

Trombocita és granulocita antigének HLA rendszer

Dr. Földi Éva
OVSz Szegedi RVK
fodi.eva@ovsz.hu



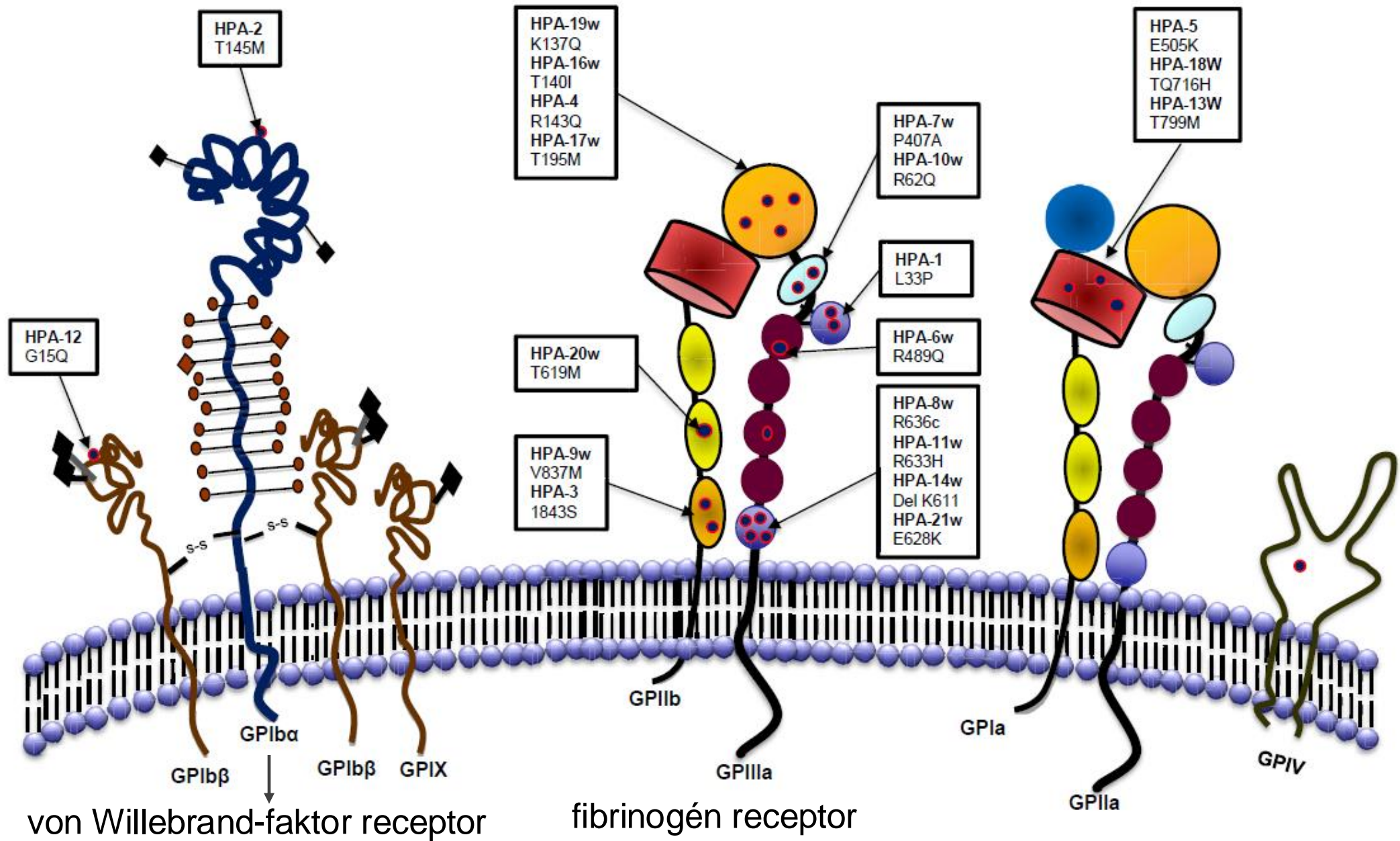
Trombocita antigének

- AB0 antigének:
 - Számuk jóval kevesebb a thr-on (néhány 10^6)
 - A membrán része, valamint a plazmából is abszorbeálódik
 - AB0 inkompatibilis thr-k a keringésben csökkent túlélést mutatnak
- Egyéb vörösvérsejt antigének:
 - P, Lewis, I antigének
 - Más vércsoportrendszer nincs jelen

Trombocita specifikus antigének

- HPA (=human platelet antigen) rendszer
- Összesen 24 antigén (specifikus antitestekkel azonosítva)
- 6 biállélikus rendszer (HPA-1, -2, -3, -4, -5, -15)
 - a antigén: a gyakori allél (major gén) terméke
 - b antigén: a ritka allél (minor gén) terméke
 - A minor gének homozigóta formában való előfordulása <0,2%
 - w antigén: ha csak az egyik antigént sikerült kimutatni
- A legtöbb HPA antigén a trombocita glikoprotein IIb/IIIa-n található

