

Schwere Thrombozytopenie und sieben problemlose Geburten

Claudia Voves^a, Ilka Wolter^a, Michael Gregor^a, Dimitrios A. Tsakiris^b, Walter A. Wuillemin^a

^a Abteilung für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Kantonsspital Luzern

^b Hämostase-/Hämatologielabor, Labormedizin, Universitätsspital Basel

Summary

Severe thrombocytopenia and seven problem-free births

We present four patients from two Swiss families with a rare thrombocytopathy, Bernard-Soulier syndrome (BSS), with varying haemorrhagic diatheses. The diagnosis of BSS was suspected on the basis of a low platelet count and morphological changes to the thrombocytes. The platelets showed an isolated defect on ristocetin-induced agglutination. Immunophenotyping of the thrombocytes demonstrated lack of GP Ib expression of varying degree in comparison to normal controls. The combination of these findings confirmed the diagnosis of BSS. Differential diagnosis and treatment strategies are discussed. A congenital thrombocytopathy should always be considered in patients with thrombocytopenia of unknown origin and abnormal platelet morphology.

Fallberichte

Familie A

Patientin 1




Diese 63jährige Frau hatte bereits im Kindesalter häufige, spontan auftretende Hämatome und Nasenbluten. Im Rahmen zahlreicher Zahnextraktionen kam es zu starken Nachblutungen. Die Menstruation war sehr ausgeprägt und dauerte bis zu drei Wochen. Eine Kreuzbandruptur am rechten Knie vor ungefähr 40 Jahren führte zu rezidivierenden Kniegelenkergüssen mit zahlreichen Gelenkpunktionen.

Tabelle 1. Laboruntersuchungen.

	Patientin				Normalbereich
	1	2	3	4	
Thrombozytenzahl (G/L)	69	28	45	47	130–330
Thrombozytenvolumen (fl)	18,4	17,4	18,4	10,6	<9,5
PFA-Blutungszeit (s)					
Epinephrin	284	247	>300	–	98–167
ADP	288	263	>300	–	69–116
vWF:Ag (%)	167	–	–	231	50–150
vWF:RCof (%)	–	–	–	197	50–150
Thrombozytenaggregation					
ADP	Normal	–	–	Normal	
Adrenalin	Normal	–	–	Normal	
Kollagen	Normal	–	–	Normal	
Ristocetin	Fehlend	–	–	Fehlend	

Abkürzungen: PFA = «platelet function analyser», Ex-vivo-Thrombozytenfunktionsschnelltest; ADP = Adenosindisphosphat; vWF:Ag = von-Willebrand-Faktor-Antigen; vWF:RCof = von-Willebrand-Faktor-Aktivität

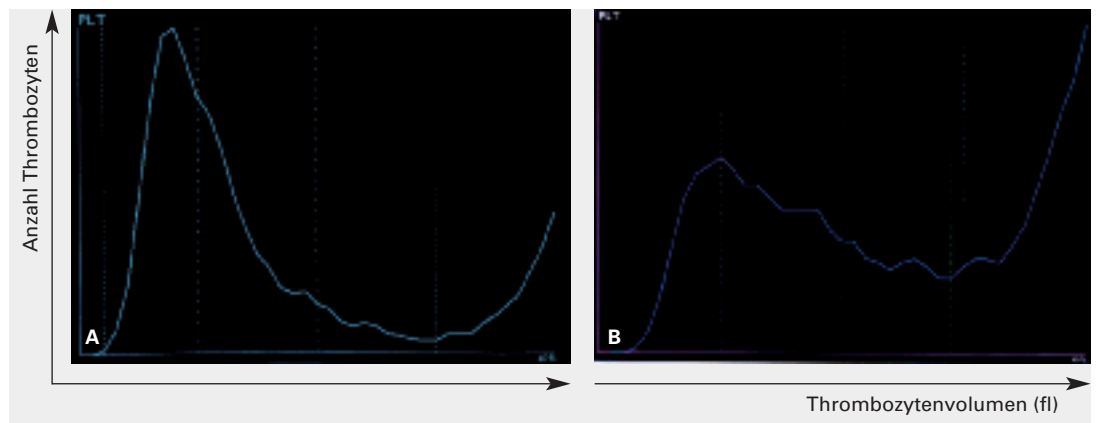
Im März 2004 erlitt sie bei einem Velounfall eine Patellafraktur und eine Kreuzbandläsion rechts. Fünf Monate später wurde bei Gonarthrose und Chondrokalzinose eine Knieendoprothese eingesetzt. Präoperativ wurde erstmalig eine Thrombozytenbestimmung durchgeführt, welche einen erniedrigten Wert von 60 G/L ergab. Es erfolgten keine weiteren Abklärungen. Peri- und postoperativ kam es zu Einblutungen mit einer Wundheilungsstörung, konsekutiver Bewegungseinschränkung und starken Schmerzen. Im Dezember 2004 mussten deshalb eine offene Arthrolyse und eine partielle Synovektomie durchgeführt werden. Aufgrund der Thrombozytopenie wurde die Patientin dann im März 2005 einer hämatologischen Abklärung zugewiesen.

Die Thrombozytopenie bestätigte sich, zudem fand sich ein deutlich erhöhtes mittleres Thrombozytenvolumen (Tab. 1 , Abb. 1 ). Mikroskopisch fanden sich Riesenthrombozyten, zum Teil mit Vakuolen und abnormer Granulation (Abb. 2 ). Die Thrombozytenaggregationstests zeigten eine normale Aggregation mit ADP, Adrenalin und Kollagen in verschiedenen Konzentrationen, jedoch eine fehlende Agglutination mit Ristocetin. In der flowzytometrischen Immunphänotypisierung der Thrombozyten fand sich eine deutlich reduzierte Expression für die Membranglykoproteine GP-Ib und GP-IX (Rezeptor GP-Ib/V/IX). Aufgrund dieser Daten wurde die Diagnose eines homozygoten Bernard-Soulier-Syndroms (BSS) gestellt.

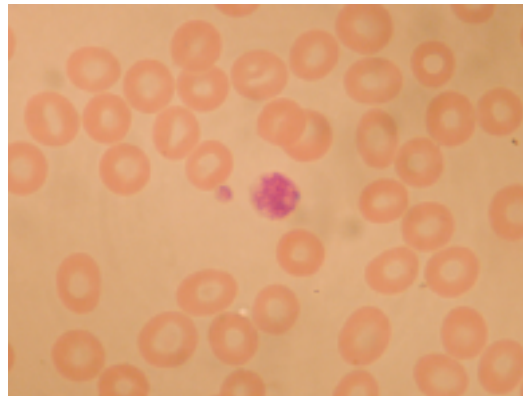
Die Patientin hat zwölf Geschwister, elf konnten abgeklärt werden, zwei zeigten pathologische Befunde (Patientin 2 und Patientin 3), die anderen waren unauffällig. Die Eltern leben nicht mehr.

Patientin 2

Die 52jährige Schwester von Patientin 1 hat seit Kindheit gehäuft Epistaxis und spontan auftretende Hämatome. Im Rahmen einer Sectio caesarea mussten wegen starker Blutung zwei Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden. Nach einer Appendektomie kam es zu einer starken intraoperativen Blutung sowie zu einer Nachblutung. Mitte der 1990er Jahre wurde die Diagnose einer Immunthrombozytopenie gestellt. Die vorgeschlagenen Behandlungen mit Steroiden sowie eine Splenektomie wurden von der Patientin abgelehnt. Die aktuellen Untersuchungen ergaben die Diagnose eines BSS (Tab. 1).

**Abbildung 1**

Thrombozytenvolumenkurve (Histogramm, SYSMEX XE-2100 Zellanalysegerät) eines normalen Blutspenders (A) mit einem mittleren Thrombozytenvolumen (mean platelet volume, MPV) $< 9,5 \text{ fl}$ und von Patientin 1 (B) mit einem MPV von $18,4 \text{ fl}$. Auf der Abszisse ist das Thrombozytenvolumen in Femtolitern (fl) aufgetragen, auf der Ordinate die Anzahl Thrombozyten mit dem entsprechenden Volumen.

**Abbildung 2**

Blutaussstrich mit grossen, vakuolisierten Thrombozyten von Patientin 3 (Pappenheim-Färbung, 1000fache Vergrößerung).

Patientin 3

Die 71jährige Schwester von Patientin 1 hatte sieben komplikationslose Spontangeburt, ohne dass eine verstärkte Blutungsneigung festgestellt wurde. Bei der letzten Geburt musste eine Sectio caesarea durchgeführt werden, wobei damals ein Erythrozytenkonzentrat transfundiert wurde. Anamnestisch gab sie weiter an, eine starke Menstruation gehabt zu haben. Eine Anämie sei jedoch nie aufgetreten. Eine kürzlich durchgeführte Arthroskopie des rechten Knies verlief problemlos. Auch bei ihr ergaben die Untersuchungen die Diagnose eines BSS (Tab. 1).

Familie B

Patientin 4

Diese 31jährige Frau hatte bisher keine verstärkte Blutungsneigung festgestellt, obwohl sie aktiv Sport betrieb, mit häufigen Prellungen und kleinen Traumata. Sie entwickelte eine Eisenmangelanämie aufgrund einer starken Menstruation mit 22 Jahren, welche mit peroraler Eisengabe therapiert wurde. Die Menstruation war

unter oraler Antikonzeption in den folgenden Jahren normal. Damals wurde auch eine Thrombozytopenie von 25 G/L festgestellt und die Diagnose einer Immunthrombozytopenie gestellt. Die Gabe von Steroiden führte zu keinem Thrombozytenanstieg. Es erfolgten dann weitere Abklärungen, und die Diagnose eines BSS wurde gestellt (Tab. 1).

Die Patientin stellte sich erneut in der Sprechstunde vor, da sie in der 16. Woche schwanger war. Die monatlichen Blutbildkontrollen ergaben stabile Thrombozytenwerte zwischen 20 und 40 G/L . Während der ganzen Schwangerschaft kam es zu keinen Blutungen oder sonstigen Komplikationen. Die Suche nach antithrombozytären Alloantikörpern fiel negativ aus. Diese Bestimmung wurde zur Klärung der Möglichkeit einer allfälligen Thrombozytentransfusion bei der Geburt, durchgeführt. Es erfolgte eine geplante primäre Sectio caesarea, wobei präoperativ ein Thrombozytenkonzentrat (Einzelspenderpräparat) appliziert wurde. Die Sectio war mit einem leicht vermehrten Blutverlust verbunden (700 ml). Ansonsten ergaben sich keine Komplikationen. Die Thrombozytenwerte befanden sich beim gesunden Neugeborenen im Normalbereich.

Kommentar

Eine Thrombozytopenie ist entweder durch eine verminderte Produktion im Knochenmark oder durch einen beschleunigten Abbau verursacht. Die Abklärungen beinhalten allerdings als erstes den Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie. Dabei handelt es sich um eine In-vitro-Verklumpung der Thrombozyten, ausgelöst durch das Antikoagulans (meistens EDTA). Es folgt dann die Suche nach einem zugrunde liegenden Vitaminmangel sowie nach immunologischen, toxischen oder infektiologischen Ursachen. Vor den Labor- und anderen Untersuchungen haben eine

sorgfältige Anamnese und ein klinischer Status zu erfolgen. Diese liefern nicht selten Hinweise auf mögliche Ursachen.

Dabei ist auch die Erhebung der Blutungsanamnese wichtig, aber nicht immer einfach. Die Eigenwahrnehmung der Patienten ist unterschiedlich, die eigene Blutungsneigung wird nicht selten als normal betrachtet. So gab Patientin 1 bei der ersten Untersuchung keine Blutungsneigung an. Im Vergleich mit den Geschwistern mit ähnlicher Blutungsneigung beurteilte sie ihren Zustand als normal.

Als nächstes liefert das mikroskopische Blutbild mögliche Hinweise auf zugrunde liegende Erkrankungen. Finden sich im Ausstrich Thrombozytenaggregate, könnte es sich um eine Pseudothrombozytopenie handeln. Fragmentozyten werden bei thrombotischen Mikroangiopathien gefunden. Morphologisch abnorme Plättchen sind typisch beim myelodysplastischen Syndrom, können aber auch Ausdruck einer kongenitalen Thrombozytopathie sein.

Die bekanntesten kongenitalen Thrombopathien sind das Bernard-Soulier-Syndrom (BSS, GP-Ib/V/IX-Defekt) und die Thrombasthenie Glanzmann (GP-IIb/IIIa-Defekt). Seltener sind Störungen des Kollagenrezeptors (GP Ia/IIa) oder anderer Rezeptoren [1–4]. Beide Thrombopathien sind autosomal rezessiv vererbt. Das BSS ist mit einer Prävalenz von 1:1 000 000 sehr selten. Bei der Abklärung einer Thrombozytopenie sollte man dennoch an die Möglichkeit eines BSS denken.

Die Diagnose des BSS stützt sich unter anderem auf die Morphologie der Thrombozyten im Blutausstrich. Charakteristischerweise sieht man grosse, agranuläre und vakuolisierte Thrombozyten. Es findet sich ebenso eine verlängerte Blutungszeit und eine abnorme Plättchenaggregation mit Ristocetin, während die Aggregation mit Adrenalin, ADP und Kollagen normal ist. Die definitive Diagnose eines BSS beruht auf dem Nachweis des GP-Ib/V/IX-Mangels der Thrombozyten. Heute kann dies einfach mittels Durchflusszytometrie diagnostiziert werden [2]. Unnötige Knochenmarkpunktionen, Steroidbehandlungen oder eine Splenektomie können durch eine genaue Diagnosestellung vermieden werden.

Das BSS zeigt eine Blutungsneigung unterschiedlichen Schweregrades wie dies bei unseren vier Patientinnen auch zum Ausdruck kommt. Die Blutungen äussern sich meist als Purpura, Epi-

staxis, Menorrhagien oder gastrointestinale sowie zerebrale Blutungen. Schwere Blutungs-episoden treten meist im Rahmen einer Operation oder Geburt auf. Schwangerschaft und Geburt können aber auch unproblematisch verlaufen. Mehrere Geburten ohne Blutungskomplikationen bei Patientinnen mit BSS sind beschrieben worden, wie allerdings auch Schwangerschaftsverläufe und Geburten mit Komplikationen unterschiedlichen Schweregrades. Die Schwangerschaft bei unserer Patientin 4 verlief komplikationslos, es kam zu keinen erwähnenswerten Blutungsvorfällen.

Die therapeutischen Möglichkeiten sind beim Bernard-Soulier-Syndrom limitiert. DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin) verkürzt die Blutungszeit bei einigen [5], aber nicht bei allen Patienten. Ebenso können Konzentrate von vWF verabreicht werden. Das Überangebot von vWF kann durch Besetzung der vermindert vorhandenen vWF-Rezeptoren kompensatorisch wirken. Thrombozytentransfusionen sollten wegen des Risikos einer Sensibilisierung gegen GP-Ib/V/IX mit Bildung von entsprechenden Alloantikörpern zurückhaltend verabreicht werden.

Zum Schluss finden wir es erwähnenswert, dass bei der Patientin 1 trotz ausgeprägter (perioperativer) Blutungsneigung und vermindertem Thrombozytenwert initial keine weiteren Abklärungen erfolgten. Ersteres spricht wohl dafür, dass der Anamnese zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Zweiteres wirft die Frage nach sinnvollen präoperativen Hämostaseabklärungen auf. Diese werden kontrovers diskutiert, meist sind eine Anamnese und eine klinische Untersuchung ausreichend [6]. Wichtige anamnestische Hinweise sind frühere Blutungsepisoden, bekannte Koagulopathien und Komorbiditäten, wie z.B. chronische Leber- oder Nierenerkrankungen. Ebenso wichtig sind die Familienanamnese und die Medikamentenanamnese. Bei Patienten mit unauffälliger Anamnese und bei Eingriffen mit einem niedrigen Blutungsrisiko sind in der Regel keine spezifischen Hämostaseuntersuchungen indiziert. Ein Blutbild mit Thrombozytenbestimmung sowie Prothrombinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit sind zusammen mit der In-vitro-Blutungszeit (PFA-100) gute Screening-Tests für Patienten mit auffälliger Anamnese. Weitergehende Untersuchungen ergeben sich dann aus den Resultaten dieser Screening-Tests.

Literatur

- 1 Coller BS. Inherited disorders of platelet function. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, eds. Haemostasis and thrombosis. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p.721–66.
- 2 Tsakiris DA. Thrombozytenrezeptoren in der Diagnostik der Plättchenpathophysiologie. Labolife. 1993;141:21–3.
- 3 Beer JH, Rabaglio M, Berchtold P, von Felten A, Clemetson KJ, DA Tsakiris, et al. Autoantibodies against the platelet glycoproteins (GP) IIb/IIIa, Ia/IIa, and IV and partial deficiency in GP IV in a patient with a bleeding disorder and a defective platelet collagen interaction. Blood. 1993;82:820–9.
- 4 George JN, Nurden AT, Phillipps DR. Molecular defects in interactions of platelets with the vessels wall. N Engl J Med. 1984;311:1084–98.
- 5 Kemahli S, Canatan D, Uysal Z, Akar N, Cin S, Arcasoy A. DDAVP shortens bleeding time in Bernard-Soulier-Syndrome. Thromb Haemost. 1994;71:675–9.
- 6 Houry S, Georgeac C, Hay JM, Fingerhut A, Boudet MJ. A prospective multicenter evaluation of preoperative hemostatic screening tests. Am J Surg. 1995;170:19–23.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Walter A. Wuillemin
Abteilung für Hämatologie und
Hämatologisches Zentrallabor
Kantonsspital
Spitalstrasse
CH-6000 Luzern 16
walter.wuillemin@ksl.ch