

PIA HYNYNEN

LL, sisätautien erikoislääkäri
Helsingin yliopistollinen
keskussairaala, nefrologian
klinikka

SUSANNA SAINIO

dosentti, LT, naistentautien,
synnytysten ja perinatologian
erikoislääkäri
SPR Veripalvelu

ANNE RÄISÄNEN-SOKOLOWSKI

dosentti, LT
HUSLAB, patologian linja,
elinsiirto- ja munuaispatologia

KATI KAARTINEN

LT, sisätautien ja nefrologian
erikoislääkäri
Helsingin yliopistollinen
keskussairaala, nefrologian
klinikka

Vaikea hemolyysi ja munuaisvaurio punasolusiirtojen jälkeen

Punasolusiirtojen tunnetuin haitta on välitön hemolyyttinen verensiirtoreaktio. Sen oireet alkavat usein jo verensiirron aikana. Viivästyneen reaktion oireet ovat yleensä lievempiä ja jäävät usein kokonaan toteamatta. Kuvaamme potilaan, jolla viivästynyt hemolyyttinen verensiirtoreaktio johti dialyysihoitoja vaatineeseen munuaisvaurioon. Koska oireiden yhteyttä äskettäiseen verensiirtoon ei heti osattu epäillä, diagnoosi viivästy, aiheutui invasiivisia tutkimuksia ja munuaisten toipuminen vaarantui.

Muuten terve 37-vuotias potilas oli noin 10 vuotta aiemmin saanut vamman, joka oli vaatinut useita leikkaushoitoja. Niiden yhteydessä hän oli saanut punasoluja, eikä ongelmia ollut aiheutunut.

Akuutin munuaisten vajaatoiminnan syytä selvittäessä tulee ottaa huomioon potilaan äskettäin saamat verensiirrot.

raatioiden aikana. Potilaille annettiin suonensisäisesti kefuroksiimia, ja hänet kotiutettiin. Mukaan annettiin suun kautta otettava antibioottikuuri.

Kuume laski hieman, mutta vointi ei kohentunut. Virtsa oli yhä punaista ja ristiselkäkivutkin vaivasivat. Seuraavana päivänä potilas haikautui uudelleen päivystykseen. Hemoglobiinipitoisuus oli laskenut 70 g:aan/l, ja CRP-pitoisuus oli suurentunut 173 mg:aan/l.

Myös kreatiniiniarvo oli suurentunut aiemmasta, mikä sopi akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan. Valkosolut ja verihiutaleet olivat edelleen viitearvoissaan. Potilaan oireet ja laboratoriotutkimusten tulokset osoittivat hemolyytin: laktaattidehydrogenaasi (LD) oli koholla, 2 405 U/l, haptoglobiini oli mittaamattomissa, mutta suoran Coombsin kokeen tulos oli negatiivinen ja bilirubiiniarvo (bil) oli vain hieman koholla, 24 µmol/l.

Veriryhmävasta-aineiden seulontatulokset olivat negatiiviset ennen leikkausta. Veren piestä hemoglobiinipitoisuutta suurennettiin verensiirrolla, jota varten veriryhmävasta-aineiden seulonta uusittiin kahdeksantena päivänä viimeisimmästä operaatiosta. Tuolloin havaittiin uudet punasoluvasta-aineet anti-Jkb (Kidd) sekä anti-S (MNS).

Hemolyyysiä alettiin tutkia laajasti. Veren siveilyvalmisteen tutkimuksessa ei havaittu diagnostisia löydöksiä. Muissa tutkimuksissa ei ollut viitteitä paroksysmaalisesta nokturnaalisesta hemoglobinuriasta, yleisimmistä autoimmunitaudeista, vaskuliiteista, tromboottisesta trombositopenisesta purppurasta, glukosidi-6-fosfaatin puutteesta eikä komplementtijärjestelmän häiriöistä.

Lupusantikoagulantti oli positiivinen sekä

Potilas tuli elektiiviseen polven tekonivelleikkaukseen, jonka yhteydessä hänelle annettiin punasoluvalmisteita. Punasoluja annettiin lisää, kun potilaalle jouduttiin tekemään uusintaleikkaus 3 vrk ensimmäisen leikkauksen jälkeen. Hän sai yhteensä 7 punasoluvalmistetta.

Leikkaustulos oli hyvä, ja potilas voitiin kotiuttaa hyväkuntoisena 5 vrk:n kuluttua uusintaleikkauksesta. Kuudentena vuorokautena hänelle kuitenkin nousi kuume ja ilmaantui ristiselkäsärkyjä. Virtsa värjäytyi punaiseksi, ”punaviinin” väriseksi, ja potilas tuli uudelleen sairaalaan.

