

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Kazuistyka/Case report

# Alloprzeciwciała odpornościowe anti-C po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych



## Alloantibodies anti-C after hematopoietic stem cell transplantation

Lucyna Pawelec-Marzec, Małgorzata Szymczyk-Nużka\*

Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolécznictwa im. prof. dr hab. Tadeusza Dorobisza we Wrocławiu, kierownik: Krzysztof Dworak, Wrocław, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 06.04.2015

Zaakceptowano: 05.11.2015

Dostępne online: 25.11.2015

Słowa kluczowe:

- przeciwciała
- transfuzja
- transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych

Keywords:

- HSCT
- Antibody
- Transfusion

#### ABSTRACT

After multiple transfusions of blood components the patient produced alloantibodies anti-C from the Rh blood group system. These antibodies were the reason of the lack of compatibility of red blood cells of donor's hematopoietic stem cells. After allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) the presence of anti-C from the Rh group was observed, which may indicate production of these antibodies by residual donor lymphocytes. The presence of anti-c, and subsequently anti-C was the reason of difficulties in the process of matching appropriate red cell concentrate (RCC).

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

### Wstęp

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) jest od wielu lat uznaną metodą leczenia nie tylko chorób hematologicznych,

immunologicznych, ale także guzów litych. Procedura HSCT zwiększa szansę chorego na wyzdrowienie, ale w przypadku zastosowania przed transplantacją kondycjonowania miedzooblacyjnego zniszczeniu ulega układ krwiotwórczy, a układ odpornościowy ulega uszkodzeniu. Dochodzi do upośledzenia funkcji limfocytów, w tym do produkcji alloprzeciwciał

\* Adres do korespondencji: Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolécznictwa im. prof. dr hab. Tadeusza Dorobisza we Wrocławiu, ul. Czerwonego Krzyża 5/9, 50-345 Wrocław, Polska, Tel.: +48 71 37 15 812.

Adres email: [mnuzka@rckik.wroclaw.pl](mailto:mnuzka@rckik.wroclaw.pl) (M. Szymczyk-Nużka).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.11.001>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

odpornościowych skierowanych do antygenów krwinek czerwonych [1]. Jednak chemioterapia ani naświetlenie całego organizmu w dawkach niepowodujących uszkodzenia tkanek niehematopoetycznych nie wyeliminuje całkowicie komórek macierzystych biorcy [2]. Obecność dwóch populacji krwinek czerwonych w krążeniu biorcy po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (KKM) może być problemem w przygotowaniu odpowiednich składników krwi do transfuzji. W celu wyboru właściwego postępowania w rzadko spotykanych przypadkach serologicznych przedstawiamy przypadek kliniczny dotyczący biorcy i dawcy z niezgodnością przed przeszczepieniem wynikającą z obecności u biorcy alloprzeciwciał odpornościowych anti-c skierowanych do antygeny c z układu Rh obecnego na erytrocytach dawcy. Dodatkową komplikacją było pojawienie się przeciwciał anti-C u biorcy po przeszczepieniu.

## Opis przypadku

49-letni pacjent leczony wielokrotnie transfuzjami na oddziale hematologicznym Szpitala Wojewódzkiego został przyjęty w styczniu 2013 r. na oddział transplantacji komórkowych z rozpoznaniem MDS (*Myelodysplastic syndrome*). Przy przyjęciu na oddział w związku z niską wartością hemoglobiny zlecono wykonanie badania grupy krwi oraz wykonanie próby zgodności w Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK) we Wrocławiu. Grupa krwi pacjenta: A RhD+(dodatni) o fenotypie: DCCee z układu Rh oraz K- z układu Kell. W surowicy i na krwinkach stwierdzono autoprzeciwciała typu ciepłego klasy IgG, dodatkowo w surowicy obecne alloprzeciwciała skierowane do antygeny c z układu Rh. Do czasu allogenicznego przeszczepienia KKM pacjent otrzymywał wielokrotnie ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych (UKKCz) o fenotypie: DCCee, K-. Pod koniec marca 2013 r. wykonano po kondycjonowaniu mieloablacyjnym zabieg przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej od dawcy niespokrewnionego o grupie krwi A RhD-(ujemny) o fenotypie: ccee z układu Rh oraz Kk z układu Kell. Dawczynią była kobieta, wieloródka. Badanie grupy krwi dawczynie wykonano w RCKiK we Wrocławiu, w tym badanie przeciwciał odpornościowych wykonano przy użyciu bardzo czułej mikrometody kolumnowej w pośrednim teście antyglobulinowym i stwierdzono brak przeciwciał odpornościowych do antygenów krwinek czerwonych.

