

Therapierefraktäre Thrombopenie

ITP oder doch nicht?

Lukas Graf^a, Ramin Bayat^b, Sergio B. Cogliatti^c, Martin Früh^d, Wolfgang Korte^a

^a Institut für Klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen

^b Praxis für Allgemeine Medizin, Oberbüren


^c Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen

^d Fachbereich Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen

Fallbeschreibung

Wir berichten über einen 80-jährigen Patienten, welcher erstmals fünf Jahre früher wegen einer isolierten Thrombozytopenie (36 G/l) untersucht wurde. Eine damals durchgeführte Knochenmarksbiopsie zeigte eine numerisch erhaltene Megakaryopoese; eine weitergehende Beurteilung war aufgrund des traumatisierten Untersuchungsmaterials nicht möglich. In der Annahme einer Immunthrombozytopenie (ITP) wurde eine Steroidtherapie mit hoch dosiertem Prednison (1 mg/kg KG) gestartet. Diese wurde wegen Unverträglichkeit bereits nach wenigen Tagen gestoppt, ohne dass ein Ansprechen bezüglich der Thrombozytenzahl dokumentiert werden konnte. Bei damals stabilen Thrombozytenzahlen über 30 G/l und fehlender Blutungsneigung wurde vorerst auf weitere diagnostische und therapeutische Interventionen verzichtet.

Nach einem Abfall der Thrombozyten bis auf 16 G/l und rezidivierendem Zahnfleischbluten vier Jahre später wurde ein Therapieversuch mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) in Kombination mit Prednison gestartet, wiederum ohne Erfolg bezüglich der Thrombozytenzahl. Bei in der Folge stark schwankenden Thrombozytenzahlen mit Minimalwerten von 9 G/l wurde die Verdachtsdiagnose einer ITP jedoch aufrechterhalten und schliesslich eine immunmodulatorische Therapie mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab (375 mg/m² wöchentlich, insgesamt vier Gaben) durchgeführt. Wie bei allen früheren Therapien blieb ein signifikanter Anstieg der Thrombozytenzahl erneut aus. Vor einer geplanten Splenektomie wurde uns der Patient schliesslich zur erneuten hämatologischen Beurteilung vorgestellt.

Das automatisierte Blutbild zeigte zu diesem Zeitpunkt neben einer schweren Thrombopenie (11 G/l) sowohl ein normwertiges Hämoglobin (156 g/l), als auch eine unauffällige Leukozytenzahl (4,4 G/l). Bezüglich der Erythrozytenindizes war das MCHC leicht vermindert (303 g/l) bei normwertigen MCV und MCH. Das Differentialblutbild war bis auf eine leichte Linksverschiebung unauffällig. Aufgrund des bislang fehlenden Therapieansprechens und bei vor fünf Jahren nur eingeschränkt beurteilbarem Material wurde eine erneute Knochenmarkspunktion durchgeführt. Sowohl im Aspirat als auch in der Biopsie zeigte sich eine numerisch deutlich gesteigerte Megakaryopoese (Abb 1, 2 ) . Unter den teilweise in Clustern vorliegenden Megakaryozyten fanden sich mehrheitlich dysplastische Formen mit hypo- und monolobulierten Kernen sowie immer wieder auch multinukleäre Megakaryozyten. Granulo-

poese und Erythropoese waren durchreifend ohne auffällige Dysplasien.

Bei diesem morphologischen Bild wurde die Verdachtsdiagnose eines myelodysplastischen Syndroms (refraktäre Zytopenie mit Einliniendysplasie im Sinne einer refraktären Thrombozytopenie) gestellt [1]. Die Diagnose konnte schliesslich durch den Nachweis typischer zytogenetischer Aberrationen untermauert werden: Deletion des langen Arms des Chromosoms 5 (del5q) und des langen Arms des Chromosoms 20 (del20q) in allen 10 untersuchten Metaphasen.

