

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 2(88), p. 102–108.

Žmogaus trombocitų antigenų reikšmė ir įtaka klinikinėms būklėms

Asta Semėnė¹
Diana Remeikienė²
Erika Skrodenienė¹

Santrauka

Viena svarbiausių trombocitų funkcijų yra hemostazės užtikrinimas. Esant mažam trombocitų kiekiui kraujavimas gali prasidėti dėl minimalios traumos. Trombocitų kiekiui sumažėjus iki $20 \times 10^9/l$ gali pasireikšti savaiminis kraujavimas. Trombocitų transfuzija yra vienas svarbiausių gydymo būdų pacientams, kurių trombocitų skaičius yra mažas arba sutrikusi jų funkcija. Tačiau praktikoje pasitaiko situacijų, kai nepavyksta pasiekti trombocitų perpylimo efekto, t.y. po transfuzijos trombocitų skaičiaus nepadidėja. Pagrindinė nesėkmingos trombocitų transfuzijos priežastis yra antikūnai prieš žmogaus trombocitų antigenus ir trombocitams nespecifinius žmogaus leukocitų I klasės antigenus. Išskiriamos trys pagrindinės būklės, kurias sukelia į organizmą patekę trombocitų aloantigenai: naujagimių aloimuninė trombocitopenija, potransfuzinė purpura ir atsparumas trombocitų transfuzijai. Trombocitų ir leukocitų genotipavimas bei antikūnų prieš žmogaus trombocitų ir žmogaus leukocitų antigenus paieška yra svarbūs nustatant minėtasias patologines būkles. Įvairiose populiacijose esama reikšmingų žmogaus trombocitų antigenų ir žmogaus leukocitų antigenų paplitimo skirtumų. Pagal žmogaus trombocitų ir žmogaus leukocitų antigenus genotipuotų donorų registro duomenų sistema labai išplečia trombocitų parinkimo galimybes. Šiame darbe aptarėme trombocitų antigenus, jų paplitimą ir reikšmę klinikinėje praktikoje.

Reikšminiai rodžiai: žmogaus trombocitų antigenai, antikūnai prieš žmogaus trombocitų antigenus, naujagimių aloimuninė trombocitopenija, trombocitų atsparumas transfuzijai, potransfuzinė purpura.

Įvadas

1882 metais G. Bizzozero atrado mažas bebranduoles ląsteles – trombocitus [1, 2]. Sveiko žmogaus kraujyje trombocitų skaičius svyruoja nuo 150 iki $400 \times 10^9/l$. Trombocitai suardomi blužnyje po 7–9 dienų [3]. Tyrimai su radioaktyviai žymėtais trombocitais rodo, kad blužnis yra pagrindinė trombocitų destruktijos vieta. Kai yra asplėnija, trombocitų sunaikinimo funkciją perima kepenys [4].

Pagrindinė fiziologinė trombocitų funkcija yra pirminės hemostazės užtikrinimas, taip apsaugant organizmą nuo kraujo netekimo. Įvykus kraujagyslių pažeidimui trombocitai akty-

vuojami per įvairius receptorius – glikoproteinus, ekspresuojamus trombocitų paviršiaus membranose. Žmogaus trombocitų individualumas priklauso nuo trombocitų membranose esančių glikoproteinų skirtumų, kuriuos lemia vieno nukleotido polimorfizmai (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) juos koduojančiuose genuose. SNP sukeliami aminorūgščių pokyčiai keičia glikoproteinų struktūrą, formuojasi skirtingi antigenai, galintys po buvusių nėštumų ar transfuzijų inicijuoti antikūnų radimąsi [5, 6].

Esant kraujagyslių sistemos pažeidimams, cheminiams dirgikliams ar pakitusiai kraujotakai trombocitai aktyvuojami reakcijų triada: adhezija,

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Laboratorinės medicinos klinika

Lithuanian University of Health Sciences, Medicine Academy, Clinic of Laboratory Medicine
El. paštas: asta.semene@gmail.com

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Onkologijos ir hematologijos klinika

Lithuanian University of Health Sciences, Medicine Academy, Clinic of Oncology and Hematology

aktyvacija – sekrecija ir agregacija. Funkcinis atsakas vyksta per daugybę koordinuotų tarpelstelinį signalų [6, 7]. Trombocitų membranose yra tokių imuninių molekulių, kaip MHC (angl. *major histocompatibility complex*) I klasės molekulės, Fc receptoriai, komplementą rišančios molekulės, ABO ir kitų kraujo grupių antigenai, kurie yra labai svarbūs atliekant transfuzijas [8]. Trombocitai yra svarbūs ne tik atliekamomis funkcijomis, bet ir tuo, kad prieš jų antigenus formuojasi antikūnai, kurie sukelia ligas. Šio darbo tikslas buvo apžvelgti trombocitų antigenus, jų paplitimą ir reikšmę klinikinėje praktikoje.

