

Verworven M. Glanzmann door auto-antistoffen tegen bloedplaatjes-GPIIb/IIIa

H.J. ADRIAANSEN¹, D.W. van TOORN², L. PORCELIJN³ en J.D.E. van SUIJLEN¹

Inleiding

Trombasthenie van Glanzmann is een zeldzame trombocytenafwijking, welke berust op een deficiëntie van het GPIIb/IIIa-complex (1). Overerving is autosomaal recessief. GPIIb/IIIa is een integrinecomplex welke bindt aan een arginine-glycine-aspartaanzuur (RGD)-sequentie op verschillende eiwitten, met name fibrinogeen, von-Willebrand-factor, fibronectine, vitronectine en thrombospondines (2). Het antigeen heeft een belangrijke functie in de adhesie en vooral de aggregatie van bloedplaatjes. Antistoffen tegen het GPIIb/IIIa-complex blijken de trombocytenaggregatie in vitro en in vivo te remmen. In de interventiecardiologie worden deze antistoffen, zoals abciximab (Reopro[®]), inmiddels gebruikt om coronaire ischemie te verminderen (3). Wij beschrijven een patiënt, waarbij auto-antistoffen tegen het GPIIb/IIIa-complex een trombocytenfunctiestoornis geven.

Patiëntencasus

Een 76-jarige vrouw is sinds enkele jaren bekend met een hemorrhagische diathese. Met name na grotere ingrepen heeft zij heftige en langdurige nabloedingen. Een enkele maal was een transfusie van erythrocyten nodig. Er was nimmer een trombopenie en oriënterend stollingsonderzoek was altijd normaal. In 2001 was de bloedingstijd volgens Ivy iets verlengd, trombocytenaggregatietesten waren echter niet afwijkend. In april 2003 ondergaat zij een hartkatheterisatie. Oriënterend bloedonderzoek wordt gedaan: APTT, protrombinetijd, fibrinogeen en het aantal trombocyten zijn normaal. Daags voor de katheterisatie worden twee eenheden FFP toegediend. Een uur vóór en vlak na de ingreep wordt een eenheid 5-donoren-trombocyten toegediend. Ondanks dit beleid is het bloedverlies wederom fors. Transfusie van erythrocyten is ditmaal niet nodig. Besloten wordt verder onderzoek te doen naar een trombocytenfunctiestoornis. Opmerkelijk is dat kleindochter van patiënte (een dochter van haar dochter) M. Glanzmann heeft.

Methode

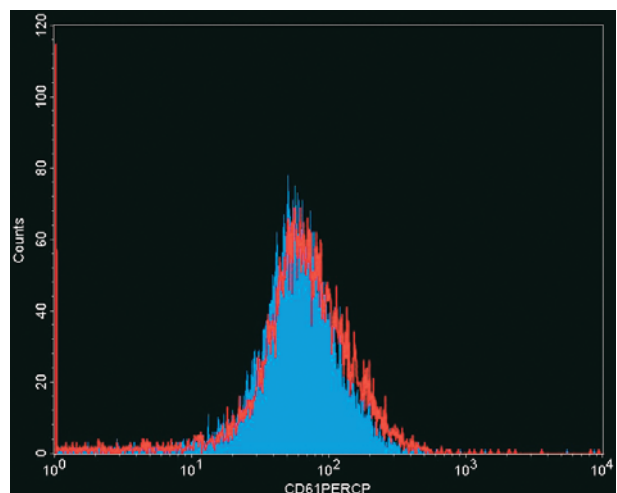
De trombocytenfunctie werd in volbloed geanalyseerd m.b.v. een 'platelet function analyzer' (PFA-100; Dade Behring). Daarbij werd de reactie gemeten op collageen/epinefrine (EPI) en collageen/ADP

(ADP). Middels immunofluorescentie met monoklonale antistoffen en flowcytometrie (FACS-Calibur, Becton Dickinson) werd de expressie van een aantal trombocytenantigenen gemeten. Dit betrof CD9 (p24-antigeen), CD36 (GPIV, trombospondinereceptor), CD41 (GPIIb), CD42a (GPIX, Von Willebrandreceptor), CD51 (VNR α), CD61 (GPIIIa) en CD62P (GPIIa). De mate van antigeenexpressie werd vergeleken met de expressie op trombocyten van twee gezonde controles.

Bij Sanquin Diagnostiek werd onderzoek gedaan naar trombocytenantistoffen. Dit betrof directe- en indirecte immunofluorescentietesten, gebruik makend van trombocyten van de patiënt, een eluaat van de trombocyten en serum van de patiënt. Daarnaast werd een MAIPA-techniek ingezet om de specificiteit van de antistoffen vast te stellen. Trombopoëtiene in plasma werd gemeten. Expressie van GPIa/IIa, GPIb, GPIIb/IIIa, GPIIb, GPIIIa, GPIV, GPV, GPIX op de trombocyten werd eveneens onderzocht. Aggregatietesten werden uitgevoerd met plaatjesrijk plasma; gemeten werden de reactie op ADP (in drie concentraties), collageen, arachidonzuur en twee concentraties ristocetine. Tenslotte werd de ATP- en ADP-productie door de trombocyten gemeten.

