

# Anafylaxie op bloedtransfusie: een zeldzame complicatie van IgA-deficiëntie

Anaphylaxis to blood transfusion: a rare complication of IgA deficiency

dr. B. van Erven<sup>1</sup>, dr. M.C.J. Bosman<sup>2</sup>, dr. P.H.M. Kuijper<sup>3</sup>, dr. L.W. Tick<sup>4</sup>, dr. L. Nieuwenhuizen<sup>4</sup>

## SAMENVATTING

Anafylactische transfusiereacties zijn zeldzaam, maar vormen een belangrijke oorzaak van transfusie-gerelateerde morbiditeit. Deze snel verlopende allergische reacties worden, naast eventuele allergische huidverschijnselen, gekenmerkt door systemische (respiratoire, cardiovasculaire of gastro-intestinale) verschijnselen. In het merendeel van de gevallen wordt, ondanks immunologisch onderzoek, geen oorzaak vastgesteld. Een mogelijke oorzaak voor het optreden van dit type transfusiereactie is ernstige IgA-deficiëntie met aanwezigheid van antistoffen tegen IgA. Hoewel dit fenomeen reeds in 1968 voor het eerst werd beschreven, is de pathogenese niet opgehelderd en staat de rol van anti-IgA de laatste jaren steeds meer ter discussie. Niet elk individu met IgA-deficiëntie heeft antistoffen en zelfs in de aanwezigheid van anti-IgA zal niet altijd een anafylactische transfusiereactie optreden. Desondanks is diagnostiek naar aanwezigheid van IgA-deficiëntie en/of antistoffen tegen IgA geïndiceerd bij patiënten die een anafylactische transfusiereactie hebben doorgemaakt. Toekomstige IgA-gerelateerde anafylaxie kan worden voorkomen door toediening van bloedproducten die (nagenoeg) vrij zijn van IgA (gewassen erythrocyten; trombocyten en plasma van IgA-deficiënte donoren).

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:244-8)

## SUMMARY

Anaphylactic transfusion reactions are rare, but comprise an important cause of transfusion-related morbidity. These quickly evolving allergic reactions are, in addition to potential allergic skin sequelae, characterized by systemic (respiratory, cardiovascular or gastro-intestinal) symptoms. A potential cause of this type of transfusion reaction is severe IgA deficiency with antibodies directed against IgA. Though this phenomenon was first described in 1968, its pathogenesis is not yet elucidated and the role of anti-IgA is questioned. Nevertheless, evaluation for the presence of IgA deficiency and/or anti-IgA antibodies is indicated in patients that experienced an anaphylactic transfusion reaction. Future IgA-related anaphylaxis can be prevented by transfusion of blood products lacking IgA (washed erythrocytes; thrombocytes and plasma originating from IgA deficient donors).

<sup>1</sup>aios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, <sup>2</sup>klinisch chemicus in opleiding, Klinisch Laboratorium, <sup>3</sup>klinisch chemicus, Klinisch Laboratorium, <sup>4</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Máxima Medisch Centrum.

Correspondentie graag richten aan mw. dr. B. van Erven, aios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Máxima Medisch Centrum, Postbus 7777, 5500 MB Veldhoven, tel.: 040 888 80 00, e-mailadres: britt.van.erven@mmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** anafylactische transfusiereactie, anafylaxie, anti-IgA-antistoffen, IgA-deficiëntie, transfusiereactie

**Keywords:** anaphylactic transfusion reaction, anaphylaxis, anti-IgA antibodies, IgA deficiency, transfusion reaction

ONTVANGEN 3 JANUARI 2019, GEACCEPTTEERD 15 MAART 2019.

## INLEIDING

Transfusiereacties treden in Nederland op bij ongeveer vijf van de 1.000 getransfundeerde eenheden en kunnen gepaard gaan met hoge morbiditeit.<sup>1</sup> Een zeldzaam maar potentieel levensbedreigend type transfusiereactie is de anafylactische reactie. Deze casus illustreert het belang van diagnostiek naar de onderliggende oorzaak en de consequenties voor eventuele toekomstige transfusies.

