

Thrombozytenimmunologie in Stichworten

V. Kiefel*

Thrombozytäre Antikörper können einen beschleunigten Abbau zirkulierender Plättchen verursachen. In seltenen Fällen bewirken thrombozytäre Antikörper auch eine Thrombozytenfunktionsstörung oder eine Beeinträchtigung der Thrombozytopoese. Wie auch in anderen Bereichen der Immunhämatologie unterscheidet man in der Plättchenimmunologie **Autoantikörper** (reagieren mit monomorphen Determinanten auf autologen Thrombozyten und Thrombozyten praktisch aller gesunden Individuen), **Alloantikörper** (erkennen genetisch determinierte Varianten thrombozytärer Membran(glyko)proteine), **Isoantikörper** (werden bei fehlenden Membranproteinen auf autologen Plättchen nach Immunisierung gegen entsprechende Strukturen auf Plättchen gesunder Individuen gebildet) und **medikamentabhängige Antikörper**.

Durch thrombozytäre Antikörper werden Autoimmunthrombozytopenie (AITP), neonatale Alloimmunthrombozytopenie, posttransfusionelle Purpura (PTP), passive alloimmune Thrombozytopenie und die medikamentinduzierte Thrombozytopenie hervorgerufen. Plättchenreaktive Antikörper spielen außerdem eine wichtige Rolle beim Refraktärzustand immunisierter Patienten gegenüber Plättchentransfusionen und bei febrilen Transfusionsreaktionen. Thrombozytäre Antikörper reagieren mit funktionell wichtigen Glykoproteinen (s. Abb. 1)¹.

Thrombozytäre Antikörper werden nachgewiesen in Antiglobulintests mit intakten Thrombozyten: Plättchenimmunfluoreszenztest (PIFT),¹ Plättchen-ELISA und in glykoproteinspezifischen Tests: MAIPA Assay,^{2,3} Immunoblot,⁴ Radioimmunpräzipitation.⁵ Komplementbindungstests und Thrombozytenagglutination inzwischen praktisch bedeutungslos.

1 Autoimmunthrombozytopenie

Formale Pathogenese: thrombozytäre Autoantikörper reagieren mit autologen Plättchen, bewirken ihren beschleunigten Abbau im mononukleär-phagozytären System (MPS). Durch die

*Weitere Informationen: www-tmed.med.uni-rostock.de. **Adresse** (auch für Probeneinsendungen): Abteilung für Transfusionsmedizin, Ernst-Heydemann-Str. 6, 18057 Rostock (Datum der letzten Aktualisierung: 3.4.2002)

¹Den ausgeprägtesten Polymorphismus weist der GP IIb/IIIa-Komplex auf (sog. $\alpha_{IIb} \beta_3$ -Integrin), funktionell: Fibrinogenrezeptor, er fehlt oder ist in verminderter Dichte exprimiert bei Patienten mit einer Thrombasthenie Glanzmann. Der GP Ib/IX/V-Komplex ist ein Rezeptor für den vWF und ein Substrat für Thrombin, er ist in verminderter Dichte auf Thrombozyten mit einem Bernard-Soulier-Syndrom exprimiert. GP Ia/IIa ($\alpha_2 \beta_1$ -Integrin) ist ein Kollagenrezeptor.

Antigen	HPA	Aminosäuren	% Ag. positiv
Pl(A1), Zw(a)	HPA-1a	GP IIIa-Leu33	97,5
Pl(A2), Zw(b)	HPA-1b	GP IIIa-Pro33	26
Ko(a), Sib(a)	HPA-2b	GP Ib α -Met145	14
Ko(b)	HPA-2a	GP Ib α -Thr145	99,4
Bak(a), Lek(a)	HPA-3a	GP IIb-Ile843	90
Bak(b)	HPA-3b	GP IIb-Ser843	60
Yuk(b), Pen(a)	HPA-4a	GP IIIa-Arg143	> 99,9
Yuk(a), Pen(b)	HPA-4b	GP IIIa-Gln143	< 0,1
Br(a), Zav(a), Hc(a)	HPA-5b	GP Ia-Lys505	20
Br(b), Zav(b)	HPA-5a	GP Ia-Glu505	99
Gov(a)		CD109-Tyr703	81
Gov(b)		CD109-Ser703	74
Ca, Tu	HPA-6bW	GP IIIa-Gln489	(1)
Mo(a)	HPA-7bW	GP IIIa-Ala407	(1)
Sr(a)	HPA-8bW	GP IIIa-Cys636	(1)
Max(a)	HPA-9bW	GP IIb-Met837	(1)
La(a)	HPA-10bW	GP IIIa-Gln65	(1)
Gro(a)	HPA-11bW	GP IIIa-His633	(1)
Iy(a)	HPA-12bW	GP Ib	(1)
Sit(a)	HPA-13bW	GP Ia	(1)
Oe(a)	HPA-14bW	GP IIIa	(1)
Nak(a)	—	GP IV	‘Isoantigen’

