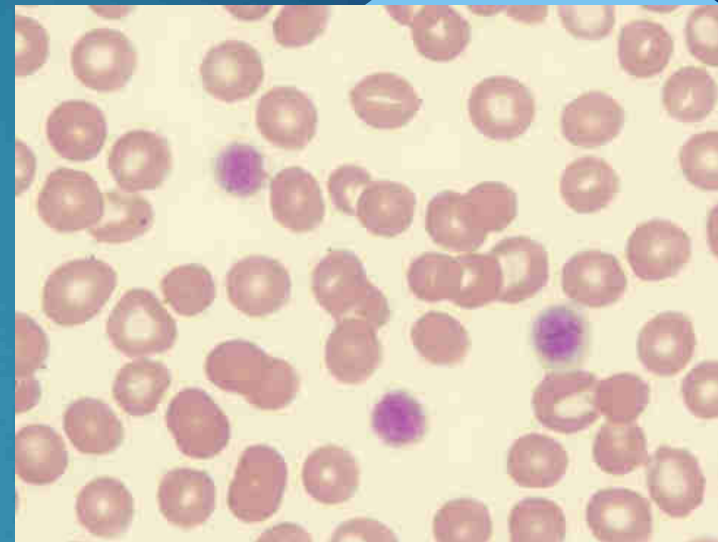


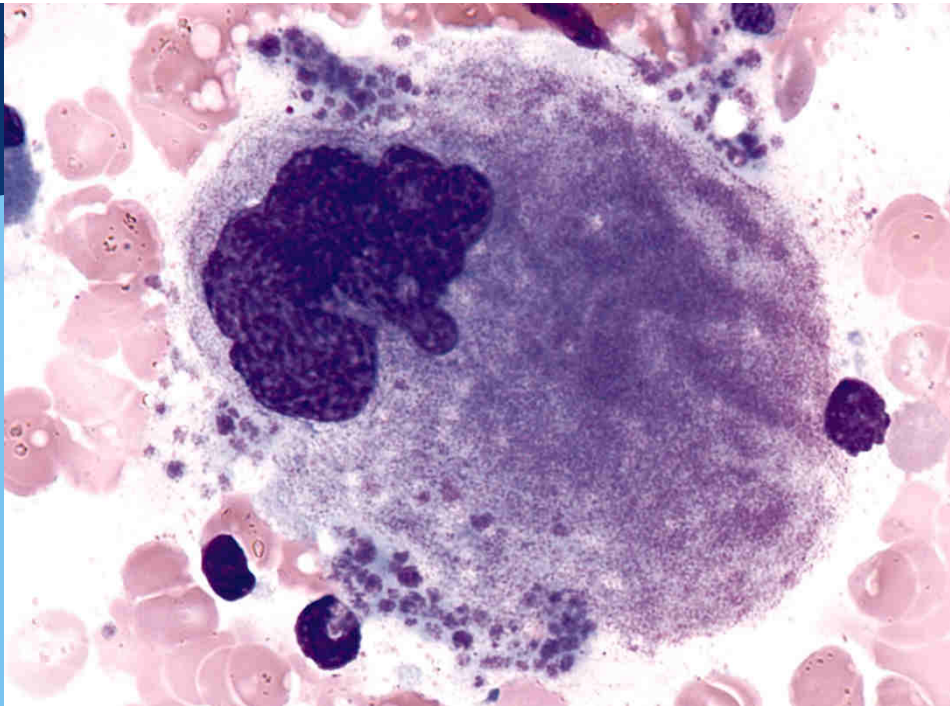


Δρ. Νίκη Βυρίδη MD , Ph.D
Αιματολόγος
Κλινική Βυρίδη
Λέκτορας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Λευκωσίας
St. George's University

