

Strokovni prispevek/Professional article

UGOTAVLJANJE VZROKOV HEMOLIZE PO TRANSFUZIJI KRVİ PRI BOLNICI Z ULCEROZNIM KOLITISOM

FINDING THE RIGHT CAUSE FOR HEMOLYSIS IN PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS AFTER BLOOD TRANSFUSION

*Irena Kramar¹, Stojan Kariž², Nadja Plazar³*¹ Dejavnost transfuzije krvi, Splošna bolnišnica Izola, Polje 35, 6310 Izola² Enota intenzivne medicine, Interni oddelek, Splošna bolnišnica Izola, Polje 35, 6310 Izola³ Dejavnost laboratorija za klinično kemijo in hematologijo, Splošna bolnišnica Izola, Polje 35, 6310 Izola

Prispelo 2003-02-13, sprejeto 2004-03-10; ZDRAV VESTN 2004; 73: Supl. I: 135-7

Ključne besede: znotrajžilna hemoliza; ulcerozni kolitis

Izvleček – Izhodišča. Akutna hemoliza je burno dogajanje, ki je lahko usodno za bolnika. Pravočasno in pravilno spoznanje vzroka za pospešeno razgradnjo eritrocitov je pomembno za pravilno zdravljenje.

Pri hitrem razvijanju klinične slike akutne hemolize pa pogosto ni dovolj časa ali možnosti, da najdemo prave vzroke za njen nastanek in preprečimo njen razvoj.

Bolniki in metode. Opisan je primer 62-letne bolnice z ulceroznim kolitisom, sideropenično anemijo in febrilno nevtropenijo. Prejela je transfuzijo 2 enot koncentriranih eritrocitov, po kateri je prišlo do nastanka masivne akutne znotrajžilne hemolize z razvojem šokovnega stanja in odpovedi več organov. Bolnica je umrla v okviru 24 ur po prejemu transfuzije.

Zaključki. Kadar je bolnik pred pojavom znakov akutne hemolize prejel transfuzijo krvi ali njenih sestavin, moramo upoštevati možnost neželenega učinka transfuzije.

Opis bolnice z akutno hemolitično reakcijo

Potek bolezni

62-letna prej zdrava bolnica se je prvič zdravila v naši ustanovi aprila 2003 zaradi ugotovljenega ulceroznega kolitisa s prizadetostjo celotnega širokega črevesja in hude anemije zaradi pomanjkanja železa. Uvedli smo zdravljenje z mesalazinom in peroralnim pripravkom železa. V maju 2003 smo jo ponovno sprejeli v bolnišnico zaradi poslabšanja ulceroznega kolitisa. Zdravili smo jo s ciprofloksacinom, metilprednizolonom in transfuzijami koncentriranih eritrocitov.

9. 7. 2003 smo jo ponovno sprejeli v bolnišnico zaradi splošne oslabelosti in izgube teka. Ob sprejemu je bila neprizadeta, blede, febrilna s 37,8 °C, beločnice so bile subikterične, koža nekoliko rjavkasto obarvana, nad pljuči je bilo slišno normalno dihanje, srčna akcija je bila ritmična 100/min, trebuh in okončine brez posebnosti. RR je bil 120/70 mmHg.

V laboratorijskih preiskavah ob sprejemu smo ugotovili zvečane vnetne parametre (CRP 296,2 mg/L), nevtropenijo (levkociti 1,0 ×

Key words: intravascular hemolysis; ulcerativ colitis

Abstract – Background. Acute hemolysis is a tempestuous life threatening disease. Finding the right cause as soon as possible is very important for the beginning of the right therapy. Because of its quick development there is a frequent lack of time to find exact causes and to prevent its development.

Methods and materials. A case of 62-year old female patient with ulcerative colitis, sideropenic anemia and febrile neutropenia is presented. She received a transfusion of 2 units of packed red blood cells. The following day she developed massive acute intravascular hemolysis with shock and multiple organ failure. She died within 24 hours after receiving the transfusion.

Results. If the outset of hemolysis begins after blood transfusion, we have to exclude unwanted side effects of such therapy as the reason for hemolysis.

