



Cris van der Meiden  
Eerste Veterinaire Bloedbank Nederland

# Immuungemedieerde trombocytopenie



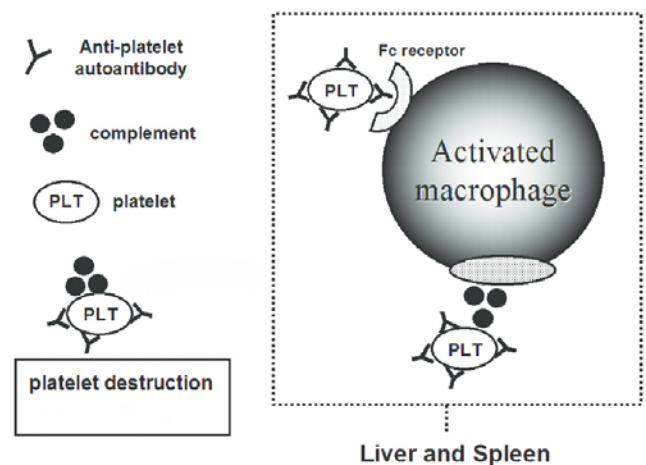
Avicenna, de Latijnse verbastering van Ibn Sina, voluit Abu Ali AlHoessein Ibn Abdoel-lah Ibn Sina, was een universele geleerde die leefde van 980 tot 1037 in Afghanistan. Bekend zijn zijn bijdragen op het gebied van de filosofie en zijn Canon van de Geneeskunde, een van zijn beroemdste geschriften. Hij schreef hierin over besmettelijke ziekten en het belang van quarantaine. Hij wees op het belang van goed voedsel en betrouwbaar water en beschreef een primitieve versie van wat wij nu kennen als de bloedcirculatie. In 1025 beschreef Avicenna een patiënt met 'chronische purpura'. Uit die beschrijving valt op te maken dat hier waarschijnlijk sprake was van immuun gemedieerde trombocytopenie. Het zou echter nog 9 eeuwen duren voordat duidelijk werd wat deze ziekte precies inhield. Inmiddels is er veel over bekend en wordt de aandoening ook in de gezelschapsdierenpraktijk regelmatig herkend.

Portret van Ibn Sina of Avicenna (Bron: ResearchGate.net)

## Inleiding

Immuungemedieerde Trombocytopenie (ITP) is een aandoening waarbij antistoffen aanwezig zijn op het oppervlak van de trombocyten. Deze antistoffen vormen een aangrijpingspunt voor macrofagen en zijn de oorzaak van voortijdige destructie van trombocyten in de milt en de lever. ITP is de meest voorkomende oorzaak van ernstige trombocytopenie bij de hond. Bij de kat komt het ook voor maar daar wordt het veel minder vaak gezien. Vroeger werd ook wel de term Idiopathische Trombocytopenische Purpura gebruikt, waarbij het laatste woord van deze naam refereert aan de paarse bloeduitstortingen die bij veel patiënten te zien zijn. Er wordt gesproken van primaire ITP, ook wel idiopathische ITP, wanneer geen oorzaak voor de aandoening geïdentificeerd kan worden. De antistoffen zijn in dit geval gericht tegen normale oppervlakte antigenen van de trombocyten. Het is een auto-immuunziekte die soms voorkomt samen met Immuun gemedieerde Hemolytische Anemie (IMHA). In dat geval wordt gesproken over het syndroom van Evans. Het wordt ook gezien samen met Systemische lupus erythematosus (SLE). Primaire ITP wordt regelmatig gezien bij de hond. Het komt ook bij katten voor maar bij deze diersoort is de aandoening zeldzamer.

