

BOŻENA ANDRYS<sup>1</sup>, KATARZYNA KORYBALSKA<sup>2</sup>

## Retrospektywna analiza przypadku wzmożonej hemolizy u pacjentki z opóźnioną hemolityczną reakcją poprzetoczeniową spowodowaną przeciwciałami anti-K

Delayed hemolytic transfusion reaction complicating by hyperhemolysis due to anti K antibodies – a retrospective case report

<sup>1</sup>Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### KEYWORDS

delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR), hyperhemolysis syndrome (HHS), anti-K

### SUMMARY

Hyperhemolysis is a life-threatening undesirable post-transfusion reaction characterized by a decrease in hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), reticulocytopenia and increase in ferritin concentration. It usually occurs in patients with hemoglobinopathies, rarely in people without genetic disorders of human red blood cells. The case concerns a 79-year-old woman who, due to a trophic ulcer and erysipelas, received one unit of kell positive packed red blood cells (pRBC). The patient did not exhibit symptoms of hypoxia despite the reduced value of hematological parameters (Hb: 10.4 g/dl, Hct: 31%). Delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR) occurred after 11 days, with the presence of anti-K antibodies (Hb: 6.1 g/dl, Hct: 17%). Despite transfusion of three pRBC properly selected against patient's antigens, only a transient increase in Hb and Hct was observed (Hb: 8.1 g/dl, Hct: 22%). These parameters rapidly decreased within 18 hours (Hb: 6.7 g/dl, Hct: 18%). The patient died due to circulatory and respiratory failure.

### WSTĘP

Do hemolitycznych, natychmiastowych i opóźnionych, reakcji poprzetoczeniowych spowodowanych przyspieszonym, immunologicznym niszczeniem krwinek czerwonych dochodzi w wyniku przetoczenia niezgodnego składnika krwi pacjentowi, w osoczu którego występowały klinicznie znaczące przeciwciała skierowane do tego niezgodnego antygeny. Reakcje natychmiastowe pojawiają się w trakcie transfuzji lub do 24 godzin od jej zakończenia i przebiegają z hemolizą wewnątrznaczyniową, spowodowaną niszczeniem krwinek czerwonych przez przeciwciała klasy IgM aktywujące dopełniacz (np. anty-A, anty-B). W przypadku hemolizy wewnątrznaczyniowej układ dopełniacza (system kilkudziesięciu białek rozpuszczonych w osoczu, które ulegają pobudzeniu w sposób kaskadowy) jest aktywowany w pełni, tzn. aż do wytworzenia kompleksu C5b, 6, 7, 8, 9 atakującego błonę erythrocyta (ang. *membrane attacking complex* – MAC). Prowadzi to do osmotycznej lizy krwinek czerwonych. W hemolizie pozanaczyniowej składniki dopełniacza, które mogą zostać aktywowane przez niektóre

alloprzeciwciała odpornościowe klasy IgG (np. anty-Jk<sup>a</sup>, anty-Jk<sup>b</sup>, anty-K, anty-Fy<sup>a</sup>, anty-Fy<sup>b</sup>), ale tylko do etapu C3b, opsonizują krwinki czerwone, nie powodując ich osmotycznej lizy.

Opóźniona hemolityczna reakcja poprzetoczeniowa (ang. *delayed hemolytic transfusion reaction* – DHTR) występuje z częstością 1/2500 przetoczonych jednostek i dotyczy pacjentów zimmunizowanych w związku z przebytymi ciążami bądź leczeniem składnikami krwi (1-4). Alloimmunizacja pojawia się u 8,9% biorców ze stwierdzonymi w przeszłości przeciwciałami oraz u 2,6% bez wykrytych wcześniej przeciwciał (3). Najczęściej występującymi, poza układem ABO i Rh, są przeciwciała anti-K, które mogą być przyczyną poważnej poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej (5, 6). W zależności od rodzaju przeciwciał i wydolności układu immunologicznego, w około 50% przypadków wytworzone przeciwciała przestają być wykrywalne już po kilku miesiącach (1, 4). Po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) z antygenem, który w przeszłości był powodem immunizacji, zwykle po 5-8 dniach (rzadziej po 2-24 dniach)

