

# 'Pure red cell aplasia' na allogene stamceltransplantatie: determinanten van optreden

Pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation: determinants of occurrence

P.M. van Son<sup>1</sup>, dr. W.J.F.M. van der Velden<sup>2</sup>, dr. D. Evers<sup>2</sup>

## SAMENVATTING

'Pure red cell aplasia' (PRCA) is een complicatie die na een ABO-incompatibele allogene stamceltransplantatie (HSCT) kan optreden wanneer de ontvanger anti-A- of anti-B-isoheemagglutinines (IHA's) produceert gericht tegen ABO-antigenen vóórkomend op van de donor afkomstige erythroïde voorlopercellen ('major' ABO-incompatibiliteit). PRCA wordt gekenmerkt door een afwezige uitrijping van donorerythropoëse met meestal behoud van myelo- en megakaryopoëse. In dit artikel worden aan de hand van een casus determinanten van ontstaan en aanhouden van PRCA besproken. Centraal in de pathofysiologie van het ziektebeeld staat het persisteren van een IHA-producerende autologe celpopulatie. In het merendeel van de gevallen is sprake van een bloedgroep-A-antagonisme tussen donor en ontvanger. Alhoewel aanwezigheid van IHA's een absolute voorwaarde is, lijkt er geen duidelijke correlatie te bestaan tussen de hoogte van de IHA-titers en het risico op PRCA post-HSCT. Een niet-myeloablatieve conditionering, uitblijven van graft-versus-hostziekte en een gemengd (plasmacel)chimerisme zijn geassocieerd met PRCA. Het bevorderen van donorimmunitet met als doel eradicatie van de resterende autologe plasmacel populatie vormt een rationeel aangrijpingspunt bij de behandeling van complexe PRCA-problematiek. Huidige kennis is gestoeld op onderzoek van beperkte omvang. Daarmee is er behoefte aan een grootschalige, multicentrische en multivariabele dataset om het huidige inzicht in PRCA te expanderen en zo

preventieve en therapeutische behandelstrategieën te kunnen verbeteren.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:376-81)

## SUMMARY

'Pure red cell aplasia' (PRCA) may follow a major ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Here, persistent antidonor isoheemagglutinins (IHAs) directed against A or B antigens expressed by donor erythroid progenitor cells impair donor erythropoiesis, while myelo- and megakaryopoiesis are generally unaffected. In this article, factors determining development and persistence of PRCA are described and illustrated by a case report. The pathophysiology of PRCA is characterized by the persistence of an IHA producing autologous cell population. The majority of cases represent blood group A antagonism between donor and recipient. Although presence of IHAs seems an absolute prerequisite, a clear correlation between the level of IHA titers and the risk of PRCA development post-HSCT remains unclear. A non-myeloablative conditioning regimen, absence of graft-versus-host disease and a mixed (plasma cell) chimerism further predispose for PRCA. Consequently, increasing donor immunity aiming to eradicate the remaining autologous plasma cell population forms a mainstay of treatment. A large-scale, multivariable and multicentric dataset will likely benefit expanding current insight into determinants of PRCA and support tailoring preventive and therapeutic treatment strategies.

<sup>1</sup>student geneeskunde, Radboud Universiteit Nijmegen, <sup>2</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc. Correspondentie graag richten aan mw. dr. D. Evers, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 88 10, e-mailadres: dorothea.evers@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** allogene stamceltransplantatie, determinanten, 'major' ABO-incompatibiliteit, 'pure red cell aplasia', risicofactoren

**Keywords:** ABO incompatibility, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, determinants, pure red cell aplasia, risk factors

**INLEIDING**

ABO-antigenen betreffen oligosacharide structuren die vanaf het stadium van de pro-erytroblast tot expressie komen op erythrocyten. Ook endotheel en glycoproteïnen op trombocyten brengen deze suikerstructuren tot expressie.<sup>1</sup> De expressie van een ABO-antigen gaat gepaard met de aanwezigheid van ‘natuurlijk voorkomende’ isohemagglutinines (IHA’s), gericht tegen de afwezige ABO-antigenen.<sup>1</sup> Zo gaat bloedgroep A gepaard met de aanwezigheid van anti-B.

