

Θρομβοπενίες - Θρομβασθένειες

Διερεύνηση του ασθενούς

Παθογένεια - Παθοφυσιολογία

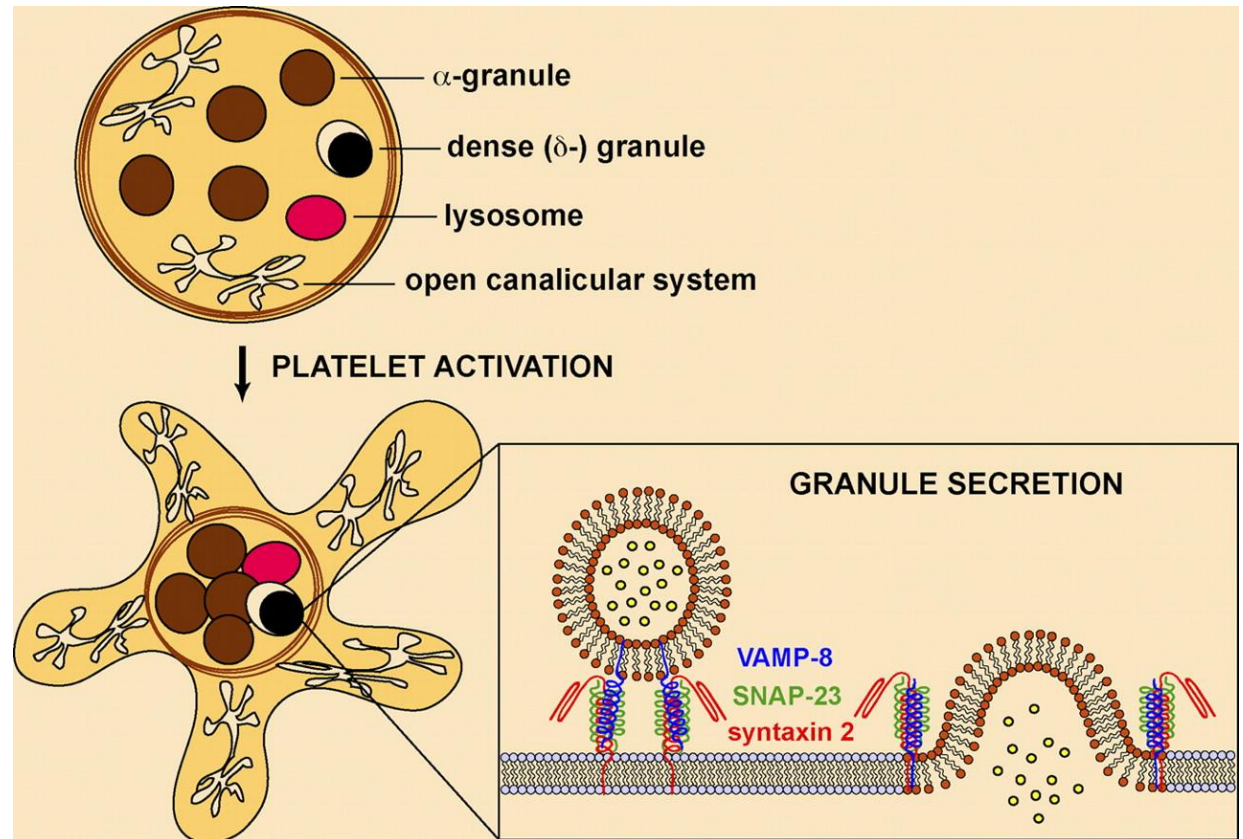
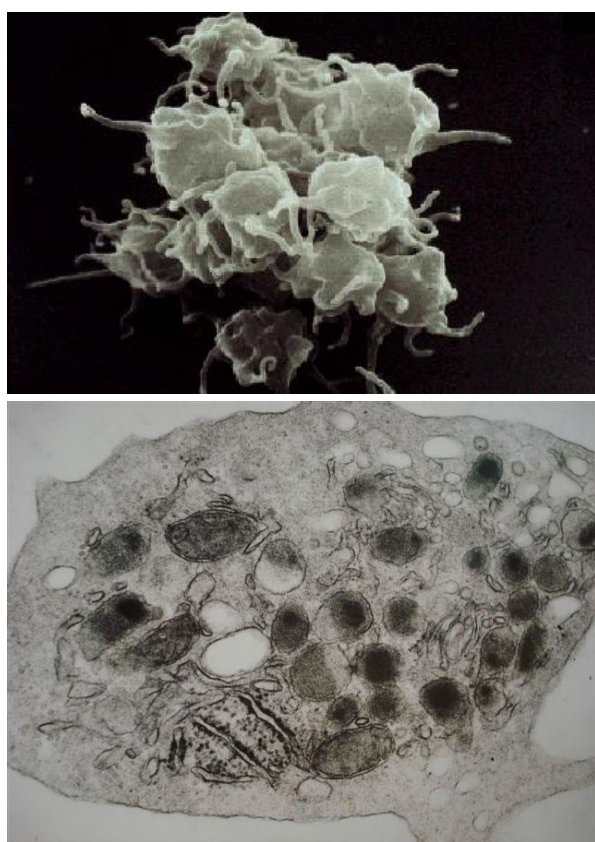
Διάγνωση – Διαφορική διάγνωση

Θεραπεία

Στόχοι του μαθήματος

- Κατανόηση της δομής και λειτουργίας των αιμοπεταλίων
- Αντίληψη της βαρύτητας της θρομβοπενίας και αναγνώριση των κλινικών εκδηλώσεων των θρομβοπενικών ασθενών
- Γνώση των συχνότερων αιτίων φαρμακευτικής θρομβοπενίας
- Κατανόηση της παθογένειας της οξείας και της χρόνιας ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας
- Αντίληψη των διαφορών στις κλινικές εκδηλώσεις και την θεραπευτική στρατηγική της οξείας και της χρόνιας ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας
- Κατανόηση ότι στην ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα δεν χορηγούμε μεταγγίσεις αιμοπεταλίων
- Γνώση των δύο συχνότερων νοσημάτων κληρονομικής θρομβοπάθειας