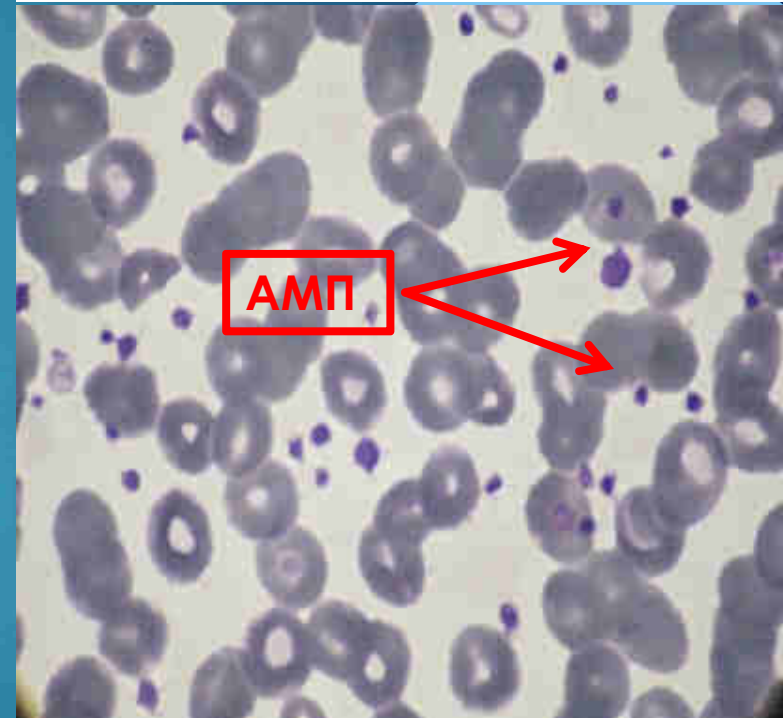
Θρομβοποίηση

2

Μεγακαρυοκύτταρο Μυελού



Αιμοπετάλια ΠΑ 150-400 x 10³/dI



- Τα Αιμοπετάλια παράγονται στο μυελό από τα Μεγακαρυοκύτταρα
- Απύρρηνα κυτταρικά στοιχεία, 150-400 x 10³/dI
- Βασική λειτουργία στην πρωτοπαθή αιμόσταση

Διαταραχές Αιμοπεταλίων

3

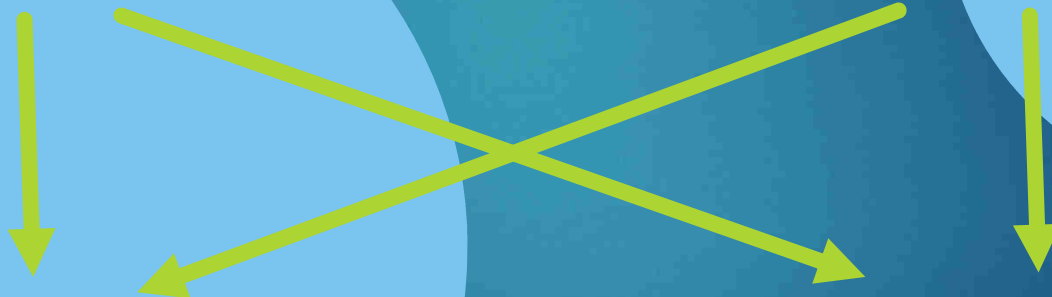
Ποσοτικές

- Θρομβοπενία
- Θρομβοκυττάρωση

Ποιοτικές Λειτουργικές διαταραχές

Κληρονομικές

Επίκτητες



Ορισμός Θρομβοπενίας

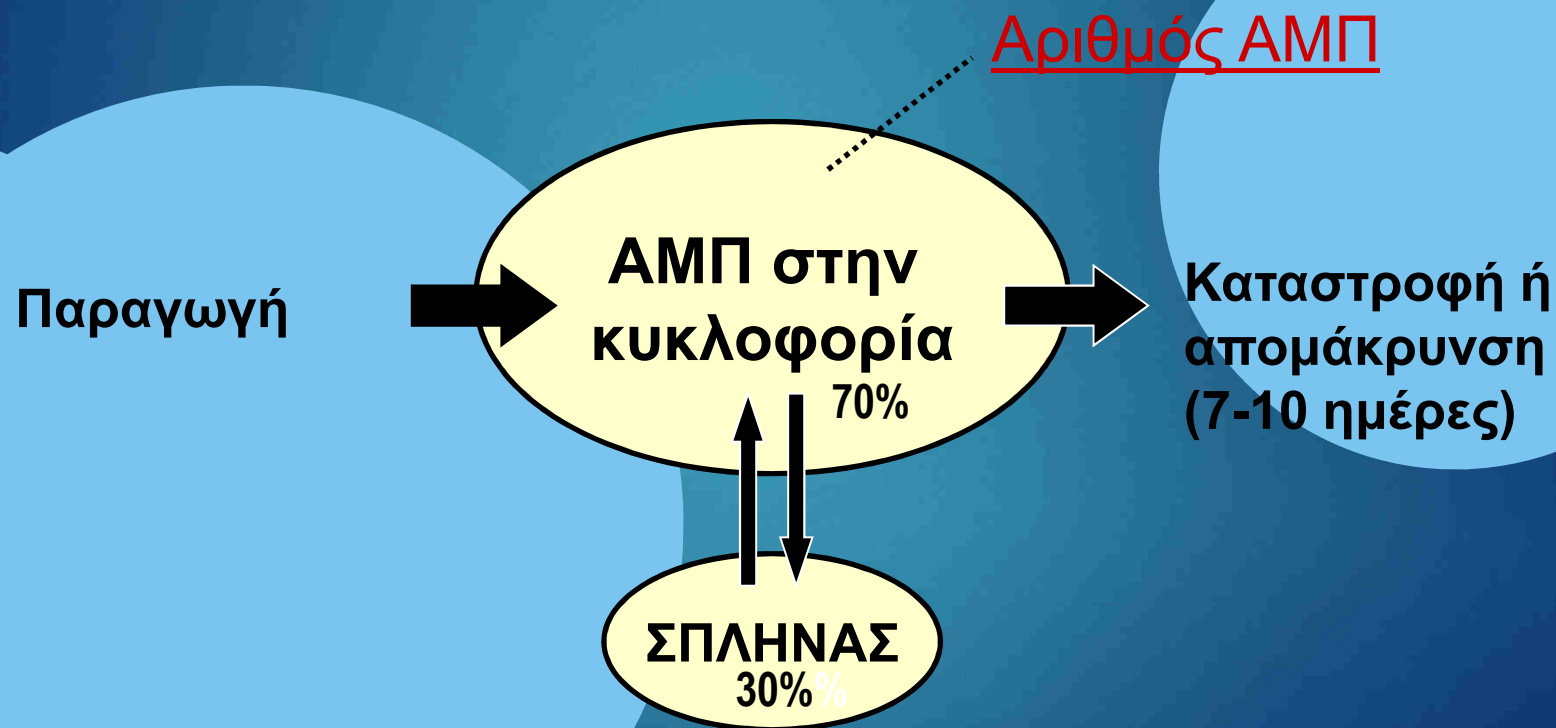
- ▶ Φυσιολογική τιμή ΑΜΠ: $150 - 400 \times 10^9/L$
- ▶ Θρομβοπενία είναι η ελάττωση των $ΑΜΠ < 150 \times 10^9/L$
- ▶ $ΑΜΠ: 100 - 150 \times 10^9/L$ εάν παραμένουν σταθερά > 6 μήνες δεν συνεπάγεται υποχρεωτικά νόσο
(Stasi et al PLoS 2006;3:024)
- ▶ Μόνο το 6,9% των ασθενών αυτών θα παρουσιάσουν $ΑΜΠ < 100 \times 10^9/L$ τα επόμενα 10 χρόνια (Fredericksen H, Blood 1999 94:909-913)
- ▶ $ΑΜΠ < 100 \times 10^9/L$ θεωρείται παθολογική κατάσταση
(IWG Blood 2009 113:2386)