Specifiniai trombocitų glikoproteinų kompleksai

Kraujagyslės sienelės pažeidimo vietoje vyksta trombocitų aktyvacija ir adhezija. Adheziją inicijuoja glikoproteinų kompleksai: kolageno receptoriaus GPIa/IIa kompleksas (VLA2) (2 1), fibronektino receptoriaus GPIc/IIa kompleksas (5 1) (VLA5), laminino receptoriaus GPIc/IIa kompleksas (6) (VLA6), von Willebrando faktoriaus (vWF) receptoriaus GPIb/V/IX kompleksas ir vitronektino receptoriaus (V 3). Glikoproteinų kompleksai yra adhezijos baltymų receptoriai [9, 10]. Pirminės hemostazės reakcijos pradžioje šie receptoriai aktyvuoja trombocitus ir jie pakeičia savo formą. Trombocitams degranuliuojus išsiskiria jonizuotas kalcis bei adenosino difosfatas, kurie skatina tolesnį trombocitų sukibimą. Sukibę trombocitai išskiria tirpius agregacijos agonistus: tromboksaną A2 ir trombiną (susidaro veikiant tromboplastinui ar audinių faktoriui). Pastarieji prisijungdami prie skirtingų glikoproteinų receptorių, esančių trombocito paviršiuje, skatina trombocitų aktyvaciją ir agregaciją. Trombocitų sukibimas sukelia fibrinogeno receptorių GPIIb/IIIa (II , 3) konformacinius pokyčius. Fibrinogenas prisijungdamas prie cirkuliuojančio von Willebrando faktoriaus sąveikauja su trombocitais, taip skatindamas trombocitų agregatų ir trombocitų krešulio susidarymą. Dažniausiai toks trombocitų krešulio susidarymas nėra pakankamas kraujavimui sustabdyti, todėl yra aktyvinami plazmos faktoriai ir prasideda antrinė hemostazė [10].

Žmogaus trombocitų antigenai

Trombocitai ekspresuoja specifinius žmogaus trombocitų antigenus (ŽTA) ir antigenus, bendrus su kitomis krau-

1 lentelė. Žmogaus trombocitų antigenai Rozman duomenimis [10, 19]
Table 1. Human platelets antigen according to Rozman [10, 19]

ŽTA sistema	Antigenas	Kitas alternatyvus pavadinimas	Fenotipo dažnis	Glikoproteinai (vieta)	CD
HPA-1	HPA-1a	Zw ^a , Pl ^{A1}	97,9 %	GPIIIa	CD61
	HPA-1b	Zw ^b , Pl ^{A2}	28,8 %		
HPA-2	HPA-2a	Ko ^b	>99,9 %	GPIb	CD42b
	HPA-2b	Ko ^a , Sib ^a	13,2 %		
HPA-3	HPA-3a	Bak ^a , Lek ^a	80,95 %	GPIIb	CD41
	HPA-3b	Bak ^b	69,8 %		
HPA-4	HPA-4a	Yuk ^b , Pen ^a	>99,9 %	GPIIIa	CD61
	HPA-4b	Yuk ^a , Pen ^b	<0,1 %		
HPA-5	HPA-5a	Br ^b , Zav ^b	99,0 %	GPIa	CD49b
	HPA-5b	Br ^a , Zav ^a , Hc ^a	9,7 %		
	HPA-6bw	Ca ^a , Tu ^a	0,7 %		
	HPA-7bw	Mo ^a	0,2 %		
	HPA-8bw	Sr ^a	<0,01 %		
	HPA-9bw	Max ^a	0,6 %		
	HPA-10bw	La ^a	<1,6 %		
	HPA-11bw	Gro ^a	<0,25 %		
	HPA-12bw	Iy ^a	0,4 %		
	HPA-13bw	Sit ^a	0,25 %		
	HPA-14bw	Oe ^a	<0,17 %		
HPA-15	HPA-15a	Gov ^b	81 %	CD109	CD109
	HPA-15b	Gov ^a	74 %		
	HPA-16bw	Duv ^a			
	HPA-17bw	Va ^a	<0,4 %		
	HPA-18bw	Cab ^a			
	HPA-19bw	Sta			
	HPA-20bw	Kno			
	HPA-21bw	Nos			
	HPA-22bw	Sey			
	HPA-23bw	Hug			
	HPA-24bw	Cab2 ^{a+}			
	HPA-25bw	Swi ^a			
	HPA-26bw	Sec ^a			
	HPA-27bw	Cab3 ^{a+}			
	HPA-28bw	War			
	HPA-29bw	Kha ^b			

jo ląstelėmis: ABO ir žmogaus leukocitų (ŽLA) I klasės antigenus. ŽTA yra išsidėstę ant glikoproteinų, esančių trombocitų membranoje. Po nėštumų ar buvusių transfuzijų į organizmą patekę svetimi trombocitai gali inicijuoti aloantikūnų sintezę prieš trombocitų antigenus, kurių pacientas neturi. Prasideda aloimuninė trombocitų destrukcija. Pacientams, kuriems trūksta tam tikro trombocitų glikoproteino ar jo dalies, pradeda gamintis antikūnai prieš donorinių trombocitų glikoproteinus, nes trūksta šių glikoproteiną koduojančių geno alelių, pavyzdžiui, pacientai, sergantys Bernardo–Saulier sindromu, neturi trombocitų glikoproteino GPIb/V/IX, o sergantiems Glanzmanno trombastenija individams trūksta GPIIb (CD41) ir GPIIIa (CD61) glikoproteinų [11].

Pirmieji trombocitų antigenai buvo pavadinti pacientų, kuriems susidarė antikūnų prieš trombocitus, vardais. 1990 metais A. E. von dem Borne ir F. Decary sukūrė ŽTA nomenklatūrą [12, 13]. 1998 metais S. Santoso ir V. Kiefel ją patobulino. Naujoje nomenklatūroje papildomai buvo pateikta duomenų apie nukleotidų ir atitinkamų aminorūgščių pokyčius [14].

1990 metais buvo įkurtas Trombocitų nomenklatūros komitetas (angl. *Platelet Nomenclature Committee*), kuris pateikė tris susietas ir susistemintas trombocitų nomenklatūros lenteles, kad būtų galima veiksmingiau naudoti trombocitų antigenus klinikinėje praktikoje [10, 15].

