

Terapia trasfusionale in un emodializzato con anticorpi anti-Cartwright: descrizione di un caso e revisione della letteratura

M. Franchini¹, F. Fabbian², P.L. Piccoli¹, G. Gandini¹, G. Aprili¹, C. Loschiavo², A. Lupo²

¹Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, ²Divisione Clinicizzata di Nefrologia Medica, Ospedale Civile Maggiore, Verona

Transfusional management of uremic patient with anti-Cartwright antibodies: Case report and review of the literature

Background. Red cell Cartwright antigen (Yta) is very common in the general population therefore patients without red cell Cartwright antigen and with anti-Yta alloantibodies due to previous exposure to the antigen are rare. Report about clinical significance of Yta red cell alloantibodies in hemodialysis (HD) patients are scarce.

Case report. We report a cirrhotic uremic patient with anti-Yta antibodies who received Yta positive red cells. No adverse reactions nor hemolysis were detected.

Conclusions. We concluded that dialysis patients with anti-Yta antibodies could be safely transfused with blood from Cartwright positive donors. (*G Ital Nefrol* 2004; 21: 387-90)

KEY WORDS: Anemia, Hemodialysis, Anti-Cartwright antibodies, Red cell transfusion, Transfusion induced red cell allo-immunization

PAROLE CHIAVE: Anemia, Emodialisi, Anticorpi anti-Cartwright, Emotrasfusione, Alloanticorpi antieritrocitari

Introduzione

Sebbene il trattamento con eritropoietina (EPO) abbia notevolmente ridotto il numero delle emotrasfusioni, nei centri dialisi si continua ad emotrasfondere. Prima dell'utilizzo su vasta scala della terapia ormonale il ricorso all'emotrasfusione era frequente. Si riportava un miglioramento spontaneo dell'eritropoiesi nei primi 6-12 mesi di trattamento renale sostitutivo, inoltre si cercava di limitare l'apporto trasfusionale a quelle situazioni in cui era presente una ben definita ipossia tissutale, poiché oltre ai potenziali effetti soppressivi sull'eritropoiesi si aggiungeva il rischio di infezioni virali. È recente la scoperta di un importante effetto collaterale della terapia con EPO, l'aplasia midollare della serie rossa (PRCA) mediata dalla produzione di anticorpi (1). La terapia di questa condizione prevede un numero consistente di emotrasfusioni. Visto l'elevato numero di pazienti in trattamento con EPO, è verosimile che in futuro parallelamente all'aumento delle segnalazio-

ni di PRCA la terapia trasfusionale diverrà sempre più frequente. Purtroppo, con l'aumento degli apporti trasfusionali è più probabile che si formino alloanticorpi anti-eritrocitari.

Riportiamo il caso di un paziente in trattamento emodialitico, la cui anemia è stata trattata con frequenti emotrasfusioni, pur in presenza di un alloanticorpo antieritrocitario diretto contro un antigene ad alta frequenza.

Test di verifica

1) Quali delle seguenti patologie è causa di resistenza all'eritropoietina?

- Sanguinamenti cronici dal tratto gastrointestinale
- Epatopatie croniche ad evoluzione cirrogenera
- Obesità
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

2) I casi di aplasia midollare della serie rossa sono:

- a. Frequenti
- b. Poco frequenti
- c. Correlati all'utilizzo dell'eritropoietina sottocute
- d. Correlati al numero di trasfusioni
- e. Correlati alla terapia antitumorale.

3) Quando è necessario emotrasfondere un paziente in trattamento emodialitico?

