	33	31,7
MAC	64	61,5
Totale pazienti	104	100

Grado di compatibilità ABO



DONATORI	N°	%
MRD	31	29,8
MUD	56	53,8
APLOIDENTICO	15	14,4
SCO	2	1,9
ETÀ MEDIANA	34 (6-68)	
Totale pazienti	104	100

PROFILASSI ABOi, GRAFT E REAZIONI ALL'INFUSIONE



MANIPOLAZIONI	N°	%
No manipolazioni	39	37,50
DEPLASMAZIONE	61 (in 9/61 per incompi. iem)	58,65
ERITROSEDIMENTAZIONE	2	1,92
DEPLASMAZIONE+ ERITROSEDIMENTAZIONE	2	1,92

Plasmaferesi: 2 casi

- Inc. Bidirezionale
- Inc. Maggiore + alloimmunizzazione anti-K

CELLULARITA'	
CNT MEDIANA	5,29x10 ⁸ /KG (RANGE 1,97- 10,33)
CD34+	4,23 x 10 ⁶ /KG (RANGE 0,92-11,9)
CD3+	0,56 x10 ⁶ /KG (RANGE 0,13 – 7,9)

REAZIONI IN CORSO DI INFUSIONE		
	N°	%
NO	75	72,12
SI	29	27,88
IPERTENSIONE	22 (75%)	

Ipertensione ed Ht!!!
p value =0,0310

Trapianto di CSE ABOi e attecchimento eritroide

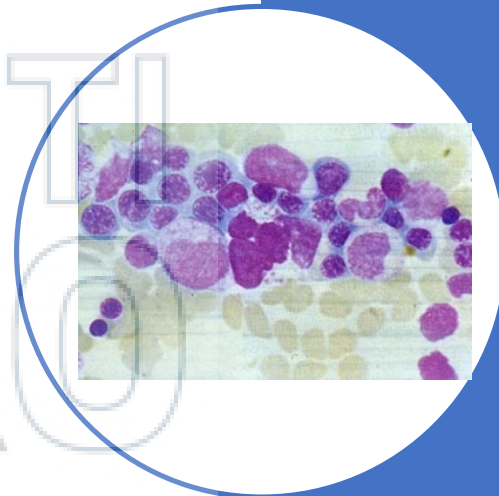
L'**attecchimento eritroide** è stato valutato sulla base della comparsa ed evoluzione di un'agglutinazione a campo misto alla tipizzazione ABO

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)



Condizione immunoematologica e terapia trasfusionale

Pre-trapianto:

il paziente candidato è simile ad un altro paziente oncologico in termini di selezione degli emocomponenti (*eccetto che per l'irradiazione degli emocomponenti*)

Peri-trapianto (dal condizionamento all'attecchimento): l'attecchimento è un processo graduale e continuo (*chimera dinamica*); il supporto trasfusionale va scelto nell'ambito di linee guida in relazione al quadro immunoematologico

Post-trapianto (dopo l'attecchimento):

la scelta del supporto trasfusionale deve considerare indipendentemente lo stato antigenico ed anticorpale

(possibile anche la condizione di chimera stabile)





Trapianto CSE ABOi: trasfusione di emocomponenti

**Evitare di introdurre, sino
all'attecchimento:**

- **isoagglutinine del tipo del ricevente**
- **antigeni ABO del donatore**

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 Quattrocchi¹, Maria Gozzer⁷, Mahnaz Shafii Bafti⁸, Roberto Ricci¹, Gabriella Girelli⁹, Robin Foà¹, Anna Paola Fori¹, 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.

Variazione del fenotipo eritrocitario

Caratteristiche immunoematologiche (in due controlli successivi durante il follow-up):

- Risultato della tipizzazione conforme al fenotipo eritrocitario del donatore
- Assenza di campi misti alla tipizzazione sierologica
- Test dell'antiglobulina diretto negativo (in caso di positività, eluato non reattivo per anti-A/-B)
- Assenza delle IHA anti-A o anti-B verso antigeni del donatore

