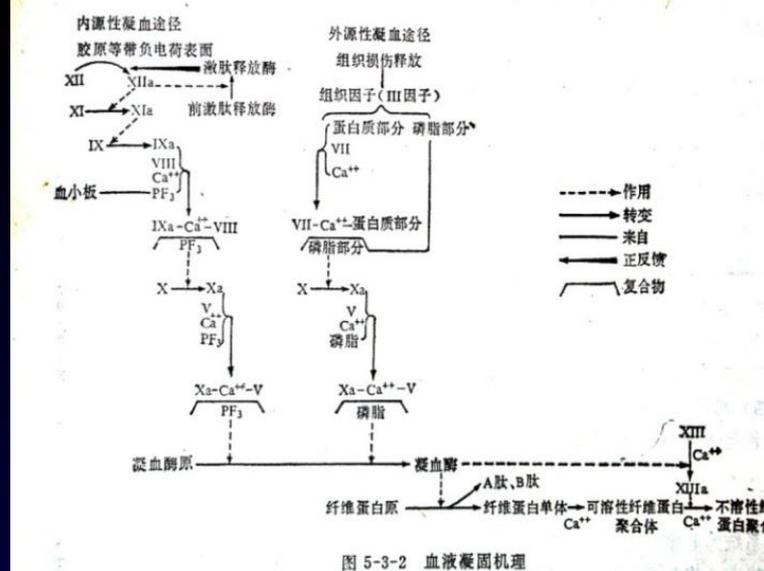


而形成红色凝血块，至此凝血过程全部完成（图 5-3-2）。



Nicht-Maligne Thrombozytenbildungsstörungen

Rainer B. Zotz

zotz@hemo-stasis.de

Centrum für Blutgerinnungsstörungen und Transfusionsmedizin (CBT)
Düsseldorf

The image shows two men standing on a stage, facing each other. The man on the left is wearing a light-colored shirt and glasses. The man on the right is wearing a dark suit and tie. In the background, a large, circular seal is visible, featuring a tree and the word "HARVARD". The scene is lit with blue light.

Thrombozytopenie / -pathie

Wer stellt die Diagnose?

Ein Quiz

Thrombozytopenie / -pathie

Ein Patient hat eine perioperative Blutungskomplikation. Welche Antwort trifft am besten zu?

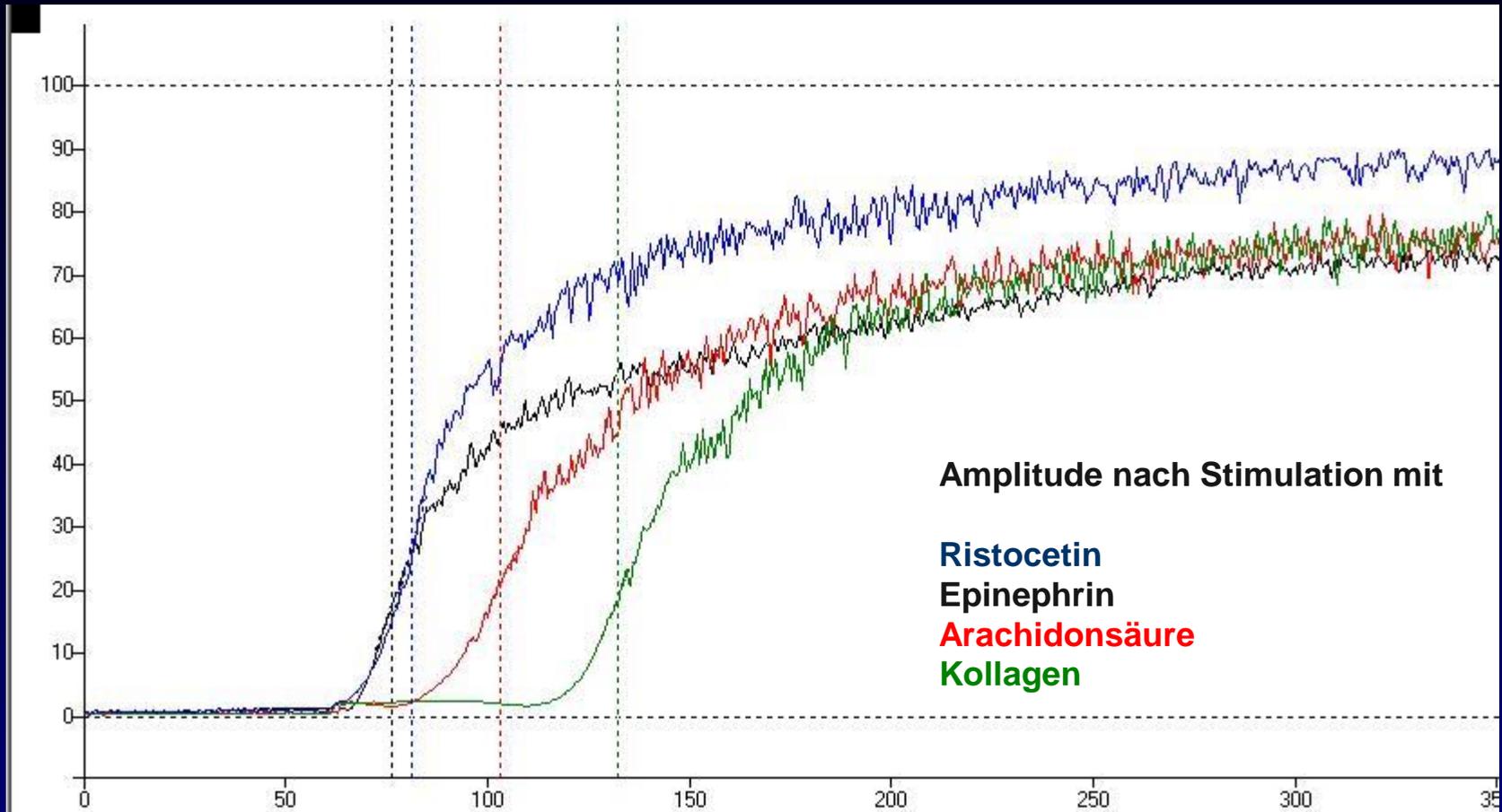
a
Hauptursache perioperativer Blutungen ist die Thrombozytopathie (medikamentös)

