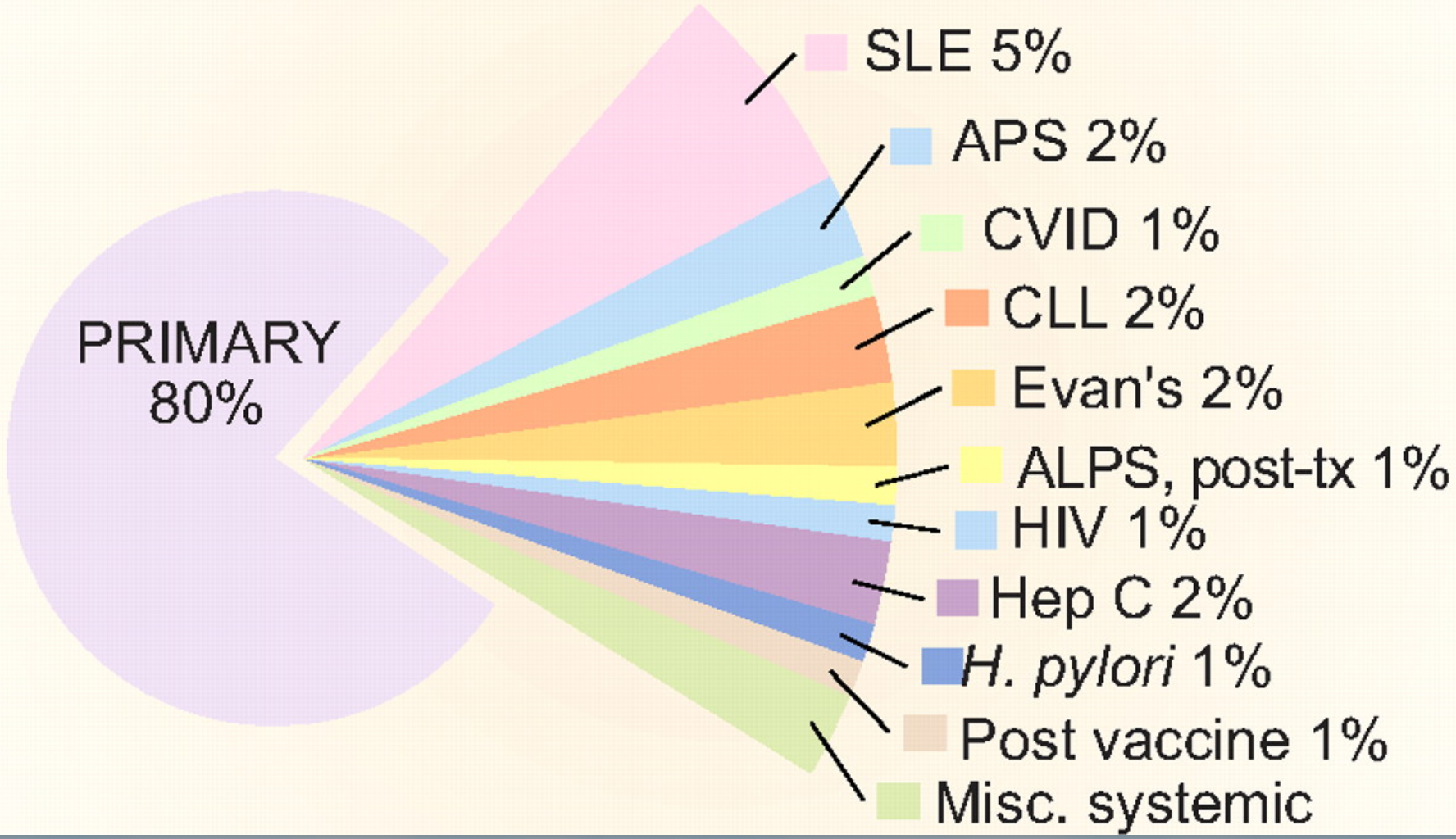
Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα

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

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



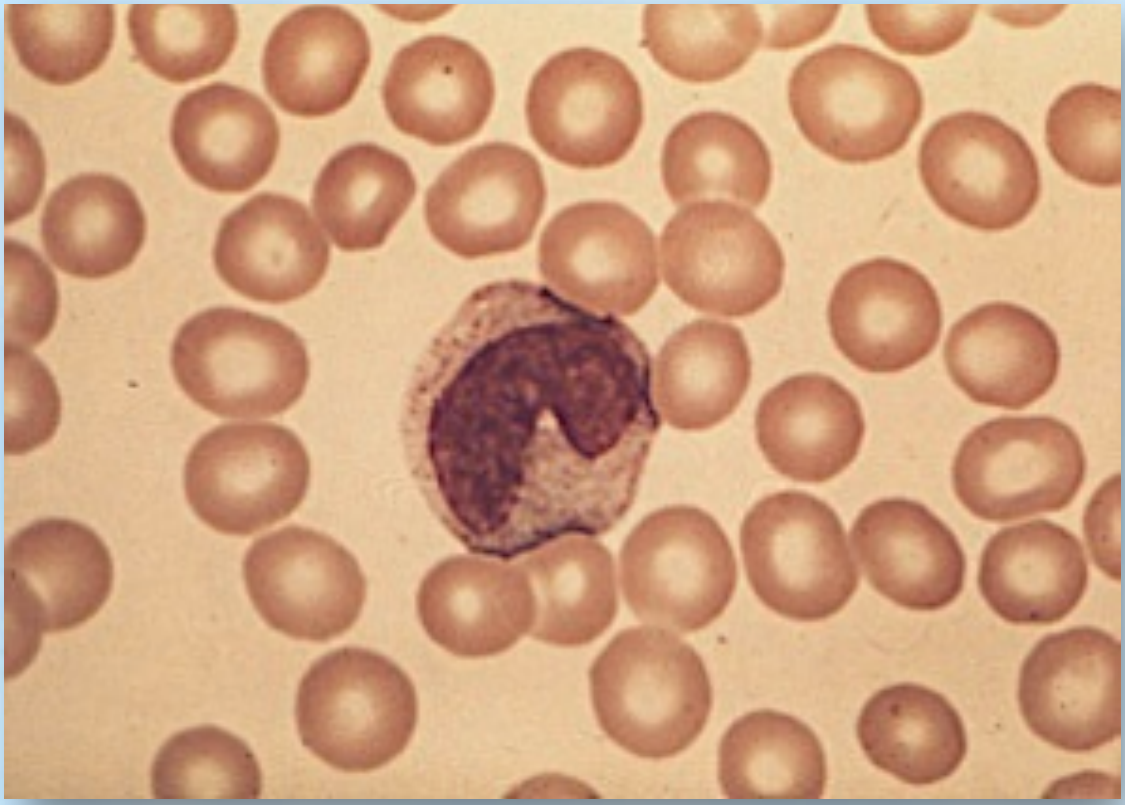
CVID=Common variable immune deficiency (genetic defect)
ALPS=Autoimmune lymphoproliferative syndrome (genetic defect)

Η ITP 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.

