

## Crisis in transfusie

Een ernstige transfusie reactie:

# Post-Transfusie Purpura (PTP)

Dr. Peter A.W te Boekhorst

Internist-hematoloog/transfusiespecialist

# Disclosures Peter te Boekhorst

<b>(potentiële) belangenverstrengelingen</b>	
<b>Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven</b>	<b>Bedrijfsnamen</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, namelijk ...</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Novartis (sprekersgeld)</li><li>• ABBVIE (internationale adviesraad)</li></ul>

# Transfusie reacties

## ACUTE EN UITGESTELDE TRANSFUSIEREACTIES

6

< 24 uur na transfusie      > 24 uur na transfusie

### Acute transfusioreacties (ATR)

- Deze treden meestal op in de eerste 15 minuten na start transfusie.
- Deze worden signaleerd door **zorgverstrekkers in het ziekenhuis** (verpleegkundigen, vroedvrouwen, artsen).

### Uitgestelde transfusioreacties (UTR)

- Deze treden pas enkele dagen of weken na transfusie op.
- De **behandelende arts** (buiten het ziekenhuis) speelt een belangrijke rol voor de diagnose van uitgestelde transfusioreacties.



- **Acuut**
  - Acute hemolytische transfusie reacties
  - Niet-hemolytische koorts reacties
  - TRALI
  - Allergische reacties
  - Bacteriele contaminatie
  - TACO
- **Uitgestelde transfusie reacties**
  - Vertraagd hemolytische transfusie reacties
  - PTP
  - Infectieuze ziekte overdracht



# PTP: definitie

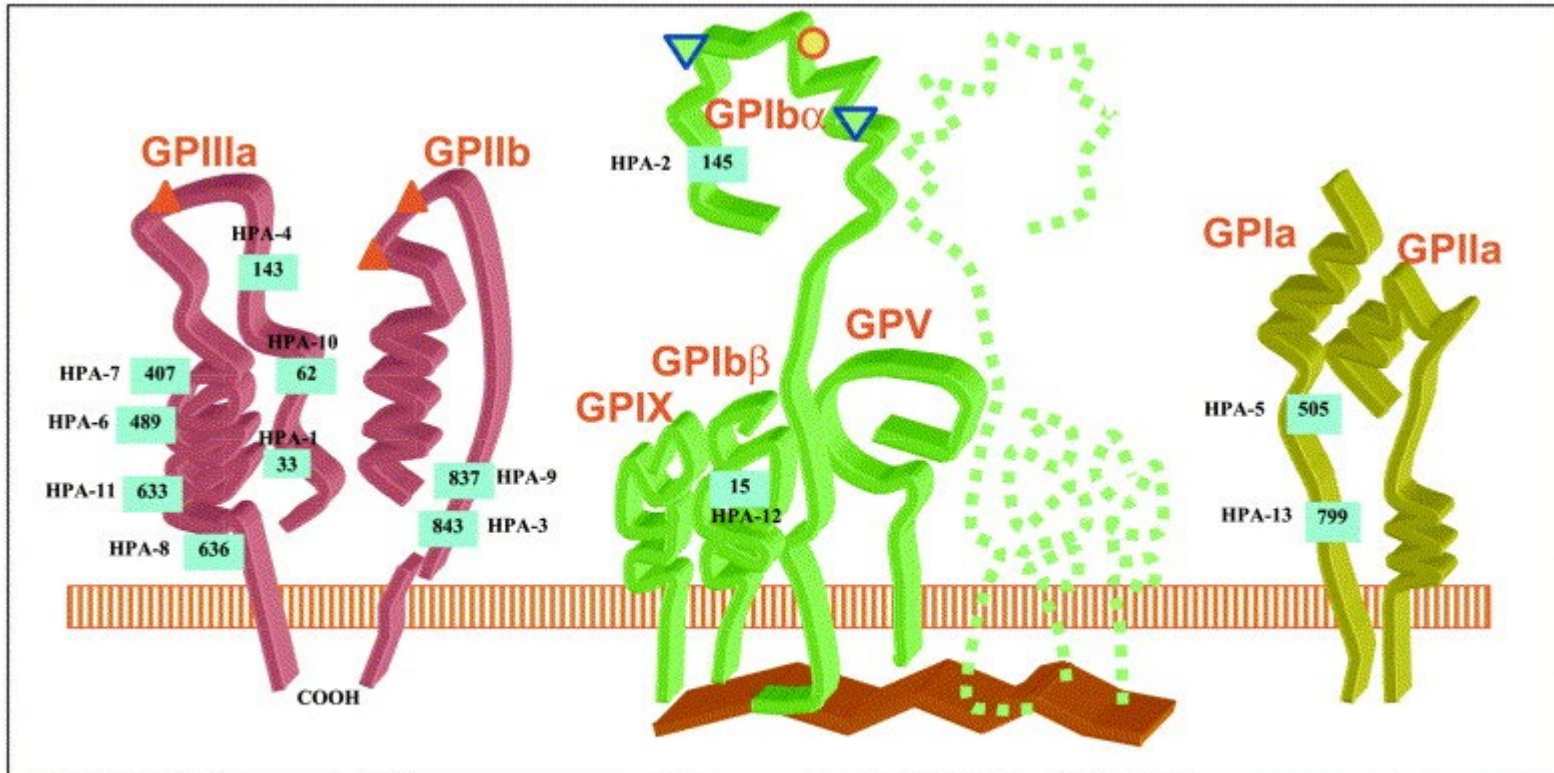
- Niet-acute transfusie reactie
- Ontstaan van (diepe) trombopenie na een bloedtransfusie (erythrocytenconcentraat/trombocytenconcentraat) als gevolg van de aanwezigheid van trombocyt-specifieke antistoffen bij de ontvanger gericht tegen antigenen van de donor

