

Patiënte met kruisproblemen door antistoffen tegen k bij een hemorrhagische shock

Auteurs M.V. Lukens, R. Bossink, A.H.M. Huistede–Oude Heuvel, E. Adema, J.T. Winkelhorst, A. Ozdemir en J. Slomp

Trefwoorden Complex antistofidentificatiepanel, anti-k, hemorrhagische shock, papaïne

Samenvatting

Een 72-jarige patiënte met een volledig positief identificatiepanel en negatieve autocontrole heeft een acute transfusiebehoefte voor erythrocyten. Dit artikel beschrijft de diagnostiek, klinische status en afwegingen die gemaakt zijn bij een patiënte met een acute transfusiebehoefte en het niet

direct beschikbaar zijn van compatibele erythrocytenconcentraten. Tijdig en goed overleg tussen de klinisch chemicus, behandelend arts en Sanquin over de mogelijkheden, de klinische situatie en het tijdspad voor uitgifte van erythrocytenconcentraten is essentieel in een dergelijke situatie.

(Tijdschr Bloedtransfusie 2011;4:106-10)

Inleiding

In een acute situatie met een urgente behoefte aan erythrocytenconcentraten is het van belang zo snel mogelijk compatibele eenheden te kunnen selecteren. Complexe resultaten van het antistofidentificatiepanel kunnen problemen geven met de identificatie van klinisch belangrijke antistoffen en extra tijdskosten. In een acute situatie is deze tijd niet altijd beschikbaar en dan moeten risico's van incompatibele transfusie en uitstellen van transfusie tegen elkaar afgewogen worden. We beschrijven hier een casus van een patiënte met een urgente noodzaak voor erythrocytenconcentraten en een complex antistofidentificatiepanel en de overwegingen uitgezet tegen de tijd.

Casus

Een 72-jarige vrouw presenteerde zich op de spoedeisende hulp (SEH) van ons ziekenhuis met een femur fractuur links na een val. Ter correctie van de fractuur werd besloten om chirurgisch, na gesloten repositie van de fractuur, een intra-medullaire osteosynthese te verrichten met behulp van een verlengde gamma-nail. Bij de pre-operatieve screening was de patiënte hemodynamisch stabiel en had een adequaat Hb (Hb 8,5 mmol/l). Vanwege het verwachte geringe bloedverlies werd er bij de pre-operatieve screening geen antistofscreening en bloedgroep aangevraagd.

Dag 1 - 09:42 uur

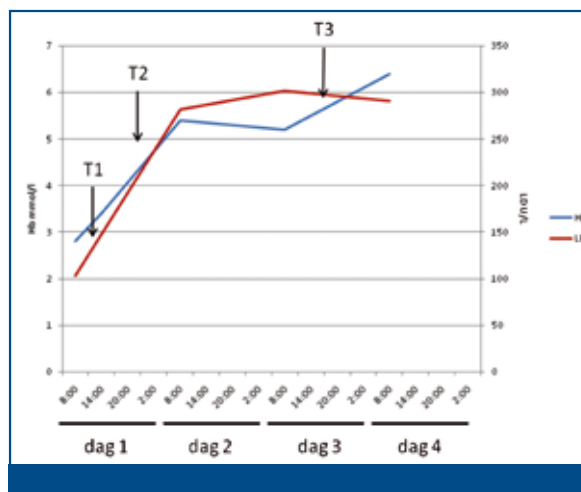
Een dag na operatiekamer (OK) werd bij routine controle van de patiënte een reële Hb van 2,8 mmol/l (Hct 0,14) gemeten waarop de arts 2 erythrocytenconcentraten aanvraagde. Bij het bloedtransfusielaboratorium was de patiënte uit 2004 bekend met bloedgroep 0-RhD-negatief, een negatief antistofidentificatiepanel, maar met een positieve autocontrole. Deze positieve autocontrole werd veroorzaakt door een (auto) anti-I. Destijds heeft de patiënte een adequate Hb-stijging van 5,9 naar 8,2 mmol/l op een transfusie van 2 erythrocytenconcentraten (welke homozygoot k waren) zonder tekenen van klinische of laboratoriumaanwijzingen voor hemolyse.

