

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25712>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Een familie met een autosomaal dominant overervende trombocytopenie

M. ANKUM, A.J.M. VAN KUPPEVELT EN C.G. VAN OOSTROM

SAMENVATTING

Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) is de meest voorkomende oorzaak van trombocytopenie op de kindereleeftijd. Bij het stellen van de diagnose chronische ITP en zeker vóór het starten van een therapie voor dit ziektebeeld, dient een autosomaal dominant overervende trombocytopenie te worden uitgesloten. Familieonderzoek en de beoordeling van een uitstrijk van het perifere bloed zijn hierbij van belang. Bij erfelijke trombocytopenie dient men te letten op de grootte van de bloedplaatjes en op insluitels in de leukocyten. Bij autosomaal dominant overervende trombocytopenie is therapie zoals het gebruik van corticosteroiden en splenectomie niet geïndiceerd.

SUMMARY

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the most frequent cause of thrombocytopenia of childhood. Considering the diagnosis chronic ITP, autosomal dominant thrombocytopenia has to be excluded. Examination in relatives of peripheral blood smear is essential. Special attention should be paid to the size of the platelets and to inclusions within leukocytes. Corticosteroid therapy and splenectomy are unnecessary in autosomal dominant thrombocytopenia.

INLEIDING

Trombocytopenie is bij kinderen niet zeldzaam. De klinische symptomen van deze aandoening zijn petechiën, purpura, ecchymosen, slijmvliesbloedingen en doorbloeden na verwondingen. De meest voorkomende oorzaak van trombocytopenie op de kindereleeftijd is idiopathische trombocytopenische purpura (ITP). Een zeldzame, maar misschien vaak onopgemerkte vorm van trombocytopenie is de erfelijke of familiale trombocytopenie.¹ In de literatuur zijn verschillende families beschreven waarbij aanvankelijk ten onrechte de diagnose ITP werd gesteld,¹⁻⁶ gevolgd door onjuiste behandelingen zoals splenectomie of therapie met corticosteroiden.^{1-7,9-12} De familiale trombocytopenieën reageren in de regel niet op deze vormen van behandeling, hoewel een enkele keer stijging van het trombocytenaantal wordt gemeld.^{3,5,6,12} De familiale trombocytopenieën worden, wat de erfelijkheid betreft, in 3 groepen verdeeld: de X-gebonden recessieve, de autosomaal recessieve en de autosomaal dominante vorm.

In 1968 beschreef Kurstjens een Nederlandse familie met een autosomaal dominant overervende trombocytopenie, opvallend grote trombocyten en trom-

bocytopathie.⁵ Wij beschrijven een tweede Nederlandse familie met een macrothrombocytopenie, die eveneens autosomaal dominant overerft, echter zonder duidelijke trombocytopathie.

PATIËNTENBESCHRIJVING

De indexpatiënt, een meisje, (fig. 1: pijl) kwam op de leeftijd van 1 4/12 jaar met petechiën en hematomen bij de kinderarts. Afgezien van frequente luchtweginfecties was zij gezond. Bij het lichamelijk onderzoek werden, naast de petechiën en een bovenste luchtweginfectie, geen afwijkingen gevonden. Het aanvullend onderzoek leverde de volgende uitslagen op: trombocytengetal $52 \times 10^9/l$, hemoglobinegehalte 7,0 mmol/l, hematocriet 0,34 l/l, leukocytengetal $9,0 \times 10^9/l$ met normale differentiatie, immunoglobuline A (IgA) 0,56 g/l, IgG 9,7 g/l, IgM 1,36 g/l, eiwit en glucose in de urine waren afwezig, het urinesediment was normaal. Als waarschijnlijkheidsdiagnose werd post-virale ITP gesteld. De trombocytopenie persisteerde (trombocytengetal $45-120 \times 10^9/l$), maar de verhoogde bloedingsneiging verdween. Op de leeftijd van 2 jaar werd ter uitsluiting van andere pathologie een beenmergpunctie verricht, met als resultaat dat het beeld zou kunnen passen bij ITP. Vanwege de recidiverende luchtweginfecties gebruikte zij incidenteel deproprine, ketotifen en beclometason; er werd een adenotonsillectomie verricht en er werden trommelvliesbuisjes geplaatst. Bij de adenotonsillectomie zou ze matig hebben nagebloed.