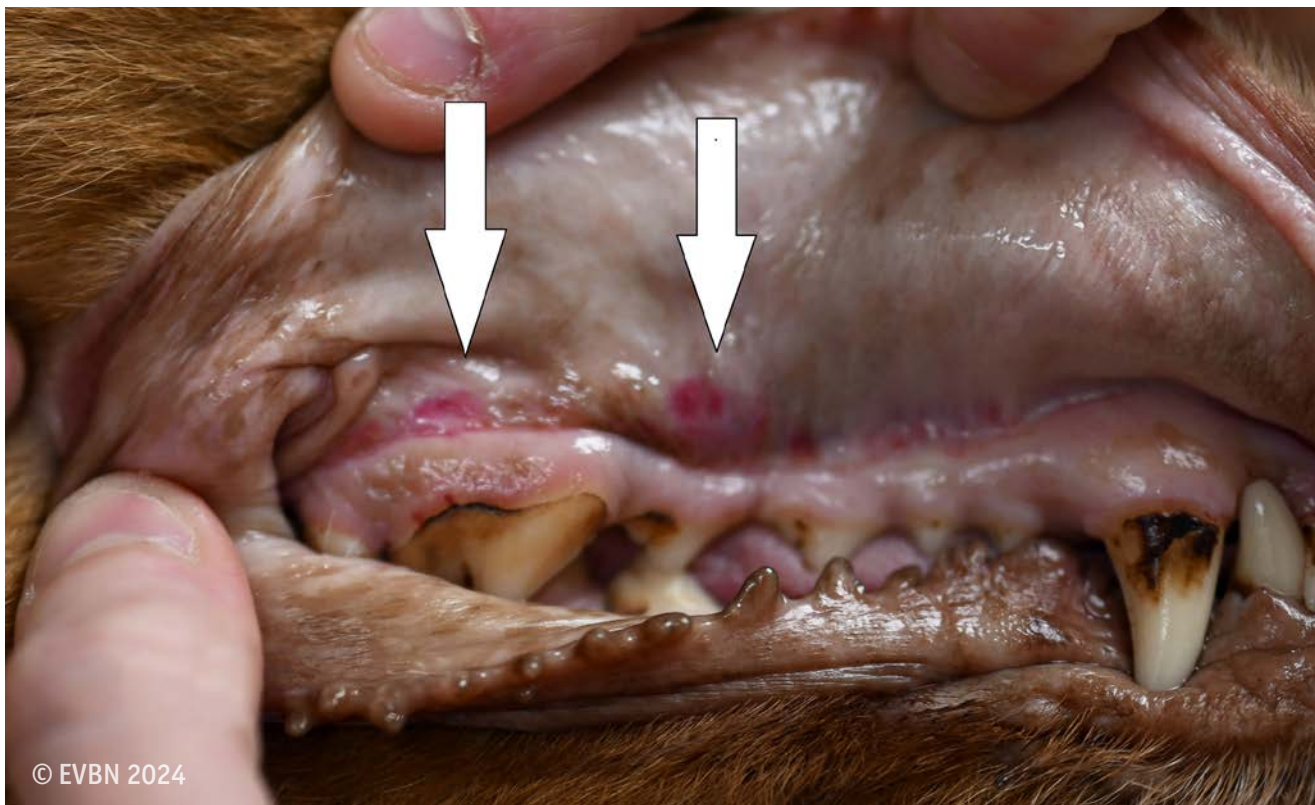
In het geval van secundaire ITP is er sprake van een onderliggende oorzaak. Diverse virale en bacteriële infecties, bloedparasieten, maligniteiten en medicijnen kunnen een bron zijn van antistoffen die hechten aan de trombocyten met als gevolg secundaire Immuun gemedieerde trombocytopenie.



Afbeelding 1: Macrofagen binden via hun Fc receptor aan antilichamen aan het oppervlak van de trombocyt, wat leidt tot voortijdige destructie van de cel in de lever of in de milt. Bron: ResearchGate.net

## Signalement

ITP komt voor bij honden van alle leeftijden, maar het wordt het meest gezien bij dieren van 2 tot 8 jaar. Het komt voor bij alle rassen en kruisingen. Cocker Spaniels zijn gepredisponeerd, wat ook geldt voor miniatuur poedels en Old English Sheepdogs en Golden retrievers. Primaire ITP komt bij vrouwelijke honden twee keer zo vaak voor als bij mannelijke soortgenoten. Bij katten bestaat deze geslachtsprevalentie niet.

