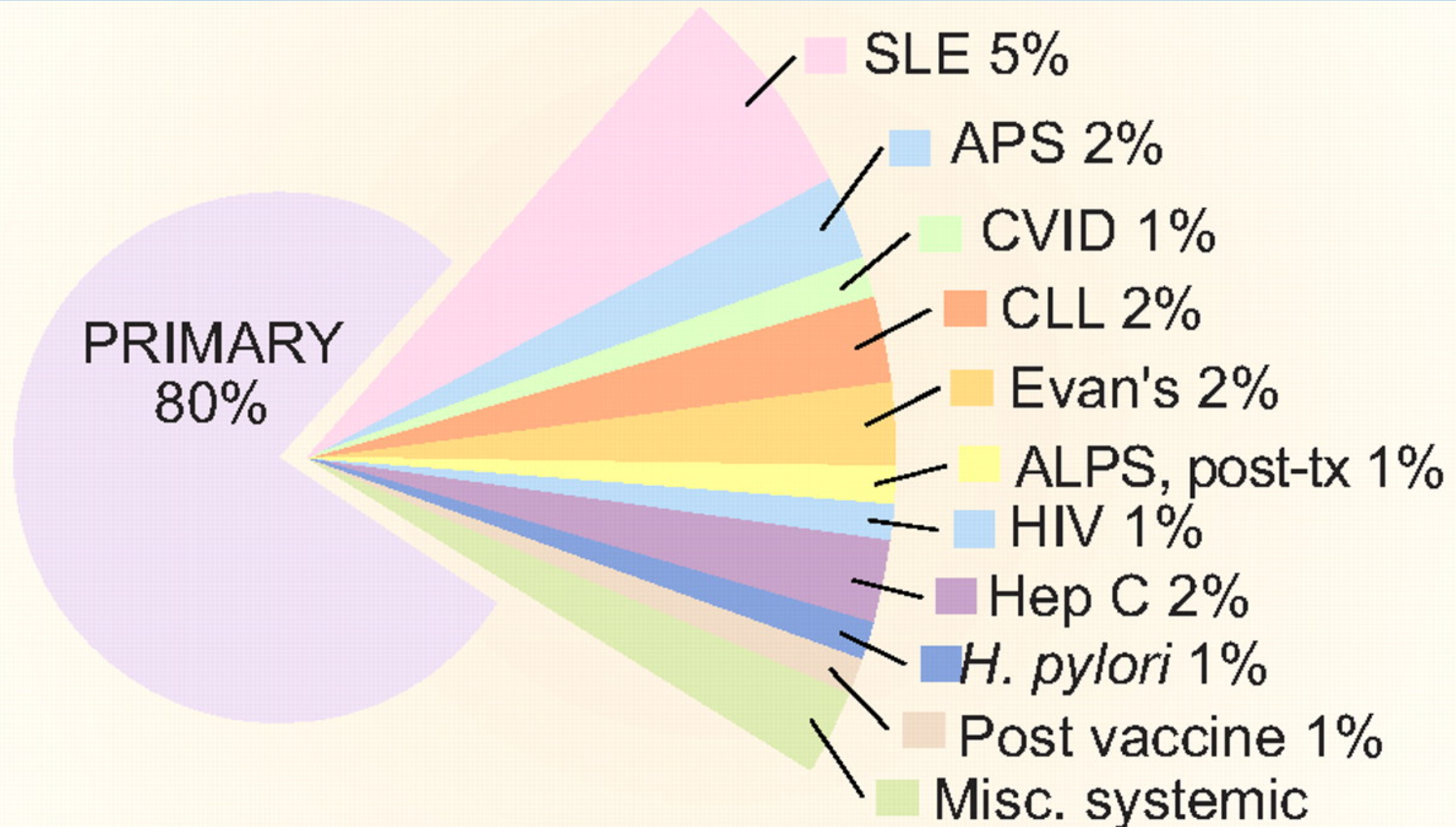


ΙΘΠ
**Ιδιοπαθής/
αυτοάνοση
θρομβοπενική
πορφύρα**



Αθανασία Μουζάκη, Καθηγήτρια Εργαστηριακής
Αιματολογίας-Αιμοδοσίας, Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογική
Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Παν/ο Πατρών

ΙΘΠ=Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Τα είδη της ITP είναι:



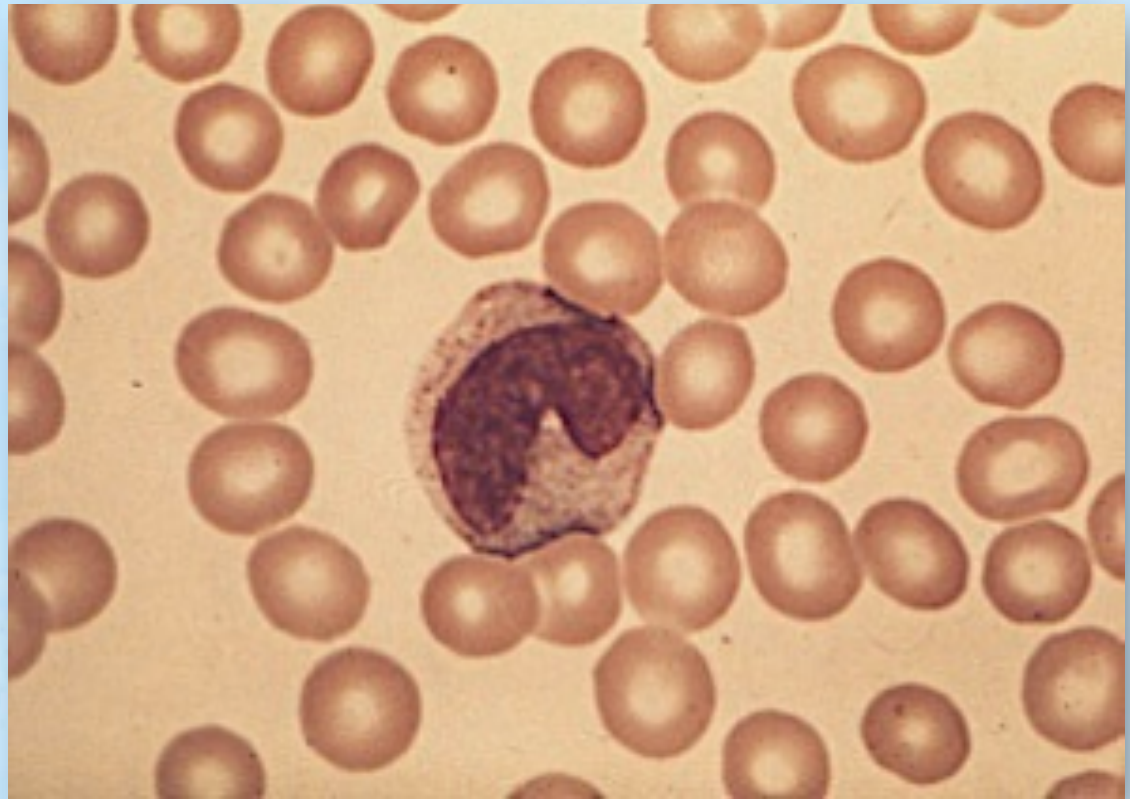
CVID=Common variable immune deficiency (genetic defect)

ALPS=Autoimmune lymphoproliferative syndrome (genetic defect)

Η ΙΤΡ προκαλείται από αυτοαντισώματα σε διαφορετικά αντιγόνα των αιμοπεταλίων, που

- 1) προκαλούν τη καταστροφή τους και
- 2) εμποδίζουν τη παραγωγή τους.