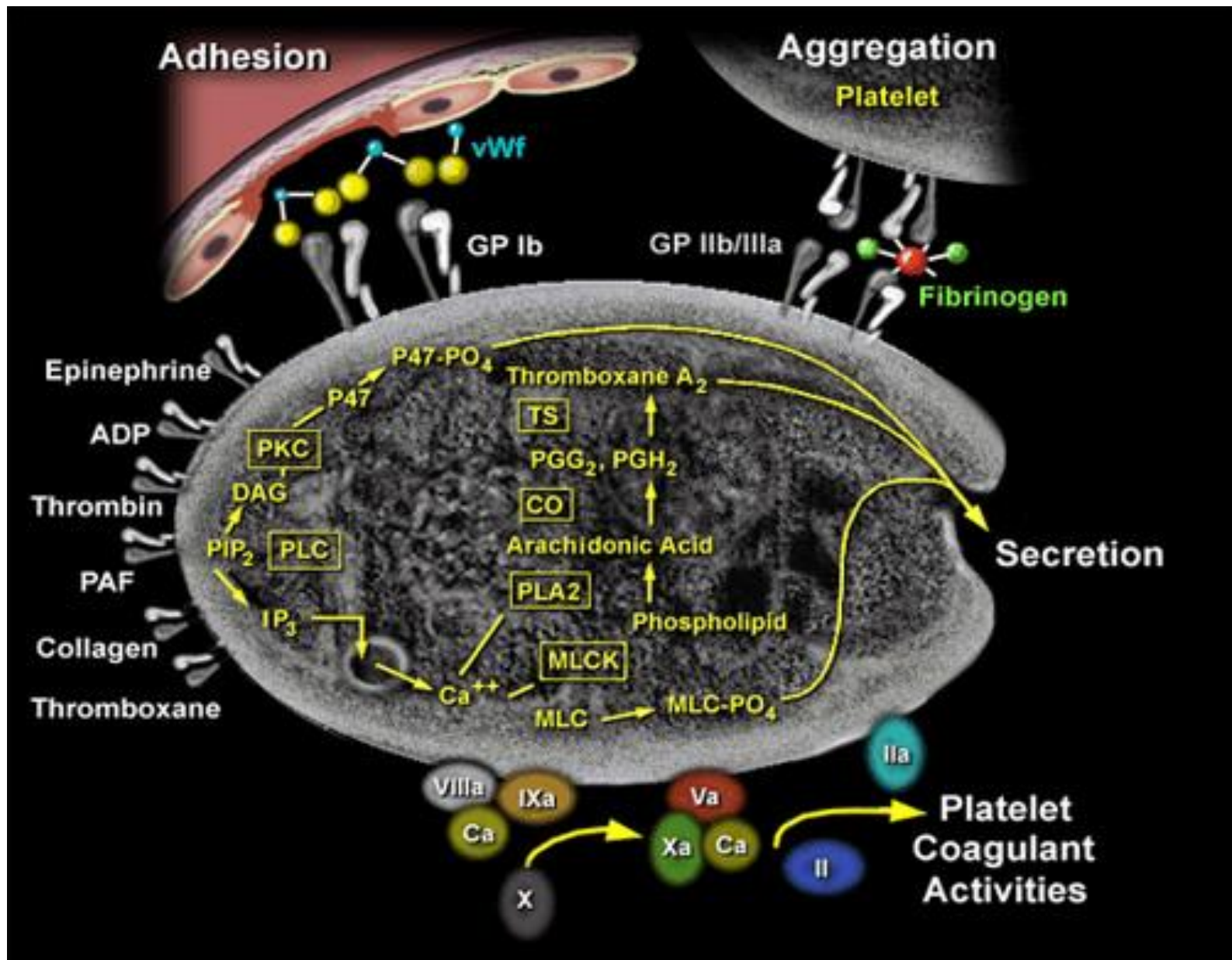
Δομή και σύσταση του αιμοπεταλίου



Τα κοκκία των αιμοπεταλίων περιέχουν

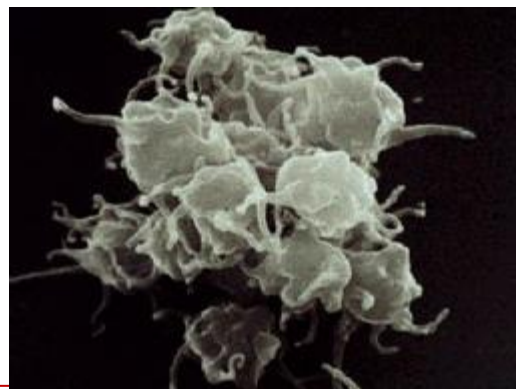
- ♦ α-κοκκία: ινωδογόνο, θρομβοσπονδίνη, vWF, FV, θρομβοξάνη, PAF, ηπαρίνη, PDGF
- ♦ δ-κοκκία: Ca^{++} , ADP, σεροτονίνη, επινεφρίνη
- ♦ γ-κοκκία: γλυκογόνο, κολλαγόνο, αραχιδονικό οξύ

Δομή της μεμβράνης του αιμοπεταλίου

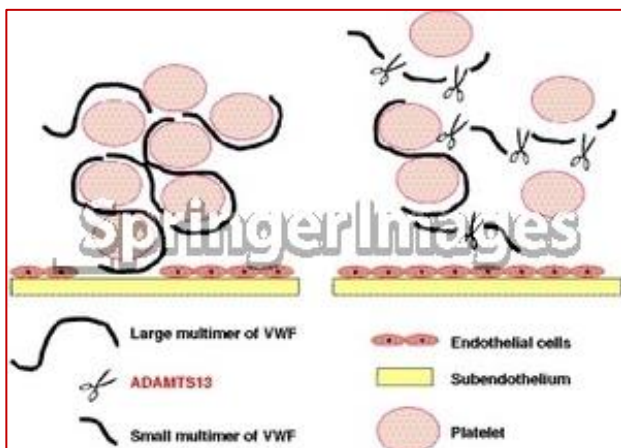
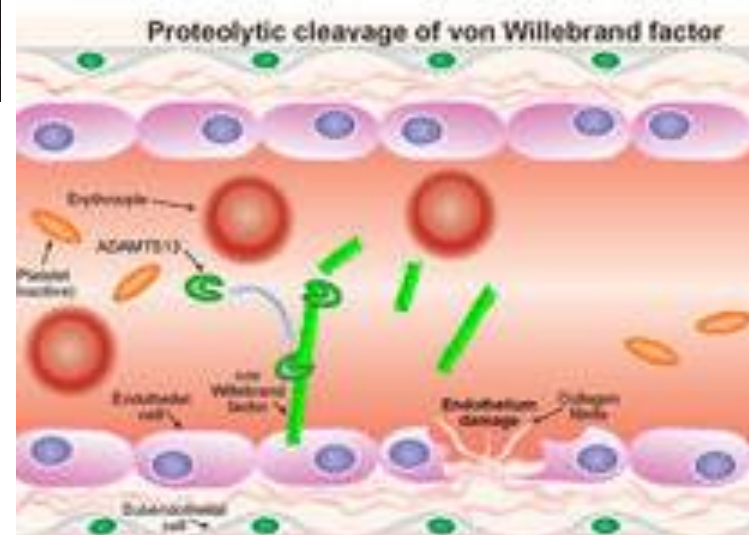
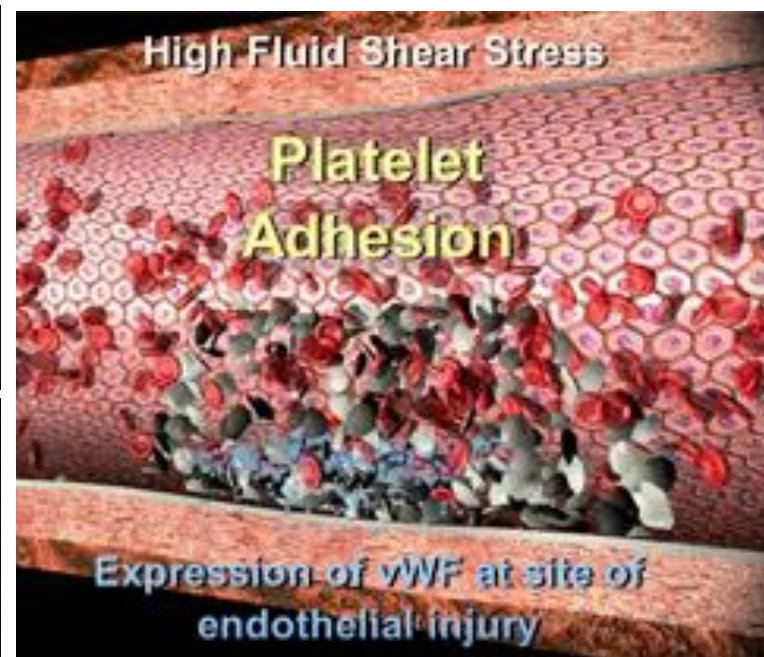