# Platelet alloantigens

**Two different categories of clinically relevant platelet alloantigens:**

- 1. « Common alloantigens » found on platelets and other blood cells or tissues** (e.g. antigens of the ABO-system and HLA-class I antigens)
- 2. « Platelet-specific antigens » = HPA** (Human Platelet Antigen), **thought to be present exclusively on platelets**

# HPA en Glycoproteines



Only one half of the GPIb-IX-V complex is shown. The HPA polymorphisms and hereditary defects are schematised according to the legend:

- |                                           |                             |
|-------------------------------------------|-----------------------------|
| Glanzmann's thrombasthenia: ▲             | Bernard-Soulier syndrome: ▼ |
| von Willebrand's disease-platelet form: ● | HPA polymorphism: 837       |

<b>System</b>	<b>Antigen</b>	<b>Original names</b>	<b>Glycoprotein</b>	<b>CD marker</b>
<b>HPA-1</b>	<b>HPA-1a</b>	<b>Zw , Pl</b>	<b>GPIIIa</b>	<b>CD61</b>
	<b>HPA-1b</b>	<b>Zw , Pl</b>		
<b>HPA-2</b>	<b>HPA-2a</b>	<b>Ko</b>	<b>GPIb</b>	<b>CD42b</b>
	<b>HPA-2b</b>	<b>Ko , Sib</b>		
<b>HPA-3</b>	<b>HPA-3a</b>	<b>Bak , Lek</b>	<b>GPIIb</b>	<b>CD41</b>
	<b>HPA-3b</b>	<b>Bak</b>		
<b>HPA-4</b>	<b>HPA-4a</b>	<b>Yuk , Pen</b>	<b>GPIIIa</b>	<b>CD61</b>
	<b>HPA-4b</b>	<b>Yuk ,Pen</b>		
<b>HPA-5</b>	<b>HPA-5a</b>	<b>Br , Zav</b>	<b>GPIa</b>	<b>CD49b</b>
	<b>HPA-5b</b>	<b>Br , Zav, Hc</b>		



