



III Convegno Nazionale SITLaB
7 - 8 giugno 2025 - Chieti

SITLaB
Società Scientifica Italiana dei TSLB



INTERFERENZE DA FARMACI SUI TEST PRETRASFUSIONALI: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

M. Bergamaschi^(*), R. Campoli^(*), A. Granaglia^(*), C. Pellone^(*), V. Mignogna^(*), F. Pellizzaro^(*), S. Zuccari^(*), C. Bartolomucci^(*), G.V. Constantin^(*), P. Spinosa^(**), M. Bertolini^(°), F. Frangioli^(^), F. Petrone^(°°), M. L. Foddai^(^^).

(*) TSLB UOSD Servizio Immunotrasfusionale, IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Regina Elena ROMA

(**) Coordinatore TSLB UOSD Patologia Clinica e Biobanca Oncologica e UOSD Immunotrasfusionale, IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Regina Elena ROMA

(°) Dirigente Area Tecnica DITRAR, IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Regina Elena ROMA

(°°) Direttore DITRAR, IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Regina Elena ROMA

(^) Dirigente Medico UOSD Servizio Immunotrasfusionale, IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Regina Elena ROMA

(^^) Direttore UOSD Servizio Immunotrasfusionale, IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Regina Elena ROMA

Introduzione:

L'immunoterapia è diventata una potente strategia clinica per il trattamento delle patologie oncologiche. L'obiettivo dell'immunoterapia è quello di sfruttare la specificità e la memoria a lungo termine della risposta immunitaria adattativa per ottenere una regressione tumorale duratura e una possibile cura con un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti (1). L'obiettivo dell'immunoterapia è quello di potenziare o ripristinare la capacità del sistema immunitario di rilevare e distruggere le cellule tumorali superando i meccanismi con cui i tumori eludono e sopprimono la risposta immunitaria (2). Se gli anticorpi monoclonali da un lato hanno permesso di ottenere risultati favorevoli con significativi miglioramenti in termini di sopravvivenza e di riduzione della tossicità, dall'altro hanno avuto un grande impatto in campo immunoematologico sui test pretrasfusionali causando interferenze con i diversi metodi utilizzati. Tale fenomeno può rendere difficoltosa la tipizzazione gruppo-ematica, la ricerca degli anticorpi eritrocitari irregolari (RAI) e la compatibilità donatore-ricevente e risultare time-consuming per garantire un'assistenza trasfusionale rapida, sicura ed efficace aumentando anche di molto il TAT.

Obiettivi:

Il presente lavoro ha lo scopo di illustrare un caso clinico che si è presentato presso la nostra struttura di un paziente sottoposto a trattamento con un farmaco immunologico (Nivolumab).

Materiali e Metodi:

Al paziente sono stati prelevati un campione di emazie in EDTA ed uno a siero.

I Test di Coombs Diretto (TCD) e Indiretto (TCI), il gruppo diretto e indiretto e la tipizzazione estesa degli antigeni non AB0/Rh sono stati eseguiti utilizzando lo strumento automatizzato Erytra di Grifols; per l'eluato si è utilizzato il kit Gamma Elukitt II di Immucor. I test semi-automatizzati sono stati eseguiti con reagenti e schedine Grifols e letti con DGReader Grifols.

Per l'adsorbimento si è ricorso ad un pool di emazie di donatore di gruppo 0 neg con un assetto fenotipico il più simile a quello ipotetico del paziente e comunque con il minor numero di antigeni presenti proprio per evitare di legare Ab irregolari eventualmente presenti nel siero del pz.

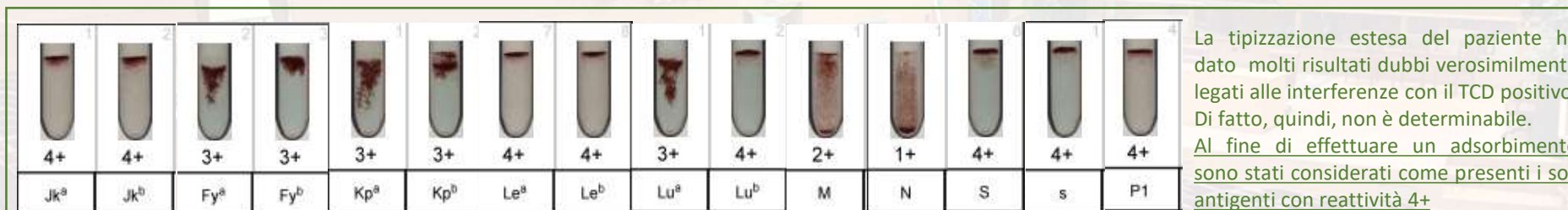
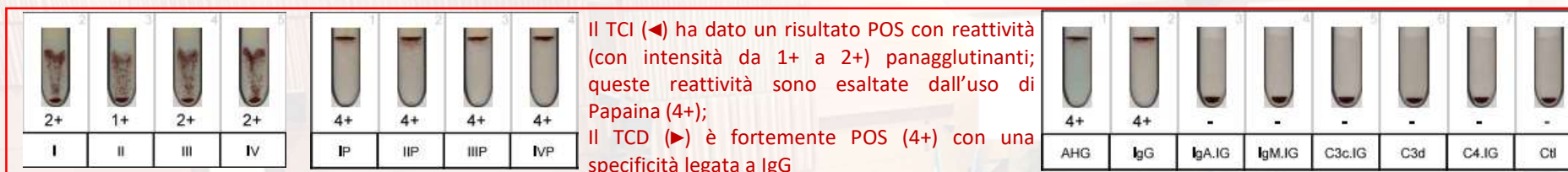


