

مدیریت پیوند سلول‌های بنیادی با ناسازگاری ماژور از لحاظ گروه خونی ABO؛ آپلازی خالص گلبول قرمز

مسعود سلیمانی^۱، فرزانه توکلی^۲، مجتبی قدیانی^۳، مژده محمدیان رسنانی^۴، مهدی تیرانی^۳، الهام روشندل^۴

چکیده

سابقه و هدف

یکی از عوارض پیوند سلول‌های بنیادی ناسازگار از لحاظ گروه خونی، آپلازی خالص یا تک رده اریتروئیدی است که بین ۱۶-۷ درصد از گیرندگان پیوند که دهنده دارای گروه خونی متفاوتی با بیمار داشته است، آن را تجربه می‌نمایند. در این شرایط اگر چه سایر رده‌های خونی در مغز استخوان گسترش یافته، لیکن پیش‌سازهای اریتروئیدی حضور نداشته و بیمار ممکن است به علت شدت آنمی، نیازمند دریافت فرآورده گلبول قرمز باشد. هدف از این مطالعه، مروری بر درمان‌های مختلف برای این عارضه پس از پیوند سلول‌های بنیادی آلوزن، بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، واژگان کلیدی شامل Pure Red-Cell Aplasia و Hematopoietic Stem Cell Transplantation و ABO Blood-Group System در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed و Google Scholar جست و جو شد و اطلاعات ۶۴ مقاله مورد بررسی و استناد قرار گرفت.

یافته‌ها

به طور کلی، سه رویکرد اصلی برای آپلازی تک رده اریتروئیدی وجود دارد: ۱. تحریک اریتروپوئز با اریتروپوئتین ۲. کاهش ایزوآگلوتینین‌ها ۳. درمان‌های تعدیل‌کننده ایمنی / القای اثر پیوند علیه پلاسما سل.

نتیجه‌گیری

بررسی فردی بیماران برای انتخاب روش درمانی مناسب مختص هر بیمار، آغاز پایش بیماران از ابتدای بستری و پیش از پیوند و پیش‌بینی احتمال آپلازی تک رده‌ای اریتروئیدی، می‌تواند در مدیریت این عارضه نقش به‌سزایی داشته باشند. علی‌رغم طیف وسیعی از راه‌کارهای درمانی، درمان‌های اختصاصی‌تر از جمله آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌توانند یکی از بهترین گزینه‌های درمانی برای این بیماران محسوب گردند.

کلمات کلیدی: پیوند سلول‌های بنیادی خونساز، سیستم گروه خونی ABO، آپلازی خالص گلبول‌های قرمز

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۰۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۵/۰۱

- ۱- دکترای خون‌شناسی و بانک خون - استاد مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران
- ۲- کارشناسی ارشد خون‌شناسی و بانک خون - مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران
- ۳- فوق تخصص خون و سرطان بزرگسالان - استادیار بیمارستان آیت‌الله طالقانی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران
- ۴- مؤلف مسئول: دکترای خون‌شناسی و بانک خون - مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران - صندوق پستی:

۱۹۸۵۷-۱۱۱۵۱

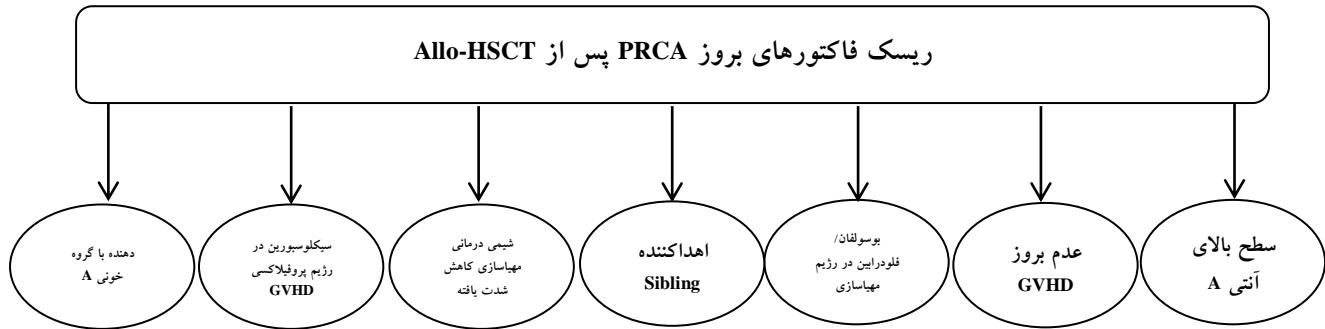
مقدمه

پیوند سلول‌های بنیادی خونساز آلوژن (HSCT) = Hematopoietic stem cell transplantation می‌تواند یکی از مناسب‌ترین راه‌کارهای درمانی برای طیف وسیعی از بیماری‌های خونی باشد (۱، ۲). پیوندپذیری هر سه رده خونی پس از HSCT حائز اهمیت است، زیرا برای حفظ مادام‌العمر سیستم خونساز، تولید روزانه تمام دودمان‌های سلول‌های خونی مورد نیاز است (۳). در چرخه HSCT، سازگاری آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (HLA = Human Leukocyte Antigen) ضروری است. از آن جایی که آنتی‌ژن‌های خونی بر روی ژن مجزایی از HLA قرار دارند، ممکن است دهنده و گیرنده از لحاظ HLA سازگار و از لحاظ گروه خونی ABO ناسازگار باشند و به علت عدم بیان آنتی‌ژن‌های ABO بر سطح سلول‌های بنیادی، پیوند قابل انجام است (۴). به لطف پیشرفت‌های نوین در زمینه دستکاری پیوند (Graft manipulation)، امروزه پیوند آلوژن ناسازگار قابل انجام است. با این حال ممکن است پیچیدگی‌های این پیوند بیشتر باشد. زیرا آنتی‌ژن‌های ABO بالقوه ایمنونژنیک هستند و در سطح بافت‌های مختلف از جمله گلبول‌های قرمز بیان می‌شوند (۵). ۳۰٪ از پیوندهای خویشاوند و ۵۰٪ از پیوندهای غیر خویشاوند ناسازگاری ABO همراه هستند (۶). از طرفی پیوند هاپلوتا‌یپ روز به روز در حال افزایش است و در هنگام انتخاب اهداکننده در این پیوند، یکی از معیارهایی که می‌بایست در نظر گرفت، ناسازگاری ABO است (۷). پیوند ناسازگار به سه نوع تقسیم می‌شود. ماژور، مینور و دوطرفه (bidirectional). هر کدام از این سه نوع بر اساس نوع آنتی‌بادی‌هایی که در پلاسما دهنده و گیرنده حضور دارند، ممکن است پیامدهای خاص خود را داشته باشد (۸). پیوند با ناسازگاری ماژور، با پیوندپذیری اریترئیدی تأخیری و همولیز حاد همراه است. پیوند با ناسازگاری مینور، ممکن است با همولیز تأخیری و بروز بالاتر بیماری پیوند علیه میزبان (Graft versus Host Disease = GVHD) همراه باشد (۴). در پیوند با ناسازگاری Bidirectional، هر دو نوع پیامد ممکن است دیده شود. زیرا در پلاسما هم گیرنده و هم اهداکننده، آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های حاضر

بر سطح گلبول‌های قرمز یکدیگر حضور دارد (۹). در این مطالعه ابتدا به معرفی این عارضه و فاکتورهای مؤثر در آن پرداخته می‌شود، سپس راه‌کارهای مختلف جهت برطرف شدن آن معرفی می‌گردد. هدف این مقاله، مرور راه‌کارهای درمانی آپلازی خالص گلبول قرمز (PRCA) می‌باشد و به دنبال جواب برای این پرسش است که کدام رویکرد سودمندتر بوده و پیامد این نوع پیوند را بهبود می‌بخشد.

