ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΛΕΥΚΩΝ ΚΑΙ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Θ. ΑΣΠΡΟΓΕΡΑΚΑ
ΤΜΗΜΑ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «ΚΑΤ»

Τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια έχουν αντιγονικές ιδιότητες οι οποίες, όπως και στα ερυθρά, βρίσκονται υπό γονιδιακό έλεγχο. Γενικά τα αντιγόνα αυτά τα διακρίνουμε σε:

- Αντιγόνα κοινά ερυθρών, λευκών και αιμοπεταλίων
- Αντιγόνα ειδικά των λευκών
- Αντιγόνα ειδικά των αιμοπεταλίων

ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

Τα αντιγόνα των λευκών αιμοσφαιρίων μπορούν να ταξινομηθούν σε τρείς μεγάλες κατηγορίες :

- αντιγόνα που τα λευκά μοιράζονται με άλλες κυτταρικές σειρές όπως τα ερυθρά και τα αιμοπετάλια (ABO, JK^a, JK^b, Le^a Le^b)
- αντιγόνα που εκφράζονται αποκλειστικά στα πολυμορφοπύρηνα και αποτελούν τα ειδικά αντιγόνα των πολυμορφοπυρήνων (HNA)
- το σύστημα HLA, δηλαδή μια ομάδα γλυκοπρωτεϊνικών αντιγόνων που βρίσκονται στη μεμβράνη όλων των εμπύρηνων κυττάρων

ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΩΝ

- Όλα ξεκίνησαν από την παρατήρηση ότι ο ορός ορισμένων ασθενών προκαλεί συγκολλήσεις εμπύρηνων κυττάρων άλλων ατόμων
- Οι ασθενείς ήταν κυρίως πολυμεταγγιζόμενοι ή πολύτοκες γυναίκες
- Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία έτη οι γνώσεις μας σχετικά με τη βιοχημεία και τη μοριακή φύση των αντιγόνων αυτών είναι ατελείς

- Η πρώτη αναφορά ως HNA (Human Neutrofil Antigen) έγινε το 1966 από τους Lalezari & Bernard και το 1998 η International Society of Blood Transfusion (ISBT) υιοθετεί την ονοματολογία

ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	ΑΛΛΗΛΙΟ	ΑΝΤΙΓΟΝΟ	ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (%)	ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΙΝΗ
NA	NA1	HNA-1a	88	CD16
NA	NA 2	HNA-1b	46	CD16
SH	SH	HNA-1c	5	CD16
NB	NB1	HNA-2a	97	CD177
5	5b	HNA-3a	97	70-95 kD
MART	MART	HNA-4a	99	CD11b
OND	OND	HNA-5a	99	CD11a

- Τα HNA-1a, HNA-1b, HNA-1c είναι ειδικά αντιγόνα των ουδετεροφίλων που εδράζονται στη γλυκοπρωτεΐνη FcyReceptor IIIb η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνδεση των ανοσοσυμπλεγμάτων και την απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία
- Το αντιγόνο HNA-2a είναι το δεύτερο σε σπουδαιότητα. Εκφράζεται στη μεμβράνη των ουδετεροφίλων αλλά και ενδοκυττάρια με συχνότητα 97% στη Καυκάσια φυλή και δρα ως συγκολλητινογόνο όπως και το αντιγόνο HNA-3a

- Το HNA-4a λειτουργεί ως μόριο προσκόλλησης και εκτός από τα ουδετερόφιλα εκφράζεται στα μονοπύρηνα και τα λεμφοκύτταρα

- το HNA-5a εκφράζεται – εκτός από τα ουδετερόφιλα - στα αιμοπετάλια και τα λεμφοκύτταρα και έχει επίσης λειτουργία μορίου προσκόλλησης

- Η ανακάλυψη του ειδικού αντιγονικού συστήματος των πολυμορφοπυρήνων οφείλεται κυρίως στη μελέτη περιπτώσεων νεογνικής ουδετεροπενίας λόγω της ευαισθητοποίησης των εγκύων από πολυμορφοπυρηνικά αντιγόνα πατρικής προέλευσης

Εκτός από τη νεογνική αλλοάνοση ουδετεροπενία τα αντισώματα έναντι των αντιγόνων των πολυμορφοπυρήνων μπορεί να προκαλέσουν :

- μη αιμολυτικές πυρετικές αντιδράσεις
- αυτοάνοση ουδετεροπενία
- οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με μετάγγιση (TRALI : Tranfusion-Related Acute Lung Injury)
- ανθεκτικότητα στη μετάγγιση ουδετεροφίλων
- χρόνια καλοήθης αυτοάνοση ουδετεροπενία

ΠΥΡΕΤΙΚΕΣ ΜΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

- Συμβαίνουν συνήθως κατά τη διάρκεια της μετάγγισης ή λίγα λεπτά ή και ώρες μετά από αυτή
- Συχνότερο φαινόμενο στη μετάγγιση αιμοπεταλίων παρά ερυθρών
- Πυρετός και ρίγος που μπορεί να συνοδεύονται από ναυτία, έμετο, δύσπνοια και υπόταση
- Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων εξαρτάται από τον αριθμό των λευκοκυττάρων που υπάρχουν στα παράγωγα αίματος

ΟΞΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

- TRALI: Transfusion-Related Acute Lung Injury
- Μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές της μετάγγισης
- Αναγνωρίστηκε ως ξεχωριστή κλινική οντότητα μόλις το 1985
- Συχνά δεν αναγνωρίζεται κλινικά και αποδίδεται σε άλλες αιτίες όπως υπερφόρτωση κυκλοφορίας και καρδιακή ανεπάρκεια
- 1-6 ώρες μετά τη μετάγγιση
- Δύσπνοια, ταχύπνοια, κυάνωση, πυρετός και υπόταση
- Α/α θώρακος : αμφοτερόπλευρη διήθηση πνευμόνων
- Μετά μετάγγιση παραγώγων που περιέχουν πλάσμα

