



ALLOIMMUNIZATION IN TRANSFUSED PATIENTS WITH CONSTITUTIONAL ANEMIAS IN NORWAY

NORVEÇ'TE KALITSAL ANEMİSİ (YAPIM EKSİKLİĞİNE BAĞLI) OLAN TRANSFÜZYON HASTALARINDA ALLOİMMÜNİZASYON

ALINTI: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103257>

YAZARLAR: May Tove Furuseth, Charlotte Alme, Liv Jorunn Garvik, Marit Hellebostad, Anne Grete Bechensteen, Çigdem Akalın Akkök

ÖZETLEYEN: Dr. Birsen TOSUN

GİRİŞ

Kan transfüzyonu, Diamond-Blackfan anemisi ve Fanconi anemisi gibi kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları ile talasemi ve orak hücreli anemi (OHA) gibi kalıtsal hemoglobinopatilerin tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu hastalara sıklıkla veya ömür boyu eritrosit süspansiyonu (ERT) desteği gerekebilir. Transfüzyon tedavisi eritrosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon riski taşır. Talasemi için %37 ve OHA için %76'ya varan ve diğer hasta popülasyonlarına göre çok daha yüksek alloimmünizasyon oranları rapor edilmiştir. Alloimmünizasyonda birçok faktör önemli rol oynar. Bunlar; alıcının ilk transfüzyon yaşı, inflamasyon, otoantikör oluşumu, hasta-donör antijenik uyumsuzluğu, transfüze edilen ERT sayısı ve hastanın yaşı şeklindedir.

Norveç'te alloimmünizasyon sıklığı uzun süreli transfüzyon bağımlılığı olan hastalarda bilinmemektedir. Uzun süreli transfüzyon gereken hasta geldiğinde ERT'lerinin standart ABO ve RhD'ye ek olarak C, c, E, e, K, Jka, Jkb, Fya, Fyb, S ve s fenotiplerinin de eşleştirilmesi için Kan Bankası bilgilendirilir. Bu sıkı stratejinin, talasemi ve OHA'li olanlar da dahil olmak üzere transfüzyona bağımlı hastalarda alloimmünizasyon sıklığını azaltması gerektiği varsayılmıştır. Oslo Üniversite Hastanesi'nde gerçekleştirilen bu çalışmada, hastalardaki eritrosit alloantikörlerinin prevalansının ve özgüllüğünün araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM

Alloantikorları olan hastalar için antijen negatif kan mutlak bir gerekliliktir. Hemoglobinoz tanısı ve/veya öngörülen uzun dönem transfüzyon ihtiyacı olacak hastalar hakkında Kan Bankasına bilgilendirildikten sonra rutin ABO/RhD tiplendirilmesine ek C, c, E, e, K, Jka, Jkb, Fya, Fyb, S ve s. antijenleri ile genişletilmiş fenotipleme gerçekleştirilmiştir. Hatta yukarıda belirtilen antijenlere karşı antijen-negatif hastalarda kan grubu antikorları olmasa da on günden daha eski olmayan antijen-negatif ERT ürünleri seçilmiştir.

Bu retrospektif kohort çalışmasına, 2001'den Aralık 2019 ayına kadar transfüzyona bağımlı 40 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların transfüzyon kayıtları incelenmiş ve şu parametreler kaydedilmiştir: tanı, yaş, cinsiyet, transfüzyona başlama yaşı, transfüze edilen ERT toplam sayısı ve yaşı, takip süresi, donör ve hastaların fenotipleri, transfüzyon reaksiyonları ve alloantikör özgüllükleri.

SONUÇ

Çalışma grubu, 5.402 ERT alan 40 hastadan oluşmuştur ve tanıya göre üç gruba ayrılmıştır: Talasemi, OHA ve diğer doğuştan gelen anemiler. Hasta özellikleri ve klinik veriler Tablo 1 de gösterilmektedir. Sekiz hastada (%20) alloantikör tespit edilmiştir. Bu alloimmünizasyon oranı 100 eritrosit başına % 0,3'dür. Sekiz kişiden beşi hastanemizde alloimmünize edilmiş, kalan üç hasta bize kabul edilmeden önce alloimmünize olmuşlardır. Hastanemizde alloimmünize olmuş hastalardan biri çalışmaya başlamadan immunize olmuştur (anti-K).