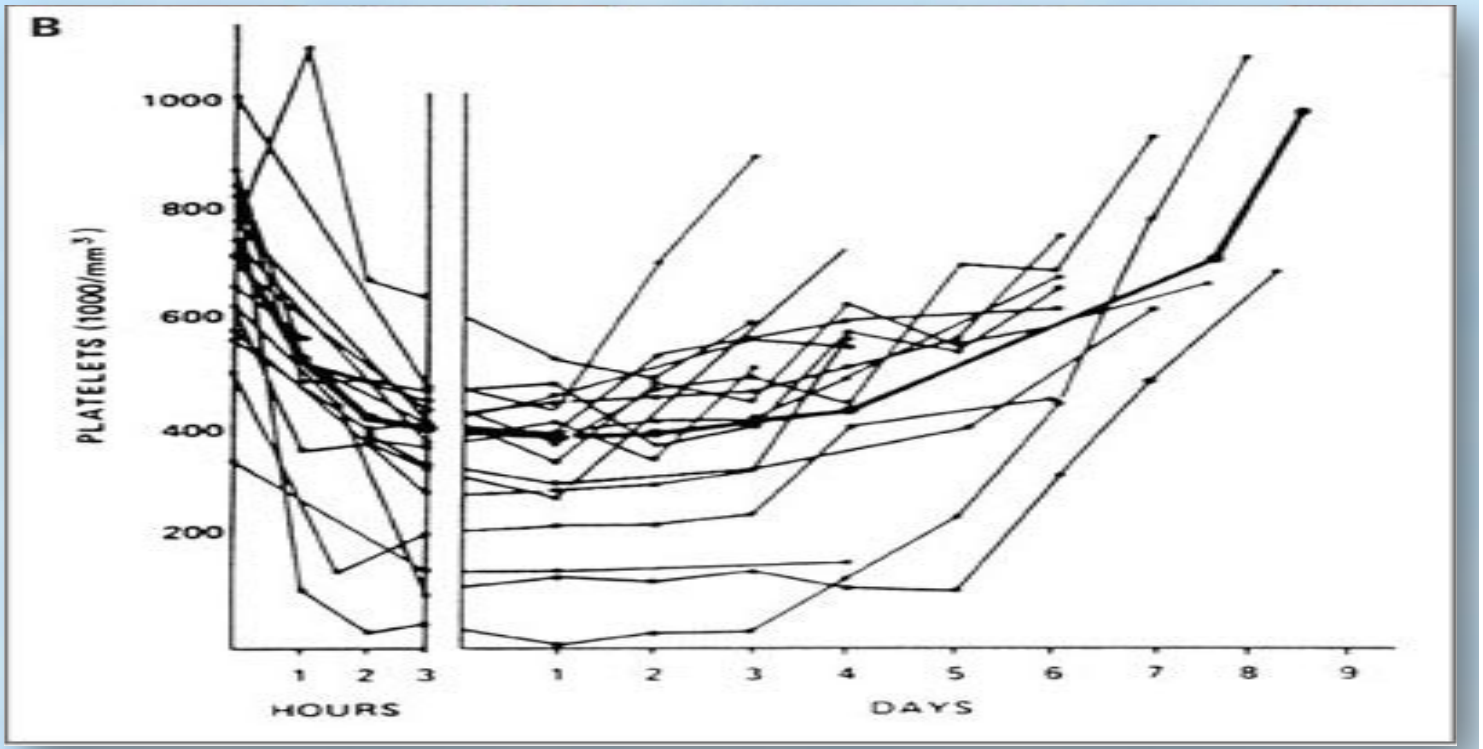
Ταίριαξε του Harrington.

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:

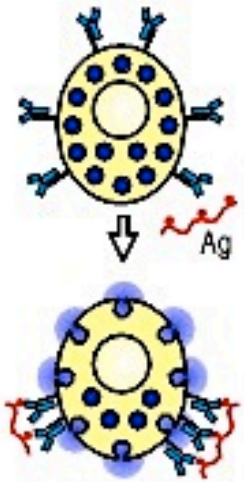
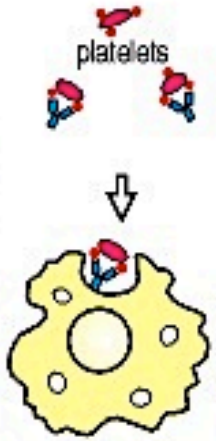
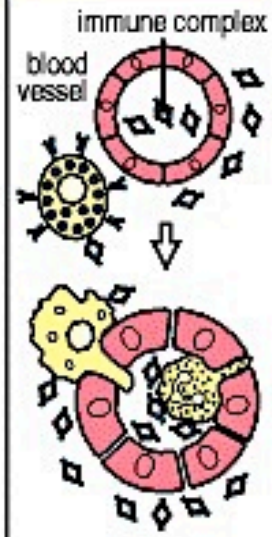
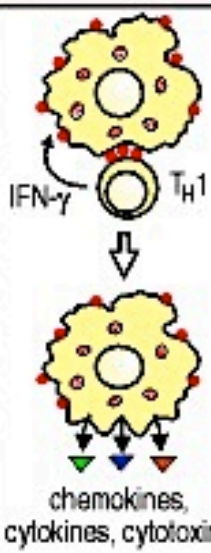
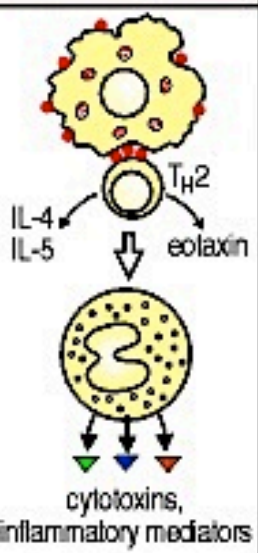
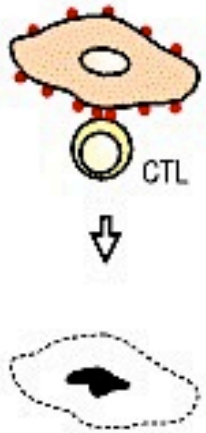


Η εξέταση του μυελού των οστών του Harrington, που λήφθηκε πριν και μετά τη μετάγγιση, δεν παρουσίασε καμία ορατή αλλαγή στα μεγακαρυοκύτταρα, δείχνοντας μια επίδραση όχι στον μυελό αλλά στα κυκλοφορώντα αιμοπετάλια.

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

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

Η ΙΤΡ είναι αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου ΙΙ

	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	T_H1 cells	T_H2 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.

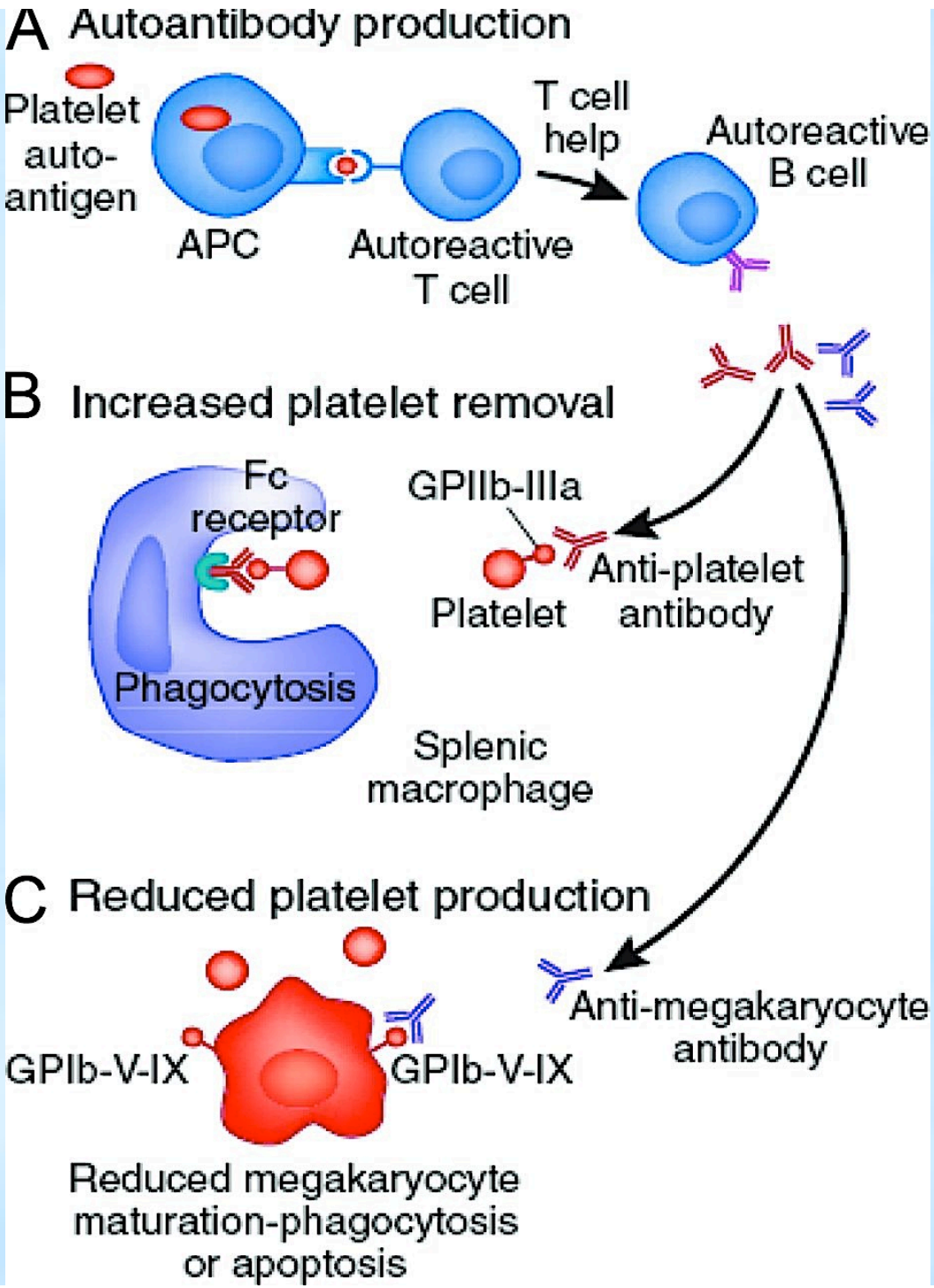
Τα περισσότερα από τα μακρόφαγα και Β κύτταρα που άμεσα ή έμεσα καταστρέφουν τα αιμοπετάλια στην ITP, βρίσκονται κυρίως στον σπλήνα και το ήπαρ.