Gezien HLA- en ABO-allelen onafhankelijk van elkaar overerven, zijn bij 30-50% van de HLA-identieke allogene hematopoëtische stamceltransplantaties (HSCT) de ontvanger en donor niet ABO-compatibel.<sup>2</sup> Deze incompatibiliteit kan een ‘major’, ‘minor’ of bidirectionele ‘mismatch’ betreffen (zie Tabel 1).

Er wordt gesproken van een ‘major’ incompatibiliteit wanneer het plasma van de ontvanger IHA’s bevat gericht tegen de ABO-antigenen voorkomend bij de donor. Wanneer het transplantaat een aanzienlijk rodebloedcelvolume bevat, kan dit resulteren in acute hemolyse tijdens transplantaatinfusie. Reductie van het rodebloedcelvolume van het transplantaat en lymfocytendepletie bij de ontvanger verminderen het optreden hiervan. Naast acute hemolyse kan het persisteren van anti-donor-IHA’s ook leiden tot vertraagd opkomen van donorerytropoëse (‘pure red cell aplasia’; PRCA).

De aanwezigheid van IHA’s in het plasma van de donor gericht tegen ontvanger-ABO-antigenen (‘minor mismatch’) leidt zelden tot acute hemolyse ten tijde van infusie.<sup>3</sup> Vertraagde en voorbijgaande hemolyse van residuale erythrocyten kan optreden wanneer transplantaatbevattende B-cellen IHA’s produceren: het zogenoemde ‘passenger lymphocyte syn-

drome’. In geval van bidirectionele ‘mismatch’ bevatten zowel de donor als de ontvanger IHA’s tegen elkaars ABH-antigenen.<sup>2</sup>

In dit artikel bespreken wij aan de hand van een casus het klinisch beeld van PRCA in de context van een ‘major’ ABO-incompatibele HSCT en focussen wij op bestaande kennis ten aanzien van factoren die bijdragen aan het ontstaan van deze complicatie.

**CASUS**

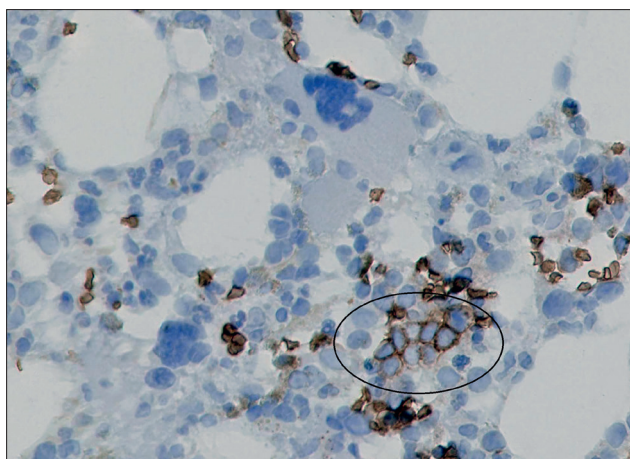
Een 47-jarige patiënte onderging vanwege een tyrosinekinaseresistente chronische myeloïde leukemie een allogene HSCT van een HLA-compatibele, niet-verwante donor. Na een myeloablatieve conditionering bestaande uit een hoge dosis cyclofosfamide, anti-thymocyteglobuline (ATG) en totale lichaamsbestraling werd een T-cel-gedepleteerd transplantaat geïnfundeerd. Graft-versus-hostziekte (GVHD)-profylaxe bestond uit ciclosporine-monotherapie in een dosis van tweemaal daags 3 mg/kg.