Λειτουργίες των αιμοπεταλίων

- Προσκόλληση
- Συσσώρευση
- Ενεργοποίηση



Φυσιολογικά επίπεδα
αιμοπεταλίων
 $150000 - 400000/\text{mm}^3$

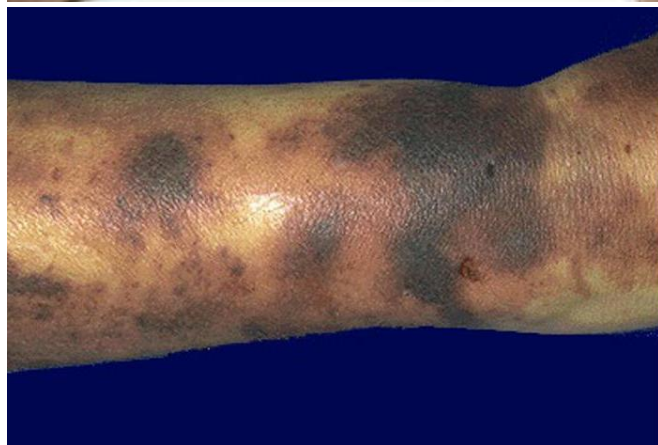


Ορισμός και βαρύτητα θρομβοπενίας

- Θρομβοπενία ονομάζεται η ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων $<140000/\text{mm}^3$
- Μικρή: ΑΜΠ $80000 - 140000/\text{mm}^3$
- Μέτρια: ΑΜΠ $30000 - 80000/\text{mm}^3$
- Σοβαρή: ΑΜΠ $<30000/\text{mm}^3$
- Αιμορραγικές εκδηλώσεις συνήθως όταν ΑΜΠ $<20000/\text{mm}^3$ αλλά δεν υπάρχει σταθερή συσχέτιση εμφάνισης και βαρύτητας αιμορραγικών εκδηλώσεων με βαρύτητα θρομβοπενίας
- Αιμορραγικές εκδηλώσεις: Πετέχειες, εκχυμώσεις, πορφύρα, αιμορραγίες βλεννογόνων



Κλινικές εκδηλώσεις – Αιμορραγίες, εκχυμώσεις



Αιτιολογία αιμορραγικών εκδηλώσεων Ι.

Αγγειακές αιτίες

- Γεροντική πορφύρα
- Σύνδρομο Cushing
- Σκορβούτο
- Πορφύρα Henoch-Schönlein
- Αγγειοδυσπλασίες
- Σύνδρομο υπεργλοιότητας
- Δυσπρωτεϊναιμία



Αιτιολογία αιμορραγικών εκδηλώσεων II.

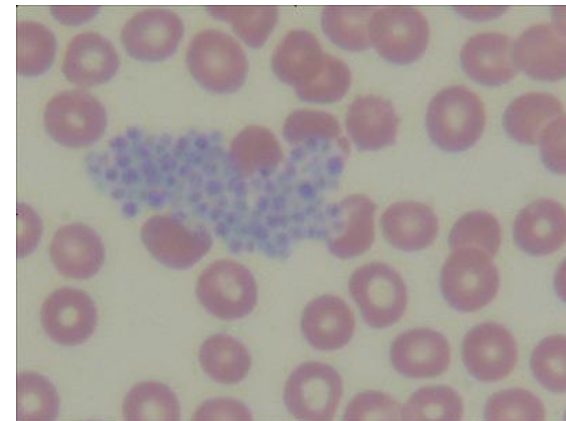
Αιτίες σχετιζόμενες με τα αιμοπετάλια

Αριθμητικές διαταραχές ΑΜΠ

- Κίρρωση ήπατος
- Υπερσπληνισμός
- Κληρονομική θρομβοπενία
- Φαρμακευτική θρομβοπενία
- Ανοσολογικού τύπου θρομβοπενία
 - Οξεία ΙΘΠ
 - Χρόνια ΙΘΠ
 - ΘΠ επί κολλαγονώσεων
 - ΘΠ επί λεμφοϋπερπλασιών
- Θρομβοπενία εκ καταναλώσεως
 - Μετά μετάγγιση θρομβοπενία
 - Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
 - Αιμολυτικο-ουραιμικό σύνδρομο
 - Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Ποιοτικές διαταραχές ΑΜΠ

- Σύνδρομο Bernard – Soulier
- Θρομβασθένεια Glanzmann
- Επίκτητες θρομβοπάθειες
 - Ουραιμία
 - Φάρμακα (ασπιρίνη, τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, διπυριδαμόλη, NSAID κλπ)
 - Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα



Αιτιολογία αιμορραγικής διάθεσης επί ηπατικής κίρρωσης

- Ανεπαρκής παραγωγή παραγόντων πήξεως
- Ανεπάρκεια βιταμίνης K
- Θρομβοπενία
 - Ανεπαρκής παραγωγή θρομβοποιητίνης
 - Υπερσπληνισμός
 - Υπερκατανάλωση από υποκλινική DIC
- Ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων
- Δυσινωδογοναιμία

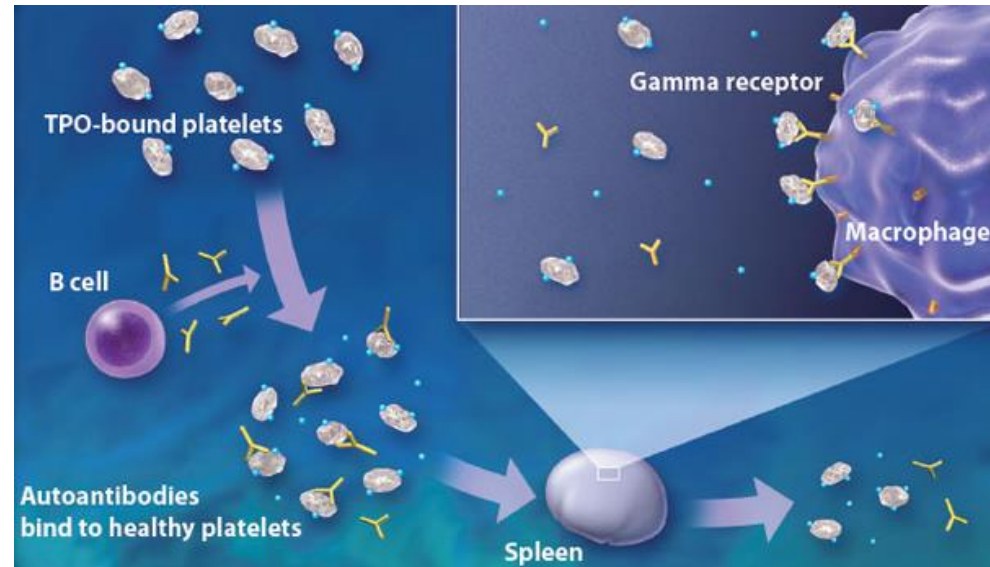
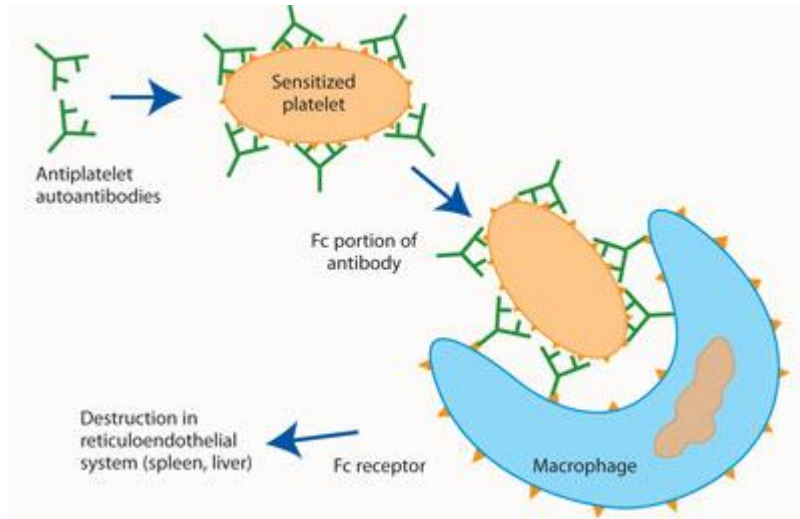


Θρομβοπενία από φάρμακα

Κάθε φάρμακο μπορεί να προκαλέσει θρομβοπενία

- Όλα τα κυτταροτοξικά / χημειοθεραπευτικά
- Ανοσοκατασταλτικά: κυκλοσπορίνη, αναστολείς καλσινευρίνης
- Αντιβιοτικά: πενικιλλίνες, κεφαλοσπορίνες, τριμεθοπρίμη, σουλφοναμίδες, λινεζολίδη, κινολόνες
- Αντιφυματικά: ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, PAS, αιθαμβουτόλη
- Ανθελονοσιακά: κινίνη, χλωροκίνη, κινολίνη
- Διουρητικά: Χλωροθειαζίδη, χλωροθαλιδόνη, φουροσεμίδα
- Αντιδιαβητικά: Τολβουταμίδα, χλωροπροπαμίδα
- Αντιθυρεοειδικά: προπυλθειουρακίλη, καρβιμαζόλη, μεθιμαζόλη
- Αντιρρευματικά: Άλατα χρυσού, πενικιλλαμίνη, ανταζολίνη
- Αντιεπιληπτικά: διφαινυλνυδαντοΐνη, καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό
- Ηρεμιστικά: βενζοδιαζεπίνες, μεπροβαμάτη, χλωροπρομαζίνη
- Αντ αιμοπεταλιακά: ασπιρίνη, τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη
- NSAID: φαινυλβουταζόνη, μεφαιναμικό οξύ, κοξίμπες
- Ηπαρίνη, Διγοξίνη

Θρομβοπενίες ανοσολογικής αρχής



Διάρκεια ζωής των φυσιολογικών αιμοπεταλίων 5-7 ημέρες

- Προκαλούνται από βράχυνση του χρόνου ζωής των αιμοπεταλίων λόγω αυξημένης καταστροφής από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος
- Η καταστροφή γίνεται είτε στα όργανα του ΔΕΣ είτε και στην κυκλοφορία μέσω συμπληρώματος
- Διακρίνονται δύο διαφορετικοί μηχανισμοί που λειτουργούν κυρίως σε δύο διαφορετικούς τύπους άνοσης θρομβοπενίας

Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα : ΙΘΠ

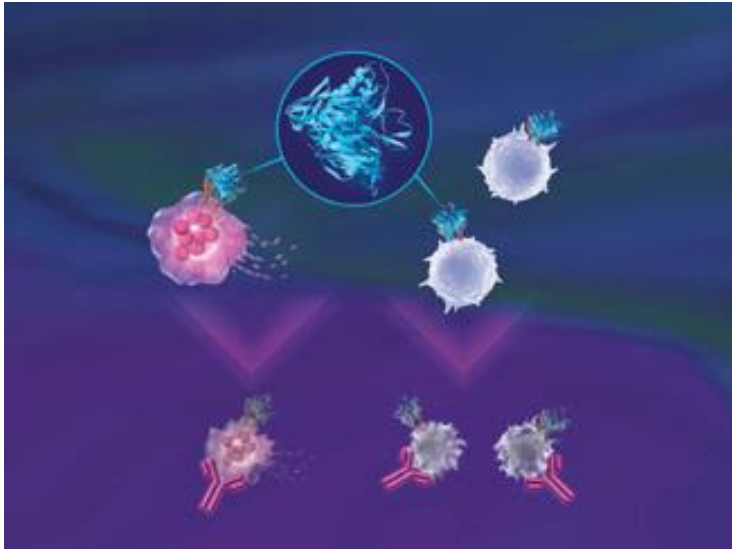
Δύο νοσήματα με διαφορετική παθογένεια,
διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις
και διαφορετική αντιμετώπιση

- **Οξεία** αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα
- **Χρόνια** ανοσολογικού τύπου θρομβοπενία

Το όριο μεταξύ οξείας
και χρόνιας είναι αδρά 6 μήνες



Οξεία – παιδικού τύπου άνοση θρομβοπενία



- Παρατηρείται κυρίως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες
- Συνήθης νόσος (4-5 νέες περιπτώσεις/100000/έτος, πιο συχνή στις ηλικίες 2-7 ετών)
- Οξεία αιφνίδια εισβολή συνήθως βαριάς θρομβοπενίας ($AM\Gamma < 20000$)
- Στις περισσότερες περιπτώσεις προηγείται ιογενής λοίμωξη
- Ποικίλες και μείζονες αιμορραγικές εκδηλώσεις, πολύ σπάνια απειλητικές για τη ζωή (εγκεφαλική αιμορραγία)

Παιδικού τύπου άνοση θρομβοπενία: Παθογένεια Ι.

