

Antígenos Plaquetares

Fallas M.*, Rodríguez M.†

Las plaquetas poseen diferentes antígenos los que se pueden clasificar en:¹

- a. Antígenos de categoría 1. Son aquellos antígenos que se comparten con otras células (por ejemplo los antígenos ABH², Lewis, P, I,^{3,5} y los HLA antígenos leucocitarios humanos).
- b. Antígenos de categoría 2. Aquí se ubican todos los antígenos plaqueto-específicos.

Los antígenos Lewis, ABH, I i y P;⁶ son glicoconjugados que pueden adsorberse del plasma⁶ o ser propios de la estructura plaquetar.

En cuanto a los antígenos ABH, éstos además pueden encontrarse como glicoesfingolípidos (cadenas tipo 1) que representan antígenos que se adsorbieron del plasma, o en glicolípidos o glicoproteínas que son antígenos propios de la plaqueta⁴. La expresión de los antígenos ABH en la membrana plaquetar es variable y a veces débil⁵.

La ubicación de estos antígenos se localiza en las glicoproteínas II a, III a y I b.

Los antígenos HLA de clase I, también se expresan en las membranas⁷⁻¹⁰ de las plaquetas como constituyentes propios de éstas.

Antígenos de Categoría II

Estos antígenos han sido descritos a partir de 1959, cada uno de los sistemas fue descubierto luego del estudio de

Abreviaturas:

HLA: Antígenos leucocitarios humanos

HPA: Antígeno plaquetario humano

TCAI: Trombocitopenia autoinmune

TNA: Trombocitopenia neonatal aloinmune

TPT: Trombocitopenia post transfusional

* Banco de Sangre, HSJD.

† Facultad de Microbiología, UCR.

casos de Trombocitopenia Neonatal Aloinmune (TNA), Trombocitopenia Post Transfusional (TPT) y embarazos, en los que el anticuerpo responsable era capaz de reconocer un antígeno propio de las plaquetas. El nombre de cada sistema era asignado por el investigador que realizó el hallazgo, para lo que se utilizó de 2 a 5 letras del nombre de la persona en que fue descrito. Fue hasta 1990 cuando el Platellet Serology Working Party of the International Committe for Standarization in Hematology (ICSH) decidió normar la nomenclatura de los grupos plaquetares específicos para lo que utiliza las letras HPA (Human Platelet Antigen) y un número de acuerdo al orden cronológico de descubrimiento. Los antígenos alélicos son designados alfabéticamente, correspondiéndoles el primer lugar al antígeno de alta incidencia (letra a) y el segundo lugar al de baja incidencia (letra b).¹¹

Sistema HPA-1 (Zw)

Fue el primero en ser descubierto, como resultado del estudio de sueros de pacientes post transfundidos. En 1959 se comunicó el hallazgo del anti Zwa y en 1963 el del anti Zwb,¹²⁻¹³

Estos mismos anticuerpos fueron detectados utilizando la técnica de fijación de complemento por Shulman y col. en 1961, a los que denominaron anti pla1.¹⁴⁻¹⁵ Luego de una comparación de los anticuerpos anti Zwa y anti pla1, se concluye que se trata del mismo. La frecuencia de estos antígenos en diferentes poblaciones se puede observar en el cuadro N° 1

CUADRO N° 1		
Frecuencia de los antígenos HPA1 en diferentes grupos étnicos		
	HPA 1a (Zwa)	HPA 1b (Zwb)
Caucásicos ⁽¹⁶⁾	97%	26.0%
Coreanos ⁽¹⁷⁾	100%	11.2%
Japoneses ⁽¹⁸⁾	100%	3.7%

Los antígenos HPA1a y HPA1b se localizan en la glicoproteína III a,¹⁹ y el gen que codifica para dicha

estructura se encuentra en el cromosoma 17²⁰. Newman y col. demostraron que la diferencia entre los dos antígenos alélicos es una mutación de punto en la base 196.²¹

Sistema HPA-2 (Ko)

Van deer Weerdt describe el sistema Ko en sueros de pacientes politransfundidos.²² Los anticuerpos que desarrollan estos antígenos son del tipo IgM y solamente son detectados por aglutinación de plaquetas.

