

# Komplexná imunohematologická a transfúziologická problematika alogénnych transplantácií krvotvorných buniek

M. Juhásová, M. Skráková, J. Lukáš

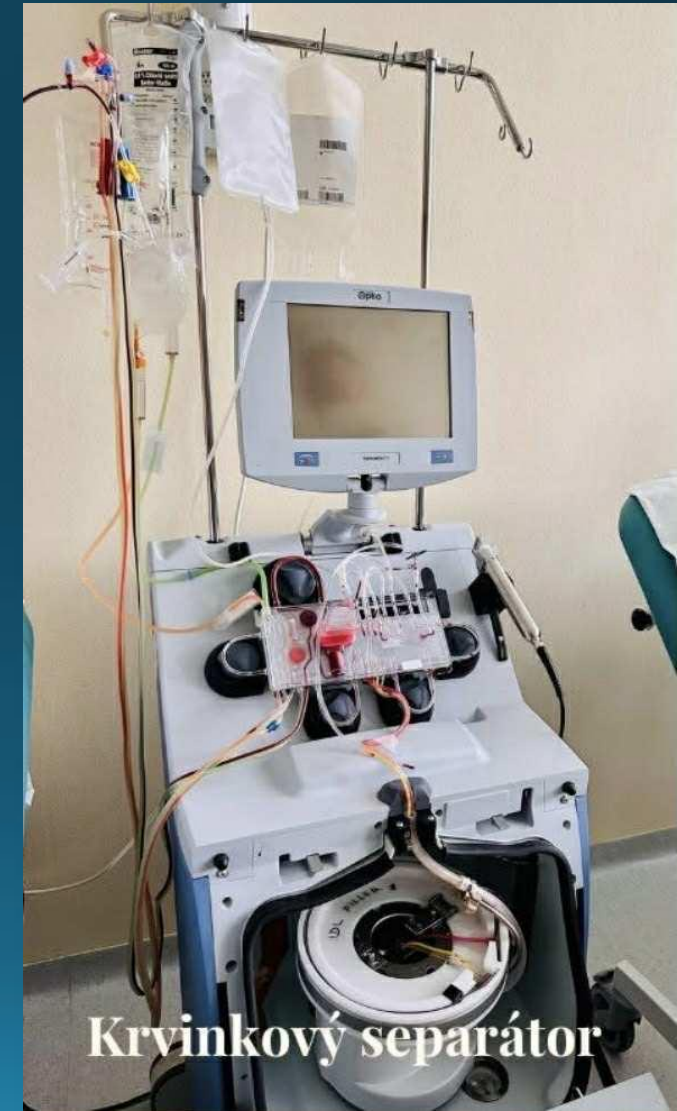
Klinika hematológie a transfúziológie LF UK a UNB

# Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (KB)

- V súčasnosti predstavuje jedinú kuratívnu metódu pre pacientov s mnohými malígnymi i nemalígnymi hematologickými ochoreniami
- TKB je liečebná metóda, pri ktorej sa pacientovi podávajú krvotvorné kmeňové bunky od kompatibilného darcu s cieľom obnoviť alebo nahradiť jeho krvotvorbu
- Prípravný predtransplantačný režim má za cieľ zničiť existujúcu neefektívnu či patologickú krvotvorbu pacienta
- Vysoké dávky cytostatík vedú k dlhodobému až ireverzibilnému útlmu krvotvorby pacienta
- Rekonštrukcia krvotvorby je umožnená podaním štepú krvotvorných buniek