- ➔ Σχηματισμός αντισωμάτων έναντι ιικών ή άλλων ξένων στοιχείων που εκφράζονται στην αιμοπεταλιακή επιφάνεια
- ➔ Τα αντισώματα είναι συνήθως IgM τάξης και ενεργοποιούν συμπλήρωμα και καταστροφή των αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία
- ➔ Αν τα αντισώματα είναι IgG τάξης τα αιμοπετάλια καταστρέφονται με φαγοκυττάρωση στα όργανα του ΔΕΣ και κυρίως στον σπλήνα
- ➔ Μετά την αποδρομή της λοίμωξης παύει η έκφραση των αντιγόνων αυτών και εφεξής σταματά και η παραγωγή αντισωμάτων
- ➔ Σταδιακά ο τίτλος των αντισωμάτων πέφτει και εξαφανίζονται και η νόσος μπορεί να υποχωρήσει από μόνη της σε 2-8 εβδομάδες

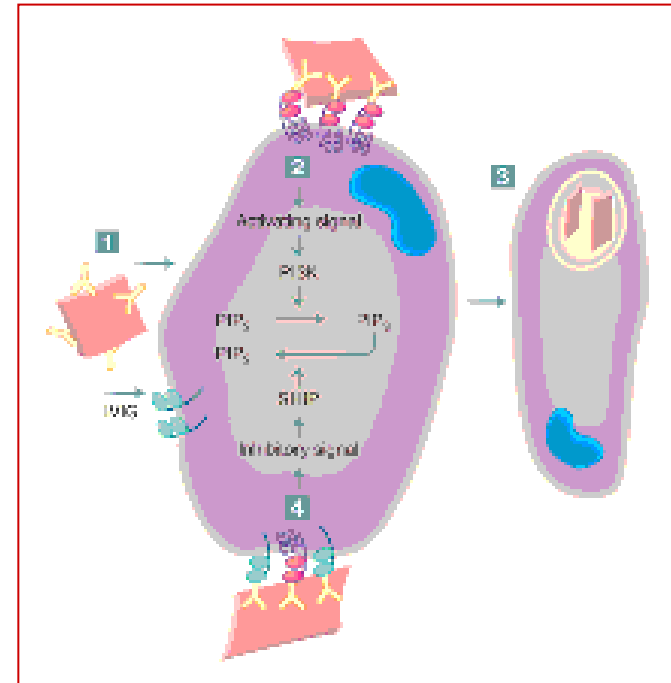
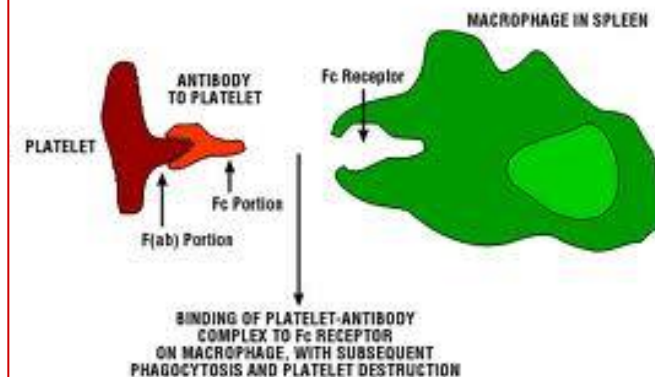
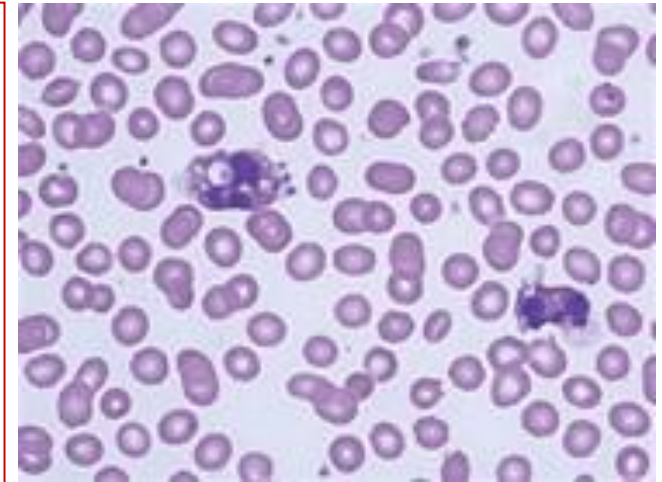
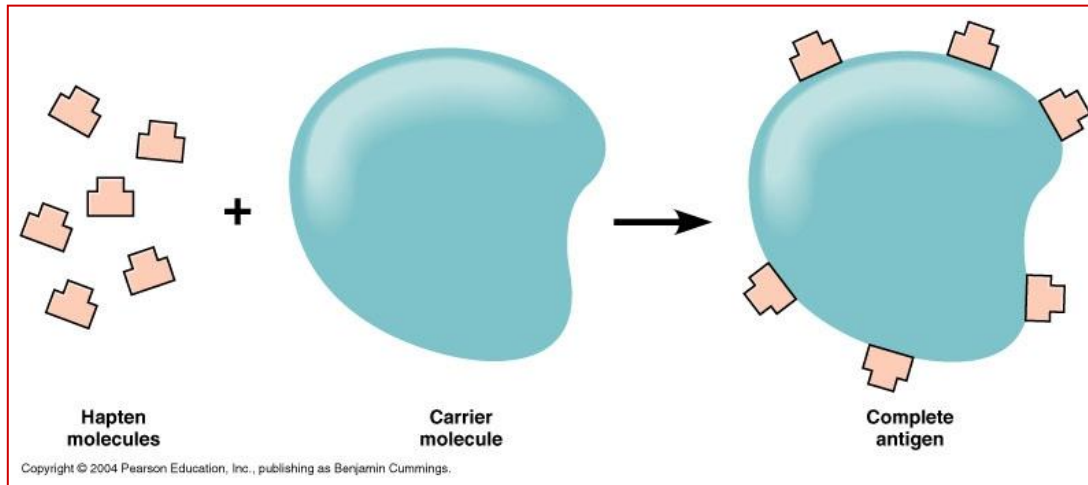


FIGURE 4: MECHANISM OF PLATELET DESTRUCTION IN ITP



Παιδικού τύπου άνοση θρομβοπενία: Παθογένεια II.

