

Thrombozytopenie: Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie

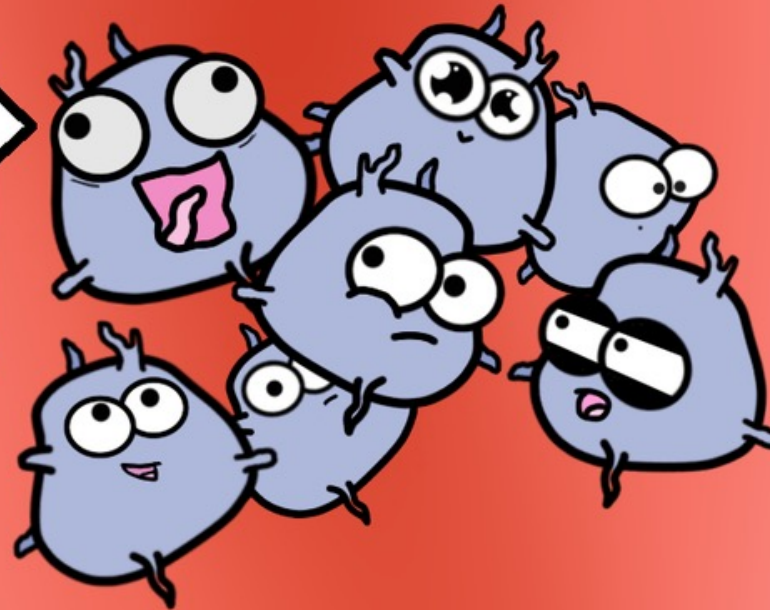
Johanna Gebhart

Universitätsklinik für Innere Medizin I

johanna.gebhart@meduniwien.ac.at

Paramecium Parlor

Party
With the
platelets!!



Ugh, these big
injuries always
bring out the
crazies.

**Primäre
Hämostase**

Amoeba Sisters



Thrombozytopenie

- Thrombozytenzahl – Normalwerte
 - Bei Erwachsenen: 150 – 300 G/l (oder: 150,000 - 350,000/ μ l)
 - Bei Kindern höhere Werte (bis 400 G/l)
 - Lebensdauer eines Thrombos: 8-9 Tage
- Schweregrade der Thrombozytopenie
 - Mild (100 – 150 G/l)
 - Moderat (50 – 99 G/l)
 - Schwer (<50 G/l)
- Blutungsneigung hängt ab von:
 - Thrombozytenzahl, Schnelligkeit des Abfalls
 - Alter des/der Patienten/in
 - Pathogenese (Bildungsstörung vs immunologisch; zugrundeliegende Erkrankung)
 - Zusätzlichen Funktionsstörungen (z.B. Einnahme von Acetylsalicylsäure)
 - Lokalen Läsionen (z.B. Operation)



Thrombozytopenie

Blutungsrisiko

- $< 70 - 80 \text{ G/l}$ -> erhöhtes Risiko für peri-/post OP Blutungen
- $< 30 - 50 \text{ G/l}$ -> erhöhtes Risiko für Spontanblutungen
- $< 10 \text{ G/l}$ -> Auftreten von schweren Spontanblutungen

- Gilt bei normaler Plättchenfunktion

Thrombozytopenie- Grenzwerte

Maßnahme	Grenzwert
zahnärztliche Zahnreinigung, Zahnstein-entfernung	> 20000–30000/ μ l
Zahnextraktion (einfach)	> 20000/ μ l
Zahnextraktion (komplex, z. B. Molar)	> 50000/ μ l
Leitungsanästhesie bei Zahneingriff	> 30000/ μ l
Lumbalpunktion (elektiv)	> 50000/ μ l
Spinalanästhesie	> 50000/ μ l
Epiduralanästhesie	> 80000/ μ l
gastrointestinale Endoskopie ohne Biopsie	auch bei sehr niedrigen Werten möglich
gastrointestinale Endoskopie mit Biopsie	> 20000/ μ l
Bronchoskopie/Bronchiallavage	> 20000/ μ l
Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie	> 50000/ μ l
andere Organpunktionen/Biopsien	> 50000/ μ l
kleine Operation	> 20000/ μ l
größere Operation	> 50000/ μ l
neurochirurgischer Eingriff	70000–100000/ μ l
Eingriffe am hinteren Augenabschnitt	70000–100000/ μ l
Knochenmarkbiopsie	auch bei sehr niedrigen Werten möglich

Fall 1

- 32 jährige Frau
- Erste Schwangerschaft, 23 Schwangerschaftswoche
- Zuweisung wegen Thrombozytopenie
- Schwangerschaft bisher unkompliziert
- Keine Blutungsneigung, keine sonstigen Beschwerden
- Vitaminpräparate, sonst keine Medikamente

Fall 1, Blutbild

Hämatologie

BLUTBILD

Erythrozyten	4.7	3.8 - 5.2	T/L
Hämoglobin	14.3	12.0 - 16.0	g/dL
Hämatokrit	39.9	35.0 - 47.0	%
Mittleres Zellvolumen (MCV)	85.8	78.0 - 98.0	fL
Mittleres Zellhämoglobin (MCH)	30.8	27.0 - 33.0	pg
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin Konzentration (MCHC)	35.8	30.0 - 36.0	g/dL
Erythrozyten Verteilungsbreite	12.4	11.0 - 16.0	%
Thrombozyten ↓	112	150 - 350	G/L
<i>plus Aggregate</i>			
Leukozyten ↑	12.27	4.0 - 10.0	G/L

AUTOMATISCHE RETIKULOZYTENZÄHLUNG

Retikulozyten absolut	98.6	32.0 - 110.0	G/L
Retikulozyten relativ ↑	2.12	0.7 - 2.0	%
Retikulozyten schwach fluoreszierend (LFR)	92.4	83.0 - 97.0	%
Retikulozyten mittelstark fluoreszierend (MFR)	6.9	2.9 - 15.9	%
Retikulozyten stark fluoreszierend (HFR)	0.7	0.0 - 1.7	%

Fall 1, Diagnose ?

Wie lautet die wahrscheinlichste Diagnose?

- a. HELLP Syndrom
- b. Pseudothrombopenie
- c. Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP)
- d. Immunthrombopenie (ITP)
- e. Gestationsthrombozytopenie