Op de leeftijd van 3 jaar werd zij voor evaluatie verwezen naar het Academisch Ziekenhuis Nijmegen. Anamnestic bestonden er geen klachten van epistaxis, petechiën of doorbloeden uit wondjes. Ook was er geen eczeem. Bij de familieanamnese meldde de vader bij expliciet navragen een ma-

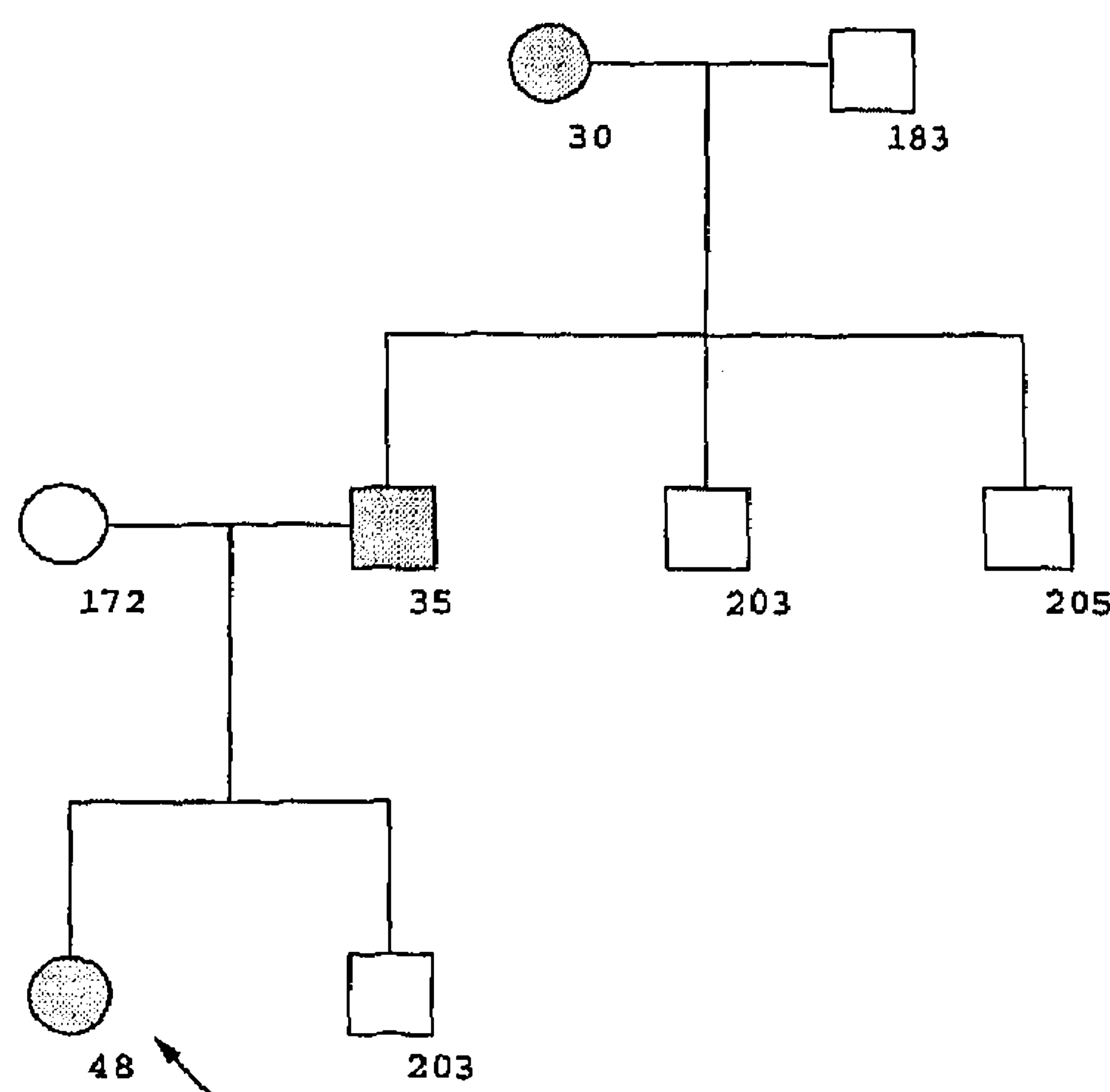


Fig. 1. Trombocytenaantal ($\times 10^9$) in de beschreven familie. De pijl geeft de indexpatiënt aan.

