

Der besondere Fall – Posttransfusionelle Purpura (PTP) als mögliche Nebenwirkung der Transfusionen zellulärer Blutkomponenten: Eine Fallbeschreibung

Dr. med. Robert Deitenbeck¹, Kurt Müller², Helen Gatzionis²,
Dr. med. Burkhard Just¹, Dr. med. Angelika Reil³

¹ DRK-Blutspendedienst West gGmbH, Zentrum für Transfusions-
medizin, Hagen

² St. Walburga-Krankenhaus Meschede GmbH, Gynäkologie und
Geburtshilfe

³ DRK-Blutspendedienst West gGmbH, Labor für Leukozyten-
und Thrombozytenimmunologie, Hagen

Zusammenfassung

Bei der Posttransfusionellen Purpura (PTP) handelt es sich um eine sehr seltene transfusionsbedingte Nebenwirkung, welche durch einen rapiden Abfall der Thrombozytenzahl, meist etwa 5-10 Tage nach Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gekennzeichnet ist. Ätiologisch handelt es sich um eine Immunthrombozytopenie, hervorgerufen durch Alloantikörper, die sich gegen Antigene auf dem Glykoproteinrezeptor IIb/IIIa auf der Thrombozytenmembran, meist gegen das Antigen HPA-1a, richten. Aufgrund einer funktionell autoimmunen Wirkkomponente dieser Antikörper kommt es zu einem Abbau der körpereigenen Thrombozyten im RES. In der Regel findet sich ein entsprechender Immunisierungszustand in der Anamnese, weshalb diese Nebenwirkung meist Frauen im mittleren und höheren Lebensalter und positiver Schwangerschaftsanamnese betrifft. Differentialdiagnostisch sollte eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie vom Typ II ausgeschlossen werden. Mit Blick auf die Schwierigkeit der Diagnose und der Differentialdiagnose muss von einer gewissen Dunkelziffer ausgegangen werden, weshalb die tatsächliche Zahl der Fälle wohl höher ist als in den Melderegistern angegeben.

Summary

The post transfusion purpura (PTP) is a very rare transfusion related side effect characterized by a rapid decrease in the number of platelets approximately 5 - 10 days after the transfusion of packed red cells. Etiologically it is about a thrombocytopenia caused by alloantibodies directed against antigens on the glycoprotein receptor IIb/IIIa on the platelet membrane, usually against the antigen HPA-1a. A functional autoimmune component of these antibodies leads to a reduction of autologous platelets by the RES. Generally a corresponding immunization stimulus can be found in the anamnesis; this is why this side effect does concern very often middle aged and older women with positive pregnancy anamnesis. The differential diagnosis should exclude a Heparin-induced thrombocytopenia type II by means of respective diagnostics. Facing the difficulty of diagnosis and differential diagnosis a certain number of unreported cases has to be assumed, which means that the real number of cases is probably higher than the officially registered number.

Klinik der posttransfusionellen Purpura (PTP)

Bei der PTP handelt es sich um eine seltene transfusionsbedingte Nebenwirkung. Sie äußert sich einem rapiden Abfall der Thrombozytenzahl auf Werte um 10.000 / μ l und darunter nach primär unauffälliger Thrombozytenzahl. Die anderen Zellreihen sind nicht betroffen. Klinisch sind thrombozytopenisch bedingte Blutungen und Purpura zu beobachten. In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf sollte u. a. differentialdiagnostisch auch eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) vom Typ II ausgeschlossen werden.

Betroffen sind üblicherweise Frauen im mittleren und höheren Lebensalter, in deren Vorgeschichte sich meist Hinweise auf eine vorangegangene Immunisierung im Sinne einer Transfusion oder Schwangerschaft finden.

Zum Zeitpunkt der die PTP auslösenden Transfusion werden oftmals erhöhte Temperaturen beobachtet. Etwa 5 - 10 Tage meist nach Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK) kommt es zum plötzlichen Thrombozytensturz. Neben Hautmanifestationen der Thrombozytopenie wie den typischen Petechien kann es auch zu Organblutungen kommen. Die Mortalität kann bis zu 13 % betragen (1).

Häufigkeit

PTP-Fälle sind selten. Im Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Institutes 2009 (3) sind für die Jahre 1997 - 2008 insgesamt 10 gemeldete Verdachtsfälle bezogen auf insgesamt 5.269 gemeldete schwere transfusionsbedingte Nebenwirkungen gelistet (0,19 %), im Jahr 2009 ist kein Fall gemeldet worden. Im britischen SHOT-Report 2010 (SHOT: serious hazards of transfusion) sind für die Jahre 1996 - 2010 insgesamt 8.117 „adverse events“ registriert, von denen 50 auf eine PTP entfielen (0,6 %), im Jahr 2010 ist 1 Fall gemeldet worden (0,1 %) (4). Keiner der in Deutschland oder im Vereinigten Königreich registrierten Fälle verlief tödlich.