Op basis van bloedgroep O van de ontvanger en bloedgroep B van de donor was er sprake van een ‘major’ bloedgroepincompatibiliteit. Vooraf aan infusie van het transplantaat werden bij de patiënte IgM- en IgG- anti-B-IHA-titers gemeten van 1:32 en 1:16. ‘Engraftment’ en repopulatie verliep naar verwachting met 11 dagen na stamcelinfusie herstel van granulocyten >0,5 x 10<sup>9</sup>/l en trombocyten >50 x 10<sup>9</sup>/l. Het beloop werd gecompliceerd door acute GVHD van de huid en bovenste tractus digestivus (graad 2) waarvoor met prednison werd gestart. Vanaf dag +34 ontstond een geïsoleerde anemie (Hb 4,8 mmol/l, reticulocyten 1 promille, LDH 400 U/l, haptoglobine niet verricht), waarbij bloedgroep serolo-

**TABEL 1.** Bloedgroepincompatibiliteit donor-ontvanger en potentiële gevolgen rondom een allogene stamceltransplantatie.

| Type ABO-incompatibiliteit | Donor          | Ontvanger    | Klinische gevolgen                                     | Mechanisme  |
|----------------------------|----------------|--------------|--|---|
| ‘Major’                    | A, B, AB<br>AB | O<br>A of B  | Acute hemolyse<br>Vertraagde ‘engraftment’<br><br>PRCA | Infusie van incompatibele RBC’s<br>Verlies van deel CD34 <sup>+</sup> -celfractie door RBC-volumereductie (met name in geval van een krap transplantaat)<br>Remming donorerytropoëse door IHA’s |
| ‘Minor’                    | O<br>O, A of B | A of B<br>AB | Acute hemolyse<br>Vertraagde hemolyse                  | Infusie van IHA-bevattend donorplasma<br>‘Passenger lymphocyte syndrome’  |
| Bidirectioneel             | A<br>B         | B<br>A       | Combinatie van beide                                   | Combinatie van beide  |

IHA=isohemagglutinine, RBC=rode bloedcel, PRCA=‘pure red cel aplasia’. Naar: Staley et al. An update on ABO incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2016;54(3):337-44.<sup>27</sup>



**FIGUUR 1.** Histopathologie van het beenmerg met daarin het beeld van 'pure red cell aplasia'. Glycoforinekleuring die slechts een klein cluster niet-uitgerijpte erythroïde voorlopers toont.

gisch onderzoek nog steeds geen aantoonbare (B-positieve) donoreritrocyten aantoonde. Patiënte werd transfusie-afhankelijk. Ten aanzien van de persisterende anemie werd aanvullend onderzoek verricht. Beenmergonderzoek toonde een uitrijpende myelo- en megakaryopoëse met enkele pro-erytroblasten en een verder vrijwel afwezige erythropoëse (zie *Figuur 1*). Een parvovirusinfectie werd uitgesloten. Het chimerisme gemeten op perifeer bloed toonde nog een kleine (0,1%) fractie patiëntcellen; een BCR-ABL-signaal werd niet meer teruggevonden. Herhaling van anti-B-titers toonde persisterende aanwezigheid van anti-B (anti-B-IgM 1:16 en -IgG 1:16). Er werd een afwachtend beleid gevoerd met continuering van transfusies. Vanaf dag +155 herstelde de erythropoëse, tegelijk met het aantoonbaar worden van B-positieve erythrocyten en het uitdoven van anti-B-IHA's tot een niet-detecteerbare waarde. Het beperkte patiëntchimerisme persisteerde met een fractie van 0,1%.

