

Διερεύνηση θρομβοπενίας

Έλενα Σολωμού
Αιματολόγος
Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

Θρομβοπενία

- Ορισμός
- Διαφορική διάγνωση
- Διαγνωστική προσπέλαση
- Πιο συχνά νοσήματα με θρομβοπενία και νέες θεραπευτικές επιλογές

Platelets are cells with a wide range of functions.

They were initially recognised as ‘**blood dust**’ in the late 19th but were soon recognized as the **principal cells** involved in **haemostasis and thrombosis**¹.

Participation in **inflammation, wound healing, endothelial barrier function, angiogenesis, tissue regeneration, vascular remodelling and bone formation**².

This multi-functionality may explain the common finding of thrombocytopenia in patients with various co-morbidities³

Role in several diseases affecting **different organs and organ systems**

Degree of thrombocytopenia (platelet count per microliter)

Degree	Platelet Count
Mild	101,000–150,000
Moderate	51,000–100,000
Severe	Below 50,000

Other classifications

- **Mild:** Counts between 101, 000 and 140, 000 per microliter.
- **Moderate:** Counts between 51, 000 and 100, 000 per microliter.
- **Severe:** Counts between 21, 000 and 50, 000 per microliter.
- **Very severe:** Counts of 20, 000 per microliter or lower. [@](#)

- ➔ Αιμορραγικές εκδηλώσεις συνήθως όταν ΑΜΠ **<20000/mm³** αλλά δεν υπάρχει σταθερή συσχέτιση εμφάνισης και βαρύτητας αιμορραγικών εκδηλώσεων με βαρύτητα θρομβοπενίας
- ➔ Αιμορραγικές εκδηλώσεις: Πετέχειες, εκχυμώσεις, πορφύρα, αιμορραγίες βλεννογόνων





How to approach thrombocytopenia

Roberto Stasi¹

¹Department of Haematology, St Georges Hospital, London, United Kingdom

Διαφορική διάγνωση Θρομβοπενίας

- Αυξημένη καταστροφή / κατανάλωση PLT
- Μειωμένη παραγωγή PLT
- Splenic sequestration (σπληνομεγαλία, υπερσπληνισμός)

Αυξημένη καταστροφή/ κατανάλωση PLT

- Φάρμακα
- ITP (immune thrombocytopenia)
- HIT (heparin-induced thrombocytopenia)
- HIV
- Αυτοάνοσα νοσήματα (SLE, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο)
- Μετά από μετάγγιση
- Διαταραχές θυρεοειδούς (Grave's, Hashimoto)
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- TTP
- HUS
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια από μηχανική βλάβη-μεταλλική βαλβίδα

Μειωμένη παραγωγή PLT

- Αιματολογικές κακοήθειες - Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
- Σύνδρομο απλασίας μυελού: Απλαστική αναιμία, ΜΔΣ
- Καταστολή μυελού μετά από ΧΜΘ, ακτινοβολία, φάρμακα, αλκοόλ
- Λοιμώξεις
- Κληρονομικές θρομβοπενίες (κυρίως σε παιδιά)
- Διήθηση μυελού από μη αιματολογικές κακοήθειες
- Έλλειψη B12, φυλλικού.

Σπληνομεγαλία - Υπερσπληνισμός

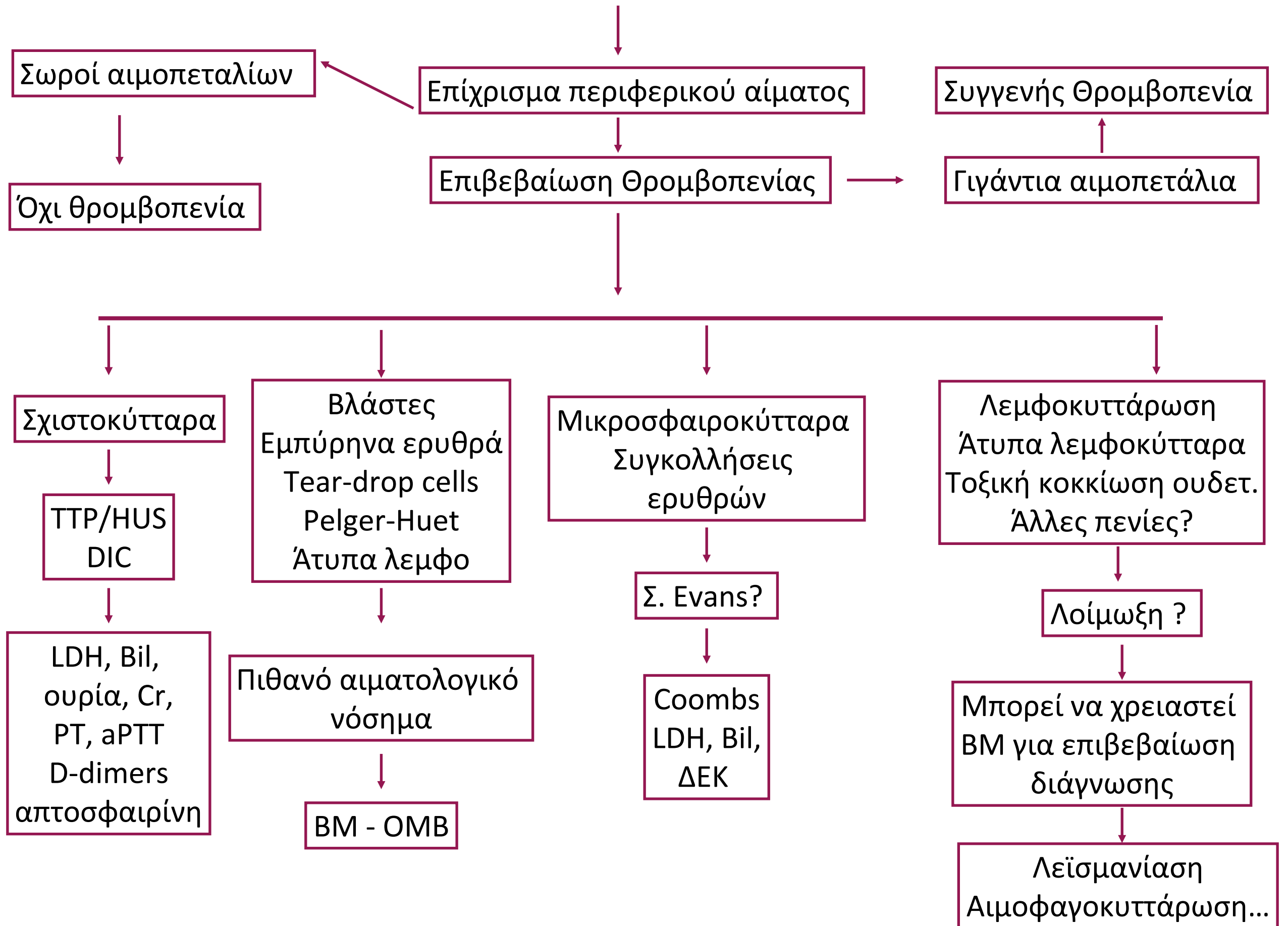
- Πυλαία υπέρταση—> ανακατανομή της κυκλοφορίας των PLT από το περιφερικό αίμα στο σπλήνα
- Αιμοδιάλυση μετά από μαζική μετάγγιση υγρών-παραγώγων αίματος

Βήμα-βήμα για τη διάγνωση της θρομβοπενίας...

- *Βήμα 1:* Επιβεβαίωση θρομβοπενίας
- *Βήμα 2:* Επίχρισμα περιφερικού αίματος για να “οδηγήσει” στη διάγνωση
- *Βήμα 3:* Αποκλεισμός - αντιμετώπιση επείγουσας κατάστασης που σχετίζεται με τη θρομβοπενία
- *Βήμα 4:* Συσχέτιση με το ιστορικό
- *Βήμα 5:* Επιπλέον έλεγχος για να τεθεί η διάγνωση

- **PLT: 150-400,000/ μ L**
- *Plateletcrit*: Volume occupied by PLTs in the blood (PLTs x MPV/10,000) [0,22-0,24%]. Μετρά ουσιαστικά τη μάζα των PLTs. Αυξάνεται όταν αυξάνεται η παραγωγή των PLTs
- *MPV*: mean platelet volume (7,2-11,7fl). MPV >13 συνήθως σε **αυξημένη καταστροφή** των PLTs, άρα αυξημένο μέγεθος PLTs
- *IPF: Immature PLT factor*, δείχνει τα νέα PLT που έχουν μπει στην κυκλοφορία (αντίστοιχο των ΔΕΚ!) έχουν αυξημένο κυτταροπλασματικό RNA, ενώ μειώνεται το μέγεθός τους (και το RNA) σταδιακά.
- IPF: Δείχνει το **ρυθμό της θρομβοποίησης** (flow cytometry-thiazole orange staining). **Αυξάνεται** σε αυξημένη **καταστροφή** / κατανάλωση PLT (π.χ. ITP) ενώ μειώνεται σε μειωμένη παραγωγή PLT (ΧΜΘ, AA). 3,4% (1,1-6,1%)
- *PDW*: PLT distribution width περιγράφει την ανισοκυττάρωση των PLT (10-18%)