- a. Se l'emoglobinemia è minore di 9 g/dL
- b. Se è presente una riduzione dell'emoglobinemia maggiore del 20%
- c. Prima di iniziare un trattamento con eritropoietina
- d. Se la conta reticolocitaria è bassa
- e. Dopo valutazione dei sintomi correlati all'anemia e delle comorbidità.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Caso Clinico

Un uomo di 38 anni, di gruppo 0+ CCDee, con storia di tossicodipendenza ed affetto da epatopatia cronica ad evoluzione cirrogena, iniziò il trattamento dialitico extracorporeo nel novembre 1998. Già prima dell'inizio della terapia renale sostitutiva, a causa di una profusa ematemesi secondaria a rottura di varici esofagee, era stato politrasfuso. Questa condizione unitamente alla splenomegalia secondaria all'epatopatia, nonostante una buona risposta midollare alla terapia con EPO, determinavano valori di emoglobina molto bassi. I test sierologici pre-trasfusionali eseguiti nel gennaio 1999 con il metodo in microcolonna evidenziavano la presenza nel siero di anticorpi anti-eritrocitari reattivi con tutte le emazie test utilizzate (Surgiscreen, Panel A, Panel B, Ortho Clinical Diagnostic, Raritan, NJ; score di reazione in Biocard = 3+); il test di Coombs Diretto risultava negativo. Un campione di sangue del paziente veniva inviato al Centro Trasfusionale e di Immunologia dei trapianti del Policlinico di Milano ed in tale sede era identificata nel siero una miscela di alloanticorpi a specificità anti-E ed anti-Cartwright (Yta); le emazie del paziente risultavano Yta negative. La ricerca di donatori compatibili tra i consanguinei risultava negativa. Data l'elevata frequenza dell'antigene eritrocitario Cartwright nella popolazione (> 99%) e la conseguente rarità di donatori privi dell'antigene, veniva attivata una ricerca presso gli altri Centri Trasfusionali italiani. Dal gennaio 1999 all'ottobre 2002 venivano trasfuse con successo 20 unità di emazie congelate Yta negative fornite da vari Centri Trasfusionali italiani. A partire dal gennaio 2002, l'anti-Yta non era più dimostrabile nel siero del soggetto. Nell'ottobre 2002, il paziente era nuovamente rico-

verato in seguito ad una grave anemia post-emorragica (Hb = 3.5 g/dL) e si rendeva necessaria la trasfusione urgente di 2 unità di emazie non tipizzate per Yta; il test di Coombs diretto, la ricerca di anticorpi nel siero del paziente e le prove di compatibilità risultavano negative; le unità trasfuse, tipizzate a posteriori erano entrambe Yta positive. La trasfusione risultava efficace dal momento che la concentrazione di emoglobina del paziente saliva fino a 6.3 g/dL e rimaneva sopra i 6.0 g/dL nei 10 giorni successivi. A distanza di 12 giorni dalla trasfusione, il test di Coombs diretto diventava debolmente positivo per IgG e C3d (score 1+ in microcolonna); dopo altri 8 giorni ricompariva nel siero l'anti-Yta (score 3+ in microcolonna). Gli indici laboratoristici di emolisi (bilirubina, LDH, aptoglobina) rimanevano sempre nei limiti di norma. A distanza di un mese, il paziente presentava nuovamente un episodio di sanguinamento gastrointestinale (Hb = 3.9 g/dL); non essendo disponibili emazie Yta negative venivano allestite numerose prove di compatibilità con unità non tipizzate per Yta; 3 unità su 40 risultavano negative al cross-match e venivano trasfuse nell'arco di 6 giorni; al controllo a posteriori 2 di tali unità risultavano Yta positive ed una Yta negativa. La concentrazione post-trasfusionale di emoglobina saliva fino a 4.7 g/dL, sempre in assenza di evidenza clinica o laboratoristica di emolisi. Il test di Coombs diretto si manteneva debolmente positivo per IgG e C3d (score 1+ in microcolonna); il test di Coombs indiretto presentava una positività sempre più debole (score da 3+ ad 1+ in microcolonna). Altre 5 unità di emazie non tipizzate per Yta venivano trasfuse tra dicembre 2002 e giugno 2003; la risposta trasfusionale risultava accettabile e gli indici di emolisi risultavano sempre nella norma. Da segnalare, a partire da gennaio 2003 la negativizzazione di test di Coombs diretto ed indiretto.

Test di verifica

4) Qual è la frequenza dei soggetti privi dell'antigene di Cartwright nella popolazione generale?

- a. 15%
- b. 25%
- c. 40%
- d. 90%
- e. Inferiore all'1%.

