

Феномен конверсии группы крови донора на группу крови реципиента после АВО-несовместимой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича

А.Л. Хорева, П.Е. Трахтман, С.Н. Козловская, К.В. Митраков,
В.В. Бриллиантова, А.М. Попов, Д.Н. Балашов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В статье представлено клиническое наблюдение пациента с синдромом Вискотта–Олдрича, у которого через 6 месяцев после проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от разногруппного по АВО-системе донора была верифицирована собственная группа крови, что изначально расценили как первый признак миелоидного отторжения. В процессе диагностики подтвердилась гипотеза абсорбции на эритроцитах донора белков системы АВО, принадлежащих реципиенту, а изучение группового иммунологического профиля позволило исключить риски гемолитических реакций и прогнозировать благоприятный исход у пациента.

Родители дали согласие на использование информации о ребенке в статье.

Ключевые слова: антигены АВО, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, химеризм

Хорева А.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 103–107.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-103-107

The phenomenon of conversion of the donor-derived blood group to the patient's original blood group after ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome

A.L. Khoreva, P.E. Trachtman, S.N. Kozlovskaya, K.V. Mitrakov, V.V. Brilliantova, A.M. Popov, D.N. Balashov

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

We present a clinical case of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome. In spite of donor different ABO-system, the own blood group was verified in 6 months after HSCT, which was initially regarded as a risk of myeloid rejection. During the diagnosis, the hypothesis of absorption of the recipient's ABO-system proteins onto the donor-derived red blood cells was confirmed. The study of the immunological profile allowed to exclude the risks of hemolytic reactions and to predict a favorable outcome in the patient. Parents gave their consent to use information about the child in the article.

Key words: ABO blood group antigens, haematopoietic stem cell transplantation, chimerism

Khoreva A.L., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 103–107.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-103-107

Синдром Вискотта–Олдрича (WAS) – это X-сцепленный первичный иммунодефицит (ПИД), который характеризуется тромбоцитопенией со сниженным средним объемом тромбоцитов, экземой, иммунодефицитом, а также высоким риском развития аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований [1]. Данный синдром обладает вариабельным клиническим фенотипом, который коррелирует с типом мутации в гене, кодирующем белок WASP [2]. WASP экспрессируется

в CD34⁺ гемопоэтических стволовых клетках [3] и играет ключевую роль в трансдукции сигнала и регуляции реорганизации цитоскелета [4]. К иммунологическим нарушениям, описанным у больных с WAS, относятся нарушения как гуморального, так и клеточного звена: дефицит функции и снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, снижение способности синтезировать антитела к полисахаридным антигенам, низкий титр изогемагглютининов [5].

Контактная информация:

Хорева Анна Леонидовна, клинический ординатор по специальности «педиатрия», НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ania.tulip@mail.ru

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Anna L. Khoreva, resident in pediatrics
Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: ania.tulip@mail.ru

В зависимости от локализации мутации в гене WAS возможно развитие трех различных клинических фенотипов заболевания: классическая триада WAS; легкая форма – X-сцепленная тромбоцитопения; врожденная нейтропения без клинических проявлений, характерных для WAS или X-сцепленной тромбоцитопении [6]. На сегодняшний день метод выбора в лечении больных с классическим WAS – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Средняя продолжительность жизни пациентов без проведения ТГСК составляет 15 лет.

Проведение ТГСК при всей своей эффективности у большинства пациентов с WAS ассоциировано с рисками развития ранних и поздних осложнений в посттрансплантационном периоде. Одна из серьезных проблем – смешанный химеризм и ассоциированные с ним вторичные дисфункции, в том числе тяжелая тромбоцитопения, отторжение трансплантата, а также тяжелые аутоиммунные осложнения [2, 7, 8]. Учитывая вышеизложенное, смешанный химеризм у пациента с WAS часто не является успешным результатом проведенной ТГСК [8].

