

IMUNOHEMATOLOŠKE PREISKAVE PRI PRESADITVI JETER IN PRIPOROČILA ZA KRVNE SKUPINE AB0 TRANSFUNDIRANIH KOMONENT

Marjeta Maček

Ključne besede: krvne skupine AB0, AB0 identična presaditev, AB0 skladna presaditev, imunska hemoliza po AB0 skladni presaditvi jeter, AB0 neskladna presaditev

Izvleček. Sistem histokrvnih skupin AB0 je najpomembnejši transplantacijski antigeni sistem pri presaditvah čvrstih organov. Pomen antigenov AB0 izvira iz dejstev, da so izraženi na večini celic v telesu in da imamo posamezniki v serumu protitelesa, usmerjena proti odsotnim antigenom AB0, ki lahko povzročijo hiperakutno zavrnitev presadkov z izraženimi tujimi antigeni A/B in hemolizo neskladnih eritrocitov.

Presaditve jeter so lahko glede na krvno skupino AB0 prejemnika in dajalca: AB0 identične, AB0 skladne ali AB0 neskladne. Večina dosedanjih presaditev jeter v Sloveniji je bila AB0 identičnih, ostale pa so bile AB0 skladne.

Po presaditvah AB0 skladnih jeter se lahko v nekaj dneh pojavijo neskladna protitelesa anti-AB0 v serumu prejemnika, ki lahko povzročijo imunsko hemolizo eritrocitov. Ta protitelesa izvirajo iz dajalčevih limfocitov, prenešenih s presajenim organom. Prejemnikom in dajalcem jeter moramo določiti krvno skupino AB0, RhD in indirektni antiglobulinski (Coombsov) test, s katerim ugotavljamo prisotnost nepričakovanih eritrocitnih protiteles zunaj sistema AB0. Za operativni poseg izvedemo navzkrižni preizkus z naročenim številom enot koncentriranih eritrocitov prejemnikove krvne skupine AB0 ali krvne skupine AB0, ki je skladna z njegovim serumom. Da bi preprečili oziroma omejili možno hemolitično anemijo po presaditvi AB0 skladnih jeter, smejo prejemniki prejemati le koncentrirane eritrocite, ki so AB0 skladni s serumom prejemnika in tudi dajalca jeter, vse dokler neskladna protitelesa ne izginejo. Določamo jim tudi titre neskladnih protiteles anti-AB0 in direktni antiglobulinski (Coombsov) test.

Key words: AB0 blood groups, AB0-identical transplantation, AB0-compatible transplantation, immune haemolysis following AB0-compatible liver transplantation, AB0-incompatible transplantation

Abstract. Antigens of AB0 histoblood group system are the most important transplantation antigens in solid organ transplantations. The reason for their importance is two-fold: AB0 antigens are expressed on almost all cells in the body and in the serum we have antibodies against AB0 antigens that are absent in the individual's own tissues, which can induce a hyperacute rejection of grafts expressing foreign A/B antigens and haemolysis of incompatible red blood cells.

Regarding the AB0 blood group of the recipient and the donor, the liver transplantations can be AB0-identical, AB0-compatible or AB0-incompatible. In Slovenia the majority of liver transplanted so far have been AB0-identical and the rest have been AB0-compatible.

In some days following the AB0-compatible liver transplantation the incompatible antibodies anti-AB0 can occur in the serum of the recipient, which can cause immune haemolysis of the red blood cells. These AB0-antibodies originate from donor lymphocytes, which are transferred with the transplanted organ.

For the recipient and the liver donor AB0, RhD blood group and indirect antiglobulin (Coombs) test, for detection of irregular erythrocyte antibodies other than AB0, must be determined. For the operation the ordered number of RBC units, with AB0 blood group of the recipient or AB0 compatible with his serum, are crossmatched. In order to prevent possible haemolytic anemia following AB0-compatible liver transplantation, the recipients must be transfused with RBC units, that are AB0-compatible with the sera of the recipient and the donor, until the anti-AB0 incompatible antibodies disappear. Antibodies titers and direct antiglobulin (Coombs) test are also determined in such recipients.