- *Διάγνωση* : γίνεται με τεστ συγκόλλησης με φρέσκα ουδετερόφιλα ή με ανοσοφθορισμό ή συνδυασμό των δύο τεχνικών

- *Πρόληψη :* λευκαφαίρεση των παραγώγων του αίματος από τα προσμεμειγμένα λευκοκύτταρα

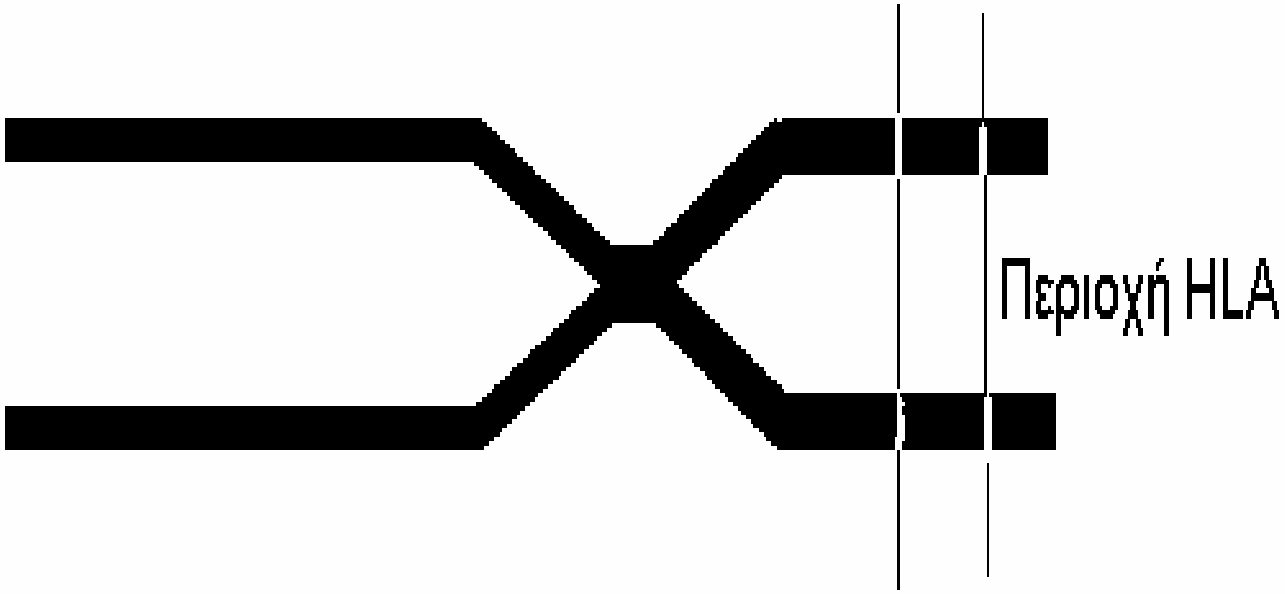
- Τα φίλτρα λευκαφαίρεσης τρίτης γενιάς ελαττώνουν τα λευκά κατά 99,9%
- Περαιτέρω μείωση της αλλοανοσοποίησης ως προς τα HLA αντιγόνα

ΣΥΣΤΗΜΑ HLA (Human Leucocyte Antigen system)

- Το σύστημα HLA περιλαμβάνει μια ομάδα γλυκοπρωτεϊνικών αντιγόνων που βρίσκονται στην επιφάνεια της μεμβράνης όλων των εμπύρηνων κυττάρων του σώματος όπως είναι τα κύτταρα των ιστών και τα περισσότερα κύτταρα του αίματος (λεμφοκύτταρα, κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα και αιμοπετάλια)
- Τα ώριμα απύρηνα ερυθροκύτταρα δεν έχουν αντιγόνα HLA, ενώ τα άωρα εμπύρηνα ερυθροκύτταρα φέρουν HLA αντιγονικά στοιχεία

- Στον άνθρωπο, όπως και σε πολλά ανώτερα είδη ζώων, υπάρχει μια μικρή χρωμοσωμιακή περιοχή που φέρει τα καθοριστικά γονίδια των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (όπως και άλλα γονίδια που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού)

- Η χρωμοσωμιακή αυτή περιοχή εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6


Περιοχή HLA

- Ονομάστηκε *HLA (Human Leucocyte Antigen system)* σύστημα γιατί το πρώτο αντιγόνο περιγράφηκε στα λευκοκύτταρα ή
- *Μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC)* επειδή διαπιστώθηκε από την αρχή η σχέση του με τη συμβατότητα των ιστών
- Είναι το σημαντικότερο μετά το ΑΒΟ σύστημα και ο βασικός ρόλος των αντιγόνων του είναι η αναγνώριση των αυτόλογων αντιγόνων και κάθε ξένου στοιχείου για τον οργανισμό, η ρύθμιση της συνεργασίας κυτταρικής και χημικής ανοσίας και η άμυνα έναντι των μικροοργανισμών

- Τα αντιγόνα HLA που εκφράζονται από τα αντίστοιχα γονίδια HLA παίρνουν μέρος στην ενδοκυττάρια μεταφορά, παρουσίαση και αναγνώριση του αντιγόνου πεπτιδίου, κατά την ανάπτυξη της ειδικής ανοσιακής απάντησης

- Έχουν μεγάλη σημασία για τη μεταμόσχευση οργάνων, τη μετάγγιση αιμοπεταλίων, την προδιάθεση για νοσήματα και τον έλεγχο της πατρότητας

- *1955* : περιγράφηκε η παρουσία λευκοσυγκολλητινών στον ορό πολυμεταγγιζόμενων ασθενών και πολύτοκων γυναικών
- *1958* : περιγράφηκε το πρώτο λευκοκυτταρικό αντιγόνο από τον Dausset
- *1960* : αποκαλύφθηκε η σχέση μεταξύ των αντισωμάτων των λευκών αιμοσφαιρίων και της μεταμόσχευσης ιστών όταν διαπιστώθηκε ότι μεταμοσχευμένοι που παρουσίασαν ταχεία απόρριψη του μοσχεύματος είχαν προηγούμενα ανοσοποιηθεί με λευκοκύτταρα αίματος
- *1964* : περιγράφηκε και καθιερώθηκε ο ορολογικός καθορισμός των λευκοκυτταρικών αντιγόνων που άνοιξε το δρόμο για τον καθορισμό των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας και την επίσημη ονοματολογία του συστήματος HLA