Один из более редких вариантов смешанного химеризма – присутствие клеток иного происхождения только в одной клеточной линии (сплит-химеризм). Наиболее часто данную находку выявляют у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, трансплантированных без миелоаблативной подготовительной терапии, в результате чего происходит приживание исключительно Т-клеточной субпопуляции. К редким вариантам сплит-химеризма относится появление различных по происхождению клеточных линий внутри одной миелоидной популяции [9].

В данной работе представлено клиническое наблюдение пациента с WAS, у которого после проведения ТГСК от разногруппного по АВ0-системе донора произошла реконституция собственной группы крови, что изначально расценили как развитие сплит-химеризма в миелоидном звене кроветворения. Однако конверсия группы крови донора на собственную может быть связана с иными причинами, не имеющими отношения к дисфункции трансплантата. В частности, один из возможных механизмов – абсорбция секретируемых А и/или В-антигенов реципиента из плазмы крови на эритроциты донора.

В 1926 году впервые было показано, что растворимые антигены А и/или В, серологически специфичные антигенам на эритроцитах, могут присутствовать в различных секретах человека [10]. В настоящее время для обозначения индивидуумов, у которых в плазме, лимфе, слюне и других жидкостях присутствуют растворимые антигены А и/или В, используют термин «секреторы». Синтез Н-антигена (предшественника антигенов А и/или В) в слизистых

катализирует фермент α (1,2) фукозилтрансфераза, который кодируется геном *FUT2*. Людей, гомозиготных по нефункциональным (нулевым) аллелям *FUT2*, у которых отсутствуют антигены А и/или В в секретах и на эпителиальных клетках, называют «несекреторами». «Секреторы» в свою очередь имеют хотя бы один функциональный аллель. Большинство нулевых аллелей – это результат нонсенс-мутаций; среди европейцев наиболее распространена мутация 428G→A (Trp143→stop) [11], среди населения Азии – миссенс-мутация 385A > T [12].

В работе А.К. Hult и соавт. [13], целью которой было исследование экспрессии антигенов А и В на эритроцитах донора 0 группы крови после АВ0-несовместимой ТГСК или трансфузий, на примере проведенных экспериментов доказано, что одним из вероятных механизмов феномена конверсии группы крови донора на группу крови реципиента является абсорбция антигенов А/В из плазмы секреторов на эритроциты донора 0 группы крови.

Антигены А и В, а также их предшественник – антиген Н экспрессируются не только эритроцитами, но многими другими клетками, включая эндотелий сосудов. В дальнейшем связывание антигенов А/В с анти-А/В-антителами донорского происхождения может привести к развитию гемолиза, повреждению эндотелия [14, 15].

При планировании ТГСК преодоление барьера групповой несовместимости между донором и реципиентом по АВ0-системе не является важным фактором, в отличие от трансплантации солидных органов. Однако при АВ0-несовместимости возможно развитие целого ряда осложнений: при большой (*major*) несовместимости по АВ0-системе – гемолиза, парциальной красноклеточной аплазии; при малой (*minor*) АВ0-несовместимости – немедленного гемолиза, связанного с пассивной трансфузией АВ0-агглютининов, содержащихся в трансплантате, либо отсроченного, связанного с продукцией АВ0-агглютининов зрелыми донорскими лимфоцитами, трансфузированными с трансплантатом [16]. Изучению механизмов развития осложнений, связанных с АВ0-несовместимостью, а также методов их контроля уделяется большое внимание. Персистенцию антигенов А и/или В реципиента, несмотря на 100%-й донорский химеризм, следует принимать во внимание с точки зрения вероятности развития ряда осложнений ТГСК, таких как функциональные дисфункции или гемолитические реакции.

