

CHARITÉ

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

PD Dr. Oliver Meyer
Institut für Transfusionsmedizin

Ursachen und Variabilität der ITP

ITP-Jahrestagung 2011, Eltvillte, den 11. Juni 2011

Geschichte der Autoimmunthrombozytopenie

1735: P. G. Werlhof: Morbus Maculosus haemorrhagicus



1865: M. Schulze: Thrombozyten



1881: G. Bizzozzero: Thrombozytenfunktion



1883: E. Krauss: Thrombozytopenie

Bildungsstörung vs. Umsatzstörung

Bildungsstörung

1915: E. Frank: Produktionsstörung

Berl Klin Wochenschr 52:490- 494, 1915

1946: W. Damashek: Megakaryopoese

Blood 1:27-52, 1946

1948: L. W. Diggs: Megakaryopoese

Blood 3:1090-1104, 1948

1953: A. V. Pisciotta: Megakaryopoese

Blood 8:703-723, 1953

Umsatzstörung

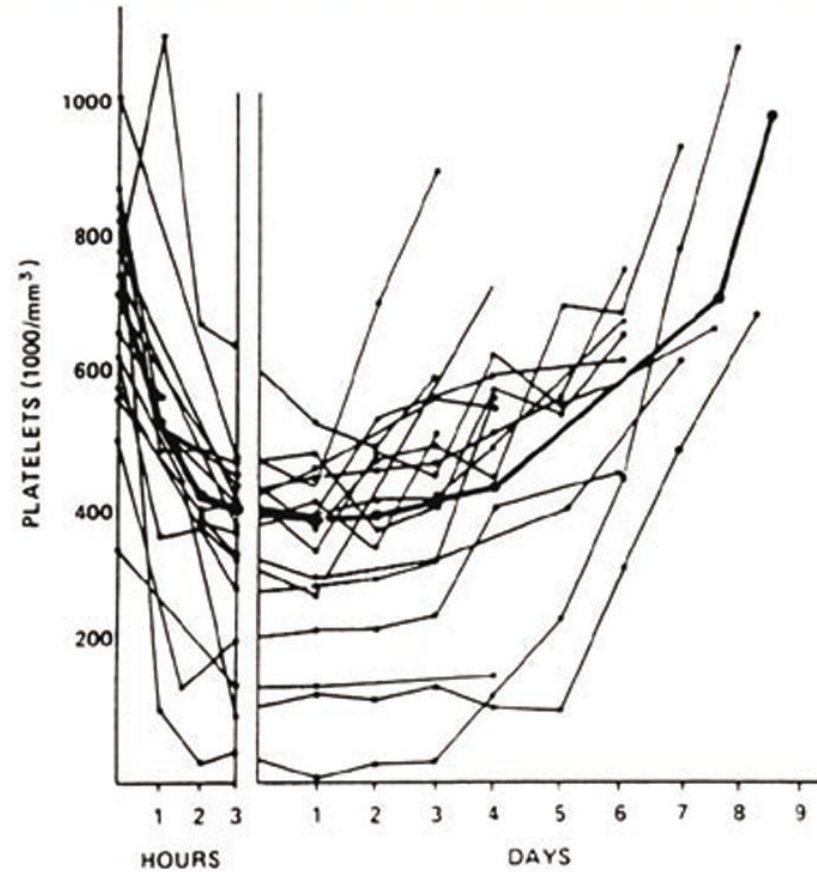
1916: P. Kaznelson: Splenektomie

Wien Klin Wochenschr 29: 1451-1454, 1916

1950: R. D. Epstein: Neonatale TP

Am J Med 9:44, 1950

Autoantikörper

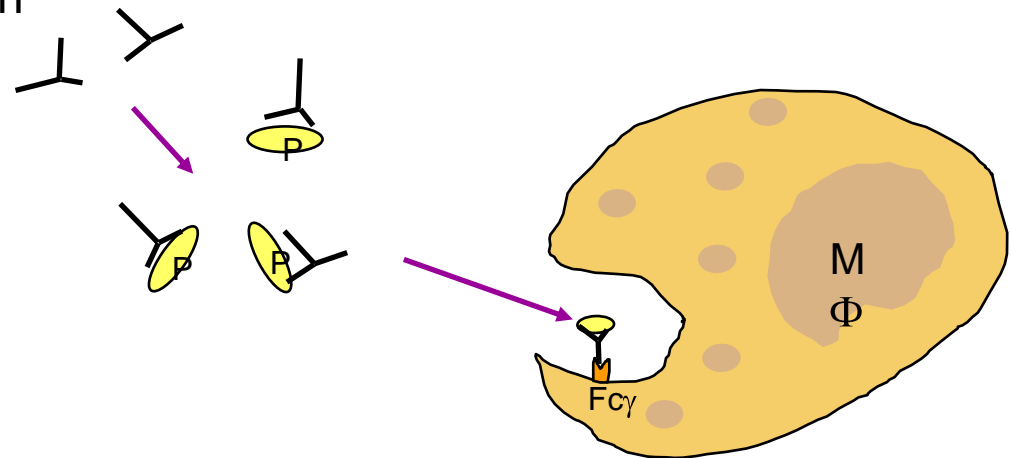


(Harrington WJ et al. J Lab Clin Med. 1951 Jul;38(1):1-10)

Autoantikörper

Infusion von Plasma von ITP-Patienten an gesunde Probanden

- führt zum Abbau autologer und homologer Plättchen
- Thrombozytenabbau ist Dosis-abhängig
- Thrombozytenabbau geringer bei
 - > splenektomierten Patienten
 - > nach Gabe von Kortikosteroiden
 - > nach RES-Blockade



Shulman NR et al. Ann NY Acad Sci 124:499-542, 1965

Shulman NR et al. Trans Assoc Am Physicians 78:374-390, 1965

Autoantikörper-Nachweis

- Thrombozyten-Agglutinationstest
 - Komplement-Aktivierung
 - Thrombozyten-Lyse
- ⇒ **Ergebnisse z.T. nicht reproduzierbar**
- ⇒ **Geringe Sensitivität**

