

10.7. A vércsoportok szerepe a transzplantációkban

Jakab Judit

Bevezetés

A transzplantációk transzfúziótól független immunhematológiai alapú szövődményei a recipiens és a donor között fennálló vércsoportkülönbségekre vezethetők vissza.

Napjainkig több száz vércsoportantigént határoztak meg. Többségük egyszerű vörösvérsejt-antigénként ismert egy adott populációban, kisebb részük előfordulása igen ritka, vagy csak egy-egy családra jellemző. Kifejeződésük és gyakoriságuk jelentős eltérést mutat különböző rasszokban. Klinikai jelentőségük, vércsoport-sajátosságuk miatt szerológiai markerként is használják genetikai és antropológiai vizsgálatok során, hemopoetikus őssejt-transzplantációt követően.

A vércsoportantigének eloszlása igen változatos. Kifejeződésük korlátozódhat a vörösvérsejtekre, de megtalálhatók egyéb vérsejteken és szövetek sejtjein is. Néhány oldott formában van jelen a testnedvekben és a szekrétaumokban, vagy csak humán sejteken fejeződnek ki, más antigének előfordulása viszont széleskörű az állatvilágban, növényekben és mikroorganizmusok sejtjein is.

Szerepük nem teljesen ismert, jelentőségük lehet a sejtfejlődésben és -differenciálódásban, a sejtek szövetté váló szerveződésében, az adhézióban és a membránon történő jelátvitelben, immunológiai felismerésben. A genetikailag rokon antigéneket vércsoportrendszerbe foglalták.

Az ember két jelentős transzplantációs antigénrendszere az ABO és a HLA hisztokompatibilitási antigénrendszer. A szervtranszplantációban (tx) kiemelkedő jelentőségű az ABO és másodlagos jelentősége van a HLA-nak. A szerv kiválasztásánál a recipiens ABO antitestjeinek figyelmen kívül hagyása a graft hiperakut kilökődését okozhatja.

Hemopoetikus őssejt-transzplantációban a helyzet fordított: a HLA-nak jut nagyobb szerep, és nem szelekciós szempont az ABO (vagy egyéb vércsoportantigén) tulajdonság. Ennek oka, hogy az A-, B-antigének a hemopoetikus őssejten még nem fejeződnek ki, így rejekciót ugyan nem okoz az ABO-inkompatibilitás, de növelheti az akut vagy a késői típusú immun haemolysisek, a késői vörösvérsejt engraftment vagy a pure red cell aplasia előfordulásának kockázatát.

A szerv és hemopoetikus őssejt-transzplantációk nem ritka szövődménye a transzfúziótól független immunmediált haemolysis. Kialakulásában különböző mechanizmusok játszanak szerepet. Sokféleségük a recipiens és donora közötti ABO- és az egyéb vércsoportkülönbség alapján osztályozható. A tünetek legtöbbször azonosak: a vörösvérsejt (vvs) élettartama megrövidül, vérzés nélkül észlelhetők az anaemia tünetei. A vörösvérsejt-pusztulás klinikai és laboratóriumi jelei különböző mértékben mutatkoznak. A lefolyásuk súlyossága, a haemolysis időtartama, a kezelés és a transzfúziós terápia a kiváltó októl függően eltérő lehet.

Az immunhaemolysisek oka minden esetben az in vivo antigén-antitest reakció. A célantigént hordozó vvs és a pusztulását okozó vércsoport-specifikus antitest eredete azonban különböző. A recipiens keringésében egyaránt előfordulhatnak saját és donor eredetű (transzfúzió, graft) vörösvérsejtek, antitestek és immunkompetens sejtek. Ennek következtében a haemolysis a transzplantáció után azonnal, vagy később is jelentkezhet, attól függően, hogy a különböző helyről származó antitestek mikor jelennek meg a recipiens keringésében, és milyen vörösvérsejteken találnak a specifitásuknak megfelelő célantigént.

A transzplantációt követő immunhaemolysisek egyik érdekes típusa a passenger lymphocyta szindróma, melyet a transzplantátummal a recipiensbe jutó donor eredetű, immunkompetens B-lymphocyták idéznek elő.

A haemolysis típusát, várható idejét, lefolyását, hatását az egyéb transzplantációs szövődmények kialakulására, a beteg és a szerv túlélésre számos tényező befolyásolja. Az immuneredetű haemolysis okának felderítése elsődleges fontosságú, a kivizsgálás során kapott eredmények értelmezése csak a recipiens és a donor ABO és egyéb vércsoport tulajdonságainak ismeretében lehetséges.

Az ABO-vércsoportrendszer transzplantációs jelentősége

Napjainkig a legnagyobb jelentőségű vércsoportrendszer a transzplantációs gyakorlatban. Az öröklött A, B antigén-tulajdonság és a hiányzó, vagyis a nem öröklött antigén ellen kötelezően (regulárisan) termelődött anti-A/B együttes jelenlétének felfedezése (Landsteiner-szabály) forradalmasította a transzfúziós gyakorlatot, és később a transzplantációs szerepe is igazolódott. A rendszer természetes antitestjeinek jelentőségét felis-

merve a transzfúzióra szoruló betegek ABO tulajdonságát meghatározva elkerülhetővé vált a beteg keringő anti-A/B antitestjének nem megfelelő, más néven inkompatibilis vérátömlesztés, így a hemolitikus transzfúziós szövődmény legsúlyosabb formája kivédhető. Az ABO-kompatibilitás betartása a jelenlegi transzfúziós gyakorlatban is kötelező.

Az ABO-vércsoportrendszer transzplantációs hatásait az alábbi jellegzetességek határozzák meg:

- Antigénjei nem csak a vörösvérsejteken, de a szervezet szinte minden sejtjén kifejeződnek, ezért nevezük hisztokompatibilitási antigéneknek.
- Egyedüli vércsoportrendszer, melynek antitestjei (anti-A/B) kötelezően termelődnek azon A-, B-antigének ellen, melyeket az egyén nem örökölt.

Az ABH-antigének előfordulása az emberben gyakori, az antigének főleg az epitheliumban és a vascularis endotheliumban található meg.