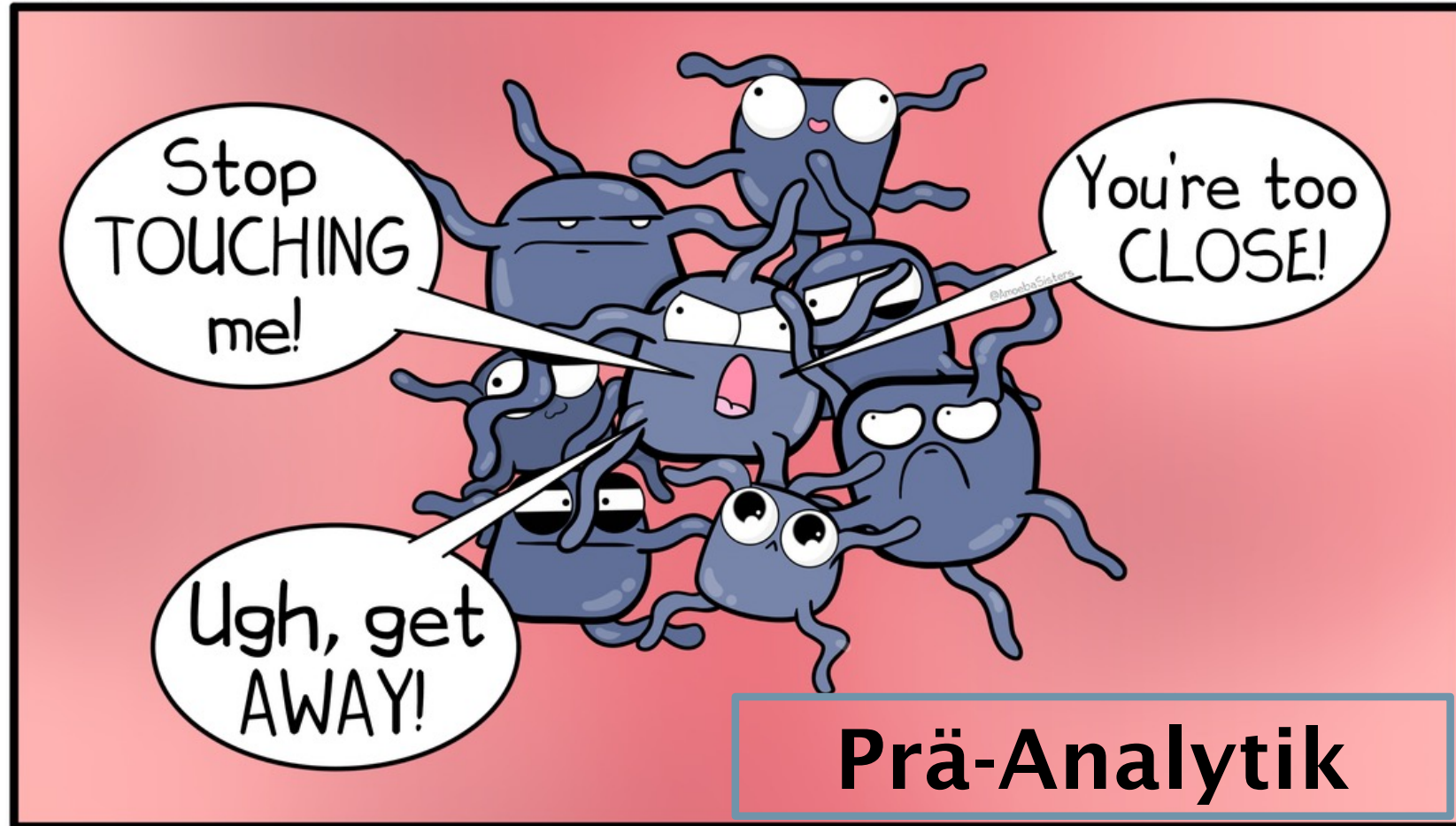
Fall 1, Blutbild aus Citratblut

Hämatologie

Blutbild aus Citratröhrchen

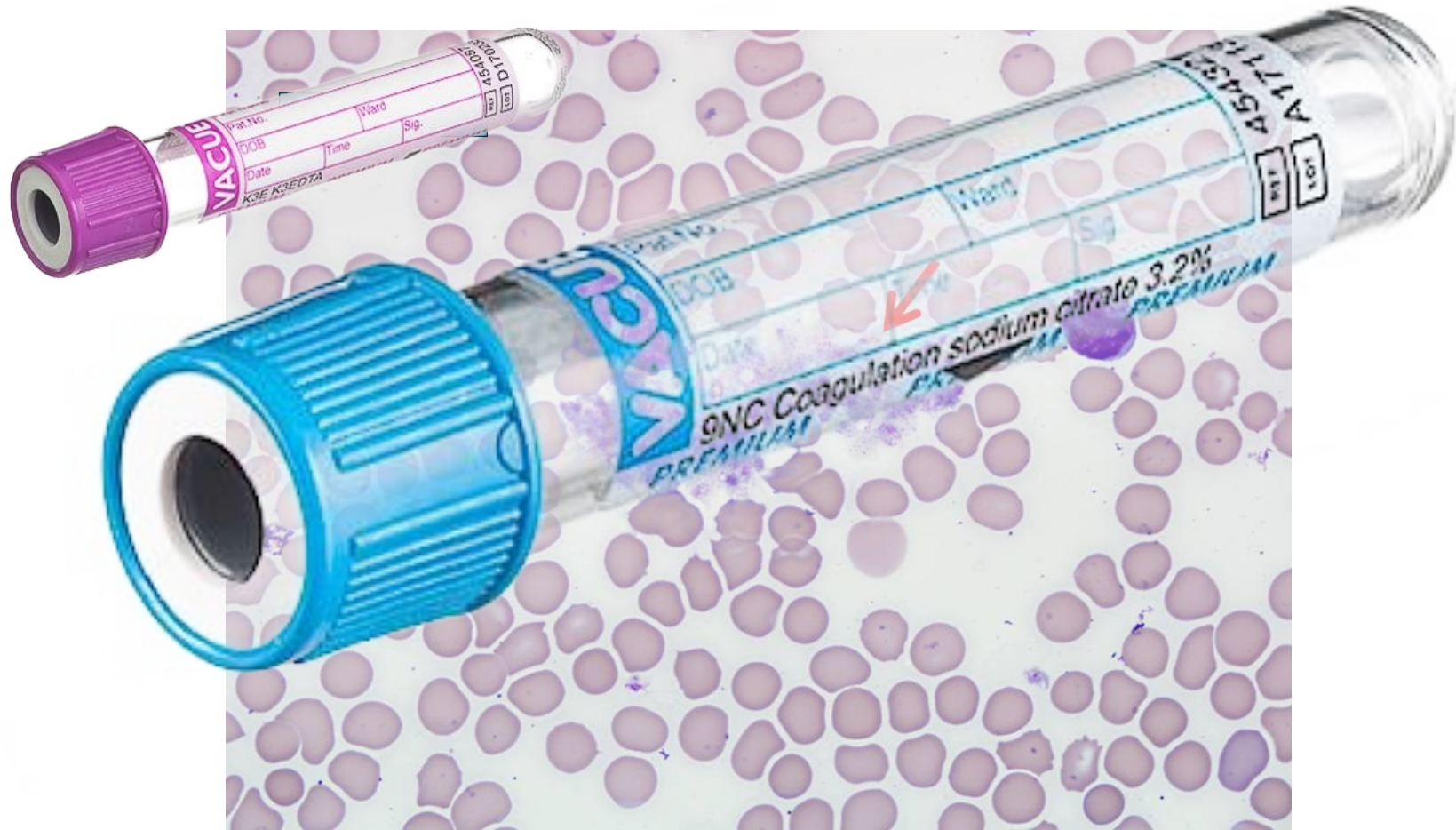
BLUTBILD

Erythrozyten	4.5	T/L
Hämoglobin	14.0	g/dL
Hämatokrit	39.7	%
Mittleres Zellvolumen (MCV)	87.6	fL
Mittleres Zellhämoglobin (MCH)	30.8	pg
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin Konzentration (MCHC)	35.2	g/dL
Erythrozyten Verteilungsbreite	12.4	%
> Thrombozyten	204	G/L
Retikulierte Plattchen absolut	4.4	G/L
Retikulierte Plättchen relativ	2.6	%
> Mittleres Thrombozytenvolumen	9.0	fL
Leukozyten	12.52	G/L



The other platelets were starting to wonder if Harry had chosen the wrong career.