## PRCA

PRCA wordt gediagnosticeerd wanneer op dag +30 na een allogene HSCT sprake is van een adequate myelo- en megakaryopoëse, maar een ernstig achterblijven van de erythrocytaire reeks. Er is sprake van een reticulocytopenie en het beenmergbiopsje toont <5% erythrocytaire precursorcellen.<sup>4</sup> PRCA gaat derhalve gepaard met een transfusie-afhankelijkheid die weken tot maanden en in incidentele gevallen zelfs zeer langdurend kan aanhouden. Daarnaast kan een neutropenie en trombopenie aanwezig zijn.<sup>5</sup>

De incidentie na 'major' ABO-incompatibele HSCT wordt gerapporteerd tussen 5-30% en daarmee lijkt de aanwezigheid van IHA's gericht tegen donorhematopoëse alleen onvoldoende voor het ontwikkelen van PRCA.<sup>2,4,6</sup>

## DETERMINANTEN VAN PRCA NA ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE

Studies naar ABO-incompatibele HSCT's draaiden tot heden met name om de vraag in hoeverre dit type transplantatie geassocieerd is met een verhoogde transplantatie-gerelateerde mortaliteit en risico op GVHD. Het antwoord op deze vraag blijft tot heden controversieel.<sup>7-9</sup>

Kleinere en met name retrospectieve studies hebben daarnaast ingezoomd op het ontstaan van PRCA na een 'major' incompatibele HSCT. Verschillende klinische factoren zijn geïdentificeerd die geassocieerd blijken met een grotere kans op het ontwikkelen van deze complicatie.

## BLOEDGROEPGERELATEERDE FACTOREN

Tot heden zijn ongeveer 70 patiënten met PRCA na HSCT in de literatuur beschreven. Opvallend is dat de meerderheid van deze patiënten zelf bloedgroep O had en een transplantaat van een donor met bloedgroep A ontving.<sup>6,10,11</sup> Een centrale rol voor anti-A-IHA's lijkt dus weggelegd bij PRCA. Een epidemiologische verklaring hiervoor vormt de lagere prevalentie van bloedgroep B binnen de Kaukasische populatie (bloedgroep A 42% versus bloedgroep B 9%). Daarnaast zijn mogelijk antigendensiteit en antistofaffiniteit van belang. Zo is de antigendensiteit van A1-antigenen een factor 5-10 hoger dan van B-antigenen op het membraan van de erythrocyt.<sup>12</sup> Antigendensiteit wordt daarnaast bepaald door een homo- versus heterozygote allel expressie. Zo bleek recentelijk dat IVIG-gemedieerde hemolyse geassocieerd is met ABO-zygositeit, namelijk vaker voorkwam bij expressie van AA en BB in vergelijking met AO- en BO-allelen.<sup>13</sup> Het lijkt dus niet onaannemelijk dat dit ook bij PRCA een rol speelt. Als laatste is het niet uitgesloten dat er ook een inter-individuele variatie in IHA-pathogeniciteit bestaat, vergelijkbaar met de voorspellende waarde van glycosyleringspatronen van niet-ABO rodebloedcelantistoffen voor het ontstaan van hemolyse.<sup>14</sup>

Er zijn nauwelijks studies verricht naar de voorspellende waarde van de titerhoogte van de IHA's pre-HSCT. Voor 18 PRCA-patiënten, beschreven in twee 'case series,' werden titers van 1:32 tot 1:1024 gerapporteerd, suggererend dat bij een zeer beperkte pre-existente titer een klinisch significante 'boosting' van de immuunrespons niet optreedt.<sup>10,15</sup>

## CONDITIONERING VOORAF AAN ALLOGENE HSCT

Met de verschuiving van myeloablatieve regimes naar conditioneringsschema's van lagere intensiteit lijkt een toename van PRCA logisch, doordat de IHA-producerende celpopulatie niet per direct door de conditionering, maar geleidelijk aan door een graft-versus-host-immunreactie wordt gereduceerd. Zo bleek na een myeloablatief conditionerings-