Το κλινικό αποτέλεσμα είναι η αιμοραγία.



Περιγράφηκε το 1950, από 2 γιατρούς αιματολόγους στο νοσοκομείο Barnes του St. Louis, τον William J. Harrington και τον James W. Hollingsworth, που συνέλαβαν ένα σχέδιο για να εξετάσουν την ιδέα τους ότι η αιτία της ITP σε μια ασθενή τους ήταν ένας παράγοντας στο αίμα που κατέστρεφε τα αιμοπετάλια.

Αποφάσισαν μεταξύ τους ότι αυτός του οποίου η ομάδα αίματος ταιρίαζε με της ασθενούς θα λάμβανε 500 ml του αίματός της.

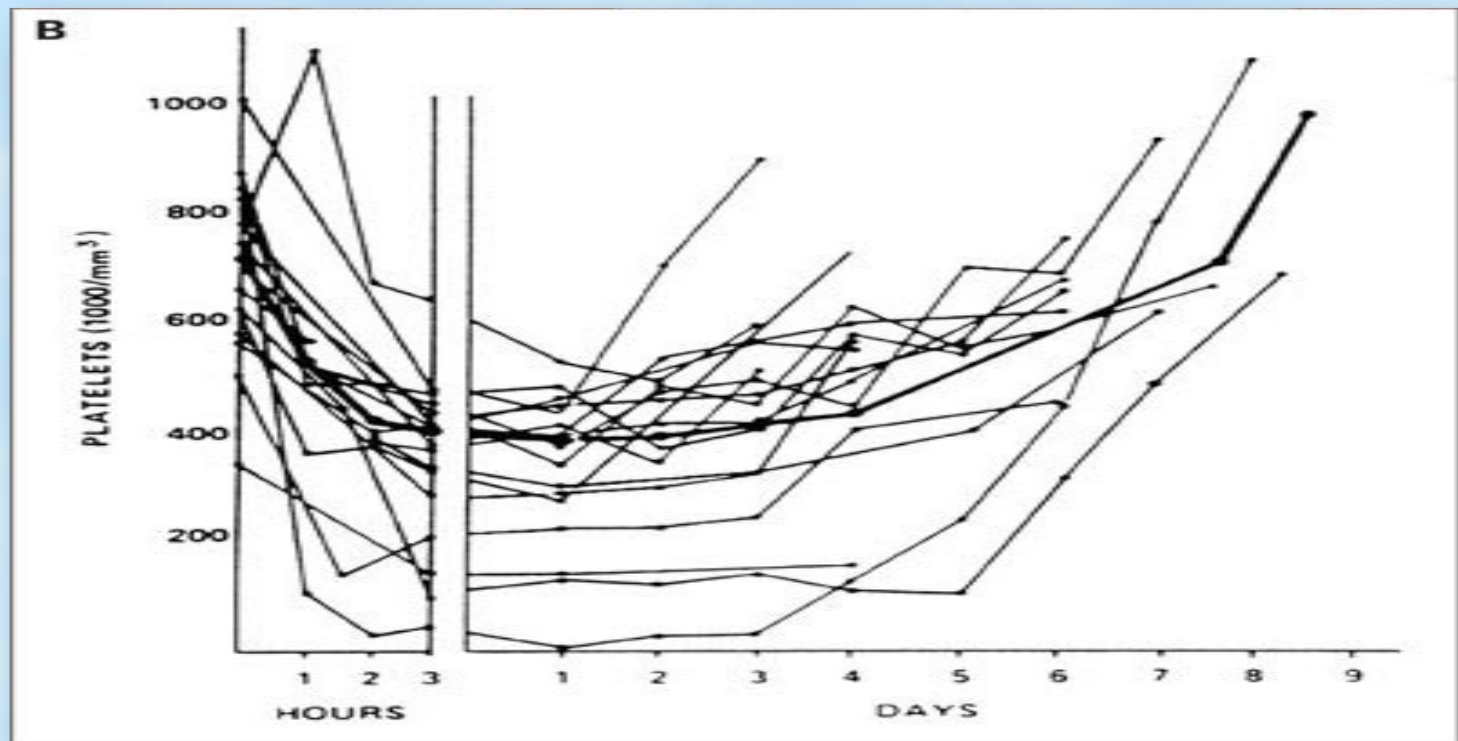
Ταίριαξε του Harrington.

Μέσα σε 3 ώρες μετά τη μετάγγιση με το αίμα της ασθενούς, ο αριθμός των αιμοπεταλίων του Harrington μειώθηκε σημαντικά.

Για 4 μέρες ο αριθμός των αιμοπεταλίων του παρέμεινε σε επικίνδυνα χαμηλά επίπεδα και ο Harrington γέμισε με μώλωπες και πετέχιες.

Την 5η μέρα ο αριθμός των αιμοπεταλίων άρχισε να επιστρέφει σε κανονικά επίπεδα.

The
Harrington-
Hollingsworth
Experiment:

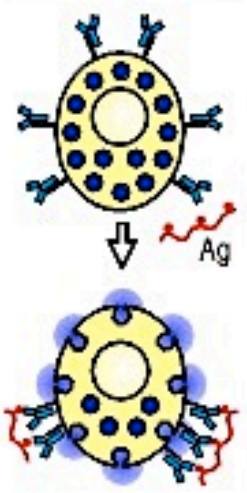
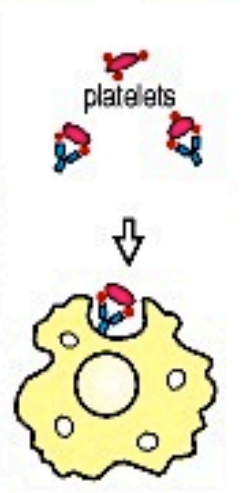
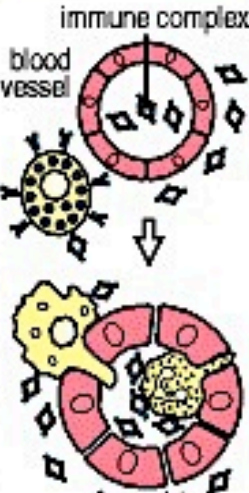
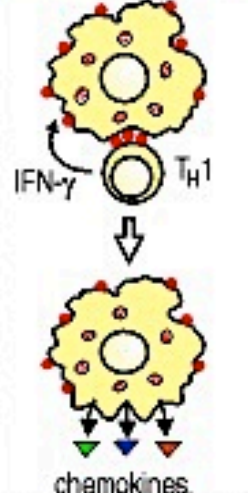
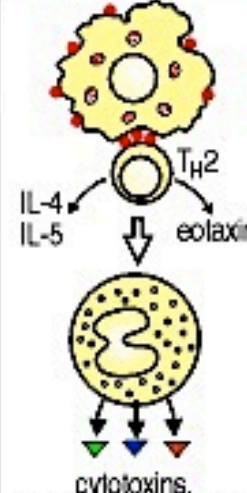
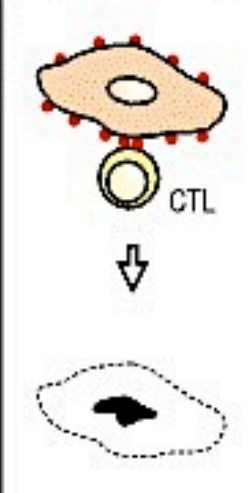


