

Ernstige fatale hemolyse na transfusie bij een homozygote Hbs patiënt

Dr. Roel Tans – klinisch chemicus i.o. (JBZ)

Dr. Marlijn Hoeks – hematoloog (Radboudumc)



Disclosure belangen spreker onderwijsbijeenkomst Transfusiegeneskunde ZO van 23 november 2023	
Naam: Roel Tans en Marlijn Hoeks	
Geen (potentiële) belangenverstrengeling	
<ul style="list-style-type: none">• Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties¹• Sponsoring of onderzoeksgeld²• Honorarium of andere (financiële) vergoeding³• Aandeelhouder⁴• Andere relatie, namelijk ...⁵	Bedrijfsnamen



Dhr. S.
24 jaar

Gediagnosticeerd met
homozygote sikkelcelziekte
in 1997

Recidiverende
sikkelcelcrises waarvoor
hydrea

In 2002 bloedgroep patiënt bepaald:
0, RhD pos, Ccee, K neg, Fya-, Fyb-, Jka+, Jkb-, MNss

Nov 2006

- Screening: negatief
- 2 EC's getransfundeerd (X-proef neg)

Mei 2010

- Screening negatief
- Geen transfusie

Sep 2016

- Screening negatief
- 2 EC's getransfundeerd (X-proef neg)

Jul 2019

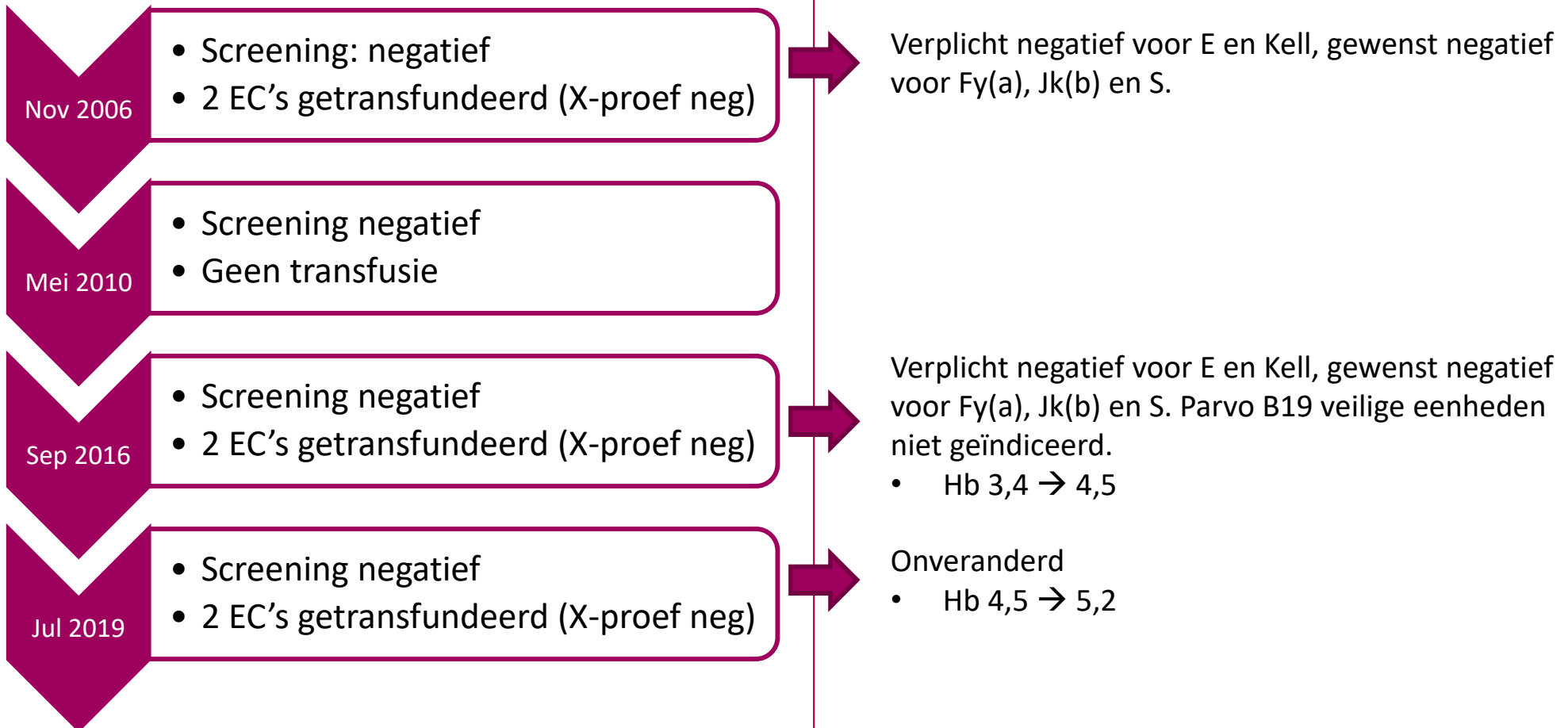
- Screening negatief
- 2 EC's getransfundeerd (X-proef neg)

