

Immunhämatologie

Grundlagen und klinische Anwendung

Antrittsvorlesung zum Abschluss des
Habitationsverfahrens an der Universität Ulm

Willy A. Flegel

Abt. Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm
DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Institut Ulm

27. Mai 2002, 8.15 Uhr, großer Hörsaal, Medizinische Klinik

A black and white scanning electron micrograph (SEM) of numerous red blood cells (erythrocytes). The cells are shown in various orientations, highlighting their characteristic biconcave disc shape. The central depression is clearly visible on many cells, and the overall texture of the cell surfaces appears granular. The background is dark, making the lighter-colored cells stand out.

Immunhämatologie

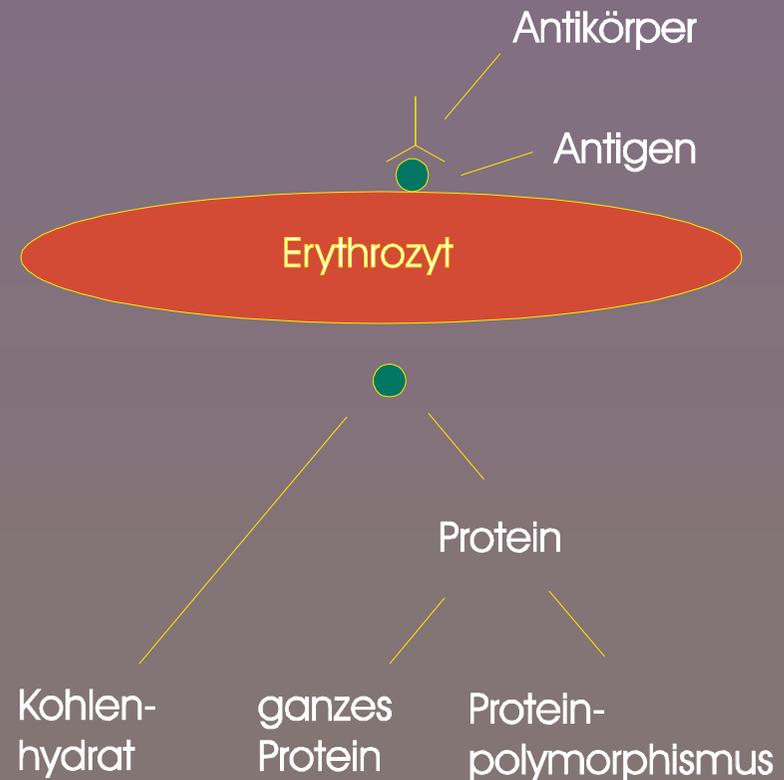
klinische Aspekte von Allo- und Autoantikörpern
gegen Antigene von Blutzellen

Blutgruppenserologie

Antigene der Erythrozyten und korrespondierende Antikörper

Molekulare Basis von Blutgruppen-Antigenen

- Kohlenhydrat
 - z. B. AB0
- Ganzes Protein
 - z. B. Antigen D, Xg(a)
- Proteinpolymorphismus
 - z. B. Rhesus CcEe
 - Kell
 - Duffy
 - Kidd



Strukturdeterminanten von Blutgruppen-Antigenen

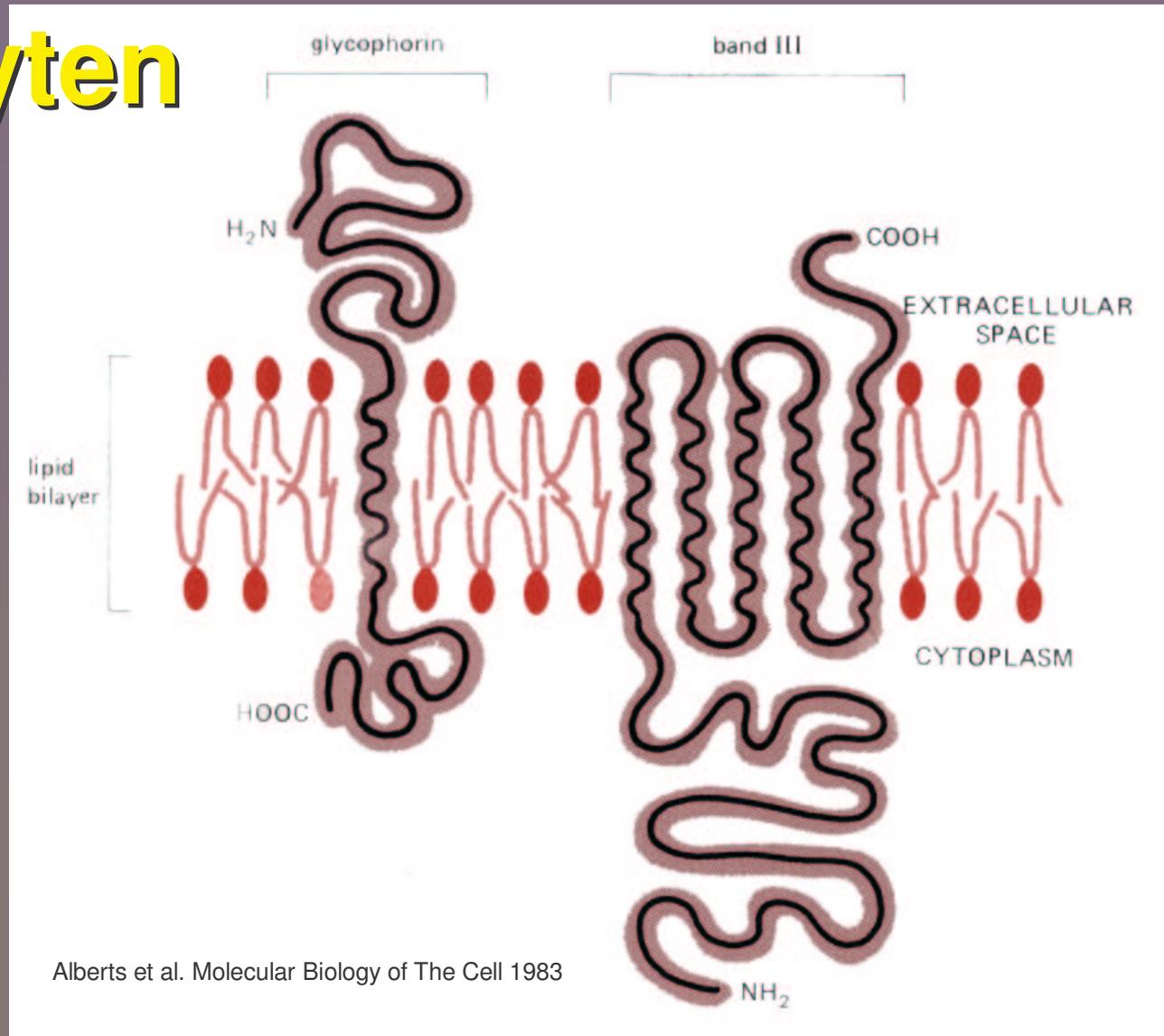
- Kohlenhydrate

- AB0
 - A, B, H
- Lewis
 - Le(a), Le(b)
- P
 - P1

- Proteine

- Rhesus
 - C, c, D, E, e
- Kell
 - K, k
- MNSs
 - M, N, S, s
- Duffy
 - Fy(a), Fy(b)
- Kidd
 - Jk(a), Jk(b)
- Lutheran
 - Lu(a), Lu(b)