Η Θρομβοπενία είναι αποτέλεσμα 3 μηχανισμών :

- ▶ Ελαττωμένης παραγωγής
- ▶ Αυξημένης καταστροφής
- ▶ Παθολογικής κατανομής/εγκλωβισμός

Κυκλοφορία Αιμοπεταλίων: Είσοδος, έξοδος & ανακατανομή

6



Dr. Roberto Stasi

Συμπτώματα Θρομβοπενίας

7

➤ Αιμορραγία από τους βλεννογόνους

- Ουλορραγία
- Ρινορραγία
- Μηνομητρορραγία



➤ Αιμορραγία ΚΝΣ



➤ Αιμορραγία στο δέρμα

- Πετέχειες < 3mm
 - Δεν εξαφανίζονται με την πίεση (Δ.Δ. αιμαγγειώματα)
 - Δεν ψηλαφώνται (Δ.Δ. αγγειίτιδες)
- Πορφύρα 3-10 mm
- Εκχύμωση > 1 cm



➤ Συνήθως δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας εάν τα ΑΜΠ είναι $>50 \times 10^9/L$

➤ Αυξημένος κίνδυνος σοβαράς & αυτόματης αιμορραγίας όταν τα ΑΜΠ είναι $<10-20 \times 10^9/L$

Ταξινόμηση Θρομβοπενίας ΘΠ

8

Κεντρικού τύπου

Περιφερικού τύπου

Ελαττωμένη Παραγωγή

Διήθηση του μυελού

Αυξημένη καταστροφή

Εγκλωβισμός

Γενετικές διαταραχές

- Bernard Soulier
- Shwachman-Diamond
- Αμεγακαρυοκυτταρική ΘΠ

Λευχαιμία
Λέμφωμα

Επίκτητες διαταραχές

- Έλλειψη Βιταμ. B12
- Ιώσεις HIV, HCV, EBV
- Ακτινοβολία
- Φάρμακα
- Αλκοόλ
- ΜΔΣ

Άνοσες αιτίες

Σπληνομεγαλία
Υπερσπληνισμός

Αιμοαραιώση

Μη άνοσες αιτίες

Φάρμακα

Αλλοάνοσες

Αυτοάνοσες

Ηπαρίνη HIT
ΜΣΑΦ
Αντιβιοτικά

Νεογνική ΘΠ
Μεταμεταγγισιακή

ΙΘΠ
ΔΘΠ (ΣΕΛ)

ΔΕΠ / DIC
ΘΘΠ / TTP
ΑΟΣ / HUS

Αξιολόγηση θρομβοπενικού ασθενούς

9

Ατομικό και οικογενειακό Ιστορικό

Ηλικία, Φύλο
συνοδά νοσήματα

Νοσηλευόμενος
ή τυχαίο εύρημα

Ίωση?