5) Quali sono gli indici di emolisi?

- a. Aumento della bilirubina
- b. Aumento della latticodeidrogenasi
- c. Riduzione dell'aptoglobina
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

6) Quali delle seguenti condizioni potrebbe derivare dalla terapia emotrasfusionale?

- a. Accumulo di ferro nei depositi
- b. Produzione di anticorpi

- c. Tutte le precedenti
- d. Nessuna delle precedenti
- e. Produzione di anticorpi anti-eritropoietina.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Discussione

Nel caso riportato, nonostante la buona risposta all'EPO, le condizioni cliniche impedivano il raggiungimento di livelli emoglobinici soddisfacenti. Solo quando i livelli di emoglobina sono scesi sotto i 4 g/dL, non avendo a disposizione unità di globuli rossi concentrati compatibili e d'accordo con i colleghi del centro trasfusionale decidemmo di trasfondere emazie con l'antigene Yta. Data la mancanza di reazione immunitaria continuammo la terapia trasfusionale pur consapevoli del rischio legato alla eventuale immunizzazione che poteva essere indotta.

I dati riportati dalla letteratura a questo proposito sono scarsi. In un gruppo di 405 uremici politrasfusi solo 1.72% avevano sviluppato alloanticorpi (2). Lasky et al (3) nel 1984 e Angulo et al (4) nel 1999 riportavano invece che il 7% circa degli emodializzati politrasfusi presentavano anticorpi anti-emazie.

Il sistema gruppo ematico Cartwright (Yt) è stato scoperto nel 1956 da Eaton et al (5), che descrissero un anti-Yta, un anticorpo diretto contro un antigene ad alta frequenza presente sulle emazie di oltre il 99% della popolazione. Sebbene in questi anni siano stati pubblicati numerosi studi su questo anticorpo e sul suo antitetico anti-Ytb (6-10), il suo significato clinico rimane ancora poco chiaro.

Infatti, sebbene l'anticorpo anti-Yta sia considerato nella maggioranza dei casi benigno, ci sono alcune segnalazioni in letteratura riguardo una ridotta sopravvivenza o addirittura una franca emolisi di emazie Yta positive trasfuse in pazienti con un anti-Yta (6).

In accordo con i nostri risultati, Arriaga et al (11) trasfusero un paziente cirrotico con anticorpi anti-Yta con emazie Yta positive senza registrare reazioni avverse. AuBuchon et al (9) segnalavano che nei pazienti con anticorpi anti-Yta la sopravvivenza media dei globuli rossi trasfusi dovrebbe essere studiata in due tempi, poiché una esposizione a notevoli quantità di antigene riduce notevolmente l'emivita delle emazie.

Nel nostro paziente, data l'urgenza della richiesta trasfusionale, non è stato possibile eseguire studi preliminari atti a valutare il significato clinico dell'anticorpo, né accurati studi di sopravvivenza delle emazie trasfuse. Il valore dell'emoglobina ha mostrato, in entrambi gli

eventi trasfusionali, un incremento soddisfacente; tale parametro risulta peraltro relativamente poco attendibile per la possibilità di un modesto, continuo sanguinamento gastroenterico da varici gastroesofagee, per la presenza di importante splenomegalia e per il trattamento dialitico. Comunque, gli indici di emolisi si sono sempre mantenuti nei limiti di norma. L'anti-Yta presente all'inizio dell'osservazione, scomparso dopo vari mesi, è ricomparso a distanza di circa 20 giorni dalla trasfusione di emazie Yta positive e successivamente, nonostante la ripetuta trasfusione di emazie Yta positive, è nuovamente scomparso mostrando una fluttuazione di difficile interpretazione. La trasfusione di emazie Yta positive nel nostro paziente con alloanticorpo a specificità anti-Yta è risultata efficace e non ha comportato alcun effetto avverso, a conferma delle precedenti segnalazioni della natura benigna dell'anticorpo. Sebbene non si possano trarre conclusioni generali, noi ora riteniamo che questo paziente, in situazioni di emergenza, possa essere trasfuso in maniera sicura ed efficace con emazie cross-match negative, non tipizzate per l'Yta.

