

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αντιγόνα του συστήματος Rh κωδικοποιούνται από δύο ομόλογα γονίδια, RHD και RHCE. Το αντιγόνο D είναι το σημαντικότερο κλινικά αντιγόνο του συστήματος Rhesus.

Περίπου 0,2% έως 1% των Ευρωπαίων φέρουν ανώμαλα αλληλόμορφα RHD που οδηγούν σε παραλλαγές του D οι οποίες δεν μπορούν να τυποποιηθούν με ορολογικές μεθόδους.

Η εσφαλμένη τυποποίηση του D μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσει σε αντι-D αλλοανοσοποίηση ή αιμολυτική νόσο του νεογνού.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η αναγνώριση των ποικιλιών του RhD αντιγόνου σε αιμοδοτές ομάδος RhD (-) C+/E+, ή σε ασθενώς θετικά RhD δείγματα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά το διάστημα Ιανουάριος 2022- Αύγουστος 2023 προσήλθαν στην Αιμοδοσία του Γ.Ν.Θ. "Ιπποκράτειο" 22481 αιμοδοτές και αιμοδότησαν μία ή περισσότερες φορές.

Οι 3061 εξ' αυτών ήταν RhD(-), ποσοστό 13,6%. Από αυτούς οι 2817 ήταν ccdee (92%), οι 219 ήταν Ccdee (7,1%), οι 21 ήταν ccdEe (0,68%) και 7 ήταν CCdee (0,23%).

Μελετήθηκαν 116 δείγματα αιμοδοτών που τυποποιήθηκαν ορολογικά με τη μέθοδο γέλης (ID-DiaClonA/B/AB/DVI+/DVI-, Bio-Rad, Diamed) RhD(-) και C+/E+, ή ασθενώς θετικά RhD. Επιπρόσθετα, έγινε έλεγχος του D με IAT (ID-DiaClon Anti-D) και μοριακή τυποποίηση.

Ο μοριακός έλεγχος του D έγινε στο Εθνικό Κέντρο Αίματος (ΕΚΕΑ). Απομονώθηκε γενωμικό DNA από ολικό περιφερικό αίμα με τη χρήση στηλών (Ready DNA SpinKit, inno-train) και η γονοτύπωση έγινε με τη μέθοδο BeadChip της BioArraySolutions RHD (BioArraySolutions, Immucor, Warren, NJ, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 116 αιμοδοτές, οι 109 τυποποιήθηκαν με ορολογικές μεθόδους ως RhD(-) C+/E+ ή ασθενώς θετικά RhD, ενώ 7 εξ αυτών ήταν ccdee. Στους Πίνακες 1α και 1β, καταγράφονται τα ορολογικά ευρήματα σε σχέση με τα αποτελέσματα του μοριακού ελέγχου.

Στον Πίνακα αυτό δεν περιλαμβάνονται 58 δείγματα τα οποία τυποποιήθηκαν ως Rhesus D(-) και μοριακά χαρακτηρίστηκαν ως RHD Deletion (possible rG). Τα 56 εξ' αυτών είχαν φαινότυπο CcEe και 2 ccee ενώ ο έλεγχος με IAT anti-D ήταν αρνητικός σε όλα.

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μοριακής τυποποίησης RHD αναγράφονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1α.

	Μοριακή διερεύνηση	DiaClon ABO/D			IAT anti-D
		Φαινότυπος	Anti-DVI +	Anti-DVI -	
1	weak D type 1	CcEe	2+	2+	ΔΕ
2	weak D type 1	CCcEe	(-)	1+	3+
3	weak D type 1	CcEe	3+	3+	4+
4	weak D type 1	CcEe	2+	2+	3+
5	weak D type 1	CcEe	2+	2+	3+
6	weak D type 1	CcEe	2+	1+	3+
7	weak D type 1	CcEe	2+	2+	3+
8	weak D type 1	CcEe	2+	1+	3+
9	weak D type 1	CcEe	2+	1+	3+
10	weak D type 1	CcEe	2+	1+	3+
11	weak D type 1	CcEe	3+	3+	4+
12	weak D type 1	CcEe	2+	1+	3+
13	weak D type 1	CcEe	2+	1+	4+
14	weak D type 1	CcEe	2+	1+	3+
15	weak D type 1	CcEe	2+	1+	3+
16	weak type 3	CcEe	3+	3+	ΔΕ
17	weak type 5	ccEe	0	0	ΔΕ
18	DAR	ccEe	2+	2+	ΔΕ
19	DV type 2 or DBSI or DV type 7	CcEe	0	0	3+
20	weak D type 11	CcEe	0	0	0
21	weak D type 11	CcEe	0	0	1+
22	weak D type 11	CCcEe	0	0	0
23	weak D type 11	CcEe	0	0	0
24	weak D type 11	CcEe	0	0	0
25	weak D type 15	CcEe	0	0	2+
26	RHD-CE (3-9)-D	CcEe	0	0	0
27	RHD-CE (3-9)-D	CcEe	0	0	0
28	RHD-CE (3-9)-D	CcEe	0	0	0
29	RHD-CE (3-9)-D	CcEe	0	0	0
30	RHD-CE (3-9)-D	CcEe	0	0	0
31	RHD-CE (3-9)-D	CcEe	0	0	0
32	RHD-CE(3-7)-D	ccEe	0	0	0
33	RHD-CE(3-7)-D	CcEe	0	0	0
34	RHD-CE(3-7)-D	CcEe	0	0	0
35	RHD-CE(3-7)-D	CcEe	0	0	0
36	RHD-CE(3-7)-D	CcEe	0	0	0
37	RHD-CE(3-7)-D	CcEe	0	0	0
38	Dilla-CE(4-7)-D	CcEe	0	0	0

Πίνακας 1β.

