

A RARE CASE OF A CLINICALLY SIGNIFICANT ANTI-M ALLOANTIBODY IN A HEART TRANSPLANT RECIPIENT

BİR KALP NAKLİ ALICISINDA NADİR BİR “KLİNİK OLARAK ANLAMLI” ANTI-M ALLOANTİKOR VAKASI

ALINTI: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103284>

YAZARLAR: Deva Sharma, Mary Johnson, Josef Venable, QuentinEichbaum, ElijahStiefel

ÖZETLEYEN: Dr. Berrin UZUN

GİRİŞ

MNS Kan Grubu Sisteminin M antijenine karşı gelişen alloantikorlar, kan bankası testlerinde yaygın olarak saptanırlar. Bunlar genellikle fizyolojik sıcaklıklarda (37°C) inaktiftir ve klinik olarak önemsizdirler. M antikorları hamile kadınlarda nispeten daha yaygındır ve IgM veya IgG izotipinde olabilir, genellikle IgM izotipinde doğal olarak oluşurlar. IgG izotipindeki anti-M alloantikorlarının, fetüs ve yenidoğanın (HDFN) hemolitik hastalığına ve ayrıca akut ve gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına neden olduğu nadiren bildirilmiştir. Ek olarak, anti-M otoantikorlarının soğuk aglutinin hastalığının belirti ve semptomlarına neden olduğu bildirilmiştir.

VAKA SUNUMU

1998'de aort stenozu ve aort yetmezliğine sekonder kalp nakli, irritabl barsak sendromu, intravenöz ilaç kullanımı ve hipertansiyon da dahil olmak üzere karmaşık bir tıbbi geçmişi olan 22 yaşında kadın hastada, iki aydır kuru öksürük, nefes darlığı, aralıklı ishal, ateş ve çarpıntı şikayetleriyle başvurmuştur. BT'de nekrotizan pnömoni tanısıyla linezolid ve levofloksasin ile taburcu edilmiştir.

İki hafta sonra, kötüleşen hasta kaviter lezyonlu multifokal pnömoniye ilerleyerek acil servise başvurmuştur. MR'da fronto-temporal beyin kanamaları, akut böbrek hasarı, etiyolojisi bilinmeyen pansitopeni ve splenomegalisi vardı. Geniş çaplı enfeksiyon incelemesinde adenovirüs ve rinovirüs pozitifliği dışında bulgu yoktu. Hastanede kaldığı süre boyunca; yaygın tüberküloz için ampirik tedavisi dahil vankomisin, sefepim, rifampin, etambutol, izoniazid, levofloksasin, asiklovir, flukonazol, metronidazol, amfoterisin ve azitromisin almıştır. COVID-19 testi negatifti. Kemik iliği, aksiller lenf nodu ve transbronşiyal biyopsiler, transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluk açısından negatifti. Sağlığı bozulmaya devam ederken, venoarteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (VA ECMO) ve ventilatör desteğine alınmıştır. Maksimum desteğe rağmen, sonunda kritik hastalığına bağlı hasta kaybedilmiştir. Hasta buradaki tedavi sırasında eritrosit transfüzyonu almış, ancak dışarıdaki hastanede kan nakli alıp almadığı bilinmiyordu.

Kan bankası incelemesinde, hastanın kan grubu A negatif, ancak reverse gruplamadaki tutarsız sonuçlar için ön ısıtma yapıldı. Hastanın 42°C'ye ısıtılmış eritrositlerine direkt antiglobulin testi (DAT) yapıldı ve hem C3d hem de IgG için negatif bulundu. Hastanın antikor paneli, M pozitif eritrositleri yüksek titrede aglütine eden bir anti-M alloantikoru ortaya çıkardı (antikor tarama panelinde 4+). Serolojik fenotipleme denendi, ancak muhtemelen 6 ve 3 gün önce yapılan transfüzyonlardan dolayı gözlemlenen çift popülasyon (mixed field reaction) nedeniyle tiplendirilemedi. Bununla birlikte, genel popülasyondaki yüksek sıklığı (%78) göz önüne alındığında, M antijeni için pozitif olma olasılığı yüksekti. Anti-M antikor 37°C ve oda ısısında pozitif. Anti-M antikorunun eritrositleri aglütine ettiği en düşük seyreltme titresi 1:256 ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyonun ardından 1:64 idi. Soğuk aglutinin hastalığına karşı eritrosit aglütinasyonu gözlenmedi.

Ek laboratuvarlar sonuçları hemolizle uyumluydu (Tablo 2). Hastaya, anemi ve hemoliz için tek doz intravenöz immüoglobulin (kg başına Gamunex-C 1 g) verilmişti. Anti-M alloantikorunun saptanmasından 7 ve 4 gün önce negatif antikor taramaları yapılmış olması yatışı sırasında M antijeni için tiplendirilmemiş 2 ünite eritrosit süspansiyonu alması nedeniyle M antijeni duyarlılığını düşündürmüştür.

TARTIŞMA

Bu vakada, herhangi bir kanama bulgusu olmadan, M pozitif eritrosit transfüzyonundan sonraki saatler içinde, hastanın hemoglobinde hemoliz düşüren akut bir düşüş gözlemlendi. İlaça bağlı hemolizin soğuk reaktif antikorlara sekonder meydana geldiği bildirilmiş olmasına ve burada ayırıcı bir değerlendirme olmasına rağmen, bu hastanın sunumu klinik olarak anlamlı bir anti-M antikor düşüren benzer laboratuvar ve serolojik bulgulara sahip bir başka kadın hastadaki gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonuna çok benzemektedir. Hastanın immünohematolojik testleri, anti-M alloantikorunun klinik olarak anlamlı olduğunu aşağıdaki nedenlerle desteklemektedir:

- Antikor tarama testinde homozigot M hücreleriyle güçlü aglütinasyon (4+)
- 37°C sıcaklıkta ve AHG fazında anti-M alloantikorunun aglütinasyonu
- M + eritrositlerle yüksek titrelerde aglütinasyon yapan Anti-M alloantikor: 1/256 ve ardından 30 dakikalık inkübasyondan sonra 1/64
- Bu hastada, M + eritrosit ünitelerinin transfüzyonundan sonra 24 saatten daha kısa sürede saptanan hemoliz laboratuvar bulguları, akut hemolitik transfüzyon reaksiyonunu düşündürmektedir.

Özellikle hastanın plazmasında anti-M alloantikoru ile aynı titrede soğuk aglutinin olduğu bildirilmiştir. Ancak periferik yaymasında aglütinasyon veya sferosit görülmemiştir. Hemolizinin hızlı çözülmesi ve tek doz intravenöz immüoglobulin ile hemoglobininin stabilizasyonu, monoklonal IgM üretimi, altta yatan bir lenfoproliferatif bozukluğa sekonder, tipik olarak kendiliğinden düzelmeyen primer soğuk aglutinin hastalığına işaret eder. Bu nedenle anti-M

alloantikoruna bağlı akut hemolitik reaksiyon tanısı konulmuş ve daha sonra cross-match uyumlu, M-negatif eritrosit süspansiyonu transfüze edilmiş ve ardından hemoliz düşündürecek hemoglobin düşüşü olmamıştır.

Klinik olarak anlamlı bir anti-M alloantikoru ile soğuk aglütinin sendromu arasındaki ayırım bu vakada gerekliydi. Bu hastada, primer soğuk aglütinin sendromunu tedavi etmek için immünsupresif tedavi verilmesi, altta yatan septik şok, adenovirüs ve rinovirüs enfeksiyonları nedeniyle zararlı olabilirdi. Soğuk aglütinin sendromuna tipik olarak I, i (küçük) veya Pr minör kırmızı hücre antijenlerine bağlanan antikolar neden olmaktadır ve M antijenini içermez. Bu nedenle hasta, primer soğuk aglütinin hastalığında monoklonal IgM üretimini azaltan ajanlarla tedavi edilmemiştir.

Soğuk aglütinin sendromuna uymayan laboratuvar testleri ve klinik bulguları şunlardır:

- Periferik yaymada kırmızı hücre kümeleri veya sferositlerin olmaması
- Önceden ısıtılmış, yıkanmış eritrositleri kaplayan C3 veya IgG'nin olmaması
- İntravenöz immünglobulinden 24 saat sonra hemolizde iyileşme
- Kemik iliği, transbronşiyal ve lenf nodu biyopsilerinde, monoklonal IgM üretimi ile karakterize sekonder soğuk aglütinin sendromunu tetikleyebilecek altta yatan bir lenfoproliferatif bozukluğun olmaması

Çoğu anti-M antikoru IgM alt tipinde olmasına ve komplemanı aktive etmemesine rağmen, IgG bileşeni de olabilir ve komplemanı aktive ederek hemolizle sonuçlanabilir. Bu hastanın durumunda, tek bir intravenöz immünglobulin tedavisi ile hemolizin hızlı çözülmesi ve hemoglobininin stabilizasyonu göz önüne alındığında, anti-M alloantikorunun IgG'ye karşı IgM alt tipi olup olmadığını ayırt etmek için test yapılmadı.

