



Cris van der Meiden
Eerste Veterinaire Bloedbank Nederland

Trombocytopenie bij de hond en de kat



In de lijst van wetenschappers die een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan de ontwikkeling van de hematologie hoort zonder twijfel de naam thuis van Giulio Bizzozera. Deze Italiaanse arts, onderzoeker wordt gezien als pionier van het gebruik van de microscoop in het medisch onderzoek. Hij beschreef in 1892 bijvoorbeeld al *Helicobacter Pylorum*, de bacterie waarvan 100 jaar later duidelijk werd dat deze een rol speelt bij het ontstaan van maagzweren bij mensen.

In 1882 beschreef Bizzozera een 'derde element' in het bloed naast de toen al bekende erythrocyten en leukocyten en noemde ze 'piastrines', bloedplaatjes. Later liet hij zien dat deze cellen middels aggregatie een rol spelen bij de bloedstolling.

Giulio Bizzozera (1846-1901), Bibliothèque interuniversitaire de Santé, Paris

Trombocyten vinden hun oorsprong in het beenmerg, waar ze ontstaan door fragmentatie van megakaryocyten. Deze polyploïde reuscellen ontstaan door herhaalde deling van de chromosomen zonder dat dit gevolgd wordt door kern- en celdeling, een proces dat endomitose genoemd wordt. De megakaryopoïese in het beenmerg wordt gereguleerd door de specifieke groeifactor trombopoïetine, naast een aantal interleukines (IL-3, IL-6, IL-11). Door afsplitsing van delen van het cytoplasma ontstaan uit een megakaryocyt uiteindelijk 5000 tot 8000 trombocyten die hun weg vinden naar het perifere bloed. Na 7 tot 10 dagen gecirculeerd te hebben worden de trombocyten afgebroken in het reticulo-endotheliale systeem van milt, lever en beenmerg.

Morfologie van de trombocyt

Trombocyten zijn kleine kernloze cellen met een afmeting van 2 tot 4 μm . Onder de lichtmicroscoop vallen ze op als de kleinste van de bloedcellen. Ze zijn schijfvormig, paars gekleurd met een onregelmatige inhoud. Het centrum van de cel is vaak wat donkerder dan de rand waardoor de indruk gewekt kan worden dat er een nucleus aanwezig is, iets wat niet het geval is. Soms zijn er uitlopers te zien die een gevolg zijn van activatie tijdens of kort na de bloedafname (Afbeelding 1).

Telling van het aantal trombocyten

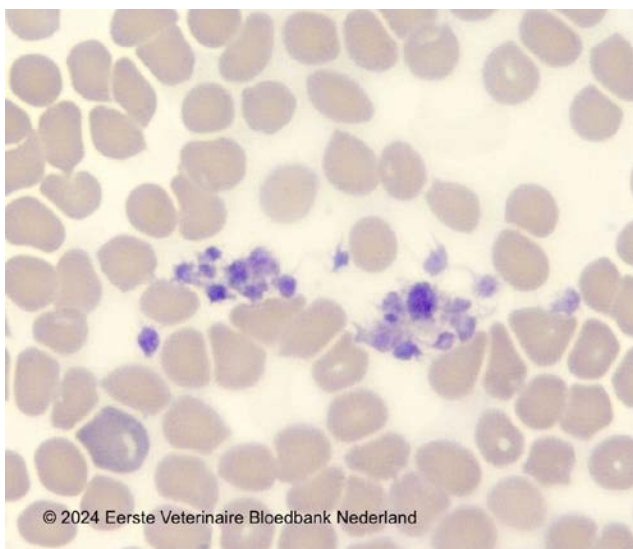
Recente technologie maakt het mogelijk om op de praktijk een betrouwbare trombocytentelling uit te voeren. Dit kan

met een deeltjesteller die gebruik maakt van impedantie-meting, of met een optische methode. Deze apparatuur is niet alleen snel en eenvoudig te bedienen, maar levert ook nog eens resultaten op die goed reproduceerbaar zijn. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat de nauwkeurigheid van de trombocytentelling bij lage aantallen duidelijk minder is. Dat laatste is een belangrijk gegeven omdat juist het gebied onder de 40.000/mm² van groot belang is in verband met het nemen van klinische beslissingen. Naast het aantal trombocyten per ml. bloed, de PLT, geven deze analyzers ook de MPV, het Mean Platelet Volume.