Tabelle 1: Thrombozytäre Alloantigene, (1) niedrigfrequentes Alloantigen (< 1%)

Thrombozytopenie kommt es zu einer Beeinträchtigung der primären Hämostase mit einer Blutungsneigung mit dem Symptommuster des „thrombozytären Blutungstyps“. Klinische diagnostische Kriterien: Thrombozytopenie, normale oder vergrößerte Megakaryozytenmasse im Knochenmark, Fehlen anderer als immunologischer Ursachen für die Thrombozytopenie, Fehlen einer Splenomegalie, Nachweis thrombozytärer Autoantikörper. Ein Teil dieser Kriterien ist ungeeignet zur Diagnose sekundärer Formen der Autoimmunthrombozytopenie.

Bei der **immunologischen Untersuchung** thrombozytopenischer Patienten sucht man nach thrombozytären Autoantikörpern im Serum und nach glykoproteinspezifischem PAIgG auf den autologen Thrombozyten. Thrombozytäre Autoantikörper reagieren meist mit monomorphen Determinanten auf den Glykoproteinkomplexen IIb/IIIa, V und/oder Ib/IX. In seltenen Fällen wurden auch andere Strukturen als Zielantigene identifiziert.⁶ Autoantikörper auf den zirkulierenden Thrombozyten finden sich bei etwa 50% der Patienten mit einer AITP, bei Patienten mit einer nicht immunologisch bedingten Thrombozytopenie sind sie sehr selten. Freie Antikörper weist nur ein geringer Anteil Patienten mit zellständigen Autoantikörpern auf.

Therapie: Glucocorticoide, hochdosiertes intravenöses IgG, immunsuppressive Therapie, intravenöses Anti-D (nur bei Rh-positiven Patienten, bei denen nicht schon gleichzeitig eine AIHA besteht), Splenektomie bei chronischer AITP, wenn das Krankheitsbild nicht anders beherrschbar ist.^{7,8} Stets abwägen, ob und wann überhaupt eine Therapie erforderlich!

2 Neonatale Alloimmunthrombozytopenie

Formale Pathogenese: Thrombozytopenie bei Feten/Neugeborenen durch mütterliche Alloantikörper gegen ein kindliches thrombozytäres Alloantigen, meist Anti-HPA 1a (Pl(A1)) oder Anti-HPA 5b (Br(a)).⁹ Antikörper gegen weitere thrombozytäre Alloantigene (Tabelle 1) als Ursache für eine NAIT sind sehr selten! HLA-Antikörper allein lösen eine NAIT offenbar nicht aus.

Diagnose: Nachweis des thrombozytären Alloantikörpers im mütterlichen Serum (Abgrenzung gegenüber HLA-Antikörpern, diese sind bei ca. 30% aller Wöchnerinnen nachzuweisen), Typisierung der Plättchen von Mutter, Vater, Kind.

Therapie: Nach der Geburt Transfusion mütterlicher Thrombozyten (Plasma austauschen!) oder kompatibler Spenderthrombozyten. Prophylaxe einer Blutung bei einer bekannten Alloimmunisierung einer Schwangeren: Noch keine allgemeinen Empfehlungen möglich, wenn Chordozentese und intrauterine Transfusionen (Thrombozyten) durchgeführt werden können, Bestimmung fetaler Plättchenzahl und ggf. intrauterine Transfusionen.⁹ Wirkung von ivIgG und Corticosteroiden bei der Schwangeren nicht gesichert.