En la población caucásica la frecuencia para el HPA-2 (Kob) es superior al 99%, mientras que HPA-2b (Koa) es de aproximadamente 15%.¹⁶

Los antígenos HPA-2 se encuentran localizados en la glicoproteína Ib.

Sistema HPA-3 (Bak)

Este sistema lo describe Van Dem Boime y col. en 1980, utilizando la técnica de inmunofluorescencia, donde se caracterizan el anti Bak.²³ En 1984 Bouzard y col. detectaron un anticuerpo en el suero de un paciente con púrpura post transfusional (TPT), al que denominaron anti Leka, luego se demostró que eran idénticos. El alelo Bakb se definió en 1986 cuando se analizara el suero de un paciente con PPT²⁴⁻²⁵. La frecuencia de los antígenos alélicos se describe en el cuadro 2.

CUADRO 2		
Frecuencia en porcentaje de los antígenos HPA-3 en diferentes grupos étnicos		
	HPA-3a	HPA-3b
Caucásicos ⁽¹⁶⁾	85-90%	62-66%
Japoneses ⁽¹⁸⁾	78.9%	70.7%
Coreanos ⁽¹⁷⁾	87.3%	-
Indios Mapuches ⁽²⁷⁾	89.3%	-

Los antígenos HPA-3 se localizan en la glicoproteína IIb²⁸⁻²⁹, por lo que están codificados en el cromosoma 17 y se diferencian por una mutación puntual.

Sistema HPA-4 (Yuk-Pen)

Este sistema fue descrito por Shibata y col. en 1986, luego de estudiar dos casos de TNA.^{18,30} Simultáneamente Friedman y Astei describen un caso de una mujer que da a luz dos niños que desarrollan TNA asociada a poencefalía.³¹ El anticuerpo responsable se denomina anti Pena.

Actualmente se sabe que los anti Yuka y anti Pena son idénticos. Los antígenos HPA-4 se localizan en la glicoproteína IIIa.³²⁻³³

Los antígenos HPA-4a están presentes en más del 99% de la población en estudios realizados en Japón, Corea e Indígenas Mapuches de Chile, mientras que el antígeno

HPA-4b en las mismas poblaciones oscila entre 1-2%^{17,26-27}, en el caso de las poblaciones caucásicas el HPA-4a está presente en el 100% de las personas, mientras que el antígeno HPA-4b no se detectó en dicha población.

Sistema HPA-5

Kiefel en 1988 utilizando la técnica de inmovilización de antígenos plaquetarios por anticuerpos monoclonales (IAPAM)³⁴, describe un nuevo anticuerpo en el suero de cuatro pacientes con TNA, al cual denomina anti Bra.^{35,36}

La técnica de IAPAM es de mayor sensibilidad que las pruebas de inmunofluorescencia y ELISA, que eran las que se utilizaban de rutina.

Estos antígenos también fueron descritos con el nombre de Zava y Zavb³⁷ y como Ho que corresponde al Bra.³⁸

La frecuencia del antígeno HPA-5a (Brb) es del 99% y del HPA-5b (Bra) es del 20% en la población alemana. La localización en la membrana se ubica en la glicoproteína Ia³⁹

Los antígenos PIE descritos por Shulmah y col.⁴⁰ no fueron aceptados dentro de la nueva nomenclatura, porque es probable que defina un isoanticuerpo y no un nuevo sistema.

Otros antígenos que están pendientes de definir son los antígenos duzzo, éstos fueron descritos por Moulinter en 1958¹⁵ y luego de 34 años no apareció un anticuerpo que se comportará de la misma forma. El Siba⁴¹ que se considera que es idéntico al Koa y el Naka⁴², que se describe estar presente en el 96% de la población japonesa pero no se tiene más informes en otros grupos étnicos, otro de los grupos plaquetarios que aparecen en estudio son los Gov con sus antígenos alélicos (Gova/Govb).⁴³

