

Trombocytopeni – fall 3

VPH Utbildningsdag 30 januari 2025

Ulf Tedgård

Barnkliniken, SUS Lund

Recidiverande trombocytopeni

- Flicka med recidiverande trombocytopeni sedan födseln, oftast måttlig.
Lägre antal trc vid infektioner, ned till 10
- Återkommande näsblödningar och blödningar från munslemhinnan.
- Stora blåmärken
- Hereditet: fadern splenektomerad pga trombocytopeni
Har dock fortfarande hematom, näsblödningar, ibland tandköottsblödningar och trombocytopeni till och från
- Syster och mor friska

Recidiverande trombocytopeni - lab

- Hb - varierande värden från normalt ned till 75 g/l efter blödning
- Trc normala till måttligt sänkta ned till 30-50, ibland ned till $10 \times 10^9/l$ vid infektioner.
MPV normalt – upp mot övre normalområdet
IPF till och från ökat
- Lpk, diff ua
- APTT, PK-INR ua

Recidiverande trombocytopeni

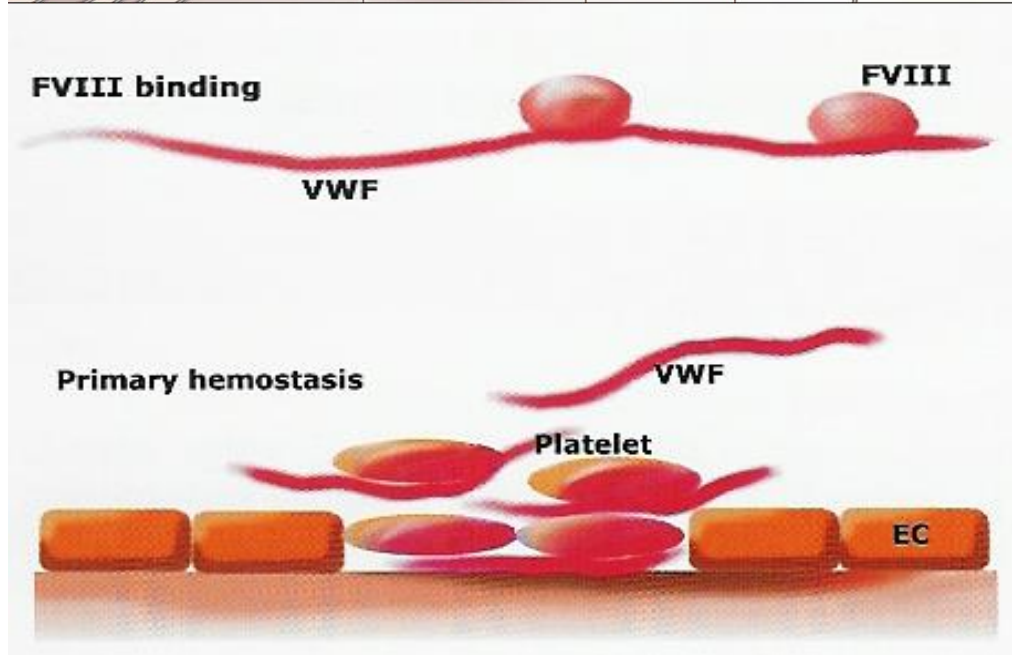
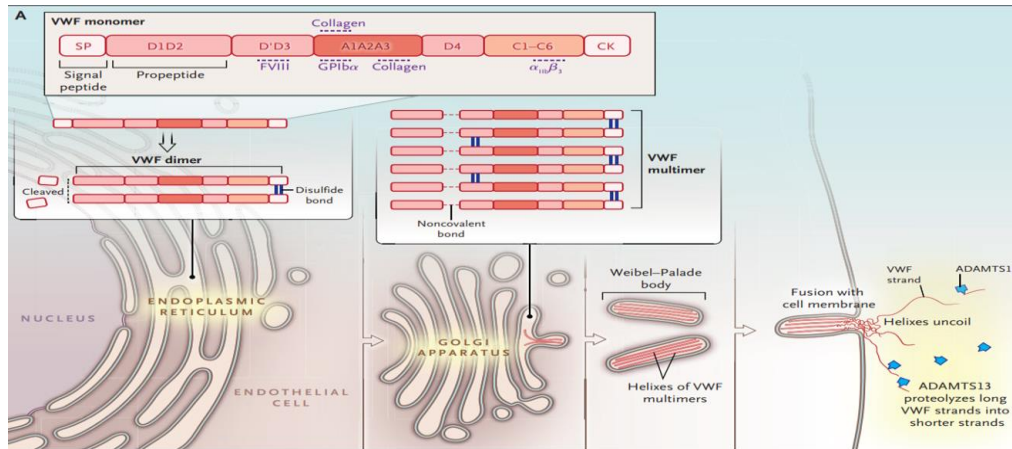
Är detta ITP ???

