

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

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Kazuistyka/Case report

Przypadek 12-letniego chłopca z ostrą białaczką limfoblastyczną po zgodnym w układzie ABO allo-HSCT, u którego wykryto obecność przeciwciał klasy IgG o swoistości anty-A₁



The case report of 12-year-old boy with acute lymphoblastic leukemia after ABO-compatible allo-HSCT, which is found the presence of IgG antibodies with specificity of anti-A₁

A. Janusz^{1,*}, J. Janusz¹, G. Domagała¹, J. Skowrońska¹, A. Grajewska^{1,2}, B. Drybańska¹, U. Świnder²

¹Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa Katowice, Dyrektor: dr n. med. Stanisław Dyląg, Katowice, Polska

²Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 ŚUM w Katowicach, Dyrektor: dr n. med. Dariusz Budziński, Zabrze, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 10.07.2015

Zaakceptowano: 16.07.2015

Dostępne online: 23.07.2015

Słowa kluczowe:

- allogeniczne przeszczepianie komórek krwiotwórczych
- badania immunohematologiczne
- biorca
- dawca
- transfuzja krwi
- przeciwciała klasy IgG

S T R E S Z C Z E N I E

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy wskazują na potrzebę wykonania badań immunohematologicznych surowicy dawcy/biorcy nie tylko z krwinkami wzorcowymi grupy krwi O, ale także z krwinkami grupy krwi A₁, w przypadku istnienia zgodności w układzie ABO pomiędzy biorcą i dawcą komórek krwiotwórczych o grupie krwi A i AB.

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

* Adres do korespondencji: Pracownia Konsultacyjna, Dział Immunologii Transfuzjologicznej, Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa Katowice, ul. Raciborska 15, 40-074 Katowice, Polska. Tel.: +48 32 2087332.

Adres email: ola.janusz@vp.pl (A. Janusz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.07.006>

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

A B S T R A C T

Keywords:

- Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation
- Immunohematological investigation
- Recipient
- Donor
- Blood transfusion
- IgG antibody

This review suggested that if there is compatibility ABO between recipient and donor, immunohematological research before allo-HSCT (when blood is A and AB group) should also include the research of the serum donor with A₁ group red blood.

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

Wstęp

Niezgodność grupy krwi w układzie ABO pomiędzy biorcą i dawcą nie jest przeciwwskazaniem do allo-HSCT (allo-HSCT; *allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*). Wyróżnia się dużą, małą lub jednocześnie dużą i małą niezgodność w układzie ABO. O przynależności do poszczególnych niezgodności ABO decyduje obecność przeciwciał anty-A i/lub anty-B w surowicy dawcy/biorcy oraz odpowiednich antygenów A lub/i B na krwinkach czerwonych dawcy/biorcy [1–3].

Diagnostyka immunohematologiczna u chorych po allo-HSCT ma na celu wykrycie obecności przeciwciał obecnych w surowicy i/lub na krwinkach czerwonych biorcy, które mogą mieć znaczenie kliniczne. Ważną rolę odgrywa monitorowanie zmian grupy krwi z typu biorcy na typ dawcy, mogące odzwierciedlać przyjmowanie lub odrzucanie przeszczepu oraz pojawianie się wznowy choroby. W prawidłowo przebiegającym allo-HSCT dochodzi do całkowitego zaniku krwinek czerwonych typu biorcy, przy równoczesnym pojawianiu się w organizmie biorcy krwinek typu dawcy [4].

Cel

Celem pracy było ustalenie przyczyn problemów immunohematologicznych, które wyniknęły podczas doboru krwi do transfuzji u 12-letniego chłopca z ostrą białaczką limfoblastyczną po zgodnym w układzie ABO allo-HSCT.

Materiał i metody

Materiał do badań stanowiła surowica i krwinki czerwone pacjenta przed przetoczeniem i 329 dni po zgodnym w układzie ABO allo-HSCT. Specjalistyczne badania immunohematologiczne wykonano z zastosowaniem metody próbkiowej oraz mikrometody kolumnowej.