# PTP: Kliniek

- Niet-acute transfusie reactie:
  - diepe trombopenie (80% heeft trombo aantal  $<10 \times 10^9/L$ )
  - bloedingsneiging variabel
  - 1-24 dagen na een transfusie, gemiddeld 9 dagen
- Zeldzaam (SHOT rapporteerde 1996-2005: 45 casus)
- Patient karakteristieken: zwangerschap en/of transfusie in de VG
- Man:vrouw=1:5 (maar ook 1:26 gerapporteerd)
- Merendeel van de casus anti-HPA 1a aantoonbaar
- Beloop: self-limiting, echter morbiditeit 5-10%
- Duur trombopenie: 2-4 weken

# PTP: mechanisme

- Aanwezigheid van HPA antistoffen bij de patient
- Transfusie met HPA-incompatibele trombocyten
- Afbraak van allo-trombocyten
- Afbraak van auto-trombocyten als innocent-bystander
  
- Theorie: soluble antigenen van de donor die door eigen trombocyten geabsorbeerd worden en daardoor ook afgebroken worden
  
- NB: incidentie verminderd na invoer leucocyten reductie  
SHOT data: voor LD 10,3/jaar , na LD 2,3/jaar

# Differentiaal diagnose slecht increment

- Splenomegalie
- Diffuus Intravasale Stolling
- HLA-antistof vorming
- Immuun trombopenie (ITP)
- TTP
- PTP

# Differentiaal diagnose trombopenie (acuut)

- Medicatie (veel!, antibiotica, PPI, heparine)
- Diffuus Intravasale Stolling
- Infecties (viraal)
- Immuun trombopenie (ITP)
- TTP
- PTP
  
- (splenomegalie, maar is niet acuut)
- (**niet**: HLA-antistof vorming)

# PTP: diagnostiek

- **Diagnostiek** trombopenie afhankelijk van DD
- Bij sterke verdenking PTP:
  - Onderzoek naar HPA-antistoffen: zeer sterk reactieve anti-HPA aantoonbaar (meestal anti-HPA 1a, maar ook ander HPA antistoffen beschreven)
  - Soms ook a-specifieke antistoffen aantoonbaar
  - Genotypering: negatief voor het betreffende HPA

# PTP: behandeling en beloop

- Geen trombocyten transfusie geven
- Indien toch nodig: HPA uitgetypeerd en antigen negatief voor gevonden antistof
- IVIG behandeling van voorkeur
  - 1 kleine studie gepubliceerd in 1988
  - Retrospectief: n=17
  - Respons 16/17 binnen enkele dagen
- Corticosteroiden geen duidelijke evidence
- In verleden: plasmaferese, echter niet aan te bevelen gezien diepe trombopenie/bloedingsneiging. ASFA guidelines: bewijs klasse III

# PTP: Casus

Dhr J. bij presentatie 24 jaar

- Medische VG:
  - 2001 Nissen fundoplastiek ivm reflux
  - 2002 Tonsillectomie
  - 2003 Osteopenie
  - 2003 Hyper relaxatie
  - 2005 Fractuur schouderblad
  - 2007 Spondylodesis LWK
  - 2009 Correctie flaporen
  - 2012 Lumbale scoliose
  - 2012 Ziekte van Scheuermann
  - 2013 Dumping syndroom
  - 2014 orchidopexie bdz
  - 2014 Migraine
  - 2015 Protrusie acetabulum Li en Re

# PTP: Casus

- Hematologische voorgeschiedenis
  - 2015 Trombocytopathie met verstoorde binding aan collageen via integrine alpha1 beta1. Hierdoor wordt voor bloedige ingrepen DDAVP gegeven icm trombocyten concentraten (bij voorkeur HLA gematcht). Tevens op indicatie tranexaminezuur.