System	Antigen	Gyakoriság	Glycoprotein
HPA-1	HPA-1a	98%	GPIIIa
	HPA-1b	27%	
HPA-2	HPA-2a	>99%	GPIb ^a
	HPA-2b	13-15%	
HPA-3	HPA-3a	85%	GPIIb
	HPA-3b	63-70%	
HPA-4	HPA-4a	~100 %	GPIIIa
	HPA-4b	0%*	
HPA-5	HPA-5a	99%	GPIa
	HPA-5b	20%	
	HPA-6bw		GPIIIa
	HPA-7bw		GPIIIa
	HPA-8bw		GPIIIa
	HPA-9bw		GPIIb
	HPA-10bw		GPIIIa
	HPA-11bw		GPIIIa
	HPA-12bw		GPIb ^b
	HPA-13bw		GPIa
	HPA-14bw		GPIIIa
HPA-15	HPA-15a		CD109
	HPA-15b		CD109
	HPA-16bw		GPIIIa





Trombocita ellenes antitestek

- Szerepük a következő kórképek kialakításában van:
 - Trombocita refrakter állapot
 - Fetális és neonatális alloimmun trombocitopénia (FNAIT)
 - Autoimmun trombocitopéniás purpura (ITP)
 - Gyógyszer indukálta immun trombocitopénia
 - Poszttranszfúziós purpura (PTP)
 - Lázás, nem hemolitikus transzfúziós reakció (NHLTR)
- Leggyakrabban az anti-HPA-1a fordul elő



Granulocita antigének

- ABO és I antigének
- HLA antigének – csak az I. osztályú
- HNA (human neutrophil-specific antigen) rendszer:
 - HNA-1 három antigént tartalmaz
 - A többi rendszerénél csak egy antigén tulajdonságot sikerült kimutatni

Table 13.1 ISBT Human Neutrophil Antigen (HNA) nomenclature.

Antigen system	Antigens	Location	Former name	Alleles
HNA-1	HNA-1a	Fc γ RIIIb	NA1	<i>FCGR3B</i> *1
	HNA-1b	Fc γ RIIIb	NA2	<i>FCGR3B</i> *2
	HNA-1c	Fc γ RIIIb	SH	<i>FCGR3B</i> *3
HNA-2	HNA-2a	CD177 (NB1 gp)	NB1	<i>CD177</i> *1
HNA-3	HNA-3a	70–95 kD gp	5b	<i>SLC44A2</i> *1
	HNA-3b	80–100 kD gp	5a	<i>SLC44A2</i> *2
HNA-4	HNA-4a	CD11b (CR3)	Mart ^a	<i>CD11B</i> *1
HNA-5	HNA-5a	CD11a (LFA-1)	Ond ^a	<i>CD11A</i> *1

CR3, C3bi receptor; gp, glycoprotein; HNA, human neutrophil antigen; ISBT, International Society of Blood Transfusion; LFA-1, leukocyte function antigen-1. Source: Adapted from Wang *et al.* 2009. Reproduced with permission of Elsevier.



Granulocita ellenes antitestek

- Kapcsolódó kórképek:
 - Autoimmun neutropénia
 - Újszülöttkori alloimmun neutropénia
 - Lázás, nem hemolitikus transzfúziós reakció (NHLTR)
 - TRALI – transzfúzióhoz társult akut tüdőkárosodás
 - Transzfúzióhoz kapcsolt alloimmun neutropénia



HLA (humán leukocita antigén) rendszer

- MHC =major histocompatibility complex
- Nagy terjedelmű génszakasz kódolja, szorosan kapcsolt génlokuszokban elhelyezkedő géncsaládokkal – nagyfokú polimorfizmus jellemzi
 - **MHC I., III., II.** osztályt kódoló szakaszok jól elkülönülnek
 - Intermediér módon öröklődnek
- Feladatuk:
 - Immunológiai felismerés, immunválasz szabályozása – pl.:T-sejt dependens antigén prezentáció
 - Szöveti sejtek, fehérvérsejtek antigénjei

HLA rendszer

- (MHC) I. osztály:
 - HLA – A, -B, -C (klasszikus antigének)
 - HLA – F, -G, -E (nem klasszikus antigén)
- (MHC) II. osztály:
 - HLA – DR, -DQ, -DP (klasszikus antigének)
 - HLA – DM, -DO (nem klasszikus antigének)
- (MHC) III. osztály:
 - Komplement rendszer faktorai
 - Hősokkfehérje
 - Tumor nekrozis faktor

	HLA-	Allélek száma	Antigének száma
MHC I. osztály	A	349	24
	B	627	50
	C	182	9
	E	5	
	F	2	
	G	15	
MHC II. osztály	DRB	394	17
	DRA	3	-
	DRB3	41	1
	DRB4	13	1
	DRB5	18	1
	DQB1	61	6
	DQA1	28	-
	DPB1	116	6
	DPA1	22	-



HLA rendszer

- I. osztályú HLA antigének:
 - Minden szöveti sejten jelen vannak, kivéve ivarsejtek és trophoblast
 - Az endogén eredetű peptid antigének bemutatásában vesznek részt a (CD8+) citotoxikus T sejteknek
 - Oldható formában a plazmában is megjelennek



HLA rendszer

- II. osztályú HLA antigének:
 - Aktivált B limfocitákon, ill. antigén bemutatást végző makrofág és dendritikus sejteken jelennek meg
 - Az exogén eredetű peptideket prezentáló sejtek (APC-k) és a (CD4+) T-helper sejtek közötti folyamatok szabályozásában vesz részt