Afbeelding 1: Een geactiveerde trombocyt.

Naast de technische mogelijkheden en beperkingen van de apparatuur zijn ook fouten bij de uitvoering van invloed op de betrouwbaarheid van de uitslag van de telling. Deze fouten kunnen in iedere fase van het laboratoriumonderzoek gemaakt worden, maar in het geval van de trombocytentelling is het vooral de pre-analytische fase die een belangrijke rol speelt. De bloedafname dient vlot te verlopen en het bloed moet snel in contact gebracht worden met het antistollingsmiddel. Vervolgens dient de bloedbuis direct en grondig gemengd te worden. Verloopt de afname te traag of wordt de laat of te kort gemengd dan kunnen trombocytenuitstrijkjes gevormd. Trombocyten in aggregaten worden niet meegeteld waardoor de telling te laag uitvalt. Een valse trombopenie, ook wel pseudotrombopenie genoemd, is het gevolg (Afbeelding 2). Bij het meten van een lage PLT is het daarom van belang om, voordat er conclusies getrokken worden, in een uitstrijkje te controleren of er wellicht sprake is van trombocytenuitstrijkjes en dus van een valse trombopenie.



Afbeelding 2: Trombocytenuitstrijkjes kunnen de oorzaak zijn van een valse trombopenie

Door in een uitstrijkje onder de microscoop het aantal trombocyten per beeldveld te tellen kan een redelijke schatting gemaakt worden van het aantal per liter bloed. Voorwaarde is wel dat het uitstrijkje van uitstekende kwaliteit is en de bloedplaatjes evenredig verdeeld zijn door het preparaat. Tabel 1 geeft een overzicht van de relatie tussen het aantal trombocyten per beeldveld en het geschatte aantal per liter bloed.

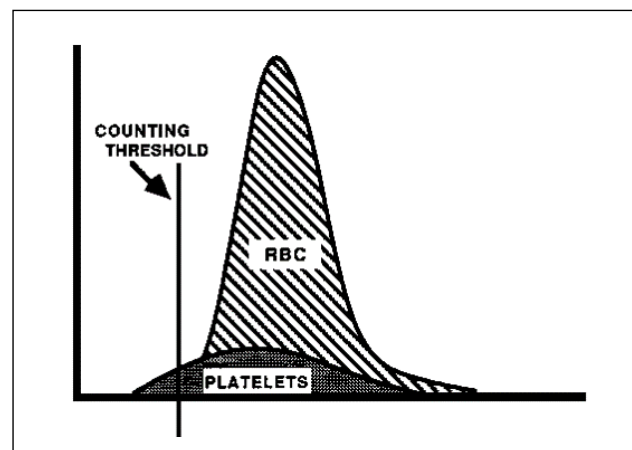
Aantal trombocyten per beeldveld (1000x)	Aantal per liter	Beoordeling
10 – 25	> 175.10 ⁹ /l	Normaal
5 – 10	80 – 150.10 ⁹ /l	Milde trombopenie
3 – 5	50 – 80.10 ⁹ /l	Trombopenie
< 3	< 50.10 ⁹ /l	Ernstige trombopenie

Tabel 1: In een uitstrijkje kan een redelijke schatting gemaakt worden van het aantal trombocyten per liter bloed.

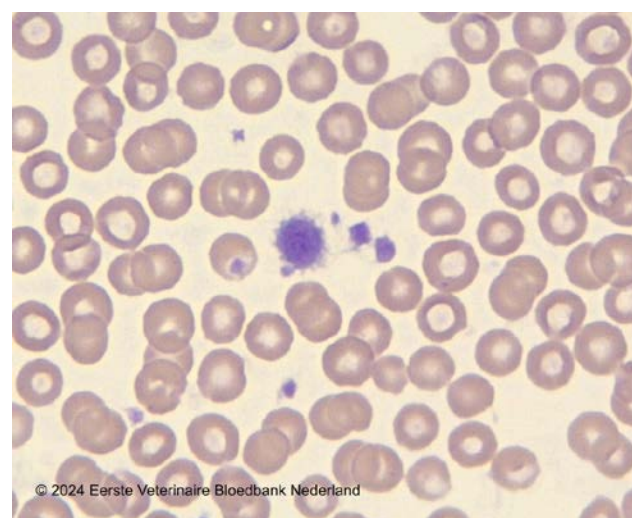
In impedantie-analyzers worden de trombocyten in hetzelfde kanaal geteld als de erythrocyten. Onderscheid wordt gemaakt op basis van de grootte van de cellen. Als het verschil in grootte tussen de bloedplaatjes en de rode bloedcellen echter klein is, dan zal een deel van de trombocyten meegeteld worden met de erythrocyten. Ook dan zal er sprake zijn van een valse trombopenie.