Vermutlich muss aber mit Blick auf die Schwierigkeit der Diagnose und der Differentialdiagnose von einer gewissen Dunkelziffer ausgegangen werden, so dass die tatsächlichen auftretenden Fälle wohl häufiger sind.

Ätiologie

Ätiologisch handelt es sich um eine Immunthrombozytopenie. Ursächlich für die Thrombozytopenie sind thrombozytenspezifische Alloantikörper, die sich in den meisten Fällen gegen Antigene des Glykoproteinkomplexes (GP) IIb/IIIa (Fibrinogenrezeptor) auf

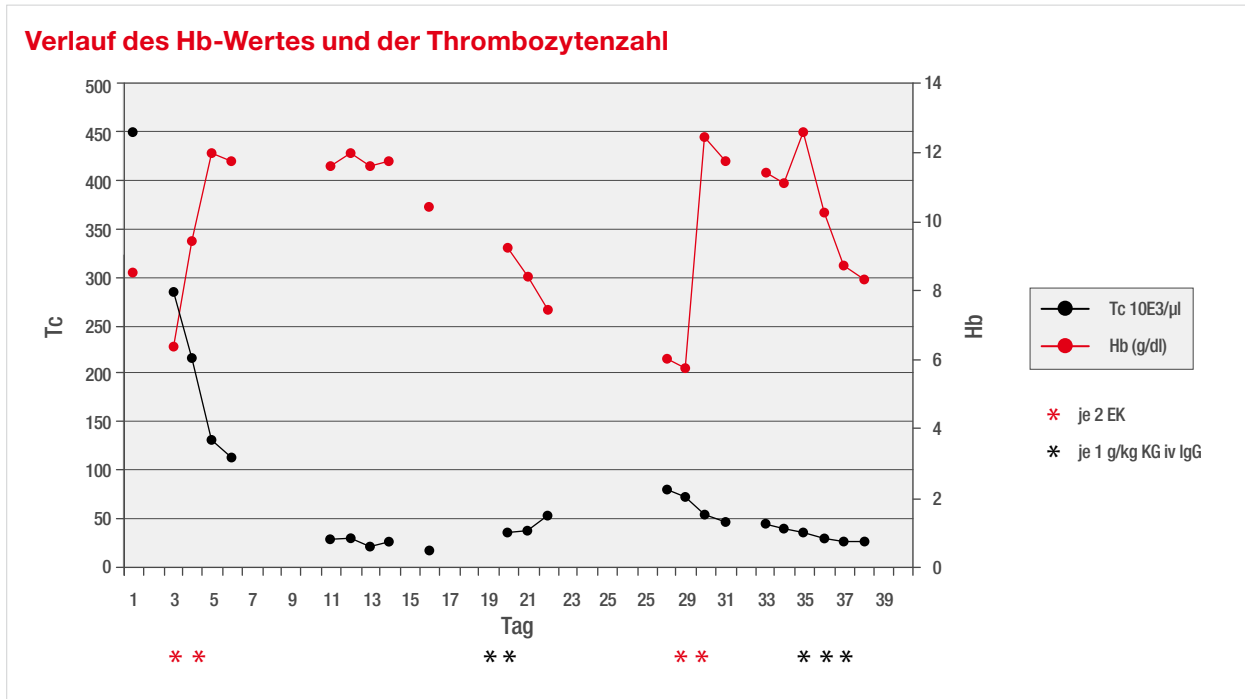


Abbildung 1

Entwicklung des Hämoglobinwertes sowie der Thrombozytenzahl unter den beschriebenen therapeutischen Maßnahmen während der gesamten Behandlungsdauer

der Plättchenmembran richten. Die bei der PTP wirkenden Alloantikörper weisen eine autoimmune Komponente auf, was letztlich zur Elimination der Thrombozyten der betroffenen Patientin führt (5). Der genaue immunologische Mechanismus, der diesem Phänomen zu Grunde liegt, ist bis heute noch nicht genau geklärt. Verschiedene Hypothesen werden diskutiert. Denkbar ist ein vorzeitiger Abbau autologer Thrombozyten nach Adsorption sekundär gebildeter Immunkomplexe oder von Spender-Glykoprotein. Ebenso kommt die Bildung kreuzreagierender, pseudospezifischer Antikörper in Betracht (2). Für die letzte These spricht der exper-

imentelle Befund, dass von den autologen Thrombozyten in den meisten Fällen der Alloantikörper eluiert werden kann (6), obwohl die autologen Thrombozyten das Antigen, gegen das die Alloantikörper gerichtet sind, nicht aufweisen.

