

# Labordiagnose der neonatalen Alloimmun-Thrombozytopenie

## Teil 1: Die Seite der Thrombozyten<sup>1</sup>

Urs Nydegger

Als logische Folge des Beitrags von Prof. Paul Imbach («pipette» Heft 2/2008) dürfte der nun folgende Beitrag das Bild der Thrombozytopenie vervollständigen, ist doch von der labordiagnostischen Warte aus betrachtet die Alloimmunität leichter zu belegen als die autoimmune Form. Die Inzidenz der Thrombozytopenie ( $<150 \times 10^9/L$ ) bei allen Neugeborenen wird zwischen 1 und 4% veranschlagt, was einige Autoren dazu bringt, ein allgemeines vorbeugendes Screening vorzuschlagen [1, 2].

### Nichtimmunologische Gründe der fetalen/neonatalen Thrombozytopenie

Obwohl der Mechanismus der fetalen/neonatalen Thrombozytopenie nicht vollumfänglich verstanden ist, wissen wir, dass eine ungenügende Leistung der Megakaryopoese die wichtigste Ursache ist [3].

Solche Zustände treten im Fall einer Frühgeburt, bei ungenügender intrauteriner Wachstumsentwicklung, bei Asphyxie und kongenitalen Malformationen (TAR Syndrom, Trisomie 21) oder kongenitalen Infektionen und in seltenen Fällen von Amegakaryopoese oder Bernard-Soulier-Syndrom auf.

### Immunologische Gründe der Thrombozytopenie

Die immunologischen Gründe der Thrombozytopenie werden in zwei Hauptgruppen eingeteilt: einerseits alloimmune, andererseits autoimmune Ursachen.

Die neonatale Thrombozytopenie mit immunologischer Ursache trifft man bei 0,3% der Neugeborenen an [3]. Dieser neonatalen alloimmun Thrombozytopenie (NAIT), auch bekannt als alloimmune Thrombozytopenie (AITP) oder fetal/neonatale alloimmune Thrombozytopenie (FNAIT),

**Tabelle 1**

Menschliche Plättchenantigene<sup>2</sup>.

System	Antigen	Alternative Bezeichnung	Glykoprotein	CD
HPA-1	HPA-1a HPA-1b	Zw, PIA	gpIIa	CD61
HPA-2	HPA-2q HPA-2b	Ko	gpIba	CD42b
HPA-3	HPA-3a HPA-3b	Bak	gpIIb	CD41
HPA-4	HPA-4a HPA-4b	Yuk, Pen	gpIIIa	CD61
HPA-5	HPA-5a HPA-5b Dann 6 bis 14	Br, Zav und weitere	gpIIa	CD61
HPA-15	HPA-15a HPA-15b	Gov	CD109	CD109

und dieser autoimmunen Thrombozytopenie (AITP), letztere auch bekannt als idiopathische Thrombozytopenie (ITP) oder Werlhoff'sche Erkrankung, liegt eine immunologische Fehlleistung zugrunde. Ganz allgemein gesehen, werden Alloimmunisierungen gegen Blutzellen mit einer Thrombozytopenie vergesellschaftet sein – einige Autoren sehen hierbei das ungenügende Abräumen zirkulierender Immunkomplexe als hauptsächlichen Störfaktor an.

### Neonatale Alloimmun-Thrombozytopenie

Die neonatale Alloimmun-Thrombozytopenie tritt bei einem von 1500 zufällig ausgewählten Feten bzw. Neugeborenen auf [4]. Sie ist die Konsequenz eines Krankheitsprozesses, bei welchem die Mutter gegen väterliche Antigene auf den fetalen Thrombozyten eine Antikörperantwort hervorbringt, womit ihre eigenen Thrombozyten unbehelligt bleiben. Die letzten beiden Jahrzehnte haben dank immunologischen Laboruntersuchungen, Molekularbiologie und fetalem Ultraschall substantielle Fortschritte in Diagnose und Behandlung der NAIT gebracht. Ein wichtiges Kapitel in der Definition

ist der Spezifität der Plättchenantigene gewidmet, das ich deshalb hier umfassend abhandeln möchte.

Die Thrombozyten-Alloantigene sind auf den Glykoproteinstrukturen IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa und auf CD109 der Plättchenmembran lokalisiert (Tab. 1). Diese Glykoproteine spielen eine wichtige Rolle bei der Adhäsion und der Aggregation von Thrombozyten. Ferner dienen sie als Rezeptoren für spezielle Liganden. Dabei sollte sich der chemisch orientierte Leser bewusst sein, dass mit der Bezeichnung Ligand (lat. *ligare* = binden) nicht etwa eine in der Komplexchemie (Organometallchemie, Metallorganik und Bioorganik) verstandene atomare bzw. molekulare Komponente verstanden wird, sondern im Zusammenhang mit dem Funktionieren unserer Körperzellen der Molekularartyp, mit welchem der Rezeptor eine mehr oder minder lose Verbindung eingeht (Tab. 2).