Pseudothrombozytopenie



Thrombozytopenie

Obligate Basisdiagnostik



Anamnese



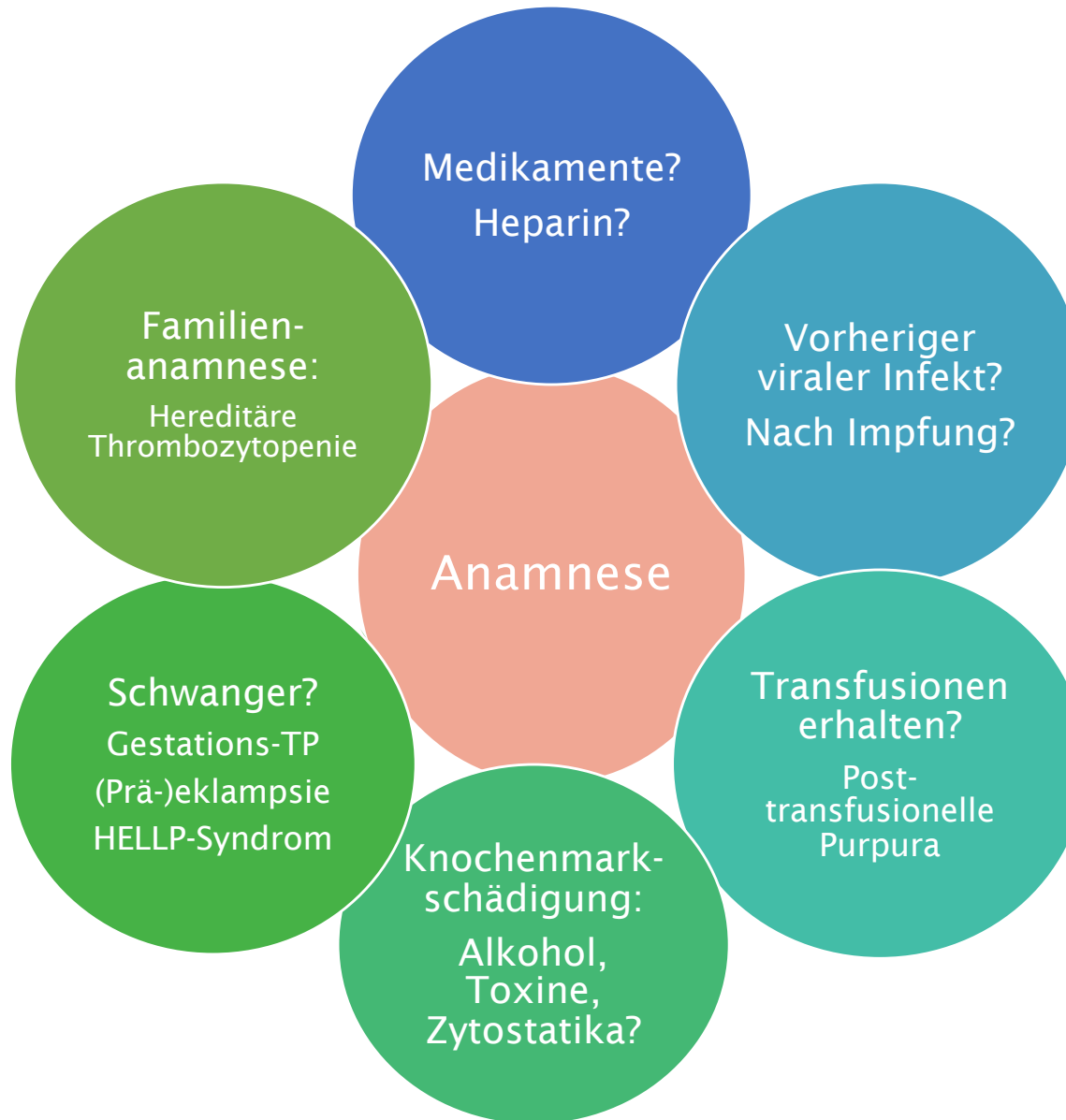
Körperliche Untersuchung



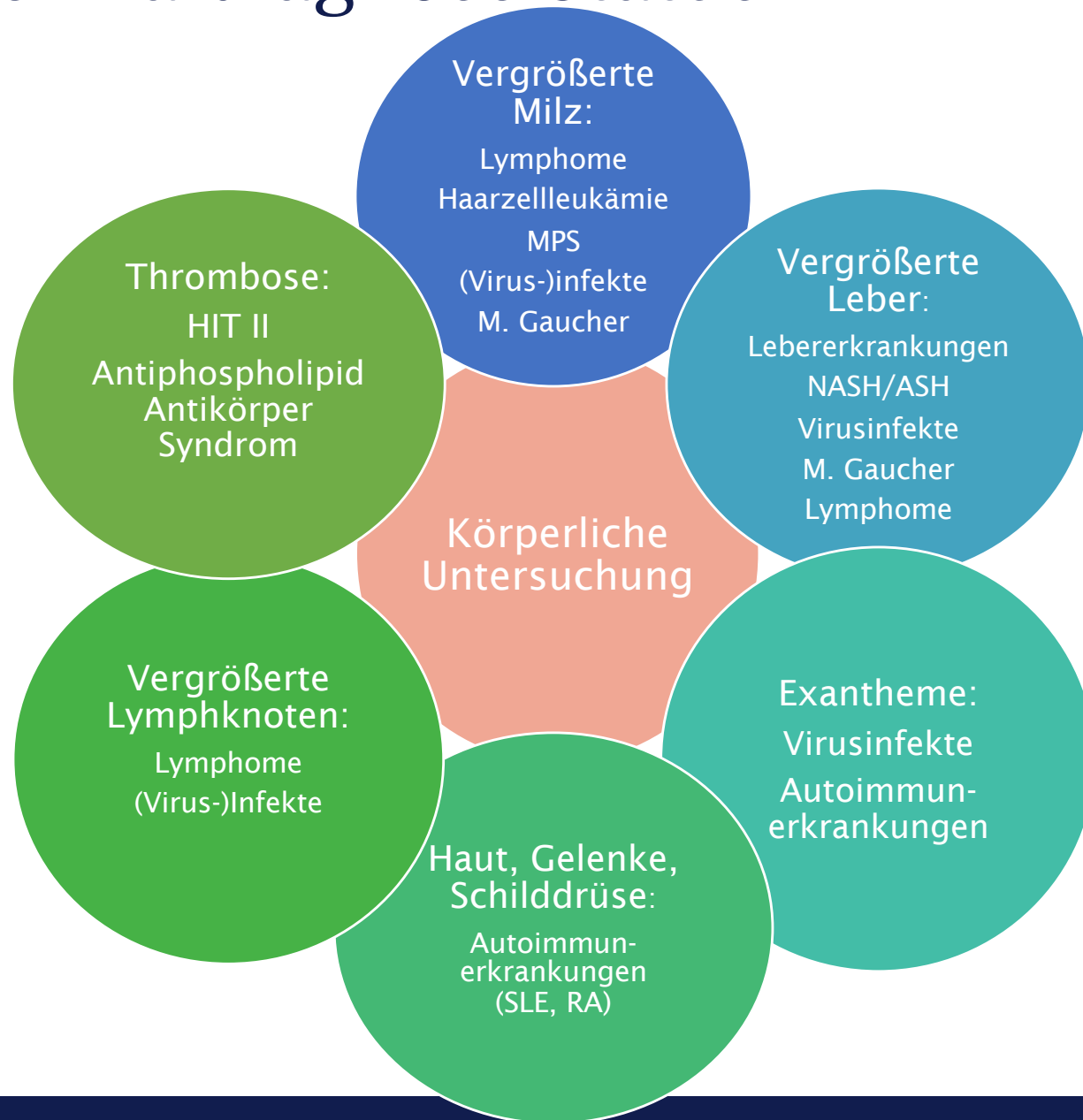
Laborbefunde



Differenzialdiagnose Anamnese

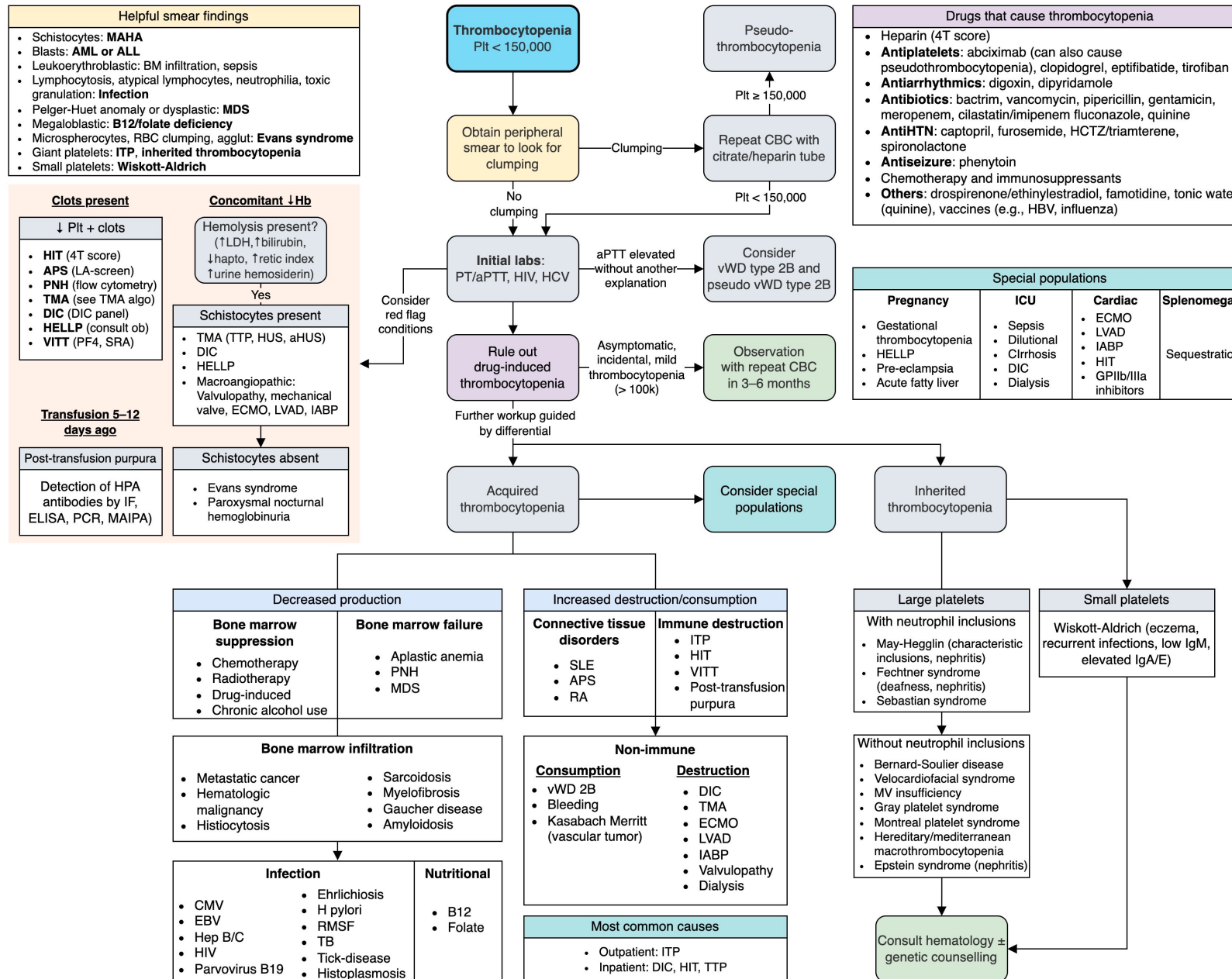


Differenzialdiagnose Status



Basisuntersuchungen Thrombozytopenie

- **Blutbild**
 - EDTA
 - Citrat
 - ev. Thrombexact bei Aggregaten im Citratblut
- **Blutausstrich** (Fragmentozyten/Atypische Zellen)
- **Gerinnungsparameter** (PTZ, APTT, Fibrinogen):
Verbrauchskoagulopathie



Häufigste Ursachen für Thrombozytopenie

Ätiologie	Häufigkeit [1/100.000/Jahr]
Myelodysplastisches Syndrom	3,0–4,0
Immunthrombozytopenie	2,0–4,0
Thrombotische Mikroangiopathie	1,0–4,0
Akute Leukämie	1,5–3,5
Agranulozytose (toxisch)	0,5–1,0
Aplastische Anämie	0,2–0,3
Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I	5000–10.000*
Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II	1000–2000*
Gestationsthrombozytopenie	5000–10.000**
HELLP-Syndrom	100–200**
Pseudothrombozytopenie	bis zu 15.000***

Legende: *bezogen auf Patienten mit Exposition gegenüber unfraktioniertem Heparin

**bezogen auf Schwangerschaften

***bezogen auf Patienten mit Thrombozytopenie

Thrombozytopenie mit Thromboseneigung



- **Heparin induzierte Thrombopenie (HIT)**

- **HIT I:** nicht immunologisch, direkte heparin-getriggerte Plättchenaggregation.
Zeit: 24 – 72 h nach Heparin Start, PLT nicht <100 G/l
- **HIT II:** sehr selten, Antikörperinduktion durch Heparin – PF4 Komplex
Zeit: 5 – 10 Tage nach Heparin Start oder bei Reexposition (<3 Monate) in Stunden
PLT bis <50 G/l
venöse und arterielle Thrombosen
Hautnekrosen an Einstichstelle (s.c.)

	Scoring		
	2	1	0