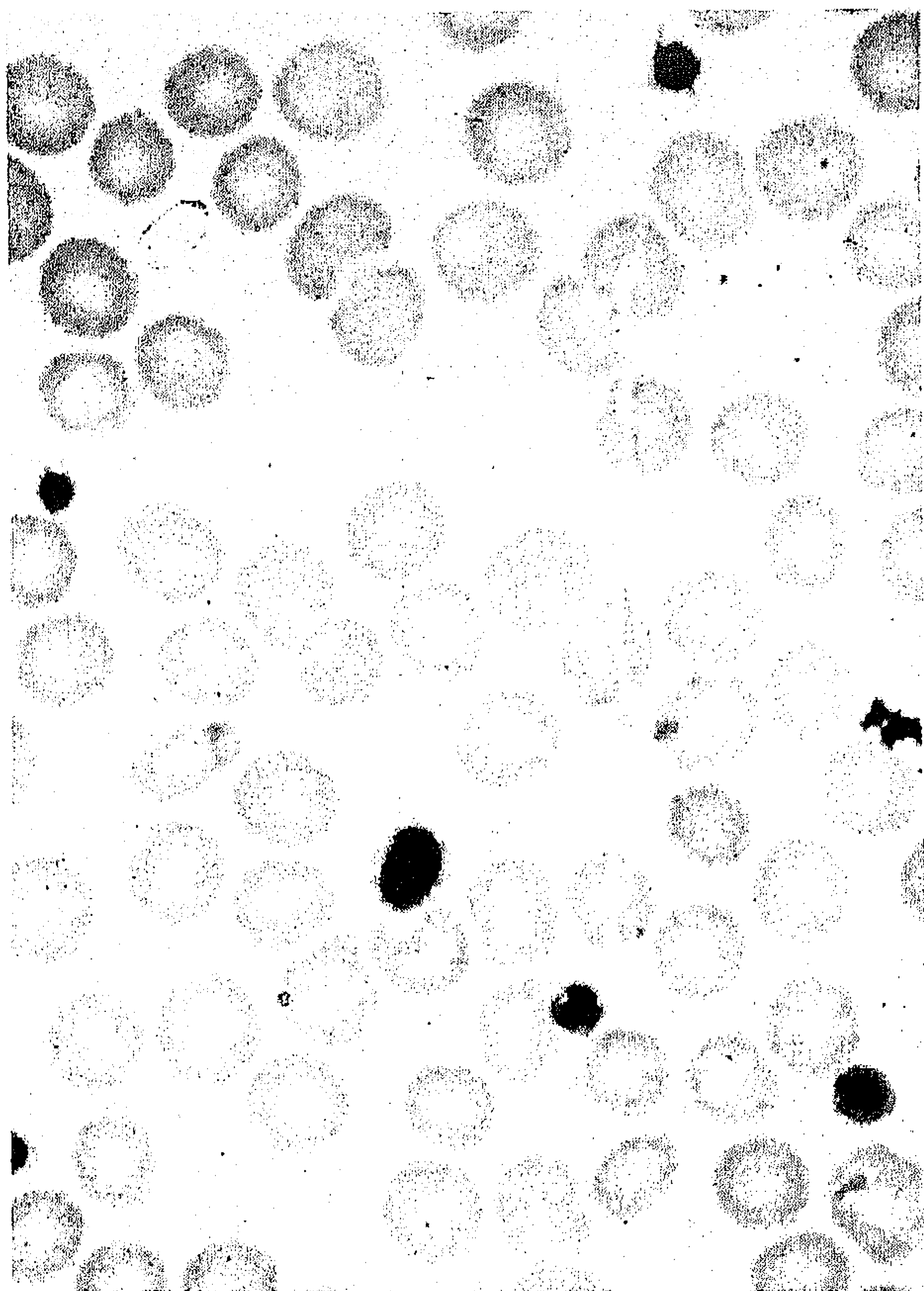


Fig. 2a. Lichtmicroscopisch beeld van de perifere bloeduitstrijk van de indexpatiënt, waarin macrotrombocyten zijn te zien (vergroting 1000x). Vergelijk de grootte met die van de erythrocyten.

tig verhoogde bleedingsneiging. Deze uitte zich in een nabloeding bij een tandextractie, af en toe bloedneuzen en het gemakkelijk oplopen van blauwe plekken. Bij de vader werd een trombocytopenie van $35 \times 10^9/l$ gevonden. Zijn moeder bleek een trombocytentel van $30 \times 10^9/l$ te hebben (fig. 1). De grootmoeder had slechts zeer geringe symptomen van verhoogde bleedingsneiging en zij had zonder problemen drie kinderen gebaard. Er waren geen personen in de familie met gehoorstoornissen of nefritis.

Het laboratoriumonderzoek bij de indexpatiënt werd herhaald. De trombocytopenie bestond nog steeds. De waarden voor het hemoglobinegehalte, leukocytenaantal, immunoglobulinen en IgG-subklassen waren normaal. Morfologisch onderzoek van het perifere bloedbeeld toonde een redelijk aantal trombocyten met wisselende grootte, waaronder duidelijke macrotrombocyten (fig. 2a). Er werden geen insluitsels in de leukocyten gevonden. Het gemiddelde plaatjesvolume (MPV) bedroeg 14,2 fl, bij een normaalwaarde van 8-12 fl. Onderzoek van de urine was opnieuw normaal. Herbeoordeling van het beenmerg toonde een laag aantal normaal uitziende megakaryocyten, met normale erythroïde en myeloïde reeksen.

Ook bij de vader werden opvallend grote trombocyten in de uitstrijk van het perifere bloed gevonden. De bleedingsstijd (Simplat) was verlengd tot 18 min. (normaal 4-10 min.), hetgeen bij dit plaatjesaantal niet wijst op een trom-