Diagnose

Die Diagnose erfolgt durch Nachweis antithrombozytärer Antikörper in einem auf solche Fälle eingerichteten Speziallabor. In der Mehrzahl der Fälle (etwa 85 %) richtet sich der Antikörper gegen das humane Plättchenantigen HPA-1a auf dem GP IIb/IIIa (7), aber auch andere Antigene

wie HPA-1b oder HPA-3a kommen in Frage, ebenso HPA-Antigene auf anderen Glykoproteinkomplexen (z. B. HPA-2a auf GP Ib/IX oder HPA-5a, -5b auf GP Ia/IIa). Häufig sind begleitende HLA-Antikörper zu beobachten. Die Patientin ist für das jeweils korrespondierende HPA-Antigen negativ. In den meisten Fällen handelt es sich um Multipara, aber auch eine Transfusion muss als Grund der Immunisierung in Betracht gezogen werden.

Therapie

Die Therapie der Wahl besteht in der Gabe von intravenös verabreichtem Immunglobulin G (iv-IgG) in einer

Dosierung von 2 g/kg Körpergewicht. Die Gesamtdosis wird aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (je 1 g/kg KG) oder auf fünf gleiche Dosen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (je 0,4 g/kg KG). Die Wirksamkeit der Therapie ist gut belegt (8, 9). Meist kommt es binnen weniger Tage bis zu 4 Wochen zu einer Normalisierung der Thrombozytenzahl. Beachtet werden muss jedoch, dass es nach primär erfolgreicher Therapie nicht selten zu einem erneuten Abfall der Thrombozytenzahl kommt, weshalb die Patientinnen genügend lang mit Blick auf den Verlauf der Zellzahl nachbeobachtet werden müssen. Im Bedarfsfalle ist die Gabe von iv-IgG in der o. g. Dosierung zu wiederholen (2). Sobald die Diagnose gesichert ist, sollte die Gabe von Thrombozyten unterbleiben, auch solcher mit vermuteter Kompatibilität bei Abwesenheit des mit dem verursachenden Antikörper korrespondierenden Anti-

gens, da alle antransfundierten Thrombozyten, auch die vermeintlich verträglichen, dem beschriebenen Abbauprozess unterliegen (1, 2). Auch die Gabe von Corticosteroiden ist nicht indiziert.

Kasuistik

Wir beschreiben den Fall einer 83-jährigen kachektischen Patientin mit hochdifferenziertem, exulzerierten kribiform strukturierten Mammakarzinom linksseitig und einer großen, unklaren Raumforderung im Unterbauch, die laut CT-Befund am ehesten vom Uterus ausging und eine chirurgische Revision erforderte. Nebenbefundlich fanden sich eine Anämie, ein Harnwegsinfekt sowie eine ausgeprägte Candidose des gesamten Vulva- und Analbereiches. Der Hämoglobinwert am Tag der Aufnahme (Tag 1) lag bei 8,5 g/dl (HKT 28,5 %), die Thrombozytenzahl war mit $447 \times 10^3/\mu\text{l}$ eher erhöht. Aufgrund

des reduzierten Allgemeinzustandes und eines im Rahmen der bestehenden Tumoranämie weiter abfallenden Hb-Wertes (6,4 g/dl an Tag 3) wurde die Patientin auftransfundiert. Die Transfusion von jeweils 2 Erythrozytenkonzentraten (EK) erfolgte an den Tagen 3 und 4. Die EK-Gabe mündete in einen adäquaten Hb-Anstieg auf 11,9 g/dl an Tag 5. Bereits am Tag 5 lag die Thrombozytenzahl nur noch bei $129 \times 10^3/\mu\text{l}$. Der Verlauf der Thrombozytenzahl und des Hb-Wertes über die gesamte Dauer der Hospitalisation ist **Abbildung 1** zu entnehmen.