# PTP: casus

- Gezien defecatie en buikklachten: indicatie MDL voor coloscopie, evt met biopten
- Beleid hematologie: Voor scopie 2x HLA-trombo's icm DDAVP, start tranexaminezuur dag voor ingreep (7 dagen indien biopten).

# PTP: Beloop

- Scopie ongecompliceerd verlopen: geen biopten genomen
- Dag 8 na scopie:
  - Presentatie SEH
  - In de avond petechieën bemerkt op onderbenen, en enkele hematomen spontaan ontstaan
  - Med: celecoxib, paracetamol, esomeprazol, codeïne
  - LO: Niet ziek, HD stabiel, petechieën over hele lijf, enkele kleine hematomen. Lab: Hb 8,8 mmol/L, trombo  $<3 \times 10^9/L$ , leuco  $4,5 \times 10^9/L$ , diff volgt, IPF 0%

Conclusie: geïsoleerde trombopenie met lage IPF. Naar huis en volgende dag verder beleid.

# PTP: Beloop casus

- Dag 9 na scopie
  - Besproken op ochtend rapport: overwegingen ITP? PTP? Of aanmaakstoornis? Medicatie of andere oorzaken minder waarschijnlijk.
  - Opname voor diagnostiek en therapie
  - Lab conform dag +8
  - BM onderzoek
  - DIC/Virale diagnostiek ingezet
  - Materiaal voor trombocyten serologie naar Sanquin

# PTP: beloop casus

- Dag 9 uitslagen
  - Lab conform dag +8
  - BM onderzoek (gecompliceerd door langdurige nabloeding!)
    - Aspiraat: normal celrijk BM met trilineaire hematopoïese. Aantal megakaryocyten 4-12/gezichtsveld. Geen dysplasia, geen toename blasten
    - Biopt: Normaal celrijk, geringe toename megakaryocyten, geen andere bevindingen
  - DIC/Virale diagnostiek ingezet: geen oorzaak
  - Materiaal voor trombocyten serologie naar Sanquin: uitslag volgt
  - Dan toch ITP of PTP?
  - Start IVIG
  - Start 4 dagen dexamethason

# PTP: beloop casus

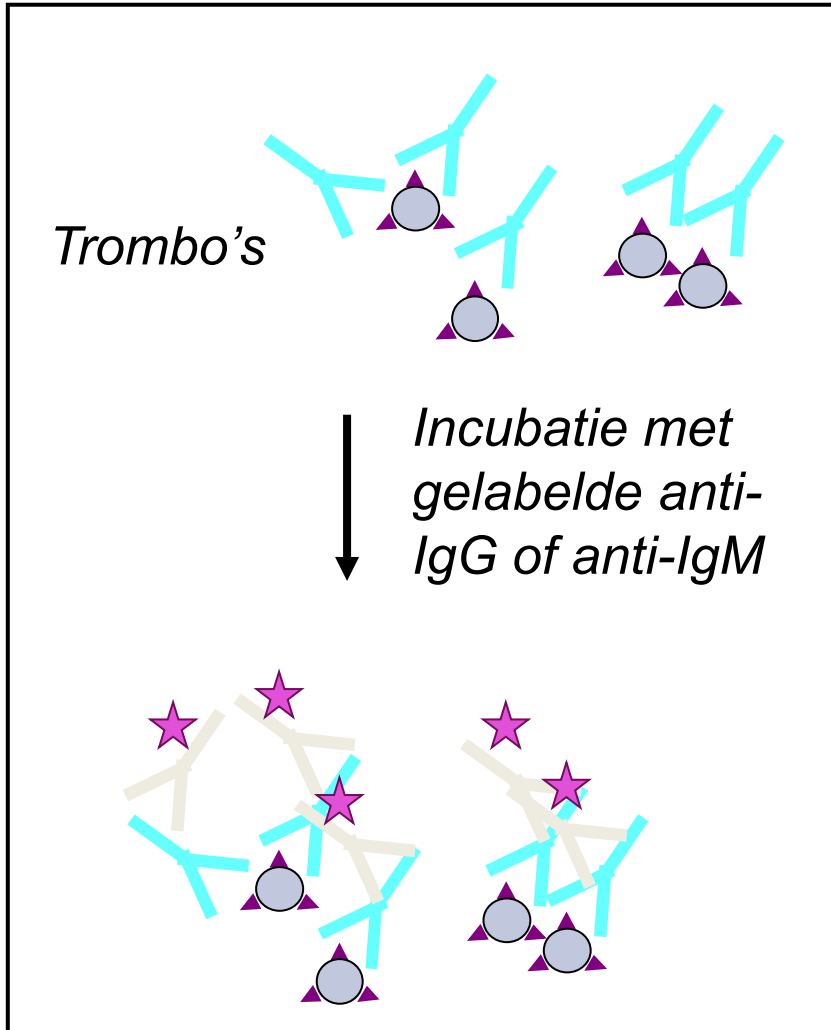
- Dag 11 na scopie (IVIIG op dag +9 en dag +10)
  - Nabloeden stopt
  - Trombo's stijgen: 22→61→243
- In goede conditie ontslagen