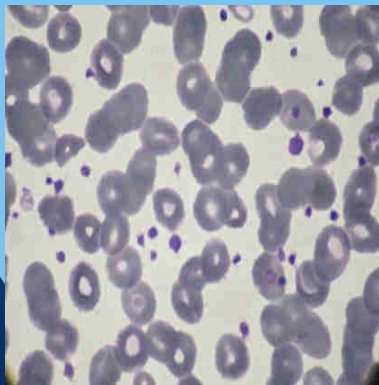
Υπό Φαρμακευτική αγωγή?
ΜΣΑΦ, Ηπαρίνη

Τρόπος αιμορραγίας
Αυτόματη ή
Μετά από τραύμα

Τύπος αιμορραγίας,
δέρμα, βλεννογόνοι,
αίμαρθρο

Εγκυμοσύνη
Θρομβοπενία κύησης

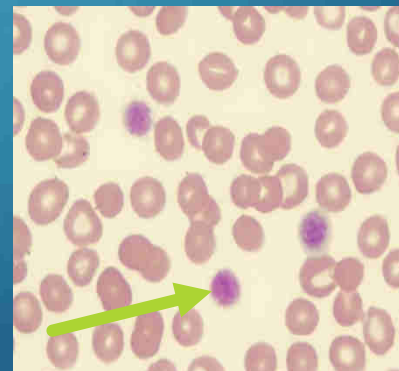
- Αποκλεισμός ψευδοθρομβοπενίας
- Προσδιορισμός εμπλοκής και άλλων κυτταρικών σειρών του αίματος



Φυσιολογικά



Ψευδοθρομβοπενία



Bernard Soulier



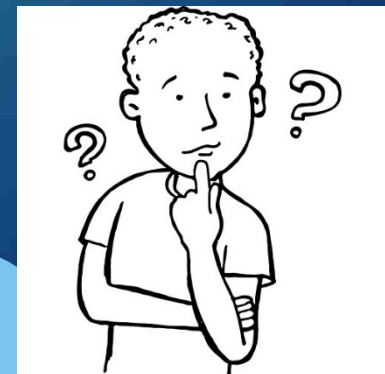
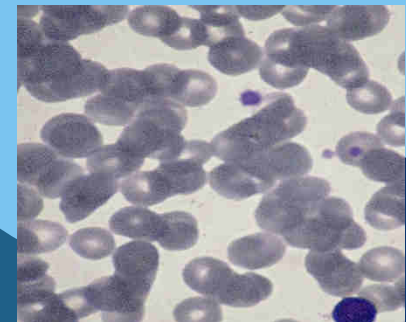
Μυελοδυσπλαστικό Σ.

Θρομβοπενία

10

- ▶ Μαρία, νεαρή φοιτήτρια ηλικίας 20 ετών
- ▶ Την προηγούμενη ημέρα παρατήρησε εμφάνιση
 - ▶ μικρών στικτών αιμορραγιών στο δέρμα και
 - ▶ μώλωπες οι οποίοι εμφανίζονται αυτόματα και όχι μετά από κτύπημα.
- ▶ Δεν λαμβάνει κανένα φάρμακο.
- ▶ Δεν υπάρχει ιστορικό ιογενούς λοίμωξης.
- ▶ Δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό θρομβοπενίας
- ▶ Hb:12.4 g/dl, WBC 6,300/μl, N:60%,L:35%,M:5%
PTLs: 6.000/μl (RF:150.000 – 400.000/ μl)

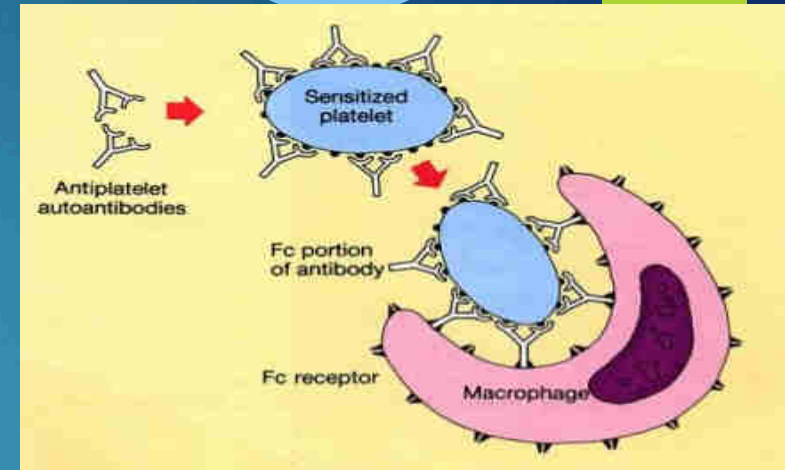
Ποια είναι η πιθανότερη διάγνωση?



Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα ή Immune Thrombocytopenic Purpura

11

- ▶ Παράγονται **αυτό-αντισώματα** εναντίον των **αιμοπεταλίων**
- ▶ Τα αιμοπετάλια αυτά καταστρέφονται από τα μακροφάγα στον σπλήνα.
- ▶ **Οξεία ΙΘΠ**
 - ▶ Εμφανίζεται κατεξοχήν στα **παιδιά** μετά
 - ▶ ιογενείς λοιμώξεις ή
 - ▶ Ανοσοποίηση (εμβολιασμό)
 - ▶ Θεραπεύεται από μόνη της μέσα σε λίγες εβδομάδες από την έναρξη της νόσου
- ▶ **Χρόνια ΙΘΠ:**
 - ▶ Εμφανίζεται στους **ενήλικες**, περισσότερο στις γυναίκες.
 - ▶ Είναι **πρωτοπαθής** ή **δευτεροπαθής** (ΣΕΛ).
 - ▶ Ως IgG αντισώματα διαπερνούν τον πλακούντα → μικρής διάρκειας Θρομβοπενία στο νεογνό
 - ▶ Συνήθη συμπτώματα είναι οι
 - ▶ πετέχειες και οι εκχυμώσεις του δέρματος και
 - ▶ ελαφρές αιμορραγίες από βλεννογόνους (ουλορραγίες και ρινορραγίες)



Θεραπεία:

- ▶ Συνήθως 40% των ασθενών ανταποκρίνεται στην θεραπεία με **κορτιζόνη** χωρίς να υποτροπιάζουν κατά την σταδιακή ελάττωση .
- ▶ Δεύτερης γραμμής θεραπεία στους μη ανταποκρινόμενους είναι η **σπληνεκτομή**.
- ▶ **Rituximab** Anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο χρησιμοποιείται στους υποτροπιάζοντες ασθενείς
- ▶ **Αγωνιστές υποδοχέων Θρομβοποιητίνης** σε υποτροπή μετά σπληνεκτομή (Eltrombopag, Romiplostim)

Θρομβοπενία

12

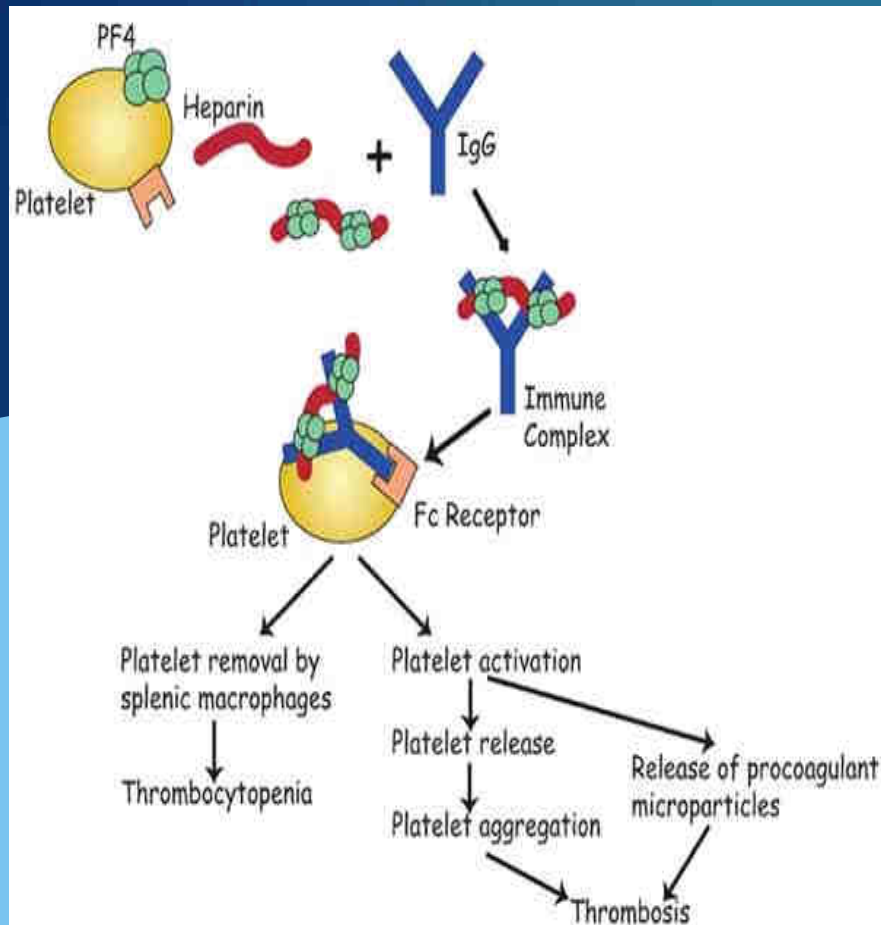
- ▶ Γυναίκα ηλικίας 25 ετών **καπνίστρια** που λαμβάνει **αντισυλληπτικά** παρουσίασε εν τω **βάθει φλεβική θρόμβωση** της αριστερής ιγνυακής φλέβας
- ▶ Μετά από γενετικό έλεγχο φάνηκε ότι παρουσιάζει μετάλλαξη στον παράγοντα V στο σημείο 506 (**Factor V Leiden**) → **Thrombophilia**
- ▶ Η γενική ανάλυση αίματος δεν αποκάλυψε παθολογία
- ▶ Η ασθενής άρχισε θεραπεία με **χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη**
- ▶ **5 ημέρες αργότερα**, παρότι είχε παρουσιάσει βελτίωση των συμπτωμάτων της, παρουσίασε θρόμβωση στην **δεξιά** ιγνυακή φλέβα
- ▶ Η γενική αίματος αποκάλυψε → **Θρομβοπενία**

Ποία είναι η πιθανότερη διάγνωση ?



Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT)

13



- ✓ Εμφανίζεται **στο 1-5%** των ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνη
- ✓ Η Θρομβοπενία είναι μέτρια αλλά συνήθως παρατηρείται πτώση των **ΑΜΠ > 50%** της αρχικής τιμής
- ✓ Συνήθως **5-10 ημέρες** από την έναρξη της Θεραπείας
- ✓ Συνοδεύεται με **Θρόμβωση**

Αντιμετώπιση

- **Διακοπή Ηπαρίνης**
- Χορηγείται άλλο αντιπηκτικό όπως το **Fondaparinux**
 - Ειδικός anti - Xa
 - Δεν επηρεάζει τον PF4
- **ΔΕΝ χορηγείται warfarin** για αποφυγή νέκρωσης του δέρματος

- Κατ' αναλογία οποιοδήποτε φάρμακο μπορεί να συνδεθεί επί των πρωτεϊνών GPIb ή GPIIb/IIIa να αλλάξει την δομή τους και να προκαλέσει παραγωγή αντισωμάτων που οδηγεί σε Θρομβοπενία
"D ITP" Drug induced thrombocytopenia

Ποσοτικές διαταραχές : II. Θρομβοκυττάρωση

14

Δευτεροπαθής / Αντιδραστική

ΑΜΠ αντιδρώντα οξείας φάσης → αυξάνονται σαν απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα όπως :

- ▶ Συστηματικές λοιμώξεις,
- ▶ Φλεγμονώδη νοσήματα
- ▶ Αιμορραγία
- ▶ Σιδηροπενία
- ▶ Απάντηση στην άσκηση
- ▶ Μετά θεραπεία για Θρομβοπενία (Rebound)
- ▶ Κακοήθειες
- ▶ Παροδική Θρομβοκυτταρώση εφόσον εκλείψει η υποκείμενη νόσος

Πρωτοπαθής/ Ιδιοπαθής

- ▶ Διάγνωση εξ αποκλεισμού
- ▶ Ανεξέλεγκτη παραγωγή ΑΜΠ.
- ▶ JAK2 mutation στο 50%,
- ▶ MPL & CARL mutation σε μικρότερο ποσοστό
- ▶ «Triple negative» Θρομβοκυττάρωση δεν αποκλείει την νόσο → Μυελόγραμμα
- ▶ Κλωνική νόσος / νεόπλασμα
- ▶ Αλόγιστη αύξηση της παραγωγής όλων των κυττάρων του αίματος και περισσότερο των ΑΜΠ

JAK2: Janus Associated Kinase 2

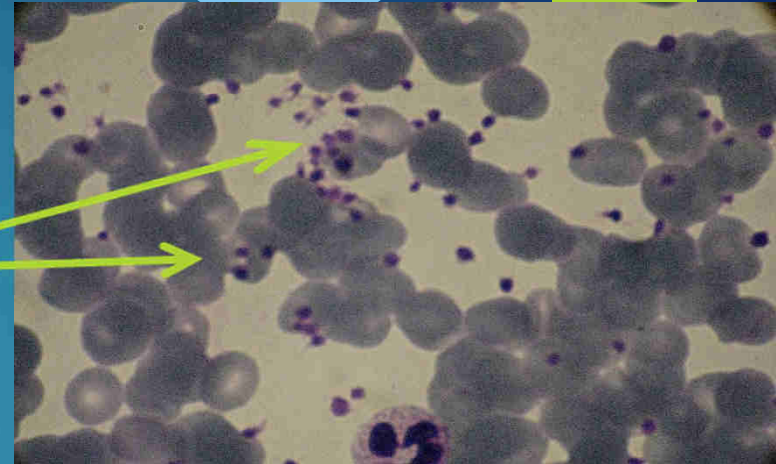
MPL: Myeloproliferative Leukaemia

CARL : Calreticulin

Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση

15

- ▶ Νεοπλασματικός πολλαπλασιασμός των ώριμων κυττάρων του μυελού και κατεξοχήν των **αιμοπεταλίων**
 - ▶ Τα Ερυθρά και τα λευκά μπορεί να είναι αυξημένα αλλά σε μικρότερο βαθμό
- ▶ Ενήλικες > 50 ετών
- ▶ $\Theta > A$
- ▶ μέχρι 2.5/100.000/έτος
- ▶ **Κλινικά σημεία**
 - ▶ Σπληνομεγαλία
 - ▶ Livedo reticularis
 - ▶ Αιμορραγία αλλά και θρόμβωση



Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση

16

WHO διαγνωστικά κριτήρια

- ▶ **1. Θρομβοκυττάρωση** ($>450 \times 10^9/l$) για >2 μήνες
- ▶ **2. Αύξηση στον μυελό** του αριθμού των **Μεγακαρυοκυττάρων**
- ▶ **3. Δεν πληρούνται τα κριτήρια άλλου ΜΥΣ** (PV, MF, CML) ή **ΜΔΣ**
- ▶ **4. Clonal marker positive** (JAK2 or other)
- ▶ **5. Έχει αποκλειστεί αντιδραστική Θρομβοκυττάρωση** (οξείες ή χρόνιες φλεγμονές, σιδηροπενία)



Πρόγνωση

- Σπάνια εξελίσσεται σε
 - Μυελική ίνωση (10%) ή
 - Οξεία λευχαιμία (10%)

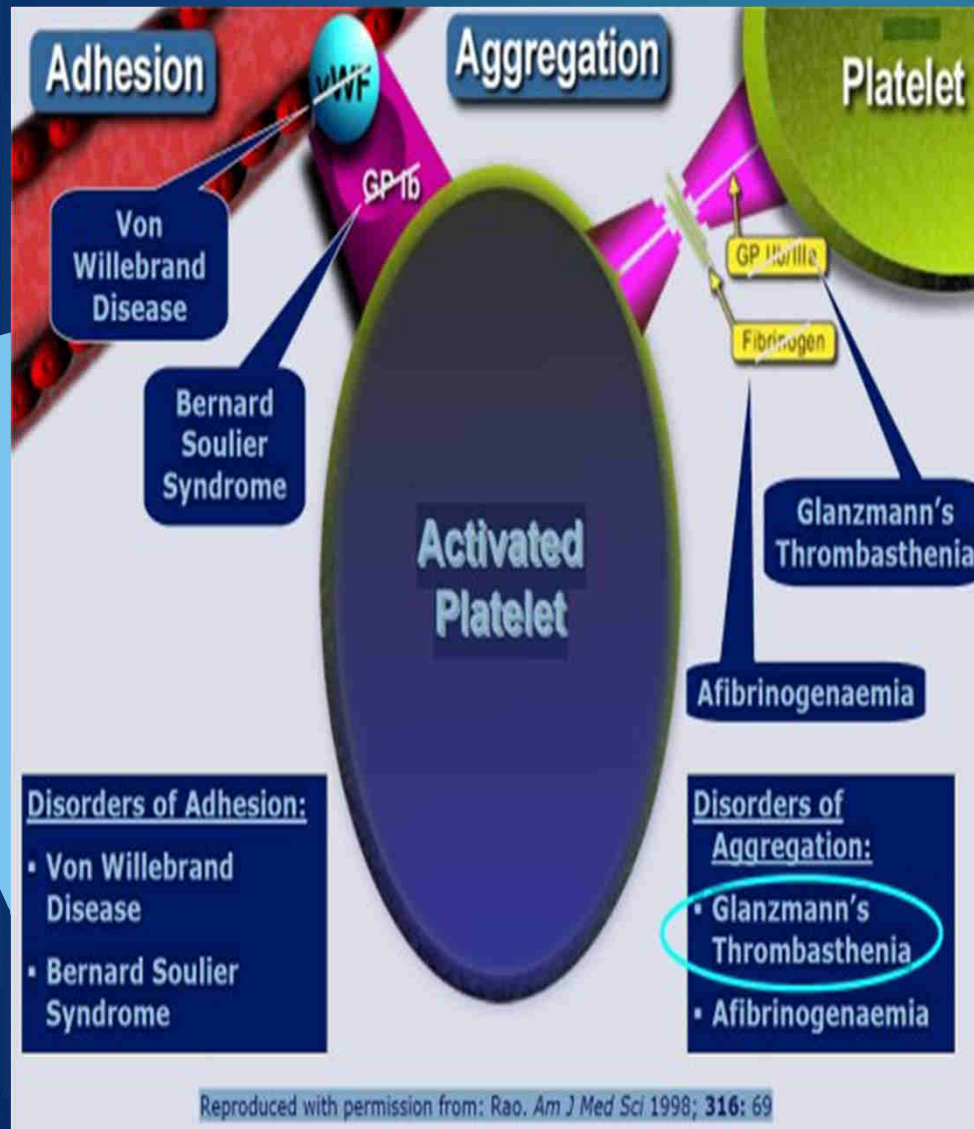
Θεραπεία

- Hydroxyurea
- Anagrelide
- Interferon

Ποιοτικές διαταραχές ΑΜΠ

Διαταραχές λειτουργικότητας ΑΜΠ

17



Διαταραχές προσκόλλησης:

► γενετικές:

- von Willebrand disease ,
- Bernard- Soulier

► επίκτητες: ουραιμία

Διαταραχές συγκόλλησης

► γενετικές:

- Thrombasthenia Glantzmann's
- Έλλειψη ινωδογόνου

► επίκτητες:

- Δυσπρωτεΐναιμία,
- Φάρμακα όπως
 - Ασπιρίνη (Cox inhibitor → TXA2)
 - Clopidogrel (Iib/ IIIa Antagonist)

- ▶ Άννα 34 ετών αναφέρει στο ατομικό της ιστορικό:
 - ▶ μηνορραγίες
 - ▶ Ουλορραγίες και ρινορραγίες,
 - ▶ Αυτόματους μώλωπες από 12 ετών.
- ▶ Στο οικογενειακό ιστορικό αναφέρονται ελαφρές αιμορραγίες παρόμοιου τύπου και από τους δυο γονείς.
- ▶ Αριθμός αιμοπεταλίων :ΚΦ.



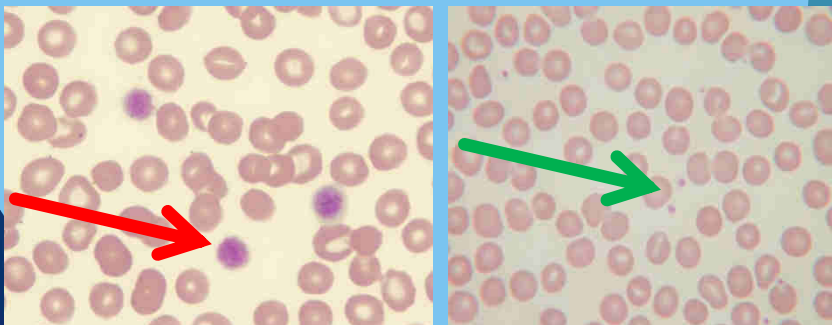
Ποια είναι η πιθανότερη διάγνωση?

Διαταραχή Πρωτοπαθούς αιμόστασης → Προσκόλλησης ή συγκόλλησης

19

Bernard- Soulier

- ▶ Γενετική έλλειψη του GPIb
- ▶ Διαταραχή της προσκόλλησης των ΑΜΠ
- ▶ Βασικό σύμπτωμα είναι οι αιμορραγίες από τους βλεννογόνους
- ▶ Στο επίχρισμα μεγάλα ΑΜΠ και ελαφρά Θρομβοπενία.
- ▶ **Κόκκινο βέλος** Bernard - Soulier
- ▶ **Πράσινο βέλος:** φυσιολογικά



Both pictures have the same magnification

Thrombasthenia Glanzmann

- ▶ Γενετική έλλειψη του GPIIb/IIIa
- ▶ Διαταραχή της συγκόλλησης των ΑΜΠ
- ▶ Βασικά συμπτώματα
 - ▶ ουλορραγίες
 - ▶ ρινορραγίες
 - ▶ Μηνορραγία & Μηνομητρορραγία



Τι άλλες εξετάσεις θα
ζητήσουμε για την
ασθενή?

20



Η διάγνωση απαιτεί:

- **Αποκλεισμό της νόσου του Von Willebrand**
- **Έλεγχο λειτουργικότητας αιμοπεταλίων**
 - ▶ **PFA-100: Platelet Function Analyzer 100**
 - ▶ Γίνεται με **ολικό αίμα με κιτρικό**
 - ▶ **LTA: Light transmission aggregometry**
 - ▶ Γίνεται σε **πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια**
 - ▶ Μετρά την δυνατότητα διαφόρων ουσιών να προκαλέσουν «in vitro» ενεργοποίηση των ΑΜΠ που να οδηγήσει σε συγκόλληση
 - ▶ **Flow cytometry**
 - ▶ Προσδιορίζει την παρουσία των διαφόρων υποδοχέων που παίζουν ρόλο στην προσκόλληση και συγκόλληση των ΑΜΠ όπως του **GP1b** και του **GP1Ib/IIIa**

Ενδείξεις για μετάγγιση Αιμοπεταλίων

22

- ▶ Ενεργός Αιμορραγία :
 - ▶ ΑΜΠ $<50 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - ▶ σε συνοδό ποιοτική διαταραχή των ΑΜΠ (λειτουργικότητα)
- ▶ Επεμβατικές διαδικασίες και ΑΜΠ $<50 \times 10^3/\mu\text{L}$
- ▶ Αιμορραγία σε κριτικά σημεία όπως στο ΚΝΣ ή πνεύμονες
 - ▶ μπορεί να απαιτεί μετάγγιση ΑΜΠ σε λίγο πιο ψηλά επίπεδα
- ▶ Χωρίς αιμορραγία προφυλακτικά σε ασθενείς με:
 - ▶ ΑΜΠ $< 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ και αδυναμία παραγωγής (ΟΛ, ΜΔΣ, κλπ.)
 - ▶ ΑΜΠ $10-20 \times 10^3/\mu\text{L}$ και αδυναμία παραγωγής και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως παρουσία **πυρετού**.

