

## Трансфузиолошко збрињавање болесника с алоанти-Гербих антителом

Радмила Јовановић, Невенка Бујандрић, Слободанка Лисулов, Сања Богдановић

Завод за трансфузију крви Војводине, Нови Сад, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Трансфузиолошко збрињавање алоимунизованих болесника на високофреквентне антигене често је велики проблем. Стратегија збрињавања зависи од клиничког стања болесника и хитности потребе за трансфузијом крви. У условима када антитела нису клинички значајна, трансфузије јединица крви са најмање позитивном унакрсном пробом могу бити мање штетне за болесника него одлагање медицинске интервенције.

**Приказ болесника** Болесница из Либије, стара 57 година, крвне групе O, RhD-позитивна, лечена је у Институту за кардиоваскуларне болести Војводине. Током претрансфузионог испитивања болесници је утврђено IgG алоантитело, чија се специфичност у Заводу за трансфузију крви Војводине (ЗЗТКВ) није могла одредити. Међу 200 расположивих јединица крви одговарајуће крвне групе није нађена компатибилна крв. Испитивањем чланова породице у ЗЗТКВ и у банци крви у Триполију обезбеђено је шест јединица компатибилне крви, које су употребљене током и након операције. Због погоршања клиничког стања које је захтевало брзо трансфузиолошко збрињавање, након извођења „биолошке пробе“, болесници је, без нежељених реакција, трансфундовано 12 јединица еритроцита с најмање позитивном унакрсном пробом. Добро подношење примљених јединица указало је на то да заступљена антитела нису клинички значајна. Даљим испитивањем у Централној базичној лабораторији трансфузиолошке службе Швајцарске у Берну утврђено је да је реч о веома ретком алоантителу на високофреквентни Гербих (*Gerbich*) антиген.

**Закључак** Болесницима с антителима на високофреквентни Гербих антиген у хитним стањима, када није могуће обезбедити аутологну или компатибилну алогену трансфузију, може се применити трансфузија крви с најмање позитивном унакрсном пробом уз негативну биолошку пробу. Формирање националних регистара давалаца с ретким крвним групама и њихово повезивање с међународним регистрима веома су значајни за збрињавање болесника којима се антиген-негативна крв не може обезбедити из рутинских резерви крви.

**Кључне речи:** антигени крвних група; изо-антитела; трансфузија крвних компоненти

### УВОД

Од открића првих антигена на површини мембране еритроцита, пре више од стотину година, до данас откривено је преко 640 еритроцитних антигена, који су сврстани у 30 система крвних група, шест колекција и две серије. Сваки овај систем обухвата неколико сродних антигена и одговарајућих антитела с којима они реагују. Еритроцитни антигени су наследне биолошке одлике које се разликују према биохемијској структури и начину изазивања имунског одговора организма. Антитела крвних група играју важну улогу у трансфузионој медицини, у клиничкој примени крви и у трудноћи, али немају једнаку клиничку значајност. Ова антитела могу да изазову трансфузионе нежељене реакције, од благих до веома тешких, као и хемолитичку болест новорођенчета. Како би се спречиле акутне и одложене трансфузионе реакције, неопходно је извести претрансфузионо испитивање које обухвата: утврђивање ABO и RhD крвних група болесника и даваоца, откривање могућих неправилних антитела код болесника, као и њихове специфичности и клиничке значајности, и унакрсну пробу између серума болесника

и еритроцита даваоца [1, 2, 3]. Серолошке технике испитивања крвних група и идентификације антитела засноване на аглутинацији еритроцита усавршавале су се током година, док данас молекуларне технике све више налазе примену [4, 5]. И поред савремене методологије испитивања, оцена клиничке значајности антитела остаје и даље једна од дилема трансфузиолошке праксе.

Избор најпогоднијег крвног продукта у условима позитивне унакрсне пробе и заступљености клинички значајних антиеритроцитних антитела код болесника изазов је трансфузиолошког лечења. При доношењу одлуке у обзир се морају узети и многи други фактори, као што су хитност трансфузије, клиничка дијагноза, функција коштане сржи болесника, имунолошко стање болесника, особине антитела (класа имуноглобулина, термички оптимум деловања) и преживљавање еритроцита *in vivo* [6].