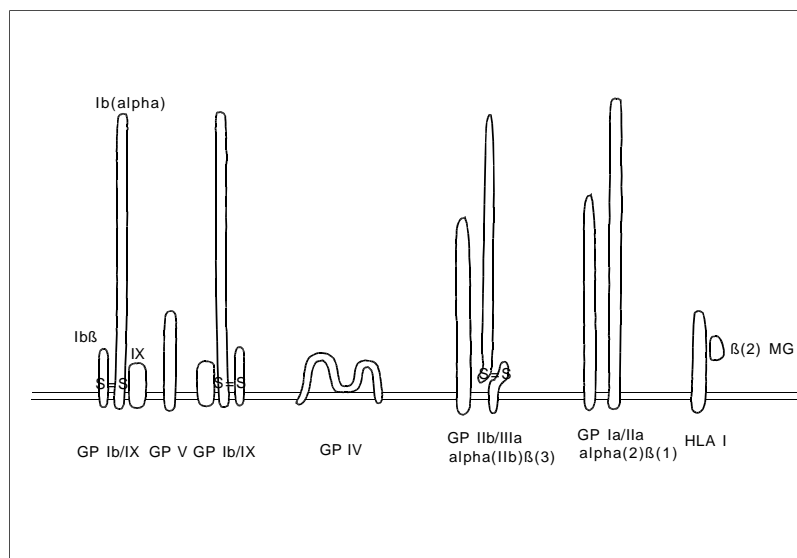


Abbildung 1: Thrombozytäre Glykoproteine, die eine Rolle bei Alloimmunisierungen und bei Autoimmunthrombozytopenien spielen.

3 Posttransfusionelle Purpura

Verlauf: seltene Transfusionsreaktion, 3–12 Tage nach einer Transfusion (Erythrozytenkonzentrat, Vollblut, Thrombozytenkonzentrat) kommt es zu einer schweren Immunthrombozytopenie, die unbehandelt 2–50 Tage anhalten kann. Fast ausschließlich sind Frauen über 50 Jahre betroffen, die sich zuvor im Rahmen von Schwangerschaften oder Transfusionen gegen ein Thrombozytenalloantigen immunisiert hatten.¹⁰

Diagnose: Im Serum ist ein thrombozytärer Alloantikörper nachweisbar (praktisch immer gegen Alloantigen auf GP IIb/IIIa), meist Anti-HPA-1a. Dieser Antikörper läßt sich von den Thrombozyten, die in der akuten Phase gewonnen wurden, eluieren.

Therapie: hochdosiertes intravenöses IgG, Corticosteroide und Plasmapheresen in der Wirkung unsicher.

Differentialdiagnose: passive alloimmune Thrombozytopenie – akute, zeitlich begrenzte Thrombozytopenie nach Transfusion von Blutprodukten, deren Plasma thrombozytäre Alloantikörper enthält (Anti-HPA-1a, Anti-HPA-5b). Passive alloimmune Thrombotytopenie tritt praktisch unmittelbar nach Transfusion auf, bei PTP liegt zwischen der auslösenden Thrombozytopenie und dem Abfall der Thrombotyten ein Intervall (ca. 3–12 Tage, s. o.).

4 Medikamenteninduzierte Immunthrombozytopenie

Nach Einnahme bestimmter Medikamente: Chinidin, Chinin, Rifampicin, Sulfonamide, Trimethoprim, Diclofenac, treten gelegentlich schwere Thrombozytopenien auf.^{11–13} Diese sind reversibel bei Weglassen des Medikaments. Diagnose: Nachweis eines medikamentenabhängigen thrombozytären Antikörpers. Unterschiedliche Mechanismen werden unterschieden: **medikamentenabhängige Antikörper:** reagieren mit thrombozytären Glykoproteinen in Gegenwart des auslösenden Medikaments oder/und seiner Metabolite. Durch Metabolite induzierte Antikörper werden nur gefunden, wenn eine metabilitenhaltige Medikamentenpräparation in den serologischen Test eingesetzt wurde! Bestimmte Medikamente (z. B. Gold) lassen **Autoantikörper** entstehen.¹⁴

5 Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)

Klinisch bedeutsam es Krankheitsbild: Thrombozytopenie + thromboembolische Komplikationen (!) als Folge einer massiven Aktivierung des thrombozytären Systems.^{15,16} Keine hämorrhagische Diathese. Diagnose durch funktionelle Tests: ¹⁴C-Serotonin-Freisetzungstest, HIPA (heparin-induced platelet activation) assay,¹⁷ Aggregationstest, neuerdings ELISA-Tests verfügbar, die Antikörper gegen Heparin-PF4-Komplexe nachweisen können. **Therapie:** Heparin absetzen, rekombinates Hirudin (Lepirudin), Danaparoid-Natrium (Orgaran)

6 Refraktärzustand (Thrombozytentransfusionen)

Meist durch HLA-Antikörper bedingt.¹⁸ Bei etwa 10–20% der HLA-immunisierten Patienten findet man zusätzlich thrombozytäre Alloantikörper, meist Anti-HPA-1b (Pl(A2)), Anti-HPA-3a (Bak(a)). 'Management': Analyse des Antikörpergemisches (MAIPA Assay), Auswahl von Antigen-negativen Thrombozytenspendern.