Omdat katten kleine erythrocyten hebben is het bij deze diersoort niet goed mogelijk om op basis van celgrootte alle trombocyten te onderscheiden van de rode cellen. Een deel van de trombocyten – de grootste – valt binnen de populatie van de rode bloedcellen met als gevolg een valse trombopenie (zie Afbeelding 3).

Hetzelfde zal het geval zijn als er sprake is van grote trombocyten (hoge MPV-waarde). Dit komt aangeboren voor bij bepaalde rassen als de King Charles Spaniel, maar ook bij de Cain Terriër en de Norfolk Terriër. Verder wordt macrotrombocytose gezien in de herstelfase van immuungemedieerde trombopenie (zie later).



Afbeelding 3: Doordat bij de kat de curves van de erythrocyten en de trombocyten elkaar gedeeltelijk overlappen wordt bij deze diersoort vaak een te laag aantal trombocyten geteld.



Afbeelding 4: Een macrotrombocyt met de afmeting van een erythrocyt. In de impedantie-analyzer zal deze cel niet als trombocyt geteld worden.

► Rol van trombocyten bij de hemostase

Hemostase is het proces dat zorgt voor het stelpen van een bloeding na beschadiging van een bloedvat. In een samenspel tussen trombocyten, stollingsfactoren en de vaatwand ontstaat een bloedstolsel dat het defect in de vaatwand afdicht. Traditioneel wordt de bloedstolling onderverdeeld in primaire en secundaire hemostase. Primaire hemostase omvat het hechten van trombocyten aan elkaar en aan de beschadigde vaatwand en het op die manier vormen van een bloedplaatjesprop. De secundaire hemostase leidt tot de vorming van trombine en fibrine en uiteindelijk tot een fibrinenetwerk dat de kwetsbare trombocytenprop gaat versterken tot een echt bloedstolsel. Het proces waarbij het ontstane stolsel via fibrinolyse uiteindelijk wordt opgeruimd wordt wel de tertiaire hemostase genoemd.

Trombocyten spelen een rol bij de primaire hemostase. Deze eerste fase van de bloedstolling begint met vasoconstrictie op de plaats van de beschadiging van een bloedvat. De trombocyten hechten via hun glycoproteinereceptor (Ib) aan het subendotheliale collageen, een proces dat adhesie genoemd wordt. Bij dit proces wordt een belangrijke rol gespeeld door de von Willebrand factor, die als ligans fungeert. In de geactiveerde trombocyten wordt arachidonzuur omgezet in thromboxane-A₂ en komt uit intracellulaire secretiegranula adeninefosfaat (ADP) vrij. Dit leidt tot activatie van andere trombocyten en tot het aan elkaar hechten van trombocyten (aggregatie), iets waar de von Willebrandfactor ook een belangrijke rol bij speelt. Het gevolg is het ontstaan van een trombocytenprop die het defect in de vaatwand afsluit.

Een ander belangrijk proces in de trombocyten is dat het aan de binnenzijde van de plasmamembraan gebonden fosfatidylserine (PS) naar de buitenzijde migreert, een proces dat de 'fosfatidylserine flipflop' genoemd wordt. Doordat PS negatief geladen is veroorzaakt deze flip flop dat op de buitenzijde van de celmembraan van de trombocyt een negatieve lading ontstaat. Dit is een belangrijke stap in de bloedstolling omdat hierdoor allerlei stollingsfactoren aan het trombocytenoppervlak kunnen aanhechten. De bloedstolling wordt hierdoor krachtig versterkt. Uit de bescha-

digde endotheelcellen komt tromboplastine vrij (ook wel weefselfactor, TF of Factor III genoemd) dat FII activeert en daarmee de vorming van trombine veroorzaakt dat de adhesie en de aggregatie van de trombocyten verder versterkt. Verder wordt via Factor VII de stollingscascade op gang gebracht met als resultaat de vorming van fibrinedraden die de trombocytenprop versterken tot een stevig bloedstolsel (Afbeelding 5).

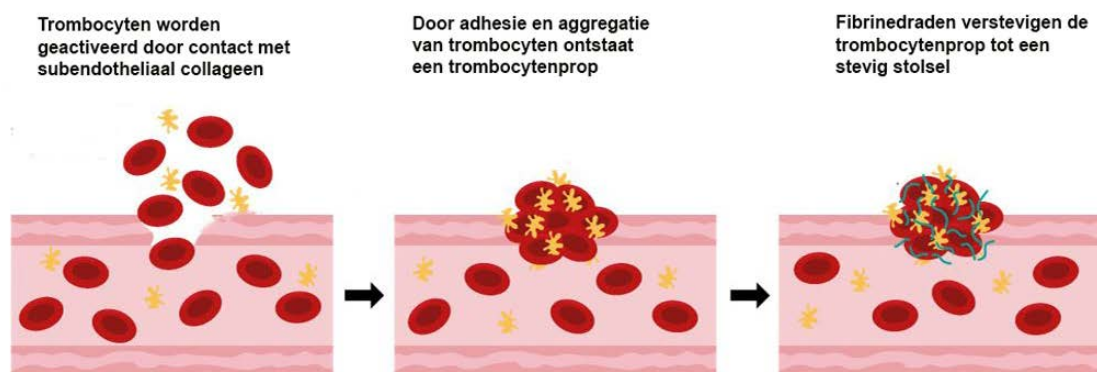
Thrombocytopenie

De meeste laboratoria hanteren als ondergrens voor het aantal trombocyten bij de hond 150.10⁹ per liter. Onder deze waarde wordt gesproken van trombopenie en het is de meest voorkomende verkregen stollingsstoornis bij de hond. Bij katten wordt trombopenie veel minder vaak gezien. Bij deze diersoort wordt wel regelmatig een te laag aantal bloedplaatjes gemeten maar meestal gaat het om een 'valse trombopenie'. Het geringe verschil in volume tussen de trombocyten en de erythrocyten (zie voorgaande) in combinatie met de snelle aggregaatvorming van feline trombocyten maakt dat een betrouwbare telling met een hematologie-analyzer vaak niet mogelijk is.

Verschijnselen van trombopenie

De verschijnselen van trombopenie zijn die van bloedingen ten gevolge van een gestoorde primaire bloedstolling. Overigens treden die pas op wanneer het aantal trombocyten lager dan 30.10⁹ is geworden. En het is ook mogelijk dat een dier een nog lager aantal trombocyten heeft zonder dat er sprake is van bloedingen. Waarschijnlijk is dit de reden dat trombocyten, na hun ontdekking in 1882, in eerste instantie niet in verband gebracht werden met bloedstolling.

Terwijl bloedingen ten gevolge van problemen met de secundaire hemostase voornamelijk optreden in lichaams-holten als abdomen, thorax en gewrichten worden bloedingen ten gevolge van een gestoorde primaire hemostase voornamelijk gezien in de huid en op de slijmvliezen. Op de onbehaarde delen van de huid zijn petechiae en ecchymosen te zien die samen kunnen vloeien tot purpura, paars-blauwe vlekken die niet weg te drukken zijn zoals in het geval van erytheem. Epistaxis wordt regelma-



Afbeelding 5: Geactiveerde trombocyten vormen een trombocytenprop die verstevigd wordt met fibrinedraden tot een stolsel.

tig gezien ten gevolge van bloedingen in het neusslijmvlies. Verder kan bloedend tandvlees, bloed in de urine, melena of hematochezia voorkomen, afhankelijk van de plaats van de bloeding. Als er bloedverlies is opgetreden kunnen, afhankelijk van de ernst van het verlies, algemene verschijnselen van anemie als vermoeidheid en bleke slijmvliesen voorkomen.



Afbeelding 6: Problemen met de primaire stolling worden gekenmerkt door oppervlakkige bloedingen. Hier een voorbeeld van ecchymosen op de buikhuid van een hond met ernstige trombopenie.



Afbeelding 7: Bloeding in de sclera van het oog ten gevolge van een gestoorde primaire coagulatie.