Šiandien yra nustatyti 35 žmogaus trombocitų antigenai [16]. Dvylika iš jų yra suskirstyti į šešias bialelines

grupės (HPA-1, HPA-2, HPA-3, HPA-4, HPA-5, HPA-15) [10, 16–18]. Pagal būdingą aloantigeną ŽTA yra sugrupuoti į atitinkamas sistemas. Trombocitų antigenų sistemos yra su numeruotos chronologiškai pagal jų atradimo datą. ŽTA nomenklatūroje labiau paplitęs antigenas žymimas „a“, retesnis „b“ raide. Šias bialelines formas lemia vieno nukleotido polimorfizmas, dėl kurio keičiasi viena aminorūgštis tarp dviejų skirtingų genų. Po antigeno pavadinimo esanti „w“ raidė reiškia, kad prieš šį antigeną nėra nustatyta aloantikūno [17].

Pirmoje lentelėje žmogaus trombocitų antigenai pateikti chronologiškai, įskaitant originalius pavadinimus, būdingą glikoproteiną ir baltymo žymenį CD (angl. *cluster designation*) [18].

Glikoproteinų GPIIb/IIIa antigenai

Glikoproteinai GPIIb (CD41) ir GPIIIa (CD61) yra koduojami atitinkamai *ITGA2b* ir *ITGB3* genų. Abu genai yra išsidėstę 17 chromosomoje. GPIIb ir GPIIIa ant trombocito paviršiaus sudaro kompleksą, kuris yra fibrinogeno, vitronektino, fibronektino ir vWF receptorių. Dauguma suklasifikuotų ŽTA (HPA-1, HPA-3, HPA-4, HPA-6bw, HPA-7bw, HPA-8bw, HPA-9bw, HPA-10bw, HPA-11bw, HPA-14bw, HPA-16bw, HPA-17bw, HPA-19bw, HPA-20bw, HPA-21bw, HPA-22bw, HPA-23bw, HPA-24bw, HPA-26bw, HPA-27bw, HPA-28bw, HPA-29bw) yra ekspresuojami GPIIb ir GPIIIa. Šis glikoproteinų kompleksas yra labiausiai imunogeniškas iš visų trombocitų glikoproteinų. Manoma, jog tai yra susiję su dideliu GPIIb/IIIa tankiu ant trombocito paviršiaus: apie 80 000 molekulių. GPIIb/IIIa epitopai yra dažniausi antikūnų prieš trombocitus taikiniai. GPIIb/IIIa nebuvimas arba funkcijos sutrikimas dėl paveldimų mutacijų genuose atsispindi hemostazėje ir pasireiškia stipriu kraujavimu [10, 20].

HPA-1a yra pirmasis aprašytas ir geriausiai žinomas trombocitų antigenas, ekspresuojamas ant GPIIIa. Antikūnai prieš HPA-1a yra klinikinėje praktikoje dažniausiai nustatomi antikūnai prieš trombocitų antigenus. HPA-3 antigenai yra ekspresuojami ant GPIIb, antikūnai prieš HPA-3a ir HPA-3b nustatomi retai [10].

Glikoproteinų GPIb/V/IX antigenai

vWF su trombocitais ant pažeistos kraujagyslės suriša GPIb/V/IX kompleksas. GPIb susideda iš beta grandi-

nės (GPIb-beta, CD42c), disulfidine jungtimi sujungtos su alfa grandine (GPIb-alfa, CD42b), kuri nekovalentiškai jungiasi, kad sudarytų kompleksą su GPIX (CD42a) ir GPV (CD42d). GPIb-beta koduoja *GP1BB* genas, esantis 22 chromosomoje, GPIb-alfa koduoja *GP1BA* genas, esantis 17 chromosomoje, o GPIX koduoja *GP9*, esantis 3 chromosomoje. Ant trombocito apytiksliai yra apie 25 000 GPIb/V/IX molekulių. Šis glikoproteinų kompleksas ekspresuoja du ŽTA: HPA-2 ir HPA-12bw. GPIb-alfa, GPIb-beta arba GPIX trūkumas ant trombocitų sukelia retą, recesyviu būdu paveldėtą kraujavimo sutrikimą – Bernardo–Soulier sindromą. Antikūnai prieš HPA-2 lemia naujagimių aloimuninę trombocitopeniją [21, 22].

Glikoproteinų GPIa/IIa antigenai

GPIa/IIa yra pagrindinis kolageno receptorių trombocituose. GPIa koduoja *ITGA2* genas, esantis 5 chromosomoje, o GPIIa – *ITGB1* genas, esantis 9 chromosomoje. GPIa atsakingas už HPA-5 antigeno pernašą. Ant trombocito yra nuo 3000 iki 5000 GPIa/IIa molekulių. Antikūnai prieš HPA-5 yra antrieji dažniausiai aptinkami po antikūnų prieš HPA-1a. Ant trombocitų HPA-5 antigenų skaičius yra mažesnis nei HPA-1a, todėl antikūnų prieš HPA-5 sukelta trombocitopenija būna lengvesnė. HPA-13bw, HPA-18bw ir HPA-25bw yra retai ant GPIa/IIa ekspresuojami antigenai, kurie gali sukelti vaisiaus ir naujagimio aloimuninę trombocitopeniją [23].

Glikoproteino CD109 antigenai

CD109 yra su glikozilfosfatidilinozitolium (GPI) susijęs baltymas, koduojamas *CD109* geno 6 chromosomoje. Ant trombocito yra tik apie 1000 CD109 molekulių. CD109 glikoproteinas yra ekspresuojamas ir ant aktyvuotų T limfocitų, kraujodaros bei endotelio ląstelių. CD109 perneša HPA-15 antigenus. HPA-15 trombocitų antigenai yra labilūs, todėl tyrimui reikia naudoti šviežius trombocitus. Antikūnus prieš HPA-15 sunku nustatyti. Įvairiais literatūros duomenimis, antikūnai prieš HPA-15 aptinkami nuo 0,22 % iki 4 % vaisiaus ir naujagimio aloimuninės trombocitopenijos atveju. Šie antikūnai dažniau nustatomi pacientams, kuriems pasireiškia atsparumas trombocitų transfuzijai [24, 25].