# Transplantácia krvotvorných buniek

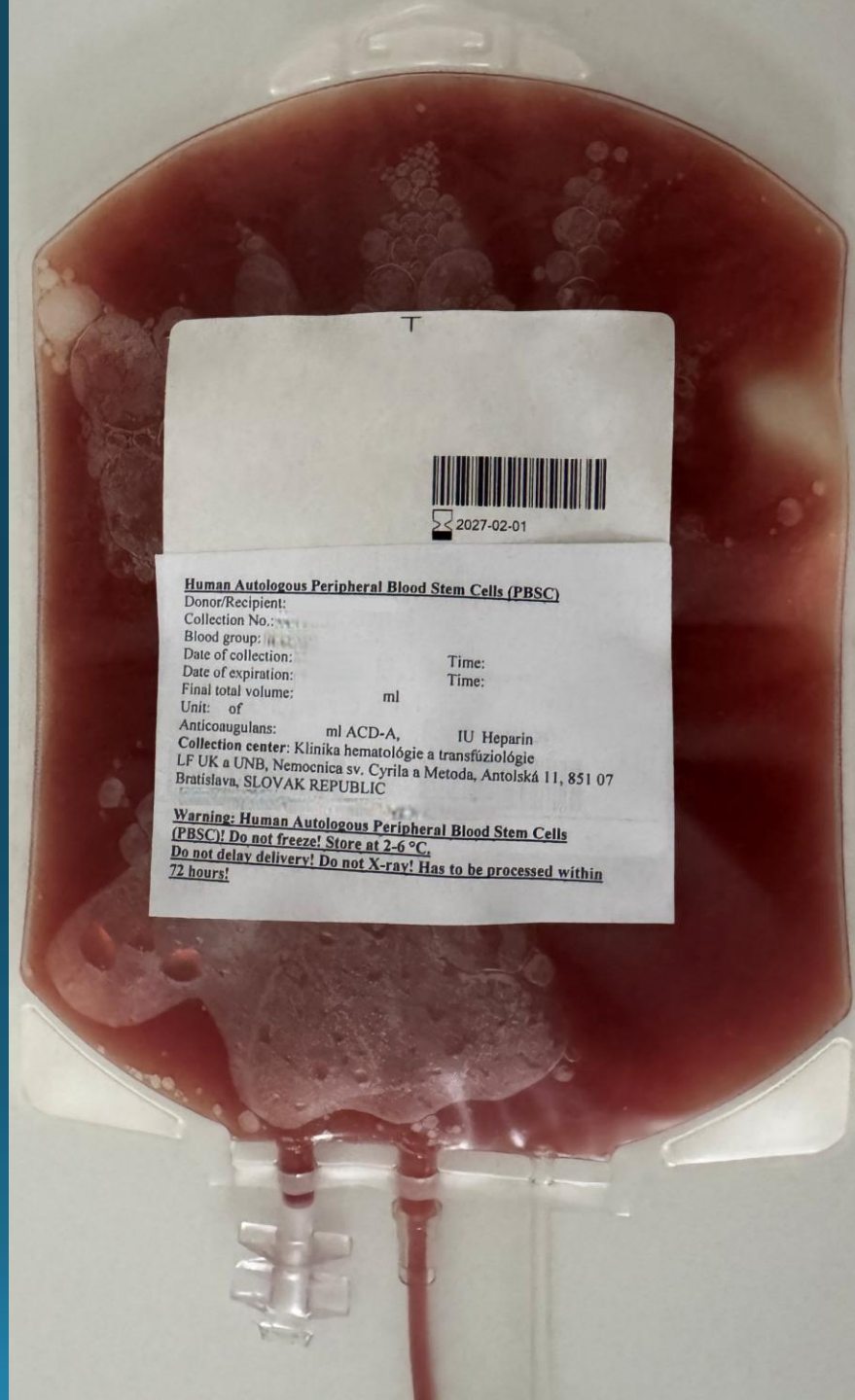
- Na vyburcovanie tvorby kmeňových buniek sa u darcu používajú rastové faktory, následne sa nové bunky voľne pohybujú v krvi darcu, odkiaľ sa vyseparujú pomocou krvinkového separátora
- Pripraví sa koncentrát kmeňových buniek a cez centrálny žilový katéter sa bunky podajú priamo do krvi pacienta
- Kmeňové bunky darcu sa prihoja v kostnej dreni pacienta a začnú sa prirodzene množiť



Krvinkový separátor

# Rozdelenie transplantácií

- KB sa získavajú buď z periférnej krvi alebo z kostnej drene
- Podľa toho, kto je darcom rozdeľujeme transplantácie na:
  - Autológne transplantácie
  - Alogénne transplantácie
  - Syngénne transplantácie