Thrombocytopenia	$>50\%$ fall and plt nadir ≥ 20	30-50% fall or plt nadir 10-19	$<30\%$ fall or plt nadir <10
Timing of fall in plt count or other events	Clear onset between days 5 and 10; or <1 day if prev heparin exposure in last 30 days	Consistent with immunisation but not clear (e.g. missing counts); or Onset after day 10; or <1 day if prev heparin exposure in last 30-100 days	Onset <4 days from start of heparin (and no recent exposure)
Thrombosis or other events (e.g. skin)	New thrombosis	Progressive or recurrent thrombosis; or thrombosis suspected but not yet proven	None
Other cause for thrombocytopenia	No other cause	Possible other cause	Definite other cause present

Pre-test probability score:
6-8 = High
4-5 = Intermediate
0-3 = Low

Thrombozytopenie mit Thromboseneigung



Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP)

- **TTP** ist ein hämatologischer Notfall
- Unbehandelt fast immer tödlich.
- Diagnoseweisend:
 - Schwere Thrombozytopenie (meist $<20 \times 10^9/l$)
 - Mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Fragmentozyten im Blutausstrich
 - Neurologische Symptome, Renale Schädigung
 - Fieber
 - Thrombose (TTP)
- Bestätigung der TTP: ADAMTS-13-Aktivität vermindert
- Therapie TTP: Caplacizumab bereits bei Verdacht einleiten, Immunsuppression, (Plasmaaustausch)

Thrombozytopenien nach Impfungen- auch gegen COVID 19

Kurzfristige Thrombozytopenien in Assoziation mit Impfungen (z.B. Influenza, Hepatitis B, MMR, DTP, Covid-19) wurden beschrieben.

Nach **Masern-Mumps-Röteln-Impfung** liegt die Inzidenz bei 1:40.000.

Thrombozytopenie nach COVID 19 Impfung:

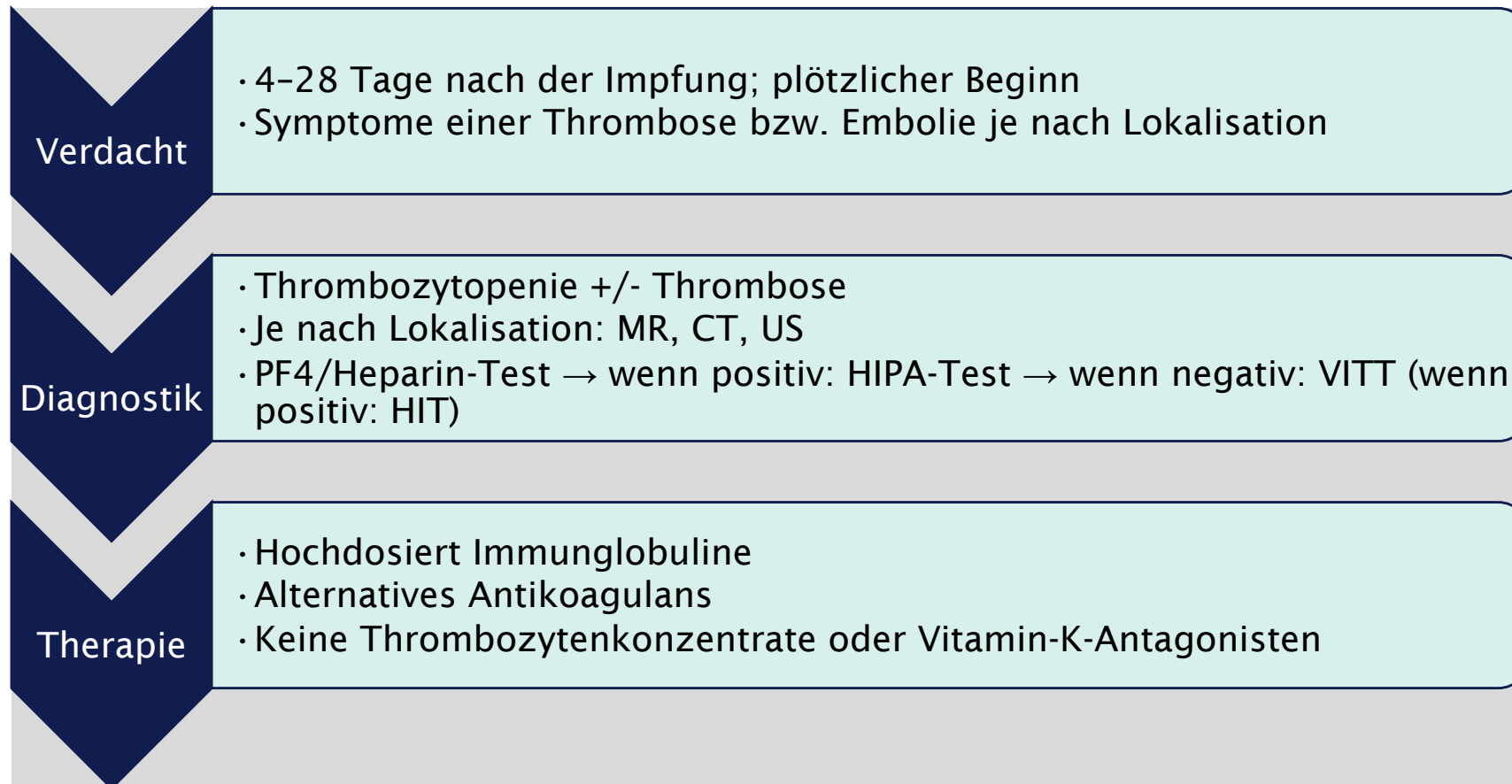
- 0.80 Fälle/Millionen Dosen Pfizer-BioNTech und Moderna
- 8-11.3 Fälle/Millionen Dosen ChAdOx1 Vektorimpfstoff

Thrombozytopenie meist transient und gut behandelbar

Thrombozytopenie mit Thromboseneigung



Vakzin-induzierte immun-thrombotische Thrombozytopenie (VITT)



www.oegho.at, www.Isth.org



Fälle

Fall 2, 18 Jahre



- Hämatomneigung und Petechien seit einigen Tagen
- 1 wet purpura auf der Zunge
- Sonst keine positive Blutungsanamnese erhebbar
- Keine Vorerkrankungen
- Status unauffällig, keine Splenomegalie
- 3. COVID 19-Impfung vor 4 Monaten
- 1. COVID-19 Infektion vor 2 Monaten

Fall 2, Blutbild und Gerinnung

Hämatologie

Blutbild aus Citratröhrchen

BLUTBILD

Erythrozyten	4.5	T/L
Hämoglobin	12.3	g/dL
Hämatokrit	37.6	%
Mittleres Zellvolumen (MCV)	83.4	fL
Mittleres Zellhämoglobin (MCH)	27.3	pg
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin Konzentration (MCHC)	32.7	g/dL
Erythrozyten Verteilungsbreite	13.0	%
Retikulierte Plättchen	10.7	%
Thrombozyten mikroskopisch	8	G/L
Leukozyten	7.07	G/L

Gerinnung

Prothrombinzeit	77	75 - 130	%
Thromboplastinzeit (nach Owren)	68	70 - 125	%
International Normalized Ratio INR	1.2		
(gültig unter oraler Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten)			
aPTT	30.5	27.0 - 41.0	s
aPTT Aktin-FS	29.7	30.0 - 39.0	s
aPTT-LA	35.0	< 49.0	s
dRVVT (Ratio)	0.96	< 1.2	
Thrombinzeit	15.9	< 21.0	s
Fibrinogen - Clauss	328	200 - 400	mg/dL
D - Dimer quantitativ (FEU)	0.45	< 0.5	µg/mL

EINZELFAKTORANALYSE

Faktor II Aktivität	111	75 - 130	%
Faktor V Aktivität	101	75 - 130	%
Faktor VII Aktivität	57	75 - 160	%
Faktor X Aktivität	108	70 - 150	%



Fall 2, Diagnose?

Wie lautet die wahrscheinlichste Diagnose?

- a. Akute promyelozyten Leukämie (APL/AML M3)
- b. Pseudothrombopenie
- c. Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP)
- d. Immunthrombopenie (ITP)
- e. Heparin induzierte Thrombopenie (HIT2)



Immunthrombozytopenie (ITP)

NICHT MEHR: M. Werlhof = Immunthrombozytopenische Purpura = idiopathische thrombozytopenische Purpura

- Autoimmunerkrankung
- Thrombozytenzahlen (TZ) < 100 G/L
- Inzidenz/Prävalenz:
 - Erwachsene:

Inzidenz:	0,2-0,4/10.000/Jahr
Prävalenz:	2/10.000 Einwohner
 - Kinder:

Inzidenz:	0,2-0,7/10.000/Jahr
Prävalenz:	0,4/10.000
- Österreich: ca 240 Neuerkrankungen/Jahr => Orphan Disease
- Geschlecht:

Kinder:	M>F
Erwachsene < 60 J:	F>M
Erwachsene > 60 J:	M>F

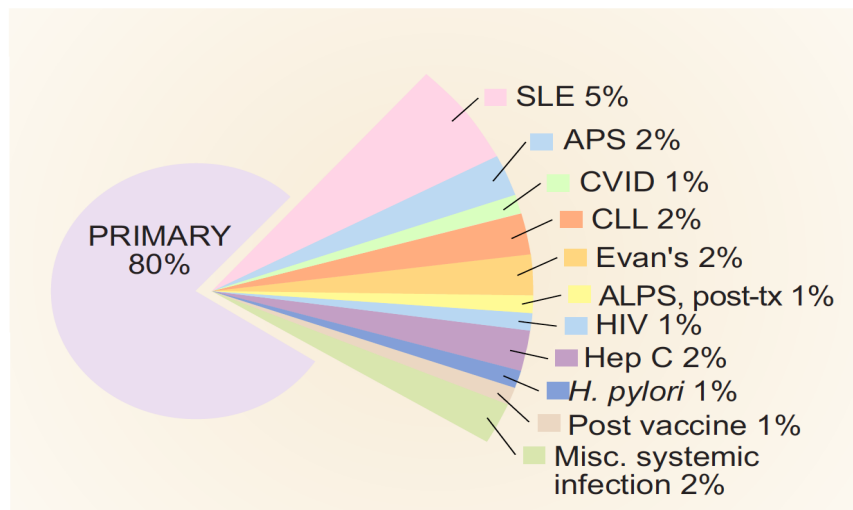
Immunthrombozytopenie (ITP)

- **Klassifikation**

1. Nach Krankheitsdauer

- Neu diagnostiziert: < 3 Monate
- Persistierend: 3 – 12 Monate
- Chronisch: > 12 Monate

2. Primäre ITP vs. Sekundäre ITP



Immunthrombozytopenie (ITP)

- **Diagnose der primären ITP**

- Isolierte Thrombozytopenie (PLT <100 G/l)
- Ausschluss aller anderer Ursachen

1. Anamnese

2. Physikalische Untersuchung (Petechien,...)

3. Labordiagnostik

- BB, Diff, Reti (EDTA + Citrat)
- Blutausstrich
 - Viele kleine od. grosse (Riesenthrombozyten) = HW auf hereditäre Thrombopenie
 - Ausschluss von Blasten, atyp. Lymphos = Leukämie? Infektion? Virus?
 - Ausschluss von Fragmentozyten = TMA
 - Ausschluss von PLT-Aggregaten = Pseudothrombopenie
- Gerinnung: Ausschluss einer DIC (Fibrinogen, Globaltests, D-dimer)
- HIV/HCV Serologie: Ausschluss einer HIV/HCV assoziierten Thrombopenie

Therapie der ITP

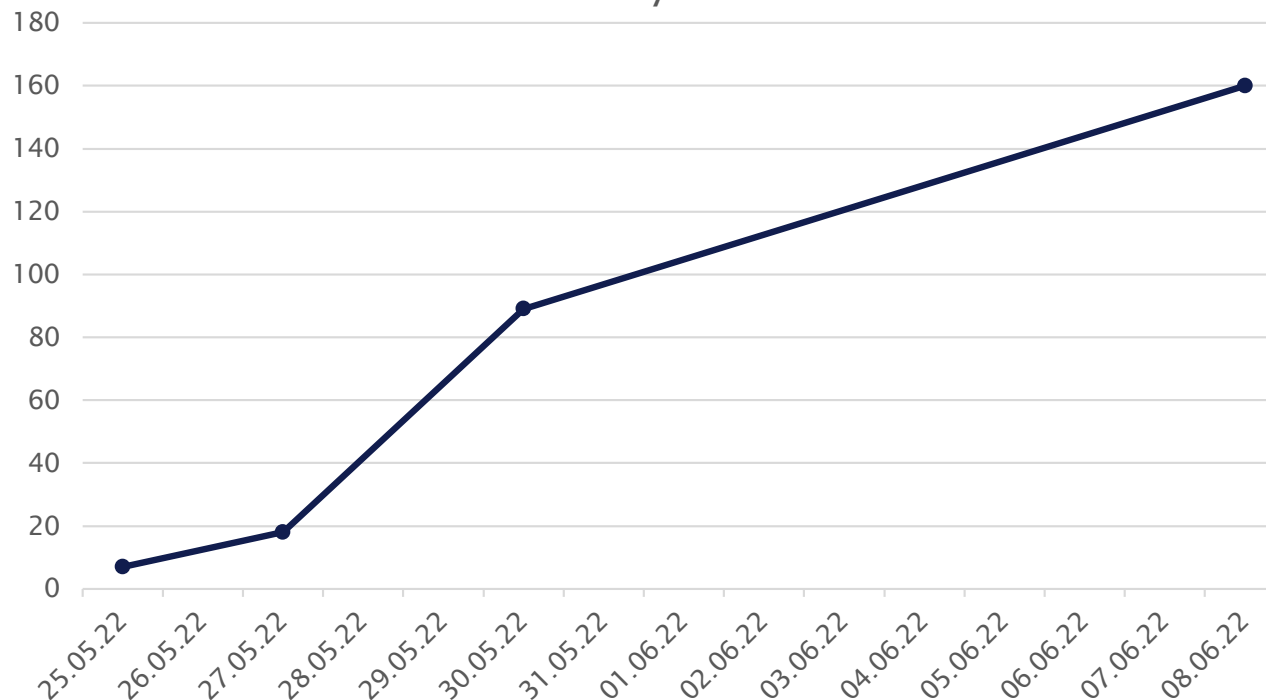
Wie würden Sie die Patientin behandeln?