Трансфузиолошко лечење болесника компликује се код постојања алоантитела на високофреквентне антигене [7]. Ови болесници збрињавају се аутологном трансфузијом крви или, ако њихово клиничко стање то не дозвољава, компатибилним алотрансфузијама крви обезбеђеним од чланова породи-

#### Correspondence to:

Radmila JOVANOVIĆ  
Zavod za transfuziju krvi  
Vojvodine  
Hajduk Veljkova 9a  
21000 Novi Sad, Srbija  
radajov@yahoo.com

це или давалаца из националног, односно међународног Регистра давалаца ретких крвих група. У недостатку антиген-негативне крви, посебно када антитела нису клинички значајна, болеснику се у хитним стањима може применити трансфузија крви с најмање позитивном унакрсном пробом. Ова одлука је за болесника тада повољнија него одлагање хируршке интервенције [8, 9].

Систем крвних група Гербих (*Gerbich*), скраћено *Ge* (*International Society of Blood Transfusion – ISBT* број 020), састоји се од три високофреквентна антигена (*Ge2*, *Ge3* и *Ge4*) и пет антигена веома мале учесталости: *Ge5* (*Wb*), *Ge6* (*Lsa*), *Ge7* (*Ana*), *Ge8* (*Dha*) и *GEIS*. Кодира их ген *GYPC* на хромозому *2q14-q21*, а смештени су на сијалогликопротеинском гликофоруину *C* (*GPC*), односно *D* (*GPD*). Оба гликофоруина имају значајну улогу у регулацији облика еритроцита јер повезују мембрану са мембранским скелетом. Недостатак једног фреквентног антигена или више њих повезан је с ретким фенотиповима. Одлике Гербих антитела дате су у табели 1 [10, 11, 12].

Већина антитела у Гербих систему су *IgG* класе, због чега се доказују методом индиректног антиглобулинског теста (ИАТ), иако су описана и антитела класе *IgM*. Могу изазвати и непосредну и одложену трансфузиону реакцију. Малобројни публиковани радови у вези с анти-*Ge* антителима приказују њихов различит клинички значај [7, 13].

Следи приказ трансфузиолошког лечења болеснице из Либије алоантителима чија се специфичност претрансфузионим испитивањима у Заводу за трансфузију крви Војводине (ЗЗТКВ) није могла утврдити. Болесници је за кардиохируршку интервенцију обезбеђена и примењена компатибилна крв од блиских рођака из Либије. У постоперационом периоду, услед недостатка компатибилних јединица крви, болесница је лечена трансфузијама крви с најмање позитивном унакрсном пробом, уз негативну биолошку пробу. Накнадним испитивањем утврђено је да је реч о алоантителу на високофреквентни *Ge*-антиген.

## ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница пореклом из Либије, стара 57 година, примљена је у Институт за кардиоваскуларне болести Војводине (ИКВБВ) ради операције.

У Одељењу за клиничку трансфузиологију ЗЗТКВ болесници је током претрансфузионих испитивања вршених ради обезбеђења крви за операцију утврђе-

на О, *RhD*-позитивна крвна група. Унакрсне пробе, рађене методом ИАТ гел техником на комерцијалним *LISS/Coombs* картицама (*DiaMed AG, 1785 Cressier, Switzerland*), биле су позитивне са више од 20 јединица О, *RhD*-позитивне крви [4, 5, 14]. Даље испитивање изведено је у Лабораторији за имунохематолошка испитивања ЗЗТКВ. Налаз ИАТ, изведен гел техником с комерцијалним тест-еритроцитима (*DiaMed-ID Micro Typing System, ID-DiaCell I, II, DiaMed AG, 1785 Cressier, Switzerland*), био је позитиван (3+), док је налаз директног антиглобулинског теста (ДАТ) био негативан. Специфичност антитела није се могла утврдити гел техником комерцијалним панел тест-еритроцитима (*DiaMed-ID Micro Typing System, ID-DiaPanel, DiaMed AG, 1785 Cressier, Switzerland*). Унакрсне пробе биле су позитивне са више од 200 јединица О, *RhD*-позитивне крви којима је располагао ЗЗТКВ.