	Μοριακή διερεύνηση	DiaClon ABO/D			IAT anti-D
		Φαινότυπος	Anti-DVI +	Anti-DVI -	
39	RHD Deletion	ccEe	0	0	0
40	RHD Deletion	ccEe	0	0	0
41	RHD Deletion	CcEe	0	0	0
42	RHD Deletion	ccEe	0	0	0
43	RHD Deletion	ccEe	0	0	0
44	RHD Deletion	ccEe	0	0	0
45	RHD Deletion	ccEe	0	0	0
46	RHD Deletion	ccEe	0	0	0
47	RHD Deletion	ccEe	0	0	0
48	RHD Deletion	ccEe	0	0	2+
49	RHD Deletion	ccEe	0	0	0
50	RHD Deletion	ccEe	3+	0	0
51	Possible D	CcEe	3+	3+	4+
52	Possible D	CcEe	0	1+	4+
53	Possible D	CcEe	0	0	0
54	Possible D	CcEe	3+	3+	
55	Possible D	CcEe	3+	3+	ΔΕ
56	Possible D	CcEe	0	0	2+
57	Possible D	CcEe	2+	2+	3+
58	Possible D	CcEe	0	0	0

Πίνακας 2.

Τυποποιήθηκαν οι κατηγορίες	Νο Δειγμάτων
weak D type 1	15
weak D type 3	1
weak D type 5	1
weak D type 15	1
weak D type 11	5
RHD Deletion (possible rG)	58
RHD Deletion	12
RHD-CE(3-9)-D	6
RHD-CE(3-7)-D	6
Dilla-CE(4-7)-D	1
possible D	8
DAR	1
DV type 2 or DV type 7	1

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σημειώνεται ότι σε 4 από τα 5 δείγματα με weak D type 11 ο έλεγχος με έμμεση Coombs με αντι-D ήταν αρνητικός. Σημειώνεται ότι το αίμα των συγκεκριμένων αιμοδοτών πρέπει να μεταγγίζεται σε ασθενείς με RhD(+), ενώ οι ίδιοι ως ασθενείς πρέπει να μεταγγίζονται με RBCs RhD(-).

Υπάρχουν τέσσερα δείγματα στα οποία ο μοριακός έλεγχος δεν συμφωνεί με τα ορολογικά ευρήματα. Συγκεκριμένα στα δείγματα 53 και 58 ο μοριακός έλεγχος ανέδειξε possible D (hemizygous or homozygous) ενώ ορολογικά αυτά τυποποιήθηκαν ως RhD(-) και IAT anti-D(-).

Επίσης, στα δείγματα 48 και 50 ο μοριακός έλεγχος ανέδειξε Rhesus Deletion ενώ ορολογικός έδειξε στην μία περίπτωση Du(+) και στην άλλη RhD(3+).

Οι συγκεκριμένοι τέσσερις (4) αιμοδοτές χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης με επανάληψη και πιθανά αλληλούχιση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι αξιοσημείωτο ότι στους αιμοδοτές της περιοχής μας με RhD(-) παρατηρήθηκε η παραλλαγή RHD Deletion (possible rG) σε ποσοστό 50%.

Η αδυναμία ταυτοποίησης των partial & weak αλληλομόρφων του D λόγω της πολυμορφίας των αντι-D αντισωμάτων καθιστά απαραίτητη την ανάγκη ταυτοποίησης του Rhesus D με μοριακές τεχνικές.

Η δυνατότητα καταχώρησης των αποτελεσμάτων μοριακού ελέγχου στα πληροφορικά συστήματα και η επικοινωνία των Ν.Υ. Αιμοδοσιών και του ΕΚΕΑ θα βοηθούσε στην ασφάλεια των μεταγγίσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. S.Geraland Sandler et al. BJH, 2017; 179: 10-19
2. Hana Safic et al. Transfusion Medicine 2021;31:43-47
3. WA Fiegel et al. Transfusion, 2009;49:465-471
4. M. Christiansen et al. Transfusion, 2010;50:1460-1464



Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑΣ ROTEM ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΦΡΕΣΚΟΥ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (FFP).

ID 135

Κ.Νικητιάδης¹, Α.Πουλιάρης², Ε.Μερκούρη³, Δ.Κορακάκης¹, Θ. Κασσή¹, Φ.Ρουσσίνου¹, Α.Κριεμπάρδης⁴, Κ.Σταμούλης⁵, Μ.Πολίτου¹

¹ Υπηρεσία Αιμοδοσίας -Αιματολογικό Εργαστήριο, ΠΓΝ «Αρεταίειο», ² Β Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν», ³ Εργαστήριο Αιμόστασης και Αντιπηκτικής Αγωγής, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών-Ψυχικού, ⁴ Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία – HemQcR, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, ⁵ Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