Bijzonderheden bij eerdere transfusies

Bloedgroep patiënt:

0, RhD pos, Ccee, K neg, Fya-, Fyb-, Jka+, Jkb-, MNss

Transfusieadvies JBZ:



Sikkelcelcrisis in juli 2019

Bloedgroep patiënt:

O, RhD pos, Ccee, K neg, Fya-, Fyb-, Jka+, Jkb-, MNss

15 juli 2019

- **Opname: Acute chest syndrome**
- Screening negatief
- 2 EC's getransfundeerd (X-proef neg)

24 juli 2019

- **Screening positief**
- Alles positief in LISS, enzym-behandelde cellen en PEG
- Auto-controle ook positief

	15-07-2019	16-07-2019	Ref. waarden
Hemoglobine	4,5	5,2	8,5-11,0 mmol/L
Haptoglobine	<0,06	<0,06	0,4-2,4 g/L
Bilirubine totaal	270	211	0-16 µmol/L
LD	1219	-	0-249 U/L
CRP	175	189	0-8 mg/L

Vervolgonderzoek n.a.v. positieve screen

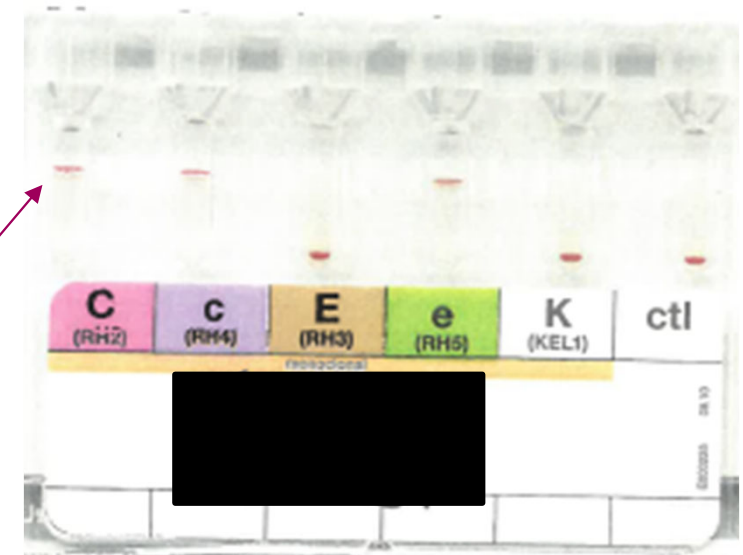
24 juli 2019

- **Screening positief**
- Alles positief in LISS, enzym-behandelde cellen en PEG
- Auto-controle ook positief