Recientemente Newman propone que la nomenclatura de los antígenos plaquetarios específicos se designe de acuerdo a la ubicación de éstos en las glicoproteínas de membrana. Esta propuesta se fundamenta en que una glicoproteína puede alojar varios de los grupos actualmente descritos. Dicho autor propone tres alternativas para la nueva designación:

1. Para los sistemas que tienen un solo par alélico y que se expresan como único antígeno en una glicoproteína, el nuevo nombre consistirá en las siglas de la glicoproteína y el 01 y el 02 para cada uno de los alelos, ej GPIb 01 y GPIb 02.
2. Para los sistemas que comparten la glicoproteína en la que se expresan, se le designará las siglas de la glicoproteína al antígeno de mayor frecuencia, y al resto las mismas siglas con el 0 los aminoácidos en

que se encuentra la variante, ej GPIIb y Ser843 GPIIb.

- La tercera alternativa será fundir todos los antígenos que se expresen en una de las glicoproteínas dentro de un grupo de HPA donde cada uno de los antígenos se denominará con una letra, ej: HPA 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, etc para representar todos los antígenos que se expresen en la glicoproteína IIIa.⁴⁴

A pesar que estos antígenos se han denominado plaquetoespecíficos, se han detectado en otras células. Estas moléculas pertenecen al grupo de las integrinas, en el caso de las plaquetas las dos familias de mayor importancia son citoadesinas y los antígenos de activación muy tardía. El HPA-1 se puede encontrar en células endoteliales, músculo liso y fibroblastos,⁴⁵ mientras que los antígenos Br se expresan en linfocitos T activados.⁴⁶

Criptantígenos y Autoantígenos

Los criptantígenos son aquellos que pertenecen ocultos cuando la plaqueta se encuentra en su forma natural, cualquier cambio que favorezca la alteración de la misma, permite la expresión de dichos antígenos. Entre los eventos que favorecen su expresión están: activación de la plaqueta, fragmentación o envejecimiento de ésta.⁴⁷

Los criptantígenos plaquetarios son exclusivos de ellas y se alojan preferiblemente en las glicoproteínas IIb-IIIa.⁴⁸ Uno de los más importantes son los criptantígenos detectados por anticuerpos EDTA dependientes.

La aparición de estos antígenos depende de cambios conformacionales de la membrana plaquetaria a nivel de la unión de las glicoproteínas IIb-IIIa. El EDTA secuestra el calcio que es el responsable de mantener la unión y la separación de esta estructura genera la exposición de nuevos antígenos.⁴⁹ Además de los anticuerpos EDTA dependientes, existen los anticuerpos EDTA paraformaldehído dependientes que también detectan criptantígenos.⁵⁰ Los anticuerpos EDTA y EDTA-PFA dependientes no reaccionan con plaquetas de los pacientes portadores de la Enfermedad de Glanzmann tipo 1.

En un estudio realizado por McMillan en pacientes con Trombocitopenia Autoinmune (TCAI), el 51% de los anticuerpos responsables reconocían las glicoproteínas IIb/IIIa, el 19% la glicoproteína Ib y un 3% ambos complejos.⁵¹ Los anticuerpos anti IIb y IIIa son más frecuentes en casos crónicos que en agudos de pacientes con TCAI.⁵²

Otras glicoproteínas que pueden ser reconocidas por los autoanticuerpos son Ib/Ix, Ia/IIa, IV, y CD9.⁵³

CUADROS CLINICOS ASOCIADOS

Trombocitopenia Neonatal Aloinmune

Esta entidad clínica es debida a una incompatibilidad de grupo plaquetario entre la madre y el niño, proceso que está mediado por el paso de anticuerpos maternos de tipo IgG a través de la placenta. La etiología se asemeja con la de la enfermedad hemolítica del recién nacido, con la diferencia que en la TNA es frecuente encontrarla en mujeres primigestas. Los antígenos responsables de este cuadro clínico son los antígenos plaquetarios específicos; es poco frecuente encontrar anticuerpos anti-HLA ocasionando dicho cuadro clínico.

La incidencia exacta de este cuadro clínico es desconocida pero se estima que puede oscilar entre 1 en 1000 a 5000 nacimientos.