- Η HLA περιοχή στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 υποδιαιρείται σε γονιδιακές θέσεις : HLA – A, B, C, D, DR, DQ, DP
- Κάθε μια από τις γονιδιακές θέσεις είναι αρμόδια για μεγάλο αριθμό αλληλίων, των οποίων τα μόρια εκφράζονται στην επιφάνεια των εμπύρηνων κυττάρων και αποτελούν τα αντιγόνα HLA
- Η ονοματολογία κάθε αντιγόνου χαρακτηρίζεται με το σύμβολο HLA, που υποδηλώνει το σύστημα ιστοσυμβατότητας, ένα γράμμα, που υποδηλώνει τη χρωμοσωμιακή θέση (A, B, C, D, DR, DQ, DP) και έναν αριθμό, που χαρακτηρίζει το συγκεκριμένο αντιγόνο (A4, B8)
- Μερικά αντιγόνα συνοδεύονται από το γράμμα W που σημαίνει workshop και υποδηλώνει ότι η ονομασία δεν έχει ακόμη οριστικοποιηθεί (DRW8)

- Κάθε άτομο κληρονομεί δύο χρωμοσώματα 6, ένα από τον πατέρα και ένα από τη μητέρα. Διαθέτει επομένως δύο HLA αντιγόνα από κάθε γονιδιακή θέση
- Το σύνολο των HLA αντιγόνων που κληρονομεί το άτομο από τον έναν γονέα ονομάζεται *απλότυπος*
- Δυο απλότυποι, ένας από κάθε γονέα, αποτελούν το *γονότυπο*
- Η ταυτοποίηση του κάθε αντιγόνου HLA ενός ατόμου αποτελεί το *φαινότυπο*

Απλότυποι

- A1, B12, Cw1, DP5, DQ1
- A2, B8, Cw3, DR3, DQ2

Γονότυπος

- A1, B12, Cw1, DR5, DQ1 / A2, B8, Cw3, DR3, DQ2

Φαινότυπος

- A1, A2 / B8,B12 / Cw1, Cw3 / DR3, DR5 / DQ1,DQ2

- Τα αδέλφια που κληρονομούν τους ίδιους απλότυπους ονομάζονται *HLA ταυτόσημα* (25%)
- Εκείνα που κληρονομούν τον ίδιο απλότυπο από τον ένα γονέα αλλά διαφορετικό απλότυπο από τον άλλο γονέα ονομάζονται *HLA απλοταυτόσημα*
- Τα αδέλφια που κληρονομούν διαφορετικούς απλότυπους από κάθε γονέα είναι *HLA μη ταυτόσημα*
- Τα παιδιά με τους γονείς τους είναι πάντα απλοταυτόσημα

- Το σύστημα HLA αποτελείται από δυο τάξεις : *I και II*
- Στα *HLA τάξης I* ανήκουν τα A, B, C που είναι τα πιο σημαντικά στη μεταμόσχευση καθώς και τα E, F, G κ.ά.
- Στα *HLA τάξης II* ανήκουν 5 γονίδια : DR, DQ, DP, DM και DO (τα πιο σημαντικά είναι τα DR, DQ, DP)
- Εκφράζονται στα Β-λεμφοκύτταρα, τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Αποτελούνται από δυο αλυσίδες που κωδικοποιούνται από HLA γονίδια, την α και τη β

- Τα HLA γονίδια καταδεικνύουν περισσότερο πολυμορφισμό από οποιοδήποτε άλλο γενετικό σύστημα, δηλαδή για κάθε γενετικό τόπο υπάρχουν πολλαπλά αλληλόμορφα

- Τα αντιγόνα σε κάθε γενετικό τόπο HLA είναι συνεπικρατούντα, δηλαδή κάθε ένα εκφράζεται ανεξάρτητα από το άλλο

- Η πραγματική λειτουργία του HLA είναι ότι χρησιμεύει στην αναγνώριση των μορίων του ιδίου του οργανισμού και στην διάκριση τους από ξένα μόρια
- Τα HLA τάξης I περιορίζουν την αναγνώριση του αντιγόνου από τα Τ κυτταροτοξικά κύτταρα
- Τα HLA τάξης II περιορίζουν την αναγνώριση του αντιγόνου από τα Τ βοηθητικά και Τ κατασταλτικά. Ο υποδοχέας των Τ-λεμφοκυττάρων (TCR) δηλαδή δεν μπορεί να αναγνωρίσει το αντιγόνο εκτός αν το «δει» μαζί με ένα HLA αντιγόνο
- Τα HLA τάξεως I ενώνονται με ενδογενή αντιγόνα ενώ τα HLA τάξεως II με εξωγενή

Οι θέσεις των γονιδίων HLA
πάνω στο χρωμόσωμα 6

ΤΑΞΗ HLA	HLA ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗΣ
ΤΑΞΗ I	HLA – A	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ I	HLA – B	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ I	HLA – C	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ I	HLA – E	-
ΤΑΞΗ I	HLA – F	-
ΤΑΞΗ I	HLA- G	-
ΤΑΞΗ I	HLA – H	-
ΤΑΞΗ I	HLA – J	-
ΤΑΞΗ I	HLA – K	-
ΤΑΞΗ I	HLA - L	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DRA	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB1	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB2	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB3	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB4	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB5	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB6	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB7	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB8	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB9	-