# PTP: uitslagen

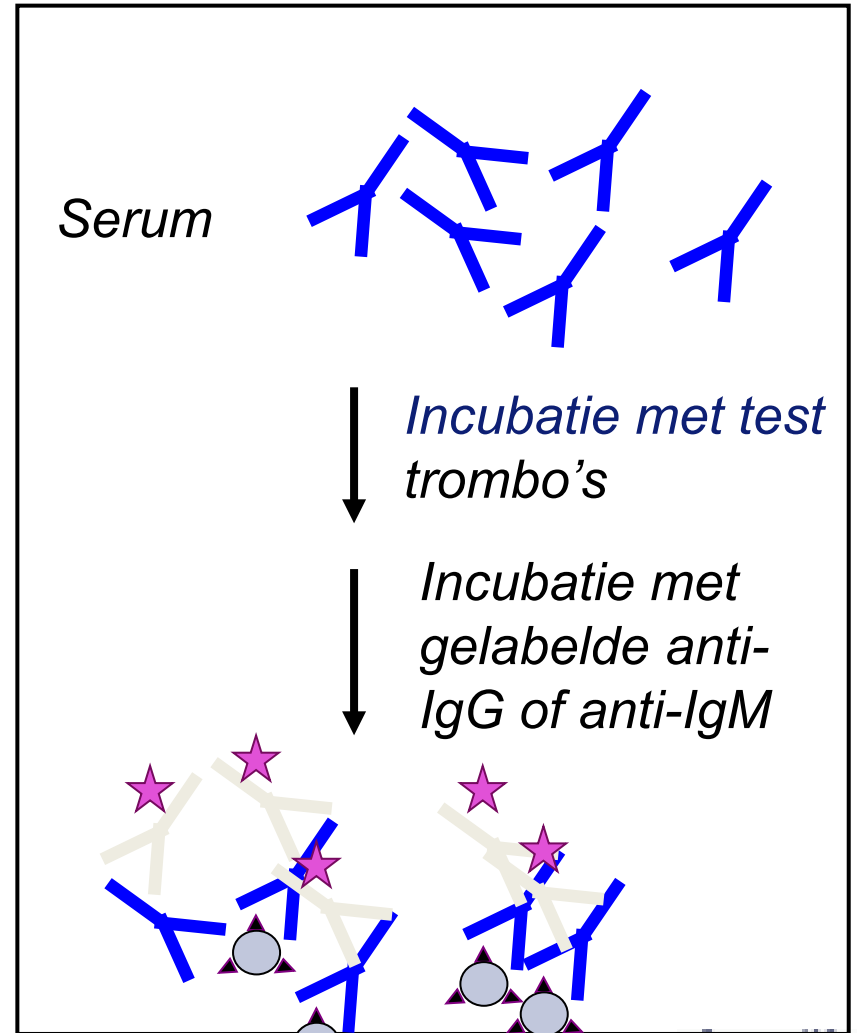
- Genotypering:
  - HPA-1ab
  - HPA-2aa
  - HPA-3bb
  - HPA-5aa
  - HPA-15bb
- Antistof onderzoek:
  - Antistof screening (MAIPA): positief
  - Antistof screening (MAIPA): anti HPA-3a
  - PIFT (indirect): positief
  - PIFT met chloroquine behandelde trombocyten: positief
  - HLA klasse I antistoffen: negatief