Θρομβοπενία



Θρομβοπενία <150,000/ μ L

Επίχρισμα
περιφερικού
αίματος

Συγκολλήσεις PLT: ψευδής θρομβοπενία
Σχιστοκύτταρα: TTP, DIC
Μεγάλα PLT: συγγενής θρομβοπενία, ITP
Μικρά PLT: Wiskott-Aldrich syndrome, X-linked thrombocytopenia
Εμπύρηννα ερυθρά: διήθηση μυελού
Διαταραχές λευκών: αιματολογική κακοήθεια, ΜΔΣ
Döhle bodies (υπόλειμα αδρού ενδοπλ. δικτύου) στα ουδετερόφιλα: σήψη, MYH9-related disease

Αποκλεισμός
επείγουσας
κατάστασης

Θρομβοπενία από φάρμακα
HIT
TTP
DIC
Καταστροφικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο
ITP με αιμορραγικές εκδηλώσεις
Θρομβοπενία μετά από μετάγγιση

Θρομβοπενία $<150,000/\mu\text{L}$ (I)

Συσχέτιση με
ιστορικό-κλινική
κατάσταση

Μετά από χειρουργείο- χρήση ηπαρίνης: HIT
Ιστορικό: Ηπατίτιδα C, HIV, Covid-19
Θρομβοπενία χωρίς άλλα συνοδά: ITP
Ασθενής σε ICU: DIC, Φάρμακα, σήψη
Νεογνό: νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία
Κακοήθεια: DIC, TTP
Κύηση: ITP, προεκλαμψία, HELLP, TTP/HUS, θρομβοπενία κύησης
Συχνές λοιμώξεις: συγγενής ανοσοανεπάρκεια

Επίπεδα PLT

$<20,000/\mu\text{L}$: ITP, TTP/HUS, DIC, φάρμακα
 $\sim 20,000-70,000/\mu\text{L}$: θρομβοπενία κύησης, HIT, φάρμακα
 $\sim 80,000-100,000/\mu\text{L}$: σπληνομεγαλία, υπερσπληνισμός

Θρομβοπενία $<150,000/\mu\text{L}$ (II)

Πότε εμφανίστηκε
η θρομβοπενία?

Μέσα σε 5-10 μέρες από τον τελευταίο έλεγχο: φάρμακα,
HIT, μετά από μετάγγιση
Μέσα σε ώρες: φάρμακα, HIT

Παρουσία
αιμορραγίας ή
θρόμβωσης?

Αιμορραγία: θρομβοπενία από φάρμακα, ITP με
αιμορραγικές εκδηλώσεις, θρομβοπενία μετά από μετάγγιση
Χωρίς στοιχεία αιμορραγίας: HIT, TTP, καταστροφικό
αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο
Παρουσία και θρόμβωσης: HIT, Covid-19, DIC, TTP, HUS,
PNH

Θρομβοπενία



Σωροί αιμοπεταλίων

Επίχρυσμα περιφερικού αίματος

Συγγενής Θρομβοπενία



Όχι θρομβοπενία

Επιβεβαίωση Θρομβοπενίας

Γιγάντια αιμοπετάλια



Μόνο Θρομβοπενία
χωρίς άλλα ευρήματα
από το περιφερικό αίμα



ITP, φάρμακα
HIV, HCV
H.pylori
HIT, DIC
Θρομβοπενία κύησης
.....

Συχνότερα αίτια θρομβοπενίας...

- Φάρμακα
- Λοιμώξεις
- ΙΤΡ

Μορφολογία των αιμοπεταλίων...

- **Μεγάλα** PLTs: συγγενείς θρομβοπενίες
- Μεγάλα PLTs με “γκρίζο” χρώμα: gray-platelet syndrome
- **Μεγάλα και κανονικού μεγέθους** PLTs: περιφερική καταστροφή
- Κανονικού μεγέθους PLTs: μειωμένη παραγωγή
- ΜΔΣ διάφορα μεγέθη και μειωμένη κοκκίωση
- Wiskott Aldrich Syndrome και X-linked thrombocytopenia: μικρά αιμοπετάλια

Φάρμακα και θρομβοπενία

Aminoglutethimide	Naproxen	Mirtazepine
Amphotericin B	Oxaliplatin	Oxaliplatin
Aminosalicyclic acid	Phenytoin	Suramin
Oxprenolol	Piperacillin	Abciximab
Vancomycin	Quinidine	Tirofiban
Levamisole	Quinine	Eptifibatide
Meclofenamate	Ranitidine	Heparin
Diatrizoate meglumine	Rifampin	"Probable" laboratory diagnosis
Amiodarone	Simvastatin	Acetaminophen
Nalidixic acid	Sulfamethoxazole	Amiodarone
Cimetidine	Tirofiban	Amlodipine
Chlorothiazide	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Ampicillin
Interferon-alfa	Valproic acid	Cephmandole
Sulfasalazine	Vancomycin	Ciprofloxacin
Ethambutol		Diazepam
Iopanoic acid		Ethambutol
Sulfisoxazole		Furosemide
Tamoxifen		Gold
Thiothixene		Haloperidol
Naphazoline		Lorazepam
Amrinone		Naproxen
Lithium		Phenytoin
Diazepam		Ranitidine
Haloperidol		Rosiglitazone
Alprenolol		Roxifiban
Tolmetin		Sulfisoxazole
Nitroglycerin		Tranilast
Minoxidil		
Diazoxide		
Chlorpromazine		
Isoniazid		
Cephalothin		
Difluoromethylornithine		
Piperacillin		
Diethylstilbestrol		
Methicillin		
Deferoxamine		
Novobiocin		

Φάρμακα

- Συνήθως εμφανίζεται θρομβοπενία 10-14 μέρες μετά την έναρξη του φαρμάκου, αλλά μπορεί να γίνει 2-3 μέρες εάν το φάρμακο έχει επαναχορηγηθεί
- Διακοπή του φαρμάκου —> υποχώρηση της θρομβοπενίας σε 5-10 μέρες
- Συμπληρώματα διατροφής, φυτικά σκευάσματα, χυμός cranberry... έχουν ενοχοποιηθεί
- Πολύ συχνό αίτιο σε νοσηλευόμενους ασθενείς, ιδίως σε ΜΕΘ (αντιβιοτικά, ηπαρίνη!)
- Ιστορικό!!!

Μηχανισμοί θρομβοπενίας από φάρμακα

- **Καταστολή** του μυελού (ΧΜΘ, λινεζολίδη, NSAID, αζαθειοπρίνη)
- Κλασική δημιουργία **Abs**: Δημιουργία **συμπλόκων** (φάρμακο-γλυτοπρωτεΐνη αιμοπεταλίων-αντισώματα) —> αυξημένη καταστροφή PLT από το ΔΕΣ —> 1-3 εβδ από την έναρξη του φαρμάκου (αντιβιοτικά, αντί-Ε, διουρητικά, NSAIDs)
- Φάρμακα που δρουν ως **απτίνη**, συνδέονται στην επιφάνεια των PLT και προάγουν την παραγωγή Abs (πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνες)
- Αυτοαντισώματα (procainamide, levodopa)

Μηχανισμοί θρομβοπενίας από φάρμακα

- Σύνδεση του Fab τμήματος ενός mAb στο GPIIb/IIIa των PLT και δημιουργία Abs (Abciximab)
- Αντισώματα λόγω σύνδεσης του φαρμάκου πάνω στο GPIIb/IIIa με αλλαγή της στερεοτακτικής δομής και σύνδεση Abs στα PLT
- TTP-Φάρμακα: autoAbs έναντι ADAMTS13 (CsA, tacrolimus, gemcitabine)
- HIT: Abs against PF4 → ενεργοποίηση PLT, δημιουργία θρομβίνης

HIT

- Εμφανίζεται στο 0.5%-5% των ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνη
- Το υποψιαζόμαστε 1) όταν υπάρχει πτώση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή PLT ή 2) αν $PLT < 100,000/\mu L$ ενώ ήταν κφ πριν την έναρξη της ηπαρίνης.
- Συνήθως: PLT 50,000-80,000/ μL και σπάνια $< 20,000/\mu L$
- Μπορεί να συνυπάρχουν φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις και νέκρωση στο δέρμα.
- Δεν μπορεί να προβλεφθεί ποιος θα εμφανίσει HIT.