Trombocitų antigenų paplitimas

Įvairūs moksliniai tyrimai rodo reikšmingus trombocitų antigenų skirtumus tarp populiacijų. DNR tipavimas patvirtino ankstesnius serologinius tyrimus, kad įvairiose Kaukazo, Afrikos, Australijos, Šiaurės ir Pietų Amerikos populiacijose yra labai skirtingas HPA alelių dažnis. Tarp skirtingų Europos populiacijų antigenų skirtumai nėra tokie akivaizdūs. Duomenys apie ŽTA paplitimą skirtingose populiacijose yra būtini diagnozuojant imunines trombocitopenijas, siekiant nustatyti trombocitų atsparumą transfuzijoms, planuojant atrankos programas moterims, kurioms gresia vaisiaus ir naujagimio aloimuninė trombocitopenija [26, 27].

Pagrindinių žmogaus trombocitų antigenų HPA-1, HPA-2, HPA-3, HPA-4, HPA-5 ir HPA-15 genų dažnis įvairių šalių populiacijose pateikiamas 2 lentelėje [28].

Žmogaus leukocitų antigenai

Trombocitai savo paviršiuje ekspresuoja ir ŽLA I klasės (A, B, C) antigenus. ŽLA II klasės antigenai ant trombocitų nėra ekspresuojami [8]. Žmogaus trombocitai vidutiniškai ekspresuoja apie 20 000 I klasės ŽLA molekulių [42].

Trombocitai ryškiai ekspresuoja ŽLA A ir B antigenus. ŽLA C raiška trombocituose nėra stipri. ŽLA, esantys ant trombocitų, lemia aloantikūnų vystymąsi [43].

Antikūnai prieš I klasės ŽLA yra pagrindinė trombocitų atsparumo transfuzijai priežastis. Kai kuriuos vaisiaus ir naujagimio aloimuninės trombocitopenijos atvejus taip pat sukelia motinos antikūnai prieš ŽLA, reaguojantys į vaisiaus ir naujagimio ŽLA antigenus, esančius ant trombocitų [42, 44].

Pastebima, kad pagal ABO kraujogrupes nesuderintų trombocitų transfuzija gali paskatinti ŽLA aloimunizaciją. Pacientams, kuriems buvo reguliariai perpilta ABO netapačių trombocitų, yra didesnė tikimybė susidaryti antikūnams prieš ŽLA ir trombocitų antigenus, kurie sukelia trombocitų atsparumą transfuzijai [45].

ŽTA ir trombocitopenija

Trombocitų sumažėjimą organizme lemia imuniniai ir neimuniniai veiksniai. Trombocitopenija yra būklė, kai atlikus bendrąjį kraujo tyrimą trombocitų kiekis yra $<150 \times 10^9/l$. Naujagi-

2 lentelė. Žmogaus trombocitų antigenų genų dažnis įvairių šalių populiacijose Shaiegan duomenimis [28]
Table 2. Frequency of human platelet antigen genes in different populations according Shaiegan [28]

Šalis	N	HPA-1		HPA-2		HPA-3		HPA-4		HPA-5		HPA-15		Literatūros šaltinis
		a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	
Prancūzija	800	0,84	0,15	0,92	0,08	0,62	0,38	–	–	0,87	0,12	0,45	0,54	Merieux et al. [29]
Ispanija	500	0,81	0,19	0,90	0,10	0,65	0,35	1	0	0,88	0,12	0,47	0,52	Muñiz-Diaz et al. [30]
Italija	200	0,86	0,14	0,87	0,13	0,72	0,28	–	–	0,78	0,21	–	–	Bontadini et al. [31]
Egiptas	367	0,79	0,20	0,86	0,13	0,65	0,34	1	0	0,84	0,16	–	–	Husebekk et al. [32]
Iranas	100	0,98	0,02	0,54	0,46	0,48	0,52	1	0	0,99	0,01	–	–	Madani et al. [33]
Korėja	200	0,99	0,01	0,92	0,07	0,55	0,44	0,99	0,01	0,97	0,02	–	–	Seo et al. [34]
Kinija	1000	0,99	0,01	0,95	0,04	0,59	0,40	0,99	0,01	0,98	0,01	–	–	Feng et al. [35]
Japonija	331	0,99	0,01	0,90	0,10	0,71	0,28	0,98	0,01	0,97	0,02	–	–	Tanaka et al. [36]
Danija	557	0,83	0,17	0,92	0,08	0,63	0,37	1	0	0,92	0,08	–	–	Steffensen et al. [37]
Vokietija	1583	0,84	0,16	0,93	0,07	0,60	0,40	–	–	0,92	0,08	–	–	Carlsson et al. [38]
Lenkija	225	0,82	0,17	0,90	0,09	0,58	0,41	1	0	0,94	0,05	0,48	0,51	Drzewek et al. [39]
Brazilija	100	0,92	0,07	0,85	0,15	0,60	0,40	1	0	0,92	0,08	–	–	Castro et al. [40]
Argentina	192	0,87	0,12	0,87	0,12	0,61	0,38	1	0	0,92	0,07	0,51	0,48	De la Vega et al. [41]

N – tiriamųjų skaičius

miamis neimuninę trombocitopeniją gali sukelti infekcijos (įgimtos, perinatalinės), sutrikęs krešėjimas (DIC, trombozės), motinos būklės, medžiagų apykaitos sutrikimai, neišnešiotumas, kraujagyslių ligos, kaulų čiulpų infiltracija vėžinėmis ląstelėmis, šeiminės trombocitopenijos. Imuninę trombocitopeniją lemia antikūnai prieš žmogaus trombocitų antigenus. Aloantikūnų susidarymas prieš ŽLA lemia klinikinės būklės: naujagimių aloimuninę trombocitopeniją, potransfuzinę trombocitopeninę purpurą ir trombocitų atsparumą transfuzijai [46]. Yra tyrimų, kurie įrodo, kad kai kurie ŽTA aloepitopai gali turėti įtakos ir neimuninės kilmės ligų – miokardo infarkto ar trombozių išsivystymui [47].