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.


A Autoantibody production
Platelet auto-antigen
APC
Autoreactive T cell
T cell help
Autoreactive B cell
B Increased platelet removal
Fc receptor
Phagocytosis
GPIIb-IIIa
Platelet
Anti-platelet antibody
Splenic macrophage
C Reduced platelet production
GPIb-V-IX
GPIb-V-IX
Anti-megakaryocyte antibody
Reduced megakaryocyte maturation-phagocytosis or apoptosis

Τώρα ξέρουμε ότι η καταστροφή των αιμοπεταλίων από αντισώματα δεν είναι ο μόνος παθογενετικός μηχανισμός της ITP.

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

[2] Στους ασθενείς με ITP 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 παράγει ικανοποιητικό ποσό θρομβοποιητίνης για να εξοσοροπήσει την καταστροφή των αιμοπεταλίων από τα αντισώματα.

Πεπτίδια μιμητές της θρομβοποιητίνης έχουν δοκιμαστεί 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 B και περφορίνες.

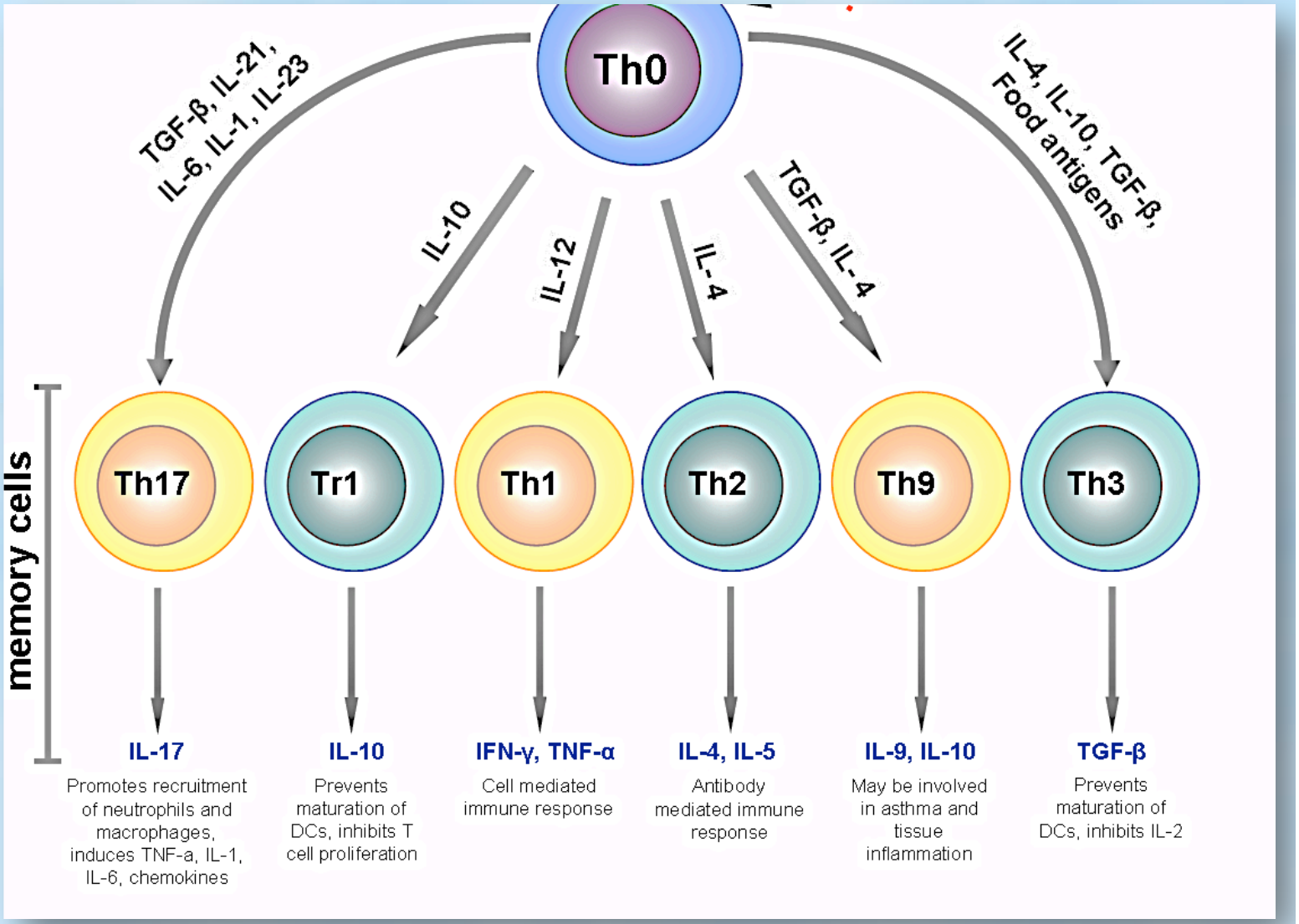
Απόδειξη ότι τα CD8+ T κυτταροτοξικά κύτταρα ευθύνονται για τη καταστροφή των αιμοπεταλίων:

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

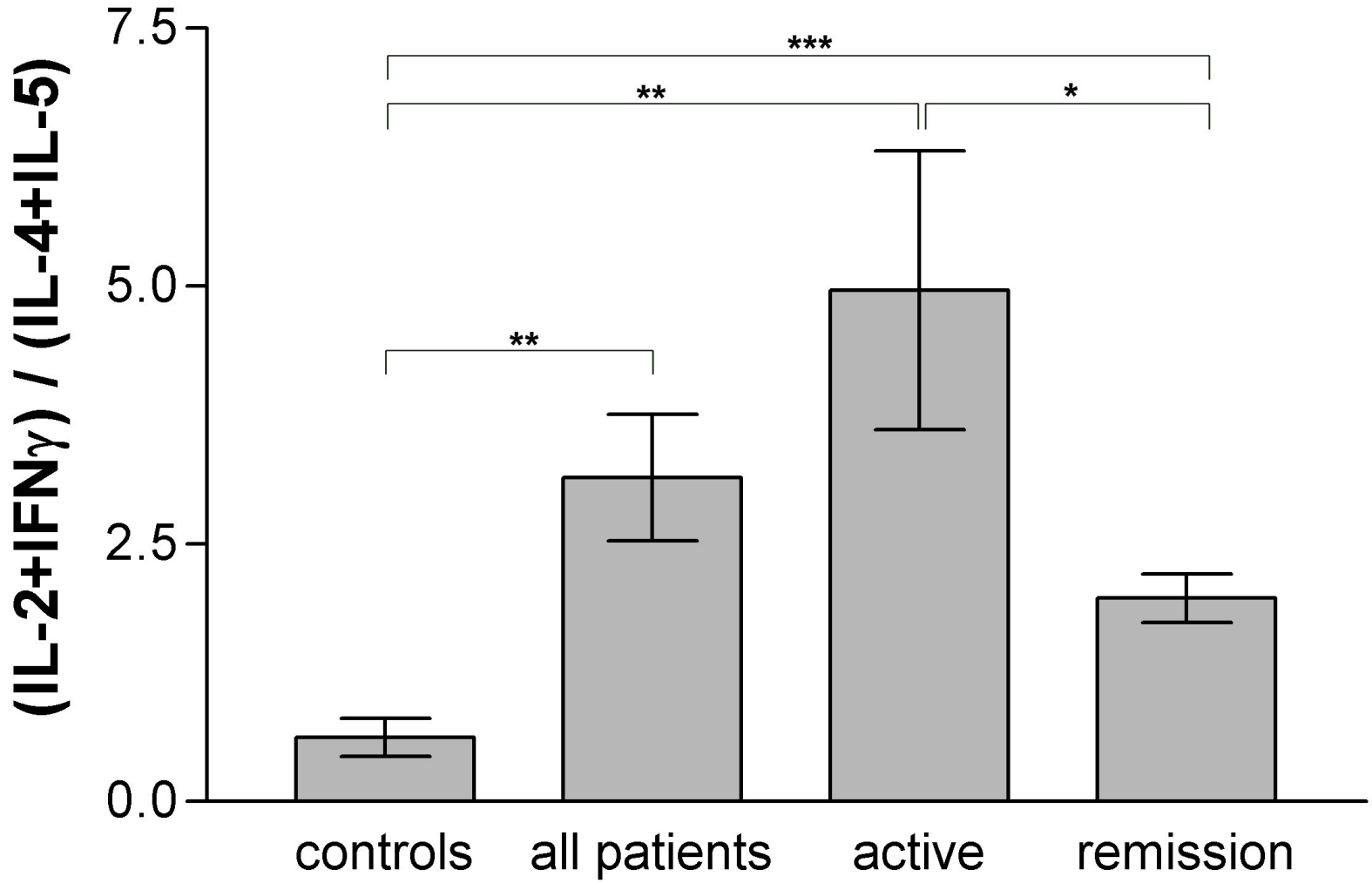
Τα αποτελέσματα δίδονται σαν % απελευθέρωσης χρωστικής ουσίας που εμπεριέχουν τα αιμοπετάλια.