HLA rendszer jelentősége

- Minden ember egyediségét jelentik
 - A gének nagyfokú polimorfizmusa, blokkokban történő öröklődése és a génvariánsok lehetséges nagyszámú kombinációja miatt
 - Származás megállapítási vizsgálatok
- HLA immunizáció – a készítmények fvs szennyezettsége anti-HLA antitest megjelenését okozhatja
 - NHLTR
 - Trombocita refrakter állapot
 - FNAIT
 - TRALI (transzfúzióhoz társuló akut tüdőkárosodás)
- TA-GVHD (transzfúzió asszociált GVHD)
- HSCT – elsődleges donorszelekciós szempont

HLA rendszer jelentősége

- OVSz Transzplantációs Immungenetikai Laboratóriuma végzi a HLA-val kapcsolatos vizsgálatokat:
 - szolid szerv transzplantációja előtt
 - hemopoetikus őssejttranszplantáció előtt
 - donor specifikus antitest meghatározás a transzplantációt követően
 - betegség asszociált HLA típus meghatározás
 - Coeliakia, rheumatoid arthritis, Bechterew kór, Behcet kór, narcolepszia
- Vizsgálatigénylő lapok az OVSz honlapján elérhetőek:
<https://www.ovsz.hu/hu/transzplantacios-immungenetikai-laboratorium>



Trombocita refrakter állapot

- Politranszfundált betegek 20-70%-nál kialakul
 - Általában onkohematológiai betegek körében
- Két egymást követő thr transzfúzió után sincs thr szám emelkedés, ill. nincs vérzéscsillapító hatás
- CCI számolása
- Immunológiai és nem immunológiai okok egyaránt fennállhatnak, akár egyidejűleg is

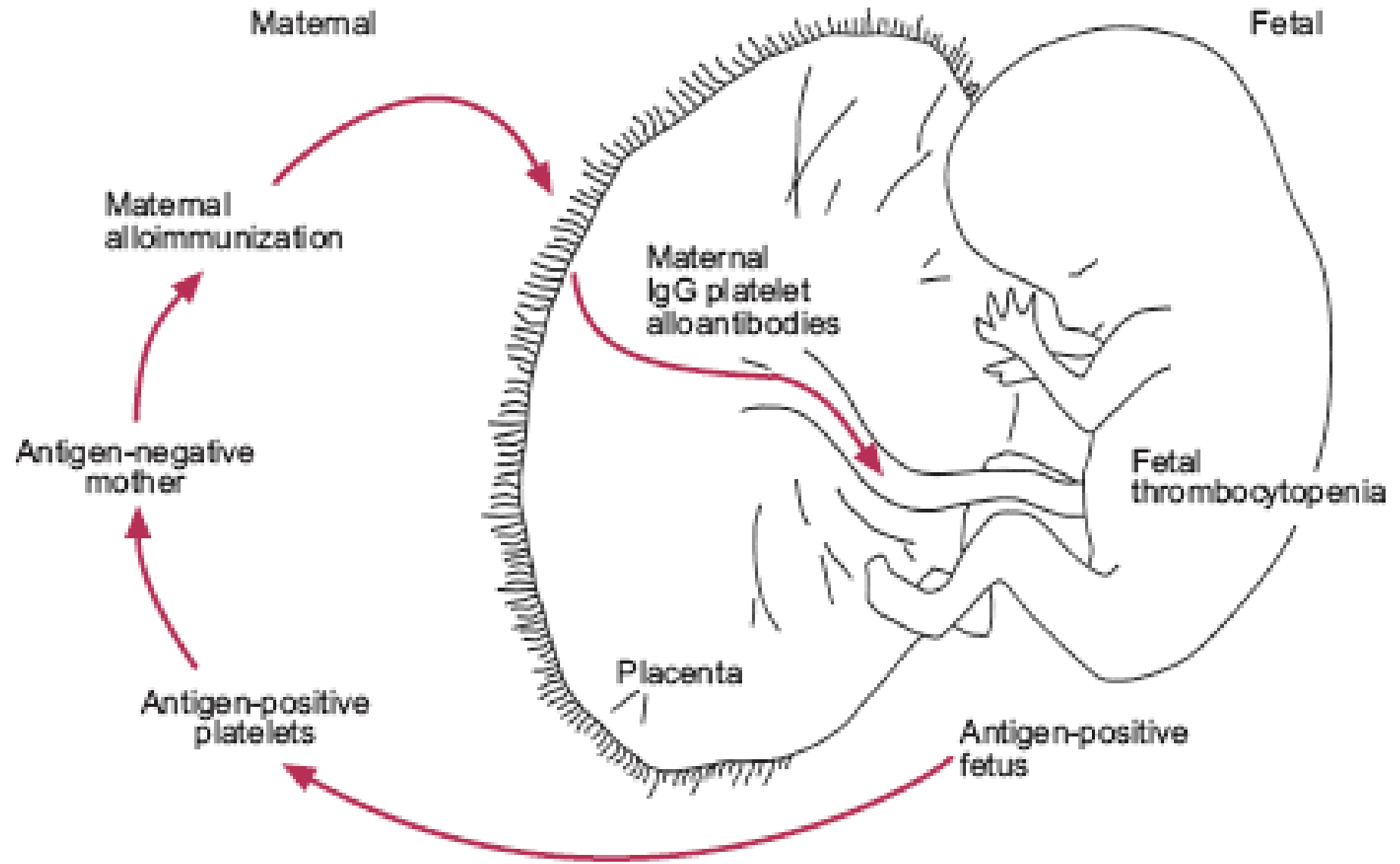
Trombocita refrakter állapot

- Immunológiai ok
 - HLA ellenes antitest (>90%)
 - Thr ellenes allo- vagy autoantitest
 - Gyógyszer indukálta thr ellenes antitest
- Nem immunológiai ok
 - Aktív vérzés
 - Láz, sepsis
 - Splenomegália
 - DIC
 - TTP
 - Masszív transzfúzió
 - Gyógyszerhatások