Uvod

Histokrvne skupine AB0 so najmočnejši transplantacijski antigeni (Ag) pri presaditvah jeter in drugih čvrstih organov. Njihov pomen je posledica dveh dejstev: Ag AB0 so izraženi na eritrocitih pa tudi na endotelijskih celicah in v telesnih tekočinah; v serumu vsakega posameznika so naravno prisotna protitelesa (Pt) anti-AB0, ki so usmerjena proti manjkajočim Ag AB0 (Tabela 1). Ta protitelesa povzročajo hiperakutne zavrnitve presajenih organov z neskladnimi Ag A/B in akutno hemolizo neskladnih eritrocitov. V jetrih so z imunohistokemičnimi dokazali Ag AB0 na hepatici arteriji, portalni veni, kapilarah, sinusoidalnih celicah in na epitelu žolčnih vodov (1).

Tabela 1. Sistem histokrvnih skupin AB0

Krvna skupina osebe	Antigeni na eritrocitih, endotelijskih celicah in v telesnih tekočinah	Protitelesa v serumu
A	A	anti-B
B	B	anti-A
AB	A, B	/
0	/	anti-A, anti-B

Glede na krvni skupini (KS) AB0 dajalca in prejemnika jeter so lahko presaditve AB0 identične, AB0 skladne ali AB0 neskladne (Tabela 2). Pri tej razdelitvi upoštevamo t. i. **major skladje**, ki pomeni skladnost seruma prejemnika z antigeni dajalca, kar je odločilno za preživetje prejemnika ter preživetje in delovanje presadka. Upoštevanje t. i. **minor skladja**, skladnosti seruma dajalca z antigeni prejemnika, ima pri izbiri organa manjši pomen.

Tabela 2. Vrste presaditev glede na KS AB0 prejemnika in dajalca jeter

Presaditve jeter	Vrsta AB0 neskladja	Opis	Možnosti KS
AB0 identične	–	Dajalec in prejemnik imata isto KS AB0.	–
AB0 skladne	Minor AB0 neskladje	Serum prejemnika ne vsebuje Pt proti Ag AB0 dajalca, serum dajalca vsebuje Pt proti Ag AB0 prejemnika	Dajalec 0- prejemnik A, B ali AB; dajalec A oz. B - prejemnik AB
AB0 neskladne	Major AB0 neskladje	Serum prejemnika vsebuje Pt proti Ag AB0 dajalca	Dajalec A, B ali AB - prejemnik 0
	Major in minor AB0 neskladje	Serum prejemnika vsebuje Pt proti Ag AB0 dajalca, serum dajalca vsebuje Pt proti Ag AB0 prejemnika	Dajalec A - prejemnik B oz. obratno

Najboljši uspeh imajo AB0 identične presaditve jeter, sledijo jim AB0 skladne presaditve. Pri AB0 neskladnih presaditvah lahko pride do hiperakutnih zavrnitev jeter, ki so v primerjavi z ledvicami redke. Take presaditve jeter zaenkrat avtorji priporočajo le v nujnih primerih, ko ni na voljo AB0 skladnih organov ter pri malih otrocih ter (1–6).

Večina dosedanjih presaditev jeter v Sloveniji (pribl. 94 %) je bila AB0 identičnih. Pri taki presaditvi ne more priti do zapletov zaradi AB0 neskladja. Opisani pa so redki primeri odložene imunske hemolize, kadar je bil dajalec jeter senzibiliziran na eritrocitne antigene zunaj sistema AB0 in je obstajalo med njim in prejemnikom neskladje v teh antigenih.

Preostale presaditve jeter v Sloveniji so bile AB0 skladne z minor neskladjem. Zaradi minor AB0 neskladja se lahko pri prejemniku v prvih tednih po presaditvi razvije sindrom potujočih limfocitov (passenger lymphocyte syndrome) in pojavijo neskladna protitelesa anti-AB0 (izohemaglutininov) v krvi bolnika, ki lahko povzročijo hemolizo eritrocitov. Taka protitelesa so ugotovili pri 40–56 %, hemolizo pa v 29–56 % primerov minor AB0 neskladnih presaditev jeter. Neskladna protitelesa anti-AB0 izvirajo iz maloštevilnih dajalčevih limfocitov, ki se prenesejo z organom, in jih ugotovimo v krvi prejemnika po nekaj dneh, prisotna pa so 3–50 dni. (7).