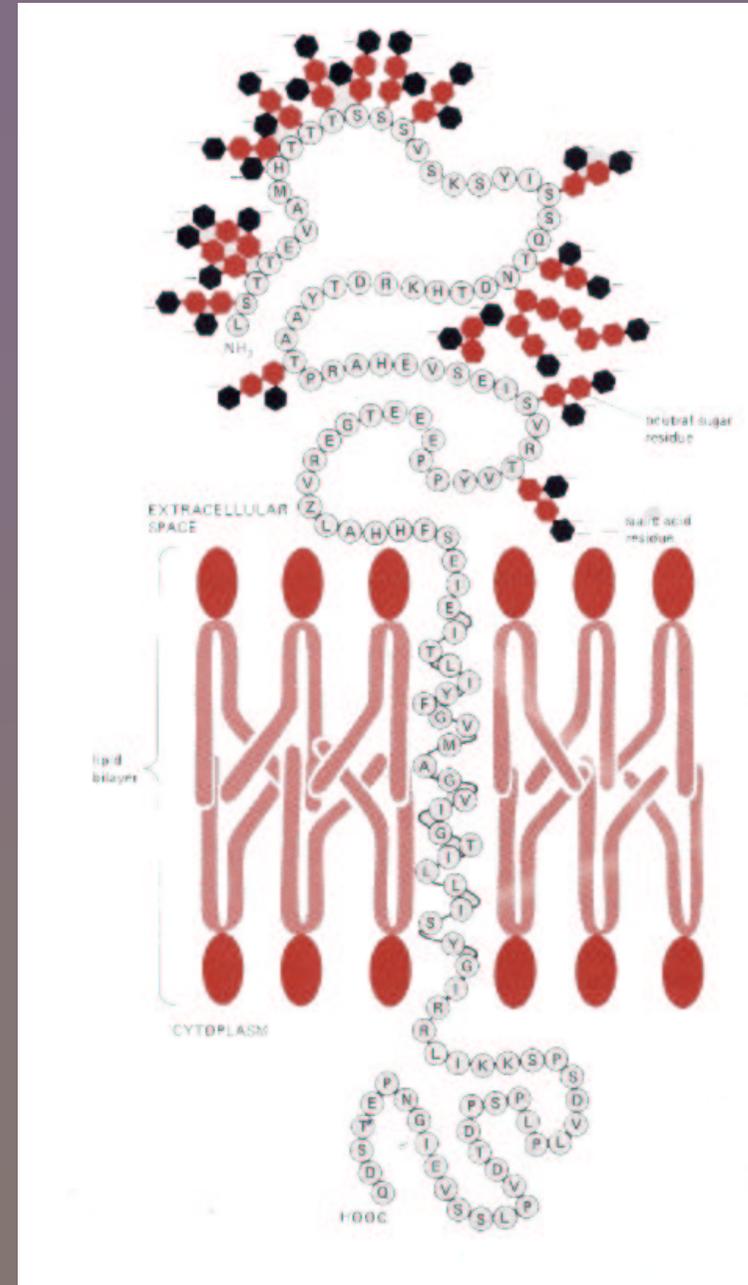
Transmembranäre Proteine des Erythrozyten



Glykophorin

„single pass
transmembrane
protein“

Alberts et al. Molecular Biology of The Cell 1983



Gen und Antigen

- Gen (DNA)



- RNA



- Glykosyltransferase



- Kohlenhydrat = Antigen

- Gen (DNA)

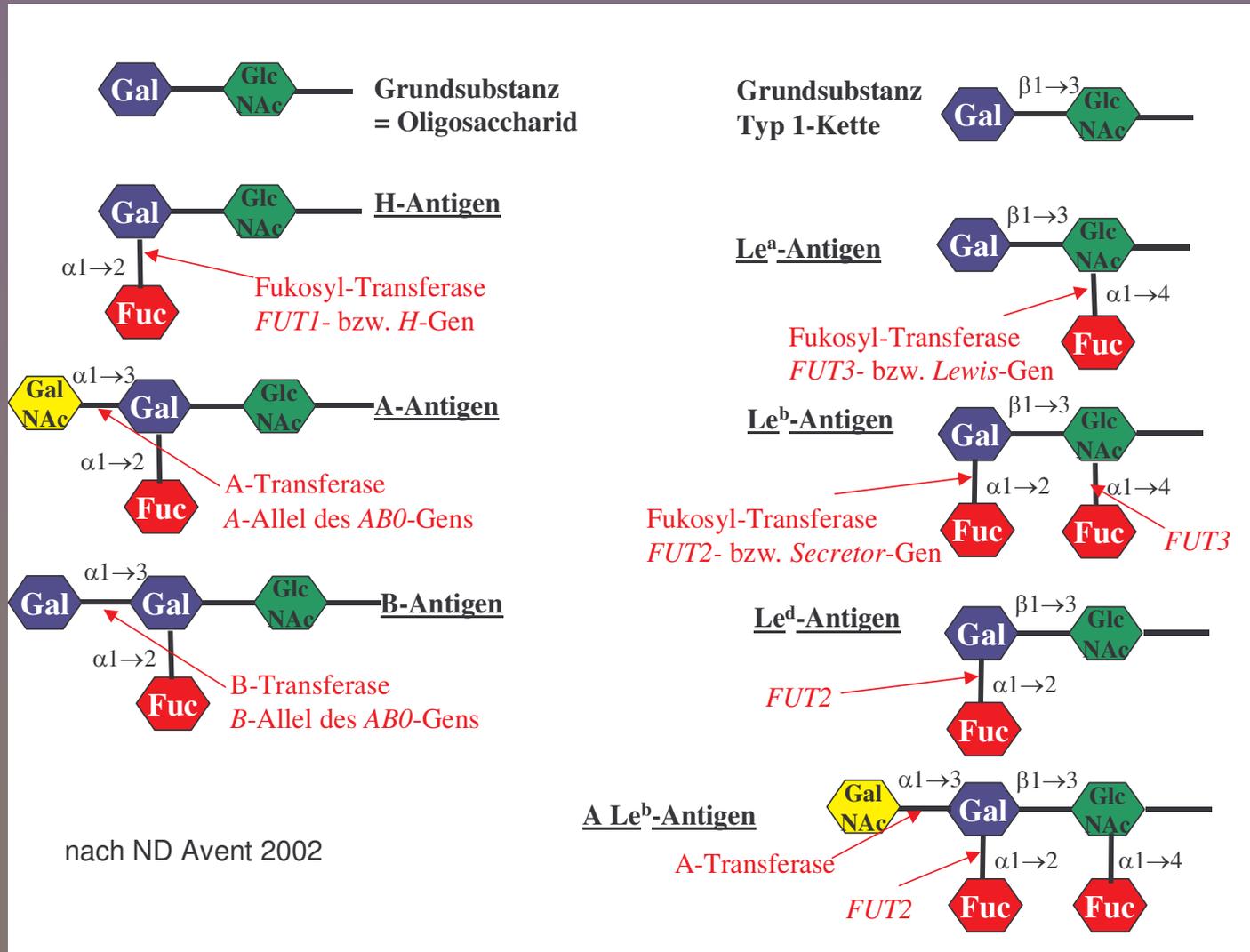


- RNA



- Protein = Antigen

AB0- und Lewis-Blutgruppe



Isoagglutinine*

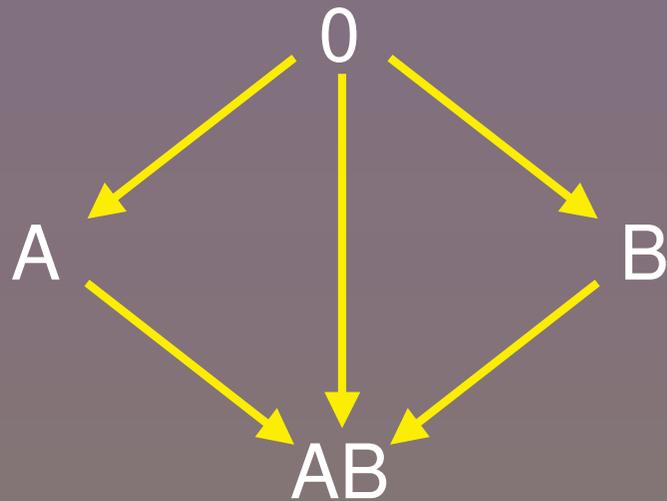
Jede AB0-Blutgruppenbestimmung erfordert Antigene und dazu passende Isoagglutinine