pojawiają się objawy kliniczne oraz laboratoryjne wykładniki hemolizy (1, 2, 4). Najczęściej u pacjenta występują: podwyższenie temperatury ciała, łagodna niedokrwistość i żółtaczka o różnym nasileniu, a w badaniach laboratoryjnych wzrost bilirubiny niezwiązanej (pośredniej), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i wolnej hemoglobiny oraz spadek haptoglobiny (2, 7, 8). Zwykle w opóźnionej hemolitycznej reakcji poprzetoczeniowej dochodzi do niszczenia przetoczonych krwinek i przy braku chorób nerek obserwuje się łagodny przebieg DHTR (1, 2). Sporadycznie pojawiają się przypadki, kiedy hemoliza dotyczy również erytrocytów gospodarza (ang. *bystander hemolysis*), gdzie reakcja immunologiczna na egzogeny antygen prowadzi także do zniszczenia autologicznych erytrocytów (1-3, 7, 9). Mówi się wtedy o wzmożonej hemolizie (ang. *hyperhemolysis syndrome* – HHS), która może doprowadzać do wewnątrznaczyniowego lub pozanaczyniowego niszczenia krwinek czerwonych (1, 7, 10). Hiperhemoliza jest powszechnie opisywana u pacjentów z hemoglobinopatiami, np. niedokrwistością sierpowatą, talasemiami (7, 8). Rzadkością jest występowanie tego zaburzenia bez tych patologii. Wzmożona hemoliza doprowadza do wystąpienia zagrażającej życiu niedokrwistości z obniżeniem Hb i Hct do poziomów niższych niż te sprzed transfuzji z towarzyszącą retikulocytopenią i wysokim poziomem ferrytyny (3, 4, 10). Patomechanizm hiperhemolizy u pacjentów z DHTR nie jest dobrze znany (10, 11). Bardzo ważne jest szybkie postawienie rozpoznania ze względu na zmianę strategii leczenia, związaną z włączeniem do terapii preparatów steroidowych i dożylnych immunoglobulin, co zwykle zapobiega transfuzji KKCz (3, 7, 10).

Celem pracy jest analiza przypadku 79-letniej kobiety, u której po przetoczeniu KKCz z antygenem kell (K+) wystąpiła DHTR z nadmierną hemolizą spowodowana obecnością przeciwciał anti-K w surowicy pacjentki spowodowana obecnością przeciwciał anti-K w surowicy pacjentki.

## OPIS PRZYPADKU

Siedemdziesięciodziewięcioletnia kobieta zgłosiła się w dniu 7 czerwca do Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego z powodu omdlenia, osłabienia, zażółcenia powłok skórnych oraz wymiotów żółcią. U chorej wykonano USG jamy brzusznej. Stwierdzono złogi w pęcherzyku żółciowym i końcowym odcinku przewodu żółciowego wspólnego. Pacjentka została przyjęta na Oddział Chirurgiczny z rozpoznaniem żółtaczki mechanicznej i anemii (Hb: 6,1 g/dl, Hct: 16%). W trakcie wykonywania próby zgodności serologicznej stwierdzono obecność alloprzeciwciał anti-K (0 RhD+CCeCw-K-). Pacjentka w poprzednim miesiącu była leczona na w/w oddziale z powodu owrzodzenia troficznego i róży gołeni prawej. Nie chorowała na schorzenia przewlekłe. W trakcie hospitalizacji otrzymała następujące leki: Biseptol, Clexane, Cyklo 3 Fort, Helicid, Ketonal, Tramal, Fragmin. W dniu 27 maja otrzymała jedną jednostkę KKCz grupy 0 RhD+ K+ przy wartości Hb: 10,4 g/dl i Hct: 31% oraz braku klinicznych objawów niedotlenienia. W badaniach serologicznych przed

transfuzją nie stwierdzono obecności przeciwciał odpornościowych skierowanych przeciwko antygenom krwinek czerwonych (tzw. próba zgodna). Z wywiadu wiadomo, że chora miała wykonaną transfuzję krwi po porodzie (brak szczegółowych informacji), ponadto w 2011 roku w związku z zabiegiem ortopedycznym otrzymała trzy jednostki KKCz grupy 0 RhD+ K-. Z powodu niedokrwistości hemolitycznej pacjentkę przekazano do Oddziału Chorób Wewnętrznych w stanie dość ciężkim. Pacjentka była cierpiąca, znacznie osłabiona z okresowo pojawiającymi się bólami w klatce piersiowej i uczuciem duszności. Otrzymała leki zgodnie z kartą zleceń lekarskich: Corhydron, Betaloc, Hydroxyzini, Acidum folicum, Dexaven, Furosemid, morphinum hydrochloricum. Wyniki jej badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1. W związku z nasilającymi się objawami niedokrwistości hemolitycznej podjęto decyzję o przetoczeniu KKCz. Wyniki badań serologicznych przedstawiono w tabeli 2. Pacjentka w dniu 7 czerwca otrzymała 3 j. KKCz 0RhD+ CCeCw-K-. Uzyskano przejściową poprawę stanu klinicznego oraz wzrost Hb i Hct do wartości 8,1 g/dl i 22%, które w ciągu następujących 18 godzin znacznie obniżyły się i wynosiły dla Hb 6,7 g/dl i dla Hct 18%. Stan pacjentki pogarszał się. Ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 60/30 mmHg, tętno 128 uderzeń/minutę. Nasilała się duszność, a w badaniu elektrokardiograficznym (EKG) wystąpiły cechy niedokrwienia mięśnia sercowego. Ponownie wykonano transfuzję 1 j. KKCz grupy 0RhD+ CCeCw-K-. Po zakończeniu przetoczenia nastąpił zgon w wyniku niewydolności krążeniowo-oddechowej.