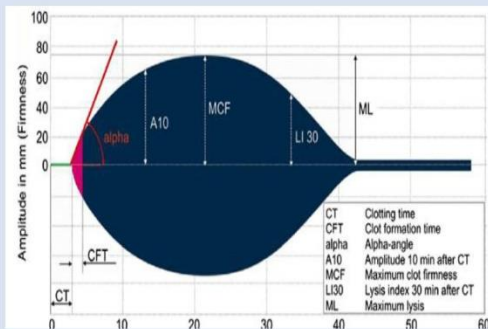
- ❖ Οι περισσότεροι ασθενείς για τους οποίους ενδείκνυται η χορήγηση FFP έχουν φυσιολογική ή ακόμη και υψηλά επίπεδα FVIII
- ❖ Ο ποιοτικός έλεγχος του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος βασίζεται στη μέτρηση των επιπέδων του FVIII, με τις κατευθυντήριες οδηγίες του συμβουλίου της Ευρώπης να απαιτούν επίπεδα μεγαλύτερα από 0,70 IU / ml¹.
- ❖ Η χρήση του FVIII ως παράγοντα αξιολόγησης της ποιότητας του πλάσματος βασίζεται στο γεγονός ότι ο FVIII αποτελεί έναν από τους πιο ασταθείς παράγοντες πήξης στο πλάσμα.
- ❖ Επομένως, εάν τα επίπεδα του FVIII στο τελικό προϊόν είναι ικανοποιητικά, η παραγωγική διαδικασία δεν είναι πιθανό να έχει επηρεάσει αρνητικά άλλους παράγοντες πήξης². Ωστόσο όντας μια πρωτεΐνη οξειάς φάσης, ο FVIII είναι συχνά φυσιολογικός ή ακόμη και αυξημένος σε ασθενείς με σήψη ή τραυματισμό.
 - ❖ Οι υπόλοιποι παράγοντες πήξης και οι φυσιολογικοί αναστολείς του μηχανισμού της αιμόστασης που απαιτούνται για την κατάλληλη θεραπευτική χρήση του FFP δεν ελέγχονται.

ΣΚΟΠΟΣ

- ❖ Η αξιολόγηση του FVIII ως δείκτη ποιότητας του FFP, και της συνολικής αιμοστατικής λειτουργίας του πλάσματος με την χρήση της περιστροφικής θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) σε 5 διαφορετικές χρονικές στιγμές από την στιγμή της συλλογής του ολικού αίματος μέχρι και 48 ώρες μετά την απόψυξη και την συντήρηση του στους 4°C.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

- Μελετήθηκε το πλάσμα από 16 υγιείς ενήλικες δότες ολικού αίματος.
- Η λήψη του αίματος, η διαχείριση και η παραγωγή αυτού πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του Συμβουλίου της Ευρώπης³.
- Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε 5 χρονικές στιγμές (time points): **TP0:** Αιμοληψία (CPD, Macropharma), **TP1:** Παραγωγή (3000 rpm 15 min) εντός 4 ωρών από τη συλλογή, **TP2:** Απόψυξη 1 μήνα μετά την αποθήκευση στους -28°C σε υδατόλουτρο (37°C), **TP3:** 24 ώρες μετά την απόψυξη και αποθήκευση στους 4°C, **TP4:** 48 ώρες μετά την απόψυξη και αποθήκευση στους 4°C.
- Αξιολογήθηκαν οι παράγοντες FVIII και FV, με την χρήση της περιστροφικής θρομβοελαστομετρίας ROTEM και διενεργήθηκαν οι δοκιμές EXTEM (με ενεργοποιητή την θρομβοπλαστίνη) και NATEM (μόνος ενεργοποιητής το ασβέστιο).



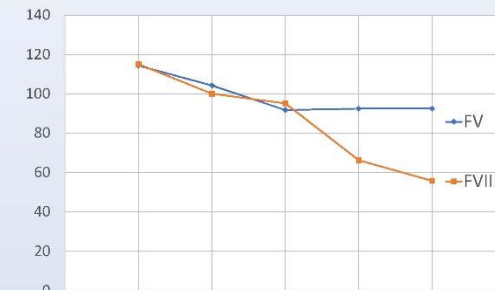
Εικόνα 1: Γραφική αναπαράσταση των παραμέτρων σε μια καμπύλη ROTEM.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Ο FV και ο FVIII φαίνεται να εμφανίζουν πτωτική τάση από χρονική στιγμή σε χρονική στιγμή, με τον FV να παραμένει σταθερός από την στιγμή της απόψυξης και μετά (Γράφημα 1).
- Ο χρόνος πήξης (CT) και ο χρόνος σχηματισμού θρόμβου (CFT) εμφανίζουν παράταση αυξημένης στατιστικής σημασίας για τη δοκιμασία EXTEM και σημαντική μείωση για τη δοκιμασία NATEM από την αιμοληψία μέχρι την παραγωγή, ενώ στις υπόλοιπες χρονικές στιγμές δεν τεκμηριώνονται σημαντικές μεταβολές. Αντίστοιχα, η μέγιστη σταθερότητα του θρόμβου (MCF) εμφανίζει σημαντική μείωση από την αιμοληψία στην παραγωγή και εν συνεχεία σταθεροποιείται (Πίνακας 1).

Characteristic	Time point				
	0 Αιμοληψία	1 Παραγωγή (μετά)	2 Απόψυξη	3 Απόψυξη (24ώρες μετά)	4 Απόψυξη (48ώρες μετά)
EXTEM_CT	58 (55.5 - 62)	72.5 (67 - 90)	79.5 (71.5 - 87.5)	87 (72 - 99)	88 (74.5 - 97.5)
EXTEM_CFT	168 (74.5 - 294)	208.5 (78 - 384.5)	65 (4.7 - 195)	126.5 (41 - 260)	150 (60 - 407.5)
EXTEM_MCF	28 (25 - 35.5)	24.5 (22 - 28.5)	23.5 (19.5 - 27)	24.5 (20.5 - 28)	25 (21 - 28)
NATEM_CT	745.5 (597.5 - 795.5)	2.6 (2.1 - 3.3)	1.4 (1.3 - 1.6)	1.6 (1.2 - 2.6)	1.4 (1.4 - 2)
NATEM_CFT	344.5 (265.5 - 441)	1.6 (1.1 - 282.8)	417.5 (1.3 - 607)	256.7 (1.2 - 674.5)	601.5 (2.5 - 768)
NATEM_MCF	31.5 (28 - 40.5)	23.5 (16 - 28)	24.5 (21 - 31.5)	25 (21 - 32)	25 (20 - 30)
FV_Pct	114.3 (102.4 - 132.5)	104.2 (91.4 - 113.4)	91.7 (84.2 - 101.6)	92.4 (86.3 - 102.1)	92.4 (83.4 - 98.4)
FVIII_Pct	115 (100.2 - 135.7)	100 (77.8 - 110)	95.1 (71.8 - 109.4)	66.2 (49.3 - 74.8)	55.7 (49 - 64.8)

Πίνακας 1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά των παραγόντων πήξης για κάθε χρονική στιγμή.