Blutgruppe	Antigene auf Erythrozyten	Antikörper im Serum
0	keine	anti-A + anti-B
A	A	anti-B
B	B	anti-A
AB	AB	keine

* Reguläre (immer vorhandene) Allo-Antikörper

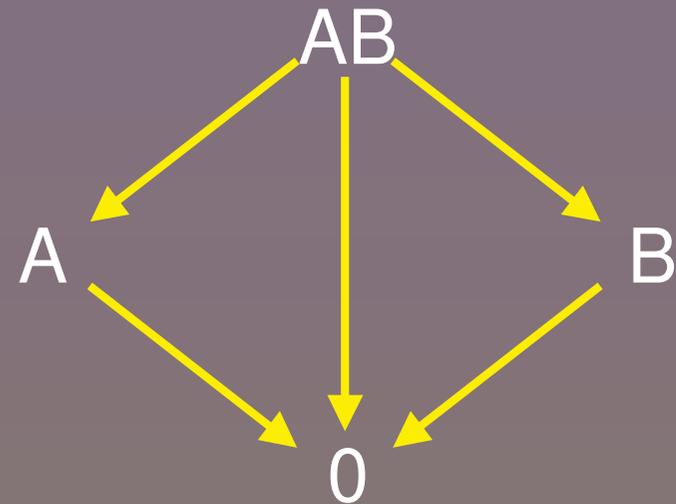
AB0-Kompatibilität von Blutkomponenten

Erythrozyten