## CASUS

Een 55-jarige vluchteling uit Syrië, die sinds enkele weken in Nederland verbleef, werd verwezen naar de polikliniek Hematologie, omdat zij geen bloedtransfusies zou kunnen verdragen. Haar medische voorgeschiedenis omvatte anemie en hysterectomie. Zij gebruikte geen medicatie. Anamnestic bleek dat zij in 2009 tweemaal een erythrocytentransfusie had gekregen vanwege bloedverlies tijdens de hysterectomie. Beide keren ontwikkelde zij binnen enkele seconden tot minuten na start van de transfusie gastro-intestinale (braken, diarree) en respiratoire verschijnselen (dyspneu), alsmede reactie van de slijmvliezen en huid (zwellen van tong en lippen, jeukende huiduitslag). Destijds werd (onbekende) medicatie gegeven, waarna de klachten verdwenen. Op basis van anamnese werd gedacht aan doorgemaakte anafylactische transfusiereacties. Aanvullend bloedonderzoek toonde IgA-deficiëntie (serum-IgA <0,05 g/l) met antistoffen tegen IgA (50 E/ml) als verklaring voor deze anafylactische transfusiereacties. In de toekomst zullen bij een transfusie altijd gewassen erythrocyten moeten worden toegediend. Bij toediening van trombocyten of plasma zal zij een product moeten krijgen van IgA-deficiënte donoren.

## BESPREKING

In Nederland worden jaarlijks meer dan 500.000 bloedproducten toegediend, waarvan veruit het grootste deel erythrocytenconcentraat betreft.<sup>1</sup> Het uitvoeren van bloedtransfusies is niet zonder gevaren en kan gepaard gaan met het acuut of vertraagd optreden van een transfusiereactie. Het aantal gerapporteerde transfusiereacties in Nederland is de laatste jaren stabiel op ongeveer 2.000 gevallen per jaar.

Nieuwe antistofvorming en (milde) niet-hemolytische koortsreacties worden het vaakst gerapporteerd. Een zeldzaam fenomeen is de anafylactische transfusiereactie: een snel verlopen allergische reactie die binnen enkele seconden tot minuten na start optreedt. Deze reactie wordt, naast eventuele allergische huidverschijnselen zoals urticaria en jeuk, gekenmerkt door systemische (respiratoire, cardiovasculaire of gastro-intestinale) verschijnselen. Mogelijke systemische symptomen zijn misselijkheid, braken, diarree, rugpijn, luchtwegobstructie door glottisoedeem en bronchospasme, bloeddrukval

