

Neonatale trombocytopenie

Auteurs: I.C.I. Kremer Hovinga, M. Diender

Datum: januari 2025

Inleiding

Neonatale trombocytopenie wordt gedefinieerd als een trombocytengetal $< 150 \times 10^9/l$ bij neonaten. De ernst van de trombocytopenie wordt onderverdeeld in mild ($100-149 \times 10^9/l$), matig ($50-99 \times 10^9/l$), ernstig ($20-49 \times 10^9/l$) en zeer ernstig ($< 20 \times 10^9/l$).

Trombocytopenie komt voor bij ongeveer 0,1-5% van alle pasgeborenen. De incidentie is het hoogst (20-35%) bij ernstig zieke (premature) neonaten. Ongeveer 10% van deze groep heeft een ernstige trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/l$).

Pathogenese

Trombocytopenie ontstaat als gevolg van een disbalans tussen aanmaak en afbraak of verbruik van trombocyten.

Verschil neonaten en oudere kinderen/volwassenen

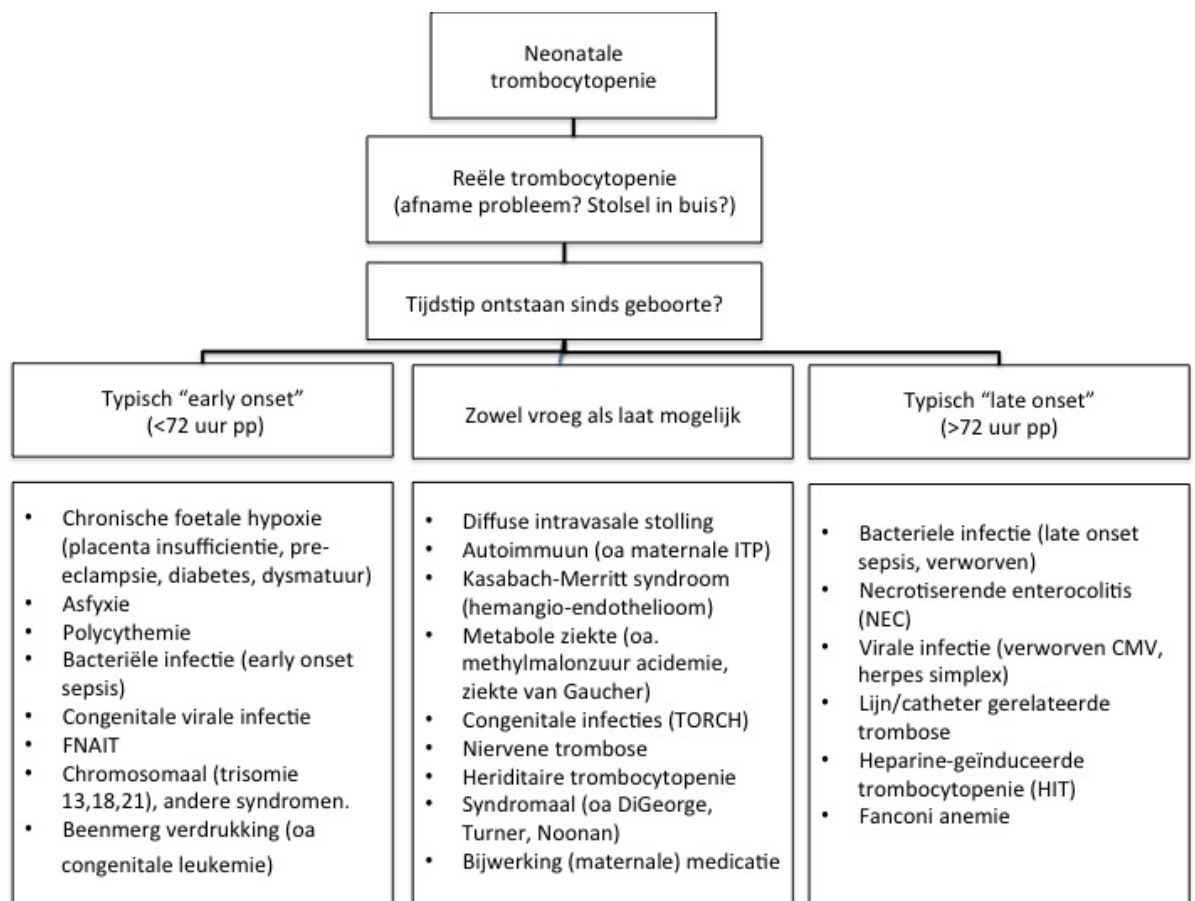
Tijdens de embryogenese worden megakaryocyt-voorlopercellen en megakaryocyten gevonden in de dooierzak vanaf 5 weken post-conceptionele leeftijd. Deze cellen switchen naar de lever in de tweede maand van de zwangerschap en naar het beenmerg vanaf de vierde maand van de zwangerschap en deze switch is vrijwel compleet op atermee leeftijd. In de late foetale en neonatale periode zijn de megakaryocyten structureel en functioneel anders dan volwassen megakaryocyten in de zin dat ze kleiner zijn en lagere ploïdie hebben (meestal $2n/4n$) tov volwassenen ($64n$). Dit leidt waarschijnlijk tot een lager aantal trombocyten per megakaryocyt. Echter het kleinere aantal trombocyten dat vrijkomt per megakaryocyt wordt gecompenseerd door een 10 keer hogere proliferatiesnelheid van de megakaryocyt ten opzichte van volwassen megakaryocyten. Ook is de cytoplasmatische rijpingssnelheid toegenomen door verhoogde expressie van GATA-1. Neonatale megakaryocyt-voorlopercellen zijn daarnaast gevoeliger voor trombopoïetine in deze periode en de concentraties in het bloed van trombopoïetine zijn hoger bij neonaten dan bij volwassenen (ook in afwezigheid van trombocytopenie). Al met al leidt dit tot een vergelijkbare trombocyten productie bij neonaten als bij volwassenen.

Pathogenetische mechanismen van trombocytopenie

De basis van de pathofysiologie van neonatale trombocytopenie bestaat uit verminderde productie van bloedplaatjes, toename van intravasculaire afbraak danwel verbruik of extravasculair verlies. Regelmatig is er sprake van meerdere factoren. In de differentiaal diagnose is daarbij ook de timing van de trombocytopenie van belang. Bij “early onset”

neonatale trombocytopenie (< 72 uur na de geboorte) is er vaker sprake van intra-uteriene infecties of maternale oorzaken van de trombocytopenie. “Late onset” trombocytopenie (>72 uur na de geboorte) komt vaker voor bij een snelle daling van trombocyten als gevolg van sepsis of necrotiserende enterocolitis. Trombocytopenie geassocieerd met sepsis is vaak een eerste teken en kan al 24 uur voor de sepsis gezien worden. Persisterende trombocytopenie (> 14 dagen) wordt vaak gezien bij chronisch zieke prematuren en is geassocieerd met een verhoogde mortaliteit. In dat geval moet chronisch bloedplaatjesverbruik, inadequate trombopoietine productie als gevolg van lever dysfunctie of zeldzame congenitale oorzaken van gestoorde trombocyten productie overwogen worden. Het onderscheid “early onset” en “late onset” kan alleen gemaakt worden als er een vroege meting is geweest (< 72 uur post-partum).

Figuur 1 geeft een overzicht van de differentiaal diagnose.



FNAIT = foetale neonatale alloimmuun trombocytopenie; ITP = idiopathic thrombocytopenic purpura; TORCH = Toxoplasmosis, , Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections

Klinische verschijnselen

Trombocytopenie kan leiden tot petechiën, hematomen, nabloeden uit prikgaatjes, retinabloedingen, gastro-intestinale-, pulmonale- en/of intracraniële bloedingen. Echter in de meeste gevallen is trombocytopenie asymptomatisch en wordt de trombocytopenie bij toeval ontdekt bij laboratoriumonderzoek om een andere reden.

Diagnostiek

Allereerst dient nagegaan worden of er sprake is van een reële trombocytopenie (geen stolsel in buisje, geen pseudotrombocytopenie). Indien reële trombocytopenie dient aanvullend onderzoek ingezet te worden op geleide van de conditie van het kind en de ernst en timing van de trombocytopenie, oftewel aan de hand van de verwachte oorzaak. In veel gevallen zal er een duidelijke verklaring zijn en is uitgebreid aanvullend onderzoek niet nodig. Is het kind atermen en verder gezond, dan is een immunologische oorzaak (FNAIT) het meest waarschijnlijk. Is het kind ziek, dan staat een verhoogd verbruik tgv sepsis bovenaan.

Bijkomende symptomen zoals dysmaturiteit, dysmorfieën, een hemangio-endothelioom, lethargie en/of hypotonie en anamnestiche gegevens over de moeder en eerdere zwangerschappen kunnen bijdragen in de differentiaal diagnose.

Laboratorium onderzoek

Of en hoe uitgebreid er aanvullend laboratoriumonderzoek moet worden ingezet hangt af van de verwachte oorzaak en timing van de trombocytopenie (zie figuur 1). In veel gevallen is de trombocytopenie verklaard door een risicofactor en snel voorbijgaand. Bij persisterende trombocytopenie kunnen de volgende laboratoriumonderzoeken worden ingezet.

- Volledig bloedbeeld inclusief trombocytengetal (z.n. trombocytenmorfologie, trombocyteengrootte (MPV) en immature platelet fraction (IPF)
- Serologisch diagnostiek naar TORCH (lieft bij de moeder) en CMV in de urine van het kind.
- Bij de moeder bepaling van het trombocytengetal en/of de aanwezigheid van trombocyten-specifieke antistoffen (m.n. bij niet zieke a termen geboren kinderen). Zie hoofdstuk FNAIT/maternale ITP.
- Infectieparameters
- Gericht onderzoek naar syndromen, metabole ziekte of HIT-antistoffen op indicatie bij klinische verdenking.

Beeldvorming

Schedelechografisch onderzoek naar mogelijke intra-craniële bloedingen dient laagdrempelig overwogen te worden (zeker bij prematuren) en in geval van verdenking op FNAIT (dan bij voorkeur verrichten binnen 24 uur p.p.).

Bij verdenking op catheter-gerelateerde trombocytopenie kan een echo van het vat waarin de catheter ligt overwogen worden. Hierbij dient de lage sensitiviteit van dit onderzoek in acht worden genomen (37% bij grotere kinderen, niet onderzocht bij neonaten).

Therapie

De behandeling van neonatale trombocytopenie is gebaseerd op preventieve maatregelen ter preventie van bloedingen en het wel of niet geven van trombocytentransfusies.

Daarnaast is het van belang de onderliggende oorzaak, indien mogelijk, te behandelen.

Preventieve maatregelen

Bij ernstige trombocytopenie $< 25 \times 10^9/l$, verpleegkundige instrueren om:

- temperatuur axillair te meten (of via huid-probe)
- geen klysma's te geven
- zo weinig mogelijk te prikken en goed af te drukken na het prikken
- rust en aandacht voor voorkomen laesies
- bij voorkeur geen perifere bloeddrukmeting
- tevens invasieve ingrepen zoals intramusculaire injecties (oa. Vit K oraal geven en niet i.m.), lumbaal puncties of arteriële puncties vermijden.

Trombocytentransfusies

Wanneer

Er is tot op heden geen bewijs dat de ernst van de trombocytopenie noch het geven van trombocytentransfusies enig significant effect heeft op de incidentie van intra-ventriculaire bloedingen. Er is ook grote internationale diversiteit in de keuze voor transfusie grens. Uit een gerandomiseerde klinische trial (Planet-2/Matisse studie) blijkt de uitkomst (mortaliteit of ernstige bloeding) slechter te zijn in de groep met de hogere transfusie grens ($50 \times 10^9/l$) dan in de groep met de lagere grens ($25 \times 10^9/l$), respectievelijk 26% (85/324) versus 19% (61/329) (odds ratio, 1.57; 95% confidence interval [CI], 1.06 to 2.32; $P=0.02$). Op basis van deze studie, is de Nederlandse bloedtransfusie richtlijn in 2020 aangepast en worden de volgende restrictievere transfusie-grenzen aanbevolen bij neonaten:

Transfusie grens	Transfusie indicatie
$<25 \times 10^9/l$	Altijd
$<50 \times 10^9/l$	Bij manifeste bloeding ^a Bij chirurgische ingrepen en invasieve c.q. hoog-risico procedures (zoals intubatie, lumbaalpunctie) Indien direct na een wisseltransfusie
$<100 \times 10^9/l$	Indien bij aanvang wisseltransfusie, dan halverwege transfusie geven

Dus in geval van een stabiele atermen neonat met trombocyten $> 25 \times 10^9/l$ en geen manifeste bloedingen of ingreep kan meestal een afwachtend beleid worden gevoerd. Hierbij dient het trombocytengetal vervolgd te worden tot het genormaliseerd is.

Welk trombocytenproduct

Er bestaan 3 verschillende trombocytenproducten: trombocyten in plasma, trombocyten in een mengsel van plasma en trombocytenbewaarvloeistof (PAS) en trombocyten hyperconcentraat. Er is geen bewijs dat het ene beter is dan het andere. Wel verdient bij extreme prematuren hyperconcentraat wellicht de voorkeur ivm minder volumebelasting (niet in alle centra verkrijgbaar)

In de volgende gevallen is er een indicatie voor een ParvoB19-veilige trombocytenproduct

- Intra-uteriene bloedtransfusies
- Neonaten na intra-uteriene transfusie, tot de leeftijd van 6 maanden na de à terme datum
- Prematuren (< 32 weken en/of < 1500 gram) tot 6 maanden na à terme datum
- Patiënten met een cellulaire immuundeficiëntie (bijv. 22-q-11 deletie), zonder aantoonbare Parvo-B19 antistoffen
- Patiënten met een aangeboren, dan wel verworven hemolytische anemie, zonder aantoonbare Parvo-B19 antistoffen

In geval van verdenking op FNAIT dient met de keuze van het trombocytenproduct, mits het geen acute situatie betreft, rekening gehouden te worden met de aanwezige humane plaatjes antigenen (HPA) in het trombocytenproduct. Zie hiervoor het hoofdstuk over FNAIT. In geval van een acute situatie (bij een ernstige bloeding) zal men zo snel mogelijk trombocyten willen transfunderen. Random trombocytenconcentraten (TC) zijn veelal direct voorhanden en het is beter om dan niet op getypeerde trombocyten te wachten maar direct de random TC te geven.

Als er wat meer tijd is om op een transfusie te wachten kan het beste gekozen worden voor een HPA-1bb getypeerd TC. Deze getypeerde TC zijn altijd voorradig en hebben de

juiste typering voor minstens 80-85% van de FNAIT neonaten

Bij bekend worden van de serologische uitslag (vaak 1 dag na insturen materiaal) kan HPA compatibel getransfundeerd worden.

Dosering en toediening

- De aanbevolen dosis is 10-15 ml/kg (i.e. $10-20 \times 10^9$ /kg) toe te dienen in 30 tot 60 minuten iv. (langzamere toediening op indicatie) voor trombocyten in plasma of trombocyten in PAS. Voor trombocyten in hyperconcentraat is de dosering 4 ml/kg
- Toediening dient zo snel mogelijk na binnenkomst van trombocyten-eenheid plaats te vinden.
- Overweeg de opbrengst te controleren 1 uur na toediening en 24 uur na toediening.
- De trombocyten bij voorkeur via een perifeer infuus geven, niet via een navelvene/centrale lijn.
- Bij ineffectiviteit van transfusies (i.e. geen/slechte opbrengst na meerdere transfusies) overweeg transfusies te stoppen.

Behandeling onderliggend lijden

Afhankelijk van de oorzaak van de trombocytopenie zal behandeling van de oorzaak, indien mogelijk, ook een belangrijke rol spelen. Hierbij moet gedacht worden aan het behandelen van de onderliggende infectie/sepsis, metabole aandoening, het verwijderen van lijnen of het stoppen van bepaalde medicatie. In geval van FNAIT/maternale ITP kan behandeling met immuunglobulinen overwogen worden. Bij persisterende trombocytopenie zonder duidelijke verklaring dient aan een congenitale hereditaire trombocytopenie gedacht te worden (zie hoofdstuk hereditaire trombocytopenie).

Literatuur

Cremer M, Sallmon H, Kling PJ et al. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 10-18

Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K et al. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Review of Hematology* 2014; 7:3, 387-395

Sparger KA, Assmann SF, Granger S et al. Platelet transfusion practices among very-low-birth-weight infants. *JAMA Pediatrics* 2016; 170 (7): 687-694.

Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev* 2008;22:173-86.

Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. Semin Fetal Neonatal Med 2008;13:256-64.

Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C, Deary A, Hodge R, Hopkins V, Lopez Santamaria B, Mora A, Llewelyn C, D'Amore A, Khan R, Onland W, Lopriore E, Fijnvandraat K, New H, Clarke P, Watts T; PlaNeT2 MATISSE Collaborators. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. N Engl J Med. 2019;380(3):242-251

Josephson CD, Su LL, Christensen RD, Hillyer CD, Castillejo MI, Emory MR et al. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. Pediatrics. 2009;123:278-85.

Landelijke Richtlijn Bloedtransfusie, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2020 [Startpagina - Bloedtransfusiebeleid - Richtlijn - Richtlijnen database](#)