Am Tag 5 zeigte die Patientin im Anschluss an die EK-Transfusionen eine moderate Temperaturerhöhung bis $38,2 \text{ }^\circ\text{C}$, weshalb noch am gleichen Tag Blutproben zur Abklärung einer fraglichen febrilen Transfusionsreaktion abgenommen und an unser Immunhämatologisches Laboratorium eingesandt wurden. Weder bei der prätransfusionellen immunhämatologischen Untersuchung im Krankenhaus, noch bei der wiederholten prätransfusionellen sowie der posttransfusionellen Untersuchung in unserem immunhämatologischen Referenzlabor zeigten sich auffällige Befunde. Die Restbehältnisse der zwei am Tag 4 verabreichten und mutmaßlich die febrile Reaktion auslösenden EK waren mitgesandt und auf Sterilität



Abbildung 2
Petechien an den oberen Extremitäten



Abbildung 3
Ekchymosen und Petechien an den unteren Extremitäten

Indirekter MAIPA

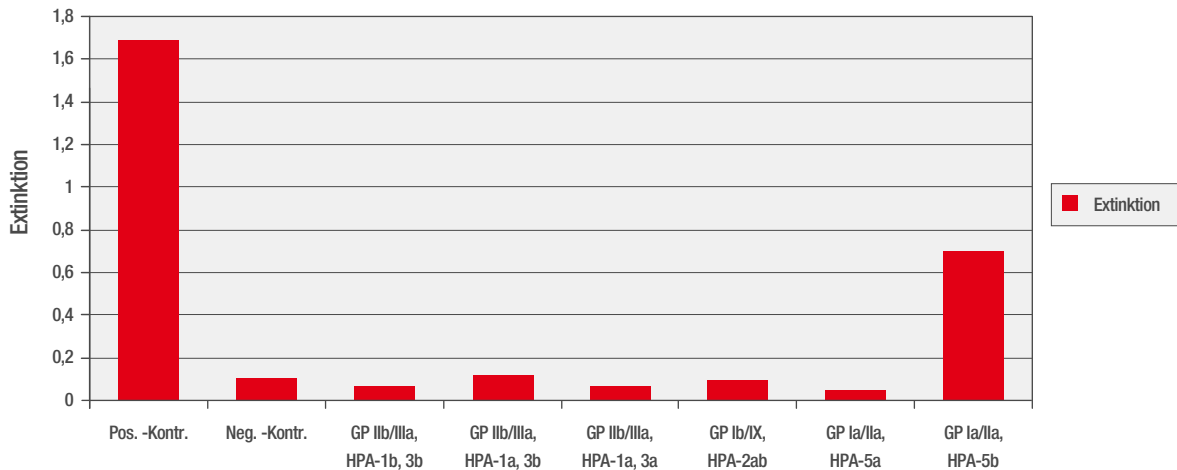


Abbildung 4

Nachweis des Anti-HPA-5b im indirekten MAIPA (GP bezeichnet das immobilisierte Glykoprotein, HPA die jeweilige Antigenvariante im Ansatz. Nur der Ansatz mit GP Ia/IIa in der Variante HPA-5b ist positiv).

untersucht worden. Das Ergebnis der Sterilitätstestung war negativ.

Ab Tag 5 und Tag 6 begann ein progredienter Abfall der Thrombozytenzahl. Nach konsiliarischer Vorstellung in der Hämatonkologie wurde zunächst bei Verdacht auf medikamenteninduzierte Thrombozytopenie das Ceftriaxon sowie das Enoxaparin-Natrium abgesetzt. An den Tagen 11 - 14 lag die Thrombozytenzahl in einem Bereich zwischen 20 und 30 x 10³/µl (**Abbildung 1**). Die Patientin begann, Petechien und Ekchymosen an den oberen (**Abbildung 2**) und unteren (**Abbildung 3**) Extremitäten auszubilden, die im Verlauf an Ausprägung zunahmen.

Bei fehlendem Anstieg der Thrombozytenzahl nach Absetzen des Antibiotikums und des Heparins wurde am Tag 18 erneut das transfusionsmedizinische Zentrum kontaktiert,

da durch die persistierende Thrombozytopenie sowie die sich verschlechternde klinische Situation die dringend erforderliche operative Tumorausräumung nicht durchführbar war. Der Hb-Wert lag zuletzt am Tag 16 bei 10,4 g/dl, die Thrombozytenzahl nur noch bei 16 x 10³/µl (Nadir).

Unter der Annahme einer PTP wurde unverzüglich das noch vorhandene Patientenserum von Tag 5 im glykoproteinspezifischen ELISA (indirekter MAIPA = monoclonal antibody immobilization of platelet antigens) mit monoklonalen Antikörpern gegen die thrombozytären Glykoprotein-komplexe GP IIb/IIIa, Ia/IIa, Ib/V/IX in unserem Labor für Leukozyten- und Thrombozytenimmunologie untersucht. In der Untersuchung konnte ein thrombozytenspezifischer Antikörper gegen HPA-5b auf dem GP Ia/IIa nachgewiesen werden (**Abbildung 4**). Der Befund konnte aus

einer frischen, am Tag 17 entnommenen Probe bestätigt werden. In dieser Probe wurde der Antikörper auch im Plättchenimmunfluoreszenztest (PIFT) nachgewiesen. Die Bestimmung der Thrombozytenantigene der Patientin mittels PCR-SSP ergab die Abwesenheit des korrespondierenden HPA-5b (**Tabelle 1**).