Auf unseren Plättchen kommen aber auch Antigene vor, die auf anderen Blutzellen ebenfalls präsent sind. Un-

<sup>1</sup> Teil 2 (Die Seite der Immunantwort) folgt in einer späteren Nummer.

<sup>2</sup> Eine komplette Liste wurde publiziert in: Hematology Education 2007; Education Program of EHA, 12 Congr European Hematology Association.

sere eigenen Arbeiten haben schon früh die Vermutung bestätigt, dass auf Thrombozyten die Blutgruppenantigene des AB0-Systems vorkommen [5]. Ferner finden sich auf Plättchen auch HLA-, B- und C-Antigene sowie das Lewis-, das I-, i- und das P-System. Allerdings ist ein Teil der HLA-Antigene auf Plättchen dort zu finden, weil er aus dem umgebenden Plasma absorbiert worden ist, was bei verschiedenen Individuen verschieden stark geschieht. Obwohl einige Erythrozytenantigene und die meisten HLA-Antigene eine Alloantikörperantwort (zweiter Teil) auslösen können, bleibt ihre Rolle bei der Entstehung der NAIT kontrovers. In der Tat gelangen HLA-Antikörper nicht obligat durch die Plazenta, viel eher bleiben sie dort liegen [6]. Hingegen wissen wir, dass eine feto-maternelle AB0-Inkompatibilität mit mütterlicherseits hohen Konzentrationen von IgG-anti-A eine Neugeborenen-Hämolyse in Form eines Icterus auslösen kann, welche schon beim Fetus in Form einer fetalen Anämie beginnen kann. Dieser Vorgang findet seine Entsprechung seitens der Plättchen, welche in Abhängigkeit der Titerstärke bei der Mutter von anti-A, bzw. auch anti-B verschieden stark thrombopenisierend eintreten kann. Das statistische Verhältnis von Kindern mit der AB0-Gruppe A von einer O-Typ-Mutter ist unterproportioniert mit dem Verhältnis in der Bevölkerung, was einige Forscher dazu verleitet hat zu vermuten, dass Anti-A-Antikörper einen Frühabort induzieren würden; diesbezügliche Datenerhebungen sind weiterhin im Gange. Die spezifischen humanen Plättchenantigene (HPA), die bis jetzt für das Auftreten einer NAIT als verantwortlich erkannt wurden, sind ebenfalls in der Tabelle 1 aufgeführt; die Tabelle listet ferner die Glykoproteine, auf denen diese Antigene lokalisiert sind, auf. Die Forscher der Blutbank in Wisconsin, USA, haben bereits Ende der 80er Jahre einen Polymorphismus (TC) bei der DNA-Base 196 des Plättchenantigens GpIIIa ausfindig gemacht [7]. Die Plättchen-Alloantigene

**Tabelle 2**  
Plättchenadhäsionsproteine.

Familie	Zugehörigkeit	CD	Ligand
Integrine	Gpla/Ila	CD49b/20	Kollagen
Zytoadhäsion	gpIib/Ila	CD49b/29	Fibrinogen, Fibronektin, vWF, Vitronektin
Leucinreiche Glykoproteine	gpIba	CD42q	Von-Willebrand-Faktor

**Tabelle 3**  
Frequenzen menschlicher Plättchenantigene als Funktion der ethnischen Zugehörigkeit.

Antigen	Kaukasier	Japaner	Koreaner	Afrikaner	Inder	Indonesier	Han-Chinesen
HPA-1a	97	>99.9	99.5	99.0	99.9	>99.4	>99.9
HPA-1b	28.6	3.7	2.0	16.0	Nicht bekannt	Nb	1.2
HPA-2a	>99.9	Nb	99.0	97.0	Nb	Nb	99.9
HPA-2b	31.2	25.4	14.0	33.0	Nb	Nb	9.6
HPA-3a	80.9	78.9	82.5	85.0	89.3	72.9	83.1
HPA-3b	69.8	70.7	71.5	60.0	Nb	80.7	64.2
HPA-4a	>99.9	99.9	>99.9	100	99.9	>99.4	>99.9
HPA-4b	0.0	1.7	2.0	0.0	0.9	0.6	0.9
HPA-5a	99.0	Nb	>99.9	96.0	Nb	>99.4	99.9
HPA-5b	19.7	Nb	4.5	38.0	4.9	9.3	2.7

PLA1 und PLA2 sind von einem diallelischen Antigenensystem kontrolliert, das auf dem Plättchenfibrinogenrezeptor IIIa lokalisiert ist. 98% der Kaukasier tragen PLA1, das für die NAIT ein sehr wichtiges Antigen ist und auch für die Posttransfusions-Purpura verantwortlich zeichnet. So wird das DNA-Typisieren für den PLA-Phänotyp (HPA-1a) zu einer bei klinischen Fragestellungen wichtigen Analyse, die das Typisieren des Fetus erlaubt und bei den manchmal mit immunologischen Methoden fragwürdig bleibenden Phänotypen von thrombozytopenischen Patienten zusätzliche Präzision erlaubt. Der interessierte Leser mag auf [www.ebi.ac.uk/ipd/hpa](http://www.ebi.ac.uk/ipd/hpa) mehr Informationen finden.