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

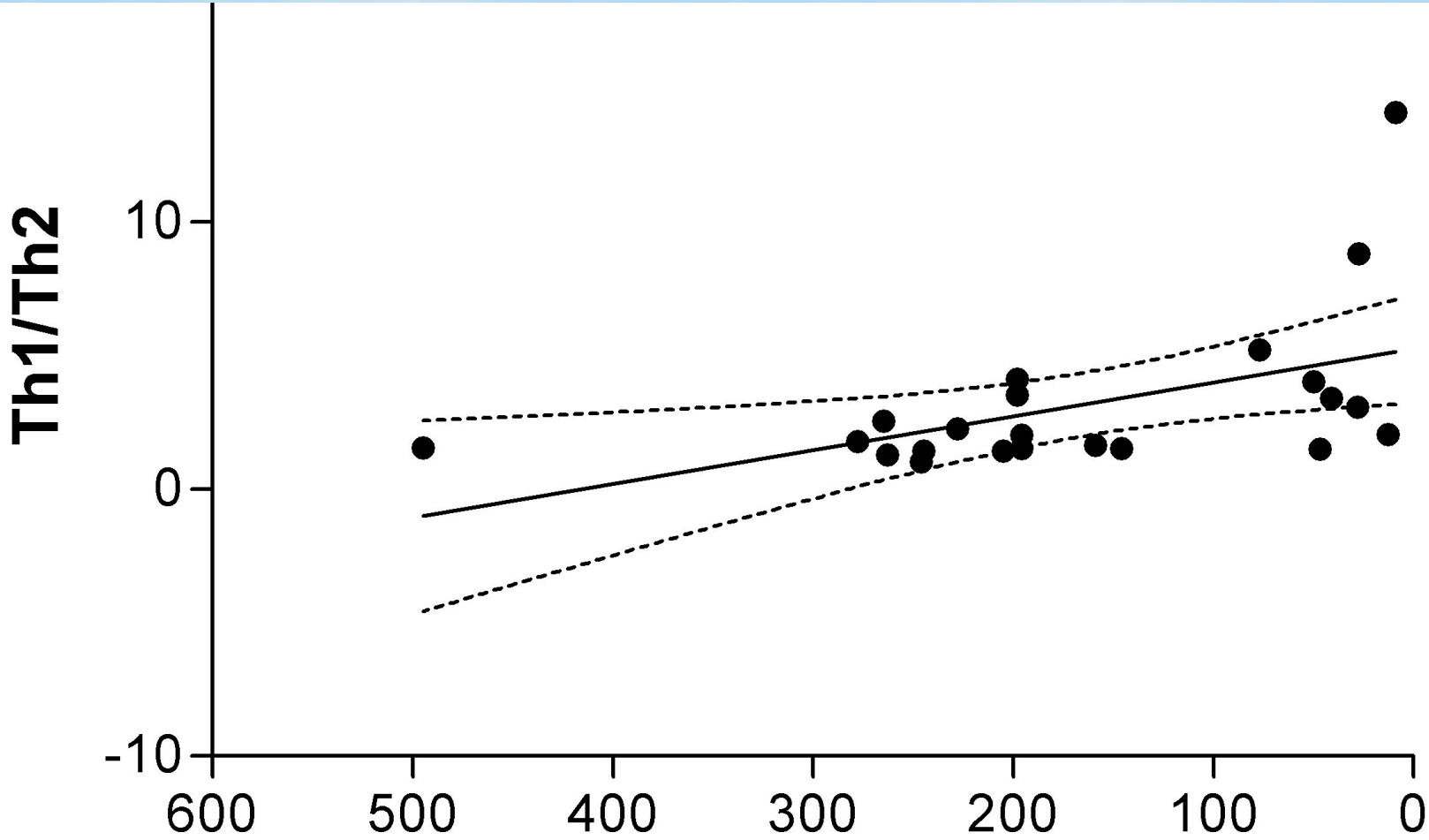
[4] Τα βοηθητικά Τ κύτταρα, κυρίως τύπου Th1, συμμετέχουν στη παθογένεια της ΙΘΠ (κυρίως) μέσω έκκρισης IFN-γ που είναι η πιό καταστροφική κυτταρο-κίνη σε αυτή τη νόσο.



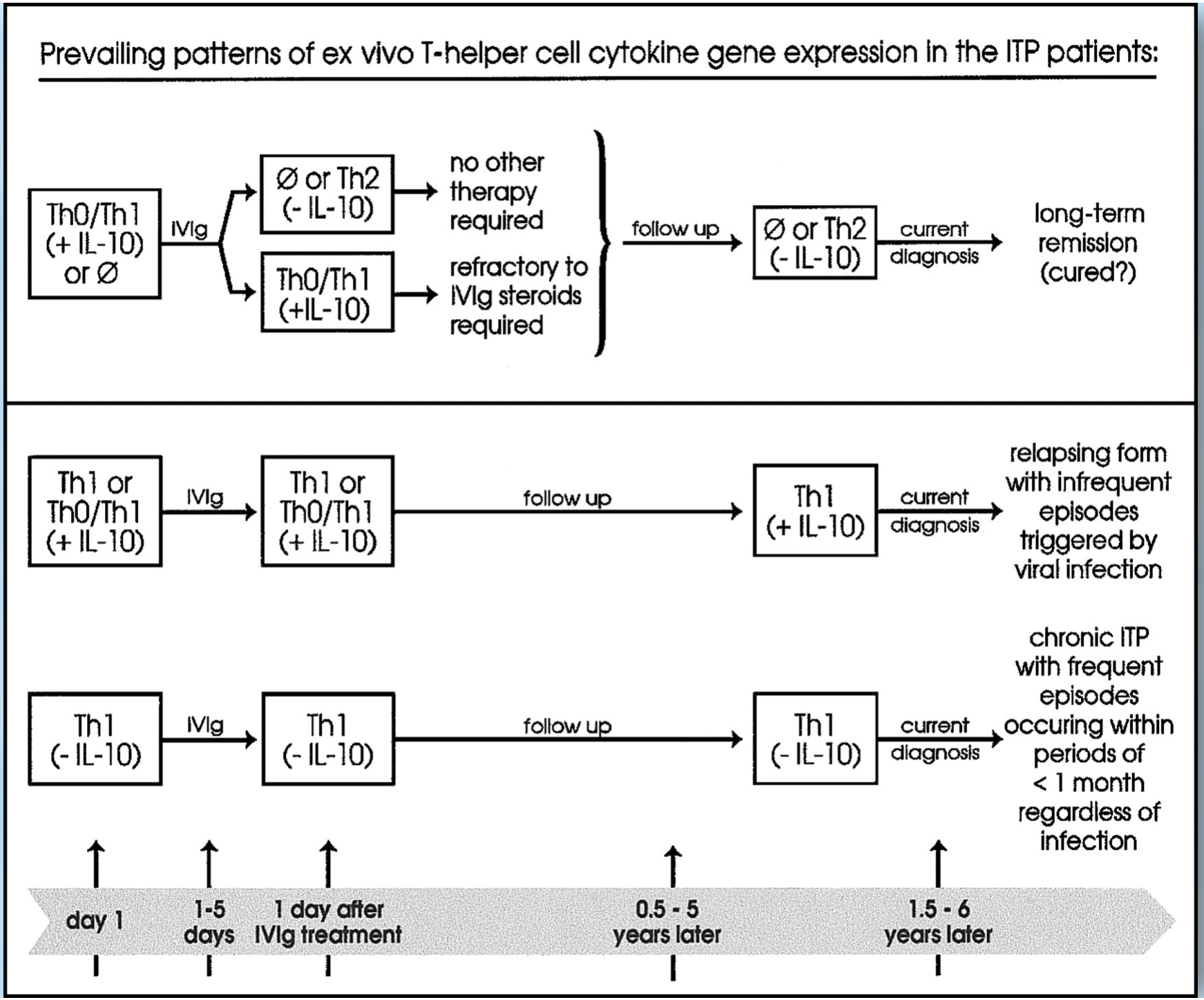
Έχει δειχθεί ότι ο λόγος των Th1/Th2 mRNA αντιστοιχεί με τη φάση της νόσου....