- Trombocytopeni utan särdrag
- Vita, diff ua och screening-prover för blödningsjukdom ua

men

- varierande trc-värden
- lägre Hb
- blödningar sedan födseln
- trombocytopeni och blödningsymtom hos fadern
- Koagulationsrubbning *OCH* trombocytopeni?

von Willebrand faktor (vWF)



Gen på kromosom 12

Endoteliala celler och megakaryocyter

Glykoprotein bestående av multimerer med olika storlek 50 kDa - 20 Mda

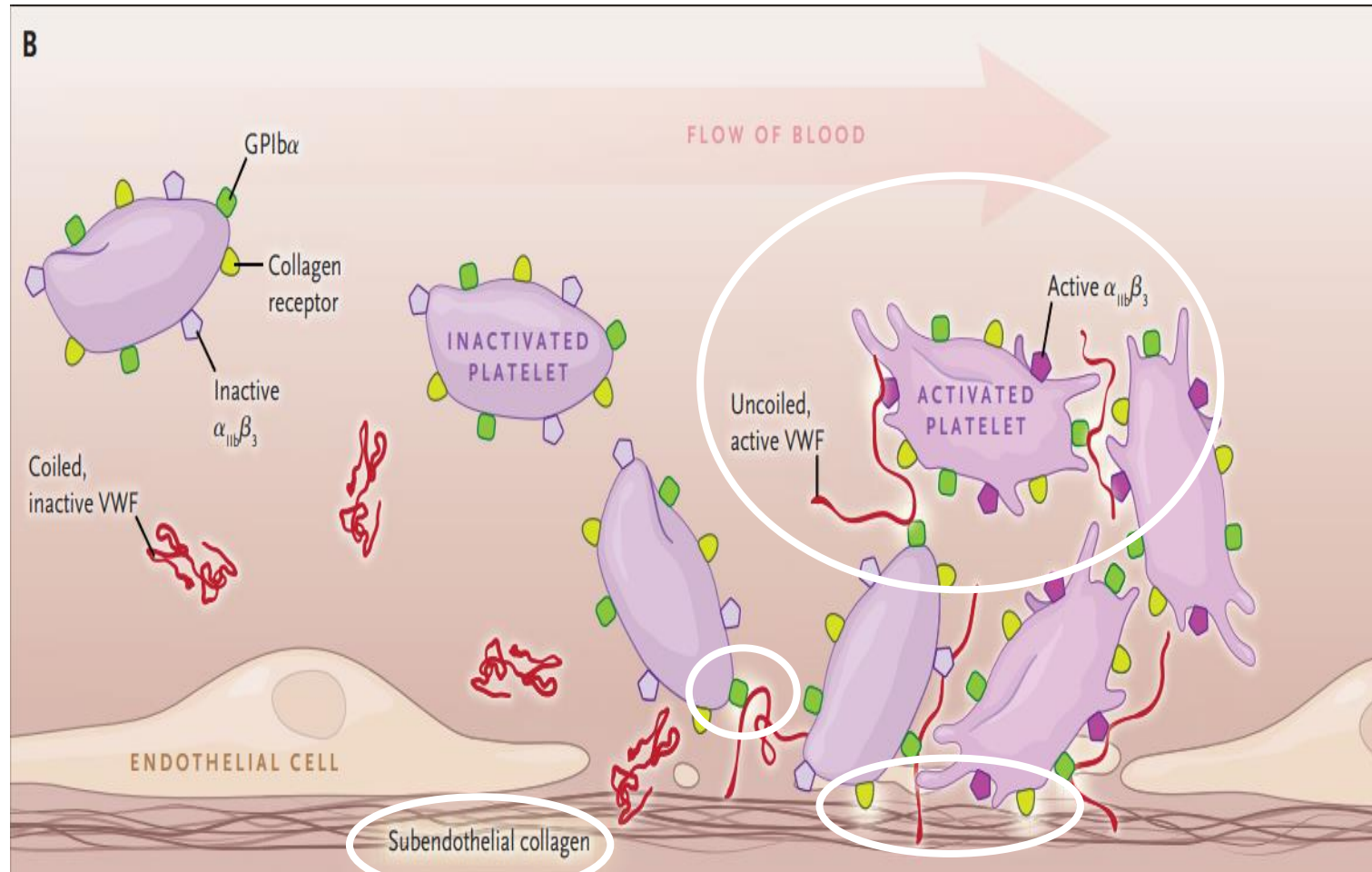
De största multimererna viktigast i den primära hemostasen

vWF binder FVIII -skyddar FVIII från att brytas ned

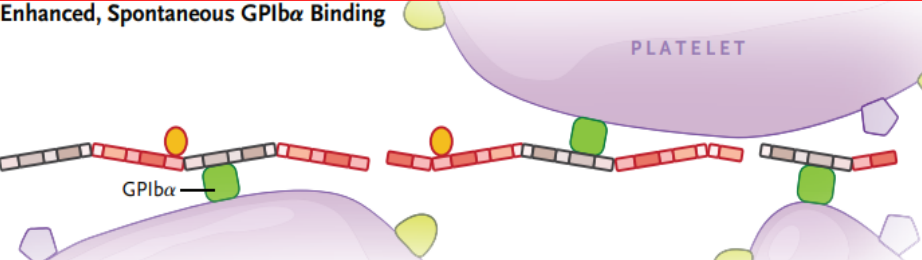
vWF involverad i den primära hemostasen

vWF viktigt för att bilda trombocytplugg

von Willebrand faktor (vWF) - funktion



- vWF inaktivt, hoprullat i plasma
- vWF binder vid kärlskada till subendotelialt kollagen
- vWF rullar upp sig så att vWF bindningsställe för GPIb α exponeras och trombocyter fångas in.
- Trombocyterna dras ner mot kärlskadan och dess kollagenreceptor binder till kollagenet.
- Detta tillsammans med vWF - GPIb α interaktionen leder till trombocytadhesion, aktivering och formförändring.
- vWF och fibrinogen binder till aktiverat integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$, som leder till aggregation av de aktiverade trombocyterna - trombocytplugg

Disease Mechanisms	Defects in VWF	Types of vWD
Deficiency of Functionally Normal VWF No protein synthesis  Reduced synthesis of normal VWF  Intracellular retention of VWF Enhanced clearance of VWF	Null alleles Null alleles Missense mutations Missense mutations	Type 3 Type 1 Type 1 Type 1
Decreased Platelet Adhesion Due to Deficiency of HMW VWF Multimers  Defective multimerization  Defective dimerization  Proteolytic fragments Enhanced proteolysis by ADAMTS13	Missense mutations in propeptide, D3, and A2 domains Missense mutations in CK domain Missense mutations in A2 domain	Type 2A Type 2A Type 2A
Enhanced, Spontaneous GPIbα Binding  GPIb α	Missense mutations in A1 domain	Type 2B
Decreased Platelet Adhesion or Collagen Binding with No Loss of HMW VWF Multimers 	Missense mutations in A1 domain	Type 2M
Decreased Factor VIII Binding 	Missense mutations in D'D3 domain	Type 2N

Typer av von Willebrand sjukdom (vWD)

vWD - typ 3 – ca 5% av vWD

- **Total avsaknad** av vWF (<5% vWF)

vWD - typ 1 – 70-80% av vWD

- **Kvantitativ brist** av vWF
Normalt multimer mönster

vWD - typ 2 – 20% av vWD

- **Kvalitativ defekt** hos vWF
Brist på stora och intermediära vWF multimerer
- Flera subtyper (2A, 2B, 2M, 2N)
- **vid typ 2B har vWF högre affinitet för trc GPIb** – leder till ökad trc förbrukning och oftast endast måttlig trombocytopeni
- Typ 2B utgör ca 5% av vWD

Recidiverande trombocytopeni

Koagulationsutredning:

- Test av halten av koagulationsfaktor VIII **normal - FVIII:C 0,74 (0,5-2,0)**
- Test av mängd von Willebrand Faktor (vWF) visar **normal halt - vWF:Ag 0,91 IE/ml (0,6-2,73)**
- Test av **vWF's funktion/kvalitet visar sänkt värde**
- vWF:RistocetinCoF 0,18 IE/ml (0,76-2,29)
- Test av storleken av vWF-proteinet visar att **ultrastora vWF multimerer saknas**
(förklarar varför vWF funktionen är nedsatt – de största multimererna mest effektiva)
- Kompletterande utredning för att närmare avgöra vilken typ av von Willebrand's sjukdom (vWD) s.k. RIPA test (ristocetin-induced platelet agglutination)
 - Testar patientens vWF förmåga att få patientens egna trombocyter att aggregera efter tillsats av ämnet ristocetin
 - **Fann hög aggregation - hög affinitet hos patientens vWF till trombocyten Glykoprotein Ib (GPIb)**
- -> detta ger diagnosen vWD typ 2B

vWD typ 2B – lab diagnostik

Svåraste diff diagnosen är Platelet-type vWD
- ger samma kliniska bild som vWD typ 2B
Beror på hyperfunktion hos trombocyten

Table 1. Laboratory testing for the diagnosis of type 2B VWD compared with similar disorders

	Description	Measures plasma VWF protein in circulation by ELISA	Measures VWF binding to normal or fixed platelets	Measures plasma FVIII activity	A calculation of VWF activity relative to VWF protein; low ratios suggest type 2 VWD	Measures plasma VWF binding to collagen	Identifies distribution of VWF multimers by gel electrophoresis	No. platelets per whole blood volume (usually automated)	Measures ability of patient VWF to aggregate patient's own platelets in presence of ristocetin	Detects DNA variants in genetic regions tested	Modified RIPA testing patient's VWF with normal platelets	Modified RIPA testing patient's platelets with normal VWF
	Laboratory test	VWF:Ag	VWF:RCO	FVIII:C	VWF:RCO/VWF:Ag ratio	VWF:CB	VWF multimer structure	Platelet count	RIPA	DNA testing	Specialized plasma RIPA ^a	Specialized platelet RIPA ^a
Bleeding disorder	Type 2B	Decreased to normal	Usually low	Decreased to normal	Usually <0.5-0.7	Decreased to normal	Largest multimers often reduced/absent	Decreased to normal	Increased to low concentrations of ristocetin	VWF A1 domain ^a	Increased to low concentrations of ristocetin	Normal
	Platelet-type VWD (pseudo-VWD)	Decreased to normal	Decreased	Decreased to normal	Can be <0.5-0.7	Decreased to normal	Largest multimers absent	Decreased to normal	Increased to low concentrations of ristocetin	GPIBA	Normal	Increased to low concentrations of ristocetin
	Type 2A	Usually low	Markedly decreased	Decreased to normal	<0.5-0.7	Decreased	Largest and intermediate multimers absent	Normal	Decreased	Multiple VWF regions ^b	NA	NA
	Type 2M	Variably decreased	Decreased	Variably decreased	Usually <0.5-0.7	Decreased to normal	Normal, occasionally ultralarge forms	Normal	Variably decreased	Multiple VWF regions ^b	NA	NA
	Type 2N	Normal	Normal	Decreased	>0.5-0.7	Normal	Normal	Normal	Normal	VWF D'D3	NA	NA

Laboratory features shared with type 2B VWD are indicated in green; dissimilar features indicated in yellow.

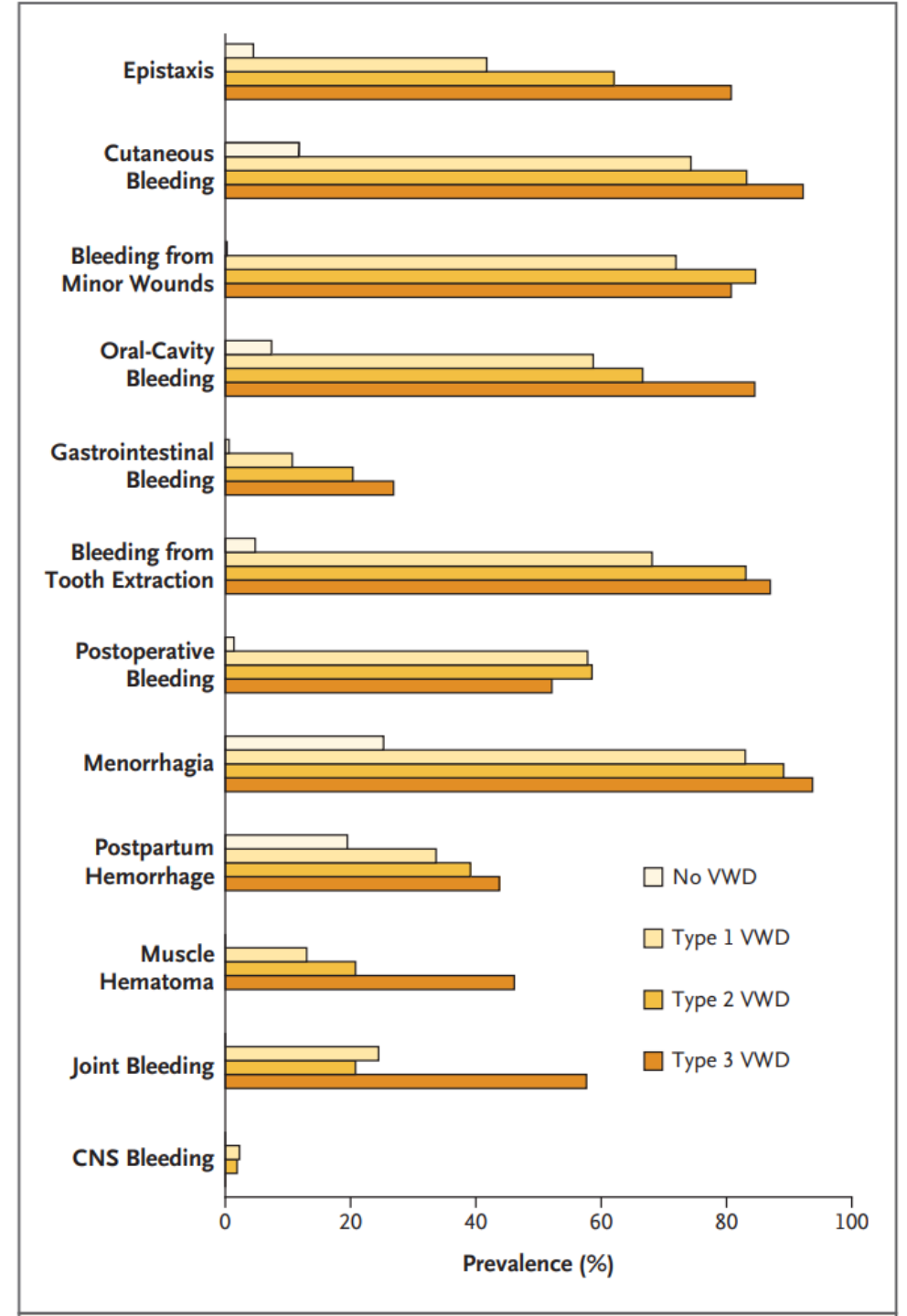
ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; NA, not available.

^aThese specialized RIPAs should be performed at the same time.

^bDNA variants in the VWF A1 domain have been described in types 2A, 2B, 2M, 1, and 3 VWD (and normal individuals), but the types of DNA variants indicative of 2B VWD are distinct.

vWD symptom

- hematoma
- näsblödningar
- andra slemhinneblödningar
- menorrhagi
- stora blödningar vid kirurgiska ingrepp
- ibland hemofili-liknande blödningar (vWD typ 3)



vWD typ 2B

- Autosomalt dominant ärftlighet
- Symtom i form av hematom, näsblödningar, andra slemhinneblödningar, menorrhagi, blödning efter tandutdragning, stora blödningar vid kirurgiska ingrepp.
- Mer uttalade blödningar efter intag av NSAID och andra läkemedel som påverkar trombocyternas funktion
- Trombocyttallet kan vara normalt, men mild eller moderat intermittent trombocytopeni ses oftast
- Ffa vid tillstånd då frisättningen av kroppens vWF ökar som vid
 - Infektion
 - Stress
 - Graviditet

vWD terapi

- Desmopressin (Octostim[®]) - stimulerar endogen hemostas (höjer FVIII och vWF:Ag)
 - Behandling för patienter med vWD typ 1 och några vWD typ 2
 - OBS: inte till vWD typ 2B – då det förvärrar trombocytopenin
- Substitution med koncentrat – för patienter med vWD typ 3 och ofta vWD typ 2
 - FVIII/vWF koncentrat (Haemate[®])
 - vWF koncentrat (fri från FVIII)
- Tranexamsyra
 - kan användas av alla
- Ej NSAID, acetylsalicylsyra eller andra ämnen som kan påverka tromboctytfunktionen