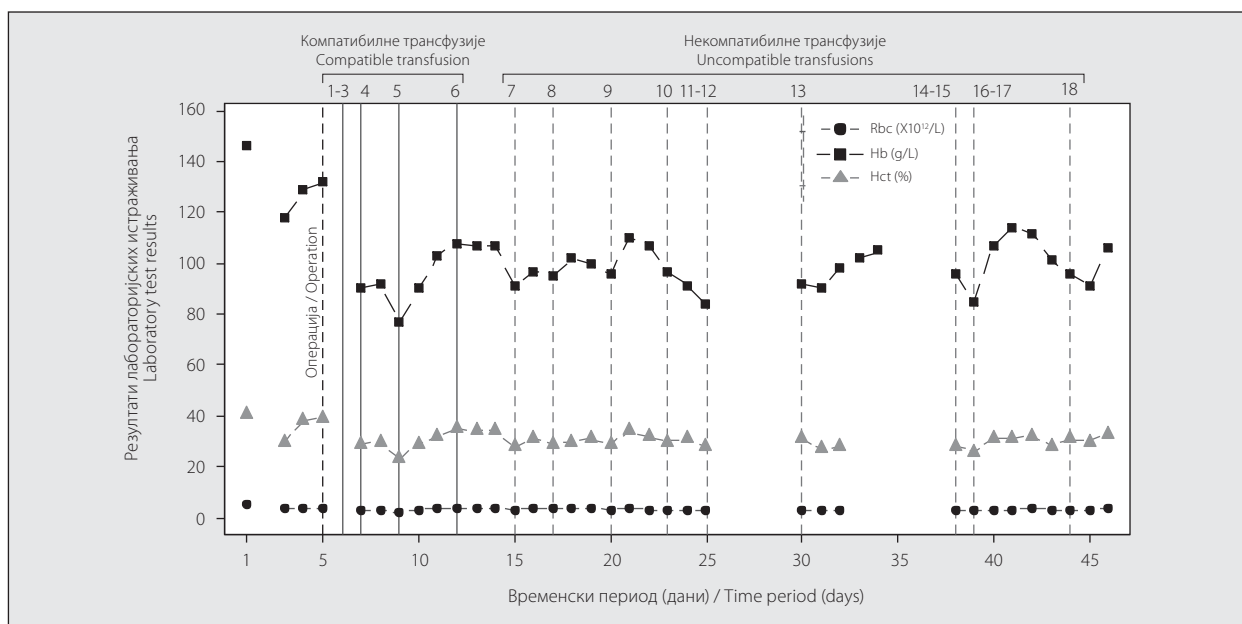
Ради проналажења компатибилних јединица крви, болесници је одређен фенотип других система крвних група и добијен следећи резултат: *CCDee, MMSs, kk, Fy(a+b-), Jk(a-b+), Lu(a-b+), Le (a-b+)*. Из Регистра типизираних давалаца крви ЗЗТКВ позвано је десет давалаца чији је фенотип био идентичан са фенотипом болеснице. Унакрсна проба и с овим узорцима крви била је позитивна. На основу добијених резултата испитивања закључили смо да је реч о ретком *IgG* алоантителу на високофреквентни антиген у нашој популацији.