Laboratoriotutkimusten tarkemmat tulokset esitetään taulukossa (taulukko 1). Hemoglobiinipitoisuus oli pienentynyt 86 g:aan/l aiemmasta 114 g:asta/l, ja kreatiniiniarvo oli kohonnut. Leukosyyttimäärä ja verihiutaleet olivat viitearvoissaan.

Virtsanäytteen kemiallisen seulan tulos oli Hb +++, prot ++ ja virtsan solulaskennassa punasoluja oli 42 (viitearvo < 10) ja valkosoluja 50 (< 10). Bakteereja virtsasta ei löytynyt. CRP-pitoisuus oli suurentunut, 109 mg/l. Leikkaushaava oli siisti.

Kyseessä tulkittiin olevan virtsatieperäinen infektio, olihan potilaalla ollut virtsakatetri ope-

KIRJALLISUUTTA

- 1 SPR Veripalvelu. Veriturvaraportti. <https://www.veripalvelu.fi/terveydenhuollon-ammattilaiset/verensiirrot/veriturvaraportit>
- 2 Verensiirtotutkimukset. Kirjassa: Savolainen E-R, Tienhaara A, Koski T, Mahlamäki E, Sainio S, Salmela K, toim. Verensiirto-opas, 1. painos. Kustannus Oy Duodecim 2018:114–7.
- 3 Strobel E. Hemolytic Transfusion Reactions. *Transfus Med Hemother* 2008;35:346–53.
- 4 Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. *Blood* 2019;133:1821–30.
- 5 Lawicki S, Covin RB, Powers AA. The Kidd (JK) Blood Group System. *Transfus Med Rev* 2017;31:165–72.
- 6 Ilmakunnas M, Sivula M. Potilaan veren ennakoiva hoito. *Duodecim* 2019;135:1278–86.



VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus



TAULUKKO 1.

Laboratoriotutkimusten tulokset

Laboratoriokoe (viitearvot)	Leikkausta edeltävät arvot	Kotiusvaihe 3. vrk operaatiosta	Päivystyspkl 1. käynti 7. vrk operaatiosta	Päivystyspkl 2. käynti 8. vrk operaatiosta	Dialyysin aloitus 11. vrk operaatiosta	Kontrollikäynti 11 viikkoa operaatiosta
Verenkuva						
Leukosyytit (3,4–8,2 E9/l)	5,0	5,5	6,4	4,7	4,3	5,6
Trombosyytit (150–360 E9/l)	277	233	187	141	233	262
Hemoglobiini (117–155 g/l)	117	114	86	70	78	128
Hemolyyssikokeet						
E-Coomb-O (neg)	neg					
P-haptog (0,29–2 g/l)			< 0,1		0,11	0,87
E-fragm %			0,4		0,4	
P-LD (115–235 U/l)			2 405		1 048	
P-bil (< 20 µmol/l)			24		11	
E-retik (0,7–2,3 %)					4	
Munuaiskokeet						
P-Krea (50–90 µmol/l)	81	52	108	383	771	98
Pt-GFReEPI (> 89 ml/min/1,73m ²)	82	120	58	13	5	65
Tulehdusarvot						
CRP (< 3 mg/l)	< 3		109	173	63	

E-Coomb-O = suora Coombsin koe, P-haptog = haptoglobiini, E-fragm % = fragmentaatioaste, P-LD = laktatidehydrogenaasi, P-bil = bilirubiini, E-retik = retikulosyytit, Pt-GFReEPI = glomerulusuodospoisuus

seulonta- että varmistustestissä. Hyytymistekijöistä FVIII oli koholla 362 % (60–160), samoin fibriniin D-dimeerit plasmasta 2,4 mg/l (< 0,5). Muutoin hyytymisjärjestelmän poikkeavuuksia ei havaittu.

Munuaisten vajaatoiminta vaikeutui ja virtsaneritys heikkeni. Kreatiniinipitoisuus suureni enimmillään 771 µmol:iin/l, ja potilaalle aloitettiin dialyysihoidot. Erotusdiagnostisesti epäselvän tilanteen takia otettiin munuaisbiopsia (kuva 1). Siinä nähtiin akuutti tubulusnekroosi mutta ei viitteitä tromboottisesta mikroangiopatiasta.