Obwohl man ursprünglich meinte, dass diese spezifischen Antigene nur auf Plättchen bzw. auf deren Präkursoren vorkämen, wurde das Vorliegen GpIIIa-ähnlicher Strukturen, inklusive der Epitopen HPA-1 und HPA-2, auch auf Endothelzellen ([www.endotell.ch](http://www.endotell.ch), eine Firma in Allschwil BL), auf glatten Muskelzellen sowie auf präpu-

tialen Fibroblasten gefunden. Die GpII/IIIa-Strukturen finden sich zusammen mit HPA-5 auch auf Endothelzellen und T-Lymphozyten. Dies ist wahrscheinlich auch der Grund, weshalb ebenfalls Anti-HPA-Antikörper in der Plazenta gebunden bleiben können [8].

Das Verhältnis von Individuen, denen ein definierter HPA-Antigentyp eigen ist, variiert je nach Zugehörigkeit zu einer gewissen Ethnie (Tab. 3). Die internationale Schweiz muss deshalb auf die in Tabelle 3 gelisteten Unterschiede Rücksicht nehmen: Bei Menschen aus dem Kaukasus ist die NAIT häufig dem HPA-1a-System anzulasten. Asiaten wiederum haben sehr häufig HPA-4b, das wir beim Kaukasier gar nicht finden. Also aufgepasst bei der Diagnose der NAIT und beim Aufspüren der involvierten Plättchenantigenspezifität.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Urs E. Nydegger  
Transfusion Therapy Consultancy TTC  
Postfach 784  
3000 Bern  
[info@immune-complex.ch](mailto:info@immune-complex.ch)

**Literatur**

- 1 Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E et al Immune thrombocytopenia working group. Blood 1997; 89:4402–6.
- 2 Kjeldsen-Kragh J, Husebekk A, Killie MK, Skogen B. Is it time to include screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia in the general antenatal health care programme? Transfus Apheresis Sci 2008; 38(3):183–8.
- 3 Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. Pediatr Rs 1996; 40:112–9.
- 4 Porcellijn L. Laboratory diagnosis of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Education European Hematology Assn 2007;1:285–93.
- 5 Julmy F, Achermann F, Schulzki T et al. PLTs of blood group A1 donors express increased surface A antigen owing to apheresis and prolonged storage. Transfusion 2003; 43(10):1378–85.
- 6 Taaning E, Skibsted L The frequency of platelet alloanti-bodies in pregnant women and the occurrence and management of neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. Obst Gynecol Surv 1990;45:521–55.
- 7 Newman PJ, Derbes RS, Astr RH The human platelet alloantigens P1A1 and P1A2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. J Clin Invest 1989;83:1778–81.
- 8 van Gils JM, Stutterheim J, van Duijn TJ et al. HPA-a1 alloantibodies reduce endothelial cell spreading and monolayer integrity. Mol Immunol 2009;46(3): 406–15.



Welche Aussage ist richtig?

- A Die Anti-HPA-Antikörper sind plazentagängig.
- B Die Anti-HPA-Antikörper weisen eine Kreuzreaktion mit dem AIDS-Virus auf.
- C In der Bezeichnung anti-HPA heisst das A: Antikörper.
- D Die anti-HPA-Antikörper werden in der Plazenta absorbiert.
- E Das Vorliegen von HPA-Allotyp-Varianten induziert eine allergische Dermatitis.

Welche Aussage ist *falsch*?

- A Das ABO-Blutgruppensystem kommt auch auf menschlichen Erythrozyten vor.
- B Das ABO-Blutgruppensystem kommt auch in der Niere vor und nicht nur auf Erythrozyten.
- C Das ABO-Blutgruppensystem muss bei Thrombozytentransfusionen nicht berücksichtigt werden.
- D Das ABO-Blutgruppensystem kommt bei Japanern nicht vor.
- E Transplantation solider Organe ist ABO-Typ-abhängig.

Die Antworten finden Sie im Internet unter [www.sulm.ch/pipette.html](http://www.sulm.ch/pipette.html).

Quelle proposition est juste?

- A Les anticorps anti-HPA passeront le placenta.
- B Les anticorps anti-HPA expriment une réaction croisée avec le virus du SIDA.
- C La lettre A dans la désignation anti-HPA veut dire: anti-corps.
- D Les anti-HPA ne passent pas le placenta.
- E Les différences allotypiques HPA causent une dermatite allergique.

Quelle phrase est *fausse*?

- A Le système ABO se trouve sur les hématies de l'homme.
- B Le système ABO se trouve aussi sur le tissu rénal mais non seulement sur les hématies.
- C Le système ABO ne doit pas être respecté dans la transfusion plaquettaire.
- D Le système ABO ne se trouve pas chez les Japonais.
- E La transplantation d'organes solides dépend du système ABO.

Vous trouverez les réponses sur internet sous [www.sulm.ch/pipette.html](http://www.sulm.ch/pipette.html).