

Differentialdiagnose der neonatalen Thrombozytopenie



Hannes Sallmon
Klinik für Neonatologie

Hämatologie Heute 2016
Berlin, 23.05.2016

hannes.sallmon@charite.de

Neonatale Thrombozytopenie: Bedeutung

- Selten bei gesunden Neugeborenen ($< 1\%$)
- Aber 20-35% aller Kinder auf Neo-ITS
- 70% aller ELBW-Frühgeborenen ($< 1,000$ g)
- Keine klare Beziehung zu Blutungsrisiko und Outcome (z.B. IVH)
- Aktuelle Behandlung: Transfusion, Trigger unklar
- Tpo-Mimetics in Diskussion für ausgewählte Patientengruppen

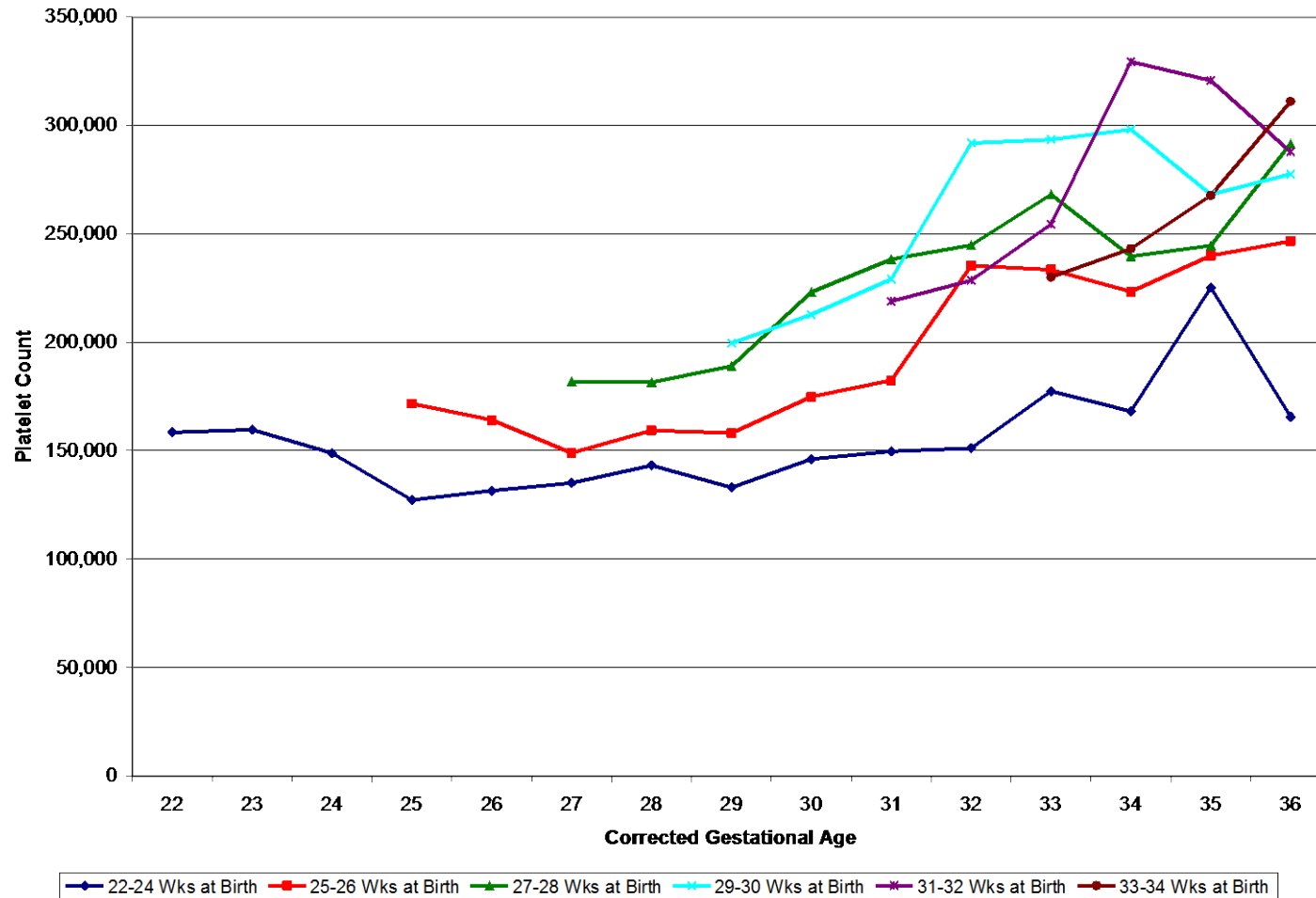


Sallmon H, Sola-Visner M, Curr Opin Pediatr 2011
Cremer M, et al., Semin Fetal Neonat Med 2016
Sallmon H, et al., J Perinatol 2010

Neonatale Thrombozytopenie: Definition

Klassisch: Thrombozyten $< 150/nl$; aber: ≤ 32 SSW: 5. Perzentile $104,2/nl$, > 32 SSW: 5. Perzentile $123,1/nl$

Wiedmeier SE, et al., J Perinatol 2009



Ferrer-Marin F, et al., Semin Hematol 2011

Besonderheiten der neonatalen Megakaryo- und Thrombopoese I

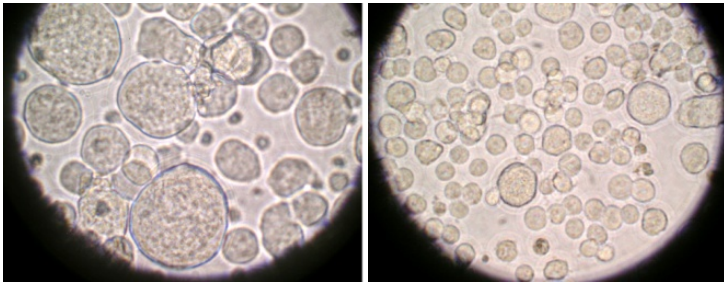
	Erwachsene	Neonaten
Tpo Konzentrationen	Sehr hoch bei hyporegenerativen Thrombopenien	Niedriger in Neonaten (v.a.SGA)
Megakaryozyten-vorläufer	Selten im Blut Bilden kleine Kolonien (CFUs) Wenig Tpo-sensibel	Häufig im Blut Bilden große Kolonien (CFUs) Mehr Tpo-sensibel
Megakaryozyten	Groß Hohe Ploidität	klein Niedrige Ploidität
rTpo-Effekte	Stimuliert MK-Polyploidisation	Inhibiert MK-Polyploidisation