ΤΑΞΗ ΙΙ	HLA – DQA1	-
ΤΑΞΗ ΙΙ	HLA – DQB1	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ ΙΙ	HLA – DQA2	-
ΤΑΞΗ ΙΙ	HLA – DQB2	-
ΤΑΞΗ ΙΙ	HLA – DQB3	-
ΤΑΞΗ ΙΙ	HLA – DOB	-
ΤΑΞΗ ΙΙ	HLA – DMA	-
ΤΑΞΗ ΙΙ	HLA – DMB	-
ΤΑΞΗ ΙΙ	HLA – DNA	-
ΤΑΞΗ ΙΙ	HLA – DPA1	-
ΤΑΞΗ ΙΙ	HLA – DPB1	-
ΤΑΞΗ ΙΙ	HLA – DPA2	-
ΤΑΞΗ ΙΙ	HLA – DPB2	-

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ HLA

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

- Απόρριψη του μοσχεύματος σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή σε νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή στη μεταμόσχευση μυελού των οστών (GVHD – Graft Versus Host Disease).
- Η συμβατότητα στο HLA σύστημα μεταξύ δότη και δέκτη ελαχιστοποιεί αυτές τις αντίδρασεις
- Ο έλεγχος συμβατότητας (HLA – typing) γίνεται ως προς HLA – A, HLA – B, HLA – DR, HLA – DQ. Η μεγάλη πολυμορφία του συστήματος HLA οδήγησε στη δημιουργία εθνικής και παγκόσμιας τράπεζας δοτών

ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

- Οι ασθενείς που μεταγγίζονται με μη λευκαφαιρεμένα ερυθρά μπορεί να ευαισθητοποιηθούν στα HLA αντιγόνα του δότη με αποτέλεσμα σε επόμενη μετάγγιση να εμφανίσουν πυρετικές αντιδράσεις

- Σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς είναι απαραίτητη η χορήγηση λευκαφαιρεμένων παραγώγων

Ασθένειες που σχετίζονται με HLA

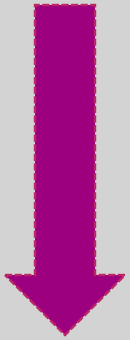
- Νόσος Hodgkin A1
- Ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση A3
- Νόσος Behcet B14
- Κοιλιοκάκη DR3, DR7
- Μυασθένεια gravis DR3
- Σκλήρυνση κατά πλάκας B7
- Θυρεοειδίτιδα Hashimoto DR5
- Κακοήθης αναιμία DR5
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα DR4
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος DR3, DR4
- Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα B47
- Οπτική νευρίτιδα DR2
- Σύνδρομο Goodpasture DR2
- Υποξεία θυρεοειδίτιδα B35
- Ερπητοειδής δερματίτιδα DR3
- Θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό DR4

ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ HLA

Ο προσδιορισμός HLA μπορεί να γίνει με δύο τεχνικές:

- *Μέθοδος μικρολεμφοκυτταροτοξικότητας* : Ορολογική μέθοδος που στηρίζεται στην ένωση αντιγόνου (αντιγόνο HLA κυτταρικής μεμβράνης) με ειδικό αντίσωμα (αντιορός HLA) παρουσία περίσσειας συμπληρώματος και προκαλεί βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης (οπές) και θάνατο του κυττάρου
  - Στη μέθοδο αυτή αναζητούνται τα αντιγόνα HLA στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων
- *Μοριακές τεχνικές:* Μέθοδοι RFLP, PCR-SSO, PCR-SSP, PCR-SSCP, SBT όπου αναζητούνται τα αλληλόμορφα HLA στο χρωμόσωμα 6

- *Ορολογική τυποποίηση των HLA αντιγόνων*



- *5 ΒΗΜΑΤΑ*

- *Στο πρώτο στάδιο* απομονώνουμε τα λεμφοκύτταρα από ολικό αίμα (γενική αίματος) που παίρνουμε από τον δότη ή τον λήπτη της μεταμόσχευσης. Η απομόνωση γίνεται με την χρήση του αντιδραστηρίου της φικόλης (Ficoll-Isopaque)

- *Στο δεύτερο στάδιο* απομονώνουμε τα επιθυμητά λεμφοκύτταρα Τ ή Β με την μέθοδο των ανοσομαγνητικών σφαιριδίων

Τρίτο στάδιο

- Δοκιμασία μικρολεμφοκυτταροτοξικότητας
- Απαιτούνται:

α) κύτταρα: χρησιμοποιούνται τα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος που έχουν απομονωθεί από την γενική αίματος με την μέθοδο της φικόλης. Επίσης στην περίπτωση πτωματικού δότη χρησιμοποιούνται λεμφοκύτταρα λεμφαδένος και σπληνός

β) αντιορoί HLA: κύρια πηγή οι εγκυμονούσες ή πολύτοκες γυναίκες, οι οποίες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι δυνατόν να ευαισθητοποιηθούν για παραγωγή αντι-HLA αντισωμάτων από τα πατρικής προέλευσης αντίγονα του εμβρύου. Η λήψη γίνεται μετά τον τοκετό. Άλλη πηγή αντιορών είναι ο πλακούντας ενώ μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν οροί πολυμεταγγισθέντων ατόμων ή ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν και απέρριψαν το μόσχευμα το οποίο δεν ήταν πλήρως ιστοσυμβατό προς το λήπτη και επέζησαν

γ) συμπλήρωμα: ως πηγή χρησιμοποιείται ορός κονίκλου

Τέταρτο στάδιο

- Μικροσκόπηση
- Πλάκα terasaki
- *μικροσκόπιο ανάστροφου φθορισμού ή μικροσκόπιο ανάστροφης φάσεως*
- Δυνατότητα της παρατήρησης ζωντανών κυττάρων

Πέμπτο στάδιο

Εκτίμηση αποτελεσμάτων HLA σε πλάκα terasaki

Οι πλάκες terasaki είναι μικρές πλάκες που διαθέτουν πολλά μικρά βυθίσματα όλα επικαλυμμένα με αντιγόνα HLA. Υπάρχουν ξεχωριστές πλάκες για τα αντιγόνα HLA A, B, C και τα αντιγόνα DR, DQ

HLA A, B, C

	A	B	C	D	E	F
1	NEG	POS	A1	A1	A1 36	A1 36 80
2	A2	A2	A2 69	A3	A3	A23 24
3	A23	A24	A24 2403	A25 26 34 66 43	A25	A26
4	A26 66	A66 wk11	A34	A11	A11	A68 69
5	A29 43	A29	A29	A30 31	A30	A30
6	A32 wk25	A32	A33	A33	A74 29 31 32 10 43	A74 32 1 3 11 36
7	B51 52	B51	B51 78	B52 49	B7 81 73	B7 42 67 81
8	B7 81	B8	B8	B8 59 wk 65	B64 65	B64 65
9	B64 wk8	B44 45	B44	B44	B45 76	B13
10	B13	B62 63 75 76 77 46 57	B62 63 75 77	B62	B63	B38

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

	A	B	C	D	E	F
1	1	8	1	1	1	6
2	6	6	6	1	1	2-4
3	1	2	2	2	1	6
4	6	2	1	2	2	1
5	4	4	4	2	1	1
6	4	1	6-8	6	4	2
7	2	2	8	2	4	4
8	4	2	2	8	8	8
9	1	1	1	1	6	2
10	2	8	8	8	2	1

Πλάκα terasaki για ταυτοποίηση HLA τάξεως I

Αποτελέσματα

A1 (1), A2 (6), A11 (2), A24 (6-8), A25 (1), A26 (6), A29 (4), A30 (1), A31 (2), A32 (1), A33 (6-8), A34(1), B13 (1), B38 (1), B51 (2), B52(1), B62 (8), B63 (2), B78 (8), B81 (4) wk25 (4)

HLA DR, DQ

	A	B	C	D	E	F
1	NEG	POS	Anti B	Anti T	DR1	DR1
2	DR1 103 10	DR1 10 103 9 16 wk15	DR1 16 10 wk9 wk103	DR15 16	DR15 16	DR15
3	DR15	DR17 18	DR17 18	DR17 18	DR13 17 18 11 14	DR4
4	DR4	DR4	DR11	DR11	DR12	DR12
5	DR13 8 12 11	DR13 17 18 11	DR1303 17	DR14	DR14	DR14 0407
6	DR7	DR7	DR7	DR7 12	DR18 wk1301	DR8
7	DR8	DR8	DR8 DQ4	DR9	DR9	DR9
8	DR10	DR10	DR10	DR51	DR52	DR52
9	DR52 8	DR53	DR53	DR53 7	DQ5 DR15	wkDQ5
10	DQ5 6	DQ5 6	DQ5 6 4	DQ4 DR8	DQ2	DQ2

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

	A	B	C	D	E	F
1	1	8	8	4	8	8
2	8	8	8	1	1	1
3	1	6	6	6	8	4
4	4	4	1	1	1	1
5	1	1	1	4	2-4	4
6	2	2	2-4	2	4	1
7	1	1	4	4	4	4
8	4	4	2-4	1	8	8
9	8	1	1	1	1	1
10	1	1	1	2-4	8	6-8

Πλάκα terasaki για ταυτοποίηση HLA τάξεως II

Αποτελέσματα

anti-B (8), anti-T (4), DR1 (8), DR4 (4), DR7 (2), DR8 (1), DR10 (4), DR11 (1), DR12 (1), DR14 (4), DR15 (1), DR16 (1), DR17 (6), DR18 (1), DR1303 (1), DR51 (1), DR52(8), DR53 (1), DQ4 (4), DQ5 (1), DQ6 (1), DQ2 (8). WkDQ5 (1)

ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

- Τα αιμοπετάλια είναι θραύσματα του πρωτοπλάσματος των μεγακαρυοκυττάρων που παράγονται στο μυελό των οστών
- Κύρια λειτουργία τους είναι να παίζουν ρόλο στην πρόληψη της απώλειας αίματος με τη συμμετοχή τους στην αιμόσταση και τη διατήρηση της ακεραιότητας του φλεβικού ενδοθηλίου
- Η διάμετρος τους είναι 2-3 μm και κυκλοφορούν στο αίμα υγιών ενηλίκων σε αριθμό από 150000-450000 / μL

- Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων γίνει μικρότερος από 150000 / μL, αυξάνει ο κίνδυνος αιμορραγίας λόγω του κρίσιμου ρόλου τους στην αιμόσταση

- Ωστόσο κλινικά σημαντική αιμορραγία δεν παρατηρείται μέχρι τα αιμοπετάλια να πέσουν κάτω από το όριο των 30000 / μL

- Τα αιμοπετάλια εκφράζουν αντιγόνα που βρίσκονται σε άλλα κύτταρα και ανήκουν στο σύστημα HLA A – B – C χωρίς να ανιχνεύονται αντιγόνα της D περιοχής, όπως και κοινά αντιγόνα με τα ερυθρά και αυτά είναι αντιγόνα του συστήματος ABO, Lewis, Ii και P ενώ είναι απόντα αντιγόνα του συστήματος Rhesus, Duffy, Kell, Kidd και Lutheran

- Τα αιμοπετάλια, εκτός από τα κοινά, έχουν τα δικά τους μοναδικά αντιγόνα που εκφράζονται στην επιφάνεια της κυτταρικής τους μεμβράνης

ΕΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

- Στα αιμοπετάλια ανευρίσκονται περισσότερες από 45 διαφορετικές μεμβρανικές δομές

- Στη μεμβράνη τους φέρουν ένα μεγάλο αριθμό γλυκοπρωτεϊνών, από τις οποίες λίγες είναι ειδικές, ενώ οι περισσότερες υπάρχουν σε άλλα κύτταρα

- Είναι δυνατό να διακρίνουμε τις γλυκοπρωτεΐνες σε τέσσερις ομάδες : ιντεγρίνες, γλυκοπρωτεΐνες πλούσιες σε λευκίνη, σελεκτίνες και την οικογένεια των ανοσοσφαιρινών

- Οι γλυκοπρωτεΐνες της μεμβράνης των αιμοπεταλίων δρουν ως ενδιάμεσοι στην πρόσφυση των αιμοπεταλίων στη μεσοκυττάρια ουσία και τη συσσώρευσή τους