- Εμφανίζεται συνήθως 5-14 μέρες μετά την έκθεση στην ηπαρίνη
- Στο 30% των περιπτώσεων εμφανίζεται ώρες από την έναρξη της ηπαρίνης: συνήθως οι ασθενείς αυτοί έχουν εκτεθεί ξανά τους προηγούμενους 3 μήνες
- Στο 10-15% εμφανίζεται αρκετές μέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου
- Αν υπάρχει ισχυρή υποψία —> άμεσα διακοπή
- Abs PF4/heparin (αυξημένη ευαισθησία)

4T score and HIT

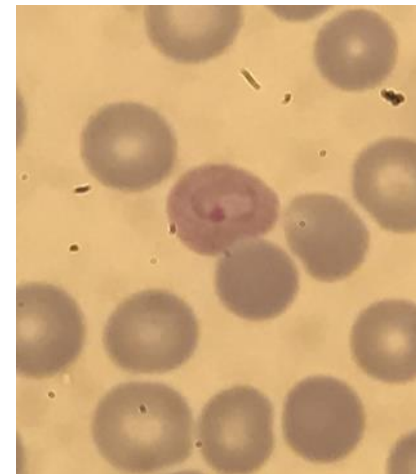
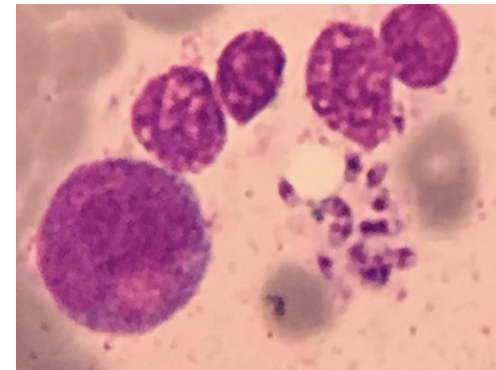
4-T Score ¹	Score =2	Score = 1	Score = 0
Thrombocytopenia Compare the highest platelet count within the sequence of declining counts to the lowest.	>50% fall and Nadir of >20 with no preceding surgery In the last 3 days.	>50% fall but surgery in last 3 days - Platelet fall that does not fit score 2 or score 0	< 30% platelet fall - Any platelet fall with nadir <10
Timing (of platelet fall or thrombosis)	- Platelet fall day 5-10 after heparin first received - Platelet fall within 1 day of start of heparin and exposure to heparin within past 5-30 days	- Platelet fall 5-10 days after first heparin dose received but not clear (counts missing) - Platelet fall within 1 day of start of heparin AND exposure to heparin in past 31-100 days - Platelet fall after day 10	Platelet fall < day 4 without exposure to heparin in the past 100 days.
Thrombosis	- Confirmed new thrombosis (venous or arterial) - Skin necrosis at injection site - Anaphylactoid reaction to heparin - Adrenal hemorrhage	- Recurrent venous thrombosis in a patient receiving therapeutic anticoagulants - Suspected thrombosis (US pending) - Erythematous lesions at heparin injection sites.	No thrombosis suspected
Other potential cause of Thrombocytopenia	No alternative explanation for platelet fall evident	Possible other cause evident: - Sepsis without proven microbial source - Thrombocytopenia associated with initiation of ventilator - Other	Possible other cause present:f - Surgery within 72 hours - Confirmed bacteremia - Chemo/radiation within past 20 days. - DIC from non-HIT cause - Post transfusion purpura - Platelet count <20 through from drug - Other

interpretation of total score

0-3	Low risk	<1% probability
4-5	Intermediate risk	10-15% probability
6-7	High risk	50-60% probability

Λοιμώξεις και θρομβοπενία

- H. Pylori
- Λεϊσμανίαση
- Ελονοσία
- HIV
- HCV, HBV
- CMV, EBV, VZV
- Covid-19



Covid-19 και θρομβοπενία

Article | [Open Access](#) | [Published: 11 August 2021](#)

Altered platelet and coagulation function in moderate-to-severe COVID-19

[Rustem I. Litvinov](#), [Natalia G. Evtugina](#), [Alina D. Peshkova](#), [Svetlana I. Safiullina](#), [Izabella A. Andrianova](#),
[Alina I. Khabirova](#), [Chandrasekaran Nagaswami](#), [Rafael R. Khismatullin](#), [Svetlana S. Sannikova](#) & [John W. Weisel](#) 

[Scientific Reports](#) **11**, Article number: 16290 (2021) | [Cite this article](#)

- Συνήθως ήπια θρομβοπενία, σε λίγες περιπτώσεις εικόνα συμβατή με ITP
- MAS...Macrophage Activation Syndrome (MAS) is a severe, life-threatening hyper-inflammatory condition—a form of cytokine storm—that can occur as a complication of severe COVID-19 in adults or as part of MIS-C in children
- Πολύπλοκος μηχανισμός θρόμβωσης.....

Κύηση και θρομβοπενία

- PLT <150,000/ μ L στο 6-15% των κυήσεων
- 70% αφορά θρομβοπενία κυήσεως, 21% προεκλαμψία, 3% ITP
- Συνήθως η θρομβοπενία κυήσεως εμφανίζεται στο δεύτερο μισό της κύησης.
- Αν εμφανιστεί από το πρώτο τρίμηνο $\rightarrow$ πιο συμβατό με ITP $\rightarrow$ κίνδυνος για νεογνική θρομβοπενία (9-15%) και ενδοκράνια αιμορραγία στο νεογνό (1-2%)

Ιδιοπαθής αυτοάνοση θρομβοπενία ITP

- Αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP): **Αυτοάνοσο νόσημα** το οποίο εμφανίζεται με **θρομβοπενία** σαν αποτέλεσμα **αυξημένης καταστροφής** αλλά και **μειωμένης παραγωγής** των αιμοπεταλίων.
- Αυξημένα ΜΚΚ στο μυελό και μειωμένα αιμοπετάλια στο περιφερικό αίμα
- Σε περίπου **80%** των περιπτώσεων η **αιτία** της ανοσολογικής διέγερσης και καταστροφής των αιμοπεταλίων είναι **άγνωστη** και γι' αυτό χαρακτηρίζεται ως **“ιδιοπαθής”** ή πρωτοπαθής με μόνο εύρημα την θρομβοπενία $<100,000/\mu\text{L}$
- Υπάρχουν όμως και άλλα νοσήματα -καταστάσεις που μπορεί να συνοδεύονται από θρομβοπενία —> **δευτεροπαθής θρομβοπενία**

Επιδημιολογικά δεδομένα ITP

- Η ITP εμφανίζεται σε **όλες** τις **ηλικίες** ενώ σε λίγες μόνο περιπτώσεις υπάρχει αυτόματη ύφεση (κυρίως στα παιδιά) χωρίς να απαιτείται θεραπευτική παρέμβαση
- Στην ITP World Impact Survey (**I-WISh**) στην οποία συμμετείχαν ~ 1,500 ασθενείς με ITP έδειξε ότι εμφανίζεται στο **~ 65% σε γυναίκες** με μέση ηλικία εμφάνισης 47 χρόνια
- ~100 νέες περιπτώσεις /1εκ. πληθυσμό το χρόνο ενώ τα περιστατικά είναι λίγο περισσότερα στα παιδιά
- Στα παιδιά ο επιπολασμός είναι ~ 9,3, 7,3 και 4,1 ανά 100,000 άτομα στις ηλικίες 1-5, 6-10 και 11-14 ετών αντίστοιχα
- «**Χρόνια**» ITP —> εμμονή της θρομβοπενίας **για >12 μήνες** μετά την αρχική διάγνωση ενώ αν η θρομβοπενία παρατηρείται για 3-12 μήνες από την αρχική διάγνωση, χαρακτηρίζεται ως «**εμμένουσα**»
- Αν τα PLT < 30,000/μL υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας

Μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση της ITP

- Αντισώματα έναντι των PLTs (ή και MKK)
- Τ λεμφοκύτταρα: Κυτταροτοξικά, Th1, Tregs
- Σχετικά μειωμένα επίπεδα ΤΡΟ
- Σύμφωνα με όλα τα μέχρι σήμερα δεδομένα που υπάρχουν γίνεται σαφές ότι η θρομβοπενία στους ασθενείς με ITP είναι αποτέλεσμα (α) αυξημένης καταστροφής και (β) ανεπαρκούς παραγωγής αιμοπεταλίων.