Neonaten fahren Thrombozytenproduktion „auf Anschlag“, daher weniger kompensatorische Kapazität und erhöhtes Thrombozytopenierisiko

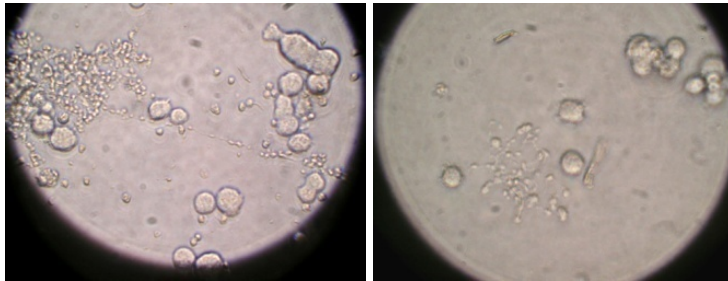
Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R; Semin Perinatol 2009
 Dame C; Acta Paediatr Suppl 2002

Besonderheiten der neonatalen Megakaryo- und Thrombopoese II



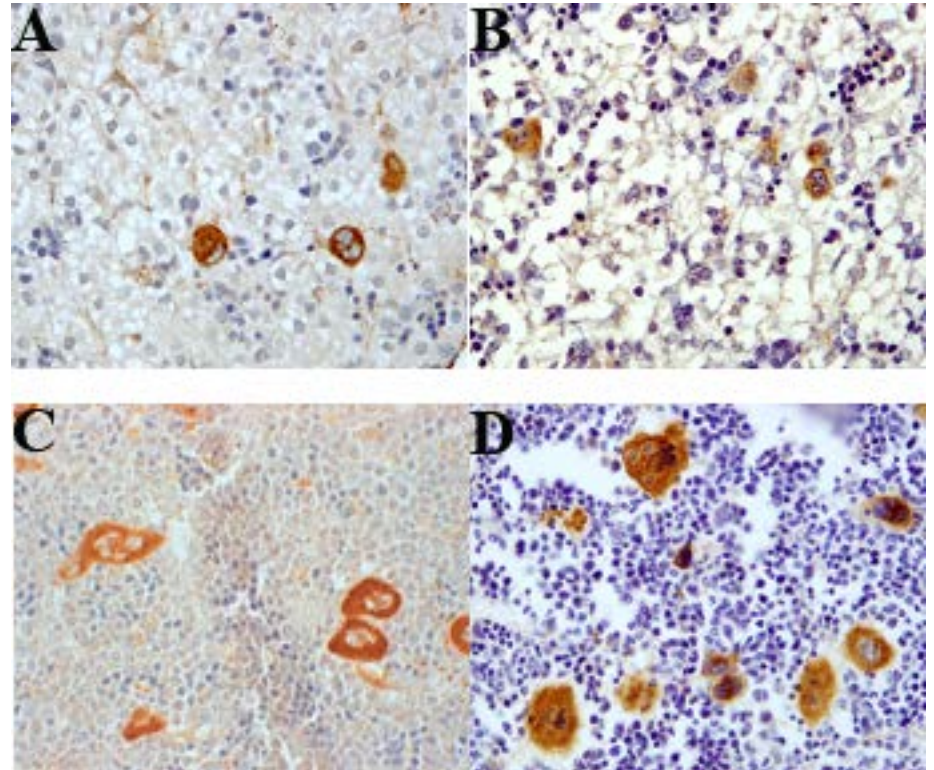
PB (40X)

CB (40X)



PB (20X)

CB (40X)



Unpublished

Hu Z, et al., Neonatology 2010

Neonatale Thrombozytopenie: Mechanismen

- Erhöhter intravaskulärer Verbrauch (z.B. Sepsis, NAIT, Thrombose)
- Verminderte Produktion (z.B. Plazentainsuffizienz, CAMT)
- Extravaskulärer Verbrauch (z.B. Blutung, extrakorporaler Kreislauf/ECMO, Austauschtransfusion)
- Kombination dieser Mechanismen

Neonatale Thrombozytopenie: Anamnese

- Perinatale Faktoren:
 - Präeklampsie, Eklampsie, IUGR, Gestationsdiabetes, Plazentainsuffizienz
 - Infektionen (pränatal, perinatal, TORCH)
 - Gestationsalter, ggf. Frühgeburtlichkeitsgrund, perinatale Blutungen,
- Thrombozytopenie in der Familie, bei der Mutter (ITP, SLE)
- Thrombozytopenie bei vorausgegangenen Schwangerschaften (NAIT)
- Medikamente (Heparin)
- **Zeitpunkt des Auftretens der Thrombozytopenie (< 72h vs. >72h)**

Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, Bühner C, Dame C; Semin Fetal Neonatol Med, 2016

Neonatale Thrombozytopenie: Untersuchung

Kind „gesund“ und/oder reif?



Besondere Stigmata?



TAR-Syndrom

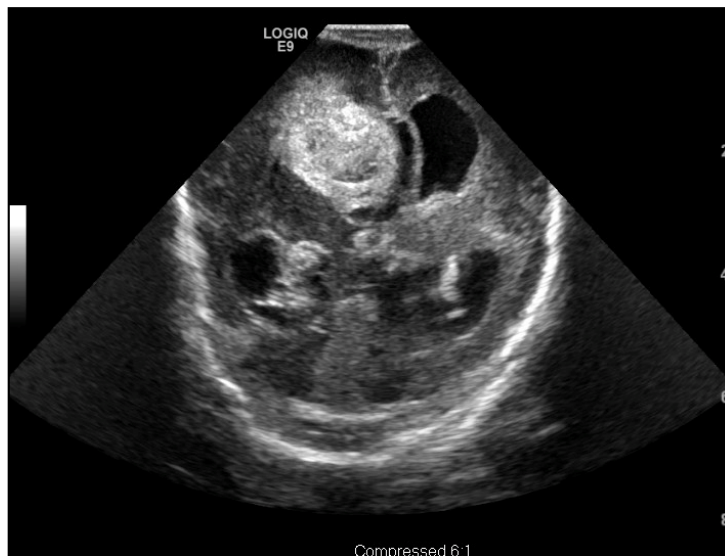
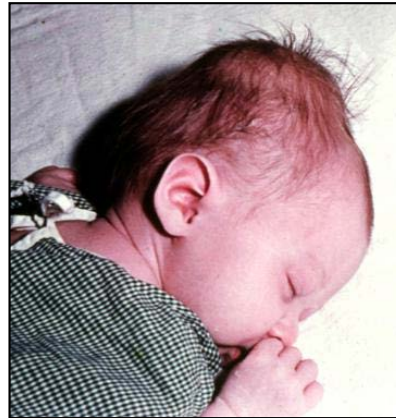