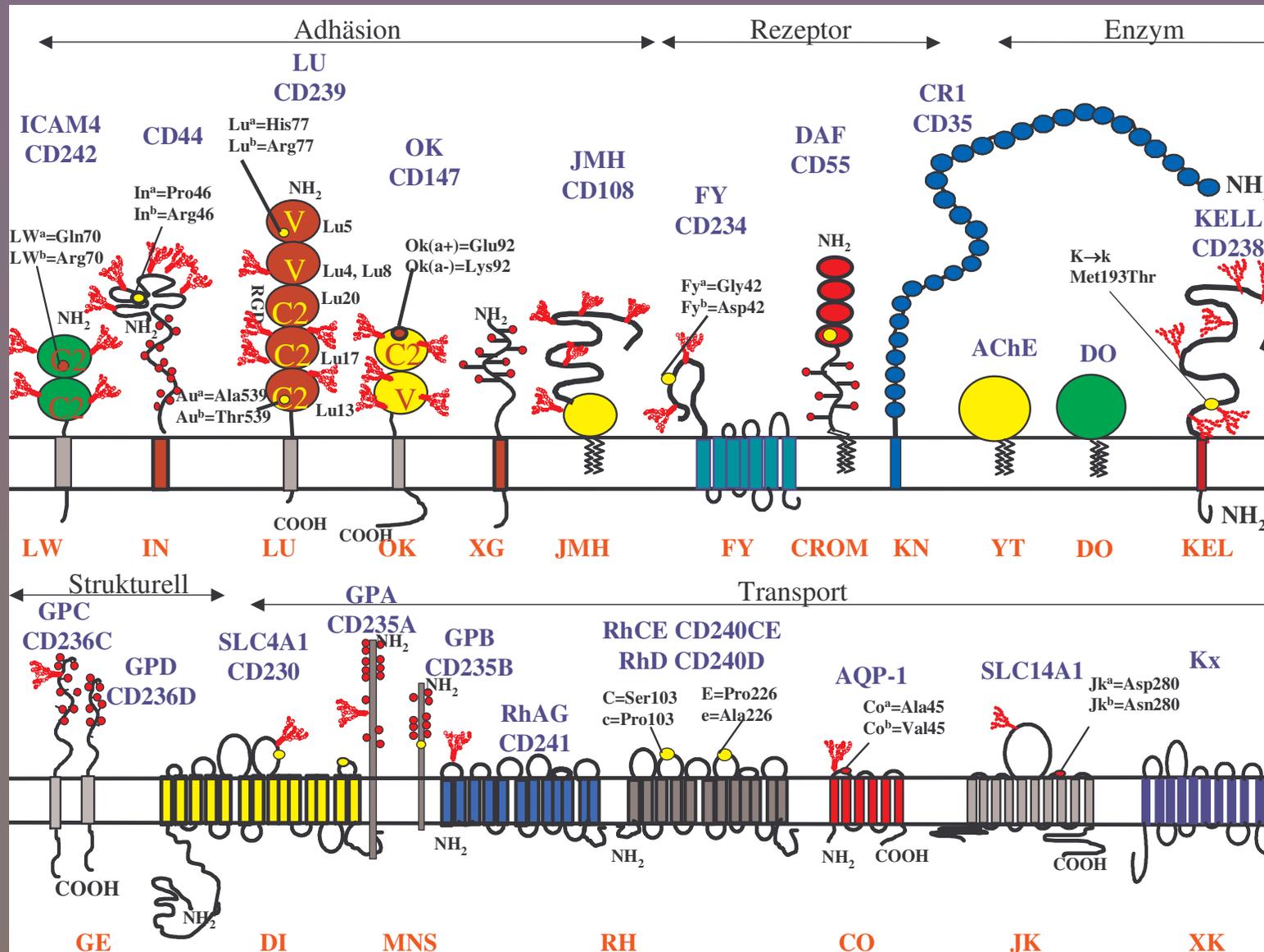
majorkompatibel

Plasma

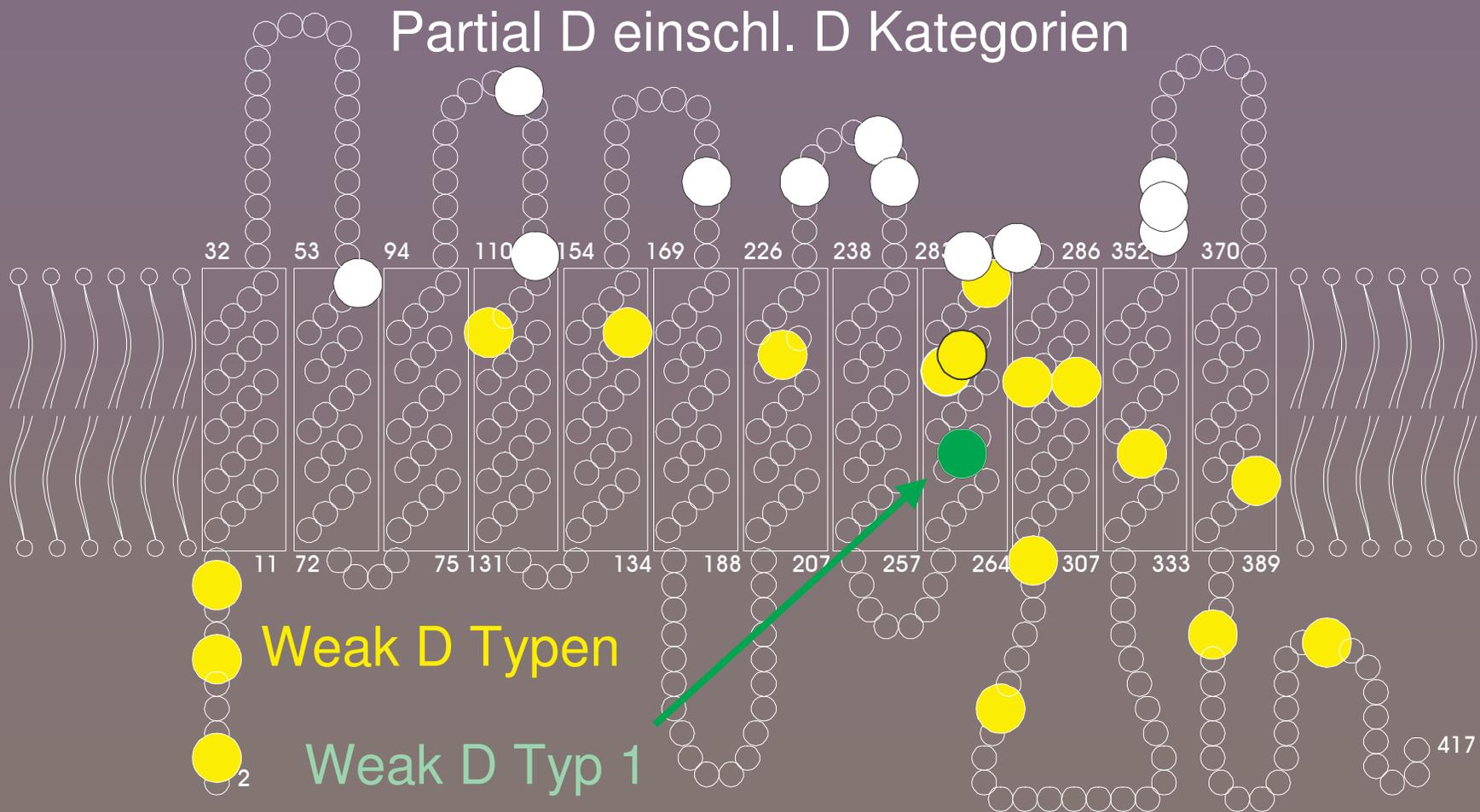


minorkompatibel

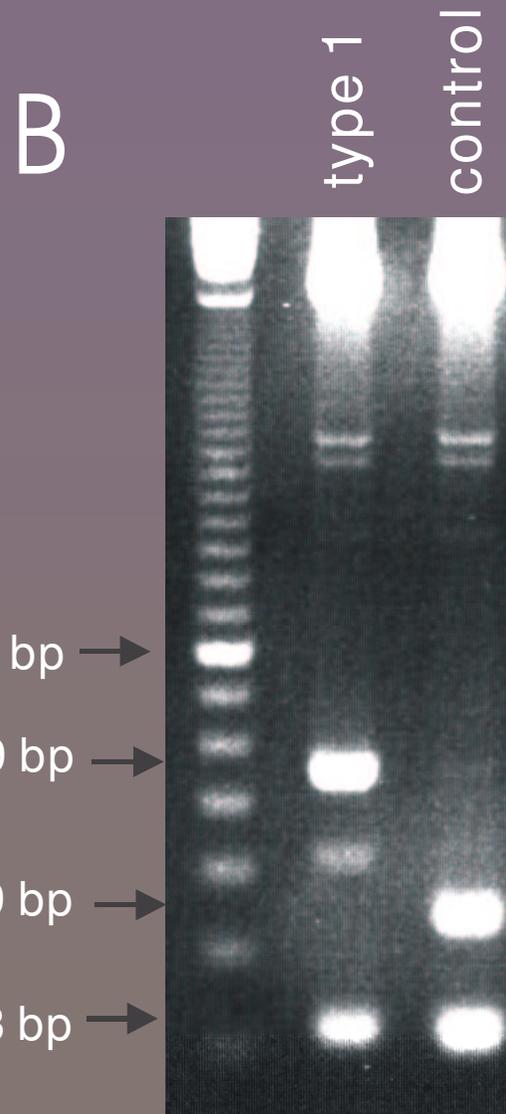
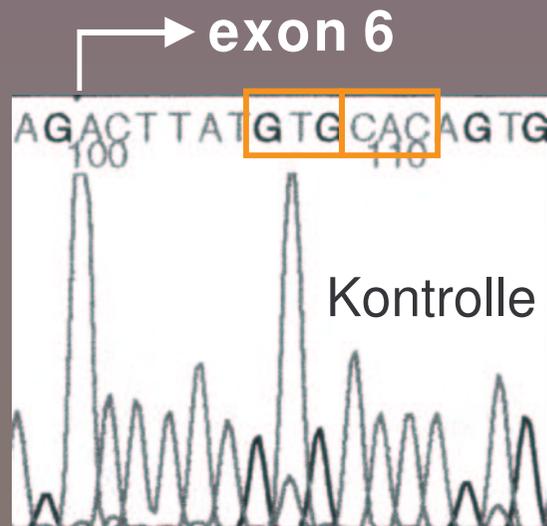
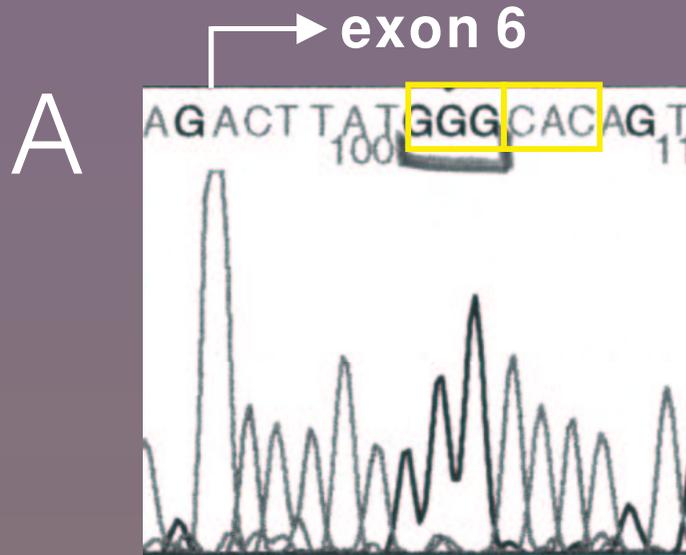
Erythrozytäre Membranproteine