schema sneller compleet donor plasmacelchimerisme op te treden dan na een niet-myeloablatieve conditioning.<sup>16</sup> In een tweetal kleine studies varieerde de incidentie van PRCA van 29-50% voor een niet-myeloablatief versus 0% voor een myeloablatief schema, waarbij ook voor patiënten die geen PRCA ontwikkelden donor-RBC-chimerisme later optrad (gemiddeld 114 versus 40 dagen post-HSCT).<sup>10,17</sup> Een recentere en grotere studie met 161 patiënten die een 'major' ABO-incompatibele HSCT ondergingen vond een opvallende associatie met een achtvoudig verhoogd risico op PRCA na conditioning met fludarabine-busulfan (onafhankelijk van de dosis busulfan).<sup>4</sup> De auteurs leggen een causaal verband tussen een verminderde graft-versus-host-immunreactie met dit type conditioning en een secundair daaraan persisterende autologe IHA-productie. Een alternatieve verklaring betreft 'confounding by indication', gezien dit conditioningsschema in deze studie alleen werd toegepast voor niet-lymföide maligniteiten en dus bij patiënten die niet eerder waren behandeld met middelen die aangrijpen op de IHA-producerende celpopulatie. Of voorbehandeling met middelen die een diepe B- en/of T-cel-cytopenie induceren ook leidt tot een verminderd risico op PRCA, is tot heden echter niet onderzocht.

## CHIMERISME

Alhoewel de hoogte van IHA-titers vooraf aan de HSCT niet lineair geassocieerd lijkt met het ontwikkelen van PRCA, lijken dalende titers wel voorspellend voor het uitdoven van PRCA. Bolan et al. beschreven 14 patiënten die een 'major' incompatibele HSCT ondergingen na een niet-myeloablatieve conditioning. Het verschijnen van donorerythrocyten ging hier samen met een daling van de RBC-agglutinatiereactie van 1+ of lager (op een schaal tot 4+).<sup>17</sup>

De relatie tussen verdwijnen van IHA-titers en verdwijnen van de producerende celpopulatie is verder onderzocht in twee observationele studies.<sup>4,10</sup> Opvallend is dat niet zozeer het chimerisme in zijn algemeenheid, maar specifiek het subset-chimerisme het beloop van PRCA voorspelt. Zo bereikten in beide studies alle patiënten 100% donorchimerisme in de T-cel en myeloïde celfracties, echter zonder nog uitdoven van PRCA. Ook het verdwijnen van de autologe B-celfractie had geen relatie met resolutie van PRCA. Pas na het verdwijnen van de autologe plasmacelfractie doofden IHA-titers uit en ontstond donor-RBC-chimerisme.<sup>10</sup> Deze belangrijke observatie impliceert dat bij de behandeling van PRCA eradiceren van de resterende autologe plasmacelpopulatie boven de residuale B-cellen moet worden nagestreefd. Gezien een associatie tussen PRCA en afwezigheid van GVHD (zie hieronder), lijkt bevorderen van de donor-T-cel-immuniteit door bijvoorbeeld versneld afbouwen van

immuunsuppressiva of donorlymfocyteninfusie een efficiënte strategie. Uiteraard moet het verwachte gunstige effect op PRCA sterk worden afgewogen tegen de bijkomende risico's op GVHD.<sup>18,19</sup> In het kader van plasmacelreducerende behandelingen hebben enkele 'case reports' het gunstige effect van bortezomib beschreven.<sup>20,21</sup>