Autoantikörper-Nachweis

Plättchen-assoziiertes IgG

- RIA
- ELISA
- CELIA

⇒ Sensitivität $\geq 90\%$

⇒ Spezifität ↓↓↓

Autoantikörper-Nachweis

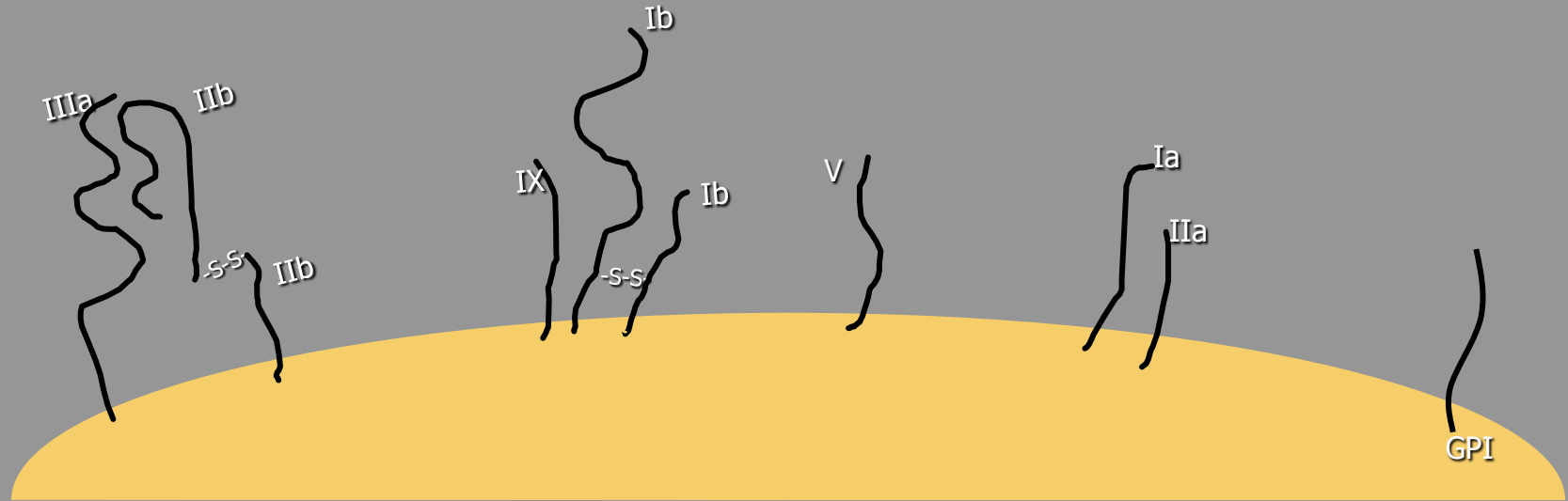
GPIIb-IIIa
($\alpha_{IIb}\beta_3$)

GPIb-IX

GPV

GPIa-IIa

CD109



Autoantikörper-Nachweis

Table 2. Reaction Pattern of Platelet Autoantibodies in Eluates* of 42 Patients With Autoimmune Thrombocytopenia

Immunoglobulin Class	Number of Patients	Positive Indirect PSIFT	
		Only With Normal Donor Platelets	Also With Glanzmann Platelets
G	19	11	8
A	1	1	0
M	5	5	0
G + M	17	15	2
Total	42	32	10

*When serum was also tested (14 cases), the reaction pattern with the test panel was identical with the reaction pattern of the eluate, except in two (see text).

GPIIb-IIIa

GPIb-IX

GPIa-IIa

GPV

(Van Leeuwen et al. 1982)

Autoantikörper-Nachweis

Table 2. Reaction Pattern of Platelet Autoantibodies in Eluates* of 42 Patients With Autoimmune Thrombocytopenia

Immunoglobulin Class	Number of Patients	Positive Indirect PSIFT	
		Only With Normal Donor Platelets	Also With Glanzmann Platelets
G	19	11	8
A	1	1	0
M	5	5	0
G + M	17	15	2
Total	42	32	10

*When serum was also tested (14 cases), the reaction pattern with the test panel was identical with the reaction pattern of the eluate, except in two (see text).

GPIIb-IIIa

GPIb-IX

GPIa-IIa

GPV

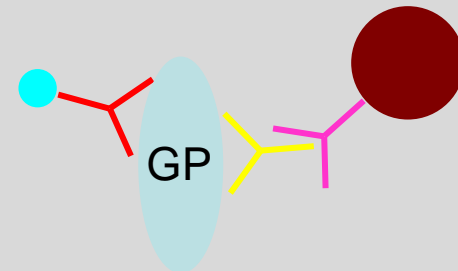
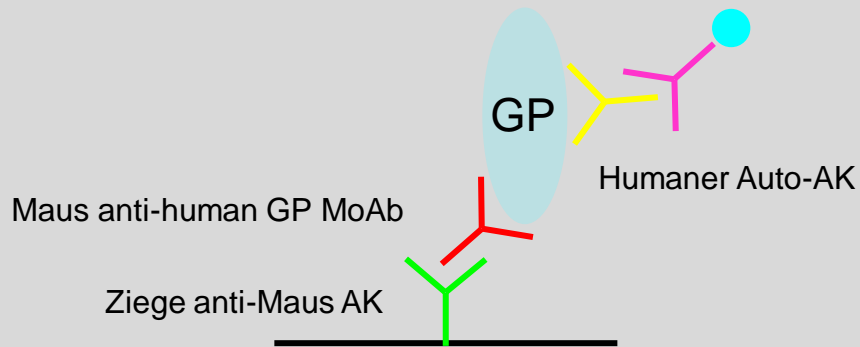
(Van Leeuwen et al. 1982)

Autoantikörper-Nachweis

Monoclonal antibody-specific immobilisation of platelet antigens (MAIPA)