- Μερικές από τις γλυκοπρωτεΐνες είναι πολυμορφικές και έχουν σημαντικό ρόλο στην ανοσολογία των αιμοπεταλίων

- Ιντεγρίνες : συμπλέγματα γλυκοπρωτεϊνών που αποτελούνται από α και β υποομάδες

- Τα αιμοπετάλια φέρουν δύο ιντεγρίνες της οικογένειας β_2 : την $\alpha_{IIIb}\beta_3$ *(GPIIb-IIIa)* και την $\alpha_v\beta_3$ που είναι ο υποδοχέας της βιτρονεκτίνης. Επίσης φέρουν τρείς ιντεγρίνες της οικογένειας β_1 : τον υποδοχέα του κολλαγόνου $\alpha_2\beta_1$ *(GPIa-IIa)*, τον υποδοχέα της φιμπρονεκτίνης $\alpha_5\beta_1$ *(GPIc-IIa)* και τον υποδοχέα της λαμινίνης $\alpha_6\beta_1$ *(GPIc^1-IIa)*

- Η πλούσια σε λευκίνη πρωτεΐνη που βρίσκεται στη επιφάνεια των αιμοπεταλίων είναι το σύμπλεγμα *GPIb-V-IX* που είναι ο υποδοχέας του *παράγοντα von Willebrand*

- Αποτελείται από 4 αλυσίδες, τις: GPIbα, GPIbβ, GPV και GPIX και έχει διαφορετική δομή από τις ιντεγρίνες

- Τα ειδικά αντιγόνα των αιμοπεταλίων είναι πολυμορφικοί επίτοποι των γλυκοπρωτεϊνών της μεμβράνης τους

- Οι περισσότεροι από αυτούς τους πολυμορφισμούς ανακαλύφθηκαν μετά από κλινικές παρατηρήσεις αντισωμάτων που αναπτύχθηκαν έναντι αντιγόνων των γλυκοπρωτεϊνών της μεμβράνης σε ομόζυγα άτομα που εκτίθενται σε αλληλόμορφο που τους λείπει μετά από μετάγγιση, εγκυμοσύνη ή μεταμόσχευση με επακόλουθη θρομβοπενία και αιμορραγική διάθεση

- *1959* : περιγράφηκε από τον van Loghem και συνεργάτες το πρώτο ειδικό αντιγόνο των αιμοπεταλίων, Zw^a , σε ασθενή με κλινική εικόνα πορφύρας μετά από μετάγγιση
- *1989* : ο Newman και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι ο πολυμορφισμός HPA-1a/b ($Zw^{a/b}$) οφείλεται σε αντικατάσταση ενός αμινοξέος στη θέση 196 του DNA της GP IIIa
- Οι πρώτοι πολυμορφισμοί των αιμοπεταλίων που περιγράφηκαν πήραν το όνομά τους από τα αρχικά των ασθενών που ανέπτυξαν τα αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα

- *1990* : αποφασίστηκε η διατύπωση ενός νέου συστήματος ονοματολογίας σύμφωνα με το οποίο:

- Τα ειδικά αντιγόνα των αιμοπεταλίων θα ονομάζονται HPA (Human Platelet Antigens)
- Τα διαφορετικά αντιγονικά συστήματα θα αριθμούνται χρονολογικά ανάλογα με το χρόνο της δημοσίευσής τους
- Τα αλλήλια ενός συστήματος θα αναδεικνύονται αλφαβητικά, ανάλογα με τη συχνότητά τους στον πληθυσμό, από την υψηλότερη στη χαμηλότερη
- Η ένταξη νέων αντιγονικών συστημάτων θα χρειάζεται την έγκριση των μελών της ομάδος εργασίας

- *2003* : δημιουργήθηκε η Επιτροπή Ονοματολογίας των Αιμοπεταλίων (Platelet Nomenclature Committee – PNM) σαν αποτέλεσμα συνεργασίας της International Society of Blood Transfusion (ISBT) και της International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) scientific subcommittee on platelet immunology

- Η επιτροπή αυτή αποτελεί το θεματοφύλακα του συστήματος ονοματολογίας HPA και πρόσθεσε επιπλέον κανόνες:

- Ένα ειδικό αντιγόνο των αιμοπεταλίων θα ονομάζεται HPA όταν η μοριακή του βάση έχει προσδιοριστεί

- Ο προσδιορισμός " w " προστίθεται μετά το όνομα του αντιγόνου, εάν δεν έχει αναφερθεί αλλοαντίσωμα έναντι του αντιθετικού αντιγόνου (έχει προσδιοριστεί αντίσωμα έναντι στο ένα από τα δύο αντιγόνα)

- Τα νέα αντιγόνα χρειάζεται έγκριση της επιτροπής για να περιληφθούν στον πίνακα της HPA ονοματολογίας

- Μέχρι σήμερα έχουν προσδιοριστεί 27 ειδικά αντιγόνα αιμοπεταλίων που εκφράζονται σε πέντε διαφορετικές γλυκοπρωτεΐνες
- Όλα – πλην ενός - είναι αποτέλεσμα μονήρους νουκλεοτιδικής αλλαγής στη συχνότητα της κωδικοποίησης των γονιδίων (Single Nucleotide Polymorphism – SNP) (αντικατάσταση ενός αμινοξέος)
- Με το γράμμα a προσδιορίζεται το αλλήλιο με τη μεγαλύτερη συχνότητα, ενώ με το γράμμα b το αλλήλιο με τη μικρότερη συχνότητα

- Τα 12 από αυτά τα αντιγόνα ανήκουν σε έξι διαλληλικά συστήματα (HPA-1, -2, -3, -4, -5, -15)
- Το μόνο μη-SNP HPA είναι το HPA-14w που είναι αποτέλεσμα εξάλειψης τριών νουκλεοτιδίων
- Ο αριθμός των αλληλίων κάθε γονιδίου ποικίλει. Το γονίδιο ITBG3 που κωδικοποιεί τη γλυκοπρωτεΐνη GP IIIa έχει το μεγαλύτερο αριθμό αλληλίων, συνολικά 10, ενώ γονίδια που κωδικοποιούν άλλες γλυκοπρωτεΐνες έχουν μόνο 2 ή 3 αλλήλια