## GRAFT-VERSUS-HOSTZIEKTE

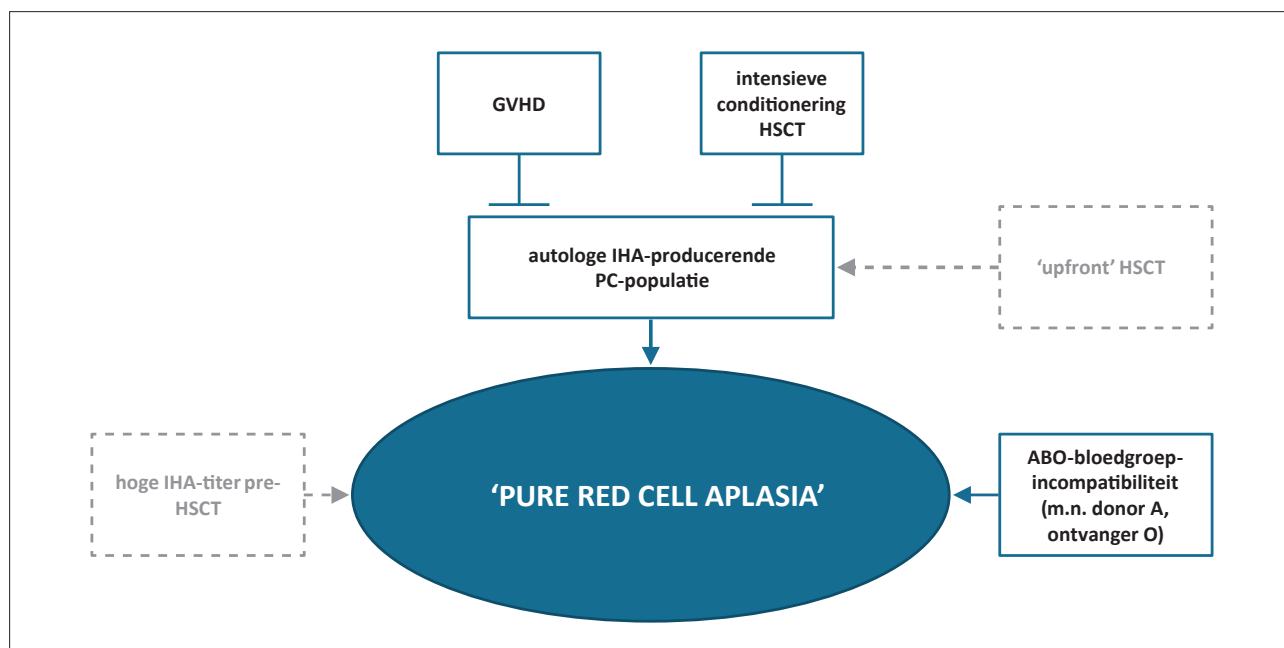
Grootschalige observationele studies zijn niet eenduidig omtrent een mogelijk verhoogd risico op het ontwikkelen van GVHD na een 'major' incompatibele HSCT.<sup>7-9</sup> Omgekeerd lijkt er wel een sterke associatie te bestaan tussen het optreden van acute GVHD en een snelle uitdoving van IHA-titers en uitblijven van PRCA.<sup>4,22,23</sup> Deze relatie is biologisch rationeel. Analoog aan het graft-versus-myeloomeffect zijn donorlymfocyten enerzijds immers noodzakelijk voor het klaren van een residuale plasmacelpopulatie van de ontvanger (en daarmee voorkoming van dan wel resolutie van PRCA), maar anderzijds ook verantwoordelijk voor het optreden van GVHD. Daarnaast is zelfs gesuggereerd dat IHA's van de ontvanger een additioneel lymfocytendepletterend effect kunnen hebben door adsorptie van ABO-antigenen aan leukocyten.<sup>24</sup> Mogelijk verklaard door dit mechanisme werd recentelijk gerapporteerd dat PRCA na 'major' incompatibele HSCT in 16% (13/83) van de gevallen samengaat met een agranulocytose en trombopenie ( $<50 \times 10^9/l$ ).<sup>5</sup>

Behoudens een niet-recente studie die een rol aan ciclosporine toebedeelde, zijn er geen studies verricht naar de invloed van profylactische GVHD-regimes op de ontwikkeling van PRCA.<sup>25</sup> Te denken valt aan in vivo T-celdepletie door middel van ATG en alemtuzumab, en de keuze van post-HSCT-immuunsuppressie inclusief doseringsintensiteit en combinaties van middelen. In het kader van bovenstaande lijkt het rationeel dat de mate van (absolute of functionele) T-celdepletie sterk geassocieerd is met het aanhouden van gemengd plasmacelchimerisme en PRCA.