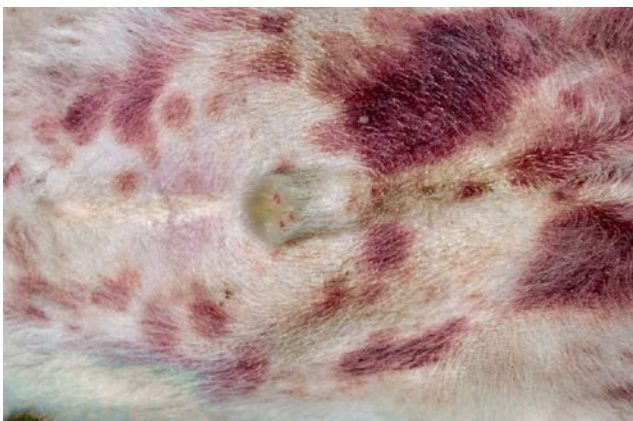


Afbeelding 2: Bloedingen in het tandvlees van een 6 jaar oude Toller ten gevolge van ITP.

### Verschijnselen

Patiënten met ITP kunnen aangeboden worden met een groot scala aan verschijnselen waarvan er maar weinig specifiek zijn. Bij een deel van de patiënten is er zelfs geen sprake van bloedingen. Dit heeft er mee te maken dat deze pas optreden wanneer de PLT, het aantal trombocyten per liter bloed, onder de 30.109 is gekomen. De uitgebreidheid en de ernst van de bloedingen is overigens niet gerelateerd aan de ernst van de bloedingen.

De bloedingen die gezien worden zijn ook niet specifiek, maar wijzen op een probleem met de primaire stolling in het algemeen. Zie hiervoor het artikel in DIER-EN-ARTS 4 2024. Petechiën in de huid en slijmvliezen, ecchymosen, bloedend tandvlees, melaena en neusbloedingen zijn



Afbeelding 3: Uitgebreide ecchymosen op de buik van een hond zoals die gezien kunnen worden bij een hond met ITP.

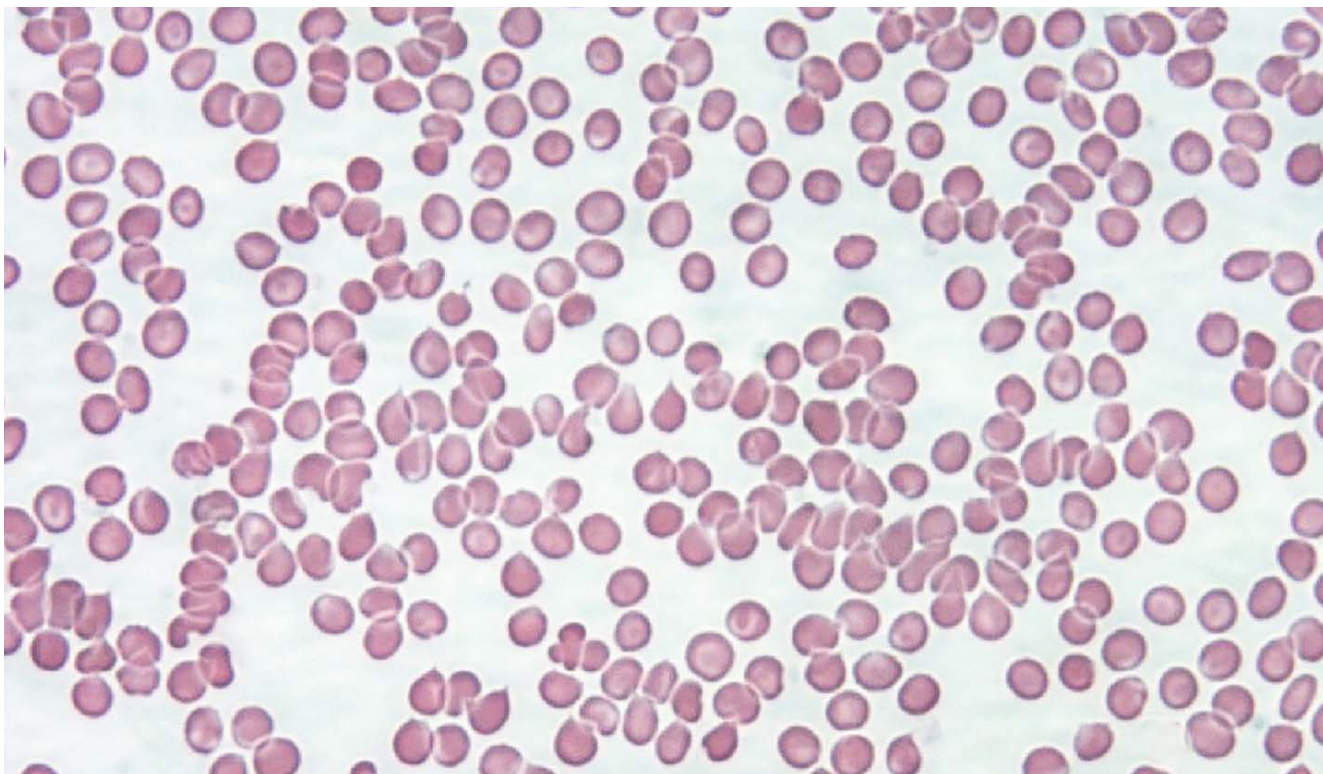
tekenen van problemen met de primaire stolling die ook bij ITP patiënten gezien kunnen worden. Verder kunnen hematemesis, hemoptysis, hematochezia en intra-oculaire bloedingen voorkomen. Soms wordt een patiënt aangeboden vanwege 'rode urine' die dan het gevolg is van hematurie. Er zijn gevallen beschreven van teven met postpartum bloedingen die veroorzaakt bleken te worden door ITP.