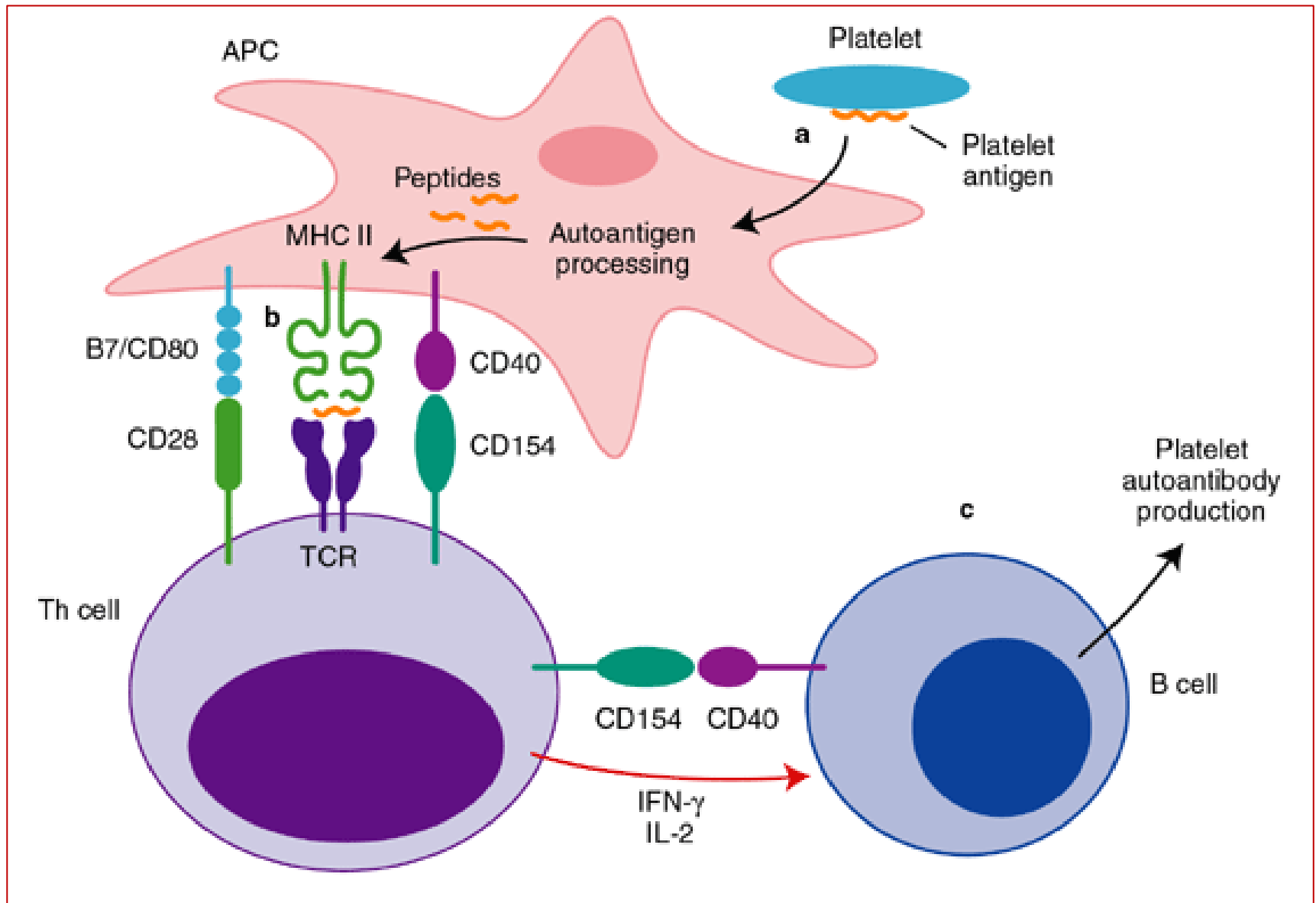


- Σε άλλες περιπτώσεις το αντιγόνο δεν εκφράζεται στην αιμοπεταλική μεμβράνη, αλλά η τελευταία παρουσιάζει αντιγονική ομοιότητα με κάποιο εξωγενές αντιγόνο
- Σε αυτή την περίπτωση η παραγωγή αντισώματος διαιωνίζεται και μετά την αποδρομή της λοίμωξης ή του εξωγενούς παράγοντα
- Σε τρίτη περίπτωση τίποτε από τα παραπάνω δεν συμβαίνει αλλά άσχετα ανοσοσυμπλέγματα επικάθονται επί της μεμβράνης του αιμοπεταλίου και αυτό φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα

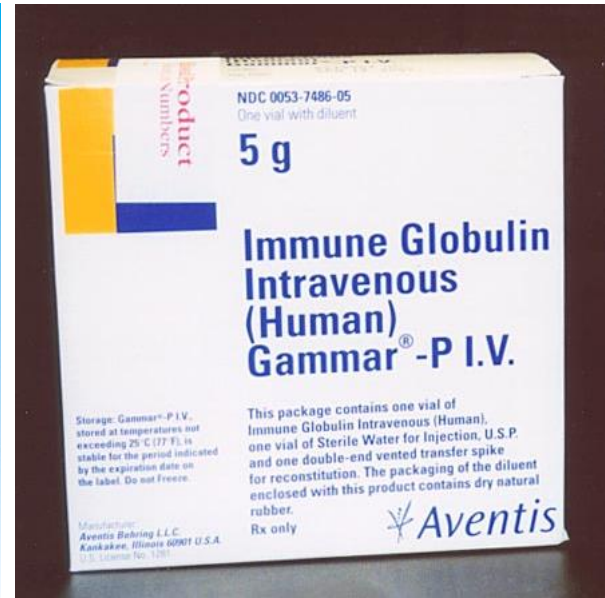
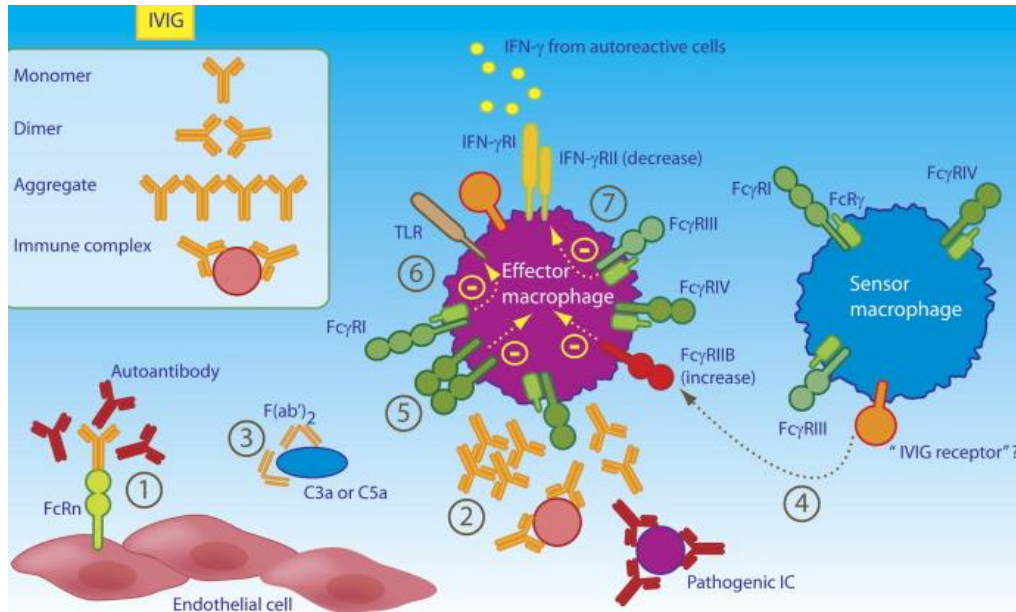
Χρόνια ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα

- ➔ Τυπικό αυτοάνοσο νόσημα
- ➔ Υπόστρωμα διαταραχής της ανοσίας (διαταραχή αυτοαναγνώρισης). Συχνά υπάρχουν και άλλα αυτοαντισώματα ή υπόστρωμα αυτοανοσίας ή λεμφοϋπερπλασίας
- ➔ Σύνθεση αυτοαντισώματος με ειδικότητα σε στοιχεία της αιμοπεταλιακής μεμβράνης (συνήθως η Gr^{IIb/IIIa})
- ➔ Τα αιμοπετάλια φαγοκυτταρώνονται στα όργανα του ΔΕΣ και δεν καταστρέφονται μέσω συμπληρώματος
- ➔ Το αντίσωμα στρέφεται και εναντίον των ΜΚΚ στον μυελό και η ΜΚΚ σειρά στον μυελό μπορεί να μην είναι υπερπλαστική
- ➔ Συνήθως έχει βραδεία εισβολή με σταδιακή πτώση αιμοπεταλίων ή συχνά τυχαίο εύρημα του ελέγχου ρουτίνας (check-up)
- ➔ Τα επίπεδα αιμοπεταλίων κυμαίνονται από 20000-80000/mm³ και οι αιμορραγικές εκδηλώσεις συνήθως δεν είναι σοβαρές ή απουσιάζουν τελείως
- ➔ Μια ιογενής λοίμωξη ή ένα φάρμακο μπορεί να επιδεινώσει προϋπάρχουσα θρομβοπενία και να δημιουργήσει αιμορραγικές εκδηλώσεις

Μηχανισμός ανοσολογικής ενεργοποίησης στην χρόνια ΙΘΠ



Θεραπεία οξείας ΙΘΠ παιδικού τύπου



- **Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη**
- Επί επιμονής ή πρώϊμης υποτροπής => κορτικοειδή
- Επί αποτυχίας της θεραπείας => ανοσοτροποποιητική / ανοσοκατασταλτική αγωγή
- Επί ανθεκτικών περιπτώσεων ή πολλαπλών υποτροπών => σπληνεκτομή
- Νεότερα φάρμακα

Θεραπεία χρόνιας ΙΘΠ τύπου ενηλίκου

- **Κορτικοειδή σε παρατεταμένη θεραπεία ή σε ώσεις**
- Αντιμετώπιση και θεραπεία του υποκείμενου νοσήματος
- IV Ig μόνον σε λίγες περιπτώσεις για να κερδηθεί χρόνος μέχρι να δράσουν οι άλλες θεραπείες ή σε επείγουσες καταστάσεις
- Επί πρώιμης υποτροπής αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα (rituximab)
- Αγωνιστές θρομβοκυτταροποίησης (romiplostim, eltromboglob)
- Ανοσοκατασταλτική θεραπεία (κυκλοφωσφαμίδη, αλκαλοειδή της Vinca, κυκλοσπορίνη κλπ)
- Σπληνεκτομή μόνον επί πλήρως ανθεκτικής νόσου

Διαφορές μεταξύ οξείας και χρόνιας ΙΘΠ

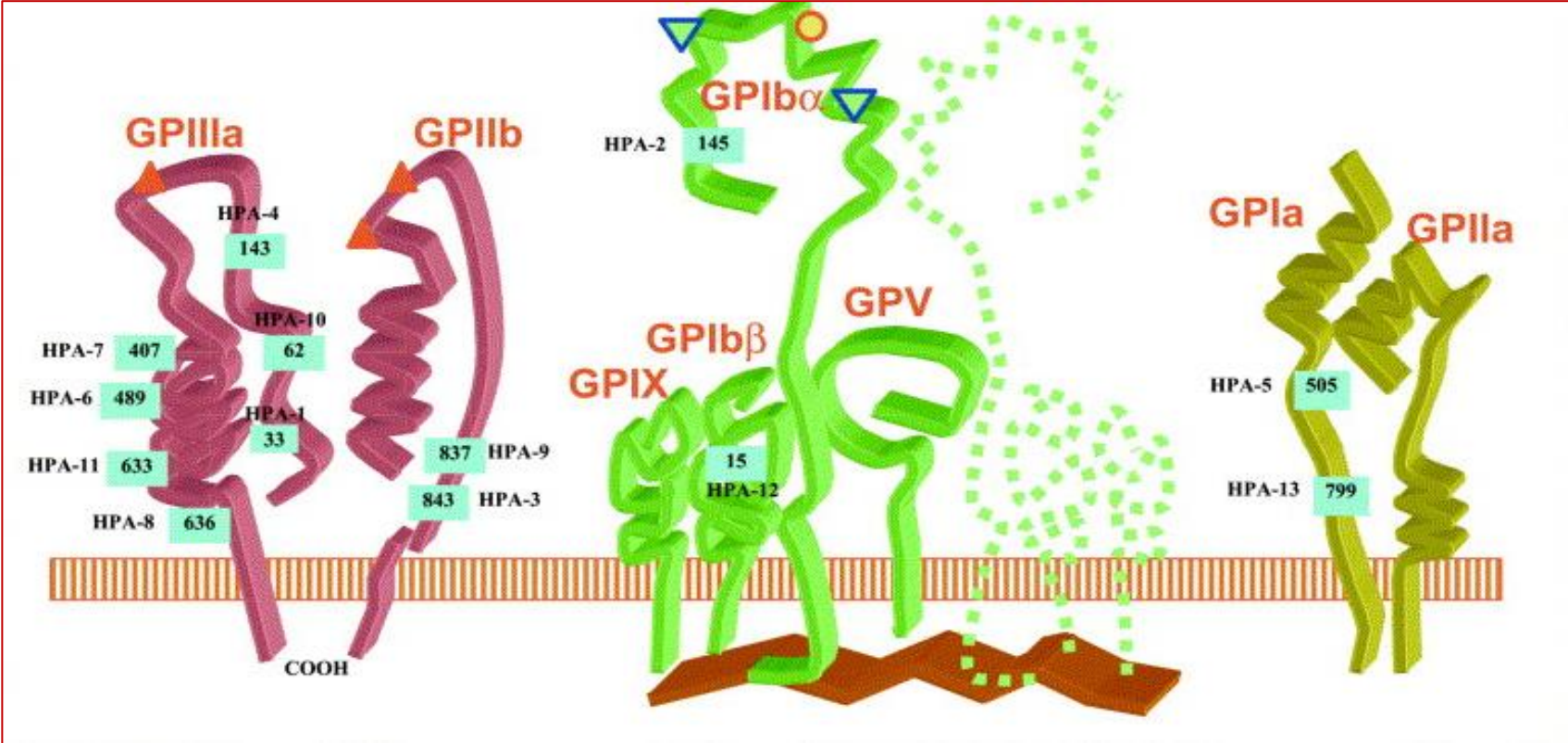
Οξεία (παιδική) ΙΘΠ

- Η εισβολή είναι οξεία και η βαρύτητα της θρομβοπενίας μεγάλη
- Το νόσημα δεν είναι «αυτοάνοσο» αλλά «υπεράνοσο»
- Η ανοσολογική αντίδραση τυχαία ή από σύμπτωση στρέφεται εναντίον συστατικών της αιμοπεταλιακής μεμβράνης
- Δεν εγκαθίσταται ανοσολογική μνήμη ή αυτή δεν είναι ισχυρή
- Στον μυελό η ΜΚΚ σειρά είναι πάντοτε υπερπλαστική
- Τα αιμοπετάλια καταστρέφονται και στην κυκλοφορία και στο ΔΕΣ
- Η βασική θεραπευτική στρατηγική είναι η αναστολή της φαγοκυττάρωσης
- Η νόσος συχνά υποστρέφει αυτόματα και δεν υποτροπιάζει

