

7.12.3. Trombopenie

1. Oorzaken van trombopenie

1.1. Verminderde plaatjesproductie

1.1.1. Congenitaal

- May-Hegglin anomalie (specifieke inclusies te zien in WBC)
- Bernard-Soulier syndroom
- Epstein syndroom (thrombocytopenie met doofheid en nierafwijkingen)
- Fanconi anemie (aplastische anemie, congenitale doofheid en afwezige radii; verhoogde kans ontwikkelen AML)
- Wiskott-Aldrich syndroom (\downarrow IgM, \uparrow IgA/E, \downarrow Celgemedieerde immuniteit, eczeem, abscessen en bloedingen; kan eindigen als lymfoom)
- Congenitale megakaryocytaire hypoplasie

1.1.2. Verworven

- Selectieve megakaryocytenonderdrukking: alcohol, medicatie (fenylbutazon, cotrimoxazol, penicilline, thiazide), chemische stoffen, virale infectie (HIV, Parvo B19)
- Aplastische anemie
- Myelodysplastische syndromen
- Beenmerginfiltratie (e.g. acute leukemie, infiltratie door lymfoom, myeloom)
- Nutritioneel: Megaloblastische anemie (Vitamine B12, Foliumzuur), Ernstig ijzerebrek (zeldzaam – ijzerebrek geeft meestal een reactieve trombocytose)

1.2. Verhoogd plaatjesverbruik of afbraak

1.2.1. Immun

- Autoimmune trombocytopenische purpura (zwangerschap, SLE, sec. aan lymfoproliferatieve afwijkingen)
- Alloimmune trombocytopenie (neonaten)
- Post-transfusie purpura (zeldzaam, maar levensbedreigend – meestal 1 week post transfusie bloed of bloedproducten)
- Medicatie-geïnduceerde immuun trombocytopenie (vb. Quinine, heparine, goud, penicilline, cimetidine, digoxine)

1.2.2. Non-immuun

- Post-virale trombocytopenie
- Gedissemineerde intravasculaire coagulatie (DIC)
- Trombotische microangiopathie (vb. TTP-HUS)
- Congenitale/verworven hartziekte
- Kasabach-Merrit syndroom
- CABG chirurgie

1.3. Pooling plaatjes

- Hypersplenisme

1.4. Verdunning plaatjes

- Massieve transfusie
- Wisseltransfusie

1.5. Pseudothrombopenie

2. Exploratie

Anamnese, klinisch onderzoek en aanvullend technisch of laboratoriumonderzoeken zijn erop gericht enerzijds de trombopenie zo snel mogelijk te situeren in de grote pathogenetische categorieën (gedaalde trombopoese, perifere pooling, versnelde plaatjesdestructie door immunologische of niet-immunologische oorzaak, pseudotrombopenie), anderzijds bedreigende orgaanaantasting zo snel mogelijk te detecteren.

2.1. Anamnese

- bloedingstekenen (type, ernst, duur, vroegere chirurgische of obstetrische verwickelingen)
- systeemsymptomatologie (gewichtsverlies, koorts, hoofdpijn, autoimmuun lijden?)
- risicogedrag (HIV?)
- mogelijkheid van zwangerschap
- medicatie (heparine, alcohol, quinine, sulfonamiden, aspirine, NSAID, goud, trimethoprim, peniciline, cefalosporine, cimetidine, ranitidine, diazepam, natriumvalproaat, fenacetin, rifampicin, PAS, thiaziden, lasix, chlorpropamide, tolbutamide, digoxin, methyldopa,...)
- vroegere of recente transfusies
- familiale anamnese (trombopenie?; bloedingsdiathese?, autoimmunitet?)
- comorbiditeit met bloedingsrisico (GI, CNS,)

2.2. Klinisch onderzoek

- bloedingstekenen (inclusief oogfundus voor opsporen van retinale bloedingen)
- ernst van de bloeding
- type bloedingen (petechiae, ecchymosen, epistaxis vs diep bloedingen in gewrichten en spieren meer algemeen bij stollingsfactortekorten)
- zorgvuldig onderzoek van lever, milt, klierregio's
- argumenten voor infecties
- argumenten voor autoimmuun lijden
- argumenten voor trombose
- neurologische status

2.3. Aanvullend onderzoek

2.3.1. Essentialia

- Compleet, leukocyttaire formule, inclusief lichtoptisch onderzoek van perifeer-bloeduitstrijkje (fragmentocytexces (DIC, TTP, HUS) ?), plaatjesmorfologie (pseudothrombopenie ?), abnormale elementen in het perifeer bloed (blasten?, Pelger-Huet ?, ...),, reticulocyten,
- Nierfunctie, leverset, LDH, aPTT, PT, fibrinogeen en D-dimeren,
- Bloedplaatjestelling op EDTA, citraat, heparine (pseudotrombopenie ?),
- Beenmergaspiraats ter beoordeling van de vertegenwoordiging van de megakaryocyttaire reeks (kan moeilijk te interpreteren zijn), beenmerginfiltratie door hematologische of niet-hematologische maligniteit, medicamenteuze onderdrukking van megakaryocyttaire reeks; cytogenetica
- In geselecteerde gevallen van ITP (< 60 jaar, geen andere biochemische of klinische afwijkingen) is beenmergpunctie niet nodig.

2.3.2. Aanvullend gericht onderzoek (zo andere aanwijzingen)

- Vit B12, foliumzuur, serumijzer en ijzerbindingscapaciteit,
- Directe Coombsreactie, irreguliere antistoffen, haptoglobine, plasma hemoglobine, hemoglobinurie, hemosiderinurie, HLA-antistoffen
- Botboor
- Serumeiwitelectroforese, immunoelectroforese
- Schildklierfunctie
- ANF, lupusanticoagulans, anticardiolipineantistoffen, CH50, C3, C4, C3d, circulerende immuuncomplexen, cryoglobulines, ANCA, sACE, [Ca²⁺] (bij vermoeden SLE of sarcoïdose)
- Virusserologie (HAV, HBV, HCV, HIV, Rubella, VZV, CMV, EBV, Parvo B19), mycoplasmaserologie (bij vermoeden van uitlokkende infectie),
- CD55, CD59 op RBC (bij vermoeden PNH),
- factor VIII, factor VIII Ag, ristocetine cofactor, plaatjesaggregatie (bij vermoeden van Von Willebrandziekte IIb)
- CAT Thorax/Abdomen bij onverklaarde adenopathieën
- Heparine-geïnduceerde antistoffen tegen [heparine-PF4] (bij heparine-gebruik en vermoeden van Heparin-induced thrombocytopenia)
- PLA-1 antistoffen (post-transfusiepurpura)

3. Behandeling

3.1. Lopende studies (trombopoietische agentia: AMG531, eltrombopag)

3.2. Behandeling van trombopenie door versnelde immunologische afbraak

- Levenslang verbod van uitlokkende medicatie, indien gekend.
- Zo mogelijk behandeling van uitlokkend onderliggend lijden (SLE, AIDS, hepatitis, ...).

- *Behandeling van acute en symptotische ITP*
 - Bij levensbedreigende bloedingen: transfusie van bloedplaatjes uit veelvoud van 2 pools, onder dekking van corticoïden (methylprednisolone 1g/30' gedurende 3 dagen+ maagprotectie, follow-up glycemie) en intraveneuze gammaglobulines 1 gr/kg/dag gedurende 2 opeenvolgende dagen
 - Bij plaatjes < 30000 met mucosale bloedingen of fundusbloedingen / plaatjes 30-50000 met niet-levensbedreigende bloedingen: start met medrol 1 mg/kg/d
 - In afwezigheid van mucosale bloedingen en plaatjes < 10000: methylprednisolone 64 mg/d tot plaatjesrespons of gedurende maximaal 3-4 weken, waarna traag aftemperen van corticoïden over periode van 3 maanden op geleide van bloedplaatjesaantal
 - Intraveneuze gammaglobulines (bv. Multigam®, Sandoglobuline®) aan 400 mg/kg/d gedurende 5 dagen of 1000 mg/kg/d gedurende 2 dagen bij contraïndicatie voor steroïden, onvoldoende antwoord op steroïden, zwangerschap, kinderen
 - Bij onvoldoende controle: tweede lijntherapie onder vorm van splenectomie of rituximab 375 mg/m²/week gedurende 4 opeenvolgende weken.
 - Pneumococcenvaccinatie (liefst 2 weken voor splenectomie, booster na 1 jaar, dan 3-jaarlijks te herhalen), vaccinatie voor H. influenzae (Act-HIB). Bij kinderen en adolescenten: penicilline-profylaxe.

- *Chronische ITP*
 - Bij ~ 50 % van de volwassenen met acute ITP is er een evolutie naar chronische trombopenie
 - Niet-bedreigende of asymptomatische chronische ITP moet niet behandeld worden.
 - Modaliteiten:
 - Tranexaminezuur (Exacyl ®) bij mucosale bloedingen (lokaal spoelingen met 1%, systemisch per os of intraveneus 4 x 1-2 amp/dag). Niet bij hematurie!
 - Vit C 2 x 1 g/d
 - Onderhoudstherapie met intraveneuze immunoglobulines (400 - 800 mg/kg om de 2-4 weken)
 - Rituximab 375 mg/m²/week gedurende 4 opeenvolgende weken
 - Azathioprine (Imuran ®) 50-150 mg/d (minstens 6-12 weken geven)
 - Danatrol (Danazol ®) 400-800 mg/d (leverfunctie volgen)
 - Vincristine (Oncovin®) 0.025 mg/kg (max 2mg) iv over 4-6 uur, 1x/week gedurende 4 weken
 - Cyclosporine (Neoral ®), max. 5 mg/kg/d p.o. in 2 innames
 - Bij rhesus-positieve patiënt : anti-D immunoglobulines (Rhogam ® Rhophylac) 50 µg/d gedurende 1-5 dagen (enkel effectief zo geen splenectomie)
 - Intermittente pulstherapie met dexamethasone (Decadron ®) 40 mg/d voor 4 dagen om de 28 dagen
 - Combinatiechemotherapie
 - Helicobacter pylori eradicaatie zo HP positief
 - Interferon

3.3. Behandeling van trombopenie in het kader van TTP

- TTP = vorm van microangiopatische hemolytische anemie met pentade van hemolytische anemie met fragmentocyten, trombocytopenie, purpura, nierfunctieachteruitgang, bizarre neurologische afwijkingen en koorts
- Plasmaferese: 3 L plasma (60ml/kg) wisselen tegen 3 L FFP dagelijks tot normalisatie van bloedplaatjes en LDH gedurende 2-3 opeenvolgende dagen, waarna geleidelijk afbouwen van plasmaferese en plasmatoediening. In milde gevallen of bij tijdsnood volstaat initieel transfusie van FFP.
- Transfusie van bloedplaatjes is relatief tegenaangewezen gezien dit het ziektebeloop kan verergeren
- Bij recidief zijn te overwegen:
 - Corticosteroiden
 - Rituximab 375 mg/m²/week gedurende 4 opeenvolgende weken (vooral zo laag ADAMTS 13 op basis van auto-antistoffen)
 - Vincristine?
 - Splenectomie?
 - Hoge dosis immunoglobulines?

3.4. Behandeling van trombopenie in kader van DIC, sepsis

Behandeling van uitlokkend en onderliggend lijden met empirische of gerichte antibiotica in geval van sepsis, met fresh frozen plasma en bloedplaatjestransfusies in geval van DIC. Hemodynamisch ondersteunende maatregelen. Tranexaminezuur is hier tegenaangewezen gezien risico op trombose. Bij therapieresistente DIC eventueel heparine IV in lage dosis (500 E/u) na overleg met supervisie.

3.5. Behandeling van trombopenie door pooling in milt of elders

Behandeling van onderliggende oorzaak van splenomegalie (portale hypertensie, neoplastisch, infiltratief, infectieus, ...). Eventueel splenectomie. Hepatische stent.

3.6. Behandeling van trombopenie door deficiënte plaatjes aanmaak

Behandeling van onderliggend lijden of oorzaak. Supportieve bloedplaatjes-transfusie zo geïndiceerd.

4. Bijzondere situaties met trombopenie

- Na extracorporele circulatie
- Trombopenie bij zwangerschap: DD immunologische vs microangiopathische oorzaak (HELLP, eclampsie, TTP)
- Congenitale oorzaken van trombopenie
- Posttransfusioneel (verbruik/dilutie versus isoimmuun door PLA-1 antistoffen)

Chronische ITP in volwassenen – Behandelingsalgoritme