Immunobead-Assay

PO-markierter Ziege-anti-human AK



Kiefel V et al. 1987

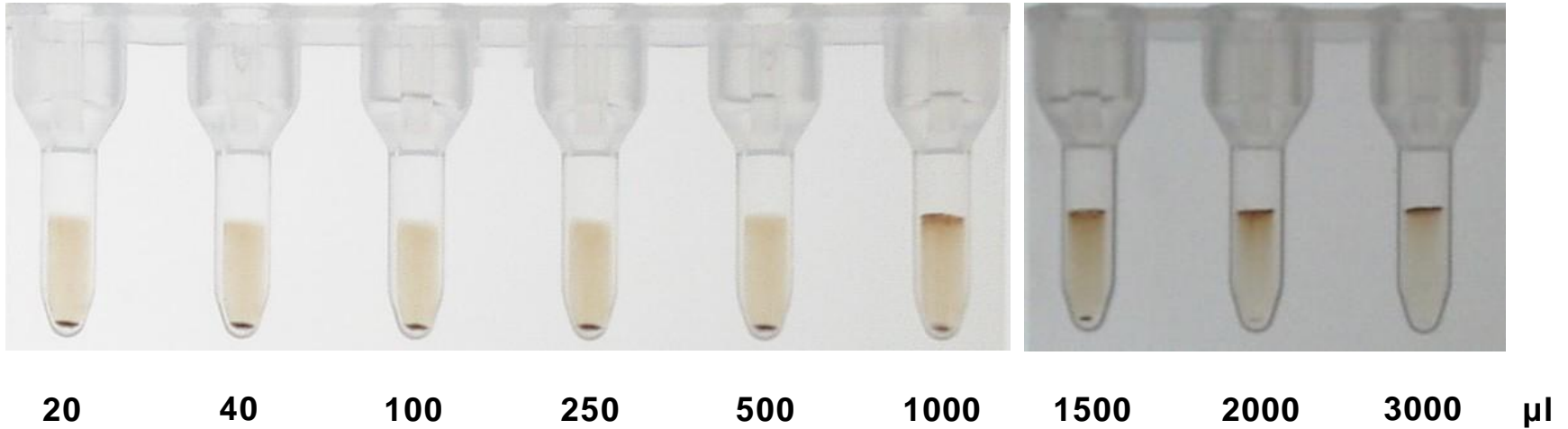
Tani P et al. 1989

Autoantikörper-Nachweis – direkt

	n	Test	Sensitivität	Spezifität
Brighton TA et al. 1996	158	MAIPA	49 %	80 %
Warner MN et al. 1999	81	MAIPA	66 %	92 %
McMillan R. et al. 2003	282	Immunobead	56 %	93 %

Autoantikörper-Nachweis – indirekt

Anti-GPIIb-IIIa



20 % => 77 %

Meyer O et al. 2006

Autoantikörper?

- **2/3 der Probanden entwickeln nach Infusion von ITP-Plasma eine Thrombozytopenie**
- **2/3 der ITP-Patienten haben nachweisbare Autoantikörper**

?Andere Mechanismen?

Lymphozyten

Inkubation Thrombozyten + APC + T-Lymphozyten

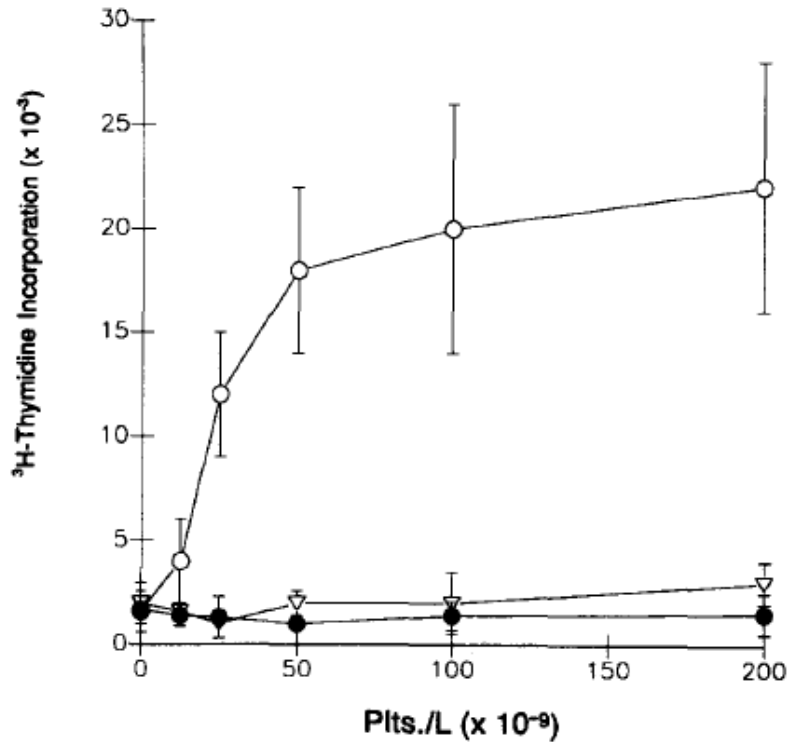


Fig 2. IL-2 production by (○) platelet-reactive (n = 21) and (▽) nonreactive (n = 12) lymphocytes from patients with ATP and (●) normal controls (n = 22). Supernatants were harvested on day 6 from a 7-day APC culture and tested for their ability to stimulate the proliferation of the IL-2-dependent cell line CTLL. Results are expressed as ³[H]-thymidine incorporation (cpm) ± SD.

- T-Zellproliferation ↑
- IL-2-Produktion ↑
- T-Supressor/Inducer-Zellen ↓
- T-Helfer-Zellen ↑
- Aktivierte T-Zellen ↑
- B-Zellen ↑

(Semple JW, Freedman J Blood 78, 2619, 1991)