Испитивањем узорака крви сина и ћерке болеснице утврђена је истоветна АВО крвна група са мајком. Унакрсна проба изведена с узорцима крви мајке и ћерке била је позитивна, а с узорцима сина негативна, што је обезбедило једну јединицу компатибилне крви. Природа болести и клиничко стање болеснице искључили су могућност аутологне трансфузије. О овоме је обавештена банка крви у Триполију, одакле је након пет дана стигло девет јединица О, *RhD*-позитивне крви узете од чланова шире породице болеснице. У пропратној документацији резултати унакрсних проба с узорком крви болеснице, рађени методом у епрувети, били су негативни. Унакрсне пробе изведене у ЗЗТКВ методом ИАТ гел техником на комерцијалним *LISS/Coombs* картицама (*DiaMed AG, 1785 Cressier, Switzerland*) показале су негативан резултат са пет, а позитиван са четири јединице крви из Триполија.

Болесници је током операције и у првих седам дана након операције трансфундовано свих шест јединица компатибилне крви. Десет дана касније, због погоршања клиничког стања које је захтевало хитну трансфузију крви, болесници је трансфундовано 12 јединица О, *RhD*-позитивних еритроцита с најмање пози-

Табела 1. Одлике Гербих антитела  
Table 1. Characteristic of Gerbich antibody

Специфичност антитела Antibody specificity	Клинички значај Clinical significance	Класа имуноглобулина Immunoglobulin class	Хемолитна болест новорођенчета Haemolytic diseases of the newborn	Хемолитна трансфузијска реакција Haemolytic transfusion reaction	Учесталост антиген-негативне крви Frequency of antigen negative blood
<i>Ge2, Ge3, Ge4</i>	Редак Rare	<i>IgG</i>	Ретка Rare	Ретка Rare	<1%
<i>Wb, Lsa, Ana, Dha, GEIS</i>	Редак Rare	<i>IgG</i>	Ретка Rare	Ретка Rare	>99%



**Графикон 1.** Резултати испитивања болесника према временском распореду  
**Graph 1.** Time series plots of patients testing results

тивном унакрсном пробом уз претходно извођење биолошке пробе. Тридесет минута пре сваке трансфузије болесници је системски дата премедикација кортикопрепаратима. Десет минута од почетка трансфузије болесници су измерени температура и крвни притисак, а након доброг подношења почетних 20 ml крви, трансфузија је настављана. Клиничко праћење болеснице током читавог периода трансфузије и два сата након њеног истека показало је да није било субјективних тегоба, нити објективних клиничких знакова посттрансфузионе реакције. На графикону 1 хронолошки су приказани лабораторијски резултати болеснице (број еритроцита, хемоглобин, хематокрит) и применене трансфузије.

Узорак крви болеснице узет пре операције прослеђен је на даље испитивање у лабораторију фирме *Dia-Med* у Швајцарској, где се специфичност антитела такође није могла утврдити. Узорак је због тога прослеђен у Централну базичну лабораторију трансфузиолошке службе Швајцарске у Берну (*Blood Transfusion Service Central Laboratory Foundation*), где је антитело означено као анти-*Ge*. Болесници нису рађена молекуларна испитивања фенотипа Гербиx.

## ДИСКУСИЈА

Приказани случај документује трансфузиолошко збрињавање болесника с алоантителима на високофреквентни антиген компатибилним продукцима крви обезбеђеним од чланова породице у ситуацији када потреба за трансфузијом крви није била хитна. Такође је у условима брзог погоршања клиничког стања приказана успешна терапија трансфузијама крви с најмање позитивном унакрсном пробом, уз претходну оцену клиничке значајности заступљеног антите-

ла применом биолошке пробе. Према нашем сазнању, ово је први описани случај болесника са анти-*Ge* антителима у Србији. ЗЗТКВ, као ни остали трансфузиолошки центри у земљи, не располажу дијагностичким ресурсима којима се може утврдити специфичност антигена и антитела система ретких крвних група, нити тестовима којима се *in vitro* или *in vivo* може проценити клинички значај антитела (нпр. опрему за обележавање еритроцита радиоактивним *Cr51* за испитивање преживљавања еритроцита), што значајно отежава лечење имунизованих болесника [15, 16, 17].