10⁹/L), mikrocitno anemijo (eritrociti 3,49 × 10¹²/L, Hb 66 g/L, Ht 0,22, MCV 62,5 fL, MCH 19,0 pg) in blago zvečano vrednost bilirubina (celokupni bilirubin 26,6 μmol/L, vezani bilirubin 10,0 μmol/L). Vrednosti trombocitov, dušičnih retentov, elektrolitov, transaminaz in gama-GT so bile v mejah normale. V urinu so bile prisotne beljakovine 2, v sedimentu 10–15 levkocitov in številne bakterije. Sprejeli smo jo na oddelek, kjer je prejela mesalazin, pripravek železa in transfuzijo koncentriranih eritrocitov. Telesna temperatura je proti večeru porasla do 38,8 °C.

Naslednji dan se je bolnično stanje poslabšalo. Bila je febrilna do 38,6 °C, pojavila se je rumenica kože, večkrat je odvajala tekoče blato. V kontrolnih laboratorijskih izvidih (ob 8.30) je prišlo do porasta vrednosti bilirubina (celokupni 162 μmol/L, vezani 47,4 μmol/L), transaminaz (AST 1,16 μkat/L, ALT 0,46 μkat/L) in LDH (6,5 μkat/L). Kljub prejeti transfuziji koncentriranih eritrocitov se je anemija poslabšala (eritrociti 3,01 × 10¹²/L, Hb 60 g/L, Ht 0,21). V razmazu krvi so bili ob izraziti mikrocitozi eritrocitov prisotni številni sferociti, pa tudi anulociti in shistociti. Izvid diferencialne bele krvne slike je potrdil hudo nevtropenijo (nesegmentirani nevtrofilci 0, segmentirani nevtrofilci 0,05 (0,095 × 10¹²/L) z močno toksično granulacijo citoplazme, limfociti 0,9, monociti 0,01, eozinofili 0,02,

bazofilci 0,02). Rentgenska preiskava pljuč je pokazala znake pljučnega edema oz. razvijajočega se ARDS-a. Na rentgenskem posnetku trebuha je bila vidna prisotnost zraka v želodcu, v tankem in debelem črevesu. Pri ultrazvočni preiskavi trebuha smo našli blago maščobno infiltracijo jeter, povečano vranico, zadebeljeno steno terminalnega ileuma, cekuma in ascendentnega kolona ter veliko cisto levega ovarija.

Bolnica je prejela metilprednizolon v veno, uvedli smo kombinirano antibiotično zdravljenje s ciprofloksacinom in metronidazolom intravensko. Dobila je dodatno transfuzijo koncentriranih eritrocitov. Zaradi kliničnih in laboratorijskih pokazateljev akutne znotrajžilne hemolize je bila premeščena v internistično intenzivno enoto. Ob premestitvi je bila prizadeta, tahipnoična, tahikardna 150/min, febrilna do 39,2 °C, ob kateterizaciji sečnega mehurja prisotna makrohemiturija, RR je bil 127/45 mmHg. V laboratorijskih preiskavah (ob 13.00 uri) smo sledili hudemu poslabšanju anemije (eritrociti $0,47 \times 10^{12}/L$, Hb 30 g/L, Ht 0,03) in razvoju diseminirane intravaskularne koagulacije (PTC 0,32, INR 2,2, število trombocitov $10 \times 10^9/L$). Vrednost LDH je porasla do 176 µkat/L. V urinu smo potrdili prisotnost urobilinogena in hemoglobina.

Bolnica je prejela dodatno hidrokortizon v velikem odmerku, zaradi znakov okužbe pa še ceftazidim in garamicin intravensko. V nadaljnjem poteku je prišlo do hitrega razvoja šokovnega stanja z večorgansko odpovedjo. Intubirali smo jo in umetno predihavali, prejela je vazopresorno podporo z dopaminom. Ob 17.05 je umrla.

Imunohematološke preiskave

Za bolnico smo ob zadnjem zdravljenju pripravili dve enoti koncentriranih eritrocitov. Navzkrižna preizkusa sta bila negativna, prav tako indirektni Coombsov test (ICT). Hemolize v vzorcu nismo opazili.

Dan po sprejemu smo zaradi suma na avtoimunske hemolitične anemije naredili direktni Coombsov test (DCT) in ponovili ICT. Prvi poslani vzorec (brez antikoagulant ali drugih dodatkov) je bil močno hemoliziran, enako naslednji (tokrat z dodatkom antikoagulantnega sredstva). DCT in ICT sta bila negativna. Zaradi prisotne hemolize smo eritrocite spirali s fiziološko raztopino.

Zaključki po naknadnem prejetju izsledkov preiskav

Naknadno smo prejeli izsledke mikrobioloških preiskav in obdukcijski zapisnik. Mikrobiološke preiskave niso potrdile prisotnosti bakterij v vzorcih iz enot krvi, ki ju je bolnica prejela pred akutnim zagonom hemolize. V krvi bolnice so osamili *Klebsiella pneumoniae*, občutljivo na vse preiskušene antibiotike, razen na ampicilin.

Pri obdukciji so bile najdene obsežne in globoke ulcerozne spremembe končnega dela ozkega in širokega črevesa ter znaki kronične vnetne bolezni črevesa s sekundarno okužbo. Največja razjeda je merila 5x3,5 cm, bila je globoka približno 1 cm, zelenkasto in sivo obložena, gladkih robov, relativno ostro omejena od okolice. Histomorfološki pregled je bil značilen za kronično vnetno bolezen črevesa. Dno razjed je bilo obilno obloženo z bakterijami, razjeda je segala do perikaličnega maščevja. Zaključek in mnenje obdukcijskega zapisnika je, da je bolnica umrla zaradi šoka ob sepsi, najverjetneje zaradi vdora bakterij skozi razjedo črevesa in hemolitične reakcije pri avtoimunski bolezni.

Razpravljanje

Predčasen razpad eritrocitov lahko nastane zaradi okvare celic znotraj žil (znotrajžilna hemoliza) ali pa jih iz krvnega obtoka odstranijo celice makrofagnega sistema v vranici in jetrih (izvenžilna hemoliza). Znotrajžilna hemoliza lahko nastane zaradi mehanične okvare eritrocitov v krvnem obtoku (hemo-

globinurija ob naporu, nepravilno delovanje umetne srčne klopke, oviran pretok krvi v arteriolah in prekapilarah zaradi odlaganja fibrina pri trombotični trombocitopenični purpuri, hemolitično uremični sindrom ali diseminirana intravaskularna koagulacija), vezave komplementa na eritrocite (akutna hemolitična transfuzijska reakcija, paroksizmalna nočna hemoglobinurija, paroksizmalna hemoglobinurija zaradi ohladi-ve) ali delovanja toksinov zunanega izvora, kot so strup kobre ali toksin *Clostridium welchii* (1).

Pri bolnici smo ob sprejemu na podlagi anamneze, klinične slike in izvidov laboratorijskih preiskav sklepali na poslabšanje kronične vnetne črevesne bolezni. Ob tem se je poslabšala tudi sideropenična anemija, zato je dobila transfuzijo 2 enot koncentriranih eritrocitov. Zaradi hude nevtropenije in možnosti bakterijske okužbe je prejela kombinirano parenteralno antibiotično zdravljenje s ciprofloksacinom in metronidazolom. Nevtropenijo smo opredelili kot možno posledico zdravljenja z mesalazinom (2, 3).

Dan po sprejemu je prišlo do nastanka masivne akutne znotrajžilne hemolize z razvojem šokovnega stanja in odpovedi več organov, zaradi česar je bolnica umrla. Sprva smo pomislili na avtoimunske hemolitične anemije, ki je sicer redka, lahko pa je prisotna pri ulceroznem kolitisu (4). Le-to smo z večkrat ponovljenimi DCT in ICT iz več vzorcev z veliko verjetnostjo izključili. Zaradi hemolize v vzorcu smo eritrocite pred določitvijo DCT tudi spirali.

Hemoliza bi lahko bila posledica neželenega zapleta transfuzije (5). Izključili smo možnost zamenjave enote koncentriranih eritrocitov tako, da smo iz vrnjene vrečke potrdili ustrezno krvno skupino in ponovili navzkrižni preskus, iz vzorca, odvzetega bolnici po transfuziji, nismo zaznali mešane populacije celic, na oddelek pa je bila tisto popoldne izdana le ena enota krvi.

