

Daarnaast is vWF een acute fase eiwit hetgeen bij dit type patiënten leidt tot verhoogde plasmaconcentraties.

Behandeling van bloedingen bij patiënten met ET kan plaatsvinden met DDAVP of vWF-concentraten doch vergroten de kans op trombo-embolische complicaties. Reductie van het aantal circulerende trombocyten met behulp van cytostatica, of in acute situaties door middel van tromboferese, is dan ook te prefereren.

Het toegenomen bloedingsrisico bij patiënten met ET is reeds langer beschreven. Een directe relatie tussen de vergrote kans op hemorragische diathese en verlaagde vWF-concentratie is voor de hand liggend, maar (nog) niet aangetoond. Toch is op basis van de recente literatuur het routinematige gebruik van acetylsalicylzuur voor de aggregatieremming bij trombocytenaantallen boven de $1000 \times 10^9/L$ discutabel, ten slotte vullen niet alle plaatjes gaatjes (7). Deze casus toont aan dat in dergelijke situaties een evaluatie van de stollingsstatus (APTT, PT, trombocyten, bloedingsstijd) zinvol kan zijn bij het inschatten van een eventueel bloedingsrisico.

Literatuur

1. Budde U, Schaefer G, Mueller N et al. Acquired von Willebrand's Disease in the Myeloproliferative Syndrome. *Blood* 1984; 64: 981-985.
2. Raman BKS, Sawdyk M and Saeed SM. Essential Thrombocythemia with Acquired von Willebrand's disease. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 102-106
3. Murakawa M, Okamura T, Tsutsumi K et al. Acquired von Willebrand's Disease in Association with Essential Thrombocythemia: Regression following Treatment. *Acta Haematol* 1992; 87: 83-87.
4. Casonato A, Fabris F, Boscaro M and Girolami A. Acquired Type I von Willebrand's Disease in a Patient with Essential Thrombocytosis. *Acta haematol* 1986; 75: 188-189.
5. Budde U, Dent JA, Berkowitz SD, Ruggeri ZM and Zimmerman TS. Subunit composition of plasma von Willebrand factor in patients with the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1986; 68: 1213-1217.
6. Van Genderen PJJ, Leenknecht H, Michiels JJ and Budde U. Acquired von Willebrand disease in Myeloproliferative Disorders. *Leukemia and Lymphoma* 1996; 22: 79-82.
7. van Genderen PJJ, Budde U, Michiels JJ, van Strik R and van Vliet HHDM. The reduction of large von Willebrand factor multimers in plasma in essential thrombocythaemia is related to the platelet count. *Br J Haematol* 1996; 93: 962-965.
8. Casonato A, Fabris F, Boscaro M and Girolami A. Increased Factor VIII/vWF Levels in Patients with Reduced Platelet Number. *Blut* 1987; 54: 281-288.

Summary

A case of bleeding tendency in essential thrombocythemia. Ermens AAM, Wijn-Maas ECM, Bury JG and Vlasveld LT. Ned Tijdschr Klin Chem 1997; 22: 51-53.

A patient with essential thrombocythemia (ET), treated with acetylsalicylic acid, showed a bleeding tendency. Both Activated Partial Thromboplastin Time and the bleeding time were prolonged. Levels of FVIII:C and vWF:Ag were (sub)normal. The vWF:RCo was decreased. The existence of an acquired form of von Willebrand disease was suspected. Reduction of the thrombocyte count with hydroxyurea resulted in increasing levels of vWF:RCo, vWF:Ag and vWF:C. The bleeding time normalised. During treatment no further bleedings occurred. It is concluded that treatment of patients with ET with acetyl salicylic acid requires the pre-treatment evaluation of coagulation parameters.