Γράφημα 1: Εξέλιξη των παραγόντων FV & FVIII μεταξύ των διαφορετικών χρονικών στιγμών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ❖ Τα δεδομένα που προκύπτουν από την μελέτη υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα του ασταθούς παράγοντα VIII παρουσιάζουν μια παροδική μείωση και σε μεγαλύτερο βαθμό από τα επίπεδα του παράγοντα V.
- ❖ Η πλειονότητα των μετρούμενων παραμέτρων της θρομβοελαστομετρίας φαίνεται να επηρεάζονται σημαντικά από την διαδικασία της παραγωγής.
- ❖ Οι συνθήκες αποθήκευσης δεν εμφανίζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των χρονικών στιγμών που μελετήθηκαν.
- ❖ Παρά την μείωση των ασταθών παραγόντων VIII και V, φαίνεται πως υπάρχει μια καλή διατήρηση της δραστηριότητας των παραγόντων πήξης στο πλάσμα που παράγεται από ολικό αίμα, κυρίως από την στιγμή της απόψυξης και μετά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guide to the preparation, use, quality assurance of blood components 9th ed. Strasbourg: Council of Europe Publishing; 2003
2. Lawrie AS, Cardigan RA, Williamson LM, Machin SJ, Mackie IJ. The dynamics of clot formation in fresh-frozen plasma. Vox Sang. 2008
3. Council of Europe to the preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components (20th Edition, 2020)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Κάθε Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας (ΝΥΑ) πρέπει να εφαρμόζει διαδικασία για να διασφαλίζει την ιχνηλασιμότητα (vein to vein) για κάθε παράγωγο αίματος που χορηγεί /διακινεί (Άρθρο 3, Οδηγία 2005/61/ΕΕ). Τα Συστήματα Πληροφορικής (ΣΠ) που παρέχουν εφαρμογή για ιχνηλασιμότητα αυξάνουν επιπλέον την ασφάλεια των μεταγγίσεων.

ΣΚΟΠΟΣ: Ιχνηλασιμότητα μεταγγίσεων με τη χρήση του λογισμικού Blood Check Out – CCS (BCO). Έλεγχος της χρονικής διάρκειας τεσσάρων βημάτων από την παράδοση των παραγώγων αίματος από τη ΝΥΑ έως τη λήξη τη μετάγγισης στην κλινική.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Εξετάστηκαν οι παραδόσεις 857 παραγώγων αίματος, στο 2ο τρίμηνο του 2023, με καταγραφή πραγματικού χρόνου (time, t) των τεσσάρων βημάτων της πορείας τους από την ΝΥΑ έως τον ασθενή:

- 1.Παράδοση παραγώγου από προσωπικό της ΝΥΑ σε μεταφορέα αίματος (t1)
- 2.Παράδοση από τον μεταφορέα σε προσωπικό της κλινικής του λήπτη (t2)
- 3.Έναρξη μετάγγισης από τον ιατρό (t3)
- 4.Λήξη μετάγγισης από προσωπικό της κλινικής του λήπτη(t4)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η πληρότητα της καταγραφής των βημάτων στο ΣΠ ήταν:

t1=857 (100,00%), t2=782 (91,25%), t3=748 (87,28%) και για t4=606 (70,71%).

Οι χρόνοι των τριών σταδίων που καθορίζονται από την καταγραφή των αντίστοιχων βημάτων εμφανίζονται στον πίνακα. Η παραλαβή της μονάδας δεν καταγράφεται σε ποσοστό **8,75%**, η έναρξη της μετάγγισης δεν καταγράφεται σε ποσοστό **12,72%** και η λήξη της αντίστοιχα σε ποσοστό **29,29%**.

Επίσης η παραλαβή-μεταφορά των μονάδων γίνεται από: ιατρούς (541, **63,13%**), νοσηλευτικό προσωπικό (159, 18,55%) και βοηθητικό προσωπικό (157, 18,32%).

Η καταγραφή των βημάτων γίνεται από ένα μόνο άτομο μέχρι την έναρξη της μετάγγισης σε ποσοστό **35,83%**, ενώ για όλα τα βήματα η καταγραφή από ένα άτομο γίνεται σε ποσοστό **24,87%**.

Πίνακας : Χρόνοι σταδίων μετάγγισης αίματος και παραγώγων

Χρόνοι	Μεταφορά παραγώγου από ΝΥΑ στην κλινική ΔΤ (t2-t1)		Χρόνος από την παράδοση παραγώγου από την ΝΥΑ έως την έναρξη μετάγγισης στην κλινική ΔΤ (t3-t1)		Διάρκεια μετάγγισης (έναρξη έως λήξη μετάγγισης) ΔΤ (t4-t3)	
	N	%	N	%	N	%
<=5 min	66	8,64	46	5,48	216	36,55
5'- 15'	358	46,86	346	41,24	40	6,77
15'- 30'	154	20,16	211	25,15		
30-1 h	101	13,22	113	13,47	45	7,61
1-2 h	59	7,72			108	18,27
2-3 h	23	3,01	107	12,75	94	15,91
3-4 h	3	0,39			56	9,48
>4 h			16	1,91	32	5,41

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το προσωπικό των κλινικών φαίνεται να υστερεί στην κατανόηση της σημασίας της αναγκαιότητας καταγραφής των βημάτων της μετάγγισης για την ασφάλεια της διαδικασίας της μετάγγισης. Παρά τη διαχρονική βελτίωση στην καταγραφή των βημάτων στο ΣΠ, υστερεί η καταγραφή της έναρξης της μετάγγισης που αποτελεί και το βασικότερο βήμα της ιχνηλασιμότητας της μετάγγισης.

ΑΛΛΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ Γ-ΣΦΑΙΡΙΝΗΣ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ

ID 137

Α.Κοψαυτοπούλου^{1,3}, Β. Πέτρου^{2,3}, Γ Δρανδάκης^{1,3}, Κ. Νικητιάδης³, Β. Κλιάφα³, Χ. Μασσούκα², Δ. Μπαρμπαρούση², Σ. Βαλσάμη³
¹Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ ΛΑΪΚΟ, ²Αιματολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Αλεξάνδρα, ³Αιματολογικό εργαστήριο-Τμήμα Αιμοδοσίας, ΓΝ Αρεταίειο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χορήγηση γ-σφαιρίνης έχει θεραπευτικές εφαρμογές σε πληθώρα αιματολογικών, αυτοανόσων και άλλων περιπτώσεων. Μια ανεπιθύμητη ενέργειά της αποτελεί η αιμολυτική αναιμία με αλλοάνοσο μηχανισμό λόγω παθητικής μεταφοράς στο λήπτη αιμοσυγκολλητινών αντι-A και αντι-B. Η κλινική διάγνωση και η εργαστηριακή επιβεβαίωση αποτελούν μία πρόκληση. Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς με αλλοάνωση αιμόλυση μετά λήψη γ-σφαιρίνης και η εργαστηριακή διερεύνηση που διενεργήθηκε για να τεθεί η διάγνωση.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Έγκυος 41 ετών, δευτεροτόκος, προσήλθε με εικόνα αιμολυτικής αναιμίας την 33η εβδομάδα της κύησης. Από την 28^η εβδομάδα είχε βρεθεί θετική για αντισώματα έναντι HPA-1a σε έλεγχο που πραγματοποιήθηκε λόγω ομοζυγωτίας για αιμοπεταλικά αντιγόνα HPA-1b/1b. Ως στρατηγική πρόληψης FNAIT, fetal neonate alloimmune thrombocytopenia) χορηγήθηκε γ-σφαιρίνη 2gr/kg εβδομαδιαίως από την 29^η έως 32^η εβδομάδα και κατόπιν ίδια δόση γ-σφαιρίνης με πρεδνιζόνη 0,5mg/kg/d. Έλαβε συνολικά 6 δόσεις γ-σφαιρίνης. Μετά την 3^η δόση παρουσίασε προοδευτική πτώση αιμοσφαιρίνης με αύξηση των ΔΕΚ. Κατά την 6^η δόση είχε αναιμία με Hb=7,8 g/dl (από 10,3 g/dl στην έναρξη) και στοιχεία αιμόλυσης με αύξηση των ΔΕΚ=8,3% και αυξημένη LDH.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

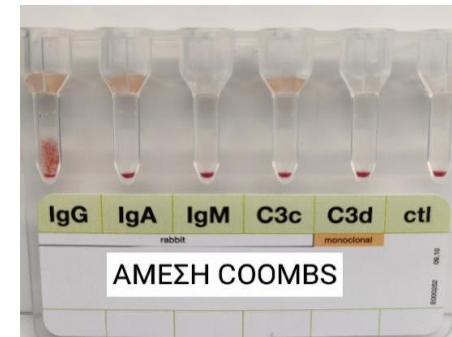
Η αλλοάνωση αιμόλυση μετά από χορήγηση γ-σφαιρίνης τίθεται στη διαφορική διάγνωση αιμολυτικής αναιμίας με θετική άμεση coombs, αρνητική δοκιμασία έκλουσης και συμβατό ιστορικό. Η ορθολογική και εντός ενδείξεων χορήγηση προϊόντων ανθρώπινης προέλευσης όπως η γ-σφαιρίνη είναι εξαιρετικά σημαντική. Δεδομένου ότι η γ-σφαιρίνη είναι προϊόν και από δότες ομάδας αίματος O, για την αποφυγή της εν λόγω επιπλοκής ίσως είναι χρήσιμος ο έλεγχος και η διαλογή δότη ομάδος O μετά από μέτρηση τίτλων αντι-A και αντι-B.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για διερεύνηση της αιμολυτικής αναιμίας διενεργήθηκε άμεση coombs = θετική με 2+ IgG(εικ.1). Η ασθενής είναι ομάδας A RHD+ με ευθεία και ανάστροφη μέθοδο. Για τον περαιτέρω προσδιορισμό του αντισώματος που είχε προσκολληθεί στα ερυθρά της ασθενούς, έγινε δοκιμασία όξινης έκλουσης (eluate) του αντισώματος ώστε να προσδιορισθεί περαιτέρω με αντίδραση σε panel γνωστών ερυθρών. Στο εμπορικά διαθέσιμο panel O ερυθρών με γνωστά ερυθροκυτταρικά αντιγόνα, η δοκιμασία ήταν αρνητική (εικ.2). Λόγω της ισχυρής κλινικής υποψίας αλλοάνωσης αιμόλυσης από γ-σφαιρίνη, αποφασίστηκε η επεξεργασία του αποκολληθέντος αντισώματος του eluate με γνωστά ερυθρά ομάδας B και A, με μέθοδο καρτών γέλης. Η αντίδραση ήταν θετική στα A ερυθρά 1+, υποδεικνύοντας ότι το αντίσωμα που είχε προσκολληθεί στα ερυθρά της ασθενούς είχε ειδικότητα IgG αντι-A (την ομάδα δηλ. της ασθενούς), με προέλευση την παθητική μεταφορά του μέσω της γ-σφαιρίνης (εικ.3).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η έγκυος χρειάστηκε μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών. Λόγω της παρουσίας των παθητικών αντι-A στον ορό της μεταγγίστηκε με συμβατά ερυθρά ομάδας O, για την αποφυγή περαιτέρω αιμόλυσης των μεταγγιζόμενων ερυθρών. Έγινε διακοπή της γ-σφαιρίνης και σε επανέλεγχο μετά από 15 ημέρες δεν ανιχνεύονταν πλέον IgG αντι-A με δοκιμασία έκλουσης και δεν υπήρχε σημαντική αιμολυτική αναιμία. Για την πρόληψη της FNAIT η έγκυος έλαβε από την 32^η εβδομάδα πρεδνιζολόνη. Δύο ημέρες πριν την καισαρική τομή υποβλήθηκε σε αιμοπεταλιαφαίρεση για την αντιμετώπιση πιθανής σοβαρής θρομβοπενίας του νεογνού, με αιμοπετάλια της μητέρας (HPA 1b/1b) τα οποία δεν θα καταστρέφονταν από τα αντι-HPA 1a. Εν τέλει το νεογνό δεν χρειάστηκε μετάγγιση αιμοπεταλίων καθώς γεννήθηκε με εήπια θρομβοπενία που σύντομα αποκαταστάθηκε και χωρίς αιμορραγικές εκδηλώσεις.