Η εξέταση του μυελού των οστών του Harrington, που λήφθηκε πριν και μετά τη μετάγγιση, δεν παρουσίασε καμία ορατή αλλαγή στα μεγακαρυοκύτταρα, δείχνοντας μια επίδραση όχι στον μυελό αλλά στα κυκλοφορώντα αιμοπετάλια.

Αυτό το πείραμα καθόρισε ότι η ITP προκαλείται από έναν παράγοντα στην κυκλοφορία.

Ο παράγοντας είναι ομάδα αντισωμάτων IgG εναντίον των γλυκοπρωτεϊνών της επιφάνειας των αιμοπεταλίων.

Η ITP είναι αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου II

	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	FcR ⁺ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophil activation	Cytotoxicity
						
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Η περιοχή Fc των αντισωμάτων IgG στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων των ασθενών με ITP δεσμεύει τους Fc υποδοχείς των μακροφάγων.

Ακολουθεί η φαγοκυττάρωση των αιμοπεταλίων.

Παρουσία των αντιαιμοπεταλικών αυτοαντισωμάτων IgG υψηλής-συγγένειας, η διάρκεια ζωής ενός αιμοπεταλίου στο αίμα είναι μόνο μερικές ώρες, ενώ κανονικά, η διάρκεια ζωής του είναι 10 ημέρες.

Η θρομβοπενία εμφανίζεται επειδή το γρήγορο ποσοστό καταστροφής υπερβαίνει το ποσοστό παραγωγής των αιμοπεταλίων από τα μεγακαρυοκύτταρα στο μυελό.

Τα περισσότερα από τα μακρόφαγα και B κύτταρα που άμεσα ή έμεσα καταστρέφουν τα αιμοπετάλια στην ITP, κατοικούν κυρίως στον σπλήνα και το ήπαρ.

Αυτή η κατανόηση του μηχανισμού της ITP κρύβεται κάτω από τις σημαντικότερες αρχές της θεραπείας της ασθένειας:

- (1) Τη παρεμπόδιση του σχηματισμού αυτοαντισωμάτων με τη χρήση διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων και αν αυτό αποτύχει,
- (2) την αφαίρεση του σπλήνα.

Πρόσφατα, έχει δειχθεί ότι η καταστροφή των αιμοπεταλίων από αντισώματα δεν είναι ο μόνος παθογενετικός μηχανισμός της ΙΤΡ.

[1] Υπάρχουν στοιχεία για εξασθετισμένη παραγωγή αιμοπεταλίων, που πιθανώς να οφείλεται σε επίθεση αυτοαντισωμάτων στα μεγακαρυοκύτταρα στο περιβάλλον του μυελού των οστών.

[2] Στους ασθενείς με ΙΤΡ τα επίπεδα θρομβοποιητίνης του πλάσματος είναι κανονικά.

Η θρομβοποιητίνη είναι ο κύριος ρυθμιστής της παραγωγής αιμοπεταλίων και αυξάνεται όταν τα αιμοπετάλια καταστρέφονται ή δεν παράγονται από άλλες αιτίες.

Είναι λοιπόν πιθανό ότι στην ITP το ήπαρ, η κύρια πηγή θρομβοποιητίνης, είναι ανίκανο να παραγάγει ικανοποιητικό ποσό θρομβοποιητίνης για να εξοσοροπήσει την καταστροφή των αιμοπεταλίων από τα αντισώματα.

Πρόσφατα, πεπτίδια μιμητές της θρομβοποιητίνης δοκιμάζονται σε κλινικές δοκιμές με ενθαρυντικά αποτελέσματα.

[3] Έχει επίσης δειχθεί ότι τα Τ λεμφοκύτταρα παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην καταστροφή των αιμοπεταλίων άμεσα ή έμμεσα.

Τα CD8 κυτταροτοξικά Τ κύτταρα επιτίθενται στα αιμοπετάλια και τα καταστρέφουν (κυρίως) με τα λυτικά ένζυμα granzyme Β και περφορίνες.

Απόδειξη ότι τα κυτταροτοξικά κύτταρα ευθύνονται για τη καταστροφή των αιμοπεταλίων:

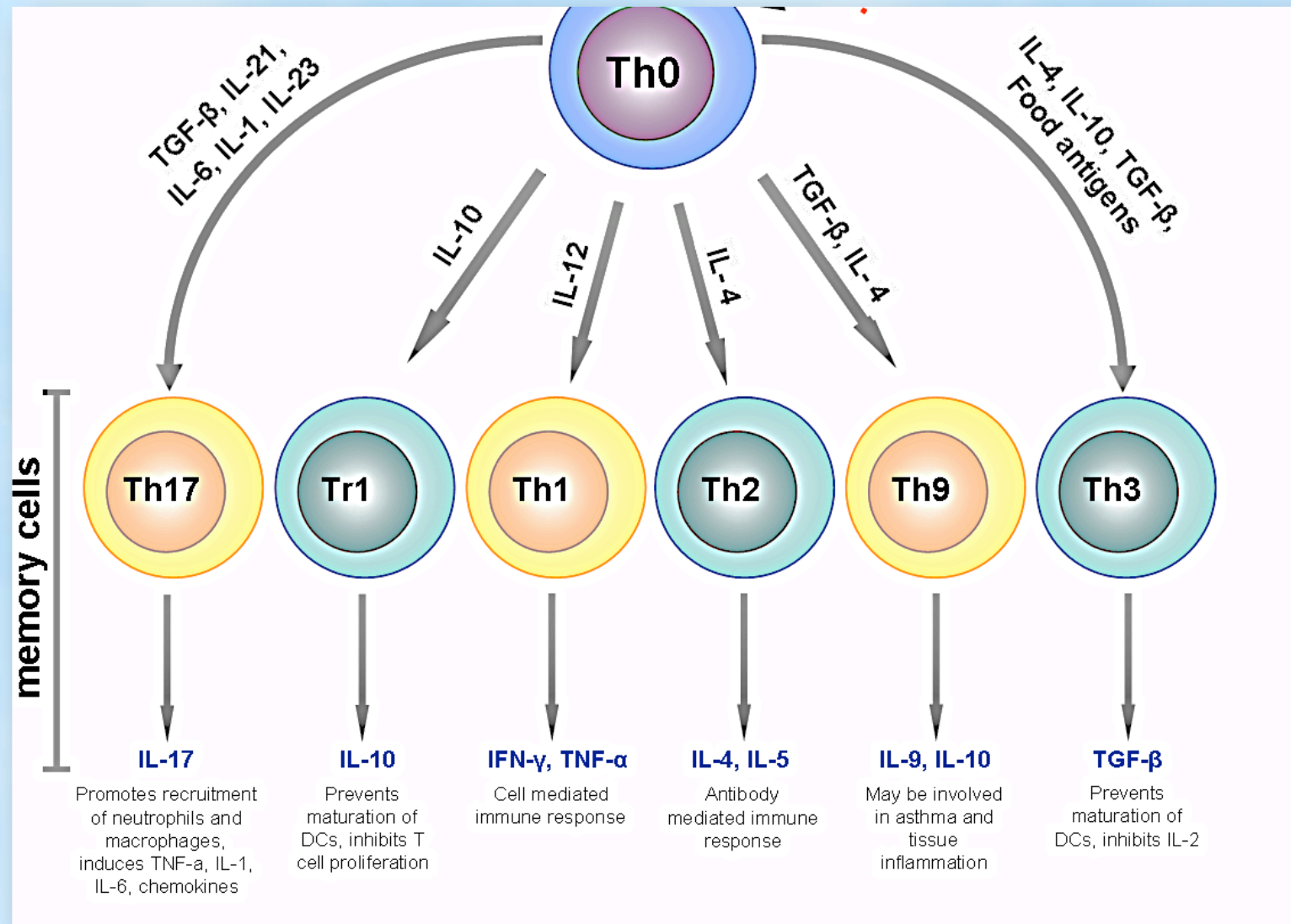
Group	Αιμοπετάλια σε καλλιέργεια (%)	CD8+ T κύτταρα + αυτόλογα αιμοπετάλια (%)	CD56+ NK κύτταρα + αυτόλογα αιμοπετάλια (%)
ITP patients (n=14)	3.09 ± 0.89	7.56 ± 2.80*	3.50 ± 1.11
Controls (n=10)	3.25 ± 1.13	3.61 ± 0.90	3.63 ± 0.95

Τα αποτελέσματα δίδονται σαν % απελευθέρωσης χρωστικής ουσίας που εμπεριέχουν τα αιμοπετάλια.

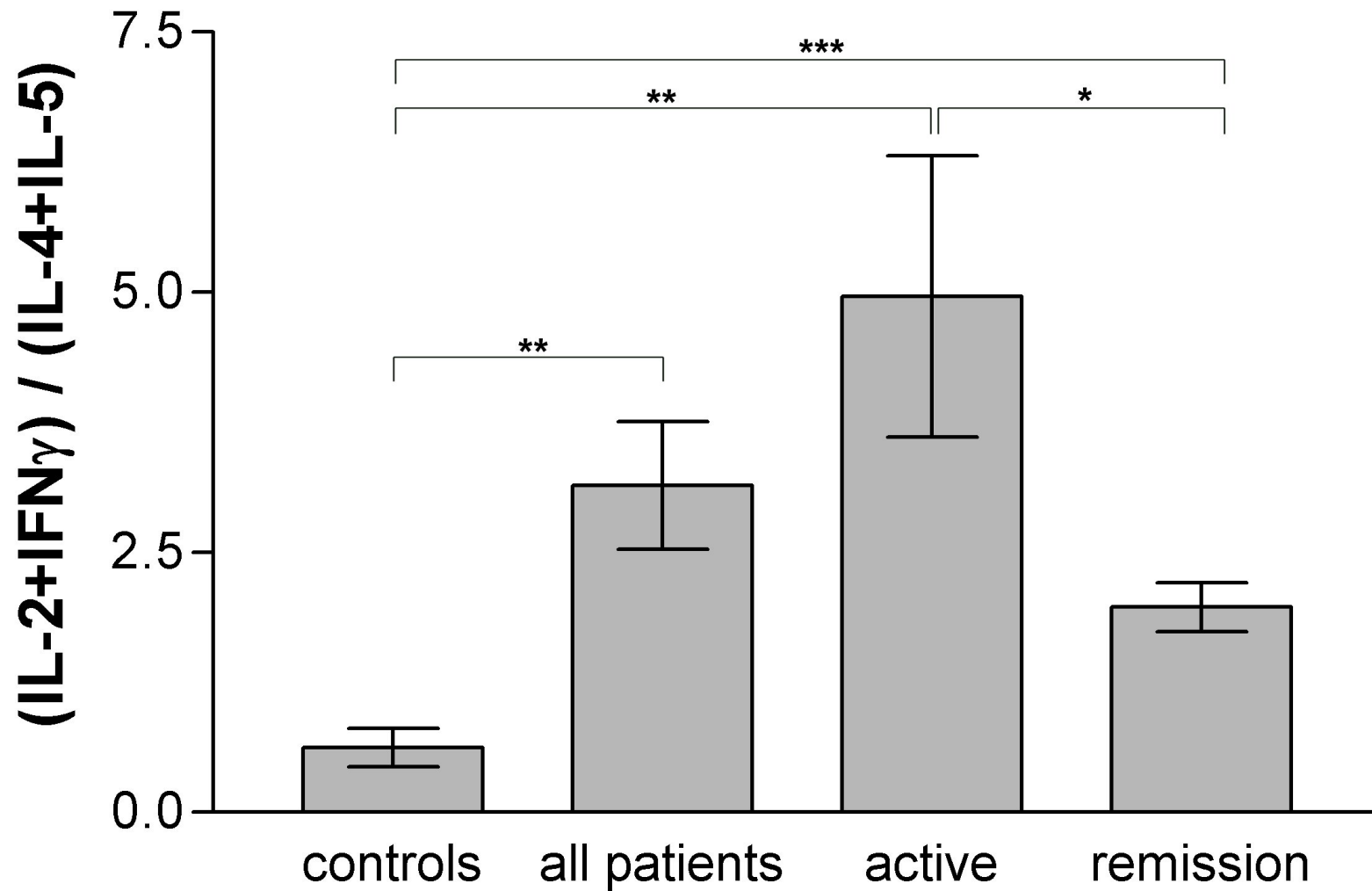
* $p < 0.05$ σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

[4] Τα βοηθητικά T κύτταρα τύπου Th1, συμμετέχουν στη παθογένεια της ΙΘΠ (κυρίως μέσω έκκρισης IFN- γ που είναι η πιο καταστροφική