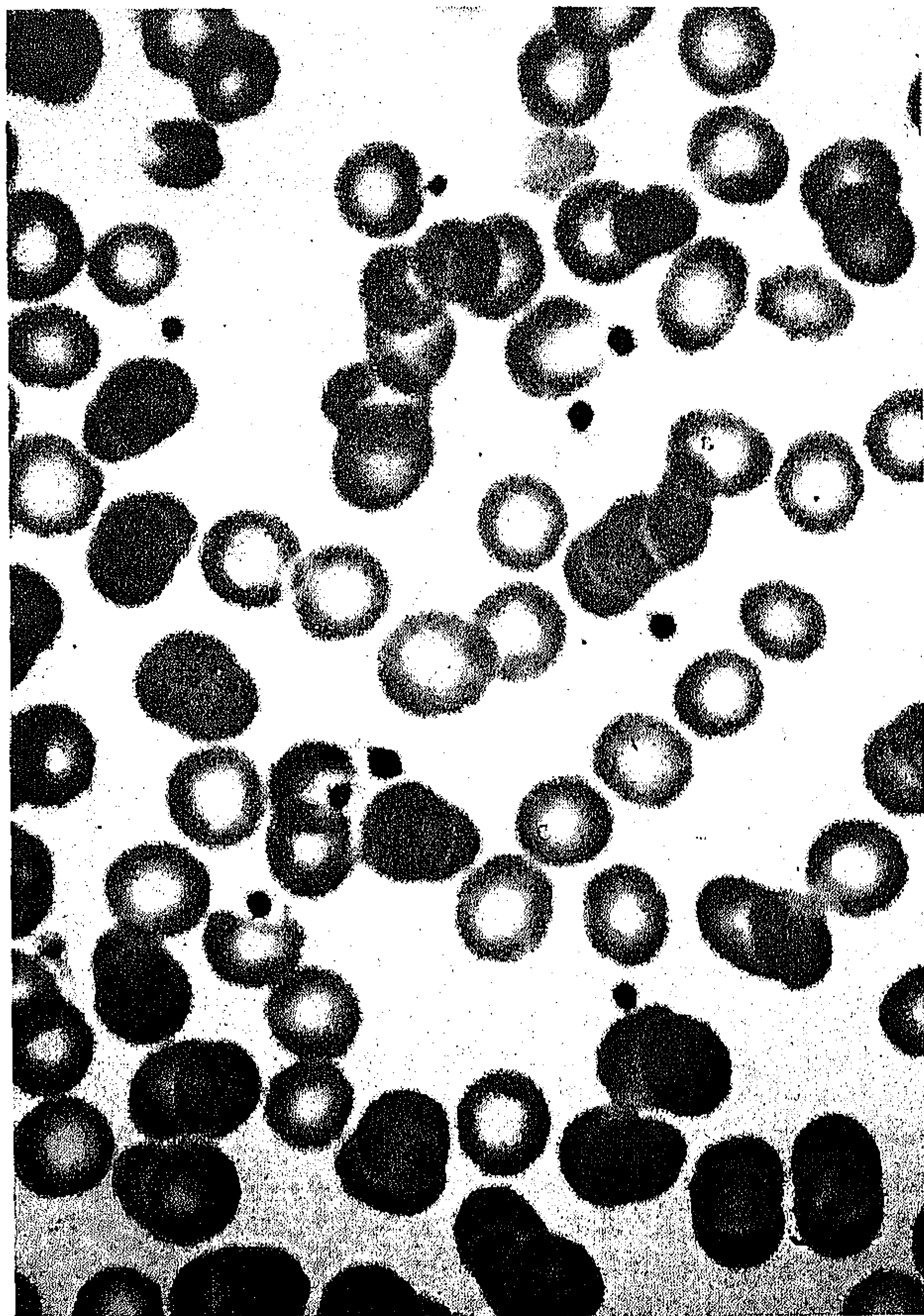


Fig. 2b. Lichtmicroscopisch beeld van de perifere bloeduitstrijk bij een controlepatiënt met normale trombocyten (vergroting 1000x).

bocytopathie. De trombocytenaggregaties met ADP, collageen, arachidonzuur en ristocetine waren normaal. Bij hem werd een normale nierfunctie gevonden. Er waren geen afwijkingen in het urinesediment.

BESPREKING

Deze casus leert dat bij een patiënt met chronische ITP de diagnose erfelijke trombocytopenie dient te worden uitgesloten. In tabel I worden de belangrijkste erfelijke trombocytopeniën weergegeven.