Naujagimių aloimuninė trombocitopenija

Naujagimių aloimuninė trombocitopenija (NAIT) yra būklė, kuri išsivysto, kai nesutampa motinos ir vaisiaus trombocitų antigenai, kuriuos jis paveldi iš tėvo. Nėštumo metu motinos organizmas pradeda gaminti antikūnus, kurie atakuoja ir naikina vaisiaus trombocitus, todėl vaisiui pasireiškia sunki trombocitopenija ir kraujavimas. NAIT negalima painioti su naujagimių autoimunine trombocitopenija. Autoimuninė trombocitopenija išsivysto naujagimiams, kurių motinoms yra imuninė trombocitopenija (ITP). Motinos antikūnai atakuoja ne tik savus trombocitus, bet per placentą yra perduodami vaisiui ir naikina vaisiaus trombocitus [48].

NAIT pasireiškia nuo 1:1000 iki 1:2000 naujagimių. Kaukazoidams ja

dažniausiai sukelia antikūnai prieš HPA-1a, rečiau – antikūnai prieš HPA-5b [49]. Azijos šalyse sergant NAIT dažniausiai aptinkami antikūnai prieš HPA-4b. Tai lemia ŽTA dažnis skirtingose populiacijose. Įtariant NAIT rekomenduojama nustatyti antikūnus prieš HPA-1, HPA-3 ir HPA-5. Remiantis ŽTA skirtumais Azijos šalių populiacijose reikėtų nustatyti antikūnus prieš HPA-4, o kaukazoidams pirmiausia – antikūnus prieš HPA-1a [50].

Retais atvejais NAIT gali sukelti antikūnai prieš ABO antigenus. Yra žinoma, kad A, B ir H antigenų skaičius trombocituose labai skiriasi. Maždaug 5 % sveikų asmenų turi neįprastai daug A ir B antigenų ant trombocitų. O kraujo grupės motinų, kurios turi didelį titrą antikūnų prieš A ir B antigenus, naujagimiams NAIT yra dažnesnė [51].

Kaukazoidams, sergantiems NAIT, dažnai pasireiškia kraujavimai dėl sunkios trombocitopenijos (PLT <50×10⁹/l). Didžiajai daliai azijiečių naujagimių, sergančių NAIT, simptomų nebūna arba pasireiškia lengvos trombocitopenijos simptomai: odos ir gleivinių petechijos, nežymus trombocitų skaičiaus sumažėjimas [50].

Sunkiais NAIT atvejais naujagimiams gali pasireikšti kraujavimas į virškinamąjį traktą, plaučius ar intrakranijinis kraujavimas (dažnis 10–26 %). Prasidėjęs intrakranijinis kraujavimas apie 10 % atvejų baigiasi mirtimi, o neurologinės komplikacijos išsivysto maždaug 20 % naujagimių. Antikūnų prieš ŽLA antigenus titras nekoreliuoja su klinikiu ligos sunkumu, sunki liga gali pasireikšti net esant mažam antikūnų titrui [52].

Trombocitų atsparumas transfuzijai

Trombocitų atsparumas transfuzijai (TAT) apibrėžiamas kaip mažesnis, nei tikėtasi, trombocitų prieaugis po transfuzijos. Trombocitų atsparumas transfuzijai tampa labai pavojingas, kai trombocitų skaičius sumažėja iki 10×10⁹/l, nes padidėja savaiminio kraujavimo rizika. Trombocitų atsparumą transfuzijai sukelia: neimuniniai (apie 80 %) ir imuniniai veiksniai (apie 20 %). Neimuniniams veiksniams priklauso: sepsis, karščiavimas, diseminuotos intravazalinės koaguliacijos sindromas, splenomegalija, kraujavimas, vaistai ir kt. Dėl šių veiksnių, tiriant trombocitų skaičių praėjus kelioms valandoms po perpylimo, jis gali būti toks pat kaip iki perpylimo, o trombocitų atsparumas transfuzijai nustatytas klaidingai. Esant neimuninėms priežastims, trombocitų kiekis praėjus 1 valandai po trombocitų transfuzijos būna normalus, tačiau trombocitų skaičius per 24 valandas dažniausiai sugrįžta į pradinį, prieš perpylimą buvusį lygį [53]. Imuninius veiksnius lemia: ŽTA aloimunizacija, aloimunizacija I klasės ŽLA, ABO ir nežinomų priežasčių autoimuniniai mechanizmai. Imuniniai veiksniai dažniausiai pasireiškia po nėštumo, kraujo transfuzijos ar po transplantacijos. Pacientams, kuriems pasireiškia imuninės kilmės TAT, trombocitų skaičius per valandą po perpylimo paprastai padidėja nedaug arba visai nepadidėja. Todėl reikalingas trombocitų skaičiaus tyrimas praėjus vienai valandai po trombocitų transfuzijos [54]. Imuninius trombocitų atsparumo veiksnius galima nustatyti

atliekant antikūnų prieš ŽLA ir antikūnų prieš ŽTA tyrimus [53].

