

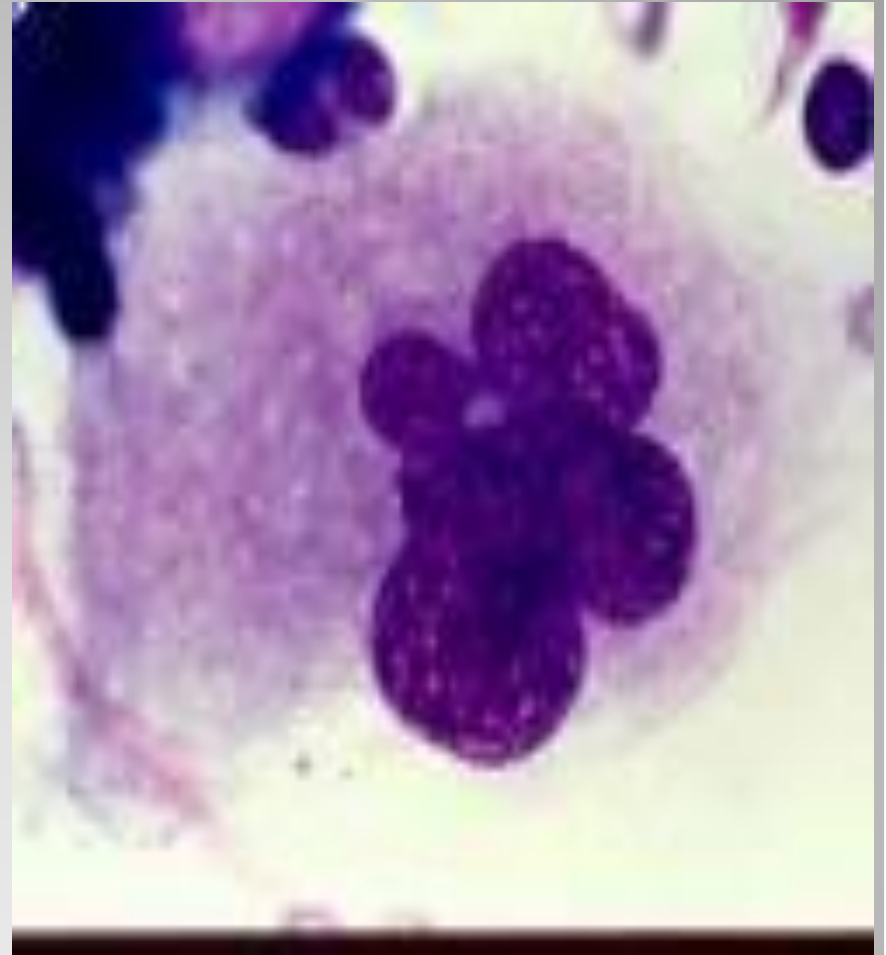
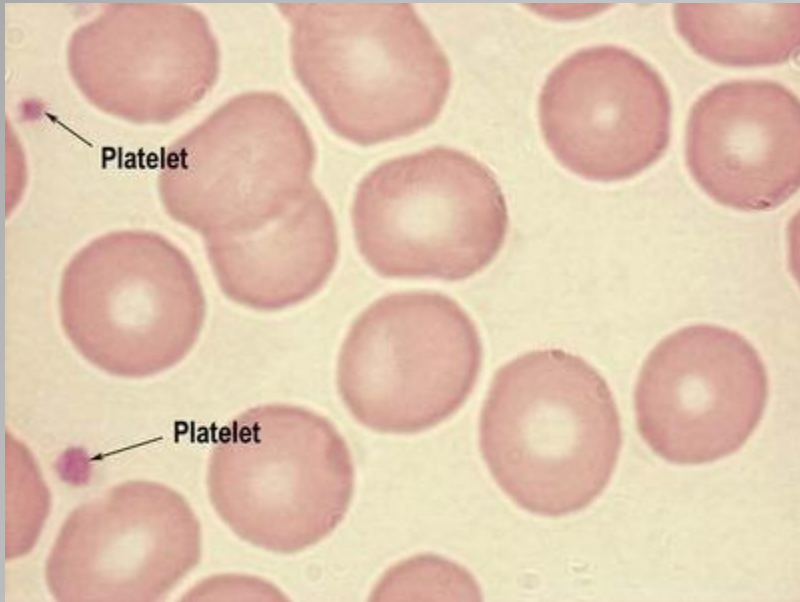
Θρομβοπενίες και Θρομβασθένειες