RHD-Varianten mit einzelnen Aminosäure-Austauschen



weak D Typ 1

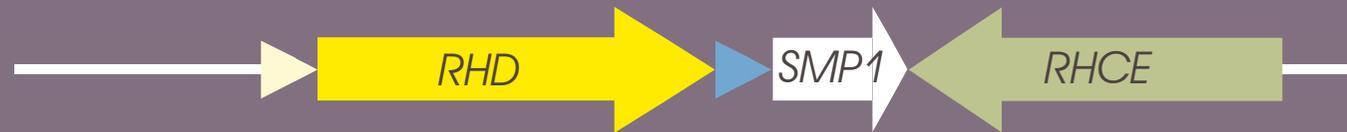


D positiv und D negativ

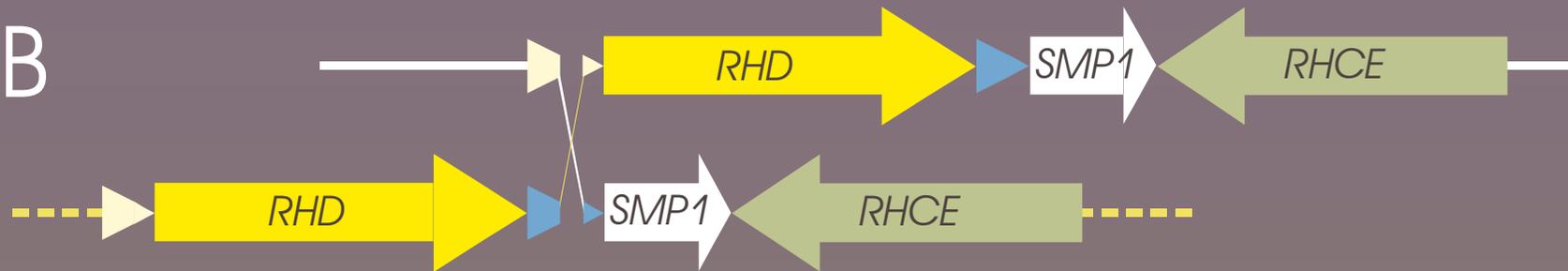


RHD Deletion

A



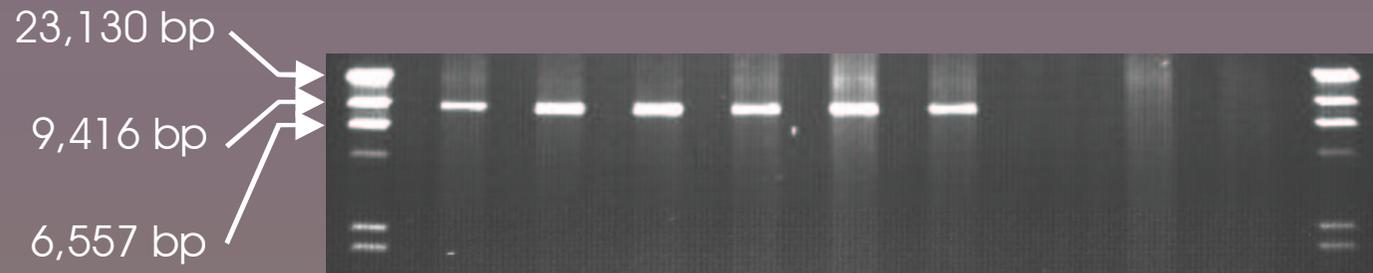
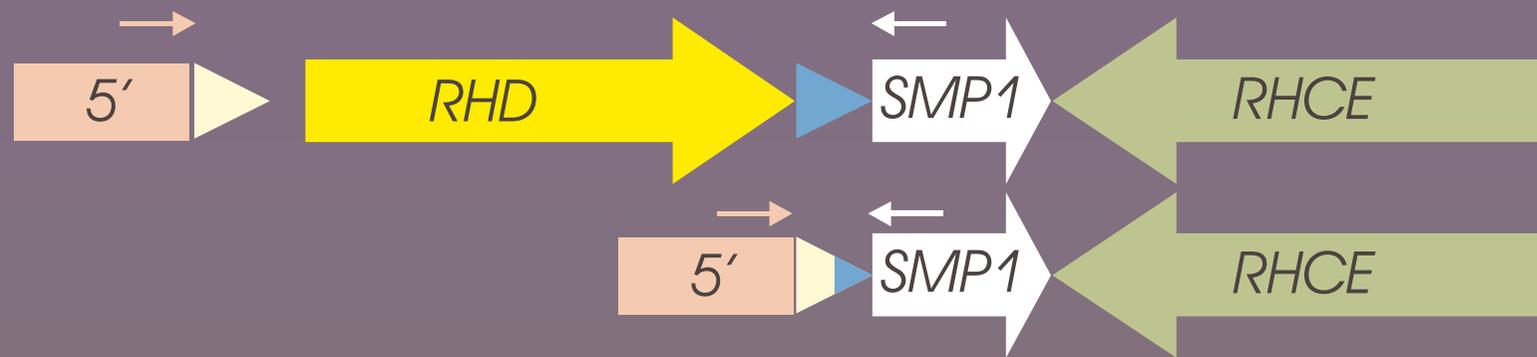
B



C



Nachweis der Heterozygotie für *RHD* z. B. beim einem Vater

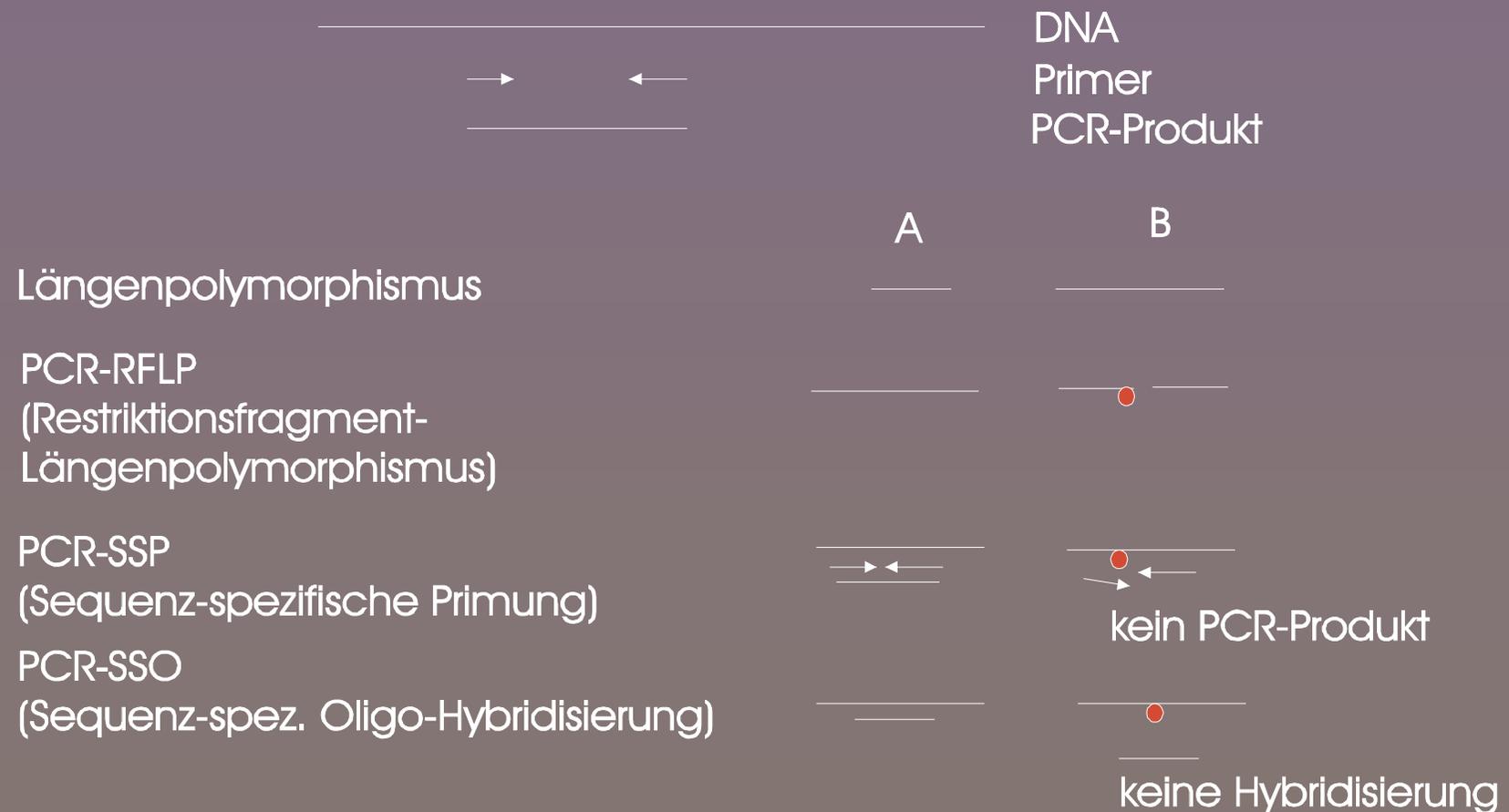


cde/cde
Cde/Cde
cdE/cdE
CDe/cde
cDe/cde
cDE/cde
CDe/CDe
CDe/cDE
cDE/cDE

Etablierte Indikationen für Blutgruppen-Genotypisierung

- Pränataldiagnostik: Methode der 1. Wahl
 - aus Amnionflüssigkeit or Throphoblasten
 - aus peripherem Blut der Mutter
- Polytransfundierte Patienten
 - wenn Standardmethoden der Serologie versagen
- Auto- und Allo-immunhämolytische Anämien
 - wenn Standardmethoden der Serologie versagen
- weak D Typen und andere Rhesus-Varianten
 - zur Entscheidung über anti-D Prophylaxe und Rhesus negative Transfusion