# Testen trombocytentstoffen

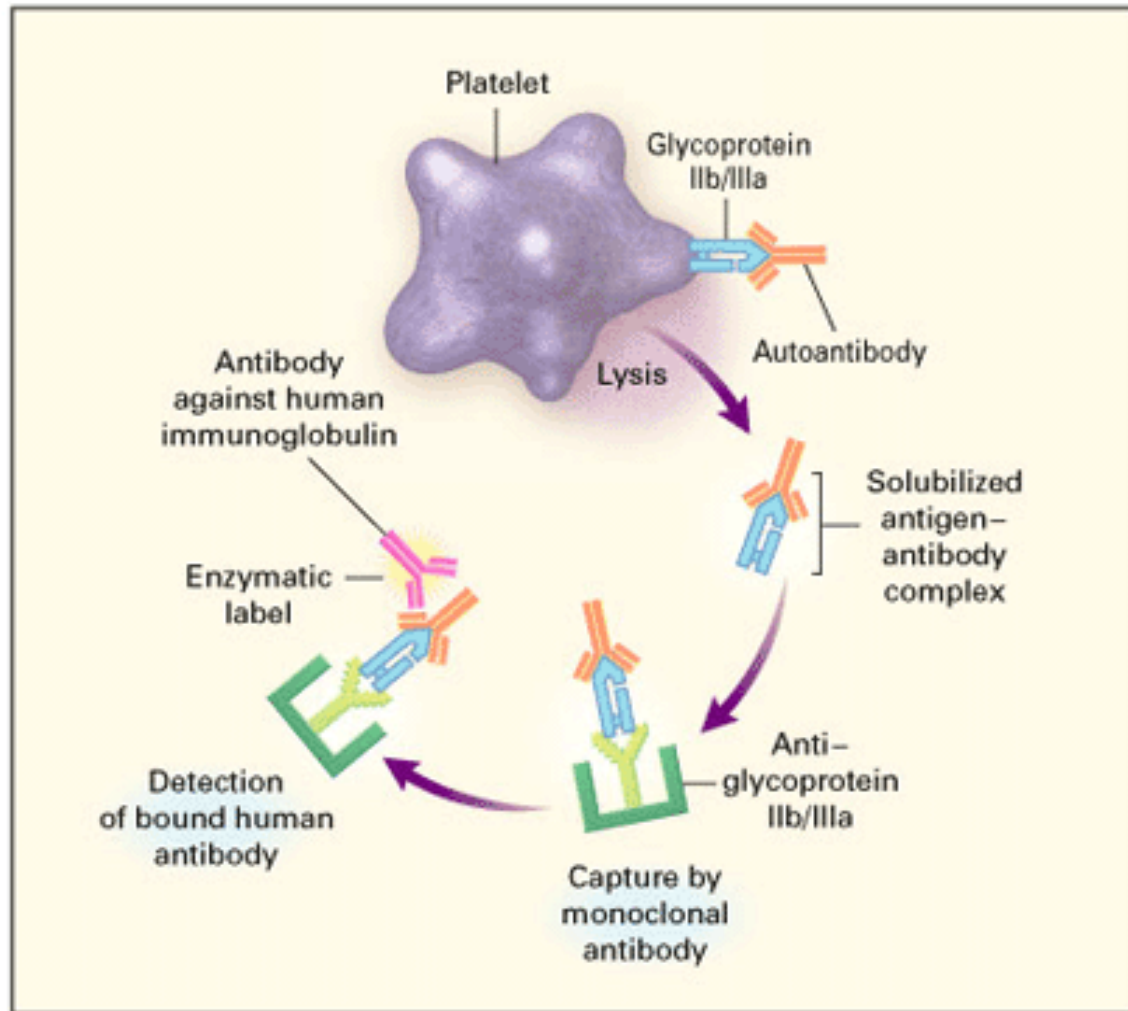
## Directe PIFT (IgM/IgG)