آپلازی خالص / تک رده‌ای گلبول‌های قرمز:

در پیوند با ناسازگاری ماژور، برای مثال زمانی که بیمار گروه خونی O و دهنده گروه خونی A دارد، به دلیل حضور آنتی A در بیمار، پیوندپذیری سلول‌های خونی، به ویژه رده اریترئیدی به سهولت انجام نمی‌شود. در این شرایط، پیوندپذیری اریترئیدی که با حضور یک درصد رتیکولوسیت در خون محیطی در نظر گرفته می‌شود، با تأخیر همراه است (۱۰). آنمی، رتیکولوسیتوپنی و نیاز به ترانسفیوژن گلبول‌های قرمز که بیش از ۳۰ الی ۹۰ روز پس از HSCT باقی بماند و آسپیراسیون یا بیوپسی مغز استخوان نشان‌دهنده عدم یا تقریباً عدم پیش‌سازهای گلبول‌های قرمز باشد و مغز استخوان از سایر جنبه‌ها طبیعی باشد، آپلازی خالص گلبول‌های قرمز (PRCA) = Pure Red Cell Aplasia می‌باشد (۱۱). علی‌رغم وابستگی بیمار به تزریق فرآورده گلبول قرمز، سایر رده‌های خونی طبیعی هستند. ایزوآگلوتینین‌های علیه اهداکننده که تا یک سال پس از پیوند، هم‌چنان از پلاسما سل‌های گیرنده تولید می‌شوند، مسئول بروز این عارضه می‌باشند (۱۲). در این حالت بیمار توانسته است از لوسمی نجات یابد، اما به آنمی دچار شده است که به علت وابستگی به ترانسفیوژن ممکن است با پیامدهایی مانند افزایش بار آهن (iron overload)، آلوایمونیزاسیون و واکنش‌های نامطلوب پس از ترانسفیوژن مواجه گردد (۱۳، ۱۴). خطر فاکتورهای بروز PRCA شامل دریافت رژیم شیمی درمانی مهیاسازی کاهش شدت یافته (Reduced Intensity Conditioning = RIC)، استفاده از سیکلوسپورین در رژیم پروفیلاکسی GVHD، سطح بالای آنتی A، اهداکننده خواهر یا برادر (Sibling donor)، عدم بروز GVHD، دهنده با گروه خونی A و



شکل ۱: خطر فاکتورهای بروز PRCA پس از پیوند سلول‌های بنیادی خونساز آلوژن

قرمز، کاهش سلول‌های CD34⁺ می‌باشد. این مسئله به ویژه زمانی نگران‌کننده است که دوز سلول‌ها از ابتدا پایین بوده و می‌تواند پیامد پیوند را ضعیف نماید. البته می‌بایست یادآور شد که لزوماً دوزهای بالاتر با بقای طولانی‌تری همراه نیست. این موضوع در مطالعه پیشین ما روشن شد (۲۱). با این حال برای پیوندپذیری سلول‌ها، تعداد بسیار پایین سلول‌های بنیادی، موجب تأخیر در جبران سلول‌ها و طولانی شدن دوره بستری می‌شود. به ویژه زمانی که منبع سلول‌های بنیادی از اهداکننده غیر خویشاوند باشد، دسترسی مجدد به سلول‌ها محدود است علاوه بر این، نشان داده شده که فاصله طولانی بین جداسازی و تزریق، پیوندپذیری پلاکت را کاهش و مرگ و میر را افزایش می‌دهد (۲۲). تهی‌سازی گلبول‌های قرمز به طور عمده برای مواردی است که منبع سلول‌های بنیادی مغز استخوان می‌باشد و زمانی که منبع سلول‌ها خون محیطی هستند، در طی آفرز گلبول‌های قرمز به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابند (۲۳). در همین راستا، کیت‌هایی برای جداسازی گلبول‌های قرمز از محصول آفرز طراحی شده و استفاده از آن‌ها سودمند بوده است (۲۴). با این حال، استفاده گسترده از آن‌ها هم‌چنان نیازمند بررسی‌های آتی می‌باشد. به طور کلی می‌بایست در نظر داشت تهی‌سازی گلبول‌های قرمز، از یک طرف مانع بروز عوارض همولیتیک حاد در بیماران می‌گردد. از طرفی تعداد محدود پیش‌سازهای اریتروئیدی در محصول تزریقی شانس این رده را برای جایگزینی در مغز استخوان گیرنده و تکثیر و تولید تعداد کافی از آن‌ها کاهش می‌دهد. بنابراین محتمل است که علی‌رغم موفقیت در پیوندپذیری میلوئیدی و

استفاده از داروهای بوسولفان/فلودراپین در رژیم مهباسازی پیش از پیوند می‌باشد (شکل ۱) (۱۱).

اگر چه در برخی مطالعه‌ها از جمله مطالعه پیشین ما بین پیوند سازگار و ناسازگار از لحاظ گروه خونی ABO، تفاوتی از نظر پیامدهای پس از پیوند مشاهده نشد، با این حال مطالعاتی خلاف این نیز وجود دارند (۱۹-۱۵). به عنوان مثال، حافظی و همکاران نشان دادند که پیوند با ناسازگاری ماژور و Bidirectional با مرگ و میر به دلیلی غیر از عود (Non-relapse Mortality = NRM) بیشتر و بقای کلی (Overall Survival = OS) و بقای بدون بیماری (Disease Free Survival = DFS) کوتاه‌تر ارتباط دارد (۲۰). بنابراین منطقی است که تیم بالین در این نوع پیوند، اقدامات تکمیلی جهت کنترل شرایط بیمار در نظر گیرد.

یکی از اقداماتی که قبل از پیوند سلول‌های بنیادی ماژور ممکن است صورت گیرد، تهی‌سازی کیسه محتوی سلول‌های بنیادی از گلبول‌های قرمز (RBC Depletion) می‌باشد. دانستن این نکته ضروری است که این روش می‌تواند از عوارض همولیتیکی حاد جلوگیری نماید. اگر چه هیچ قانونی درباره حجم مجازی از گلبول‌های قرمز برای پیوند ناسازگار وجود ندارد، با این حال برخی مراکز سطح مجاز را ۰/۲ mL/kg به ازای هر کیلوگرم از وزن بیمار، در نظر می‌گیرند (۹). از طرفی طبق دستورالعمل‌های پیوند مغز استخوان اروپا (EBMT)، زمانی که سطح تیترا علیه دهنده، ۱:۳۲ یا بیشتر باشد، باید میزان گلبول‌های قرمز در کیسه حاوی سلول‌های بنیادی به کمتر از ۲۰ میلی‌لیتر کاهش یابد (۱۲). از ویژگی‌های منفی کاهش گلبول‌های

پلاکتی، بیمار از آپلازی تک رده‌ای اریتروئیدی رنج ببرد.

