

## Geen antistoffen – wel hemolyse?

**Citation for published version (APA):**

Scharnhorst, V., Jongh-Leuvenink, de, J., Dercksen, W., & Kuijper, P. H. M. (2003). Geen antistoffen – wel hemolyse? *Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie*, 28, 287-289.

**Document status and date:**

Gepubliceerd: 01/01/2003

**Document Version:**

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.tue.nl/taverne](http://www.tue.nl/taverne)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[openaccess@tue.nl](mailto:openaccess@tue.nl)

providing details and we will investigate your claim.

naten nog onvolledig ontwikkeld. Tot dusverre is anti-Hy alleen beschreven bij negroïden; het zijn meestal IgG-antistoffen. Er zijn sporadische gevallen van hemolytische transfusiereactie door anti-Hy gedocumenteerd, maar hemolytische ziekte van de pasgeborene is niet beschreven, zelfs niet in gevallen waarin de neonat een positieve directe antiglobuline-test had ten gevolge van maternaal anti-Hy (6).

Gy<sup>a</sup>, Hy en Jo<sup>a</sup> zijn onderling nauw gerelateerde antigenen. Bij blanken zijn Gy(a-)-erythrocyten altijd Hy-negatief en bij negroïden, waar geen Gy(a-) voorkomt, hebben Hy-negatieve erythrocyten altijd een verlaagde expressie van Gy<sup>a</sup>. Alle Hy-negatieve erythrocyten zijn Jo(a-), terwijl Jo(a-)-erythrocyten altijd verzwakte Hy-expressie vertonen. Er zijn nog nooit Gy(a-)-erythrocyten gevonden die Hy+ zijn en evenmin Hy-negatieve erythrocyten met een normale Gy<sup>a</sup>-expressie (6). De antistoffen van onze patiënte reageerden niet met Hy-negatieve erythrocyten en gaven een normale reactiesterkte met Jo(a-)-cellen. Daarom werd geconcludeerd dat de antistoffen van patiënte waarschijnlijk anti-Hy bevatten en geen anti-Gy<sup>a</sup>. Het is echter ook mogelijk dat zij wel anti-Gy<sup>a</sup> had, maar dat de antistoffen te zwak zijn om te reageren met de verzwakte Gy<sup>a</sup>-antigenen op Hy-negatieve erythrocyten (mw. J. Poole, schriftelijke mededeling 2002).

Samenvattend toont deze casus aan dat antistoffen tegen een 'public' antigeen de nodige inspanningen hebben gevraagd van laboratoriummedewerkers, clinici en de bloedbank. In goede samenwerking werd

een beleid ontwikkeld en uitgevoerd, waardoor wij voorbereid waren om de patiënte en haar baby zo goed mogelijk te behandelen in geval de antistoffen klinisch relevant gebleken zouden zijn.

#### Literatuur

1. Hazenberg CAM, Overbeeke MAM. Eenjaars evaluatie van het onderzoek op irregulaire erythrocytenantistoffen in de twaalfde week van de graviditeit. In: Strengers PFW, Kanhai HHH, Overbeeke MAM (eds.) 30 Jaar rhesus-D-immunoprofylaxe in Nederland. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 1999, pp. 48-51.
2. Dijk BA van, Hirasig RA, Overbeeke MAM. Hemolytische ziekte van de pasgeborene en irregulaire-bloedgroep-antagonisme in Nederland: prevalentie en morbiditeit. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 1465-1469.
3. Vrijer B de, Harthoorn-Lasthuizen EJ, Oosterbaan HP. Het voorkomen van irregulaire antistoffen in de zwangerschap; een prospectief onderzoek in de regio 's-Hertogenbosch. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 2523-2527.
4. Castel A, Dreijer GF, Verwey RA. Hemolytische ziekte van de pasgeborene door zeldzame maternale anti-erythrocytenantistoffen, en wisseltransfusie met eerder ingevroren maternaal bloed. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 2713-2715.
5. Semmekrot BA, Man AJM de, Boekkooi PF, Dijk BA van. Irregulaire-bloedgroepantistoffen tijdens de zwangerschap: meten is weten. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 1449-1452.
6. Issitt PD, Anstee DJ. Applied blood group serology. Durham, NC: Montgomery Scientific Publications, 1998, pp. 703-710.

