

Titel Congenitale trombocytopenie

Auteur: Paul Brons

Datum : juli 2019

Inleiding

Bij een congenitale trombocytopenie bestaat er een aangeboren tekort aan bloedplaatjes (trombocyten $< 150 \times 10^9$). Congenitale trombocytopenie is een relatief zeldzame oorzaak van trombocytopenie. De frequentie wordt mogelijk onderschat door onbekendheid met de ziektebeelden en de soms lastige differentiaaldiagnose.

Meer dan 95% van de kinderen met trombocytopenie heeft een niet congenitale vorm zoals (chronische) immuungemedieerde trombocytopenie (ITP) of een medicatie-geïnduceerde trombocytopenie.

Tot voor kort kon in soms 30-40% geen classificerende diagnose gesteld worden. De laatste jaren wordt in steeds meer gevallen de genetische oorzaak opgehelderd.

Pathofysiologie

Meer dan 70 genetische oorzaken van congenitale trombocytopenie zijn inmiddels beschreven. Veelal zijn het vrij zeldzame aandoeningen. De oorzaak wisselt per ziektebeeld. Vaak wordt het veroorzaakt door een uitrijpingsstoornis in het beenmerg, wel of niet geassocieerd met andere afwijkingen.

Kliniek

Congenitale trombocytopenie presenteert zich vaak met bloedingsneiging vanaf een jonge leeftijd (< 1 jaar) in de vorm van petechiën, hematomen of slijmvliesbloedingen en in tegenstelling tot bijvoorbeeld hemofilie niet met hemartrose. Een congenitale trombocytopenie kan zich echter ook pas op oudere leeftijd presenteren: als toevalsbevinding bij bloedonderzoek, bij spontane bloedingen of bij bloedingen na ingrepen of traumata.

Bij sommige ziektebeelden zijn er geassocieerde afwijkingen of dysmorphe kenmerken die tot een diagnose kunnen leiden zoals bijvoorbeeld doofheid, nierfalen, cataract bij MYH9 syndroom of familiäre acute myeloïde leukemie bij RUNX1 mutatie.

Symptomen op zeer jonge leeftijd (< 6 maanden) pleiten voor een congenitale trombocytopenie.

Voor trombocytopenie op neonatale leeftijd geldt een andere differentiaal diagnose, hiervoor wordt verwezen naar het betreffende hoofdstuk.

Diagnostiek

Een congenitale trombocytopenie is een zeer zeldzaam ziektebeeld, in de regel is een andere oorzaak zoals secundaire vorm van trombocytopenie of ITP waarschijnlijker. Voordat het diagnostisch traject ingegaan wordt dient afgewogen worden of een congenitale trombocytopenie redelijkerwijs in de differentiaal diagnose staat.

Wij adviseren hiervoor een stappenplan te volgen:

1. Zijn er afwijkingen van andere hematopoetische cellijnen (anemie, leukopenie).

Bij afwijkingen van de andere hematopoetische cellijnen (anemie, leukopenie) dient gedacht te worden aan leukemie, of aan aangeboren danwel verworven beenmergfalen.

Een Fanconi anemie kan met een geïsoleerde trombocytopenie beginnen, vaak tussen het 5^e en 10^e levensjaar, eerder of later kan ook. Er treedt geleidelijk verergering van de trombocytopenie op, later of gelijktijdig kan er een anemie optreden gevolgd door leukopenie. Geassocieerde congenitale afwijkingen kunnen het vermoeden bevestigen, maar deze hoeven niet altijd aanwezig te staan. De diagnostiek wordt gesteld met de chromosoom breuk test.

2. Sluit een pseudotrombocytopenie uit.

Verricht trombocytentelling direct na afname in citraat bloed.

3. Is er sprak van een secundaire trombocytopenie?

Vooraf op neonatale leeftijd is een secundaire oorzaak waarschijnlijker, zie daarvoor de aparte richtlijn neonatale trombocytopenie.

Oorzaken secundaire trombocytopenie:

Neonatale allo-immuuntrombocytopenie, (Intra-uteriene) infecties (TORCHES), EBV, Parvo B19, HIV, herpesvirus 6, Arbo, Varicella, Bacteriële infectie (necrotiserende enterocolitis), Diffuse intravasale stolling, Hypercoagulabiliteit ten gevolge van asfyxie, cyanotische congenitale hartafwijking, 'infant respiratory distress syndrome', Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT), Kasabach-Merrit-syndroom (bij hemangio-endotheliomen, soms inwendig en niet zichtbaar), Medicamenteus (o.a. anti-epileptica), Hypersplenisme, Auto-immuunstoornis, Metabole afwijkingen: stapelingsziekten (bijv. Gaucher), Ziekte van Von Willebrand type 2B of 'platelet type' Von Willebrand.

Aanvullend onderzoek bij verdenking secundaire trombocytopenie:

Volledig bloedbeeld, 'mean platelet volume' (MPV), differentiatie leukocyten, trombocytenmorfologie, microscopisch onderzoek beoordeling bloeditstrijkje; Vitamine B12, foliumzuur, trombopoëetine (TPO), antinucleair antilichaam (ANA), Coombs; Echo abdomen (vraagstelling: o.a. hypersplenisme, 'hemangio-endotheliomen' in het kader van Kasabach-Merrit-syndroom); Von Willebrandfactor-activiteit, antigeen en multimeren, factor VIII-activiteit. Op indicatie: infectiologisch onderzoek, metabool onderzoek, allo-antistoffen trombocyten/erythrocyten, HIT-ELISA-assays, laboratoriumdiagnostiek diffuse intravasale stolling (PT, APTT, fibrinogeen, D-dimeer)

4. Uitsluiten ITP.

Dit laatste is meestal het meest lastige omdat de diagnose ITP vaak een diagnose per exclusionem is. Tabel 1 bevat aanwijzingen die kunnen helpen om te differentiëren tussen ITP en congenitale trombocytopenie.

5. Zijn er geassocieerde afwijkingen die richting kunnen geven aan de diagnose.

Van elke bijkomende bevinding moet nagegaan worden of er een associatie is met trombocytopenie. De kennis van diverse genetische oorzaken neemt snel toe, elk overzicht is nooit volledig. Voor een overzicht per ziektebeeld zie **referentie 3**.

Let op: Immundeficiënties, eczeem, auto-immuunziekten, dysmorphieën, faciale dysmorphieën, palatoschisis, groeiretardatie, afwezige radii, radio-ulnaire synostose, clinodactylie, syndactylie, heupdysplasie, skeletafwijkingen onderste extremiteiten, milde tot ernstige hemolytische anemie, splenomegalie, gestoorde hemoglobinesynthese, gehoorverlies, cataract, mentale retardatie. epilepsie, periventriculaire nodulaire heterotopie, cardiale afwijkingen, gastro-intestinale problemen, nierfalen, andere renale afwijkingen, verhoogde kans op maligniteit, acute myeloïde leukemie in de familie, andere hematologische maligniteiten in de familie etc.

6. Zijn er typische laboratorium afwijkingen die tot een diagnose kunnen leiden?

Microtrombocyten (typisch voor Wikott-Aldrich syndroom of THC2); Gray Platelets (NBEAL2, GF11B), verhoogde plaatjesaggregatie met lage concentratie RIPA (v. Willebrand 2B, GP1BA), Afwezige/verminderde glycoproteïnen Ib/IX/V trombocyten receptoren (GP9,GP1BA,GP1BB), Extreem laag aantal trombocyten met duidelijk verhoogd trombopoëetine (C-MPL); Lichaampjes van Dhöle in granulocyten (MYH9) .

7. Overweeg Whole Exome Sequencing trombocytopenie genen.

Indien ondanks al deze stappen geen diagnose gesteld is, kan men overwegen om WES onderzoek in te zetten. Vooraf dient er een goede counseling plaats te vinden. Sommige oorzaken van trombocytopenie gaan gepaard met andere afwijkingen die veel ernstiger zijn dan het presenterend symptoom van de trombocytopenie. Sedert 2016 is in Radboudumc Klinisch genetisch centrum een WES panel beschikbaar waarin alle tot nu toe bekende genen geassocieerd met trombocytopenie zijn opgenomen, dit panel wordt meerdere keren per jaar

aangepast. Voor ontbrekende genen kan contact opgenomen worden met de eerste auteur, indien er voldoende medische onderbouwing is dat het gen geassocieerd is met trombocytopenie, kan het aan het panel worden toegevoegd.

Op dit moment bevat het de volgende genen:

ABCG5; ABCG8; ACTN1; ADAMTS13; ANKRD26; ANO6; AP3B1; BLOC1S3; BLOC1S6; CALR; CD36; CTLA4; CYCS; DTNBP1; ETV6; F2RL3; FERMT3; FLI1; FLNA; GATA1; GFI1B; GP1BA; GP1BB; GP6; GP9; HCF2; HOXA11; HPS1; HPS3; HPS4; HPS5; HPS6; ITGA2; ITGA2B; ITGA2B; ITGA2B; ITGB3; JAK2; LYST; MASTL; MECOM; MLPH; MPL; MYH9; MYO5A; NBEA; NBEAL2; P2RX1; P2RY12; PLA2G4A; PLA2G7; PLAU; PRKACG; PTGS1; RAB27A; RASGRP2; RBM8A; RUNX1; SH2B3; SLFN14; SRC; STIM1; STXBP2; TALDO1; TBX1; TBXA2R; TBXAS1; THPO; TREX1; TUBB1; VIPAS39; VPS33B; WAS; WIPF1

Tabel 1. Differentiatie tussen idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) en congenitale trombocytopenie.

	Congenitale trombocytopenie	ITP
Begin van bloedingen/hematomen/petechiën?	sinds geboorte of vroege jeugd	recent
Familieleden met verhoogde bloedingsneiging?	ja	nee
Recente veranderingen in gezondheidstoestand of medicatie?	nee	soms
Indien eerder onderzocht, ooit normale trombocytenwaarden gehad?	meestal niet (vaak persisterende stabiele trombocytopenie*)	ja
Fors bloeden na operaties, tandextracties, mild trauma of tijdens menstruatie?	ja	nee, in het algemeen niet
Verhoogde bloedingsneiging in verhouding met trombocytenaantal?	vaak wel	nee
Geassocieerde afwijkingen?	soms	nee
Specifieke morfologische afwijkingen trombocyten	vaak	meestal niet (trombocyten normaal tot groot)
Respons op auto-immuuntherapie?	nee	meestal wel
Respons op trombocytentransfusie?	goede respons	kortdurende of slechte respons
TPO-spiegel?	normaal of verhoogd	normaal

*Bij het 'Gray platelet'-syndroom neemt de trombocytopenie toe met de leeftijd en kunnen trombocyten op jonge leeftijd normaal zijn.
Overgenomen uit: Bot P, Van Geet C, Brons PPT. Congenitale trombocytopenie bij kinderen: zeldzaam en diagnostisch uitdagend. Tijdschr Kindergeskd 2007;75:176-84.

Referenties

1. Balduini, C.L., et al., *Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine*. Haematologica, 2003. 88(5): p. 582-92.
2. Balduini, C.L., et al., *Genetics of familial forms of thrombocytopenia*. Human Genet, 2012. 131(12): p. 1821-32.
3. Brons, P.P.T., et al., *Diagnostiek van congenitale trombocytopenie*. Ned Tijdschr Hematol, 2013. 10: p. 260-7.