Trombocitų atsparumas transfuzijai vertinamas pagal koreguotą trombocitų skaičių (KTS), kuris apskaičiuojamas pagal formulę:

matuojamas praėjus 1 val. ir 24 val. po transfuzijos. Jei atsakas yra nepakankamas, reikėtų ieškoti kitų priežasčių, įskaitant nevaisingą ŽLA suderinamumą, ŽTA antikūnus bei ABO nesuderinamumą [46].

vimas, šaltkrėtis. Gali išsivystyti trombocitų atsparumas transfuzijai. Klinikinė eiga neretai sunki: 10–20 % atvejų baigiasi mirtimi. Dažniausiai serga vidutinio amžiaus moterys. Neseniai atliktas tyrimas rodo, kad PTP rizika

$$KTS = \frac{(PLT \text{ sk. po perpylimo} - PLT \text{ sk. prieš perpylimą}) (\mu l) \times \text{ligonio kūno pav. plotas} (m^2) \times (10^{11})}{\text{perpiltų PLT sk.} (10^{11})}$$

Trombocitai atsparūs transfuzijai, jei KTS po 10–60 min. yra <4500 PLT/l, o po 18 val. ir 24 val. po perpylimo <2500 PLT/l. Jei yra aloimunizacija, kurios metu gaminasi antikūnai prieš trombocitus, trombocitų perpylimas neveiksmingas, nes trombocitų skaičius po perpylimo nedidėja ar net mažėja. Neabejotinas trombocitų atsparumas nustatomas tuomet, kai perpylus trombocitų 2–3 kartus transfuzija yra neveiksminga [46, 55]. Imuninio trombocitų atsparumo 80 % atvejų sukelia antikūnai prieš ŽLA. Antikūnai prieš ŽTA trombocitų atsparumą transfuzijai sukelia rečiau [46].

Pakartotinis ŽLA ir ŽTA pateikimas perpilant kraują sukelia antikūnų gamybą maždaug 50–90 % visų atvejų. Pasigaminę antikūnai prieš ŽLA ir ŽTA sutrumpina perpiltų trombocitų gyvenimo trukmę. Gali atsirasti gyvybei pavojingas kraujavimas [4].

Trombocitų produktų leukoredukcija veiksmingai sumažina aloimunizaciją ir trombocitų atsparumą transfuzijai. Todėl kraujo produktų leukoredukcija yra svarbi priemonė, kad būtų galima išvengti TAT ir dabar ji taikoma įvairiose pasaulio šalyse. Siekiant išvengti trombocitų atsparumo transfuzijai, pacientams turėtų būti perpilami trombocitai, sutapatinti ir pagal ŽTA [46, 53].

Esant TAT perpylimui turėtų būti naudojami pagal ŽLA suderinti trombocitai. Trombocitų skaičius turi būti

Potransfuzinė trombocitopeninė purpura

Potransfuzinė trombocitopeninė purpura (PTP) yra reta kraujo perpylimo komplikacija, kuriai būdinga trombocitopenija, atsirandanti 5–14-ą dieną po atliktos trombocitų transfuzijos [10, 56]. Anksčiau buvo manoma, kad ši būklė yra susijusi su antikūnais prieš HPA-1a pacientams, kurie neturi HPA-1a antigeno ir yra jais imunizuojami transfuzijos ar nėštumo metu. Vėliau nustatyta, kad imunizaciją gali sukelti ir kiti ŽTA antikūnai. PTP gali sukelti visi kraujo komponentai: trombocitai, eritrocitai ir plazma [57].

Vyrauja trys PTP teorijos. Pirmosios dvi yra grindžiamos tirpių antikūnų prieš HPA-1a buvimu perpiltame donoro kraujyje. Galima teigti, kad imuniniai kompleksai, sudaryti iš antikūnų prieš HPA-1a ir perpiltų tirpių antikūnų prieš HPA-1a, nespecifiškai jungiasi su autologiniais trombocitais. Antrosios teorijos esmė – kad paciento trombocitai gali pasyviai absorbuoti antikūnus prieš HPA-1a iš perpiltos donoro plazmos [58]. Trečioji teorija teigia, kad trombocitų autoantikūnai prieš HPA-1a gaminami kartu su aloantikūnais ir kad autoantikūnai, o ne antikūnai prieš HPA-1a autologiniu būdu sunaikina trombocitus [57].

Ligos simptomai yra susiję su trombocitopenija: petechijos, savaiminis kraujavimas iš nosies ir virškinamojo trakto. Sunkiais atvejais pasireiškia intrakranijinis kraujavimas, karščia-

padidėja vyresnio amžiaus žmonėms, sergantiems tokiomis ligomis kaip koagulopatija, širdies aritmija, leukemija, ar po transplantacijos. Literatūroje nurodytas 10–20 % mirčių dažnis dažniausiai susijęs su intrakranijiniu kraujavimu [59]. Todėl, jei įtariama PTP, būtina tiksli diagnozė ir neatidėliotinas gydymas. Diagnozę galima patvirtinti radus antikūnų prieš ŽTA ir nustatius ŽTA genotipą [60].