Znano je, da lahko s transfuzijo prenesemo bakterijsko okužbo (6). Zato smo vzorce enote krvi, ki jo je bolnica prejela (tako rezervnega, shranjenega na transfuziji, kot tistega, vzetega iz sistema za transfuzijo krvi, ki so nam ga vrnili), poslali na mikrobiološko analizo, pred tem pa izključili hemolizo v obeh vzorcih. Ob postelji bolnice smo preverili jemanje vzorcev pri bolnici in izključili možnost napake pri prejemanju drugih zdravil.

Masivna znotrajžilna hemoliza je redko posledica okužbe. V literaturi so opisani primeri masivne hemolize pri invazivnih okužbah s povzročiteljem *Clostridium perfringens*, pa tudi drugimi klostridiji. Bakterije izločajo toksin fosfolipazo C, ki lahko razgradi lecitin v eritrocitni membrani in privede do nastanka sferocitov in intravaskularne hemolize (7). Bolezen poteka izjemno hitro in je praviloma usodna (8). Klostridiji se običajno nahajajo v prebavni cevi. K invazivnim okužbam so nagnjene starejše osebe in bolniki s hepatobiliarnimi in črevesnimi boleznimi ali levkemijo (7). Glede na kronično vnetno črevesno bolezen z globokimi črevesnimi razjedami in okrnjeno obrambno sposobnost ob hudi nevtropeniji, smo tudi v našem primeru sklepali na sepsu, ki jo je povzročil *Clostridium* spp.. V odvzetih hemokulturah so naknadno osamili *Klebsiella pneumoniae*, za katero v literaturi nismo zasledili, da bi povzročala znotrajžilno hemolizo. Drugi vzroki intravaskularne hemolize, kot so malarija, babesioza, bartoneloza in hemolitično uremični sindrom zaradi okužbe, so bili v našem primeru malo verjetni.

Hemolitične anemije lahko povzročijo tudi nekatera zdravila (9). Med zdravili, ki jih je bolnica prejela pred pričetkom pospešene razgradnje eritrocitov nismo našli znanih povzročiteljev hemolize.

Zaključki

Ob akutnem pojavu znotrajžilne hemolize po transfuziji krvi je potrebno vedno najprej izključiti možnost neustrezne transfuzije oziroma zamenjave vzorcev krvi. Poleg tega je potreb-

no upoštevati tudi možnost prenosa okužbe s transfuzijo. Vse to smo v našem primeru izključili.

Natančnega vzroka akutne znotrajžilne hemolize kljub razširjenemu diagnostičnemu postopku nismo ugotovili. Menimo, da je pri bolnici z ulceroznim kolitisom do nastanka akutne znotrajžilne hemolize prišlo zaradi hude sepse, povzročene s *Klebsiella pneumoniae*, kateri sta botrovali okrnjen imunski odziv zaradi osnovne bolezni in nevtropenija kot verjetna posledica jemanja mesalazina.

Literatura

1. Cooper RA, Bunn HF. Hemolytic anemias and hemoglobinopathies. In: Thorn GW, Adams RD, Brunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG. *Harrisons principles of internal medicine*. 8th ed. Tokyo: Kosaido printing, 2000: 1674–88.
2. Blomqvist P, Feltelius N, Lofberg R, Ekblom A. A 10-year survey of inflammatory bowel diseases-drug therapy, costs and adverse reactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 475–81.
3. Bhidayasiri R, Katz JA, Sokos DR. Correction of mesalazine-induced neutropenia with high-dose G-CSF. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3321–2.
4. Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Kyriakou D, Fragkiadakis N, Manousos ON. Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1872–74.
5. American Association of Blood Banks. Technical manual. 12th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 1996: 553–6.
6. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001; 41: 1493–9.
7. Pun KC, Wehner JH. Abdominal pain and massive intravascular hemolysis in a 47-year old man. *Chest* 1996; 110: 1353–5.
8. Alvarez A, Rives S, Nomdedeu B, Pereira A. Massive hemolysis in *Clostridium perfringens* infection. *Haematologica* 1999; 84: 571–3.
9. Garratty G. Immune hemolytic anemia and/or positive direct antiglobulin tests caused by drugs. *Immunohematology* 1994; 10: 41–50.