Kasabach-Merritt-Syndrom



Trisomie 18

Neonatale Thrombozytopenie: Untersuchung



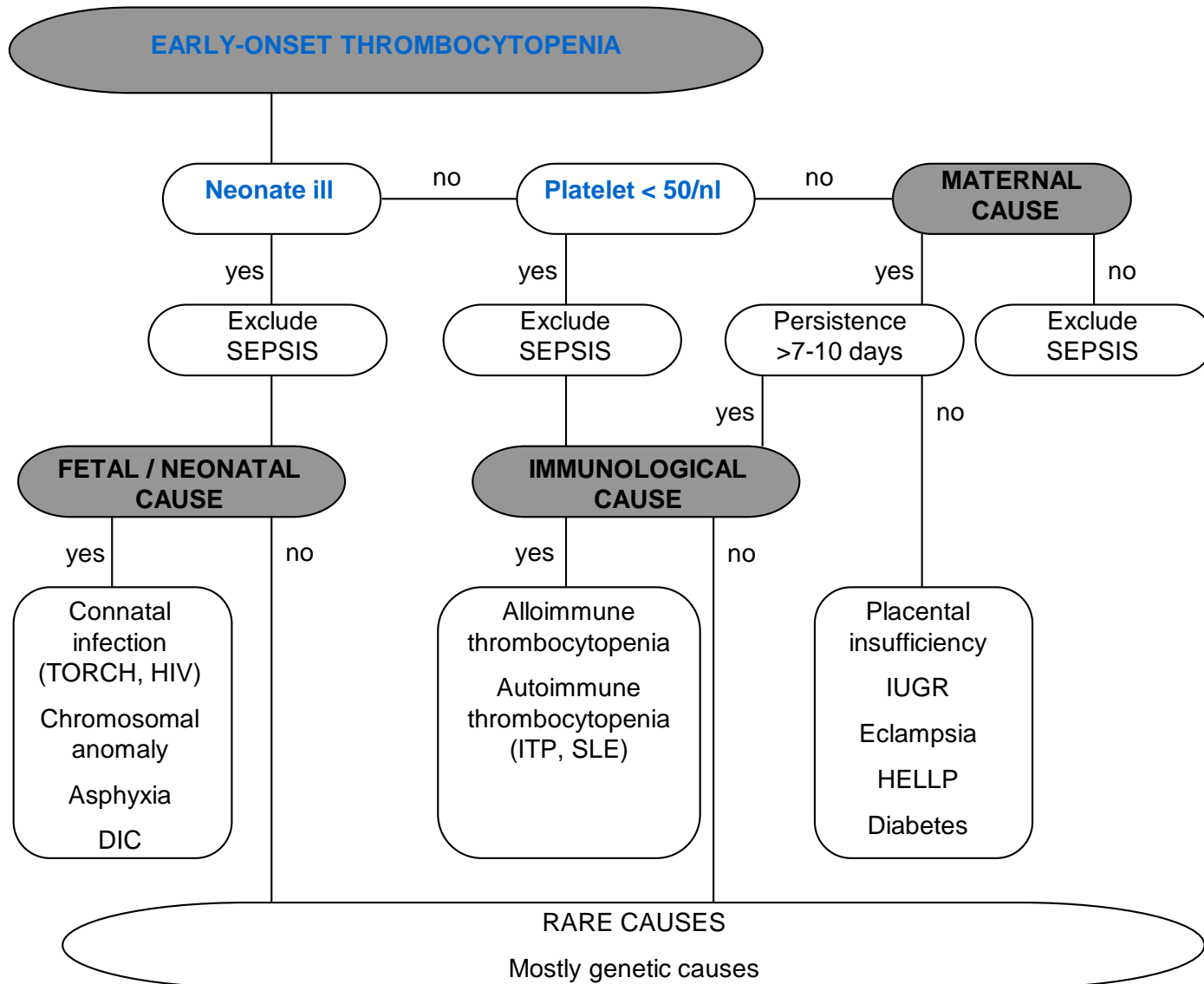
Neonatale Thrombozytopenie: Differentialdiagnose

Einteilung nach Zeitpunkt des Auftretens, klinischem Zustand und Schwere der Thrombozytopenie

Zeitpunkt des Auftretens	Klinischer Zustand	Schwere der Thrombozytopenie	Wahrscheinliche Diagnosen
Early-onset (< 72 h)	“Krank”	variabel	Perinatale Infektionen (bakteriell, viral) Congenitale Infektionen (TORCH) Perinatale Asphyxie
	“Nicht krank”	Leicht bis moderat	Chronische intrauterine Hypoxie (Präeklampsie, Diabetes, IUGR) Autoimmun Genetische Erkrankungen Thrombose
		schwer	Alloimmun Autoimmun Genetische Erkrankungen
Late-onset (> 72h)	“Krank”	Variabel	Sepsis (Bakterien, Viren, Pilze) Nekrotisierende Enterokolitis Stoffwechseldefekte
	“Nicht Krank”	Variabel	Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie Thrombose (V. renalis)

Sallmon H, Sola-Visner M: Gerinnungsstörungen;
in Hansmann G: Neugeborenennotfälle, Schattauer 2016