ΣΥΣΤΗΜΑ	ΑΝΤΙΓΟΝΟ	ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ % (Καυκάσιοι)
HPA -1	HPA -1a	Zw^a, PL^{A1}	97.9
HPA -1	HPA -1b	Zw^b, PL^{A2}	28.8
HPA - 2	HPA – 2a	Ko^b	>99
HPA - 2	HPA – 2b	Ko^a, Sib^a	13.2
HPA - 3	HPA – 3a	Bak^a, Lek^a	80.95
HPA - 3	HPA – 3b	Bak^b	69.8
HPA - 4	HPA – 4a	Yuk^b, Pen^a	>99.9
HPA - 4	HPA – 4b	Yuk^a, Pen^b	<0.1
HPA - 5	HPA – 5a	Br^b, Zav^b	99.0
HPA - 5	HPA – 5b	Br^a, Zav^a, Hc^a	19.7
HPA – 6	HPA -6bw	Ca^a, Tu^a	0.7
HPA – 7	HPA -7bw	Mo	0.2
HPA – 8	HPA -8bw	Sr^a	<0.01
HPA – 9	HPA -9bw	Max^a	0.6
HPA – 10	HPA -10bw	La^a	<1.6
HPA – 11	HPA -11bw	Gro^a	<0.25
HPA – 12	HPA -12bw	Iy^a	0.4
HPA – 13	HPA -13bw	Sit^a	0.25
HPA - 14	HPA -14bw	Oe^a	<0.17

ΣΥΣΤΗΜΑ	ΑΝΤΙΓΟΝΟ	ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ % (Καυκάσιοι)
HPA - 15	HPA -15a	Gov^{b}	74
HPA - 15	HPA -15b	Gov^{a}	81
HPA - 16	HPA -16bw	Duv^{a}	<1
HPA - 17	HPA -17bw		<1
HPA - 18	HPA -18bw		<1
HPA - 19	HPA -19bw		<1
HPA - 20	HPA -20bw		<1
HPA - 21	HPA -21bw		<1

- Η συχνότητα των αντιγόνων των αιμοπεταλίων σε συγκεκριμένο πληθυσμό είναι σημαντική για την διάγνωση των ανοσολογικού τύπου θρομβοπενιών και τον προγραμματισμό μεθόδων ελέγχου

- Τα ειδικά αντιγόνα των αιμοπεταλίων αποτελούν στόχο για διάφορους τύπους αντισωμάτων όπως αυτοαντισώματα, αλλοαντισώματα και αντισώματα εξαρτώμενα από φάρμακα

- Τα αντισώματα έναντι των αντιγόνων των αιμοπεταλίων τα καταστρέφουν μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος

- Τα αιμοπετάλια στη συνέχεια απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω του σπλήνα με αποτέλεσμα την αυξημένη καταστροφή τους και τη μείωση του αριθμού τους

- Ένα άτομο του οποίου τα αιμοπετάλια δεν έχουν ένα HPA μπορεί να κάνει αντισώματα έναντι αυτού του αντιγόνου με μετάγγιση ή κατά την εγκυμοσύνη. Για παράδειγμα κάποιος με αιμοπεταλιακό τύπο HPA – 1b/1b δεν έχει HPA – 1a στα αιμοπετάλια του και όταν εκτεθεί σε αιμοπετάλια που εκφράζουν HPA – 1a παράγει ειδικά αντισώματα. Εάν αυτό συμβεί πρόκειται για *αλλοανοσοποίηση*

- Τα HPA αλλοαντισώματα είναι υπεύθυνα για τις παρακάτω κλινικές καταστάσεις:

ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΑΛΛΟΑΝΟΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

Νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία (Neonatal alloimmune thrombocytopenia=NAITP)

- Η νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία είναι η πιο συχνή κλινική επίπτωση της ανοσοποίησης έναντι των ειδικών αντιγόνων των αιμοπεταλίων και το πιο συχνό αίτιο σοβαρής νεογνικής θρομβοπενίας
- Η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης ευαισθητοποιείται έναντι ειδικών αντιγόνων αιμοπεταλίων πατρικής προέλευσης. Το 5% των περιπτώσεων συμβαίνει στην πρώτη εγκυμοσύνη
- Τα μητρικά αντισώματα κατευθύνονται έναντι των πατρικών αντιγόνων που εκφράζονται στα εμβρυϊκά αιμοπετάλια

- Η επίπτωση είναι αυξημένη όταν η μητέρα είναι HPA-1a αρνητική και HLA-DR3 θετική
- Τα αντι-HPA-1a είναι IgG αντισώματα που μέσω του πλακούντα προσβάλλουν τα αιμοπετάλια του εμβρύου, τα οποία στη συνέχεια απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω του σπλήνα
- Αν η καταστροφή των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερη από την παραγωγή, το έμβρυο αναπτύσσει θρομβοπενία και κινδυνεύει από ενδοκράνια αιμορραγία
- Το 10-30% των ευαισθητοποιημένων εγκύων κινδυνεύουν να γεννήσουν παιδί με ενδοκράνια αιμορραγία και το 10% των παιδιών πεθαίνουν

- Συνήθως ο έλεγχος πριν το τοκετό δεν είναι εφικτός και το πρώτο παιδί με πρόβλημα διαγιγνώσκεται μετά τον τοκετό
- Τα αιμοπετάλια είναι δυνατόν να συνεχίσουν να μειώνονται τις πρώτες 48 ώρες
- Είναι απαραίτητος ο προγραμματισμός ελέγχου για τη διαπίστωση ή όχι ενδοκράνιας αιμορραγίας
- Εάν υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να δωθεί συμβατή μετάγγιση αιμοπεταλίων. Χορηγούνται συμβατά αιμοπετάλια από δότη ή πλυμμένα και ακτινοβολημένα αιμοπετάλια από τη μητέρα
- Εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμα αιμοπετάλια χορηγούνται υψηλές δόσεις iv IG

ΠΟΡΦΥΡΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Μετά-μετάγγιση πορφύρα (postransfusion purpura=PTP)

- Πρόκειται για σοβαρή κατάσταση που συμβαίνει μια εβδομάδα μετά τη μετάγγιση παραγώγων αίματος που περιέχουν αιμοπετάλια
- Το αντίσωμα που αναπτύσσεται καταστρέφει τα αιμοπετάλια που μεταγγίστηκαν αλλά και τα αυτόλογα αιμοπετάλια παρά το ότι ο μηχανισμός καταστροφής των αυτόλογων αιμοπεταλίων δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως
- 6-8 ημέρες μετά τη μετάγγιση ερυθρών, πλάσματος ή αιμοπεταλίων παρατηρείται ραγδαία πτώση των αιμοπεταλίων και αιμορραγική διάθεση

- Προκαλείται από HPA αλλοαντισώματα και κυρίως αντι-HPA-1a
- Οι ασθενείς έχουν ήδη ευαισθητοποιηθεί από προηγούμενες κυήσεις ή μεταγγίσεις και η εκ νέου μετάγγιση προκαλεί αναμνηστική απάντηση και παραγωγή αντισωμάτων
- Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την απόδειξη ότι ο ορός του ασθενούς περιέχει αντισώματα έναντι των ειδικών αντιγόνων των αιμοπεταλίων
- Η μετάγγιση των αιμοπεταλίων δεν συνιστάται διότι δεν είναι αποτελεσματική. Προτείνεται η χορήγηση υψηλών δόσεων iv IG

- Η μετά-μετάγγιση πορφύρα είναι σπάνια
- Δίνεται ένα HPA-1a θετικό αίμα σε HPA-1a αρνητικό λήπτη σε κάθε 50 τυχαίες μεταγγίσεις
- Πιθανή εξήγηση είναι ότι η ικανότητα να εμφανίζονται ή όχι αντισώματα σχετίζεται με το HLA σύστημα ιστοσυμβατότητας
- Τα άτομα τα οποία εμφανίζουν αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα αντι-HPA-1a εμφανίζουν και αυξημένη συχνότητα των *HLA-B8, HLA-DRB3*0101 και HLA-DQB1*0201 γονότυπων*

ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Ανθεκτικότητα στη μετάγγιση των αιμοπεταλίων (platelet refractoriness)

- Πρόκειται για σοβαρή επιπλοκή της μακρόχρονης υποστήριξης ασθενών με αιμοπετάλια

- Η πιο συχνή αιτία ανοσολογικής ανθεκτικότητας στη μετάγγιση αιμοπεταλίων είναι η αλλοανοσοποίηση στα αντιγόνα του συστήματος HLA τάξης Ι ενώ η ανθεκτικότητα που οφείλεται στα ειδικά αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα είναι σπάνια (< 5%)

ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ HPA

- Η ακριβής τυποποίηση των ασθενών για τα ειδικά αντιγόνα των αιμοπεταλίων απαιτείται σε διάφορες κλινικές καταστάσεις
- Η ορολογική φαινοτύπιση των HPA έχει περιορισμένη αξία καθώς συχνά λίγα αιμοπετάλια μπορούν να ελεγχθούν σε θρομβοπενικούς ασθενείς και σπάνια υπάρχουν αξιόπιστοι αντιοροί για τα HPA πλήν των HPA–1a και HPA–5b
- Οι HPA αντιορoί συχνά περιέχουν ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA τάξης -1) που περιορίζουν τη χρήση τους
- Μονοκλωνικά αντισώματα έχουν αναπτυχθεί μόνο για το HPA–1a

- Γενετική τυποποίηση γίνεται μέσω DNA όπου είναι δυνατή η τυποποίηση της μοριακής βάσης 22 ειδικών αιμοπεταλιακών αντιγόνων με την υιοθέτηση της PCR – SSP (PCR με Sequence Specific Primers) από πολλά εργαστήρια

- Η ανίχνευση αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων συνήθως γίνεται με 4 τεχνικές :

- Τέστ ανοσοφθορισμού αιμοπεταλίων - *Platelet Immunofluoresence Test (PIFT)*
- Τεχνική ακινητοποίησης των αιμοπεταλίων με μονοκλωνικά αντισώματα - *Monoclonal Antibody Immobilization of Platelets Antigen (MAIPA)*
- Τεχνικές βασισμένες στη μέθοδο γέλης *(ASPA, GASA)*
- Τεχνικές ανοσοπροσρόφησης - *Elisa based techniques*

MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilization of Platelets Antigen)

- Είναι πιο ευαίσθητη από τις άλλες τεχνικές
- Η γλυκοπρωτεΐνη έναντι της οποίας στρέφονται τα αντισώματα καθορίζεται αυτόματα
- Δεν υπάρχει αλληλεπίδραση με αντισώματα που μπορεί να συνυπάρχουν, όπως HLA αντισώματα

Μοριακές τεχνικές

- Polymerase Chain Reaction – allele (sequence)-specific oligonucleotide hybridization **(PCR-SSP)**
- Restriction Fragments Length Polymorphism analysis **(RLFP)**
- Oligonucleotide Ligation Assay **(OLA)**
- Single-strand Conformation Polymorphism analysis **(SSCP)**
- Preferential Homoduplex Formation Assay **(PHFA)**
- **LightCyclerTM**
- 5΄-Nuclease assay **(TaqManTM assay)**

- Τυποποίηση HPA συστήματος εμβρύου από το αμνιακό υγρό & τις χοριακές λάχνες

- Διάγνωση NAITP έγκαιρα

- Σε άτομα όμως που έχουν ήδη εμφανίσει PTP ή αναφέρουν στο ιστορικό νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία, ίσως θα ήταν καλό να μεταγγίζονται από δότες με *γνωστό αιμοπεταλιακό φαινότυπο*
- Αυτό προϋποθέτει την δημιουργία *αρχείου εθελοντών δοτών φαινοτυπημένων ως προς τα HPA-αντιγόνα*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