مواد و روش‌ها

جهت بررسی درمان‌های رایج PRCA، مقالات منتشر شده در این راستا مورد بررسی قرار گرفت. مقالات استناد شده بین سال ۱۹۹۳ تا ۲۰۲۱ بوده و تأکید بر یافته‌های مقالات سال‌های اخیر می‌باشد. واژه‌های کلیدی بر اساس MeSH تهیه و از پایگاه‌های اطلاعاتی Google Scholar و Pubmed استفاده شد. واژگان کلیدی شامل Pure Red-Cell Aplasia و Hematopoietic Stem Cell Transplantation و جهت جستجو در پایگاه‌ها ABO Blood-Group System مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه مروری، ۶۴ مقاله ارزیابی شد.

یافته‌ها

به طور کلی راه‌کارهای کنترل این عارضه به دو دسته اصلی پیش از پیوند و پس از پیوند، تقسیم می‌گردد (شکل ۲).

راه‌کارهای قبل از پیوند سلول‌های بنیادی:

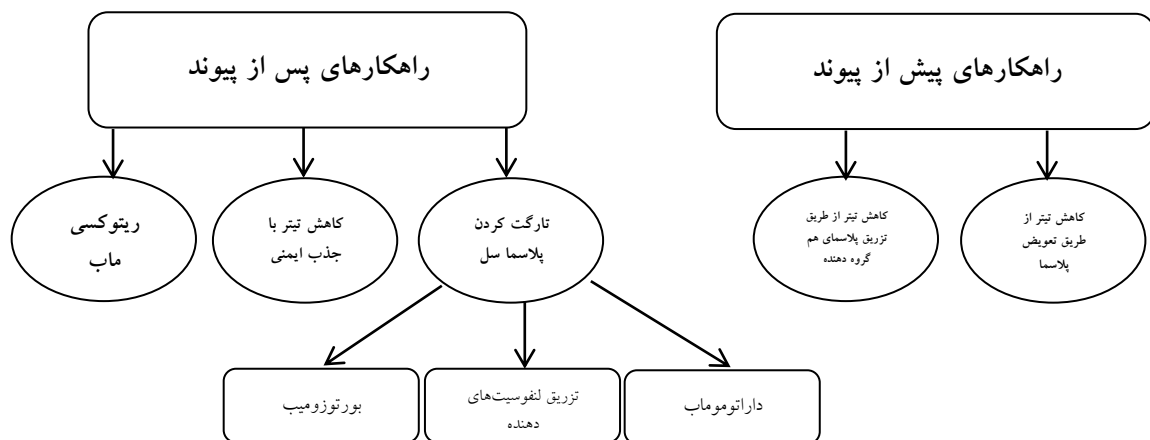
کاهش تیتر ایزوآگلوتینین‌ها پیش از پیوند:

یکی از اقدامات در پیوند ناسازگار ماژور، کاهش تیتر

آنتی‌بادی‌های ABO دهنده می‌باشد. لازم به ذکر است این گزینه هم به صورت قبل از پیوند و هم پس از آن می‌تواند صورت گیرد. کاهش تیتر گیرنده پیش از پیوند می‌تواند احتمال همولیز و بروز PRCA را کاهش دهد. کاهش تیتر می‌تواند هم از طریق جذب در داخل بدن (*In vivo absorption*) و هم از طریق پلازما فرز انجام شود (۲۵). در مطالعه‌های مختلفی ارتباط تیتر آنتی‌بادی‌ها با بروز PRCA سنجیده شده و نشان داده شده است بیمارانی که تحت کاهش تیتر آنتی‌بادی‌های ABO پیش از پیوند قرار نمی‌گیرند، خطر بالاتری برای ابتلا به PRCA دارند (۲۵).

با این حال، اثرات کاهش تیتر موقتی است. زیرا تا زمانی که پلازما سل‌های گیرنده باقی بمانند، آنتی‌بادی‌های گروه خونی را تولید خواهند کرد. به همین دلیل است که در برخی بیماران علی‌رغم کاهش تیتر، PRCA رخ داده است که به برگشت (Rebound) آنتی‌بادی‌ها نسبت داده شده است. گفته شده است که ترانسفیوژن فرآورده گلوبول قرمز بعد از پیوند سلول‌های بنیادی که از لحاظ ABO همسان با گیرنده باشد، می‌تواند موجب برگشت شود (۲۵).

یکی از راه‌کارها این است که کاهش تیتر آنتی‌بادی‌ها در آستانه پیوند و نزدیک به روز تزریق سلول‌های بنیادی صورت گیرد.



شکل ۲: اصلی‌ترین راه‌کارهای کنترل PRCA: راه‌کارهای پیش از پیوند شامل کاهش تیتر از طریق تعویض پلازما و هم‌چنین تزریق پلاسمای هم‌گروه دهنده، می‌باشد. پس از پیوند می‌توان از روش‌هایی شامل ریتوکسی ماب و یا استفاده از ستون‌های مخصوص و جذب ایمنی و هدف قرار دادن پلازما سل‌ها (از طریق داروهای مختلف مانند بورتوزومیب و داراتوموماب و هم‌چنین روش DLI) استفاده نمود.

بدین ترتیب احتمال همولیز حاد کاهش خواهد یافت. زیرا تا تولید مجدد آنتی‌بادی‌های ABO در گیرنده، سلول‌های دهنده فرصت خواهند داشت با موفقیت در مغز استخوان لانه‌گزینی نمایند و بنابراین احتمال پیوندپذیری افزایش می‌یابد. عوارض کاهش تیترا آنتی‌بادی‌ها می‌بایست با سود بخشی آن در جهت کاهش نیاز به ترانسفیوژن و کاهش خطر ناشی از تزریق خون، مقایسه و متعادل شود (۲۵).

کاهش تیترا از طریق تعویض پلاسما:

در چندین بررسی نشان داده شده، بیمارانی که پیش از پیوند تیترا بالاتری از ایزوآگلوتینین دارند، خطر بیشتری برای ابتلا به PRCA دارند (۲۶، ۲۵). هم‌چنین مطالعه سانتیس و همکاران نشان داد که کلاس آنتی‌بادی مهم بوده و تیترا بالای IgG و نه IgM، با نیاز بالای ترانسفیوژن ارتباط دارد (۲۷). بر اساس دستورالعمل انجمن آفرز آمریکا (American Society for Apheresis = ASFA)، تعویض پلاسما درمانی (Therapeutic Plasma Exchange = TPE) می‌تواند به طور پیشگیرانه در بیماران با تیترا آنتی‌بادی کمتر از ۱۶، در آستانه پیوند انجام شود.

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۹، بیماران تحت سه نوبت TPE قرار گرفتند و بر اساس تیترا نهایی به دو گروه تقسیم شدند. میزان دریافت ترانسفیوژن در گروهی که تیترا بالاتری داشتند بالاتر بود. بنابراین سنجش تیترا می‌بایست پس از پیوند سلول‌های بنیادی آلوژن نیز صورت گیرد (۲۸). این نکته را نیز باید در نظر داشت که سنجش تیترا بسیار وابسته به کارشناس مربوطه و آزمایشگاه می‌باشد (۹). احتمال دارد تعویض پلاسما از طریق کاهش کمپلمان نیز بتواند اثرات سودمند خود را اعمال نماید (۲۲).

ویژگی‌های نامطلوب PE شامل اثر موقتی آن به علت ریاند و حذف ایمونوگلوبولین‌های مفید که منجر به افزایش خطر عفونت می‌گردد، می‌باشد (۲۹). پیامدهایی هم چون هیپوفیرینوزمی و آنافیلاکسی و حتی فوت ناگهانی به علت آریتمی قلبی نیز گزارش شده‌اند (۳۱، ۳۰).