Bij onze patiënte kon door onderzoek bij de ouders de diagnose autosomaal dominant erfelijke trombocytopenie worden gesteld en de diagnose chronische ITP worden verworpen. Er bleek sprake te zijn van de geïsoleerde vorm van autosomaal dominant erfelijke trombocytopenie (GADET). De familie voldeed niet aan de criteria voor de anomalie van May-Hegglin. Bij deze anomalie is er een klassieke trias van bevindingen, bestaande uit macrotrombocyten, lichaampjes van Döhle (basofiele RNA-insluitsels) in het cytoplasma van de leukocyten en trombocytopenie. Bij dit ziektebeeld is de trombocytopenie niet obligaat.

Tabel I: Erfelijke trombocytopenieën

Autosomaal dominant
– geïsoleerde autosomaal dominant erfelijke trombocytopenie (GADET)
– trombopathische trombocytopenie
– trombocytopenie gessocieerd met doofheid en renale afwijkingen (syndroom van Alport, syndroom van Epstein en Fechtner)
– anomalie van May-Hegglin
– 'montreal platelet'-syndroom
– 'platelet-type' van de ziekte van Von Willebrand
– 'gray-platelet'-syndroom
Autosomaal recessief
– syndroom van Bernard-Soulier
– erfelijke trombotische trombocytopenische purpura
– gegeneraliseerde ziektebeelden met trombocytopenie:
– syndroom van Chediak-Higashi
– metabole ziekten (cystathioninurie, hyperglycinemie, methylmalon-, en isovaleriaan acidemie, syndroom van Shwachman, syndroom van Sidbury)
– TAR-syndroom (trombocytopenie, afwezige Radius)
X-gebonden recessief
– syndroom van Wiskott-Aldrich
– geïsoleerde trombocytopenie
– trombocytopenie met toegenomen IgA-immunoglobulinen en nierafwijkingen
– trombocytopenie, plaatjesdysfunctie en ongebalanceerde globineketensynthese
Ongeclassificeerde vormen

Bij deze familie was ook geen sprake van een ander vorm van autosomaal dominante trombocytopenie. Bij de trombopathische trombocytopenie is er sprake van een gestoorde aggregatie onder invloed van collageen,²⁴ hetgeen bij de vader van patiënte niet werd gevonden. Door de afwezigheid van gehoor- en nierafwijkingen konden de syndromen van Alport, en van Epstein en Fechtner worden verworpen. Omdat bij het 'platelet-type' van de ziekte van Von Willebrand een toegenomen ristocetine-aggregatie bestaat,²⁴ kon ook deze diagnose worden uitgesloten. Voor een bespreking van de overige vormen van erfelijke trombocytopenieën, zoals autosomaal en X-gebonden recessieve trombocytopenieën wordt verwezen naar de leerboeken.^{13,24}

In de perifere bloeditrijk waren de trombocyten opvallend groot. Deze macrotrombocyten worden ook bij andere families met GADET beschreven.^{1,3,11,15,16,18} De gevonden macrotrombocytopenie is echter niet specifiek voor de GADET. Zo wordt zij ook gevonden bij de anomalie van May-Hegglin,¹⁹ de trombopathische trombocytopenie,^{5,8,24} het syndroom van Bernard-Soulier, het syndroom van Epstein en Fechtner, trisomie 21, bindweefselziekten en mucopolysaccharidosen.²⁴ Ook bij ITP kunnen de bloedplaatjes in de bloeditrijk groter zijn dan normaal. Zeer grote trombocyten met de diameter van een kleine lymfocyt zijn echter niet typisch voor ITP, en moeten de onderzoeker doen denken aan een erfelijke

trombocytopenie.¹³

Het MPV is bij sommige trombocytopenieën omgekeerd evenredig aan het trombocytenaantal.^{16,20,21} Zo blijft het totale plaatjesvolume (MPV × plaatjesaantal) min of meer constant,¹⁷ hetgeen een verklaring kan zijn voor de milde klachten bij deze familie. Het feit dat bij de vader geen aggregatiestoornis werd gevonden is een tweede verklaring voor de geringe symptomatologie. Het MPV kan lager uitvallen dan men op het oog in de bloeditrijk zou verwachten, omdat de grootste plaatjes door sommige automatische tellers niet als trombocyt worden herkend.