Imunohematološke preiskave pri prejemnikih in dajalcih jeter

Pri presaditvi jeter so za zagotovitev varne in učinkovite transfuzije potrebni nekateri podatki in določene imunohematološke preiskave pri prejemniku (*Tabela 3*) in dajalcu organa (*Tabela 4*). Dokumentacija in vzorci krvi za preiskave (epruvete z antikoagulantom) se pošljejo v Laboratorij za zunanje preiskave na Zavodu RS za transfuzijsko medicino.

Tabela 3. Potrebni podatki in imunohematološke preiskave pri bolniku – prejemniku jeter

BOLNIK, PREJEMNIK JETER					
Pred presaditvijo	Dokumentacija: <ul style="list-style-type: none"> – obvestilo o uvrstitvi bolnika na čakalni seznam za presaditev jeter – transfuzijska naročilnica za preiskave z obveznimi podatki: ime, priimek, rojstni datum, diagnoza, transfuzijska anamneza, zdravljenje Imunohematološke preiskave: <ul style="list-style-type: none"> – KS AB0, RhD (iz dveh vzorcev krvi, odvzetih ob različnem času) – indirektni Coombsov test (ICT) 				
Predoperativna priprava in presaditev	Dokumentacija: <ul style="list-style-type: none"> – transfuzijska naročilnica za preiskave in krvne komponente Imunohematološke preiskave: <ul style="list-style-type: none"> – ICT – navzkrižni preizkus (NP) za enote KE – titer protiteles anti-A/anti-B prejemnika le pri AB0 neskladnih presaditvah 				
Po presaditvi	Dokumentacija: <ul style="list-style-type: none"> – transfuzijske naročilnice za preiskave in krvne komponente Imunohematološke preiskave: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <u>AB0 identičnost</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <u>AB0 neskladje</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <u>AB0 skladje z minor neskladjem</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT – titri neskladnih protiteles anti-A/anti-B – direktni Coombsov test (DCT) </td> <td style="vertical-align: top;"> <u>AB0 neskladje z minor neskladjem</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT – titri neskladnih protiteles anti-A/anti-B – direktni Coombsov test (DCT) </td> </tr> </table>	<u>AB0 identičnost</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT 	<u>AB0 neskladje</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT 	<u>AB0 skladje z minor neskladjem</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT – titri neskladnih protiteles anti-A/anti-B – direktni Coombsov test (DCT) 	<u>AB0 neskladje z minor neskladjem</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT – titri neskladnih protiteles anti-A/anti-B – direktni Coombsov test (DCT)
<u>AB0 identičnost</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT 	<u>AB0 neskladje</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT 				
<u>AB0 skladje z minor neskladjem</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT – titri neskladnih protiteles anti-A/anti-B – direktni Coombsov test (DCT) 	<u>AB0 neskladje z minor neskladjem</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT – titri neskladnih protiteles anti-A/anti-B – direktni Coombsov test (DCT) 				

Tabela 4. Potrebni podatki in imunoematološke preiskave pri dajalcu jeter

DAJALEC	
Ob presaditvi	Dokumentacija: – transfuzijska naročilnica za preiskave z obveznimi podatki: ime, priimek, rojstni datum ali druga identifikacijska oznaka dajalca, KS AB0, RhD iz spremne dokumentacije, orientacijska KS AB0 določena pred presaditvijo Imunoematološke preiskave: – KS AB0, RhD – indirektni Coombsov test (ICT)

Podatke o dajalcu v pisni obliki z vzorcem krvi potrebujemo čimprej, ker to vpliva na izbor KS AB0 koncentriranih eritrocitov za nadaljnje transfuzije bolniku!