- a. Oraler oder s.c. Thrombopoetin-Rezeptor Agonist (Revolade®/Eltrombopag, Doptelet®/Avatrombopag Nplate®/Romiplostim)
- b. Watch and wait
- c. Aprednison 1 mg / kg KG täglich
- d. Akute Splenektomie
- e. Immuntherapie mit anti-CD-20 Antikörper (Rituximab)
- f. Hochdosis intravenöse Immunglobuline (IVIg, 1g/ kg KG für 2 Tage)

Fall 2, Therapie

- Start Aprednislon 1 mg /kg KG
- Kein IVIG

Thrombozytenzahlen

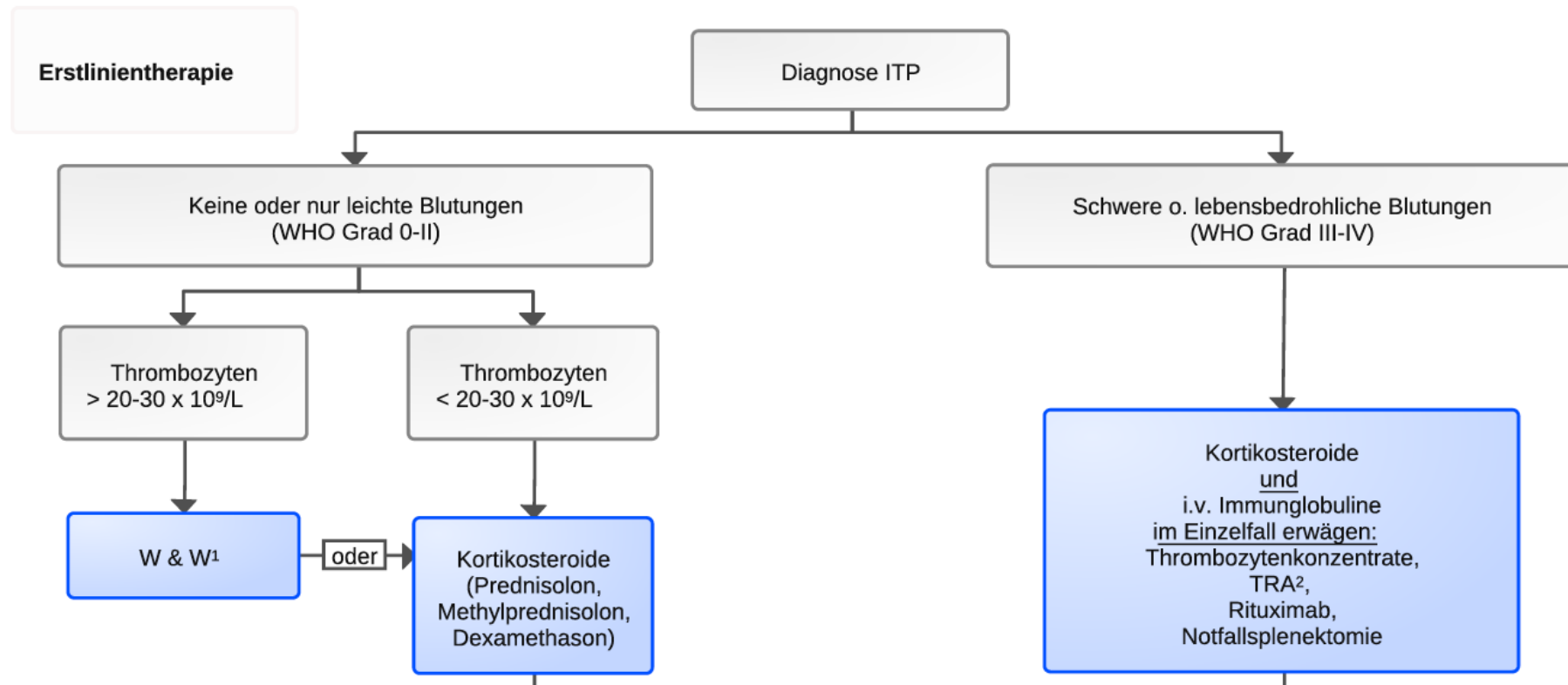


Aprednislon 75 mg 50 mg 25 mg 12,5 mg

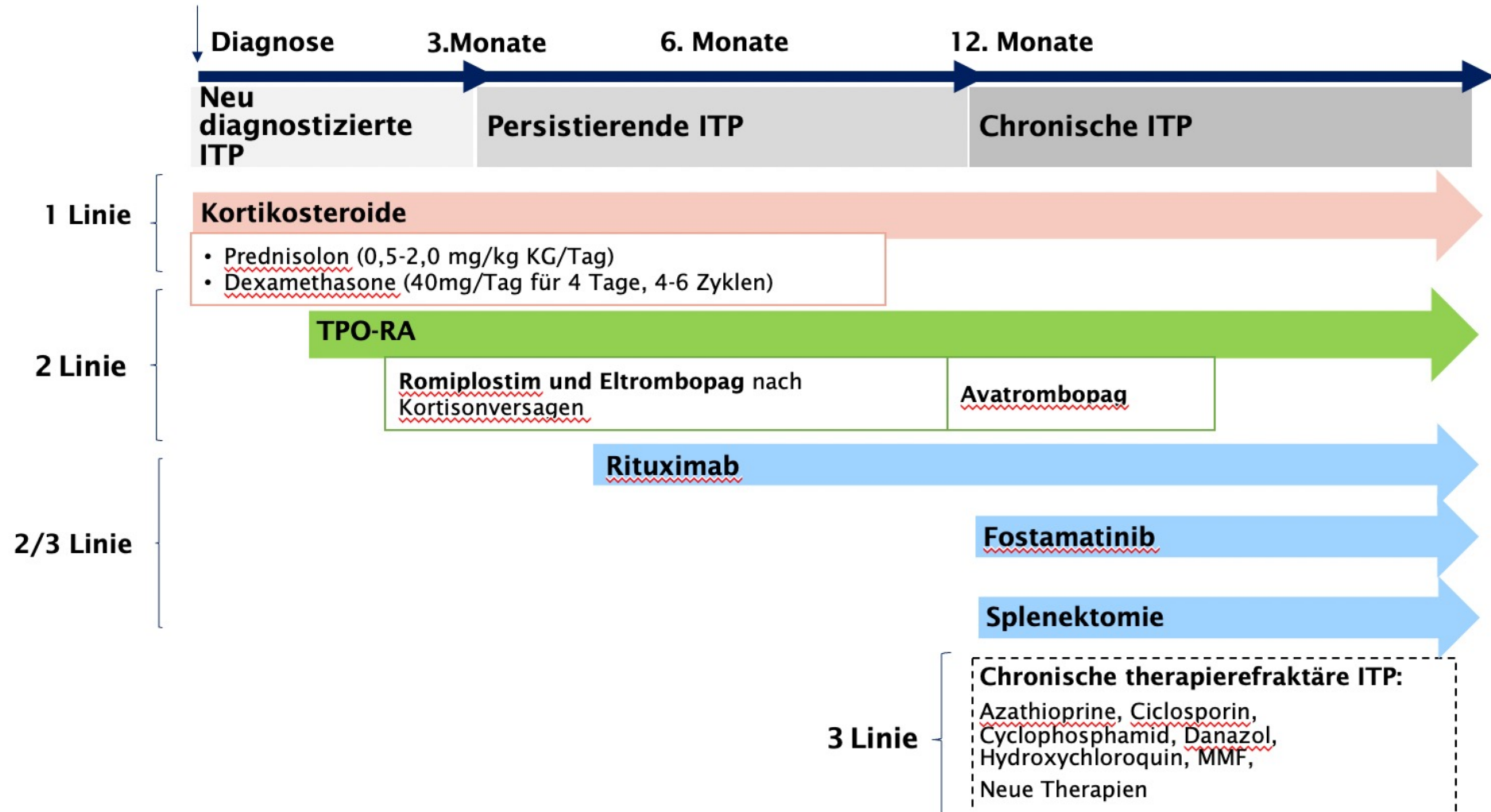




ITP- Erstlinientherapie



Behandlungsalgorithmus ITP



Fall 3,

- 64 jährige Frau
- Vorstellung wegen Übelkeit, Völlegefühl, Appetitlosigkeit und Meläna auf NFA
- Seit 3 Wochen „Verspannungen in der Brustmuskulatur“, im Rahmen dieser Beschwerden auch Dyspnoe
- FK: art HTN, Hypothyreose, Adipositas,
- ITP seit 1990