تزریق پلاسما هم گروه دهنده:

پلاسما تازه منجمد (Fresh Frozen Plasma = FFP) حاوی آنتی‌ژن‌های محلول ABO می‌باشد. زمانی که تعویض پلاسما صورت می‌گیرد، از مایعی به عنوان مایع جایگزین استفاده می‌شود. در پیوند کلیه با ناسازگاری ABO نشان داده شده که استفاده از FFP به مراتب کاهش بیشتری در تیترا ایزوآگلوتینین‌ها در مقایسه با آلبومین ایجاد می‌نماید (۳۲). فرآورده پلاسما انتخابی هم گروه با اهداکننده (donor-type plasma) می‌باشد. نکته دیگر این که استفاده از پلاسما اهداکننده مترشحه (Secretor plasma)، به مراتب مؤثرتر از اهداکننده غیر مترشحه است. زیرا پلاسما غیر مترشحه فقط از طریق افزایش حجم و رقیق‌سازی اثرگذار است. در حالی که پلاسما اهداکننده مترشحه علاوه بر این مکانیسم، از طریق اتصال مستقیم مواد محلول (A و B) به ایزوآگلوتینین‌ها و خنثی‌سازی آن‌ها نیز کارساز است (۹).

FFP می‌تواند بدون تعویض پلاسما نیز به طور مستقیم برای بیمار مورد استفاده قرار گیرد. مطالعه‌های کوئک و همکاران نشان داد که تزریق پلاسما دهنده، ۵ روز پیش از پیوند، می‌تواند به طور متوسط تیترا را ۴ مرتبه کاهش داده و از بروز عوارض همولیتیک حاد جلوگیری نماید (۳۳). علاوه بر پلاسما، گفته شده است که یکی دیگر از راه‌کارهای درمانی که می‌تواند قبل از پیوند سلول‌های بنیادی صورت گیرد، تزریق سلول‌های قرمز دهنده می‌باشد (۲۵). در مطالعه شل و همکاران استفاده از این روش ایمن و مؤثر بوده است (۲۹). با این حال تعداد گزارش‌های پیرامون این روش محدود می‌باشد.

راه‌کارهای پس از پیوند سلول‌های بنیادی:

از آن جا که عوارض پیوند آلوژن ناسازگار از لحاظ ABO در تمامی بیماران مشاهده نمی‌گردد و برخی بیماران با چالش‌های کوتاه و گذرا همراه هستند و برخی نیز خود به خود بهبود می‌یابند، درمان پروفیلاکسی تمام بیماران پیوند ناسازگار، توجیه‌پذیر نیست (۳۴). بنابراین استراتژی خیلی از مراکز، آغاز درمان پس از پیوند می‌باشد. پیوندپذیری گلبول‌های قرمز پس از پیوند ماژور وابسته

به غیرقابل ردیابی شدن ایزوآگلوتینین‌ها علیه دنور است (۳۵). گزارش‌هایی از بهبودی خود به خودی PRCA وجود دارد و از لحاظ دیدگاه بالینی افتراق این که بهبودی خود به خودی رخ داده یا ناشی از تداخلات درمانی بوده، دشوار است (۳۱).

با این حال به علت عوارض ناشی از ترانسفیوژن مداوم، تداخل درمانی منطقی به نظر می‌رسد. برای درمان PRCA، گزینه‌های درمانی شامل کاهش تدریجی داروهای مهارکننده سیستم ایمنی (Immunosuppression tapering)، پلاسمافرز، دوز بالای اریتروپوئین، تزریق لئوسیت‌های دهنده (Donor Lymphocyte Infusion = DLI)، ریتوکسی ماب و کورتیکواستروئیدها می‌باشند (۱۱). اولین راه‌کار درمانی، قطع سیکلوسپورین است. سایر درمان‌های قبل از روز ۲۰۰-۱۸۰، مختص بیماران زیر است: کسانی که به علت ترانسفیوژن دچار افزایش بار آهن شدند، کسانی که تیترا بالای آنتی A داشته و GVHD نکرده‌اند و بیمارانی که رژیم غیر ریشه‌کن‌سازی دریافت نموده و اهداکننده Sibling بوده است. در این موارد، دو گزینه درمانی پیش رو کاهش تیترا با تعویض پلاسما و یا استفاده از تعدیل‌کننده‌های ایمنی می‌باشد. به علت این که برخی داروها موجب مهار سیستم ایمنی شده و تزریق لئوسیت‌های دهنده ممکن است القا کننده GVHD باشد، خط دوم درمان، پلاسمافرز در نظر گرفته می‌شود (۳۶).

کاهش تیترا با جذب ایمنی:

در سال ۲۰۰۳ رابیش و همکاران با جذب ایمنی (Ig- Therasorb immunoadsorption) روی سه بیمار توانست در دو بیمار بعد از ۱۲ و ۱۴ بار، تیترا را کاهش دهد. با این حال در یک بیمار کاهش دیده نشد که علت آن ممکن است به علت اثر پاراپروتئین روی ستون جذبی یا میلومای باقی مانده بوده باشد. به طور کلی جذب ایمنی نوعی درمان علامتی (symptomatic) بوده و با حذف کامل آنتی‌بادی‌های ABO همراه نیست (۳۴). هادیشوریا و همکاران در مطالعه‌های خود در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که در ۶ بیمار، جذب ایمنی با Glycosorb® ABO immunoadsorption columns مؤثر و ایمن است. از مزایای

این روش نسبت به سایر روش‌ها این است که با GVHD یا عفونت همراه نیست. هر چند این روش‌ها، به علت قیمت بالا در همه جا فراهم نیست و در مراکز پیوند کلیه بیشتر در دسترس است (۳۷). در مقاله دیگری عنوان شد که جذب ایمنی با استفاده از Glycosorb® ABO immunoadsorption columns مؤثر و بی‌خطر می‌باشد. با این حال نیاز به ترانسفیوژن بین ۹ بیمار که تحت جذب ایمنی با ستون ذکر شده قرار گرفته بودند و ۲۴ بیمار دیگر که برای آن‌ها از سایر روش‌ها جهت کاهش ایزوآگلوتینین‌ها استفاده شده بود، تفاوت معنادار نداشتند (۳۸).

ایمونوگلوبولین داخل وریدی:

یکی از پرکاربردترین داروها در طب IVIG می‌باشد. نحوه عملکرد آن در بسیاری از خود ایمنی‌ها، شامل مسدود کردن ماکروفاژها، خنثی‌سازی اتوآنتی‌بادی‌ها، کاهش سلول‌های B خود واکنشی (Autoreactive B cells)، تنظیم تولید سیتوکاین‌های سلول‌های T کمکی (T Helper cell)، کاهش التهاب ناشی از مجموعه آنتی‌ژن، آنتی‌بادی (Immune complex) می‌باشد (۳۹). استفاده از این دارو در بیمارانی که به دلایل متفاوت مبتلا به PRCA شده‌اند از جمله پاراوایروس B19، موفقیت‌آمیز بوده است (۴۰). هم‌چنین گزارش موفقیتی از تجویز IVIG در بیمار مبتلا به لنفوم هوچکین که پس از دریافت داروی پمبرولیزوماب (pembrolizumab) دچار PRCA گشت، منتشر شده است (۴۱). با این حال در چندین مطالعه پیشین این داروی مشتق از پلاسما، برای بیمارانی که پس از پیوند سلول‌های بنیادی دچار PRCA گشته‌اند، به عنوان خط اول به تنهایی و یا همراه با چند ترکیب دارویی دیگر مورد استفاده قرار گرفته و منجر به درمان نشده است (۴۲-۴۴، ۱۳). بنابراین به نظر می‌رسد موفقیت این دارو در درمان مواردی از PRCA است که علت آن سایر موارد و نه ناشی از پیوند سلول‌های بنیادی باشد.