Α. Μούγιου
Αιματολόγος ΠΓΝΠ
25-02-2016

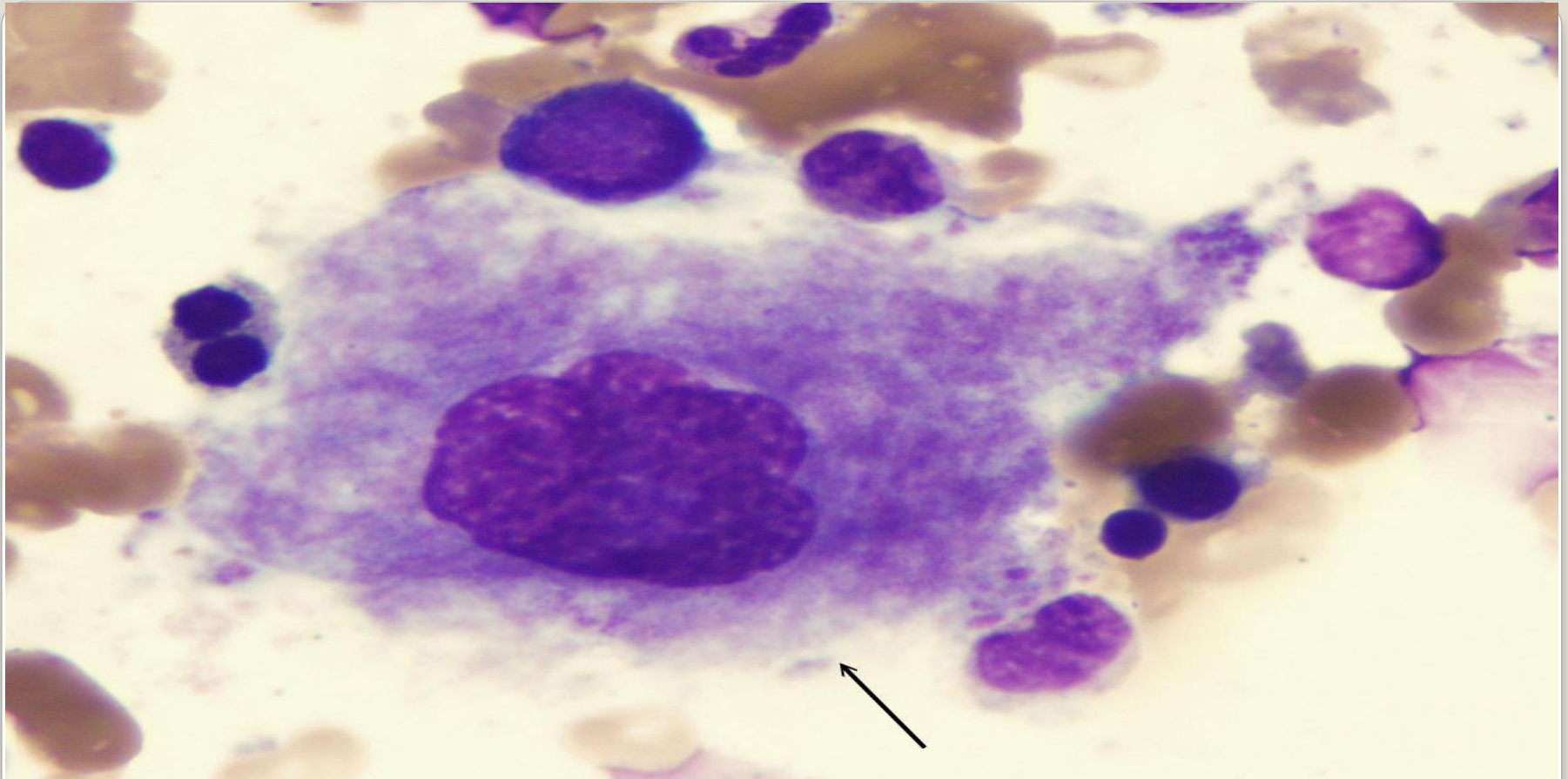


- Φυσιολογικός αριθμός:
150-400.000/ μ L
- Ζουν περίπου 4 μέρες
- Το μικρότερο (2-3 μ)
απύρρηνο κύτταρο του
περιφερικού αίματος

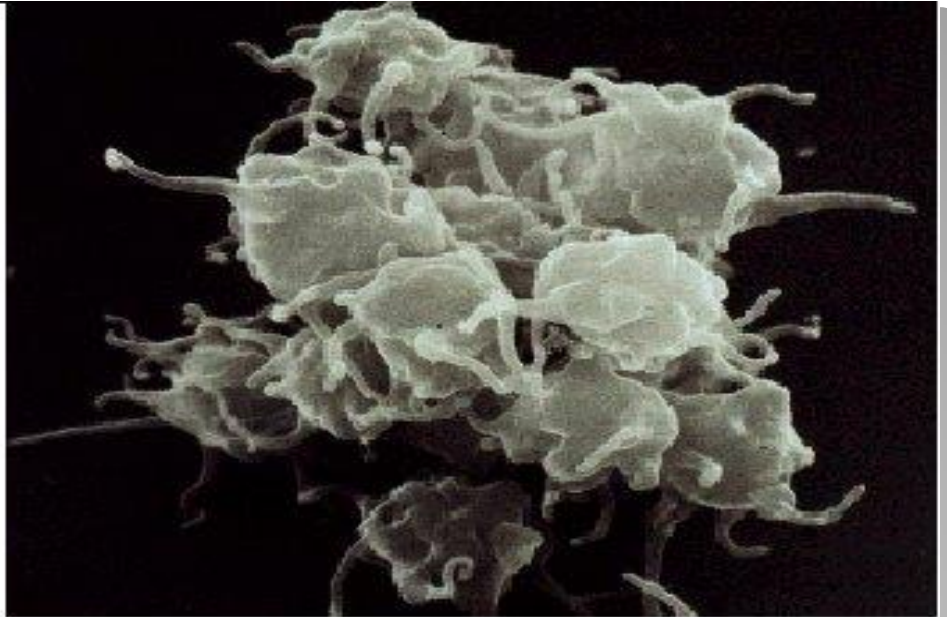
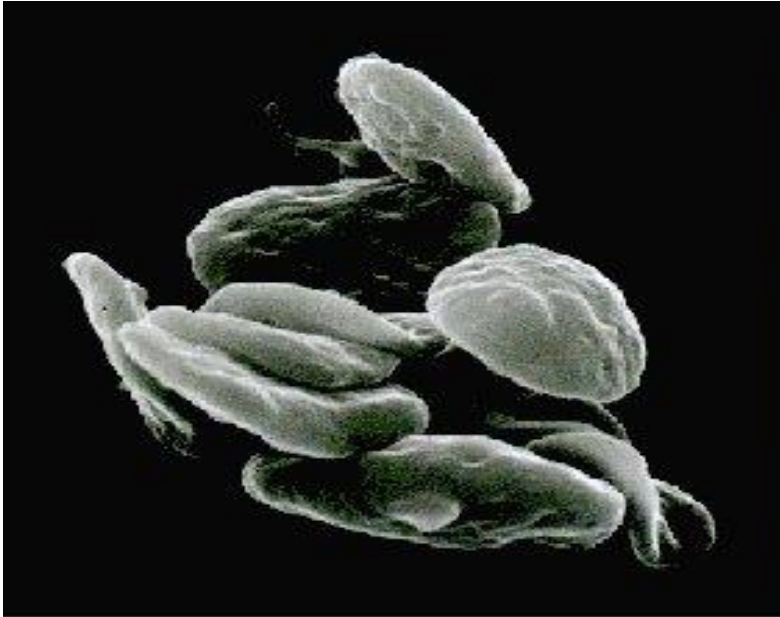
Αιμοπετάλια