Üç hastada birden fazla alloantikör bulunmuş ve anti-E en yüksek insidansa sahiptir. D antijenine karşı alloimmünizasyon gözlenmemiştir. Birden fazla alloantikörü olan hastalardan ikisi, antijen pozitif olan tek bir ERT transfüzyonundan sonra ilk antikorları geliştirmiştir (ilk hastada anti-E ve anti-Jka ve diğerinde anti-c). Birkaç antijen-negatif hasta, alloimmunize edilmeden antijen-pozitif PRBC üniteleri ile transfüze edilmiştir. Talasemili bir C negatif hasta, ilk transfüzyondan on yedi yıl sonra, anti-C ortaya çıkmadan önce 158 ünite C pozitif ERT almıştır. Diğer bir C antijeni negatif hasta ise anti-C geliştirmeden önce 465 ünite C pozitif ERT almıştır.

Alloimmunize edilmiş 8 hastanın 7'sinde antikorlar iki yıl içinde ortadan kaybolmuştur. Bununla birlikte, hastalardan birinde anti-C ve -E 6 yıl sonra tekrar saptanabilirken, anti-E, -c, -K, -Lua ve -Cw olan bir diğesinde sadece anti-E saptanabilir hale gelmiştir.

Dokuz hastada (%20) transfüzyon reaksiyonları rapor edilmiştir. Bildirilen transfüzyon reaksiyonlarının biri alerjik, biri hemolitik, üçü hemolitik olmayan ateşli ve dördü spesifik olmayan transfüzyon reaksiyonları olarak rapor edilmiştir. Hemolitik transfüzyon reaksiyonu olan hastada ateş, titreme ve kusma oluşmuş, reaksiyon şiddetli olarak kabul edilmiştir. Hastanın transfüzyon reaksiyonundan önce birden fazla alloantikoru (anti-c, -E, -Jka ve -Lua) tespit edilmiş ancak reaksiyonun ardından ek alloantikorlar tespit edilmemiştir.

TARTIŞMA

Alloimmünizasyon, yaşamı tehdit eden gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonları riskini artırır, transfüze edilmiş eritrositlerin hayatta kalmasını azaltabilir ve demir yüklenmesini hızlandırabilir. Bu çalışmada hastalarımıza verilen 5.402 ERT ürünlerinin tümü lökosit filtreli olmasına rağmen alloimmünizasyon sıklığı % 20 oranında oldukça yüksektir.

Çeşitli çalışmalarda, ilk transfüzyon yaşının ileri yaş olmasının alloimmünizasyon için risk faktörleri olabileceği ileri sürülmüştür. İlk transfüzyon yaşının bir yıldan küçük olduğunda alloimmünizasyon oranının önemli ölçüde daha düşük olduğu ve altı yaşından önce ilk transfüzyonunu alanlar için daha az alloimmünizasyon bildirildiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada alloimmünize olan sekiz hastanın beşinin ilk transfüzyonlarını aldıkları zaman altı yaş veya daha büyük olduğunu gösterilmiştir.

Bu çalışmada OHA hastalarında alloimmünizasyon oranları (%7), talasemi hastalarına (%25) ve diğer tanıları olan gruba (%30) göre daha düşük bulunmuştur. Hastanemizde alloimmünizasyon meydana gelen beş hastadan birinin tanısının bilinmesine rağmen kayıt hatası nedeniyle Kan Bankasından C pozitif ERT verildikten sonra anti-C geliştirdiği saptanmıştır. Üç hastanın ise ilk transfüzyondan önce tanı ve uzun süreli transfüzyon ihtiyacı hakkında kan merkezine bilgi verilmediği tespit edilmiştir.