Early-onset Thrombozytopenie: Differentialdiagnostik



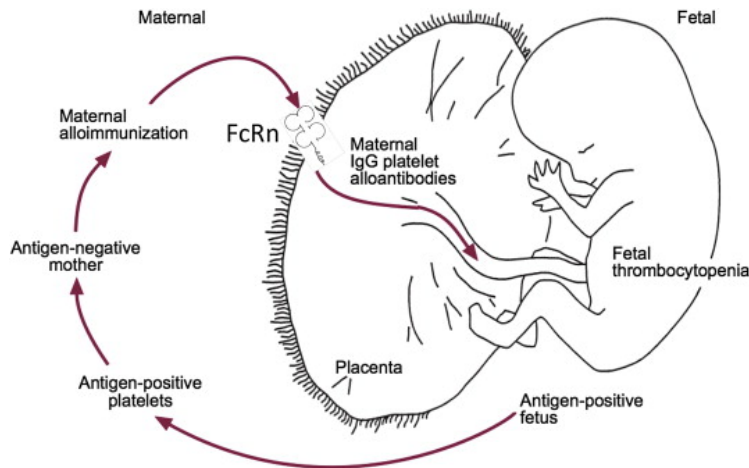
Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, Bühner C, Dame C; Semin Fetal Neonatol Med, 2016

Sonderfall: Auto- und Alloimmunthrombozytopenie

Autoimmun: Mütterliche Thrombozytopenie (ITP, SLE);

Cave: Z.n. Splenektomie

Alloimmun: Immunisierung gegen paternales Antigen (HPA-1a, >80%; HPA-5b <18%; HPA-4; u.a.)



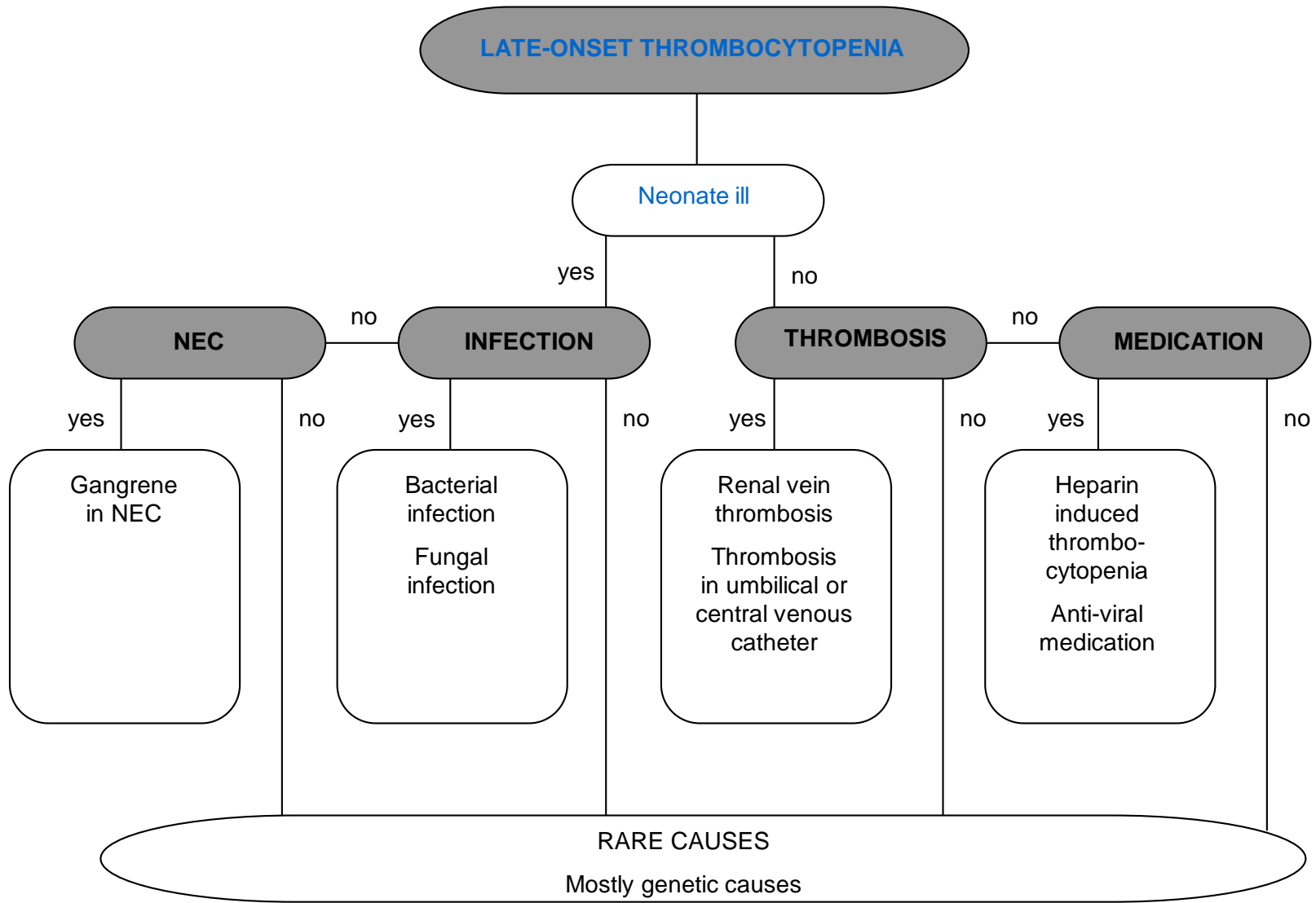
Therapie pränatal: ggf.
Chordocentese, ggf. pränatale
Therapie mittels intrauteriner
Transfusion, IVIG, Steroiden
(kontrovers)

Diagnostik: Mütterlicher AK-
Nachweis (z.B. MAIPA), ggf.
Genotypisierung Eltern, ggf. wdh.

Symptomatik: 20 – 30% IVH, 50%
bereits pränatal.

