

La gestione trasfusionale del paziente prima, durante e dopo trapianto di CSE

Fernando Ravagnani

Fondazione IRCCS

Istituto Nazionale Tumori – Milano

**IV Corso di Aggiornamento sulla
"Sicurezza Trasfusionale"**

Mercoledì 8 aprile 2009

Trapianto di cellule staminali

- L'incremento continuo dei trapianti di cellule staminali (da sangue periferico o midollo osseo) ha forti implicazioni e conseguenze sull'attività dei Servizi Trasfusionali: non solo negli ospedali ove si eseguono i trapianti ma anche in quelli che gestiscono pazienti prima o dopo il trapianto

Trapianto di cellule staminali

- Il paziente trapiantato ha generalmente bisogno di un importante supporto trasfusionale come risultato della pancitopenia e dei danni ad organi e tessuti indotti dalla procedura.
- Gli emocomponenti da trasfondere devono possedere requisiti particolari.

Trapianto di cellule staminali

La terapia trasfusionale può infatti compromettere il risultato del trapianto a causa di:

- Alloimmunizzazione verso Ag HLA presenti sulle cellule trasfuse
- Conseguenze immunoematologiche di un trapianto ABO incompatibile
- Impatto dell'immunosoppressione associata alla procedura di trapianto

Emocomponenti

- Emocomponenti Leucodepleti
- Emocomponenti γ -irradiati
- Emocomponenti Cytomegalovirus (CMV)-negativi

Filtrazione Emocomponenti

- Riduzione delle reazioni trasfusionali febbrili, non emolitiche.
- Riduzione dell'incidenza di alloimmunizzazione verso antigeni HLA. Infatti, un crossmatch positivo tra paziente e donatore di CSE si associa con un incremento del rischio di rigetto nel trapianto allogenico
- Riduzione del rischio di refrattarietà alla trasfusione di piastrine
- Riduzione rischio trasmissione CMV.

Filtrazione Emocomponenti

Uno studio multicentrico ha dimostrato che un numero significativo di pazienti sviluppa anticorpi HLA (17-20%) sebbene tutti gli emocomponenti trasfusi siano leucoridotti con metodiche corrette di filtrazione.

Nonostante ciò la filtrazione deve essere assolutamente adottata per ridurre i rischi connessi all'alloimmunizzazione HLA.

**The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group.
N Engl J Med, 1997.**

Gamma Irradiazione degli emocomponenti

- L'irradiazione di tutti gli emocomponenti trasfusi (emazie concentrate e piastrine) è attualmente l'unica metodica riconosciuta per la prevenzione della TA-GVHD
- L'irradiazione induce crosslinks chimici nel DNA dei linfociti inibendone la proliferazione.
- La dose raccomandata è di 2500 cGy
- Gli emocomponenti irradiati vanno trasfusi non appena un paziente viene candidato al trapianto e successivamente fino alla completa ricostituzione immunologica post trapianto.

Transfusion Associated Graft vs Host Disease (TA-GVHD)

- Rara, ma spesso fatale (>90%)
- Causata dall'attecchimento ed espansione clonale di linfociti T del donatore in pazienti immunocompromessi.
- I linfociti sviluppano una risposta immune contro i tessuti dell'ospite e, con l'aiuto di citochine rilasciate da cellule immunoreattive (TNF-beta, IL-1, IL-2, Gamma-interferon) provocano lesioni in diversi organi

Transfusion Associated Graft vs Host Disease (TA-GVHD)

- Inizia generalmente 10-12 giorni dopo la trasfusione
- Sintomatologia: febbre, dermatite o eritroderma, epatite, enterocolite con diarrea profusa, pancitopenia con ipoplasia midollare
- La pancitopenia si complica spesso con sepsi che è la maggior responsabile dell'alta mortalità in questi pazienti
- Diagnosi:
 - Documentazione della presenza di linfociti del donatore nel sangue del paziente
 - Biopsia cutanea

Infezione da CMV

- Un' infezione primaria da CMV aumenta la morbilità e la mortalità nei pazienti trapiantati.
- La sua prevenzione, sia con le trasfusioni che con le cellule del trapianto, rappresenta quindi un importante obiettivo per il successo terapeutico

Infezione da CMV

- La riduzione dei leucociti dagli emocomponenti mediante filtrazione riduce il rischio che infezioni latenti possano infettare pazienti CMV-seronegativi. *Fraser GAM et al., 2004*
- Emocomponenti contenenti meno di 5×10^6 di leucociti residui possono ridurre significativamente, se non prevenire, l'infezione nei riceventi.

AABB-Tech. Man., 2005

Riceventi CMV seropositivi

- Per questi pazienti, la malattia da CMV è di solito dovuta a riattivazione dell'infezione latente da precedente esposizione; di conseguenza sono indicati unicamente emocomponenti leucodepleti in quanto l'uso di EMC CMV seronegativi ha un impatto irrilevante.
- Essi richiedono screening regolari (PCR e Antigenemia) associati a terapia antivirale per minimizzare l'impatto di una riattivazione del Virus

Riceventi CMV seronegativi

- Studi dimostrano che l'uso di emocomponenti CMV seronegativi in riceventi HSCT (nell'assetto donatore/ricevente CMV neg/neg) riduce a meno del 3% l'incidenza di infezione/malattia da CMV.
- Gli emocomponenti CMV seronegativi e quelli leucodepleti sono probabilmente egualmente efficaci anche se questo non è generalmente accettato.

Nichols WG et al, 2003; Narvios AB et al, 2005.

Periodo Peri-trapianto

- **Linee Guida Trasfusionali**

Devono essere totalmente condivise dal Centro Trasfusionale e dal Centro Trapianti

Trasfusione di Globuli Rossi

- I globuli rossi vengono trasfusi quando si deve correggere l'anemia dovuta ad insufficienza midollare, emorragia od emolisi con lo scopo di innalzare i valori di emoglobina a livelli tali da assicurare una buona ossigenazione tissutale.
- Il valore soglia di Hb per richiedere la trasfusione è convenzionalmente stabilito in 8 g/dL in pazienti senza comorbidità.
- **Nella nostra realtà questo valore è "elastico" in quanto la decisione di trasfondere si basa più sui sintomi che sul valore di Hb.**

Trasfusione di Plasma Fresco Congelato (PFC)

- Il PFC deve essere trasfuso per correggere le coagulopatie provocate da complicanze del trapianto:
 - Malattia epatica da GVHD
 - Sindrome veno-occlusiva (VOD)
 - Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT)
 - Coagulazione Intravascolare Disseminata (DIC)
 - In corso di trasfusione massiva da grave emorragia (coagulopatia da diluizione)

Trasfusione di Plasma Fresco Congelato (PFC)

- Dose: sebbene la dose da somministrare dipenda dalla situazione clinica, il dosaggio standard è compreso tra 10 e 15 mL/kg. Tale dose dovrà essere aumentata in caso di sanguinamento massivo.
- L'efficacia della trasfusione deve essere verificata monitorando PT e APTT. L'obiettivo è riportare la ratio < 1.5

Trasfusione di Piastrine

- Un conteggio piastrinico $< 10000/\text{mL}$ è associato ad un incremento della mortalità. *Nevo S et al, 2007.*
- Di conseguenza viene largamente condivisa questa soglia per iniziare la trasfusione profilattica di piastrine. *Diedrich B et al, 2005.*
- In pazienti con febbre, sepsi, splenomegalia o altre cause di aumentato consumo deve essere adottata una soglia di $20000/\mu\text{L}$
- In caso di procedura invasiva (es. posizionamento CVC) il valore di piastrine deve essere $> 50000/\mu\text{L}$.

Trasfusione di piastrine

CONTROLLO DELL'EFFICACIA TRASFUSIONALE

VALUTAZIONE DEL CORRETTO INCREMENTO
a 1h e 24h dall'infusione

$$\text{CCI} = \frac{\text{Incremento Plts x Superficie Corporea (m}^2\text{)}}{\text{N}^\circ \text{ Piastrine Trasmuse X } 10^{11}}$$

Si ritiene efficace una trasfusione che dia:

CCI > $7,5 \times 10^9/\text{L}$ a 1 ora

CCI > $4,5 \times 10^9/\text{L}$ a 24 ore

DEFINIZIONE DI REFRATTARIETA' PIASTRINICA

Scarso incremento della conta piastrinica dopo almeno 2-3 trasfusioni consecutive da donatori differenti in assenza di emorragia attiva

CCI $<3 \times 10^9/L$ PLT a 24 ore dall'infusione

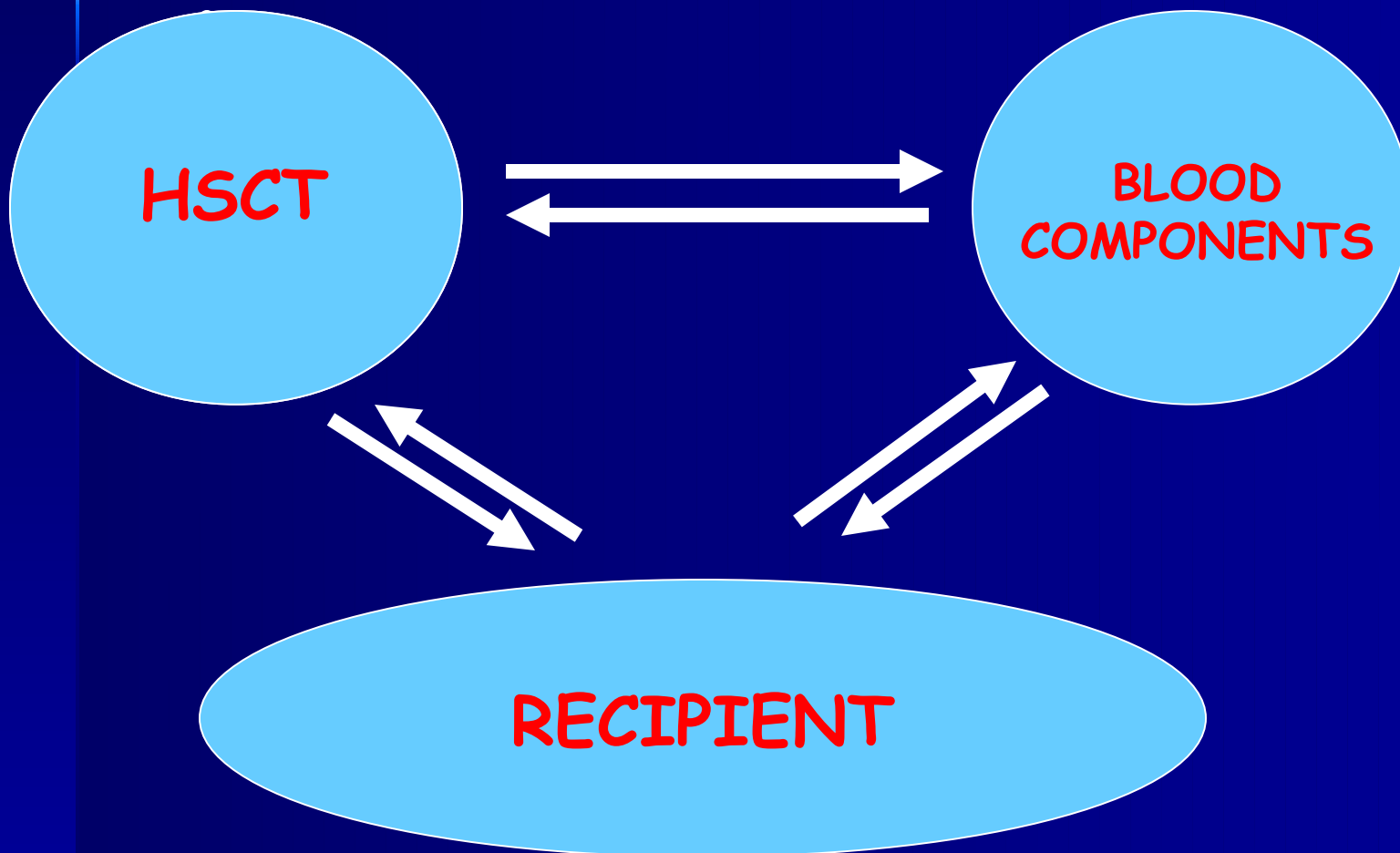
Refrattarietà Piastrinica

- Se vi è refrattarietà, ricercare ed identificare eventuali Ab anti HLA ed eventualmente Ab anti HPA.
- Se la ricerca è positiva, il paziente va trasfuso con piastrine HLA compatibili o HPA negative (possibilmente da aferesi)
- Se persiste refrattarietà, trasfondere solo in caso di episodi emorragici con piastrine random.

Trasfusione di Granulociti

- Indicazione molto dibattuta
- Probabilmente utili in pazienti con grave neutropenia e infezione batterica o fungina che non risponde dopo almeno 3 giorni di appropriata terapia antimicrobica , in situazioni nelle quali non si preveda una risalita del conteggio dei granulociti entro 7 giorni
- Rischi: immunizzazione HLA, refrattarietà piastrinica, infezione CMV.
- Vanno sempre irradiati

Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Immunohematology



ABO-blood group compatible and incompatible transplantation

G.Stussi et al., 2006

Hematopoietic stem cell transplantation

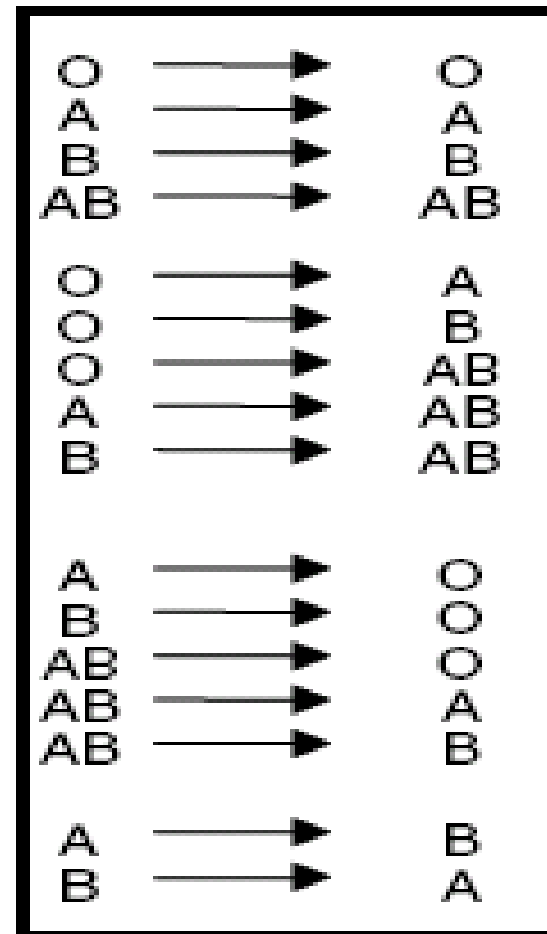
Blood group combination

ABO-identity

**ABO-incompatibility
minor**

**ABO-incompatibility
major**

**ABO-incompatibility
bidirectional**



Linee guida per la scelta degli emocomponenti da trasfondere

Gajewski JL et al., Blood 2008

Category of ABO mismatch†	Erythrocyte transfusion	Platelet or plasma transfusion
Minor	O	A, AB
Minor	O	B, AB
Minor	O	AB
Minor	A, O	AB
Minor	B, O	AB
Major	O	A, AB
Major	O	B, AB
Major	O	AB
Major	A, O	AB
Major	B, O	AB
Minor and major	O	AB
Minor and major	O	AB
None	A, O	A, AB
None	B, O	B, AB
None	AB, A, B, O	AB
None	O	O, A, B, AB

Potential complication after ABO-incompatible HSCT

G.Stussi et al., 2006

ABO-incompatibility	Known and postulated consequences
Minor	Delayed hemolysis Increased acute GvHD
Major	Immediate hemolysis Delayed RBC and neutrophil engraftment Delayed hemolysis (rare) Pure red cell aplasia Transplant-associated microangiopathy
Bidirectional	Immediate and delayed hemolysis Delayed RBC engraftment Pure red cell aplasia Reduced overall survival Increased GvHD

Post-trapianto: Periodo dell'attecchimento

- Emolisi Immune
- Passenger Lymphocyte Syndrome
- Pure Red Cell Aplasia
- Anemia Emolitica Autoimmune

Emolisi Immune

Immediata

- Causata da incompatibilità maggiore ABO: Ab naturali anti A/B del ricevente emolizzano le emazie contenute nel prodotto trapiantato
- Il rischio è più alto utilizzando cellule staminali di midollo piuttosto che da sangue periferico per il più alto numero di globuli rossi presenti nel prodotto.
- Si manifesta immediatamente e prosegue nei primissimi giorni dopo il trapianto.
- DAT positivo.

Emolisi Immune da incompatibilità maggiore ABO

Metodi di Prevenzione

- **Rimozione delle isoagglutinine**
 - Plasma exchange
 - Immunoassorbimento ex vivo
 - Assorbimento in vivo con GRC ABO-incompatibili
- **Deplezione dei GRC dal trapianto**
 - Sedimentazione per gravità
 - Centrifugazione
 - Ficoll-Hypaque
 - Separatore cellulare a flusso continuo

Passenger Lymphocyte Syndrome

- Emolisi immuno-mediata che complica il 10-15% dei trapianti con incompatibilità ABO minore.
- Emolisi inizia usualmente nella seconda settimana dopo il trapianto, può avere esordio acuto e grave, con lisi intravasale fino all'insufficienza renale.
- **I linfociti del donatore producono anticorpi contro gli eritrociti del ricevente (ABO, Rh, Kell, Duffy, KIdd).**
- Normalmente l'emolisi si risolve nel giro di 15 giorni con la lisi degli eritrociti residui incompatibili del ricevente e con l'attecchimento del trapianto

Aplasia Pura della Serie Rossa - (Pure Red-Cell Aplasia)

- Complicanza immuno-mediata del trapianto con incompatibilità maggiore ABO.
- Probabilmente causata da linfociti B e/o plasmacellule che sopravvivono alla terapia di condizionamento oppure ad una inadeguata Graft-Versus-Plasma cell post trapianto.
- Queste cellule producono Ab anti A/B che hanno come target i precursori eritroidi.

Aplasia Pura della Serie Rossa - (Pure Red-Cell Aplasia)

- La diagnosi viene posta dalla persistenza di reticolocitopenia e assenza di precursori eritroidi all'aspirato midollare dopo 60 giorni dal trapianto
- Esiste correlazione inversa tra titolo delle isoagglutinine e numero di reticolociti.
- L'attecchimento della serie rossa coincide con la scomparsa delle isoagglutinine.
- Escludere infezione da Parvovirus B19

Aplasia Pura della Serie Rossa - (Pure Red-Cell Aplasia)

- I pazienti hanno un fabbisogno trasfusionale mediamente triplicato (Stussi G et al, dati non pubblicati).
- Il primo approccio terapeutico è la riduzione dell'immunosoppressione post trapianto in modo da favorire la reazione Graft-Versus-Plasma cell.
- Alternative terapeutiche: PEX, Rituximab, DLI, Globulina antitimociti.

Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation by pretransplant reduction of host anti-donor isoagglutinins

Georg Stussi,¹ Jörg Halter,² Eveline Bucheli,¹ Piero V. Valli,¹ Lutz Seebach,¹ Jürg Gmür,² Alois Gratwohl,² Urs Schanz,¹ Jakob R. Passweg,⁴ and Jörg D. Seebach^{1,2}

¹Clinic for Hematology and Laboratory for Transplantation Immunology, Department of Internal Medicine, University Hospital, Zürich; ²Division of Hematology, Department of Internal Medicine, University Hospital Basel; ³Onkozentrum, Klinik im Park, Zürich; ⁴Services of Hematology, and ⁵Immunology and Allergology, Department of Internal Medicine, University Hospital and Medical Faculty, Geneva, Switzerland

Acknowledgments: we would like to thank Yves Chalandon and Frank Verhoelen for their critical review of the manuscript.

Funding: this study was supported by the Swiss National Science Foundation (4046-058668/1), the Krebsliga des Kantons Zürich, and the Julius-Müller Stiftung.

Manuscript
2009

ABSTRACT

Background

Persistent anti-donor isoagglutinins after hematopoietic stem cell transplantation cause post-transplant pure red cell aplasia.

Design and Methods

We

Dopo trapianto di cellule staminali ABO-Incompatibile l'aplasia pura o il ritardato attecchimento delle serie rossa dipendono dal livello di Isoagglutinine anti-donatore e possono essere efficacemente prevenute dalla rimozione delle stesse nell'immediato pre-trapianto. Il beneficio ottenuto dalla riduzione del periodo trasfusione-dipendente e dei rischi ad essa associati deve efficacemente bilanciare i potenziali effetti indesiderati della rimozione delle isoagglutinine.

Stussi G et al, 2009

...unity, allogeneic hematopoietic stem cell

Halter J, Bucheli E, Valli PV, Seebach L, Gmür J, Gratwohl A, Schanz U, Stussi G, Passweg JR, and Seebach JD. Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation by pretransplant reduction of host anti-donor isoagglutinins. *Haematologica* 2009; 94:239-248. doi:10.3324/haematol.13356

©2009 Ferrata Storti Foundation. This is an open-access paper.

Anemia Emolitica Autoimmune (AEA)

- Una classica AEA può insorgere da 2 mesi a 3 anni dopo HSCT.
- In casistiche pediatriche si è stimata una incidenza del 6% con una mortalità piuttosto elevata condizionata anche dalla terapia immunosoppressiva richiesta per trattarla.
- Sembra essere più frequente in pazienti che hanno ricevuto trapianti T-depleti.

Post-trapianto

- Le seguenti complicanze post-trapianto possono aumentare il fabbisogno trasfusionale:
 - Diffuse alveolar hemorrhage (DAH)
 - Hemorrhagic cystitis
 - Acute GVHD
 - Thrombotic Microangiopathy (PTT, HUS)
 - Venooclusive disease (VOD)
 - Infusion of donor lymphocytes (DLI)

Gestione del paziente a lungo termine

Il paziente deve essere correttamente informato sull'importanza di saper fornire, in ogni evenienza, documentazione (possibilmente scritta) sul trapianto eseguito e sulle eventuali necessità trasfusionali, soprattutto in regime di urgenza e lontano dal Centro ove ha effettuato il trapianto.