

Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobininurie

Oftewel: **P**lan **N**iet **H**aalbaar?

Annegeet van den Bos

Kennisplatform 6 december 2018

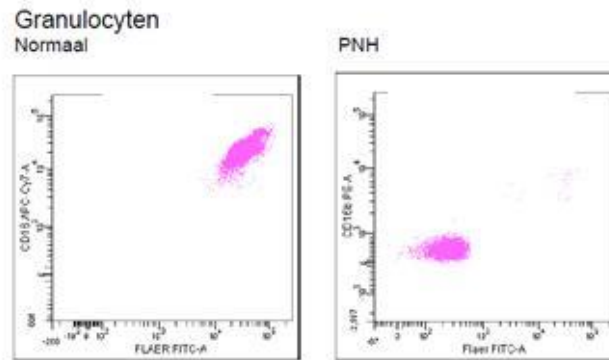


PNH

- Oorzaak: mutatie PIG-A gen (codeert voor Glycosyl-Phosphatdyl-Inositol)
- Gevolg: GPI verankerde eiwitten ontbreken/verminderd aanwezig
 - Complementbeschermende factoren (bijv DAF, CD59): dit leidt tot complement gemedieerde hemolyse van erythrocyten
 - Eiwitten met een immunologische functie
 - Granulocyteneiwitten
 - Receptoren/enzymen

- Voorkomen: jaarlijks 1-2 per 100.000 mensen

Diagnostiek PNH: flowcytometrie

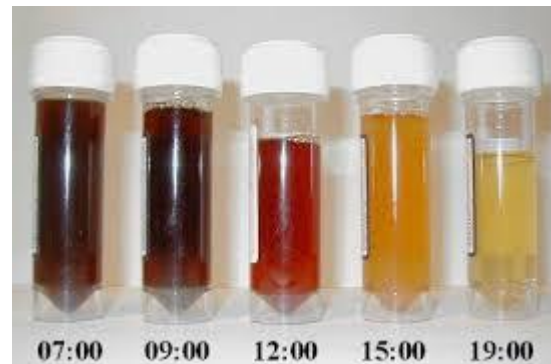


Aantonen afwezigheid (type II) of verminderde aanwezigheid (type III) GPI eiwitten op (tenminste) neutrofielen en monocyten:

1. Mbv fluorochroom
2. Mbv FLAER (een niet lyserend bacterieel product geconjugeerd met fluorochroom Alexa 488)

PNH: kliniek

- Mate van (intravasculaire) hemolyse is afhankelijk van:
 - het % PNH cellen
 - het type PNH (gedeeltelijke of volledige deficiëntie)
 - Mate van complementactivatie
- Infectie: verhoogde complementactivatie waardoor verergering hemolyse
- Door hemoglobininurie ontstaat fors ijzerverlies
- Verminderde nierfunctie tgv acute e/o chronische hemolyse
- Gevoeligheid voor infecties tgv deficiëntie Fcγ-IIIa receptor granulocyten
- Kans op trombose



PNH: behandeling

- ijzer, foliumzuur (anemie/ijzergebrek door hemolyse) eventueel bloedtransfusie
- Bij ernstige hemolyse: eculizumab, remt de hemolyse (remming complement)
- Antistolling (afh van grootte PNH kloon)



PNH RBC²

PNH RBC's lack a specific component that is essential in protecting RBC's from destruction



Complement Attack²

Without this protein, some RBCs can be destroyed by complement, that is part of the bodies immune system



PNH RBC Lysis (haemolysis)²

PNH RBCs are destroyed, and the contents are released into surrounding plasma (yellow-coloured liquid component of blood).