## REFLECTIE OP DE CASUS

Bij deze patiënte werd zonder een alternatieve verklaring op dag +34 PRCA gediagnosticeerd. Gezien bovenstaande is een aantal zaken opvallend.

Deze complicatie ontstond in de context van een allogene HSCT na myeloablatieve conditioning met infusie van een CD34-geïsoleerd (T-cel-gedepleteerd) transplantaat en additionele in vivo T-celdepletie door middel van ATG. Dit resulteerde waarschijnlijk tot een langdurig afwezige donor-immunrespons gericht tegen de residuale IHA-producerende celpopulatie. Desondanks en contra-intuïtief trad kort na transplantatie GVHD op. De relatie tussen beide entiteiten is dus zeker niet één op één.



**FIGUUR 2.** Determinanten van optreden van 'pure red cell aplasia' na een allogene stamceltransplantatie. De in grijs weergegeven factoren betreffen rationale maar hypothetische determinanten, gezien het ontbreken van bewijsvoering. GVHD=graft-versus-hostziekte, HSCT=hematopoëtische stamceltransplantatie, IHA=isohemagglutinine, PC=plasmacel, PRCA='pure red cell aplasia'.

Alhoewel de patiënte een myeloablatieve conditionering onderging, hypothetiseren wij dat een afwezige chemotherapeutische voorbehandeling het persisteren van IHA-productie post-HSCT heeft kunnen waarborgen.

Ten tijde van de diagnose PRCA werd in het chimerisme nog maar een kleine fractie autologe cellen teruggevonden. Zoals hierboven uiteengezet, had een subset-chimerisme van het beenmerg specifiek voor T-, B- en plasmacellen ons het optreden van PRCA mogelijk beter doen begrijpen.

Als laatste illustreert deze casus net als de diverse gepubliceerde 'case series' dat niet de hoogte van IHA-titers, maar de aanwezigheid vooraf aan allogene HSCT en het vervolgens persisteren van deze titers voorspellend zijn voor het optreden van PRCA. Uitdoven van titers lijkt voorspellend voor herstel van donorerytropoëse.

## CONCLUSIE

Zeker in het huidige tijdperk waarin door niet-myeloablatieve conditioneringsschema's ook ouderen relatief veilig een HSCT kunnen ondergaan, zal PRCA een met regelmaat voorkomende complicatie blijven na een 'major' ABO-incompatibele HSCT. Een persisterende en functionerende IHA-producerende plasmacel populatie van de ontvanger lijkt centraal te staan in de pathofysiologie van het ziektebeeld, waarbij een adequate donor-T-cel-immuunrespons noodzakelijk is voor eradicatie van deze populatie (zie *Figuur 2*). De huidige ken-

nis is echter gebaseerd op kleinschalige, retrospectieve en vaak ook verouderde studies. Het lijkt rationeel dat diverse determinanten van PRCA vooralsnog niet zijn geïdentificeerd. Te denken valt aan de invloed van primaire diagnose en eerdere behandelingen van invloed op het plasmacel-chimerisme, de rol van virus-gemedieerde inflammatie in het versterken van de pathogeniciteit van nog aanwezige IHA's en het mogelijk synergistische effect van transfusie-geassocieerde ijzerstapeling.<sup>26</sup> Daarmee is er dus behoefte aan een grootschalige, multicentrische en multivariabele dataset die factoren van invloed op het ontstaan en beloop van PRCA gedetailleerd kan ontrafelen om vanuit deze nieuwe kennis preventieve en therapeutische strategieën te optimaliseren.

## DANKWOORD

De auteurs bedanken mw. dr. K. K.M. Hebeda, patholoog, voor het aanleveren van beeldmateriaal.