Клинический случай

Ребенку, 2 года, с диагнозом «первичный иммунодефицит» (мутация гена *WAS* с.107_108delTT в гемизиготном состоянии) с классическим фенотипом WAS была проведена аллогенная ТГСК от

HLA-совместимого неродственного донора с TCRab/CD19 деплецией трансплантата с использованием иммуномагнитной технологии (*Miltenyi Biotec*). До ТГСК у пациента верифицировали А (II) группу крови; у донора гемопоэтических стволовых клеток – О (I). На фоне стандартной сопроводительной терапии проведено миелоаблативное кондиционирование в составе: флюдарабин – 30 мг/м² (с -6 по -2 день); треосульфат – 12 г/м² (с -5 по -3 день); мельфалан – 140 мг/м² (-1 день); тимоглобулин – 2,5 мг/кг (с -5 по -4 день); ритуксимаб – 100 мг (-1 день); гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – 10 мкг/кг (с -8 по -5 день); пликсифор – 240 мкг/кг/сут (с -6 по -4 день). В качестве посттрансплантационной профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали такролимус [Tss, 8–12 нг/мл] с -1 по +60 день. Приживление гранулоцитарного ростка кроветворения было зарегистрировано на +11 день, мегакариоцитарного ростка – на +17 день. В течение раннего посттрансплантационного периода клинически значимых осложнений не отмечено.

При исследовании химеризма на +30 день после ТГСК было установлено, что все клетки в нуклеарной фракции имеют 100%-е донорское происхождение; в линии CD3⁺ некоторое время отмечали персистенцию небольшого относительного уровня собственных клеток, однако на +180 суток был констатирован полный донорский химеризм (*рисунок*).

Смена групповой принадлежности крови на донорскую зарегистрирована на +90 суток от ТГСК, однако при последующем исследовании – агглютинации в геле с помощью микротипирующей системы (ID-карты) после +180 суток – у пациента была определена собственная группа крови А (II), несмотря на наличие полного донорского химеризма.

При исследовании химеризма в эритроидной клеточной линии, проведенном для исключения дисфункции трансплантата в виде сплит-химеризма, было показано, что все 100% клеток в популяции также имеют донорское происхождение. Выявленное несоответствие стало аргументом для предположения о том, что определение собственной А (II) группы крови вместо донорской О (I) после ТГСК обусловлено не наличием эритроцитов с А (II) группой, а абсорбцией антигена А на донорских клетках.