T-Zell Zytokin-Profile

Th1

- IL-2
- IFN- γ
- GM-CSF
- TNF- α

Zelluläre Immunantwort
Komplement-bindende IgG-AK

Th2

- IL-4
- IL-5
- IL-10
- IL-13

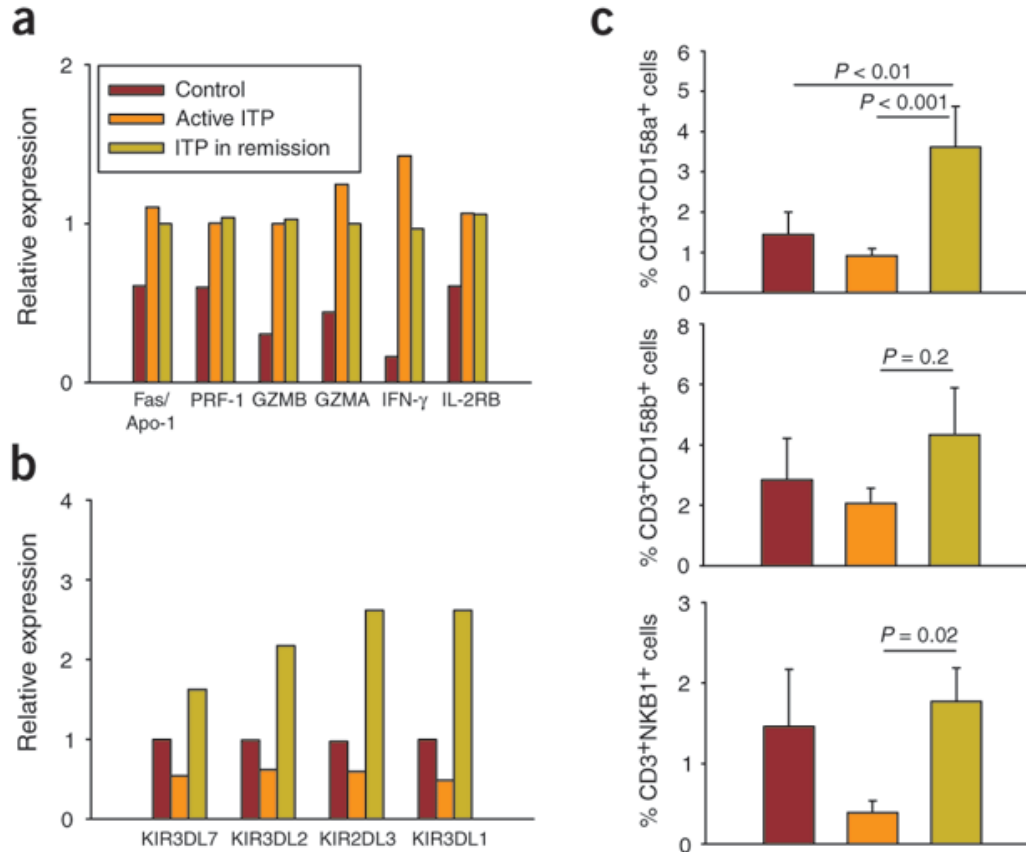
Suppr. der T-Zell-vermittelten Immunantwort
Anaphylaktische Reaktionen



(Semple JW et al. Blood 87, 4245, 1996)

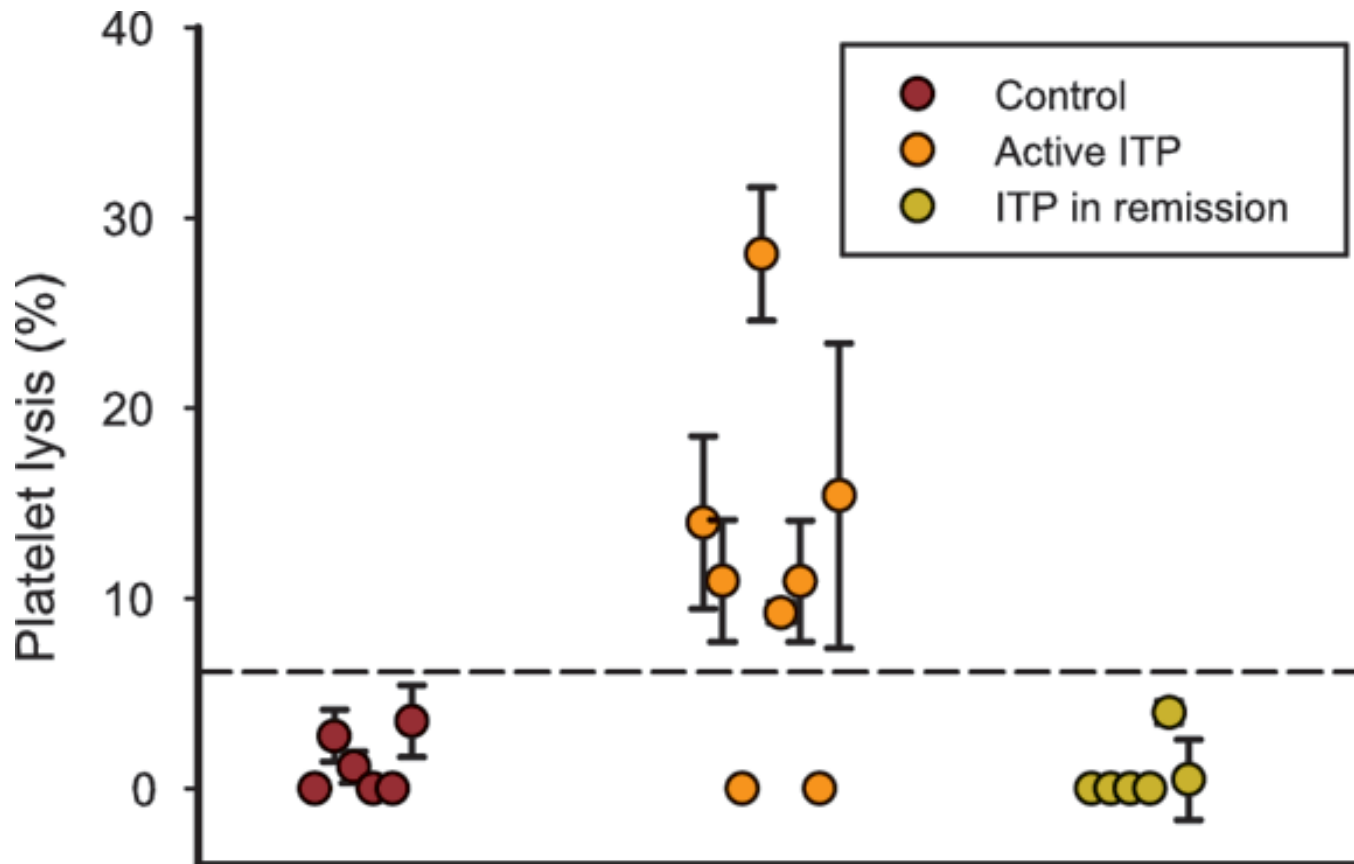
Lymphozyten

Erhöhte Expression von zytotox. T-Zell Genen Verminderte Expression von Genen KIR-Rp. Familie