**Παράγονται στο μυελό των οστών από τα
μεγακαρυοκύτταρα**



Το μεγακαρυοκύτταρο έχει πλούσιο κυτταρόπλασμα από το οποίο αποσπώνται τα αιμοπετάλια, εισέρχονται στους φλεβόκομβους και από εκεί περνούν στη συστηματική κυκλοφορία



Resting platelets are smooth and disc shaped (left). Activated platelets have an irregular shape with many protruding pseudopodia.

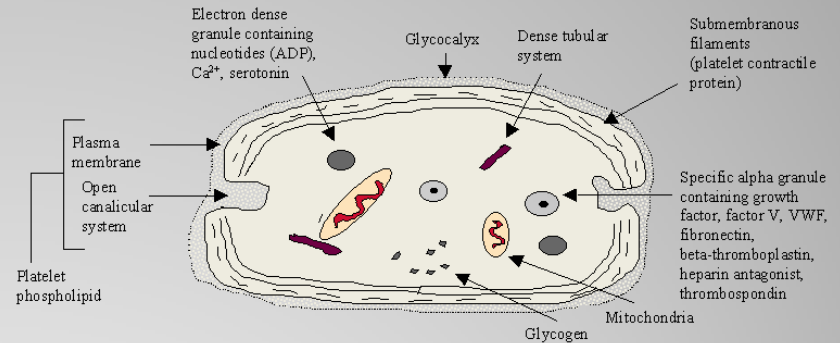
(<http://www.perfusion.com/perfusion/articles/general/9905-platelet-anatomy/>)

Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διακρίνονται σε:

- Ήρεμα
- Ενεργοποιημένα

Συμμετέχουν στην πρωτογενή αιμόσταση...

- «Το κύτταρο της αιμόστασης»



Ultrastructure of Platelet (showing adenosine diphosphate (ADP), platelet factor (PF), and von willebrands factor (VWF)).

- **α-κοκκία:** PF-4, vWF, PDGF, ινωδογόνο, FV, ινοσυνεκτίνη, θρομβοσπονδίνη, θρομβοσφαιρίνη β
- **Πυκνά κοκκία:** σεροτονίνη, ιόντα Ca⁺⁺, ADP, ATP
- **Λυσοσώματα:** ένζυμα
- **Υπεροξειδισώματα:** ένζυμα με δράση υπερξειδάσης

Οι υποδοχείς των αιμοπεταλίων είναι εξειδικευμένοι για συγκεκριμένους συνδέσμους-ligands

- **GpIa/IIa- υποδοχέας κολλαγόνου (προσκόλληση)**
- **GpIIb/IIIa – υποδοχέας ινωδογόνου (συσσώρευση)**
- **GpIb/IX/V- υποδοχέας για τον vWF (προσκόλληση)**

Table 106-2 Platelet Receptors for Adhesive Proteins

Ligand	Receptor(s)	Other Common Designation(s)
Collagen	GPIa/IIa, $\alpha_2\beta_1$ GPIIb/IIIa, $\alpha_{IIb}\beta_3$ GPV GPVI	VLA-2 GPIIIb, CD36
Fibrinogen	GPIIb/IIIa, $\alpha_{IIb}\beta_3$	
Fibronectin	Vitronectin receptor, $\alpha_v\beta_3$ GPIc/IIa, $\alpha_5\beta_1$ GPIIb/IIIa, $\alpha_{IIb}\beta_3$	VLA-5
Thrombospondin	Vitronectin receptor, $\alpha_v\beta_3$ GPV Integrin-associated protein	GPIIIb, CD36 IAP
Vitronectin	Vitronectin receptor, $\alpha_v\beta_3$ GPIIb/IIIa, $\alpha_{IIb}\beta_3$	
von Willebrand factor	GPIb/IX GPIIb/IIIa, $\alpha_{IIb}\beta_3$	
Laminin	GPIc/IIa region, $\alpha_6\beta_1$	VLA-6

VLA, very late antigen.