La severidad de la trombocitopenia tiene un rango muy amplio, puede ser leve y aquí se incluyen los casos en que participan los antígenos HLA, probablemente por distribuirse este tipo de antígenos en otras células; hasta los cuadros en donde los pacientes requieren de un soporte terapéutico para evitar la hemorragia. La complicación más seria de la trombocitopenia es la hemorragia intracranéica 19% y muerte en 6.5%. La hemorragia intracranéica puede ocurrir durante la vida fetal, en el 10% de los casos, durante el parto o después de éste.

Entre los procedimientos terapéuticos se describen la transfusión de plaquetas, exanguineotransfusión y la transfusión dirigida con plaquetas de la madre obtenidas por plaquetoféresis, así como la administración de concentrados de IgG intravenosa durante el período prenatal o el uso de esteroides.⁵⁴⁻⁵⁵

La recurrencia en posteriores embarazos es muy grande y de mayor severidad.⁵⁶

Trombocitopenia Postransfusional

Es una complicación infrecuente de la transfusión sanguínea. Este cuadro se caracteriza por un inicio agudo de una severa trombocitopenia después de una semana de haber recibido una transfusión. Entre las explicaciones de la etiología está una respuesta amnésica en pacientes previamente sensibilizados con anticuerpos anti antígenos específicos de plaquetas. En el proceso destructivo plaquetario se incorporan las plaquetas autólogas que no poseen el antígeno responsable lo que agrava la trombocitopenia.

Entre las alternativas terapéuticas se encuentran, el uso de inmunoglobulinas intravenosas, esteroides y la plasmaféresis.

La púrpura postransfusional es un diagnóstico que puede ser confundido con la trombocitopenia inducida por heparina.⁵⁷⁻⁵⁸

Trombocitopenia Autoinmune

Este cuadro también se conoce como la trombocitopenia idiopática, es causada por anticuerpos dirigidos contra antígenos plaquetarios específicos autólogos. Los complejos antígenos anticuerpos son eliminados por el sistema retículo endotelial. El recubrimiento de anticuerpos por parte de la plaqueta no es exclusivo de este cuadro clínico también ocurre en hipergamaglobulinemia, sepsis, desórdenes hepáticos, preeclampsia, malignidad. La técnica que se dispone para realizar la detección de estos anticuerpos se denomina inmunoglobulina asociada a plaquetas. Esta técnica tiene un valor predictivo positivo del 46% y un valor predictivo negativo del 82%.⁵⁶

Refractariedad a la transfusión de plaquetas

Esta condición se define como el bajo índice de recuperación plaquetar (menor al 40%) después de una transfusión de un concentrado de dicho componente.

La causa más importante se debe al desarrollo de anticuerpos anti antígenos plaquetarios, en los que se incluyen HLA y plaqueta-específicos. En el desarrollo de este tipo de respuesta inmune tienen un rol importante las transfusiones de sangre y los embarazos, ya que en ambas condiciones el individuo se expone a antígenos presentes en las plaquetas. Luego de reconocido el mal pronóstico que significa el estar refractario a la transfusión de plaquetas, especialmente para pacientes politransfundidos o que su diagnóstico los hace candidatos a un trasplante, se han introducido métodos de prevención para esta condición como es el uso de filtros de leucocitos que remuevan este tipo celular de los concentrados de plaquetas y de glóbulos rojos. La reducción de donadores a los que el paciente se debe exponer durante la terapia transfusional, en este punto juega un papel importante el uso de componentes obtenidos por aferesis, ya que se puede obtener mayor cantidad de hemoderivado de un solo donador.

Sin embargo existen otras causas aparte de los anticuerpos que pueden generar un bajo índice de recuperación plaquetar postransfusional, entre ellas se puede mencionar: fiebre, esplenomegalia, la malignidad como diagnóstico, sepsis, trasplante de médula ósea, coagulación intravascular diseminada, la ingesta de drogas como: anfotericina B, vancomicina, trimpetprim-sulfa, metacilinas y por último la calidad y el tipo de hemocomponente transfundido.⁵⁹⁻⁶²