(Olsson B et al Nat Med 9, 1123, 2003)

Lymphozyten

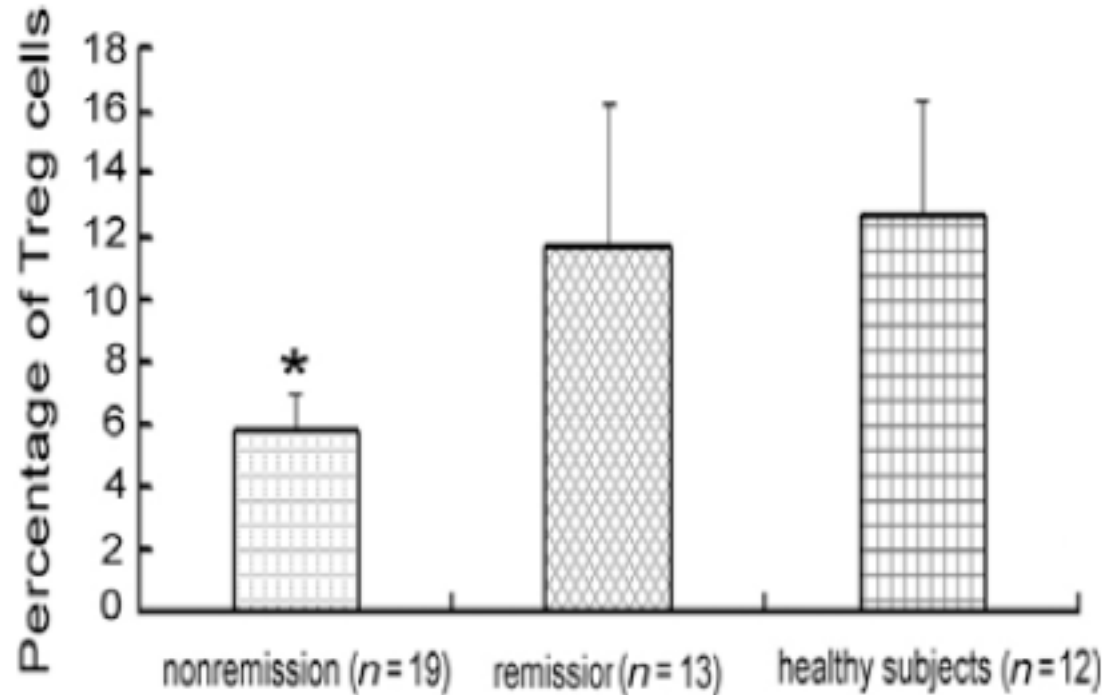


Analysis of cell-mediated cytotoxicity (CD14⁺CD19⁻ mononuclear cells) against autologous platelets from patients with active ITP ($n = 8$), ITP patients in remission ($n = 6$) and healthy controls ($n = 6$)

(Olsson B et al Nat Med 9, 1123, 2003)

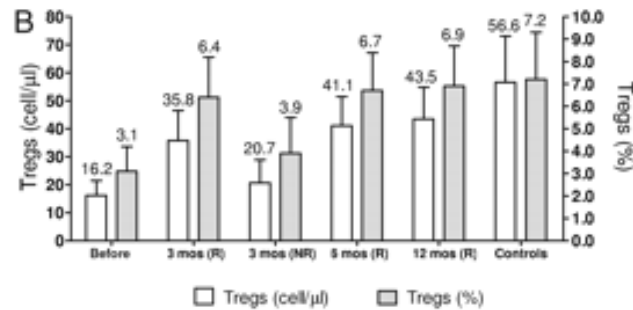
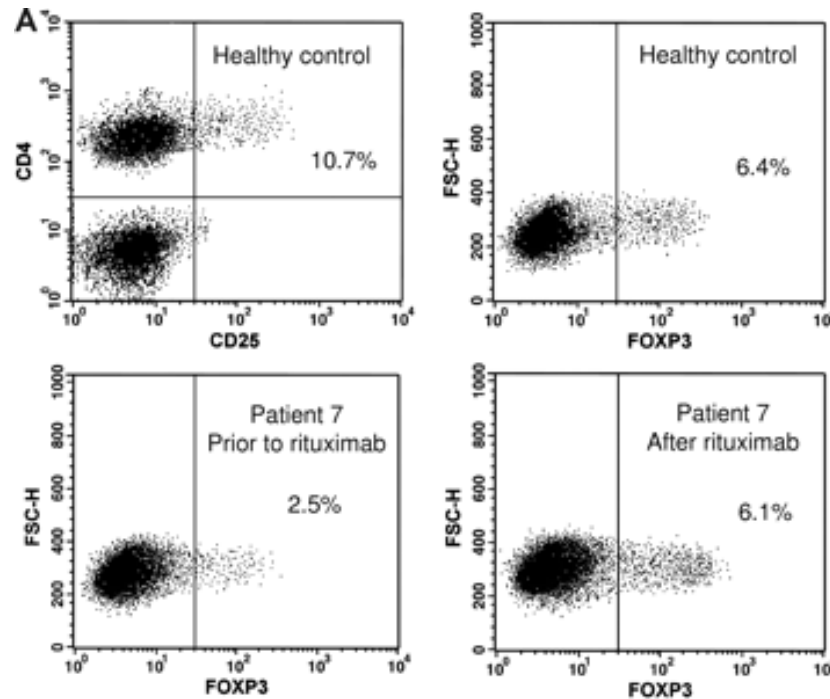
Regulatorische T-Zellen

CD4⁺ CD25⁺



(Liu B et al. *Europ J Haematol* 78, 139, 2007)

Regulatorische T-Zellen



TPO-Rezeptor Agonisten

(Stasi R et al. Blood 112, 1147, 2008)