Felnőttekben minden vascularis endotheliumon, epitheliumon primer szenzoros neuronon, vörösvérsejteken és thrombocytán megjelennek. Kifejeződésük független a szekrétor tulajdonságtól. Szervátültetés szempontjából fontos, hogy jelen vannak a vese, máj, szív és pancreas vascularis endotheliumában, a vesetubulusok sejtjein, a májsinusoidok kapillárisaiban és a hasnyálmirigy acinussejtjein is. Megtalálhatók továbbá a csontban, a felnőtt emberi meniscus vascularis endotheliumban, a cornea epitheliumán és a bőr epidermisén is.

Az A- és B-antigének nem csak a sejtek felszínén, hanem a sejtekben is jelen vannak. Az A- és B-antigének teljes szénhidrátszerkezete számos különböző sejttypusban, a Golgi-apparátusban szintetizálódik és lokalizálódik. A nyálmirigyek és más szövetek intracelluláris szekretoros granuluma szintén tartalmaznak A- és B-antigéneket, de nem homogén módon. Szintézisük folytonos a granulomokban és a sejtmembránban. Jelen vannak a sejtanyagban is, függetlenül az egyén szekrétor státuszától. Megtalálhatók a nukleáris heterochromatin granulomokban, de az euchromatin és interchromatin granulomokban nem. A hemopoetikus őssejten az A-, B-antigének még nem kerülnek kifejeződésre.

Kompatibilitás, inkompatibilitás

A vércsoportok között a legfontosabb szerepet napjainkban is az ABO-vércsoportrendszer tölti be. Jelentőségét antigénjeinek széleskörű előfordulása (szinte minden sejtben, plazmában, testnedvekben is jelen vannak) és az

örökölt vércsoport-hoz tartozó, természetes anti-A/B antitestek reguláris jelenléte adja meg. Az ABO-vércsoportrendszer fontossága azonban eltérő a szerv- és a hemopoetikus őssejt-transzplantációnál (HSCT – Hematopoietic Stem Cell Transplantation).

A recipiens és a szerydonor ABO-vércsoportjának egyeztetése nélkül az első vese-transzplantációk nagyon rossz szervtúlélési eredményekkel jártak, és rávilágítottak az ABO-vércsoportrendszer transzplantációs jelentőségére (Hume 1955). Ezt követően a recipiens és donora közötti ABO-egyeztetés és kompatibilitás kötelezővé vált.

A recipiens és a donor vércsoportja szerint besoroljuk is eltérő.

A recipiens és a donor ABO-vércsoport-tulajdonsága alapján a HSCT-k 4 csoportba sorolhatók:

- ABO-azonos
- ABO minor inkompatibilis (a donor antitest a recipiens vörösvérsejtjei ellen irányul)
- ABO major inkompatibilis (a recipiens antitest irányul a donor vörösvérsejtjei ellen)
- ABO minor-major inkompatibilis transzplantáció (a 2. és a 3. eset kombinációja)

Az ABO-tulajdonság a donor kiválasztásánál HSCT esetében ugyan nem szelekciós szempont, de a transzplantációt követő immunmediált haemolysisek és egyéb vércsoportkülönbség következtében kialakuló szövődmények osztályozása, felismerése miatt azonban elengedhetetlen a donor és a recipiens vércsoport-antigénjeinek előzetes vizsgálata HSCT előtt is.

A HSCT 4 típusával szemben a szervtranszplantáció a recipiens és a donor vércsoportja alapján 2 csoportba sorolható:

- Kompatibilis az a donor, akinek az A-, B-antigénje ellen a recipiens nem termel ABO-antitestet. ABO-kompatibilisnak tekinthető tehát az ABO-azonos és az ABO minor inkompatibilis donortól származó szerv.
- Inkompatibilis a donor, ha a recipiens a donor antigénje ellen irányuló anti-A-t és/vagy anti-B-t termel, ez az ABO major inkompatibilitás.

Az ABO-inkompatibilis szervtranszplantáció napjainkig sem vált általánossá, de a természetes antitestek okozta hiperakut kilökődés kivédésére irányuló próbálkozások továbbra is folynak. Néhány esetben ezek sikerrel is járnak, ennek ellenére csak bizonyos betegcsoportoknál terjedt el az ABO-inkompatibilis szervtranszplantáció, és továbbra is alapelv a recipiens antitestjével egyeztetett (kompatibilitás) donorszerv választása.

10.7.1. táblázat. Kompatibilitási szabályok az ABO-tulajdonság szerint

Osztályozás ABO-azonosság szerint	Kompatibilitási szabályok			
	Szervtranszplantáció	HSCT	Vércsoport- konstelláció	
ABO-azonos			D* → R**	
			O → O	
			A → A	
			B → B	
	ABO-kompatibilis	ABO-azonos		AB → AB
			ABO minor inkompatibilis	O → A
				O → B
				O → AB
				A → AB
				B → AB
Nem ABO-azonos	ABO-inkompatibilis	ABO major inkompatibilis	A → O	
			B → O	
			AB → O	
			AB → A	
			AB → B	
		ABO major-minor inkompatibilis	A → B	
			B → A	

*D: donor **R: recipiens

A transzplantációk vércsoport szerinti felosztását a 10.7.1. táblázat foglalja össze.

Próbálkozások ABO-inkompatibilis szervek beültetésével

Az ABO-inkompatibilis szervtranszplantáció kb. kétharmada után kialakul az antitest okozta hiperakut vagy akut rejekció (kilökődés). Az esetek egyharmadánál a rejekció elmarad, melynek háttere pontosan nem ismert. Talán magyarázatul szolgál egy gyengébb antigén-expresszió, a non-szekeritor tulajdonság (pl. non-szekeritorok antigén-kifejeződése gyengébb) vagy a recipiens alacsonyabb anti-A, B titere.

A 2001-es CTS (Collaborative Transplant Study, G. Opelz) összesített eredményei alapján az ABO-inkompatibilis cadaver vese-, szív- és májtranszplantációk után az

erősebb immunszuppresszív kezelés ellenére is csak 50–60% volt az 1 éves szervtúlélés, szemben az ABO-kompatibilis betegcsoport 70–80%-os szervtúlélési eredményeivel.