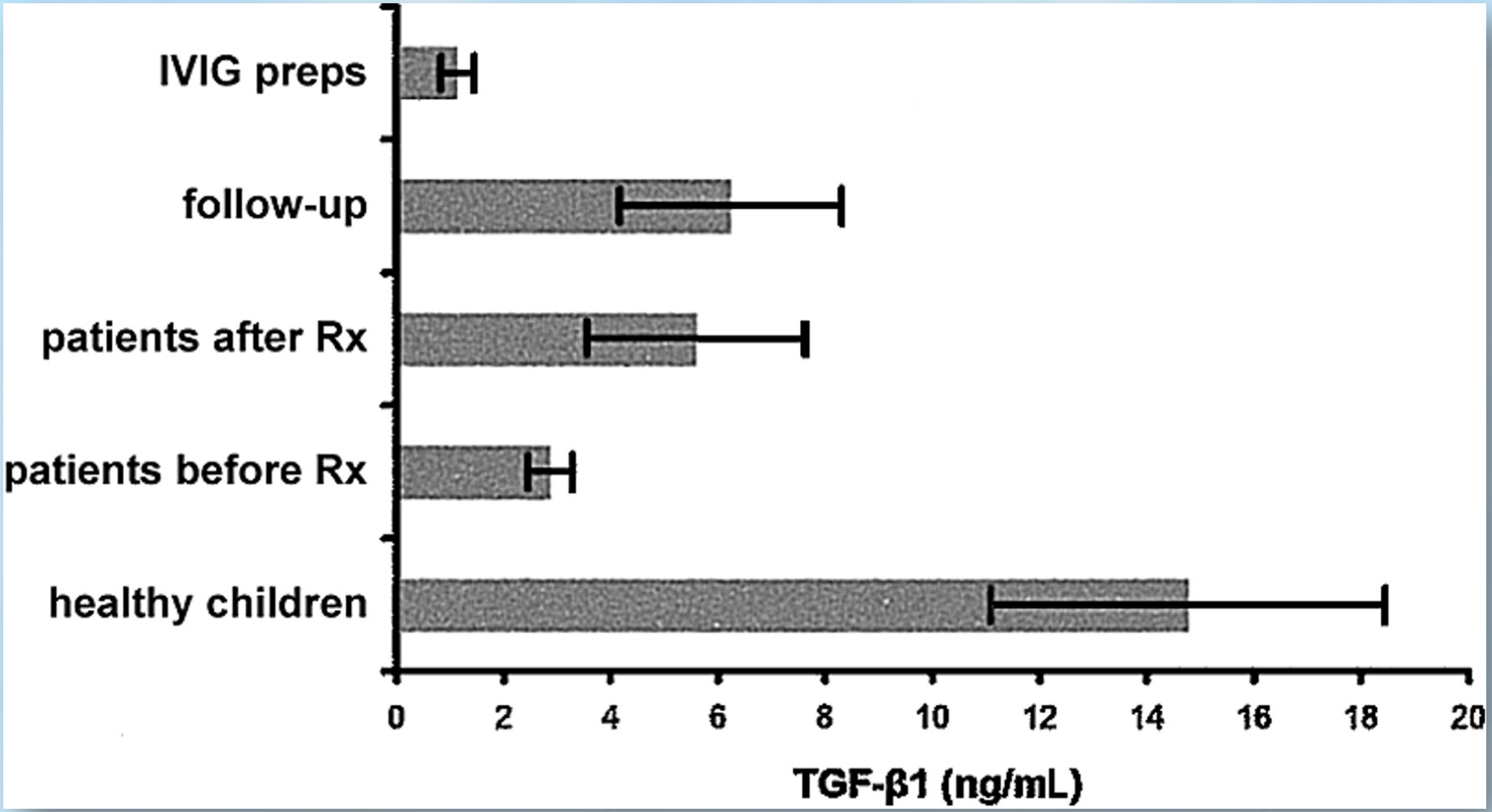
...και αντίστροφα με τον αριθμό αιμοπεταλίων



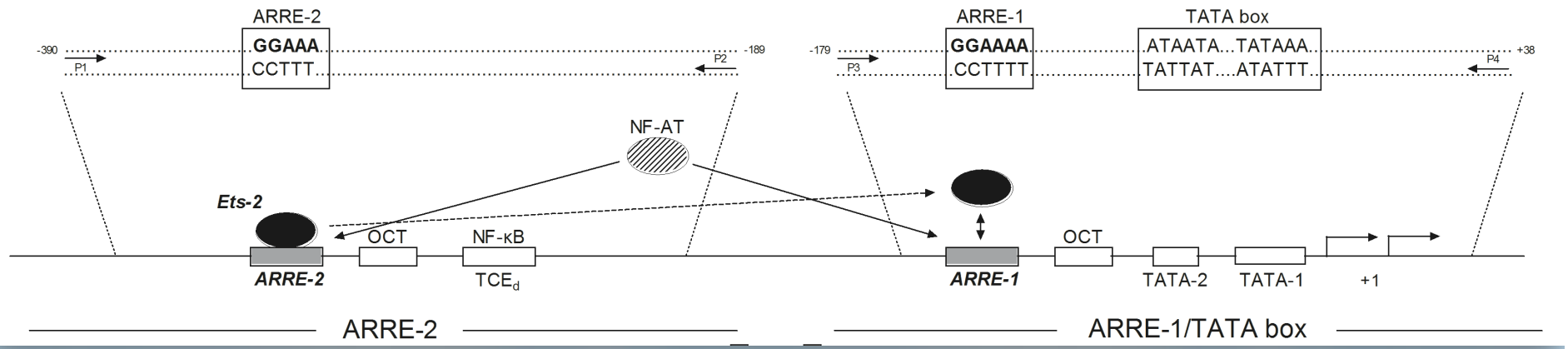
- Στην παιδική ITP, η έκφραση και η ένταση της έκφρασης των γονιδίων των κυτταροκινών στην αρχή της νόσου, καθορίζει την πορεία της νόσου

