

# 1 DDT-IMMUNHÄMATOLOGIE (GROL 11-2006)

## 1.1 Transfusionssystematik

- Systeme: **AB0** (Oligosaccharide durch Glykosyltransferase, Antigene A, B, H), **Rhesus** (multi-pass Peptid, Antigene C, c, D, E, e), **Kell** (single-pass Peptid, Antigene K, k).

### Antikörper

- Allo-Ak** gegen körperfremde Antigene.
  - Irreguläre Allo-Ak (IgG)** nach Transfusionen oder Schwangerschaft (anti-D anti-K).
  - Reguläre Allo-Ak (**IgM**) = **Isoagglutinine** des AB0-Systems (**anti-A, anti-B**).
- Auto-Ak** gegen die eigenen Blutgruppenantigene, meist ohne Spezifität → AIHA.

### Biologische Wirksamkeit

- Ig-Klasse (z.B. **IgG** = **Inkomplett, Plazentagängig**), Hämolysetypus (Komplementaktivierung, meist IgM), Temperaturamplitude (Reaktivität).
  - IgM ("komplett")**: **Anti-A, Anti-B** → **Agglutination**.
  - IgG ("inkomplett")**: **Anti-D, Anti-K** → **Ø Agglutination**.

### Serologischer Ak-Nachweis

- Hämagglutinin-Test (IgM)**, **Indirekter Coombs (IgG)**, **direkter Coombs** (erygebundene Auto-Ak), **Eluat** (Ak auf Erythrozyten).
- Direkter Coombs /AHG-Test** auf an **Erythrozyten** gebundene Ig oder Komplement (in-vivo-Hämolyse)
  - MHN** (Allo-IgG, **Anti-D**), **AIHA** (**IgG**-Wärmeantikörper, **IgM**-Kälteantikörper), **Medikamente** (Ceftriaxon, Diclofenac, Rifampicin), **hämolytische Transfusionsreaktion** (HTR).
- Indirekter Coombs-AHG-Test** auf Ig oder Komplement im **Plasma**.

#### 1.1.1 AB0-System(A, B, H) → Isoagglutinine (anti-A, anti-B)

- Antikörper (meist **IgM**) gegen Blutgruppenmerkmale, welche das Individuum nicht besitzt. IgG-Ak liegen nur kruzzeitig, z.B. im Rahmen eines MHN vor.
- Durch AB0-Glykosyltransferase gebildete Oligosaccharide, die sich in nur einem Liganden unterscheiden (H: FU1-Gen, A/B: AB0-Gen mit verschiedenen Allelen).
- 0 nur bei Homozygoten für 0.
- Häufigkeit: 0 (44%) > A1 (35%) > A2 (10%) > B (8%) > A1B (3%) > A2B (>1%).

Phänotyp	A	B	0	AB
Antigen	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>H</b>	<b>A+B</b>
Insoagglutinin	<b>Anti-B</b>	<b>Anti-A</b>	<b>Anti A+B</b>	<b>Ø Isoagglutinine</b>

- Majorkompatibilität** → **0-Universalspender für Erythrozyten**.
- Minorkompatibilität** → **AB-Universalspender für Plasma**.

#### 1.1.2 Rh-System

- Multi-pass Transmembranprotein auf Erythrozyten.
- Antigen-Frequenz: e (98%) > D (85%) > c (80%) > C (70%) > E (30%) > c<sup>W</sup> (2%).
- Liegt **Anti-D** vor (85%) so ist die Blutgruppe **Rh positiv (D+)**.

- Rh-negatives Blut kann auch bei Rh-positiven Empfängern eingesetzt werden (0 negativ → Universalspender), andererseits wirkt Rh-positives Blut bei Rh-negativen Empfängern hochimmunogen.
- Anti-D Prophylaxe** zur Verhinderung einer Immunisierung **Rh-negativer Mütter** während der Schwangerschaft und Rh-positiver Kinder nach der Entbindung (**MHN!**).

#### 1.1.3 Transfusion

- Apherese → TK, Granulozytenkonzentrat, Stammzellkonzentrat.
- Plasmafraktionierung (Alkoholfraktion) → Albumin, Ig, Gerinnungsfaktoren.
- Konservierung mit **CPD** (FFP), **PAGGS-M**-Additivlösung (EK).

