

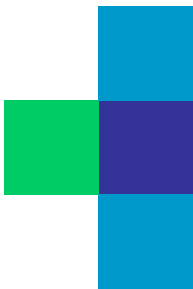
# Differentialdiagnose der Thrombopenie

**Dr. med. Valeska Brückl**

Medizinische Klinik 5

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Mackensen

**Universitätsklinikum  
Erlangen**



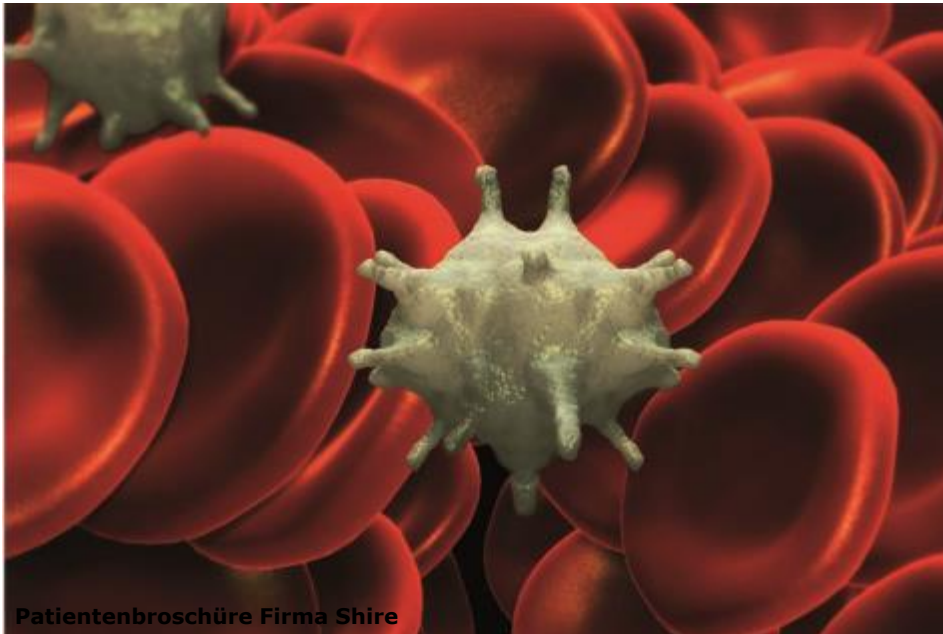
# Mögliche Interessenskonflikte

- Anstellung durch die Universität Erlangen
- Unterstützung bei Kongressteilnahmen:  
Amgen, Novartis, Roche Pharma
- Aktien, Firmenbeteiligungen:  
keine



# Thrombopenie

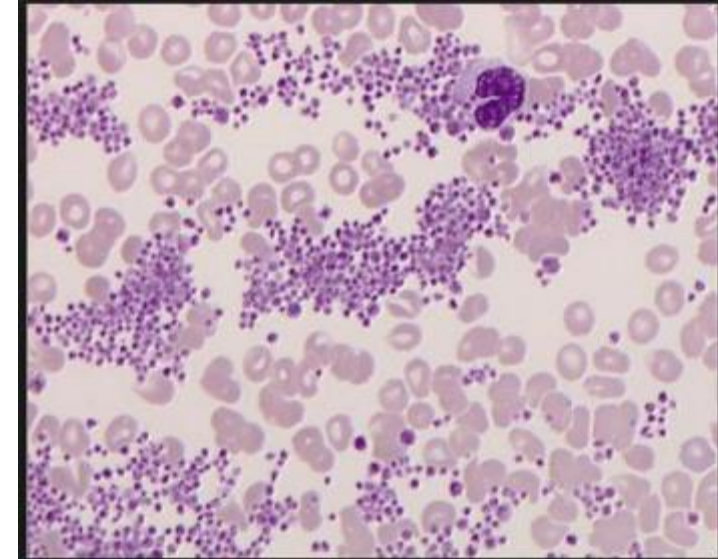
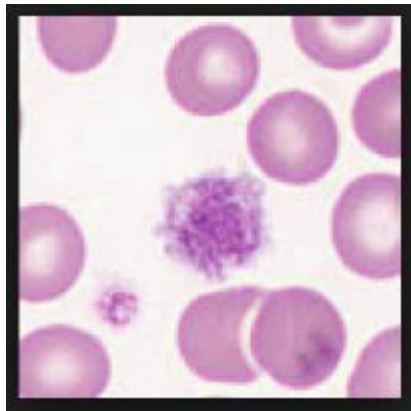
- Referenzwert Thrombozyten: 150-450/nl
- Patholog. Thrombopenie  $<100/nl$



Patientenbroschüre Firma Shire

# Falsche Thrombopenie

- Pseudothrombopenie  
Wdh.: Thrombozyten in Citrat!
- Riesenthrombozyten



Immer manuelles Diff-BB!

- Geronnenes Blut



**Blutungsrisiko deutlich steigend  
bei Thrombozyten < 20-30/nl**

Universitätsklinikum  
Erlangen



# Abklärung einer Thrombopenie

- Grundsätzlich: BB EDTA und Citrat, sowie manuelles Diff.-BB! Quick, PTT
- Anamnese: Blutungen? Infektionen? Medikamente? Alkohol? Schwangerschaft?
- Körperl. Untersuchung: Petechien, Hämatome, Lymphknoten, Leber-, Milzgröße



# Ursachen einer Thrombopoeseestörung

*Fehlende*

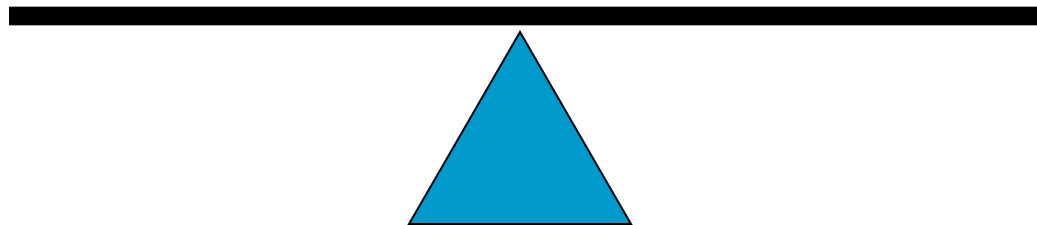
*Produktion:*

**Defekt oder Verdrängung im Knochenmark, Mangel an Wachstumsfaktoren**

*Gesteigerter*

*Verbrauch:*

**Erhöhter Bedarf, gesteigerte Abbaukinetik**



# Differentialdiagnose Thrombopenie

- Isolierte Thrombopenie?
- Weitere Auffälligkeiten im Blutbild (Anämie, Leukopenie, Leukozytose)?





# Differentialdiagnose Thrombopenie

- Isolierte Thrombopenie?
  - **Immunthrombozytopenie (ITP)**
  - Sekundäre ITP, z.B. **Medikamenten-induziert**, HIV, Hep C, SLE, CLL
  - **MDS** (meist jedoch weitere Zytopenien)
  
- Weitere Auffälligkeiten im Blutbild (Anämie, Leukopenie, Leukozytose)?



# Differentialdiagnose Thrombopenie

## ■ Isolierte Thrombopenie?

- Primäre Immunthrombozytopenie (ITP)
- Sekundäre ITP, z.B. Medikamenten-induziert, HIV, Hep C, SLE, CLL
- MDS (meist jedoch weitere Zytopenien)

## ■ **Weitere Auffälligkeiten im Blutbild** (Anämie, Leukopenie, Leukozytose)?

**-> *in der Regel KMP erforderlich***



# Differentialdiagnose Thrombopenie

## ■ **Isolierte Thrombopenie?**

- Immunthrombozytopenie (ITP)
- Sekundäre ITP, z.B. Medikamenten-induziert, HIV, Hep C, SLE, CLL
- MDS (meist jedoch weitere Zytopenien)

**-> *KMP bei Pat. über 60 Jahre***

## ■ Weitere Auffälligkeiten im Blutbild (Anämie, Leukopenie, Leukozytose)?

**-> *in der Regel KMP erforderlich***

# Produktionsstörung im Knochenmark

## ■ Verdrängung

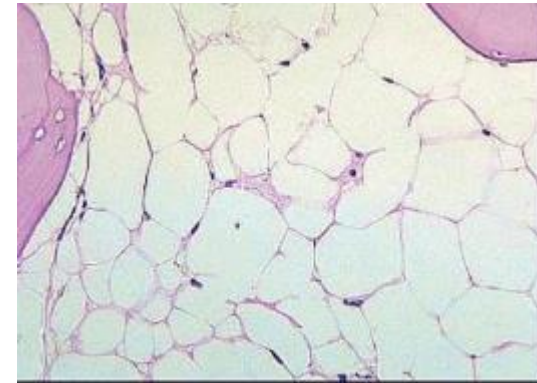
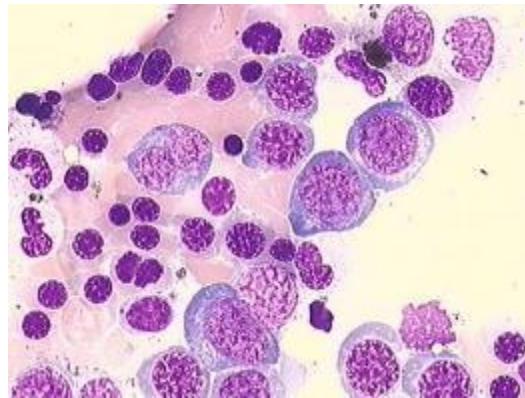
- Leukämie
- Lymphom
- Karzinose

## ■ Fehlende Produktion

- Aplastische Anämie
- Chemotherapie
- Knochenmarksfibrose

## ■ Ineffektive Produktion

- Myelodysplastisches Syndrom
- Vit B12/Folsäure Mangel



KMP

# Differentialdiagnose der isolierten Thrombopenie

- **Immunthrombozytopenie (ITP)**
- Sekundäre, z.B. Medikamenten-induzierte ITP
- Myelodysplastisches Syndrom (MDS), vorallem bei Pat. über 60 Jahre daran denken!



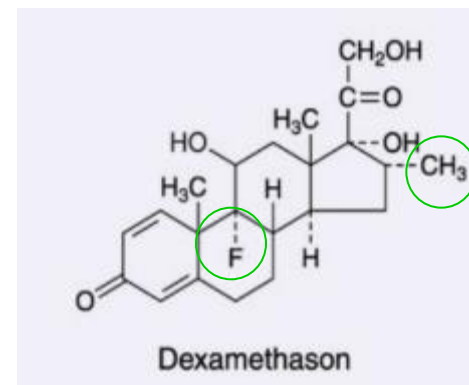
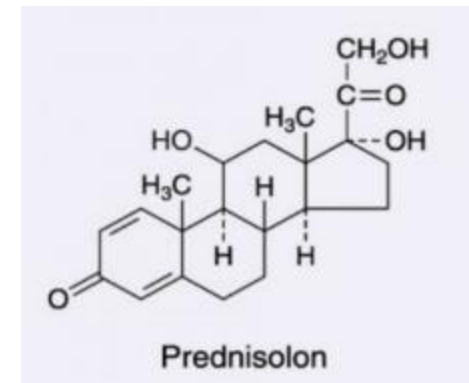
# Immunthrombozytopenie- ITP

- Ätiologie: Autoimmun-Ak gegen Thrombozyten
- Klinik: spontan, oft nach Infekten, Blutungszeichen
- Ausschlussdiagnose!
- Keine Ak-Bestimmung: unspezifisch, niedrig sensitiv
- Ansprechen auf Steroide, Immunglobuline:  
indirekter Diagnosebeweis

# Therapie ITP

## Etablierte Erstlinientherapien der ITP:

- Klassisch Prednisolon
  - 1mg/kgKG über 1-2 Wochen, danach in ausschleichender Dosierung über ca. 2-3 Monate
- Dexa-Stoß-Therapie
  - HD-Dexa : 40mg/d, d1-4, Zyklen 1-6 alle 2-4 Wo
- Rescue bei Nichtansprechen und Blutungen:
  - IVIG hochdosiert 1g/kg für 1-2 Tage



# Therapie

- Glucocorticoide führen in ca. 2/3 der Fälle zu einem Thrombozytenanstieg
- Ansprechen in der Regel nach 3-6 Tagen
- LZ-Ansprechen unter 30%





# Immunthrombozytopenie- ITP

## Ab Zweitlinie:

### ■ **Thrombopoetinrezeptor-Agonisten:**

- Eltrombopag (Revolade), 25-75mg/d p.o. oder
- Romiplostim (NPlate), 1-10 µg/kg s.c. wöchentl.
- ca. 60-90% Ansprechrate, 40-60% dauerhafte Response
- nach Absetzen der Therapie häufig Rebound d. Thrombopenie

(Bussel JB et al. Lancet 2009; Kuter DJ et al. Lancet 2008)

### ■ **Rituximab (CD 20- Ak):** off-label

- 1x wöchentl. 375mg/m<sup>2</sup>, Wo 1-4
- ca. 40-60% Ansprechrate, ca. 30% langfristige Response

(Godeau B et al. Blood 2008; Arnold DM et al. Ann Intern Med 2007)

# Indikation Splenektomie

## Chronische ITP

- bei ITP-Dauer >12 Monate = chronische ITP
  - Splenektomie möglich
  - Langzeitansprechrate ca. 60%
- Mortalität: 0,2-1%
- Cave: OPSI!
  - Impfung gegen Pneumokokken, Meningokokken und *Hämophilus influenzae*, mind. 2 Wochen vor Splenektomie

# Therapieindikation ITP

- Neudiagnose, insbesondere bei Blutungen u./o. Thrombozyten < 20-30/nl
- **Die Behandlung der ITP orientiert sich im wesentlichen an der klinischen Blutungsneigung!**



# Medikamenteninduzierte Thrombozytopenie

## wichtigste Differentialdiagnose der ITP!

### Auslösende Medikamente

#### Heparine (HIT II)

Chinin, Chinidin

Goldsalze

Linezolid, Rifampicin, Sulfonamide,  
Vancomycin

Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure

Cimetidin, Ranitidin

Paracetamol, Diclofenac, Ibuprofen

Chlorothiazid

- In der Regel **akuter Verlauf**
- Typischerweise 7-21Tage nach Beginn
- Meist Thrombozytenabfall unter 20/nl
- **Nach Absetzen** des Medikaments **rasche Erholung der Thrombozytenzahl** (ca. 5-6 HWZ d. Medikaments) =7-10 Tage

# HIT – Heparin induzierte Thrombopenien

## ■ HIT I:

- Dosis-abhängig
- Frühthrombozytopenie n. 1-4 Tagen
- Thrombozyten 100-150/nl
- selbstlimitierend nach 1-2 Tagen
- kein Heparin-Stopp

## ■ HIT II:

- Dosis-unabhängig
- **Spätthrombozytopenie n. 4-20 Tagen**
- **Thrombozytenabfall >50% d. Ausgangswertes**  
oder <100/nl, im Median 60/nl
- IgG Ak gegen Plättchenfaktor4-Heparin-Komplex
- **thromboembolische Komplikationen!**  
„white clot syndrome“  
bis 40 Tage n. Heparingabe

# HIT- Heparin-induzierte Thrombopenie

- Diagnose erfolgt primär klinisch!
- **sofortiger Heparin-Stopp!**
- **Umstellung der Antikoagulation:** z.B. Lepirudin, Danaparoid, Argatroban, Fondaparinux
- keine niedermolekularen Heparine, da Kreuzreaktivität!
- Diagnostik:
  - ELISA-Schnelltest (Ak gegen PF4-Heparin-Komplex)
  - HIPAA-Bestätigungs-Test  
(Nachweis heparininduzierter Plättchenaktivierung)

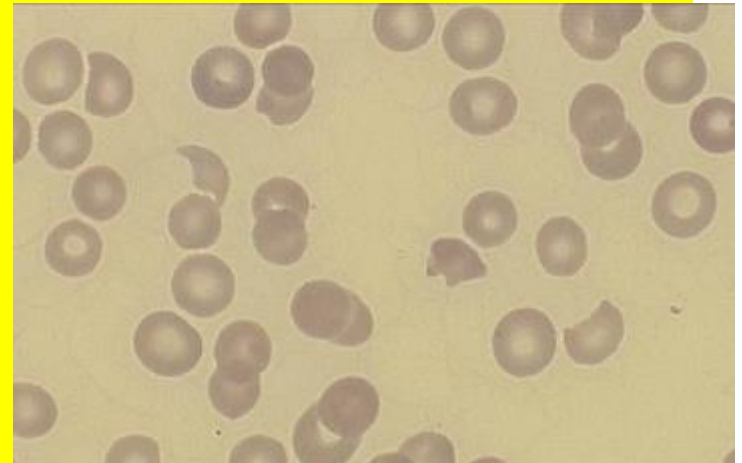


# Thrombotische Mikroangiopathien- ein hämatolog. Notfall

## ■ **TTP- Thrombotisch- thrombozytopenische Purpura**

## ■ HUS -hämolytisch urämisches Syndrom

- **Coombs-negative Hämolyse**
- **Fragmentozyten**
- **Thrombopenie**
- Ischämischer Endorganschaden
- Niereninsuffizienz
- Allgemeinsymptome, häufig neurologische Störungen



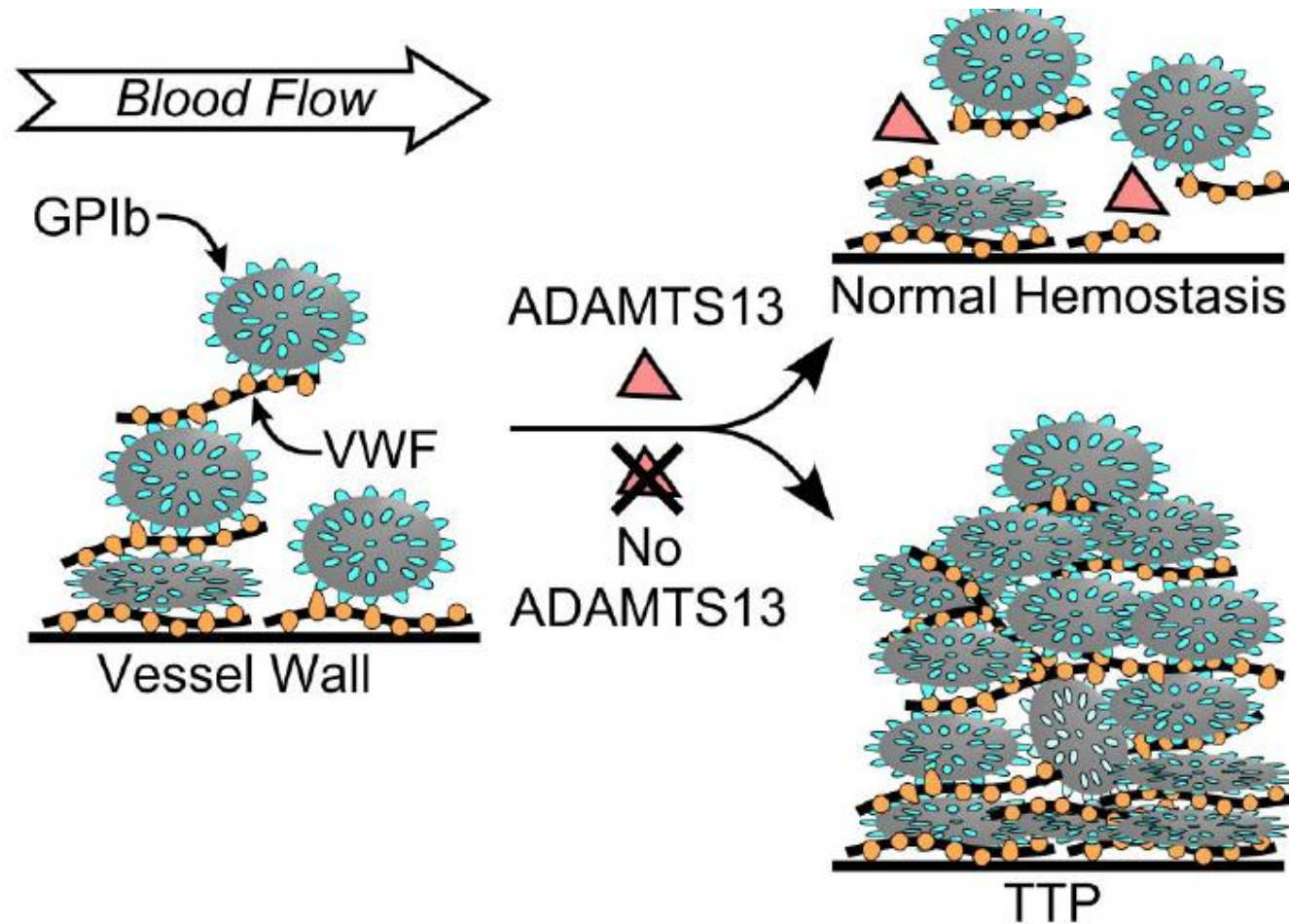
- **bei typischer TTP: Verminderung der vWF-cleaving Protease (=ADAMTS13) <10%**

→ Indikation zur **Notfall- Plasmapherese!**

→ Vorher Gewinnung von Citratplasma zur **ADAMTS13-**  
Bestimmung  
Universitätsklinikum  
Erlangen



# Pathophysiologie der TTP





# Blutungsrisiko bei Thrombopenie

- Risiko einer lebensbedrohlichen Blutung deutlich steigend ab Thrombozyten  $< 20/\text{nl}$
- Häufigste Todesursache: zerebrale Blutungen
- Blutungsrisiko abhängig von:
  - Ursache der Thrombopenie
  - Funktion der Thrombozyten (Medikamente: Aspirin)
  - Komorbidität mit Blutungsrisiko
- Lebensstil
- Alter des Patienten



# Therapeutische Thrombozytentransfusionen

## Absolut kontraindiziert

- mikroangiopathische Thrombopenie (TTP, HUS, HELLP)
- Heparin-induziert (HIT)

## Minimaler Effekt zu erwarten

- ITP
- disseminierte intravasale Gerinnung

## Thrombozytentransfusion indiziert

- MDS
- Leukämien, Lymphome, Myelome
- Aplastische Anämie (Zurückhaltung b. geplanter Allo SZT)
- Chemo-/Radiotherapie
- aktive Blutungen mit Thrombozyten  $< 50/\text{nl}$



# Prophylaktische Gabe von Thrombozyten

Provan D. et al. Blood 2010;115-;168-186

Situation	Thrombozyten indiziert
Chemotherapie	Thrombozyten <10-20 /nl
Kleiner chirurg. Eingriff, komplexe Zahnextraktion	Thrombozyten <50/nl
Großer chirurg. Eingriff, Periduralanästhesie	Thrombozyten <80/nl
Großer neurochirurgische Eingriff. Chirurg. Eingriff mit bek. Thrombozytendysfunktion	Thrombozyten <100/nl

# Zusammenfassung



# Thrombopenieabklärung für die Kitteltasche

- Ausschluss Pseudothrombopenie (Citrat!)
- Immer Diff-BB und Blutausstrich!
- Anamnese, körperl. Untersuchung
- Isolierte Thrombopenie: ITP, HIT, älterer Pat auch MDS
- Fragmentozyten, Hämolyse: TTP
- Patholog. Gerinnung: DIC
- Zusätzliche BB-Veränderungen (Anämie, Leukopenie, -zytose): KMP!



Differentialdiagnosen der Thrombopenie	Besonderheiten
ITP primär/sek. (z.B. Medikamente)	
Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT)	Thrombosen, HIT-Labordiagnostik
Infektionen	HIV, Hep B und C, CMV, EBV
Alkoholabusus, Lebererkrankungen	
Hämatolog. Systemerkrankungen	Leukämien, Lymphome, MDS, MPS
Milzpooling bei Splenomegalie	auch an M. Gaucher denken
Evans-Syndrom, z.B. bei CLL	Autoimmunhämolyse+ ITP
Posttransfusionelle Purpura	Kurz zurückliegende Bluttransfusionen
Schwangerschaftsassozierte Thrombopenie	Thrombozyten meist $>80/nl$
Schwerer Vitaminmangel	B12, Folsäure, Eisen
Autoimmunerkrankungen	SLE, RA, Antiphospholipidsyndrom, Autoimmunthyreoiditis, Autoimmunsyndrome
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)	Fragmentozyten, Hämolyse Hämatolog. Notfall!
DIC	Gerinnung alteriert

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!



- 73 jähriger Pat.
  - Seit 4-6 Wochen Belastungsdyspnoe
  - Inappetenz, Gewichtsverlust 4 kg
  - Brennen im Mundbereich und Zunge
- Labor:
  - **Hb 6,8 g/dl**
  - Hkt 19,3%
  - Erys 1,44 x 10<sup>6</sup>/mcl
  - **Leukozyten 2,69/nl**
  - **Thrombozyten 69/nl**





- **MCV 134 fl**
- **MCH 47,4 pg**
- Retis 16 Promille

## Hyperchrome makrozytäre Anämie

- LDH 1770 U/l
- Haptoglobin < 150 mg/l
- Bili 1,2 mg/dl

## Hämolyse

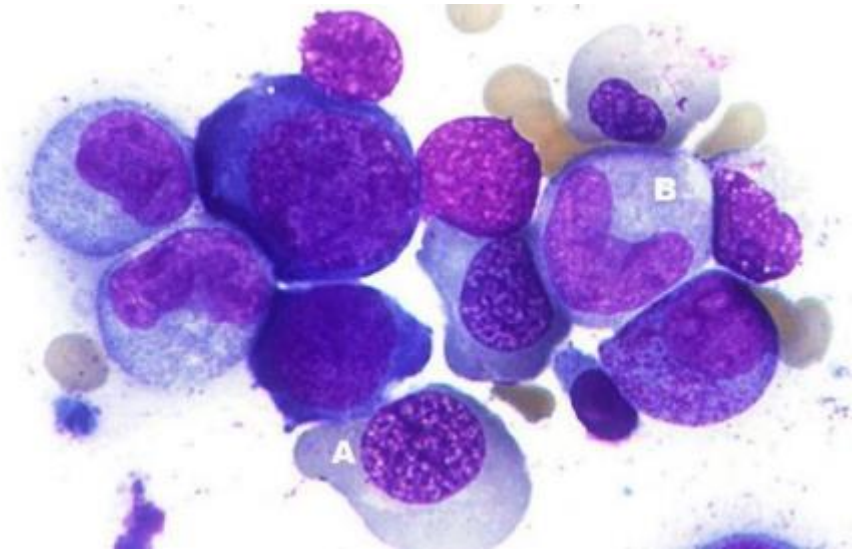
**Manuelles Diff-BB:** normale Verteilung, Polychromasie,  
**Makrozytose**



# Vitamin B12-Mangel

- **Vit. B12:**  
**77 pg/ml (200-1100)**

- **Gastro: Typ A-Gastritis**



- **KMP: Megaloblastäre Veränderungen, keine Dysplasien**

# Vitamin Substitution

- Vit B12-Substitution: 1000µg s.c. 2x/Wo für 3 Wo, danach 1x/Monat
- 5 d nach B12:
  - Hb 10,8 g/dl
  - Leuko 4,8/nl
  - Thrombos 145/nl
  - Retis 102 Promille
- 10 d nach B12:
  - Hb 13,3 g/dl
  - Leuko 8 /nl
  - Thrombo 282/nl
  - MCH 35
  - MCV 106