## Indirecte PIFT (IgM/IgG)

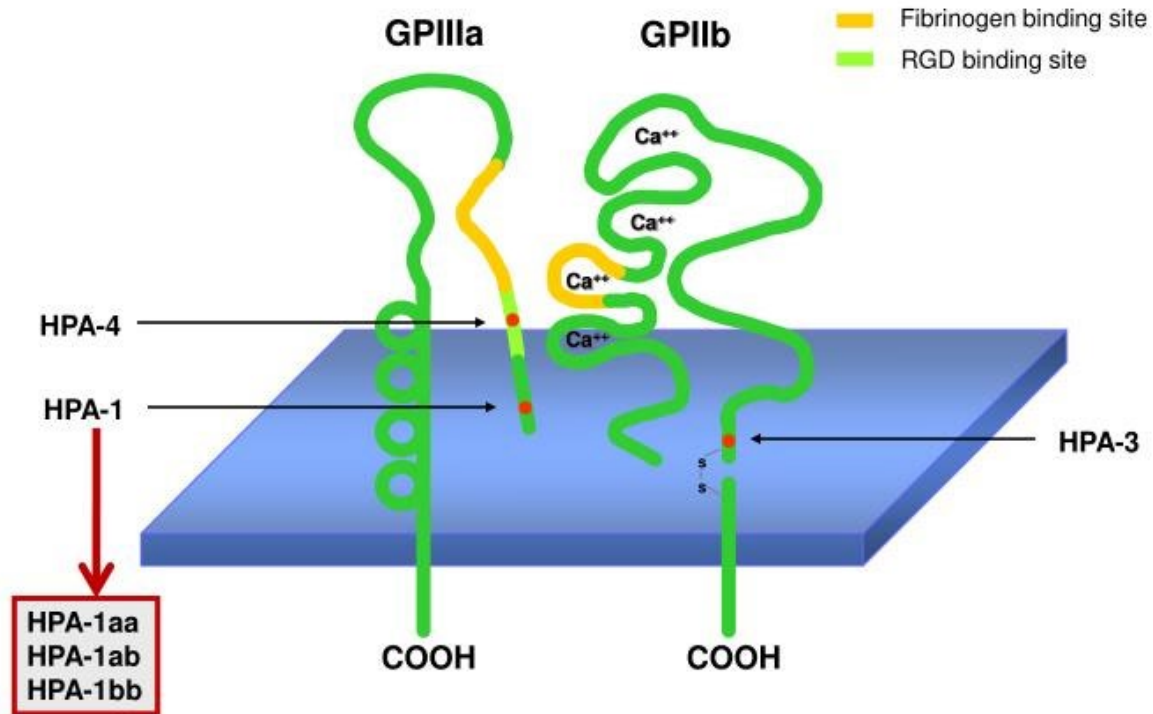


# MAIPA





# GPIIb-IIIa



# Conclusie

- PTP zeldzame complicatie na bloedtransfusie
- Diagnose PTP: je moet er maar aan denken
- Diagnose gebaseerd op serologie uitslagen icm genotypering
- Behandeling: IVIG
- Corticosteroiden niet aangetoond effectief
- Transfusie met HPA-gematchte trombo's niet effectief
- Toekomstig transfusie advies: rekening houden met HPA anti-stoffen.

VRAGEN????