7 Pseudothrombozytopenie

Durch Agglutination der Thrombozyten kommt es bei manchen Patienten zu Fehlbestimmungen bei der Thrombozytenzählung, vor allem im EDTA-Blut. Ursache ist ein agglutinierender Antikörper, der mit einem Neoantigen reagiert, das auf der Thrombozytenmembran nach Ca^{++} Entzug entsteht. Seltener 'Satellitismus' (Gruppierung von Thrombozyten um Granulozyten).^{19,20} Daher sollte man bei 'thrombozytopenischen' Patienten ohne klinische Symptomatik vor Einleitung einer Therapie immer eine Pseudothrombozytopenie ausschließen.

Literatur

- [1] von dem Borne AEGK, Verheugt FWA, Oosterhof F, von Riesz E, de la Riviere AB, Engelfriet CP. A simple immunofluorescence test for the detection of platelet antibodies. *British Journal of Haematology* 1978;39:195–207.
- [2] Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Mueller-Eckhardt C. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet reactive antibodies. *Blood* 1987;70:1722–1726.
- [3] Kiefel V. The MAIPA assay and its applications in immunohematology. *Transfusion Medicine* 1992;2:181–188.
- [4] Huisman JG. Immunoblotting: an emerging technique in immunohematology. *Vox Sanguinis* 1986;50:129–136.
- [5] Santoso S, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Immunochemical characterization of the new platelet alloantigen system Br(a)/Br(b). *British Journal of Haematology* 1989;72:191–198.
- [6] Kiefel V, Santoso S, Mueller-Eckhardt C. Serological, biochemical and molecular aspects of platelet autoantigens. *Seminars in Hematology* 1992;29:26–33.
- [7] Eden OB, Lilleyman JS. Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Archives of Disease in Childhood* 1992;67:1056–1058.
- [8] George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3–40.
- [9] Kiefel V, Kroll H, Mueller-Eckhardt C. Neonatale Alloimmunthrombozytopenie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1994;119:1512–1517.
- [10] Kroll H, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Posttransfusionelle Purpura: Klinische und immunologische Untersuchungen bei 38 Patientinnen. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 1993;20:198–204.
- [11] Salama A, Mueller-Eckhardt C. Immune-mediated blood cell dyscrasis related to drugs. *Seminars in Hematology* 1992;29:54–63.

- [12] Shulman NR, Reis DM. Platelet immunology. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors, Hemostasis and thrombosis: principles and clinical practice, Philadelphia: Lippincott. 3rd edition, 1994; 414–468.
- [13] Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Medikamentös induzierte Immunhämozytopenien. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1993;118:113–118.
- [14] von dem Borne AEGK, Pegels JG, van der Stadt RJ, van der Plas-van Dalen CM, Helmerhorst FM. Thrombocytopenia associated with gold therapy: a drug-induced autoimmune disease. British Journal of Haematology 1986;63:509–516.
- [15] Greinacher A, Pötzsch B, Amiral J, Dummel V, Eichner A, Mueller-Eckhardt C. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. Thrombosis and Haemostasis 1994;71:247–251.
- [16] Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. Thrombosis and Haemostasis 1998;79:1–7.
- [17] Greinacher A, Michels I, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia. Thrombosis and Haemostasis 1991;66:734–736.
- [18] Slichter SJ. Mechanisms and management of platelet refractoriness. In: Nance ST, editor, Transfusion medicine in the 1990's, Arlington: American Association of Blood Banks. 1990; 95–179.
- [19] Govoni M, Lodi GL, Menini C. Occurrence of platelet satellitism in blood donors. Vox Sanguinis 1991;61:74.
- [20] Bizzarro N, Goldschmeding R, von dem Borne AEGK. Platelet satellitism is Fc(gamma)RIII (CD16) receptor-mediated. American Journal of Clinical Pathology 1995;103:740–744.