- Ο τραυματισμός του αγγειακού ενδοθηλίου αποκαλύπτει το υπενδοθηλιακό κολλαγόνο και τα υπενδοθηλιακά ινίδια πάνω στα οποία γίνεται η προσκόλληση των αιμοπεταλίων
- Τα αιμοπετάλια στη μεμβράνη τους φέρουν γλυκοπρωτεϊνικούς υποδοχείς απαραίτητους για την προσκόλλησή τους
- GPIIb/IIIa/V: Είναι ειδικός υποδοχέας για τον παράγοντα Von Willebrand μέσω του οποίου τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στα υπενδοθηλιακά ινίδια
- GPIIb/IIIa ($\alpha_2\beta_1$ ιντεργκρίνη), GPVI και ιντεργκρίνη $\alpha_1\text{IIb}\beta_3$: Είναι υποδοχείς του κολλαγόνου. Με τους παράγοντες αυτούς επιτυγχάνεται η άμεση προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο χωρίς να χρειάζεται κάποια ουσία ως γέφυρα σύνδεσης.
- Με την προσκόλλησή τους τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται, δηλαδή γίνονται σφαιρικά με ψευδοπόδια και εκκρίνουν κυρίως ADP

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

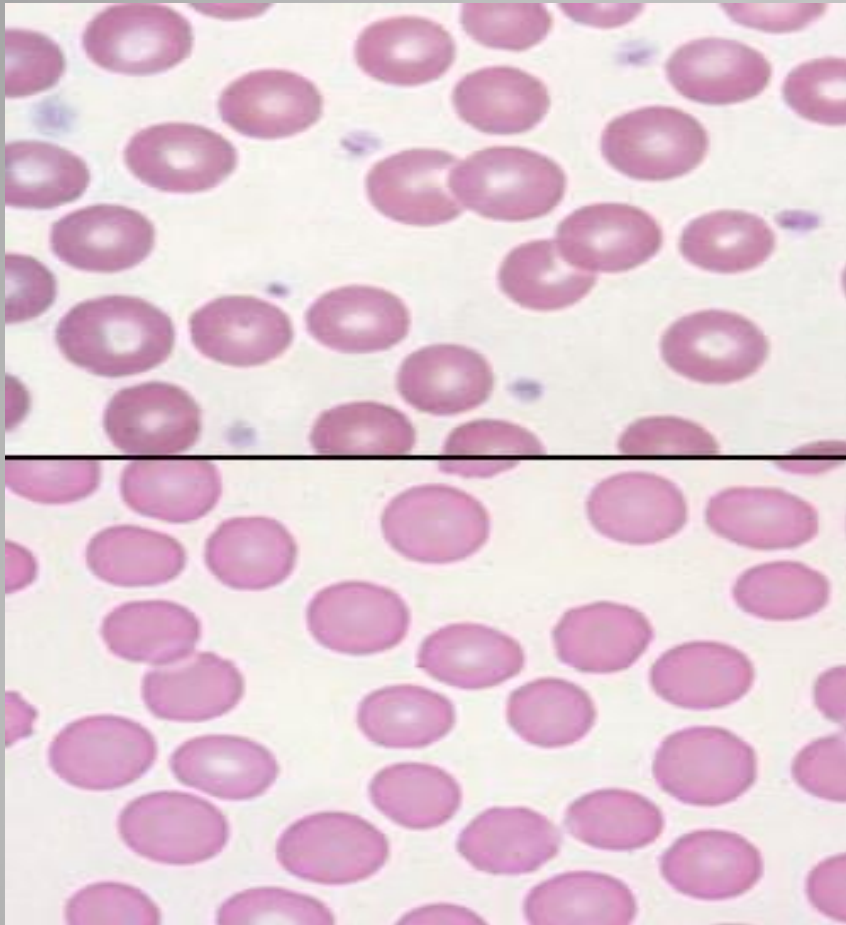
1^η φάση: Προσκόλληση αιμοπεταλίων στο υπενδοθήλιο

- Το ADP προκαλεί συσσώρευση των προσκολλημένων στο κολλαγόνο αιμοπεταλίων
- Η συγκόλληση των αιμοπεταλίων γίνεται μέσω των GPIIb/IIIa υποδοχέων, με γέφυρα σύνδεσης κύρια το ινωδογόνο και δευτερευόντως τον παράγοντα Von Willebrand
- Τα συγκολλημένα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και εκκρίνουν ADP, αδρεναλίνη, σεροτονίνη, αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 (PF-4) και κυρίως θρομβοξάνη A₂, που προκαλεί αγγειοσύσπαση και προάγει περαιτέρω την έκκριση των παραπάνω ουσιών από τα αιμοπετάλια, με συνέπεια την περαιτέρω συσσώρευσή τους και το σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου.