A szervhiány miatt az elmúlt évtizedekben a próbálkozások tovább folytak, néhányuk nem hozta meg a várt eredményt, de főleg a széleskörű monoklonális, antitest alapú, immunszuppresszív terápiás lehetőségek elterjedésének köszönhetően úgy tűnik, néhány betegcsoportnál az elért szervtúlélési eredmények biztatóak, lényegesen jobbak a 2001-es eredményeknél.

ABO-inkompatibilis vese-transzplantáció gyenge, A2-vércsoportú donorszervvel

Az egyik korai próbálkozás alapja az A2-vércsoportúak jelentősen gyengébb antigén-expressziója volt.

A Landsteiner-szabályt 1974-ben a Göteborgi Sahlgren Egyetem Klinikáján próbálták ismét „megkerülni”, eredményeiket csak 1987-ben publikálták. A klinikai kísérlet alapját az a szerológiai felismerés képezte, miszerint az A₂ vércsoport-tulajdonsághoz gyenge A-antigén-kifejeződés társul. 0-, B-vércsoportú betegeknél A2 vagy A2B tulajdonságú vese beültetésével próbálkoztak. A betegek anti-A titerét transzplantáció előtt nem csökkentették plazmaferézissel vagy immunadszorpcióval, és nem alkalmaztak speciális kezelést sem. Feltételezésük az volt, hogy az antitestmediált kilökődés kivédésére elegendő a gyengébb antigén-tulajdonságú szervek alkalmazása. A humorális rejekciót azonban nem tudták elkerülni.

ABO-inkompatibilis vese-transzplantáció alacsony anti-A/B antitestszinttel

A későbbi próbálkozások során pl. *Nelson* és munkatársai (2002) olyan recipienseket választottak, akiknek transzplantáció előtti anti-A titere alacsony volt (< 1:4). A protokoll itt sem tartalmazta az antitestek eltávolítását szolgáló plazmaferézist, immunadszorpciót vagy splenectomiát. Az 1 hónapos és 2 éves szerv túlélés minden egyéb speciális beavatkozás nélkül 94%-nak bizonyult, mely alátámasztja, hogy a gyengébb antigén-expresszió és a kevesebb antitest együttesen jelent nagyobb esélyt a jobb túlélésre.

ABO-inkompatibilis vese-transzplantáció csökkentett anti-A/B antitesttel

Rydberg 1980 és 2000 között megjelent 18 közlemény 309 esetét elemezte. 278 betegnél a plazmaferézist és az immunadszorpciót perioperatív splenectomiával egészítették ki. Az 1 éves szervtúlélés 83% volt.

Az 1980-as évek végén japán munkacsoportok cadaver donor hiányában élődonoros transzplantációknál kezdték alkalmazni a szervátültetés ezen formáját. *Ishida* és *mtsai* (2000) 101 betegnél plazmaferézissel és immunadszorpcióval csökkentették az antitest mennyiséget. Az 1 éves szervtúlélés 76% volt. Szervvesztés azoknál a recipienseknél alakult ki, akiknél a transzplantációt követően jelentős volt az antitestszint emelkedése.

Takahashi és munkatársai 1989–2001 között 411 élődonoros japán beteg adatait elemezték. Az anti-A, B titert a transzplantációt megelőzően duplafiltrációs plazmaferézis-technikával csökkentették. Standard immun-

szuppressziós protokollt alkalmaztak splenectomiával kombinálva. Beteg- és grafttúlélés az első évben 93% és 84%, az ötödik évben 87% és 71%, a kilencedik évben 84% és 65% volt.

A lép eltávolításának korábban nagyobb jelentőséget tulajdonítottak, az utóbbi években már megkérdőjelezzük fontosságát, ráadásul a fertőzések szövődései kockázatát növeli. A legtöbb munkacsoport emelt (4-5-szörös) dózisban alkalmazott immunszuppresszív szereket, melynek következtében tovább fokozódott a fertőzés veszélye.

Karakayali és munkatársai (1999) donor eredetű bőrlebensy előzetes beültetésével próbálkoztak, és csak akkor transzplantálták a beteget, ha a bőrlebensy nem löködött ki.

A rituximab szerepe az élődonoros ABO inkompatibilis vese-transzplantációban

Újabb lehetőséget kínált a rituximab (anti-CD20), a B-lymphocytákra ható monoklonális antitest megjelenése. A próbálkozások alapja az anti-A/B-termelő sejtek eliminálása rituximabbal, splenectomia nélkül. Hátránya, hogy csak élődonoros átültetéseknél alkalmazható, mivel a kezeléseket hetekkel a transzplantáció előtt kell elkezdeni.

A Johns Hopkins Egyetem, USA, 18 betegről számolt be, akiknél splenectomia nélkül, rituximab-előkezeléssel mellett standard immunszuppresszív terápiát alkalmazva nem volt antitestmediált rejekció. A graft- és betegtúlélés is 100%-os volt a 4–14 hónapos követés során.

A stockholmi Karolinska klinikán 11 élődonoros betegnél antigén-specifikus immunadszorpciót kezelést alkalmaztak az anti-A, -B csökkentésére. A további antitesttermelést a B-lymphocytákra ható rituximab előkezeléssel próbálták visszaszorítani. Transzplantáció után standard immunszuppresszív terápiát alkalmaztak. Splenectomia nem történt. Transzplantációt követően intravénás immunglobulin adására is sor került. A 3–34 hónapos követés során mind a beteg-, mind a grafttúlélés 100%-os volt, rejekciót nem észleltek. A 2007-es első ABO inkompatibilis transzplantáció témájában megrendezett workshop-on *Tyden* bemutatta a fenti protokoll alkalmazásával elért európai eredményeket.

Az elmúlt években a világon több országban is elfogadottá vált az ABO-inkompatibilis graft transzplantációja az élődonoros vese-transzplantációs programban. A transzplantáció előtt van mód az antitestszint csökkentésére antigén-specifikus immunadszorpcióval, valamint az antitesttermelés tartós visszaszorítására (rituximab). A beteg- és a szervtúlélési mutatók biztatóak.

