

# Hematologie en tandheelkunde

## Deel II. Afwijkingen van vaatwand en bloedplaatjes

P.C. Huijgens,  
internist-hematoloog

**Samenvatting.** Een goede hemostase begint met de interactie van vaatwand en bloedplaatjes, die leidt tot de vorming van een bloedplaatjesprop. Stoornissen in dit mechanisme zijn veelal verworven. De consequenties van stoornissen in de vorming van de trombocytenprop zijn voor een belangrijk deel op te vangen door het nemen van lokale maatregelen en het toepassen van fibrinolyse-remmende stoffen.

De meest voorkomende oorzaak van trombocytopenie is die welke geïnduceerd wordt door acetylsalicylzuur (acetosal). Ongeacht de gebruikte dosering moet ervan worden uitgegaan dat acetosal-gebruik gedurende tien dagen vóór de ingreep de bloedplaatjesfunctie nadelig beïnvloedt. Er is geen goede laboratoriumbepaling om de ernst van de stoornis in te schatten. Uitstel van de ingreep is de meest veilige maatregel.

HUIJGENS PC. Hematologie en tandheelkunde. Deel II. Afwijkingen van vaatwand en bloedplaatjes. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996; 103: 42-4.

Uit de afdeling Hematologie van het  
Academisch Ziekenhuis van de Vrije  
Universiteit te Amsterdam.

Trefwoorden: Bloed – Hemostase –  
Trombocytopenie – Trombocytopenie

Datum van acceptatie: 11 augustus 1995.

Adres: Dr. P.C. Huijgens, AZVU,  
De Boelelaan 1117,  
1081 HV Amsterdam.

### 1 Inleiding

De eerste stap in de bloedstelping is het vastkleven van bloedplaatjes aan subendotheliale structuren. Daarna stoten de vastgekleefde bloedplaatjes stoffen uit die zorgen voor klontering van trombocyten. Op deze manier vormt zich een bloedplaatjesplug in de wond en stopt de bloeding. Stoornissen in deze zogenaamde primaire bloedstelping komen veelvuldig voor en zijn meestal verworven en niet congenitaal.<sup>1,2</sup> Men onderscheidt:

- vaatwandafwijkingen;
- bloedplaatjestekort (trombocytopenie);
- bloedplaatjesfunctiestoornis (trombocytopenie);
- bloedplaatjestoename (trombocytose).

### 2 Vaatwandafwijkingen

Verandering in de kwaliteit van de vaatwand en vooral van het ondersteunende weefsel om de vaten leidt tot bloedingsneiging, zich uitend in purpura. Veel voorkomende oorzaken zijn: ouderdom, gebruik van corticosteroiden en vitamine C-tekort. Deze drie oorzaken komen nogal eens gecombineerd voor. Minder vaak voorkomende redenen zijn vasculitis (bij patiënten met reumatische aandoeningen) en erfelijke afwijkingen van collageen en van vaatwandstructuren, die zich uitend in bijvoorbeeld teleangiëctasieën.<sup>1</sup>

Daarnaast hebben medicamenten die de vaattonus beïnvloeden effect op de hemostase: vasodilatatie leidt tot een moeizaam hemostaseproces. De enige laboratoriumafwijking bij een systemische oorzaak van vaatwandafwijkingen is meestal een wisselend verlengde of normale bloedingstijd. Behandeling bestaat uit, zo mogelijk, therapie-gericht op het onderliggende lijden, het vermijden van al dan niet lokale vasodilatatie en het toepassen van goede lokale chirurgische hemostase. Spoelen met een fibrinolyseremmer zoals tranexaminezuur kan zeer nuttig zijn (tab. I).

### 3 Tekort aan bloedplaatjes

Bloedplaatjes worden doorgaans geteld in routinematig ontsold bloed. Bij het vaststellen van een trombocytopenie dient daarom eerst te worden uitgesloten dat het tekort geteld wordt

door de wijze van ontstopping. Soms treden daardoor artefact-trombocytopenieën op. Verder onderzoek moet aangeven of er sprake is van een tekort aan bloedplaatjes door verminderde aanmaak, door verhoogde afbraak of door een veranderde verdeling van bloedplaatjes over het bloedvolume (tab. II). Relevant onderzoek is het verrichten van een beenmergpunctie om de aanmaak te beoordelen en, indien deze normaal is, onderzoek gericht op versnelde afbraak. Het verrichten van een bloedingstijd is doorgaans zinloos: deze is altijd verlengd als de bloedplaatjes beneden  $100 \times 10^9/l$  dalen.<sup>1</sup> De mate van verlenging van de bloedingstijd is niet maatgevend voor de te verwachte bloedingsneiging. Als vuistregel kan gesteld worden dat een bloedplaatjesaantal beneden  $100 \times 10^9/l$  een verhoogde bloedingsneiging geeft bij invasieve ingrepen, maar dat bij goede lokale hemostase (tab. I.) een invasieve tandheelkundige ingreep mogelijk is als het aantal bloedplaatjes  $> 50 \times 10^9/l$  is.

#### 3.1 Aanmaakstoornis van bloedplaatjes

Trombocytopenie ten gevolge van een aanmaakstoornis treedt op bij beenmergziekte, chemotherapie, radiotherapie en door het gebruik van sommige medicamenten en giften (tab. II). Trombocytentransfusies kunnen zinvol zijn, ook profylactisch, maar hebben wisselende opbrengsten en zijn doorgaans slechts kortdurend – 12 à 48 uur – effectief. Zij dienen dus direct voor een ingreep te worden toegediend en, afhankelijk van de ernst van de trombocytopenie en transfusieopbrengst soms ook erna. Bij zo'n ingreep, en vooral bij slijmvliesbloedingen, kan toevoeging van een fibrinolyseremmer, bijvoorbeeld tranexaminezuur, van nut zijn (tab I).<sup>3</sup>

#### 3.2 Verhoogde afbraak van bloedplaatjes

Trombocytopenie door verhoogde afbraak berust vaak op immunologische fenomenen. Auto-antistoffen kunnen plotseling ontstaan zijn, separaat of in het kader van andere auto-immuunziekten. Dergelijke auto-immuuntrombocytopenieën reageren vaak op corticosteroiden. Bij een noodzaak tot snelle correctie kan intraveneus gammaglobuline worden gegeven in een dosering van 1 gram/kg gedurende twee dagen. Doorgaans stijgen de bloedplaatjes in twee à drie dagen tot een vei-

Tabel I.

## Lokale hemostase bij vaatwand- en trombocytenufwijkingen.

1. Geen middelen toepassen die (lokale) vasodilatatie geven.
2. Goede chirurgische hemostase met gedurende ten minste 30 minuten controle op effectiviteit.
3. Toepassen van tranexaminezuur, 4 tot 6 x daags spoelen met en doorslikken van 10 ml van de 10% drank (cyklokapron®), d.i. ± 15 mg/kg, 4 tot 6 x daags.
4. Vermijden van het gebruik van acetylsalicylzuur en andere NSAID's, behalve paracetamol.

Tabel II.

## Oorzaken van een tekort aan bloedplaatjes.

## Aanmaakstoornis

- leukemie
- radio-/chemotherapie
- aplastische anemie
- beenmerginfiltratie door maligne cellen
- anemie door tekort aan vit. B<sub>12</sub> of foliumzuur
- AIDS
- effect van medicatie, infectie, alcohol

## Abnormale verdeling

- miltvergroting

## Verhoogde afbraak

- auto-immuniteit
- antistoffen bij medicijngebruik
- infecties zoals AIDS
- diffuse intravasale stolling

Tabel III.

## Oorzaken van bloedplaatjesfunctiestoornissen.

Congenitale afwijkingen: bijv.:	zeldzaam ziekte van Glanzmann
Verworven afwijkingen: uremie hematologische ziekten medicijnen:	veelvuldig  - niet-steroïde analgetica (NSAID's) zoals acetosal - hoge dosis penicillinen
alcohol	

Tabel IV.

## Handelswijze bij gebruik van acetosal.

1. Indien enigszins mogelijk gebruik 10 dagen, ten minste 3 x 24 uur van te voren stoppen.
2. Indien 1 niet mogelijk is, dan:
  - a. bij eenvoudige ingrepen zoals enkelvoudige extracties: lokale maatregelen (zie tab. I).
  - b. bij grotere ingrepen zoals meervoudige extracties: Von Willebrand-eiwit verhogen door (laten) toedienen van DDAVP 0,3 µg/kg intraveneus en handelen als in tabel I.
3. Indien 2b. niet effectief, dan trombocytentransfusie.

\*DDAVP = vasopressine = Minrin®

lig niveau. Indien corticosteroiden op de lange duur geen voldoende effect sorteren, is splenectomie met het doel een groot deel van het reticulo-endotheliale systeem te verwijderen de volgende keuze. Ook medicamenten, virusinfecties, bacteriële infecties en protozoön-infecties kunnen immunologische fenomenen opwekken. Meestal ontstaan er antistoffen tegen het complex van agens én plaatjes.

Een trombocytentekort komt in combinatie met een tekort aan stollingsfactoren voor bij diffuse intravasale stolling. Patiënten met dit ziektebeeld zijn doorgaans gehospitaliseerd. Een dergelijke gecombineerde deficiëntie leidt tot een zeer ernstige bloedingsneiging, doordat zowel de vorming van een trombocytprop als de stabilisatie ervan door fibrine verstoord is.

Therapeutisch is een trombocytopenie door verhoogde afbraak weinig toegankelijk: men kan de oorzaak wegnemen, bijvoorbeeld door staken van het gebruik van het verantwoordelijke medicament. Het geven van bloedplaatjes-transfusies is doorgaans zinloos: de gegeven bloedplaatjes worden snel verbruikt. Lokale maatregelen zijn vaak effectief (tab. I).

### 3.3 Veranderde verdeling als oorzaak van trombocytopenie

In een normale milt bevindt zich ongeveer 30% van de circulerende bloedplaatjesmassa. Vergroting van de milt (hyper-

splenie) zal dit percentage doen toenemen zonder dat compensatie optreedt. Immers, het totale lichaamsvolume van bloedplaatjes blijft normaal. Therapie voor hypersplenie is niet goed mogelijk, anders dan door het verrichten van een splenectomie.

## 4 Bloedplaatjesfunctiestoornissen

Bloedplaatjesfunctiestoornissen uit zich vooral in huid- en slijmvliesbloedingen. Het laboratoriumkenmerk is een verlengde bloedingstijd en, meestal, gestoorde bloedplaatjesaggregatietesten. Maar minder ernstige, niet goed omschreven trombocytopathieën verraden zich soms niet in gestoorde aggregatietesten.

### 4.1 Congenitale afwijkingen in de bloedplaatjesfunctie

Congenitale trombocytopathieën omvatten stoornissen in de adhesie, aggregatie, secretie of in vrijkomen van fosfolipiden. Zij zijn zeldzaam en geven doorgaans een milde hemorragische diathese. Een uitzondering daarop is de ziekte van Glanzmann, waarbij de bloedplaatjes door het missen van de fibrinogeenreceptor (GPIIb/IIIa) op geen enkele manier tot aggregatie te brengen zijn. Patiënten met deze ziekte bloeden vaak en hevig. De diagnose en de kwalificatie van trombocytopathieën geschiedt door aggregatietesten.<sup>34</sup>

#### 4.2 Verworven afwijkingen in de bloedplaatjesfunctie en de invloed van acetosal

Verworven trombocytopathieën komen veelvuldig voor (tab. III). Uremie geeft een moeilijk classificeerbare functiestoornis die zich in het laboratorium soms alleen uit in een gestoorde bloedingstijd. Verworven trombocytopathieën komen daarnaast voor bij maligne bloedziekten als aanmaakstoornis (leukemie, essentiële trombocytemie) of door coating van de bloedplaatjes met afwijkende eiwitten (ziekte van Kahler, andere lymfoproliferatieve ziekten).

Vele medicamenten, vooral niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) geven trombocytopathieën. De NSAID's doen dat door remming van de prostaglandinesynthese en tengevolge daarvan remmen zij de vorming van tromboxaan A<sub>2</sub>. Klinisch is het effect onbelangrijk, behalve in het geval van acetylsalicylzuur (acetosal), omdat de remming gering is, kortdurend en de prostaglandineproductie slechts een hulp signaaltransductiesysteem voor de bloedplaatjes is. Maar acetosal remt irreversibel en sterk het sleutelenzym in de prostaglandinesynthese, namelijk het enzym cyclo-oxygenase. Daardoor zijn bloedplaatjes, wanneer zij in contact zijn gekomen met acetosal, voor de rest van hun tiendaagse leven niet in staat prostaglandinen te vormen. Herstel komt tot stand door de produktie van nieuwe bloedplaatjes. Bij een gemiddelde volwassene is één dosis van 500 mg acetosal of 80 à 160 mg gedurende enkele dagen voldoende om de gehele populatie bloedplaatjes te remmen. De bloedingsneiging is meestal, maar niet altijd, gering.

In het laboratorium onderscheidt de door acetosal geïnduceerde trombocytopathie zich niet van sommige andere congenitale noch van alle andere medicamenteuze trombocytopathieën.

De bloedingstijd is weinigzeggend. Deze kan zelfs normaal zijn, omdat direct na een dosis acetosal ook de produktie van prostacycline (PGI<sub>2</sub>) in het endotheel gestoord raakt. PGI<sub>2</sub> remt de bloedplaatjesaggregatie, maar het effect is kortdurend doordat endotheelcellen snel nieuw cyclo-oxygenase kunnen aanmaken.<sup>34</sup>

De behandeling van trombocytopathieën bestaat eerst en vooral uit het wegnemen van de oorzaak. Daarnaast zijn maatregelen van lokale hemostase zeer belangrijk (tab. I).

Indien een patiënt in de tien dagen vóór de ingreep acetosal heeft gebruikt, in welke dosering dan ook, kan men het beste de ingreep uitstellen. Als dat niet mogelijk is, dan zijn eenvoudige ingrepen meestal te verrichten met behulp van

lokale maatregelen (tab I). Alvorens echter tot grotere ingrepen kan worden overgegaan, moeten de hemostase-effecten van acetosal gecorrigeerd worden. Dat kan door toediening van vasopressine (DDAVP), en eventueel door toediening van donor-trombocyten (tab. IV).

Het is gebleken dat verhoging van het eiwit van Von Willebrand in de circulatie bij veel vormen van trombocytopathie een gunstig effect heeft op de hemostase. Waarschijnlijk komt dat doordat meer bloedplaatjes gaan vastkleven aan de wondrand. Zo'n verhoging van het Von Willebrand-eiwit is te bewerkstelligen door toediening van DDAVP (Minrin®), 0,3 µg/kg intraveneus in dertig minuten. Bij ernstige bloedingen of grote wondvlakken is het geven van bloedplaatjestransfusies soms geïndiceerd.

#### 5 Trombocytose

Bloedplaatjes kunnen stijgen boven de normaalwaarde door een primair myeloproliferatief mechanisme (essentiële trombocytemie, chronische myeloïde leukemie, polycythaemia vera) of secundair na splenectomie of als reactie op stress, infecties, ontstekingsprocessen, maligniteiten en ijzergebrek. Secundaire trombocytose kent zelden een trombocytenaantal boven 1000 x 10<sup>9</sup>/l, en behoeft geen extra aandacht. Het gaat bijna nooit gepaard met een verhoogde tromboseneiging.

Bij primaire (myeloproliferatieve) vormen komen extreem hoge aantallen van trombocyten voor. Soms zijn deze bloedplaatjes gestoord in hun functie en vertonen patiënten een bloedingsneiging. Soms treden er ook tromboses op. Doorgaans is verlaging van het aantal bloedplaatjes, door chemotherapie, aangewezen bij een aantal boven 1000 x 10<sup>9</sup>. Het gebruik van een plaatjesfunctieremmer (bijv. acetylsalicylzuur) kan daarbij nuttig zijn mits er geen trombocytopathie is.<sup>3</sup>

#### Literatuur

- 1 Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD. Haemostasis and thrombosis. London: Churchill Livingstone, 1994: hoofdstuk 2, 32, 33.
- 2 Hoffbrand AV, Pettit JE. Essential haematology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: hoofdstuk 17.
- 3 Caen JP. Platelet disorders. Clin Haematol 1989; 2: 587-786.
- 4 George JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. New Engl J Med 1991; 324: 27-32.

## Summary

### BLEEDING DISORDERS AND DENTAL SURGERY

#### PART I. THE VESSEL WALL AND THE ROLE OF PLATELETS

Key words: Haemostasis – Thrombocytopenia – Thrombocytosis

Haemostasis starts through adhesion of platelets to the subendothelium. Subsequently, ADP and prostaglandins are secreted by the adhered platelets, inducing aggregation of further platelets. The so formed platelet plug stops the bleeding. Congenital disorders of vessel wall and platelets are rare, but acquired abnormalities occur frequently. Usually the consequences of these abnormalities can be handled by local haemostatic action and by the use of antifibrinolytic agents.