De bloedingsneiging bij GADET is meestal mild tot matig,^{1,3,7,10,14,15} maar families met symptomen van ernstiger aard zijn beschreven,⁸ bijvoorbeeld gastro-intestinale bloedingen^{5,11} of neonatale bloedingen.¹ De penetrantie van het ziektebeeld lijkt binnen één familie ongeveer gelijk te zijn. Gezien het feit dat de trombocytopenie bij de vader en de grootmoeder door ons pas op late leeftijd werd ontdekt, is het waarschijnlijk dat onze indexpatiënt eveneens weinig klachten zal ondervinden. Therapie is in onze ogen dan ook niet geïndiceerd.

De reeds genoemde diversiteit in het beeld van de GADET uit zich onder andere in het aggregatie-onderzoek en studies naar de overlevingsduur van de trombocyten. De aggregatie wordt wisselend als abnormaal^{3,11,14,15} en als normaal^{1,5,8,10} beschreven; de trombocyten-overlevingsduur kan verkort^{8,10,12,16,18} en normaal zijn.^{1,5,14,16-18}

Wat betreft de pathogenese van de GADET wordt verondersteld dat bij patiënten met een normaal megakaryocytenaantal in het beenmerg en een normale trombocyten-overlevingsduur, een defect zou kunnen bestaan in het fragmentatiemechanisme van de megakaryocyt.²²

Bij onze indexpatiënt lijkt het megakaryocytenaantal in de beenmerguitrijk echter verlaagd. Indien deze beenmerguitrijk representatief is, kan er bij onze indexpatiënte sprake zijn van een afgenomen trombocytenproductie. Meestal wordt bij de GADET een normaal^{1,5,7,8,10-12,14,15} of verhoogd³ aantal megakaryocyten gevonden. De aanwezigheid van een verlaagd aantal megakaryocyten is slechts bij één andere familie beschreven.¹⁴ In deze grote familie met 22 aangedane familieleden werden bij 5 van hen hematologische neoplasmata gevonden. Ook door Najaen¹ werd bij 3 van 54 patiënten leukemie gevonden. Tot op heden bestaan er geen hematologische maligniteiten in onze familie.

Na het stellen van de diagnose zijn de aan de familie te geven adviezen het belangrijkste. De patiënten dienen contactsporten en het gebruik van medicatie met een nadelig effect op de bloedstelping te vermij-

den. Voorzorgen dienen te worden genomen bij situaties waarbij een verhoogd bloedingsrisico bestaat, zoals na traumata, bij chirurgie of bevalling. Gezien de mogelijk verhoogde kans op hematologische neoplasmata dient de huisarts attent te zijn op klachten van die aard. In de toekomst kan het gebruik van hematopoëtische groeifactoren overwogen worden.²³

CONCLUSIE

Bij een patiënt met chronische trombocytopenie dient men niet alleen te denken aan ITP, maar ook een erfelijke trombocytopenie te overwegen. Het onderzoek richt zich dan op het familieonderzoek en de beoordeling van de uitstrijk van het perifere bloed. Bij dit laatste onderzoek let men op de aanwezigheid van lichaampjes van Döhle in de leukocyten en, hoewel niet pathognomonisch, op de grootte van de trombocyten.

Mevr. M. Ankum, destijds arts-assistente Academisch Ziekenhuis Nijmegen, thans kinderarts, afd. Kindergeneeskunde, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen. A.J.M. van Kuppevelt, kinderarts, afd. Kindergeneeskunde, Streekziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk. Dr. C.G. van Oostrom, kinderarts, afd. Kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Nijmegen.