De capillaire bloedingstijd

Stollingstijden als PT en aPTT zeggen uitsluitend iets over de secundaire stolling en zijn in geval van trombopenie dan ook niet afwijkend. Dat geldt wel voor de capillaire stollingstijd. Dit wordt gedefinieerd als de tijd die verstrijkt totdat een capillaire bloeding stopt. Wanneer dit op een gestandaardiseerde manier wordt gemeten is het een goede parameter voor de primaire stolling. Er bestaan verschillende uitvoeringen van zoals bijvoorbeeld de Buccal Mucosa Bleeding Time (BMBT). De uitvoering is eenvoudig maar voor een betrouwbare uitslag is wel enige ervaring vereist. De patiënt wordt op zijn zij gelegd – liefst zonder sedatie – en de bovenlip wordt omhoog geklapt en vastgebonden met verbandgaas. Met een speciaal mesje (Surgicutt Vet, MegaCor®) wordt een wondje gemaakt in de mucosa van de lip. Met een filtreerpapier wordt de bloeddruppel steeds weggezogen en de tijd die verstrijkt totdat de bloeding gestopt is wordt vastgelegd. Een verlengde BMBT is niet specifiek voor trombocytopenie, want ook in geval van vWD en trombopathie, andere oorzaken van een gestoorde primaire coagulatie, zal de capillaire bloedingstijd verlengd zijn.



Met een Surgicutt® mesje wordt een gestandaardiseerd wondje in het slijmvlies gemaakt dat meting van de BMBT mogelijk maakt.

Oorzaken voor trombocytopenie

Trombopenie kan veroorzaakt worden door:

1. Verminderde productie in het beenmerg
2. Toegenomen verbruik
3. Sequestratie
4. Toegenomen afbraak

Verminderde productie van trombocyten

Omdat de trombopoïese plaatsvindt in het beenmerg kunnen beenmergaandoeningen trombopenie veroorzaken. Meestal is in dat geval ook de aanmaak van andere bloedcellen verstoord en is er bijvoorbeeld sprake van trombopenie in combinatie met anemie. De anemie zal in dat geval uiteraard non-regeneratief zijn. Als naast de trombopoïese en de erythropoïese ook de aanmaak van leukocyten gestoord is wordt gesproken van een pancytopenie.

Het is diagnostisch vaak uitdagend om vast te kunnen stellen dat de trombopenie veroorzaakt wordt door problemen in het beenmerg. Het feit dat er meerdere cellijnen betrokken zijn in combinatie met de aanwezigheid van morfologisch afwijkende bloedcellen is een belangrijk argument. Trombopenie door verminderde aanmaak kan diverse oorzaken hebben. Zie tabel 2.

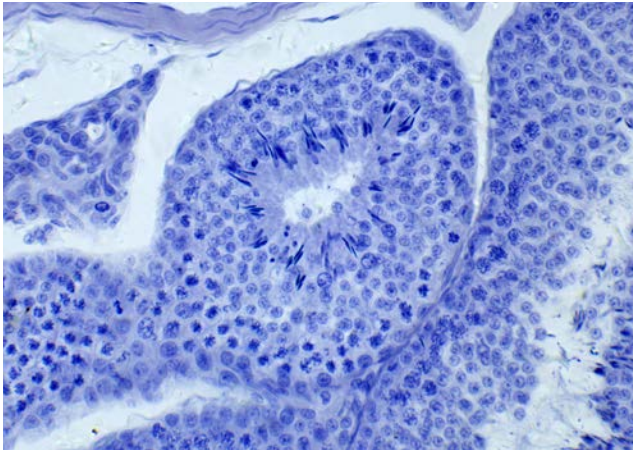
Medicijnen	Azathioprine, cyclophosphamide, chlooramfenicol, Griseofulvine, phenylbutazon, oestrogenen
Infecties	Canine parvo, FeLV, FIV, Feline panleukopenie, Ehrlichia canis
Nieuwvormingen	Myoproliferatieve aandoeningen, metastasen in het beenmerg

Tabel 2: Oorzaken voor trombopenie door gestoorde trombopoïese.

Oestrogeen toxiciteit

Oestrogenen zijn bij de hond myelotoxisch en kunnen een trombopenie veroorzaken. Een van de redenen hiervoor is dat bloedplaatjes en hun medullaire voorlopers oestrogenereceptoren tot expressie brengen. Trombopenie door oestrogenintoxicatie wordt gekenmerkt door het feit dat er uitsluitend sprake is van trombopenie en het aan- ►

- tal erythrocyten en leukocyten normaal is. Als de situatie aanhoudt dan kan na enkele weken ook anemie en leukopenie ontstaan, maar in eerste instantie is het uitsluitend de trombopoïese die verstoord raakt. De bron van de oestrogenen kan exogeen zijn bijvoorbeeld bij de behandeling van urine-incontinentie, prostaathyperplasie of perianaalkliertumoren. Ook van de, inmiddels obsoleete, behandeling van ongewenste dracht met oestradiol zijn gevallen van beenmergdepressie en trombopenie beschreven. Sertoli cell tumoren in een (abdominale) testikel kunnen een endogene bron van oestrogenen vormen (Afbeelding 8).