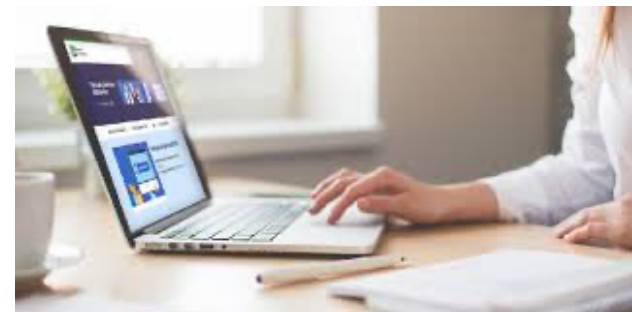


TABLE 2. Factors associated with PRTRs: logistic regression analysis

Factor	OR (95% CI) of PRTR	p Value
Recipient age (years) at transplant		
0-12	0.1 (0.03-0.7)	0.02
13-54*	1.0	
≥55	1.6 (0.7-3.7)	0.31
ABO incompatibility		
Major	1.6 (0.8-3.1)	0.18
Minor	0.2 (0.1-0.7)	0.01
None*	1.0	
Conditioning		
Myeloablative*	1.0	
Reduced intensity	1.7 (0.8-3.8)	0.20
Diagnosis		
Malignant*	1.0	
Nonmalignant	0.7 (0.2-2.2)	0.55
Stem cell source		
Marrow*	1.0	
Peripheral blood stem cells	0.5 (0.2-1.2)	0.12
Cord blood	4.5 (0.2-92.4)	0.33
Donor type		
Related, HLA-matched	0.4 (0.2-0.9)	0.02
Unrelated, HLA-matched*	1.0	
Related, HLA-mismatched	0 (no cases of PRTR observed)	1.0
Unrelated, HLA-mismatched	1.3 (0.5-3.3)	0.62
GVHD prophylaxis		
Standard (CsA + MTX)*	1.0	
T-cell reduction	1.6 (0.5-4.6)	0.40
Other	0.8 (0.3-1.7)	0.50
aGVHD		
Yes	0.6 (0.3-1.2)	0.12
No*	1.0	
Chronic GVHD		
Yes	1.0 (0.5-2.0)	0.99
No*	1.0	
Mixed chimerism		
Yes	1.5 (0.7-3.0)	0.26
No*	1.0	

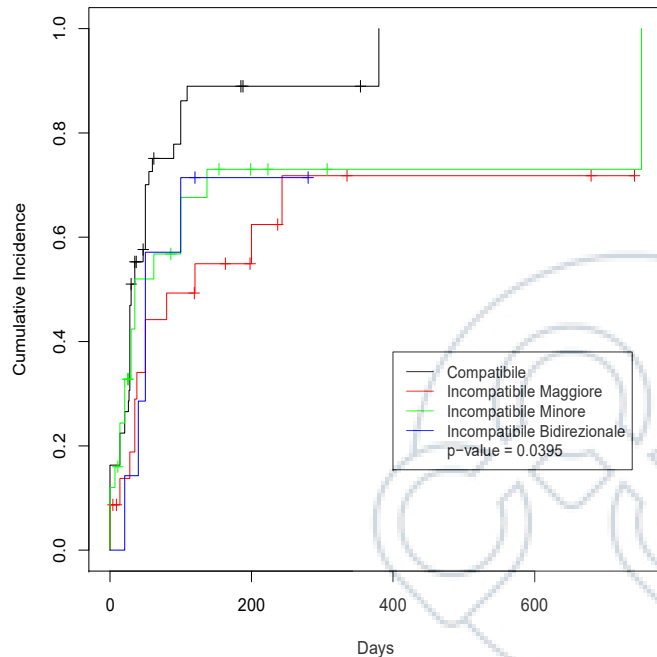
* Reference group.

CsA = cyclosporine; MTX = methotrexate.

Prolungato fabbisogno trasfusionale nel trapianto di CSE: riduzione del rischio

Dhal D, Transfusion 2009

Trapianto ABOi: fabbisogno trasfusionale prolungato



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 di CSE ABOi: complicanze immunoematologiche

Emolisi all'infusione (entro 8 gg) (laboratorio)

16,7% dei pz (INCOMPATIBILITÀ
MAGGIORE / BIDIREZIONALE)

Anti-A/-B (mediana): 8 (2-128)

GR nell'inoculo: 344 mL (15-495)

Pure Red Cell Aplasia

1 caso

Reticolocitosi >1% G_{96}

Riduzione titolo IHA al G_{200}

Supporto trasfusionale fino al G_{235}

Autoimmunizzazione eritrocitaria

2 casi (al G_{299} ed al G_{600})

1 AEA di tipo caldo

1 AEA di tipo misto

Policlinico Umberto I-Sapienza Roma

Outcome del trapianto in relazione al grado di compatibilità ABO

	ABO COMPATIBILI 49 pz	ABOi MAGGIORE 23 pz	ABOi MINORE 25 pz	ABOi BIDIREZIONALE 7 pz
	%	%	%	%
aGvHD	32,7	34,8	24	42,9
cGvHD	18,3	13,4	12	14,3
VOD	2	4,3	0	14,3
Cistite emorragica	20,4	8,7	8	28,6
Recidiva	16,3	17,3	36	28,6
GF	0	8,7	0	0
PRCA	0	4,3	0	0
Decesso	34,7	47,8	48	28,6
TRM	18,4	34,8	24	28,6

A 3 anni dal trapianto, 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

TRAPIANTO ALLOGENICO DI CSE ABOi

CONCLUSIONI

- Allo stato attuale non è disponibile un protocollo comune ai diversi Programmi Trapianto di CSE per la gestione immunoematologica
- Il protocollo in uso presso il nostro centro è risultato uno strumento adeguato per prevenire le complicanze immediate e tardive
- L' incompatibilità ABO va tenuta in **considerazione per attuare la migliore strategia di profilassi** e per il **corretto supporto trasfusionale**.

Grazie!



SIMTI
PRO