De bloedgroep van de patiënte werd bevestigd als 0-RhD-negatief, de irregulaire antistofscreening met 'low ionic strength solution' LISS/Coombs-kolomtechniek gaf 3+ reacties op alle cellen. Het 11-cels antistofidentificatiepanel in Coombs-kolomtechniek gaf eveneens 3+ reacties op alle cellen met een negatieve autocontrole. Ter bevordering van de antistofidentificatie werd ook een 11-cels panel van met papaïne behandelde cellen ingezet. Deze wordt in tegenstelling tot de onbehandelde cellen ingezet met de NaCl-kolomtechniek. Deze cellen gaven geen reacties met het serum van de patiënt. In verband met het lage Hb en complexe identificatiepanel werd er door de klinisch chemi-

cus contact opgenomen met de aanvragende arts om een beleid op te stellen. Ondanks het Hb van 2,8 mmol/l had de patiënte aanvankelijk goede tensies, geen cardiale klachten en (eigen) adequate diuresis. Er werd gedacht aan vasculair letsel. Het inbrengen van een gamma-nail is een volledig percutane ingreep, mogelijk is het vasculaire letsel ontstaan tijdens deze ingreep. Het is echter ook denkbaar dat het vasculaire letsel reeds is ontstaan ten gevolge van het inwerkend geweld van de fractuurdelen in de weke delen en dat het is gaan bloeden na (gesloten) repositie van de fractuur. Op basis van deze gegevens werd afgesproken dat het laboratorium 1 uur de tijd zou krijgen om zo compatibel mogelijke erythrocytenconcentraten te selecteren. Echter mocht er binnen het uur een verslechtering van de situatie optreden bij de patiënt, dan werd er eerder contact opgenomen en werden de op dat moment meest compatibele erythrocytenconcentraten geselecteerd. De selectie van deze concentraten vond plaats op basis van het dan bekende fenotype van de patiënte om daarbij de meest compatibele concentraten te kunnen selecteren.

Differentiaal diagnostisch werd er bij dit resultaat van het 11-cels identificatiepaneel gedacht aan: 1. antistof tegen een hoogfrequent antigeen, 2. (auto) anti-I waar patiënte in het verleden mee bekend was, 3. een combinatie van antistoffen, 4. reactie tegen reagentia van de panelerythrocyten, en 5. pseudo-agglutinatie.¹

Om de identificatie van de antistof(fen) te vergemakkelijken en zo snel mogelijk zo compatibel mogelijk te kunnen transfunderen werd het fenotype van de patiënte bepaald. Hieruit bleek dat ze alloantistoffen kon vormen tegen C, D, E, Fy(b) of Jk(a). Omdat patiënte K-positief was, werd er ook gedacht aan de aanwezigheid van een antistof tegen het hoogfrequente k. Op basis van het identificatiepaneel en een extra k-negatieve cel waar geen reactie op was, was de anti-k zeer waarschijnlijk maar nog niet bewezen. Alhoewel de autocontrole negatief was, werd besloten om gelijktijdig de eerder aanwezig anti-I uit te sluiten. Hiervoor werd gebruik gemaakt van erythrocyten uit een navelstreng. Erythrocyten uit een navelstreng zijn i-positief en I-negatief. In de loop van de tijd neemt de expressie van I toe en na 18 maanden is deze vergelijkbaar met een volwassene.² Uit de indirecte antiglobine test bij 37°C bleek dat de anti-I niet verantwoordelijk was voor de positieve antistofscreening, maar dat er een IgG-antilichaam actief bij 37°C aanwezig was.



Figuur 1. Tijdspad erythrocytentransfusie en hemolyse.

Ondanks positieve kruisproef en DAT 2+ IgG na transfusie van ongekruiste eenheden (T1) waren er geen klinische symptomen van hemolyse. De laboratoriumuitslagen lieten geen relevante hemolyse zien. LD licht verhoogd, bilirubine <17 $\mu\text{mol/l}$ en haptoglobine 1,1 g/l (ref. 0,3 – 2,0 g/l). T 1, 2 en 3 is tijdstip van transfusie met erythrocytenconcentraat.

Dag 1 - 11:10 uur

Na 45 minuten verslechterde de klinische situatie van de patiënte en werd ze hemodynamisch instabiel met dreigend nierfalen. De patiënte werd overgebracht naar de radiologie ten behoeve van een angiografie. Er werd een bloeding gevonden van de zijtak van de arteria hypogastrica sinistra. Deze werd succesvol gecoidd waarop de patiënte werd opgenomen op de intensive care voor verdere ondersteuning en stabilisatie. Aangezien de antistofidentificatie nog niet was voltooid en er geen tijd meer beschikbaar was voor een kruisproef, is in onderling overleg tussen de intensivist en klinisch chemicus besloten, 2 erythrocytenconcentraten ongekruist toe te dienen (zie *Figuur 1*, T1). Deze 2 eenheden waren Rhesuscompatibel (cde/cde, Fy(b)/Jk(a)-negatief, echter ook K-negatief en k-positief (kk). De toediening van deze eenheden gaf een minimale Hb-stijging van 0,5 mmol/l. De intensivist werd gewaarschuwd voor mogelijke hemolytische transfusiereacties, vanwege de 2+ reacties in de kruisproef die achteraf was uitgevoerd. De patiënte werd hierop behandeld met prednison, optimale hydratatie en de mogelijke hemolyse werd vervolgd met behulp van haptoglobine, bilirubine en lactaatdehydrogenase (LDH).