Fetális és neonatális alloimmun trombotocitopénia

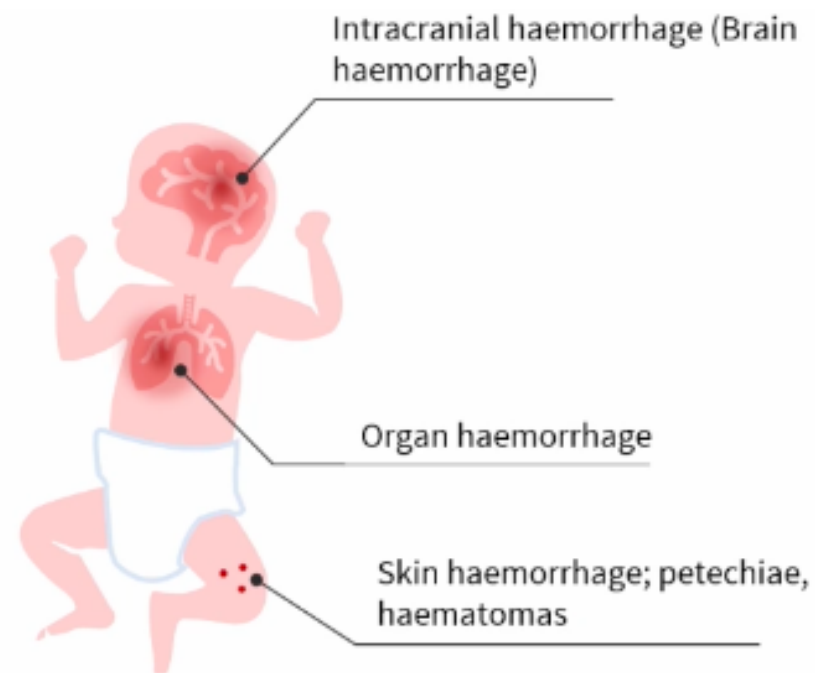
- a magzat/újszülött vérlemezkéinek (és egyéb sejtjeinek) destrukciója a placentán átjutó anyai eredetű, trombotocita antigének ellen irányuló alloantitestek miatt alakul ki
- potenciálisan életveszélyes állapot
 - mortalitás 10%
- gyakoriságát tekintve 1000 újszülöttről egyet érint
- DE! az érett újszülöttek súlyos thrombocytopeniájának és intrakraniális vérzésének leggyakoribb oka

FNAIT patomechanizmus



Fetális és neonatális alloimmun trombocitopénia

- nincs rutin szűrővizsgálat
 - felismerése általában csak a vérzés jeleinek észlelésekor történik meg a terhesség alatt vagy a születés után közvetlenül
- a vérzéses tünetek változatos lehetnek:
 - petechia, purpura
 - szervi vérzés pl.: tüdő, gasztrointestinális
 - intrakraniális vérzés: általában már in utero, halálhoz (mortalitás 30%) vagy súlyos neurológiai károsodáshoz vezethet
- a trombocitopénia súlyos, a vérlemezkeszám 30 G/l alatti
- már az első terhesség során kialakul



Neonatális trombocitopénia differenciáldiagnózisa

Perinatális hipoxémia

Placenta elégtelenség

Szepszis

Nekrotizáló enterocolitis

TORCH fertőzések (Toxoplasma -- Rubeola -- Cytomegalovirus - Herpes simplex)

Anyai droghasználat

Terhességi hipertónia

Autoimmun/alloimmun ok

DIC

Veleszületett szívbetegség

Veleszületett anyagcserezavarok

Genetikai és Kromoszóma rendellenességek

Hemangióma

Kasabach-Meritt szindróma

FNAIT-ot okozó antitestek

- **Anti-HPA antitestek:**

- A kaukázusi populáció

- 72-74% HPA- 1aa
- 24-26% HPA-1ab
- 2% HPA-1bb

- A legtöbb esetben az FNAIT-ot az anti-HPA-1a antitest okozza

- Fetomaternalis inkompatibilitás: HPA-1bb homozigóta terhes + HPA-1a pozitív magzat
- Az anti-HPA-1a alloantitestek több mint 90%-a a HLA-DRB3*01:01-pozitív nőknél keletkezik