# Autológná transplantácia

- Darcom je sám pacient
- Pred samotnou liečbou sa izolujú autológne periférne kmeňové bunky (PKB), pričom pacient musí dosiahnuť určitý stupeň remisie
- PKB slúžia ako zdroj obnovenia krvotvorby po vysokodávkovanej myeloablatívnej liečbe, ktorá spôsobí ireverzibilné poškodenie kostnej drene pacienta, pričom liečebný efekt je daný výhradne účinnosťou tejto vysokodávkovanej chemoterapie
- najčastejšie pri dg. mnohopočetný myelóm a lymfómy
- na KHaT za rok 2025: 36 transplantácií



# Alogénna transplantácia

- Darcom je zdravý človek, ktorý je zhodný s pacientom v HLA systéme
- HLA identická transplantácia - zhoda 10/10
- haploidentická transplantácia – zhoda 5/10 – u pacientov bez HLA identických darcov
- Zdravé krvotvorné bunky darcu okrem obnovy hematopoézy dokážu cez zložitý imunologický graft vs. leukemia efekt (GvL) zlikvidovať reziduálne leukemické bunky a udržať remisný stav dlhodobo
- Súrodenecká: darcom je zhodný súrodenec pacienta
  - na KHaT za rok 2025: 15 transplantácií
- Nepríbuzenská: v prípade, že pacient nemá HLA zhodného súrodenca, využíva sa register darcov kostnej drene
  - na KHaT za rok 2025: 60 transplantácií

# Syngénna transplantácia

- Darcom je jednovaječné dvojča pacienta
- Najjednoduchší spôsob „výmeny“ kostnej drene / krvotvorných kmeňových buniek
- Genetická výbava darcu a pacienta je identická
- Veľmi vzácna
- Na KHaT za rok 2025: 1 transplantácia (pri dg. aplastická anémia)

# Národný register darcov kostnej drene

- Od roku 1995
- Súčasť KHaT LF UK a UNB
- HLA zhoda je najdôležitejším faktorom úspechu alogénnej transplantácie
- Vyhľadávanie nepříbuzných darcov pre dospelých a detských pacientov z celého Slovenska – ideálna zhoda 10/10
- Člen medzinárodnej asociácie darcov kostnej drene WMDA (World Marrow Donor Association) – 56 krajín, 96 registrov
- HLA lokusy: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 a HLA-DQB1
- Vyšetrenie transplantačných znakov pacienta a darcu metódou NGS (Next Generation Sequencing – sekvenovanie novej generácie)