Bloedingen in de lichaamsholten worden meestal niet gezien. Deze passen meer bij problemen met de secundaire hemostase. Een, vaak fatale, intracraniale bloeding is echter een gevreesde complicatie bij honden met primaire of secundaire ITP.

### Laboratoriumonderzoek

De meeste honden met ITP hebben een ernstige trombopenie. Regelmatig worden aantallen tussen 1 en 5.109/l geteld (ref. 200 - 400.109/l). Patiënten met primaire ITP hebben in het algemeen een lagere PLT dan in geval van secundaire ITP of een niet immunologische trombopenie. Dit kan echter niet gebruikt worden om de beide vormen van ITP van elkaar te onderscheiden.

Om uit te sluiten dat er sprake is van een valse trombopenie (zie het artikel in DIER-EN-ARTS 4 2024) dient altijd een uitstrijkje bekeken te worden. Kijk goed in de 'feathered edge' van het preparaat, het dunne gebied aan het einde van het uitstrijkje waar de cellen verspreid liggen tussen grote lege ruimten, omdat daar de trombocytenaggregaten nogal eens liggen. Bij een PLT van minder dan 30.109/l is er ►



Afbeelding 4: In dit uitstrijkje van een patiënt met ITP is vrijwel geen trombocyt te vinden.

- in het uitstrijkje nauwelijks nog een bloedplaatje te vinden (zie Afbeelding 4).

Dieren met ITP hebben soms in meerdere of mindere mate anemie. Dit kan een gevolg zijn van bloedverlies. Een andere reden voor een lage Ht is dat er tevens sprake kan zijn van immuungemedieerde afbraak van erythrocyten. De combinatie van ITP en IMHA wordt het Syndroom van Evans genoemd. In 30 procent van de gevallen van ITP bij de hond is er tevens sprake van IMHA. Om vast te stellen of de anemie veroorzaakt wordt door verlies of door hemolyse kan het Totaal Eiwit (TE) een rol spelen. Bloedverlies leidt vaak tot een verlaagd TE.

