

## **IMMUUN GEMEDIEERDE TROMBOCYTOPENIE (ITP)**

Auteur: K.M.J. Heitink-Pollé, , R.Y.J. Tamminga

Datum: juli 2019

### **Inleiding**

Immuun gemedieerde trombocytopenie (ITP, voorheen idiopathische trombocytopenische purpura) op de kinderleeftijd wordt gekenmerkt door immuun gemedieerde afbraak van trombocyten leidend tot een geïsoleerde trombocytopenie (trombocyten  $< 100 \times 10^9/l$ ) en een verhoogde bloedingsneiging bij een verder volkomen gezond kind.

Ieder jaar wordt in Nederland bij ongeveer 120-150 kinderen de diagnose acute ITP gesteld, vaak in aansluiting op een (virale) infectie of vaccinatie. De meeste kinderen herstellen spontaan binnen 6-12 maanden. Bij ongeveer 20-25% van de kinderen blijkt er sprake van chronische ITP, volgens de meest recente richtlijnen gedefinieerd als trombocyten  $< 100 \times 10^9/l$  gedurende minimaal 12 maanden. De vroegere definitie van trombocyten  $< 150 \times 10^9/l$  gedurende minimaal 6 maanden is onder andere aangepast, omdat een deel van deze kinderen alsnog spontaan herstelt, vooral in de periode tussen 6 en 12 maanden na diagnose.

### **Pathofysiologie / achtergrond**

Bij ITP worden door B-lymfocyten auto-antistoffen tegen trombocyten gemaakt. Deze auto-antistoffen zijn meestal gericht tegen het glycoproteïne IIb/IIIa en soms tegen het glycoproteïne Ib/IX van de trombocyt. De met antistoffen beladen trombocyten worden via de Fc-staart van de antistof gebonden door de Fc receptoren in o.a. de milt. Vervolgens vindt fagocytose plaats van de trombocyten.

Het is niet bekend waardoor de B-lymfocyten aangezet worden tot het maken van auto-antistoffen. Ook is het niet bekend waarom het ene kind wel spontaan herstelt en het andere kind een chronische ziekte ontwikkelt. T-lymfocyten en dendritische cellen spelen hierbij mogelijk een belangrijke rol.

### **Klinische verschijnselen**

De trombocytopenie uit zich in huid- en slijmvliesbloedingen, vooral petechiën, hematomen, epistaxis en tandvleesbloedingen, en in mindere mate in hematurie en maag-darmbloedingen. Ernstige bloedingen (bloedingen waarvoor medisch ingrijpen noodzakelijk is) zijn zeldzaam en komen bij 3-6% van de kinderen met ITP voor. Intracranieële bloedingen worden beschreven bij 0,1-0,3% van de kinderen met ITP, meestal na een hoofdtrauma of bij gebruik van NSAID's.

## **Diagnostiek**

De anamnese richt zich op de ernst van de bloedingsneiging, de familieanamnese (zie hieronder), voorafgaande infecties, vaccinaties en geneesmiddelengebruik. Bij het lichamelijk onderzoek let men op tekenen van verhoogde bloedingsneiging, aangeboren afwijkingen (vooral afwijkingen aan de eerste straal, zie hieronder), hepatosplenomegalie, lymfadenopathie en infectieverschijnselen. Het ontbreken van algemene ziekteverschijnselen is belangrijk voor de diagnose ITP.

Bij het laboratoriumonderzoek bepaalt men allereerst Hb, Ht, erythrocytengetal, reticulocytengetal, leukocytengetal en differentiatie, trombocytengetal, bloeditstrijk, trombocytenmorfologie en indien mogelijk MPV (mean platelet volume). Wanneer er sprake is van een anemie of reticulocytose wordt tevens een directe Coombs test verricht. Bij twijfel over de diagnose kan eventueel trombopoietine (TPO) aangevraagd worden. Een normaal of licht verhoogd TPO is een aanwijzing voor verhoogde afbraak van trombocyten.

Bepalen van anti-trombocyten antistoffen lijkt in de acute fase niet zinvol, vanwege onvoldoende specificiteit en sensitiviteit.

Een beenmergpunctie wordt niet routinematig verricht, ook niet wanneer gestart gaat worden met corticosteroïden. Bij afwijkingen in meerdere cellijnen of bij twijfel over de diagnose is in overleg met een kinderhematoloog beenmergonderzoek meestal wel geïndiceerd.

Wanneer ITP chronisch blijkt te zijn, is het raadzaam te overleggen met een kinderarts-hematoloog.

De diagnostiek dient uitgebreid te worden met ANA, anticardiolipine antistoffen, lupus anticoagulans, anti-trombocyten antistoffen, TPO, IgG, A en M, en op indicatie onderzoek naar specifieke infecties (HIV, hepatitis C). Testen op *Helicobacter pylori* (antigeen test in faeces) kan overwogen worden bij symptomatische kinderen. Screening van asymptomatische kinderen wordt niet geadviseerd.

Ook dient in overleg met een kinderarts-hematoloog een beenmergpunctie overwogen te worden.

## **Therapie**

### *Acute ITP*

Het beleid bij acute ITP is afhankelijk van de bloedingscore (zie tabel).

Tabel bloedingscore

Score	Ernst van de bloedingsneiging	Verschijselen	Behandeling
0	geen	Geen nieuwe bloedingen	In principe expectatief (zie tekst)
1	minimaal	< 100 petechiën en/ of < 5 kleine hematomen (< 3cm). Geen slijmvliesbloedingen	In principe expectatief (zie tekst)
2	mild	> 100 petechiën en/of > 5 grote hematomen (> 3 cm). Geen slijmvliesbloedingen	In principe expectatief (zie tekst)
3	matig	Milde slijmvliesbloedingen (epistaxis, tandvlesbloeding, oropharyngeale bloedblaren, menorrhagie, gastro-intestinaal bloedverlies, hematurie) waarvoor geen direct medisch ingrijpen noodzakelijk is	In principe expectatief, tranexaminezuur (zie tekst). Hematurie is contra-indicatie!
4	ernstig	Ernstige slijmvliesbloedingen of verdenking inwendige bloeding (hersenen, longen, spieren, gewrichten) waarvoor direct medisch ingrijpen noodzakelijk is (bijvoorbeeld bij Hb daling > 1 mmol/l)	i.o.m. kinderarts-hematoloog IVIg en Prednison z.n. erythrocytentransfusie (zie tekst)
5	Levensbedreigend/ fataal	Intracraniale bloeding of levensbedreigende/ fatale bloeding elders	i.o.m. kinderarts-hematoloog IVIg en Methylprednisolon en Trombocytentransfusies z.n. erythrocytentransfusie overweeg splenectomie, recombinant factor VII-a z.n. consult neurochirurg/ chirurg (zie tekst)

Bloedingscore volgens Buchanan, aangepaste versie.

Bij bloedingscore 0 t/m 3 kan een afwachtend beleid gevoerd worden. Deze kinderen hoeven in principe niet opgenomen te worden. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat bij deze groep patiënten vroegtijdige behandeling ernstige bloedingen niet kan voorkomen. Ook is in de TIKI studie aangetoond dat behandeling met intraveneus immuunglobuline het risico op chronische ITP niet kan verminderen (TIKI; Therapie met of zonder IVIG voor Kinderen met acute ITP).

Bij slijmvliesbloedingen kan tranexaminezuur voorgeschreven worden.

Leefregels zijn beperkt: vermijden van competitieve contactsporten en activiteiten met een hoog risico op hoofdtrauma, geen NSAID's en geen intramusculaire injecties.

Sporten waarbij het risico op ernstige bloedingen beperkt is, dienen gestimuleerd te worden, aangezien een goed getraind bewegingsapparaat het risico op blessures en valpartijen verkleint.

Kinderen met ITP mogen gewoon naar school.

Bij ernstige bloedingen dienen ouders direct contact op te nemen met het ziekenhuis en wordt alsnog gestart met behandeling. Andere overwegingen om ondanks milde bloedingsneiging toch een medicamenteuze behandeling te starten zijn: kwaliteit van leven, onvermogen om gevaarlijke activiteiten te beperken en onvoldoende toegang tot medische zorg.

Bij bloedingscore 4 en 5 dient de patiënt altijd opgenomen te worden in het ziekenhuis en dient overleg plaats te vinden met een kinderhematoloog. Bij bloedingscore 4 is combinatietherapie aangewezen met intraveneus immuunglobuline (IVIg) en prednison.

Bij een Hb daling van  $> 1$  mmol/l of een Hb  $< 5.0$  mmol/l wordt tevens een erythrocytentransfusie gegeven. Bij bloedingscore 5 wordt ook IVIG gegeven (indien dit nog niet of langer dan 24 uur geleden gegeven is), in combinatie met methylprednisolon en trombocytentransfusies (in grotere hoeveelheid dan normaal). Bepaal een trombocytentelling 1 uur na het inlopen van de transfusie en herhaal de transfusie zolang het trombocytentelgetal  $< 50 \times 10^9/l$  is. Indien deze maatregelen onvoldoende effectief zijn en de situatie nog steeds levensbedreigend is, dient splenectomie overwogen te worden en/of recombinant factor VII-a (Novoseven®). Bij een intracraniale bloeding dient tevens een spoedconsult neurochirurgie plaats te vinden met de vraag of craniotomie geïndiceerd is. Indien craniotomie geïndiceerd is, lijkt de overleving beter indien vooraf een splenectomie verricht wordt.

Trauma Capitis. Bij kinderen met ITP en een trauma capitis is het risico op intracraniale bloedingen hoger dan bij gezonde kinderen. Klinische observatie is dan ook altijd geïndiceerd en beeldvorming dient laagdrempelig overwogen te worden. Indien op basis van het landelijk protocol 'licht traumatisch schedel en hersenletsel' beeldvorming van het brein zeker geïndiceerd is, dient behandeling als bij bloedingscore 4 overwogen te worden, zeker bij afwijkende kliniek. Bij een aangetoonde intracraniale bloeding dient de patient behandeld te worden zoals beschreven bij bloedingscore 5.

### *Chronische ITP.*

Ook bij de chronische vorm van ITP is de behandeling afhankelijk van de bloedingsneiging. Bij een acceptabele bloedingsneiging kan een expectatief beleid gevoerd worden. Bij slijmvliesbloedingen wordt tranexaminezuur voorgeschreven; bij menorrhagie kan hormonale cyclusregulatie overwogen worden.

Wanneer de bloedingsneiging medisch ingrijpen noodzakelijk maakt of de kwaliteit van leven ernstig beperkt, bestaan er verschillende behandelingsopties. Het verdient aanbeveling om deze behandelingen in overleg met een kinderhematoloog op te starten. Mogelijkheden zijn: steroïden (prednison, methylprednisolon, dexamethason), IVIg, Rituximab en immuunsuppressiva (o.a. mycofenolaatmofetil, sirolimus).

Trombopoïetine agonisten (TPO-mimetica: Eltrombopag, Romiplostim) worden bij volwassenen met chronische ITP succesvol toegepast. Bij kinderen is Eltrombopag inmiddels ook geregistreerd voor chronische refractaire ITP met een ernstige verhoogde bloedingsneiging.

Bij persisterende trombocytopenie met een verhoogde bloedingsneiging en een leeftijd ouder dan 7 jaar kan splenectomie overwogen worden. Op jongere leeftijd wordt splenectomie alleen verricht als de genoemde therapeutische opties zonder effect blijven. Voorafgaand aan splenectomie dient gevaccineerd te worden tegen o.a. pneumococcon. Na splenectomie is sepsisprofylaxe noodzakelijk; zie richtlijn RIVM uit 2018. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/asplenie>

### *Overzicht doseringen bij ITP*

<b>Therapie</b>	<b>Dosering</b>
Tranexaminezuur (Cyklokapron®)	< 40 kg: 25-50 mg/kg/dag in 3-4 giften p.o. > 40 kg: 3-4 gram/dag in 3-4 giften p.o. Hematurie is contra-indicatie!
Intraveneus Immuunglobuline	0.8-1 g/kg i.v. per gift, in principe eenmalig
Prednison	1-2 mg/kg in 2-3 giften p.o/ i.v.
Methylprednisolon	Acute ITP: 30 mg/kg i.v. gedurende 3 dagen bij levensbedreigende bloedingen
Trombocytentransfusie bij ITP	< 20kg: 10 DE (2 standaard zakken); > 20kg: 20 DE(4 standaard zakken)
Recombinant factor VII-a (Novoseven®) alleen bij levensbedreigende bloedingen	90 µgram (4,5 KIE)/kg in 2 tot 5 minuten i.v., eventueel na 2-3 uur herhalen

## **Valkuilen**

Trombocytopenie kan een eerste uiting zijn van een hematologische maligniteit, zoals acute lymfatische leukemie of acute myeloïde leukemie. Hieraan dient vooral gedacht te worden wanneer tevens sprake is van anemie, leukopenie/ leukocytose, bot-/ gewrichtsklachten, lymfadenopathie en/ of hepatosplenomegalie. Ook een aplastische anemie (geïsoleerd of in het kader van bijvoorbeeld Fanconi Anemie) en een myelodysplastisch syndroom (MDS) kunnen zich presenteren met een geïsoleerde trombocytopenie.

ITP kan een eerste uiting zijn van een uitgebreider auto-immuunbeeld, zoals bij CVID, SLE, Evans syndroom of (evt. familiair) auto-immuun lymfoproliferatief syndroom (ALPS). Bij aanwezigheid van gewrichtsklachten, nierproblemen, huidafwijkingen, fotosensitiviteit (SLE) of uitval van meerdere cellijnen (Evans/ALPS) dienen deze aandoeningen overwogen te worden.

Trombocytopenie of ITP kan veroorzaakt worden door medicatie. In een cohortstudie uit 2003 bleek 8% van alle ITP patiënten eigenlijk een medicatie geïnduceerde ITP te hebben. Een overzicht van de medicijnen waarbij dit beschreven is, staat op de website van de University of Oklahoma (zie hieronder). Ook plantaardige medicatie, sommige soorten thee (Chinese Jiu thee) of frisdranken (tonic, cranberrysap) kunnen medicatie geïnduceerde ITP veroorzaken. Zeker bij persisterende ITP verdient het daarom aanbeveling uitgebreid navraag te doen naar medicatiegebruik.

Soms wordt een congenitale trombocytopenie pas op latere leeftijd ontdekt. Hier dient aan gedacht te worden bij een positieve familie-anamnese voor een verhoogde bloedingsneiging, maar ook wanneer gehoorsproblemen, cataract, nierproblemen of leukemie in de familie voorkomen. Bij het kind dient tevens gelet te worden op afwijkingen aan de eerste straal (duim en radius).

## **Literatuur**

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-4207.

Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, et al. Internationale consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-186.

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113-2386-2393

George JN and Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:153-8.

Arnold DM. bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015: 237-242.

Neunert CE, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia : a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 457-64.

Kühne T, Imbach P. Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: controversies and solutions. *Vox Sang* 2013; 104: 55-66.

#### **Links naar goede en nuttige websites**

[www.itp-pv.nl](http://www.itp-pv.nl): de website van de ITP patiënten vereniging in Nederland

[www.itpbasel.ch](http://www.itpbasel.ch): de website van de Intercontinental Childhood ITP Study Group

[www.ouhsc.edu/platelets](http://www.ouhsc.edu/platelets) : website van de University of Oklahoma met uitgebreide informatie over o.a. ITP en een overzicht van medicatie die medicatie-geïnduceerde ITP kan veroorzaken.

#### **Trefwoorden**

Immuungemedieerd

Trombocytopenie

ITP

Petechiën

Hematomen

Epistaxis

Menorrhagie

Antistoffen

Beenmergpunctie

Bloedingscore

Prednison

Methylprednisolon

Immuunglobuline

IVIg

Novoseven

Rituximab

Splenectomie

SLE

Evans

ALPS