## DYSKUSJA

Transfuzja składników krwi jest często zabiegiem ratującym życie chorego, jednak niesie ze sobą ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji, które mogą doprowadzić do śmierci (3, 12-14). Przetoczenie KKCz pacjentce bez klinicznych objawów niedotlenienia przy wartości Hb 10,4 g/dl i Hct 31% było nieuzasadnione (13, 14). Według zaleceń, u większości hospitalizowanych stabilnych pacjentów bez ewidentnych objawów niedotlenienia tkankowego należy rozważać transfuzję KKCz przy wartości Hb  $\leq$  7 g/dl (13, 14). Przy wartościach Hb w granicach 8 g/dl należy podjąć decyzję o przetoczeniu KKCz u stabilnych pacjentów z chorobami układu krążenia lub pacjentów pooperacyjnych oraz w przypadku wystąpienia klinicznych objawów niedotlenienia (13, 14).

Opisany wypadek przedstawia hiperhemolizę u pacjentki z DHTR spowodowaną przeciwciałami anti-K. DHTR wystąpiła po przetoczeniu w dniu 27 maja KKCz K+ u 79-letniej kobiety, która w przeszłości została zimmunizowana przez ciążę bądź transfuzję po porodzie. Przeciwciała anti-K mogą być przyczyną poważnej poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej oraz ciężkiej choroby hemolitycznej płodu i noworodka przebiegającej z niszczeniem krwinek czerwonych oraz z zahamowaniem erytropoezy (6). Z tego względu od wielu lat dziewczynkom i kobietom w wieku rozrodczym wybiera się do przetoczeń krwinki czerwone bez antygeny K (6). Przeciwciała anti-K w badaniach

Tab. 1. Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych u 79-letniej pacjentki

Dzień	0	2	11 godz. 10:30	11 godz. 13:05	11 godz. 15:35	11 godz. 21:40	12 godz. 6:20	12 godz. 16:05
	przed transfuzją					po transfuzji 3 j. KKCz		przed transfuzją 1 j. KKCz
Hb (g/dl) K 11,2-15,7	10,4	11,6	6,1	n.b.	4,3	8,1	7,8	6,7
Hct (%) K 34-45	31	35	17	n.b.	12	22	21	18
Retikulocyty 5-15%	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	18	n.b.
WBC (tys./ $\mu$ l) K 4-10	6,3	5,8	29,2	n.b.	27,4	25,2	29,3	35,5
PLT (tys./ $\mu$ l) 125-400	357	329	361	n.b.	355	301	331	320
Bilirubina całkowita (mg/dl) < 1,00	0,54	n.b.	14,2	14,5	n.b.	n.b.	12,1	n.b.
Bilirubina pośrednia (mg/dl) 0,2-0,7	n.b.	n.b.	n.b.	11,6	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
LDH (U/l) 240-480	n.b.	n.b.	n.b.	1511	n.b.	n.b.	2340	n.b.
AspAT (U/l) 5-30	16	n.b.	86	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
AlAT (U/l) 5-35	9	n.b.	31	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Kreatynina (mg/dl) 0,50-0,90	1,05	n.b.	0,73	n.b.	n.b.	n.b.	0,68	n.b.
CRP (mg/l) < 5	9,35	n.b.	65,2	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Glukoza (mg/dl) 70-99	145	n.b.	180	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
INR 0,8-1,2	1,1	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Fibrynogen (mg/dl) 200-393	629	n.b.	n.b.	480	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