b
Nur 10-20% der Blutungsursachen werden mit aPTT/Quick-Wert identifiziert

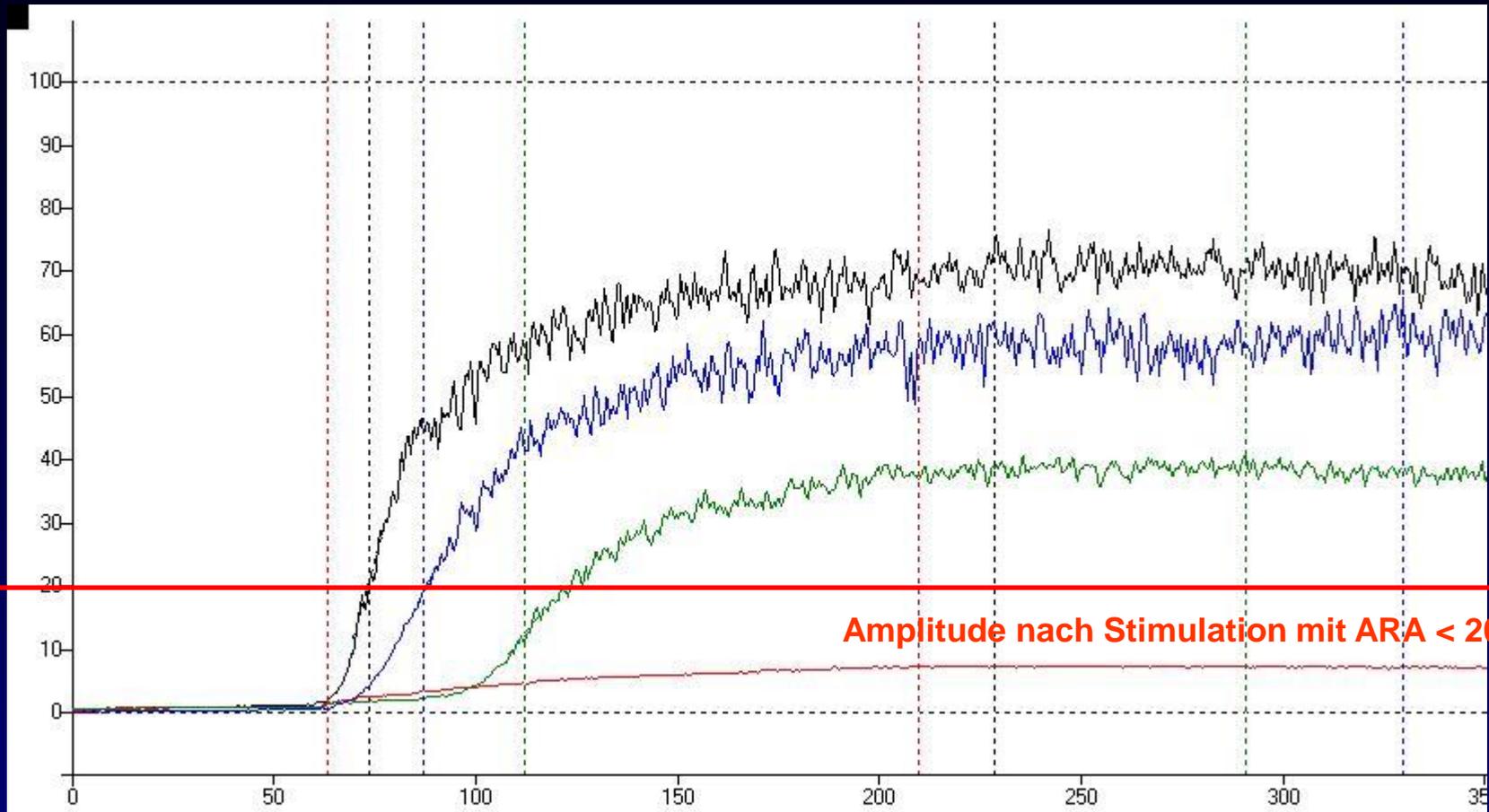
c
Das vWS ist eine häufige Ursache perioperativer Blutungskomplikationen

d
Alle Antworten treffen zu

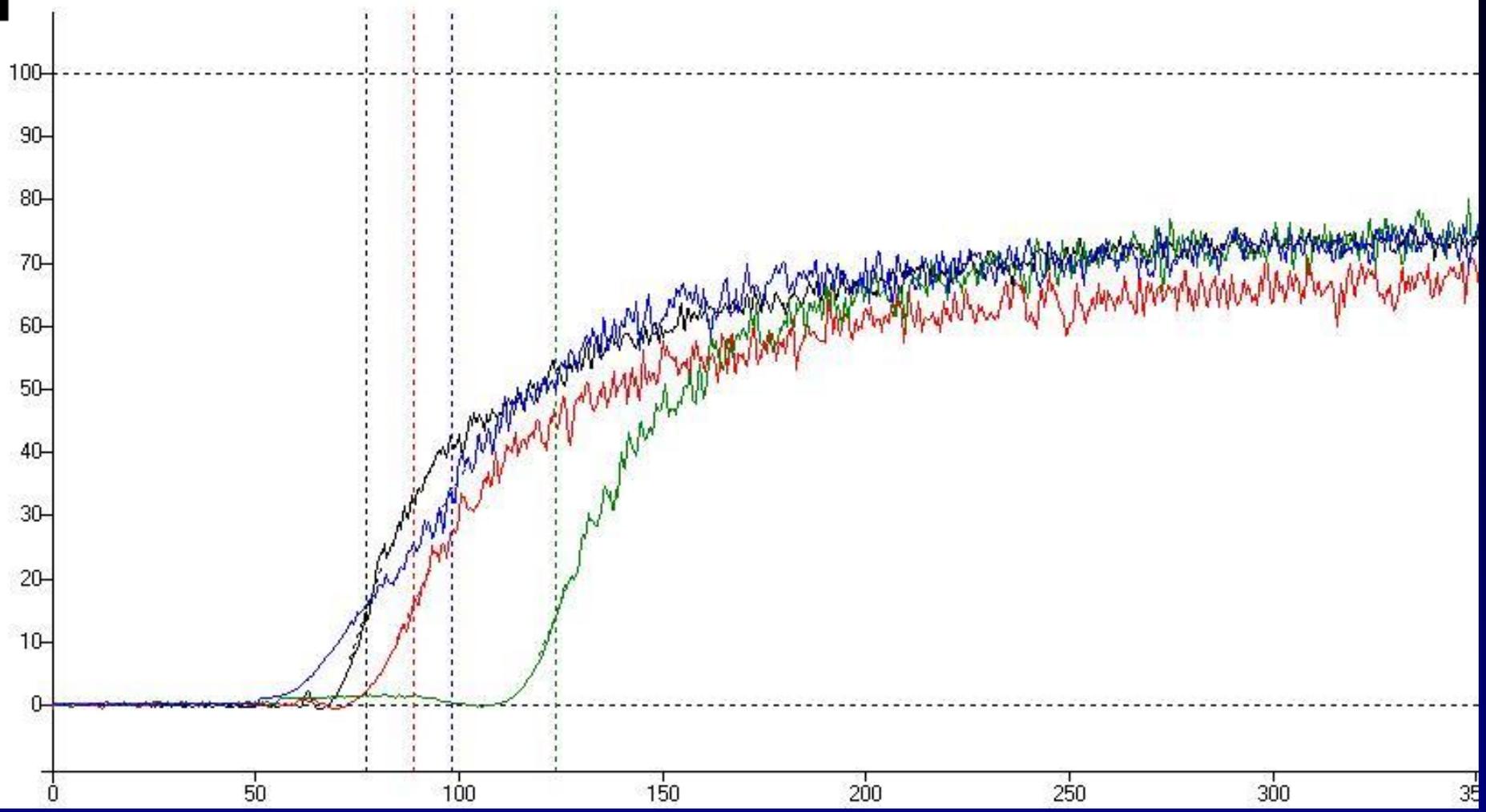
Thrombozyten-Aggregometrie: Normalbefund



Thrombozyten-Aggregometrie: Aspirin



Thrombozyten-Aggregometrie bei regelmäßiger ASS-Einnahme: ASS-Non-Responder-Status / Aspirinresistenz