Μηχανισμοί εμφάνισης της ITP- Αντισώματα

- **Αντισώματα:** ~ 90% των περιπτώσεων ανευρίσκονται αντισώματα, και ~60% **αυτοαντισώματα** έναντι GP IIb/IIIa και GPIb/IX και δευτερευόντως για τις GPIa/IIa, GPIV και GPV.
- Κύριος μηχανισμός καταστροφής των καλυμμένων (**οψωνινοποιημένων**) με αντισώματα αιμοπεταλίων είναι η **φαγοκυττάρωσή** τους από το σύστημα των μακροφάγων
- 40% των ασθενών με ITP **δεν έχει** ανιχνεύσιμα αντι-αιμοπεταλιακά **αντισώματα** με συνήθεις τεχνικές και το γεγονός ότι περίπου **30% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται στην σπληνεκτομή υποδεικνύει** ότι σε ορισμένους τουλάχιστον ασθενείς ο **κύριος μηχανισμός καταστροφής** των αιμοπεταλίων γίνεται, ενδεχομένως, μέσω των **T λεμφοκυττάρων**

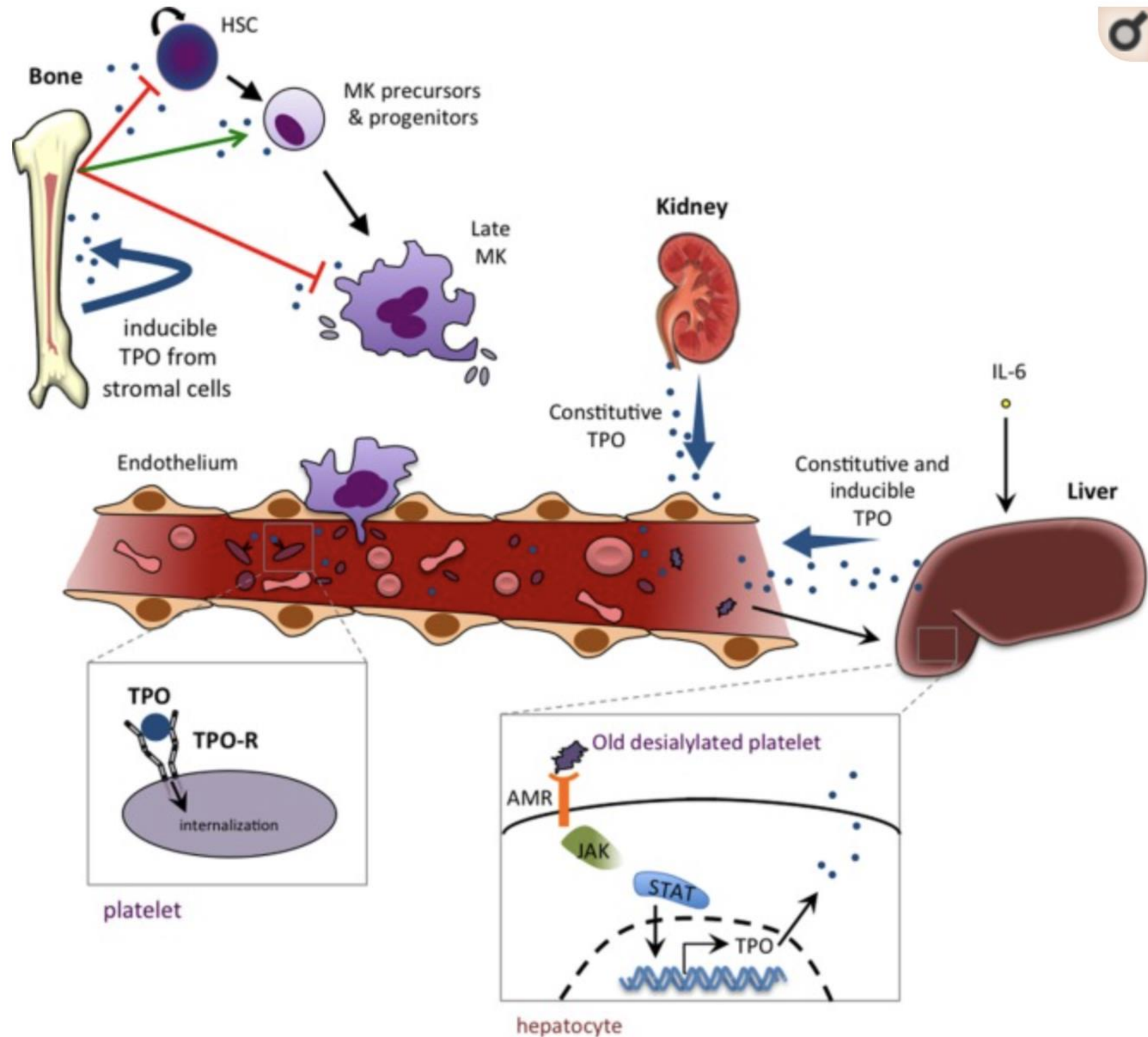
Θρομβοποιητίνη-TPO

- Γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται κυρίως από το ήπαρ, νεφρά, και τα κύτταρα του στρώματος του μυελού
- Συνδέεται στον υποδοχέα της c-MPL
- Η παραγωγή της TPO ρυθμίζεται από τη μάζα των μεγακαρυοκυττάρων και όχι από τον αριθμό των PLTs (αντιστρόφως ανάλογα με τα MKK)
- Ρύθμιση της TPO: Αφού η TPO συνδεθεί στον υποδοχέα της (cMpl), μειώνονται τα επίπεδα της και έτσι διεγείρεται ξανά η παραγωγή της
- Η φλεγμονή αυξάνει τη παραγωγή της TPO μέσω αύξησης της IL-6 → αύξηση της παραγωγής TPO από το ήπαρ → αυξημένα PLTs σε φλεγμονή

Ιδιότητες ΤΡΟ

- Προάγει την **ωρίμανση των ΜΚΚ** και ρυθμίζει τη παραγωγή των PLTs
- Συνεργάζεται και με άλλους παράγοντες όπως ο SDF-1 για τη **παραγωγή των PLTs**
- Ρυθμίζει την **επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό** των **HSC** σε συνεργασία με την IL-3 και το SCF
- Σε συνδυασμό με άλλες κυτοκίνες (IL-11, SCF, EPO) προάγει τον **πολλαπλασιασμό** των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Βοηθά στη **προσκόλληση και συγκόλληση** των ώριμων PLTs στο ινωδογόνο

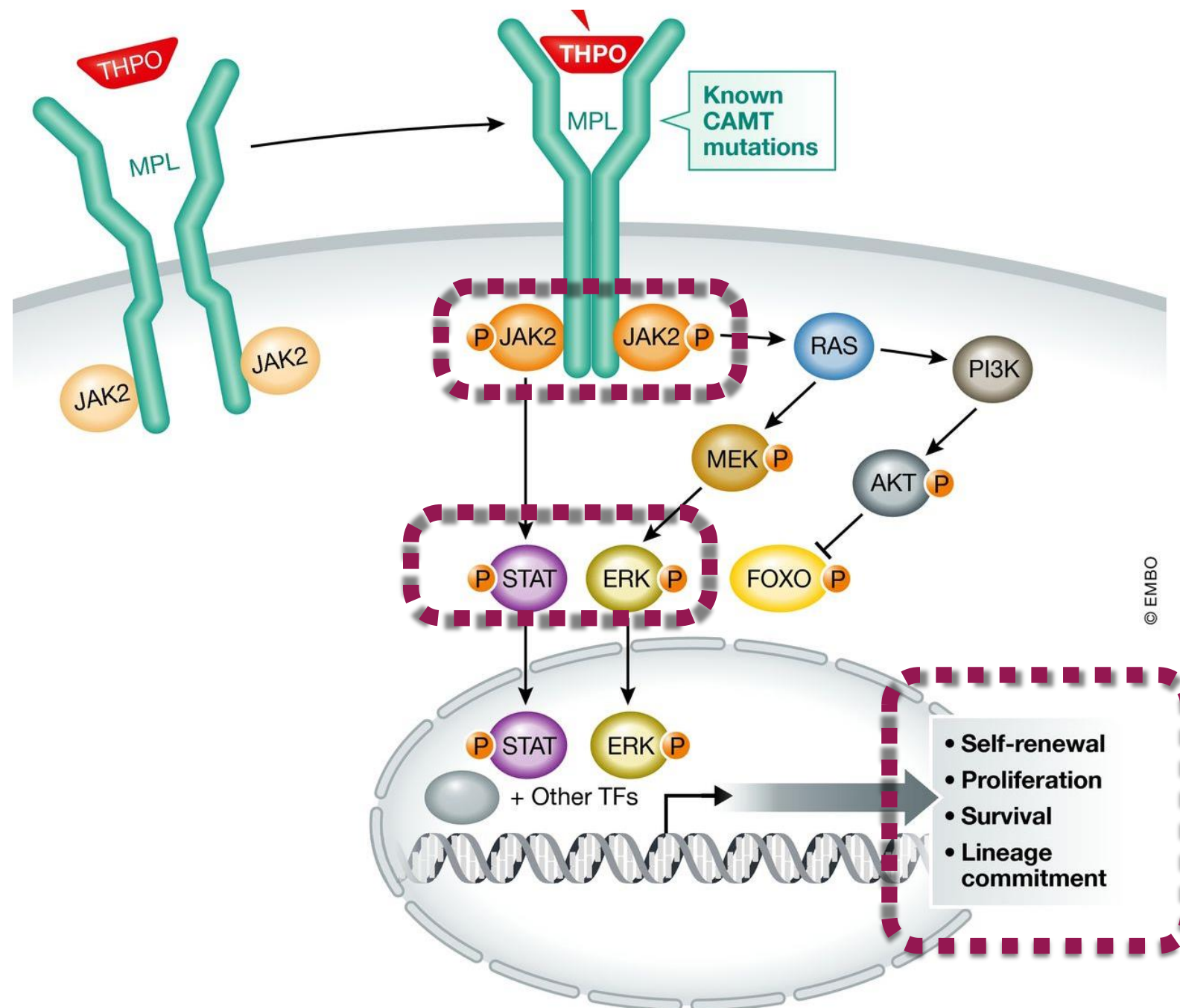
- Thrombopoietin (TPO) production, function, and homeostasis



Τί ακολουθεί την σύνδεση της ΤΡΟ στον υποδοχέα της?