Therapie neonatal: AG-negative TK (nur
wenn nicht verfügbar: HPA-unausgewählte),
HLA-unausgewählte
Fremdspenderthrombozyten transfundieren,
bestrahlt, leukozytendepletiert (Kiefel, Blood
2006), IVIG

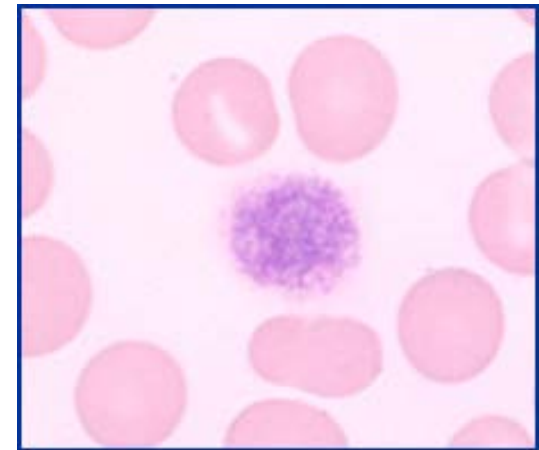
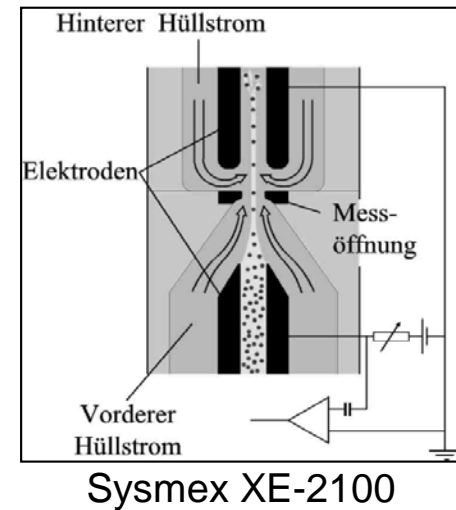
Late-onset Thrombozytopenie: Differentialdiagnostik



Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, Bühner C, Dame C; Semin Fetal Neonatol Med, 2016

Neonatale Thrombozytopenie: Immature Platelet Fraction

- unreife Thrombozyten
 - RNA-Nachweis („retikuliert“)
 - automatisierte, fluoreszenzbasierte Durchflußzytometrie
-
- IPF bei gesunden Erwachsenen: 2 %
(Takami *et al.*, 2007)
 - IPF bei gesunden Kindern: 2,7 %
(Strauss *et al.*, 2010)
 - IPF bei nicht-trombozytopenen Neonaten: 4,1 % (Cremer *et al.*, 2010)



Neonatale Thrombozytopenie: Immature Platelet Fraction

- schnelle und verlässliche Beurteilung der Thrombozytopoiese bei neonataler Thrombozytopenie
- Einschätzung von Mechanismus und Verlauf der Thrombozytopenie
- IPF%-Wert als prädiktiver Marker für Absturz der Thrombozytenzahl um $> 50/\text{nl}$ in 2 aufeinanderfolgenden Tagen innerhalb der ersten Lebenswoche
- Reduktion von unnötigen Transfusionen
- Reduktion aufwendiger und belastender KM-Untersuchungen

Cremer M, et al., Br. J Haematol 2009
Cremer M, et al., Thromb Haemost 2010
Cremer M, et al., J Perinatol 2013

Besonderes Problem: Persistierende Thrombozytopenie (> 14 d):

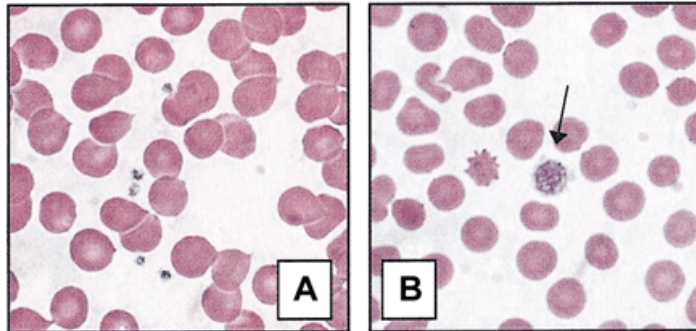
- Lebererkrankungen
- Stoffwechseldefekte
- genetische Erkrankungen
- maligne Erkrankungen
- andere seltene Ursachen



Wie weiter?

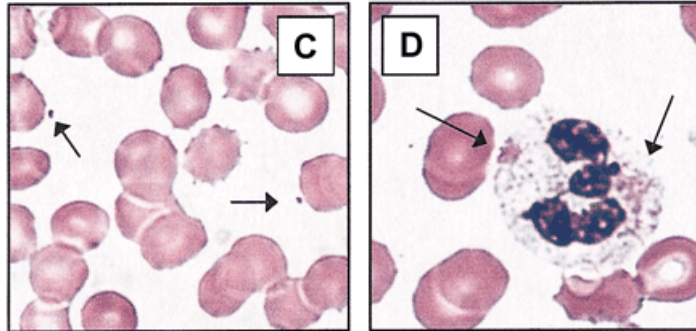
Neonatale Thrombozytopenie: KM- und Blutausstrich (MPV)

Normal



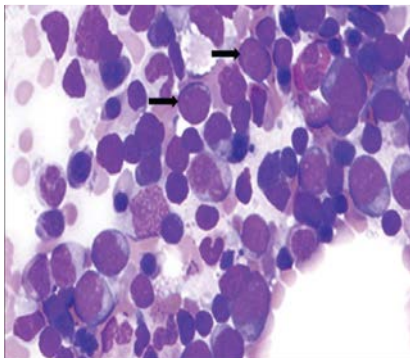
Macrothrombocytopenie (z.B. MYH9, Bernard-Soulier-Syndrom, grey-platelet Syndrom)

Microthrombocytopenie (z.B. WAS, X-linked thrombocytopenia)

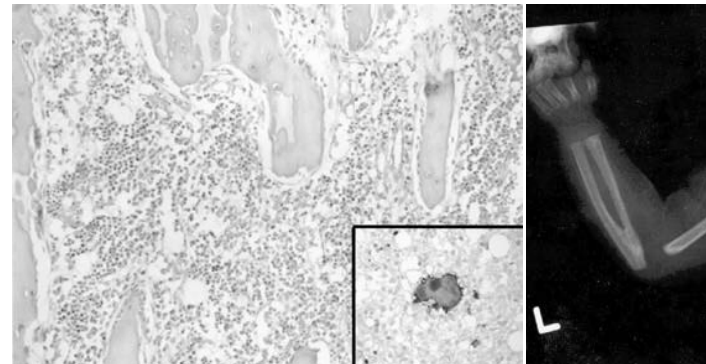


May-Hegglin-Anomalie mit Macrothrombozytopenie und Döhle-Körpern

(Drachman, Blood 2004)