Tässä yhteydessä huomio kiinnittyi 10 vrk aiemmin päivystyspoliklinikalla otettujen näytteiden punasoluvasta-aineseulonnan tulokseen, joka oli muuttunut positiiviseksi. Tässä oli hemolyyysin ja siitä aiheutuneen akuutin munuaisvaurion syy.

Potilasta jouduttiin dialysoimaan neljästi. Vähitellen virtsaneritys kuitenkin parani, ja munuaisten toiminnan elvyttyä potilas voitiin kotiuttaa. Polikliinisessä kontrollissa 1,5 kk:n osastohoitojakson jälkeen kreatiniiniarvo oli lä-

hes normaali, 98 µmol/l. Myöhemmin selviää, normalisoituuko potilaan munuaistoiminta kokonaan.

Vastaisuudessa potilaan tulee saada Jkb (Kidd) - ja S (MNS) -antigeenien suhteen negatiivisia punasoluvastaimia, vaikka vasta-aineseulontatellit muuttuisivatkin negatiivisiksi. Tieto pysyy laboratorion järjestelmässä. Jos potilas muuttaisi, tieto aiemmasta vasta-aineesta ei kulkisi potilaan mukana automaattisesti.

Pohdinta

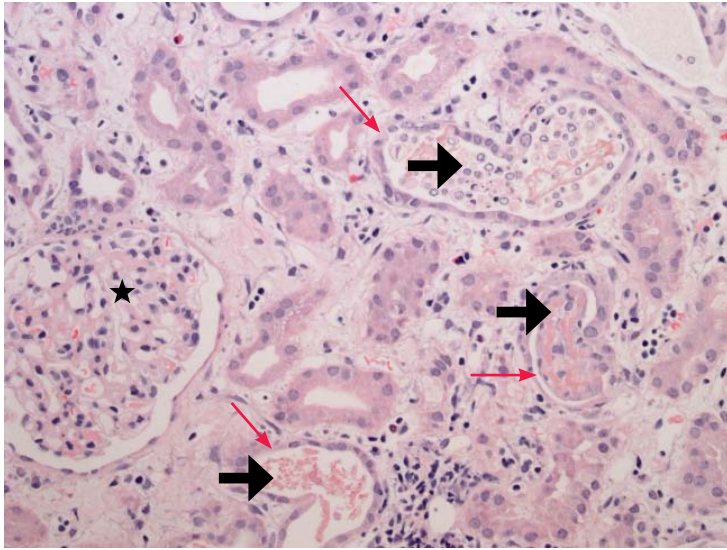
Verensiirrot ovat tavallisia. Vuosittain 50 000 potilasta saa lähes 200 000 punasoluvastainta ja 40 000 potilasta saa trombosyytti- ja jääplasmaa.

Jokaiseen verensiirtoon liittyy haittavaikutusten mahdollisuus. Suurin osa verensiirtoreaktioista ilmenee jo siirron yhteydessä tai viimeistään 24 tunnissa siirron päättymisestä. Reaktiot liittyvät tavallisesti yksittäisten verivalmisteiden siirtoihin, osa siirron toteutukseen tai joskus harvoin verivalmisteiden laatuun. Ne eivät ole yleensä ennakoitavissa.

1 KUVU 1.

Munuaisbiopsia

Biopsiassa näkyy akuuttia tubulusepiteelivauriota (ohut nuoli), jossa epiteeli madaltuu ja hilseilee. Tubulusten sisällä on hajonneita punasoluja ja paikoin jo punasolulieriöitä (paksu nuoli). Munuaiskeräset (tähti) olivat rakenteeltaan normaaleja. HE-värijäys, alkuperäinen suurennos 200-kertainen.



Valtaosa kaikista reaktioista on lieviä kuume- ja allergistyyppisiä reaktioita. Vakaviin, henkeä uhkaaviin tai hoidon pitkittymistä aiheuttaviin haittoihin luetaan hemolyyttisten verensiirto-reaktioiden lisäksi sepsis, anafylaksia, akuutti keuhkovaurio (TRALI) ja verenkierron ylikuormitus (TACO) (1). Esimerkiksi vuonna 2018 Veripalvelulle ilmoitettiin yhteensä 244 haittavaikutusreaktiota, joista 13 luokiteltiin vakaviksi.

Viivästyneitä hemolyyttisiä reaktioita ilmoitetaan vuosittain 4–9 tapausta. Todellisista tapauksista tämä lienee vain jäävuoren huippu. Edellinen vakavaksi luokiteltu tapaus ennen omaa potilastamme ilmoitettiin vuonna 2013.

