

HEMOTERAPIA EN EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

Palma 19 de Novembre

Joan Besalduch

Servei d'Hematologia i Hemoteràpia
HUSD

Introducción

- Se incrementa progresivamente el n^o de TH
- Se incrementa el n^o de indicaciones
- Impacto en hospitales trasplantadores y en hospitales que manejan los enfermos antes y después del trasplante

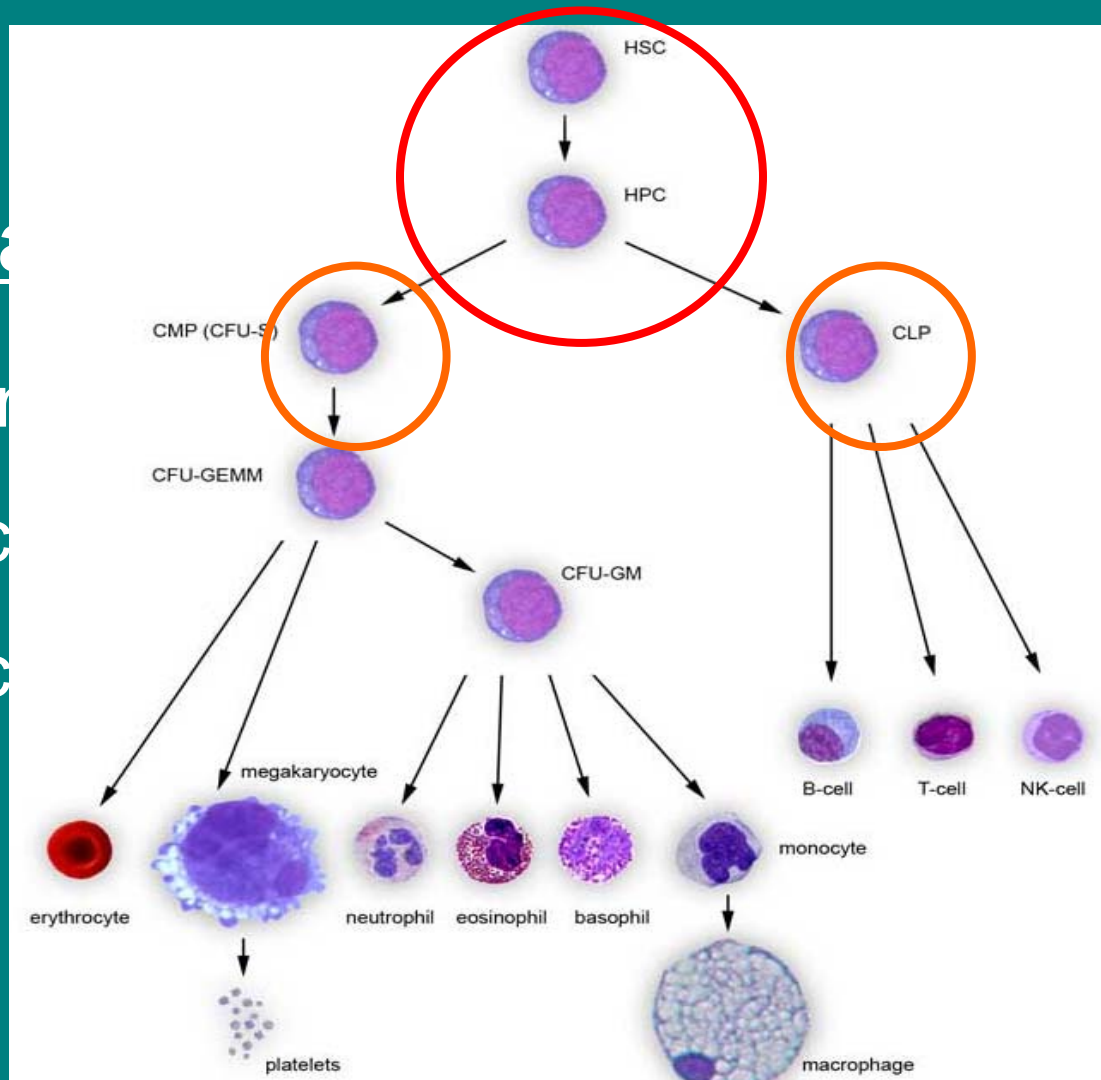
Introducción

- Tr

- In

- C

- C



oyéticas

en

Interacciones TH/transfusión

Influencia en los resultados

- Aloinmunización a Ag HLA
- Consecuencias de la incompatibilidad ABO
- Impacto de la inmunosupresión
- Pocos estudios clínicos
- En general basados en la experiencia propia y el sentido común