Dag 1 - 11:20 uur

Vanwege de verdenking op een anti-k werd contact opgenomen met Sanquin voor 0-RhD-negatieve,

Tabel 1. Uitgevoerde analyses.

Test	Resultaat	Interpretatie
LISS/Coombs panel	3+ reacties alle cellen, negatieve autocontrole	combinatie van alloantistoffen of reactie tegen hoogfrequent antigeen
papainepanel	geen reacties	alloantistof tegen papaine gevoelig antigeen
fenotypering	c/d/e/K/Fy(a)/Jk(b)/M/N/S/s	mogelijk alloantistof tegen C/D/E/k/Fy(b) of Jk(a)
navelstrengbloed	3+ reactie (IgG)	(auto) anti-I onwaarschijnlijk
k-negatieve cel	geen reacties	waarschijnlijk anti-k

k-negatieve erythrocytenconcentraten. Aangezien op dit moment de anti-k nog niet formeel bewezen was, alle andere antistoffen nog niet uitgesloten waren en er een onverwacht negatief papainepanel was, werd er ook materiaal naar Sanquin Noordoost opgestuurd voor de verdere diagnostiek. Tegelijkertijd werd de k-fenotypering uitgevoerd en werden extra k-negatieve testerythrocyten ingezet. Met deze cellen en informatie kon de allo anti-k worden bewezen en de overige klinisch belangrijke alloantistoffen worden uitgesloten (zie *Tabel 1*, uitgevoerde analyses). In een evaluatie door Sanquin bleken de k-antistoffen wel positief te reageren in een indirecte antiglobulinetest met enzymbehandelde cellen in zowel een LISS/Coombs-kolomtechniek als een buisjesmethode (Coombstechniek).

In de voorraad Sanquin was 1 0-RhD-negatief, k-negatief erythrocytenconcentraat aanwezig in Rotterdam. Dit concentraat kon echter nog niet worden vrijgegeven vanwege de nog lopende NAT-testen. In Groningen waren 2 0-RhD-positieve, k-negatieve erythrocytenconcentraten aanwezig, maar deze waren gereserveerd voor een andere patiënt. Wel waren er een aantal 0-RhD-negatieve, k-negatieve erythrocytenconcentraten aanwezig in de Sanquin Bank of Frozen Blood (SBFB).

Overleg tussen Sanquin Noordoost, de intensivist en de klinisch chemicus resulteerde in het besluit 2 erythrocytenconcentraten uit de SBFB aan te vragen en toe te dienen zodra deze beschikbaar waren. Het erythrocytenconcentraat uit Rotterdam werd naar Enschede getransporteerd en zodra de eenheid vrijgegeven kon worden, was deze beschikbaar voor transfusie. De 2 erythrocytenconcentraten uit Groningen werden voor noodgevallen achter de hand gehouden. Daarnaast begon Sanquin met het oproepen van 0-RhD-negatieve, k-negatieve donoren en sparen van 0-RhD-negatieve, k-negatieve erythro-

cytenconcentraten. Er werd afgesproken dat uitgave van de eenheden aan de patiënte alleen gebeurde in overleg met de klinisch chemicus, zodat in alle wisselende diensten er tenminste 1 persoon was die continu geïnformeerd was.

Dag 1 - 21:55 uur

De 2 eenheden uit de SBFB waren 's avonds beschikbaar in Enschede en werden daarop meteen toegediend aan de patiënte. Haar status verbeterde aanzienlijk en het Hb steeg van 3,4 mmol/l naar 5,3 mmol/l (zie *Figuur 1*, T2).

Dag 3 - 08:15 uur

Twee dagen later werd de patiënte opnieuw hemodynamisch instabiel met dalende tensie en tachycard ondanks het stabiele Hb van 5,3 mmol/l. Daarop werd het ondertussen vrijgegeven erythrocytenconcentraat uit Rotterdam toegediend. Het Hb steeg hierdoor van 5,3 naar 6,2 mmol/l met een significante verbetering van de klinische situatie (zie *Figuur 1*, T3).