Wyniki

Przed allo-HSCT u biorcy oznaczono grupę krwi: AB RhD+ i fenotyp: DCcEe kk. W surowicy nie stwierdzono obecności alloprzeciwciał odpornościowych skierowanych do

antygenów krwinek czerwonych i białych. Na krwinkach czerwonych wykryto immunoglobuliny klasy IgG niespełniające kryteriów autoprzeciwciał. Dawca przeszczepu miał grupę krwi: AB RhD+ oraz fenotyp: DC^wCCee kk.

Podczas doboru krwi dla biorcy 329 dni po allo-HSCT uzyskano dodatnią próbę krzyżową z próbką krwi dawcy grupy AB RhD+ (AHG 2+), przy ujemnym screeningu przeciwciał. Reakcja z odczynnikiem monoklonalnym anty-A była słabo dodatnia (1+), a surowica biorcy aglutynowała krwinki wzorcowe grupy krwi A₁. W związku z tym u biorcy wykonano specjalistyczne badania immunohematologiczne mające na celu oznaczenie grupy i podgrupy krwi, określenie klasy przeciwciał anty-A₁ obecnych w surowicy oraz wykrycie na krwinkach czerwonych obecności autoprzeciwciał lub immunoglobulin klasy IgG.

Uzyskano następujące wyniki:

1. Grupa krwi: AB RhD+, DC^wCCee kk, ze słabą aglutynacją (1+) krwinek pacjenta z odczynnikami monoklonalnymi anty-A oraz silną aglutynacją (4+) z odczynnikami monoklonalnymi anty-B i anty-D. Krwinki pacjenta nie były aglutynowane przez odczynnik anty-A₁ (dolichotest), co wykluczyło obecność podgrupy krwi A₁.
2. Surowica aglutynowała krwinki wzorcowe grupy A₁, nie aglutynowała krwinek wzorcowych grupy: O, A₂ oraz B zarówno w teście solnym, jak i w testach antyglobulinowych (AHG i IgG).
3. W surowicy nie stwierdzono obecności przeciwciał odpornościowych skierowanych przeciwko antygenom krwinek czerwonych spoza układu ABO. Wykryto przeciwciała o swoistości anty-A₁ klasy IgG.
4. Bezpośredni test antyglobulinowy (BTA) był dodatni z odczynnikiem anty-IgG (1+), eluat z kwaśną glicyną nie wykazał aktywności zarówno z krwinkami wzorcowymi grupy O, jak i A₁. Na krwinkach pacjenta wykryto immunoglobuliny klasy IgG niespełniające kryteriów autoprzeciwciał.

Wnioski

Analizując fenotyp układu Rh biorcy przed i po allo-HSCT, można wnioskować, że w jego krążeniu występowały tylko krwinki czerwone typu dawcy, czyli DC^wCCee kk. Ponieważ u pacjenta stwierdzono wznowę jądrową, nie jest wykluczone, że krwinki czerwone biorcy przeszczepu zostały zniszczone przez obecne w jego krążeniu przeciwciała o swoistości anty-A₁ pochodzące od dawcy allo-HSCT.

U pacjenta w 329. dniu po zgodnym w układzie ABO allo-HSCT stwierdzono osłabienie ekspresji antygeny A z układu ABO oraz wykryto obecność przeciwciał anti-A₁ klasy IgG. Osłabienie ekspresji antygeny A mogło być spowodowane depresją tego antygeny w przebiegu wznowy choroby, co jest obserwowane u chorych z białaczką. Obecność przeciwciał anti-A₁ klasy IgG mogła być związana ze stymulacją powstających *de novo* limfocytów dawcy przez antygeny krwinek czerwonych biorcy lub/i dawców składników krwi.