Casus

- 53 jarige man
- Vanaf kinderjaren transfusiebehoefstig
- Meerdere malen trombose gehad
- Onder eculizumab (buitenland) minder transfusies (echter nog steeds 2 EC/week)
 - Bij opname elders: beeld cholecystitis, geen aanwijzing trombose
 - Verwijzing naar PNH expertise centrum
 - Streef Hb > 3.0 mmol/l
 - Laatste transfusie 1 week tevoren in ander ziekenhuis

Casus

- Hb dag na opname gedaald naar 2.8
- Perforatie galblaas waarvoor drain
- Aanvraag erythrocytentransfusie:
 - Pos screening
 - Bloedgroep probleem (bloedgroep B, echter B-erythrocyten reageren mee)
 - Informatie elders opgevraagd: reeds bekend met anti-c, ant-E, anti-Cw, anti-K; uitgebreid getypeerd (Fy(a) pos, Fy(b) pos, Jk(a) pos, Jk(b) pos, S pos, s pos
 - Herhaling bloedgroep met B ery's die c, E en K negatief zijn: negatief

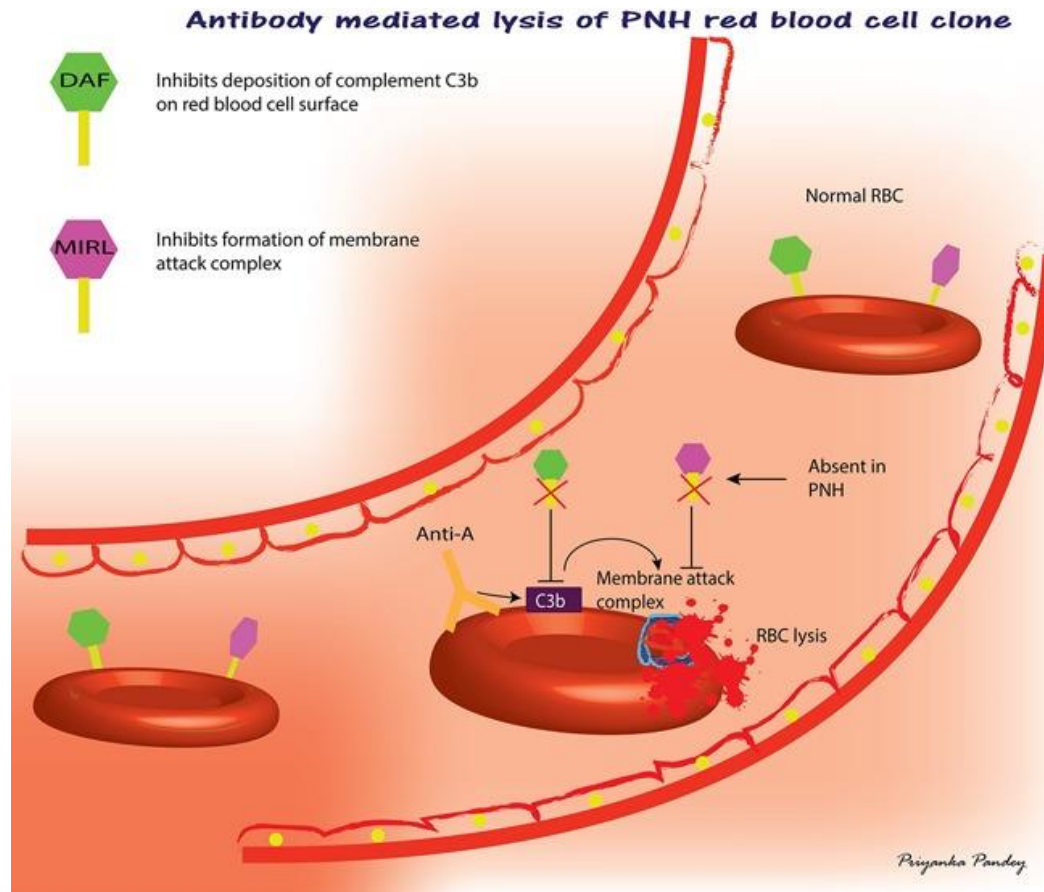
Casus

- Op basis van informatie elders: onderliggende allo-antistoffen uitsluiten
 - Echter: mogelijk anti-M?
 - 1 onverklaard sterk positieve reactie (4+)
 - Kruisproeven negatief (< 10% van de donoren geschikt)
- Materiaal ingestuurd naar Sanquin:
 - anti-c, E, K, Cw, Wr(a)
 - Anti-Di(a)
 - Antistof tegen V e/o Vs
 - Antistof tegen ander LFA (MNS systeem): pos reactie met GPMUR pos cel
- Beleid: c neg, E neg, K neg, Cw neg, Wr(a) neg Kruisen tot negatief