Referencias

- Borne AEGK von dem, Ouwehand WH. Immunology of platelet disorders. In Cean JP, ed Bailliere's Clinical Haematology. Vol 2 London: Bailliere's Tindall, 1989; 2: 749-81.
- Dunstan RA, Simpson MB, Knowles RW, Rose WT. The origin of the ABH antigen on human platelets. Blood 1985; 65: 615-619.
- Ogasawara K, Ueki J, Takenaka M, Furihata K. Study on the expression of the ABH antigens on platelets. Blood 1993; 82: 993-9.
- Mollicone R, Cailard T, Lependeu J, et al. Expression of the ABH and X (Le) antigens on platelets and lymphocytes. Blood 1988; 71: 1113-1119.
- Dunstan RA, Simpson MB, Rosse WF. Lea blood group antigen on human platelets. Am J Clin Pathol 1985; 83:90.
- Kunicki TJ. Biochemistry of platelet-associated isoantigens and alloantigens. In Kunicki TJ, George JN, eds. Platelet immunobiology. Philadelphia JB Lippincott, 1989; 99-120.
- Dunstan RA, Simpson MB. Heterogeneous distribution of antigens on human platelets demonstrated by fluorescence flow cytometry. Br J Haematol 1985; 61: 603-9.
- Santoso S, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Blood group A and B determinants are expressed on platelet glycoproteins Ia/IIa, Ic/IIa, Ib/Ix and IIb/IIIa (abstract). Blood 1989; Suppl 1: 226a.
- Kao W, Cook DJ, Scornik JC. Quantitative analysis of platelet surface HLA by W6/32 anti HLA monoclonal antibody. Blood 1986; 68: 627-32.
- Santoso S, Mueller-Eckhardt G, Santoso S, et al. HLA antigens on platelet membranes. In vitro and in vivo studies. Vox Sang. 1986; 327-33.
- Borne AE von Dem, Decary F. icsh/isbt Working Party on platelet serology. Nomenclature of platelet-specific antigens. Vox Sang 1990; 58: 176.
- Loghem JJ van, Dorfmeijer H, Hart M van der, Schreider F. Serological and genetical studies on a platelet Zw Vox Sang 1959; 4: 161-169.
- Weert CM van der, Veenhoven-von Riesz Le, Nijenhuis LE, Van Loghem J. The Zw blood group system in platelets. Vox Sang 1963; 8: 513-530.
- Shulman Nr, Aster Rh, Leither A, Hiller MC. Immunoreaction involving platelets. Post transfusion purpura due to a complement fixing antibody against a genetically controlled platelet antigen. A proposed mechanism for thrombocytopenia and its relevance in "autoimmunity". J. Clin Invest 1961; 40: 1597-1620.
- Shulman Nr, Marder VJ, Hiller MC, Collier EM. Platelet and leucocyte isoantigen and their antibodies. Serologic, physiologic and clinical studies. Prog Haematol 1964; 4: 222-304.
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Santoso S. Review and update of platelet alloantigen systems. Transf Med Rev 1990; 4: 98-109.
- Han KS, Cho Hi, Kim SI. Frequency of platelet-specific antigens among Koreans determined by a simplified immunofluorescence test. Transfusion 1989; 29: 708-10.
- Shibata Y, Mijayi T, Ichikawa Y, Matsuda I. A new platelet antigen system, Yuka/Yukb. Vox Sang 1986; 51: 334-6.
- Kunichi TJ, Aster Rh. Isolation and immunologic characterization of the human platelet isoantigen (pla1). Mol Immunol 1979; 16: 353-60.
- Rosa PJ, Bray PF, Gayet O et al. Cloning of glycoprotein IIIa cDNA from human erythroleukemia cells and localization of the gene to chromosome 17. Blood 1988; 72: 593-600.
- Newman Pj, Derbes RS, Aster RH. The human platelets alloantigens, P1A1 and P1A2 are associated with a leucine 33/proline 33 aminoacid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. J Clin Invest 1989; 83: 1778-81.
- Weerd CM van der. Platelet antigens and isoimmunization. Thesis Amsterdam: Drukkerij Aemstelstad, 1965.
- Von der Borne aegkr, Von Riesz E, Verheugt FWA et al. Bak a new platelet specific antigen involved in neonatal alloimmune thrombocytopenia. Vox Sang 1980; 39: 113-120.
- Kickler TS, Herman JH, Furihata K, Kunichi TJ, Aster Rh. Identification of Bak (b), a new platelet specific antigen associated with posttransfusion purpura. Blood 1988; 71: 894-898.
- Kiefel V, Santoso S, Glockner WN, Katzman B, Mayr WR, Mueller-Eckhardt C. Post Transfusion purpura associated with an