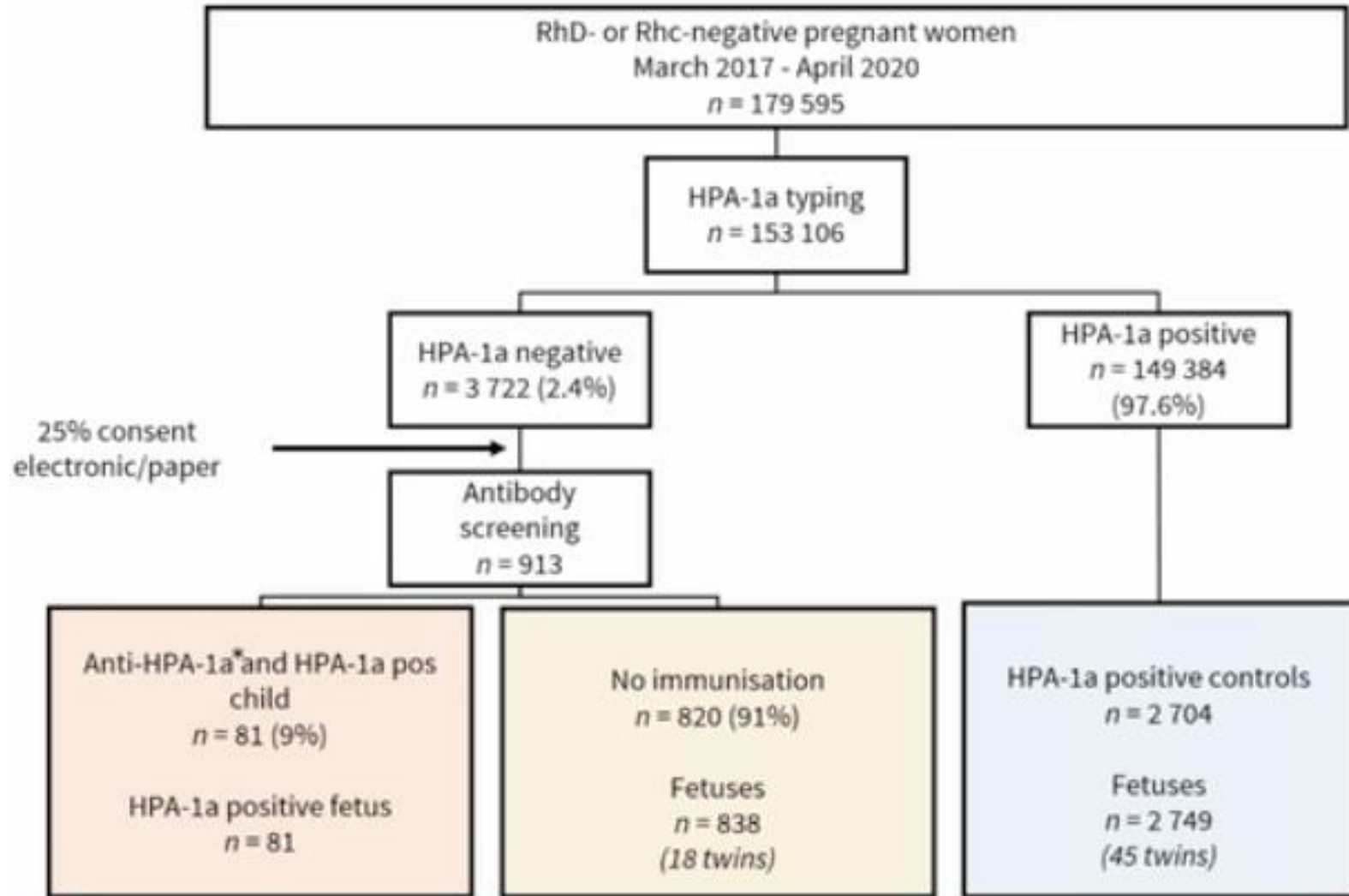
FNAIT-ot okozó antitestek

- További, FNAIT-ot okozó anti-HPA antitestek:
 - anti-HPA-5b
 - anti-HPA-1b
 - anti-HPA-3a
 - anti-HPA-3b
 - anti-HPA-15a
 - anti-HPA-9b (legkevésbé gyakori)
 - ázsiaiak esetében anti-HPA-4a

FNAIT-ot okozó antitestek

- HLA ellenes antitestek
 - A trombitopénia általában kevésbé súlyos
 - Az OVSz KMRVK laboratóriumában 2011 és 2014 között összesen 101 FNAIT gyanús esetben végzetek kivizsgálást
 - 50 pozitív teszt eredmény:
 - 19 esetben HPA antitest (13 anti-HPA-1a, 5 anti-HPA-5b, 1 anti-HPA-1b)
 - 21 esetben HLA antitest (5 esetben egyidejűleg volt detektálható HPA és HLA) ellenes antitest
 - 7 esetben nem specifikus pozitivitás
 - 3 esetben autoantitest
- AB0 antitestek
 - magas titerű reguláris anti-A és/vagy anti-B szintén okozhat trombocita destrukciót