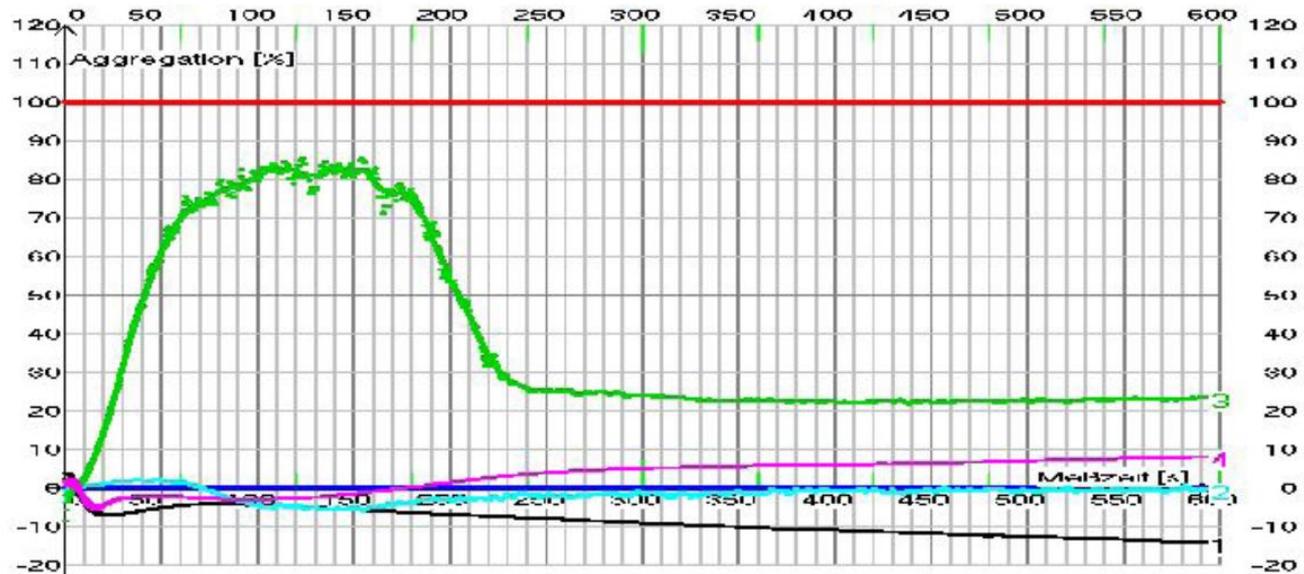


Glanzmann-Thrombasthenie

Keine Aggregation auf ADP, Kollagen, Epinephrin, Arachidonsäure
(normale Aggregation auf Ristocetin)

CBT Düsseldorf Centrum

Praxis PD Dr. med. R. Zotz



Datum	Pat. Nr.	Test	Kanal	SC Min [s]	SC Min [%]	Agg. Max [s]	Agg. Max [%]	Agg. Steig. [%/min]	Agg. LagPh. [s]
09.05.2014	20007665	ADP 5 µM	1	299.0	0.00	20.0	-6.73	-7.80	299.6
09.05.2014	20007665	Kollagen 10 µg/ml	2	5.0	0.00	42.6	2.09	5.12	10.8
09.05.2014	20007665	Risto 1,5 mg/ml	3	5.0	0.00	109.0	83.08	105.73	10.8
09.05.2014	20007665	Ara 1,5 mM	4	16.8	-4.51	599.8	8.33	9.23	16.8

Thrombozytopenie

Ein Patient leidet an Morbus Crohn. Das terminale Ileum wurde reseziert. Er blutet häufig. Die Thrombozytenzahl liegt bei 100/nl. Es liegt eine mikrozytäre Anämie vor. Sensibilitätsstörungen an den Extremitäten.

a
Hereditäre
Thrombozytopenie

b
V.a. Vitamin B12-
Mangel

c
ITP

d
Leberzirrhose/
Hypersplenismus

Vitamin B12-Mangel

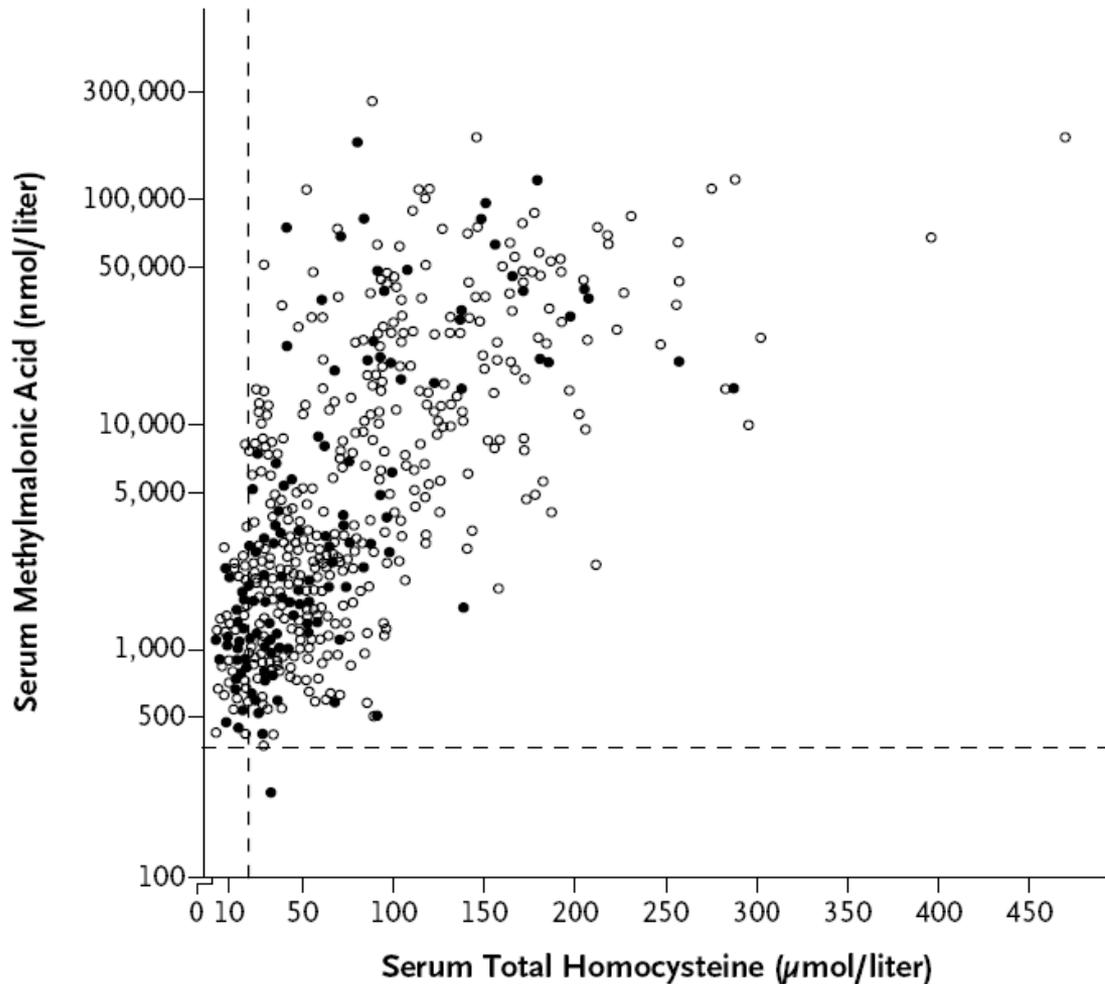
Klinik:

- Neurologische Symptome (Sensibilitätsstörungen, psychische Auffälligkeiten)
- Hunter-Glossitis (Zungenbrennen)
- Autoimmune atrophische Gastritis („Perniziöse Anämie“)
- Megaloblastäre / hyperchrome Anämie (nicht bei Eisenmangel)

Labordiagnostik:

- Anämie / Thrombo- / Leukopenie
- AK gegen Parietalzellen / Intrinsicfaktor (häufig)
- Holotranscobalamin reduziert (sensitiver/spezif. als Vit. B12)
- Methylmalonsäure (und Homocystein) erhöht (eher geeignet als Vit. B12)

Vitamin B12-Mangel: Serum-Methylmalonsäure und Homocystein-Konzentrationen



Patienten mit

- klinisch bestätigtem Vitamin Vit. B12-Mangel
- gesicherter Perniziöser Anämie
- Besserung auf Vit. B12-Gabe

Figure 4. Serum Methylmalonic Acid and Total Homocysteine Concentrations in 491 Episodes of Vitamin B₁₂ Deficiency.

The data shown have been combined from studies performed over a period of 25 years.^{4,6,22,24,26,35,37,38} Most of the patients with clinically confirmed vitamin B₁₂ deficiency had documented pernicious anemia and a proven response to vitamin B₁₂ therapy. Open circles indicate episodes in patients with a hematocrit lower than 38%, and solid circles indicate episodes in those with a hematocrit of 38% or higher. Patients without anemia had neurologic manifestations of vitamin B₁₂ deficiency and similar values of methylmalonic acid and total homocysteine. The axis for serum methylmalonic acid is plotted on a log scale. The dashed lines indicate values that are 3 SD above the mean for healthy blood donors: 376 nmol per liter for methylmalonic acid and 21.3 µmol per liter for total homocysteine. The level of methylmalonic acid was greater than 500 nmol per liter in 98% of the patients and greater than 1000 nmol per liter in 86%. Adapted from Stabler.⁷

Vitamin B12-Mangel

Therapie:

- 1-2 mg Cyanocobalamin p.o./die
 - auch bei Resorptionsstörungen wirksam
- Ggf. parenterale Gabe
 - im Vergleich mit oraler Gabe nicht besser!