Key-words: essential thrombocythemia; bleeding tendency; von Willebrand; salicylic acid

Ned Tijdschr Klin Chem 1997; 22: 53-55

Passieve overdracht van een irregulaire antistof bij transfusie van packed cells

P. van 't SANT¹ en F.H.M. WELLE²

Bij een patiënte die binnen 24 uur 3 eenheden packed cells kreeg, traden verschijnselen van een transfusiereactie op. Hoewel geen hemolyse of andere oorzaak voor een transfusiereactie kon worden aangetoond, was bij de patiënte een vrij sterke anti-K aantoonbaar die 24 uur eerder niet gevonden was. Na anderhalve maand bleek de antistof niet meer aantoonbaar. De anti-K was waarschijnlijk afkomstig van een toege-

diende eenheid packed cells. Een van de donoren bleek een anti-K met een titer van 1:4000 te hebben. Bij een dergelijk hoge titer kan zelfs de toediening van maximaal ca. 35 ml ingesloten plasma bij packed cells tot een onacceptabel hoge titer bij de ontvanger leiden waardoor transfusiereacties beslist niet uitgesloten zijn.

Trefwoorden: irregulaire antistof; passief verkregen antistof; anti-K; transfusie; packed cells

Klinisch chemisch laboratorium, Sint Anna Ziekenhuis, Oss¹ en Stichting Regionale Bloedbank Rode Kruis N.O. Brabant, 's-Hertogenbosch²

Correspondentie: F.H.M. Welle, arts, Stichting Regionale Bloedbank Rode Kruis N.O. Brabant, Muntelbolwerk 1b, 5213 SZ 's-Hertogenbosch.
Ingekomen: 17.12.96

Over het algemeen wordt aangenomen dat bij transfusie van packed cells de eventuele aanwezige irregulaire antistoffen in het ingesloten plasma geen gevaar opleveren voor de ontvanger (1,2). De reden hiervoor is dat de geringe hoeveelheid ingesloten plasma zo sterk verdund zou worden dat de resterende titer te

Tabel 1. Overzicht van de transfusies en de resultaten van de bepalingen van irregulaire antistoffen in de tijd. Het tijdstip t=0 is het tijdstip van de afname van kruisbloed bij opname.

t(uur)	eenheid packed cells toegevend	K- fenotype donor	donor met hoge titer anti-K	irregulaire antistof aantoonbaar bij patiënt
0				neg
25	1	neg		
28	1	neg		
72				neg
78	1	neg		
82	1	neg	ja ¹	
94	1	pos		
96				ja ²
1050				neg

¹: titer bij de donor 1:4000; ²: type anti-K, 2+ reactie in de kolomtechniek van Diamed

laag is om hemolyse te veroorzaken. Volgens het College voor de Bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis mag donorbloed met irregulaire antistoffen met titers > 1:32 slechts worden verwerkt tot componenten die minimale hoeveelheden plasma bevatten (3). Hiertoe worden in het algemeen packed cells gerekend. Er worden daarom geen speciale controles vereist op irregulaire antistoffen bij dit product. Aan de hand van een casus willen wij echter laten zien dat passief verkregen irregulaire antistoffen niet zonder gevaar hoeven te zijn.

Ziektegeschiedenis

Een vrouw van 71 jaar met diabetes mellitus wordt opgenomen voor een 'in-situ-bypass' operatie rechts boven de knie. Ze blijkt een Hb van 5,5 mmol/l te hebben en wordt voor de operatie getransfundeerd met 2 eenheden packed cells die bij onderzoek achteraf K-negatief bleken. Zij heeft 11 maanden geleden voor het laatst 2 eenheden packed cells gehad en is zelf K-negatief. Er zijn bij de screening in het verleden en ook nu geen irregulaire antistoffen gevonden. Een dag na opname wordt de patiënte geopereerd. Twee dagen na de operatie wordt een Hb van 4,9 mmol/l vastgesteld waarna 3 eenheden packed cells worden besteld. De screening op irregulaire antistoffen wordt in een vers monster bepaald en negatief bevonden met de BioVue-methode van Ortho. De 3 zakken blijken bij volledige kruisproeven (met BioVue) compatibel en dus geschikt voor transfusie. Bij toediening van de laatste van deze 3 zakken treden na 45 minuten verschijnselen op die wijzen op een transfusiëreactie (koude rillingen en een temperatuurstijging van 2°C). De zak wordt direct afgekoppeld en er worden bloedmonsters genomen. Enkele uren na afkoppelen van de zak bleek de haptoglobineconcentratie niet verlaagd. Ook werd er geen positieve directe antiglobulinetest gevonden. De kweken uit de 3 zakken bleken negatief.