Dag 4 - 16

In de daarop volgende 4 dagen traden geen complicaties meer op en werd de patiënte zonder verdere transfusies overgeplaatst van de intensive care naar de chirurgische verpleegafdeling. Na een verder herstel van 12 dagen op de verpleegafdeling kon de patiënte klinisch goed hersteld en met een adequaat Hb zonder verdere transfusies ontslagen worden uit het ziekenhuis. Inmiddels gaat het prima met patiënte, de fractuur is geconsolideerd en zij loopt volledig belast zonder hulpmiddelen.

Beschouwing

Een volledig positief 11-cels identificatiepanel met 3+ reacties en een negatieve autocontrole kan zorgen voor problemen van de antistofidentificatie.



Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een incompatibele transfusie is in bepaalde gevallen te verkiezen boven het achterwege laten of vertragen van een transfusie. Een goede klinische en laboratoriumbewaking is dan wel noodzakelijk.
2. Het laboratorium moet zorgen voor een goede en tijdige communicatie met de behandeld arts en indien nodig Sanquin.
3. Duidelijke afspraken met vaste contactpersonen zorgt voor een constant en eenduidig beleid.
4. Bij een positief LISS/Coombs-panel en een negatief papaiënepanel in een directe zouttechniek kunnen antistoffen uit het Kell-systeem niet uitgesloten worden.

Een antistof tegen een hoogfrequent antigeen of een combinatie van antistoffen staat dan hoog in de differentiaal diagnose.¹ Bij deze casus werd vanwege de aanwezigheid van een anti-I in het verleden overwogen of een (auto-) anti-I mogelijk verantwoordelijk was voor deze reacties. De negatieve autocontrole maakte de (auto) anti-I echter onwaarschijnlijk. Anti-I is vaak een IgM-autoantistof, aanwezig bij de meeste gezonde personen en alleen reactief bij lagere temperaturen (4°C). Met name na *Mycobacterium pneumonia*-infecties kunnen transiente IgM-anti-I-antistoffen voorkomen, die reactief zijn bij hogere temperaturen (30°C).² Ook bij pseudoagglutinatie kan het antistofidentificatiepanel geheel positief zijn, hierbij is echter ook de autocontrole positief. Ook de mogelijkheid van een reactie tegen reagentia van de panel erythrocyten werd overwogen. Door de testerythrocyten te wassen met fysiologisch zout kunnen deze reacties worden uitgesloten. Op basis van deze gegevens werd daarom gedacht aan een combinatie van antistoffen of een antistof tegen een hoogfrequent antigeen. Het volledig negatieve papaiënepanel maakte een antistof tegen een hoogfrequent antigeen onwaarschijnlijker. Het fenotype K (positief) van de patiënte gaf verdenking op een anti-k. Het volledig negatieve panel van met papaiëne behandelde cellen zorgde echter voor verwarring. Papaiënebehandeling verwijdert de Duffy- en MNSs-antigenen van de erythrocyten en zorgt in het algemeen voor versterking van de reacties tegen het Rhesus-, Kell- en Kidd-systeem.³ Een evaluatie door Sanquin van 9 verschillende sera met anti-k liet wisselend positieve reacties zien in de NaCl-kolomtechniek met papaiëne behandelde cellen. Deze antisera reageerden altijd positief met enzym-behandelde cellen in een kolomtechniek met anti-humaanglobulinereagens. De oorzaak hiervan