In Kenntnis dieser Befunde wurde unverzüglich eine Therapie mit intravenös verabreichtem Immunglobulin G (iv-IgG) in einer Dosierung von 2 g/kg Körpergewicht, aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen an den Tagen 19 und 20 (je 1 g/kg KG) eingeleitet. Hierunter kam es zunächst zu einem zufriedenstellenden Anstieg der Thrombozytenzahl bis auf einen Maximalwert von 79 x 10³/µl an Tag 28 (**Abbildung 1**).

Im weiteren Verlauf wurde bei Nitritpositivem Harnwegsinfekt und sich

zunehmend verschlechterndem Allgemeinzustand am Tag 25 die Anlage eines ZVK sowie eine iv-Antibiose notwendig.

Um eine OP-Tauglichkeit mit Blick auf die notwendige Laparotomie herzustellen, wurde bei einem Hb von 5,7 g/dl erneut die Gabe von je 2 EK an den Tagen 29 und 30 erforderlich, worunter es zu einem Anstieg des Hb auf 12,4 g/dl kam. Unmittelbar im Anschluss kam es jedoch zu einem wiederholten Abfall der Thrombozytenzahl bis auf einen Nadir von $25 \times 10^3/\mu\text{l}$ an Tag 37. Eine erneute iv IgG-Gabe an den Tagen 35, 36 und 37 zeitigte jedoch keinen adäquaten Anstieg der Thrombozytenzahl mehr (**Abbildung 1**). An Tag 39 verstarb die Patientin in den Vormittagsstunden an Multiorganversagen, ohne dass die notwendige chirurgische Therapie noch hätte durchgeführt werden können.

Schlussfolgerung

Zwar handelt es sich bei dem im vorliegenden Fall nachgewiesenen thrombozytenspezifischen Antikörper nicht um einen solchen, der typischerweise eine PTP auslöst, der aber in Einzelfällen schon als Auslöser beschrieben wurde (**10**). Durch den Nachweis der Abwesenheit des korrespondierenden Antigens bei der

Thrombozyten-Antigene der Patientin

HPA-1		HPA-2		HPA-3		HPA-5	
GP IIb/IIIa		GP Ib/IX		GP IIb/IIIa		GP Ia/IIa	
1a	1b	2a	2b	3a	3b	5a	5b
+	+	+	-	+	+	+	-

Tabelle 1

Ergebnis der Bestimmung der thrombozytären HPA-Antigene bei der Patientin

Patientin, die Zugehörigkeit der Patientin zur üblicherweise betroffenen Patientengruppe, dem zeitlichen Verlauf sowie dem Nachweis der Wirksamkeit der unverzüglich eingeleiteten intravenösen Immunglobulinbehandlung kann die Diagnose jedoch als wahrscheinlich gelten.

Wie eingangs geschildert, handelt es sich bei der PTP um eine sehr seltene transfusionsbedingte Nebenwirkung. Da jedoch häufig im klinischen Umfeld, insbesondere bei der typischerweise betroffenen Gruppe älterer Patientinnen, oftmals auch andere Ursachen für eine Thrombozytopenie wie z. B. eine Immunthrombozytopenie (M. Werlhof), eine medikamentös induzierte Thrombozytopenie beispielsweise durch Antibiotika, eine heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ II oder andere Auslöser in Betracht kommen, ist von einer möglichen Dunkelziffer nicht korrekt erkannter Fälle auszugehen. In jedem Falle einer akut eintretenden Thrombozytopenie mit einem Sturz

aus dem Normbereich bis in Werte um $20 \times 10^3/\mu\text{l}$ und darunter innerhalb von wenigen Tagen nach Transfusion zellulärer Blutprodukte (oftmals Erythrozytenkonzentrate!) bei Frauen jenseits der Menopause muss eine PTP in Erwägung gezogen werden. Im Falle von klinischen Blutungszeichen muss eine frühzeitige intravenöse Immunglobulintherapie begonnen werden, ggf. auch bevor die Ergebnisse der speziellen Labor Diagnostik vorliegen. Zur Diagnostik und Begleitung der Behandlung sollten entsprechend ausgerüstete thrombozytenimmunologische Speziallaboratorien und transfusionsmedizinische Facheinrichtungen angesprochen werden.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de