# Vyhľadávanie darcu

Patient

Summary of Donors

List of Donors

Donor - Details

Sorting

MAC

Report

Show/Hide Report Maker

Custom Report

Typing Request

Sample Request

CBU Report Request

Typing history

IDM Request

SK322646P

TC

A 02:01  
03:01

B 07:02

C 07:02

DRB1 15:01

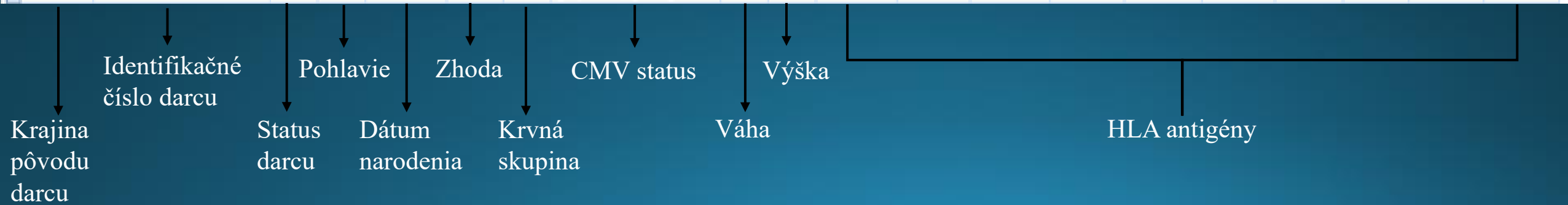
DQA1

DQB1 06:02

DPB1

DPA1

Drag a column header here to group by that column																				
#	HUB	GRID/CB_ID	State	Sex	DOB	Match Grade	ABO	CMV	Weight	Height	A.1 [02:01]	A.2 [03:01]	B.1 [07:02]	B.2	C.1 [07:02]	C.2	DR.1 [15:01]	DRB1.2	DQ.1 [06:02]	DQB1.2
	DR	7414 DKM0 0061 3678 907	AV	M	2004-10-29	10/10	AP	IgG positive, IgM negative	78	181	02:01:01	03:01:01	07:02:01		07:02:01		15:01:01		06:02:01	
	SE	5285 0000 0045 1811 623	DP	M	2004-09-03	10/10	AP	IgG positive, IgM negative	91	197	02:01:01	03:01:01	07:02:01	07:02:01G	07:02:01	07:02:01G	15:01:01	15:01:01G	06:02:01	06:02:01G
	DR	5525 DKM0 0143 3947 134	AV	M	2004-06-25	10/10	AP	IgG positive, IgM negative	78	194	02:01:01	03:01:01	07:02:01		07:02:01		15:01:01		06:02:01	
	DE	6939 SMS0 0007 9830 531	AV	M	2004-01-22	10/10	?	IgG positive, IgM not tested			02:01:01	03:01:01	07:02:01		07:02:01		15:01:01		06:02:01	
	DR	6939 DKM0 0130 8042 505	AV	M	2003-12-29	10/10	DP	Both IgG and IgM positive	74	192	02:01	03:01	07:02	07:02	07:02	07:02	15:01	15:01	06:02	06:02
	DR	5525 DKM0 0601 0392 012	AV	M	2003-10-29	10/10	AP	IgG positive, IgM negative	73	193	02:01:01	03:01:01	07:02:01		07:02:01		15:01:01		06:02:01	
	DE	6939 AKB0 0012 2203 427	AV	M	2003-09-07	10/10	AP	IgG or IgM positive, test did r			02:01:01G	03:01:01G	07:02:01G		07:02:01G		15:01:01G		06:02:01G	
	DR	5525 DKM0 0603 1437 404	AV	M	2003-07-11	10/10	AP	Both IgG and IgM positive	100	186	02:01:01	03:01:01	07:02:01		07:02:01		15:01:01		06:02:01	
	DE	6939 G0E0 0000 4103 733	DP	M	2003-02-13	10/10	DP	IgG positive, IgM not tested			02:01P	03:01:01:01	07:02P		07:02:01:01		15:01:01:0		06:02P	
	DE	6939 AKB0 0014 6504 317	TU	M	2003-02-07	10/10	BN	IgG positive, IgM negative			02:01:01G	03:01:01G	07:02:01G		07:02:01G		15:01:01G		06:02:01G	
	DE	6939 AKB0 0014 6901 400	AV	M	2002-06-09	10/10	AP	IgG positive, IgM negative			02:01:01G	03:01:01G	07:02:01G		07:02:01G		15:01:01G		06:02:01G	
	SE	5285 0000 0033 4905 709	DP	M	2002-05-20	10/10	ABP	IgG positive, IgM negative	85	171	02:01:01	03:01:01	07:02:01		07:02:01		15:01:01		06:02:01	



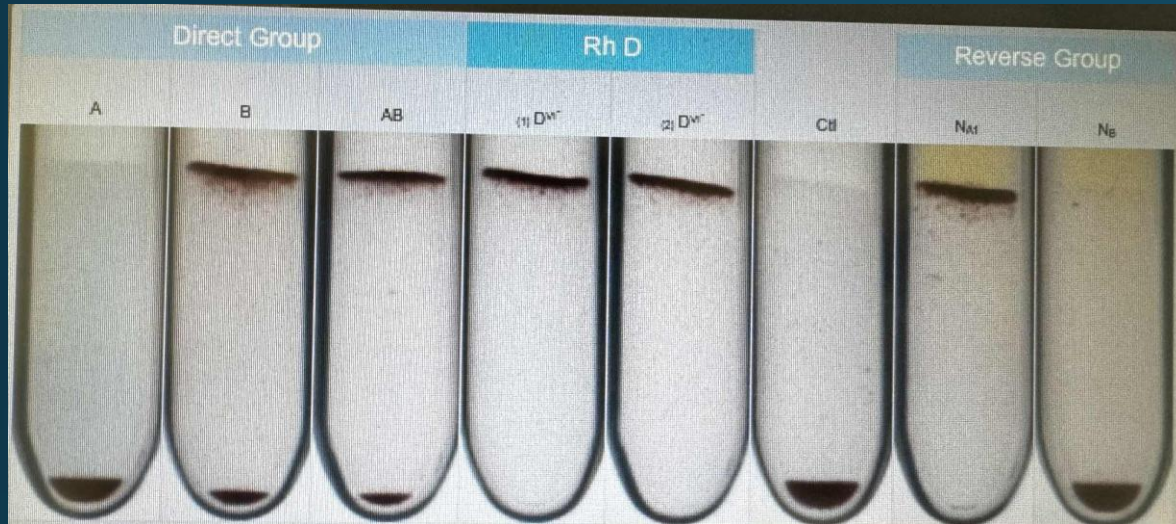
# Imunohematologické vyšetrenia spojené s transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek

- Krvná skupina – pred aj po TKB
- Skrining antierytrocytových protilátok v NAT a v enzýmovom teste – pred aj po TKB
- Priamy Coombsov test – pred aj po TKB
- Vyšetrenie chladových protilátok – pred aj po TKB
- Titer anti-A a/alebo anti-B, prirodzené a imúnne protilátky – pred, v prípade potreby

# Vyšetrenie krvnej skupiny po a/o TKB

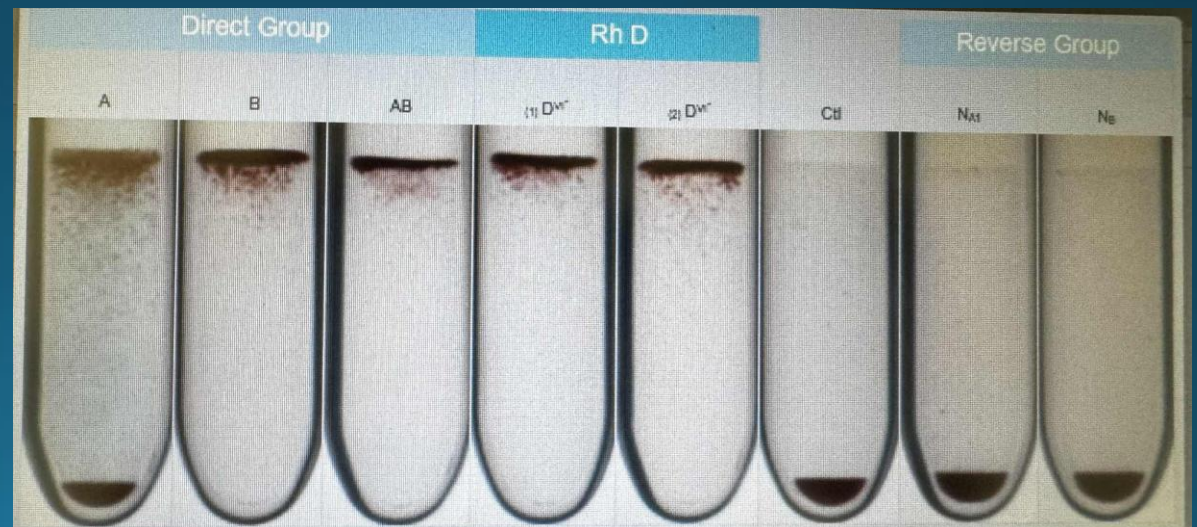
- Až v 50% zo všetkých alogénnych transplantácií krvotvorných buniek je medzi darcom a príjemcom AB0 inkompatibilita
- Úspešná TKB znamená aj zmenu krvnej skupiny príjemcu na krvnú skupinu darcu. Ostatné tkanivá príjemcu – okrem hematopoetických buniek – aj naďalej exprimujú antigény pôvodnej krvnej skupiny pacienta
- V prechodnom – peritransplantačnom – období je často prítomný tzv. *chimérizmus* - dvojpopulácia erytrocytov:
  - pôvodné erytrocyty príjemcu
  - *de novo* vznikajúce erytrocyty z darcovského štepu

# Vyšetrenie krvnej skupiny po alo TKB

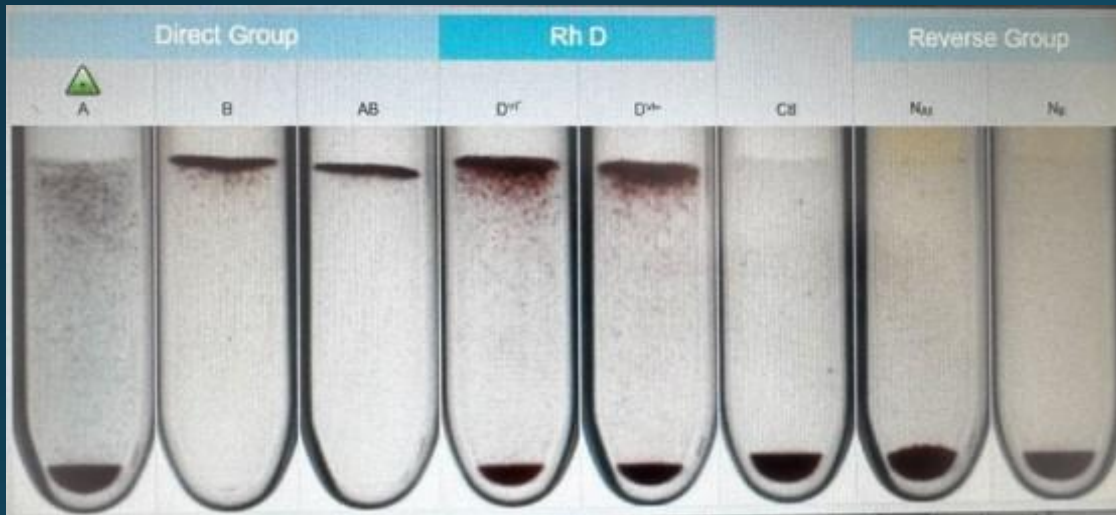


Deň 19 po neprib. alo TKB  
KSP: B RhD pozit.  
KSD: 0 RhD pozit.  
Minor inkompatibilita

Deň 19 po súroden. alo TKB  
KSP: AB RhD pozit.  
KSD: B RhD pozit.  
Minor inkompatibilita



# Vyšetrenie krvnej skupiny po alo TKB



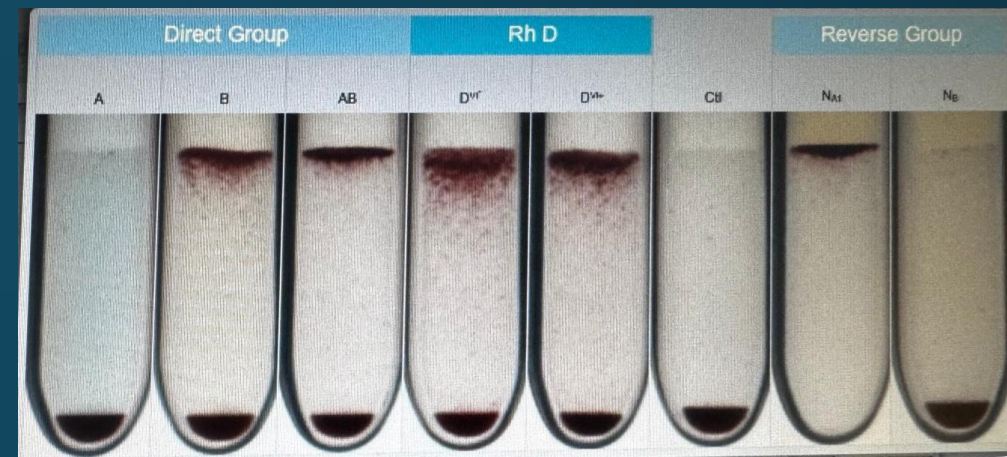
- Deň 28 po nepríbuz. alo TKB
- KSP: B RhD pozit.
- KSD: AB RhD negat.
- Major inkompatibilita



