

# ΑΙΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΥΜΒΑΤΗ Ή ΜΗ ΤΑΥΤΟΣΗΜΗ ΜΑΚ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΛΟΙΠΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΕΡΥΘΡΩΝ

Δρ Αναστασία Πουλή  
Αιματολόγος-Διευθύντρια  
Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ  
Γ.Α.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

# ΛΟΙΠΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΕΡΥΘΡΩΝ

- Σύστημα Rhesus
- Σύστημα Kell
- Σύστημα Kidd
- Σύστημα MNS
- Σύστημα Lewis
- Σύστημα Duffy
- Δεν ανευρίσκονται φυσικά αντισώματα
- Η συχνότητα της αλλοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας μετά ΜΑΚ είναι μικρή και η βιβλιογραφία περιορισμένη



# Σύστημα Rhesus

- Γονίδια
  - RHD, RHCE, RHAG
- Αντιγόνα
  - D, C, c, E, e
- Αντισώματα
  - Anti-D, anti-C, anti-c, **anti-E**, anti-e

# Σύστημα Kell

- Γονίδια
  - KELL (Χρωμόσωμα 7)
  - XK (Χρωμόσωμα 21)
- Αντιγόνα
  - 32 αντιγόνα
  - Kx, Kell, k (Celano), Kp (a, b), Js (a, b), KEL11, 17, 24, 14, 35 κλπ
- Αντισώματα
  - Anti-Kell, anti-k (anti-Celano), Anti-Kpa, anti-Kpb, anti-Jsa, anti-Jsb
  - Anti-Ku (anti-total Kell)-Ko φαινότυπος

# Σύστημα Kidd

- Γονίδια
  - JK
- Αντιγόνα
  - Jka, Jkb, JK3
- Αντισώματα
  - **Anti-Jka**, anti-Jkb, anti-JK3

# Σύστημα MNS

- Γονίδια
  - GYA (MN), GYB (SsU)
- Αντιγόνα
  - 46 αντιγόνα σε 2 μόρια: γλυκοφορίνη A και B
  - M, N, S, s, U
- Αντισώματα
  - Anti-M, anti-N, anti-S, anti-s, anti-U (blacks)

# Σύστημα Lewis

- Γονίδια
  - LE or FUT3, SE or FUT2
- Αντιγόνα
  - Αποτέλεσμα προσρόφησης στην επιφάνεια του ερυθρού
  - Lea, Leb
- Αντισώματα
  - IgM
  - Anti-Lea, anti-Leb



# Σύστημα Duffy

- Γονίδια
  - FYA, FYB, FY
- Αντιγόνα
  - Fya, Fyb, Fy3-6
- Αντισώματα
  - **Anti-Fya**, anti-Fyb, anti-Fy3-6

# ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ NON-ABO ΑΛΛΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑ ΆΛΛΟ-ΜΑΚ

- Ting et al
  - 6% (9/150)
- Abou-Ellella et al
  - 4,4% (2/45)
- De la Rubia et al
  - 3,7% σε 8/217 ασθενείς
- Young et al
  - 1% σε 427 ασθενείς
- Εμφάνιση ~ 1 μήνα μετά την μεταμόσχευση
- Συνήθως μη κλινικά σημαντικά
- Η ABO ασυμβατότητα επιτείνει το φαινόμενο
- Δεν επηρεάζουν την OS, TRM, a or cGVHD

M Franchini et al, Non-ABO red blood cell alloantibodies following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, **Bone Marrow Transplantation** (2004) 33, 1169–1172

Garrett S. Booth et al, Clinical Guide to ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation, **Biol Blood Marrow Transplant** 19 (2013) 1152e1158

SD Rowley et al, Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation, **Bone Marrow Transplantation** (2011) 46, 1167–1185

# ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ

- Πολύ μικρότερη της συχνότητας των αλλοαντισωμάτων
- Hows et al
  - 1 στους 4 ασθενείς με anti-Rh αλλοαντισώματα ανέπτυξαν κλινικά σημαντική αιμόλυση
  - Αν και σπάνια, μπορεί να είναι σοβαρή

# ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ RHESUS

- Οι περισσότερες αναφορές αφορούν το σύστημα Rh και ειδικά το αντιγόνο D

# Μείζονα RhD ασυμβατότητα

- **Λήπτης D (-) με anti-D αντισώματα, Δότης D (+)**
  - Οξεία αιμόλυση κατά την έγχυση
  - Σοβαρή επιβραδυνόμενη αιμόλυση
    - Υποπλασία μυελού μετά ΜΑΚ
- Αντιμετώπιση
  - Αφαίρεση ερυθρών από μόσχευμα
  - Πλασμαφαίρεση στον λήπτη

# Ελάσσονα RhD ασυμβατότητα

- Λήπτης D (+) Δότης D (-) με anti-D αντισώματα
- Οξεία αιμόλυση
  - Άμεσα από Anti-RhD αλλοαντισώματα στο μόσχευμα
  - Παραγωγή anti-RhD αλλοαντισώματα από λεμφοκύτταρα δότη στο μόσχευμα (*passenger lymphocyte syndrome*)
- Επιβραδυνόμενη αιμόλυση
  - Anti-RhD αλλοαντισώματα από λεμφοκύτταρα δότη μετά την εγκατάσταση του μοσχεύματος

# Ελάσσονα RhD ασυμβατότητα

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Αφαίρεση πλάσματος από μόσχευμα
- Προφυλακτική μετάγγιση με D (-) αίμα
- Anti-RhD ανοσοσφαιρίνη??
  - Μη απαραίτητο??
  - Ανάπτυξη ορονοσίας

Joan Cid et al, Anti-D alloimmunization after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic diseases, **TRANSFUSION** Volume 46:169-172, 2006

M Franchini et al, Non-ABO red blood cell alloantibodies following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, **Bone Marrow Transplantation** (2004) 33, 1169–1172

# Passenger lymphocyte syndrome I (PLS)

- Παραγωγή αλλοαντισωμάτων από λεμφοκύτταρα δότη στο μόσχευμα έναντι αντιγόνων ερυθροκυττάρων λήπτη, πριν την εγκατάσταση του μοσχεύματος
  - ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd
  - Σοβαρή οξεία αιμόλυση (αυξ. LDH και εμμ. Χολερ, μείωση Hb)
  - Παράγοντες κινδύνου για PLS
    - Έγχυση περιφερικών κυττάρων
    - Χρήση μόνο CSA (και όχι και MTX που αναστέλλει B κύτταρα)
    - Σχήματα προετοιμασίας μειωμένης έντασης?



# Passenger lymphocyte syndrome II

- **Διάγνωση**

- Αύξηση αιμόλυσης (αντί μείωσης) με την πάροδο των ημερών από την έγχυση, D7-10, Διαρκεί 5-10 μέρες

- Αν επιμένει: **“Bystander” άνοση αιμόλυση**

- Αιμόλυση των μεταγγιζόμενων συμβατών ερυθρών

- **Αντιμετώπιση:**

- Hb 10mg/dl (αντί για 8)

- Μετάγγιση με ερυθρά O ή (-) στο υπεύθυνο αντιγόνο

- Μαζική αιμόλυση: rituximab, MTX, αφαιμαξομετάγγιση

# ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΙ-D ΜΕΤΑ ΆΛΛΟ-ΜΑΚ

- Σπάνιο
- Πιο συχνά σε **μικτή χίμαιρα ερυθρών**
  - Σοβαρή αιμολυτική αναιμία
    - Αντισώματα δότη έναντι λήπτη
  - Δείκτης **υποτροπής** της νόσου
- Αλλοανοσοποίηση σε RhD (-) μόσχευμα **από μετάγγιση ΑΜΠ** από RhD (+) δότες
  - 20%

# ΟΔΗΓΙΕΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΣΕ Rh ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ

	Λήπτης	Δότης	Οδηγία
Μείζονα	D (-) Anti-D (+)	D (+)	Μετάγγιση με D (-) ερυθρά <b>μέχρι εμμ.</b> <b>Coombs (-)</b>
Ελάσσονα	D (+)	D (-) Anti-D (+)	Μετάγγιση με D (-) ερυθρά και <b>anti-D</b> <b>(-) πλάσμα</b>