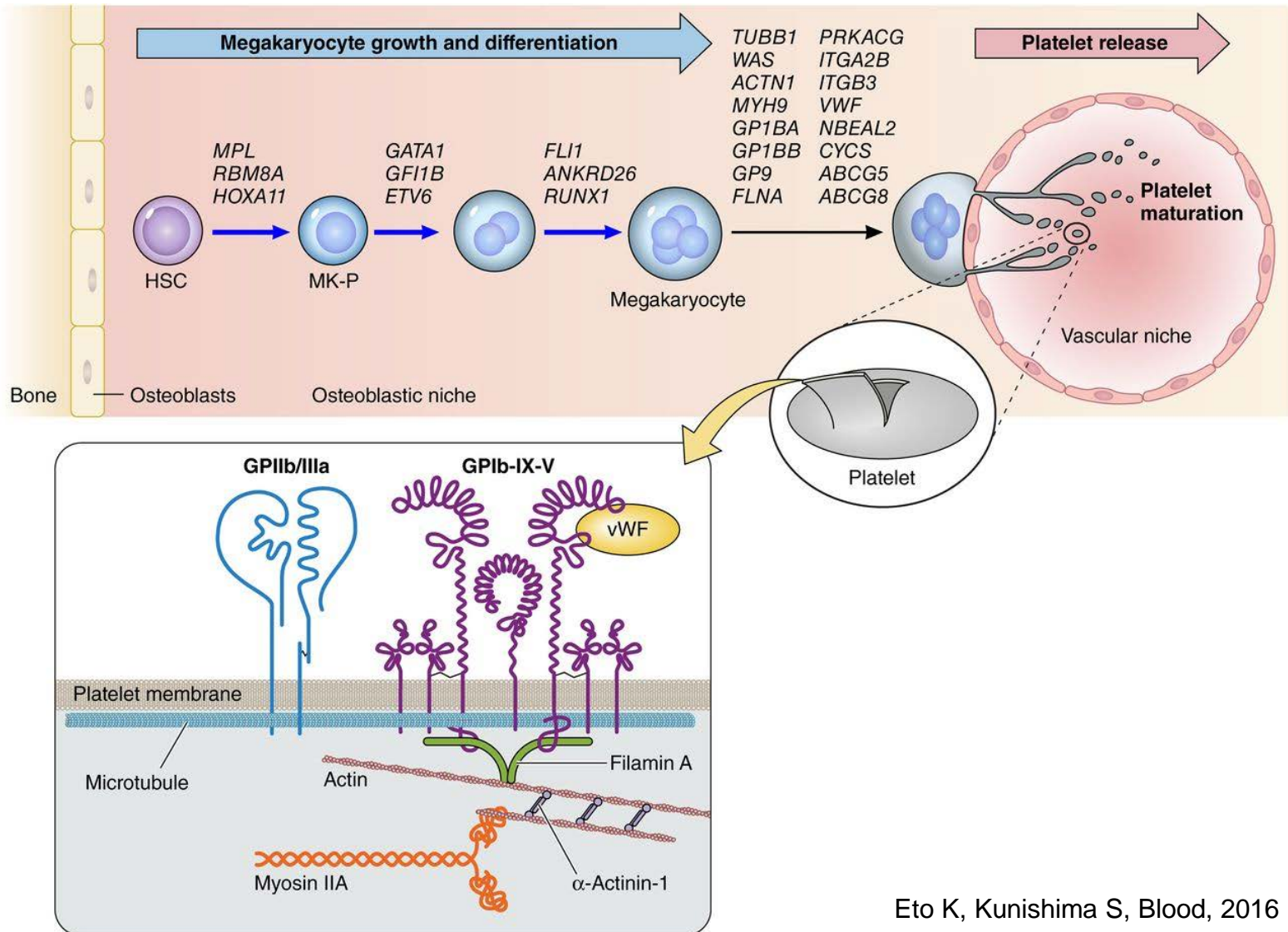


KM-Aspirat
Lymphoblastische Leukämie



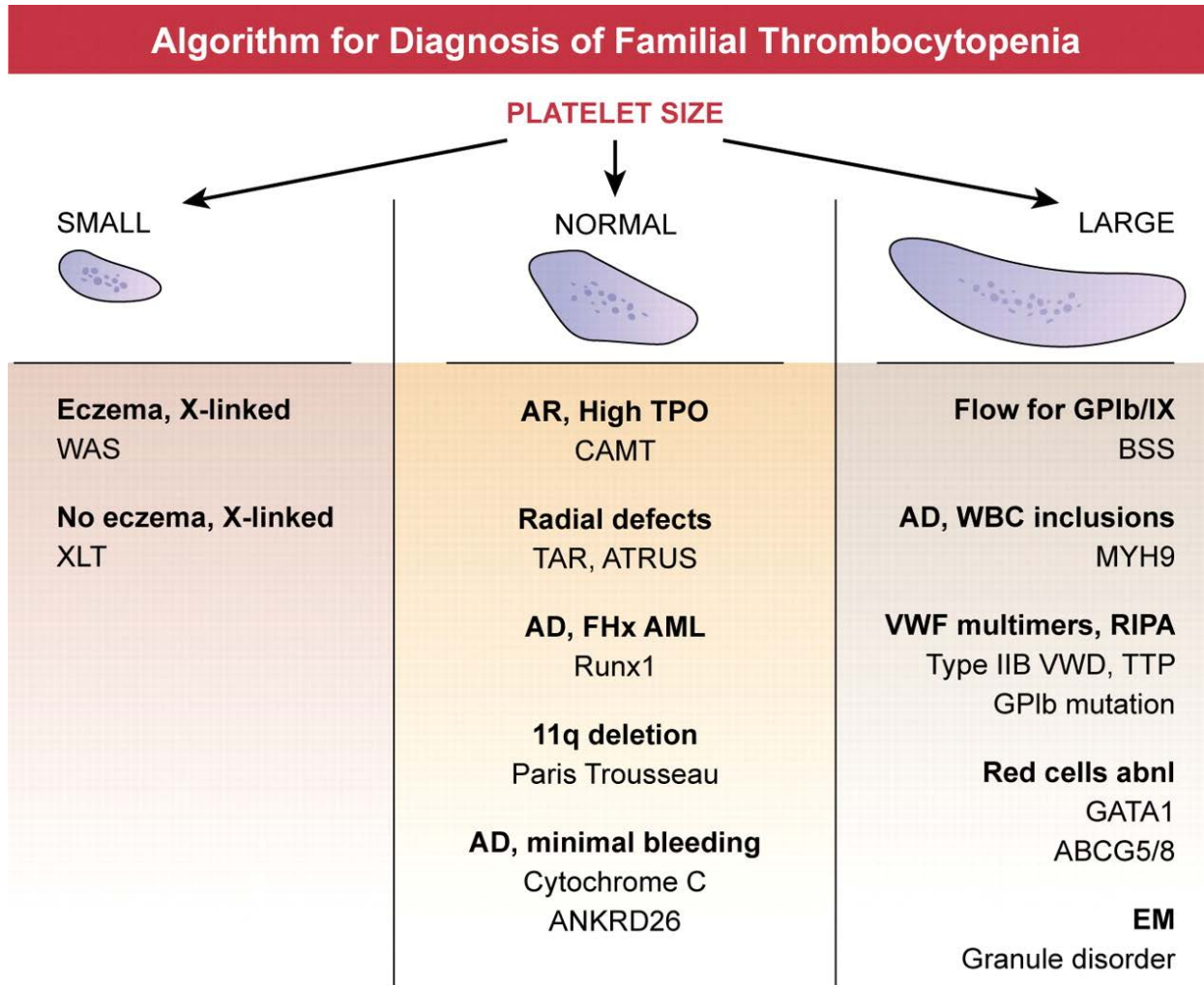
KM-Biopsie (CD61)
ATRUS
(Sola, J Perinatol 2004)