ریتوکسی ماب (Rituximab):

تجربیات موفقیتی از استفاده از ریتوکسی ماب در درمان

PRCA ناشی از علل مختلف گزارش شده است (۴۶، ۴۵). برخی موارد حتی این دارو را به عنوان خط اول درمان استفاده نموده و پاسخ مناسب مشاهده نمودند (۳۱). کوپنيسکا و همکاران از ریتوکسی ماب برای درمان بیماری که پس از پیوند دچار هر دو عارضه Post-PTLD (transplant lymphoproliferative disorders) و PRCA گشت، استفاده نموده و بهبودی حاصل گردید. با این حال، احتیاطات لازم را نیز باید در نظر داشت زیرا دریافت ریتوکسی ماب موجب کاهش قدرت سیستم ایمنی شده و بیمار حتی تا یکسال نیز ممکن است با تهی بودن سلول‌های ایمنی B (B Cell deplete) مواجه باشد و عوارض عفونی مانند عفونت قارچی مشاهده گردد (۴۷، ۳۱).

هدف قرار دادن پلاسما سل‌ها:

یافته‌هایی اشاره بر مقاومت بودن پلاسما سل‌ها به اثر پیوند علیه سیستم هماتوپوئیتیک میزبان (Graft vs. host hematopoietic) وجود دارند. طبق نتایج به دست آمده از آزمایش‌های کایمریسم، پس از پیوند، علی‌رغم کایمریسم کامل دهنده از لحاظ سلول‌های رده میلوئیدی و سلول‌های T، درصد قابل توجهی از پلاسما سل‌های گیرنده، شناسایی شدند که نشان می‌دهند این سلول‌ها در برابر حمله سلول‌های ایمنی موجود در پیوند مقاومت نموده، و هم‌چنان قادر به تولید ایزوآگلوتینین‌ها می‌باشند (۴۸). در همین راستا نوع شیمی درمانی مهیاسازی نیز بر بروز PRCA مؤثر است. به این صورت که رژیم‌هایی که از شدت کمتری برخوردارند، احتمال بالاتری برای بروز PRCA پس از پیوند ناسازگار از لحاظ ABO دارند. زیرا در این صورت، پلاسما سل‌های گیرنده، شانس بالاتری برای زنده ماندن خواهند داشت و در صورتی که شیمی درمانی با دوز بالاتری تجویز گردد، درصد کمتری از پلاسما سل‌های بیمار باقی خواهند ماند. در همین راستا اونگ و همکارانش نشان دادند که استفاده از رژیم مهیاسازی شامل فلو دارابین، بوسولفان تنها عامل مؤثر در بروز PRCA در تجزیه و تحلیل چند متغیره بوده که حاکی از مقاومت پلاسما سل‌های تولیدکننده ایزوآگلوتینین در مقابل این نوع شیمی

درمانی است (۴۹).

تزریق لنفوسیت‌های دهنده:

هدف اصلی تزریق سلول‌های اهداکننده، جلوگیری از عود بیماری می‌باشد و بیشترین کاربرد آن برای بیماران لوسمی میلوئیدی مزمن (Chronic myeloid leukemia = CML) است (۵۰). با این حال این روش می‌تواند القاکننده اثر Graft vs. plasma cell بوده و استفاده از آن موجب بهبودی بیمار از PRCA گردد (۵۱). گفته شده است که سلول‌های کشنده طبیعی (Natural killer = NK) می‌توانند در بهبودی پس از تزریق لنفوسیت‌های دهنده در بیماران PRCA نقش داشته باشند. در مطالعه‌ای ورهولن و همکاران استفاده از دو نوبت تزریق سلول‌های دهنده به صورت دوزهای افزایشی (Escalating dose) منجر به درمان موفق بیمار گردید (۳۶). دلایل این موفقیت می‌تواند بدین شکل توجیه گردد: اولاً پلاسما سل‌ها، مشتق از سیستم خونساز و در نتیجه مستعد تارگت شدن با NK می‌باشند. دوماً به علت ناسازگاری بین دهنده و گیرنده، سلول‌های NK از طریق گیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولین (Killer-cell immunoglobulin-like receptors) مهار نمی‌شوند. ذکر این نکته ضروری است که پیامد استفاده از تزریق لنفوسیت‌های دهنده، افزایش خطر GVHD حاد و مزمن در ۵۰٪ الی ۶۰٪ بیماران است که می‌بایست لحاظ گردد (۵۲).

بورتوزومیب (Bortezomib):

در خیلی از بیماران PRCA که به درمان‌های پایه پاسخ رضایت‌بخش ندادند، بورتوزومیب تجویز شده است و این دارو برای درمان این عارضه در مواردی موفق و در مواردی نیز ناموفق بوده است (۵۳-۵۵). این دارو القاکننده قوی آپوپتوز در پلاسما سل‌هاست. تزریق زیرجلدی آن توانست پس از یک ماه اریتروپوئز را بهبود بخشد (۵۶). شاهان و همکاران اذعان داشتند که این دارو نه تنها باعث درمان PRCA می‌شود بلکه می‌تواند از بروز GVHD جلوگیری نموده و به علت خواص ضد سرطانی، برای بیماران مبتلا به بدخیمی‌های لنفوییدی مفید باشد (۵۷). استفاده از بورتوزومیب به عنوان پروفیلاکسی GVHD در

ضروری است (۴۹). با این حال برخی معتقدند تداخلات درمانی اثر قابل توجهی در وضعیت بیمار ندارد. برای مثال در مطالعه‌ای جدید که توسط لانگوال و همکاران صورت گرفت، راه‌کارهای ریتوکسی ماب، اریتروپوئین و تزریق لنفوسیت‌های دهنده را اثربخش ندانسته و تفاوت معناداری بین بیماران دریافت‌کننده درمان و سایر بیماران مشاهده نکردند (۲۶). به طور کلی، سه رویکرد اصلی برای PRCA وجود دارد: ۱. تحریک اریتروپوئیز با اریتروپوئین ۲. کاهش ایزوآگلوتینین‌ها ۳. درمان‌های تعدیل‌کننده ایمنی/ القای اثر پیوند علیه پلاسما سل (Graft vs plasma cell) (۱۱). هر کدام از روش‌های ذکر شده مزایا و معایب مخصوص به خود را دارند. باسو و همکارانش نشان دادند، وضعیت سرولوژیکی و ایمونوهماٹولوژی بیماران با پیامد بالینی ارتباط دارد. بنابراین مانتورینگ بیماران پیش و پس از پیوند حائز اهمیت است (۶۵).

یکی از اقدامات مهم در انتخاب درمان، بررسی فردی بیمار است. برای مثال برای بیمارانی که ممکن است القای GVHD خطرناک باشد، استفاده از درمان‌هایی که از طریق مکانیسم‌های دیگری (غیر از القای GVL و GVHD) عمل می‌نمایند، برای مثال بورتوزومیب، می‌تواند سودمند باشد. همچنین این انتخاب می‌تواند از طریق حذف تعدادی رویکردهای درمانی سودمند تا رسیدن به بهترین راه‌کار، مفید باشد. به عنوان مثال بیماران مبتلا به بیماری‌های میلوپرولیفراتیو که مستعد افزایش کلونال پلاکت هستند، نباید از داروهایی مانند Eltrombopag استفاده نمایند. انجام برخی درمان‌ها نیز بستگی به شرایط اهداکننده از جمله وضعیت فیزیکی و نسبت خانوادگی دارد. برای مثال انجام تزریق لنفوسیت‌های دهنده در پیوند غیر خویشاوند، به علت در دسترس نبودن دهنده ممکن است مقدور نباشد.