Technischer Anhang 1: PCR-Nachweismethoden



Häufigkeit klinisch relevanter Alloantikörper

Patientengruppe	Frequenz
-----------------	----------

Neu aufgenommene Patienten	bis 1 %
----------------------------	---------

Alle hospitalisierten Patienten	bis 5 %
---------------------------------	---------

Polytransfundierte Patienten	bis 10 %
------------------------------	----------

Antikörpersuchtest

- Vorgeschriebene Untersuchungszeitpunkte
 - bei jeder Blutgruppenbestimmung
 - bei einer Verträglichkeitsprobe
- Verfahren
 - indirekter Antiglobulintest (Coombtest)

Antikörpersuchtest (AKS)

Erythrozyten-Suspension	Rhesus-Phänotyp	Rhesus					Reaktivität
		C	c	D	E	e	
1	CCD.ee	+	0	+	0	+	++++
2	ccD.EE	0	+	+	+	0	++++
3	ccddee	0	+	0	0	+	-

Hämotherapie-Richtlinien i.d.F. 2000:

AKS: mit 3 unterschiedlichen Erythrozyten-Suspensionen

Testzellen sollen folgende Merkmale aufweisen: C, Cw, c, D, E, e, K, k, Fy (a), Fy (b), Jk (a), Jk (b), S, s, M, N, P (1), Le (a), Le (b) mit hoher Antigendichte (homozygote Erbanlage für das Allel):

D, c, Fy (a), Fy (b), Jk (a), Jk (b), S, s

Antikörperidentifizierung

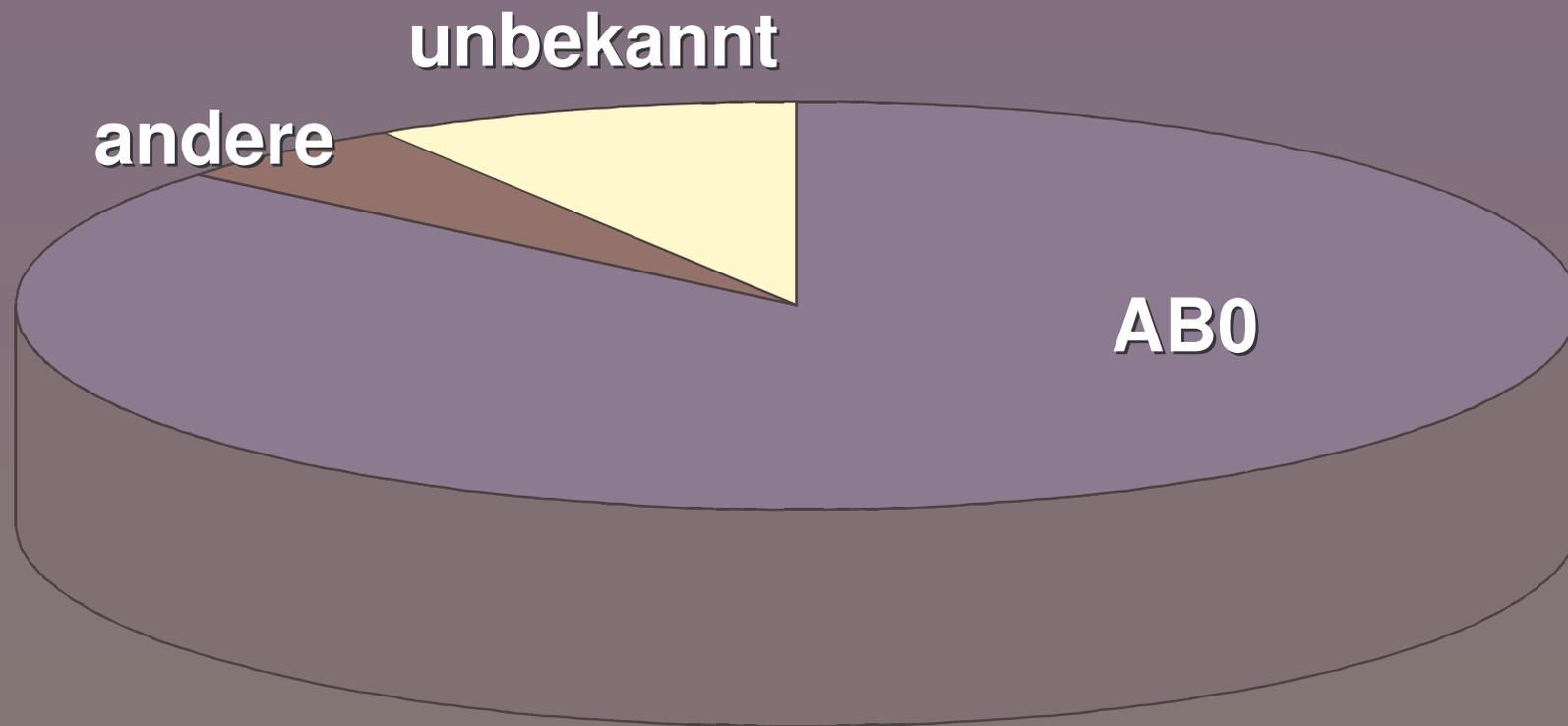
Erythrozyten-Suspension	Rhesus-Phänotyp	Rhesus					Kidd		Duffy		Reaktivität
		C	c	D	E	e	Jk(a)	Jk(b)	Fy(a)	Fy(b)	
1	CCD.ee	+	0	+	0	+	+	0	0	+	++++
2	ccD.EE	0	+	+	+	0	+	0	0	+	++++
3	ccddee	0	+	0	0	+	0	+	+	0	-
4	ccD.ee	0	+	+	0	+	0	+	0	0	-
5	Ccddee	+	+	0	0	+	0	+	0	+	-
6	ccddEe	0	+	0	+	+	+	+	+	0	++
7	ccddEe	0	+	0	+	+	+	+	0	+	++
8	ccddee	0	+	0	0	+	+	0	0	+	++++

auch als Antikörperdifferenzierung bezeichnet
mit 8 – 13 unterschiedlichen Erythrozyten-Suspensionen