Wert wiederholt

BLUTBILD

> Erythrozyten	↓	2.4	3.8 - 5.2	T/L
> Hämoglobin	↓	7.7	12.0 - 16.0	g/dL
> Hämatokrit	↓	22.7	35.0 - 47.0	%
> Mittleres Zellvolumen (MCV)		93.4	78.0 - 98.0	fL
> Mittleres Zellhämoglobin (MCH)		31.7	27.0 - 33.0	pg
> Mittlere korpuskuläre Hämoglobin Konzentration (MCHC)		33.9	30.0 - 36.0	g/dL
> Erythrozyten Verteilungsbreite	↑	16.1	11.0 - 16.0	%
> Thrombozyten	↓	78	150 - 350	G/L
> Mittleres Thrombozytenvolumen		10.6	7.0 - 13.0	fL
> Leukozyten	↑	253.98	4.0 - 10.0	G/L

Gerinnung

> Thromboplastinzeit (nach Owren)	↓	39	70 - 125	%
> International Normalized Ratio INR		1.6		
(gültig unter oraler Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten)				
> aPTT		29.2	27.0 - 41.0	s
> Fibrinogen - Clauss		322	200 - 400	mg/dL
> D - Dimer quantitativ (FEU)	↑	51.82	< 0.5	µg/mL

Immunologie

> C-reaktives Protein CRP	↑	10.14	< 0.5	mg/dL
---------------------------	---	-------	-------	-------

MIKROSKOPISCHE DIFFERENTIALZÄHLUNG

> Stabkernige	↓	1	3.0 - 5.0	%
> Segmentkernige	↓	0	50 - 75	%
> Lymphozyten	↓	7	25.0 - 40.0	%
> Monozyten		5	0.0 - 12.0	%
> Eosinophile		0	0.0 - 4.0	%
> Basophile		0	0.0 - 1.0	%
> Metamyelozyten	↑	4		%
> Myelozyten	↑	4		%
> Blasten	↑	79		%
z.T. gefälte/gefurchte oder zwei-gelappte Kerne, häufig mit einer				
> Normoblasten	↑	4	0	/100 Leukozyten



DIC / Disseminierte intravasale Gerinnung / Verbrauchskoagulopathie

Normale Gerinnung

- Streng reguliert
- Schneller Verschluss von Verletzungen
- Normale Mikrozirkulation
- Begrenzte/örtliche Fibrinbildung
- Fibrinbildung ist zeitlich begrenzt
- Gerinnungsfaktoren sind ausreichend vorhanden

DIC

- Unkontrolliert
- Blutungen
- Gestörte Mikrozirkulation
- Unkontrollierte/disseminierte Fibrinbildung in der gesamten Zirkulation
- Anhaltende Fibrinbildung
- Gerinnungsfaktoren (und Thrombozyten) werden verbraucht

Prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer DIC

Sepsis / Infektionen	Bakterien: Meningokokken, Pneumokokken, Gram-negative Erreger, andere
	Viren: HIV, CMV, EBV, Filoviridae (Ebola, Marburg), hämorrhagische Fiebertypen
	Pilze: Candida, Aspergillus, Mucor, vor allem disseminierte Infektionen bei immunkompromittierten Patienten
	Parasiten: Malaria, andere
Gewebezerfall	Trauma, schwere Pankreatitis, Verbrennungen
Maligne Erkrankungen	Solide Tumore: Lunge, Pankreas, Ovar, Brust, andere
	Leukämien: akute Promyelozytenleukämie, Monoblastenleukämie, andere
Schwangerschafts-komplikationen	Fruchtwasserembolie, Plazentaablösung, Septischer Abort
Gefäßanomalien	Hämangiome (Kasabach-Merritt Syndrom), große Aneurysmen
Organversagen	Leber, andere Organe
Toxine, immunologische Reaktionen	Schlangenbisse, andere Tierbisse/-stiche, Transfusionsreaktionen, Hämolyse, Medikamente, Drogen, Transplantatabstossung

DIC

- Infektionen/Inflammationen führen zur systemischen Gerinnungsaktivierung
 - Freisetzung von Mediatoren und Toxinen
 - Aktivierung von Endothelzellen und Monozyten
 - TF Expression durch aktivierte Zellen

TPZ, aPTT	normal
Fibrinogen	erhöht
D-Dimer	erhöht
Antithrombin	normal
Thrombozyten	normal
FVIII, vWF	erhöht



Physiologische systemische Gerinnungsaktivierung



Therapie: Thromboseprophylaxe

DIC

Unterschiedliche Ausprägungen/Stadien

- Vorübergehende/transiente DIC
- Latente DIC
- Manifeste DIC
- Katastrophale DIC

DIC

ISTH Score für latente (non-overt) DIC:

Punkte	-1	0	1	2	Summe
Zugrundeliegende Erkrankung		nein		ja	
Thrombozytenzahl (G/L)		>100	<100		
Thrombozytenverlauf	steigend		fallend		
PTZ (%)		>60	<60		
PTZ Verlauf	steigend		fallend		
oder INR		<1,4	>1,4		
INR Verlauf	fallend		steigend		
D-Dimer (mg/L)		<0,4	>0,4		
D-Dimer Verlauf	fallend		steigend		
Antithrombin	normal		erniedrigt		
Protein C	normal		erniedrigt		
TAT oder F1,2	normal		erhöht		

≥ 5 Punkte:

kompatibel mit latenter DIC, Score tägl. wiederholen

< 5 Punkte:

keine DIC, Score tägl. wiederholen

DIC

ISTH Score (manifeste DIC):

Prädisponierende Grunderkrankung vorliegend

Punkte	0	1	2	3	Summe
Thrombozyten (G/L)	>100	50-100	<50		
PTZ (%)	>60	40-60	<40		
oder INR	<1,4	1,4-1,8	>1,8		
D-Dimer (mg/L)	<0,4		0,4-4,0	>4,0	
Fibrinogen (g/dL)	>1,0	<1,0			

≥ 5 Punkte:

kompatibel mit DIC, Score täglich wiederholen

< 5 Punkte:

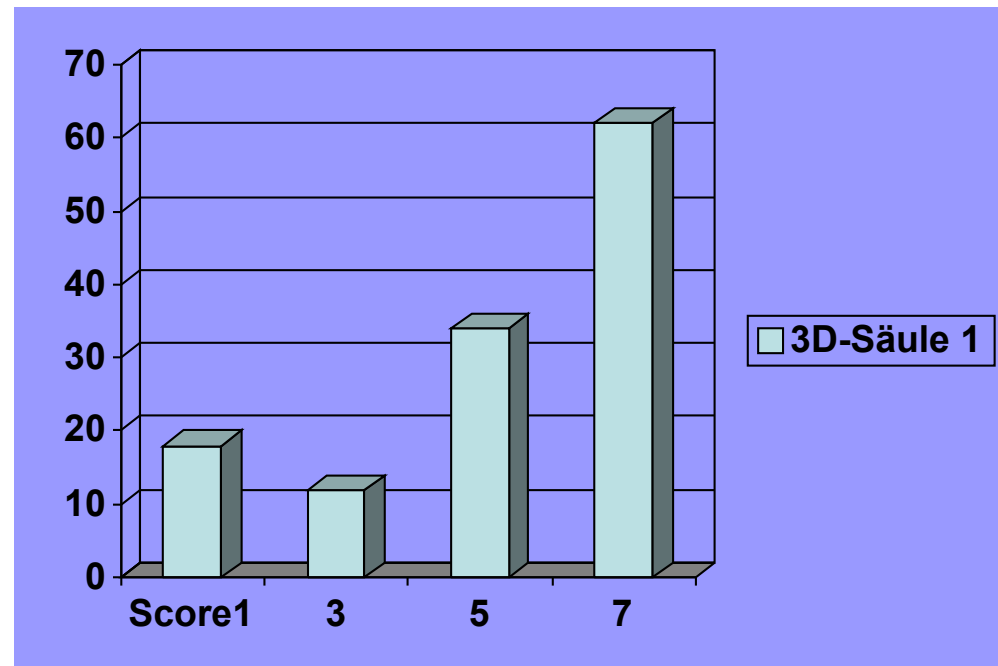
Score für latente DIC verwenden, Score täglich wiederholen