طی سال‌های اخیر، مطالعه‌ها در زمینه کنترل PRCA توانسته است نتایج درخشانی را رقم زند. گزارشی حاکی از ارتباط افزایش ده برابری ایتروپوئین ۶ که ناشی از عفونت odontogenic بوده و بهبودی اریتروپوئیز در بیمار مبتلا به PRCA پس از پیوند ماژور منتشر شده است که

مطالعه‌های جدید مورد توجه قرار گرفته است و توسط برخی محققین، سودبخشی آن تایید شده است (۶۰-۵۸). با این حال می‌بایست در نظر داشت این دارو ممکن است موجب نوروپاتی گردد (۶۱). به طور کلی بورتوزومیب یکی از درمان‌های مؤثر برای PRCA پس از پیوند محسوب می‌گردد.

داراتوموماب (Daratumumab):

یکی دیگر از درمان‌های تارگت‌کننده پلاسماسل، استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال Daratumumab می‌باشد. چندین مطالعه اثر بخشی این دارو را در درمان PRCA نشان داده‌اند (۶۲، ۵۵). در گزارش جی‌آرامان و همکاران، علاوه بر تجربه موفق در یک بیمار مبتلا به آنمی آپلاستیک شدید، جدولی از سایر گزارش‌ها ارائه شده است (۱۳). در مطالعه باتینی، در نظر گرفتن این راه‌کار پیش از آزمودن سایر درمان‌ها پیشنهاد شده است (۵۵). در مطالعه یاتس و همکاران این پیشنهاد پذیرفته شده و پس از تجویز داراتوموماب به عنوان خط اول درمان، بهبودی حاصل گردیده است (۶۳). اگر چه تاکنون گزارشی از شکست این درمان منتشر نشده، بهبودی سریع مشاهده شده است و مسمومیت و عوارض خاصی گزارش نشده است، با این حال ممکن است این دارو برای تمامی بیماران در دسترس نباشد. همچنین در یک مطالعه، گزارش شد که بیمار مبتلا به مالتیپل میلوما پس از ۱۳ روز از دریافت داراتوموماب، دچار عوارض چشمی شامل قرمزی، فتوفوبیا و کاهش دید در چشم راست گردید که این علائم برطرف گردید (۶۴). بنابراین در صورتی که بیمار سابقه‌ای از درگیری‌های چشمی از جمله GVHD مزمن چشمی دارد، می‌بایست این نکته را در نظر داشت.

بحث

از آن جایی که عارضه PRCA ممکن است تا ۵ سال نیز باقی بماند، و همچنین با توجه به یافته‌های اوانگ و همکاران که نشان دادند PRCA می‌تواند با پان‌سیتوپنی مرتبط بوده و بهبودی این عارضه با افزایش همه رده‌های خونی ارتباط دارد، تلاش جهت بهترین روش مدیریت آن

است برای بیمار غیر قابل جبران باشد. از آن جایی که عدالت در مراقبت، بخشی اجباری از تحقیقات و اخلاق پزشکی می‌باشد، توصیه می‌گردد ارزیابی‌ها از پیش از پیوند آغاز شده تا در صورت لزوم اقدامات مقتضی صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

از ریاست و پرسنل محترم مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز و بخش پیوند مغز استخوان بیمارستان طالقانی و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که امکان انجام این مطالعه را فراهم آوردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

می‌تواند دریچه‌ای برای تحقیقات در زمینه درمان‌های نوین این عارضه محسوب گردد (۶۶).

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت از مزایای اقدامات پیش از پیوند این است که به سلول‌های اهداکننده نیز دسترسی وجود دارد. در صورتی که پس از پیوند سلول‌های بنیادی، تنها می‌توان بیمار را کنترل نمود. از طرفی بیمار همیشه ممکن است با پاسخ‌های غیر قابل پیش‌بینی همراه باشد و نتایج طبق انتظارات ما و تجربه‌های پیشین نباشد. بنابراین در این مدت حمایت‌های ترانسفیوژن قابل اجتناب نیست و در نتیجه آسیب به ارگان ناشی از گرانباری آهن ممکن

References:

- Mardani M, Abolghasemi S, Shabani S, Tavakoli F, Saeedi A, Parkhideh S, *et al.* The association of conditioning regimen with cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Iran J Microbiol* 2020; 12: 636-43.
- Anbarlou A, Rahnama MA, Atashi A, Soleimani M. Selective serotonin reuptake inhibitors may improve the efficacy of hematopoietic stem cells transplantation. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology* 2016; 1(1): 16-9.
- Saba F, Soleimani M, Atashi A, Mortaz E, Shahjehani M, Roshandel E, *et al.* The role of the nervous system in hematopoietic stem cell mobilization. *Lab Hematol* 2013; 19(3): 8-16.
- Worel N. ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med Hemother* 2016; 43(1): 3-12.
- Damodar S, George B, Mammen J, Mathews V, Srivastava A, Chandy M. Pre-transplant reduction of isohaemagglutinin titres by donor group plasma infusion does not reduce the incidence of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched transplants. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(3): 233-5.
- Méndez GA, Arroyo JL, Amunárriz C, Romón Í. ABO-mismatched marrow processing for transplantation: Comparative results of 80 procedures performed with Cobe Spectra and Spectra Optia. *Transfus Apher Sci* 2019; 58(3): 326-31.
- Chang YJ, Luznik L, Fuchs EJ, Huang XJ. How do we choose the best donor for T-cell-replete, HLA-haploidentical transplantation? *J Hematol Oncol* 2016; 9(1): 1-12.
- Shokrgozar N, Tamaddon G. ABO blood grouping mismatch in hematopoietic stem cell transplantation and clinical guides. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2018; 12(4): 322.
- Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(8): 1152-8.
- Yahng SA, Lee JW, Kim Y, Kim M, Oh EJ, Park YJ, *et al.* New proposed guidelines for early identification of successful myeloid and erythroid engraftment in hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Lab Anal* 2014; 28(6): 469-77.
- Marco-Ayala J, Gómez-Seguí I, Sanz G, Solves P. Pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation: to treat or not to treat, that is the question. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(4):769-78.
- Tomac G, Bojanić I, Mazić S, Vidović I, Raos M, Čepulić BG, *et al.* Haemolysis, pure red cell aplasia and red cell antibody formation associated with major and bidirectional ABO incompatible haematopoietic stem cell transplantation. *Blood Transfus* 2018; 16(4): 397.
- Jeyaraman P, Borah P, Rajput P, Dayal N, Pathak S, Naithani R. Daratumumab for pure red cell aplasia post ABO incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplant for aplastic anemia. *Blood Cells Mol Dis* 2021; 88: 102464.
- OmidKhoda A, Gharehbaghian A, Jamali M, AhmadBeigi N, Hashemi SM, Rahimi A, *et al.* Comparison of the prevalence of major transfusion-transmitted infections among Iranian blood donors using confidential unit exclusion in an Iranian population: Transfusion-transmitted infections among Iranian blood donors. *Hep Mon* 2011; 11(1): 11.
- Parkhideh S, Chegeni R, Mehdizadeh M, Roshandel E, Tavakoli F, Hajifathali A. Effects of ABO incompatibility on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2020; 59(2): 102696.
- Soares JA, Martinho GH, Macedo AVd, Verçosa MR,