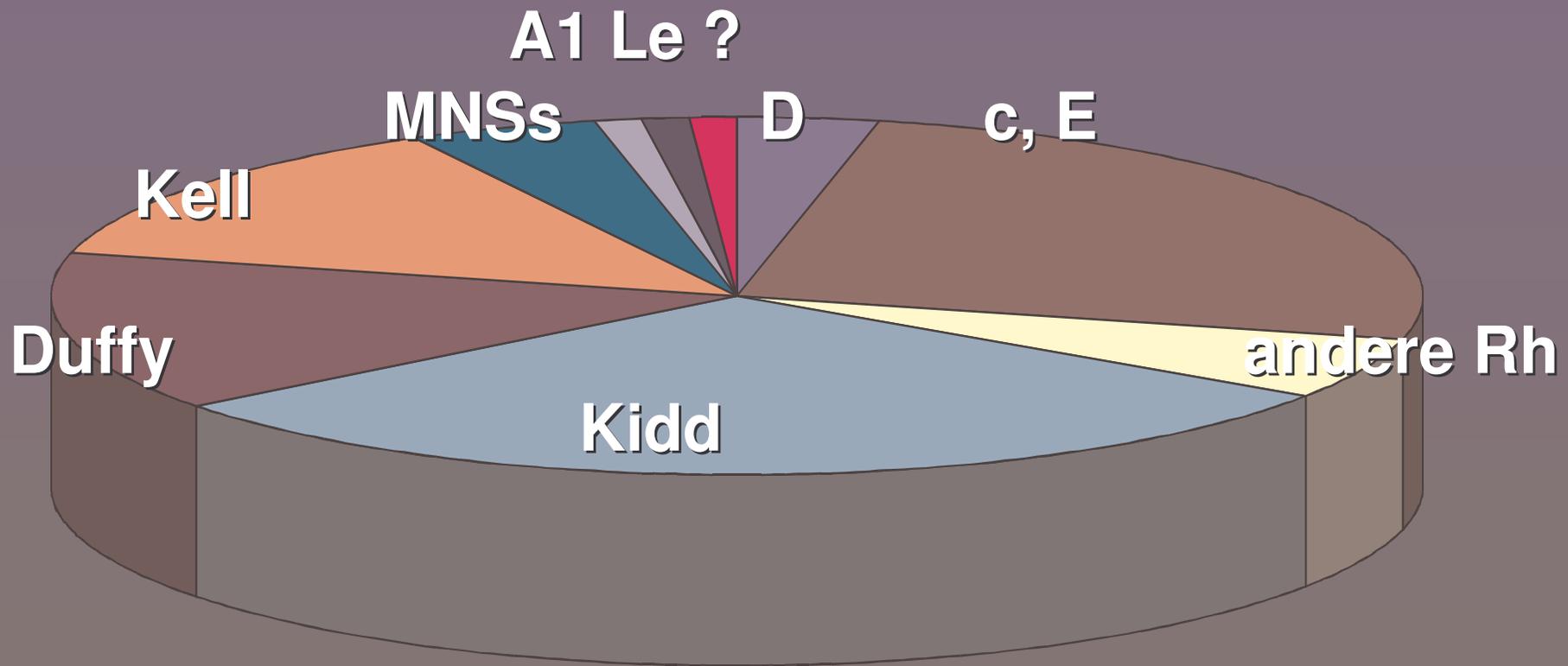
Mögliche klinische Relevanz antierythrozytärer Antikörper

- Transfusionsreaktionen
 - akut hämolytisch
 - verzögert hämolytisch
 - verzögert serologisch
- Morbus haemolyticus neonatorum (MHN)

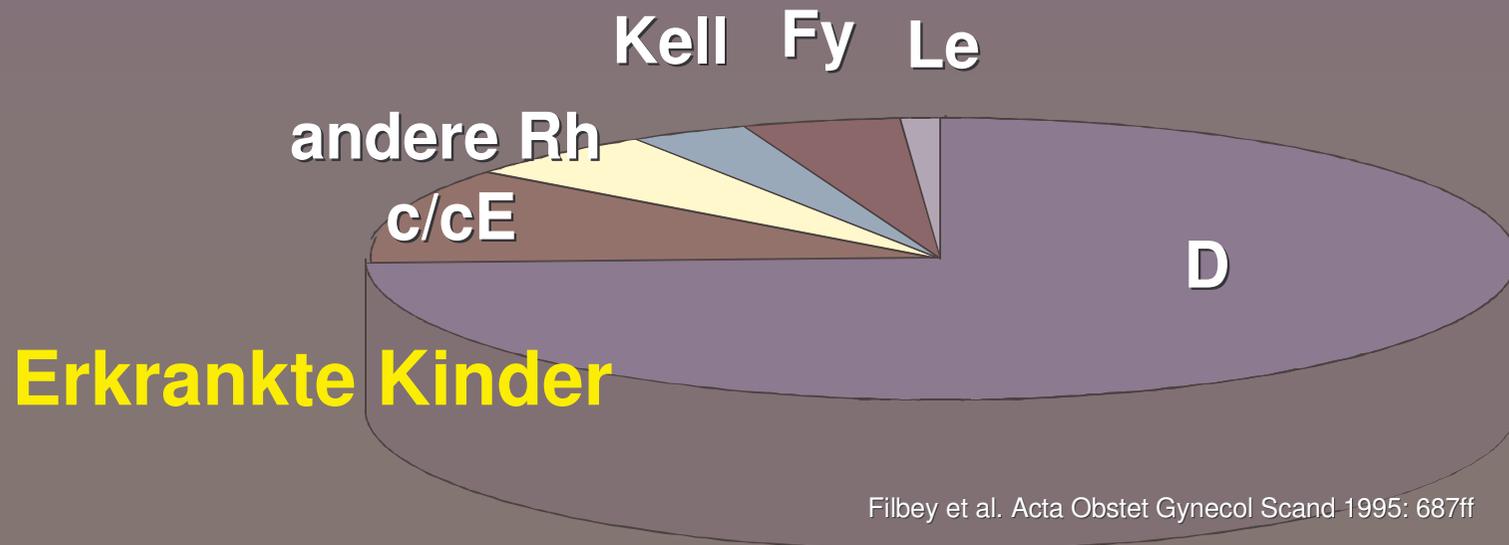
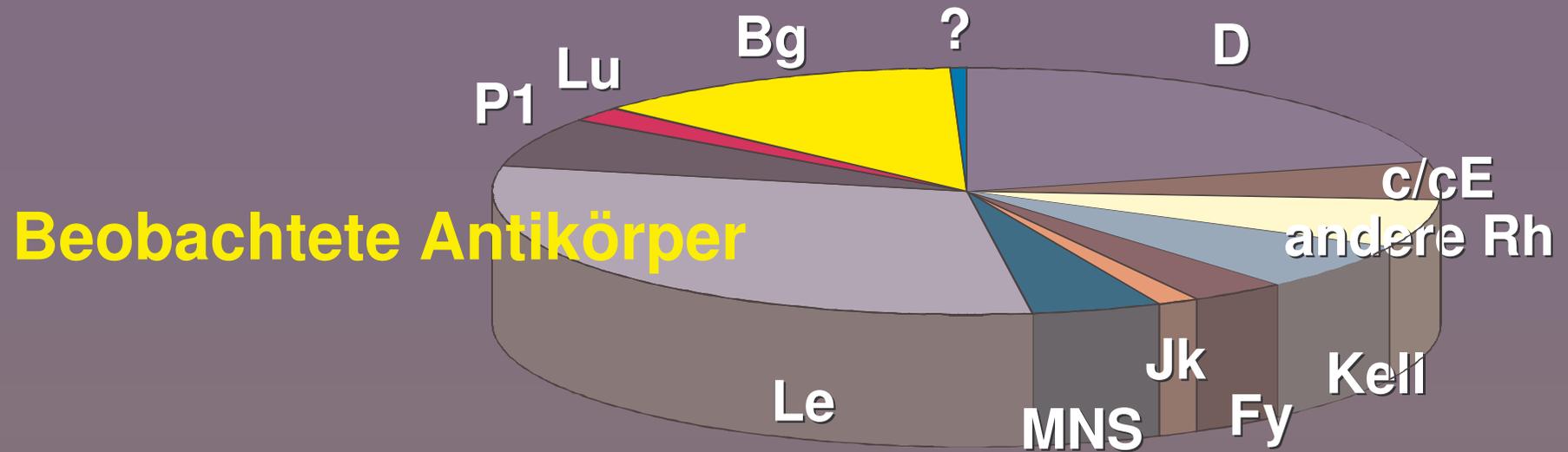
Ursächliche Antikörper einer akuten Hämolyse