ABO-inkompatibilis májtranszplantáció

Ellentétben a vesével, a májátültetés után igen ritka a hiperakut rejeckió. Az ABO-inkompatibilis beavatkozás általában csak sürgősség esetén, a retranszplantáció kockázatát is vállalva, kompatibilis donor hiányában alkalmazták. A felmérések alapján azonban gyakrabban fordul elő a hepatica és v. portae thrombosis és humorális rejeckió egyaránt. Az antitest csökkentésére irányuló plazmaferezis, cseretranszfúzió hatása nem egyértelmű, és intenzív immunosuppresszív kezeléssel kombinálva alig növeli az 1 éves túlélést. Kockázati tényezőt jelent, ha az antitestek mennyisége megemelkedik transzplantáció után. A hosszabb túléléshez minden esetben alacsony poszttranszplantációs ellenanyag szint (IgG) tartozott.

A legtöbb tanulmányból levonható következtetés, hogy az ABO-inkompatibilis májtranszplantáció biztonságosan végezhető csecsemőknél (a reguláris ABO-antitestek hiánya vagy alacsony szintje miatt), de nagy kockázatú beavatkozás felnőtteknél.

ABO-inkompatibilis szívtranszplantáció

Igen kevés közlemény foglalkozik a témával. Leginkább sürgősség miatt vagy valamilyen hibából adódóan történik ABO-inkompatibilis szívtranszplantáció. A korai szervéltelenség miatt a felnőtteknél mindenhol kerülnek.

Koestner és munkatársai (2004) egy tévedésből elvégzett major inkompatibilis szívátültetésről és a beteg többéves követéséről számoltak be. Az inkompatibilitás közvetlenül a graft beültetése előtt derült ki. 19 éves 0-s fiatal férfi tévesen B-s szervet kapott. Az anti-B-t plazmaferezissel, extracorporalis immunadszorpcióval csökkentették, a szokásos immunosuppresszív kezelést C1-inhibitorral és intravénás immunglobulinnal egészítették ki. Egy évvel később a szív endothelsejtjein a B-vércsoport-tulajdonság recipiens típusú 0-ra váltott, és ez a transzplantációt követő 44. hónapban sem változott. A beteg 5 évig élt az inkompatibilis vércsoportú donortól származó szervvel, mely immár recipiens típusú, O-vércsoport tulajdonságot mutatott. A beteg nem transzplantációs szövődményben halt meg.

Csecsemők ABO-inkompatibilis szívtranszplantációja

Figyelemreméltó eredményeket közölt West munkatársaival 2001-ben. Kísérletüket arra alapozták, hogy újszülöttkorban még nem termelődik saját anti-A, B. Megjelenésük csupán 6 hónapos korban várható, és évek múlva éri el a felnőttkori szintet. Mivel a csecsemőkori transzplantációhoz csak ritkán áll rendelkezésre méretben megfelelő szerv, ezért 4–14 hónapos korú recipiensekbe sürgős esetekben ABO-inkompatibilis donortól származó szerveket ültettek. A csecsemőknél standard immunosuppresszív kezelést alkalmaztak. Hiperakut kilökődés egyik kis páciensnél sem alakult ki. A 11 hónapos és 4 éves túlélés 80% volt. Két beteget veszítettek el az ABO-antitestek miatt a korai poszttranszplantációs időszakban. A hosszú túlélésű recipiensek közül kettő kezdte termelni az ABO-specifikus antidonor antitestet, de mennyiségük nem érte el azt a szintet, amely a szerv károsodását okozhatta volna. A többi túlélő recipiensben a későbbiek során sem alakult ki az öröklött ABO-vércsoportjukhoz tartozó anti-A/B. Ennek egyik kézenfekvő magyarázata lehet, hogy a recipiens szervezetébe jutott, eltérő ABO-tulajdonságú donorantigénnel szemben kialakult egy részleges, T-sejt-független B-sejt-tolerancia.

Transzfúziótól független haemolysisek transzplantációk után

ABO-antitest okozta passenger lymphocytaszindróma (PLS) HSCT után

A PLS jól ismert szövődménye a hemopoetikus őssejt-transzplantációnak. A humorális graft versus host betegséget (GVHD) később a kórképet előidéző „utazó” lymphocytáról nevezték át passenger lymphocytaszindrómának. A donor eredetű, antirecipiens antitesteket korábban autoantitesteknek hitték, mivel azok a recipiens saját vércsoport antigénje ellen irányultak. Donoreredetüket csak jóval később, a Gm-antigén vizsgálatokkal sikerült igazolni. A Gm-antigének az IgG y-láncának allovariánsai, melyek genetikailag meghatározott, de funkcionálisan egyenértékű allotípusok.

A grafftal átkerülő passenger B-lymphocyták a recipiens sejtjein felismert antigénre anamnesztikus immunválasszal reagálnak. Az antigénigert követő szekunder immunválasz jelei viszonylag korán jelentkeznek. A PLS lefolyása változó, egyaránt lehet enyhe haemolysis vagy súlyos, életet veszélyeztető, veseéltelenséggel járó, esetleg több szervet is érintő szövődmény. A súlyos PLS hirtelen, általában a transzplantációt követő 5–10. napok között kezdődik, kísérő tünetei a nagymértékű hemoglobinszint-csökkenés, és az intravasalis haemolysis laboratóriumi jelei (haemoglobinuria, haemoglobinemia). A kevésbé súlyos eseteket elhúzódó kezdet, lassú

hemoglobinszint-csökkenés és inkább az extravasalis haemolysisre jellemző szérumbilirubin, valamint az LDH-szint emelkedése jellemzi. Az anaemia általában a transzplantációt követő 10–16. nap között a legsúlyosabb. A haemolysis klinikai és laboratóriumi jelei gyakran megelőzik az antitest kimutathatóságát vagy a direkt antiglobulinteszt (DAT) pozitivitást.

A PLS lefolyásában a megjelenő donor eredetű antitesteké a főszerep: amennyiben nagy mennyiségben termelődik az antitest, a recipiens eredetű, célantigén pozitív vörösvérsejteket akár néhány nap alatt eliminálja a keringésből. A beteg transzfúziós igénye ilyenkor jelentősen megnő. A donor típusú vérképzés még nem képes – a szervtranszplantációnál gyakran tapasztalt módon – fokozott vörösvérsejtképzéssel kompenzálni a haemolysis okozta anaemiát, jelentősen nő a transzfúziós igény (10.7.2. táblázat).