Er kan sprake zijn van leukocytose door een verhoogd aantal neutrofiële granulocyten, eventueel met linksverschuiving. Dit kan het gevolg zijn van een primair proces en dan is er dus sprake van secundaire ITP. Het kan echter ook het gevolg zijn van de systemische ontstekingsreactie waarvan sprake is bij ITP. De WBC (White Bloodcell Count) kan dus niet gebruikt worden om te differentiëren tussen beide vormen en dat geldt ook voor de CRP concentratie. In beide gevallen zal de concentratie van dit acute fase eiwit verhoogd zijn. Verder onderzoek zal duidelijk moeten maken of er sprake is van een primaire dan wel secundaire ITP.

Omdat ITP geen gevolgen heeft voor de secundaire stolling zullen PT en aPTT binnen de referentiewaarden liggen. Mochten deze stollingstijden ook verlengd zijn dan dient ernstig rekening gehouden te worden met Diffuse Intravasale Stolling (DIS).

Het aantonen van antistoffen op het oppervlak van de trombocyten is moeilijk en uitsluitend mogelijk in gespecialiseerde laboratoria. De diagnose ITP is daardoor meestal een waarschijnlijkheidsdiagnose gebaseerd op ernstige trombopenie in combinatie met een normale beenmergfunctie zonder dat daar een andere verklaring voor gevonden wordt. Een diagnose per exclusionem dus. Een positieve reactie op behandeling met corticosteroiden vormt een ander argument dat de diagnose ITP ondersteunt.

### Secundaire ITP

Er is sprake van secundaire ITP wanneer een infectieus agens of een groot molecuul zich als hapteen bindt en een complex vormt met glycoproteïnen op de celmembran van de trombocyt. Tegen dit complex worden vervolgens antistoffen gemaakt die een immuunreactie uitlokken. Net als bij de primaire ITP zijn het uiteindelijk de macrofagen die zorgen voor afbraak van de cel. Diverse bloedparasieten, maar ook virale en bacteriële infecties kunnen trigger vormen voor immuun gemedieerde trombopenie. Wat betreft medicamenten worden sulfonamide antibiotica het meest genoemd, maar in principe kan ieder medicijn op deze manier ITP veroorzaken. Tabel 1 geeft een opsomming van potentiële veroorzakers van ITP die in de literatuur genoemd worden.

Zolang er geen oorzaak gevonden wordt, wordt er vanuit gegaan dat de ITP primair is. Uitgebreid onderzoek is nodig om zoveel mogelijk oorzaken voor ITP uit te sluiten. Een zorgvuldige anamnese, uitgebreid lichamelijk onderzoek, hematologisch en chemisch bloedonderzoek en ►

<b>INFECTIEUZE AGENTIA</b>
Babesia
Leishmania
Ehrlichia canis
Rickettsia rickettsii
Anaplasma phagocytophilum
Borelia burgdorferi
FIP
FeLV
FIV
Distemper
Angiostrongylus vasorum
Leptosiren
Endometritis
Pyelonephritis
Prostatitis
<b>MEDICIJNEN</b>
Sulphonamide antibiotica
Oxytertracycline
Thiazide diuretica
Rifamycine
Penicilline
Oestrogenen
Paracetamol
Acetylsalicylzuur
Phenylbutazon
<b>NIEUWVORMINGEN</b>
Maligne lymfoom
Leukemie
Levertumoren
Hemangiosaroom
Mamma tumoren
<b>MEDICIJNEN</b>
Systemische Lupus erythematosus
Hitteslag

Tabel 1: Oorzaken die in de literatuur in verband gebracht worden met secundaire ITP.

- urine-onderzoek kunnen een primair proces aan het licht brengen, net als rongenfoto's, echo en CT-scan. Verder dienen titers bepaald te worden voor bijvoorbeeld Babesia, Ehrlichia, FeLV en FIV. Is de hond in een endemisch gebied geweest dan dient ook gekeken te worden naar Leishmania. Zoals al eerder aan de orde kwam is primaire ITP een diagnose per exclusionem, waarbij altijd bedacht moet worden dat het niet vinden van een primair proces niet per se betekent dat dat er niet is.

Vaccinatie wordt wel genoemd als mogelijke oorzaak van immuun gemedieerde trombocytopenie. Hoewel het bij mensen als (zeldzame) complicatie is beschreven, is dit verband niet definitief vastgesteld bij honden en katten.