Ursächliche Antikörper einer verzögerten Hämolyse



Morbus haemolyticus neonatorum (MHN)



Zusammenfassung: Antikörper gegen erythrozytäre Antigene

- „Blutgruppen“-Antikörper: z. B. anti-A, anti-D
 - Definition
 - gegen Blutgruppen-Antigene humaner Erythrozyten
 - Vorkommen der Antigene
 - auf Erythrozyten (variabel auf nicht-hämatopoietischen Zellen)
 - Frequenz
 - obligatorische oder häufige Immunisierung (80% bei anti-D)
 - Symptome bei Transfusion etc.
 - Hämolyse („Refraktärzustand“ bei Transfusion)
 - Morbus haemolyticus neonatorum
 - Klinische Relevanz
 - oft schwerwiegend (heute durch Vorbeugung selten)

Antikörper gegen nicht-erythrozytäre Antigene

- Anti-HLA-Antikörper
- Anti-granulozytäre Antikörper
- Anti-thrombozytäre Antikörper

Antikörper gegen nicht-erythrozytäre Antigene

- Anti-HLA-Antikörper: z. B. anti-HLA B57
 - Definition
 - gegen humanes Leukozytenantigen
 - Vorkommen der Antigene
 - auf Leukozyten und Thrombozyten (und vielen anderen Zellen)
 - Frequenz
 - häufig bei Polytransfundenen (bis max. 10%)
 - Symptome bei Transfusion
 - allergisch-febril
 - Refraktärzustand bei Thrombozyten-Transfusion
 - Klinische Relevanz
 - in der Regel leicht
- Anti-granulozytäre Antikörper
- Anti-thrombozytäre Antikörper

Antikörper gegen nicht-erythrozytäre Antigene

- Anti-HLA-Antikörper
- Anti-granulozytäre Antikörper: anti-NA1
 - Definition
 - gegen Neutrophilen-Antigene
 - Vorkommen der Antigene
 - nur auf Granulozyten
 - Frequenz
 - selten
 - Symptome bei Transfusion
 - Pulmonal meist nach Plasmatransfusion
 - TRALI (transfusion-related acute lung injury)
 - Klinische Relevanz
 - oft schwerwiegend
- Anti-thrombozytäre Antikörper

Antikörper gegen nicht-erythrozytäre Antigene

- Anti-HLA-Antikörper
- Anti-granulozytäre Antikörper
- **Anti-thrombozytäre Antikörper: anti-HPA1**
 - Definition
 - gegen **humanes Plättchenantigen**
 - Vorkommen der Antigene
 - nur auf Thrombozyten
 - Frequenz
 - selten, nur nach HLA-Immunisierung
 - Symptome bei Transfusion etc.
 - Refraktärzustand bei Thrombozyten-Transfusion
 - PTP (Posttransfusions-„Purpura“)
 - Alloimmun-Thrombozytopenie bei Föten & Neugeborenen
 - Klinische Relevanz
 - kann schwer verlaufen

Blutgruppenserologische Routine

Maßnahme

Zweck

Transfusionsmedizinische
Anamnese

Bekannte Alloantikörper
Vortransfusionen

Blutgruppenbestimmung
und Antikörpersuchtest

Erkennen von Antikörpern gegen häufige Antigene
Auswahl blutgruppenidentischer Blutpräparate

Serologische Verträglich-
keitsprobe (Kreuzprobe)

Erkennen von Antikörpern gegen seltene Antigene
AB0-Verwechslungskontrolle

AB0-Identitätstest
(Bedside-Test)

AB0-Verwechslungskontrolle

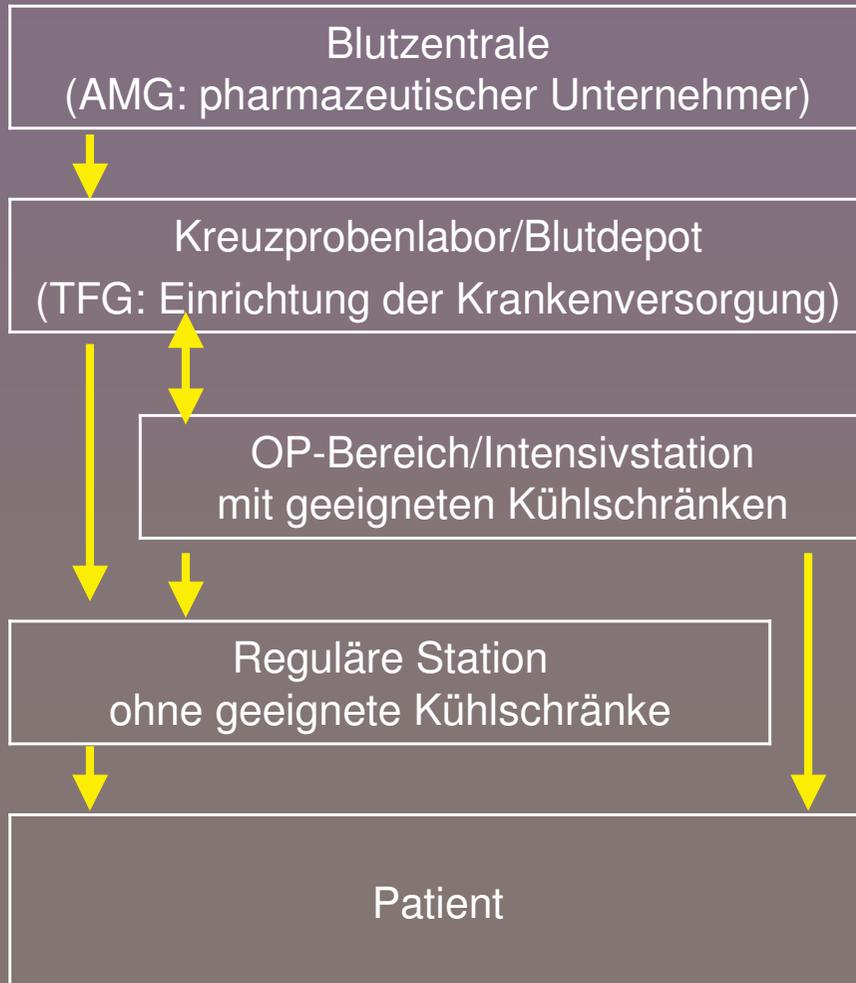
Transfusionspezifische Anamnese *

- Frühere Transfusionen
insbesondere in den letzten 6 Monaten
- Schwangerschaftsanamnese
- Blutgruppenausweise
 - Blutspenderausweis, Mutterpass
 - Impfpass, Bundeswehrausweisinsbesondere alle Einträge von Alloantikörpern
- Ggf. Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation

* Immer erforderlich, falls Transfusionsbedarf auftreten kann.
Information an das Labor weiterleiten.

Depotorganisation

Bereich



Maßnahme

Abnahme, Untersuchung,
Freigabe, Lagerung

Lagerung, Zuordnung,
Verträglichkeitsprobe

Zwischenlagerung
bis z. B. maximal 3 Tage

Nur zur unmittelbaren Transfusion:
Keine Lagerung! Keine Rückgabe!

Kontrolle/Vergleich der Unterlagen
Bedside-Test am Krankenbett
dann unmittelbar mit Transfusion beginnen

<http://www.uni-ulm.de/~wflegel/STUD/>