Afbeelding 8: Een Sertoli cell tumor kan een endogene bron zijn van oestrogenen, wat bij honden een trombopenie kan veroorzaken door remming van het beenmerg.

Trombopenie bij de Cavalier King Charles Spaniel

Bij Cavalier King Charles Spaniels komt een aangeboren afwijking voor die het gevolg is van een mutatie van het gen dat codeert voor het β 1-tubuline, een eiwit dat een belangrijke structurele rol speelt in trombocyten. Individuen die homogyoot zijn voor deze mutatie hebben minder dan 100.109 trombocyten per liter. Het aantal plaatjes wordt echter nooit zo laag dat er bloedingen ontstaan.

Toegenomen verbruik

Bloedingen veroorzaken in het algemeen geen of slechts een milde trombopenie. Bij een bloedende patiënt met een ernstige trombopenie, dat wil zeggen met minder dan 30.109/l, zal het tekort aan bloedplaatjes vrijwel altijd de oorzaak en niet het gevolg zijn van de bloeding.

Bij honden die bloeden vanwege een coumarine intoxicatie wordt wel vaak een trombopenie gezien. De oorzaak hiervan is niet duidelijk. De trombopenie is altijd mild, meestal 50-100.109/l, en veroorzaakt dus geen bloedingen.

In geval van Diffuse Intravasale Stolling (DIC) worden in hoog tempo stollingsfactoren en trombocyten verbruikt. Het aantal circulerende trombocyten kan hierbij zo laag worden dat het in de buurt komt van de grens waaronder bloedingen kunnen ontstaan. Door het verbruik van stollingsfactoren zullen ook stollingstijden als ACT, PT, aPTT verlengd kunnen zijn en de fibrinogeenconcentratie verlaagd.

Sequestratie

Normaal bevindt 30 tot 40% van de trombocyten zich in de milt. Als het volume van de milt, door welke oorzaak dan ook, groter wordt, kan dit percentage oplopen tot 90. Hierdoor worden meer bloedplaatjes gesequestreerd, met trombopenie als gevolg. Deze trombopenie is in het algemeen mild en veroorzaakt geen bloedingen. Bij een patiënt met een ernstige trombopenie vormt een eventueel tevens aanwezig splenomegalie daarom geen verklaring voor het tekort aan bloedplaatjes. Splenomegalie kan veroorzaakt worden door milttorsie, neoplasie (hemangiosarcoma, mastcel tumor, metastasen etc.), hematoom en splenitis. Sequestratie van trombocyten is verder beschreven bij hypothermie en sepsis.

Toegenomen afbraak van trombocyten

Wanneer het immuunsysteem de 'zelftolerantie' verliest en de trombocyten niet meer als lichaamseigen herkent, worden ze vroegtijdig door de macrofagen uit de circulatie gehaald. Dit wordt Immuungemedieerde Trombocytopenie (IMT) genoemd. Wanneer geen oorzaak voor de immuungemedieerde afbraak wordt gevonden wordt gesproken over primaire IMTP en er is sprake van secundaire IMT wanneer er wel een oorzaak geïdentificeerd wordt. Primaire IMT is daarom voornamelijk een diagnose per exclusionem.

Immuungemedieerde Trombocytopenie (IMTP) is de meest voorkomende verkregen stollingsstoornis bij de hond. Soms komt het voor samen met immuungemedieerde afbraak van erythrocyten (Evan's syndroom). Een groot deel van de honden die lijden aan Systemische Lupus Erythematosus (SLE) heeft trombocytopenie. Bij katten is IMTP zeldzaam.

In een afzonderlijk artikel zal uitgebreid aandacht geschonken worden aan de diagnostiek en de behandeling van IMT. ■

Voor beschikbare informatie over dit artikel: www.dier-en-arts.nl >
DIERENARTS online of scan de onderstaande QR-code