Kohorsz vizsgálat, Hollandia, 2017 és 2020 között

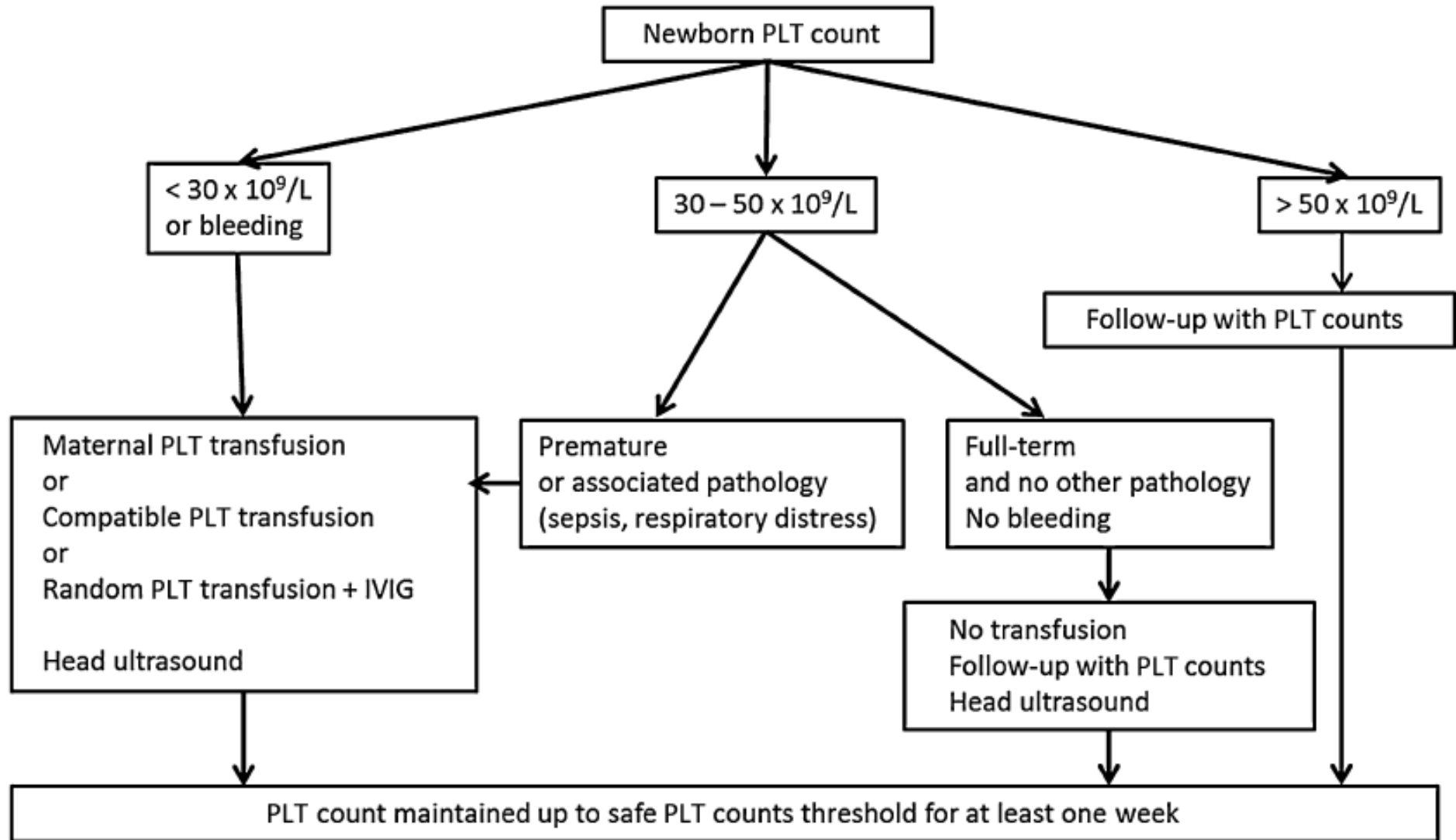


- A HPA-1a tipizálást a terhesség 27. hetében végezték
- A terhes nők 2,43%-a HPA-1a negatív volt
- Adatgyűjtés a HPA-1a negatív és pozitív terhesek 1:3 arányú csoportjából történt
- A HPA-1a negatívak esetén trombotocita ellenes antitestszűrés, HLA-DRB3*01:01 tipizálás és magzati HPA-1a antigén meghatározást végeztek

Kohorsz vizsgálat, Hollandia, 2017 és 2020 között

- Anti-HPA-1a antitestet 85 terhességben mutattak ki:
 - 82 esetben a magzat HPA-1a-pozitív volt (Egy terhességet kizártak IVIg kezelés miatt)
 - Egy gyermeknél súlyos FNAIT (súlyos intrakraniális vérzés in utero)
 - Három gyermeknél enyhe FNAIT (két esetben hematoma és egy esetben nyálkahártya vérzés) zajlott
 - az anti-HPA-1a már a 27.héten detektálható volt az első terhességek nagy részénél
- A klinikailag kimutatható, súlyos anti-HPA-1a okozta FNAIT előfordulása 2,6 volt 100 000 terhességre vetítve
- Koraszülés, alacsonyabb születési súly és hipertóniás rendellenességek gyakrabban fordultak elő HPA-1a immunizált terhességekben
 - A HPA-1a-immunizált terhességekből származó gyermekek 15%-a (12/81) koraszülöttként született (<37 terhességi hét), szemben a HPA-1a-pozitív nők gyermekeinek 5%-ával (132/2749)
 - Az immunizált terhességből származó újszülöttek születési súlyának medián percentilise 0,46 volt, szemben a HPA-1a-pozitív nők újszülöttjeinek 0,52 értékével
 - A terhesség alatti hipertónia az immunizált esetek 11%-ában (9/81) fordult elő, szemben a HPA-1a pozitív terhes nők 4%-ával (120/2704)