Unter Therapie:

- Anstieg von Holotranscobalamin (Holo-TC) / Vit. B12
- Abfall von Methylmalonsäure

Thrombozytopenie

Die Thrombozytenzahl wechselt häufig (30-150/nl in 10 Messungen innerhalb von 2 Wochen). Ansonsten normales Blutbild. Keine Blutungsneigung. Keine Symptomatik / Erkrankung.

a
Hereditäre
Thrombozytopenie

b
Hypersplenismus

c
ITP

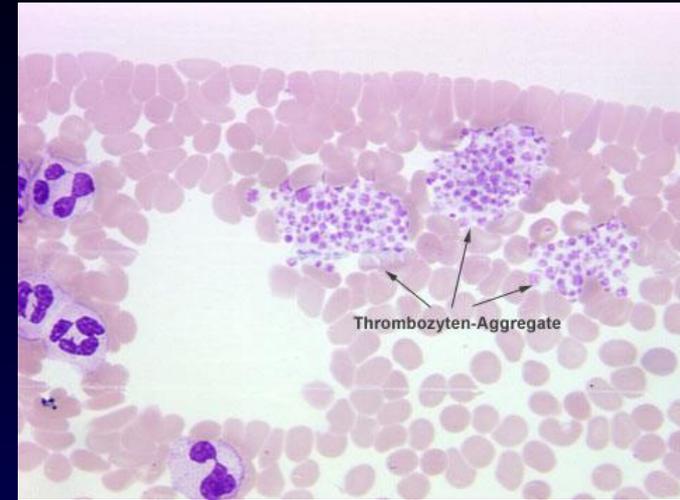
d
Pseudothrombo-
zytopenie

Pseudothrombozytopenien

Ex-vivo-Phänomen durch Plättchenverklumpung/Plättchenaggregation in EDTA-Blut

klassische Form:

- z.B. 30.000/ μ l in EDTA-Blut
- Normwerte in Citrat- und Heparinblut



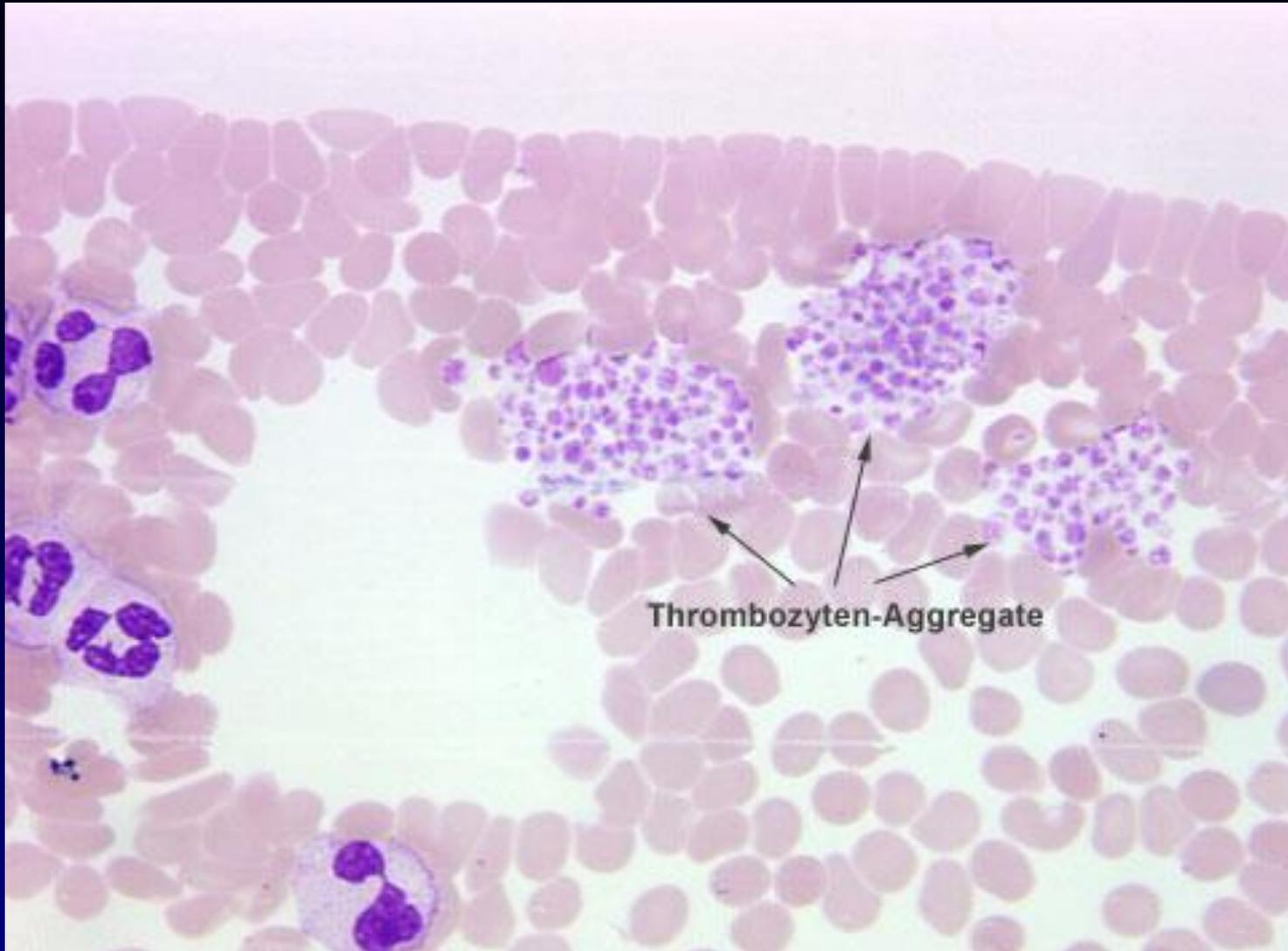
Variante: Abfall der Thrombozytenzahl in vitro über mehrere Stunden

Beispiel:

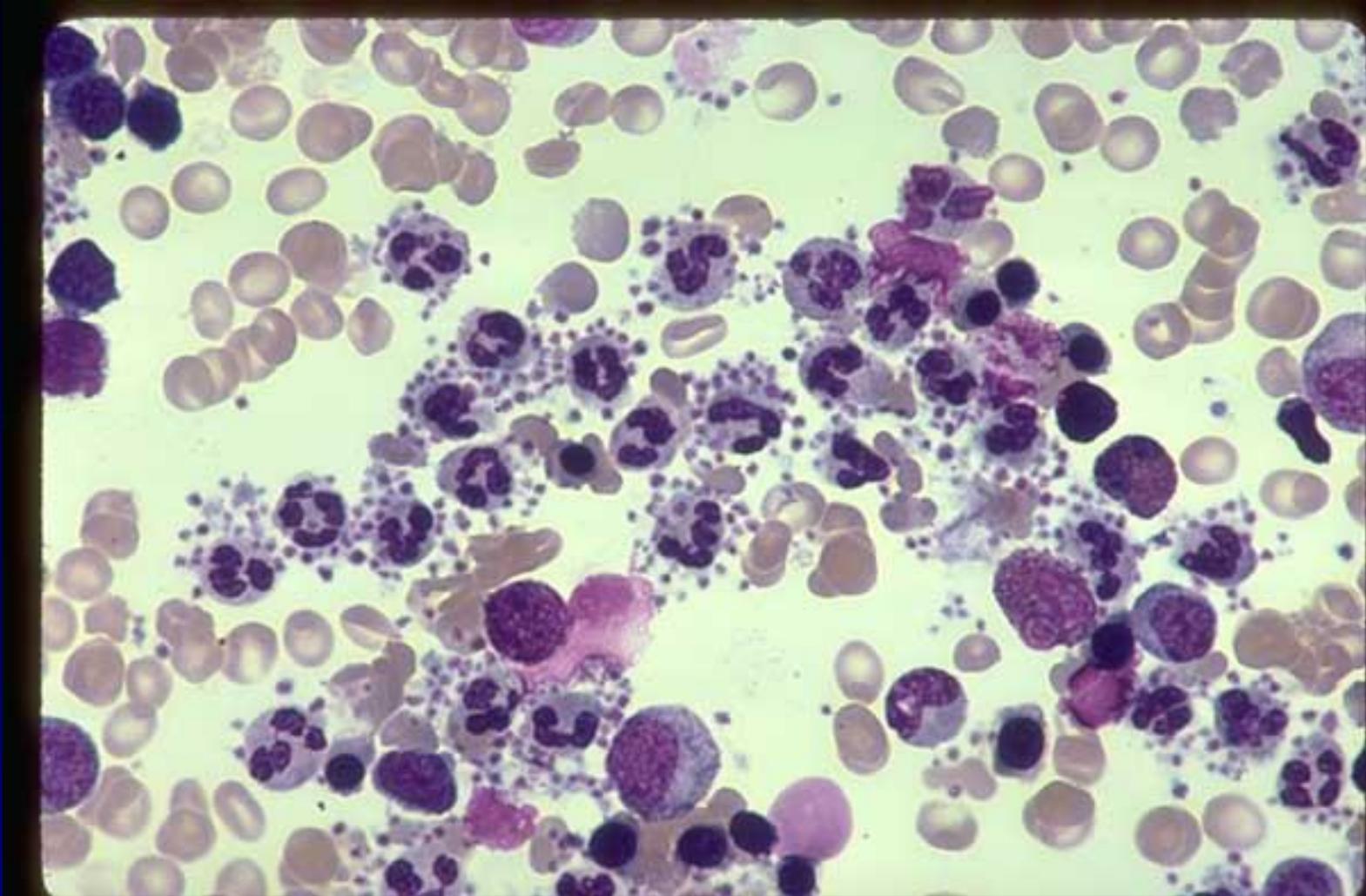
- Normwerte bei sofortiger Messung in EDTA-/Citratblut
- reduzierte Werte nach 4-6 Stunden in EDTA-Blut (Citratblut variabel)

in unklaren Fällen möglichst immer Beurteilung in Blutausstrich!

Pseudothrombozytopenie: Thrombozyten-Aggregate



Pseudothrombozytopenie: Satellitismus



Pseudothrombozytopenien (multikausal)

	Labor/Genese
Antikörperinduzierte Plättchenagglutination	Antikörper gegen Thrombozyten (v.a. gegen Glykoprotein IIb-IIIa) → Ex-vivo-Aggregation in EDTA-Blut (nicht bei Glanzmann-Patienten)
Plättchensatellitismus	Antikörper gegen GPIIb-IIIa reagieren mit dem Leukozyten-Fcγ-Rezeptor III und binden Thrombozyten rosettenförmig an Neutrophile (auch Monozyten)
Antiphospholipid-Antikörper	Kreuzreaktion der Antikörper gegen Thrombozyten mit negativ geladenen Phospholipiden in EDTA-Blut
GPIIa-IIIa-Antagonisten	Bei Behandlung mit GPIIb-IIIa-Antagonist Abciximab (akutes Koronarsyndrom) (1/3 der Thrombozytopenien)
Weitere Assoziationen	Assoziation mit Autoimmunerkrankung, maligner Erkrankung, Lebererkrankung oder Sepsis nicht gesichert

Thrombozytopenie

50jähriger Patient zeigt eine Thrombozytenzahl von ca. 100/nl (stabil). Thrombozytenmorphologie unauffällig. Klinisch unauffällig / keine Beschwerden. Erhöht sind Gamma-GT und MCV. Quick-Wert und Antithrombin ca. 80%.

a
Hereditäre
Thrombozytopenie

b
Vitamin B12-Mangel

c
ITP

d
Leberzirrhose/
Hypersplenismus

Thrombozytopenie

40jährige Patientin zeigt eine Thrombozytenzahl von ca. 20/nl (vor 1 Jahr normwertig). Thrombozytenmorphologie unauffällig. Petechien an den Beinen. Cortisongaben führen zu einem Thrombozytenanstieg auf 100/nl.

a
Hereditäre
Thrombozytopenie

b
Vitamin B12-Mangel

c
ITP

d
Hypersplenismus

Diagnosealgorithmus: Thrombozytopenie (normale Größe und Morphologie)

Knochenmark oder Plättchen-mRNA / IPF
(Durchflusszytometrie)

```
graph TD; A[Knochenmark oder Plättchen-mRNA / IPF (Durchflusszytometrie)] --> B[normale/erhöhte Megakaryozyten oder erhöhte Plättchen-mRNA / IPF]; A --> C[verminderte Megakaryozyten oder verminderte Plättchen-mRNA / IPF];
```

normale/erhöhte Megakaryozyten
oder erhöhte Plättchen-mRNA / IPF

verminderte Megakaryozyten
oder verminderte Plättchen-mRNA / IPF

Diagnosealgorithmus: Thrombozytopenie (normale Größe und Morphologie)

Knochenmark- oder Plättchen-mRNA / IPF
(Durchflusszytometrie)

normale/erhöhte Megakaryozyten
oder erhöhte Plättchen-mRNA / IPF

verminderte Megakaryozyten
oder verminderte Plättchen-mRNA / IPF

Peripherer Plättchenabbau

- ITP
- Alloimmunthrombozytopenie
 - Purpura nach Transfusion (Patienten-PLA1 negativ)
 - neonatale Alloimmunthrombozytopenie
 - Medikamenten-induziert (Chinidin etc.)
 - HIT Typ II
- TTP (Niereninsuffizienz, Hämolyse, Fieber)
- HELLP
- Hypersplenismus
- Andere (Malignom, Infekt, Autoimmunerkrankung)

Kottke-Marchant et al.: The laboratory diagnosis of platelet disorders: an algorithmic approach. Arch Pathol Lab Med 2002;126:2:133-146.

Diz-Küçükkaya et al.: Thrombocytopenia. In: Williams Hematology, Seventh Edition 2006:1749-1783.

Seligsohn et al.: Disseminated intravascular coagulation. In: Williams Hematology, Seventh Edition 2006:1959-1979.

Diagnosealgorithmus: Thrombozytopenie (normale Größe und Morphologie)

Knochenmark- oder Plättchen-mRNA
(Durchflusszytometrie)

normale/erhöhte Megakaryozyten
oder erhöhte Plättchen-mRNA

verminderte Megakaryozyten
oder verminderte Plättchen-mRNA

verminderte Produktion

- hereditäre Thrombozytopenie (Radiusaplasie oder X-chromosomale Thr.)
- erworbene amegakaryozytische Purpura
- metastasierenden Tumorerkrankungen
- medikamenteninduzierte Aplasie
- alkoholinduziert (TPO?)
- Viral induziert (TPO?)
- zyklische Thrombozytopenie (periodischer Abfall der Thrombozytenzahl)

Thrombozytopenie

50jähriger Patient zeigt eine Thrombozytenzahl von ca. 100/nl (stabil). Makrothrombozyten. Aggregation auf Ristocetin isoliert eingeschränkt. Quantitative Reduktion des GPIb/V/IX-Rezeptors.