W związku z obecnością u biorcy alloprzeciwciał odpornościowych skierowanych do antygeny obecnego na krwinkach czerwonych dawcy, po przeszczepieniu zdecydowano, zgodnie z wytycznymi [3, 4], o podawaniu UKKCz zgodnego w układzie ABO RhD+(dodatni) o fenotypie: CCee z układu Rh oraz K- z układu Kell lub RhD-(ujemny) o fenotypie: CCee, K-. Między +4. a +28. dobą po transplantacji przetaczano pacjentowi w odstępach 2-3-dniowych UKKCz. Łącznie przetoczono 14 jednostek UKKCz zgodnych w układzie ABO o fenotypie CCee z układu Rh oraz K- z układu Kell, w tym 7 jednostek RhD-(ujemny) i 7 jednostek RhD+(dodatni). W +28. dobie po allo-HSCT stwierdzono obecność antygeny c z układu Rh oraz antygeny K z układu Kell

(pochodzące od dawcy) oraz brak przeciwciał odpornościowych. W +57. dobie po allo-HSCT po podaniu w sumie 20 jednostek UKKCz o fenotypie: CCee z układu Rh, badanie serologiczne wykazało w surowicy obecność przeciwciał anti-C z układu Rh. Natomiast na krwinkach obecny antygen c oraz w niewielkich ilościach antygen C z układu Rh oraz antygen K z układu Kell. Wobec uzyskanych wyników zaprzestano podawania UKKCz o fenotypie CC i rozpoczęto transfuzje UKKCz A RhD-(ujemny) o fenotypie: ccee, K-. Zaprzestanie podawania UKKCz RhD+(dodatni) byłoby konieczne także w przypadku pojawienia się przeciwciał anti-D. W tym czasie u pacjenta doszło do rozwoju skórnej postaci choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GvHD; *Graft versus Host Disease*) oraz wzrostu liczby leukocytów. W +75. dobie po przeszczepieniu potwierdzono chimeryzm pełny szpiku, podano biorcy czynniki wzrostu dla linii granulocytarnej. W +96. dobie nastąpił zgon pacjenta z powodu udaru, zmian jelitowych oraz wątrobowych, co wskazywało na dalszy rozwój GvHD.

## Omówienie

W przedstawionym przypadku w +28. dobie nastąpiło obniżenie u biorcy KKM miana alloprzeciwciał odpornościowych klasy IgG anti-c skierowanych do antygenów na erytrocytach dawcy, co wskazuje na brak odpowiedzi ze strony układu odpornościowego pacjenta [5]. Miano tych przeciwciał nie wzrastało pomimo stymulacji nowotworzonymi krwinkami czerwonymi dawcy KKM o fenotypie cc.

Początek poprawy po allo-HSCT jest na ogół widoczny w ciągu 2 tygodni od zabiegu, natomiast trwała hematopoeza w ciągu 3-5 tygodni i zależy od namnażania komórek macierzystych [6]. Stwierdzenie przyjęcia przeszczepu nie oznacza jednak, że została zniszczona linia hematopoetyczna biorcy, która może wytworzyć zarówno krwinki czerwone, jak i teoretycznie odpowiadające im przeciwciała, mogące powodować hemolizę [7]. U niektórych biorców po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i przeszczepieniu KKM niektóre linie komórkowe wytwarzane są z opóźnieniem, co wiąże się z koniecznością substytucji składnikami krwi, a to z kolei powoduje problemy w badaniu antygenów i przeciwciał w pracowni immunoematologii oraz w formułowaniu wyniku grupy krwi.

Pojawiające się alloprzeciwciała odpornościowe anti-C skierowane do antygeny C na krwinkach czerwonych biorcy i krwinkach dawców krwi korelowały ze wzrostem liczby leukocytów, a w momencie jej spadku, przeciwciała te przestały być wykrywane bardzo czułą mikrometodą kolumnową. Przeciwciała anti-C powstały najprawdopodobniej po immunizacji dawczynie kolejnymi ciążami [8]. Podobne przeciwciała odpornościowe opisano u biorcy po allo-HSCT, co było wynikiem immunizacji dawcy [9]. Celem unikania komplikacji transfuzjologicznych w niektórych placówkach służby krwi na świecie kobiety wykluczają się z oddawania płytek krwi lub osocza do użytku klinicznego. Takie procedury nie są jednak stosowane standardowo w polskiej służbie krwi. W przypadku gdy dawcą KKM jest kobieta, dla biorcy mężczyzny częściej występuje też powikłanie w postaci GvHD [8, 10], co potwierdza opisany przypadek.