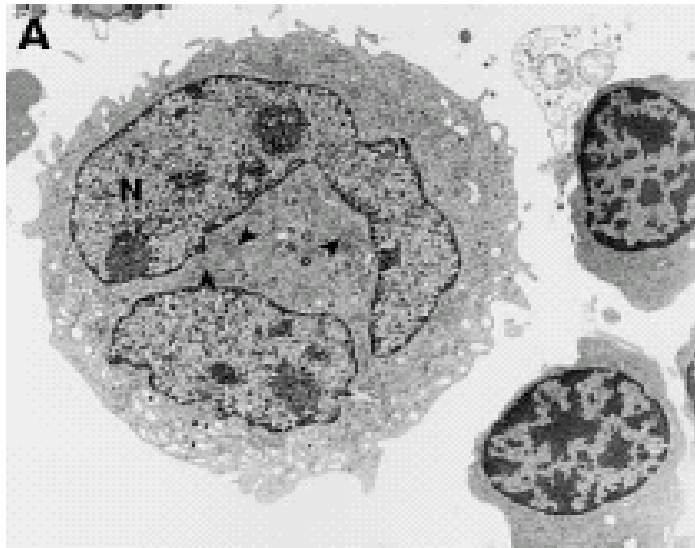
Bildungsstörung

- **Normale oder erhöhte Megakaryozytenzahl**
- **Verschiebung zu jüngeren Zellen**
Zytoplasma: Granularität ↓
degenerativ verändert

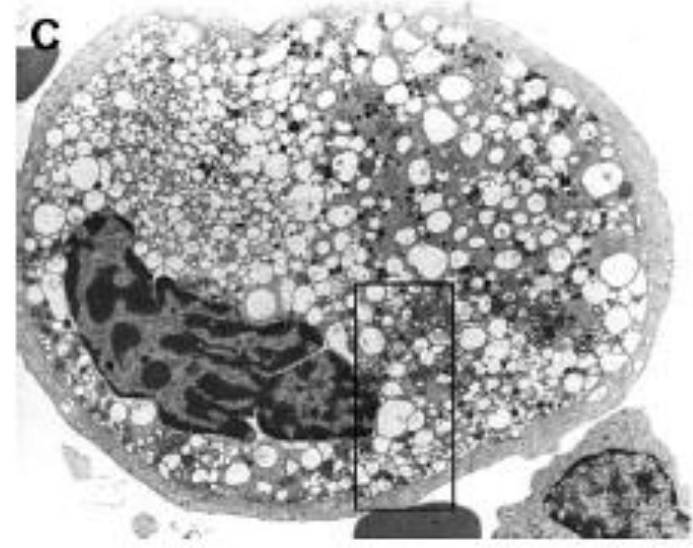
Damashek W et al. Blood 1, 27, 1946
Pisciotta AV et al. Blood 8, 703, 1953

Bildungsstörung

Elektronenmikroskopische Analyse eines normalen und eines ITP-Megakaryozyten



Normaler Megakaryozyt



ITP-Megakaryozyt

(Houwerzijl EJ et al. Blood 103, 500, 2004)

Bildungsstörung

- **Normaler oder verminderter Thrombozytenturnover**

N = 55

38 % verminderter Turnover

44 % normaler Turnover

18 % erhöhter Turnover

Heyns et al. Am J Haematol 12, 167, 1982

Stoll D et al. Blood 65, 1819, 1985

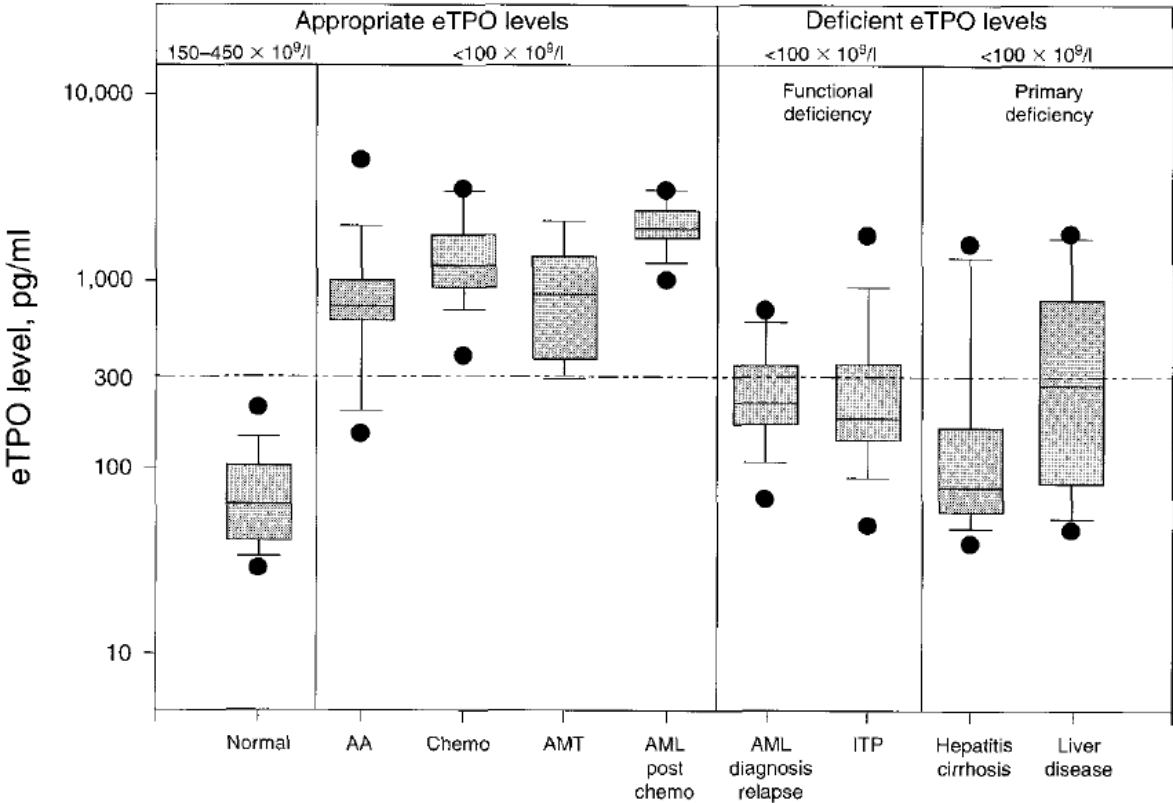
Heyns AP et al. Blood 67, 86, 1986

Ballem PJ et al. J Clin Invest 80, 33, 1987

Ursachen

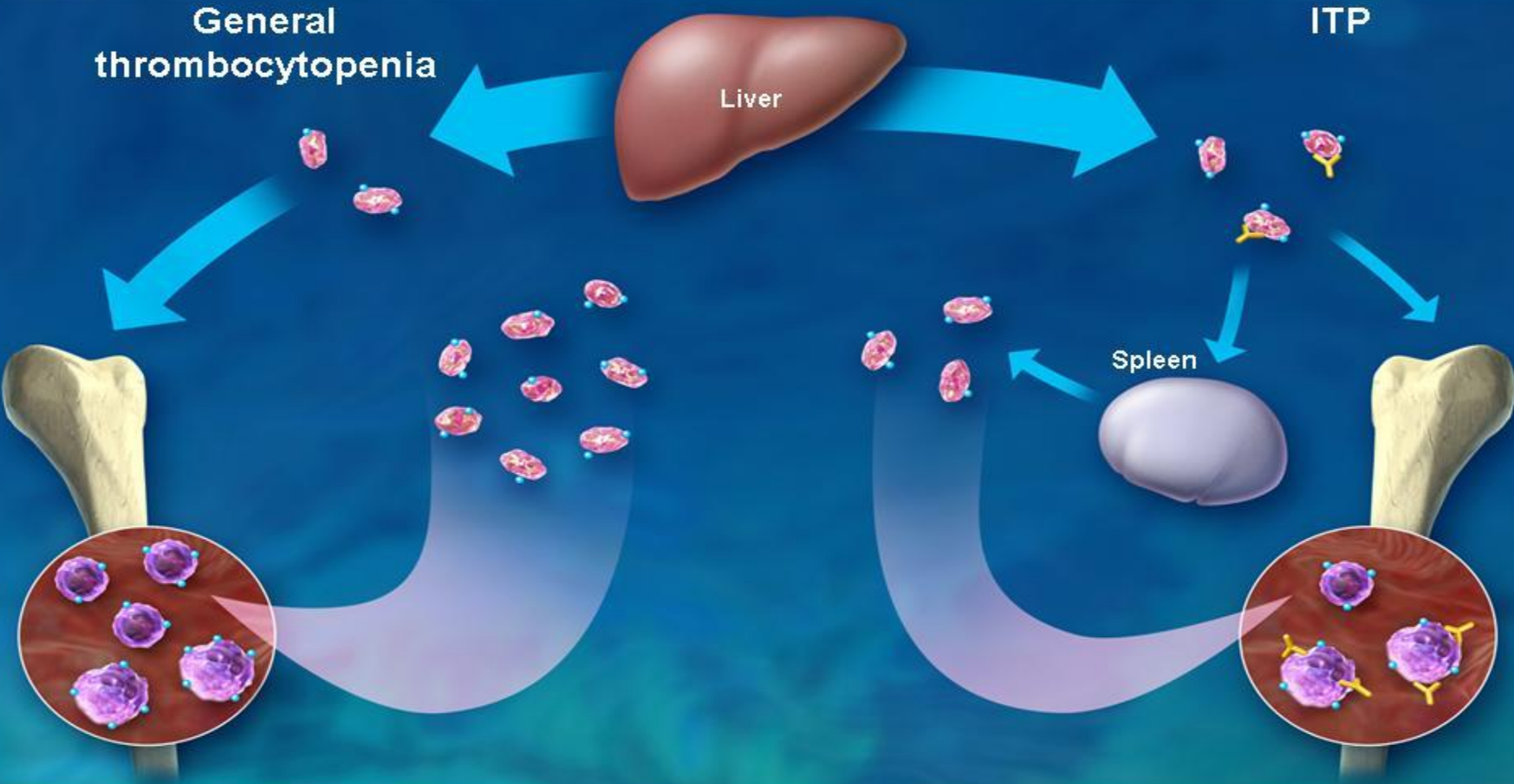
- Autoantikörper
- T-Lymphozyten

Thrombopoietin

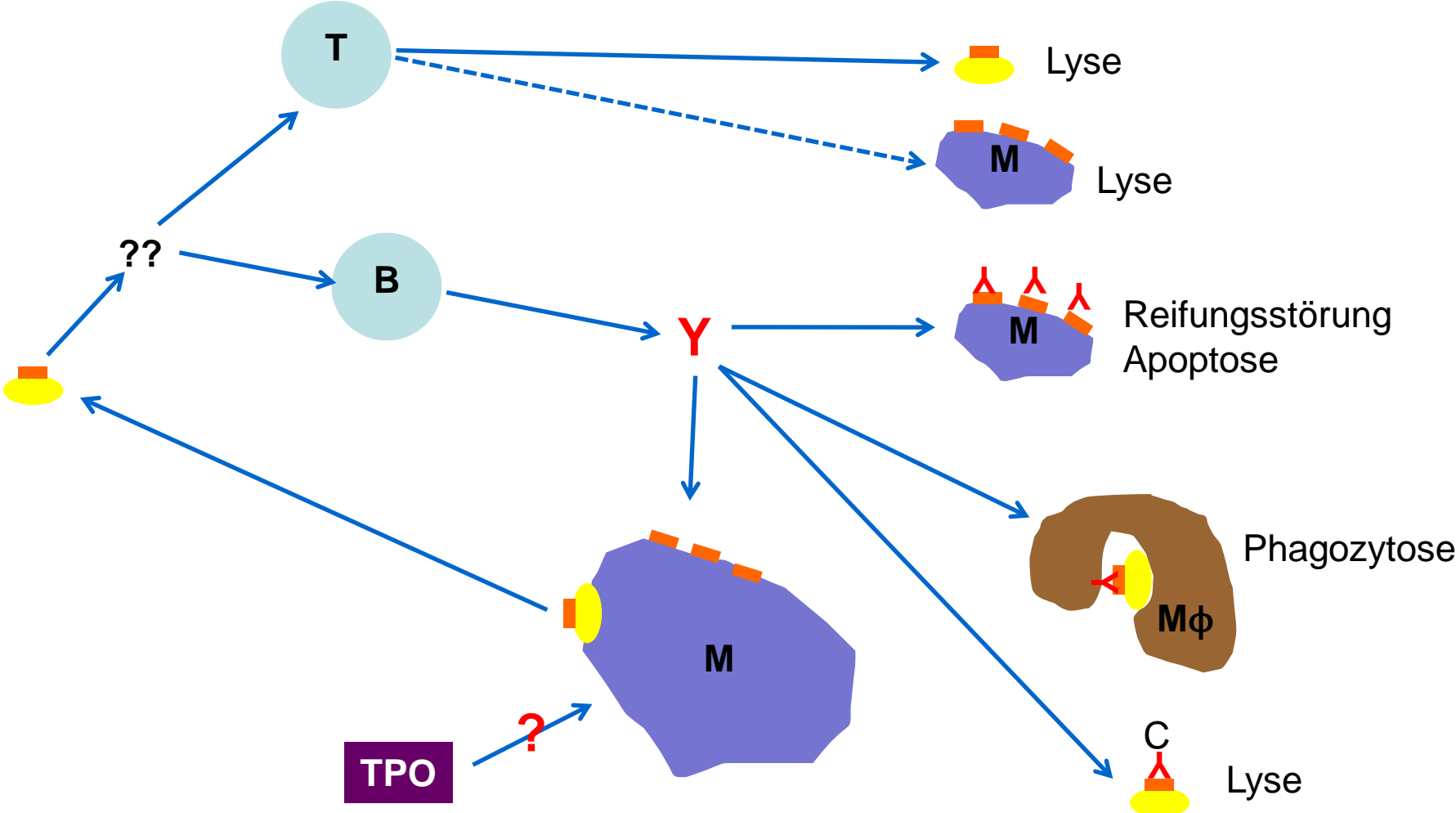


Nichol JL Stem Cells 16(suppl. 1), 165, 1998

Thrombopoietin



Zusammenfassung I



Medikamente

Arzneimittel-induzierte Autoantikörper

Binden an das Antigen in
Abwesenheit des verursachenden
Arzneimittels!

immunhämatologisch von
idiopathischen Autoantikörpern nicht
zu unterscheiden!

Arzneimittel-abhängige Antikörper

Binden an das Antigen nur in