n.b. – nie badano; K – normy dla kobiet

przed transfuzją w dniu 27 maja nie były wykrywane. Transfuzja krwinek czerwonych z antygenem K pobudziła układ immunologiczny pacjentki do produkcji anty-K, co zostało potwierdzone wykrytymi 11 dni później przeciwciałami. Przeciwciała wywołujące hemolizę pozanaczyniową są cząsteczkami klasy IgG (1, 2). U pacjentów z DHTR wykrywa się często zarówno przeciwciała związane z przetoczonymi krwinkami, jak i wolne w osoczu (1). Wytworzone przeciwciała doprowadziły do hemolizy przetoczonych krwinek czerwonych. U pacjentki pojawiły się

takie objawy kliniczne, jak: osłabienie, zażółcenie powłok skórnych, wymioty. Stwierdzono również nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (tab. 1). Wartość wolnej (pośredniej) bilirubiny, charakterystycznej dla ostrej i masywnej hemolizy, wynosiła powyżej 4 mg/dl, ponadto 4-5-krotny wzrost aktywności LDH potwierdził hemolizę wewnątrznaczyniową (15). Wzrost aktywności LDH to z pewnością wypadkowa dwóch procesów: rozpadu erytrocytów oraz uwalniania enzymu z kardiomiocytów, w związku z występującym u chorej niedokrwieniem

Tab. 2. Wyniki badań serologicznych wykonanych u 79-letniej pacjentki

Surowica przed przetoczeniem							
	Badanie przeglądowe przeciwciał z krwinkami czerwonymi o fenotypie:			Próba zgodności	Identyfikacja przeciwciał z krwinkami czerwonymi o fenotypie:		
	DCCwee K-	DccEE K-	Dccee K+		Kk	KK	kk
PTA	0	0	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
Surowica 11 dni po przetoczeniu							
PTA	0	0	2+	n.b.	2+	3+	0
Test enzymatyczny	0	0	0	n.b.	0	0	0
Eluat z krwinek	0	0	0	n.b.	0	Ślad	0
BTA		-IgG	-IgA	-IgM	-C3c	-C3d	ctl
		2+	0	1+	2+	3+	0

\*Format tabeli za zgodą autora – dr Bogumiły Michalewskiej

PTA – pośredni test antyglobulinowy; BTA – bezpośredni test antyglobulinowy; n.b. – nie badano; IgG – immunoglobulina G; IgA – immunoglobulina A; IgM – immunoglobulina M; C3c, C3d – składniki dopełniacza; ctl – kontrola

mięśnia sercowego (15, 16). W badaniach laboratoryjnych można zaobserwować również wykładniki stanu zapalnego (wzrost CRP i liczby WBC), który niewątpliwie był spowodowany owrzodzeniem troficznym, różą podudzia prawego oraz występującą kamicą pęcherzyka żółciowego. Rozpad krwinek może dotyczyć nie tylko przetoczonych KKCz, ale również wzmożonej hemolizy erytrocytów gospodarza (1, 2, 7, 10). Patomechanizm hiperhemolizy u pacjentów z DHTR nie jest dobrze znany (10, 11). Niektórzy autorzy uważają, że aktywacja komplementu, którego składniki znajdują się na krwinkach chorego, są rezultatem produkcji przeciwciał klasy IgM (autoprzeciwciała), jako krzyżowej odpowiedzi na obecne w surowicy pacjenta przeciwciała klasy IgG (3, 5). „Uczulenie” składnikami komplementu własnych krwinek chorego prowadzi do ich hemolizy, a opłaszczenie C3d i IgG powoduje bardziej efektywne niszczenie erytrocytów gospodarza (1-3, 6, 7, 9). Ponadto ekspozycja fosfatydyloseryny w błonie erytrocytów zwiększa wiązanie dopełniacza i doprowadza do ich niszczenia przez makrofagi (3). W opisywanym przypadku zmniejszyły się stężenie Hb i wartość Hct oraz pogorszył się stan kliniczny pacjentki po 18 godzinach od przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych, dobranych fenotypowo zgodnie ze standardami immunologii transfuzjologicznej. U chorej nie stwierdzano krwawienia, a więc obniżenie wartości Hb i Hct świadczy o niszczeniu własnych krwinek. Ze względu na ciężką niedokrwistość i stan kliniczny pacjentki (duszność, cechy niedokrwienia mięśnia sercowego) przetoczono chorej kolejną jednostkę KKCz ORhD+CCeeCw-K-, nie czekając na dalszy spadek Hb i Hct. Czy można rozpoznać hiperhemolizę? Obserwowane objawy mogły świadczyć o DHTR z hiperhemolizą. Nie można jednak wykluczyć, że nasilająca się hemoliza była spowodowana przyjmowaniem przez