## Behandeling

Bij ITP patiënten bestaat voortdurend het risico op bloedingen op vitale plaatsen, bijvoorbeeld intracraniaal. Ook gastro-intestinale bloedingen kunnen ernstig zijn omdat hierdoor in korte tijd veel bloedverlies op kan treden. De behandeling dient er om die reden in eerste instantie op gericht te zijn zo snel mogelijk weer een aantal trombocyten te krijgen dat bloedingen voorkomt, wat betekent een PLT van meer dan 30.000.109/l. Verder is, om het risico op ernstige bloedingen te verkleinen, rust van belang. Hospitalisatie verdient de voorkeur totdat het aantal bloedplaatjes boven de grens van 30.000.109/l is gekomen. Dit geeft tevens het voordeel dat de medicatie via een intraveneus infuus toegediend kan worden zodat bloedingen door subcutane of intramusculaire injecties voorkomen kunnen worden. Het aantal trombocyten dient dagelijks bepaald te worden. Omdat venepunctie kan leiden tot nabloeden verdient het de voorkeur om dit aan een extremitet te doen in plaats van in de v. Jugularis. Een nabloeding kan daar eenvoudig voorkomen worden met een drukverband, iets wat aan de hals veel lastiger uitvoerbaar is. Volgens de ervaring van de auteur is dagelijkse bloedafname uit de v. Cephalica, gevolgd door het aanleggen van een drukverband, zelfs bij dieren met een ernstige trombopenie, geen probleem.

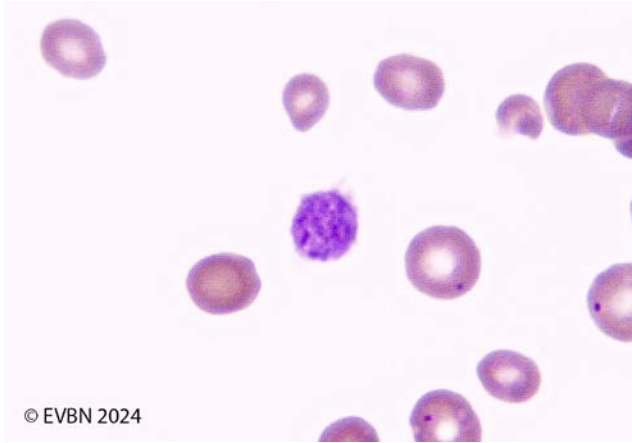
Omdat jonge trombocyten groter zijn kunnen ze in de automatische analyzers soms niet goed onderscheiden worden van de erythrocyten. Het gevolg is dat de analyzer nog geen stijging van de PLT laat zien, terwijl in het uitstrijkje te zien is dat ze er wel zijn. Samen met de andere oorzaken voor valse- of pseudotrombopenie (zie het artikel in DIER-EN-ARTS 4 2024) is dit een reden om niet blind te varen op de telling van de analyzer, maar altijd ook een uitstrijkje te beoordelen (zie afbeelding 5).

## Medicatie

### Corticosteroiden

Glucocorticosteroiden zijn het meest effectieve wapen tegen de immuungemedieerde afbraak van trombocyten. Ze verstoren de functie van de Fc receptoren van de macrofagen en remmen daardoor de destructie van de trombocyten. Dit effect treedt al kort na de toediening op. Later wordt ook de productie van antistoffen geremd door de invloed van corticosteroiden op de deling van lymfocyten.

Prednison is het middel van keuze in een dosering van 1 - 2 mg/kg per dag. Een alternatief is dexamethason dat eventueel ook intraveneus toegediend kan worden. Sommigen starten de behandeling met dexamethason I.V. en gaan later verder met prednison per os. Er is echter geen onderzoek dat aantoont dat dit effectiever is. Respons in



© EVBN 2024

Afbeelding 5: Deze jonge trombocyt verschilt in grootte nauwelijks van de erythrocyten en wordt daardoor in de analyzer niet als trombocyt meegeteld.

de vorm van stijging van het aantal trombocyten treedt vaak binnen enkele dagen op, al laat het soms ook langer op zich wachten.