Casus: beloop

- Blijft koorts houden, oplopend CRP
- Pijn bovenbuik
- Bloedneuzen bij trombocytopenie (bij exacerbatie PNH, infectie en splenomegalie), trombocyten aantal $\leq 10 \cdot 10^9/l$
- Trombocytentransfusie:
 - Trombocyten, geconcentreerd (patiënt B pos, trombocyten O)
 - Koorts en koude rillingen, geen opbrengst na transfusie
 - Onderzoek naar trombocyten refractairiteit ingezet

PNH: minor ABO incompatibele transfusie



Casus: beloop

- HLA antistoffen aantoonbaar

ti HLA klasse I IgG kl1 LMS

igenomen: 20-11-17 15:14

erwerkend lab: UMCN - LAB ABTI

aarde: Positief

opmerking: De serologische typering van deze patient is
A3 A25 B18 B39 Bw6 (Bw4 epitooop aanwezig op HLA-A25).
Uit de single antigen analyse komt naar voren dat de patient antistoffen heeft tegen alle HLA-A en B antigenen muv
zijn eigen HLA antigenen.
MFI > 10000 A*30:01, A*31:01, A*33:01, A*33:03, A*66:02, B*46:01, C*02:02
MFI > 5000 A*11:01, A*29 A*34:02, A*69:01, B*07:03, B*15:01, B*15:02, B*15:03, B*15:18, B*35:01, B*35:08, B*38:01,
B*40:02, B*42:01, B*48:01, B*51:01, B*52:01, B*54:01, B*55:01, B*56:01, B*59:01, B*67:01, B*73:01, B*78:01, B*81:01,
B*82:02, C*17:01.
Voor alle andere HLA muv de zelf-HLA is de MFI > 1000.

[aanvullende informatie beschikbaar - opmerking](#)

- Auto-antistoffen tegen trombocyten aantoonbaar
- Anti-HPA-3a/anti-HPA-2b antistoffen aantoonbaar
- Donorsearch: 2 donoren identiek.....
- Donoren met MFI > 5000 niet toestaan: 8-13 donoren geschikt

Casus: beloop

- HLA trombocyten, geconcentreerd, echter:.....
- Logistiek complex gezien beperkte houdbaarheid na concentreren
- Beleid: bij bloeding geen geconcentreerde trombocyten

- Knapt aanvankelijk op onder conservatief beleid (drain/spoelen/antibiotica) echter na verloop van tijd opnieuw pijn en pussige afvloed uit drain
 - Hb blijft laag/daalt na transfusie bij ongoing infectie
 - Recidiverend koorts/koude rillingen na erythrocytentransfusie: kortdurend toename hemolyse, echter bij herhaling geen bloedgroepserologische oorzaak aantoonbaar

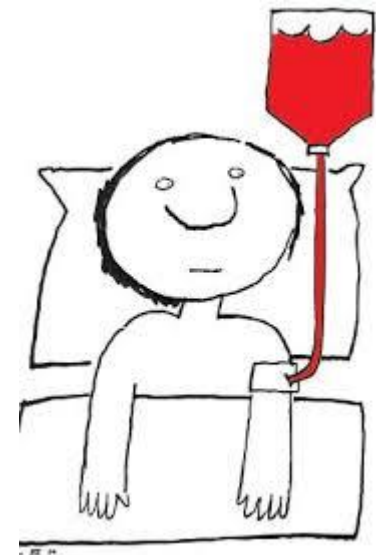
Casus: beloop

- Plan OK: cholecystectomie
 - Streef pre-Hb 5 mmol/l: 3 EC toegediend
 - 5 EC gekruist op voorraad
 - profylactische antistolling tijdelijk staken, zsm na OK herstarten
 - 1 dag pre-OK eculizumab
 - Pre-OK trombocyten $16 \cdot 10^9/l$: 1 x HLA trombocytenproduct tijdens inleiding (bloedgroep B pos), 2^e product tijdens/na OK



Casus: beloop

- Knapt langzaam op (LDH dalend, Hb stabiel (laag), trombo's stijgen spontaan
- Na ontslag recidiverend doorbraak hemolyse;
- eculizumab dosering verhoogd
- Blijft (erythrocyten-) transfusie afhankelijk



Casus: beloop

- Patiënt blijft hemolysen, onvoldoende resultaat eculizumab
- Recidiverend transfusiële reacties op EC, TC
- Pos kweken (staphylococ) in PAC:
 - PAC verwijderd zonder trombocytensupport
- Augustus 2018: ivm extravasculaire hemolyse besluit: splenectomie (milt 22 cm) gezien progressieve hemolyse; hoog risico ingreep!