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

2^η φάση: Συσσώρευση και συγκόλληση αιμοπεταλίων

- Φυσιολογικό (άνω) και παθολογικό (κάτω) επίχρισμα λόγω απουσίας αιμοπεταλίων



- **Ποιοτικές διαταραχές:**
θρομβοπάθειες ή θρομβασθένειες

Αριθμός αιμοπεταλίων συνήθως φυσιολογικός

- **Ποσοτικές διαταραχές:**
θρομβοπενίες

- Περιφερικού τύπου (μυελός φυσιολογικός)
- Κεντρικού τύπου (μυελός παθολογικός, ΜΚΚ ελαττωμένα ή απουσιάζουν)

Διαταραχές αιμοπεταλίων

Θρομβοπενία

Κεντρικού τύπου

Μειωμένη παραγωγή

Απλασία μυελού
Ανεπάρκεια B12
Λοιμώξεις
Ακτινοβολία
Φάρμακα

Διήθηση μυελού

Κακοήθειες

Περιφερικού τύπου

Αυξημένη καταστροφή

Ανοσολογικά αίτια

Φάρμακα

Ισοάνοσα νοσήματα

Νεογνική πορφύρα
Πορφύρα μετά μετάγγιση

Αυτοάνοσα νοσήματα

ITP
Δευτεροπαθής (SLE, HIV)

Διαταραχές κατανομής

Σπληνομεγαλία
Υπερσπληνισμός
Αιμοαραίωση

Μηχανικά αίτια

Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες
ΔΕΠ

Συγγενείς - μη άνοσες

- Λοιμώξεις
- Συγγενή αιμαγγειώματα (τοπική ΔΕΠ)
- Προεκλαμψία

Συγγενείς-άνοσες

- Αλλοάνοση θρομβοπενική πορφύρα
- Νεογνική θρομβοπενία λόγω ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας μητέρας
- Φάρμακα

Θρομβοπενία από αυξημένη καταστροφή

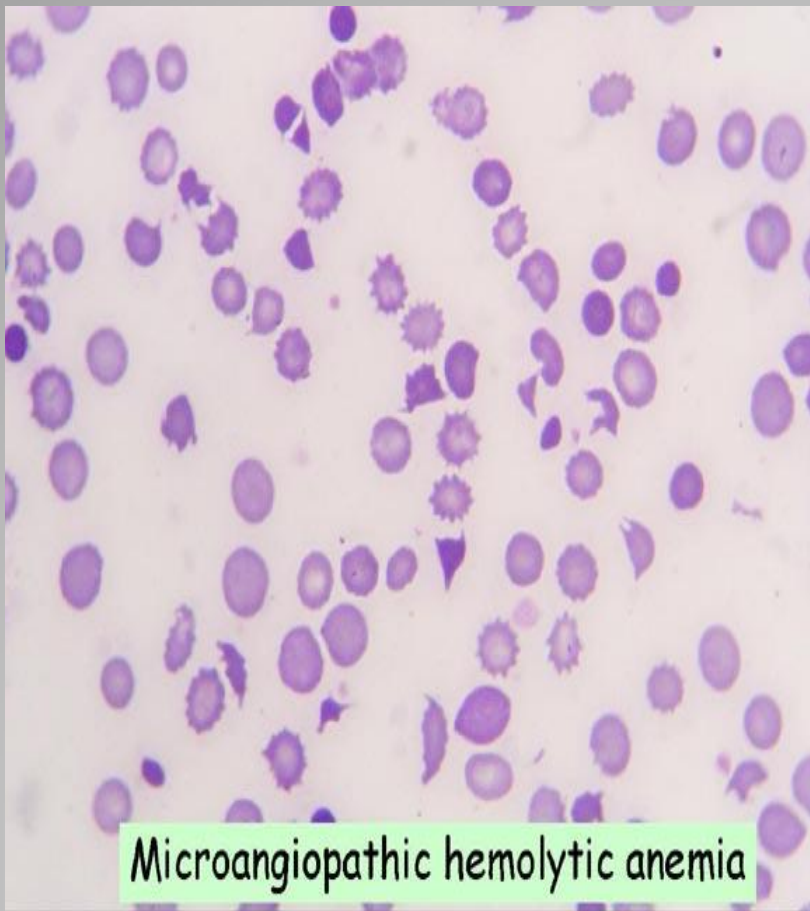
Επίκτητες – μη άνοσες

- Λοιμώξεις
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες

Επίκτητες – άνοσες

- Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
- Φάρμακα
- Μετά μετάγγιση πορφύρα
- EBV, CMV, HIV, VZV λοίμωξη
- Συνοδή θρομβοπενία αυτοάνοσων διαταραχών: αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Θρομβοπενία από αυξημένη καταστροφή ή κατανάλωση (περιφερικού τύπου)



- Περιφερική θρομβοπενία:

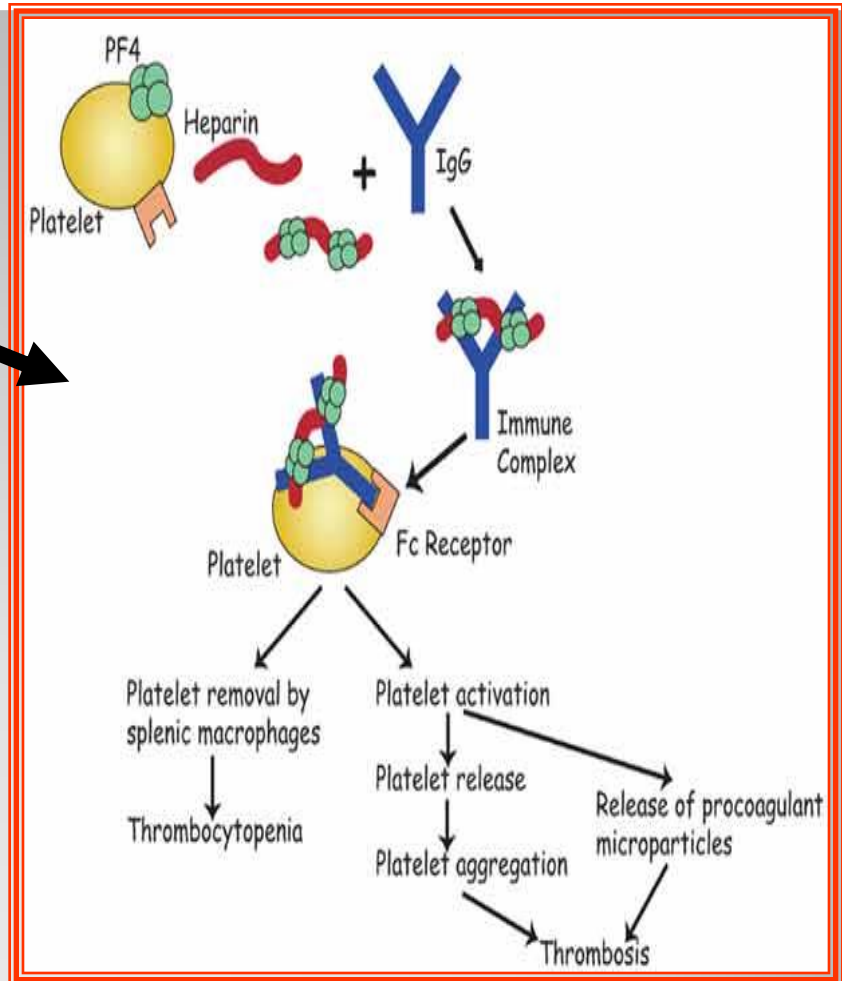
μυελός οστών: πλούσιος σε μεγακαρυοκύτταρα

Παράδειγμα θρομβοπενίας περιφερικού τύπου

1) Μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων
(Κινίνη, κινιδίνη, ηπαρίνη:
Heparin Induced
Thrombocytopenia, HIT)

2) Προσρόφηση φαρμάκου
πάνω στα αιμοπετάλια
(πενικιλίνη,
κλοτριμοξαζόλη)

3) Αυτοάνοσος μηχανισμός (α-
μεθυλντόπα, άλατα
χρυσού)



Θρομβοπενία και φάρμακα: 3 μηχανισμοί

Συγγενείς:

- Σύνδρομο Fanconi (μυελική απλασία, διαμαρτίες διάπλασης)
- Αμεγακαρυοκυτταρική θρομβοπενία (σ, Fanconi-Zinsser με απλασία κερκίδας)

Νεογνικές:

- Διήθηση μυελού
- Ιώσεις μητέρας (ερυθρά, ιλαρά, λοιμώδης μονοπυρήνωση)
- Λήψη φαρμάκων κατά την κύηση (θειαζίδες, τολβουταμίδη)

Επίκτητες:

- Απλαστική αναιμία
- Διήθηση μυελού
- Ιονίζουσα ακτινοβολία
- Μυελοκατασταλτικά φάρμακα
- Φάρμακα (χλωροθειαζίδες, τριμεθορίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, οιστρογόνα, τολβουταμίδη, αλκοόλη)
- Ιώσεις (EBV, CMV, HIV)
- Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία
- Έλλειψη Βιτ. B12, FA
- Αλκοολισμός

**Θρομβοπενία λόγω ελαττωμένης παραγωγής
(κεντρικού τύπου)**

- Σοβαρή απώλεια αίματος
- Μαζικές μεταγγίσεις (θρομβοπενία από αραίωση)
- Αφαιμαξομετάγγιση
- Εξωσωματική κυκλοφορία
- Υπερσπληνισμός (εγκλωβισμός λόγω σπληνομεγαλίας οποιασδήποτε αιτιολογίας)

Θρομβοπενία λόγω απώλειας μη αντιρροπούμενης ή αραίωσης ή εγκλωβισμού

- Ερυθρά, ιλαρά, λοιμώδης μονοπυρήνωση, λοίμωξη CMV, HIV
- Άμεση βλάβη των ΜΚΚ, των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων, ή δημιουργία αντιγόνου-αντισώματος που στρέφεται κατά των ΜΚΚ ή των αιμοπεταλίων
- Τα ΜΚΚ εμφανίζουν κενοτόπια στο πρωτόπλασμα, εκφύλιση του πυρήνα
- **Ηπατίτιδα** και αμεγακαρυοκυττάρωση 2-6 εβδομάδες από την έναρξη της νόσου