#### Vincristine

Vincristine is een cytostaticum dat bij ITP patiënten gebruikt kan worden omdat het de productie van trombocyten in het beenmerg versnelt. Enkele onderzoeken lieten zien dat bij honden die behandeld werden met de combinatie prednison-vincristine de PLT sneller steeg dan wanneer alleen met prednison behandeld werd. Het werkingsmechanisme is niet exact bekend.

#### Antibiotica

Ook in gevallen waarin er geen primair agens is gevonden en de diagnose dus primaire ITP luidt kan niet uitgesloten worden dat een infectieus proces de trigger is. Samen met de immunosuppressieve medicatie vormt dit de reden om antibiotica onderdeel te laten zijn van het behandelprotocol.

#### Human Intravenous Immuno Globulin

In het algemeen zal de PLT binnen enkele dagen gaan stijgen nadat de behandeling met glucocorticosteroiden is gestart. In refractaire gevallen wordt soms gebruik gemaakt van Human Intravenous Immuno Globulin (IVIG). Het is een concentraat van immunoglobulinen dat verkregen is uit (humaan) bloedplasma. Het werkingsmechanisme bestaat uit de blokkade van de Fc receptoren van macrofagen. Onderzoek laat zien dat IVIG in staat is om bij honden de PLT duidelijk sneller te laten stijgen dan met prednison alleen. Belangrijk nadeel is de hoge prijs.

#### Andere medicatie

Diverse andere (immunosuppressieve) middelen worden soms toegepast. Azathioprine (Imuran®) bijvoorbeeld of Cyclosporine (Atopica®). Verder wordt soms Cyclofosfamide of Leflunomide ingezet. Onderbouwing in de vorm van betrouwbare klinische studies ontbreekt hiervoor echter. In recidiverende gevallen worden soms andere middelen ingezet om de dosering prednison te kunnen verlagen.

#### Splenectomie

Wanneer prednison niet effectief is, of in chronisch recidiverende gevallen, kan splenectomie overwogen worden. Humaan is deze ingreep goed onderzocht en bij veel patiënten effectief gebleken. Recent onderzoek laat ook positieve resultaten zien bij honden met ITP (7).

#### Behandeling van secundaire ITP

Ook bij de behandeling van secundaire immuun gemedeerde trombopenie is de toediening van prednison van belang om zo snel mogelijk de afbraak van trombocyten tot staan te brengen. Verder dient uiteraard het primaire proces behandeld te worden. Als dat een infectie is zal antibiotica gegeven moeten worden. Doxycycline is een goede keuze zolang er geen informatie is over de gevoeligheid van de verwekker beschikbaar is. Is er sprake van 'Drug Induced ITP' dan dient de toediening van het medicijn gestaakt te worden. Is de oorzaak neoplasie dan dient uiteraard daar de behandeling op gericht te worden.

#### Bloedtransfusie

Bij patiënten die ernstig anemisch zijn is een bloedtransfusie geïndiceerd en levensreddend. Bewaarde bloedproducten bevatten echter geen vitale trombocyten waardoor de trombopenie er niet mee behandeld kan worden. Daarvoor zou eventueel vers volbloed gebruikt kunnen worden. Bij de EVBN is voor dit doel ook Platelet-Rich plasma verkrijgbaar. Het effect van toedienen van trombocyten op de PLT van patiënten met ITP is echter vaak gering omdat zolang de afbraak nog niet tot staan gebracht is de toegevoerde trombocyten ook snel afgebroken worden. Het is naar de mening van de auteur daarom niet zinvol. Als de afbraak gestopt is zal het aantal plaatjes in korte tijd weer boven de grens van 30.109/l komen waarmee het gevaar van bloedingen is geweken.

#### Prognose

De prognose van primaire ITP is matig tot goed met een mortaliteit van 3 tot 30%. De prognose van secundaire ITP hangt af van het primaire proces. ■

Voor beschikbare informatie over dit artikel: [www.dier-en-arts.nl](http://www.dier-en-arts.nl) >  
DIERENARTS online of scan de onderstaande QR-code