Χρόνια (τύπου ενηλίκου) ΙΘΠ

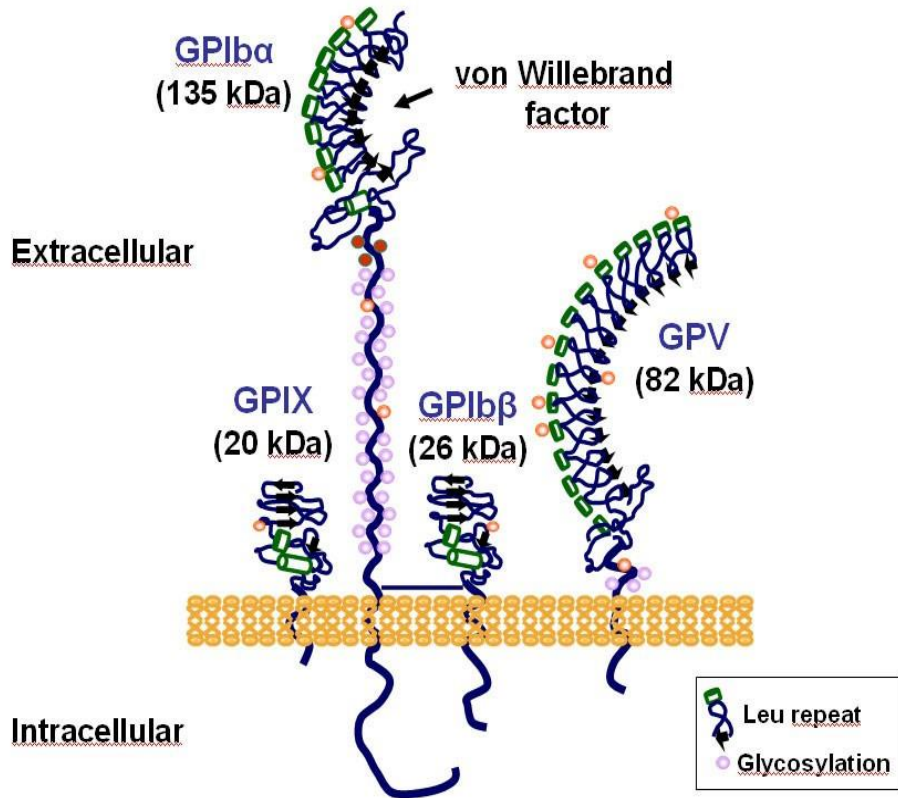
- Η εισβολή είναι βραδεία και η βαρύτητα της θρομβοπενίας μέτρια
- Πρόκειται για τυπικό αυτοάνοσο νόσημα
- Η ανοσολογική αντίδραση στρέφεται εναντίον συστατικών της αιμοπεταλιακής μεμβράνης και μάλιστα της $Gb^{IIb-IIIa}$
- Εγκαθίσταται ανοσολογική μνήμη και η αντίδραση διαιωνίζεται επί μακρόν
- Η ΜΚΚ σειρά στον μυελό μπορεί να μην είναι υπερπλαστική αλλά ακόμα και να υπολείπεται
- Τα αιμοπετάλια καταστρέφονται μόνο με φαγοκυττάρωση στο ΔΕΣ
- Η βασική θεραπευτική στρατηγική είναι η ανοσοκαταστολή
- Η νόσος δεν υποστρέφει και σχεδόν πάντοτε υποτροπιάζει

Συγγενείς / κληρονομικές θρομβοπάθειες



- **Σύνδρομο Bernard – Soulier**
- **Θρομβασθένεια Glanzmann**

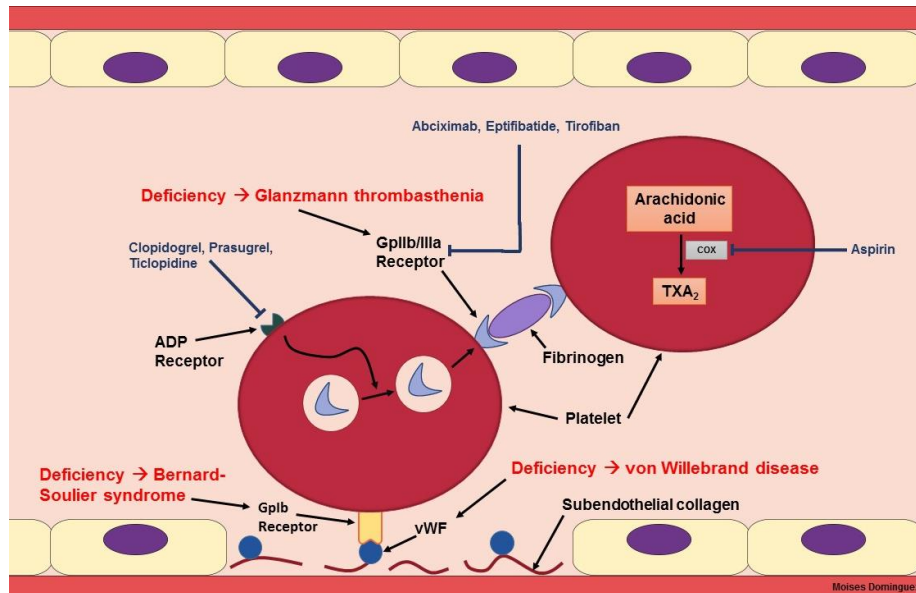
Σύνδρομο Bernard - Soulier



- Σπάνια νόσος κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα
- Αδυναμία συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και σχηματισμού πρωτογενούς αιμοπεταλιακού θρόμβου
- Προκαλείται από μεταλλάξεις της GPIβ (υποδοχέας vWF)
- Εκδηλώνεται με δυσεπίσχετες αιμορραγίες αλλά όχι με αυτόματες εκχυμώσεις και πετέχειες
- Τα αιμοπετάλια είναι ελαφρά μειωμένα σε αριθμό και μεγάλου μεγέθους
- Επί μεγάλων αιμορραγιών ενδείκνυνται μεταγγίσεις αιμοπεταλίων
- Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Απαγορεύονται τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Αδυναμία σύνδεσης του vWF επί της αιμοπεταλιακής μεμβράνης λόγω μετάλλαξης της GPI^b

Θρομβασθένεια Glanzmann



- Κληρονομική νόσος με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα
- Προκαλείται από μεταλλάξεις των γλυκοπρωτεϊνών -IIb ή -IIIa, με συνέπεια δυσχέρεια σύνδεσης με το ινωδογόνο
- Το τελικό αποτέλεσμα είναι ανεπαρκής συσσώρευση των αιμοπεταλίων
- Τρεις τύποι της νόσου, ο τύπος -I πιο σοβαρός αλλά και σπανιότερος
- Κλινικά εκδηλώνονται ποικίλης βαρύτητας αιμορραγικές εκδηλώσεις μετά από τραυματισμό, όχι αυτόματα
- Τα αιμοπετάλια είναι φυσιολογικά σε αριθμό και μορφολογία
- Η διάγνωση τίθεται με δοκιμασίες συσσώρευσης των αιμοπεταλίων