Naar Sanquin

- DAT negatief
- Vrije erythrocyten antistoffen in serum:
 - Anti C + Do(a)
- DNA onderzoek:
 - Genotypering → Do(a)- Do(b)+
 - RH genotypering → variant Ce allel (RHCE*CeCX)
 - Allel brengt LFA Cx tot expressie
 - Vorming allo anti-C mogelijk
 - Aangetoond anti-C beschouwen als allo antistof
- Overige klinische relevante antistoffen niet uitgesloten → vervolgonderzoek noodzakelijk



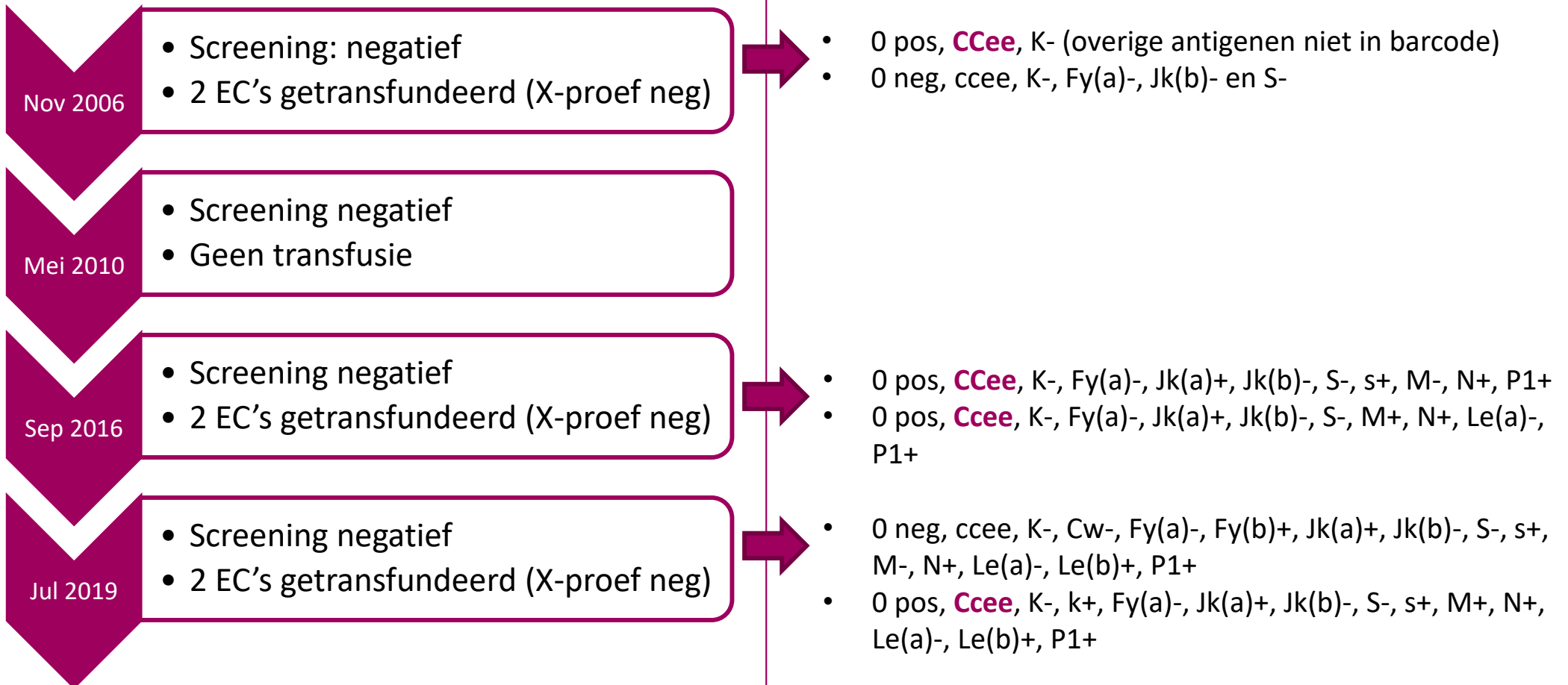
Cx reageert met Rh-C

Bijzonderheden bij eerdere transfusies – **allo anti-C vorming?**

Bloedgroep patiënt:

0, RhD pos, Ccee, K neg, Fya-, Fyb-, Jka+, Jkb-, MNss

Uittypering EC's:



Vervolgonderzoek op verzoek van Sanquin

September 2019 (2 maanden later)

- Uitgebreide genotypering van antigenen op erythrocyten
- DNA onderzoek: naast variant Ce allel (RHCE*CeCX) ook combinatie van GATA box mutatie en aanwezigheid van Fy(x) allel → lage expressie van Fy(b) antigeen
- Vrije erythrocyten antistoffen in serum: Anti C + Do(a)
 - Monofasische warmte hemolysinen: aspecifiek
 - Monofasische koude hemolysinen: negatief
- Verder reageren er antistoffen met C- en Do(a) negatieve testerythrocyten → mogelijke antistof tegen HFA
 - Specificiteit van antistof was niet vast te stellen
- Erythrocyten antistoffen in eluaat ook positief en reactief met autologe erythrocyten van patiënt → indicatief voor auto-antistof (mogelijk tegen Rh systeem o.b.v. het onderzoek)
- Verzoek om materiaal naar IBGRL Bristol te sturen → patiënt niet komen opdagen

Verder beloop patiënt S.

Jul 2020

- Symptomatisch galsteenlijden en levercrise
- Indicatie voor laparoscopische cholecystectomie

Aug 2020

- Nogmaals opgeroepen voor IBGRL Bristol
- Antistoffen tegen HFA niet meer aantoonbaar
- Bloed niet opgestuurd naar Bristol

N.a.v. onderzoek door Sanquin, is de bloedgroep en transfusieadvies van patiënt gewijzigd:
0, RhD pos, ccee, K neg, Cw-, k+, Fya-, **Fyb+**, Jka+, Jkb-, MNss

Transfusie advies: donoren negatief voor C, Do(a) en Wr(a). Om verdere allo antistofvorming te voorkomen, gewenst negatief voor: Fy(a), Jk(b), K, S en E.

Pre-OK transfusie-overleg

- OK voor cholecystectomie gepland op 17-06-2021 → donoren werden al opgeroepen in oktober 2020
 - 18 donoren in NL
 - 2 compatibele eenheden beschikbaar
- Overleg met hematoloog → conform richtlijn Sikkelcelziekte, streef Hb 6,0-6,5
- Pre- en post-OK labuitslagen:

	16-06-2021	17-06-2021	Ref. waarden
Hemoglobine	5,7	6,4	8,5-11,0 mmol/L
Screening irr. antistoffen	Neg	-	-

Post-OK sikkelcelcrisis

- 23-06-2021 (een week na de OK) → opname in de avond met:
 - Hevige botpijn door sikkelcelcrisis, ACS? Wisseltransfusie niet mogelijk
 - Verdenking vertraagde hemolytische transfusiereactie

	23-06	24-06	24-06	Ref. waarden
Screening irr. antistoffen	Positief	-	-	-
Directe coombs + uittypering	-	Negatief	-	-
Hemoglobine	5,5	3,9	3,9	8,5-11,0 mmol/L
Trombocyten	197	114	92	150-400 x10 ⁹ /L
Haptoglobine	-	<0,06	-	0,4-2,4 g/L
Bilirubine totaal	155	163	178	0-16 µmol/L
LD	437	1058	n.t.b.	0-249 U/L

- Avond 24-06 → Verzoek aan Radboudumc tot overname patiënt

- Reden van overname
 - Oncontroleerbare pijn
 - 'Hematurie'
 - Respiratoire achteruitgang
 - Daling Hb
 - Verwardheid

Presentatie SEH 21:00 uur:

- Uitgeputte, zieke man, hemoptoë en forse hematurie
- Forse O₂-behoefte, saturatie 88%, pols 150/min, MAP 50
- Hb 3.0, tr 67, leu 17.7, reti 269, LDH 6584, bili 212, PT/aPTT ↑, D-dimeer 199.000, fibr 1640, lactaat 1.5, DAT negatief
- Reeds gestart met prednison, IVIG en EPO na advies AMC aan JBZ



Transfer naar IC 22.00u:

- start Eculizumab, trombocyten, tranexaminezuur, fibrinogeen en cofact
- intubatie en noradrenaline
- ECG: ST elevaties → cardiale ischemie
- GEEN volledig compatibele eenheden beschikbaar.
- Kruisproeven verricht bij Sanquin, geen enkele zak kruist negatief.
- De 2-3 'minst positieve zakken' op spoedtransport.

1:30u

- Epistaxis en hematurie
- Hemodynamisch instabiel
- Lactaat 14, K 7.2, Hb 2.5
- 1 EC uit A'dam: C-, E-, K-, Fy(a)-, Jk(b)-, S-, Le(a)-, 'niet Do(a)-'
- Diep hypotensief + bradycardie na EC herstel van circulatie

1:50u

- Lactaat >15, Hb 2,0, K7,7
- Overleg Sanquin voor transport meest compatibele EC's
- Geen mogelijkheid voor CVVH

3:30u

- Lactaat >15, Hb 3.0, K 6.9

6.00u

- Verdere bloeddrukdaling
- 250 ml RL en 2 EC, net aangekomen uit A'dam:
 - C-, E-, K-, Fy(a)-*, Jk(b)-*, S-*, *1x getypeerd, 'niet Do(a)-'
 - C-, E-, K-, Fy(a)-, Jk(b)-, S-, Le(a)-, P1-, 'niet Do(a)-'
- Noradrenalinebehoefte persisteert
- Echo cor: zeer fors rechtsbelasting, verdrukt links vrijwel volledig
DD bij pulmonale hypertensie, ARDS

Beloop Radboudumc

7:00u uur

- Bradycardie
- Asystolie waarvoor reanimatie
- Kort erna overlijden
- Geen obductie/donatie

Oorzaak overlijden

- Multi-orgaanfalen bij DHTR met DIS en ARDS

Ter lering /discussie

- Laparoscopische cholecystectomie: Streef HbS <60%, vanaf Hb van 5.5 advies tot wisseltransfusie, Hb <5.5 voorkeur voor top-up tot maximaal Hb 6.5
- Alternatieven?
 - Conservatieve peri-operatieve maatregelen
 - Vooraf optitreren hydrea (HbS% daalt, HbF stijgt)
 - Restrictief met transfusies
 - Preventief Rituximab
- Risico op DHTR inschatten bij beeld van VOC binnen 7-21 dagen na transfusie

Symptomatic post-transfusion hemolysis

- Stop further transfusions*; minimize blood sampling
- IVIg (0.4g/Kg/day for 3 to 5 days) if estimated glomerular filtration rate > 50ml/min
- High dose EPO if reticulocytopenia
- Preventive anticoagulation
- Standard supportive care

Severity criteria

- Acute chest syndrome with hypoxemia or acute pulmonary hypertension
- Stroke
- Other organ failures (liver, kidney)

No

Close Monitoring

Yes

Eculizumab (900 mg at Day 1 and Day 7)

* A rescue transfusion is indicated if life threatening anemia (total Hb < 3 g/dl with shock or hyperlactatemia)

- Rituximab (1000 mg) and methylprednisolone (10 mg) if transfusion for a patient with antibodies (+DAT or +screening test or +elution) is indicated

Met dank aan:

Jeroen Bosch ziekenhuis

Radboudumc

Laboratorium Klinische Chemie en Hematologie

Erwin van Litsenburg

Nathalie Péquériaux

Sanquin Diagnostiek

Afdeling IHD

Afdeling UTG

Radboudumc

Saskia Schols

Annegeet van den Bos

Elke de Grouw