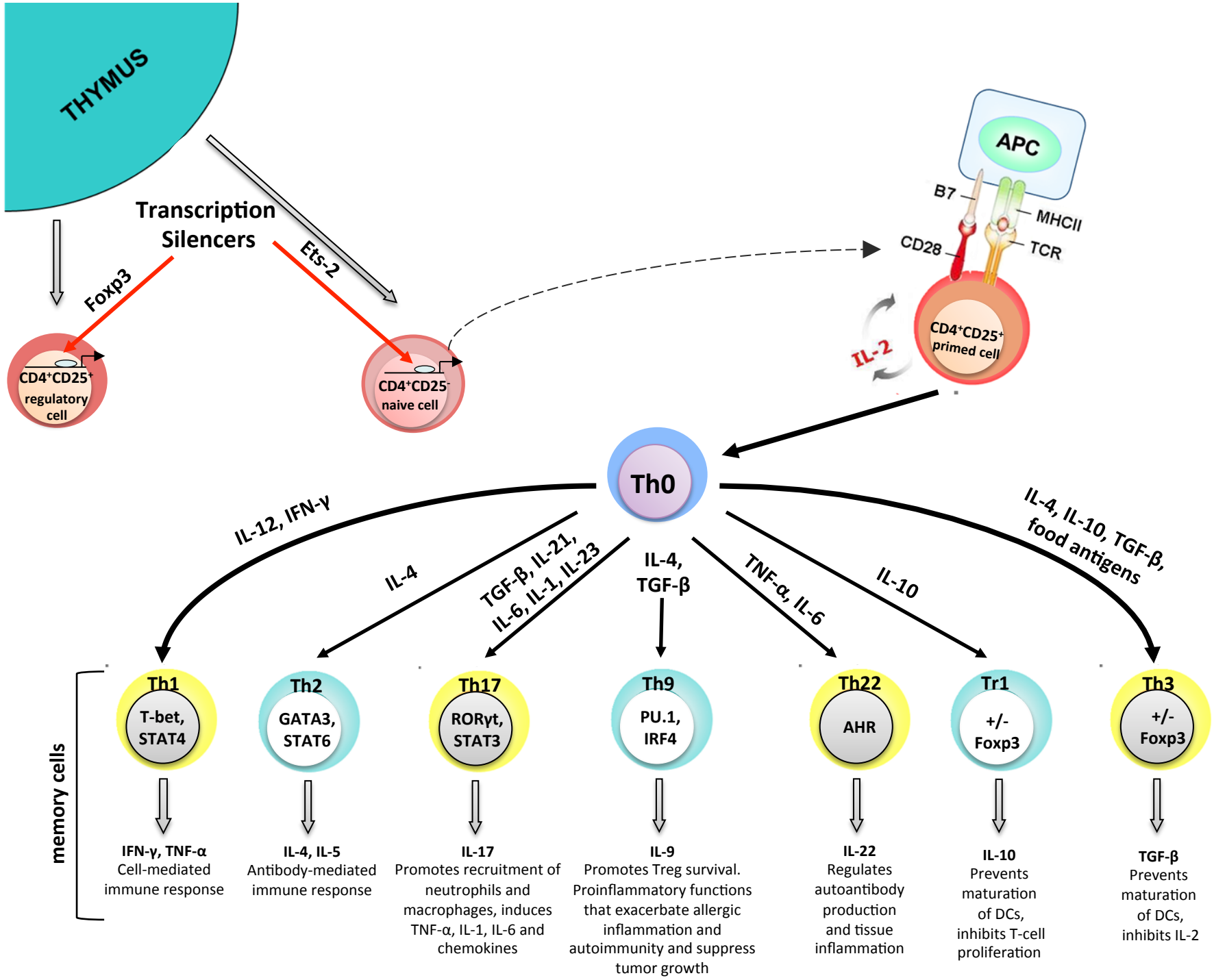

Prevailing patterns of ex vivo T-helper cell cytokine gene expression in the ITP patients:
Th0/Th1 (+ IL-10) or Ø
IVIg
Ø or Th2 (- IL-10)
no other therapy required
Th0/Th1 (+IL-10)
refractory to IVIg steroids required
follow up
Ø or Th2 (- IL-10)
current diagnosis
long-term remission (cured?)
Th1 or Th0/Th1 (+ IL-10)
IVIg
Th1 or Th0/Th1 (+ IL-10)
follow up
Th1 (+ IL-10)
current diagnosis
relapsing form with infrequent episodes triggered by viral infection
Th1 (- IL-10)
IVIg
Th1 (- IL-10)
follow up
Th1 (- IL-10)
current diagnosis
chronic ITP with frequent episodes occuring within periods of < 1 month regardless of infection
day 1
1-5 days
1 day after IVIg treatment
0.5 - 5 years later
1.5 - 6 years later

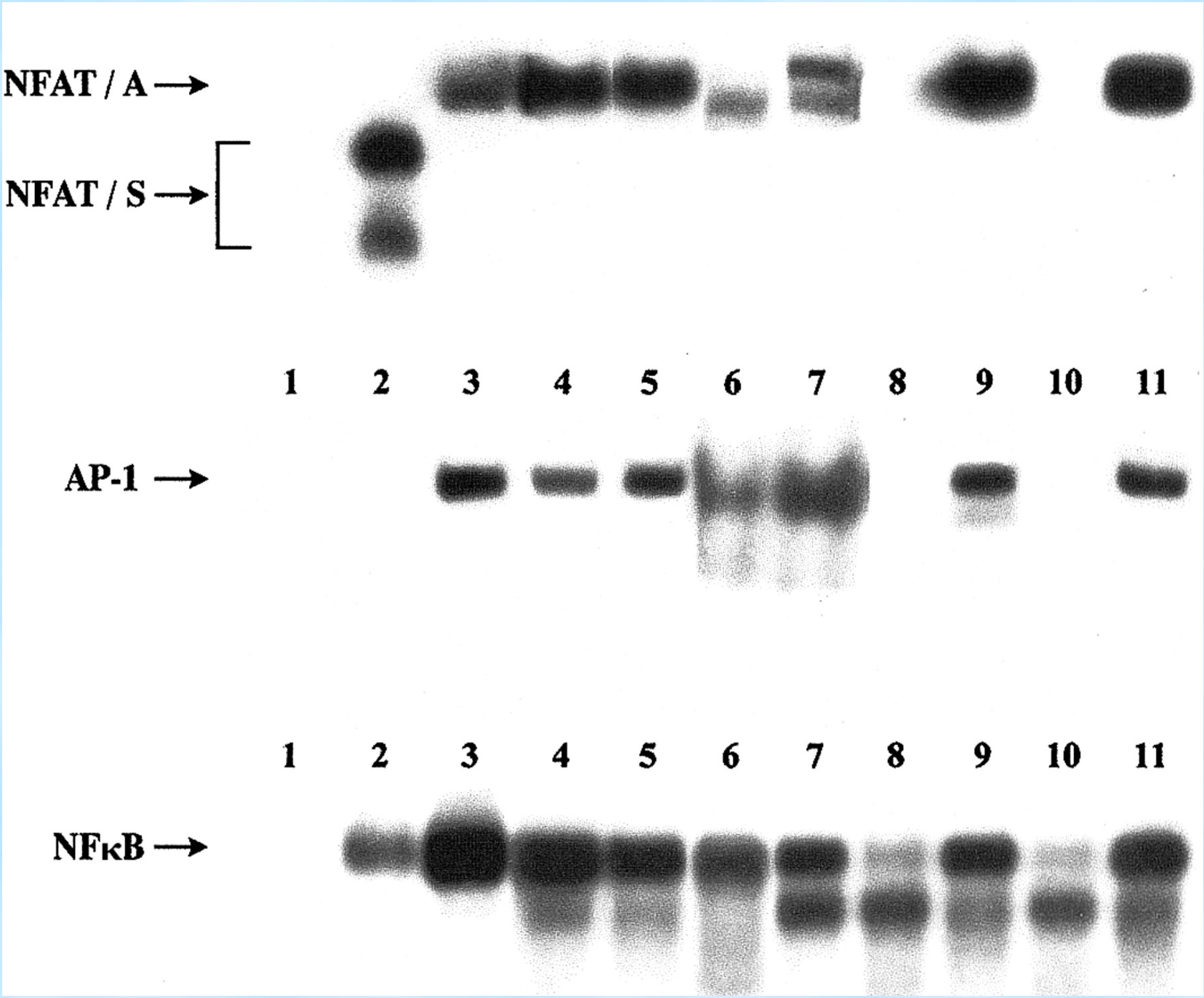
Όπως επίσης και τα επίπεδα του TGF-β1 στο πλάσμα