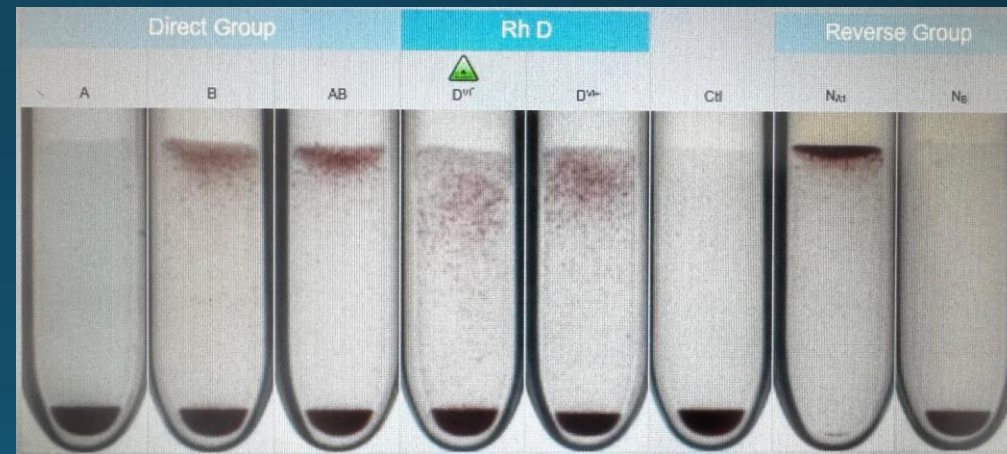
# Vyšetrenie krvnej skupiny po alo TKB

- Obojsmerná inkompatibilita
- KSP: B RhD pozit.
- KSD: A RhD negat.
- Transfúzie ERD: 0 RhD negat

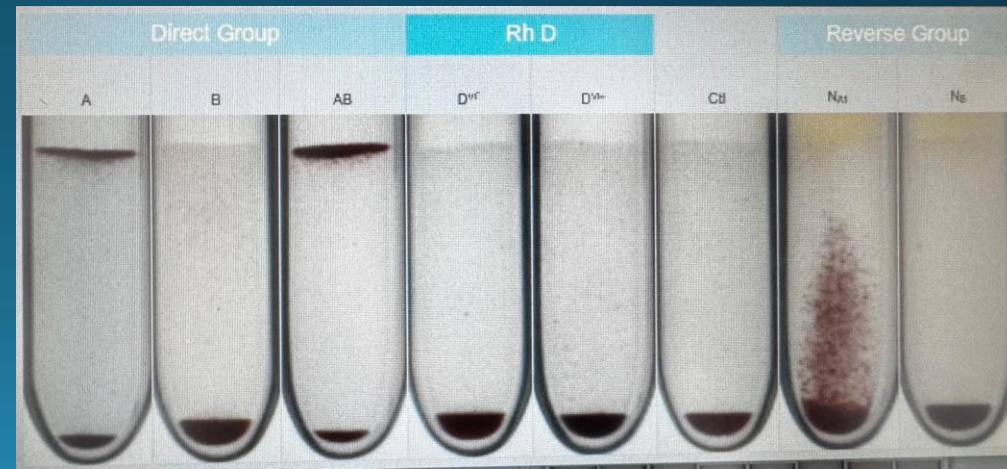
26. deň po TKB



40. deň po TKB



62. deň po TKB





# Aloimunizácia a antierytrocytové protilátky

- Pacienti indikovaní na transplantáciu sú často polytransfundovaní, čo zvyšuje riziko tvorby nepravidelných antierytrocytových protilátok
- Najčastejšie ide o protilátky systému Rh, Kell, Duffy alebo Kidd
- Tieto protilátky môžu:
  - Komplikovať výber kompatibilných transfúzných prípravkov
  - Spôsobit' hemolytické transfúzne reakcie
  - Ovplyvniť prežívanie erytrocytov po transplantácii

# Výskyt non-AB0 antierytrocytových protilátok po alogénnej TKB

- Zriedkavá situácia
- 1 – 6 % pacientov po alogénnej transplantácii TKB

Rok	počet alo TKB	Počet pacientov s protilátkami	% výskytu aloprotilátok
2020	55 (89)	6	10,9 %
2021	58 (76)	3	5,17 %
2022	70 (95)	3	4,28 %
2023	56 (94)	2	3,57 %
2024	70 (119)	3	4,28 %

Výskyt  
non-AB0  
AEP po  
alogénnej  
TKB

Rok	Protilátka	Prostredie	Čas dôkazu PL po TKB	KSP / KSD
2020	anti-C	enzým	7 mes.	A neg / B neg
	anti-E	enzým	6 mes.	B neg / 0 neg
	anti-e	enzým	12 mes.	B + / 0 +
	anti-CDE	NAT + enzým	5 mes.	0 + / A neg
	anti-CD	enzým	6 mes.	0 + / B neg
	anti-DE	NAT + enzým	2 mes.	B + / B neg
2021	anti-C	enzým	7 mes.	A + / A neg
	anti-Cw	enzým	1 mes.	0 + / A +
	anti-E	enzým	1 mes.	A + / B +
2022	anti-E	enzým	1 mes.	0 + / A +
	anti-E	enzým	3 mes.	B + / 0 +
	anti-E	NAT + enzým	2 mes.	0 + / AB +
2023	anti-E	NAT + enzým	1 mes.	A neg / A +
	anti-Cw + anti-E	enzým	4 mes.	0 neg / 0 +
2024	anti-E	enzým	1 mes.	A neg / 0 +
	anti-E	NAT + enzým	1 mes.	A + / B +
	anti-Cw	enzým	1 mes.	A + / B +