IŠVADOS

Trombocitų glikoproteinai ekspresuoja žmogaus trombocitų antigenus, kurie gali sukelti aloantikūnų gamybą. Aloantikūnai lemia tokių būklių kaip naujagimių aloimuninė trombocitopenija, trombocitų atsparumas transfuzijai ir potransfuzinė trombocitopeninė purpura išsivystymą. Nėštumo laikotarpiu ar perpilant kraują į organizmą patenka svetimi trombocitų antigenai. Tai sukelia antikūnų prieš ŽTA sintezę. Susidaryę antikūnai naikina recipientų trombocitus. ŽLA ir ŽTA genotipavimas ir antikūnų prieš šias sistemas nustatymas yra svarbus vertinant minėtąsias trombocitų patologijas. Įvairiose populiacijose nustatomi reikšmingi ŽLA ir ŽTA paplitimo skirtumai. ŽLA ir ŽTA genotipuotų donorų registro duomenų sistema ir jos papildymas labai išplėstų galimybes parinkti trombocitus, užtikrintų atsparumo trombocitų transfuzijai ir kitos patologijos prevenciją. ◆

Gauta: 2021 05 30
Priimta spaudai: 2021 06 29

Summary

SIGNIFICANCE AND IMPACT OF HUMAN PLATELET ANTIGENS ON CLINICAL CONDITIONS

Asta Semėnė, Diana Remeikienė, Erika Skrodenienė

Platelets, also known as thrombocytes, are blood cells responsible for blood clotting and ensure hemostasis. When the platelet count is low, bleeding may begin with minimal trauma. If the blood platelet count falls below $20 \times 10^9/L$, a person can begin bleeding spontaneously. One of the most important treatments for patients with low or impaired platelet counts is platelet transfusion. However, in practice, situations are observed,

which the platelet transfusion effect cannot be achieved, i.e., no increase in platelet count is observed after transfusion. The main cause of failed platelet transfusion is antibodies against human platelet alloantigens and human leukocyte antigen class 1. The three main conditions caused by platelet alloantigens are neonatal alloimmune thrombocytopenia, post-transfusion purpura, and refractoriness to platelet transfusion. Detection of these pathological

conditions is important for platelet and leukocyte genotyping and identification of antibodies against human platelet and human leukocyte antigens. Significant differences in the prevalence of human platelet antigens and human leukocyte antigens are found in different populations. The human platelets antigen database is significant for the possibility of platelet transfusion. In this review, we discussed platelet antigens, their prevalence, and their significance in clinical practice.

Keywords: human platelets antigen, antibodies against human platelets antigen, neonatal alloimmune thrombocytopenia, post-transfusion purpura, refractoriness to platelet transfusion.