A megtapadt hemopoetikus őssejtből kialakuló donor típusú vörösvérsejtek ugyan kompatibilisak lennének, de képzésük még ebben a korai poszttranszplantációs időszakban nem elegendő, így csak a transzfundált, a donor és a recipiens keringő antitestjeivel is kompatibilis – általában 0 vércsoportú – vörösvérsejteknek van esélyük a túlélésre.

Az immunmediált haemolysis végét jelenti, ha elfogy az antigént hordozó vörösvérsejt vagy a specifikus, donor eredetű antitest. HSCT-t követő PLS-nél a folyamat a recipiens eredetű inkompatibilis vörösvérsejtek teljes pusztulása állítja le. Ez a termelődött antitest mennyiségétől függően általában a transzplantációt követő 5–22. napon következik be. A csontvelőből kikerülő donor eredetű vörösvérsejtek a donor eredetű antitestekkel kompatibilisak, így a túlélésük már normális.

Néhány esetben előfordul, hogy a folytatódó haemolysist a vércsoport-szerológiai vizsgálatok nem indokolják. Ezekben az esetekben a PLS-t követi egy újabb, az

úgynevezett „bystander” immun haemolysis, mely során a „csendes szemlélődő” transzfundált O-s donor vörösvérsejtek is célsejtté válnak anélkül, hogy a felszínükön expresszálna a célantigén. A jelenség ismert a transzfúziós gyakorlatból is, a thrombocyta alloimmunizációt követő poszttranszfúziós purpuránál (PTP).

Egyéb vércsoport-specifikus antitestek okozta PLS HSCT után

Hows és munkatársai 1986-ban hét érdekes, RhD-ben eltérő esetet ismertettek, a recipiensek RhD-pozitívak, a donoraik RhD-negatívák voltak. Három transzplantált beteg savójában megjelent a donor eredetű anti-D (az egyikében anti-E és anti-C-specifitású antitest is). Haemolysis azonban a 3 betegből csak egynél követte az antitest-termelődést. Az antitestet a transzplantációt követő 13. napon mutatták ki, de a beteg már a 9. napon transzfúzióra szorult, és a 9. és 16. nap között összesen 5 E vörösvérsejt-készítményt kapott. A haemolysis nem volt súlyos, de a magas antitest titer (1:256) még a 70. poszt-transzplantációs napon is észlelték. A transzplantáció előtt csak egy donor savójában volt kimutatható anti-D, a másik donor kétszer szült RhD-pozitív leánygyermeket, de az ellenanyagszűrése nem vált pozitívá. A harmadik donor egy 15 éves fiú volt, akinek az anamnézisében primer alloimmunizációt okozó eseményt nem találtak.

Számos, egyéb vércsoport-antigén (Jk, Kell, Fy, s, Lewis stb.) különbségeken alapuló donor eredetű antitest okozta PLS-ről is beszámol az irodalom. A haemolysis – amennyiben kialakult – különböző súlyosságú intra- és extravasalis vörösvérsejt-pusztulással járt, de nem feltétlenül követte az antitest-termelődést. Az ABO-, Rh-veércsoporton kívüli antitestek kimutatásakor nem könnyű

10

10.7.2. táblázat. Transzfúziós igény alakulása HSCT után (PLS)

	ABO, RhD		Haemolysis és transzfúziós igény			
	D*	R**	Lefolyás (haemolysis)	Max. haemolysis	Transzfúziós igény Mikor?	Transzfundált E
1	O+	A-	Súlyos, intravasalis	+ 15. nap	+ 10. és 15. nap	9
2	O+	B+	Közepes	+ 16. nap	+ 16. és 22. nap	6
3	O+	B+	Súlyos, intravasalis	+ 10. nap	+ 10. és 19. nap	14
4	O+	A+	Közepes	+ 10. nap	+ 9. és 18. nap	7
5	B+	AB+	Közepes	+ 12. nap	+ 11. és 14. nap	6
6	A-	A+	Közepes	+ 13. nap	+ 9. és 16. nap	5

Forrás: LD, Petz (2005)

*D: donor, **R: recipiens

eldönteni, hogy recipiens eredetű allo-, autoantitest vagy esetleg donor eredetű ellenanyag került azonosításra, ugyanis a recipiens és a donor ABO-, Rh-, Kell-vércsoportrendszeren kívüli, egyéb antigén vizsgálata napjainkban nem rutinszerű.

A PLS gyakorisága, a kialakulását befolyásoló tényezők

A HSCT-k kb. 30%-a ABO minor inkompatibilis, de csak 15%-ban követi PLS.

A haemolysis kockázata nő, amennyiben immunizált a donor (korábbi terhességek, transzfúziók), vagy a recipiens „nonmyeloablatív” transzplantációs előkészítésben részesült. Perifériás vérből származó összejt-transzplantáció után (magasabb a graft lymphocytatartalma) is gyakoribb a haemolysis kockázata, mint csontvelő-transzplantációt követően. Gyakrabban jelentkezik a PLS azokban az esetekben is, amikor GVHD megelőzésére használt Cyclosporin A-t (CyA) egyéb antiproliferatív szer (pl. metothrexat – MTX) nélkül alkalmazzák. A T-sejt funkcióját jelentősen gátló CyA megakadályozza, hogy a recipiens eredetű maradék T-lymphocyták eliminálják a donor eredetű B-sejteket. A CyA nem gátolja az anamnesztikus immunválaszt, és a helper T-sejtek szelektív szuppressziójával teret enged a B-lymphocyták proliferációjának. Ezzel ellentétben MTX – melynek együttes alkalmazása a CyA-val gyakori a GVHD megelőzésére – toxikus a B-lymphocytákra. Ez lehet a magyarázata annak a megfigyelésnek, hogy a CyA és a MTX együttes használatakor a PLS előfordulása ritkább.

PLS szervtranszplantáció után

A szervtranszplantációt követő PLS klinikai és laboratóriumi tünetei szinte azonosak a HSCT után kialakuló szövődmenynél észleltekkkel. Megjelenésére minden szerv (vese, máj, szív, tüdő, hasnyálmirigy, szív-tüdő, vese-hasnyálmirigy) transzplantációt követően lehet számítani. Előfordulása szervenként különbözik, melynek oka a grafttal átkerülő eltérő mennyiségű lymphoid szövet. Az antitest termelődést nem minden esetben kíséri haemolysis. Az első összefoglaló tanulmányt 1991-ben Ramsey jelentette meg. Több közlemény adatait és a saját eredményeit összesítve tárta a világ elé a szervtranszplantációt követő humorális GVHD sajátosságait, melyet a későbbiekben passenger lymphocytá szindrómának nevezett el.