Ιογενή νοσήματα και θρομβοπενία

Κληρονομικές θρομβασθένειες

A. Ανωμαλίες μεμβράνης

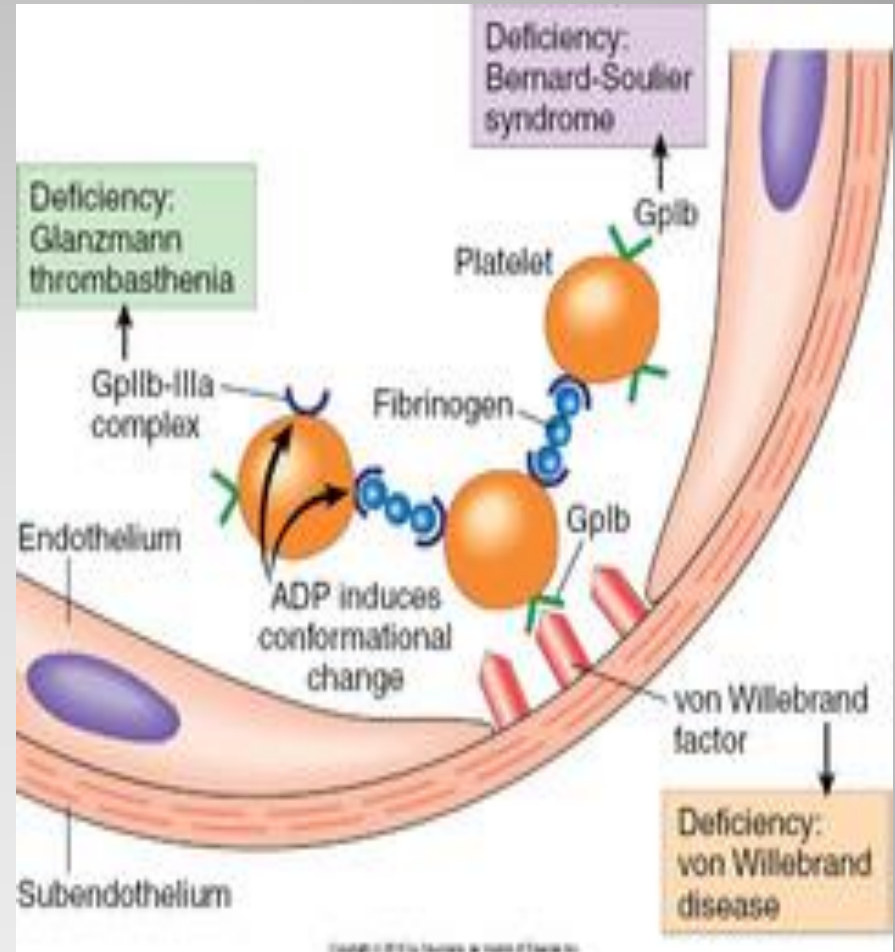
- Σύνδρομο Bernard-Soulier
- Θρομβασθένεια Glanzmann
- Διαταραχή των γλυκοπρωτεϊνών Ια-IIα

B. Ενδοκυττάριας ανωμαλίες

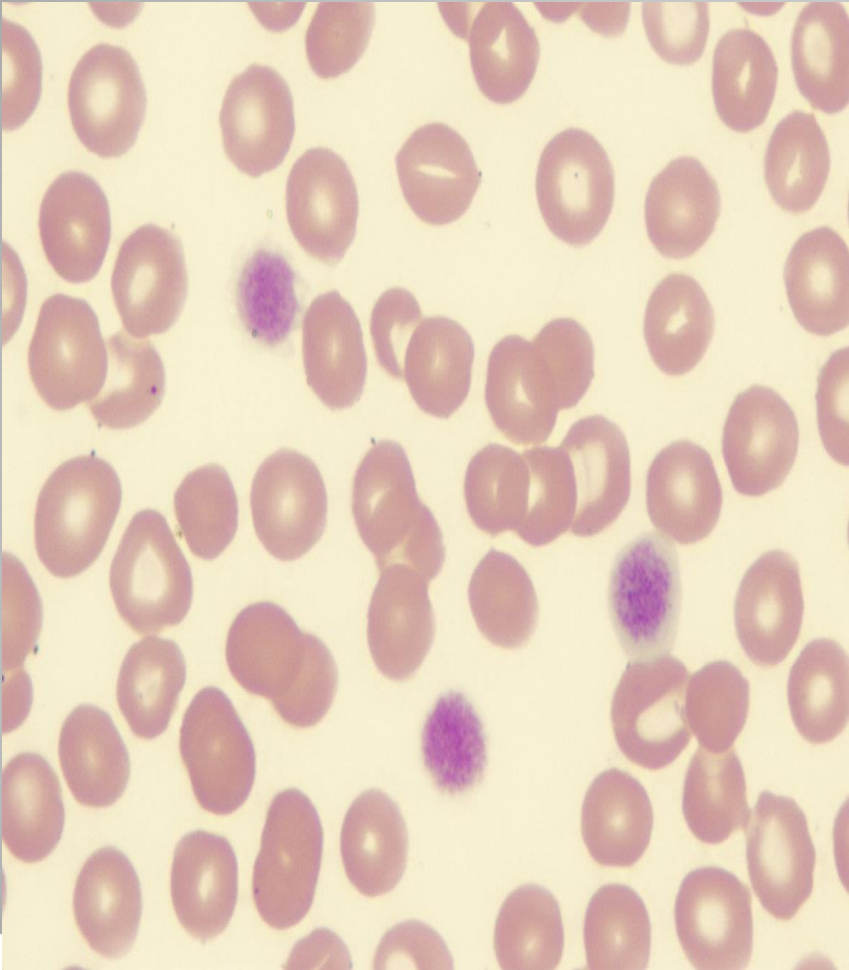
- Ιδιοπαθής έλλειψη πυκνών σωματίων ή δεξαμενών αποθήκευσης
- Έλλειψη α-κοκκίων ή σύνδρομο φαιού αιμοπεταλίου
- Διαταραχές στην κινητοποίηση του Ca^{++}