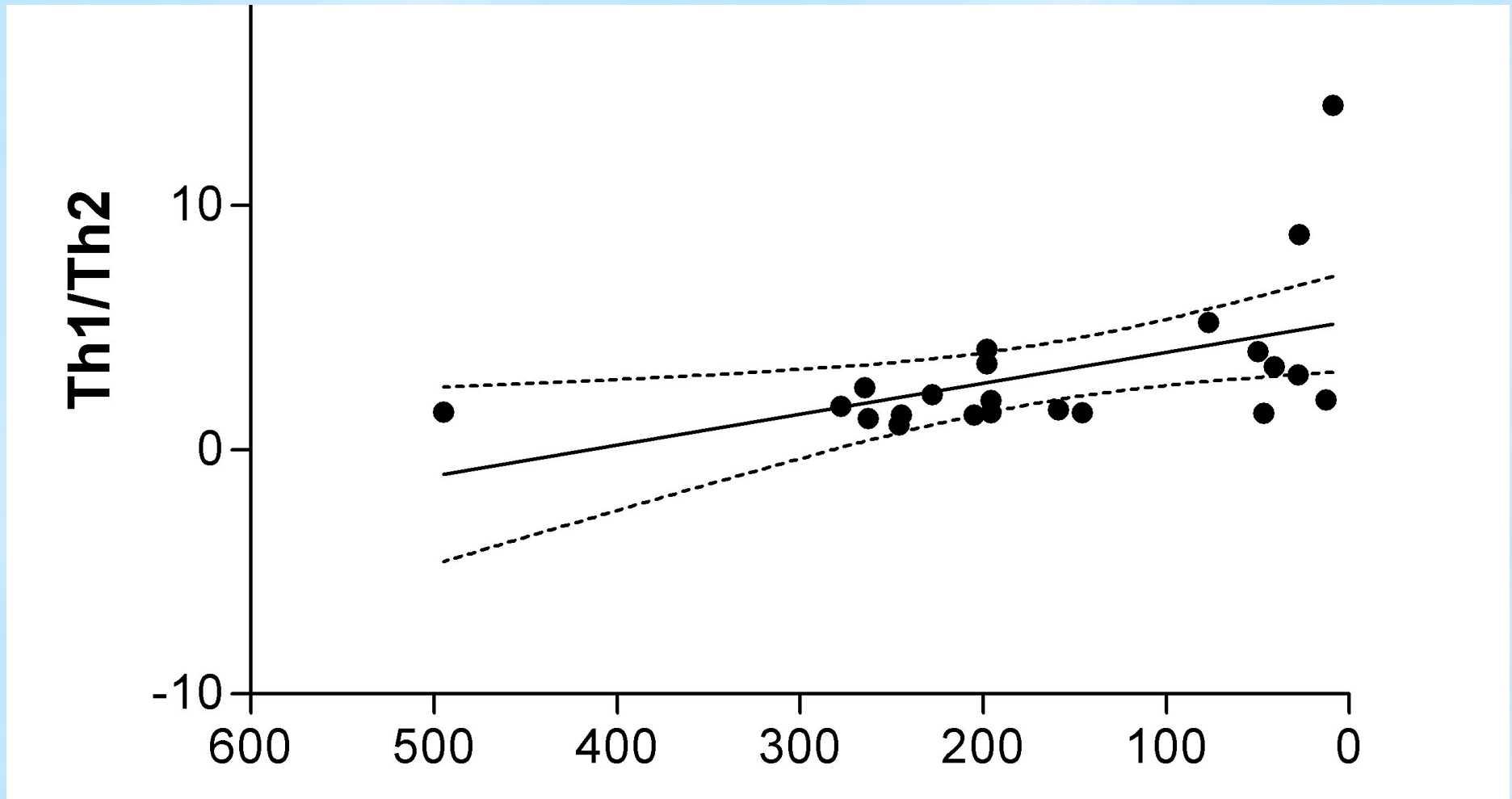
κυτταροκίνη σε αυτή τη νόσο.



Έχει δειχθεί ότι ο λόγος των Th1/Th2 mRNA αντιστοιχεί με τη φάση της νόσου....