## REFERENTIES

1. Branch DR. Anti-A and anti-B: what are they and where do they come from? *Transfusion* 2015;55(S2):74-9.
2. Tekgündüz SA, et al. ABO blood group mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2016;54(1):24-9.
3. Rowley SD, et al. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(9):1167-85.
4. Aung FM, et al. Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Een 'major' ABO-bloedgroep incompatibele stamceltransplantatie leidt in 5-30% van de gevallen tot het optreden van een, soms lang aanhoudende, 'pure red cell aplasia'.**
- 2 Centraal in de pathofysiologie van het ziektebeeld staat een IHA-producerende plasmacelpopulatie. Factoren direct hierop van invloed zijn:**
  - de intensiteit van de conditionering;
  - het persisteren van een autologe plasmacelpopulatie;
  - het optreden van graft-versus-hostziekte.
- 3 Op bewijskracht gebaseerde richtlijnen voor behandeling van PRCA na een HSCT ontbreken. Afgeleid uit bovenstaande zal een zinvolle behandelstrategie echter gericht moeten zijn op eradicatie van een resterende autologe plasmacelpopulatie.**

ABO-mismatched haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2013; 160(6):798-805.

5. Aung FM, et al. Pure red cell aplasia in major ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with severe pancytopenia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(5):961-5.

6. Bär BM, et al. Erythrocyte repopulation after major ABO incompatible transplantation with lymphocyte-depleted bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 1995;16(6):793-9.

7. Canaani J, et al. Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2017;102(6):1066-74.

8. Damodar S, et al. Donor-to-recipient ABO mismatch does not impact outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation regardless of graft source. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(5):795-804.

9. Wang Y, et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants. *Leukemia* 2018;32(3):492-8.

10. Griffith LM, et al. Persistence of recipient plasma cells and anti-donor isoagglutinins in patients with delayed donor erythropoiesis after major ABO incompatible non-myeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2005;128(5):668-75.

11. Lee JH, et al. Anti-A isoagglutinin as a risk factor for the development of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(2):179-84.

12. Sharon R, et al. Quantitative flow cytometric analysis of ABO red cell antigens. *Cytometry* 1991;12(6):545-9.

13. Branch DR, et al. ABO zygosity, but not secretor or Fc receptor status, is a significant risk factor for IVIG-associated hemolysis. *Blood J* 2018;131(7):830-5.

14. Sonneveld ME, et al. Antigen specificity determines anti-red blood cell IgG-Fc alloantibody glycosylation and thereby severity of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Br J Haematol* 2017;176(4):651-60.

15. Stussi G, et al. Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation by pretrans-

plant reduction of host anti-donor isoagglutinins. *Haematologica* 2009;94(2):239-48.

16. Kroger N, et al. Kinetics of plasma-cell chimerism after allogeneic stem cell transplantation by highly sensitive real-time PCR based on sequence polymorphism and its value to quantify minimal residual disease in patients with multiple myeloma. *Exp Hematol* 2006;34(5):688-94.

17. Bolan CD, et al. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001;98(6):1687-94.

18. Bavaro P, et al. Donor lymphocyte infusion as therapy for pure red cell aplasia following bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1999;104(4):930-1.

19. Verhoren F, et al. 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.

20. Khan F, et al. Subcutaneous bortezomib is highly effective for pure red cell aplasia after ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion Med* 2014;24(3):187-8.

21. Poon LM, et al. Successful treatment of isoagglutinin-mediated pure red cell aplasia after ABO-mismatched allogeneic hematopoietic cell transplant using bortezomib. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(6):870-1.

22. Mielcarek M, et al. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood* 2000;96(3):1150-6.

23. Worel N, et al. Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion* 2000;40(5):543-50.

24. Dunstan RA. Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes. *Br J Haematol* 1986;62(2):301-9.

25. Sniecinski IJ, et al. Immunohematologic consequences of major ABO-mismatched bone marrow transplantation. *Transplantation* 1988;45(3):530-4.

26. Rashidi A, et al. The unused iron. *Blood* 2017;130(22):2445.

27. Staley EM, et al. An update on ABO incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2016;54(3):337-44.

ONTVANGEN 17 MEI 2018, GEACCEPTEERD 31 JULI 2018.