A szerzők nem találtak szignifikáns összefüggést a PLS kialakulása és a donor, illetve a recipiens kora, neme, szekrétor státusza, ABO-alcsoport tulajdonságai között. Nem volt különbség az élő és a cadaver donortól származó szerveket kapók csoportjában sem.

A 10.7.3. táblázat az alkalmazott immunszuppresszív terápia, a transzplantált graft és a PLS kapcsolatát foglalja össze.

A szervtranszplantáció után használt cyclosporin, tacrolimus és mycophenolat mofetil egyike sem képes a B-lymphocyták aktivitását és proliferációját gátolni, nem tudják az antitest termelődését blokkolni. A vese-transzplantációt követő PLS gyakoriságát saját beteganyagunkban is vizsgáltuk. Az eredményeink megegyeztek az irodalmi adatokkal, 237 ABO minor inkompatibilis transzplantációt követően 22 esetben (9%) alakult ki PLS. A hazai első passenger lymphocytá szindrómát 1995-ben egy fiatal férfibeteg élődonoros vese-transzplantációját követően észleltük. A recipiens B, a donora 0 vércsoportú volt. A PLS a transzplantációt követő 7. napon jelentkezett súlyos intravasalis haemolysissal, mely azonban nem okozott tartós szervelégtelenséget.

Szervtranszplantációt követően egyéb vércsoport-antigének elleni (Rh, Kell, k, Jk, Fy stb.) donor eredetű antitestek termelődéséről szóló eseteket is ismertettek. Többségében immunizált donortól származó szervtranszplantációja után alakult ki a haemolysis. *Seltsam* és munkatársai egyetlen immunizált donor szerveivel transzplantált 4 beteg sorsát követték, és vizsgálták a donor eredetű antirecipiens antitestek megjelenését, eredetét. A donor jelentős mennyiségű vvs-készítményt kapott, mely következtében anti-Kell és anti-Fya irreguláris antitesteket termelt. A szerveit (máj, hasnyálmirigy-vese, szív és vese) négy beteg kapta meg, de csak kettő keringésében (máj tx, hasnyálmirigy-vese tx) jelent meg a donor eredetű antitest. Az anti-Fya csak a has-

10.7.3. táblázat. PLS kialakulása szervtranszplantáció után

	Antitest-termelődés	Haemolysis (PLS)
Cyclosporin A	30%	17%
Azathioprin	17%	3%
Vese-transzplantáció	17%	9%
Májtranszplantáció	40%	29%
szív-tüdő transzplantáció	70%	70%

10.7.4. táblázat. A betegek és a donor fontosabb adatai

	Kor	Nem	Vvs antigén- tulajdonság				Graft	Immunszuppresszív kezelés	Antitestek	
			ABO RhD	RhD	K	Fya			Tx előtt	Tx után
Donor	58	N	O	+	-	-	-		a-K, a-Fya	-
1. beteg	62	N	O	+	-	+	*M	prednisolon, tacrolimus	Neg	a-K, a-Fya**
2. beteg	43	N	O	+	-	+	*H+V	prednisolon, tacrolimus, mycophenolate mofetil	Neg.	a-Fya**
3. beteg	61	N	A	+	-	-	*Sz	prednisolon azathioprine cyclosporine	Neg	Neg.
4. beteg	32	N	B	+	-	+	*V	prednisolon, cyclosporine mycophenolate mofetil	Neg	Neg.

*M: máj, *H+V: hasnyálmirigy + vese, *Sz: szív, *V: vese. ** Csak az eluátumból volt kimutatható.

Forrás: Seltsam A., Hell A. et al. (2001)

nyálmirigy-vese tx-en átesett betegnél okozott haemolysist, a májtranszplantálnál nem. A jelenségre nem találtak magyarázatot, mint ahogy arra sem, hogy miért jelent meg a donor eredetű anti-Kell antitest a májtranszplantált beteg keringésében. A beteg vörösvérsejtjeiről ugyanis hiányzott a Kell-antigén. A közleményben ismertetett esetek összefoglalását a 10.7.4. táblázat tartalmazza.

A szerzők megemlítik, hogy a májtranszplantált beteg több egység vérkészítményt kapott, de nem derül ki, hogy pl. a trombocytakészítmények között volt-e Kell-antigén pozitív. A trombocytakészítményben lehet annyi vörösvérsejt-szennyeződés, mely a szekunder immunizációhoz elegendő. A graft eredetű B-memória-sejteknek a szekunder antigéningert egy harmadik személytől, a véradótól származó vörösvérsejt-antigén is jelenthette, és ez is kiválthatta az anti-Kell termelődését a transzplantált betegben. A négy eset egyedül a graftal transzplantált lymphoid szövet mennyiségének szerepét igazolja a PLS kialakulásában (a vesével és a szívvel kerül át a legkevesebb immunkompetens sejt a beteg szervezetébe).

A szerv tx után jelentkező ABO-PLS kezdete 5–14. nap között várható, azonban az egyéb specifitású antitestek akár a transzplantáció után több hét elteltével is megjelenhetnek a beteg szervezetében. Az első felismert tünet az anaemia, mely háttérben nincs vérzés vagy csökkent csontvelőműködés. A PLS gyakran kerül laboratóriumban felismerésre a beteg fokozott transzfú-

ziós igénye miatt végzett kompatibilitási vizsgálatok alkalmával. A haemolysis mértéke változó, igen enyhe esetek és ritkán halállal végződő szövődmények is előfordulnak. A PLS a szervtúlélést az esetek túlnyomó többségében nem befolyásolja. Nehezíti a felismerését, hogy kezdeti tünetek alapján gyakran gondolnak akut rejeckióra, mivel a haemolysisek általános következménye a szervérintettség, a vesefunkció romlása.