III Convegno Nazionale SITLaB 7 - 8 giugno 2025 - Chieti

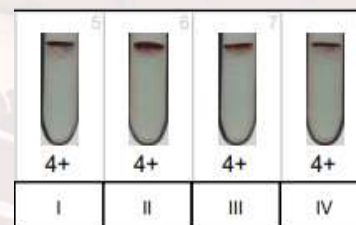
SITLaB
Società Scientifica Italiana dei TSLB



Risultati: di seguito le immagini relative ai test eseguiti con i relativi risultati



Avendo un TCD positivo per IgG abbiamo eseguito un eluato con l'intento di staccare gli Ab dalle emazie del paziente ed eventualmente tipizzarne la specificità. Sull'eluato abbiamo eseguito un TCI (▶) che è risultato fortemente positivo; questo ci dà conferma dell'efficacia della tecnica e contemporaneamente evidenzia quanto siano reattivi questi anticorpi adesi alle emazie (4+) con reattività panagglutinante. Visti i risultati, non abbiamo ritenuto utile proseguire con una identificazione utilizzando dei pannelli.



Per conferma, dopo l'eluato abbiamo lavato le emazie utilizzate e ripetuto il TCD che è risultato ancora fortemente positivo

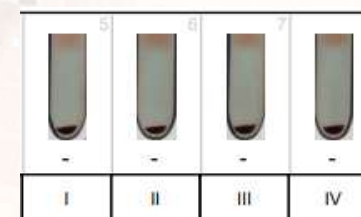
4+
AHG

Come ultima ipotesi, abbiamo proceduto ad un adsorbimento con lo scopo di togliere le interferenze ed eventualmente far emergere un possibile anticorpo irregolare.

A tale scopo sono state utilizzate un pool di emazie di donatore O neg con il seguente fenotipo: Jka+Jkb+, Fya-Fyb+, Kpa-Kpb+, Lea-Leb+, Lua-Lub+, M+N-S+s+, P1+, cercando di evitare di adsorbire eventuali Ab irregolari che il pz potrebbe aver sviluppato contro antigeni che abbiamo ipotizzato non avere lui o comunque di maggior significato clinico.

Dobbiamo evidenziare che per arrivare ad un TCI completamente negativo, sono stati necessari 3 adsorbimenti effettuati con un rapporto emazie/siero di 2:1 lasciando incubare per 1 ora a 37°C ogni volta.

Visto il risultato possiamo escludere che il pz abbia sviluppato Ab irregolari diretti contro: Fya, Kpa, Lea, Lua, e N.





III Convegno Nazionale SITLaB 7 - 8 giugno 2025 - Chieti

SITLaB
Società Scientifica Italiana dei TSLB



Conclusioni:

In questi ultimi anni le terapie immunologiche stanno trovando sempre maggior impiego in ambito oncologico.

Molti di noi già conoscono le reattività date dall'impiego di Daratumumab nel trattamento del mieloma multiplo e delle tecniche a disposizione per neutralizzare gli effetti del farmaco sui test pretrasfusionali.

Nel nostro istituto abbiamo avuto modo di riscontrare reattività simili dovute alla somministrazione di altri immunoterapici come, nel presente caso, il Nivolumab. Purtroppo, ad oggi, poco sappiamo delle reattività collegate al farmaco e, di conseguenza, non sono ancora disponibili tecniche di neutralizzazione di questi.

Come esposto, questo farmaco causa delle cross reattività sia nel TCD sia nel TCI tali da interferire con i test pretrasfusionali.

Abbiamo voluto illustrare quanto riscontrato proprio al fine di condividere le difficoltà affrontate e gli studi intrapresi in modo da aiutare l'approccio nel caso si presentassero situazioni simili:

- il TCD è fortemente reattivo e dall'eluato si isolano Auto-anticorpi panagglutinanti che solo parzialmente si riescono ad eluire tanto che il test risulta ancora fortemente positivo;
- il TCI evidenzia reattività aspecifiche panagglutinanti esaltate dall'uso di enzimi: questa reattività è da tener presente anche durante l'esecuzione di cross match con emazie di donatore che potrebbero risultare tutte incompatibili;
- Causa TCD positivo è quasi impossibile determinare l'assetto fenotipico completo del paziente se non ipotizzandolo in base alle differenti reattività e/o al tipo di reattivi/schedine utilizzate per la tipizzazione (siero di Coombs) ;
- l'adsorbimento può risultare utile al fine di sottrarre quella quota di Ab che causa interferenze, ma sorge il problema di selezionare il corretto pool di emazie da utilizzare che deve essere tale da preservare eventuali allo-anticorpi che il paziente può aver sviluppato.

Bibliografia:

1. Toni K Choueiri et al, Lancet Oncol 2023
2. Yue S hen et al, Journal of Drug Targeting 2023