Bekannte Gendefekte bei Thrombozytopenien

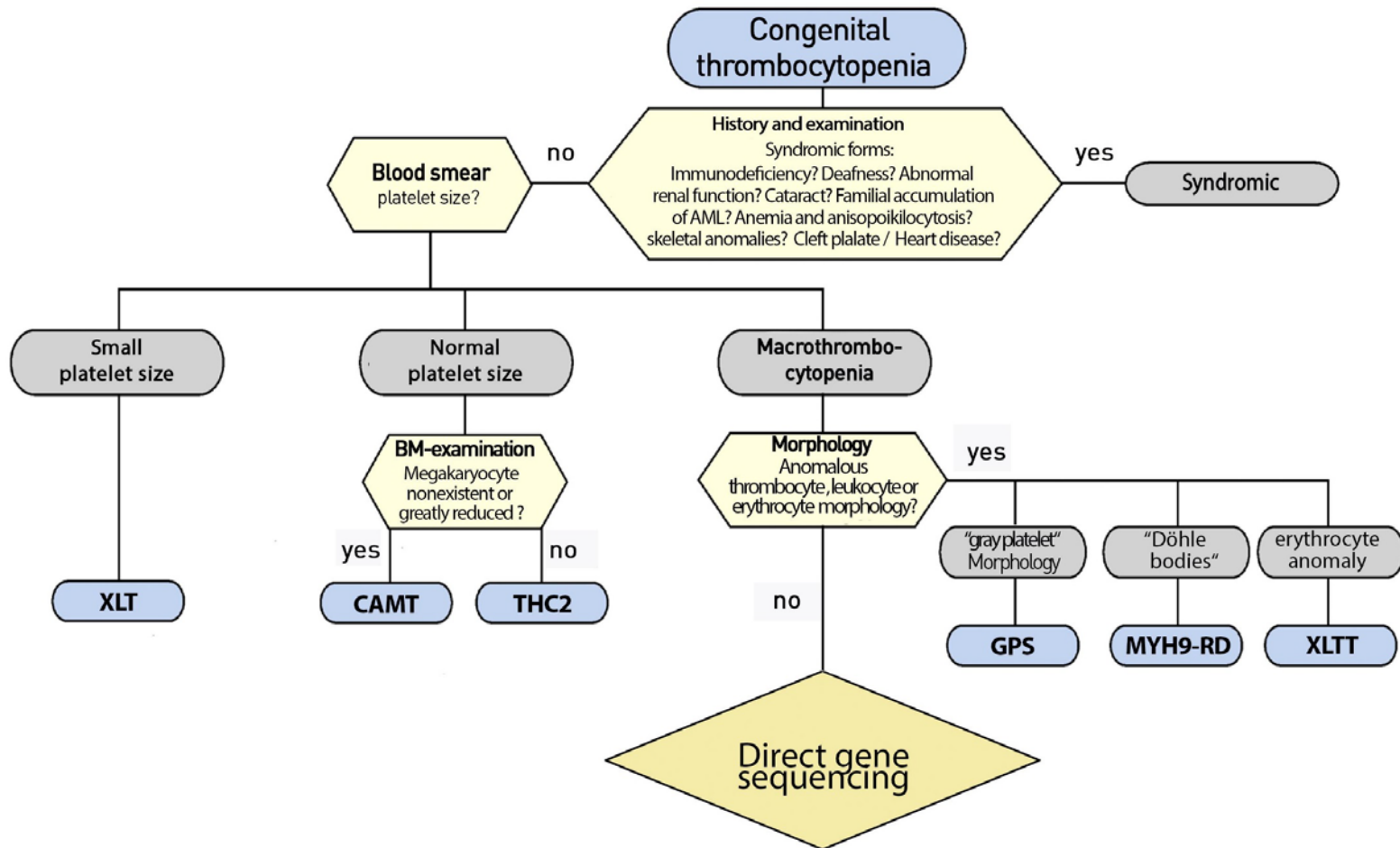


Eto K, Kunishima S, Blood, 2016

Persistierende Thrombozytopenie: Differentialdiagnostik



Persistierende Thrombozytopenie: Differentialdiagnostik



Balduini et al. Haematologica 1988

Bekannte Gendefekte bei Thrombozytopenien

Disease	OMIM	Inheritance	Gene	Platelet features	Clinical features
Defects in megakaryocyte lineage commitment and differentiation					
Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia	60449	AR	MPL	Reduced megakaryocytes	Progression to bone marrow failure
Thrombocytopenia with absent radii	27400	AR	RBM8A	Platelet count increases with age	Radial aplasia
Radio-ulnar synostosis with congenital thrombocytopenia	60543	AD	HOXA11	Reduced megakaryocytes	Radio-ulnar synostosis Progression to bone marrow failure
Defects in megakaryocyte maturation					
X-linked macrothrombocytopenia with thalassemia	30036	X	GATA1	Large platelets Decreased α -granules Micromegakaryocytes Megakaryocyte emperipolesis	Dyserythropoietic anemia/hemolytic anemia with decreased β -globin synthesis Cryptorchidism
GFI1b-related thrombocytopenia	18790	AD	GFI1B	Large platelets Decreased α -granules	
ETV6-related thrombocytopenia	na	AD	ETV6		Predisposition to hematological malignancy
Paris-Trousseau/Jacobsen syndrome	18802	AD	11q23del (FLI1)	Large platelets Giant platelet α -granules Micromegakaryocytes	Mental retardation, facial dysmorphism, clinodactyly
Abnormal TPO/MPL signaling due to MAPK/ERK overactivation					
ANKRD26-related thrombocytopenia	18800	AD	ANKRD26		Predisposition to hematological malignancy
Megakaryocyte maturation and polyploidization defects					
Platelet disorder, familial, with associated myeloid malignancy	60139	AD	RUNX1	Secretion defect	Predisposition to myelodysplastic syndrome and leukemia
Defects in platelet release					
Microtubule abnormalities					
TUBB1-related macrothrombocytopenia	61311	AD	TUBB1	Large and round platelets Abnormal megakaryocyte/platelet microtubule organization	
Abnormal actin cytoskeletal organization					
Wiskott-Aldrich syndrome	30100	X	WAS	Small platelets	Immunodeficiency, autoimmunity, hematologic malignancies
X-linked thrombocytopenia	31390	X	WAS	Small platelets	Mild form of WAS
ACTN1-related macrothrombocytopenia	61519	AD	ACTN1	Large platelets Platelet anisocytosis	

Eto K, Kunishima S, Blood, 2016

Defects in Rho-ROCK-myosin IIA pathway						
<i>MYH9</i> disorders/ <i>MYH9</i> -related disease		AD	<i>MYH9</i>	Large platelets	Granulocyte inclusion bodies Nephritis, sensorineural deafness, cataract	
May-Hegglin anomaly	155100					
Sebastian syndrome	605249					
Fechtner syndrome	153640					
Epstein syndrome	153650					
Defects in GPIIb-filamin A-actin linkage						
Homozygous Bernard-Soulier syndrome	231200	AR	<i>GP1BA</i> <i>GP1BB</i> <i>GP9</i>	Large platelets Absent GPIb/IX expression Absent Ristocetin-induced platelet agglutination	Severe bleeding tendency	
Heterozygous Bernard-Soulier syndrome	231200	AD	<i>GP1BA</i> <i>GP1BB</i> <i>GP9</i>	Large platelets Decreased GPIb/IX expression		