- Αρχικά γίνεται διμερισμός του υποδοχέα cMPL και στη συνέχεια ενεργοποιείται το μονοπάτι JAK2
- Στη συνέχεια, φωσφορυλιώνονται και ενεργοποιούνται μόρια όπως STATs, PI3K και MAPK. Αυτά με τη σειρά τους, συμμετέχουν στη μεταγραφή γονιδίων που σχετίζονται με την κυτταρική επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό.
- Παράλληλα όμως ενεργοποιούνται και ρυθμιστικοί μηχανισμοί που μειώνουν τα σηματοδοτικά μονοπάτια που έχουν ενεργοποιηθεί, όπως η φωσφατάση SHP1 και SOCS

Mechanisms of thrombopoietin signaling in HSCs and other progenitors



Ah Ram Kim, and Vijay G Sankaran EMBO Mol Med.
2017;emmm.201708450

Παθοφυσιολογικός μηχανισμός στην ITP

Κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα

Μεγακαρυοκύτταρα

Διαταραχή στην
ωρίμανση των MKK

Μειωμένη παραγωγή
PLTs

Καταστολή MKK
Μειωμένη παραγωγή
PLTs
Καταστροφή PLTs

↓ Θρομβοποιητίνη

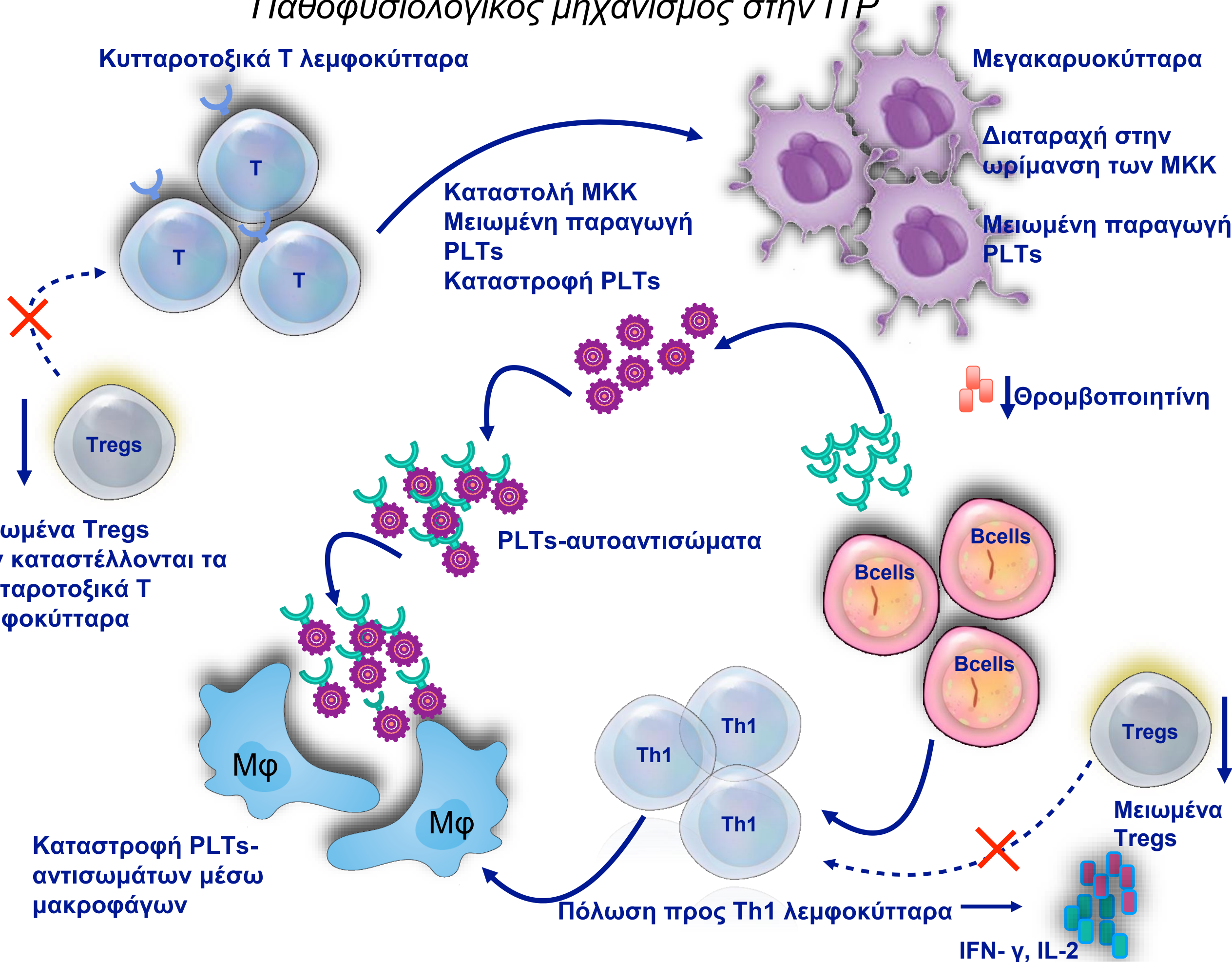
PLTs-αυτοαντισώματα

Μειωμένα Tregs
Δεν καταστέλλονται τα
κυτταροτοξικά Τ
λεμφοκύτταρα

Καταστροφή PLTs-
αντισωμάτων μέσω
μακροφάγων

Πόλωση προς Th1 λεμφοκύτταρα

IFN- γ , IL-2



Διαφορική διάγνωση ITP

- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- ΣΕΛ
- CVID
- Φάρμακα
- Λοιμώξεις (κυρίως H.pylori, HCV, HIV, VZV)
- Σύνδρομο Evans
- Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
- Μετά από μεταμόσχευση
- Μετά από εμβόλια (i.e. MMR)
- **MDS** (πιο συχνά del 20q)
- **Σπάνια συγγενή σύνδρομα που μιμούνται ITP —>MYH9RD**

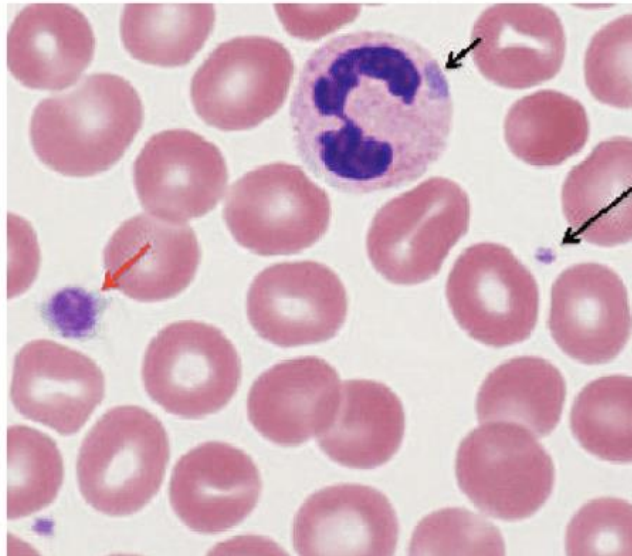
MYH9-Related Disease

- Αποτελεί ένα σπάνιο νόσημα που χαρακτηρίζεται από **θρομβοπενία** (μπορεί να διαλάβει της προσοχής μας στην παιδική ηλικία), και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *MYH9*.
- *MYH9*, the gene encoding the non-muscle myosin heavy chain-A (NMMHCA), chrom. 22
- Παλιά διάφορα συγγενή σύνδρομα θρομβοπενίας με μεγάλα αιμοπετάλια ήταν γνωστά ως Epstein syndrome, Fechtner syndrome, May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome.
- Πλέον είναι γνωστό ότι **φέρουν όλα μεταλλάξεις** στο γονίδιο *MYH9* και κατατάσσονται ως ***MYH9-related diseases***.