Студија случаја Зеленга (*Selleng*) и сарадника [7] из 2009. године описује болесника с антителима утврђене специфичности анти-*Ge2* којем се у тренутку хитне хируршке интервенције, због инсуфицијенције аортне валвуле, није могла обезбедити компатибилна крв. Болесник је успешно лечен трансфузијама крви с позитивном унакрсном пробом уз претходно извођење биолошке пробе и лабораторијско праћење знакова интраваскуларне и екстраваскуларне хемоллизе. Неколико других радова такође документује успешну трансфузију *Ge*-позитивних еритроцита болесницима са анти-*Ge* [13, 16, 18]. Друге студије извештавају о хемолитној трансфузионој реакцији удруженој с анти-*Ge* антителима [19], као и благој хемолитној болести новорођенчета [20]. Истраживања заступљености *Ge* антигена у породицама показала су да код *Ge* антиген-негативних особа често постоји природно анти-*Ge* антитело [18]. Студије изведене у Швајцарској, Аустрији и Немачкој указују на то да за трансфузиолошко збрињавање болесника с антителом на високофреквентни антиген компатибилна крв често може бити обезбеђена једино преко Међународног регистра давалаца ретких крвних група и успостављања сарадње с Европском банком замрзнуте крви (*European Bank of Frozen Blood of the Council of Europe*) [21].

Трансфузиолошко лечење болесника с антителима система Гербих може, због варијабилности њиховог клиничког значаја, у недостатку компатибилне крви у хитним стањима бити успешно изведено применом крви с најмање позитивном унакрсном пробом уз негативну биолошку пробу. Сензибилизација на еритроцитне антигене велике учесталости, у које се убрајају и антигени система Гербих, озбиљан је проблем за трансфузиолошку клиничку праксу, посебно у хитним стањима. Обезбеђење компатибилне крви некада је практично немогуће због високе учесталости антигена у оп-

штој популацији. Изналажење антиген-негативне крви компликује се и чињеницом да трансфузиолошки центри често не располажу ресурсима за утврђивање специфичности ретких антитела и одговарајућих еритроцитних антигена, због чега је међународна сарадња с референтним лабораторијама неопходна. Откривање давалаца с ретким крвним групама, формирање националних регистара ретких давалаца и њихово повезивање у међународни регистар веома су значајни у збрињавању болесника којима се антиген-негативна крв не може обезбедити из рутинских резерви крви.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jovanović-Srzić S, Veljković D. Imunobiološki i klinički značaj krvnih grupa. Beograd: Intra.Net Communication; 2009.
- Balint B. Transfuziologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004.
- Dmitrović B, Brajović-Vučičević Z, Životić B, Gavrilović M, Đurić M, Tadić S, et al. Iregularna eritrocitna antitela kod bolesnika ispitivanih na odeljenju za kliničku transfuziju IZTK Srbije. Bilten za transfuziologiju. 2003; 49(1-2):33-6.
- Tecnical Manual. 16th ed. Bethesda: AABB; 2008.
- Đokić M, Budišin Ž. Praktikum odabranih poglavlja iz transfuziologije. Beograd: Institut za transfuziju krvi Srbije; 1999.
- BCSH Guidelines. Transfusion Medicine. 1996; 6:273-83.
- Selleng S, Selleng K, Zawadzinski C, Wollert HG, Yürek S, Greinacher A. Management of emergency cardiac surgery in a patient with alloanti-Ge2. Transfus Med. 2009; 19(1):50-3.
- Flickinger C, Petrone T, Church A. Review: American rare donor program. Immunohematology. 2004; 20:239-43.
- Woodfield G, Poole J, Nance ST, Daniels G. A review of the ISBT rare blood donor program. Immunohematology. 2004; 20:244-8.
- Reid ME, Westhoff CM. Other blood group antigens and antibodies. In: Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC, Roback JD, editors. Blood Banking and Transfusion Medicine. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p.96-111.
- Klein HG, Mollison PL, Anstee DJ. Mollison's blood transfusion in clinical medicine Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2005.
- Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT Jr. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Duran-Suarez JR, Sanchez C, Herrero E, Hernandez Sanchez JM. Anti-Ge2 in a Ge-2, -3 patient. Sangre (Barc). 1991; 36:319-21.
- Jovanović R, Anđelić M. Uvodno izlaganje na 4. Konferenciji tehničara laboratorijske medicine Srbije – Standardi u organizaciji laboratorijske službe. Značaj gel tehnike u povećanju sigurnosti dijagnostike i laboratorijskog ispitivanja u transfuziologiji. Tehnike ispitivanja krvnih grupa. Standardi u organizaciji zdravstvenih ustanova; 2005. p120-124.
- Leger RM. In vitro cellular assays and other approaches used to predict the clinical significance of red cell alloantibodies: a review. Immunohematology. 2002; 18:65-70.
- Hildebrandt M, Hell A, Etzel F, Genth R, Salama A. Determination and successful transfusion of anti-Gerbich-positive red blood cells in a patient with a strongly reactive anti-Gerbich antibody. Infusionsther Transfusionsmed. 2000; 27:154-6.
- Seltsam A, Wagner FF, Salama A, Flegel WA. Antibodies to high-frequency antigens may decrease the quality of transfusion support: an observational study. Transfusion. 2003; 43:1563-6.
- Kusnierz-Alejska G, Seyfried H, Jaskiewicz E, Janczarski M. Alloantibody anti-Gerbich: blood transfusion problems and family studies. Mater Med Pol. 1990; 22:8-13.
- Reynolds MV, Vengelen Tyler V, Moler PA. Autoimmune hemolytic anemia associated with autoanti-Ge. Vox Sang. 1981; 41(2):61-7.
- Arndt PA, Garratty G, Daniels G, Green CA, Wilkes AM, Hunt P, et al. Late onset neonatal anaemia due to maternal anti-Ge: possible association with destruction of erythroid progenitors. Transfus Med. 2005; 15:125-32.
- ISBT Working Party for Rare Donors. 24 years of international collaboration. Transfusion Today. 2008; 75:4-10.