a
Hereditäre Thrombozytopenie
(Bernard-Soulier-Syndrom)

b
V.a. Vitamin B12-
Mangel

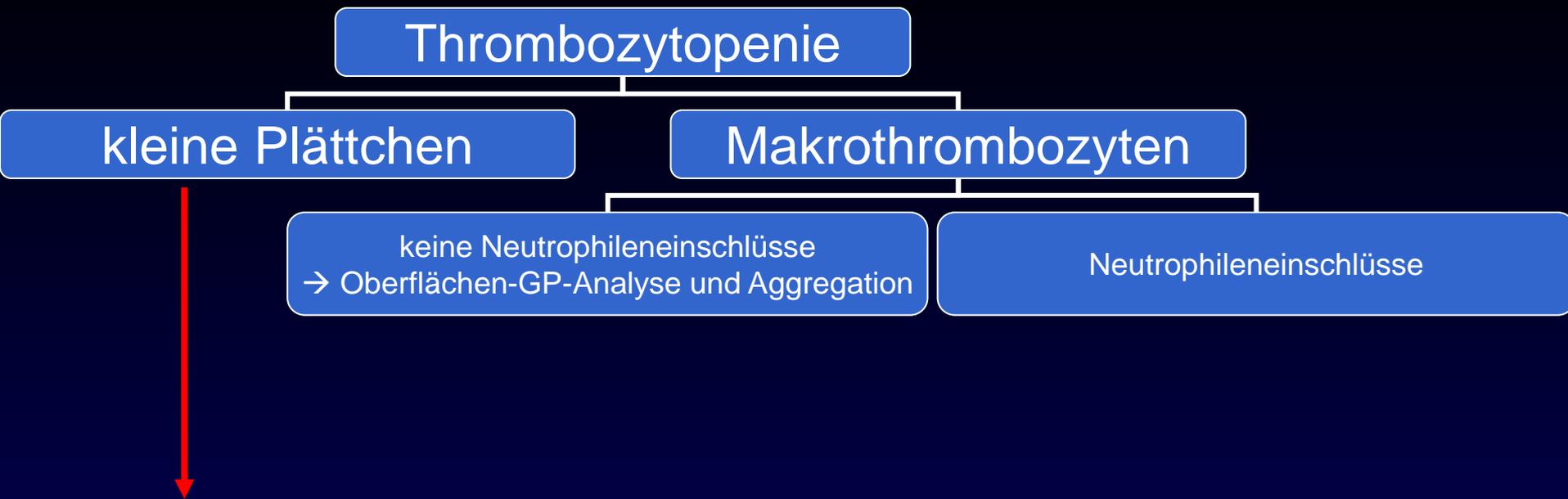
c
ITP

d
Hypersplenismus

Diagnosealgorithmus



Diagnosealgorithmus



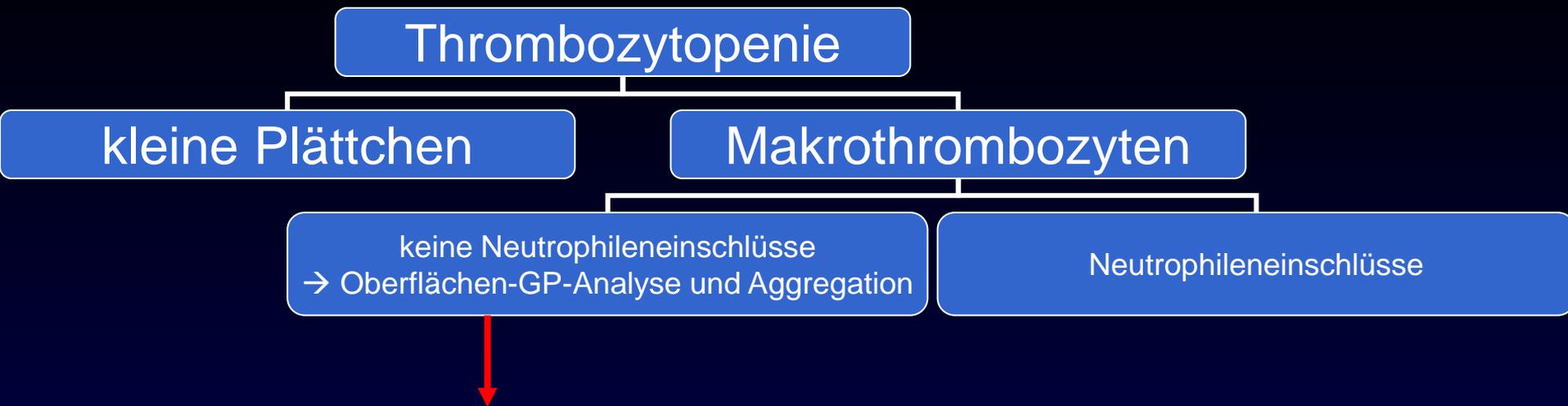
Wiskott-Aldrich-Syndrom (X-chromosomal vererbt)

- T-Zell-Mangel; Ekzeme, zelluläre und humorale Immunschwäche, Anfälligkeit für Autoimmunerkrankungen und lymphoproliferative Störungen, erhöhtes Risiko für hämatologische maligne Erkrankungen

Diagnosealgorithmus



Diagnosealgorithmus



- Bernard-Soulier-Syndrom (GPIb/IX/V ↓; Ristocetin ↓)
- Velokardiofaziales Syndrom (GP Ibβ; normale Aggregation)
- GP-IV-Abnormität (GP IV; variable Aggregation)
- Mitralklappeninsuffizienz
- Gray Platelet Syndrome (Alphagranula ↓, graue Makrothrombozyten)
- Montreal-Plättchen-Syndrom
- hereditäre Makrothrombozytopenie (Epinephrin ↓, Arachidonsäure ↓)
- Epstein-Syndrom
- mediterrane Makrothrombozytopenie

Thrombozytopenie

50jähriger Patient zeigt eine Thrombozytenzahl von ca. 70/nl (stabil). Makrothrombozyten. Schwerhörigkeit. Einschlusskörper in Leukozyten.

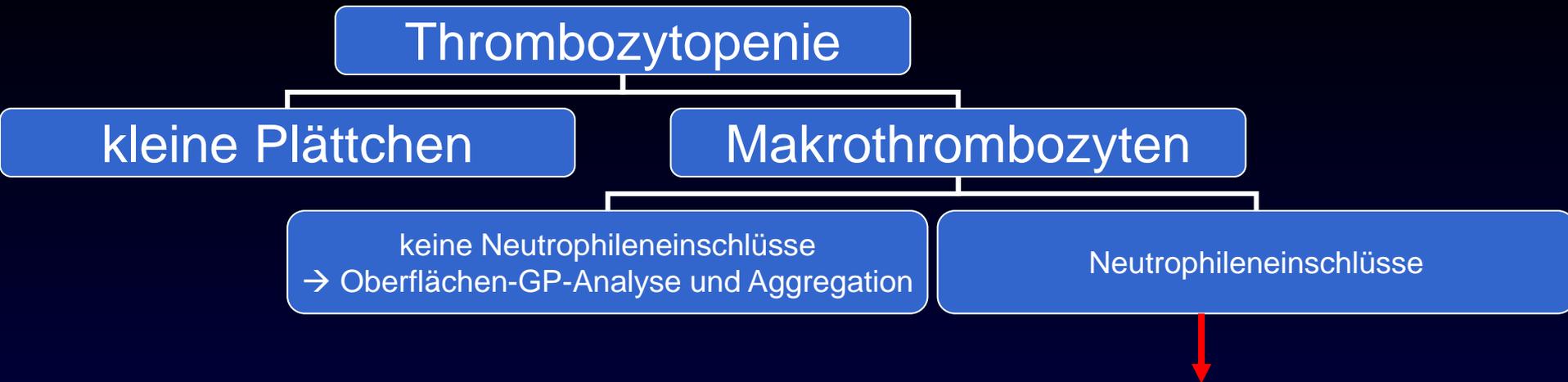
a
Hereditäre
Thrombozytopenie

b
V.a. Vitamin B12-
Mangel

c
ITP

d
Hypersplenismus

Diagnosealgorithmus



MYH9-assozierte Thrombozytopenie (MYH9 = myosin heavy chain 9)
 - May-Hegglin-Anomalie / Fechtner-Syndrom / Sebastian-Syndrom
 (Epstein-Syndrom ohne Einschlüsse)