Εικ.1



Εικ.2



Εικ.3

ΑΙΤΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ DAT ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ

Μ. Σκέρτσου, Σ. Κοζώνη.

Τμήμα Αιμοδοσίας, Γ.Ν. <<Ελενα Βενιζέλου-Αλεξάνδρα>>. Γ.Ν. <<Ελενα Βενιζέλου>>

ID 138



Σκοπός της μελέτης

Η δοκιμασία της άμεσης Coombs -Direct antiglobulin test (DAT) αποτελεί μια από τις βασικές εξετάσεις που διενεργούνται σε δείγματα ομφάλιου λώρου, καθώς δύναται να ανιχνεύσει την παρουσία μητρικών IgG αντισωμάτων, που έχουν διέλθει από τον πλακούντα και έχουν συνδεθεί με τα εμβρυϊκά ερυθρά αιμοσφαίρια.

Θετική DAT σε δείγμα ομφαλίου, αποτελεί ένδειξη αυξημένου κινδύνου, για αναιμία, υπερχοληρυθριναιμία ή αιμολυτικής νόσου του νεογνού.

Σκοπός της μελέτης, είναι η καταγραφή των αιτιών θετικής DAT στα νεογνά.

Υλικό και μέθοδος

Μελετήθηκαν αναδρομικά τα αποτελέσματα όλων των άμεσων Coombs σε δείγματα ομφάλιου λώρου που διενεργήθηκαν στο Τμήμα Αιμοδοσίας του Νοσοκομείου μας κατά το χρονικό διάστημα από 1/1/2022 έως 30/6/23.

Αξιολογήθηκαν επίσης, η ισχύς θετικότητας της DAT, η ομάδα ABO και Rhesus D των νεογνών και των μητέρων τους, η ύπαρξη τυχόν αντισωμάτων καθώς και η ταυτοποίηση τους σε περιπτώσεις μητρικής αλλοανοσοποίησης.

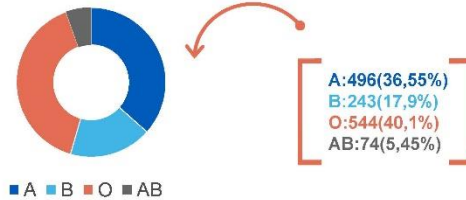
Τα δεδομένα ελήφθησαν από το ηλεκτρονικό αρχείο του Τμήματος Αιμοδοσίας.

Οι δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν με την ημιαυτόματη μέθοδο γέλης DiaMed (Bio-Rad Laboratories).

Αποτελέσματα

Κατά το χρονικό διάστημα από 1/1/2022 έως 30/6/23 εξετάστηκαν 1357 δείγματα ομφαλίου. Οι ομάδες ABO των νεογνών φαίνονται αναλυτικά στο σχήμα που παρατίθεται.

A ABO νεογνών

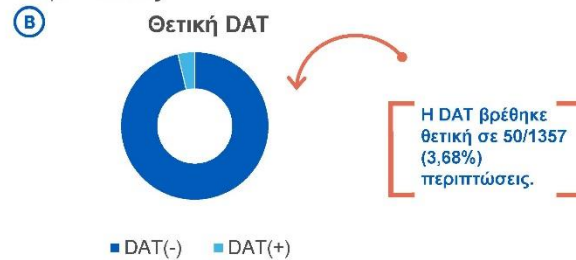


Ασυμβατότητα ABO μεταξύ νεογνού/ μητέρας βρέθηκε σε 312 (23%) περιπτώσεις.

Από αυτά, τα 128 νεογνά ομάδας A και 69 ομάδας B γεννήθηκαν από μητέρες ομάδας O (A/O: 128, B/O: 69). Άλλες μη συμβατές ABO περιπτώσεις νεογνού/μητέρας που εντοπίστηκαν ήταν: 26 B/A, 24 A/B, 30 AB/A και 35 AB/B.

Όσον αφορά την ασυμβατότητα Rhesus μεταξύ νεογνού/ μητέρας, 291 (21,4%) νεογνά Rhesus θετικό (+) γεννήθηκαν από Rhesus αρνητικές μητέρες, εκ των οποίων οι 108 είχαν αντι-D παθητική αλλοανοσοποίηση.