Prawdopodobieństwo wytworzenia przez biorcę przeciwciał odpornościowych skierowanych do antygenów na krwinkach dawcy jest niewielkie po stwierdzeniu GvHD, gdyż powikłanie to wskazuje na brak odpowiedzi ze strony układu odpornościowego biorcy.

Po allo-HSCT podaje się UKKCz o fenotypie dawcy, zakładając, że przeciwciała odpornościowe, które mogą się pojawić, będą pochodzić z limfocytów dawcy i będą skierowane do antygenów biorcy.

Pomimo niewielkiej liczby pacjentów, którzy wytworzyli przeciwciała odpornościowe po przeszczepieniu [11–14], aby skrócić czas oczekiwania na odpowiednie składniki krwi, oznaczane są oprócz antygenów układu Rh i Kell także inne klinicznie znaczące antygeny krwinek czerwonych zalecane przepisami transfuzjologicznymi. Ma to szczególne znaczenie dla pacjentów z niedokrwistością autoimmunohemolityczną w przypadku nagłego pogorszenia się parametrów życiowych.

## Wnioski

Badania immunoematologiczne wykonywane przy każdej próbie zgodności po allo-HSCT pozwoliły w opisanym przypadku na monitorowanie zanikania przeciwciał anti-c, pojawienie się antygeny c oraz wykrycie przeciwciał anti-C, co umożliwiło transfuzję właściwego acz niezgodnego w układzie Rh Koncentratu Krwinek Czerwonych. Przeprowadzanie regularnych badań z zakresu immunologii transfuzjologicznej po allo-HSCT pozwala na wczesne wykrycie przeciwciał i dobranie odpowiedniego składnika krwi, co zapobiega powikłaniom oraz wzmożonej hemolizie spowodowanej obecnością przeciwciał odpornościowych.

## Wkład autorów/Authors' contributions

LP-M – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, analiza statystyczna, przygotowanie pracy, przygotowanie literatury. MS-N – koncepcja pracy, analiza statystyczna, interpretacja danych, przygotowanie pracy.

## Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

## Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

## Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Franchini M, Gandini G, Aprili G. Non-ABO red blood cell alloantibodies following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1169–1172.
- [2] Gale RP, Butturini A. Transplants of blood-derived hematopoietic cells. *Bone Marrow Transplant* 1990;5 (Suppl 1):2–4.
- [3] Lapiere V, Kuentz M, Tiberghien P. Allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation: guidelines for red cell immuno-hematological assessment and transfusion practice. *Société Française de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant* 2000;25:507–512.
- [4] Michalewska B. Immunologia transfuzjologiczna krwinek czerwonych. Obowiązujące badania u krwiodawców, pacjentów i u kobiet ciężarnych wykonywane lub/i nadzorowane przez centra. W: Łętowska M, red. Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi. Warszawa: Instytut Hematologii i Transfuzjologii; 2014. p. 321–420.
- [5] Fabijańska-Mitek J, Nowak J. Immunogenetyczne podstawy doboru dawców oraz przeszczepiania komórek krwiotwórczych i narządów, 1st ed., Warszawa: Oinpharma; 2007.
- [6] Friedberg RC. Przetaczanie krwi a przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych. W: Mintz PD, red. Leczenie krwi. Zasady postępowania klinicznego. Warszawa: Sekcja Transfuzjologiczna Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów; 2001. p. 247–278.
- [7] Hows J, Beddow K, Gordon-Smith E, et al. Donor-derived red blood cell antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1986;67:177–181.
- [8] Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, Appelbaum F, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:962–968.
- [9] Schwartz D, Gotzinger P. Immune-haemolytic anaemia (IHA) after solid organ transplantation due to rhesus antibodies of donor origin: Report of 5 cases. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1992;30:367–369.
- [10] Misterska M, Rosińska-Więckowicz A, Emerle A, Żaba R. Progresja choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u chorego po przeszczepieniu szpiku kostnego z powodu przewlekłej białaczki szpikowej – opis przypadku. *Postepy Dermatol Alergol* 2008;4:184–194.
- [11] Perseghin P, Balduzzi A, Galimberti S, et al. Red blood cell support and alloimmunization rate against erythrocyte antigens in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32: 231–236.
- [12] Ting A, Pun A, Dodds AJ, Atkinson K, Biggs JC. Red cell alloantibodies produced after bone marrow transplantation. *Transfusion* 1987;27:145–147.
- [13] Tasaki T, Sasaki S, Gotoh K, et al. Multiple red blood cell antibodies produced by donor B lymphocytes after ABO – matched allogeneic bone marrow transplantation. *Transf Sci* 1999;20:121–127.
- [14] Gandini G, Franchini M, de Gironcoli M, et al. Detection of an anti-RhD antibody 2 years after sensitization in a patient who had undergone an allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:457–459.