



# ABO Uyumsuz KHN Yönetimi

Dr. Alev Akyol  
Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa  
Hastanesi



- Kemik iliği/ periferik kan hematopoietik kök hücre nakli yapılmaya başlanıldığından bu yana, bu prosedürlerin immünolojik zemini en önemli ilgi alanı olmuştur.
- Akut ve kronik GVHH da alloreaktif T hücrelerinin anahtar rol oynadığı tespit edilmesinden bu yana araştırmalar esas olarak hücresel immünite üzerine odaklanmıştır.
- Aksine, humoral immün sistem ve ABO histo kan grub sistemleri çok daha az çalışılmıştır.
- ABO histo kan grup antijenleri 9. kromozom üzerindeki 3 gen tarafından kodlanmaktadır.



- Immünokompetent bireylerde doğumdan hemen sonra bireyde olmayan kan grup antijenlerine karşı A/B antikorları oluşturulmaktadır.
- Anti- A/B antikorları esas olarak IgM yapısında iken bir miktar IgG yapısında da üretim olmaktadır.
- O grup bireylerde ise Ig G yapısında anti- A/B antikorları üretilmektedir.



- Eritrosit antijenleri doku uygunluk antijenlerinden farklıdır ve dolayısıyla alıcı ve verici arasında eritrosit antijen uyumsuzluğu hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) için engel değildir.
- Eritrosit transfüzyonu ve solid organ transplantasyonunun aksine, günümüzde allogeneik-HKHN'nin %40- 50'ı ABO kan grubu uyumsuzluğu durumunda gerçekleştirilmektedir.
- Rowley SD. Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor-recipient pairs. Bone Marrow Transplant 2001;238:315-21.



- HLA uygun donörden yapılacak olan KHN de; Kan grubu uyumsuzluğu olsa bile KHN yapılabilir.
- Ancak Majör kan grubu uyumsuzluklarında hastaya verilecek kan ve kan ürünlerinin verilmesinde dikkat edilmelidir.
- Hastaların en az yarısında ABO kan grubu uyumsuzluğu mevcuttur.



- ilk başarılı majör ABO uyumsuz nakil 1978 yılında Buckner ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir.
- Eritrosit antijenleri uyumsuzluğunda infüzyon esnasında ve geç dönemde gelişebilecek hemolizi önlemek önemlidir ve potansiyel olarak ciddi immünohematolojik komplikasyonlarla karşılaşılabilir.

■ Buckner CD, Clift RA, Sanders JG, et al. ABO- incompatible marrow transplants. Transplantation 1978;26;233-8.

+ **Clinical Guide to ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation.** *Garrett S. Booth,*  
*Biology of Blood and Marrow Transplantation*  
*Volume 19, Issue 8 , Pages 1152-1158, August 2013*

- The independent genomic inheritance of the human leukocyte antigen (HLA) and the ABO-blood group system allows for HLA-matched hematopoietic progenitor cell transplantation (HCT) to occur in donors who are not matched for ABO blood groups. In fact, nearly one-half of all HCT will involve recipient–donor ABO incompatibility. This places the recipient at increased risk for acute and delayed hemolytic reactions, delayed RBC engraftment, and pure red blood cell aplasia.



ABO uyumsuz allogeneik kök hücre  
naklinde görülebilen immün hematolojik  
komplikasyonlar

### Majör

Akut hemoliz

Gecikmiş eritrosit ve nötrofil engraftmanı

Gecikmiş hemoliz (nadir)

Pure red cell Aplasia

Transplantasyon ilişkili mikroanjiyopati

### Minör

Akut ve Gecikmiş hemoliz

Akut GVHH lığı insidansında artış?

### İki Yönlü

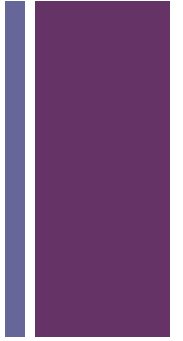
Akut ve gecikmiş hemoliz Gecikmiş  
eritrosit engraftmanı Pure red cell Aplasia

Tüm yaşam süresinde azalma? GVHH'lığı  
insidansında artış?





# Majör ABO uyumsuzluk



- (örn: verici A, alıcı O): Verici kırmızı küre hücreleri üzerinde eksprese edilen ABO antijenlerine karşı alıcının plazmasında izoaglutininlerin olmasıdır.
- Bu durumda donör eritrositlerinin akut ve gecikmiş hemolizi, gecikmiş eritrosit engraftmanı ve saf eritroid aplazi (SEA) yol açan verici öncül eritrositlerinin yıkımı olabilir, ki ortaya çıkan bu durumlara host-versus graft reaksiyonu (HvG) denilir.