LITERATŪRA

- Garraud O, Cognasse F. Are platelets cells? And if yes, are they immune cells? *Frontiers in Immunology* 2015; 6: 114–20.
- de Gaetano G. Historical overview of the role of platelets in hemostasis and thrombosis. *Haematologica* 2001; 86: 349–56.
- Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. *Williams hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001.
- Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Brit J Haematol* 2008; 142: 348–60.
- Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science* 2010; 328: 562–64.
- Simple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nature Rev Immunol* 2011; 11: 264–74.
- Ramadan A, Wuescher LM, Worth RG. Platelets: essential components of the immune system. *Cur Trends Immunol* 2015; 16: 65–8.
- Parise LV, Smyth SS, Coller BS. Platelet morphology, biochemistry and function. New York: Williams Hematology, 2001; p. 1357–408.
- Shrimpton CN, Borthakur G, Larrucea S. Localization of the adhesion receptor glycoprotein Ib-IX-V complex to lipid rafts is required for platelet adhesion and activation. *J Exp Med* 2002; 196: 1057–66.
- Rozman P. Platelet antigens. The role of human platelet alloantigens (HPA) in blood transfusion and transplantation. *Transp Immunol* 2002; 10: 165–81.
- Berndt MC, Andrews RK. Bernard-Soulier syndrome. *Haematolog* 2011; 96: 355–9.
- von dem Borne AE, Dècary F. Nomenclature of platelet-specific antigens. *Hum Immunol* 1990; 29(1): 1–2.
- von dem Borne AE, Dècary F. ICSH/ISBT Working Party on platelet serology. Nomenclature of platelet-specific antigens. *Vox Sanguin* 1990; 58(2): 176.
- Santoso S, Kiefel V. Human platelet-specific alloantigens: update. *Vox Sanguin* 1998; 74(2): 249–53.
- Norton A, Allen D, Murphy MF. Review: platelet alloantigens and antibodies and their clinical significance. *Immunohemat* 2004; 20: 89–102.
- do Carmo JC, de Souza Klippel P, da Costa Cordeiro S, dos Santos Fernandes AM, Pinto RM. Molecular typing of human platelet antigens in immune thrombocytopenia patients in northern Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017; 39(2): 122–6.
- Valentin N, Newman PJ. Human platelet alloantigens. *Curr Op Hematol* 1994; 1: 381–7.
- Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH. Nomenclature of human platelet antigens. *Vox Sanguin* 2003; 85: 240–5.
- Immuno Polymorphism Database. Internetinė prieiga: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/hpa/table1.html>
- Metcalfe P. Platelet antigens and antibody detection. *Vox Sanguin* 2004; 87: 82–6.
- Nurden AT, Freson K, Seligsohn U. Inherited platelet disorders. *Haemophil* 2012; 18: 154–60.
- Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. *Tromb Haemost* 2008; 99: 253–63.
- Kroll H, Feldmann K, Zwingel C. A new platelet alloantigen, Swi(a), located on glycoprotein Ia identified in a family with fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2011; 51: 1745–54.
- Mandelbaum M, Koren D, Eichelberger B. Frequencies of maternal platelet alloantibodies and autoantibodies in suspected fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia, with emphasis on human platelet antigen-15 alloimmunization. *Vox Sanguin* 2005; 89: 39–43.
- Ghevaert C, Campbell K, Walton J. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2007; 47: 901–10.
- Bennett JA, Palmer LJ, Musz AW, Erber WN. Gene frequencies of human platelet antigens 1±5 in indigenous Australians in Western Australia. *Transf Med* 2002; 1: 199–203.
- Pavkovic M, Petlichkovski A, Strezova A, Arsov T. Gene frequencies of human platelet antigens in the Macedonian population. *Tissue Antigens* 2006; 67: 241–6.
- Shaiegan M, Ghasemi A, Madani T, Samiee S. Gene frequencies of human platelet antigen-1 to -5 and -15 in the Iranian population. *ISTB Science Series* 2012; 3: 273–80.
- Merieux Y, Debost M, Bernaud J. Human platelet antigen frequencies of platelet donors in the French population determined by polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *Pathol Biolog* 1997; 45: 697–700.
- Muñiz-Diaz E, Arilla M, Ibáñez M. Frequency of platelet alloantigens in the Spanish population. *Sangre (Barc)* 1993; 38: 289–93.
- Bontadini A, Tazzari PL, Manfro S. Human-platelet-antigen and neutrophil-antigen gene frequency in the Italian population determined by polymerase chain reaction with sequence specific primers. *Haematol* 2000; 85: 430–1.
- Husebekk A, El Ekiaby M, Gorgy G. Foetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia in Egypt; human platelet antigen genotype frequencies and antibody detection and follow-up in pregnancies. *Transfus Apher Sci* 2012; 47: 277–82.
- Madani T, Samiee S, Attaei Z. Platelets antigens frequency in blood donors: comparison of molecular detection with ELISA method (for HPA-1a). *Scientific J Iranian Blood Transf* 2007; 4: 165–74.
- Seo DH, Park SS, Kim DW. Gene frequencies of eight human platelet-specific antigens in Koreans. *Transf Med* 1998; 8: 129–32.
- Feng ML, Liu DZ, Shen W. Establishment of an HPA-1- to -16-typed platelet donor registry in China. *Transf Med* 2006; 16: 369–74.
- Tanaka S, Taniue A, Nagao N. Genotype frequencies of the human platelet antigen, Ca/Tu, in Japanese, determined by a PCR-RFLP method. *Vox Sanguin* 1996; 70: 40–4.
- Steffensen R, Kauan E, Varming K, Jersild C. Frequency of platelet-specific alloantigens in a Danish population. *Tissue* 1996; 48: 93–6.
- Carlsson LE, Greinacher A, Spitzer C, Walther R. Polymorphisms of the human platelet antigens HPA-1, HPA-2, HPA-3, and HPA-5 on the platelet receptors for fibrinogen (GPIIb/IIIa), von Willebrand factor (GPIb/IX), and collagen (GPIa/IIa) are not correlated with an increased risk for stroke. *Stroke* 1997; 28: 1392–5.
- Drzewek K, Brojer E, Supanska B. The frequency of human platelet antigen (HPA) genotypes in the Polish population. *Transf Med* 1998; 4: 339–42.
- Castro V, Origa A, Goncalves M. Frequencies of platelet-specific alloantigens systems 1 to 5 in three distinct ethnic groups in Brazil. *Europ J Immunogen* 1999; 26: 355–60.
- De La Vega E, Nogués N, Fernández Montoya A, Chialina S. Human platelet-specific antigens frequencies in the Argentinean population. *Transf Med* 2008; 18: 83–90.
- Kakaiya RM, Triulzi DJ, Wright DJ. Prevalence of HLA antibodies in remotely transfused or alloexposed volunteer blood donors. *Transfusion* 2010; 50: 1328–34.
- Valsami S, Dimitroulis D, Gialeraki A, Chimonidou M, Politou M. Current trends in platelet transfusions practice: the role of ABO-RhD and human leukocyte antigen incompatibility. *Asian J Transf Science* 2015; 9: 117–23.
- Curtis BR, McFarland JG. Human platelet antigens. *Vox Sanguin* 2013; 106: 93–102.
- Cooling L. ABO and platelet transfusion therapy. *J Blood Group Serol and Edu* 2007; 23: 20–33.
- Tsuno NH, Matsuhashi H, Iino J, Nagura Y. The importance of platelet antigens and antibodies in immune-mediated thrombocytopenia. *ISBT Science Series* 2014; 9: 104–11.
- Abbate R, Cionillaria G, Marco R. Thrombosis and acute coronary syndrome. *Elsevier* 2012; 3: 235–40.

48. Hinson AM, Saxonhouse RP. Neonatal thrombosis after antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin. *J Clin Neonat* 2019; 8: 186–8.
49. Yang Q, Lv X, Kong Y, Liu X. Timely diagnosis and treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia caused by anti HPA-3a antibody. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(19): e15440.
50. Bussel J. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 253–7.
51. Curtis BR, Edwards JT, Hessner MJ. Blood group A and B antigens are strongly expressed on platelets of some individuals. *Blood* 2000; 96: 1574–81.
52. Espinoza JP, Caradeux J, Norwitz ER, Illanes SE. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2013; 6: 15–21.
53. Schmidt AE, Refaai MA, Coppage M. HLA-mediated platelet refractoriness. An ACLPS critical review. *J Clin Pathol* 2019; 151: 353–63.
54. Forest SK, Hod AE. Management of the platelet refractory patient. *J Hematol/Oncol Clinics of North America* 2016; 30: 665–77.
55. Adukauskienė D, Kinderytė A, Veikutienė A. Indikacijos trombocitų transfuzijai. *Medicina* 2008; 44: 905–9.
56. Hawkins J, Aster RH, Curtis BR. Post-transfusion purpura: current perspectives. *J Blood Med* 2019; 10: 405–15.
57. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: the eighth special issue. *J Clinical Apheresis* 2019; 3: 171–354.
58. Kickler TS, Ness PM, Herman JH, Bell WR. Studies on the pathophysiology of posttransfusion purpura. *Blood* 1986; 68: 347–50.
59. Savage W, Hod AE. Noninfectious complications of blood transfusion. In: Fung M, ed. *AABB Technical Manual*. 19th ed. Bethesda, MD, 2017; p. 569–97.
60. Heikal NM, Smock KJ. Laboratory testing for platelet antibodies. *Am J Hematol* 2003; 88: 818–21.