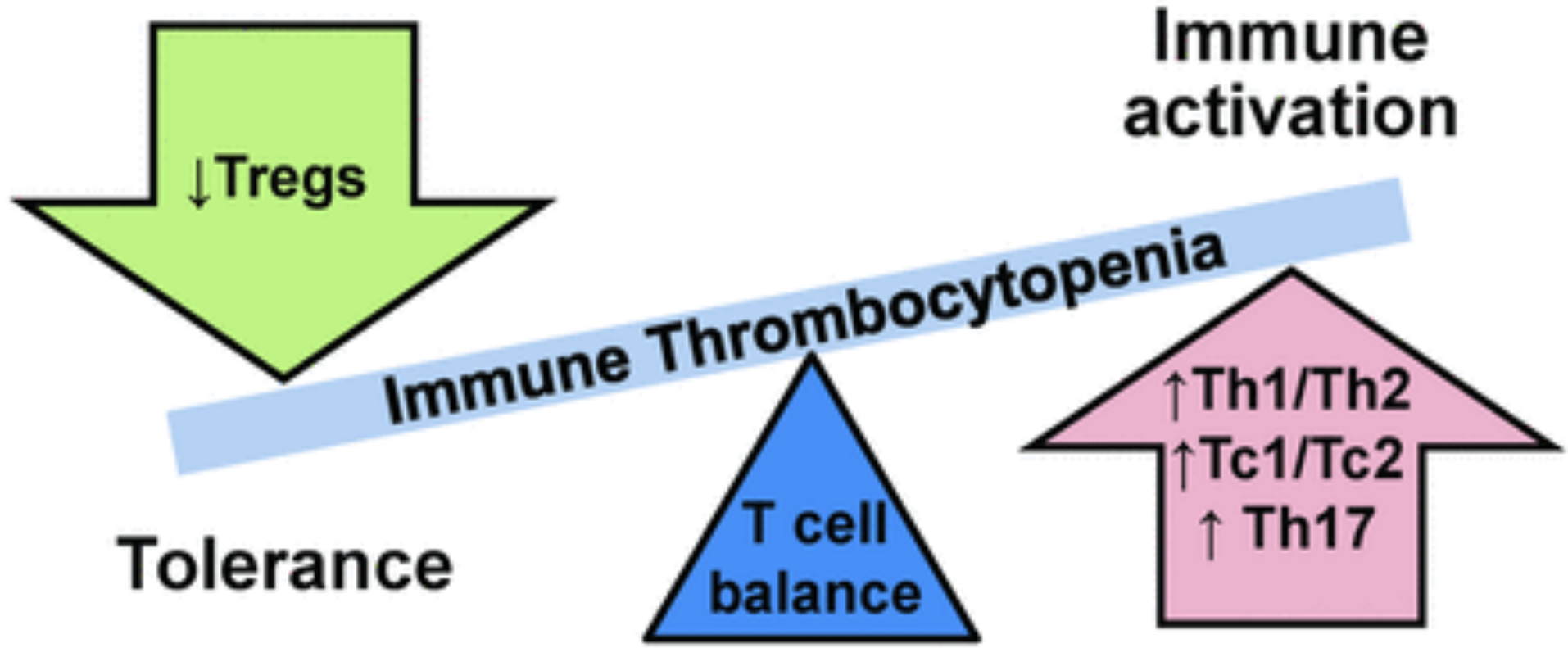
[5] Επίσης, φαίνεται ότι υπάρχει και μοριακή βάση στο επίπεδο μεταγραφικών παραγόντων στην παιδική ITP, δηλαδή ο μεταγραφικός καταστολέας Ets-2 (που προσδένεται στη ARRE-2 περιοχή του υποκινητή του γονιδίου της IL-2 και εμποδίζει την ενεργοποίηση των παρθενικών T βοηθητικών κυττάρων) δεν προσδένεται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

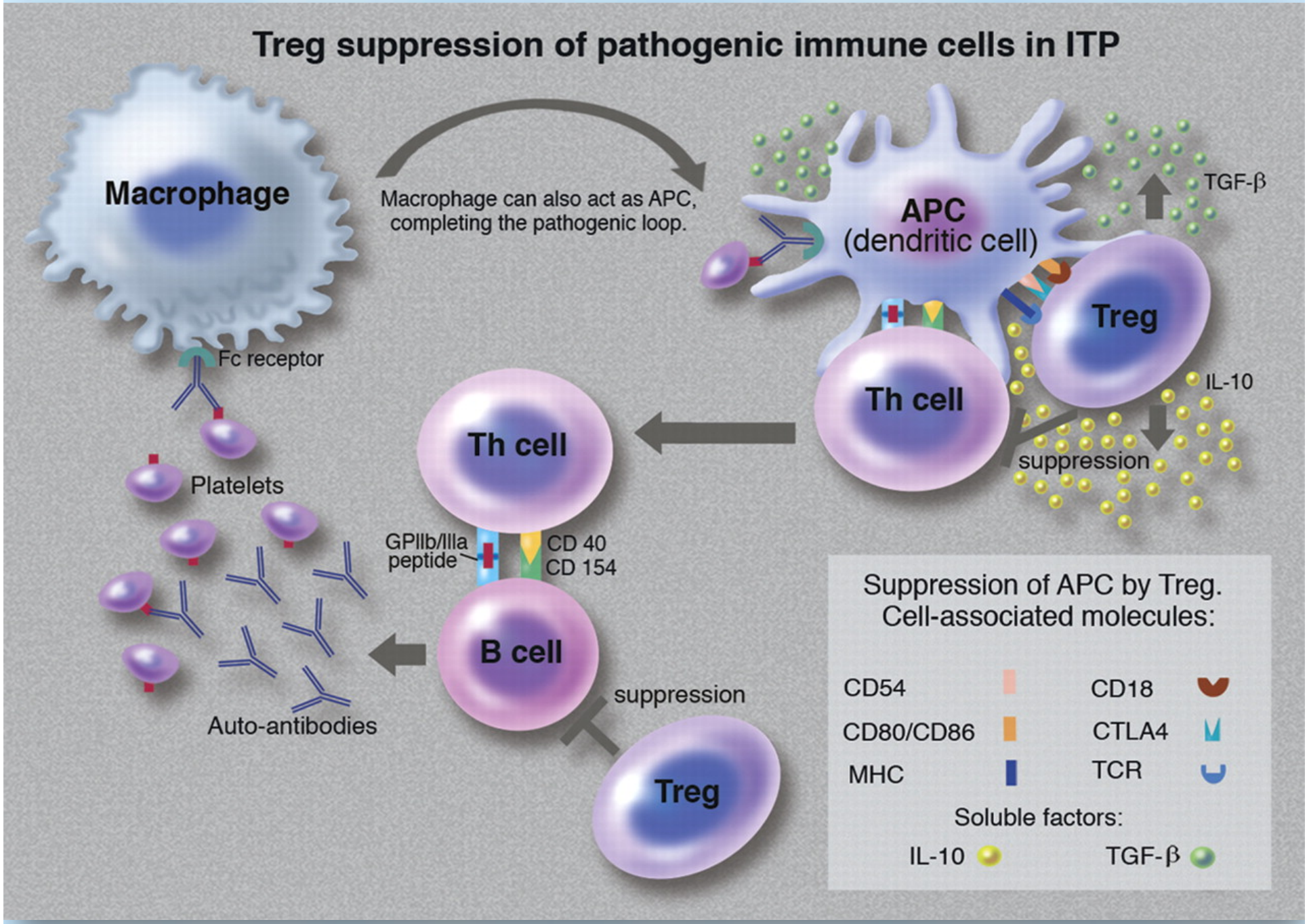



THYMUS
Transcription Silencers
Foxp3
Ets-2
CD4+CD25+ regulatory cell
CD4+CD25- naive cell
APC
B7
MHCII
CD28
TCR
IL-2
CD4+CD25+ primed cell
Th0
IL-12, IFN-γ
IL-4
TGF-β, IL-21, IL-6, IL-1, IL-23
IL-4, TGF-β
TNF-α, IL-6
IL-10
IL-4, IL-10, TGF-β, food antigens
memory cells
Th1
T-bet, STAT4
Th2
GATA3, STAT6
Th17
RORγt, STAT3
Th9
PU.1, IRF4
Th22
AHR
Tr1
+/- Foxp3
Th3
+/- Foxp3
IFN-γ, TNF-α
Cell-mediated immune response
IL-4, IL-5
Antibody-mediated immune response
IL-17
Promotes recruitment of neutrophils and macrophages, induces TNF-α, IL-1, IL-6 and chemokines
IL-9
Promotes Treg survival. Proinflammatory functions that exacerbate allergic inflammation and autoimmunity and suppress tumor growth
IL-22
Regulates autoantibody production and tissue inflammation
IL-10
Prevents maturation of DCs, inhibits T-cell proliferation
TGF-β
Prevents maturation of DCs, inhibits IL-2