Test di verifica

7) Qual è l'utilità del test di Coombs?

- a. Verificare la presenza di anticorpi anti-eritrociti
- b. Verificare l'eventuale presenza di autoanticorpi
- c. Verificare la presenza di anticorpi antieritropoietina
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

8) Negli uremici politrasfusi la frequenza con cui si sviluppano anticorpi anti-eritrocitari è:

- a. 80%
- b. 50%
- c. 35%
- d. 15%
- e. Fino al 7%.

9) Una volta identificato il paziente con anticorpi anti-Yta come è necessario procedere?

- a. Si possono trasfondere emazie non tipizzate per l'antigene Yta
- b. È necessario trasfondere emazie filtrate e lavate
- c. È necessario trasfondere emazie dei familiari
- d. È necessario trasfondere sempre emazie tipizzate per l'antigene Yta
- e. È necessario valutare le condizioni cliniche, in situazioni di urgenza è possibile trasfondere emazie con cross-match negativo non tipizzate per l'antigene Yta.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Riassunto

Premesse. L'antigene eritrocitario Cartwright (Yta) è molto frequente nella popolazione generale per cui i pazienti privi dell'antigene e portatori dell'alloanticorpo Yta perché sensibilizzati da precedenti emotrasfusioni sono molto rari. Le conseguenze cliniche secondarie ad emotrasfusioni con emazie Yta positive in soggetti in trattamento dialitico con anticorpi anti-Yta sono poco conosciute.

Caso clinico. Riportiamo il caso di un paziente uremico affetto da cirrosi epatica e con alloanticorpi Yta che è stato trasfuso con emazie Yta positive. Non sono state riscontrate reazioni avverse né segni clinici di emolisi.

Conclusioni. In caso di necessità i pazienti in trattamento emodialitico con anticorpi Yta possono essere trasfusi con emazie provenienti da donatori con antigene di Cartwright.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Fabio Fabbian
Divisione Clinicizzata di Nefrologia Medica
Ospedale Civile Maggiore
Piazzale Stefani, 1
37126 Verona
e-mail: hrfabbia@tin.it

Bibliografia

1. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-75.
2. Habibi B, Lecolier B. Inconvenience of planned prophylaxis of transfusion-induced alloimmunization to red cells in chronic insufficiency. *Rev Fr Transfus Immunoematol* 1983; 26: 267-77.
3. Lasky LC, Rose RR, Polesky HF. Incidence of antibody formation and positive direct antiglobulin tests in a multitransfused hemodialysis population. *Transfusion* 1984; 24: 198-200.
4. Angulo IL, Lima EG. Antierythrocyte antibodies in hemodialysis and kidney transplant patients. *Ren Fail* 1999; 21: 483-6.
5. Eaton BR, Morton JA, Pikless MM, White KE. A new antibody, anti-Yta, characterizing a blood group of high incidence. *Br J Haematol* 1956; 7: 33.
6. Ballas SK, Sherwood WC. Rapid in vivo destruction of Yta positive erythrocytes in a recipient with anti-Yta. *Transfusion* 1977; 17: 65-6.
7. Mohandas K, Spivack M, Delehanty CL. Management of patients with anti-Cartwright (Yta). *Transfusion* 1985; 25: 381-4.
8. Davey RJ, Simpkins SS. 51Chromium survival of Yta positive red cells as a determinant of the in vivo significance of anti-Yta. *Transfusion* 1981; 21: 702-5.
9. AuBuchon JP, Brightman A, Anderson HJ, Kim B. An example of anti-Yta demonstrating a change in its clinical significance. *Vox Sang* 1988; 55: 171-5.
10. Mazzi G, Raineri A, Santarossa L, De Roia D, Orazi BM. Presence of anti-Yta antibody in a Yta positive patient. *Vox Sang* 1994; 66: 130-2.
11. Arriaga F, Garcia R, Guinot M, et al. Transfusion policy toward a patient with an anti-Cartwright antibody (anti-Yta). *Sangre* 1993; 38: 327-9