# Minör ABO uyumsuzluk



- (örn: Verici: 0, alıcı: A): Verici plazmasında alıcıya karşı anti-A/B anti- korları bulunur ki Graft-versus-host reaksiyonu (GvH) adı verilen alıcının eritrositlerinin gecikmiş yıkılımı ile sonuçlanan reaksiyon görülebilir.
- Santrifugasyon yöntemi ile verici kemik iliğinden plazmanın uzaklaştırılması veya transplantasyon öncesinde alıcının eritrositlerinin 0 grubu erit- rositler ile dilüe edilmesi işlemleri ile minör ABO uyumsuz transplantasyonlardaki hemoliz önlenabilir

# + İki yönlü uyumsuzluk

- (örn: alıcı: B, verici: A): Hem majör hemde minör uyumsuzluk durumu vardır ki GvH ve HvG reaksiyonun her ikisi de görülebilir.



# Hemoliz



- Donor ve alıcı arasındaki immünolojik uyumsuzluk nedeni ile hemolitik transfüzyon reaksiyonları görülebilir.
- Anında veya gecikmiş olarak izlenebilir.
- ABO uyumsuz kemik iliği transplantında klinik rutinde izoagglutininlerin uzaklaştırılması (minör uyumsuzluk) veya uyumsuz eritrositlerin uzaklaştırılması(majör uyumsuzluk) veya antidonor izoagglutininlerinin azaltılması ile ani hemoliz engellenmiş olur.

# TRANSPLANT VE TRANSFÜZYON POLİTİKASI

ABO uygunsuzluk durumu	Kemik iliği graft manipülasyonu	Terapötik aferez	Transfüzyon politikası
Majör	Eritrosit azaltımı	AB plazma ile veya albumin sodyum ile plazma değişimi >1:16	Grup O eritrosit anti donör hemagglutininler Saptanmayana kadar sonra donör grubu
Minör	Plazma azaltımı hemagglütinin>1:128	Deneyssel O grubu eritrosit ile eritrosit değişimi	Donör kan grubundan eritrosit
İki yönlü	Eritrosit ve plazma azaltımı		Grup O eritrosit anti donör hemagglutininler saptanamaya kadar sonra donör grubu



- Kök hücre kaynağı perifer olduğunda eritrosit ve plazma daha az olduğundan bu graftlara manipülasyon gerekmez.
- Minör ABO uyumsuzluğu olan RIC transplantlarda ve ilişkili GVHH profilaksisi sonrası ciddi gecikmiş immün hemoliz izlenebilir.



# Engraftman



- Saf eritrosit aplazisi (SEA)
- Major ABO uygunsuz transplanttan sonra %15-20 oranında izlenir.
- ızoagglütinin oluşturan plazma hücreleri son olarak diferansiye olurlar ve kemo ve radyoterapiye dirençlidirler.
- Hazırlama rejiminden sonra canlı kalan plazma hücreleri kemik iliğindeki eritrosit öncüllerinin büyümesini inhibe ederler.

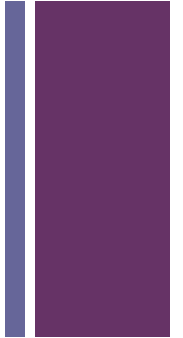
# + GVHH

- Pek çok çalışma ABO uygunsuzluğunun akut GVHH insidansına etkili olmadığını göstermiştir.
- Seattle grubunun çalışmasında ABO uygun , major, minor ve ikili uygunsuz olanlarda GVHH açısından fark saptanmamıştır.
- Worel N, Greinix HT, Keil F, Mitterbauer M, Lechner K, Fischer G, et al. Severe immune hemolysis after minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation occurs more frequently after nonmyeloablative than myeloablative conditioning. Transfusion 2002;42:1293-301.





# Transplant ilişkili mortalite



- Bu konudaki yayınlar çelişkili
- Geniş serilerde etkili olmadığı gösterilmiş.
- Mielcarek M, Leisenring W, Torok-Storb B, Storb R. Graft- versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after AB0-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. Blood 2000;96:1150-6.
- 5549 olguluk Japon çalışmasında ise minor ve major uygunsuzluğun TRM yi artırdığı gösterilmiştir.
- Kimura F, Sato K, Kobayashi S, Ikeda T, Sao H, Okamoto S, et al. for The Japan Marrow Donor Program. Impact of AB0-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. Haematologica 2008;93:1686-93.

**Table 2**  
Effect of ABO Incompatibility on Recipient Survival and Incidence of Graft-versus-Host Disease

Study Authors	Year	Survival after ABO-Incompatible HCT Transplantation			Risk of Graft-versus-Host Disease
		Major	Minor	Bidirectional	
Kimura et al. [3]	2008	Decreased	Decreased	No difference	Increased with minor or major ABO mismatch
Helming et al. [13]	2007	No difference*	No difference*	No difference*	No difference*
Erker et al. [15]	2005	No difference	Decreased	Decreased	No difference
Kim JG et al. [12]	2005	No difference	No difference	No difference	No difference
Stussi et al. [14]	2002	Decreased	No difference	No difference	Increased with minor ABO mismatch
Benjamin et al. [18]	1999	Decreased <sup>†</sup>	Decreased <sup>†</sup>	No difference	No difference with minor or major mismatch
Bacigalupo et al. [19]	1988	—	—	—	Increased with minor ABO mismatch
Benisnger et al. [41]	1982	No difference	—	—	No difference with major ABO mismatch
Buckner et al. [17]	1978	—	No difference	—	No difference with minor ABO mismatch

RR indicates relative risk.

\* Pediatric patients.

<sup>†</sup> Only in patients being treated for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. A difference was not observed in a larger subset of patients who were treated for chronic myelogenous leukemia.



**Table 1**

Types of Donor–Recipient ABO Incompatibilities

Mismatch Type	ABO Blood Type		Potential Clinical Consequence	Etiology	Potential Interventions
	Recipient	Donor			
Major	O	A, B, AB	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acute hemolytic episode</li><li>• Delayed RBC engraftment</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Transfusion of incompatible red blood cells</li><li>• Recipient anti-donor isohemagglutinins</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Red blood cell reduction of stem cell product</li></ul>
Major	A	AB	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pure red blood cell aplasia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Loss of immature stem cells from processing with ABO antigens expressed on granulocytes and platelets</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Therapeutic plasma exchange in recipient to reduce isohemagglutinins before transplantation (uncommon in United States)</li></ul>
Major	B	AB	<ul style="list-style-type: none"><li>• Delayed granulocyte and platelet engraftment</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Promote donor erythropoiesis via erythropoietin administration</li></ul>
Minor	A	O	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acute hemolytic episode</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Donor plasma with elevated isohemagglutinin titers/small blood volume recipient</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Plasma reduction</li></ul>
Minor	B	O	<ul style="list-style-type: none"><li>• Delayed hemolysis secondary to passenger lymphocyte syndrome</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Passenger lymphocytes producing isohemagglutinins</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Continual clinical monitoring between days +5 and 15 for signs/symptoms of hemolysis (including laboratory monitoring with LDH, bilirubin, CBC, DAT)</li></ul>
Minor	AB	O, A, B			
Bidirectional	A	B	<ul style="list-style-type: none"><li>• Combination of major and minor consequences</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Combination of major and minor etiologies</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Combination of major and minor interventions</li></ul>
Bidirectional	B	A			

**Table 3**

Transfusion Support Recommendations for ABO-Incompatible HPC Transplantation

Recipient	Donor	Phase I*	Phase II†					Phase III‡				
		All Products	RBCs	Platelets		Plasma		RBCs	Platelets		Plasma	
				First Choice	Second Choices	First Choice	Second Choices		First Choice	Second Choices	First Choice	Second Choices
O	A	Recipient	O	A	AB, B, O	A	AB	Donor	A	AB, B, O	A	AB
O	B	Recipient	O	B	AB, A, O	B	AB	Donor	B	AB, A, O	B	AB
O	AB	Recipient	O	AB	A, B, O	AB	NA	Donor	AB	A, B, O	AB	NA
A	AB	Recipient	A	AB	A, B, O	AB	NA	Donor	AB	A, B, O	AB	NA
B	AB	Recipient	B	AB	B, A, O	AB	NA	Donor	AB	B, A, O	AB	NA
A	O	Recipient	O	A	AB, B, O	A	AB	Donor	A	AB, B, O	A	AB
B	O	Recipient	O	B	AB, A, O	B	AB	Donor	B	AB, A, O	B	AB
AB	O	Recipient	O	AB	A, B, O	AB	NA	Donor	AB	A, B, O	AB	NA
AB	A	Recipient	A	AB	A, B, O	AB	NA	Donor	AB	A, B, O	AB	NA
AB	B	Recipient	B	AB	B, A, O	AB	NA	Donor	AB	B, A, O	AB	NA
A	B	Recipient	O	AB	B, A, O	AB	NA	Donor	AB	B, A, O	AB	NA
B	A	Recipient	O	AB	O, A, B	AB	NA	Donor	AB	A, B, O	AB	NA

NA indicates not applicable.

\* Time period from diagnosis to transplantation.

† Time period from transplantation to RBC engraftment.

‡ Engraftment established, as indicated by direct antiglobulin testing being negative, along with 2 consecutive independent samples with the forward and reverse typing showing donor ABO status.



- ABO uygunsuzluğu allojeneik kök hücre naklinde hekim ve transfüzyon tıbbı açısından önemli bir konudur klinik standart politikaların oluşturulması gereklidir.