#### Ziele

- EK: Hb↑ um 0.8-1.2g/dl.
- TK: Thrombozyten↑ um 7500/μl am Folgetag.
  - Thrombozytenrefraktärität durch HLA-Ak → Thrombozyten-Lyse durch Komplement → Ø Thrombozytenanstieg
  - Transfusionsreaktion** (Fieber, Schüttelfrost) → **Antihistaminika, Steroide, Pethidin**.
- GFP: 1ml/kg → Faktoranstieg um 1-2%.

#### Produkte aus Vollblutspende (450ml)

- EK: Lagerung für 6w (42d) bei 4°C.**
- GFP/FFP: Lagerung für 20M bei -40°C.**
- TK: Lagerung für 5d bei 22°C** (Raumtemperatur).
- Blutgruppe: AB0, Rhesus, Kell.
- Ak-Suchtest.
- SVP** (Serologische Verträglichkeitsprobe) = Kreuzprobe
  - Majortest**: Spendererythrozyten ↔ **Empfängerserum**.

#### Vorgeschriebene Untersuchungen bei Spendern

- Virenscreening: **Hepatits** (HBsAg, anti-HBc, anti HCV, HCV-NAT), **HIV** (Anti-HIV-1/2, HIV-NAT) + TPHA (Syphilis).
- GFP: Quarantäne für 4M** → Spender-Nachuntersuchung auf HBV (HbsAg, anti-HBc).
- Leukozytendepletion** (Inlinefiltration)
  - Ø Sicherheit gegenüber pathogenen Proteinen (vCJD), HIV, HBV, HCV, GvHD!
  - Sicherheit für CMV, EBV.
  - Nachteile: Teuer, leicht erhöhte Hämolyserate.

#### Bestrahlung

- 30Gy mit γ-Strahler.
- Vermeidung der **GvHD** (insb. bei Immunsuppression) durch Blockade der Klonogenität immunkompetenter Zellen.
- Stets bei **Verwandtenspende, HLA-selektiven Blutkomponenten, Granulozytenkonzentraten**.

#### Thrombozytenspende

- Thrombozytapherese** (Zellseparator) → **Leukozytendepletion**.
- Haltbarkeit **5d**, Ø SVP nötig (Ø Erys), *geringes* Risiko bakterieller Kontamination (cave: Lagerung bei Raumtemperatur!).
- Thrombozyten**pooling** aus aus Buffy-coat verschiedener Spender mit *4x höherem* Risiko bakterieller Kontamination.

### 1.1.4 Durchführung von Transfusionen

- **Indikationssicherung** (Diagnose + Labor, Klinik?) durch behandelnden Arzt → Dokumentation, Aufklärung, Übergabe!
- **Aufklärung:** Alternativen (Eigenblutspende), (auch geringe) Risiken
  - Viral, bakteriell, unbekannte Erreger, Anaphylaxie, Gefäß-/Nervenschäden
  - *Rechtzeitig* (Ø am OP-Vorabend!), schriftlich.
- **AB0-Bedsidetest** durch Arzt
  - Fremdbluttransfusion: Nur Patientenblut
  - Eigenblutspende: Eigenblut + Konserve.
- Dokumentation!!!
- **Transfusionsreaktion:** Meist **AB0-Inkompatibilität** (Isoagglutinine).
  - Allo-Ak gegen Erthrozytenantigene → Komplementaktivierung → Hämolyse.
  - K.: **Fieber, Schüttelfrost, Kreuzschmerz**, Tachykardie, Nierenschäden. Cave **DIC!**
  - T.: **Transfusion stoppen**, Blutprobe sichern, **Kortikosteroide, Antihistaminika**.

### 1.1.5 Immunhämolytische Anämien

#### Medikamenteninduzierte Hämolyse

- Fulminanter Verlauf mit starken Rücken-/Abdominalschmerzen
- Ät. (Neoantigen?): **Diclofenac, Ceftriaxon, Rifampicin**.
- D.: Medikamentenabhängige Ak, die komplementaktivierend wirken, **DCT** (direkter Coombs).
- T.: Primär Absetzen!

#### AIHA

- Wärmetyp (IgG) → CLL, SLE
  - K.: Anämie, Hämolyse, Splenomegalie.
  - **ICT:** Panagglutininabilität, **DCT:** Anti-IgG positiv, Eluat: Positiv
  - Cave: **SVP stets positiv** → Sonderfall Transfusion gegen SVP!
- Kältetyp (IgM)
  - Ät.: Mykoplasmenpneumonie, Lymphome, idiopathisch (Kälteagglutinin-Krankheit).
  - K. (v.a. an Akren): Akrozyanose, Raynaud-Phänomen, Rattenbissnekrose.
  - D.: **DCT ++**, hochtitrige kältereaktive IgM-Ak.