Bij onderzoek op de bloedbank bleek de lymfocyten-toxiciteitstest met 3 verse suspensies van donor-

lymfocyten negatief. De donors werden speciaal voor dit onderzoek opgeroepen. De AB0- en Rhesusbloedgroep van de patiënte en de 3 zakken werden gecontroleerd en bevestigd en de kruisproeven met het monster van voor de transfusie waren negatief. Echter het monster afgenomen ca. 1 uur na afkoppelen van de laatste zak bleek een duidelijke irregulaire antistof van het type anti-K te bevatten (2+ reactie in de Liss-Coombs-kolomtechniek van Diamed).

Alleen de laatste eenheid packed cells bleek K-positief (tabel 1). Echter, de tweede eenheid van de drie eenheden bleek afkomstig van een donor bij wie, bij nader onderzoek, een sterke irregulaire antistof van het type anti-K kon worden aangetoond. De titer van deze antistof bij de donor was 1:4000.

Anderhalve maand later werd dezelfde patiënte opgenomen voor een onderbeenamputatie. Bij de bepaling van irregulaire antistoffen werd geen positieve reactie gevonden met een 3-cell-panel (Ortho, Biovue) en met twee 11-cell-panels (Diamed en de PEG-methode). Een overzicht in de tijd van de transfusies en de resultaten van de bepaling van irregulaire antistoffen staat in tabel 1.

Beschouwing

De meest waarschijnlijke verklaring voor de gevonden anti-K bij de patiënte is dat de antistof passief is verkregen door middel van het bij packed cells ingesloten plasma. De argumenten hiervoor zijn:

- de 2+ reactie in de Liss-Coombs-kolomtechniek van Diamed ontstaan in de 24 uur na de vorige meting, zou op grond van immunisatie bij de patiënte pas bij toedienen van de laatste (K-positieve) zak kunnen zijn gevormd, d.w.z. in maximaal 2 uur: dit is een te korte tijdsperiode ook voor boosterreactie (4).
- de antistof was na anderhalve maand niet meer aan te tonen. Bij een immuun anti-K is dit onwaarschijnlijk; het past echter goed bij een passief verkregen antistof.

De titer van de anti-K bij de donor was hoog genoeg.

Wij hebben vastgesteld dat na centrifugeren van het verse donorbloed de hematocriet van de packed cells voor toevoegen van bewaarvloeistof 0,86 - 0,92 is. Dus als bij een donor 500 ml bloed met een hematocriet van 0,50 wordt afgenomen, bevat de zak van ca. 250 ml packed cells maximaal 35 ml ingesloten plasma. Dit wordt toegediend aan een bloedvolume van ca. 5000 ml waarvan minimaal ca. 3250 ml plasma. Bij een titer van 1:4000 in het ingesloten plasma levert dat nog een titer van 1:40 bij de ontvanger op. Het ontbreken van duidelijke aanwijzingen voor hemolyse kan worden verklaard door de snelle afkoppeling van de K-positieve zak. De toegediende hoeveelheid cellen was daardoor waarschijnlijk onvoldoende om hemolyse of een positieve directe antiglobulinetest vast te stellen.

Uit bovenstaande berekening blijkt duidelijk dat titers van irregulaire antistoffen > 1:100 bij erythrocytendonoren tot detecteerbare irregulaire antistoffen bij ontvangers leiden. In de richtlijn 'bloedgroep bepaling bij donors' wordt aanbevolen om bloed van donoren met klinisch belangrijke irregulaire antistoffen met titers > 1:32 slechts te verwerken tot bloedproducten met zeer geringe hoeveelheden plasma (zoals packed cells)(3). Hoewel bij onze patiënte geen hemolyse is aangetoond, was de titer bij de patiënte hoog genoeg om bij voldoende aanbod aan K-positieve cellen voor ernstige hemolyse te zorgen. Eerder is beschreven dat passief verkregen anti-K-antistoffen ernstige transfusie reacties kunnen veroorzaken (5,6,7). In alle gevallen ging het om titers >1:1000 en toediening van een volledige eenheid van K-positieve packed cells. Het is daarom de vraag of er een richtlijn zou moeten komen voor een maximale titer van irregulaire antistoffen bij productie van plasma-arme bloedproducten.

De bovenstaande berekening geeft ook aan dat transfusie van donorerythrocyten met een afwijkende AB0-bloedgroep ten opzichte van de ontvanger (bijv. bloedgroep B aan een AB-ontvanger) tot detecteerbare titers zou kunnen leiden. Volgens Mollison et al. kunnen de titers van anti-A en anti-B bij bloedgroep 0 oplopen tot resp. 1:1024 en 1:256 (2). Echter er is in Nederland een grote ervaring met afwijkende transfusies. 0-donoren worden bij erythrocytentransfusies als universele donor gebruikt. Hierbij worden geen frequente transfusiereacties gemeld, misschien omdat er onvoldoende op gelet wordt. Een andere reden zou kunnen zijn dat het afbraakmechanisme van erythrocyten via IgM-antistoffen anders is dan via IgG-

antistoffen. Bovendien is de concentratie erythrocyten waartegen de IgM-antistoffen gericht zijn veel hoger dan bij de hierboven beschreven interdonorincompatibiliteit. Toch moet men zich afvragen of hemolyse bij toedienen van erythrocyten met een afwijkende, maar in principe compatibele, AB0-bloedgroep zal voorkomen. Men zou kunnen overwegen om, bij voldoende tijd, een titerbepaling op het donorbloed te doen indien een dergelijke transfusie uitgevoerd wordt. Nader onderzoek zal uit moeten wijzen tot welke titers veilig getransfundeerd kan worden.

Literatuur

1. Overbeeke MAM en Engelfriet CP. Bloedgroepenonderzoek, theorie en praktijk. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema 1989.
2. Mollison PL, Engelfriet CP and Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine, 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1993.
3. College voor de Bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis. Richtlijn bloedgroepbepaling bij donors. Amsterdam, College voor de Bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis 1996.
4. Issitt PD. Applied blood group serology, third ed. Miami, Montgomery Scientific Publications 1985.
5. Zettner A and Bove JR. Hemolytic transfusion reaction due to interdonor incompatibility. Transfusion 1963; 3: 48.
6. Franciosi R, Awer E and Santana M. Interdonor incompatibility resulting in anuria. Transfusion 1967; 7: 297.
7. Abbott D and Hussain S. Intravasculair coagulation due to inter-donor incompatibility. Canad Med Assoc J 1970; 103: 752.

Summary

A passively acquired irregular antibody by transfusion of packed cells. Sant P van 't and Welle FHM. Ned Tijdschr Klin Chem 1997; 22: 53-55.

A patient who was transfused with three units of packed cells within 24 hours, showed symptoms of a transfusion reaction. Although hemolysis or any other cause for a transfusion reaction could not be demonstrated, a rather strong anti-K was found. This irregular antibody had not been observed 24 hours before. Six weeks later the anti-K could not be detected anymore. Probably a unit of transfused packed cells caused the presence of the anti-K, since one of the donors had a titre of this antibody of 1:4000. Such a titre of an irregular antibody in the plasma (maximum volume about 35 ml) transfused with a unit of packed cells results in an unacceptable high titre in the recipient. Transfusion of packed cells incompatible with such an antibody could cause hemolytic transfusion reactions due to interdonor incompatibility.

Keywords: irregular antibody; passively acquired antibody; anti-K; transfusion; packed cells.