Anwesenheit des verursachenden
Arzneimittels oder seiner
Metaboliten!

Arzneimittel-induzierte Autoantikörper

- In der Regel milder Verlauf
- Antikörper-sensibilisierte Zellen werden extravasal eliminiert

Arzneimittel-abhängige Antikörper

- Abrupter Beginn
- Innerhalb von Minuten oder Stunden nach Gabe des Arzneimittels
- Komplementaktivierung (C5b-9)
- Intravasal
- Lebensbedrohlich (intracranielle Blutungen, schwere Infektionen)

Klinisches Bild



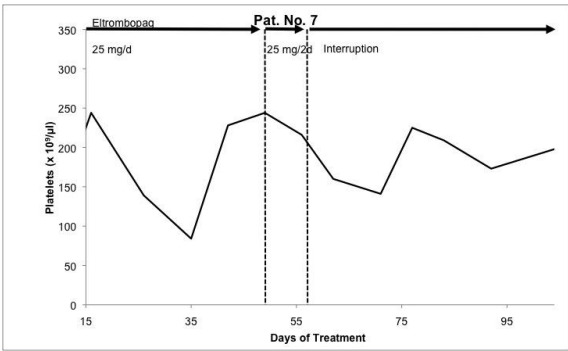
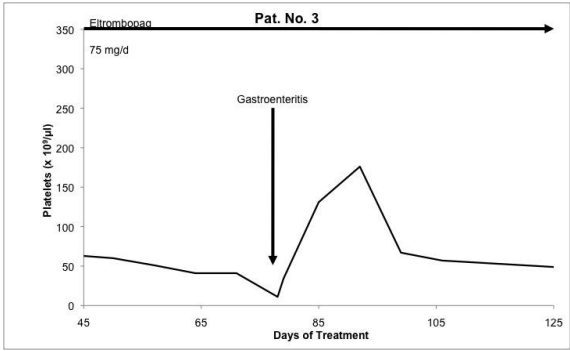
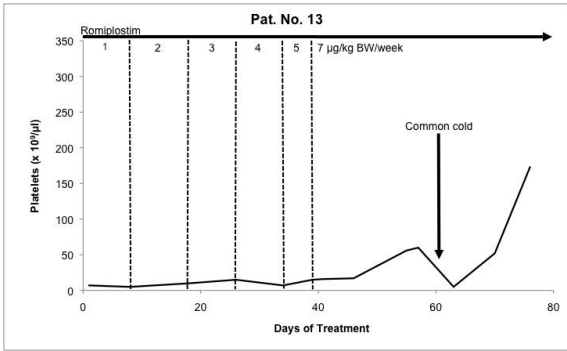
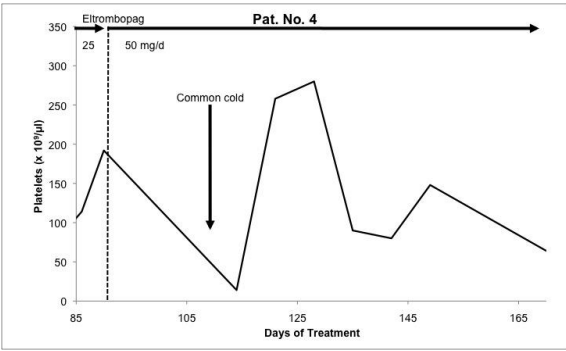
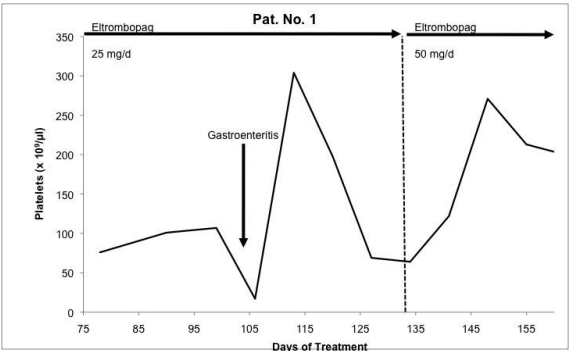
Klinisches Bild - Variabilität



Variabilität

- Mechanismus
- Antikörperstatus
- Antikörperspezifität
- Äußere Einflüsse

Variabilität



Meyer O et al. Onkologie, 2011