- Nobre V, Teixeira GM. Assessing the impact of ABO incompatibility on major allogeneic hematopoietic stem cell transplant outcomes: a prospective, single-center, cohort study. *Hematol Transfus Cell Ther* 2019; 41: 1-6.
- 17- Damodar S, Shanley R, MacMillan M, Ustun C, Weisdorf D. Donor-to-recipient ABO mismatch does not impact outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation regardless of graft source. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017; 23(5): 795-804.
 - 18- Atilla PA, Akkus E, Atilla E, Gokmen N, Bozdogan SC, Toprak SK, *et al.* Effects of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Clin Biol* 2020; 27(3): 115-21.
 - 19- Logan AC, Wang Z, Alimoghaddam K, Wong RM, Lai T, Negrin RS, *et al.* ABO mismatch is associated with increased nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(4): 746-54.
 - 20- Hefazi M, Litzow M, Hogan W, Gastineau D, Jacob E, Damlaj M, *et al.* ABO blood group incompatibility as an adverse risk factor for outcomes in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia undergoing HLA-matched peripheral blood hematopoietic cell transplantation after reduced-intensity conditioning. *Transfusion* 2016; 56(2): 518-27.
 - 21- Rauofi A, Hajifathali A, Karami S, Tavakoli F, Roshandel E, Bonakchi H, *et al.* The apheresis content analysis in Allo-HSCT represents reliable influential factors on graft-versus-host disease and overall survival. *Transfus Apher Sci* 2021; 60(2): 103009.
 - 22- Sheppard D, Tay J, Bryant A, McDiarmid S, Huebsch L, Tokessy M, *et al.* Major ABO-incompatible BMT: isohemagglutinin reduction with plasma exchange is safe and avoids graft manipulation. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(7): 953-7.
 - 23- Brauninger S, Bialleck H, Thoraus K, Felt T, Seifried E, Bonig H. Allogeneic donor peripheral blood "stem cell" apheresis: prospective comparison of two apheresis systems. *Transfusion* 2012; 52(5): 1137-45.
 - 24- Akel S, Murray C, Ferguson W, Babic A. Outcomes of processing of bone marrow harvests for hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients utilizing a novel red blood cell sedimentation kit. *Transfusion* 2019; 59(7): 2375-81.
 - 25- Stussi G, Halter J, Bucheli E, Valli PV, Seebach L, Gmür J, *et al.* 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(2): 239.
 - 26- Longval T, Galimard JE, Leprêtre AC, Suarez F, Amiranoff D, Cazaux M, *et al.* Treatment for pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation: a multicentre study. *Br J Haematol* 2021; 193(4): 814-26.
 - 27- De Santis GC, Garcia-Silva AC, Dotoli GM, de Castro PT, Simões BP, Covas DT. Higher Anti-A/B isoagglutinin titers of IgG class, but not of IgM, are associated with increased red blood cell transfusion requirements in bone marrow transplantation with major ABO-mismatch. *Clin Transplant* 2017; 31(4): e12913.
 - 28- Choi SJ, Kim HS, Kim Y, Lee JW, Lim J. Efficacy of three consecutive therapeutic plasma exchanges in major ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Apher* 2019; 34(4): 367-72.
 - 29- Scholl S, Klink A, Mügge LO, Schilling K, Höffken K, Sayer HG. Safety and impact of donor-type red blood cell transfusion before allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation with major ABO mismatch. *Transfusion* 2005; 45(10): 1676-83.
 - 30- Busca A, Dellacasa C, Giaccone L, Manetta S, Biale L, Godio L, *et al.* Eltrombopag for the treatment of refractory pure RBC aplasia after major ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(8): 1765-70.
 - 31- Helbig G, Stella-Holowiecka B, Wojnar J, Krawczyk M, Krzemien S, Wojciechowska-Sadus M, *et al.* Pure red-cell aplasia following major and bi-directional ABO-incompatible allogeneic stem-cell transplantation: recovery of donor-derived erythropoiesis after long-term treatment using different therapeutic strategies. *Ann Hematol* 2007; 86(9): 677-83.
 - 32- Won DI, Ham JY, Kim CD, Suh JS, Kim BC. Benefits of fresh-frozen plasma as a replacement fluid to neutralize ABO antibodies. *J Clin Apher* 2015; 30(5): 288-96.
 - 33- Quek J, Lee JJ, Lim FL, Diong C, Goh YT, Gopalakrishnan S, *et al.* Donor-type fresh frozen plasma is effective in preventing hemolytic reaction in major ABO incompatible allogeneic stem cell transplant. *Transfusion* 2019; 59(1): 335-9.
 - 34- Rabitsch W, Knöbl P, Greinix H, Prinz E, Kalhs P, Hörl WH, *et al.* Removal of persisting isohaemagglutinins with Ig-Therasorb® immunoabsorption after major ABO-incompatible non-meloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(11): 2405-8.
 - 35- Yanagisawa R, Nakazawa H, Nishina S, Saito S, Shigemura T, Tanaka M, *et al.* Investigation of risk factors associated with erythrocyte engraftment after ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2021; 35(6): e14300.
 - 36- Verholen F, Stalder M, Helg C, Chalandon Y. Resistant pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation with major ABO mismatch treated by escalating dose donor leukocyte infusion. *Eur J Haematol* 2004; 73(6): 441-6.
 - 37- Handisurya A, Worel N, Rabitsch W, Bojic M, Pajenda S, Reindl-Schwaighofer R, *et al.* Antigen-specific immunoabsorption with the Glycosorb® ABO immunoabsorption system as a novel treatment modality in pure red cell aplasia following major and bidirectional ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Med* 2020; 7: 693.
 - 38- Crysandt M, Soysal H, Jennes E, Holtick U, Mrotzek M, Rehnelt S, *et al.* Selective ABO immunoabsorption in hematopoietic stem cell transplantation with major ABO incompatibility. *Eur J Haematol* 2021; 107(3): 324-32.