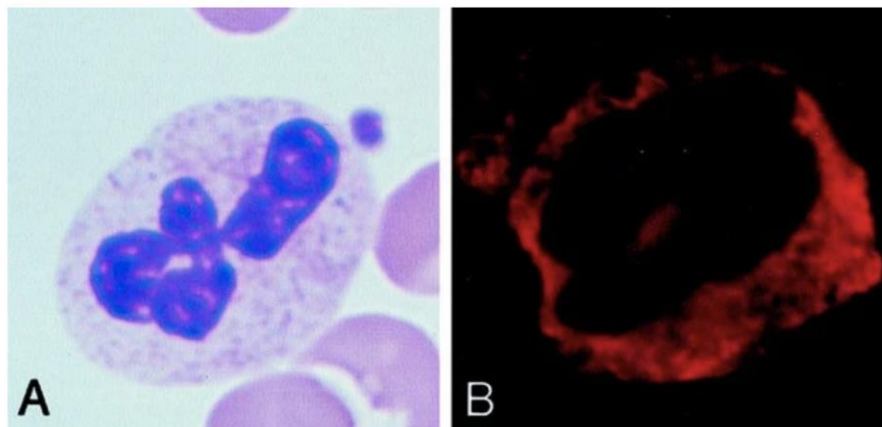
MYH9-RD

- Η διάγνωση μπορεί να γίνει και σε **ενήλικες**, οριακός αριθμός PLT ή συνήθως όχι πολύ χαμηλά PLT
- **Εκχυμώσεις** εύκολα μετά από τραυματισμό, ουλορραγία, μηνορραγία, επίσταξη
- Μπορεί να εμφανιστεί και **χωρίς** να υπάρχει οικογενειακό **ιστορικό**
- **Διαταραχές ακοής** : ~50% των ασθενών μέχρι την ηλικία των 35 ετών, μεγαλύτερο % σε μεγαλύτερες ηλικίες
- **Διατραχές νεφρών** με **μικροσκοπική αιματουρία**, πρωτεϊνουρία
- **Καταρράκτης** σε νεαρή ηλικία
- **Αυξημένα ηπατικά ένζυμα**

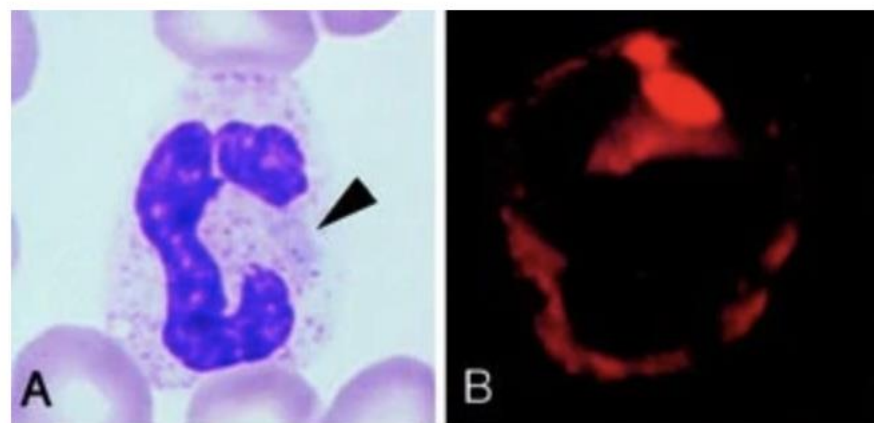
- **Χαρακτηριστικά ευρήματα:** θρομβοπενία, μεγάλα αιμοπετάλια, Döhle-like bodies στα ουδετερόφιλα, αθροίσεις της MYH9 πρωτεΐνης στα ουδετερόφιλα με ανοσοϊστοχημεία



Μεγάλα αιμοπετάλια, Döhle-like bodies στα ουδετερόφιλα

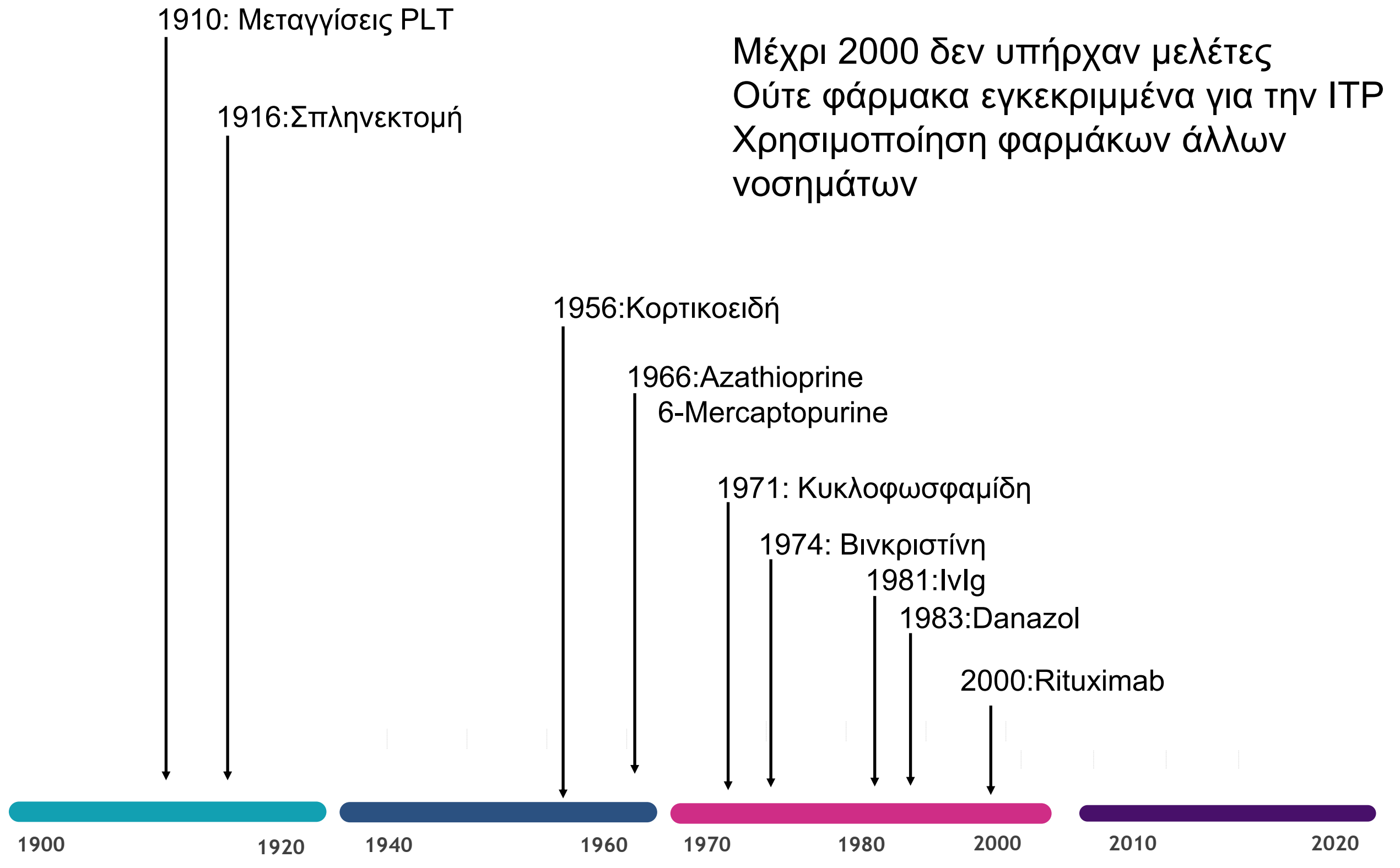


Φυσιολογική διάχυτη κατανομή στο κυτταρόπλασμα των ουδετεροφίλων της Nonmuscle myosin heavy chain-A πρωτεΐνης