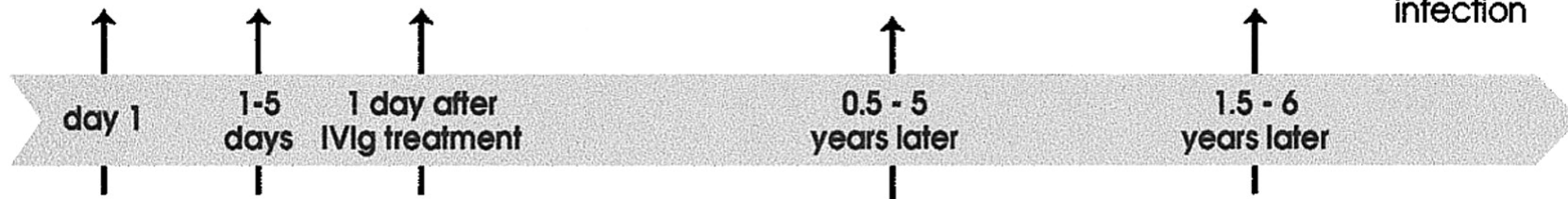
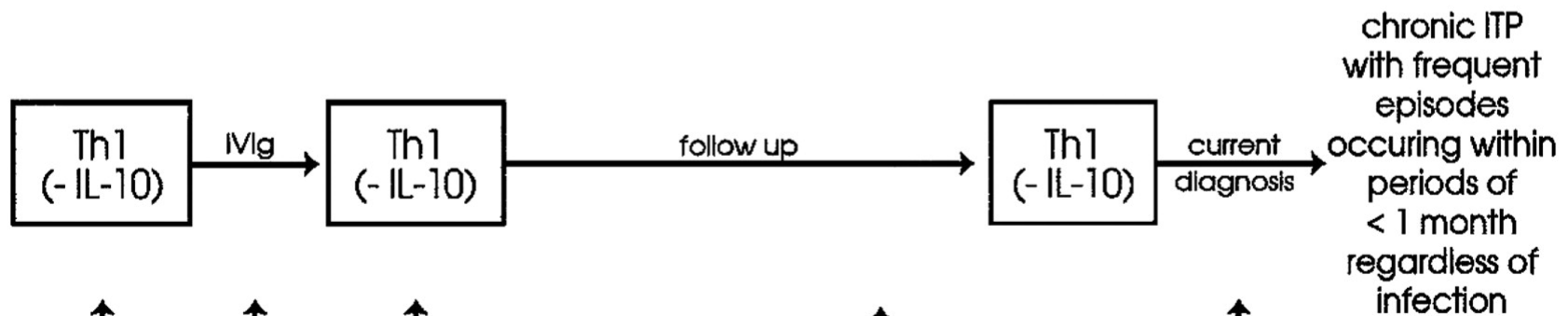
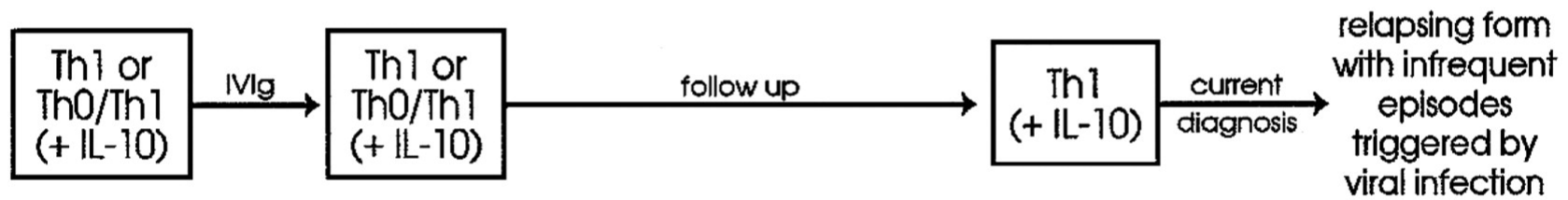
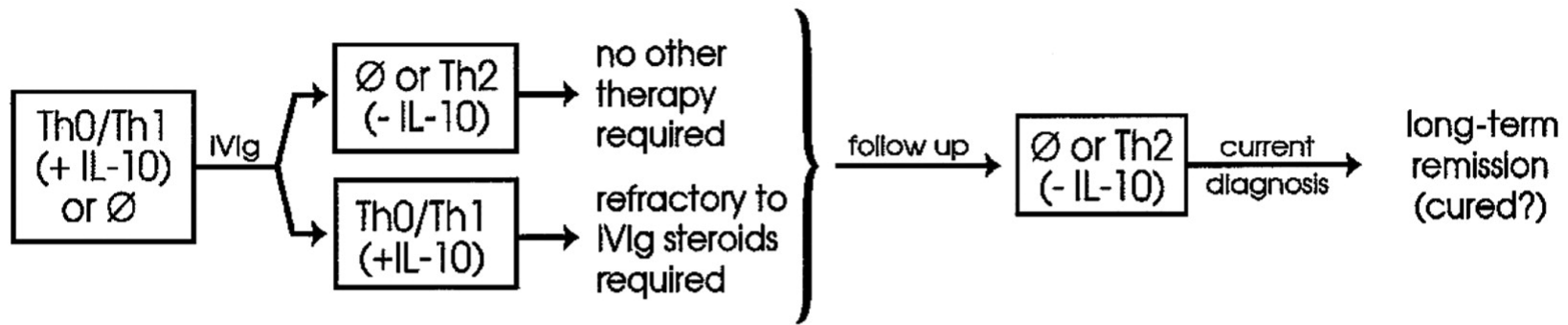


...και αντίστροφα με τον αριθμό αιμοπεταλίων

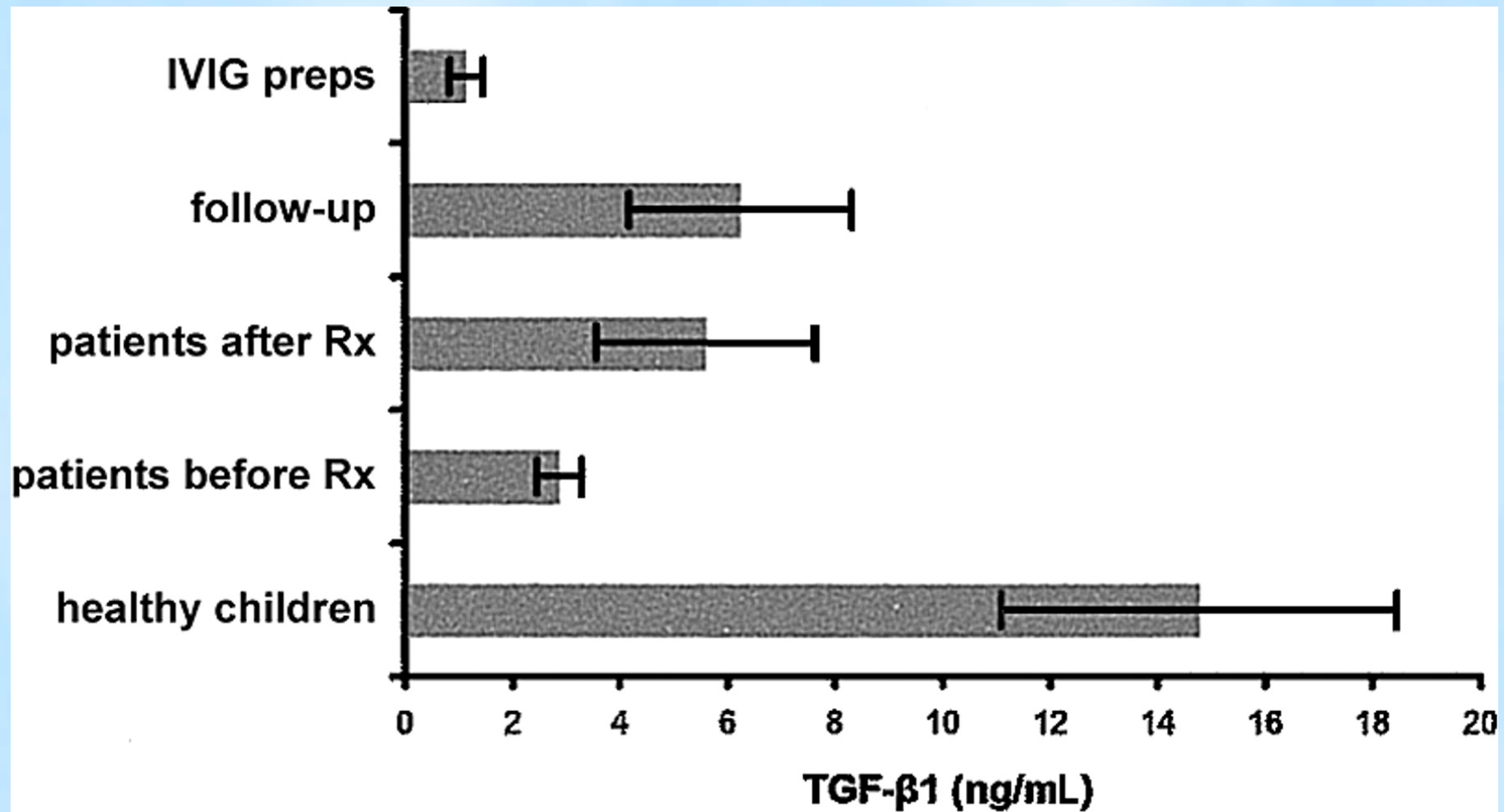


- Στην παιδική ITP, η έκφραση και η ένταση της έκφρασης των γονιδίων των κυτταροκινών στην αρχή της νόσου, καθορίζει την πορεία της νόσου