Table 1 Clinical and Laboratory Findings in MYH9-Related Disease

	MHA	FS	EPS	SPS
Macrothrombocytopenia	+	+	+	+
Inclusion bodies	+	+	-	+
Hearing loss	-	+	+	-
Nephritis	-	+	+	-
Cataract	-	+	-	-

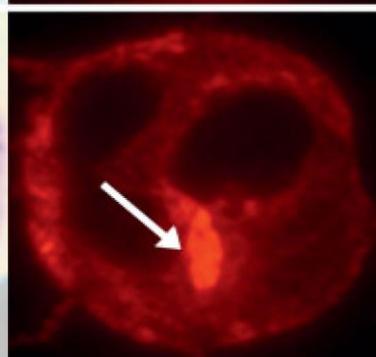
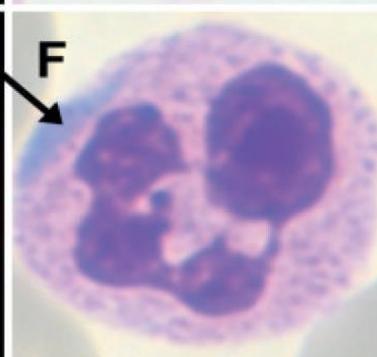
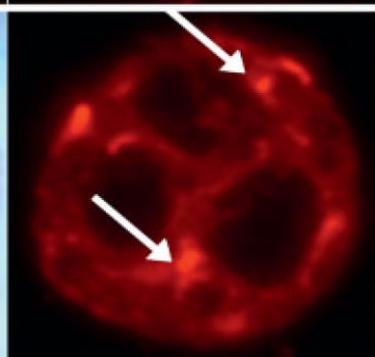
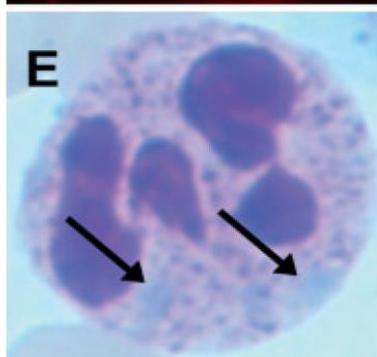
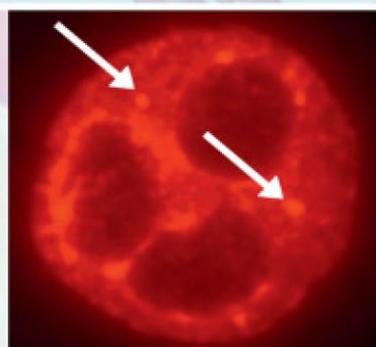
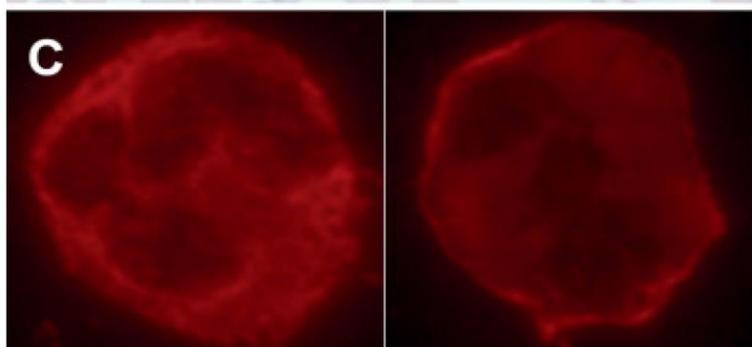
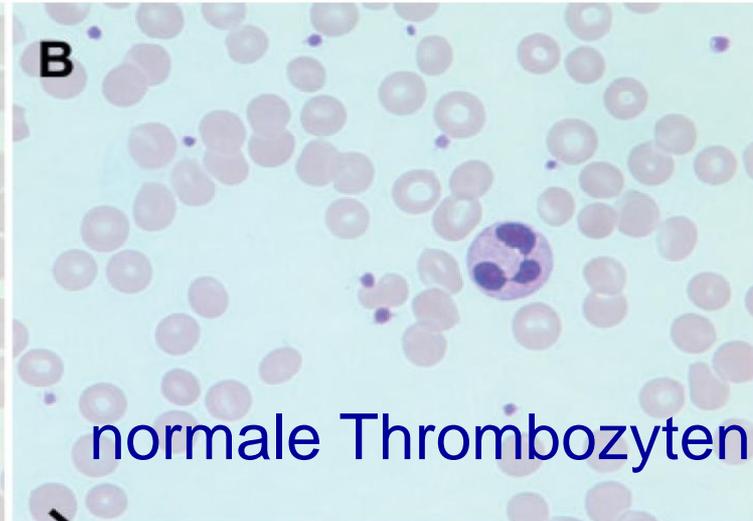


Figure 3 NMM-IIA in neutrophils stained with an anti-NMM-IIA monoclonal antibody (immunofluorescence) or May-Grünwald-Giemsa. (A) Blood smear of a individual with MYH9-related disease: enlarged platelets; (B) normal blood smear; (C) wild type, normal distribution of NMM-IIA; (D) mutation in exon 1: nearly normal distribution of NMM-IIA, just small punctuate clusters; (E) mutation in exon 30: multiple oval-shaped cytoplasmic spots; (F) mutation in exon 38: one large, intensely stained cluster. Arrows in figure point to typical cluster of NMMHC-IIA in neutrophils.