#### Paroxysmale Kältehämolglobinurie (Donath-Landsteiner Hämolyse)

- Kinder 2-5a, postviral.
- Akuter Verlauf mit rotem Urin, starker Anämie → i.d.R. Selbstlimitierend!
- D: **DCT +**, **biphasische Hämolyse** (Donath-Landsteiner Ak), Hämolyse bei Wiedererwärmung.

#### MHN (Morbus haemolyticus neonatorum)

- Blutgruppen-Inkompatibilität durch **maternale Allo-Ak (IgG)** gegen fetale Erythrozyten.
  - RF: Vorangegangene Schwangerschaft, Transfusion der Mutter.
- Erythrozytenmangel (mit **Erythroblastose**) → Hypoxie → Hydrops fetalis.
- Beschleunigter Erythrozyten-Abbau → Kernikterus.
- D.: Wiederholter Ak-Suchtest, Zygote des Vaters (DNA-Analyse), fetale Typisierung (Umbilicalblut, Fruchtwasserpunktat), Sono (Hydrops?).
- T.: Rhesus-Prophylaxe mit **Anti-D**, Phototherapie, ggf. fetaler Austauschtransfusion.

### 1.2 HLA-Histokompatibilität

- HLA Gen auf Chromosom 6p21.3 lokalisiert; polygen (verschiedene Loci), hochpolymorph (viele verschiedenen Allele) → hochvariable Peptid-Bindungsstelle.
- **HLA I** (A, B, C):  $\beta_2$ -Mikroglobulin → Präsentation von Peptiden aus dem **Intrazellularraum** auf allen **kernhaltigen** Zellen → Zellzerstörung durch **zytotoxische** T-Zellen (CD8<sup>+</sup>).
- **HLA II** (DR, DQ, DP):  $\alpha+\beta$ -Kette → Präsentation phagozytierter **extrazellulärer** Peptide auf **APC** (B-Zellen, Makrophagen) → Immunreaktion durch **T-Helferzellen** (CD4<sup>+</sup>).
- HLA-Restriktion: AG werden von T-Lymphozyten nur als MHC-gebundener Komplex erkannt.

### 1.3 Stammzelltransplantation

- Autolog (selbes Individuum), syngen (eineiige Zwillinge), allogene (selbe Spezies), xenogen (fremde Spezies).
- HLA-Genlokus-Merkmale **A, B, C, DR, DQ** zur Typisierung (PCR) bei Transplantationen.
  - HLA-identische Individuen besitzen die gleiche T-Zell Lücke für eigene Peptide.
- Allogene Inkompatibilität: HLA- und non-HLA Identität.
  - Minor-Inkompatibilität: HLA-identisch, non-HLA different.
  - Major+Minor Inkompatibilität: HLA- und non-HLA different.
- Stammzeleigenschaften: Selbsterkennung + Differenzierung (asymmetrische Zellteilung).
- Stammzellgewinnung (nach Stimulation mit G-CSF) aus KM, peripherem Blut (Apherese), Umbilicalblut (geringe GvHD).
- Manipulation allogener Transplantate: Ery-Abtrennung bei AB0-Inkompatibilität, Krypkkonservation, T-Zell Depletion.
  - T-Zell Depletion *senkt* die GvHD (Abstoßung) aber *erhöht* das Risiko eines Transplantatversagens → DLI (Donorlymphozyten-Infusion) bei Rezidiven (insb. bei CML).
- Konditionierung durch Hochdosis-Chemo + ggf. Bestrahlung → Zerstörung kranker und gesunder Zellen → Tx.
- Risiken:
  - UAW der Chemo / Radiatio (Infektionen, fehlendes Engraftment, GvHD-Risiko↑).
  - *Akute* (<100d) / *chronische* (>100d) GvHD an Haut, Leber Darm → Prophylaxe mit Ciclosporin, MTX, Kortisol.
- Spendersuche: HLA-Typisierung von Patienten → Verwandten → Fremdspendern → Bestätigungstypisierung → Infektionsserologie des Spenders.
- Abstoßungsreaktionen:
  - Direkte Erkennung allogener HLA-Moleküle: Autologer MHC + allogenes Peptid oder allogener MHC.
  - Minor-Antigene (**mHag**, Allopeptide des Spenders) sind verantwortlich für die **GvH** und **GvL**; auch bei HLA-Identität möglich