- 39- Perricone C, Triggianese P, Bursi R, Cafaro G, Bartoloni E, Chimenti MS, *et al.* Intravenous immunoglobulins at the crossroad of autoimmunity and viral infections. *Microorganisms* 2021; 9(1): 121.
- 40- Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, Pestre V, Legendre C, Hermine O, *et al.* Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013; 56(7): 968-77.
- 41- Isoda A, Miyazawa Y, Tahara K, Mihara M, Saito A, Matsumoto M, *et al.* Pembrolizumab-induced pure red cell aplasia successfully treated with intravenous immunoglobulin. *Int Med* 2020; 59(16): 2041-5.
- 42- Paltiel O, Cournoyer D, Rybka W. Pure red cell aplasia following ABO-incompatible bone marrow transplantation: response to erythropoietin. *Transfusion* 1993; 33(5): 418-21.
- 43- Roychowdhury D, Linker C. Pure red cell aplasia complicating an ABO-compatible allogeneic bone marrow transplantation, treated successfully with antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(3): 471-2.
- 44- Ohashi K, Akiyama H, Takamoto S, Tanikawa S, Sakamaki H, Onozawa Y. Treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible bone marrow transplantation resistant to erythropoietin. *Bone Marrow Transplantation Team. Bone Marrow Transplant* 1994; 13(3): 335-6.
- 45- Gupta R, Ezeonyeji A, Thomas A, Scully M, Ehrenstein M, Isenberg D. A case of pure red cell aplasia and immune thrombocytopenia complicating systemic lupus erythematosus: Response to rituximab and cyclophosphamide. *Lupus* 2011; 20(14): 1547-50.
- 46- Abongwa C, Abusin G, El-Sheikh A. Successful treatment of tacrolimus-related pure red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia with rituximab in a pediatric cardiac transplant patient. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(12): e26674.
- 47- Kosińska A, Helbig G, Frankiewicz A, Grygoruk-Wisniewska I, Kyrzc-Krzemień S. Rituximab is highly effective for pure red cell aplasia and post-transplant lymphoproliferative disorder after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Contemp Oncol* 2012; 16(3): 215.
- 48- Griffith L, McCoy Jr J, Bolan C, Stroncek D, Pickett A, Linton G, *et al.* Persistence of recipient plasma cells and anti-donor isoagglutinins in patients with delayed donor erythropoiesis after major ABO incompatible non-myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 128(5): 668-75.
- 49- Aung FM, Lichtiger B, Bassett R, Liu P, Alousi A, Bashier Q, *et al.* Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched hematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2013; 160(6): 798-805.
- 50- Radujkovic A, Guglielmi C, Bergantini S, Iacobelli S, van Biezen A, Milojkovic D, *et al.* Donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation: may we predict graft-versus-leukemia without graft-versus-host disease? *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(7): 1230-6.
- 51- Musso M, Porretto F, Crescimanno A, Polizzi V, Scalone R. Donor lymphocyte infusions for refractory pure red cell aplasia relapsing after both autologous and nonmyeloablative allogeneic peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(7): 769-71.
- 52- Chapuy CI, Kaufman RM, Alyea EP, Connors JM. Daratumumab for delayed red-cell engraftment after allogeneic transplantation. *N Engl J Med* 2018; 379(19): 1846-50.
- 53- Poon L, Koh L. Successful treatment of isohemagglutinin-mediated pure red cell aplasia after ABO-mismatched allogeneic hematopoietic cell transplant using bortezomib. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(6): 870-1.
- 54- Sackett K, Cohn CS, Fahey-Ahrndt K, Smith AR, Johnson AD. Successful treatment of pure red cell aplasia because of ABO major mismatched stem cell transplant. *J Clin Apher* 2018; 33(1): 108-12.
- 55- Bathini S, Holtzman NG, Koka R, Singh Z, Wilding E, Zou Y, *et al.* Refractory postallogeneic stem cell transplant pure red cell aplasia in remission after treatment with daratumumab. *Am J Hematol* 2019; 94(8): E216-E9.
- 56- Khan F, Linden MA, Zantek ND, Vercellotti GM. Subcutaneous bortezomib is highly effective for pure red cell aplasia after ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med* 2014; 24(3): 187.
- 57- Shahan J, Hildebrandt G. Successful treatment of refractory pure red cell aplasia with bortezomib after allogeneic hematopoietic cell transplantation in a patient with alpha-beta subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma. *Transfus Med* 2015; 25(5): 342-4.
- 58- Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R, Fei M, Abhyankar S, Al-Kadhimi Z, *et al.* Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). *Lancet Haematol* 2019; 6(3): e132-e43.
- 59- Caballero-Velázquez T, Calderón-Cabrera C, López-Corral L, Puig N, Marquez-Malaver F, Pérez-López E, *et al.* Efficacy of bortezomib to intensify the conditioning regimen and the graft-versus-host disease prophylaxis for high-risk myeloma patients undergoing transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(2): 419-30.
- 60- Nakane T, Okamura H, Tagaito Y, Koh S, Yoshimura T, Makuuchi Y, *et al.* Phase I study of graft-versus-host disease prophylaxis including bortezomib for allogeneic hematopoietic cell transplantation from unrelated donors with one or two HLA loci mismatches in Japanese patients. *Int J Hematol* 2019; 110(6): 736-42.
- 61- Rautenberg C, Kaivers J, Germing U, Haas R, Ackerstaff S, Hoffmann T, *et al.* Daratumumab for treatment of pure red cell aplasia after allogeneic stem

- cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(6): 1191-3.
- 62- Salas MQ, Alahmari A, Lipton JH. Successful treatment of refractory red cell aplasia after allogeneic hematopoietic cell transplantation with daratumumab. *Eur J Haematol* 2020; 104(2): 145-7.
- 63- Yates B, Molloy E, Dulau-Florea A, Braylan R, Hogan L, Hickstein DD, *et al.* Daratumumab for delayed RBC engraftment following major ABO mismatched haploidentical bone marrow transplantation. *Transfusion* 2021; 61(4): 1041-6.
- 64- Parikh RA, Chaon BC, Berkenstock MK. Ocular complications of checkpoint inhibitors and immunotherapeutic agents: a case series. *Ocul Immunol Inflamm* 2021; 29(7-8): 1585-90.
- 65- Basu S, Dhar S, Mishra D, Chandy M. Clinico-serologic co-relation in bi-directional ABO incompatible hemopoietic stem cell transplantation. *Asian J Transfus Sci* 2015; 9(2): 181-4.
- 66- Nakamura N, Ninomiya S, Matsumoto T, Nakamura H, Kitagawa J, Hara T, *et al.* Recovery of Pure Red Cell Aplasia Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation Associated with IL-6 Elevation Caused by Odontogenic Infection. *Int Med* 2018: 0869-18.

67-

Review Article

Management of stem cell transplantation with major ABO blood group incompatibility: Pure Red cell aplasia

Soleimani M.¹, Tavakoli F.¹, Ghadyani M.², Mohammadian Rastani M.¹, Tabarraee M.²,
Roshandel E.¹

¹Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

ABO-incompatible allo-HSCT leads to complications like pure red cell aplasia (PRCA), which involves 7-16% of ABO-incompatible recipients. In this condition, albeit the development of other hematopoietic lineages in the bone marrow engraftment is successful, erythroid precursors are missing; thus, patients may require blood transfusions because of severe anemia. An extensive variety of treatment strategies has been introduced for treating PRCA patients. This study reviewed the various PRCA treatments following allo-HSCT.

Materials and Methods

In this Review study, keywords including Pure Red-Cell Aplasia, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, and ABO Blood-Group System were searched in PubMed and Google Scholar databases. Sixty-four articles were reviewed, and related data were extracted.

Results

There are three main approaches for treating PRCA: erythropoiesis with erythropoietin, reducing isoagglutinin levels, and immunomodulatory therapies/graft versus plasma cell effect.

Conclusions

Monoclonal antibody drugs targeting plasma cells have shown unprecedented results. Overall, PRCA management ways incorporate: individual patients' evaluation in order to select the proper treatment management for each case, a thorough monitoring approach from the first day of hospitalization, and predicting the possibility of PRCA as indicated by blood group antibodies' levels.

Key words: Hematopoietic Stem Cell Transplantation, ABO Blood-Group System, Pure Red-Cell Aplasia

Received: 28 Feb 2022

Accepted: 23 Jul 2022

Correspondence: Roshandel E., PhD of Hematology & Blood Banking, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences.

P.O.Box: 11151-19857, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 23031657; Fax: (+9821) 22432570

E-mail: elham.roshandel@gmail.com