## Transfusion Management of Patients with Alloanti-Gerbich Antibodies: Case Report

Radmila Jovanović, Nevenka Bujandrić, Slobodanka Lisulov, Sanja Bogdanović  
Blood Transfusion Institute of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Transfusion management of patients who are alloimmunized against high-prevalence erythrocyte antigens is often problematic. Strategy management depends, not only on the specific clinical circumstances of the patient, but also on the acceptable time frame. In patients without clinically significant antibody incompatible transfusion it may be less harmful than delaying medical intervention.

**Case Outline** We report a 57-year-old female from Libya, blood group O, RhD-positive, who was treated at the Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina. At the Blood Transfusion Institute of Vojvodina, during pretransfusion testing an IgG alloantibody of unknown specificity was determined. A total of 200 blood units (O, RhD-positive) were crossmatched, but positive reactions indicating that the donor units were incompatible for that specific patient. By testing the patient's family members in Tripoli, six compatible blood units were found and applied during and after surgery. Due to the deterioration of the patient's condition a rapid transfusion was required; however cross-match compatible blood was not available. After a biological cross-

match to predict the clinical significance of this antibody, 12 units of erythrocytes with the lowest positive cross-match reactions, were transfused to the patient without any adverse effects. Good tolerance of the units suggested that the present antibodies were not clinically significant. Later on, a rare alloantibody directed to the high frequency Gerbich blood group antigens was identified by the Foundation Central Laboratory, Blood Transfusion Service in Bern, Switzerland.

**Conclusion** In cases of emergency patients with alloantibodies against high frequency Gerbich, when autologous or compatible alogenuous transfusion is unavailable, blood with the lowest positive cross-match reaction could be transfused if the biological cross-match is negative. Formation of a national register of donors with rare blood groups and their connection with international registers is of crucial significance in the management of patients requiring antigen negative blood otherwise unavailable from routine blood banks.

**Keywords:** blood group antigens, isoantibodies, blood component transfusion

Примљен • Received: 25/12/2009

Ревизија • Revision: 15/07/2010

Прихваћен • Accepted: 04/08/2010