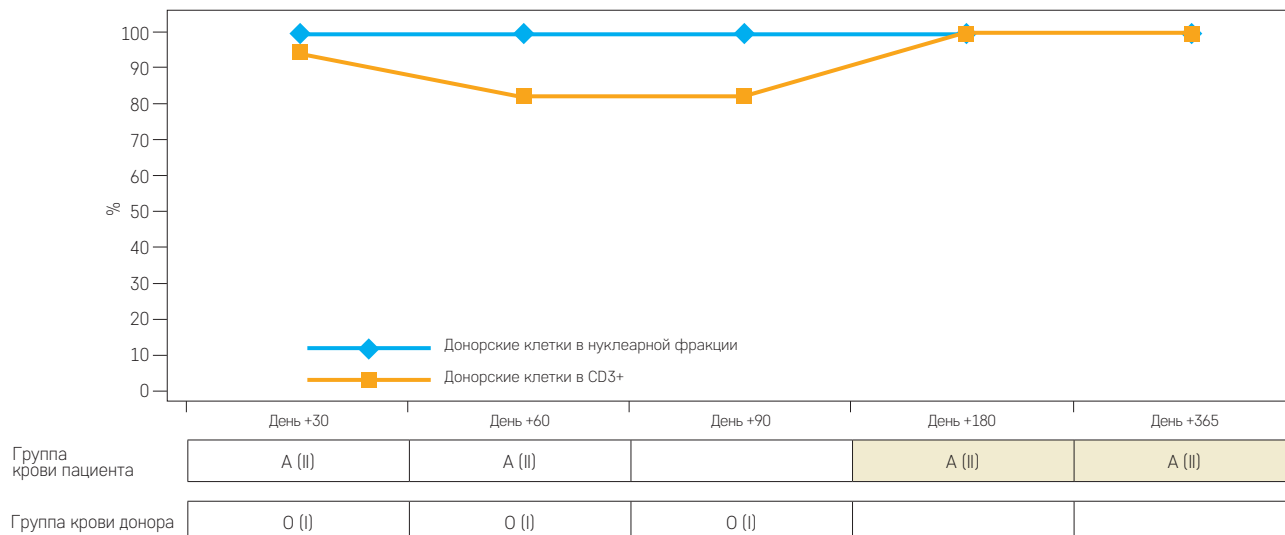
Для подтверждения данной гипотезы эритроциты больного подвергли 6-кратному отмыванию буферным раствором BIO-WASH (раствор 0,2%-й глюкозы, 0,9%-го хлорида натрия), предназначенным для удаления балластных белков плазмы крови. После повторного определения группы крови на отмывтых эритроцитах была верифицирована группа крови О (I). Проведен тест на наличие изогемагглютининов: в исследуемой сыворотке выявили только анти-В-антитела при полном отсутствии анти-А-антител. То есть, несмотря на присутствие в крови донорских эритроцитов О (I) группы крови, иммунологический статус соответствовал А (II) группе.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полноценное приживление трансплантата гемопоэтических стволовых клеток и лабораторно подтвержденный полный донорский химеризм, как правило, являются доказательством наличия донорской эритроидной популяции у пациента. Это в свою очередь приводит к смене групповой принадлежности при разногруппной трансплантации. Сплит-химеризм, то есть присутствие собственных или донорских популяций только в отдельных клеточных линиях, – ситуация достаточно редкая, хотя и вероят-

Рисунок

Динамика уровня химеризма и определение группы крови после ТГСК



ная [9, 17]. Тем не менее, учитывая неоднозначность клинической ситуации и риски вторичной дисфункции у пациента с WAS в представленном случае, был предпринят диагностический поиск, направленный на верификацию лабораторной находки. Информация о донорской принадлежности предшественников эритроидного ряда стала поводом для проведения эксперимента с определением групповой принадлежности эритроцитов после отмывания их от балластных белков, который и подтвердил гипотезу присутствия в крови антигенов второй ABO-группы крови. Несмотря на то что генотипирование FUT2 не проводили, информации, полученной в процессе проведенного лабораторного алгоритма, достаточно для трактовки результатов, так как генетическое исследование – это лишь специфический признак наличия у пациента высокого секреторного потенциала для антигенов ABO-группы.

Полученные данные стали поводом для дальнейшего анализа ситуации и определения клинических рисков у пациента, ассоциированных с особенностями антигенного ABO-профиля. Отсутствие в крови анти-А-антител является доказательством иммунологической компетентности пациента в отношении реализации центральной негативной селекции Т-лимфоцитов. Основная задача данного процесса – удаление Т-лимфоцитов, которые могут реагировать на собственные антигены и, как следствие, являться триггером выработки специфических антител, в нашем случае – анти-А. Репертуар антигенов для негативной селекции локально экспрессируется на эндотелии тимуса. Часть CD4⁺, которые не подверглись негативной селекции, дифференцируются в Т-регуляторные клетки, модулирующие иммунный ответ [18].

Анализируя представленный клинический случай, можно предположить, что даже при наличии полного донорского химеризма и эритроцитов O (I) группы секреция эндотелием тимуса антигена A лежит в основе сохранения иммунологического профиля, характерного для A (II) группы крови, то есть синтеза исключительно анти-В-антител в отдаленном посттрансплантационном периоде. Это в свою очередь позволяет прогнозировать благоприятный исход и отсутствие риска гемолитических реакций.