A transzplantációt követő haemolysis során a beteg fokozott csontvelőműködéssel (kivéve HSCT és vese tx) olyan mértékben képes kompenzálni a haemolysis okozta anaemiát, hogy az több napig sem tűnik jelentősnek a rutin vérvizsgálatoknál. A DAT-pozitivitás (IgG, komplementfedettség) már a haemolysis kezdetekor jelentkezhet. A donor eredetű antitest kimutatható a savóban, valamint leoldható a vörösvérsejtek felszínéről is. Fontos kizárni a hemolitikus transzfúziós szövődmény lehetőségét, a passzív antitestbevitel (inkompatibilis plazma, intravénás immunglobulin) és az egyéb, DAT-pozitivitást okozó körülményt. Az antitestek kimutatása általában akkor lehetséges, ha célzottan és a megfelelő időközönként ismétljük a vizsgálatokat. PLS-ben a donor eredetű anti-A/B főleg IgG típusú, így legtöbbször nem ismerhető fel, pl. az ABO-antitestek kimutatására szolgáló rutin teszteknel, melyek a direkt agglutináló IgM típusú természetes antitestek kimutatására alkalmasak. A vizsgálatok megtervezése és helyes értelmezése azonban segítheti a korai felismerést. A gyors beavatkozás, a helyes transzfúziós stratégia csökkentheti a haemolysis mértékét.

A szervtranszplantációt követő PLS lefolyása nem teljesen azonos a HSCT-hez társulókkal. A HSCT után a szövődmény viszonylag rövid időn belül lezajlik, mivel az elpusztult inkompatibilis recipiens típusú vörösvérsejtek helyett már donor típusú és kompatibilis vörösvérsejtek termelődnek. Bár a donor típusú vércépzés csak fokozatosan képes kompenzálni az antitestmediált vvs-pusztulást, az anaemia jól kezelhető a transzfundált – donor eredetű antitestekkel is kompatibilis – vörösvérsejtekkel.

Szerv tx során a beteg csontvelőműködése általában ép, és a haemolysis okozta anaemiát a szervezet fokozott csontvelőműködéssel próbálja kompenzálni. Ez azonban egy folyamatos inkompatibilis, recipiens típusú vvs-utánpótlást jelent, mely tovább fokozza a haemolysist. Ilyenkor kizárólag a transzfundált, donor eredetű antitesttel is kompatibilis vörösvérsejtek túlélése a megfelelő.

Tapasztalatok szerint a haemolysis idővel gyengül, annak ellenére, hogy az antitest több hétig is kimutatható, és a DAT is pozitív. Az IgG antitestek féléletideje 3 hét, a PLS után hónapokig kimutatható antitestek is arra utalnak, hogy a donor eredetű B-lymphocyták hosszú életűek, és képesek proliferálódni a beteg keringésében.

Terápiás lehetőségek. A PLS transzfúziós kezelése

A kezelés általában tüneti. Mint minden haemolysissnél, a PLS esetében is fontos a veseperfúzió javítása. A plazma-cserének csak átmeneti hatása lehet, mivel az antitest-utánpótlás folyamatos. Vércsere csak súlyos haemolysis fennállásakor (haemoglobinuria, a transzfúziós igény megnő, és ≥ 2 E vvs/24 óra vagy a szérumhemoglobin csökkenése ≥ 2 g/dl/24 óra), a hemodialízis akut

veseelégtelenség esetén ajánlott, sz. e. intravénás immunglobulin, anti-CD20 monoklonális antitest-terápia is alkalmazható.

A PLS egyike azoknak a ritka, speciális immunhematológiai állapotoknak, melyben a beteg számára éppen a saját, öröklött vércsoport-tulajdonságával azonos vörösvérsejt- és thrombocytakészítmény inkompatibilis a szervezetében fellelhető donor eredetű antitestek miatt. A beteg számára olyan vércsészítményt kell választani, mely a saját és a donor eredetű antitestekkel egyaránt kompatibilis. A további szövődmények elkerülése érdekében a vércsészítményeket fehérvérsejttől mentesíteni, mosni (anti-A/B eltávolítása) és irradiálni (a maradék lymphocyták szaporodásának gátlása) is szükséges (10.7.5. táblázat).

Egyéb ABO-inkompatibilis, HSCT utáni anaemiák transzfúziós kezelése

Az ABO-inkompatibilis hemopoetikus őssejt-transzplantációt követő immunmediált haemolysiseket követő anaemia a donor és a recipiens vércsoportjától függően változó időben jelentkezik. A transzfúziós javaslat transzplantáció előtti és utáni időszakban lehet eltérő. Transzplantáció után már a donor vércsoport tulajdonságait is figyelembe kell venni.

A vörösvérsejt-készítmény mindig választott, antigén-tulajdonságát minden esetben a recipiens és az őssejt donor ABO-, RhD- és Rh-fenotípus és Kell-antigén tulajdonságával egyeztetjük. A HSCT-k ABO szerinti felosztását és a választható vércsészítmények ABO-veércsoport-tulajdonságát a 10.7.6. táblázat tartalmazza.

A transzfúzió minden esetben fehérvérsejt-mentesített (szűrt), irradiált vércsészítményekkel történik már transzplantáció előtt is. Immunizált betegnél a kimuta-

10.7.5 táblázat. ABO PLS transzfúziós kezelése. Transzfúziós javaslat

Recipiens vcs	Donor vcs	PLS-t okozó donor-antitest	Kompatibilis vércsészítmény		
			Vvs*	Thrombocyta*	FFP
A (a-B)	O (a-A,B)	a-A	O	O	A, AB
B (a-A)	O (a-A,B)	a-B	O	O	B, AB
AB (-)	A (a-B)	a-B	A, O	A, O	AB
AB (-)	B (a-A)	a-A	B, O	B, O	AB
AB (-)	O(a-A,B)	a-AB	O	O	AB

*Plazmamentesített (mosott), minden készítmény szűrt, irradiált.