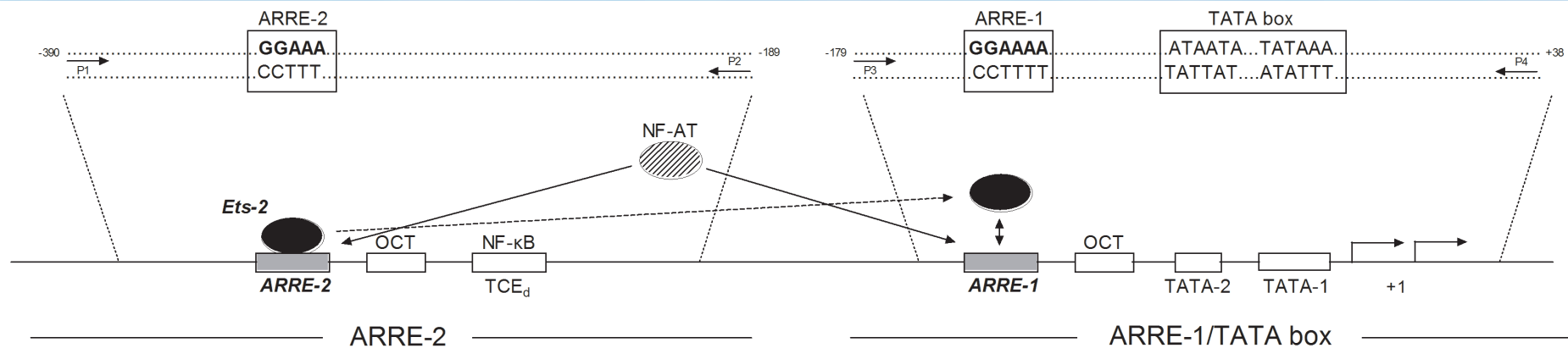
Prevailing patterns of ex vivo T-helper cell cytokine gene expression in the ITP patients:



Όπως επίσης και τα επίπεδα του TGF-β1 στο πλάσμα



[5] Επίσης, φαίνεται ότι υπάρχει και μοριακή βάση στο επίπεδο μεταγραφικών παραγόντων στην παιδική ITP, δηλαδή λείπει ο μεταγραφικός καταστολέας Ets-2 που προσδένεται στη περιοχή πρόσδεσης του μεταγραφικού παράγοντα NFAT στον υποκινητή του γονιδίου της IL-2 και εμποδίζει την ενεργοποίηση των παρθενικών T βοηθητικών κυττάρων.