Η DAT βρέθηκε θετική σε 50/1357 (3,68%) περιπτώσεις.



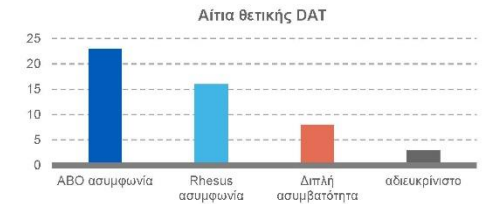
Σε 23/50 (46%) εξ αυτών, η θετικότητα DAT αποδόθηκε σε ABO ασυμφωνία. Συγκεκριμένα από τα 128 νεογνά ομάδας A/O τα 17 (13,3%) είχαν θετική DAT, ενώ από τα 69 της ομάδας B/O τα 6 (8,7%). Η συχνότητα εμφάνισης θετικής DAT καθώς και η ισχύς της ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα A/O σε σύγκριση με την B/O ομάδα.

Ασυμβατότητα ABO νεογνού/μητέρας	DAT(+)	Θετικότητα της DAT
A/O	17 (13,3%)	+/- 1 2 3
B/O	6 (8,7%)	4 10 2 1
B/A	-	2 3 1
A/B	-	
AB/A	-	
AB/B	-	

Πίνακας 1: Θετική DAT σε ABO ασυμβατότητα νεογνού/μητέρας

Τα 16 από τα 50 νεογνά με θετική DAT (32%) ήταν συμβατά ως προς το ABO, αλλά Rhesus (+) που γεννήθηκαν από Rhesus (-) μητέρες οι οποίες είχαν λάβει anti-D ανοσοσφαιρίνη προγεννητικά,

ενώ 8 από τα 50 (16%) εμφάνιζαν διπλή ασυμβατότητα ως προς το ABO και το Rhesus. Τέλος 3 νεογνά (6%) είχαν θετική DAT, αδιευκρίνιστης αιτιολογίας.



Συμπεράσματα

Η ασυμβατότητα ABO μεταξύ νεογνού/ μητέρας αποτελεί τη κυριότερη αιτία θετικής DAT στα νεογνά. Ιδίως τα νεογνά ομάδος A από μητέρες ομάδος O, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν DAT(+).

Συχνά παρατηρείται θετική DAT σε Rhesus (+) νεογνά, που γεννήθηκαν από Rhesus (-) μητέρες που είχαν λάβει anti-D ανοσοσφαιρίνη κατά την κύηση, χωρίς όμως να εμφανίζουν εργαστηριακά και κλινικά στοιχεία αιμόλυσης.

Η δοκιμασία της άμεσης Coombs παρά τους όποιους περιορισμούς, παραμένει απλή και βασική εξέταση, που μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της υπερχοληρυθριναιμίας και της αιμολυτικής νόσου των νεογνών.



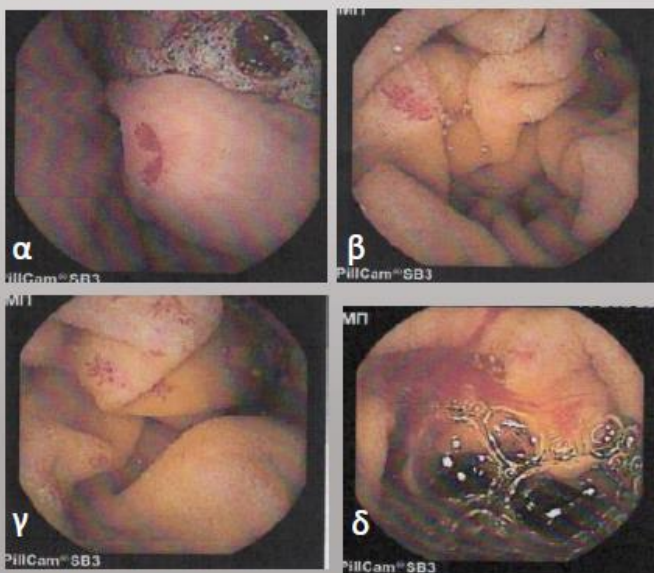
ID 139

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΑΖΟΠΑΝΙΜΠΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΑΠΟ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΤΗΛΕΑΓΓΕΙΕΚΤΑΣΙΑ

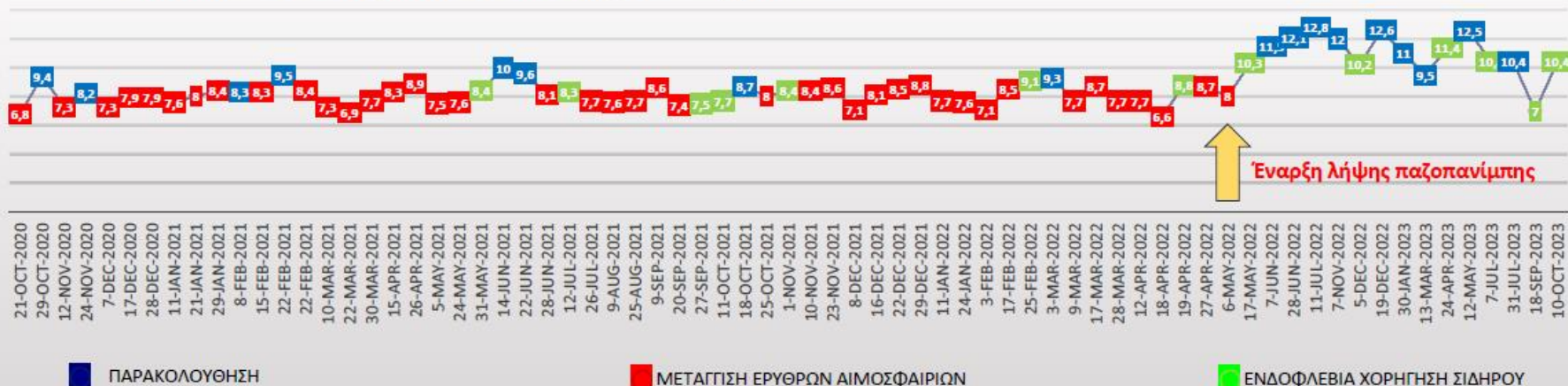
Κ. Νικολάου¹, Π. Νεοφύτου¹, Γ. Τάντελες², Μ. Βεργουλίδου¹