Casus

- Uitschrijd voorbeelden met hematoloog, transfusie arts, chirurg

FOKKE & SUKKE
HEBBEN EEN PROBLEEM

- Zo
-
-
-
- Pa

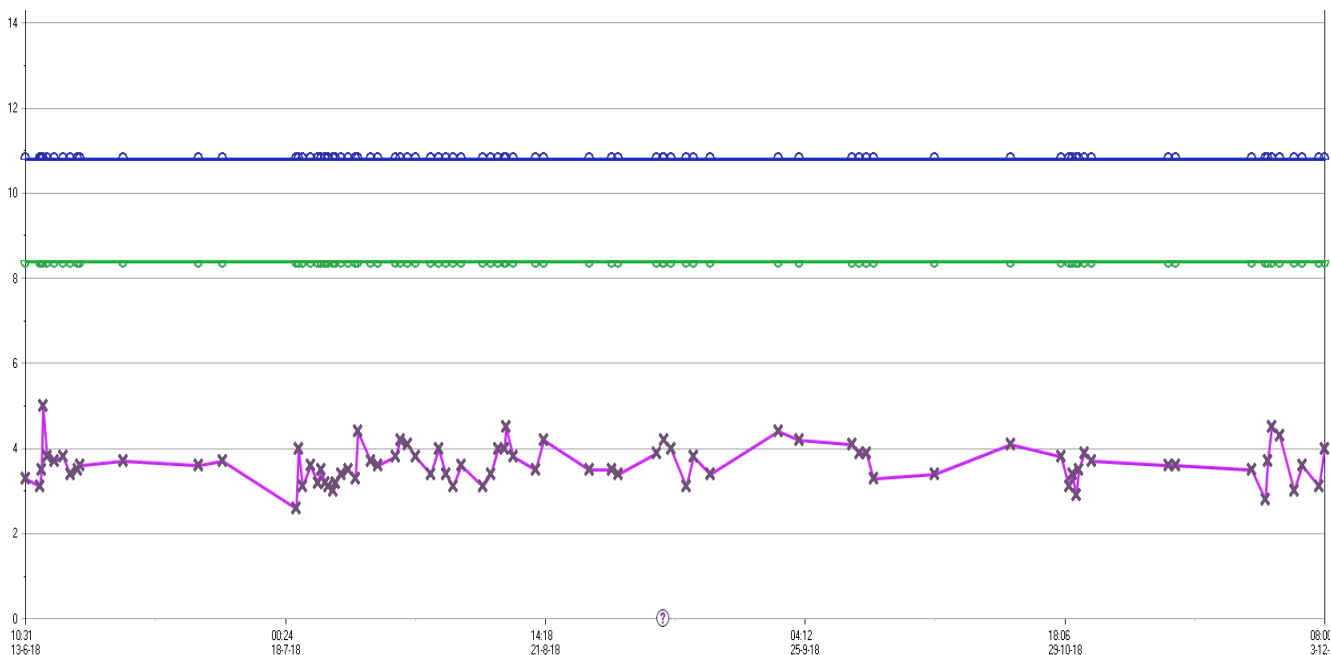


et lab
d (bij Sanquin)

www.foksuk.nl

Casus: stand van zaken

- Inmiddels > 1 jaar na 1^e opname Radboudumc
- Persisterend laag Hb
- Transfusiebehoefte ≥ 4 EC per maand