FNAIT - Újszülött ellátása



FNAIT - További teendők

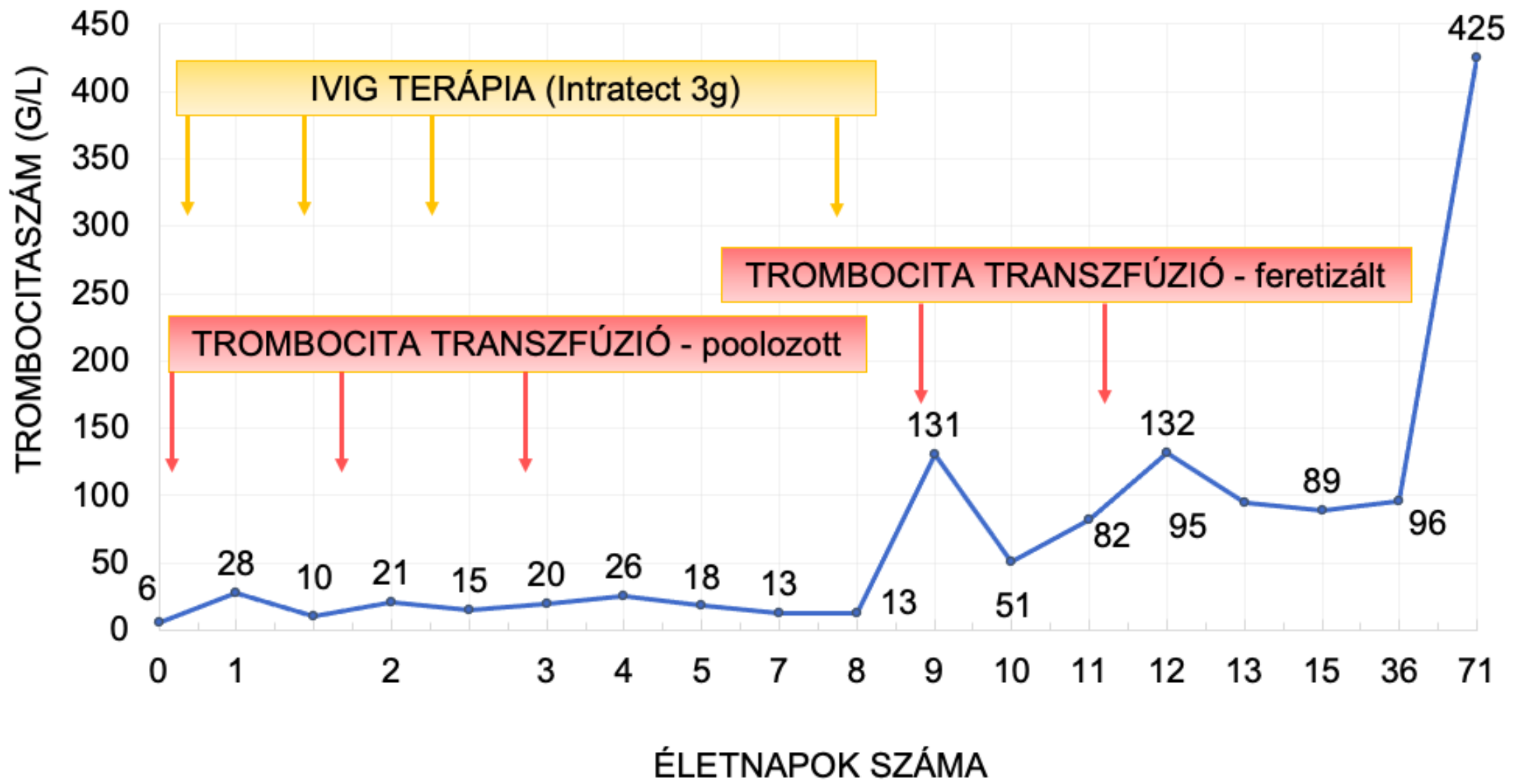
- Az édesanya és újszülött transzfúziós javaslatának felállítása
- A család genotipizálása
 - anya, apa és a gyermek HPA genotípusának meghatározása
 - az eredmények ismerete a következő terhesség szempontjából fontos

FNAIT - A következő terhesség

- Transzfuziológiai teendők:
 - Trombocita-szerológiai vizsgálat a 20. héttől javasolt havonta
 - Ha van kimutatható antitest, akkor titer vizsgálat is készül
- Nőgyógyászati
 - Szoros UH követés
 - Intrakraniális vagy egyéb szervi vérzés szűrésére
- IVIG kezelés
 - 0,5g/kg- 2g/kg IVIG hetente a 20. vagy 24 .héttől a szülésig (98,7%-ban effektív az ICH megelőzésében)
 - Az elfogadott leggyakoribb dózis: 1g/kg hetente a szülésig (kevesebb a mellékhatás)
- Programozott szülés (császármetszés)

FNAIT - Eset 1.