Önceki çalışmalar, genişletilmiş fenotip eşleştirmenin alloimmünizasyonu azaltmak için etkili bir strateji olduğunu göstermiştir. On sekiz çalışmanın incelendiği yeni bir çalışma, OHA ve beta talasemi hastaları için ABO, RhD, C, c, E, e ve K uyumlu ERT nin seçilmesini önermektedir. Bu verilere dayanılarak çalışmanın gerçekleştirildiği hastane rutinine Cw, Jka, Jkb, Fya, Fyb, S ve s



için fenotip eşleşmesini eklenmiştir. Ayrıca hastaların tanı bilgilerinin kan Merkeziyle paylaşılmasının istenmesi çalışmamızı güçlendirmiştir. Bu sıkı stratejiye rağmen, nispeten yüksek toplam alloimmünizasyon oranı (% 20) saptanmıştır. Bunun nedeni, ilk transfüzyonda tanı ve uzun süreli transfüzyon ihtiyacı bilinmediği için antijen negatif ERT nin her zaman sağlanamamasıdır.

Daha yüksek hemoglobin değerleri elde etmek için tercihen 14 günden daha taze ERT transfüzyonu önerilir. Çalışmamızda hem alloimmünize olmayan hem de alloimmünize olan hastaların çoğu 14 günden daha taze üniteler almıştır: sırasıyla % 89 ve % 91. Talesemi hastalarında önceden planlanmış transfüzyonlar varken OHA hastalarının anemi krizleri sırasında antijen negatif ERT için yeterli zamanları bulunmayabilir. Bu nedenle nispeten yüksek alloimmünizasyon oranı, transfüze edilen ERT'lerin yaşlılığı ile açıklanamaz.

Yanıt verenler ("responders") olarak adlandırılan bazı hastalar alloantikor geliştirmeye eğilimliken, yanıt vermeyenler ("non-responders") olarak adlandırılanlar birçok transfüzyona rağmen asla alloimmunize olmazlar. Yanıt verenlerde, yanıt vermeyen kronik transfüzyonlu OHA ve talasemi hastalarına kıyasla azalmış periferik düzenleyici T hücre fonksiyonu bildirilmiştir. Herhangi bir alloantikor oluşturmadan önce yanıt verenleri belirlemek faydalı olacaktır, ancak yanıt verenleri tahmin edebilen immün belirteçler yetersizdir. Bazı çalışmalar HLA tipinin alloimmünizasyonda rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak hastanemizde bu hastalar için HLA tiplemesi rutin değildir ve yapılmamıştır.

Çalışmada eritrosit antikorları; anti-E, -c, -C, -Cw, -K, -Jka ve -Lua olarak gözlenmiştir. Bunların hepsi hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına neden olabilir. Alloimmünize edilen sekiz hastanın dördünde en sık görülen antikor olan anti-E, tek başına veya diğer alloantikorlarla kombine olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda maksimum antijenik maruziyet sırasıyla talasemi ve OHA'li hastalar için Jka (% 100), C (% 100 ve % 60) Fyb (% 77.8 ve % 84.6) ve ardından c (% 62.5 ve % 100) görülmüştür. K oldukça immünojenik olmasına rağmen, alloimmünizasyon gerçekleşmesi için beş yıldan fazla çoklu transfüzyonlar gerekebilir. C, c, E ve K negatif hastalara antijen negatif ERT'lerinin sağlanması muhtemelen alloimmünizasyonu önemli ölçüde azaltmış olacaktır ve gelecekte odak noktamız olacaktır.

Tablo 1: Üç hasta grubunun demografik ve klinik verileri.

TANI	TÜMÜ	CİNSİYET		Transfüze edilen toplam PKKH ürün sayısı	Hasta başına ort. ERT birimleri	Transfüzyon başlangıcındaki yaş	Alloimmünizasyonu olan hasta sayısı	Ay cinsinden takip süresi
		Erkek	Kadın					
Talasemi	16	10	6	3245	108 (2- 724)	2 (< 1- 16)	4	88.5 (7-220)
OHA	14	11	3	742	22.5 (1-166)	7 (< 1- 23)	2	120 (< 1-274)
Diğer	10	4	6	1415	39.5 (5-452)	< 1 (< 1- 17)	4	56 (1-192)
Toplam	40	25	15	5402	57.5 (1 724)	6 (< 1- 23)	10	97 (< 1- 274)