Verensiirtoa edeltävien tutkimusten tarkoitus on varmistaa valmisteen sopivuus potilaalle: ABO- ja RhD-veriryhmä tutkitaan ja huomioidaan aina verivalmisteiden valinnassa, punasoluvasta-aineet seulotaan ja tunnistetaan tarvittaessa (2).

Veriryhmiä tunnetaan kuitenkin satoja. Vasta-aineita itseltä puuttuvaa tekijää kohtaan voi muodostua potilaan joutuessa tekemisiin vieraiden punasolujen kanssa tavallisimmin verensiirtojen tai raskauksien yhteydessä. Periaatteessa jo ensimmäiseen verensiirtoon voi liittyä hemolyyttinen reaktio, mutta todennäköisesti suurin osa niistä ei tule koskaan ilmi.

Primääri-immunisaatioissa vasta-aineen tuotanto käynnistyy hitaasti ja mahdollinen hemolyysi tapahtuu vasta 2–4 viikkoa verensiirrosta. Tuolloin suurin osa potilaista on jo kotiutunut, eikä hemoglobiinipitoisuuden vähäinen pieneneminen, lievä ikteerisyys tai virtsan vähäinen punerrus kiinnitä huomiota mahdollisissa jälkitarkastuksissakaan.

Punasoluvasta-aineita todetaan 2–7 %:lta sairaalapotilaista, mutta toistuvasti verensiirtoja saavista potilaista huomattavasti useammilta, 25–30 %:lta (3). Aiemmin muodostuneen vasta-aineen pitoisuus voi kuitenkin ajan mittaan pienentyä niin pieneksi, ettei tutkimusten herkkyys riitä sitä paljastamaan (4).

Sekundaarinen immuunivaste herää kuitenkin nopeasti muistisolujen ansiosta. Kun potilas saa uuden verensiirron, vasta-aineiden pitoisuus suurenee 3–7 vuorokaudessa ja voi aiheuttaa kliinisesti merkittävän viivästyneen hemolyysin. Vasta-aineen IgG-alaluokka, pitoisuus ja siirrettyjen punasolujen määrä vaikuttavat siihen, millä mekanismeilla ja kuinka paljon siirretyistä punasoluista hajoaa. Vaikeiden viivästyneiden hemolyyttisten reaktioiden synny ovat useimmiten Rh-, Duffy-, Kell- ja Kidd-järjestelmien vasta-aineet. Niiden osuus on yli 80 % Veripalvelussa vuosittain todettavista uusista vasta-aineista.

Jako välittömään ja viivästyneeseen hemolyysiin on kuitenkin keinotekoinen. Oleellisempaa on, kykeneekö vasta-aine aktivoimaan komplementtikaskadin ja aiheuttamaan suonensisäisen hemolyysin. Suonensisäinen hemolyysi käynnistää systeemisen reaktion, jonka komplikaationa voi kehittyä akuutti munuaisvaurio, yleistynyt hyytymishäiriö tai kuolemaan johtava monielinvaurio (3).

Potilaalla todetulla anti-Jkb (Kidd) -vasta-aineella on kyky aiheuttaa nimenomaan suonensisäistä hemolyysiä. Toinen todetuista vasta-aineista, anti-S (MNS) -vasta-aine, ei tätä yleensä tee (5).

Lisäksi potilaan reaktion rajuutta selittää siirrettyjen punasolujen suuri määrä. Lähes 75 %

SIDONNAISUUDET

Pia Hynynen: Matka-, majoitus- tai kokouskulut (Vifor).
Susanna Sainio, Kati Kaartinen: Ei sidonnaisuuksia.
Anne Räisänen-Sokolowski:
Lisenssitulot ja tekijänpalkkiot (Duodecim).

kaikista punasoluvalmisteista Suomessa on Jkb-antigeenin suhteen positiivisia. Tällaisia oli todennäköisesti myös valtaosa potilaan saamasta seitsemästä valmisteesta. Jälkikäteen asiaa ei enää pystytty selvittämään, koska sopivuuskoeletkun jaokkeita ei ollut enää tallessa.

Suoran Coombsin kokeen tulos jäi potilaalla epätyypillisesti negatiiviseksi, koska suurin osa Jkb-positiivisista punasoluista oli näytettä otettaessa jo hajonnut. Niiden pinnalle sitoutuneita anti-Jkb-vasta-aineita ei enää pystytty osoittamaan.

