

Congenitale trombocytopenie bij volwassenen

Annette van Zweeden, Pieter Bot, Yves Smets en Wim Terpstra

Trombocytopenie bij volwassenen is meestal verworven. Belangrijke oorzaken zijn medicatie, zwangerschap, infectie en auto-immuunziekten. Wij presenteren 2 patiënten, een 32-jarige en een 45-jarige man, bij wie op volwassen leeftijd een congenitale trombocytopenie ontdekt werd, veroorzaakt door een mutatie in het gen voor het syndroom van Wiskott-Aldrich. Deze congenitale trombocytopenie komt voor in verschillende vormen. Aanwijzingen voor de afwijking zijn chronische trombocytopenie, een belaste familieanamnese en bijkomende klinische kenmerken zoals eczeem en nierinsufficiëntie. Meting van de trombocytengrootte is behulpzaam bij de diagnostiek. Herkenning van congenitale trombocytopenie kan belangrijke klinische consequenties hebben.

Trombocytopenie wordt door huisartsen en specialisten regelmatig vastgesteld. Geïsoleerde trombocytopenie wordt meestal veroorzaakt door medicatie, infecties, zwangerschap, idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) of pseudotrombocytopenie. Toch kan het bij volwassen patiënten in zeldzame gevallen ook gaan om een congenitale trombocytopenie. Een verkeerde diagnose kan in dit geval leiden tot onnodige belastende therapieën en het niet herkennen van bijkomende problemen.¹ Ter illustratie hiervan presenteren wij 2 patiënten.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 32-jarige man, had sinds 4 weken hematurie. De huisarts constateerde een sterk verhoogde bloeddruk van 220/120 mmHg, waarna patiënt werd opgenomen. Laboratoriumonderzoek op dag 1 van opname toonde een ernstige nierinsufficiëntie (berekende klaring: 6 ml/min), een verhoogde IgA-waarde (5,1 g/l; referentiewaarde: 0,7-4,0), anemie (Hb: 3,8 mmol/l) en trombocytopenie (trombocytenaantal: $14 \times 10^9/l$).

Trombocytopenie wordt vaak gezien bij maligne hypertensie, maar deze trombocytopenie persisteerde nadat de bloeddruk goed was ingesteld. Morfologisch onderzoek van de bloeduitstrijk toonde kleine trombocyten zonder fragmentocyten. Bij opnieuw navragen bleek patiënt frequent bloedneuzen en eczeem gehad te hebben. Ook kwam trombocytopenie in de familie voor. Hierop werd genetisch onderzoek ingezet naar het syndroom van Wiskott-Aldrich.

Er werd een mutatie aangetoond van het gen voor wiskottaldrichsyndroom (WAS-gen), namelijk de variant C.173C>A in exon 2, waarbij het aminozuur proline op positie 58 in het eiwit is vervangen door histidine. Mutaties in het WAS-gen kunnen aanleiding geven tot 2 verschillende klinische beelden, het syndroom van Wiskott-Aldrich en X-gebonden trombocytopenie (tabel 1). Gezien

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis,
afd. Interne Geneeskunde, Amsterdam.

Drs. A. van Zweeden, aios interne geneeskunde
(thans: Academisch Medisch Centrum, Amsterdam);

drs. P. Bot, aios interne geneeskunde
(thans: aios cardiologie,

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam);

dr. Y. Smets, internist-nefroloog;

dr. W. Terpstra, internist-hematoloog.

Contactpersoon: drs. A. van Zweeden
(a.a.vanzweeden@amc.nl)

de leeftijd van patiënt en de relatief milde symptomen werd de diagnose 'X-gebonden trombocytopenie' gesteld. Hierbij pasten zijn eczeem en de nefropathie. In verband met de sterke verdenking op een X-gebonden trombocytopenie werd afgezien van een nierbiopt, vanwege de kans op bloedingen die dat met zich mee zou brengen.

Patiënt werd aangemeld voor niertransplantatie, hoewel de infectiegevoeligheid die bij mutaties in het WAS-gen beschreven is een extra risico vormt, naast het risico dat de benodigde immuunsuppressiva met zich meebrengen. Anamnestic waren er echter geen evidente aanwijzingen voor een verminderde immuunrespons. Inmiddels is een splenectomie verricht, waarna zijn trombocytenaantal normaliseerde.

Patiënt B, een 45-jarige man, werd verwezen met een trombocytopenie en een hemorragische diathese. Zijn trombocytopenie bestond al op 3-jarige leeftijd. Het trombocytenaantal steeg in het verleden na infusie van donortrombocyten; behandeling met glucocorticoïden hadden geen effect gehad. Zijn medische voorgeschiedenis vermeldde verder recidiverende luchtweginfecties en bronchiëctasieën, condylomata accuminata, eenzijdig gehoorverlies e causa ignota, uveïtis anterior, eczeem en eenmalig macroscopische hematurie. Uit de familieanamnese bleek dat aan vaderszijde hersenbloedingen waren opgetreden, bij de vader, twee ooms en een broer. Lichamelijk onderzoek toonde, behoudens petechiën, geen afwijkingen. Hij had een geïsoleerde trombocytopenie ($28 \times 10^9/l$). In verband met de verdenking op congenitale trombocytopenie werd een 'mean platelet volume'

TABEL 1 Verschillen tussen het syndroom van Wiskott-Aldrich en X-gebonden trombocytopenie²

aspect	syndroom van Wiskott-Aldrich	X-gebonden trombocytopenie
WAS-eiwit klinisch beeld	komt niet meer tot expressie microtrombocytopenie recidiverende infecties eczeem verhoogde kans op auto-immuunziekten, bloedingen en maligniteiten	productie verminderd heterogeen soms alleen trombocytopenie
prognose	slecht; overlijden op jongvolwassen leeftijd indien onbehandeld	goede overleving op de lange termijn ernstige complicaties bij een hoog percentage patiënten (bloedingen, infecties, auto-immuunafwijkingen, maligniteiten)

WAS = Wiskott-aldrichsyndroom.

TABEL 2 Aanwijzingen voor congenitale trombocytopenie⁴

aanwijzingen

belaste familieanamnese met trombocytopenie
geen respons van trombocytengetal op behandeling voor idiopathische trombocytopenische purpura, zoals intraveneus IgG, anti-D, glucocorticoïden, splenectomie en andere immuunsuppressiva, maar wel goede respons op trombocytentransfusies*
morfologische kenmerken, zoals abnormale trombocyteengrootheid, afwezigheid van α -granula, lichaampjes van Doehle (MYH9-genmutatie) of microcytose (X-gebonden trombocytopenie)
hemorragische diathese die niet in verhouding tot het trombocytenaantal staat
trombocytopenie bij de geboorte
geassocieerde afwijkingen, zoals afwezige radii, mentale retardatie, gehoorverlies, nierinsufficiëntie, cataract of leukemie
langdurig stabiele trombocytopenie

* Bij patiënten met het syndroom van Wiskott-Aldrich en digeorge-syndroom is een positief effect van zowel prednison als splenectomie beschreven.

(MPV) bepaald. Dit was 7,6 fl, een lage waarde (referentiewaarde: 7,0-11,0). De IgA-concentratie was verhoogd tot 6,13 g/l (referentiewaarde: 0,7-4), maar die van IgM en IgG waren niet afwijkend. Zijn nierfunctie was licht afwijkend, met een klaring van 76 ml/min, berekend volgens de 'Modification of diet in renal disease'(MDRD)-methode; het urinesediment was niet afwijkend.

De combinatie van trombocytopenie met een laag MPV en immunodeficiëntie paste bij een mutatie van het WAS-gen. Hierop werd genetisch onderzoek ingezet. Er werd een puntmutatie in het WAS-gen gevonden (allele 1:c.559+5G>A). Ook deze patiënt had dus een X-gebonden trombocytopenie. De eerder onbegrepen infecties, eczeem en uveïtis anterior konden hiermee worden verklaard. Mogelijk wezen zijn milde nierfunctiestoornis en hematurie op een beginnende IgA-nefropathie. De doofheid leek niet direct gerelateerd te zijn aan de genetische afwijking. De familieanamnese, met veel hersenbloedingen op jonge leeftijd, zou kunnen wijzen op bloedingen bij familieleden met X-gebonden trombocytopenie.

BESCHOUWING

AANWIJZINGEN VOOR CONGENITALE TROMBOCYTOPENIE

Deze ziektegeschiedenissen illustreren dat congenitale trombocytopenie soms op volwassen leeftijd ontdekt wordt. Herkennen van congenitale en verworven trombocytopenie is belangrijk om overbodige en mogelijk schadelijke therapieën te vermijden. Meestal wordt ernstige congenitale trombocytopenie al op zeer jonge leeftijd vastgesteld, maar soms pas bij een hemorragische

diathese op latere leeftijd. Een minderheid van de patiënten heeft nauwelijks een hemorragische diathese en wordt bij toeval gevonden.³

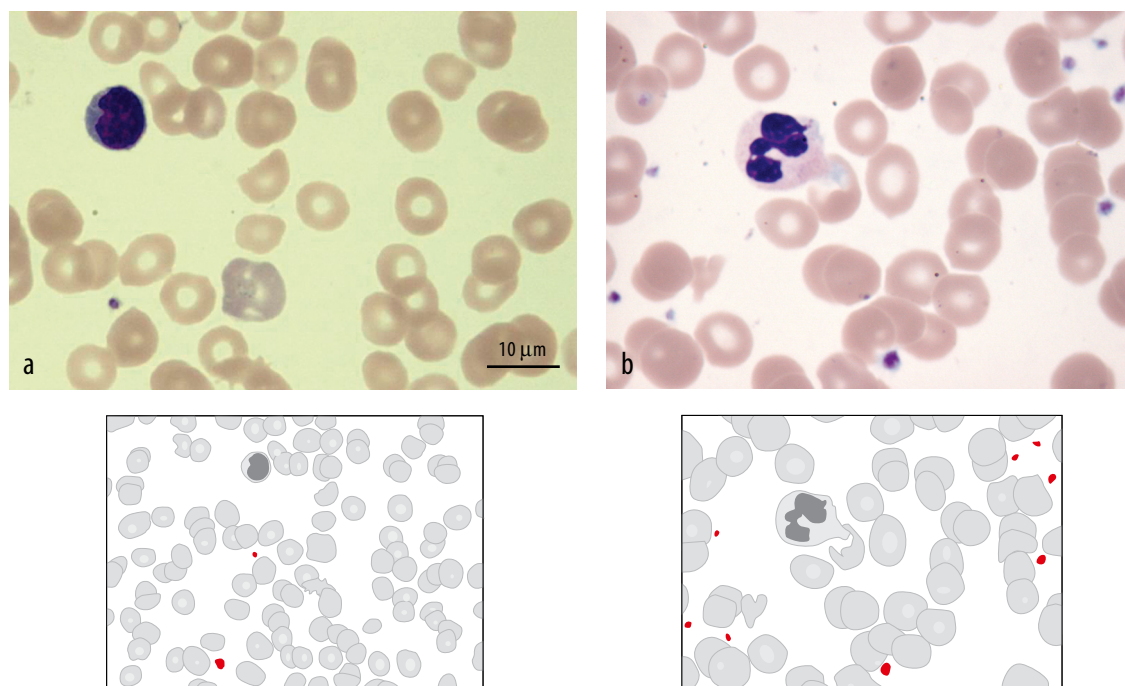
Aanwijzingen voor congenitale trombocytopenie zijn een belaste familieanamnese en het uitblijven van een respons op immuunsuppressie. Daarnaast zijn er vaak ook andere symptomen, zoals: anatomische afwijkingen, gehoorverlies, nierinsufficiëntie – in het bijzonder IgA-nefropathie –, eczeem, recidiverende infecties, trombocytopenie en een positieve familieanamnese voor leukemie.⁴ Mogelijk wordt de IgA-nefropathie bij patiënten met een defect *WAS*-gen geïnduceerd door abnormale glycosylering van IgA.^{2,5} Tabel 2 geeft een samenvatting van aanwijzingen voor congenitale trombocytopenie.

DIAGNOSTIEK

Er zijn veel vormen van congenitale trombocytopenie. Daarom zijn klinische kenmerken en de morfologie van het bloedbeeld onmisbaar voor de diagnose.³ De figuur toont de afwijkende vorm van de trombocyten van patiënt A in een bloeduitstrijkje, vergeleken met niet-afwijkende trombocyten. De trombocytengrootte (MPV) kan in het uitstrijkje worden gemeten met een analyzer. In tabel 3 staat een overzicht van de oorzaken van congenitale trombocytopenie, ingedeeld naar trombocytengrootte.

TABEL 3 Oorzaken van congenitale trombocytopenie, ingedeeld naar trombocytengrootte³

trombocytengrootte, uitgedrukt als 'mean platelet volume'; fl		
< 7 fl microtrombocyten	7-11 fl trombocyten	> 11fl macrotrombocyten
syndroom van Wiskott-Aldrich	familiaire trombocytopenie met predispositie voor acute myeloïde leukemie	myosine 'heavy chain' (<i>MYH9</i>)-gerelateerde aandoeningen may-heggin-anomalie fechtner-syndroom epstein-syndroom sebastian-syndroom mediterrane trombocytopenie
X-gebonden trombocytopenie	autosomaal dominante trombocytopenie (chromosoom 10) congenitale amegakaryocytaire trombocytopenie trombocytopenie met afwezige radii (TAR-syndroom)	bernard-soulier-syndroom velocardiofaciaal syndroom (syndroom van DiGeorge) <i>GATA1</i> mutatie



FIGUUR (a) Bloeduitstrijkpreparaat van patiënt A met relatief weinig trombocyten. De trombocyten hebben een laag 'mean platelet volume' (microtrombocyten). (b) Ter vergelijking een niet-afwijkend bloedbeeld (Giemsa-kleuring).

LEERPUNTEN

- Bij sommige patiënten wordt de diagnose ‘congenitale trombocytopenie’ voor het eerst gesteld op volwassen leeftijd.
- Aanwijzingen voor congenitale trombocytopenie bij volwassenen zijn een langer bestaande stabiele trombocytopenie, het ontbreken van een respons op immuunsuppressie, bijkomende symptomen en een belaste familieanamnese.
- Als men congenitale trombocytopenie ten onrechte aanziet voor verworven trombocytopenie, kan dat leiden tot onnodige, belastende behandelingen en het niet herkennen van bijkomende afwijkingen.

grootte. De waarschijnlijkheidsdiagnose dient te worden bevestigd met DNA-onderzoek. Bij onze patiënten werden mutaties in het WAS-gen vastgesteld.

PATHOFYSIOLOGIE

Het WAS-gen is gelegen op de korte arm van het X-chromosoom (Xp11.22). Mutaties in dit gen veroorzaken een afwijkende productie van het WAS-proteïne. Het WAS-proteïne is gelokaliseerd in het cytoplasma van hematopoïetische cellen en is betrokken bij glycosylering, signaaltransductie en de opbouw van het cytoskelet. Door de mutatie ontstaan structurele afwijkingen in de leukocyten, wat een verminderde immuunrespons tot gevolg heeft.⁶

Door de X-gebonden overerving zijn vrijwel alleen mannen aangedaan. Zoals gezegd onderscheidt men 2 klinische beelden, het syndroom van Wiskott-Aldrich en X-gebonden trombocytopenie (zie tabel 1). Deze congenitale syndromen zijn zeldzaam, met een incidentie van maximaal 1:100.000.²

THERAPIE

Een allogene stamceltransplantatie is geïndiceerd bij het fenotype ‘syndroom van Wiskott-Aldrich’ maar niet bij X-gebonden trombocytopenie. Soms is profylactische behandeling met antibiotica of met intraveneus toegevoerde immuunglobulinen nodig. Recent zijn positieve resultaten van genterapie beschreven voor patiënten met het fenotype ‘syndroom van Wiskott-Aldrich’.⁷ Daarnaast kan een splenectomie worden overwogen. Na splenectomie resulteert de verminderde afbraak van afwijkende trombocyten namelijk in een verbetering van het trombocytengenetal. Een nadelig effect van splenectomie is het verhoogde infectierisico; de afweging om tot deze ingreep over te gaan is dus een moeilijke.² Kortom, de behandeling van patiënten met X-gebonden trombocytopenie is vooral geïndividualiseerd en ondersteunend.⁸

In geval van hemorragische diathese kunnen hemostasebevorderende middelen – waaronder desmopressine, antifibrinolytica en recombinant factor VIIa –, lokale ingrepen en trombocytentransfusies worden overwogen bij alle vormen van congenitale trombocytopenie.

Dr. Anja Leyte, klinisch chemicus (Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam) hielp bij de diagnostiek en leverde de illustraties voor dit artikel.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 21 oktober 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A2634

[➤ Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Bader-Meunier B, Proulle V, Trichet C, et al. Misdiagnosis of chronic thrombocytopenia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:548-52.
- 2 Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(1 Suppl):84-90.
- 3 Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood.* 2004;103:390-8.
- 4 Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and Acquired Thrombocytopenia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program).* 2004;390-406.
- 5 Matsukura H, Kanegane H, Miya K, et al. IgA nephropathy associated with X-linked thrombocytopenia. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:e7-e12.
- 6 Calle Y, Chou H, Thrasher AJ, Jones GE. Wiskott-Aldrich syndrome protein and the cytoskeletal dynamics of dendritic cells. *J Pathol.* 2004;204:460-9.
- 7 Boztug K, Schmidt M, Schwarzer A, et al. *N Engl J Med.* 2010;363:1918-27.
- 8 Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: Clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood.* 2010;115:3231-8.