Diskussion

Die Unterscheidung zwischen chronischer ITP und myelodysplastischem Syndrom kann im Einzelfall äusserst problematisch sein. Die Diagnose der ITP basiert im Prinzip auf dem Ausschluss anderer Ursachen für die Thrombozytopenie [2]. Typischerweise präsentieren sich ITP-Patienten mit einem bis auf eine isolierte Thrombozytopenie unauffälligen peripheren Blutbild, und im Status finden sich bis auf Blutungszeichen als Folge der Thrombozytopenie keine Auffälligkeiten. Ausgeschlossen werden müssen Medikamente oder andere Substanzen, die Thrombozytopenien auslösen können, Pseudothrombozytopenien (EDTA-Unverträglichkeit), eine Familienanamnese, welche auf eine vererbte Thrombozytopenie hinweisen könnte, sowie Krankheiten, die sekundäre Immunthrombozytopenien auslösen können (z.B. lymphoproliferative Erkrankungen, SLE, HCV, HIV). Zeigt eine immunmodulatorische Behandlung Erfolg und bestehen keine anderen Hinweise auf eine mögliche hämatologische Grunderkrankung, so kann unter klinischer Beobachtung initial auf eine Knochenmarkspunktion verzichtet werden [3]. Allerdings wird von verschiedenen Autoren [2, 3] empfohlen, bei über 60 Jahre alten Patienten immer eine Knochenmarksuntersuchung durchzuführen, da in dieser Alterskategorie die Inzidenz von myelodysplastischen Syndromen deutlich ansteigt.

Da die morphologische Abgrenzung zwischen reaktiven und myelodysplastischen Veränderungen äusserst schwierig sein kann, bleiben unter Umständen selbst nach Untersuchung der Knochenmarkszytologie und -histologie Unklarheiten bestehen. In der 2008 neu erschienen WHO-Klassifikation [1] wurde innerhalb des myelodysplastischen Syndroms (MDS) mit den «Refraktären Zytopenien mit Einliniendysplasie (RCUD)» eine neue Subgruppe geschaffen. Wie der Name schon sagt, ist bei diesen Dysplasieformen nur jeweils eine Zelllinie

betroffen. Handelt es sich bei dieser Zelllinie um die Megakaryopoese, resultiert im peripheren Blutbild in aller Regel eine Thrombozytopenie, und die Entität wird nach WHO 2008 als «Refraktäre Thrombozytopenie» bezeichnet. Morphologisch finden sich definitionsgemäss in >10% der Megakaryozyten dysplastische Veränderungen, während die übrigen myeloischen Zelllinien unauffällig erscheinen. Allerdings sind die Dysplasien gelegentlich nur diskret vorhanden oder kaum von reaktiven Veränderungen zu unterscheiden, so dass in diesen Fällen rein morphologisch keine sichere Diagnose möglich ist. In solchen unklaren Situationen ist oft die zytogenetische Untersuchung hilfreich [1, 4]. Während bei den Immunthrombozytopenien typischerweise keine klonalen zytogenetischen Aberrationen vorliegen, werden diese bei myelodysplastischen Syndromen in mehr als 50% der Fälle gefunden [5]. Dies traf auch in dem von uns beschriebenen Fall zu. Da Autoimmunthrombozytopenien und Myelodysplasie-bedingte Thrombozytopenien unterschiedlich behandelt werden, ist eine möglichst sichere Unterscheidung wünschenswert.

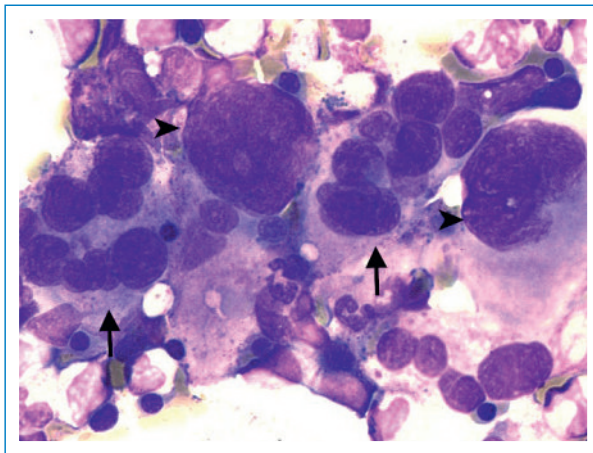


Abbildung 1
Knochenmarksaspirat. Gruppe von stark dysplastischen Megakaryozyten. Teils weisen sie multiple Einzelkerne (Pfeile), teils auch hypolobulierte Kerne (Pfeilspitzen) auf.