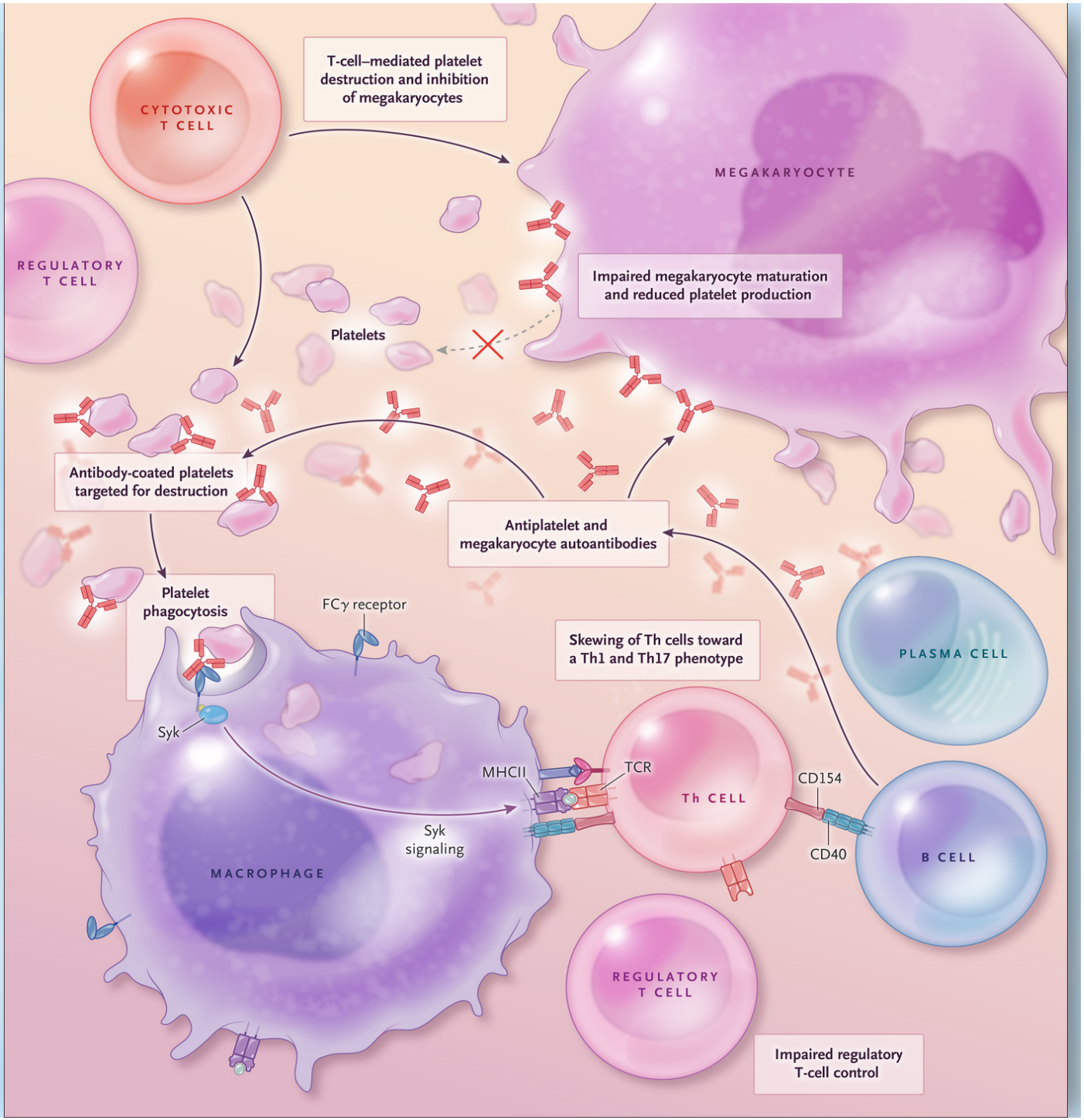

NFAT / A
NFAT / S
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
AP-1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
NFκB

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



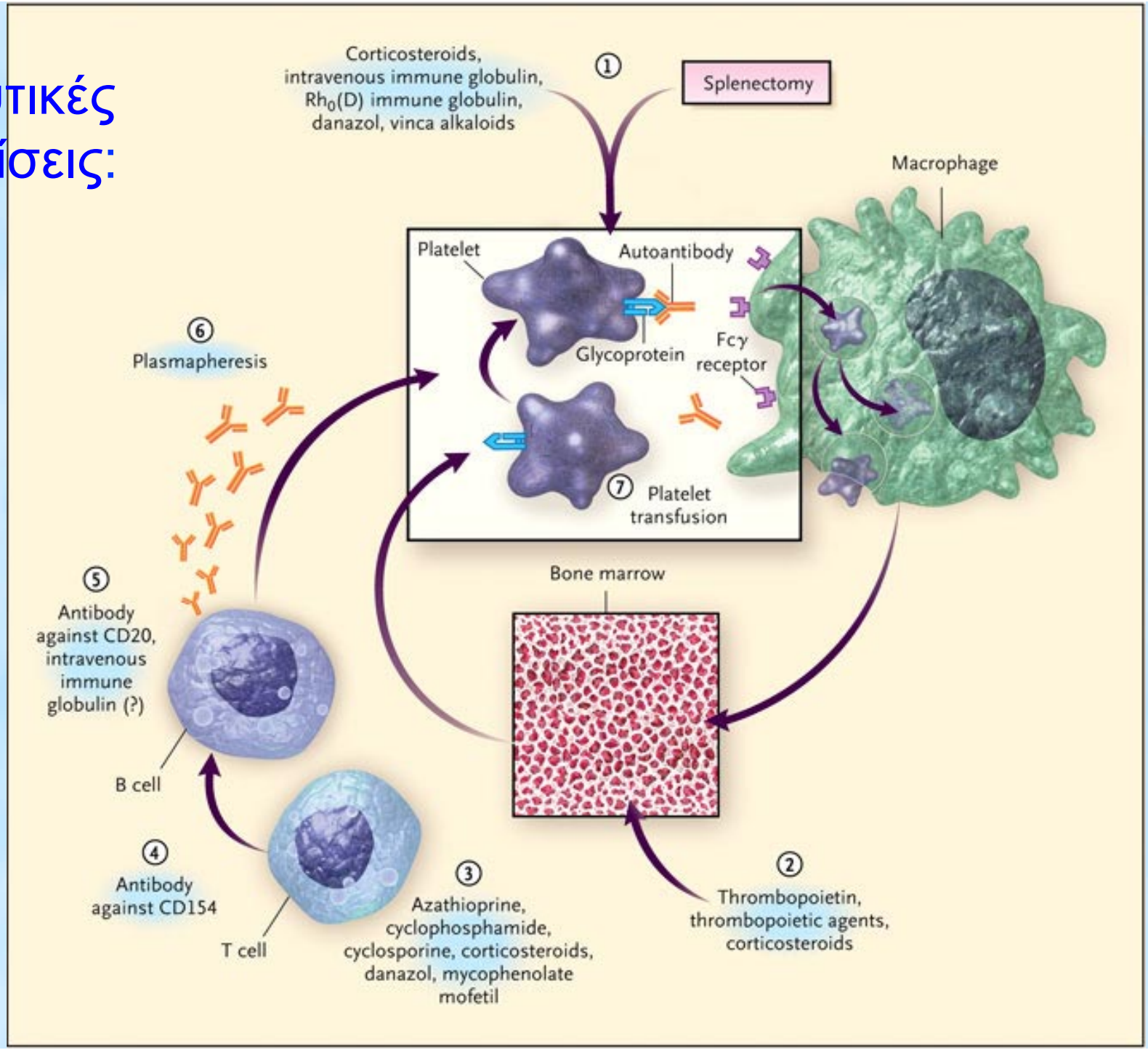

Treg suppression of pathogenic immune cells in ITP
Macrophage
Macrophage can also act as APC, completing the pathogenic loop.
APC (dendritic cell)
TGF-β
Treg
Th cell
IL-10
suppression
Fc receptor
Platelets
Th cell
GPIIb/IIIa peptide
CD 40
CD 154
B cell
Auto-antibodies
suppression
Treg
Suppression of APC by Treg.
Cell-associated molecules:
CD54
CD18
CD80/CD86
CTLA4
MHC
TCR
Soluble factors:
IL-10
TGF-β

Τα πιό πρόσφατα δεδομένα για τη παθοφυσιολογία της ITP:



N Cooper, W Ghanima. N Engl J Med 2019;381:945-55.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις:



CD154 = CD40L