Und zum Schluß

faszinierende Erkenntnisse aus der Forschung

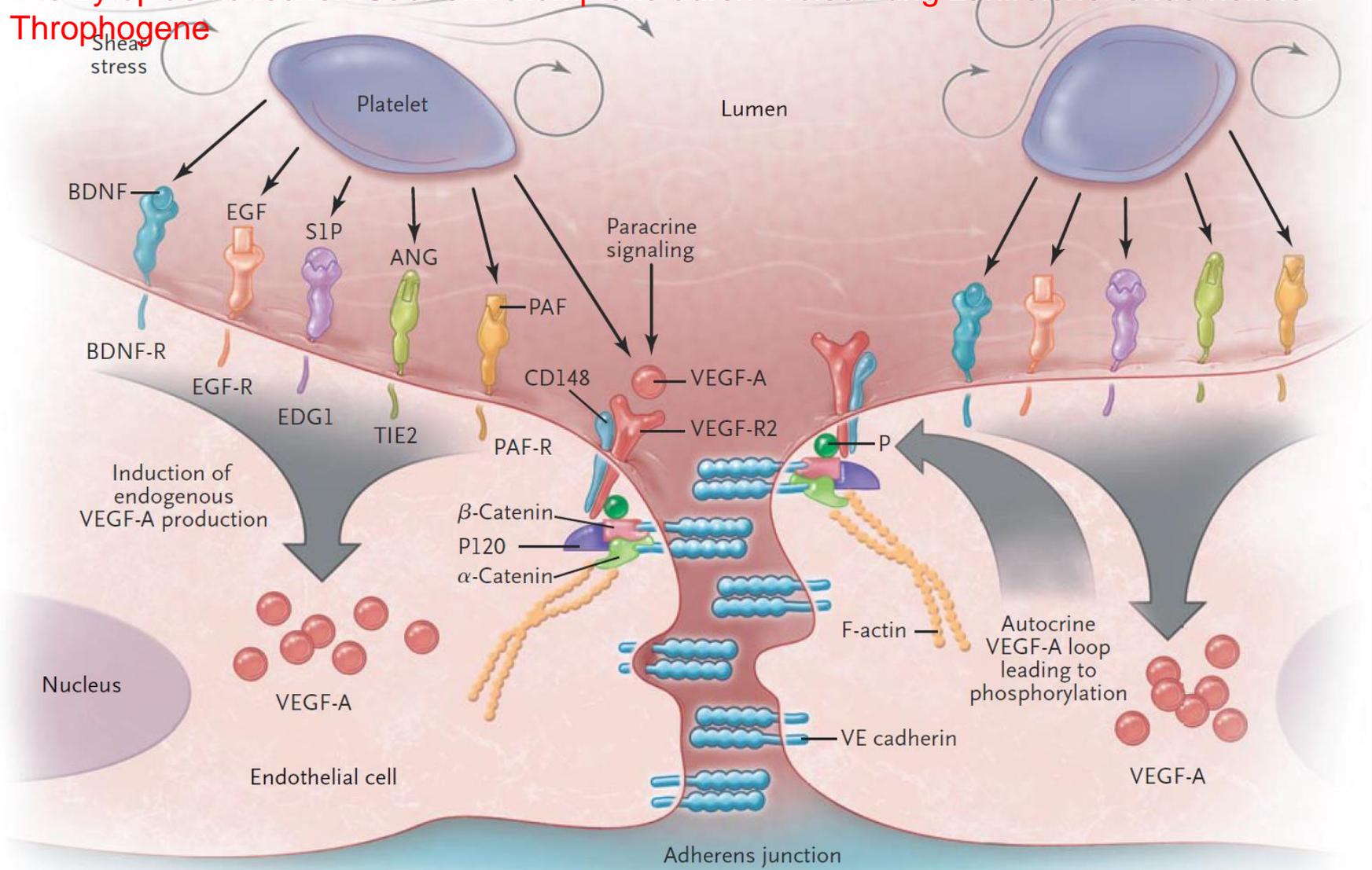
Warum kommt es bei

Thrombozytopenie zu petechialen Blutungen

und bei

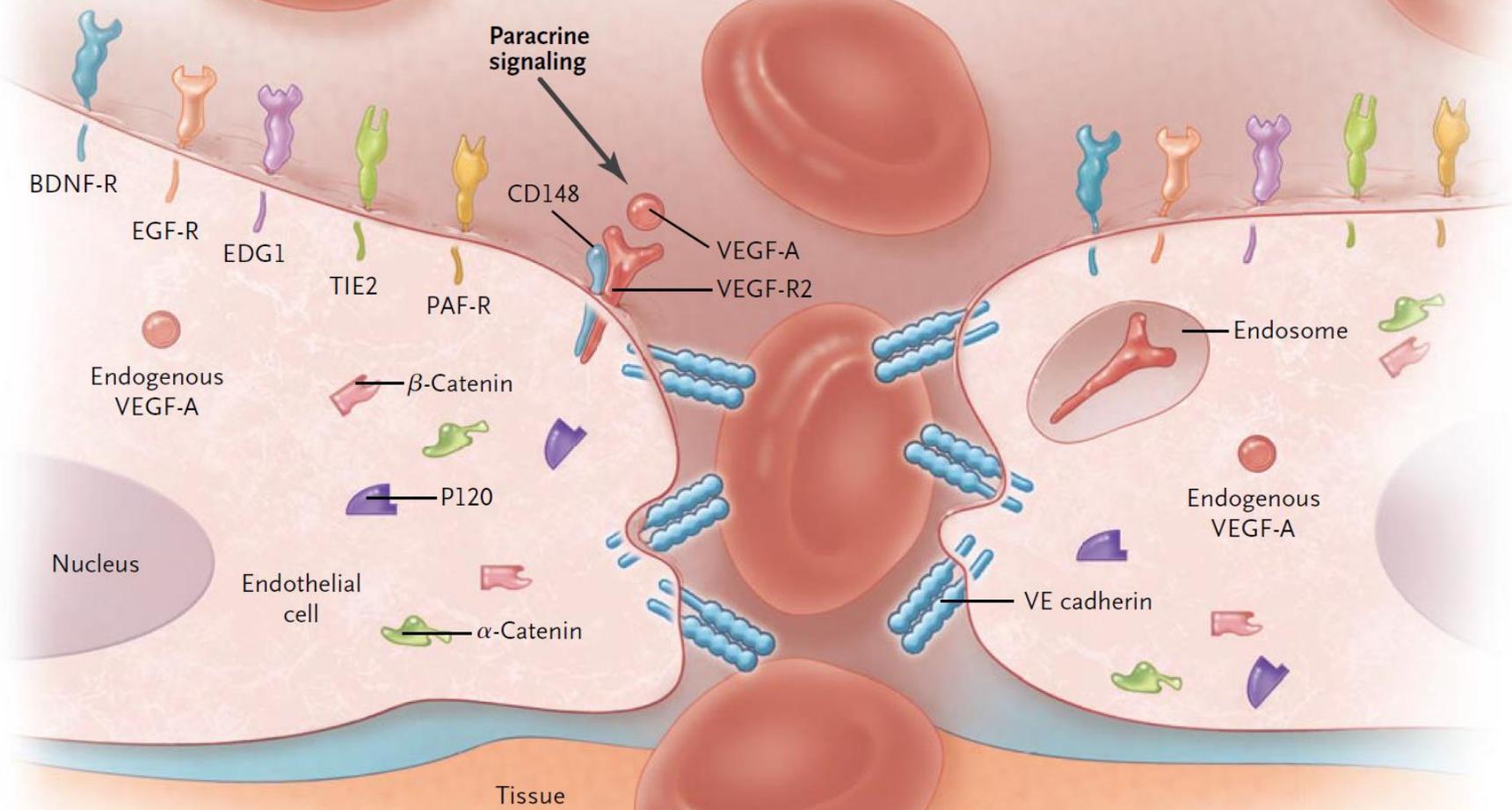
Thrombozytopathie eher zu anderen
Blutungsmanifestationen (z.B. gastrointestinal, Hämatome,
Hirnblutung)?

Thrombozyten stabilisieren die molekulare Integrität der transmembranären und interzytoplasmatischen Cadherin-Komplexe durch Freisetzung zahlreicher endothelialer Trophogene

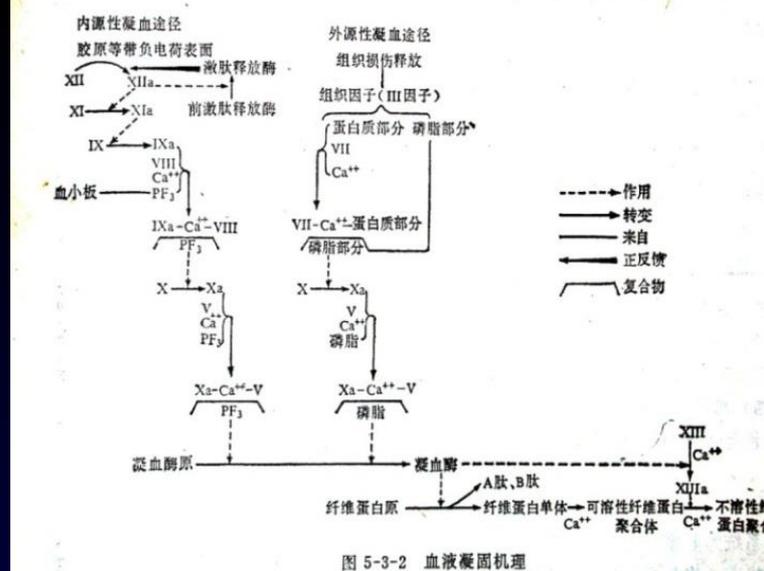


Thrombozytopenie bedingt Destabilisierung der Cadherin-Komplexe mit konsekutiver petechialer Blutung

Lumen



而形成红色凝血块，至此凝血过程全部完成（图 5-3-2）。



Rainer B. Zotz

zotz@hemo-stasis.de

Centrum für Blutgerinnungsstörungen und Transfusionsmedizin (CBT)
Düsseldorf