DIC

Prospektive Validierung des ISTH Score (manifeste DIC):

Direkte Verbindung zwischen
Score und Mortalität

Score	Mortality
1	18%
3	12%
5	34%
7	63%



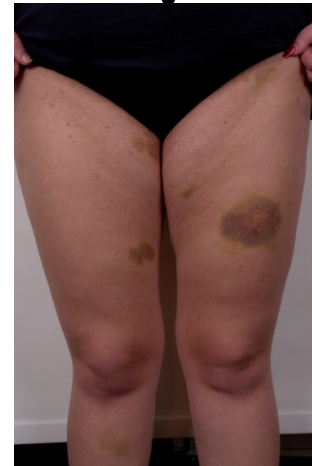
Overt DIC

Prothrombotic
phenotype:



Anticoagulation
Activated protein C

Hyperfibrinolytic
phenotype:

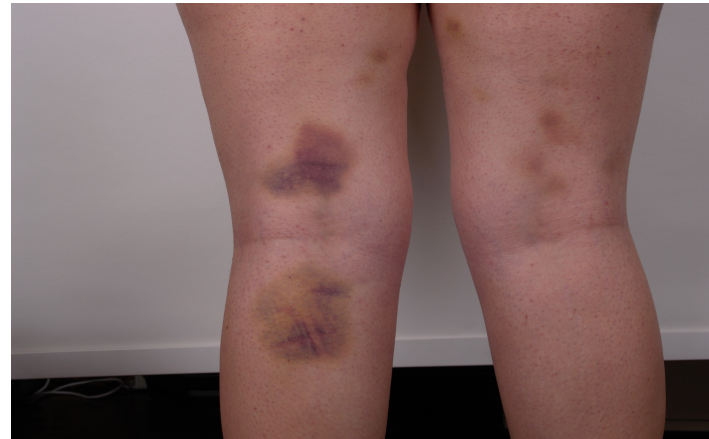


Substitution of blood
products



DIC

Clinical presentation of cancer patients with overt DIC



DIC

Tag 1



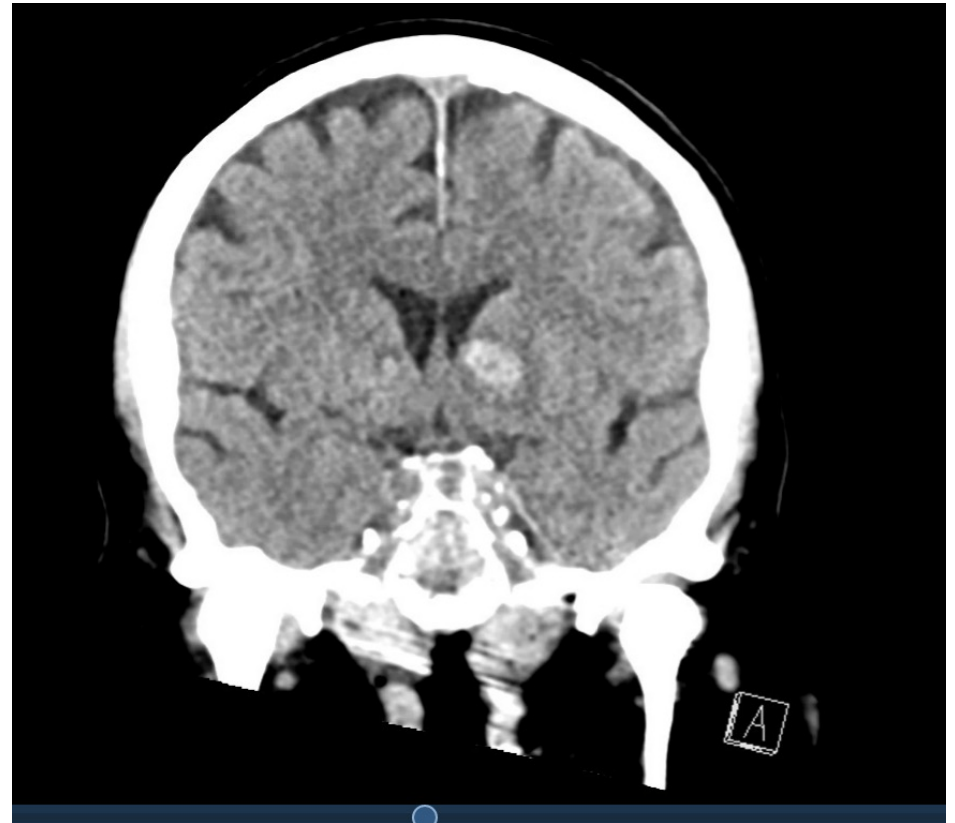
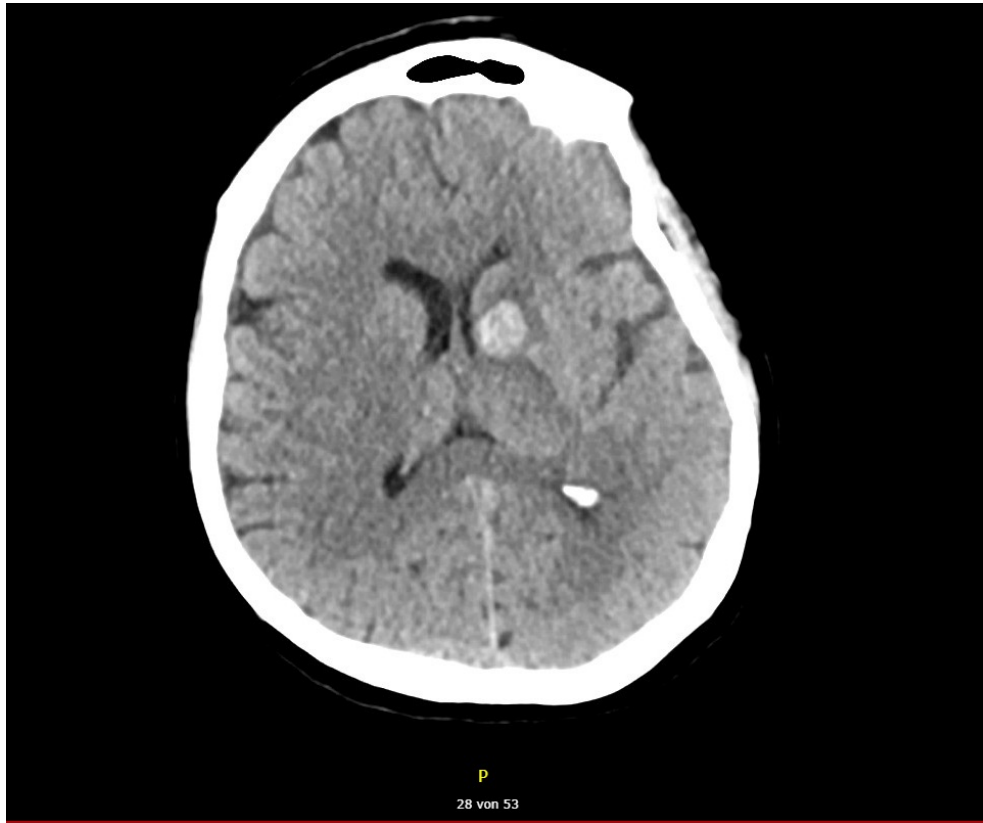
Tag 1



Tag 9

Journal of Intensive Care2014

Fall 3, ICB an Tag 3



DIC Therapie

- **Behandlung der Grundkrankheit!** z. B. All-Trans-Retinoid-Acid (ATRA) bei Promyelozytenleukämie
- **Verlauf und Klinik beachten**
- **Bei Blutung Substitution von**
 - Erykonzentraten
 - Fresh Frozen Plasma (10-15 ml/kg KG)
 - Ab 100 mg/dl Fibrinogen -> Haemocomplettan (wenn FFP nicht ausreicht)
 - Ab Thrombozyten 50 G/l -> Thrombokonzentrate
 - Wenn keine aktive Blutung erst später substituieren wenn es Verlauf zulässt
- Bei Thrombose Heparin (LMWH oder UFH)
- Bei Sepsis und DIC aktiviertes Protein C (bei Purpura fulminans) erwägen



Danke für die Aufmerksamkeit

johanna.gebhart@meduniwien.ac.at



Vienna ITP Biobank

**Ap Prof. PD Dr. Johanna Gebhart,
PhD**

Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Abteilung für Hämatologie und
Hämostaseologie

johanna.gebhart@meduniwien.ac.at