# Transfúzna terapia po TKB

- Vplyvom prípravného režimu (chemoterapia, rádioterapia) dochádza k aplázii kostnej drene
- Obnova krvotvorby trvá približne 2 – 4 týždne
- V tomto období dochádza k:
  - Ťažkej anémii
  - Neutropénii
  - Trombocytopénii
- Transfúzie slúžia ako podporná liečba, ktorá:
  - Znižuje riziko krvácania
  - Zlepšuje okysličenie tkanív
  - Stabilizuje pacienta, kým sa u neho obnoví hematopoéza
- Kľúčovým je výber vhodného transfúzneho prípravku
- Ožiarené deleukotizované transfúzne prípravky:
  - pred TKB: 1 mesiac
  - po TKB: 6 mesiacov až rok
- Za rok 2025: 806 ERD, 3546 TAD, 170 TKBD

# Major inkompatibilita

KS darcu	KS príjemcu	Transfúzie erytrocytov	Transfúzie trombocytov	Transfúzie plazmy
A	0	0	A, AB, B, 0	A, AB
B	0	0	B, AB, A, 0	B, AB
AB	0	0	AB, A, B, 0,	AB
AB	A	A	AB, A, B, 0	AB
AB	B	B	AB, B, A, 0	AB

# Minor inkompatibilita

KS darcu	KS príjemcu	Transfúzie erytrocytov	Transfúzie trombocytov	Transfúzie plazmy
0	A	0	A, AB, B, 0	A, AB
0	B	0	B, AB, A, 0	B, AB
0	AB	0	AB, A, B, 0,	AB
A	AB	A	AB, A, B, 0	AB
B	AB	B	AB, B, A, 0	AB



# Obojsmerná inkompatibilita

KS darcu	KS príjemcu	Transfúzie erytrocytov	Transfúzie trombocytov	Transfúzie plazmy
A	B	0	<b>AB</b> , B, A, 0	AB
B	A	0	<b>AB</b> , A, B, 0	AB

# Transfúziou asociovaná reakcia štep proti hostiteľovi (TA-GVHD)

- Zriedkavá, ale takmer vždy smrteľná komplikácia krvnej transfúzie
- Príčina: životaschopné darcovské T-lymfocyty v transfúznom prípravku sa množia a napádajú organizmus príjemcu, ktorý ich nedokáže zničiť
- Rizikové skupiny: pacienti s oslabenou imunitou (onkologickí pacienti, novorodenci, pacienti po transplantácii kostnej drene)
- Príznaky: horúčka, makulopapulárny exantém, hnačka, zvracanie, hepatálna dysfunkcia (ikterus) a aplázia kostnej drene
- Prevencia: ožiarenie transfúzných prípravkov  $\gamma$  žiarením, min. 25 Gy, čo inaktivuje darcovské lymfocyty
- Liečba: neexistuje žiadna vysoko účinná liečba, ochorenie zvyčajne vedie k úmrtiu v priebehu 1-3 týždňov od objavenia sa prvých príznakov

# Záver

- Alogénna transplantácia krvotvorných buniek predstavuje jednu z najnáročnejších terapeutických metód v hematológii
- Úspech transplantácie je podmienený viacerými faktormi:
  - optimálnym výberom HLA kompatibilného darcu
  - správnym manažmentom AB0 inkompatibility
  - dôsledným imunohematologickým monitorovaním
  - adekvátnou transfúznou podporou pacienta
- Správne nastavená transfúzna stratégia a multidisciplinárna spolupráca medzi hematológmi a laboratóriami významne prispievajú k zníženiu komplikácií a zlepšeniu prognózy pacientov po alogénnej transplantácii

Ďakujem za pozornosť