- Édesanya problémamentes, első terhessége
 - 39. gesztációs hétre született (pvn, 3270 g, Apgar 9-10) érett újszülött
 - Egy órás életkorban az újszülöttnél az arc lividségét, testszerte petechiákat, purpurát észleltek
 - A vérkép súlyos trombocitopéniát (6 G/L) igazolt
- Az újszülött vérlemezkeszáma az IVIG terápia mellett a poolozott, szűrt, irradiált trombocita transzfúziókkal tartósan nem érte el a 20 G/L feletti értéket
- A trombocita-ellenes antitestszűrés nagy titerű, **anti-HPA-1a** jelenlétét valószínűsítette



FNAIT - Eset 1.

- Genotipizálás eredménye:

	HPA-1	HPA-2	HPA-3	HPA-4	HPA-5	HPA-15
Újszülött	HPA-1ab	HPA-2aa	HPA-3ab	HPA-4aa	HPA-5ab	HPA-15ab
Anya	HPA-1bb	HPA-2aa	HPA-3ab	HPA-4aa	HPA-5ab	HPA-15bb
Apa	HPA-1aa	HPA-2aa	HPA-3ab	HPA-4aa	HPA-5ab	HPA-15ab

A következő terhesség esetén az FNAIT manifesztációja 100%-ban várható.

FNAIT - Eset 2.

- Édesanya első terhessége során a 37+1 gestációs héten kóros CTG miatt sürgős császármetszés
- Az újszülött (2750 g, Apgar 1-3-7) keringés- és légzéstámogatásra szorult, 2 órás életkorban görcstevékenységet észleltek, illetve masszívan véres gyomortartalom miatt vérkép vizsgálat történt
- A trombocitaszám 64 G/L volt
- 72 óráig hypotermiás kezelést alkalmaztak
- Az 5. életnapon elvégzett MR vizsgálat multiplex intrakraniális vérzést véleményezett
- A trombocita-szerológiai kivizsgálás egyértelmű anyai, HPA ellenes antitestet nem mutatott ki, de az anya-apa és anya-gyermek trombocita keresztpróbák pozitív eredményűek voltak
- Az újszülött 3 napig IVIG terápiában részesült, melyre trombocitaszáma emelkedni kezdett, legalacsonyabb értéke 17 G/L volt

FNAIT - Eset 2.

- Genotipizálás eredménye:

	HPA-1	HPA-2	HPA-3	HPA-4	HPA-5	HPA-15
Anya	HPA-1ab	HPA-2aa	HPA-3aa	HPA-4aa	HPA-5aa	HPA-15aa
Apa	HPA-1aa	HPA-2aa	HPA-3bb	HPA-4aa	HPA-5aa	HPA-15ab

- Édesanya második terhessége IVIG terápia mellett zajlott
 - A 24. és 37. gestációs hét között 13 alkalommal, 1g/kg dózisba
 - Programozott szülés a 37. terhességi héten
 - Az újszülött egészségesen (3180 g) született, trombocitaszáma 392 G/L, egy hetes korában 525 G/L volt

FNAIT - Eset 2.

- Genotipizálás eredménye:

	HPA-1	HPA-2	HPA-3	HPA-4	HPA-5	HPA-15
Anya	HPA-1ab	HPA-2aa	HPA-3aa	HPA-4aa	HPA-5aa	HPA-15aa
Apa	HPA-1aa	HPA-2aa	HPA-3bb	HPA-4aa	HPA-5aa	HPA-15ab
Első gyermek	HPA-1aa	HPA-2aa	HPA-3ab	HPA-4aa	HPA-5aa	HPA-15aa
Második gyermek	HPA-1ab	HPA-2aa	HPA-3ab	HPA-4aa	HPA-5aa	HPA-15ab



Újszülöttkori alloimmun neutropénia

- Antitestek:
 - anti-HNA-1a, anti-HNA-1b, anti-HNA-2a
 - Átjutva a placentán, károsítják a magzati fehérvérsejteket
- Az abszolút neutrophil szám alacsony (100-200/ μ l) – életet veszélyeztető lehet
- Kezelése: antibiotikumok, IVIG, G-CSF

Nem hemolitikus lázas transzfúziós reakció (NHLTR)

- A beteg testhőmérséklete a transzfúzió alatt vagy azt követően 2-8 órán belül megemelkedik
 - testhő $> 1-1,5$ °C-kal nő (\pm hidegrázás, fejfájás, hányinger, rossz közérzet)
 - transzfúziók leggyakoribb mellékhatása
 - összes transzfúzió 0,5-1%-ánál
 - trombocita transzfúziók 20-30%-ánál
- Oka:
 - immunogén – endogén citokinhatás
 - nem immunogén – exogén citokinhatás
- Kezelése:
 - lázcsillapítás
 - második NHLTR után szűrt vérkészítmények adása javasolt
 - ismétlődésének az esélye 1:8

Transzfúzióval kapcsolatos akut tüdőkárosodás (TRALI = Transfusion-related acute lung injury)

- a transzfúzió alatt vagy azt követően 6 órán belül hirtelen fellépő (új) akut, légzési elégtelenség
 - száraz köhögés, dyspnoe, tachypnoe, tüdőödéma
- bármilyen plazmatartalmú vérkészítmény okozhatja
 - donor at (anti-HLA-I-II vagy anti-HNA(-1a,-3a))
- Kezelés: O₂ terápia, a betegek általában intenzív terápiás ellátásra szorulnak
- Megelőzés:

**WHY DON'T ANTS
GET SICK?**



**BECAUSE THEY HAVE
LITTLE ANTY BODIES.**