V *Tabeli 3* in *4* so našteje rutinske imunoematološke preiskave, ki jih priporočamo pri prejemnikih in dajalcih jeter. Zaradi varnosti določamo KS AB0, RhD prejemnikom jeter iz dveh vzorcev krvi, odvzetih ob različnem času. S presejalno preiskavo ICT ugotavljamo v serumu prisotnost nepričakovanih eritrocitnih protiteles zunaj sistema AB0. Z navzkrižnimi preizkusi izbiramo skladne enote koncentriranih eritrocitov. Pri vseh presaditvah z minor AB0 neskladjem ugotavljamo prisotnost neskladnih protiteles anti-A/anti-B, spremljamo njihove titre ter določamo DCT, s katerim ugotovimo prisotnost protiteles, vezanih na eritrocite. Prvič jih določamo 3–5 dni po presaditvi, nato pa po potrebi, dokler protitelesa ne izzvenijo, oziroma vsaj 3–4 tedne.

Priporočila za izbor komponent krvi ustrezne krvne skupine AB0 za transfuzijo

Izbor koncentriranih eritrocitov (KE)

Običajno transfundiramo KE, ki imajo enako KS AB0 kot bolnik, lahko pa uporabimo KE, ki so AB0 skladni s serumom bolnika (ponavadi eritrociti KS 0).

Izjema pri tem pravilu so presaditve z **minor AB0 neskladjem**, pri katerih se lahko pri bolniku pojavijo neskladna protitelesa anti-A/anti-B, ki včasih povzročijo hemolizo bolnikovih eritrocitov. Da bi preprečili hemolizo, priporočamo čim prej transfundirati eritrocite dajalčeve KS AB0 oziroma KS 0. Takih eritrocitov neskladna protitelesa anti-A/anti-B ne hemolizirajo. Transfundirajo se vse, dokler ne izginejo dajalčeva protitelesa oziroma vsaj 3–4 tedne. Nato lahko bolniku ponovno transfundiramo eritrocite njegove izvirne KS AB0 (glej *Tabeli 5* in *6*).

Tabela 5. Izbor eritrocitnih komponent (KE) ustrezne KS AB0 za transfuzije pri presaditvi jeter

KS	Bolnik, prejemnik jeter			
	0	A	B	AB
Dajalec jeter	0	² A → 0 → → → A	² B → 0 → → → B	² AB → 0 → → → AB
	A	³ 0	¹ A	² AB → A(0) → → → AB
	B	³ 0	⁴ A → 0 → → → A	¹ B
	AB	³ 0	³ A	³ B

Legenda: ¹ **AB0 identičnost** – KS AB0 dajalca in prejemnika jeter sta enaki

² **AB0 skladje z minor neskladjem** – KS AB0 dajalca je skladna s serumom prejemnika in KS AB0 prejemnika je neskladna s serumom dajalca

³ **AB0 neskladje** – KS AB0 dajalca je neskladna s serumom prejemnika jeter

⁴ **AB0 neskladje z minor neskladjem**

Razlaga: ¹ Pri **AB0 identičnih** presaditvah jeter se KS AB0 transfundiranih KE med in po presaditvi jeter ne spreminja.

² Pri **AB0 skladju z minor neskladjem** začnemo transfundirati eritrocite z bolnikovo KS AB0. Po presaditvi (priporočeno že v zadnji tretjini operacije) transfundiramo eritrocite dajalčeve KS AB0 ali eritrocite KS 0. Ko izohemaglutinini dajalca izginejo oziroma se niti ne pojavijo po nekaj (3–4) tednih, lahko za transfuzijo ponovno uporabimo eritrocite KS AB0 bolnika.

³ Pri **AB0 neskladju** vedno uporabljamo za transfuzijo eritrocite bolnikove KS AB0.

⁴ Pri **AB0 neskladju z minor neskladjem** začnemo transfundirati eritrocite KS bolnika. Po presaditvi (priporočeno že v zadnji tretjini operacije) transfundiramo eritrocite KS 0. Ko izohemaglutinini dajalca izginejo oziroma če se niti ne pojavijo po nekaj (3–4) tednih, lahko za transfuzijo spet uporabimo eritrocite bolnikove KS AB0.

Ob pomanjkanju eritrocitov (KE) določene KS AB0 lahko namesto njih uporabimo tudi AB0 skladne eritrocite na način, prikazan v *Tabeli 6*.

Tabela 6. Možne zamenjave KS AB0 za transfuzije KE

KS AB0	KE			
	0	A	B	AB
Skladni KE	–	0	0	A, B, 0*

* Pri KS AB so našteje skladne KS AB0 za transfuzije KE po vrstnem redu izbora.

Izbor sveže zmrznjene plazme (SZP) in koncentriranih trombocitov (KT)

Komponente plazme (SZP) in trombocitov (KT) vsebujejo večje količine izohemaglutininov anti-A/anti-B, ki lahko okvarijo presajeni organ ali hemolizirajo eritrocite bolnika. Pri AB0 identičnih in AB0 skladnih presaditvah (npr. bolnik A/B, dajalec 0) je najprimerneje transfundirati SZP in KT bolnikove KS AB0. Pri major AB0 neskladju (npr. bolnik 0, dajalec A/B) je za ti komponenti najprimernejša dajalčeva KS AB0. Pri hkratnem major in minor AB0 neskladju je treba transfundirati SZP in KT krvne skupine AB, ker te komponente ne vsebujejo izohemaglutininov anti-A/anti-B. SZP in KT s priporočenimi KS AB0 lahko transfundiramo že pred presaditvijo, sicer pa med operacijo ali pa po njej (*Tabela 7*).

Tabela 7. Izbor plazme (SZP) in trombocitov (KT) ustrezne KS AB0 za transfuzije pri presaditvi jeter

KS	Bolnik, prejemnik jeter				
	0	A	B	AB	
Dajalec jeter	0	¹ 0	² A	² B	² AB
	A	³ A	¹ A	⁴ AB	² AB
	B	³ B	⁴ AB	¹ B	² AB
	AB	³ AB	³ AB	³ AB	¹ AB

Legenda: ¹ **AB0 identičnost** – KS AB0 dajalca in prejemnika jeter sta enaki

² **AB0 skladje z minor neskladjem** – KS AB0 dajalca je skladna s serumom prejemnika in KS AB0 prejemnika je neskladna s serumom dajalca

³ **AB0 neskladje** – KS AB0 dajalca je neskladna s serumom prejemnika jeter

⁴ **AB0 neskladje z minor neskladjem**

Razlaga: Pri ¹AB0 identičnih presaditvah in ²AB0 skladnih z minor neskladjem uporabljamo za transfuzijo SZP in KT bolnikove KS AB0.

Pri ³AB0 neskladju je najprimernejša dajalčeva KS AB0.

Pri ⁴AB0 neskladju z minor neskladjem uporabljamo SZP in KT krvne skupine AB.

Ob pomanjkanju SZP in KT določene KS AB0 lahko uporabimo komponente skladnih KS AB0 po načinu, opisanem v *Tabeli 8*. Pri tem upoštevamo tudi vrstni red izbora.

Tabela 8. Možne zamenjave KS AB0 za transfuzije SZP in KT

KS AB0	SZP in KT			
	0	A	B	AB
1. izbira: skladna SZP in KT	A, B, AB*	AB	AB	–
2. izbira: minor neskladna SZP in KT		B, 0*	A, 0*	A, B, 0*

Razlaga: Če ni na voljo AB0 identičnih plazemskih in trombocitnih komponent, uporabimo AB0 skladne, ki so *naštete po vrstnem redu izbora. Minor neskladni pripravki pridejo v poštev le izjemoma, če primanjkuje skladnih pripravkov!

LITERATURA

- Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med* 2001; 11(4): 325–42.
- Shimada M, Fujii M, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Ishibashi H. Living-donor liver transplantation: present status and future perspective. *J Med Invest* 2005; 52(1–2): 22–32.
- Egawa H, Oike F, Buhler L, Shapiro AM, Minamiguchi S, Haga H et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77(3): 403–11.
- Haberal M, Dalgic A. New concepts in organ transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36(5): 1219–24.
- Hashimoto T, Kondo S, Suzuki T, Nakamura T, Shimizu Y, Nakamura Y et al. Strategy for ABO-incompatible living-related liver transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32(7): 2104–6.
- Stegall M. ABO-incompatible liver transplant: is it justifiable? *Liver Transpl* 2003; 9(1): 31.
- Petz LD, Garratty G. *Immune hemolytic anemias*. 2nd ed. Churchill Livingstone, 2004: 500–4.