pacjentkę leków w związku ze schorzeniami podstawowymi: różą oraz troficznym owrzodzeniem podudzia (sulfonamidy, niesterydowe leki przeciwzapalne), które mogą doprowadzać do immunologicznego niszczenia krwinek. Lek krążący we krwi powoduje powstanie przeciwciał, które w połączeniu z lekiem wiążą się z krwinkami czerwonymi, prowadząc do ich wewnątrznaczyniowej hemolizy. Wytworzone przeciwciała mogą być klasy IgG, rzadziej IgM lub IgA. Dodatni bezpośredni test antyglobulinowy (BTA) stwierdza obecność składników dopełniacza na krwinkach czerwonych (17, 18). Retikulocytopenia jest dobrze udokumentowana w hiperhemolizie (3, 10). U pacjentki stwierdzono jednak umiarkowaną retikulocytopenię, poza tym nie wykonano oznaczenia ferrytyny. Obecnie uważa się, że obniżenie liczby retikulocytów jest spowodowane ich obwodowym niszczeniem przez makrofagi (10). Jednakże dane literaturowe opisują również przypadek chorej z podejrzeniem pooperacyjnego zakażenia, z objawami DHTR, potransfuzyjnym spadkiem poziomu Hb i retikulocytopenią (3). Być może kluczowe znaczenie odgrywa zakażenie, a być może retikulocytopenia zwiastuje wzrost Hb i poprawę stanu pacjenta z DHTR, czego opisywana przez nas chora nie doczekała. Rozpatrując mechanizmy hiperhemolizy, należy zwrócić uwagę na prezentowane w literaturze przypadki nabytego antygeny K (K-like) na krwinkach K ujemnych podczas zakażenia paciorkowcami (5), powodujących chorobę skóry zwaną różą, na którą chorowała opisywana przez nas pacjentka. W niektórych zakażeniach wykrywa się przejściową depresję antygenów K i autoprzeciwciała pozorujące przeciwciała skierowane przeciwko antygenom tego układu (5).

W opisywanym przez nas przypadku nie można ocenić skuteczności leczenia prednisonem czy immunoglobulinami dożylnymi, ponieważ takiego leczenia nie zastosowano

z powodu prawdopodobnie (i) niezajomości występowania możliwości hiperhemolizy u pacjenta z DHTR bez hemoglobinopatii, (ii) ze względu na brak typowych dla hiperhemolizy zmian w badaniach laboratoryjnych lub (iii) ze względu na zaskakująco szybki zgon pacjentki. To właśnie szybki zgon jest najbardziej zastanawiający. Pacjentka trafiła do szpitala w dobrym stanie klinicznym, bez stwierdzonych schorzeń przewlekłych. DHTR zwykle przebiega łagodnie i nie wymaga leczenia. Nasuwa się pytanie, dlaczego niektóre przypadki DHTR mają tak burzliwy przebieg? Odpowiedzi chyba należy szukać w wielu współistniejących procesach, jak: (i) stres oksydacyjny indukowany stanem zapalnym oraz uwalnianym żelazem, (ii) wpływ działania leków czy (iii) wcześniejsza immunizacja antygenem K. Stres oksydacyjny stymuluje powstawanie neoantygenów oraz ekspozycję fosfatydyloseryny na powierzchni erytrocytów, co powoduje, że są one usuwane szybciej niż krwinki prawidłowe (19, 20).

## WNIOSKI

1. Ważne jest, aby lekarz podejmował decyzję o przetoczeniu składników krwi na podstawie aktualnych wytycznych i tylko w takiej sytuacji, kiedy korzyści dla pacjenta przewyższą ryzyko samej transfuzji.
2. Hiperhemoliza może być zagrażającą życiu, niepożądaną reakcją związaną z leczeniem składnikami krwi.
3. Ze względu na dużą immunogenność antygeny K należy unikać przetaczania KCCz K+ nie tylko dziewczynom i kobietom w wieku rozrodczym, ale również kobietom, które mogły w przeszłości wytworzyć przeciwciała anty-K (ciąże, transfuzje) lub mężczyznom, którzy byli leczeni składnikami krwi, nawet jeśli przeciwciała nie są obecnie wykrywane w badaniach serologicznych wykonywanych przed przetoczeniem. Bardzo istotny przed planowaną transfuzją jest dobrze zebrany wywiad, dotyczący możliwej immunizacji pacjenta w przeszłości.

## KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów  
None

## ADRES DO KORESPONDENCJI

Bożena Andrys  
Regionalne Centrum Krwiodawstwa  
i Krwiolecznictwa w Poznaniu  
ul. Marcelińska 44, 60-354 Poznań  
tel.: +48 502-409-306  
bozenaandrys@o2.pl

## PIŚMIENICTWO

1. Michalewska B, Uhrzynowska M: Hemolityczne i niehemolityczne reakcje poprzetoczeniowe. [W:] Robak T, Warzocha K (red.): Hematologia. Via Medica, Gdańsk 2016: 352-363.
2. Taylor C, Navarrete C, Contreras M: Immunological complications of blood transfusion. *Transfus Med* 2008; 10: 112-126.
3. Gardner K, Hoppe C, Mijovic A et al.: How we treat delayed haemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2015; 170: 745-756.
4. Mehta N, Chakraborty I, Rane M et al.: Protocol evolved for the management of red cell alloimmunization. *Glob J Transfus Med* 2017; 2: 59-63.
5. Fabijańska-Mitek J: Układ grupowy Kell. [W:] Fabijańska-Mitek J (red.): Immunologia krwinek czerwonych. Grupy krwi. Oinpharma, Warszawa 2007: 75-79.
6. Fabijańska-Mitek J: Immunohematologiczne podstawy współczesnej transfuzjologii. [W:] Korsak J, Łętowska M (red.): Transfuzjologia kliniczna. α-medica press, Warszawa 2009: 38-68.
7. Sokolova A, Darabi K: A case of hyperhemolytic anemia. *J Hematol* 2016; 5: 38-40.
8. Bezirgiannidou Z, Christoforidou A, Kontekaki E et al.: Hyperhemolytic syndrome complicating a delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-P1 alloimmunization, in a pregnant woman with HbO-Arab/β - Thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016; 8: 2016053.
9. Nsimba B, Habibi A, Pirenne F et al.: Fatal delayed hemolytic transfusion reaction and hyperhemolysis without detectable alloantibodies or autoantibodies in patient with sickle cell disease: a case report and literature review. *J Blood Disord Transfus* 2017; 8(4): 4.
10. Eberley L, Osman D, Collins N: Hyperhemolysis syndrome without underlying hematologic disease. *Case Rep Hematol* 2015; 17: 180526.
11. Gupta S, Fenves A, Nance S et al.: Hyperhemolysis syndrome in a patient without a hemoglobinopathy, unresponsive to treatment with eculizumab. *Transfusion* 2015; 55: 623-628.
12. Beck T, Young N, Erickson M et al.: Rare antibody-associated hemolytic transfusion reaction and transfusion-related acute lung injury: a case report. *BMC Surg* 2017; 17: 48.
13. Poglód R: Aspekty transfuzjologiczne leczenia niedokrwistości. *Acta Haematol Pol* 2011; 42: 201-214.
14. Rosiek A, Łętowska M: Niedokrwistość w chorobach nowotworowych – podstawowe zasady leczenia krwią. [W:] Dwilewicz-Trojaczek J, Pieńkowski T: Niedokrwistości w chorobach nowotworowych. Medical Education, Warszawa 2015: 109-122.

15. Barcellini W, Fattizzo B: Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Dis Markers* 2015; 2015: 635670.
16. Basenthal I: Enzymy. [W:] Numeister B, Besenthak I, Bóhm B (red.): *Diagnostyka laboratoryjna*. Elsevier, Wrocław 2013: 84-103.
17. Hałka J, Sułek K: Choroby krwi wywołane przez leki. *Acta Haematol Pol* 2010; 41: 131-139.
18. Michalewska B: Niedokrwistości autoimmunohemolityczne. [W:] Korsak J, Łętowska M (red.): *Transfuzjologia kliniczna*. α-medica Press, Warszawa 2009: 87-100.
19. Maurya P, Kumar P, Candra P: Biomarkers of oxidative stress in erythrocytes as a function of human age. *World J Methodol* 2015; 5: 216-222.
20. Koza K, Łoniewska-Lwowska A, Fabijańska-Mitek J: Stres oksydacyjny w krwinkach czerwonych dawców oraz pacjentów z talasemiami i hemoglobinopatiami. *Post N Med* 2016; 29: 113-118.

nadesłano: 20.04.2018

zaakceptowano do druku: 11.05.2018