Correspondent: Dr. C.G. van Oostrom, afd. Kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

LITERATUUR

- 1 Najean Y, Lecompte T. Genetic thrombocytopenia with autosomal dominant transmission: a review of 54 cases. *Brit J Haematol* 1990;74:203-8.
- 2 Nieuwenhuis HK. Chronische trombocytopenie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132:1961-3.
- 3 Danielsson L, Jelf E, Lundkvist L. A new family with inherited thrombocytopenia. *Scand J Haematol* 1980;24:427-9.
- 4 Epstein CJ, Sahud MA, Piel CF, et al. Hereditary macrothrombocytopenia, nephritis and deafness. *Am J Med* 1972;52:299-310.
- 5 Kurstjens R, Bolt C, Vossen M, et al. Familial thrombopathic thrombocytopenia. *Brit J Haematol* 1968;15:305-17.
- 6 Carrington PA, Evans DIK, Cumming WJK, et al. Familial thrombocytopenia and myopathy. *Clin Lab Haematol* 1989;11:323-9.
- 7 Bithell TC, Didisheim P, Cartwright GE, et al. Thrombocytopenia inherited as an autosomal dominant trait. *Blood* 1965;25:231-40.
- 8 Cullum C, Cooney DP, Schrier SL. Familial thrombocytopenic thrombocytopenia. *Brit J Haematol* 1967;13:147-59.
- 9 Roberts MH, Smith MH. Thrombopenic purpura. *Am J Dis Child* 1950;79:820-5.
- 10 Myllylä G, Pelkonen R, Ikkala E, et al. Hereditary thrombocytopenia. *Scand J Haematol* 1967;4:441-52.
- 11 Greaves M, Pickering C, Martin J, et al. A new familial 'giant platelet syndrome' with structural, metabolic and functional abnormalities of platelets due to a primary megakaryocyte defect. *Brit J Haematol* 1987;65:429-35.
- 12 Murphy S, Oski FA, Gardner FH. Hereditary thrombocytopenia with an intrinsic platelet defect. *N Engl J Med* 1969;281:857-62.
- 13 Nathan DG, Oski FA. *Haematology of infancy and childhood* (4th edition), hoofdstuk 43. WB Saunders Company, 1993.
- 14 Dowton SB, Beardsley D, Jamison D, et al. Studies of a familial platelet disorder. *Blood* 1985;65:557-63.
- 15 Yufu Y, Ideguchi H, Narishige T, et al. Familial macrothrombocytopenia associated with decreased glycosylation of platelet membrane glycoprotein IV. *Am J Hematol* 1990;33:271-3.
- 16 Gardner FH, Bessman JD. Thrombocytopenia due to defective platelet production. *Clin Haematol* 1983;12:23-38.
- 17 Frojmovic MM, Milton JG. Human platelet size, shape, and related functions in health and disease. *Physiol Rev* 1982;62:185-261.
- 18 Murphy S. Hereditary thrombocytopenia. *Clin Haematol* 1972;1:359-68.
- 19 Godwin HA, Ginsburg AD. May-Hegglin anomaly: a defect in megakaryocyte fragmentation? *Brit J Haematol* 1974;26:117-28.
- 20 Behrens WE von. Mediterranean macrothrombocytopenia. *Blood* 1975;46:199-208.
- 21 Bain BJ, Seed M. Platelet count and platelet size in healthy Africans and West Indians. *Clin Lab Haematol* 1986;8:43-8.
- 22 Nieuwenhuis HK, Sixma JJ. Thrombocytopenia and the neglected megakaryocyte. *N Engl J Med* 1992;327:1812-3.
- 23 Gordon MS, Hoffman R. Growth factors affecting human thrombocytopoiesis: potential agents for the treatment of thrombocytopenia. *Blood* 1992;80:302-7.
- 24 Lee GR, et al. *Wintrobe's clinical hematology* (9th edition), hoofdstuk 52,55,56. Lea & Febiger, 1993.

Aanvaard 17 september 1996.