ВЫВОДЫ

Несмотря на верификацию собственной группы крови у пациента, представленный клинический случай является демонстрацией успешно проведенной ТГСК, тем не менее являясь основанием для дальнейшего изучения ABO-группового фенотипа пациентов, что необходимо для оценки рисков отдаленных осложнений и исходов при разногруппных трансплантациях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Khoreva A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7684-9188>

Trachtman P.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Kozlovskaya S.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1754-1220>

Mitrakov K.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2010-5534>

Popov A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Balashov D.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Литература

- Ochs H.D. The Wiskott–Aldrich syndrome. Springer Semin. Immunopathol 1998; 19: 435–58.
- Ochs H.D., Filipovich A.H., Veys P., Cowan M.J., Kapoor N. Wiskott–Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15 (1): 84–90.
- Derry J.M., Ochs H.D., Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott–Aldrich syndrome. Cell 1994; 78: 635–44.
- Jin Y., Mazza C., Christie J.R., Giliani S., Fiorini M., Mella P., et al. Mutations of the Wiskott–Aldrich Syndrome Protein (WASP): hot-spots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. Blood 2004; 104 (13): 4010–9.
- Ochs H.D., Thrasher A.J., The Wiskott–Aldrich syndrome. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 725–38.
- Devriendt K., Kim A.S., Mathijs G., Frints S.G., Schwartz M., Van Den Oord J.J., et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. Nat Genet 2001; 27: 313–7.
- Moratto D., Giliani S., Bonfim C., Mazzolari E., Fischer A., Ochs H.D., et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott–Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: an international collaborative study. Blood 2011; 118: 1675.
- Ozsahin H., Cavazzana-Calvo M., Notarangelo L.D., Schulz A., Thrasher A.J., Mazzolari E., et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott–Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2008; 111 (1): 439–45.

9. Andreani M., Testi M., Battarra M., Lucarelli G. Split chimerism between nucleated and red blood cells after bone marrow transplantation for haemoglobinopathies. *Chimerism* 2011 Jan; 2 (1): 21–2.
10. Yamakami K. The individuality of semen, with reference to its property of inhibiting specifically isoagglutination. *J Immunol* 1926; 12: 185–9.
11. Koda Y., Tachida H., Pang H., Liu Y., Soejima M., Ghaderi A.A., et al. Contrasting patterns of polymorphisms at the ABO-secretor gene (FUT2) and plasma alpha(1,3) fucosyltransferase gene (FUT6) in human populations. *Genetics* 2001; 158: 747–56.
12. Kudo T., Iwasaki H., Nishihara S., Shinya N., Ando T., Narimatsu I., et al., Molecular genetic analysis of the human Lewis histo-blood group system. II. Secretor gene inactivation by a novel single missense mutation A385T in Japanese nonsecretor individuals. *J Biol Chem* 1996; 271, 9830–7.
13. Hult A.K., Dykes J.H., Storry J.R., Olsson M.L. A and B antigens acquired by group O donor-derived erythrocytes following ABO-non-identical transfusion or minor ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation. *Trans Med* 2017; 27: 181–91.
14. Holbro A., Stern M., Infant L., O'Meara A., Drexler B., Frey B.M., et al. Impact of recipient ABH secretor status on outcome in minor ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion* 2015; 55: 64–9.
15. Stussi G., Seebach L., Muntwyler J., Schanz U., Gmur J., Seebach J.D. Graft-versus-host disease and survival after ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation: a single-centre experience. *Br J Haematol* 2001; 113: 251–3.
16. Балашов Д.Н., Трахтман П.Е. Особенности проведения трансфузионной терапии у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы. *Онкогематология* 2013; 8 (3): 42–7.
17. Yeates L., Slatter M.A., Gennery A.R. Infusion of Sibling Marrow in a Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Leads to Split Mixed Donor Chimerism and Normal Immunity. *Front Pediatr* 2017; 5: 143.
18. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology* (eighth edition). Philadelphia, PA, USA; Elsevier Saunders, 2015.