transfusie

| 🔍 | Snapshot generiek | Persoonsc

zicht Bloedproducten ^

jave: 72 Uren 4 Dagen **Lange termijn**

RYTROCYTEN TOEDIENEN

> 1 Maand

▼ 3 Maanden

- 02-12-18 17:25 tot 19:00
- 29-11-18 15:15 tot 17:30
- 25-11-18 21:41 tot 00:15
- 25-11-18 16:00 tot 22:00
- 25-11-18 14:45 tot 16:00
- 13-11-18 14:30 tot 20:30
- 31-10-18 17:45 tot 19:45
- 31-10-18 12:15 tot 19:45
- 30-10-18 11:55 tot 31-10-18 15:26
- 12-10-18 14:48 tot 20:48
- 12-10-18 13:15 tot 14:48
- 04-10-18 17:54 tot 23:54
- 04-10-18 15:15 tot 17:45
- 24-09-18 11:50 tot 17:50
- 13-09-18 11:30 tot 13:04
- 09-09-18 12:24 tot 19:30
- 05-09-18 20:00 tot 02:00
- 15-08-18 13:30 tot 19:30
- 27-06-18 14:30 tot 20:30
- 18-05-18 18:28 tot 00:28
- 01-05-18 12:45 tot 18:45
- 05-02-18 22:45 tot 04:45
- 05-02-18 19:00 tot 01:00
- 25-01-18 15:00 tot 21:00
- 22-11-17 16:53 tot 22:53

Casus: 1 jaar later

50053.92.03/19.08/316452
Comment:



Current results Crossmatch Other Samples (423 wells)

1	2	3	1	2	3
Anti-A	Anti-B	Anti-D VI-	I	II	III
-	+++*	++++	++	+++	+++

Result

B Rh D positive ABS positive [Recalculate interpretation](#)

ABO: B ABS: ABS positive Known Antibodies: anti-Di(a), anti-Wr(a), anti-Cw, anti-E (grote), anti-c (kleine), anti-K (grote)

Phenotype: DAT:

Rhesus-D: Rh D positive Auto ctrl:

Kell: [Details](#)

Samenvatting/discussie

- Transfusiesupport bij PHN kan bijzonder ingewikkeld zijn/worden
- Zorgvuldige afstemming kliniek en lab noodzakelijk
- Meerdere transfusiereacties op zowel EC's als TC's:
 - Erythrocyten: tijdelijk versterkte hemolyse, nooit een bloedgroepserologische oorzaak gevonden; oorzaak?
 - Trombocyten (geconcentreerd): reactie te verklaren door nieuwe milt infarcten??
- Ter discussie:
 - Wel/niet concentreren trombocyten (minor ABO incompatibiliteit)
 - Trombocyten in Plasma/PAS-E

Richtlijn transfusie bij PNH

Waar moet rekening mee worden gehouden bij transfusies?

1. Aanbeveling

1. De indicatiestelling voor een bloedtransfusie geschiedt conform de meest recente CBO richtlijn Bloedtransfusie.
2. Bij parvovirus B19-seronegatieve PNH patiënten dienen parvovirus B19-veilige bloedproducten te worden getransfundeerd.
3. Transfundeer PNH patiënten met transfusie-afhankelijkheid met ABO identieke, D, CcEe en K (en zo mogelijk ook Jk^a) compatibele rode bloedcelproducten.
4. Bij patiënten met transfusie-afhankelijkheid ondanks eculizumab behandeling dient men alert te zijn op het ontstaan van ijzerstapeling.
5. Vermijd bij een trombocyten transfusie aan PNH patiënten ABO major en zoveel mogelijk ook ABO minor incompatibiliteit . In geval van ABO minor incompatibiliteit wordt aangeraden trombocyten te concentreren om complementactivatie als gevolg van een eventuele trombocytentransfusiereactie te voorkomen. Indien transfusie van niet-geconcentreerde trombocyten onvermijdelijk is hebben trombocyten in PAS of ander plasma-arm bewaarmedium de voorkeur.
6. Indien suppletie met stollingsfactoren is geïndiceerd heeft gerichte suppletie d.m.v. stollingfactor concentraten de voorkeur. Indien plasma toediening onvermijdelijk is, dient bij eculizumab behandelde patiënten zo spoedig mogelijk overlegd te worden met een PNH-expertise centrum ten aanzien van de noodzaak tot en dosis van additionele toediening van eculizumab.