Potilaallamme oli tyypilliset intravaskulaarisen hemolyyysin oireet: virtsan värjäytyminen punaiseksi, ristsiselkäsärky ja kuumeilu. Oireet ilmaantuivat viivästyneelle hemolyyttiselle reaktiolle tyypilliseen aikaan: 6 vrk viimeisimmästä verensiirrosta.

Diagnoosiin pääsyä sekoittivat ikteerisyyden puuttuminen, suoran Coombsin testin negatiivinen tulos ja vähäiset löydökset veren sivelyvalmisteesta. Muiden laboratoriotutkimusten ja potilaan oireiden perusteella hemolyyysi oli kuitenkin selvä. Lopullisen diagnoosin varmistivat munuaisbiopsiassa nähty vapaan hemoglobiinin aiheuttama suora toksinen munuaistiehytävaurio, hiussuonten supistuminen ja sakkauumat munuaistiehyissä.

Äskettäin leikatun potilaan akuutin munuaisvaurion erotusdiagnosina tulee muistaa viivästyneen hemolyyttisen verensiirtoreaktion mahdollisuus. Potilaan tilaa ei olisi voitu estää – vasta-aineethan eivät näkyneet ennen verensiirtoja tehdyissä tutkimuksissa.

Tarpeettomat verensiirrot tulee pyrkiä minimoimaan Potilaan veren ennakoiva hoito (patient blood management, PBM) -strategian mukaisesti. PBM:n osa-alueisiin kuuluvat punasolumassan optimointi, verenmenetyksen minimointi ja pidättyvä verensiirtostrategia (6). Jos potilaan verentarve olisi ollut pienempi, olisi hemolyyssikin ollut vastaavasti lievempi eikä dialyysijä ehkä olisi tarvittu. Potilaan tilaa olisi voitu lievittää, jos diagnoosiin olisi päästy nopeammin.

Jos on viitteitä punasoluvasta-aineiden aiheuttamasta akuutista hemolyyysistä, potilaille voidaan vaikeissa tapauksissa tehdä tarvittaessa plasmanvaihtoja. Niillä saadaan pienennetyksi vasta-aineen määrää verenkierrosta ja poistetuksi munuaisille haitallisia punasolujen hajoamistuotteita nopeasti. Jos diagnoosiin olisi päästy aiemmin, potilaamme olisi säästynyt myös osalta lisätutkimuksia, munuaisbiopsia mukaan lukien. ●

[ENGLISH SUMMARY](#) | www.laakarilehti.fi | in english

Severe haemolysis and kidney failure after red blood cell transfusions

PIA HYNYNEN
M.D., Specialist in Internal
Medicine
Division of Nephrology, Helsinki
University Central Hospital

SUSANNA SAINIO
ANNE RÄISÄNEN-SOKOLOWSKI
KATI KAARTINEN

Severe haemolysis and kidney failure after red blood cell transfusions

Acute haemolytic transfusion reactions are the most well-known complications of red blood cell transfusions (RBC TX) in contrast to delayed transfusion reactions (DHTR). As the symptoms of DHTRs are often less severe and present only about a week after RBC TX, they may remain totally undiagnosed. We report a case of DHTR complicated by acute kidney injury requiring repeated haemodialysis. The diagnosis was delayed, unnecessary invasive investigations were performed and the recovery of the patient was compromised because the connection to the recent RBC TXs was missed at first.

A 37-year-old Caucasian patient with history of repeated trauma surgery and uncomplicated RBC TXs 10 years ago was admitted to hospital for elective surgery. Her pre-operative red blood cell (RBC) antibody screen was negative, and she received altogether seven RBC units during the operation and the re-operation which was needed 3 days later. She was discharged home after 5 days with a haemoglobin level of 114 g/l. On day 6 she presented to the emergency department with complaints of fever and pain in the lumbar region, and her urine had turned dark red. Her laboratory tests indicated acute kidney failure and haemolysis. Direct antiglobulin testing was negative. Test results for PNH, TTP, G6PDD, disorders of the complement system, vasculitis and common autoimmune diseases were negative; the blood smear was unspecific; FVIII and FDP were elevated but otherwise there were no abnormalities of the coagulation tests; the blood smear was not diagnostic. Due to rapidly progressive kidney failure a renal biopsy was taken and haemodialysis was started. The renal biopsy showed acute tubular necrosis but no signs of thrombotic microangiopathy (TMA). A RBC TX was planned; only then was it seen that the antibody screen, which had been negative 10 days before at the emergency department, now showed anti-Jkb and anti-S antibodies and that these were evidently the cause of the haemolysis and kidney failure.