Ned Tijdschr Klin Chem 2003; 28: 287-289

## Geen antistoffen – wel hemolyse?

V. SCHARNHORST<sup>1</sup>, J. de JONGH-LEUVENINK<sup>1</sup>, W. DERCKSEN<sup>2</sup> en P. KUIJPER<sup>1</sup>

Een 78-jarige patiënte wordt opgenomen met urine-weginfectie en koorts e.c.i.. Wegens ernstige vermoeidheid bij aanhoudende anemie worden op dag 1 (zie tabel 1) twee eenheden leukocytenvrij erythrocytenconcentraat (LV-EC) aangevraagd. Patiënte heeft bloedgroep B-positief (ccDEe, K-) en is voor 1984 drie keer getransfundeerd. De screening op irregulaire antistoffen met de Biovue-kaartjesmethode (Ortho-Clinical Diagnostics) is negatief. Na een initiële stijging van het Hb tot 7,5 mmol/l vindt een snelle daling plaats en worden ruim twee weken na de eer-

ste transfusies opnieuw twee eenheden LV-EC aangevraagd. Screening op irregulaire antistoffen met de Biovue-kaartjesmethode levert met cel 1 een positieve reactie op. De kaartjesmethode van Diamed en de buisjesmethode met PEG en met BSA zijn negatief. Voor de transfusie worden twee zakken LV-EC met negatief resultaat gekruist. Na toediening van de eerste eenheid wordt bij patiënte een temperatuurstijging gemeten, maar niet als transfusiereactie geduid. De volgende dag wordt een tweede eenheid LV-EC geïnfundeed. Kort na beëindiging van de transfusie wordt door een verpleegkundige opgemerkt dat patiënte een gele huidskleur heeft en wordt een temperatuurstijging gemeten. Op het laboratorium wordt het protocol 'transfusiereactie' in werking gezet, zonder dat een verklaring voor de transfusiereactie verkregen wordt. Naar aanleiding van de positieve reactie in de screening met de Biovue-kaartjesmethode wordt bij de patiënte bloed afgenomen voor verder

*Klinisch Laboratorium<sup>1</sup> en vakgroep Interne Geneeskunde<sup>2</sup>, Máxima Medisch Centrum, Eindhoven en Veldhoven*

Correspondentie: dr. V. Scharnhorst, Klinisch Laboratorium, Máxima Medisch Centrum, Postbus 7777, 5500 MB Veldhoven. E-mail: V.Scharnhorst@mmc.nl

**Tabel 1.** Laboratoriumparameters en bloedtransfusies

Dag	1	4	11	15	18	19	20	22	32	33	79	81	85	Referentiewaarden
CRP	46	53	77	54		62					26		144	< 8 mg/l
Hapto				1,55	0	0	0	0,05	1,34	0	1,33	0,23		0,4 - 2,2 g/l
Bili	8		13					60	10	17	8	21	21	< 16 micromol/l
LD	243				1135	1414		2990	560	784	342	514	524	< 450 U/l
Hb	4,9	7,3	5,8	5,0		5,0	5,8	5,1	4,6	6,5	5,0	6,9	5,4	7,5 - 10,0 mmol/l
KAT 4 °C	8													< 1:128
DAGT					neg.		neg.	neg.					neg.	
Eluaat								neg.						
Screening														
Ortho	---					+	---	+	---	---	---			
Diamed						---								
PEG						---		---					---	
BSA						---								
Identificatie (PEG)								neg.						
enzymb. Cellen														anti-C

  

De eerste rij geeft het aantal dagen vanaf de eerste transfusie weer. Verticale pijlen wijzen op bloedtransfusies. Tussen haakjes zijn eventuele transfusiereacties vermeld. *KAT 4 °C*, koude agglutinine titer bij 4 °C; *DAGT*, directe antiglobulinetest; *Screening*, screening op irregulaire erythrocytenantistoffen; *Ortho*, *Diamed*, kaartjesmethode van Ortho-Clinical Diagnostics en Diamed; *PEG*, *BSA*, buisjesmethode met PEG en BSA als hulpstof; *enzymb. cellen*, identificatiepanel met papainebehandelde cellen; *LV-EC*, leucocytenvrij erythrocytenconcentraat.

onderzoek. Een uitgebreid celpanel met serum van de patiënte, een directe antiglobulinetest en een zuur eluaat van de erythrocyten van patiënte zijn negatief. Patiënte krijgt later nog twee keer twee eenheden LV-EC toegediend. Gezien de eerdere complicaties wordt besloten haar drie keer gewassen LV-EC te geven. Toch reageert patiënte met koude rillingen en temperatuurverhoging op de transfusies. Weer leveren de onderzoeken in het kader van het protocol 'transfusiereactie' geen aanwijzing voor een oorzaak van haar verschijnselen. Enkele weken later wordt patiënte op grond van het verbeterde klinische beeld ontslagen. Tot op heden is zij niet meer getransfundeerd.