SONUÇ

Anti-M oto- ve alloantikorları nadiren akut ve gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına neden olabilir. Fizyolojik sıcaklıklarda reaktif olan bir anti-M antikoruna sekonder akut veya gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonları olan hastaların plazmasında başlangıçta soğuk aglütinin rapor edilebilir. Bu gibi karmaşık klinik senaryolarda, soğuk aglütinin sendromu ile klinik olarak anlamlı bir anti-M antikoru arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmak için hematoloji ve transfüzyon tıbbi doktorlarıyla ortak konsültasyon önerilmektedir. Primer soğuk aglütinin sendromunu tedavi etmek için kullanılan immünsupresif tedaviler, septik ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda olumsuz klinik sonuçlara neden olabilir. Bu tür hastalar, çapraz eşleşme uyumlu, M antijeni negatif donör eritrositlerinin gelecekte uygulanmasıyla yönetilebilir.

Table 1

Summary of select published cases of clinically significant anti-M alloantibodies within the medical literature.

Reference	Patient demographics	Presenting factors prompting antibody screen	Direct antiglobulin (DAT) results:	Anti-M antibody type (IgG or IgM):	Phases of reactivity
Tondon et al. 2008. PMCID: PMC2798772	Case # 1: 32 year-old multiparous female Case # 2: 15-year-old male patient with SLE	Case # 1: symptomatic anemia with hemolysis Case # 2: asymptomatic anemia without hemolysis	Case # 1: negative IgG & C3d Case # 2: negative IgG & C3d	Case # 1: IgG & IgM (DTT treatment completed) Case # 2: IgM only (DTT treatment completed)	Case # 1: positive IS, positive 37°C, positive AHG Case # 2: positive IS, negative 37°C, positive AHG
Fadeyi et al. 2020 PMID: 31756244	28-year-old man presenting with hemorrhagic shock following motor vehicle collision	Severe anemia after cessation of bleeding, with evidence of hemolysis	Positive IgG; negative C3d	IgG presumed (no DT testing completed)	Positive AHG
Parry-Jones et al. 1999. PMID: 10671995	33 year-old man with renal cell carcinoma	Acute on chronic anemia with suspected hemolysis	Positive IgG & C3d	Not reported (no DTT testing performed)	Positive IAT
Kaur et al. 2012. PMID: 22980914	Case # 1: 11 year old male with Ewing's sarcoma Case # 2: One year old child admitted with pneumonitis and congestive heart failure	Case # 1: incompatible crossmatch on pre-operative type and screen Case # 2: severe anemia with forward and reverse type discrepancy on type and screen	Case # 1: negative IgG & C3d Case # 2: negative IgG & C3d	Case # 1: IgG & IgM (DTT treatment completed) Case # 2: IgM only (DTT treatment completed)	Case # 1: Positive 37°C Positive AHG Case # 2: positive IS, negative 37°C, positive AHG
Alperin et al. 1983. PMID: 6879672.					

Abbreviations: DAT = direct antiglobulin test; AHG = anti-human globulin; IS = immediate spin; SLE = systemic lupus erythromatosus; DTT = dithiothreitol.

Table 2

Summary of key laboratory and serologic findings in this patient supporting the presence of a clinically significant anti-M alloantibody.

ABO type	Antibody screen	RBC pheno-typing	DAT	Anti-M antibody titer	Phases of reactivity	Anti-M antibody type (IgG, IgM)
A negative, although pre-warming of the sample was required to eliminate the forward and reverse type discrepancy	Anti-M alloantibody present that agglutinated M positive red blood cells at a high strength (4+)	Invalid due to a mixed field reaction, likely due to recent transfusions	Negative for IgG or C3d	Initially 1:256, and then 1:64 after 30 min of incubation	Positive at IS Positive at 37°C Positive at AHG	Suspected IgG and IgM based on reactivity at all 3 phases of testing, although DTT testing was not performed to confirm this

Abbreviations: RBC = red blood cell; DAT = direct antiglobulin test; IS = immediate spin; AHG = antihuman globulin.