Γ. Διαταραχή αλληλεπίδρασης αιμοπεταλίων – παραγόντων πήξης

- Έλλειψη 3^{ου} αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα



Κληρονομικές θρομβασθένειες



- Αίτιο ψευδούς θρομβοπενίας
- Επίχρισμα περιφερικού αίματος απαραίτητο
- Ατομικό και κληρονομικό αιμορραγικό ιστορικό: θετικό

Νοσήματα

- Ουραιμία
- Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
- Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
- Οξεία λευχαιμία
- Παραπρωτεϊναιμίες
- Ηπατική νόσος

Φάρμακα

- Διαταραχή σύνθεσης προσταγλανδινών (ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κορτικοειδή)
- Σταθεροποίηση της μεμβράνης (α, β-αναστολείς, τοπικά αναισθητικά, αντιισταμινικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, φουροσεμίδα)
- Αναστολείς σχηματισμού και δράσης θρομβίνης (ηπαρίνη)
- Φάρμακα που αυξάνουν το cAMP (ενεργοποιητές αδενυλικής κυκλάσης, ανασταλτές φωσφοδιεστεράσης: διπυριδαμόλη)

Επίκτητες θρομβοπάθειες

- Αιμορραγία μόνο εάν τα αιμοπετάλια είναι $<50.000/\mu\text{L}$
- Εάν $>50.000/\mu\text{L}$ και ο ασθενής αιμορραγεί: + θρομβοπάθεια ή άλλη αιμοστατική διαταραχή
- Αιμοπετάλια $<10.000/\mu\text{L}$: αίτιο αυτόματων αιμορραγιών
 - Πετέχειες-εκχυμώσεις
 - Αιμορραγία από βλεννογόνους (επίσταξη, ρινορραγία, ουλορραγία): έλεγχος πάντα του στοματικού βλεννογόνου
 - Μηνο-μητρορραγία
 - Αιμορραγία πεπτικού
 - Αιμορραγία ΚΝΣ (σοβαρή επιπλοκή)
 - Στις θρομβοπάθειες, οι αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι ανεξάρτητες του αριθμού των αιμοπεταλίων
 - Οι θρομβοπάθειες δεν κάνουν πετέχειες!!

Κλινική εικόνα θρομβοπενίας-θρομβοπάθειας

- Συνήθως απότομη αιμορραγία πορφυρικού τύπου (πετέχειες: αιμορραγικές κηλίδες που δεν εξαφανίζονται με την πίεση)
- Εκδήλωση συνήθως στη 2^η χορήγηση του φαρμάκου
- Συχνά μετά τη λήψη του υπεύθυνου φαρμάκου: ρίγη, πυρετός, ερύθημα προσώπου και τις επόμενες ώρες πετέχειες ή εκχυμώσεις
- Τη διακοπή του φαρμάκου ακολουθεί άνοδος των αιμοπεταλίων σε 1-3 ημέρες

**Θρομβοπενία από φάρμακα-κλινική
εικόνα**

Θρομβοπενία στη γενική αίματος; Απαραίτητο το επίχρισμα

**Μειωμένα αιμοπετάλια
φυσιολογικού μεγέθους;**

Προχωράμε σε: μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία (έλεγχος περιφερικής ή κεντρικής αιτίας θρομβοπενίας)

Εάν τα μεγακαρυοκύτταρα είναι συζημένα: θρομβοπενία άνοσης αιτιολογίας

Εάν τα μεγακαρυοκύτταρα είναι μειωμένα: απλασία μυελού ή διήθηση από ξένα κύτταρα

Αιμοπετάλια μεγάλου μεγέθους;

Προχωράμε σε: λειτουργικές δοκιμασίες PLTs

- Παθολογική συσσώρευση στη ριστοσετίνη;
- Παθολογική συσσώρευση σε άλλους διεγέρτες;
- Κυτταρομετρία ροής

Αιμοπετάλια φυσιολογικού μεγέθους σε ασθενή με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια ή λήψη φαρμάκων και αιμορραγική διάθεση: πιθανή θρομβοπάθεια

- Ελέγχουμε όλες τις κυτταρικές σειρές στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος
- Θρομβοπενία + αναιμία με αρνητική άμεση Coombs + φυσιολογικές ανιχνευτικές εξετάσεις πήξης:
Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία
- Θρομβοπενία + αναιμία με αρνητική άμεση Coombs + παθολογικές ανιχνευτικές εξετάσεις πήξης:
Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
- Θρομβοπενία + αναιμία + λευκοπενία στην κίρρωση πιθανά λόγω **υπερσπληνισμού**

Να θυμόμαστε ότι:

- 1) Στις κληρονομικές θρομβοπάθειες χορήγηση ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII
- 2) Στις επίκτητες θρομβοπάθειες χορηγούμε αιμοπετάλια μόνο επί αιμορραγικής διάθεσης
- 3) Στις θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες και τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη αντενδείκνυται η χορήγηση αιμοπεταλίων με εξαίρεση τη αιμορραγική επιπλοκή που μπορεί να βάλει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενή
- 4) Στη θρομβοπενία από ηπαρίνη δεν χορηγούμε αιμοπετάλια

Δεν χορηγούμε πάντα αιμοπετάλια επί θρομβοπενίας!

Οξεία φάση

- Κορτικοειδή
- Ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης

Χρόνια φάση

- Σπληνεκτομή
- Ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης
- Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοειδών

Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα: δεν χορηγούμε αιμοπετάλια εκτός εάν υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας κεντρικού νευρικού (νέοι ασθενείς)