- anti Bak (b). *Vox Sang* 1989; 56: 93-97.
26. Saji H, Maruay E, Fujii H et al. A new platelet antigen Sib (a), involved in platelet transfusion refractoriness in Japanese man. *Vox Sang* 1989; 57: 213-17.
 27. Inostroza J, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Frequency of platelet specific antigens P1A1, Bak (a), Yuk (a), Yuk (b) and Br (a) in South Americans (Mapuches) Indians. *Transfusion* 1988; 28: 586-7.
 28. Mulder A, Lewwen EF van, Veenboer GJM et al. Immunochemical characterization of platelet specific alloantigens. *Scand J. Haematol* 1984; 33: 267-74.
 29. Schoot Ce van der, Wester M, Borne AEGKr von dem, Huisman HG. Characterization of platelets specific alloantigens by immunoblotting: Localization of Zw and Bak antigens. *Br J Haematol* 1986; 64: 715-23.
 30. Shibata Y, Matsuda I, Ichicaya Y. Yuk (a), a new platelet antigen involved in two cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang* 1986, 50: 177-180.
 31. Friedman JM, Aster Rh. Neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura and congenital porencephaly in two siblings associated with a "new" maternal platelet antibody. *Blood* 1985; 65: 1412-15.
 32. Furihata K, Nugent DJ, Bissonette A, Aster RH, Kunicki TJ. On the association of the platelet alloantigen Pen (a) with glycoprotein IIIa. Evidence for heterogeneity of glycoprotein IIIa. *J Clin Invest* 1987; 80: 1624-1630.
 33. Santoso S, Shibata Y, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Identification of the Yuk (b) alloantigen on the platelet glycoprotein IIIa. *Vox Sang* 1987; 53: 48-51.
 34. Kiefel V, Santoso S, Katzman B, Mueller-Eckhardt C. Monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigens (maipa): A new tool for the identification of platelet reactive antibodies. *Blood* 1987; 70: 1722-26.
 35. Kiefel V, Santoso S, Katzman B, Mueller-Eckhardt C. A new platelet specific alloantigen Br(a). Report of 4 cases with neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang* 1988; 54: 101-6.
 36. Kiefel V, Santoso S, Katzman B, Mueller-Eckhardt C. The Br(a)/Br(b) alloantigen system on Human Platelets. *Blood* 1989; 73: 2219-2223.
 37. Smith JW, Kelton JG, Horsewood P et al. Platelet specific alloantigens on the platelet glycoprotein Ia/IIa complex. *Br J Haematol*. 1989; 72: 534-8.
 38. Woods VL, Pischel KD, Avery AD, Bluestein HG. Antigen polymorphism of human very late activation protein-2 (platelet glycoprotein Ia/IIa). Platelet alloantigen Hc. *J Clin Invest* 1989; 83: 978-85.
 39. Santoso S, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Immunochemical characterization of the new platelet alloantigen system Bra/Brb. *Br J Haematol* 1989; 72: 191-198.
 40. Shulman NR, Marder VJ, Hiller MC, Collir EM. Platelet and leucocyte isoantigens and their antibodies: serologic, physiologic and clinical studies. In Moore CV, Brown EB eds *Progress in Haematology* N 4 New York: Grune and Stratton, 1964; 222-304.
 41. Saji H, Maruay E, Fujii et al. A new platelet antigen, Sib(a), involved in platelet transfusion refractoriness in a Japan man. *Vox Sang* 1989; 56: 283-87.
 42. Ikeda H, Mitani T, Ohnuma M et al. A new platelet-specific antigen Nak (a) involved in the refractoriness of HLA-matched platelet transfusion. *Vox Sang* 1989; 57: 213-17.
 43. Smith JW, Kelton JG, Horsewood P et al. A novel platelet alloantigen system, Gov (a)/Gov(b). *Scand J Haematol* 1984; 33: 267-74.
 44. Newman P. Nomenclature of Human Platelet Alloantigen: A Problem with the HPA system. *Blood* 1994; 83: 1447-51.
 45. Giltay JC, Brinkman HJM, Borne AEGKr von dem, Mourik JA van. Expression of the alloantigen Zwa (or P1A1) on human vascular smooth muscle cells and foreskin fibroblast: A study of normal individuals and a patient with Glanzmann's Thrombasthenia. *Blood* 1989; 74: 965-70.
 46. Santoso S, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Human platelet alloantigens Bra/Brb are expressed on the very late activation antigen 2 (VLA-2) of T-lymphocytes. *Hum Immunol* 1989, 25: 237-46.
 47. Muniz-Diaz E, Mandoz P, Pastort C et al. Anticuerpos dirigidos contra criptantígenos de las plaquetas. La importancia de su correcto diagnóstico. *Sangre* 1988; 33: 568.
 48. Van Vliet HHDM, Kappers-Klunne MC, Abels J. Pseudothrombocytopenia: a cold autoantibody against platelet glycoprotein GPIIb. *Br J. Haematol* 1986; 62: 501-511.
 49. Pegels JG, Bruynes ECE, Engelfriet CP, Borne AEGKr von dem. Pseudothrombocytopenia: An immunological study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetraacetate. *Blood* 1982; 59: 157-161.
 50. Von dem Borne AEGKr, Lelie J van der. Paraformaldehyde-fixation dependent antibodies. *Br J Haematol* 1986; 64: 205-210.
 51. Mc Millan R, Tani P, Millard F et al. Platelet associated and plasma antiglycoprotein autoantibodies in chronic IPT. *Blood* 1987; 70: 1040-5.
 52. Berchtold P, Mc Millan R, Tani P et al. Autoantibodies against platelet membrane glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenia purpura. *Blood* 1989; 74: 1600-2.
 53. Kiefel V, Santoso S, Mueller-Eckhardt C. Autoimmune thrombocytopenic purpura: Diversity of glycoprotein specificity of autoantibodies determined with monoclonal antibodies. (Abstract) *Blood* 1989; Suppl 1: 147a.
 54. Kiefel V, Shechter Y, Atias D et al. Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia due to Anti Brb (HPA-5a). *Vox Sang* 1991; 60: 244-245.
 55. Bettaied A, Fromont P, Rodet M, et al. Brb, a platelet alloantigen involved in Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Vox Sang* 1991; 60: 230-234.
 56. Murphy M.F, Metcalfe P, Waters A. et. al. Antenatal Management of severe Feto Maternal Alloimmune Thrombocytopenia: HLA incompatibility may affect responses to fetal platelet transfusions. *Blood* 1993; 81: 2174-2179.
 57. Porretti L, Marangoni F, Cofrancesco E, et al. Immunoglobulin classes and subclasses of platelet antibodies in a case of post transfusion purpura. *Vox Sang* 1992; 63: 276-281.
 58. Miller W, Harmon J. Platelet Serology and Transfusion. *Hum Pathol* 1983; 14: 221-227.
 59. Hogge DE, Dutcher JP, Aisner J, Schiffer CA. The ineffectiveness of random donor platelet transfusions in splenectomized, alloimmunized recipients. *Blood* 1984; 64: 253.
 60. Messerschmidt G, Makuch R, Appellbaum F et al. A prospective randomized trial of HLA matched versus mismatched single donors platelet transfusion in cancer patients. *Cancer* 1988; 62: 795.
 61. Sniecinski I, O'Donnell MR, Nowichi B, Hill L.R. Prevention of refractoriness and HLA alloimmunization using filtered blood products. *Blood* 1988; 71: 1402.
 62. Saarinen UM, Kekomaki R, Siimes MA, Myllyla G. Effective prophylaxis against platelet refractoriness in multitransfused patients by use of leucocyte free blood components. *Blood* 1990; 75: 512-530.