en shock met bewustzijnsverlies.<sup>2</sup>

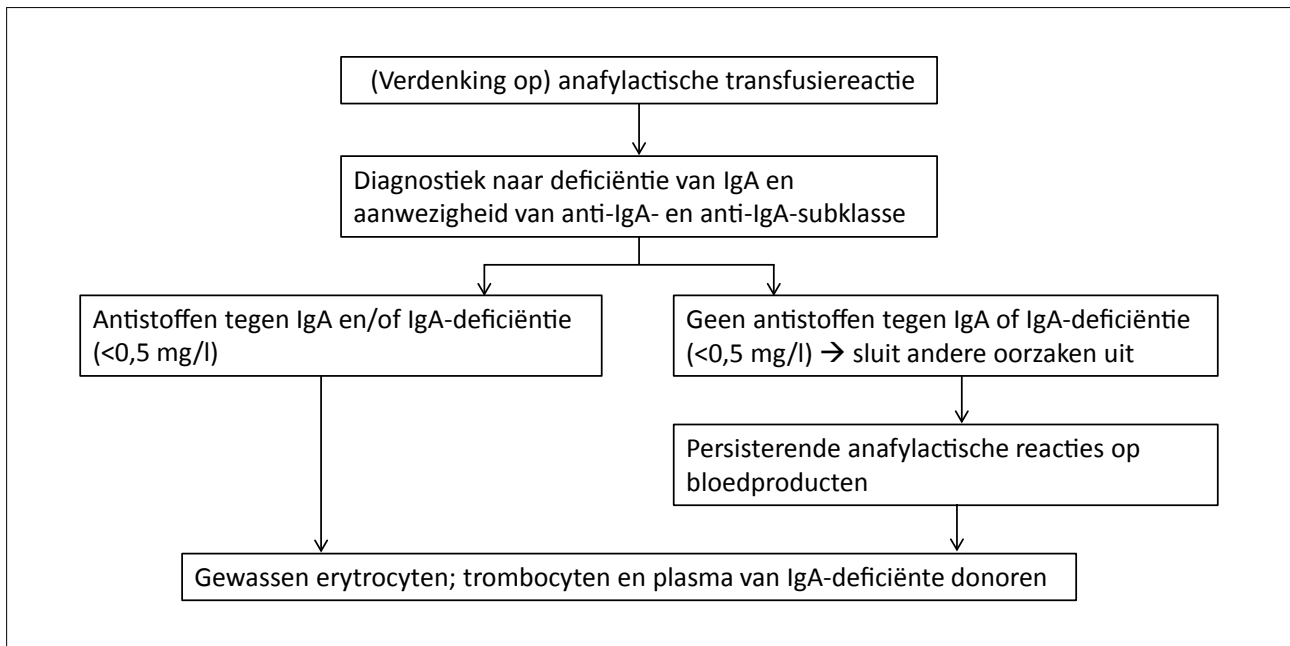
Anafylactische transfusiereacties komen zelden voor, maar vormen een belangrijke oorzaak van transfusie-gerelateerde morbiditeit. Gegevens van Stichting Transfusie- en Transplantatiereacties in Patiënten (TRIP) van 2012 tot en met 2017 laten zien dat bij ongeveer 1:10.000 transfusies een anafylactische reactie optreedt. Dit type transfusiereactie kan bij alle bloedproducten optreden, maar komt veruit het meest voor bij toediening van trombocytenconcentraat.

Een mogelijke oorzaak voor deze reactie is de aanwezigheid van allergenen in het donorbloed waartegen de ontvanger in het verleden is gesensibiliseerd en antistoffen heeft gevormd (zoals medicijnen, voedingsbestanddelen, middelen die worden gebruikt bij de productie en sterilisatie van bloedafname- en bloedtoedieningssystemen). Een zeldzame oorzaak is passieve overdracht van IgE-antistoffen van de donor naar de ontvanger. Ten slotte kunnen pre-existente antistoffen tegen serumeiwitten in het donorbloed (waaronder IgA, albumine, haptoglobine, complementfactoren) aanleiding geven tot anafylactische reacties.<sup>2,3</sup> In de praktijk wordt vaak, ondanks immunologisch onderzoek, geen oorzaak vastgesteld.

## IGA-DEFICIËNTIE

IgA-deficiëntie is de meest voorkomende immunodeficiëntie wereldwijd. De geschatte prevalentie in de westerse wereld is 1:300-3.000 en verschilt sterk tussen etnische groepen.<sup>4</sup> Een verlaagd serum-IgA kan aanwezig zijn als selectieve immunodeficiëntie (selectieve IgA-deficiëntie), maar kan ook voorkomen in het kader van het bredere 'common variable immunodeficiency' (CVID), waarbij tevens een gebrek aan IgG (en soms IgM) bestaat. De literatuur hanteert wisselende afkapwaarden voor het definiëren van IgA-deficiëntie. De Nederlandse richtlijn spreekt van IgA-deficiëntie indien het serum-IgA <0,5 mg/l is.<sup>2</sup> In de praktijk wordt echter een serum-IgA <50 mg/l (0,05 g/l) reeds beschouwd als deficiënt, omdat dit in de meeste laboratoria als onderste detectielimiet geldt.<sup>4</sup> Het overgrote deel (85-90%) van de individuen met IgA-deficiëntie is asymptomatisch. De meest voorkomende klinische manifestatie is recidiverende infecties van luchtwegen en sinussen. Daarnaast hebben IgA-deficiënte individuen de neiging tot het ontwikkelen van gastro-intestinale infecties en aandoeningen, waaronder giardiasis, malabsorptie en coeliakie. Ook allergieën en auto-immuunziekten komen vaker voor in deze populatie. Daarnaast ontwikkelt een beperkt deel van de patiënten met ernstige IgA-deficiëntie levensbedreigende anafylactische transfusiereacties.

In 1968 beschreven Vyas et al. voor het eerst anafylactische transfusiereacties bij zes patiënten met IgA-deficiëntie.<sup>5</sup> Door middel van passieve hemagglutinatietesten werden antistoffen tegen IgA aangetoond. Sindsdien zijn ongeveer 40 'case



**FIGUUR 1.** Stroomdiagram omtrent hoe te handelen bij (verdenking op) een anafylactische transfusiëreactie.<sup>2,19</sup>

reports' over dit fenomeen verschenen.<sup>6-12</sup> IgA-gerelateerde anafylaxie is zeldzaam en heeft een geschatte prevalentie van 1:50.000 getransfundeerde eenheden.<sup>3</sup> Tussen 2003 en 2017 werden slechts vijf gevallen gemeld bij Stichting TRIP. Overigens werd in de meerderheid van de gerapporteerde anafylactische transfusiëreacties geen diagnostiek ingezet naar een eventuele IgA-deficiëntie.<sup>13</sup>

### ROL VAN ANTI-IGA-ANTISTOFFEN

Het veronderstelde mechanisme achter de IgA-gerelateerde anafylaxie is de vorming van anti-IgA-antistoffen, die tijdens een transfusie kunnen reageren met kleine hoeveelheden IgA in het toegediende bloedproduct. Indirect bewijs suggereert dat sprake kan zijn van zowel alloantistoffen (bijvoorbeeld door zwangerschap of eerdere transfusie) als autoantistoffen, waarbij de laatste soort geassocieerd lijkt met immunologische triggers.<sup>10</sup> De gevormde antistoffen kunnen klasse-specifiek (anti-IgA), subklasse-specifiek (anti-IgA1 of anti-IgA2) of allotype-specifiek (anti-IgA2m[1] of anti-IgA2m[2]) zijn. De klasse-specifieke antistoffen die bij patiënten met ernstige IgA-deficiëntie kunnen ontstaan, zijn geassocieerd met ernstige anafylactische transfusiëreacties.<sup>3</sup> Bij een derde van de individuen met IgA-deficiëntie kunnen antistoffen tegen IgA worden aangetoond.<sup>14</sup>

Een indirecte aanwijzing voor een mogelijke rol van deze antistoffen in de pathogenese van anafylactische transfusiëreacties komt voort uit het onderzoek van Sandler et al.<sup>15</sup> Zij vergeleken de prevalentie van antistoffen tussen IgA-deficiënte patiënten die een anafylactische transfusiëreactie doormaak-

ten en asymptomatische individuen met IgA-deficiëntie. Anti-IgA werd aangetoond bij 76% van de patiënten die eerder een anafylactische transfusiëreactie ontwikkelden. Slechts 22% van de asymptomatische individuen had antistoffen tegen IgA. Hoewel een sleutelrol in de pathogenese voor de hand ligt, hebben de huidige diagnostische testen niet de mogelijkheid om het pathogenetisch potentieel van deze antistoffen te onderzoeken en is een causaal verband tot op heden niet aangetoond. De rol van anti-IgA in de pathogenese van anafylactische transfusiëreacties staat derhalve ter discussie.

Twee grote onderzoeken in de Verenigde Staten en Canada onderzochten de prevalentie van IgA-deficiëntie en anti-IgA bij gezonde bloeddonoren. Hieruit bleek dat maar liefst 1:1.200-1.600 individuen een ernstige IgA-deficiëntie met anti-IgA heeft.<sup>15,16</sup> Er vanuit gaande dat anti-IgA altijd betrokken is bij de pathogenese, is het aantal transfusiëreacties bij IgA-deficiënten met anti-IgA veel lager dan verwacht. Bovendien leidt het toedienen van anti-IgA aan individuen met een normaal IgA-niveau niet tot anafylactische reacties, in tegenstelling tot andere beschreven gevallen van passieve allergeen-specifieke hypersensitiviteit.<sup>17</sup> Tevens blijkt dat een groot deel van de IgA-deficiënten met anti-IgA-antistoffen infusie van intraveneuze immuuglobulinen (IVIG) tolereert, ondanks dat deze therapie (variabele hoeveelheden) IgA bevat. Anafylactische reacties lijken met name op te treden wanneer gammaglobulinen met relatief hoge concentraties IgA worden toegediend aan patiënten met een sterk verlaagd serum-IgA en hoge antistoftiters van klasse-specifieke anti-IgA-antistoffen.<sup>18</sup>

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Anafylactische transfusiële reacties zijn zeldzaam, maar vormen een belangrijke oorzaak van transfusie-gerelateerde morbiditeit.
- 2** Bij dit type transfusiële reacties is een IgA-bepaling geïndiceerd om IgA-deficiëntie aan te tonen of uit te sluiten.
- 3** Bij de meerderheid van de patiënten met anafylactische transfusiële reacties wordt geen oorzaak vastgesteld.
- 4** Een doorgemaakte anafylactische transfusiële reactie met bewezen IgA-deficiëntie en/of anti-IgA is een indicatie voor gewassen erythrocyten.
- 5** Een bewezen IgA-gerelateerde anafylactische transfusiële reactie vormt tevens een indicatie voor trombocyten en plasma van IgA-deficiënte donoren.

Aanwezigheid van anti-IgA, zoals vastgesteld met huidige diagnostische testen, voorspelt dus niet het risico op het ontwikkelen van een anafylactische transfusiële reactie. Ook de hoogte van de antistoftiter kan niet differentiëren tussen wie een reactie ontwikkelt en wie niet.<sup>15</sup> Aanvullend wetenschappelijk onderzoek is nodig om een meer specifieke marker te vinden die adequaat kan vaststellen welke personen risico lopen op het ontwikkelen van deze ernstige complicatie van bloedtransfusies.

### DIAGNOSTIEK EN BELEID

De huidige CBO-richtlijn Bloedtransfusie adviseert bij (verdenking op) een anafylactische transfusiële reactie diagnostiek te verrichten naar deficiëntie van IgA en antistoffen tegen IgA. In de praktijk wordt, ondanks immunologisch onderzoek, meestal geen oorzaak van een anafylactische transfusiële reactie vastgesteld. Indien desondanks bij herhaling ernstige reacties optreden, adviseert de CBO-richtlijn Bloedtransfusie te handelen zoals bij IgA-gerelateerde anafylaxie (zie *Figuur 1*, pagina 246).<sup>2</sup> In aanvulling op deze richtlijn kunnen de artsen van de Unit Transfusiegeneskunde van Sanquin worden geraadpleegd tijdens het diagnostisch traject. Zij zijn tevens betrokken bij de indicatiestelling voor speciale bloedproducten, zoals benodigd bij een bewezen IgA-gerelateerde anafylaxie. In het geval van IgA-gerelateerde anafylaxie kunnen toekomstige anafylactische transfusiële reacties worden voorkomen door het gebruik van bloedproducten die (nagenoeg) vrij zijn van IgA. Voor transfusie van erythrocyten geldt dat deze moeten worden gewassen. Hierbij zijn plasma-eiwitten nagenoeg volledig verwijderd: de eenheid bevat door het wassen minder dan 0,5 gram plasma-eiwit en dus zeer weinig IgA, allergenen en complement.<sup>19</sup> Voor trombocyten en plasma is dit niet mogelijk en dienen derhalve producten afkomstig van

IgA-deficiënte donoren te worden gebruikt. Het verkrijgen van deze bloedproducten is een tamelijk tijdrovend proces. Derhalve is tijdige communicatie met het transfusielaboratorium en Sanquin van belang in het geval van een transfusie-indicatie.

Aangezien de grote meerderheid van de individuen met IgA-deficiëntie en/of anti-IgA-antistoffen geen anafylactische transfusiële reacties ontwikkelt, gelden deze maatregelen niet voor individuen met IgA-deficiëntie die nog niet eerder zijn getransfundeerd. Uitsluitend na eerdere anafylaxie is er een indicatie voor gewassen erythrocyten, alsmede voor trombocyten en plasma van IgA-deficiënte donoren.

### CONCLUSIE

Anafylactische transfusiële reacties zijn zeldzaam, maar vormen een belangrijke oorzaak van transfusie-gerelateerde morbiditeit. IgA-gerelateerde anafylaxie werd voor het eerst beschreven in 1968, maar tot op heden is de pathogenese van deze entiteit nog niet ontrafeld. Antistoffen tegen IgA werden jarenlang beschouwd als oorzaak van dit type transfusiële reactie, maar de laatste jaren staat de rol van anti-IgA steeds meer ter discussie. Niet elk individu met IgA-deficiëntie heeft antistoffen en zelfs in de aanwezigheid van anti-IgA zal niet altijd een anafylactische transfusiële reactie optreden. Met de huidige diagnostische methoden is het onmogelijk om te voorspellen welke patiënten een transfusiële reactie zullen ontwikkelen en welke niet. Aanvullend wetenschappelijk onderzoek is nodig om een meer specifieke marker te vinden die hierin kan differentiëren. Het sporadisch voorkomen van anafylactische transfusiële reacties bemoeilijkt echter het uitvoeren van systematisch onderzoek. Indien een patiënt een anafylactische transfusiële reactie ontwikkelt, is aanvullend onderzoek naar IgA-deficiëntie en aanwezigheid van anti-

stoffen tegen IgA geïndiceerd. Toekomstige IgA-gerelateerde anafylaxie kan in die gevallen namelijk worden voorkomen door het toedienen van gewassen erythrocyten en trombocyten en plasma van IgA-deficiënte donoren.

## REFERENTIES

1. Stichting TRIP. TRIP rapport Hemovigilantie. 2017.
2. CBO. Richtlijn Bloedtransfusie. 2011.
3. Vassallo RR. Review: IgA anaphylactic transfusion reactions. Part I. Laboratory diagnosis, incidence, and supply of IgA-deficient products. *Immunohematology* 2004;20:226-33.
4. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010;30:10-6.
5. Vyas GN, et al. Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet* 1968;2:312-5.
6. Degoricija V, et al. [Acute allergic posttransfusion reaction in a patient with immunoglobulin A deficiency]. *Lijec Vjesn* 2001;123:74-6.
7. Kumar ND, et al. Anaphylactoid transfusion reaction with anti-IgA antibodies in an IgA deficient patient: a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 1993;36:282-4.
8. Mukherjee S, et al. Severe anaphylactic reaction in IgA deficient patient following transfusion of whole blood. *Asian J Transfus Sci* 2011;5:177.
9. Nishiya K, et al. [Detection of anti-IgA alloantibody in a case of non-hemolytic transfusion reaction]. *Rinsho Ketsueki* 1999;40:236-9.
10. Sandler SG, et al. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus Med Rev* 1995;9:1-8.
11. Webb C, et al. An acute transfusion reaction. *Clin Med (Lond)* 2018;18:95-7.
12. Wei CH, et al. Selective IgA deficiency and anaphylactoid transfusion reaction: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1996;57:165-8.
13. Stichting TRIP. TRIP rapport Hemovigilantie. 2014.
14. Munks R, et al. A comprehensive IgA service provided by a blood transfusion center. *Immunohematology* 1998;14:155-60.
15. Sandler SG, et al. Hemagglutination assays for the diagnosis and prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. *Blood* 1994;84:2031-5.
16. Palmer DS, et al. Screening of Canadian Blood Services donors for severe immunoglobulin A deficiency. *Transfusion* 2010;50:1524-31.
17. Sandler SG, et al. The entity of immunoglobulin A-related anaphylactic transfusion reactions is not evidence based. *Transfusion* 2015;55:199-204.
18. Rachid R, et al. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:628-34.
19. Sanquin. Bloedwijzer. 2018.