

Verwirrend einfach

Rudolf Benz, Maria Lünemann, Martin Krause

Medizinische Klinik, Kantonsspital, Münsterlingen

Fallbeschreibung

Ein 85-jähriger Patient wurde wegen Schwellung des linken Beins und Verdacht auf Pneumonie zugewiesen. Sonographisch wurde die Diagnose einer tiefen Venenthrombose (TVT) gestellt und radiologisch ein Thorax-Infiltrat festgestellt. Eine orale Antikoagulation wurde überlappend mit Enoxaparin (LMWH) initiiert und die vor Eintritt begonnene Antibiotikatherapie vorerst weitergeführt. Ebenfalls neu war ein Vorhofflattern, welches aufgrund zunehmender Hypotonie elektrokonvertiert wurde und anschliessend unter Sotalol-Behandlung im Sinusrhythmus blieb. Da aufgrund der TVT und des Vorhofflatterns eine orale Antikoagulation (OAK) unumgänglich war, verzichteten wir auf eine Computertomographie (CT) des Thorax zur Suche allfälliger Lungenembolien. Klinisch erholte sich der Patient zunehmend. Allerdings entwickelte sich im Verlauf eine Thrombopenie (Abb. 1 ). Bei neuer Thrombopenie unter LMWH wurde eine Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT) in Betracht gezogen. Daher wurde der 4T-Score zur klinischen Beurteilung einer HIT berechnet, welcher eine mittlere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer solchen ergab (Tab. 1 ). Ein Wechsel von Enoxaparin auf Fondaparinux erfolgte [1, 2]. Dennoch sanken die Thrombozyten weiter auf minimal 9 G/l bei gleichzeitiger oraler Antikoagulation (mit INR im therapeutischen Bereich). Es lagen keine Blutungszeichen vor. Eine erneute mikroskopische Differenzierung des Blutbildes zeigte nun ausgedehnte Thrombozytenaggregate im Blut aus dem EDTA-Röhrchen. Die Messung der Thrombozyten im Zitratblut zeigte einen normalen Thrombozytenwert von 192 G/l.

Die weitere Hospitalisation gestaltete sich problemlos, und der Patient konnte in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Kommentar

Das pulmonale Infiltrat, die Dyspnoe und das erhöhte CRP, aber auch das Vorhofflattern könnten klinisch sehr gut im Rahmen einer Lungenembolie, aber auch einer bakteriellen Pneumonie aufgetreten sein. Wegen mangelnder Konsequenzen wurde aber auf ein CT verzichtet. Verwirrend war jedoch in diesem Fall der Verlauf der Thrombozyten (Abb. 1). Initial wurden Thrombozytenwerte von 137 G/l gemessen. Obwohl der Wert knapp unter der Norm liegt, ist er im Rahmen einer Infektion und einer frischen Thrombose nicht aussergewöhnlich. Bereits 2 Tage nach Beginn der Therapie mit Enoxaparin

kam es zum Thrombozytenabfall auf 65 G/l. Generell hat die Thrombopenie eine breite Differenzialdiagnose (Tab. 1). Bei sinkenden Thrombozyten unter einer Therapie mit Heparinen ist eine HIT in Erwägung zu ziehen. Da es sich trotz Thrombopenie um einen Zustand mit erhöhtem Thromboserisiko handelt, ist eine rasche Therapieanpassung unabdingbar. Hierfür eignet sich der auf klinischen Daten basierende 4T-Score (Tab. 2  [1]. Beim Patienten findet sich eine mittlere Wahrscheinlichkeit, obwohl das frühe Auftreten der Thrombopenie ohne Heparin-Exposition in den drei vorangegangenen Monaten untypisch für eine HIT ist. Eine Umstellung auf eine Substanz, die keine HIT auslösen kann, muss erwogen werden, falls keine andere eindeutige Ursache vorliegt. In der Schweiz bei HIT zugelassen und erhältlich ist Lepirudin, welches wegen einer relativ hohen Blutungsrate, allergischer Reaktionen und z.T. schwieriger Dosisfindung keine ideale Therapie darstellt [2]. Fondaparinux ist eine Alternative, die aber eine Off-label-Indikation darstellt [2]. Da die Therapie mit Fondaparinux bei normaler Nierenfunktion wesentlich einfacher durchzuführen ist, wurde bei unserem Patienten diese Therapieform gewählt. Trotzdem sanken die Thrombozyten weiter auf einen Wert von 9 G/l ab, einen für eine HIT untypisch tiefen Wert. Auch der HIT-Schnelltest war negativ. Bei fehlenden Blutungszeichen und klinisch gutem Allgemeinzustand gingen wir nochmals die erweiterte Differenzialdiagnose durch (Tab. 1). In diesem Rahmen führten wir eine erneute mikroskopische Differenzierung durch, welche ausgedehnte Thrombozytenaggregationen zeigte (Abb. 2 ) und die Diagnose einer Pseudothrombopenie ermöglichte. Die Pseudothrombopenie ist ein Phänomen, welches vor allem bei EDTA-Blut auftritt [3]. Es sollte im Gegensatz zu unserem Fall als Erstes ausgeschlossen werden, da damit eine Vielzahl an Abklärungen verhindert wird. Zwar hatte auch in unserem Fall das Labor schon initial auf einzelne Thrombozytenaggregate hingewiesen. Der Hinweis erschien jedoch nur im gedruckten Laborblatt, welches zu spät beachtet wurde.

Die Pseudothrombopenie hat eine Inzidenz von bis zu 2% bei hospitalisierten Patienten. Ausgelöst wird sie durch Antikörper, die gegen Gp-IIb/IIIa gerichtet sind. EDTA führt dabei zu einer Freilegung von Epitopen, die eine Bindung der Antikörper ermöglichen. Diese Antikörper haben keine klinische Relevanz und weisen auch nicht auf eine zugrunde liegende Erkrankung hin. Patienten mit Pseudothrombopenie haben typischerweise keine Blutungszeichen. Eine Messung der Thrombozyten aus dem Blut eines Zitratröhrchens zeigt praktisch immer den effektiven Wert der Thrombozyten,

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

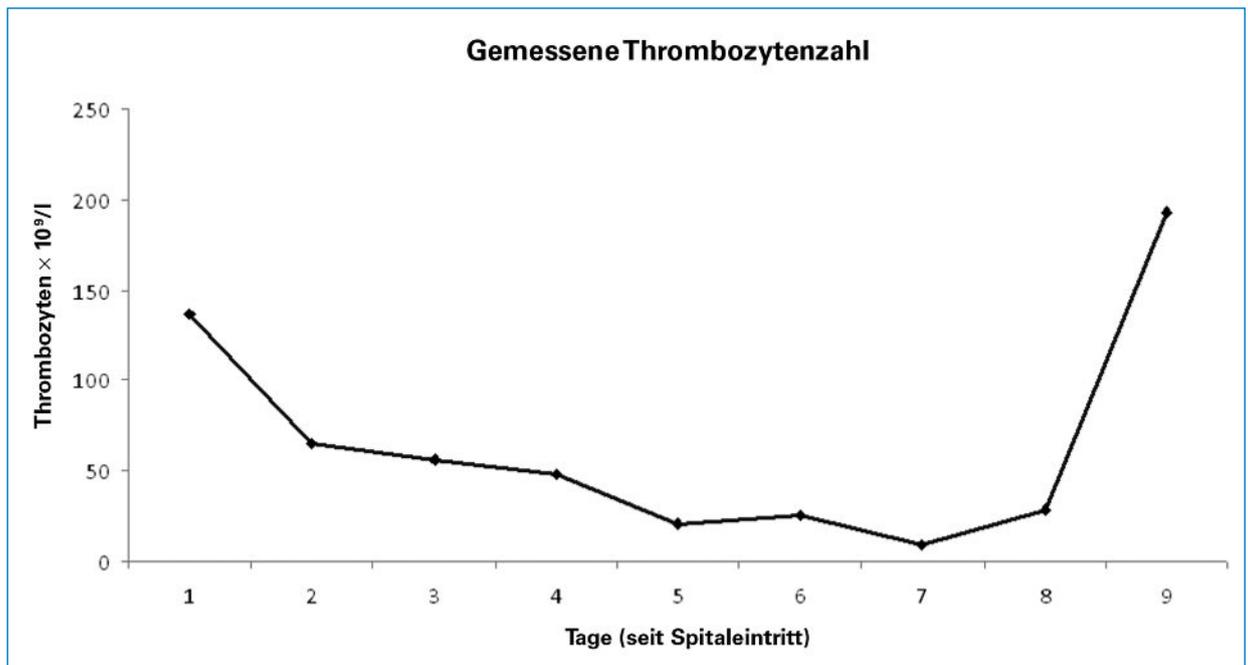


Abbildung 1
Thrombozytenmesswerte während der Hospitalisation.

Tabelle 1. Differenzialdiagnose der Thrombopenie.

Artifizielle Thrombopenie	Plättchenaggregate meist in EDTA Plättchen-Satellitismus Riesenplättchen
Verminderte Produktion	Hypo-/Aplasie der Megakaryozyten Erworbene ineffektive Thrombopoiese (z.B. MDS/Vitamin B ₁₂) Hereditäre Thrombopenien Störungen der thrombopoietischen Kontrolle (z.B. Thrombopoietinmangel)
Erhöhter Verbrauch	Autoimmune Prozesse (z.B. ITP, assoziiert mit Infektionen oder Autoimmunerkrankungen, HIT) Alloimmune Prozesse (neonatale Thrombozytopenie, posttransfusionelle Purpura) Gefäßmissbildungen (z.B. Kasabach-Merritt-Syndrom) Verschiedenes (z.B. DIC, Entzündungen)
Abnorme Verteilung	Milzpooling (z.B. bei Lebererkrankungen, Lymphomen) Hypothermie Verdünnung (z.B. bei Massentransfusionen)

Tabelle 2. 4T-Score zur klinischen Risikobeurteilung des Vorliegens einer Heparin-induzierten Thrombopenie.

	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Thrombozytopenie	Nadir 20–100 G/l oder >50% Abfall	Nadir 10–19 G/l oder 30–50% Abfall	Nadir <10 G/l oder <30% Abfall
Timing	Abfall nach 5–10 Tagen oder ≤1 Tag (Heparin-Exposition in den letzten 30 Tagen)	Abfall >10 Tage oder ≤1 Tag (Heparin-Exposition in den letzten 30–100 Tagen)	Abfall in ≤1 Tag und ohne Heparin-Exposition
Thrombose	Bewiesene neue Thromboembolie oder Hautnekrose	Zunahme, erneute oder klinisch vermutete Thrombose	Keine
Other causes	Keine andere Ursache	Mögliche andere Ursache	Sichere andere Ursache
Interpretation:			
≤3 Punkte	Geringe Wahrscheinlichkeit für HIT	Im Allgemeinen Weiterfahren mit Heparin	
4 und 5 Punkte	Mittlere Wahrscheinlichkeit für HIT	Im Ermessen der Arztes	
≥6 Punkte	Hohe Wahrscheinlichkeit für HIT	Stopp Heparin, alternative Behandlung	

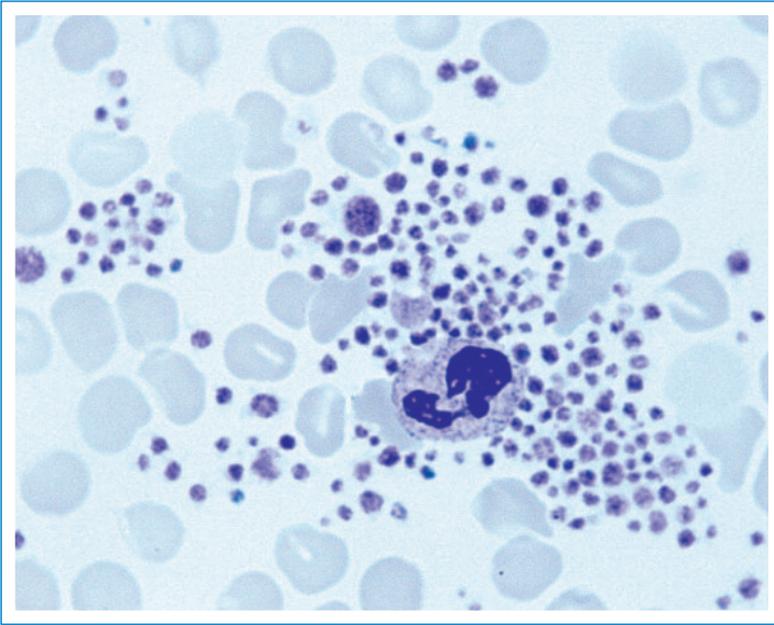


Abbildung 2
Thrombozytenaggregate und Satellitismus um neutrophilen Granulozyt.

obwohl auch hier in seltenen Fällen eine Aggregation beobachtet wurde. Da Pseudothrombopenien ohne klinische Konsequenzen bleiben (z.B. Blutungen), müssen keinerlei Massnahmen ergriffen werden, ausser dass die Thrombozytenmessungen im Verlauf nur noch in Zitratblut erfolgen sollten. Wie in unserem Fall kann aber die Aggregation unterschiedlich aktiv sein und damit die Thrombozytenzahlen stark schwanken. Obwohl das Phänomen keinem Krankheitsbild eindeutig zugeordnet

werden kann, gibt es Hinweise, dass Infektionen einen Einfluss haben könnten. Da die Grösse der Aggregate die der Leukozyten erreichen kann, werden diese von automatischen Analysegeräten zum Teil den Leukozyten zugerechnet. Eine weitere Differenzierung in Lymphozyten oder Granulozyten gelingt den Geräten nicht, so dass es zu einer Alarmmeldung kommt, die damit erstes Zeichen von Thrombozytenaggregaten sein kann.

Beim Thrombozyten-Satellitismus, einem Anlagern der Thrombozyten an neutrophile Granulozyten, spielt Gp-IIb/IIIa möglicherweise auch eine Rolle. Das Phänomen ist aber in seiner Entstehung nicht geklärt. Klinische Konsequenzen können auch daraus nicht gezogen werden.

Zusammenfassend gehört die mikroskopische Blutbildbeurteilung immer zur initialen Abklärung einer Thrombozytopenie.

Korrespondenz:

Dr. med. Rudolf Benz
Klinik für Innere Medizin
Kantonsspital Münsterlingen
CH-8596 Münsterlingen
rudolf.benz@stgag.ch

Literatur

- 1 Crowther MA, Cook DJ, Albert M, Williamson D, Meade M, Granton J, et al. The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients. *J. Crit Care.* 2010;25:287–93.
- 2 Warkentin TE. Agents for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24:755–75, ix.
- 3 Zandecki M, Genevieve F, Gerard J, Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I: platelets. *Int J Lab Hematol.* 2007;29:4–20.