Z uwagi na fakt, że pacjentom poddanym zabiegowi przeszczepiania komórek krwiotwórczych przetacza się wyłącznie napromieniowane i ubogoleukocytarne komórkowe składniki krwi (NUKKCz, NUKKP), nie istnieje potencjalne zagrożenie przetoczenia immunokompetentnych limfocytów dawcy, które mogłyby być zdolne do rozpoznania obcych antygenów biorcy/dawcy, proliferacji i wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom biorcy/dawcy.

Zakładając, że dawca allo-HSCT miał grupę krwi AB ze słabą ekspresją antygeny A lub podgrupę A₂B bądź w przebiegu wznowy choroby doszło do depresji antygeny A obecnego także na powstałych *de novo* erytrocytach dawcy, obecność w surowicy biorcy przeciwciał klasy IgG o swoistości anti-A₁ mogłyby tłumaczyć następujące hipotezy:

1. Pobudzenie pierwotnej odpowiedzi immunologicznej, w przypadku transferu komórek prezentujących antygen (APC; *Antigen Presenting Cells*) dawcy, które prezentując antygen A₁ biorcy przeniesiony wraz z przeszczepem limfocytom dawcy, mogły immunologicznie je pobudzić. Źródłem antygeny A₁, odpowiadającego za immunizację mogły być krwinki czerwone dawców pochodzące z przetaczanych koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) w okresie potransplantacyjnym.
2. Udział wtórnej odpowiedzi immunologicznej, gdzie źródłem przeciwciał mogły być limfocyty „pasażerskie” dawcy i przeniesienie wraz z nimi pamięci immunologicznej, w przypadku wcześniejszego uodpornienia dawcy antygenem A₁ (transfuzja lub/i ciąża).
3. Aktywacja limfocytów dawcy powstających *de novo* w organizmie biorcy przez krwinki czerwone A₁ dawców krwi lub biorcy, pojawiające się wskutek wznowy białaczki.

Uzyskane wyniki pozwoliły na dobór odpowiedniej grupy krwi przetaczanych składników krwi. Biorcy dobrano napromieniowany ubogoleukocytarne koncentrat krwinek czerwonych (NUKKCz) grupy krwi B RhD+, o fenotypie DCCee kk, ze względu na słabą ekspresję antygeny A oraz obecność przeciwciał klasy IgG o swoistości anti-A₁. W ciągu kolejnych tygodni dobrano dla pacjenta kolejne 11 jednostek NUKKCz grupy krwi B RhD+, po których nie wystąpiły żadne potransfuzyjne niepożądane objawy kliniczne.

Sugeruje się, aby w przypadku istnienia zgodności w układzie ABO pomiędzy biorcą i dawcą komórek krwiotwórczych o grupie krwi A i AB testy immunohematologiczne

przed allo-HSCT obejmowały badanie surowicy dawcy/biorcy nie tylko z krwinkami wzorcowymi grupy krwi O, ale także z krwinkami grupy krwi A₁. Umożliwiłyby to być może wykrycie obecności przeciwciał anti-A₁ klasy IgG, co jest istotne podczas doboru odpowiedniej grupy krwi do transfuzji.

Wkład autorów/Authors' contributions

AJ, JJ, GD, AG, UŚ – wykonanie badań, koncepcja pracy, przygotowanie pracy, przygotowanie literatury, zebranie danych i interpretacja, zebranie piśmiennictwa. BD, JS – krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej.

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.

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Konuma T, Kato S, Ooi J, et al. Effects of ABO blood group incompatibility on the outcome of single-unit cord blood transplantation after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:577-592.
- [2] Cohn CS. Transfusion support issues in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer Control* 2015;22(1):52-59.
- [3] 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*. wydanie III, Warszawa: IHiT; 2014. p. 323-420.
- [4] Janusz A, Janusz J, Kondera-Anasz Z. Badania immunohematologiczne układu czerwono-krwinkowego związane z allogenicznym przeszczepem komórek hematopoetycznych. *Acta Haematol Pol* 2002;33(3): 301-307.