### Beschouwing

Bij de hier beschreven patiënte wordt zestien dagen na transfusie van LV-EC hemolyse vastgesteld. In afwezigheid van andere mogelijke oorzaken is een uitgestelde transfusiereactie als gevolg van irregulaire erythrocytenantistoffen het meest waarschijnlijk. Normaliter is bij een uitgestelde transfusiereactie hemolyse na vijf tot negen dagen aantoonbaar (1). Haptoglobine is daarbij de meest gevoelige hemolyseparameter (2) en vaak is een gelijktijdige toename van lactaat dehydrogenase (LD) en (ongeconjugerd) bilirubine meetbaar. Bij deze patiënte ligt haptoglobine, weliswaar bij een verhoogd CRP, 12 dagen na transfusie nog binnen het referentiegebied. Pas enkele

dagen later zijn haptoglobine onmeetbaar laag en LD sterk verhoogd, zonder dat er verdere transfusies hebben plaatsgevonden. Wanneer er op dag 19 een tweede keer getransfundeerd moet worden is de opbrengst duidelijk lager dan bij de eerste transfusie en daalt het Hb binnen drie dagen tot de waarde van voor de transfusie. Naast een verdere stijging van de LD neemt ook de bilirubine duidelijk toe en is er sprake van een icterische huidskleur. Dit alles wijst op een transfusiereactie veroorzaakt door erythrocytenantistoffen. Toch zijn behalve een positieve reactie op cel 1 van het Biovue-schermingspanel geen antistoffen aantoonbaar en blijven de directe antiglobulinetest en een zuur eluaat, een gevoelige methode voor het aantonen van erythrocytenantistoffen (3), negatief. De Biovue-kaartjesmethode geeft in onze handen vaker positieve reacties die, zo blijkt later met andere technieken, door koude antistoffen veroorzaakt worden. In dit geval worden met geen van de andere ingezette technieken antistoffen aangetoond en met behulp van een identificatiepanel in de buisjesmethode met PEG alle klinisch belangrijke antistoffen uitgesloten. Mogelijk wordt de positieve reactie met cel 1 van het Biovue-schermingspanel door een antistof tegen een 'private antigen' veroorzaakt. Dat ook de transfusiereacties door een private antistof veroorzaakt worden is echter onwaarschijnlijk.

Temperatuurstijging na transfusie kan behalve door

irregulaire erythrocytenantistoffen ook door antistoffen tegen leukocyten veroorzaakt worden (1). Alle aan patiënte toegediende bloedproducten waren echter leucovrij. Om uit te sluiten dat de temperatuurstijging door resten van donorplasma veroorzaakt wordt, wordt besloten patiënte, wanneer verdere transfusies nodig zijn, bij wijze van proef drie keer gewassen LV-EC toe te dienen. Maar ook op deze producten reageert patiënte met koorts en koude rillingen en wijzen de laboratoriumuitslagen op hemolyse.

In een poging alsnog erythrocytenantistoffen aan te tonen wordt serum van de patiënte met enzymbehandelde testerys ingezet. Enzymtechnieken verhogen de reactiviteit van zwakke antistoffen tegen rhesus- en Kell-antigenen (3). Met behulp van papainebehandelde cellen wordt uiteindelijk een anti-rhesus-C-antistof in het serum van patiënte aangetoond. Het rhesus-C-antigen komt ook op cel 1 van het toen gebruikte Biovue-screeningspaneel tot expressie, zodat de gevonden antistof de positieve reactie met cel 1 kan verklaren.

Alle aan patiënte toegediende kolven waren rhesus-C-positief. Daar antistoftiters door 'boostering' stijgen zouden de anti-C-antistof en de hemolytische complicaties in de loop van de tijd sterker in plaats van, zoals hier beschreven, zwakker moeten worden. Derhalve is een anti-C-antistof als (enige) verklaring voor het be-

schreven geval onbevredigend. Uitsluitel over de rol van de anti-C-antistoffen bij de transfusiereacties zou verkregen kunnen worden wanneer patiënte in de toekomst transfusies nodig heeft en dan rhesus-C-negatieve erythrocytenproducten toegediend krijgt.

### Conclusie

Samenvattend kan gezegd worden dat wanneer in een eerder stadium aan rhesus-/Kell-antistoffen gedacht zou zijn, infusie van incompatibele erythrocytenproducten voorkomen had kunnen worden. Deze casus benadrukt dat bij een onverklaarbare positieve reactie tijdens het screenen op irregulaire erythrocytenantistoffen naast aan antistoffen tegen private antigenen ook aan *in vitro* zwak reagerende rhesus-/Kell-antistoffen gedacht moet worden.

### Literatuur

1. Hoffmann JJML, Akkerman JWN, Nieuwenhuis HK, Overbeeke MAM. Hematologie. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998: 325-331.
2. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3<sup>e</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999: 494-497.
3. Rudman SV. Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995: 328-333..