Resultaten

De resultaten zijn weergegeven in tabel 1 en figuur 1. De analyse van de glycoproteïnes op de trombocyten was ook bij Sanquin Diagnostiek niet afwijkend.



Figuur 1. CD61-expressie op trombocyten van patiënt (blauw histogram) en op trombocyten van een gezonde donor (rood histogram).

Klinisch Chemisch Hematologisch Laboratorium¹, afdeling Inwendige Geneeskunde Apeldoorn², Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn en Zutphen; afdeling Trombocyten- en Leukocyten-serologie³, Sanquin Diagnostiek, Amsterdam

Tabel 1. Laboratoriumbevindingen bij patiënt

Analyse	Resultaat	Referentiewaarden
<i>Trombocyten en Bloedingstijd</i>		
Trombocyten	253 /nl	150 – 400
Bloedingstijd volgens Mielke	7,75 min.	< 9,50
<i>PFA-100-analyse ('closure time')</i>		
Collageen/epinefrine	> 300 sec.	82 – 150
Collageen/ADP	> 300 sec.	62 – 100
<i>Immunofluorescentieonderzoek</i>		
CD9 op trombocyten	niet afwijkend	
CD36 op trombocyten	niet afwijkend	
CD41 op trombocyten	niet afwijkend	
CD42a op trombocyten	niet afwijkend	
CD61 op trombocyten	niet afwijkend (zie figuur)	
CD62P op trombocyten	niet afwijkend	
<i>Analyse auto-antistoffen</i>		
Directe immunofluorescentie	positief (IgG)	negatief
Eluaat met trombocytendonor	positief (IgG)	negatief
Serum met trombocytendonor	positief (IgG)	negatief
<i>MAIPA</i>		
GPIa/Iia	zwak positief	negatief
GPIIb/IIIa	positief	negatief
GPIb/IX	zwak positief	negatief
<i>Trombopoëetine-ELISA</i>		
Trombopoëetine in plasma	27 E/ml	4 – 32
<i>Trombocytenaggregatie</i>		
ADP 1 µg/ml	afwijkend	
ADP 2 µg/ml	normaal	
ADP 5 µg/ml	normaal	
Collageen 0,3 µg/ml	normaal	
Ristocetine 1,5 mg/ml	normaal	
Ristocetine 0,8 mg/ml	afwijkend	
Arachidonzuur 0,3 mmol/l	normaal	
<i>Nucleotidesecretie</i>		
ATP	6,9 µmol/10 ¹¹ trombo's	4,1 – 7,7
ADP	3,1 µmol/10 ¹¹ trombo's	1,8 – 4,2
Ratio ATP/ADP	2,2	1,4 – 2,4

Bespreking

Patiënte blijkt een hoge titer IgG-auto-antistoffen tegen het GPIIb/IIIa-complex te hebben. De expressie van het integrine op de trombocyten is niet afwijkend. Het GPIIb/IIIa complex is belangrijk voor een goede trombocytenfunctie (2). De antistoffen remmen de functie van de trombocyten in vivo en geven daardoor het beeld van een trombasthenie. De functionele blokkade van het GPIIb/IIIa-complex was uitstekend aantoonbaar met de testen op de PFA-100, terwijl de klassieke aggregatietesten slechts minimaal waren gestoord. Voor analyses op een PFA-100 wordt volbloed gebruikt, voor de aggregatietesten plaatjesrijk plasma. Mogelijk is aviditeit van de auto-antistoffen gering en wordt bij het opwerken van het plaatjesrijke plasma het GPIIb/IIIa minder sterk geblokkeerd. Er is sprake van een verworven M. Glanzmann, een zeer zeldzame aandoening (4, 5). Toediening van homologe trombocyten geeft geen duidelijke verbetering van de hemostase, omdat de antistoffen de functie van deze trombocyten ook remmen.

Literatuur

1. Nurden AT, Nurden P. Inherited disorders of platelet function. In 'Platelets' (ed Michelson AD), Academic Press, New York pp 681-700, 2002.
2. Patel P, Väänänen H, Jiroušková M, Hoffmann T, Bodian C, Collier BS. Dynamics of GPIIb/IIIa-mediated platelet-platelet interactions in platelet adhesion/thrombus formation on collagen in vitro as revealed by videomicroscopy. *Blood* 2003; 101: 929-936.
3. O'Connor FF, Shields DC, Fitzgerald A, Cannon CP, Braunwald E, Fitzgerald DJ. Genetic variation in glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) as a determinant of the responses to an oral GPIIb/IIIa antagonist in patients with unstable coronary syndromes. *Blood* 2001; 98: 3256-3260.
4. Malik U, Dutcher JP, Oleksowicz L. Acquired Glanzmann's thrombasthenia associated with Hodgkin's lymphoma: a case report and review of the literature. *Cancer* 1998; 82: 1764-1768.
5. Granel B, Swiader I, Veit V, et al. Pseudo-Glanzmann thrombasthenia in the course of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Rev Med Interne*, 1998; 19: 823-825.