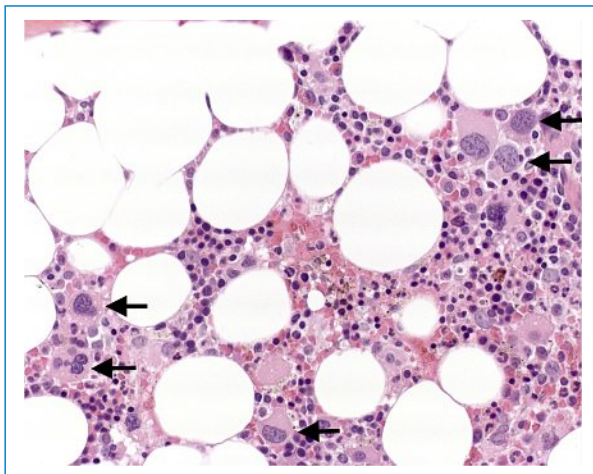


Abbildung 2
Knochenmarksbiopsie. Megakaryozyten, quantitativ vermehrt und deutlich dysplastisch (Pfeile; nicht alle markiert).

Die therapeutischen Optionen bei diesem älteren Patienten mit refraktärer Thrombozytopenie waren eingeschränkt, und es standen primär supportive Massnahmen im Vordergrund. Der Entscheid für eine Thrombozytensubstitution soll in der vorliegenden Situation primär von der Klinik und nicht von einer fixen Thrombozytengrenze abhängig gemacht werden. Es gilt auch zu beachten, dass im Rahmen der Myelodysplasie zusätzlich zur Thrombozytopenie auch eine Thrombopathie vorliegen kann. Eine zukünftige Option könnten Thrombopoese-stimulierende Substanzen (z.B. Romiplostim, Elthrombopag) sein. Diese Medikamente sind allerdings im Moment in der Schweiz ausserhalb von Studien für diese Indikation nicht erhältlich, und die klinischen Daten zum Einsatz bei myelodysplastischen Syndromen sind erst spärlich vorhanden. Bei anämischen Patienten mit isolierter oder mit anderen zytogenetischen Aberrationen kombinierter Deletion des langen Arms des Chromosoms 5 wird erfolgreich Lenalidomid eingesetzt; der Stellenwert dieses Medikaments bei Patienten mit isolierter Thrombozytopenie ist allerdings nicht klar [6]. Bei jüngeren Patienten mit MDS ist immer auch die Option einer allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation zu diskutieren.

Fazit

Falls eine ITP vermutet wird und diese auf eine immunmodulatorische Therapie nicht adäquat anspricht, sollte eine Knochenmarksuntersuchung durchgeführt werden. Bei weiter bestehenden Zweifeln kann sich eine Wiederholung der Untersuchung durchaus lohnen, da sich myelodysplastische Veränderungen im Verlauf der Zeit akzentuieren können. In solchen diagnostisch schwierigen Situationen kann auch eine zytogenetische Untersuchung hilfreich sein, da zytogenetische Aberrationen klar gegen eine ITP und für ein MDS sprechen.

Korrespondenz:

Dr. med. Lukas Graf
Abteilung Hämatologie
Universitätsspital
CH-4031 Basel
graf@uhbs.ch

Literatur

- 1 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon:IARC;2008.
- 2 British Committee for Standards in Haematology. General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. Br J Haematol. 2003;120:574–96.
- 3 Douglas C, Bussel JB. How I treat ITP. Blood. 2005;106:2244–51.
- 4 Gupta R, Soupir CP, Vandita J, Hasserjian RP. Myelodysplastic syndrome with isolated deletion of chromosome 20q: an indolent disease with minimal morphological dysplasia and frequent thrombocytopenic presentation. Br J Haematol. 2007;139:265–8.
- 5 Hasse D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood. 2007;110:4385–95.
- 6 Nimer SD. Clinical management of myelodysplastic syndromes with interstitial deletion of chromosome 5q. J Clin Oncol. 2006;24:2576–82.