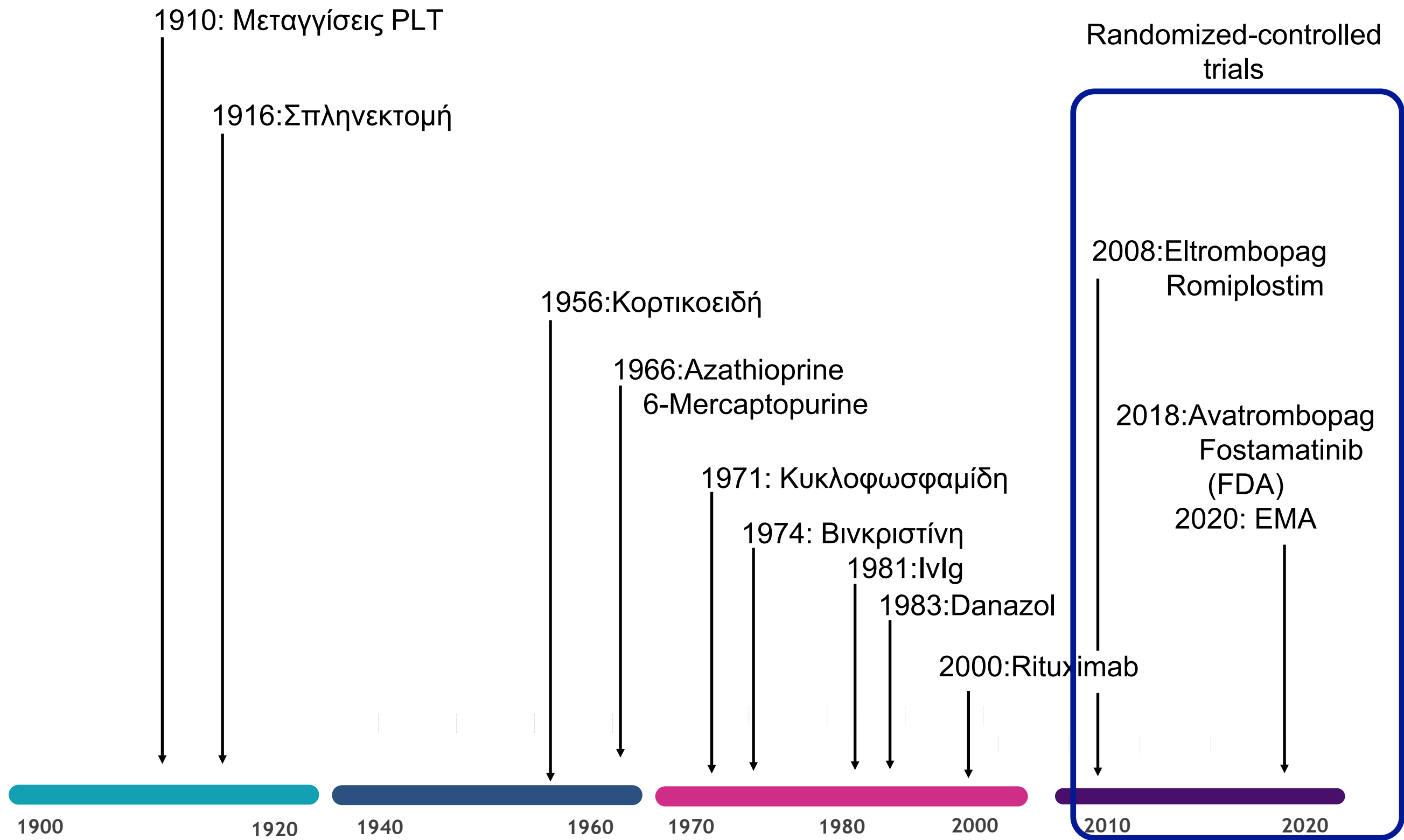


Παθολογική κατανομή (συσσωματώματα) στο κυτταρόπλασμα των ουδετεροφίλων της non-muscle myosin heavy chain-A πρωτεΐνης σε ασθενή με μετάλλαξη στο MYH9 γονίδιο

Θεραπευτικές επιλογές στην ΙΤΡ - εμπειρική αγωγή χωρίς να υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες μέχρι 2000



Θεραπευτικές επιλογές στην ΙΤΡ- Μελέτες και έγκριση φαρμάκων για ΙΤΡ μετά το 2000

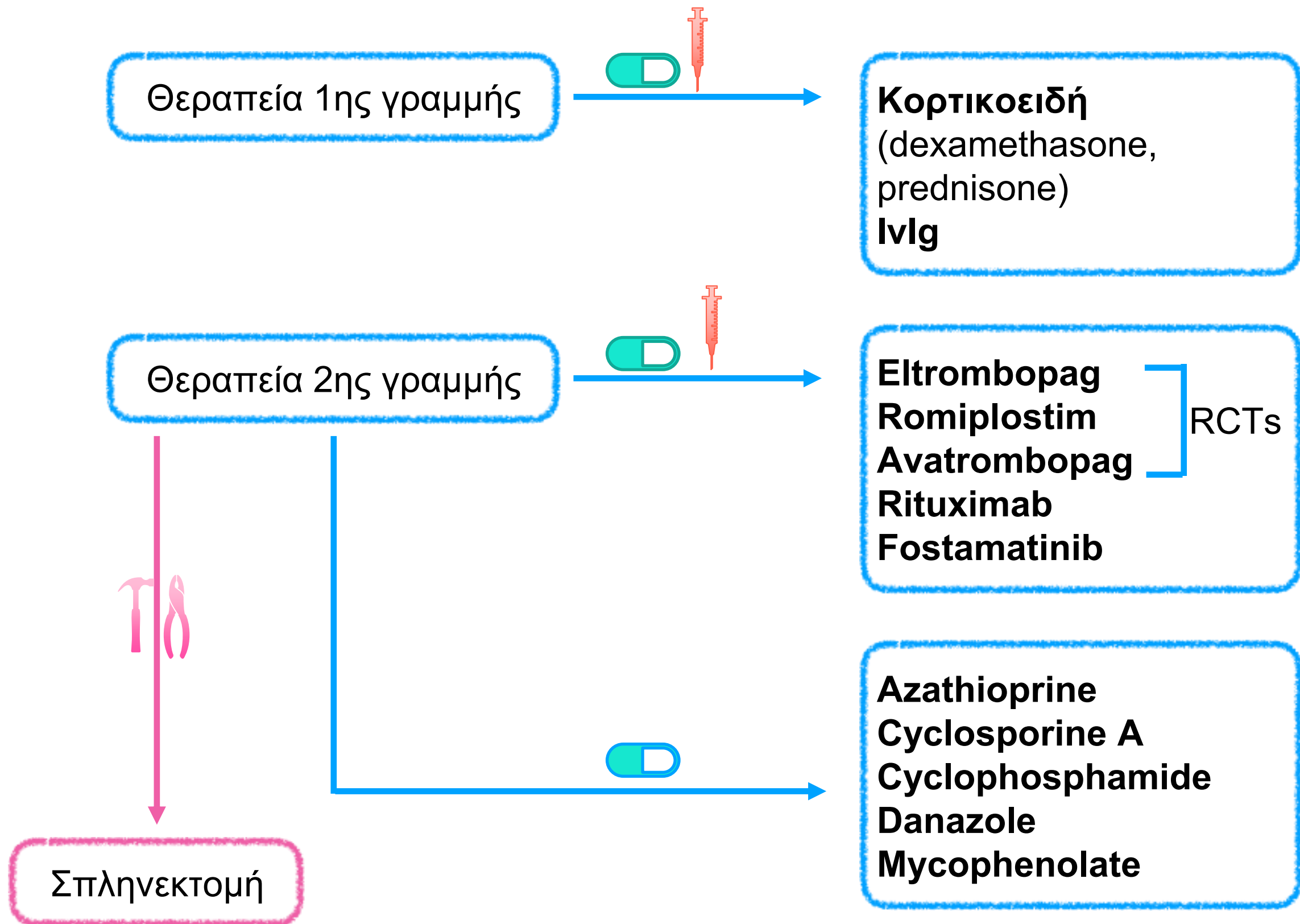


American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

Cindy Neunert,¹ Deirdra R. Terrell,² Donald M. Arnold,^{3,4} George Buchanan,⁵ Douglas B. Cines,⁶ Nichola Cooper,⁷ Adam Cuker,⁸ Jenny M. Despotovic,⁹ James N. George,² Rachael F. Grace,¹⁰ Thomas Kühne,¹¹ David J. Kuter,¹² Wendy Lim,¹³ Keith R. McCrae,¹⁴ Barbara Pruitt,¹⁵ Hayley Shimanek,¹⁶ and Sara K. Vesely²

¹Division of Pediatric Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplantation, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY; ²Department of Biostatistics and Epidemiology, Hudson College of Public Health, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK; ³Division of Hematology and Thromboembolism, Department of Medicine, and ⁴McMaster Centre for Transfusion Research, McMaster University, Toronto, ON, Canada; ⁵Division of Hematology-Oncology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX; ⁶Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ⁷Centre for Haematology, Department of Medicine, Hammersmith Hospital, Imperial College London, London, United Kingdom; ⁸Department of Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ⁹Section of Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, College of Medicine, Baylor University, Houston, TX; ¹⁰Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, MA; ¹¹University Children's Hospital Basel, Basel, Switzerland; ¹²Department of Hematology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; ¹³Division of Hematology and Thromboembolism, Department of Medicine, McMaster University, Toronto, ON, Canada; ¹⁴Department of Hematology and Medical Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH; ¹⁵Coral Gables, FL; and ¹⁶Ames, IA

Θεραπευτικές επιλογές στην ΙΤΡ- Θεραπευτικός Αλγόριθμος



Ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Weak evidence base

Αργή ανταπόκριση

**Αυξημένος κίνδυνος για
λοιμώξεις**

Ποικίλη αποτελεσματικότητα

**Δεν συστήνεται κατά την
πανδημία**

Vs

TPO-Receptor Agonists

Strong evidence base

Εγκεκριμένη θεραπεία για ITP

**Δεν προκαλεί
ανοσοκαταστολή**

Μεγάλη αποτελεσματικότητα

Προτιμάται κατά την πανδημία

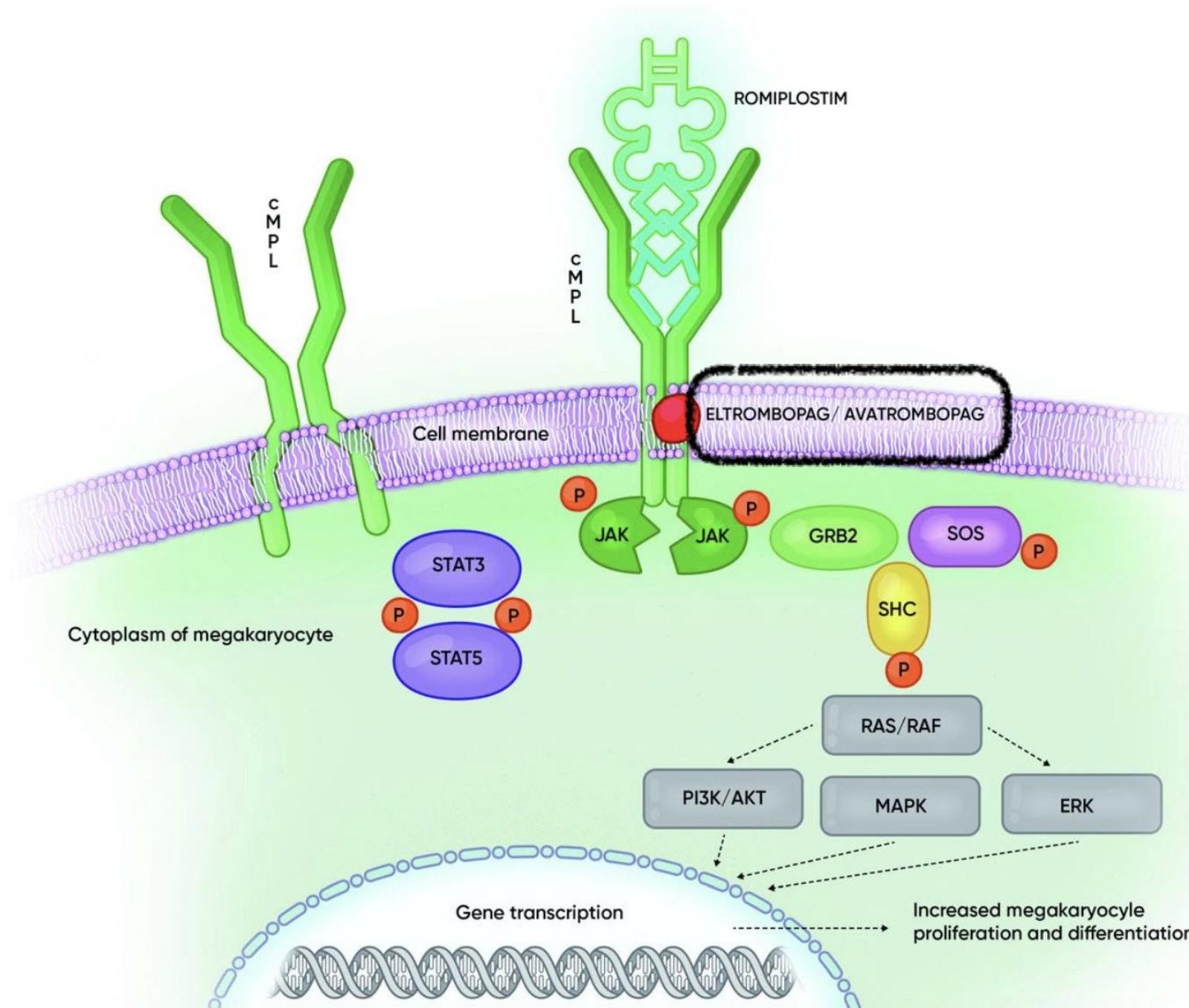
Θεραπεία ITP- Γιατί να επιλέξουμε TPO-RAs (I)

- Κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν: κορτικοειδή & IVIg σαν θεραπεία πρώτης γραμμής.
- **Δεύτερης γραμμής** θεραπεία —> **TPO-RAs** υπερέχουν των άλλων θεραπευτικών επιλογών ως δεύτερης γραμμής θεραπεία
- Τυχαιοποιημένες μελέτες που δείχνουν την αποτελεσματικότητα των TPO-RAs
- Μιμούνται την **ενδογενή δράση** της θρομβοποιητίνης
 - προάγοντας την **επιβίωση** των μεγακαρυοκυττάρων και
 - **αυξάνοντας** την **παραγωγή** των αιμοπεταλίων.
- Έχουν αποδείξει ότι ο μηχανισμός της ανεπαρκούς παραγωγής PLTs είναι εξίσου σημαντικός με αυτόν της αυξημένης καταστροφής στην παθογένεια της ITP

Θεραπεία ITP- Γιατί να επιλέξουμε TPO-RAs (II)

- TPO-RAs έχουν αλλάξει την θεραπευτική προσέγγιση στην ITP
- Ανταπόκριση στις πρώτες 7-10 μέρες
- **Αποτελεσματικότητα φτάνει μέχρι και το 96%**
- Πολύ λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες
- Μακροχρόνια διατήρηση της αποτελεσματικότητας
- Βελτίωση ποιότητας ζωής
- Μεγάλη εμπειρία στη χρησιμοποίηση των TPO-RAs

Θεραπεία ITP- Μηχανισμός δράσης TPO-RAs



Το avatrombopag και το eltrombopag συνδέονται σε **διαφορετική** θέση σύνδεσης από την ενδογενή TPO → **συνεργική δράση** με την ενδογενή TPO χωρίς να ανταγωνίζονται τη θέση σύνδεσης της

Anatrombopag: Προάγει την **ωρίμανση** των MKK και αυξάνει την **παραγωγή** των PLT.

Γρήγορη δράση → 3-5 μέρες παρατηρείται αύξηση PLT.

Πλεονεκτήματα -Μειονεκτήματα των TPO-RAs

	Pros	Cons
Romiplostim (1-10 mcg/kg sc/w)	Once weekly Scope for titration	Subcutaneous injection Platelet fluctuations Marrow Fibrosis(?) Hospital visits
Eltrombopag (50 mg/d po)	Oral Convenient No hospital visits In ITP > 6mo	Dietary restrictions Compliance Hepatotoxicity Reduced dose in East Asian population
Avatrombopag (20 mg/d po)	Oral Convenient No dietary restrictions No hospital visits No dose adjustments in East Asians No hepatotoxicity	Chronic ITP indication Dosing scheme a bit complex when first used

Platelets Present Antigen in the Context of MHC Class I

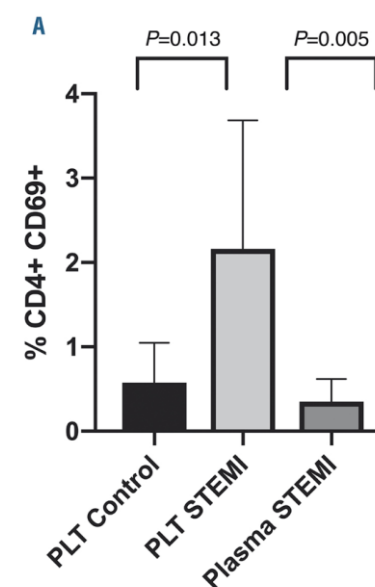
Lesley M. Chapman, Angela A. Aggrey, David J. Field, Kalyan Srivastava, Sara Ture, Katsuyuki Yui, David J. Topham, William M. Baldwin III and Craig N. Morrell

J Immunol July 15, 2012, 189 (2) 916-923; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200580>

Platelets from patients with myocardial infarction can activate T cells

Elena E. Solomou, Katerina Katsanaki, Elena Kalyvioti, Vasilios Gizas, Angelos Perperis, Dora Babali, Evgenia Verigou, Haralambos Gogos, George Hahalis, Periklis Davlourous, Dimitrios Alexopoulos

Vol. 106 No. 1 (2021): January, 2021 <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.243402>



Συμπερασματικά...

- Τα πιο συχνά αίτια θρομβοπενίας είναι τα φάρμακα, οι λοιμώξεις, και η ITP
- Θα πρέπει πάντα να γίνει αποκλεισμός καταστάσεων που είναι επικίνδυνες για τη ζωή και μπορούν να θεραπευθούν ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας.
- Ιστορικό, επιβεβαίωση θρομβοπενίας, επίχρισμα περιφερικού αίματος θα κατευθύνουν προς τη διάγνωση
- Η διάγνωση της ITP —> θα γίνει αφού αποκλειστούν άλλα αίτια θρομβοπενίας

Συμπερασματικά...

- PLTs: Not just “dust of the blood....”
- Η TPO φαίνεται να αποτελεί **ρυθμιστικό παράγοντα** στην φυσιολογική αιμοποίηση
- Η σύνδεση με τον υποδοχέα της TPO προκαλεί **ενεργοποίηση μονοπατιών** (αρκετά όχι γνωστά ακόμα!) που ρυθμίζουν την **αιμοποίηση**, την **επιδιόρθωση του DNA**, και πιθανά την **μείωση** της επιβίωσης των λευχαιμικών κυττάρων
- Φάρμακα που συνδέονται με τον υποδοχέα της TPO πιθανά να έχουν **πολύ περισσότερες δράσεις** από αυτές που είναι μέχρι σήμερα γνωστές
- Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια έχουν ιδιότητες που δεν ξέρουμε ακόμα....