# Λοιπά αντιγόνα ερυθρών-αιμολυτικές αντιδράσεις μετά ΜΑΚ Ι

Σύστημα αντιγόνων ερυθρών	Υπεύθυνα αντισώματα	Είδος αντίδρασης
Rh system	anti-C, -c, -E	επιβραδυνόμενη αιμολυτική αναιμία Σοβαρή οξεία αιμολυτική αναιμία (PLS)
Kell system	Anti-Kell	επιβραδυνόμενη αιμολυτική αναιμία
Kidd system	Anti-JKa, -JKb Μπορεί να μην ανιχνευθούν προ-μεταμοσχευτικά	Σοβαρή οξεία αιμολυτική αναιμία (PLS)

M Franchini et al, Non-ABO red blood cell alloantibodies following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, **Bone Marrow Transplantation** (2004) 33, 1169–1172

Garrett S. Booth et al, Clinical Guide to ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation, **Biol Blood Marrow Transplant** 19 (2013) 1152e1158

# Λοιπά αντιγόνα ερυθρών-αιμολυτικές αντιδράσεις μετά ΜΑΚ ΙΙ

Σύστημα αντιγόνων ερυθρών	Υπεύθυνα αντισώματα	Είδος αντίδρασης
MNS system	Anti-M, -N, -S, -s	επιβραδυνόμενη αιμολυτική αναιμία
Lewis system	Anti-Lewis a, -Lewis b	Σοβαρή οξεία αιμολυτική αναιμία (PLS), προσρόφηση αντιγόνου λήπτη στα ερυθρά του δότη Συμβολή στη νεφρική ανεπάρκεια μετά ΆΜΟ;

## **ΔΙΑΓΝΩΣΗ non-ABO ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ**

- Έμμεση Coombs (+)
- Ταυτοποίηση αλλοαντισώματος στο πλάσμα του λήπτη ή/και στο έκλουμα

# Ανίχνευση non-ABO ασυμβατότητας προ ΜΑΚ

- JACIE Manual
  - Red cell antibody screening σε δότη και λήπτη
    - ABO, Rh μόνον
  - Δεν απαιτείται έλεγχος αντισωμάτων για τα υπόλοιπα συστήματα ομάδων αίματος
- Societe Francaise de Greffe de Moelle
  - ABO, Rh, Kell, Lewis
- O M Franchini et al συνιστούν:
  - Έλεγχος σε λήπτη και δότη προ ΆΜΟ
    - ABO, Rh φαινότυπος
    - φαινότυπος Kell, Kidd, MNSs, Lewis

M Franchini et al, Non-ABO red blood cell alloantibodies following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, **Bone Marrow Transplantation** (2004) 33, 1169–1172

SD Rowley et al, Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation, **Bone Marrow Transplantation** (2011) 46, 1167–1185

Jacie Accreditation Manual, 5th edition, page 92

# ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 1

- 50 ετών, γυναίκα, sAML, ομάδα A, Jka (+)
- ABO συμβατό μόσχευμα PBSCs από HLA συμβατή αδελφή, Jka (-)
- GVHD προφύλαξη: CSA+MTX
- D+18 πτώση Ht, LDH 592, DAT (+) στο c3d
  - σοβαρή αιμολυτική αναιμία από **alloanti-Jka από κύτταρα δότη**
  - **Passenger Lymphocyte Syndrome**



## ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 2

- 49 ετών, άνδρας, ομάδα AB (+), K (-), Jka (-)
- Πριν ΆΛΛΟ: επιβραδυνόμενη αιμολυτική αναιμία από alloanti-Jka
- Μόσχευμα PBSCs, O (+), από HLA συμβατό μη συγγενή δότη, Jka (+), K (-)
- **Μείζονα Jka ασυμβατότητα**
- Σχήμα προετοιμασίας: fludara, melphalan
- + rituximab (προφύλαξη από αλλοάνοση αιμόλυση)
- **ΚΑΜΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ**

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

- Η συχνότητα της non-ABO ασυμβατότητας στα πλαίσια αλλογενούς μεταμόσχευσης είναι μικρή αλλά μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές αιμολυτικές αντιδράσεις
- Επαγρύπνηση για μη αναμενόμενη αιμόλυση και άμεση διάγνωση είναι απαραίτητη
- Η επανεμφάνιση αντιγόνων ερυθρών λήπτη μεταμοσχευτικά μπορεί να προμηνύει υποτροπή της νόσου
- Η συνεργασία Μεταμοσχευτικού Κέντρου και Αιμοδοσίας επιβάλλεται πριν, κατά και μετά τη μεταμόσχευση

**ΚΑΛΟ ΧΕΙΜΩΝΑ**