is niet geheel duidelijk, maar negatieve reacties van antistoffen tegen het Kell-systeem vinden wij vaker met papaiëne behandelde cellen. Deze negatieve reacties kunnen mogelijk verklaard worden door een verminderde affiniteit van de anti-k/K-antistoffen en waarbij de directe assay te ongevoelig is voor deze anti-k/K-antistoffen. Daarnaast is het mogelijk dat voornamelijk anti-k/K IgM-componenten verantwoordelijk zijn voor de agglutinatie in de papaiëneassay. Patiënten waarbij de anti-k/K al eerder in het verleden gevormd is, zullen voornamelijk anti-k/K IgG-antistoffen hebben en daardoor een negatief resultaat geven in de papaiëneassay. Bovendien als het LISS/Coombs-panel naast een papaiënepanel wordt gezet, worden 2 verschillende technieken met elkaar vergeleken - een indirecte antiglobulinetest (Coombs) versus een directe test (NaCl) - waardoor de resultaten niet direct met elkaar vergeleken kunnen worden. Echter uit onze eigen praktijkervaring blijkt dat een papaiënepanel een toegevoegde waarde heeft naast een LISS/Coombs-panel met complexe resultaten. Vanwege de acute situatie waren er geen compatibele erythrocytenconcentraten direct beschikbaar voor transfusie. Er werden daarom 2 erythrocytenconcentraten toegediend die een 2+ reactie gaven in de kruisproef. Antistoffen uit het Kell-systeem zijn in het algemeen IgG-antistoffen, reageren voornamelijk in een indirecte antiglobulinetest en staan bekend om de sterke hemolytische transfusiële reacties en hemolytische ziekte van de pasgeborene.⁴ De intensivist werd gewaarschuwd voor de mogelijke transfusiële reacties. De 2 erythrocytenconcentraten gaven een minimale stijging van het Hb (0,5 mmol/l). Opmerkelijk was dat er ondanks de incompatibiliteit geen klinische symptomen van een transfusiële reactie waren. Ook de laborator-

umuitslagen lieten geen tekenen van significante hemolyse zien. Er was een licht verhoogd lactaat-dehydrogenase (LD), echter het totale bilirubine bleef gedurende de opname <17 µmol/l en ook het haptoglobine was 18 uur na transfusie van de incompatibele eenheden met 1,1 g/l binnen de referentiewaarden van 0,3-2,0 g/l (zie *Figuur 1*, pagina 107). Gedurende de opname bleef de haptoglobine-waarde schommelen tussen de 0,9 en 1,3 g/l. Zeer waarschijnlijk is de LD-stijging voornamelijk toe te schrijven aan een andere oorzaak dan hemolyse. De casus van deze patiënte verliep over meerdere dagen, met daarbij wisselingen in de diensten van zowel de kliniek als het laboratorium. Hierbij bestaat de kans dat er verwarring optreedt over het te volgen beleid en het onduidelijk is welke erythrocytenconcentraten gereserveerd waren en wanneer deze zouden worden uitgegeven. Hierop is afgesproken dat de intensivist en klinisch chemicus die vanaf het begin bij deze casus betrokken waren verantwoordelijk zouden zijn voor het beleid en uitgifte van erythrocytenconcentraten. Daarnaast was er binnen Sanquin op het immunohematologische diagnostiek (IHD)-laboratorium 1 aanspreekpunt en werd er gezorgd voor een goede overdracht tussen de KCD-artsen.

In de acute fase kan het lastig zijn om compatibele eenheden te selecteren voor patiënten met antistoffen tegen hoogfrequente antigenen en complexe resultaten in het identificatiepanel. Een tijdige en goede communicatie met zowel de behandelend arts als Sanquin door het laboratorium zorgt voor duidelijkheid over de mogelijkheden en het tijdspad.

Referenties

1. Overbeeke MA, Vreeswijk NJ, Ligthart PC, Meulenbroek AJ. *Erythrocyten serologie 3e versie*. 2009, Stichting Sanquin Bloedvoorziening.
2. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Bloodtransfusion in clinical medicine*. 11th edition. 2005, Blackwell Publishing.
3. Reid ME, Lomas-Francis C. *The blood group antigen facts-book*. 2th edition 2004, Elsevier Academic Press.
4. Daniels G, Hadley A, Green CA. *Causes of fetal anemia in*

hemolytic disease due to anti-K. *Transfusion* 2003;43:115-6.

Ontvangen 8 juli 2011, geaccepteerd 18 augustus 2011.

Correspondentieadres

Dhr. dr. M.V. Lukens, klinisch chemicus in opleiding
Mw. R. Bossink, speciaal analist bloedtransfusie
Mw. A.H.M. Huistede-Older Heuvel, speciaal analist
bloedtransfusie
Mw. dr. J. Slomp, klinisch chemicus

Medisch Spectrum Twente
Klinische Chemisch Laboratorium
Postbus 50.000
7500 KA Enschede
Tel.: 053 487 3400
E-mailadres: m.lukens@mst.nl

Dhr. drs. J.T. Winkelhorst, chirurg/traumatoloog

Medisch Spectrum Twente
Afdeling Chirurgie
Postbus 50.000
7500 KA Enschede

Dhr. drs. A. Ozdemir, anesthesioloog/intensivist

Intensive Care

Mw. E. Adema, hoofd IHD-laboratorium

Sanquin Bloedbank Noordoost
IHD-laboratorium
Postbus 1191
9701 BD Groningen

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.