

Titel: Trombocytopathie

Auteurs: Elise Huisman, Paul Brons en Idske Kremer Hovinga

Datum: 3 april 2019

Inleiding

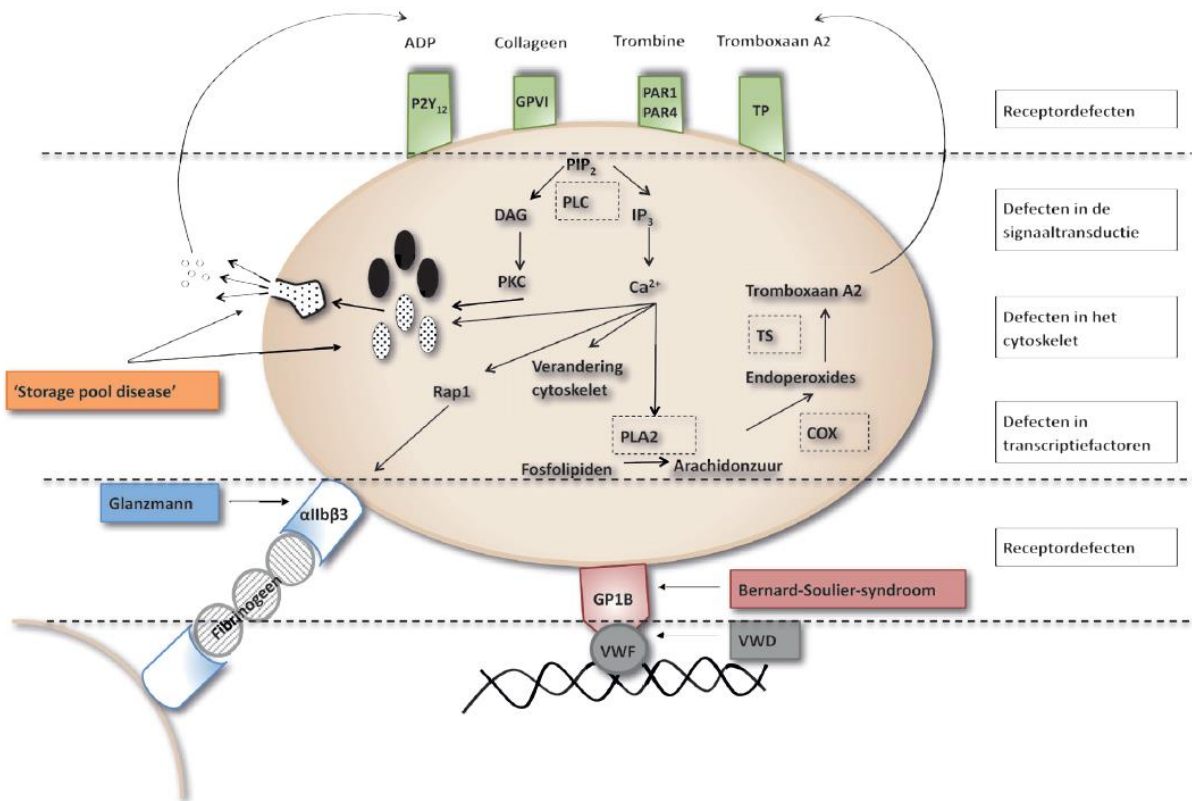
We spreken van een trombocytopathie, wanneer de functie van de aanwezige bloedplaatjes verminderd is. Er kan sprake zijn van een gestoorde adhesie, activatie, secretie of aggregatie van de bloedplaatjes. Soms is ook het aantal bloedplaatjes verlaagd en wordt ten onrechte de diagnose immuun gemedieerde trombocytopenie (ITP) gesteld. Een trombocytopathie kan **aangeboren** zijn, maar ook **verworven** bijvoorbeeld door o.a. medicatie (acetylsalicylzuur, NSAID, Depakine e.a.), leveraandoeningen, gebruik van een hart-longmachine en uremie. Door nieuwe inzichten in diagnostiek worden meer vormen van aangeboren trombocytopathieën gevonden, maar de precieze prevalentie is onbekend. Deze wordt mogelijk onderschat door onderdiagnostiek. De overerving kan zowel autosomaal recessief als dominant zijn. De trombocytopathie kan op zich zelf een ziektebeeld zijn (zoals de ziekte van Glanzmann) of onderdeel zijn van een syndroom (zoals bij Chediak Higashi, Noonan of Jacobsen syndroom).

Pathofysiologie en Achtergronden

Bloedplaatjes spelen een belangrijke rol in de primaire hemostase, maar hebben daarnaast ook een rol in de afweer, trombosevorming en atherosclerose. Activatie van bloedplaatjes tijdens een bloeding gebeurt achtereenvolgens via adhesie, activatie, secretie en aggregatie. De verschillende mogelijke afwijkingen die leiden tot een gestoorde functie zijn beter te begrijpen aan de hand van figuur 1, die de verschillende receptoren en onderdelen van de trombocyt verbeeldt: respectievelijk de membraanreceptoren en de organellen die verschillende vaso-actieve stoffen bevatten en de interactie met de vaatwand.

Gedurende de primaire hemostase gaat de trombocyt interacties aan met behulp van diverse **membraanreceptoren**; glycoproteïnes (GP) Ia/IIa, IV en VI verbinden zich met collageen, GP Ib/V/IX met de von Willebrand factor (VWF), en GP IIb/IIIa met fibrinogeen. Bloedplaatjes bevatten verder **organellen**, o.a. alpha-granulae met daarin diverse eiwitten waaronder VWF, plaatjes factor 4 en fibrinogeen, maar ook de zogenaamde dense bodies of delta granules die naast ADP, ATP en serotonine nog heel veel andere stoffen bevatten.

Figuur 1. Schematische weergave van de verschillende vormen van trombocytopathie. (M.W. Blauwgeers et al, NTvH, 2016)



Bij endotheel schade adhereren bloedplaatjes door binding aan collageen en VWF. Vervolgens treedt activatie op mede door "shear stress", door contact met trombine, collageen, thromboxaan, ADP en/of adrenaline; er treedt daardoor een vormverandering van de trombocyt op, GPIIb/IIIa wordt tot expressie gebracht en thromboxaan wordt vrijgemaakt. Gelijktijdig treedt degranulatie op van alpha-granulae en dense bodies met aggregatie als gevolg waarbij fibrinogeen en geactiveerd VWF bruggen vormen tussen de trombocyten.

Kliniek en presenterende symptomen

Kinderen met een trombocytopathie presenteren zich vaak met de kenmerken van een primaire hemostase stoornis: vooral slijmvliesbloedingen, hematomen en doorbloeden na ingrepen. De klinische presentatie is echter zeer variabel en ook de ernst van de klachten is variabel. Hoewel er een aantal bekende ziektebeelden kunnen worden gediagnosticeerd (zie tabel 1), komt het regelmatig voor dat er geen specifieke diagnose kan worden gesteld met behulp van routine diagnostiek. Normale uitslagen sluiten een trombocytopathie dan ook niet uit bij een patiënt met een klinische verdenking op een stoornis in de primaire stolling.

Voorbeelden van ziektebeelden:

Allerlei stoornissen in de bovengeschetste processen kunnen optreden met een grote variatie aan ziektebeelden waarvan van de bekendste een overzicht wordt gegeven in tabel 1.

Tabel 1. Overzicht vormen van trombocytopathieën

Trombo-cytopathie	Over- erving	MPV	Kliniek en laboratorium	Specifieke afwijking
Migratie defect				
MYH-9 gerelateerde trombocytopathie (May-Hegglin anomaly, Sebastian, Fechtner, Epstein)	AD	↑	Macrotrombocytopenie met geen tot milde bloedingsneiging. Soms gepaard gaand met sensorineurale doofheid, cataract of nefritis. Soms typische basofiele inclusies in leukocyten, de zogenaamde Döhle-like inclusion bodies.	Mutatie in het gen dat codeert voor de heavy chain of non-muscle myosin-9 (MYH-9) waardoor zeer grote trombocyten die moeizaam migreren
Adhesie defect				
Syndroom van Bernard-Soulier	AR	↑	Vaak een milde trombocytopenie, "giant" platelets, opvallend verhoogde bloedingsneiging t.o.v. mate trombocytopenie. Klassiek is een afwijkende respons op de hoge concentratie Ristocetine aggregatie in de LTA, terwijl de reactie op de andere agonisten normaal is	Afwijking in GP Ib/V/IX op flowcytometrische analyse
Platelet-type Von Willebrand (pseudo Von Willebrand)	AD	=	Normale aanmaak van bloedplaatjes, maar door gain-of-functie mutatie continue activatie van de bloedplaatjes, waardoor ze worden weggevangen uit de circulatie/geïnactiveerd. Klassiek is reeds een respons op een lage concentratie Ristocetine in de LTA Opvallend zijn naast trombocytopenie ook verlaagde Von Willebrand factor waarden. De combinatie geeft verhoogde bloedingsneiging bij trauma of operaties.	Gain-of-functie mutatie in GPIb gen

Secretie defect				
(Delta) Storage pool disease	AR, soms AD	=	Meestal milde bleedingsneiging, trombocyten aantal vaak mild verlaagd, maar kan ook normaal zijn; regelmatig in combinatie met ander syndroom zoals Chediak-Higashi Hermansky-Pudlak Noonan syndroom Wiskott-Aldrich syndroom	Dense granulae ↓; waardoor ADP ↓ en serotonine ↓
Chediak-Higashi syndroom	AR	=	Partieel oculocutaan albinisme, recidiverende pyogene infecties a.g.v. neutrofiel dysfunctie, milde bleedingsneiging. Verhoogde kans op ontwikkelen HLH. Verminderd aantal dense granules.	mutatie in het <i>CHS1/LYST</i> gen, waardoor granulae van de trombocyt (en neutrofiel en melanocyt) niet getransporteerd kunnen worden naar de juiste plek
Hermansky-Pudlak syndroom	AR	=	Oculocutaan albinisme en verhoogde bleedingsneiging. Soms granulomateuze colitis, longfibrose of immuundeficiëntie met verhoogd risico op HLH.	Genetisch defect waardoor lysosome functie gestoord en daarmee ook functie delta granules trombocyt
Gray platelet syndrome	AR	↑	Sterk variabele kliniek; meestal geen trombocytopenie, wel bleedingsneiging. Diagnose lastig te stellen doordat gespecialiseerd laboratoriumonderzoek nodig is. Vaak genetische diagnose zoals NBEAL2 of GFI1B mutatie.	Alpha-granulae ↓, waardoor verlaging van verschillende vaso-actieve stoffen. Persisteren van CD34 op bloedplaatje
Paris-Trousseau syndroom bij Jacobsen-syndroom	AD	↑	Milde tot matige trombocytopenie, zeer grote plaatjes met giant alfa granules. Afhankelijk van grootte deletie ook mentale retardatie, faciale dysmorfieën, cardiale, gastro-intestinale en/of nierafwijkingen	Alfa granule - defect

			Diagnose te stellen met electronen microscopie waarin de gigantische alfa granules opvallen of genetisch onderzoek deletie chromosoom 11q. In beenmerg micromegakaryocyten.	
Wiskott-Aldrich syndroom	X-linked	↓	Trombocytopenie met opvallend kleine bloedplaatjes. Jongens (X-linked). Klassiek gepaard gaand met eczeem en immuundeficiëntie (maar hoeft niet, dan heet het X-linked trombocytopenie).	Aanlegstoornis trombocyt (onder meer van actine skelet) waardoor minder trombocyten en verminderde functie en levensduur.
Aggregatie Defect				
Ziekte van Glanzmann	AR	=	Opvallende bloedingsneiging, m.n. mucocutane bloedingen, zoals epistaxis, tandvlesboedingen en menorrhagieën. Soms gepaard met trombocytopenie, maar meestal niet. Opvallend in laboratorium is sterk afwijkende LTA met alleen normale aggregatie in reactie op Ristocetine.	Afwijking in GP IIb/IIIa
Activatie defect				
P2Y ₁₂ receptor defect (ADP receptor)	AR	=	Mild verhoogde bloedingsneiging met kliniek vergelijkbaar met patiënten die clopidogrel (P2Y ₁₂ receptor blocker) gebruiken.	Gen mutatie P2Y ₁₂ R gen

AR= autosomaal recessief; AD = autosomaal dominant; GP = glycoproteïne; HLH = hemofagocytair lymfocytose ; LTA = light transmission aggregometry

Diagnostiek

Een trombocytopathie is een zeldzaam ziektebeeld. Bij het vermoeden van een trombocytopathie dient het kind naar de kinderarts-hematoloog te worden verwezen, die de gecompliceerde diagnostiek kan inzetten.

Screenend kan door de verwijzende kinderarts diagnostiek ingezet worden naar: trombocytenaantal, MPV, zo mogelijk beoordeling bloeduitstrijk onder de microscoop (micro- of macrotrombocyten, bleke trombocyten i.e. “gray platelets”) en zo mogelijk automatische “platelet function analyzer” (PFA-100 of 200®). Een bloedingstijd is verlaten door de grote interobserver variabiliteit. Voor een betrouwbare bepaling van het MPV dient de bepaling binnen 0,5-1 uur na afname ingezet te worden. Een sterk verhoogde MPV is suggestief voor een congenitale trombocytopathie. Echter een mild verhoogde MPV wordt ook gezien bij ITP en een normaal MPV sluit een trombocytopathie niet uit. Ook andere normale screeningstesten sluiten een trombocytopathie niet uit, zo is de PFA® maar matig sensitief voor trombocytopathie. Bij klinische verdenking op een trombocytopathie wordt dan alsnog verwijzing naar een kinderarts-hematoloog geadviseerd voor aanvullend bloedplaatjes onderzoek.

Door de kinderarts-hematoloog zal de volgende diagnostiek worden ingezet aan de hand van gevonden klinische en laboratorium afwijkingen: trombocytenaggregatie onderzoek (LTA) in vitro onder invloed van diverse agentia in verschillende concentraties. Daarnaast bestaat er de mogelijkheid om onderzoek te verrichten naar trombocytensecretie (serotonine, ADP/ATP ratio, Plaatjes Factor 4, Beta Tromboglobuline etc.). Maar veel van deze testen worden alleen in gespecialiseerde laboratoria verricht of zijn moeilijk uitvoerbaar. Verder bestaat er de mogelijkheid tot onderzoek via elektronen microscopie en flowcytometrie voor trombocyten receptoren, activatiemarkers en glycoproteïnes.

Daarnaast kan aanvullend onderzoek worden ingezet wanneer gedacht wordt aan trombocytopathie als onderdeel van een syndroom of bij een verworven aandoening. In overleg met een klinisch geneticus kan overwogen worden om moleculair onderzoek te verrichten om zo een gedefect aan te tonen. Hierbij bestaat de mogelijkheid gericht onderzoek in te zetten naar één mutatie of om met een panel van bekende mutaties van ondertussen al meer dan 70 genen (dit kan inmiddels bij verschillende centra in Nederland).

Therapie

Wanneer er sprake is van een verworven trombocytopathie kan uiteraard de mogelijke oorzaak van de trombocytopathie behandeld of gestaakt worden in geval van medicatiegebruik. Wanneer dit optreedt door gebruik van kunstmateriaal in het lichaam zoals een graft of canule, zal in nauw overleg met de kinderhematoloog een beleid moeten worden opgesteld rondom bloedingen en operaties.

Patiënten met een aangeboren trombocytopathie dienen bekend te zijn in een hemofiliebehandelcentrum met ervaring in diagnostiek en behandeling. Goede voorlichting over aard

van de aandoening en bijbehorende leefwijze is van belang. Bij bloedingen is lokale behandeling de eerste stap. Overige therapeutische opties zijn:

- DDAVP; hiervan is aangetoond dat het in sommige gevallen de bloedingstijd dan wel de PFA kan normaliseren en het risico op bloedingen kan verkleinen; bij gebruik hiervan moet vooral bij jonge kinderen gewaakt worden voor het antidiuretisch effect. Dit mag niet gegeven worden bij een neurotrauma.
- Tranexaminezuur; dit remt de fibrinolyse en is voornamelijk geïndiceerd bij slijmvliesbloedingen (kiesextracties, epistaxis, menorrhagie); het mag niet worden gegeven bij hematurie in verband met het risico op stolsels in de blaas en urinewegen.
- Regulatie van de menstruatie; evt i.o.m. de gynaecoloog, kan gekozen worden voor hormonale cyclus regulatie waarbij regulaire menses worden bereikt met mogelijk minder bloedverlies; door de regulatie kan ook tijdig met tranexaminezuur begonnen worden; ook kan een oraal anticonceptivum enige tijd worden doorgeslikt waardoor de frequentie van de menses afneemt.
- Recombinant FVIIa (Novoseven®); geactiveerd, recombinant FVII is geregistreerd voor patiënten met de ziekte van Glanzmann; de werking berust waarschijnlijk op versterking van het pro-coagulante effect op de plaats van vaatschade, c.q. vergroting van de trombine generatie aan het oppervlak van de trombocyt.
- Trombocytentransfusies; donortrombocyten kunnen gegeven worden zowel bij een tekort als bij een defect van de trombocyten. Er is een risico op sensibilisatie (allo-immunisatie) voor het ontbrekende glycoproteïne in het geval van de ziekte van Glanzmann of het syndroom van Bernard-Soulier. Voorkomen van de ontwikkeling van HLA antistoffen door het geven van HLA compatibele trombocyten is aan te raden. HLA compatibele trombocyten zijn vaak niet voor acute situaties beschikbaar, omdat hiervoor donoren speciaal moeten worden opgeroepen. Ook kan het gebeuren dat er HPA antistoffen ontstaan, dit zijn antistoffen tegen Human Platelet Antigen. Een 1-uurs en 24-uurs na-waarde om de opbrengst van de transfusie te meten wordt om deze reden altijd aangeraden. Wanneer er geen opbrengst is na een transfusie (refractairiteit) of een transfusiereactie, moet naar de aanwezigheid van HLA en HPA antistoffen worden gekeken.

- Stamceltransplantatie; er zijn enkele patiënten met een ernstige trombocytopenie die een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan. Het risico van deze procedure moet worden besproken met patiënt en familie en moet worden afgewogen tegen de ernst van de ziekte.

Valkuilen

- Denk bij aanhoudende trombocytopenie aan de mogelijkheid van (familiaire) trombocytopenie (zeker als de mate van bloedingsneiging hoger is dan verwacht o.b.v. van het trombocytenaantal, als er meerdere familieleden zijn met trombocytopenie of als er symptomen zijn die passen bij syndromen geassocieerd met trombocytopenie zoals (partieel) albinisme). Veel patiënten die achteraf trombocytopenie blijken te hebben, hebben langdurig de diagnose chronische ITP gehad
- Een normale PFA (platelet function analyser) of een normaal trombocytengetal sluit een trombocytopenie niet uit.
- De waarde van de laboratoriumtesten gericht op trombocytopenie moet niet overschat worden. Een trombocytopenie kan nooit met zekerheid worden uitgesloten met het huidige beschikbare laboratorium onderzoek. Evenmin bestaat er een duidelijke relatie tussen de ernst van de laboratorium afwijkingen en de ernst van de bloedingsneiging.
- Bij bepaalde syndromen is er een verhoogd risico op trombocytopenie.
- Denk bij een milde trombocytopenie met verhoogde bloedingsneiging ook aan de ziekte van Von Willebrand type 2B.

Literatuur

- Bolton-Maggs, PH, Chalmers, EA, Collins, PW, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. Br J Haematol 2006; 135:603.
- Nurden, P, Nurden, AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. Thromb Haemost 2008; 99:253.
- Alamelu, J, Liesner, R. Modern management of severe platelet function disorders. Br J Haematol 2010; 149: 813-823.
- Nurden AT, Freson K, Seligsohn U. Inherited platelet disorders. Haemophilia 2012; 18:154-160.
- Gresele P, Bury L, Mezzasoma AM, Falcinelli E. Platelet function assays in diagnosis: an update. Expert Rev Hematol. 2019; 12(1):29-46)

Links

- Up-to-date; S. Coutre. Congenital and acquired disorders of platelet function.
- **Consensus hemofilie :**
http://www.hematologienederland.nl/sites/default/files/7440_rl_hemofilie_13%20DEF%20aanvulling%20colofon_0.pdf
- Nederlandse Vereniging voor Hemofilie Patiënten; www.nvhp.nl.
- World Federation of Hemophilia; www.wfh.org.
- Stichting zeldzame bloedziekten; <http://www.hematoslife.org/nederland/index.html>

Keywords

Trombocytopathie; Bernard Soulier; Glanzmann; storage pool defect; gray platelet; DDAVP; tranexaminezuur; rFVIIa (Novoseven®); trombocytenuitstrooming