Η κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειακτασία (ΚΑΤ) ή σύνδρομο Rendu Osler Weber είναι μια σπάνια κληρονομική διαταραχή αυτοσωματικού επικρατούντος τύπου, που προσβάλλει πολυσυστηματικά τα αγγεία του σώματος και προκαλεί υποτροπιάζουσες αιμορραγίες στο γαστρεντερικό και στο ρινικό βλεννογόνο.

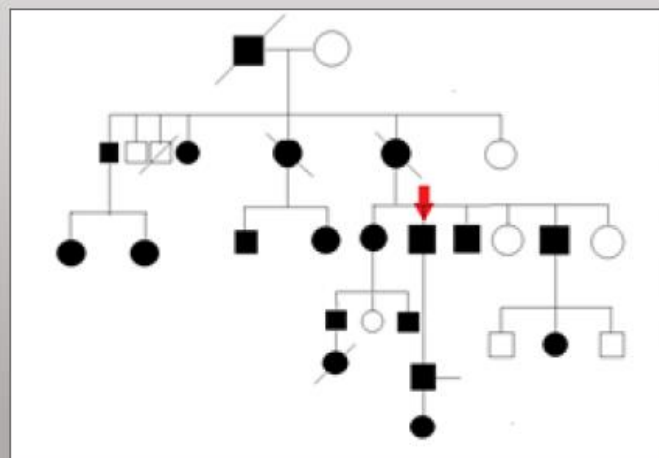
Αναφέρουμε περιστατικό άντρα ασθενή 69 ετών με διαπιστωμένη μετάλλαξη στο γονίδιο της ενδογλίνης (ENG) στο οικογενειακό ιστορικό (Γράφημα 2) και στον ίδιο με υποτροπιάζουσες βαριές αιμορραγίες και συνεχόμενη ανάγκη χορηγήσεων παραγόντων αίματος (>4 μονάδες συμπυκνωμένα ερυθρά/μήνα) (Γράφημα 1). Απεικονιστικά διαπιστώθηκαν αγγειοδυσπλασίες δωδεκαδακτύλου (Εικόνα 1) και αντιμετωπίστηκαν με καυτηριασμό με μόνο παροδικά αποτελέσματα. Επιπλέον αγγειοδυσπλασίες ρινικού βλεννογόνου αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά αιμοστατικά. Παράλληλα λάμβανε τακτικά ενδοφλέβιο σίδηρο και τρανεξαμικό οξύ.



Εικόνα 1: Ενδοσκόπηση με κάψουλα (12/2020). (α) Διάβρωση γαστρικού βλεννογόνου, (β) και (γ) Πολλαπλές μικροδιαβρώσεις στη νηστίδα χωρίς ενεργό αιμορραγία, (δ) Ενεργή αιμορραγία στη νηστίδα.



Γράφημα 1: Τιμές αιμοσφαιρίνης (mg/dl) – Μεταγγίσεις ερυθρών και ενδοφλέβιος σίδηρος

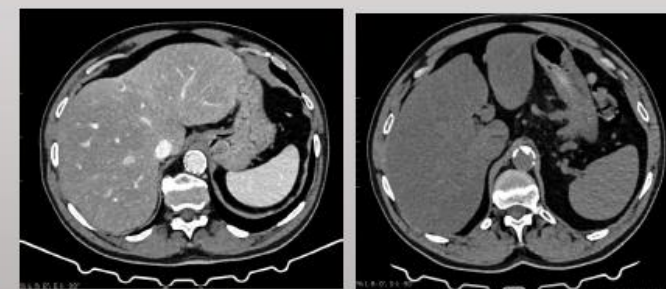


Γράφημα 2: Γονιδιακό Γενεαλογικό Δέντρο (γονίδιο ENG)

Συνηθισμένες παρενέργειες του φαρμάκου αλλά και μέτρο έκφρασης αποτελεσματικής αναστολής της αγγειογένεσης είναι είναι η αρτηριακή υπέρταση, την οποία ο ασθενής ανέπτυξε και αντιμετωπίστηκε με συνδυαστική αντιυπερτασική αγωγή.

Η παζοπανίμπη είναι ένας από του στόματος διαθέσιμος ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης που αναστέλλει την αγγειογένεση, ενώ έχει μελετηθεί σε ομάδες ασθενών με ΚΑΤ με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Ο ασθενής μας έλαβε παζοπανίμπη σε δοσολογία 200mg ημερησίως ros, όπου παρατηρήθηκε άμεσα αύξηση της αιμοσφαιρίνης και απόλυτη αποδέσμευση από την ανάγκη μεταγγίσεων. Περιοδικά μόνο σημειώνεται επίσπαξη και μεμονωμένα χρίζει ενδοφλέβιου σιδήρου.



Εικόνα 2: Αξονική τομογραφία χωρίς ένδειξη αιμορραγίας σε άλλα εσωτερικά όργανα

Συμπερασματικά, η παζοπανίμπη είναι ασφαλής και πολύ δραστήρια σε ασθενείς με ΚΑΤ, προσφέροντας άμεση αποδέσμευση από μεταγγίσεις, εξοικονόμηση παραγόντων αίματος και σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής.