

Erster Fallbericht einer Thrombozytopenie 2 (THC2) in Deutschland – verursacht durch eine neue Mutation der 5'-UTR des ANKRD26-Gens

R. Ventz¹, M. Hundemer², M. Witzens-Harig², B. Lehmann³, U. Felbor⁴, J. Najm⁴

¹ Medizinische Klinik II, Klinikum Worms; ² Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg; ³ Praxis Dr. med. Bernd Lehmann, Mannheim; ⁴ Institut für Humangenetik, Universität Greifswald

Hintergrund: Erblisch bedingte Thrombozytopenien sind seltene, oft asymptomatische Krankheiten, die dank der weltweiten Einführung von elektronischen Zellzählern immer häufiger durch eine Routineblutanalyse entdeckt werden.

Diskussion: Die Thrombozytopenie 2 (THC2) wurde in Europa nördlich der Alpen bisher nicht beschrieben. Verschiedene Studien gehen davon aus, dass die THC2 mit einem Anteil von ca. 10% eine der drei häufigsten, aktuell bekannten hereditären Thrombozytopenien ist. Im vorgestellten Fall konnte die bisher noch nicht publizierte Genmutation c.-126T>C in der 5'-UTR vom ANKRD26-Gen als ursächlich nachgewiesen werden.

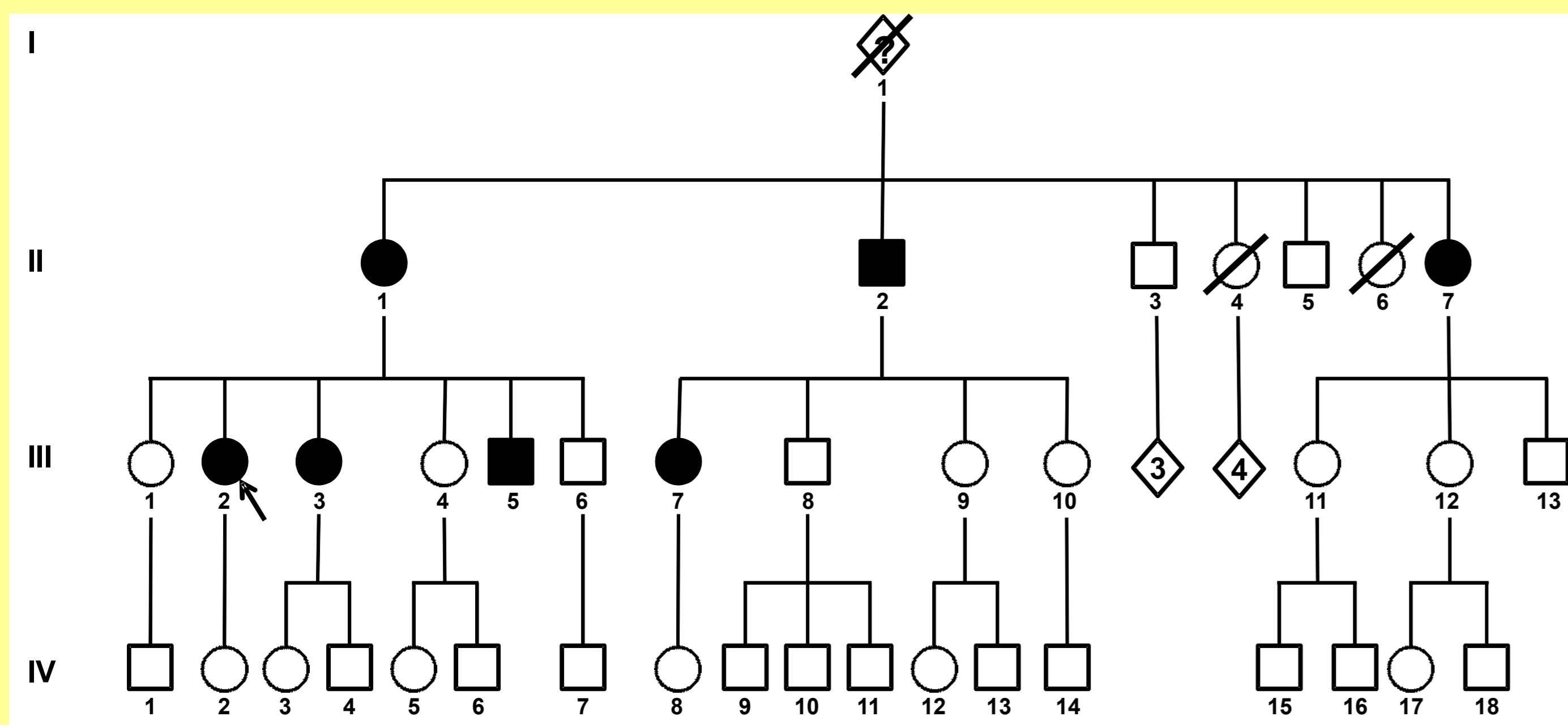


Abb. 1: Familienstammbaum. Indexpatientin III/2 ist mit einem Pfeil markiert. Rechtecke repräsentieren Männer, Kreise Frauen, Rauten Personen unbekanntes Geschlechts. Gefüllte Symbole kennzeichnen genetisch betroffene, diagonale Striche verstorbene Angehörige

Kategorie	Frage	ITP	HTP
Familienanamnese	Gibt es eine zweite Person in der Familie mit Thrombozytopenie?	Nein.	Ja.
Eigenanamnese	Gab es lebenslang eine Thrombozytopenie?	Nein.	Ja.
Therapieanamnese	Sind ITP-Therapieversuche wie Immunglobulingabe gescheitert?	Nein.	Ja.

Tab. 1: Fragen zur Unterscheidung zwischen Immunthrombozytopenie (ITP) und hereditärer Thrombozytopenie (HTP)

Fallbericht: Wir berichten über eine Patientin, die sich mit moderater Thrombozytopenie vorstellte. Die 62-Jährige präsentierte sich in einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status 0) und gutem Ernährungszustand (Body Mass Index (BMI): 25kg/m²). Der Blutdruck lag bei 150/90mmHg, die Herzfrequenz bei 100 Schlägen pro Minute. Es zeigte sich eine milde Blutungsneigung (WHO-Grad 2). Der periphere Lymphknotenstatus, die neurologische Untersuchung, der Herz-, Lungen- und Abdomenstatus waren unauffällig. Aufgrund von normalem Thrombozytenvolumen (MTV) und autosomal-dominantem Erbgang wurde eine ANKRD26-assoziierte Thrombozytopenie 2 (THC2) angenommen. Die initiale Verdachtsdiagnose wurde durch DNA-Sequenzierung gesichert. Eine heterozygote Punktmutation c.-126T>C in der 5'-UTR des ANKRD26-Gens wurde bei der Patientin sowie allen untersuchten, ebenfalls betroffenen Familienmitgliedern nachgewiesen.

Die Abgrenzung zur ITP ist aufgrund der geringen Symptomatik und des chronischen Verlaufes schwierig. Fragen zur Familien-, Eigen- und Therapieanamnese können zur Unterscheidung beitragen. Ein einfacher Algorithmus macht eine Eingruppierung mittels Thrombozytenvolumen, Erbgang und Prognose möglich, wobei anschließend eine molekulargenetische Diagnosesicherung notwendig ist.

Thrombozytopenie	Häufigkeit der HTP	MTV	Erbgang	Prognose
BSS	20%	>11 fl	ad oder ar	gut
MYH9RD	13%	>11 fl	ad	gut
THC2	10%	7-11 fl	ad	gut
CAMT	2%	7-11 fl	ar	schlecht
WAS/THC1	1%	<7 fl	Xr	schlecht

Tab. 2: Unterschiede zwischen den häufigen hereditären Thrombozytopenien. BSS: Bernard-Soulier-Syndrom; MYH9RD: „MYH9-related disease“; WAS/THC1: Wiskott-Aldrich-Syndrom/ Thrombozytopenie 1; THC2: Thrombozytopenie 2; CAMT: Congenitale Amegakaryozytäre Thrombocytopenie. MTV: mittleres Thrombozytenvolumen; ad: autosomal dominant; ar: autosomal rezessiv; Xr: X-chromosomal rezessiv.

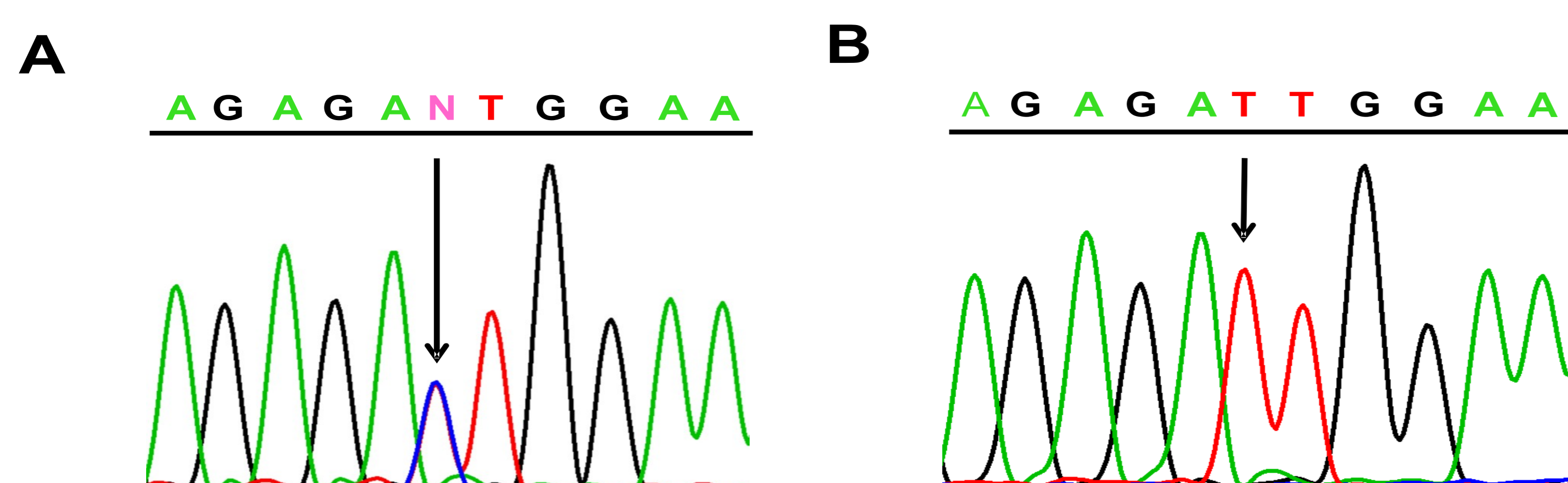


Abb. 2: In der Sequenz der Indexpatientin III/2 fand sich ein heterozygoter Basenaustausch c.-126T>C (A), der bei einem gesunden Familienmitglied (IV/2) nicht nachgewiesen werden konnte (B).

Therapie und Prognose: Als einzige wirksame Therapieoption steht gegenwärtig bei schweren symptomatischen Thrombozytopenien die Thrombozytensubstitution zur Verfügung. Die Prognose der THC2 ist insgesamt gut und eine Einschränkung der Lebenserwartung ist nicht belegt. Ein gehäuftes Auftreten von Leukämien bei THC2 wird diskutiert.