Pretrasplante

- Comunicación inmediata de candidato a trasplante
- Tipo Hemoderivado
- CMV
- Papel de la γ -radiación
- Transfusiones previas (especial relevancia en Aplasia Medular)

Tipos de Hemoderivados

- CMV-
- Leucodeplecionados
 - No suficiente para reducir sensibilización
 - Algunos leucocitos o fragmentos de membrana pueden atravesar los filtros
- Irradiación- γ
- Esterilizados con métodos reducción de patógenos (Amotosalen/UV)
- Tipo de donante
 - Estatus CMV; Grupo; etc

CMV

- Seroprevalencia 85%
- Incrementa la morbi-mortalidad en TPH
- Leucoreducción: AAB $<5 \times 10^6$ leucocitos reduce transmisión
- Receptores CMV+: no hay evidencia que transmita infección. Reactivación. En estos casos la supervivencia está relacionada con la terapia anticipada con Ganciclovir o Foscarnet o con la profilaxis
- Receptores CMV-: Si el donante es negativo, sólo productos libres de CMV, hasta la retirada de la inmunosupresión

IRRADIACIÓN- γ y EICH

- EICH transfusional: 88% mortalidad
- Única prevención: Irradiación- γ ? Dosis, 2500 cGy
 - Linfocitos capaces de inducir EICH-t en TH autólogos, alogénicos, L. Agudas y pacientes tratados con Fludarabina?
 - Leucoreducción no suficiente
 - Papel del psoraleno en los concentrados de plaquetas
 - Valorar la transfusión al donante con productos irradiados (riesgo teórico)

REVIEW

Irradiation eradication and pathogen reduction. Ceasing cesium irradiation of blood products

PD Mintz^{1,2} and G Wehrli¹

¹Department of Pathology, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA and ²Department of Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA

- Aprobado en CE para plaquetas y plasma
- Estudios preclínicos en modelo murino: no EICH
- Estudios clínicos en >10.000 pacientes y estudios de hemovigilancia : no EICH

Importancia de la transfusión en el trasplante de MO

Table 3. Variables of prognostic significance for survival in univariate analysis.

Variable	Alive/total (%)*	p
Patient's age		
≥ 30 years	2/9 (22%)	0.007
< 30 years	26/40 (65%)	
Sex mismatch		
Female to male	8/18 (44%)	0.09
Others	20/31 (65%)	
Interval diagnosis-BMT		
> 2 months	11/27 (41%)	0.01
No. previous transfusions		
> 10 units	10/20 (46%)	0.01
Refractoriness to platelets		
Yes	1/7 (14%)	0.02
No	27/42 (64%)	
GvHD prophylaxis		
MTX	11/25 (44%)	0.08
CSA	17/24 (71%)	
Plasmapheresis		
Yes	2/8 (25%)	0.02
No	26/41 (63%)	

*Probability of survival.

Nº trasfusiones previas GRAN
IMPACTO EN LA
SUPERVIVENCIA

Rendimiento tras transfusión plaquetaria
INDICADOR SUPERVIVENCIA

Transfusiones pretrasplante de hematíes

- En trasplantes de órganos sólidos las transfusiones previas mejoran el resultado
- En TPH se creía que no influían si estaban leucodeplecionados
- Recientemente se ha visto que Ag's del complejo menor de histocompatibilidad (no HLA) están expresados en los hematíes. Serían los causantes de pérdida de injerto sobretodo en TH-RIC
 - Desmarets M, Blood 2009

Peritrasplante

(Desde acondicionamiento hasta prendimiento)

- Selección del donante
- Tipo de injerto
- Incompatibilidad mayor al sistema ABO
- Incompatibilidad menor al sistema ABO
- Guía clínica de transfusión

SELECCIÓN DONANTE

- Si existen varios donantes HLA-id
- Grupo ABO
- CMV estatus
- Enfermedades asociadas del donante
- Tipo de fuente hematopoyética

EL CAMBIO DE GRUPO SANGUINEO PROPICIADO POR EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS MODIFICA LOS NIVELES CIRCULANTES DE FACTOR VON WILLEBRAND

E.López, A.Jerez, C. Martínez, J. Nieto, V.Roldan, S.Palacios, I.Heras, J.Corral, V.Vicente

*Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario JM Morales Meseguer. Centro regional de Hemodonación. Murcia
Hospital Morales Meseguer*

- Cambio de grupos sanguíneo
- Cambio en el % de factor V. Willebrand

	A) Isogrupo O (n=29)	B) Isogrupo no O (n=34)	C) Cambio a O (n=10)	D) Cambio a no-O (n=12)
FVW (U/DI)	150(109-214)	225 (182-255)	161(120-220)	204(171-227)
VIII (U/dL)	122 (93-154)	135 (110-176)	120 (107-146)	130 (82-160)

FVW A vs B $p=0.002$; A vs D $p=0.071$; y B vs C $p=0.018$. No hay diferencias respecto al FVIII.

Conclusiones: En los alo-TPH con incompatibilidad de grupo, destacamos una reducción de los niveles de FVW esperados para un receptor no-O si el donante es O ($p=0.018$) y viceversa, un aumento de FVW para el receptor O si el donante es no-O. El comportamiento para el FVIII sigue la misma tendencia aunque no alcanza significación estadística. Estos resultados demuestran por primera vez de forma contundente y elegante como el cambio "in vivo" de grupo sanguíneo modifica los niveles circulantes de FvW, hecho que puede modificar el riesgo de episodios oclusivos vasculares.

INCOMPATIBILIDAD ABO

- Mayor: hematíes del donante incompatibles con el suero del receptor
 - 5 combinaciones posibles
- Menor: suero del donante incompatible con los hematíes del receptor
 - 5 combinaciones posibles
- Mayor y menor:
 - 2 combinaciones
- Ninguna:
 - 4 combinaciones (el nº de grupos ABO)

Transfusión Hematíes en TPH

Recipient RBC group	Donor's RBC group	Category of ABO mismatch†	Erythrocyte transfusion	Platelet or plasma transfusion
A	O	Minor	O	A, AB
B	O	Minor	O	B, AB
AB	O	Minor	O	AB
AB	A	Minor	A, O	AB
AB	B	Minor	B, O	AB
O	A	Major	O	A, AB
O	B	Major	O	B, AB
O	AB	Major	O	AB
A	AB	Major	A, O	AB
B	AB	Major	B, O	AB
A	B	Minor and major	O	AB
B	A	Minor and major	O	AB
A	A	None	A, O	A, AB
B	B	None	B, O	B, AB
AB	AB	None	AB, A, B, O	AB
O	O	None	O	O, A, B, AB

Gajewski et al. Blood, 2008

Transfusión de Plaquetas

- Profiláctica: 10.000/mm³, excepto EICH, infección, sangrado
- Situaciones especiales: Aplasia Medular, Pretrasplante (leucodepleción e irradiación o Intercept)
- Dosis: 1 unidad: 5.000/mm³ en 70Kg
 - Aloinmunización, fiebre, hiperesplenismo...

Refractariedad trasfusional

- ¿ Cómo y cuando medir el aumento de las plaquetas?

Peso Paciente	1 Unidad (1x10 ¹¹)	4 Unidades (4x10 ¹¹)	6 Unidades (6x10 ¹¹)
23 Kg	22.000/ μ l	88.000/ μ l	132.000/ μ l
45 Kg	11.000/ μ l	44.000/ μ l	66.000/ μ l
68 Kg	7.400/ μ l	29.600/ μ l	44.400/ μ l
91 Kg	5.500/ μ l	22.000/ μ l	33.000/ μ l

CCI= incremento absoluto x BSA / n° plaquetas trasfundidasx10¹¹

Abordaje del paciente refractario

- ABO compatibles
- HLA compatibles
- Platelet cross matching
- Si sangrado:
 - Amchafibrin
 - FVII

Plaquetas. Elección en incompatibilidad ABO

Patient ABO Type	Stem Cell Donor ABO Type	1 st Choice & Acceptable full volume substitution	Volume Reduced
A	O	A, AB	O, B
A	B	AB	B, A, O,
A	AB	AB	A, B, O,
B	O	B, AB	O, A
B	A	AB	A, B, O,
B	AB	AB	A, B, O,
AB	O	AB	O, A, B
AB	A	AB	A, O, B
AB	B	AB	B, O, A
O	A	A, AB	O, B
O	B	B, AB	O, A
O	AB	AB	A, B, O

Postrasplante

Complicaciones inmuno-hematológicas

- Las mismas preacuciones que las peritrasplante mas:
- Hemólisis inmediata
 - Probablemente por incompatibilidad mayor
- Hemólisis tardía
 - Probablemente por incompatibilidad menor
- Injerto eritrocitario tardío
- Aplasia pura eritrocitaria
 - En el 20% de incompatibilidad mayor
- AHAI
- Passenger lymphocyte syndrome

DD hemólisis

Diagnosis	Pathophysiology	Serologic findings
HPC graft-related immune hemolysis		
Major ABO incompatibility between HPC donor and recipient	Hemolysis of transfused erythrocytes, delay in erythrocyte engraftment	DAT positive for C3d, IgG, or both; anti-A and/or anti-B present in eluate
Minor ABO incompatibility between HPC donor and recipient	Hemolysis of patient's erythrocytes caused by transfused donor's plasma or by passenger lymphocyte-derived isohemagglutinins	DAT positive for C3d, IgG, or both anti-A and/or anti-B present in eluate
Major incompatibility: other blood group antigens	Hemolysis of transfused donor's erythrocytes	DAT positive for C3d, IgG, or both; antibody to non-ABO red blood cell antigen(s) identified in eluate and patient plasma
Minor incompatibility: other blood group antigens	Hemolysis of patient's erythrocytes caused by alloantibodies in transfused donor plasma or by passenger lymphocyte-derived alloantibodies	DAT positive for C3d, IgG, or both: antibody to non-ABO red blood cell antigen(s) identified in eluate and patient plasma
Transfusion-related immune hemolysis		
Transfusion of erythrocytes incompatible with donor or patient	Hemolysis of transfused erythrocytes caused by patient's native or graft-derived antibodies	DAT positive for C3d, IgG, or both: anti-A and/or anti-B or antibody to other RBC antigen identified in eluate and patient plasma
Transfusion of plasma incompatible with donor or patient	Hemolysis of patient and/or donor erythrocytes	DAT positive for C3d, IgG, or both; anti-A and/or anti-B or antibody to other RBC antigen identified in eluate and patient plasma
Other causes of immune hemolysis		
Autoimmune hemolytic anemia	Hemolysis and serologic incompatibility of (all) crossmatched donor erythrocytes	DAT positive for C3d, IgG or both; panagglutinin present in eluate and patient plasma
Drug-induced hemolytic anemia	Autoantibody formation induced by drug, hapten mechanism, or drug modification of erythrocyte membrane	DAT positive for C3d, IgG, or both; eluate may react with drug-treated erythrocytes
Nonimmune hemolysis		
Thrombotic thrombocytopenic purpura	Microangiopathic hemolytic anemia	DAT and antibody screen negative
Infusion of cryopreserved stem cell products	Nonimmune hemolysis may be observed during infusion of DMSO-cryopreserved HPC preparations	DAT negative
<i>Clostridium perfringens</i> sepsis	<i>C perfringens</i> produces hemolysin toxins, resulting in	DAT negative

Post-prendimiento

- Síndrome del prendimiento del injerto
- TRALI-Hemorragia alveolar difusa
- EICH
- Cistitis hemorrágica
- Quimerismo eritrocitario/doble población
- Infusión de linfocitos del donante
- Transfusión de granulocitos

Seguimiento tardío

- Pacientes vuelven al hospital de origen
- Quimerismo eritrocitario de aparición posterior
- Hemoderivados irradiados hasta la finalización de la inmunosupresión
- CMV- tras la retirada de la inmunosupresión

Hora de despertarse...



¡Muchas Gracias!