Egyéb, nem ABO-specifitású antirecipiens antitest esetében az antitestnek megfelelő antigén negatív donorvér

10.7.6. táblázat. HSCT után választott vérkészítmények ABO-vércsoportja

HSCT ABO szerint	Vércsoport-konstelláció			Vérkészítmények		
	R*	→	D*	Vvs	Thrombocyta	FFP
ABO-azonos	O	→	O	O	O	O
	A	→	A	A	A	A
	B	→	B	B	B	B
	AB	→	AB	AB	AB	AB
ABO minor inkompatibilis	A	→	O	O*	O*	AB, A
	B	→	O	O*	O*	AB, B
	AB	→	O	O*	O*	AB
	AB	→	A	A*,O*	A*,O*	AB
	AB	→	B	B*,O*	B*,O*	AB
ABO major inkompatibilis	O	→	A	O*	O*	AB, A
	O	→	B			AB, B
	O	→	AB			AB
	A	→	AB	A*,O*	A*,O*	AB
	B	→	AB	B*,O*	B*,O*	AB
ABO major-minor inkompatibilis	B	→	A			
	A	→	B	O*	O*	AB

* plazmamentesített készítmény

tott antitestnek megfelelő célantigén negatív vörösvérsejt-készítményt kell választani.

ABO-azonos transzplantáció után elmarad az ABO különbség talaján kialakuló antitest-mediált vörösvérsejt pusztulás, a transzfúziós igény ebben az esetben a legkisebb.

ABO major inkompatibilis HSCT után (pl. a recipiens O-s, a donor A-s vagy B-s) a recipiens anti-A, anti-B antitestje (antidonor antitest) irányul a donor vörösvérsejtjei ellen. A haemolysist okozó antitest a transzplantációt követően hetekig perzisztálhat a keringésben. Előfordul, hogy a recipiens eredetű plazmasejtek akár hónapokig is képesek az antitesttermelésre.

A transzfúziós igény ebben a csoportban általában a legnagyobb. Az antidonor antitest (anti-A, anti-B) már a csontvelőben elpusztítja a donor eredetű normoblastokat, retikulocitákat (erythrophagocytosis). Az anaemia elhúzódó, hosszan tartó, akár pure red cell aplasiát is okozhat.

ABO minor inkompatibilis HSCT után súlyos anaemia alakulhat ki, amennyiben a korábban már ismertetett – a transzplantátummal átkerülő donor eredetű antitest okozta – PLS kialakul. A képződött antitestek rövid időn belül eliminálják a recipiens vörösvérsejtjeit, és a donor típusú vörösvérsejtképzés beindulásáig jelentős lehet a transzfúziós igény.

ABO minor-major inkompatibilis transzplantáció a minor és a major típus kombinációja. Lehet antidonor és antirecipiens antitest is a recipiens keringésében. Az anaemiát okozó PLS kialakulására itt is van esély, a recipiens eredetű, antidonor antitestek viszont meggátolhatják a donor vörösvérsejtek megjelenését. A lerövidült vvs-élettartam és a késleltetett, donor eredetű vörösvérsejtképzés együttes jelentkezése egy korán jelentkező és hosszan tartó transzfúziós szubsztitúciós kezelést igényelhet.

Transzplantációk után számos immun és nem immun eredetű oka lehet a vvs-pusztulásnak. A pontos diagnó-

zishoz fontos az immunhematológiai vizsgálatok megfelelő időben történő kivitelezése és az eredmények helyes értelmezése, melyhez elengedhetetlen a recipiens és a donor részletes kivizsgálása transzplantáció előtt.

HSCT-t követően a vércsoport-antigén különbség ismerete markerként is használható a donor típusú vérképzés kimutatására, de jelezheti a recipiens típusú vérképzés visszatértét is.

A transzplantációt követő donor típusú antigének (ABO) csak a hemopoetikus őssejt eredetű sejteken jelennek meg, egyéb sejteken marad a recipiens eredeti, öröklött antigén-tulajdonsága. A betegség visszatérésének lehet első jele a recipiensre jellemző antigén tulajdonságú vörösvérsejt-populáció megjelenése, mely a napi rutin vércsoport-szerológiai vizsgálatoknál kevertmezős reakcióval jelentkezik. A kevertmezős reakciónak számos egyéb oka is lehet, ezért értékelésük és értelmezésük nagy körültekintést igényel. A transzplantált beteg ellátása fokozott figyelmet, a kezelőorvos és a transzfuziológus szoros együttműködését igényli.

Ajánlott irodalom

- Ahmed KY et al.: Hemolytic anemia resulting from autoantibodies produced by the donor's lymphocytes after renal transplantation. *Transplantation*, 43, 163–164, 1987.
- Bolan CD et al.: Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *Br J Haematol*, 112, 787–795, 2001.
- Borka P et al.: Temporary donor-derived B-lymphocyte microchimerism leading to hemolysis in minor ABO-incompatible renal transplantation. *Transplantation Proceedings*, 33, 2287–2289, 2001.
- Eastlund T: The histo-blood group ABO system and tissue transplantation. *Transfusion*, 38, 975–988, 1998.
- Franchini M et al.: Non-ABO red blood cell alloantibodies following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 33, 1169–1172, 2004.
- Greeno EW et al.: Exchange transfusion the hard way: massive hemolysis following transplantation of bone marrow with minor ABO incompatibility. *Hematol Cell Ther*, 39, 159–162, 1997.
- Hjelle B et al.: Antibody to c antigen consequent to renal transplantation. *Transfusion*, 28, 496–498, 1988.
- Jakab J et al.: Possible role of post renal transplant graft-versus-host antibodies in preventing acute graft rejection. *Transplantation Proceedings*, 30, 3981–3983, 1998.
- Lee HJ et al.: Rituximab for passenger lymphocyte syndrome associated with allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 42, 67–69, 2008.
- Petz LD: Immune hemolysis associated with transplantation. *Seminars in Hematology*, 42, 145–155, 2005.
- Ramsey G et al.: Red cell antibody problems in 1000 liver transplants. *Transfusion*, 29, 396–400, 1989.
- Ramsey G: Red cell antibodies arising from solid organ transplants. *Transfusion*, 31, 76–96, 1991.
- Ramsey G et al.: Anti-Rho(D) in two Rh-positive patients receiving kidney grafts from an Rh immunized donor. *Transplantation*, 41, 67–69, 1986.
- Rydberg L: ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfusion Medicine*, 11, 325–342, 2001.
- Seltsam A et al.: Donor-derived alloantibodies and passenger lymphocyte syndrome in two of four patients who received different organs from the same donor. *Transfusion*, 41, 365–370, 2001.
- Tyden G et al.: ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant*, 5, 145–148, 2005.
- West LJ, Stacey DP: ABO incompatible heart transplantation in infants. *N Engl J Med*, 344, 793–800, 2001.