DiGeorge syndrome /Velocardiofacial syndrome	188400/1 92430	AD	<i>22q11del</i> (<i>GP1BB</i>)	Large platelets Decreased GPIb/IX expression	Cardiac defects, dysmorphic facial features, velopharyngeal insufficiency, thymic hypoplasia, hypocalcemia and hypoparathyroidism	
Periventricular heterotopia	300049	X	<i>FLNA</i>	Large platelets		
<i>PRKACG</i> -related thrombocytopenia	616176	AR	<i>PRKACG</i>	Large platelets Filamin A degradation		
Constitutive GPIIb/IIIa signaling/FAK activation						
<i>ITGA2B</i> / <i>ITGB3</i> -related thrombocytopenia		AD	<i>ITGA2B</i> <i>ITGB3</i>	Large platelets Decreased GPIIb/IIIa expression Activated GPIIb/IIIa receptor		
Enhanced vWF-GPIb interaction						
von Willebrand disease, Type 2B	613554	AD	<i>VWF</i>	Large platelets Increased Ristocetin-induced platelet agglutination	Platelet count decreases under stress condition.	
Platelet-type von Willebrand disease	177820	AD	<i>GP1BA</i>	Large platelets Increased Ristocetin-induced platelet agglutination	Platelet count decreases under stress condition.	
Defects in the development of demarcation membrane system and/or cytoskeletal organization						
Gray platelet syndrome	139090	AR	<i>NBEAL2</i>	Large platelets Gray platelets due to deficient α -granules	Development of myelofibrosis	
Platelet apoptosis						
<i>CYCS</i> -related thrombocytopenia	612004	AD	<i>CYCS</i>	Platelet apoptosis		
Accumulation of free sterols in platelet (megakaryocyte) membranes						
Sitosterolemia	210250	AR	<i>ABCG5</i> <i>ABCG8</i>	Large platelets	Stomatocytosis, xanthoma, atherosclerosis	

Zusammenfassung

- Thrombozytopenien bei gesunden Früh- und Neugeborenen selten (0,1–2%), häufig bei Kindern auf Neo-ITS (18–35%).
- Große Mehrheit erworben und auf perinatale Faktoren zurückzuführen (z.B. Plazentainsuffizienz, Infektion oder maternale Immunisierung gegen Thrombozytenantigene).
- Perinatale Anamnese und klinische Untersuchung
- Zeitpunkt des Auftretens, klinische Gesamtzustand und Schwere der Thrombozytopenie ermöglichen erste differenzialdiagnostische Überlegungen.
- Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen können dabei sehr unterschiedlich sein (verminderte Produktion vs. Verbrauch).

Zusammenfassung

- Durch Bestimmung der *immature platelet fraction* Differenzierungsmöglichkeit analog zur Retikulozytenbestimmung bei der Anämie.
- Angeborene Thrombozytopenien selten, Diagnose hat aber für den Patienten u. U. lebenslange Relevanz.
- Molekulare und mechanistische Charakterisierung vieler angeborener Thrombozytopenien (z. B. TAR-Syndrom, CAMT, MYH9-assoziierte Erkrankungen)
- Untersuchung des Knochenmarks und molekularbiologische Methoden (direkte Gensequenzierung) weitere differenzialdiagnostische Möglichkeiten.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



Danksagung

Dr. med. Malte Cremer

Prof. Dr. med. Christof Dame

Neonatologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin

Prof. Martha Sola-Visner, MD

Boston Children's Hospital, Harvard Medical School