NFAT / A →

NFAT / S →

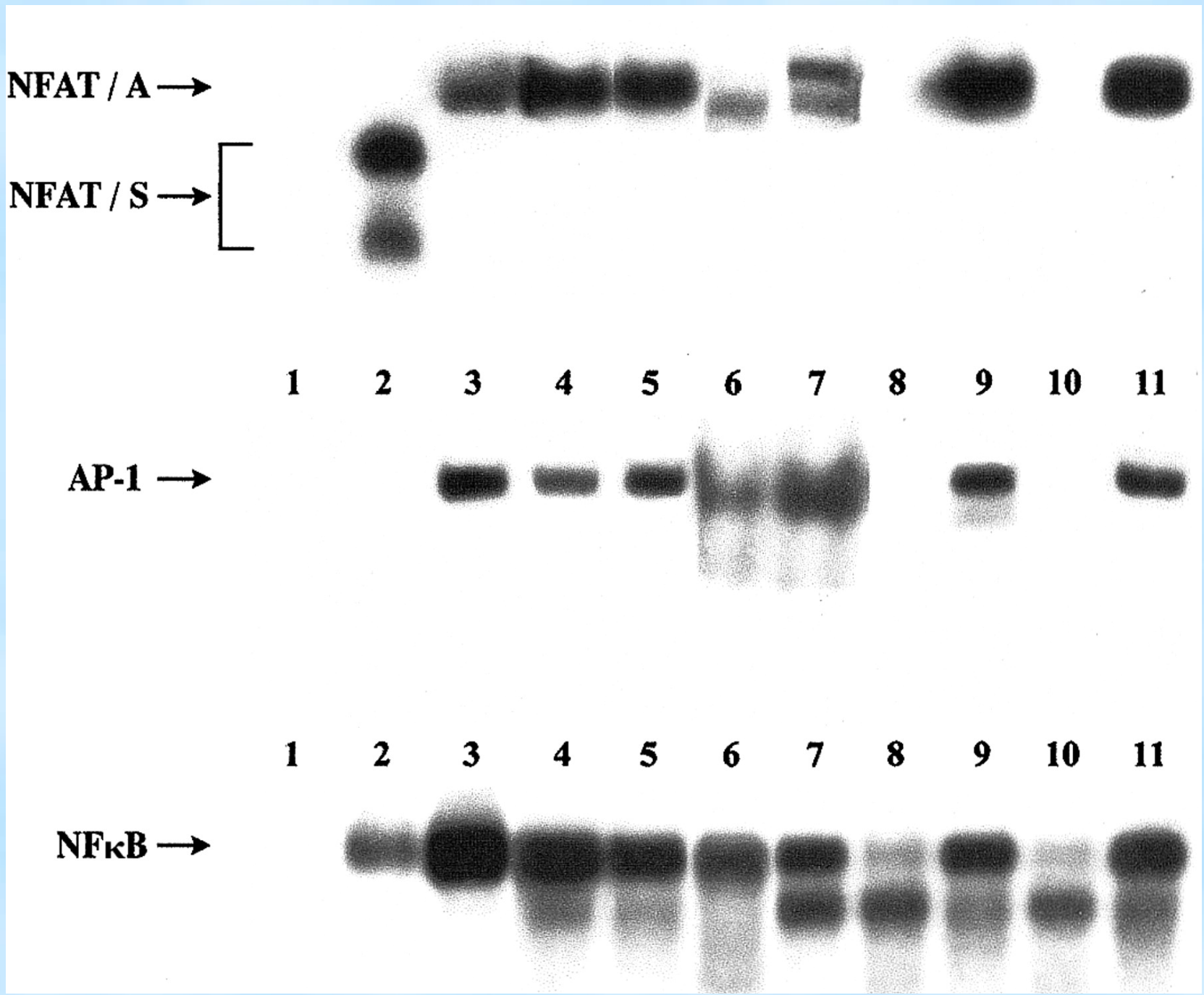


1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

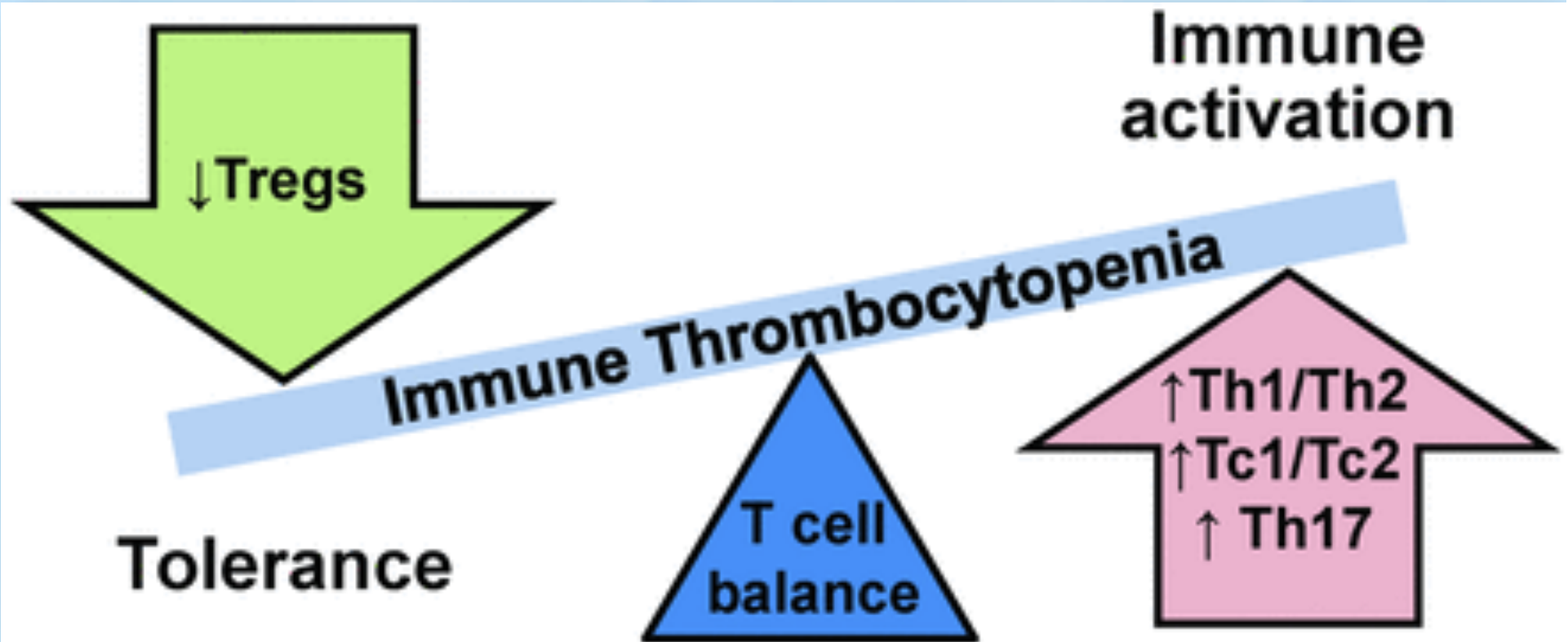
AP-1 →

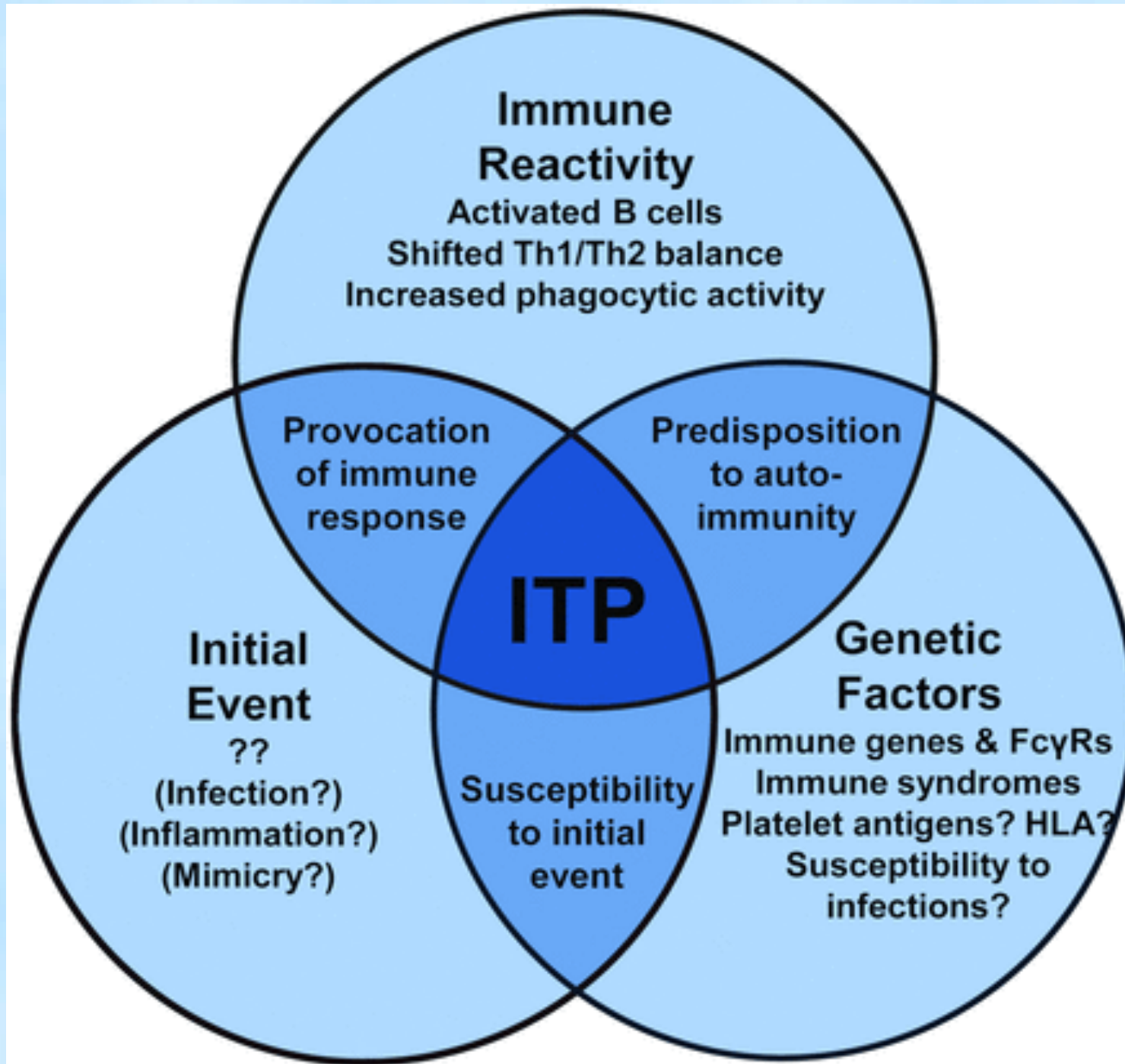
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

NFκB →



[6] Παράλληλα, έχει δειχθεί ότι τα T ρυθμιστικά κύτταρα (Tregs) είναι λιγότερα ή/και δεν λειτουργούν επαρκώς στην ITP.





Θεραπευτικές προσεγγίσεις:

