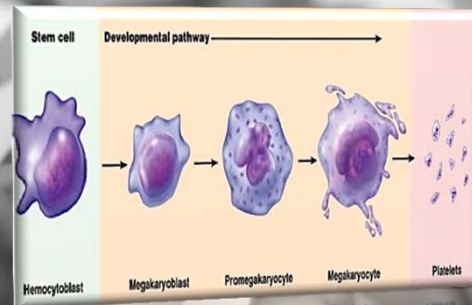




Κλινική & εργαστηριακή διερεύνηση ασθενούς με Θρομβοπενία

Τ. Τζένου
Αιματολόγος - Επικ. Ιατρός



23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



Αθήνα, 26 Φεβρουαρίου – 2 Μαρτίου 2018

**Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:**

**NOVARTIS, JANSSEN ONCOLOGY, ABBVIE,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, MEDTRONIC,
TAKEDA, GENESIS, MSD, PFIZER, AMGEN,
ASTELLAS, GILEAD, AENORASIS, BAXTER,
BIANEX, WINMEDICA, ABBOTT, BIOSEP,
SANOFI, ANGELINI, DEMO, ELPEN,
EDWARDS, ROCHE, RONTIS, SPECIFAR, UCB,
ΥΓΕΙΟΔΥΝΑΜΙΚΗ, MAVROGENIS**



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ορισμοί...

Τι ορίζουμε ως θρομβοπενία ??? Τα πάντα είναι σχετικά....

- ❖ Η απάντηση εξαρτάται από τον πληθυσμό στον οποίο αναφερόμαστε
- ❖ Γενικά ορίζεται ως ο αριθμός < 2.5 εκατοστό της φυσιολογικής κατανομής των αιμοπεταλίων στον εν λόγω πληθυσμό
- ❖ Από την έρευνα NHANES III¹ υποστηρίζεται ο «παραδοσιακός» ουδός των $150 \times 10^9/L$
- ❖ Εντούτοις σε πολλές χώρες εκτός του «Δυτικού» κόσμου ο ουδός είναι χαμηλότερος
- ❖ Επιπλέον, ένα άτομο μπορεί να έχει αριθμό PLT εντός των Φ.Τ. αλλά αυτό να συνιστά για εκείνο σχετική θρομβοπενία

Λίγα λόγια για τα PLT...

- ❖ Δημιουργούνται στο μυελό των οστών από προγονικά κύτταρα, τα μεγακαρυοκύτταρα
- ❖ Η φυσιολογική διάρκεια ζωής των PLT είναι 7-10 ημερες. Κάθε μέρα 1/10 της δεξαμενής των PLT ανανεωνεται
- ❖ Φυσιολογικός αριθμός PLT: 150000 - 450000 /mm³
- ❖ Περιέχουν ενδοκυττάρια κοκκία (α & δ) που περιέχουν παράγοντες πήξης και ADP
- ❖ Η παραγωγή διεγείρεται από τη Θρομβοποιητίνη (ήπαρ)

Ταξινόμηση... Βάσει βαρύτητας

- Ήπια: $100-150 \times 10^9/L$
- Μέτρια: $50-99 \times 10^9/L$
- Βαρειά: $< 50 \times 10^9/L$



συνήθως ασυμπτωματική

$20-50 \times 10^9/L$: τα πρώτα συμπτώματα...

Γενικά, κλινικά σημαντική αυτόματη αιμορραγία δε συμβαίνει εκτός αν $PLT < 10-20 \times 10^9/L$

< 10000 : κίνδυνος αυτόματης ενδοκράνιας αιμορραγίας!!!!



ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ - ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Πριν την έναρξη της διερεύνησης μιας θρομβοπενίας



τεκμηρίωση ότι είναι

ΑΛΗΘΗΣ

ΨΕΥΔΟΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ (1)

Που οφείλεται???

- ❖ Συσσώρευση in vitro των PLT οφειλομενη σε EDTA-εξαρτωμενα αυτοAbs εναντι ενός κρυμμένου υπό φυσιολογικές συνθήκες επιτόπου του γλυκοπρωτεϊνικού υποδοχέα της μεμβράνης των PLT GPIIb/IIIa (φυσιολογικός αριθμός αν η μετρηση επαναληφθεί σε δείγμα με κιτρικά ή ηπαρινη)
- ❖ Φαινόμενο δορυφορισμού («ροζέτες» PLT γυρω από τα WBC, ενίοτε λόγω EDTA-εξαρτωμενων εναντι GPIIb/IIIa & του υποδοχέα των ουδετεροφίλων FcγRIII)
- ❖ Παρουσία γιγάντιων PLT τα οποία εκλαμβάνονται ως RBC ή και WBC από τους αναλυτές **

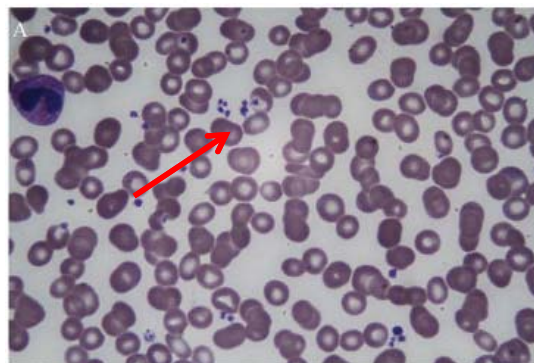
Πως διαγιγνώσκεται??

ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑΤΟΣ

Hints: Ιστόγραμμα PLT στη γενική αίματος



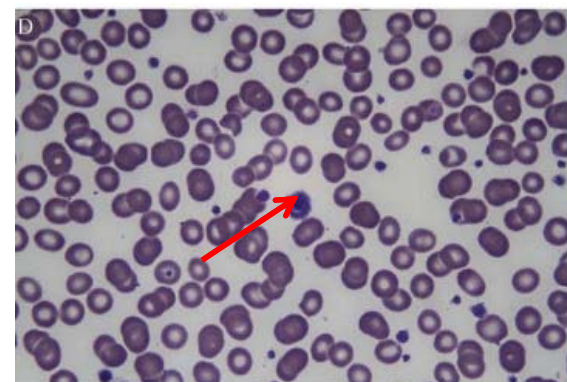
ΨΕΥΔΟΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ



Α. Μικροί σπυρί PLT



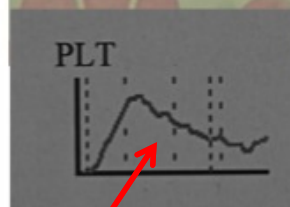
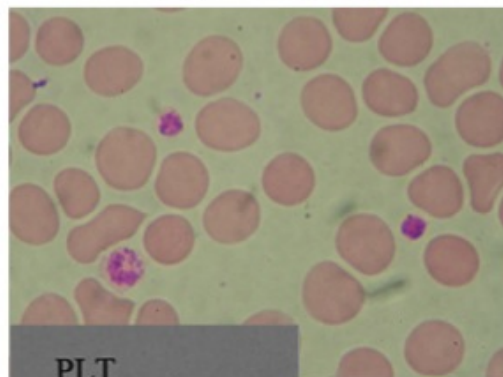
Β. Δορυφορισμός PLT



Γ. Γιγάντιο PLT

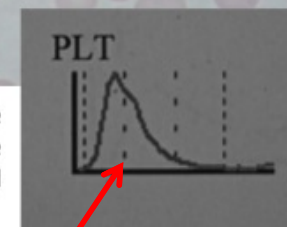
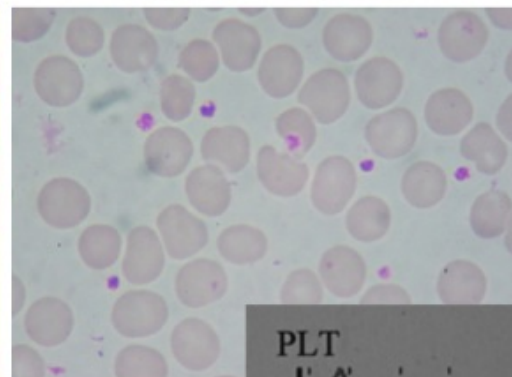


Large Platelets



The smear on the left shows three large platelets. Compare the size of these platelets with the size of normal platelets on the smear on the right.

Normal Platelets



The histogram on the left starts from the baseline but does not end on the baseline. This indicates the presence of large platelets. The large platelets are not counted by automated counters because of their size resulting in a falsely low platelet count. The peripheral smear must be examined in every case of thrombocytopenia. The platelets should be counted manually if necessary. The platelet histogram and the mean platelet volume (MPV) gives a clue to the presence of large platelets. The MPV in this patient was 13.5 fl (normal 7.2-11.7 fl).

Εαν πρόκειται για αληθή...

... η επόμενη κίνηση είναι η διευκρίνιση του
υπεύθυνου παθογενετικού μηχανισμού

ΘΡΟΜΒΟΠΤΕΝΙΑ - ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ





Παθογενετικοί Μηχανισμοί Νοσολογικές Οντότητες

Μηχανισμοί ανάπτυξης Θρομβοπενίας

A) Συνήθεις

- ❖ Μειωμένη παραγωγή
- ❖ Αυξημένη καταστροφή

B) Λιγότερο συνήθεις

- ❖ "Sequestration" ή "Pooling": Ανακατανομή των PLT από την κυκλοφορία στο σπλήνα (φυσιολογικά το 1/3 του συνόλου)
- ❖ «Αιμοαραίωση» από μαζική μετάγγιση ή χορήγηση μεγάλου όγκου υγρών

Σε πολλές περιπτώσεις περισσότεροι μηχανισμοί
μπορεί να συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της
θρομβοπενίας





ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ (1)

A) Υποπλασία του μυελού των οστών

- ❖ Μετά από ιογενείς λοιμώξεις (Δάγγειος, Ερυθρά, Παρωτίτιδα, Ανεμευλογιά, Ραβνο, ΗCV, EBV, HIV)
- ❖ Σύνδρομο μυελικής ανεπάρκειας των παιδιών (π.χ. Αναιμία Fanconi)
- ❖ Ιδιοπαθής απλαστική αναιμία
- ❖ Επαγόμενη από φάρμακα: κυτταροτοξικά, αντιμεταβολίτες, **αλκοολ.** κλπ
- ❖ Η παραγωγή των PLT διεγείρεται από τη Θρομβοποιητίνη από το ήπαρ αρα επί ηπατικής δυσπραγίας είναι αναμενόμενη η μείωση



ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ (2)

Β) Διήθηση του μυελού των οστών

❖ ΟΛ, ΠΜ, Ca (σπάνιο), MF κλπ

Γ) Ανεπάρκεια αιματινικών παραγόντων

❖ B12 ή/και FA

Δ) Οικογενείς (μακρο-) θρομβοπάθειες

Όπως ανωμαλίες της βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης (π.χ. Σύνδρομο Alport)



ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ PLT (1)

A) Ανοσολογικοί μηχανισμοί

- ❖ ITP
- ❖ Πορφύρα μετά από μεταγγιση
- ❖ Νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία
- ❖ Σχετιζόμενη με φάρμακα, ιδίως κινίνη και ηπαρίνη

B) Ενεργοποίηση της πήξης

- ❖ DIC



ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ PLT (2)

Γ) Μηχανικό pooling

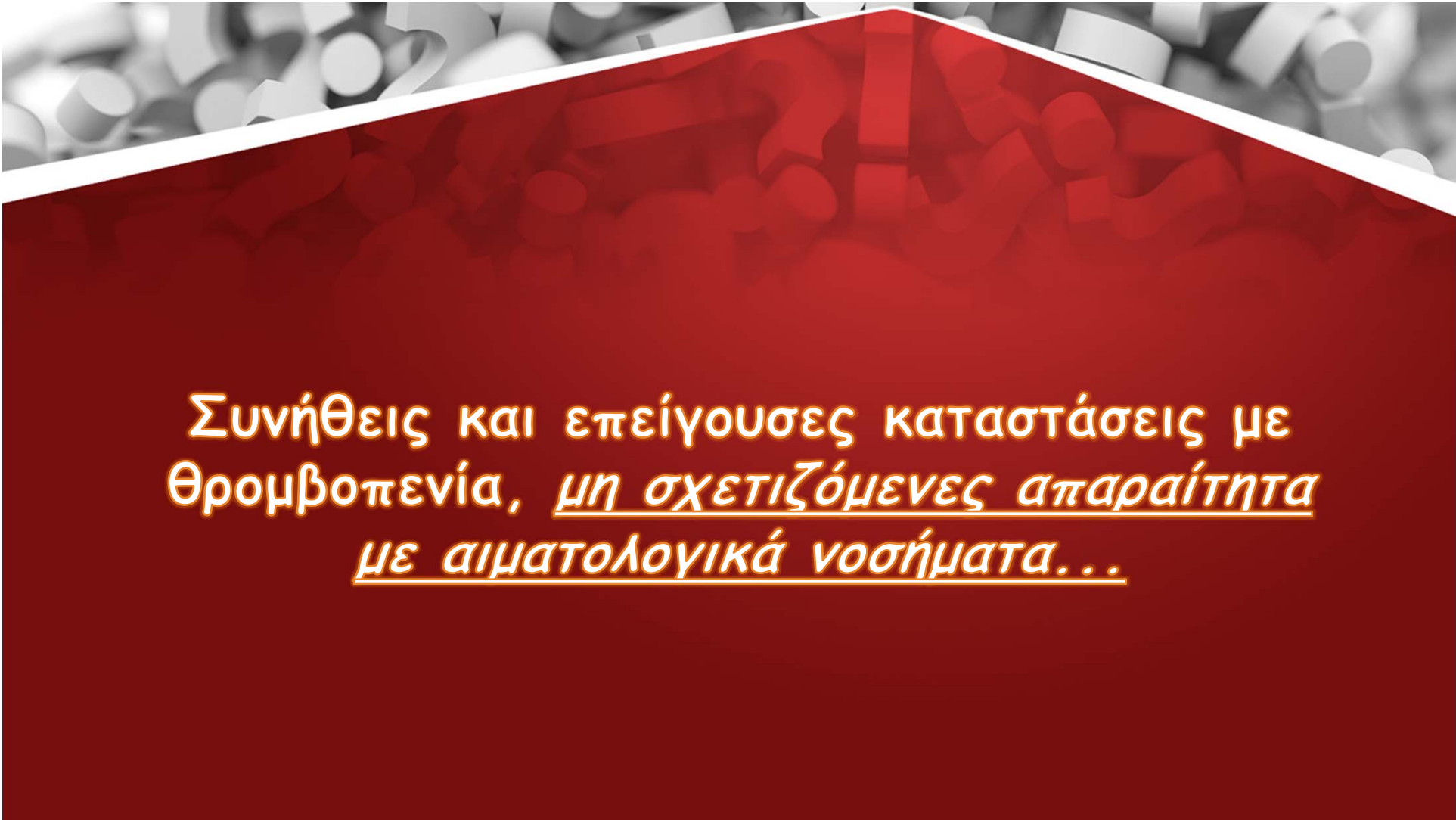
- ❖ Υπερσπληνισμός

Δ) Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες

- ❖ Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS)
- ❖ Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
- ❖ Άλλες σπανιότερες

Ε) Άλλα

- Θρομβοπενία της κύησης
- Τύπος 2B της νόσου von Willebrand



Συνήθεις και επείγουσες καταστάσεις με
θρομβοπενία, μη σχετιζόμενες απαραίτητα
με αιματολογικά νοσήματα...



HIT

ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΗΠΑΡΙΝΗ
ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

(HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA)



HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia)

Αποτελεί τη σημαντικότερη μη αιμορραγική επιπλοκή της ηπαρίνης

Παθογενεια

Προκαλείται από Abs έναντι συμπλεγμάτων PF4/ηπαρίνης

Αυτή η ανοσολογική απάντηση παρατηρείται σε ποσοστό 8-50%

Οι κλινικές επιπλοκές της Θρομβοπενίας & Θρόμβωσης είναι πολύ σπανιότερες και αφορούν το 0.2-3% των ασθενών που εκτίθενται στο φάρμακο



HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia)

- ❖ Το PF4 είναι αποθηκευμένο στα α - κοκκία και απελευθερώνεται σε μεγάλες ποσότητες από τα ενεργοποιημένα αιμοπεταλία (προθρομβωτικό περιβαλλον)
- ❖ Έχει μεγαλύτερη συγγενεια με την ηπαρίνη συγκριτικά με τις φυσικά υπάρχουσες GAGs
- ❖ Ο σχηματισμός του συμπλεγματος σχετίζεται με τη συγκέντρωση
- ΣΕ ένα ποσοστό ασθενών τα Abs που θα σχηματισθούν θα συνδεθούν με τα PLT ευοδωνοντας την ενεργοποίηση τους και την κινητοποίηση των μηχανισμών της πήξης και της θρομβωσης (HITT)

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ - ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Το «4Ts» τεστ εκτίμησης της πιθανότητας HIT

ΒΑΘΜΟΙ			
4Ts	2	1	0
<u>T</u> hrombocytopenia	PLT μείωση > 50% και ναδίρ PLT > $20 \times 10^9/L$	$30\% < \text{PLT μείωση} < 50\%$ ή ναδίρ PLT $10-19 \times 10^9/L$	PLT μείωση < 30% ή ναδίρ PLT < $10 \times 10^9/L$
<u>T</u> iming of platelet count decrease	Σαφής έναρξη μεταξύ 5 & 10 ημ. και μείωση		PLT μείωση < 4 ημ. χωρίς πρόσφατη έκθεση
<u>T</u> hrombosis or other sequelae	Νέο επεισόδιο θρόμβωσης(επιβεβαιωμένο) -νέκρωση δέρματος-οξεία συστηματική αντίδραση μετά IV ηπαρίνη bolus	Προοδευτική ή υποτροπιάζουσα θρόμβωση-μη νεκρωτικές ερυθματώδεις δερματικές βλάβες-Υποπτη θρόμβωση (μη αποδεδειγμένη)	Όχι
Other causes of <u>T</u> hrombocytopenia	Όχι προφανής	Πιθανή	Σίγουρη



HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia)

Η Διαγνώση είναι κλινική και επικουρείται από την ανίχνευση της παρουσίας των αντισωμάτων το αποτέλεσμα των οποίων μπορεί να μην είναι διαθέσιμο εγκαίρως.

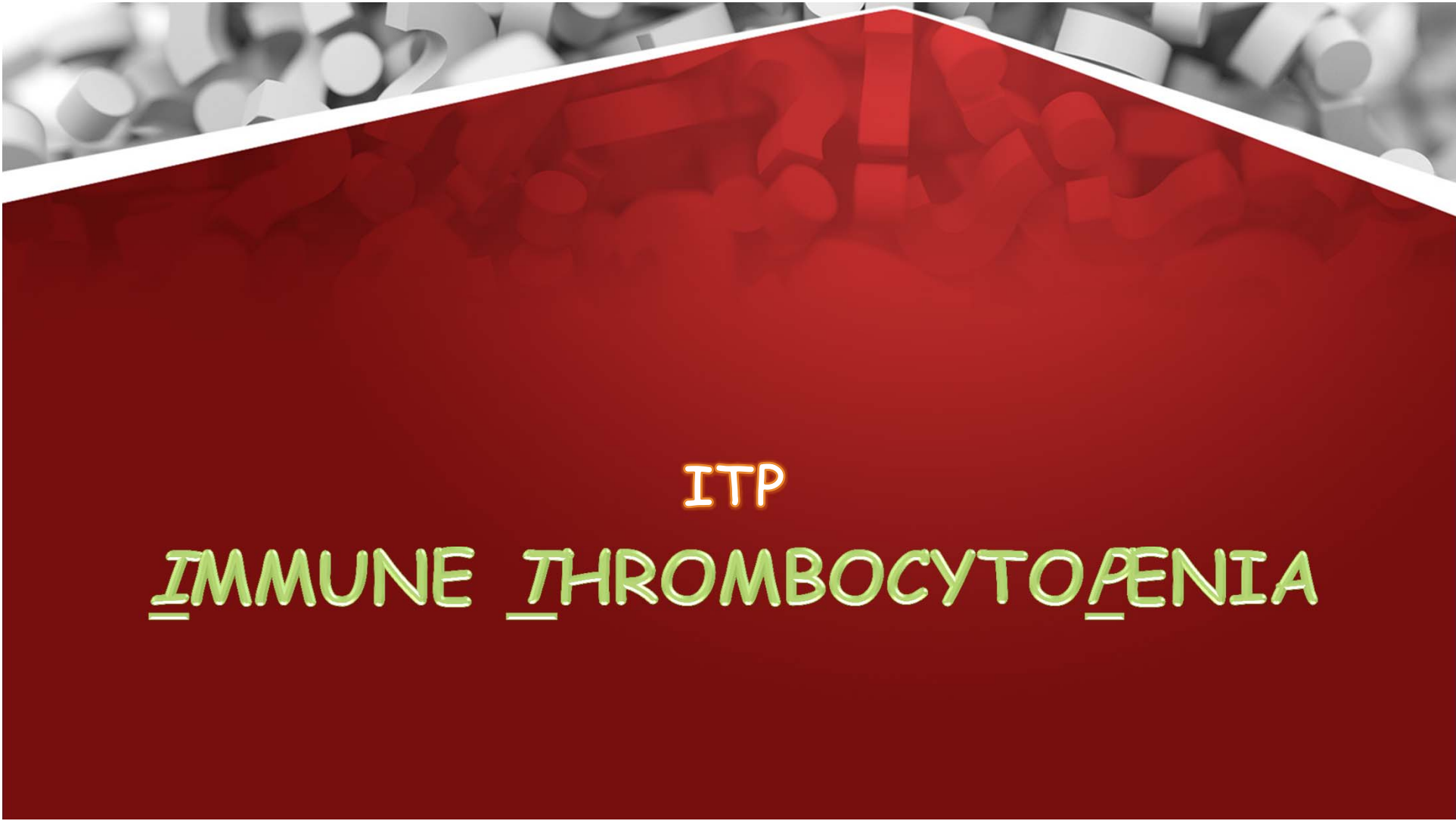
Επιπλέον, ενώ η ανίχνευση με ELISA έχει μεγάλη ευαισθησία, η ειδικότητα είναι μικρή καθώς υπάρχουν και οι ασυμπτωματικές ορομετατροπές

Πιθανότητα για HIT βάσει του 4T test

6-8 ΥΨΗΛΗ

4-5 ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ

0-3 ΧΑΜΗΛΗ



ITP

IMMUNE THROMBOCYTOPENIA



ITP- εισαγωγή (Immune ThrombocytoPenia)

(τέως Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)

- ❖ Επίκτητη διαταραχή, συνήθως αυτοπεριοριζόμενη στα παιδιά και χρόνια στους ενήλικες
- ❖ $PLT < 100 \times 10^9/L$
- ❖ Επίπτωση $3.3 / 10^5 / \text{έτος}$
- ❖ Αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου



ΙΤΡ-παθογένεια (1) (Immune ThrombocytoPenia)

(τέως Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)

1παθής (80%)

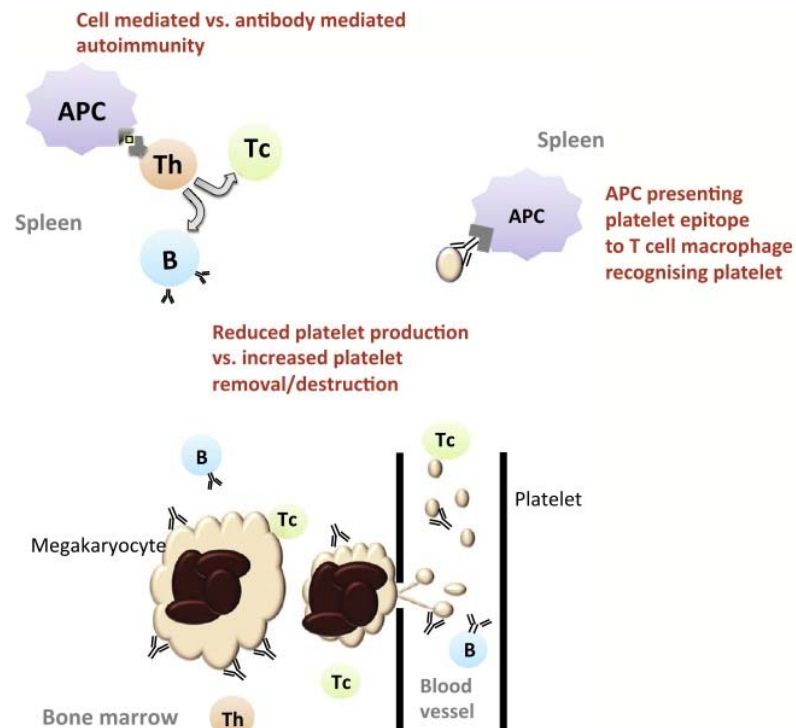
- Παραγωγή παθολογικών αντιαιμοπεταλιακών αντιγόνων
- Διαταραχή στη μεγακαρυοποίηση
- Διαμεσολαβούμενη από Τ-λεμφοκύτταρα καταστροφή των PLT

2παθης - υποκείμενες διαταραχές (20%)

- Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, ΡΑ)
- HIV
- ΗΡ
- Σύνδρομο ανοσολογικών διαταραχών (CVID)
- Αιματολογικά νοσήματα (ΧΛΛ και άλλα ΛΥΝ, ΜΔΣ, ΧΜΜΛ)

ITP-παθογένεια (3) (Immune ThrombocytoPenia)

BJH (2017) 177, 3-54



Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι ο κύριος ρυθμιστής της παθογένειας της ITP είναι τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Th) με την ενορχήστρωση των παραγωγών αντισωμάτων B-λεμφοκυττάρων που προκαλούν καταστροφή των PLT στην κυκλοφορία, στο σπλήνα αλλά και αναστολή της παραγωγής τους στο μυελό

Χρησιμότητα των διαφόρων διαγνωστικών εργαλείων στην ΙΤΡ

Βασική αξιολόγηση	Εξετάσεις δυνητικά χρήσιμες	Εξετάσεις μη αποδεδειγμένης χρησιμότητας
Ατομικό/οικογενειακό ιστορικό	Abs ειδικά έναντι γλυκοπρωτεϊνών	TPO
Φυσική εξέταση	APLS	Ret-PLT
ΓΑ-ΔΕΚ	Θυρεοειδική λειτουργία	Platelet associated IgG
Επίχρισμα αίματος	Τεστ κυήσεως	Bleeding time
Ποσοτικός προσδιορισμός IgGs	ANA	Μελέτες επιβίωσης PLT
ΒΜΑ σε επιλεγμένους	PCR για παρβοϊό και CMV	συμπλήρωμα
Ομάδα αίματος		
Αμεση Coombs		
H.pylori		
HIV		
HCV		



ITP-διαγνωστική προσεγγιση (Immune ThrombocytoPenia) ΕΙΔΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Είναι απαραίτητη η ΒΜΑ?

Οχι: αν είναι τυπική και ανταποκρίνεται στην αγωγή

Ναι:

- ❖ Επί ανθεκτικής στα κορτικοειδή νόσου (εκτίμηση της κυτταροβρίθειας, ανωμαλίες των ΜΓΚ, κλωνικότητα T & B λεμφοκυττάρων, καρυότυπος)
- ❖ Ασθενείς >65 ετών (MDS??)
- ❖ Ασθενείς με άτυπη κλινική εικόνα
- ❖ Ασθενείς με μορφολογικές ανωμαλίες στο επιχρισμα ή τη ΓΑ
- ❖ Ασθενείς με λεμφαδενοπάθεια ή / και σπληνομεγαλία
- ❖ Πριν από τη χορήγηση TPO-RA



ITP-διαγνωστική προσεγγιση (2) (Immune ThrombocytoPenia) ΕΙΔΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Εχει ρόλο η μέτρηση των αντιαιμοπεταλιακών Abs?

Γενικά δεν συνιστώνται ...

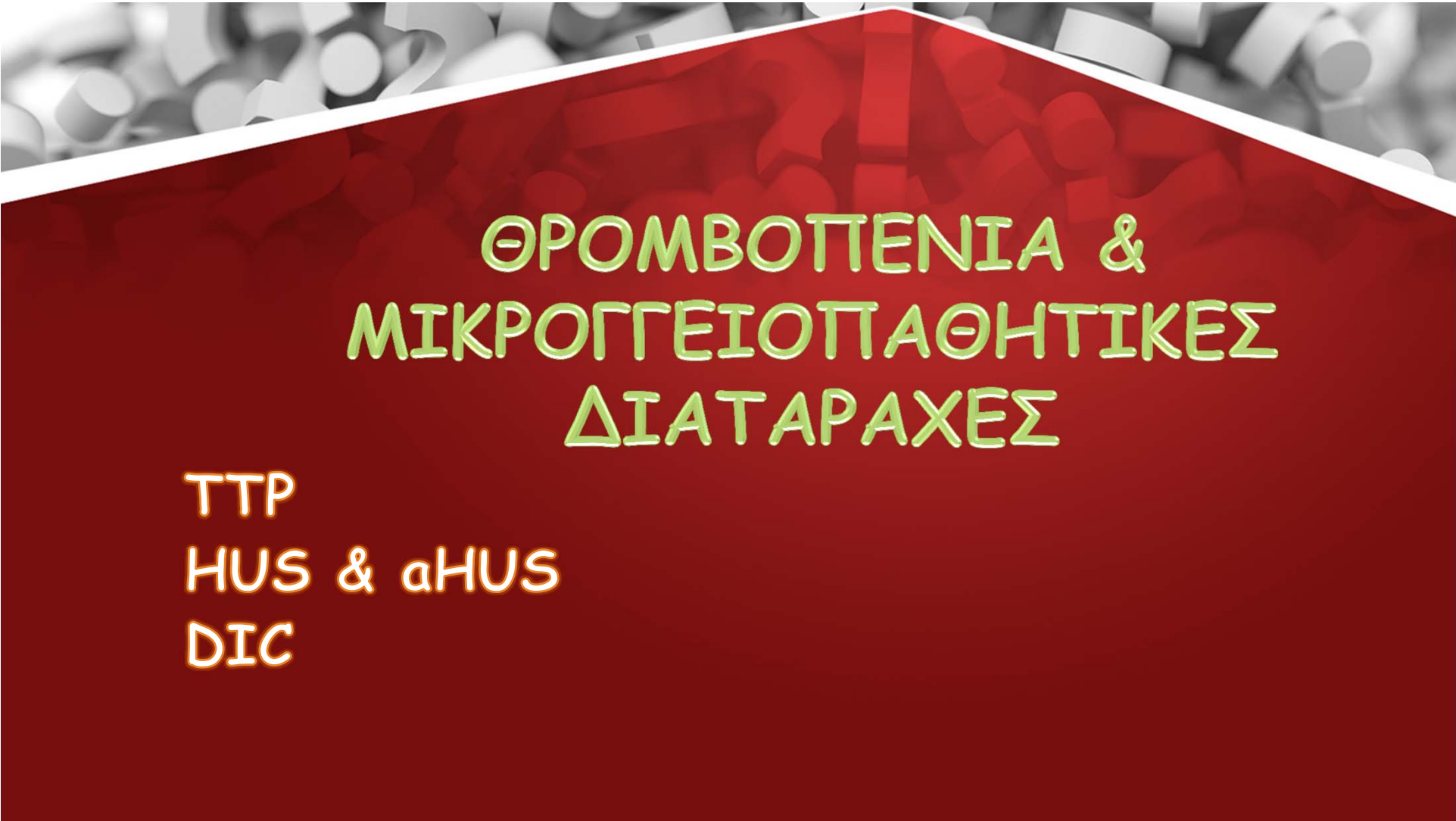


ITP-διαγνωστική προσεγγιση (2) (Immune ThrombocytoPenia) ΕΙΔΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Ποια είναι η αξία της μέτρησης της ΤΡΟ?

- ❖ Ασθενείς με ITP έχουν κφ ή ηπίως αυξημένα επίπεδα
- ❖ Ασθενείς με άλλες αιτίες όπως η ΑΑ έχουν πολύ αυξημένα επίπεδα

Θα μπορούσε να αποτελεί χρήσιμο όπλο αν και δεν συνιστάται από τις διεθνείς οδηγίες



ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ & ΜΙΚΡΟΓΓΕΙΟΠΑΘΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

TTP

HUS & aHUS

DIC



TTP-παθογενεια (1) (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura)

- ❖ Επίκτητη ή συγγενής ανεπάρκεια μιας πρωτεάσης, της ADAMTS13 η οποία μειώνει το μέγεθος των μεγάλων πολυμερών του παραγοντα vWillebrand, τα οποία συνδέουν τα PLTs με το ενδοθηλιο στις θέσεις του αγγειακού τραύματος
- ❖ Η ελλειψη οδηγεί στη συσσωρευση των μεγαλων πολυμερων με αποτελεσμα τη συσσωρευση/συγκολληση των αιμοπεταλιων και τη δημιουργια θρόμβων

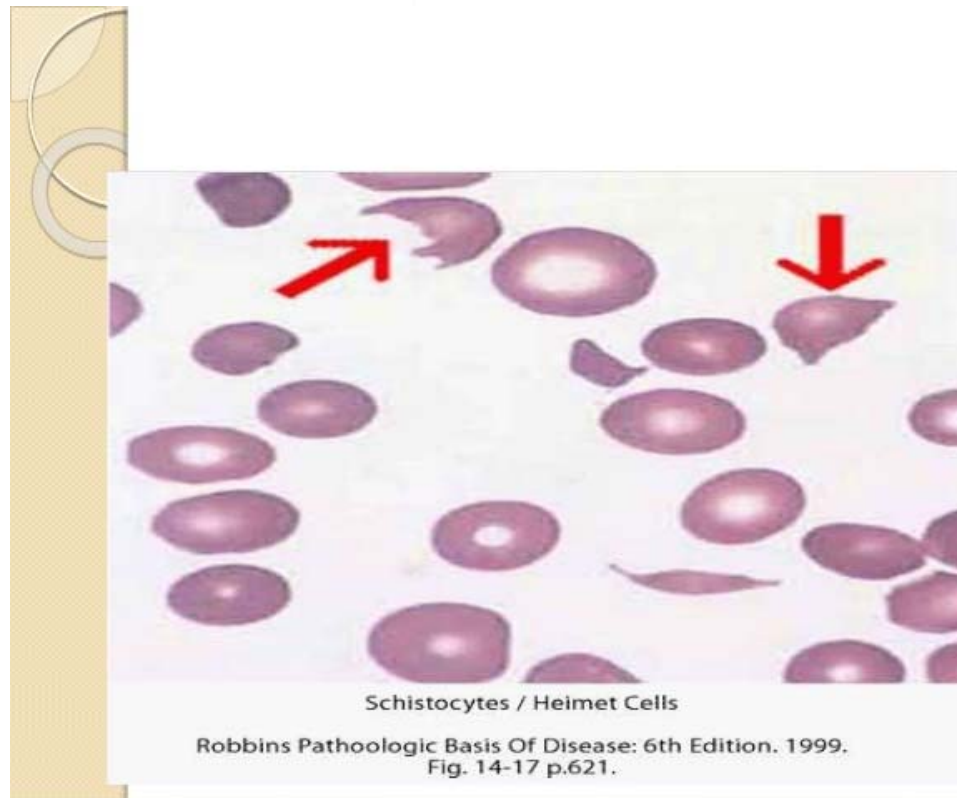


TTP-παθογενεια (2) (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura)

- ❖ ΜΑΗΑ
- ❖ Αρα αυξημενη LDH & TBIL, Θρομβοπενία, παρουσία σχιστοκυτταρων
- ❖ πυρετος
- ❖ Νευρολογική συνδρομή
- ❖ Νεφρικές επιπλοκές



TTP- (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura)





HUS-παθογενεια (2) (Hemolytic Uremic Sndrome)

Ταξινόμηση

- ❖ STEC (**S**higa toxin -producing **E. Coli**) - HUS
- ❖ Atypical HUS -aHUS
- ❖ Secondary HUS



HUS-παθογενεια (2) (Hemolytic Uremic Sndrome) STEC-HUS

- ❖ Προηγούμενη λοίμωξη ΓΕΣ - Εναρξη λίγες ημέρες μετά
- ❖ Ορότυποι O157:H7 ή O104:H4
- ❖ Ενδοθηλιακή βλάβη λόγω της επίδρασης της Shiga-toxin (σύνδεση της στο γλυκολιπιδίο Gb3 της μεμβράνης - αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης - επαγωγή της απόπτωσης του προσβεβλημένου κυττάρου)
- ❖ Επιπλέον επαγωγή της έκφρασης του ενεργοποιημένου ιστικού παραγοντα - **ΘΡΟΜΒΟΙ ΣΤΗ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ!!!!!!**
- ❖ **ΤΡΟΠΙΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΝΕΦΡΟ ΛΟΓΩ ΙΣΧΥΡΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ Gb3 ΣΤΟ ΣΠΕΙΡΜΑΤΙΚΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ)**



HUS-παθογενεια (2) (Hemolytic Uremic Sndrome) α-HUS

- ❖ Συγγενές ή επίκτητο ελάττωμα στη ρύθμιση της ενεργοποίησης του συμπληρώματος στο κύτταρο-ξενιστή
- ❖ Σε κάποιες περιπτώσεις προηγθείσα λοίμωξη ΑΑΣ



HUS-παθογενεια (2) (Hemolytic Uremic Sndrome) Secondary HUS

❖ Οφειλόμενο σε υποκείμενη διαταραχη



Disseminated Intravascular Coagulation

- ❖ Διαταραχή του μηχανισμού της αιμοστασης λόγω κατανάλωσης αιμοπεταλίων και παραγόντων της πήξης, που επιπλέκει ποικίλες καταστάσεις
- ❖ Χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση ενδοαγγειακών μηχανισμών πήξης με **σχηματισμό θρόμβων στη μικροκυκλοφορία, θρομβοπενία, κατανάλωση των παραγόντων πήξης, αιμορραγικές επιπλοκές και βλάβη οργάνων**
- ❖ Επί σήψης, τραύματος, χειρουργικής επέμβασης, μαιευτικών επιπλοκών, ασύμβατης μεταγγίσης, αιματολογικών κακοηθειών (ΟΤΠΛ) **αν οξεία**
- ❖ Επί συμπαγών κακοηθειών, μεγάλων αορτικών ανευρυσματων, ΧΜΜΛ, **αν χρόνια**



Disseminated Intravascular Coagulation

- ❖ PT-αυξημένο
- ❖ aPTT- αυξημένο
- ❖ Ινωδογόνο-ελαττωμένο
- ❖ Προϊόντα αποδόμησης του ινωδους- αυξημένα
- ❖ Παρουσία σχιστοκυτταρων στο επίχρισμα
- ❖ Λοιπός έλεγχος αναλογα με την υποκείμενη διαταραχή



DITP

ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ
ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

(DRUG INDUCED THROMBOCYTOPENIA)



DI TP -εισαγωγή

Μπορεί να εμφανισθεί ως επιπλοκή μιας ευρείας κλιμακας φαρμάκων

- Αντιβιοτικά, καρδιολογικά, αντинеοπλασματικά

2 μηχανισμοί ανάπτυξης

- ❖ Κεντρικά λόγω κυτταροτοξικής επίδρασης στα ΜΓΚ (↓ σύνθεσης PLT)
- ❖ Περιφερικά, ευοδώνοντας την κάθαρση των PLT από την κυκλοφορία)
 - με ανοσολογικούς μηχανισμούς
 - με μη ανοσολογικούς μηχανισμούς

DITP - εισαγωγή

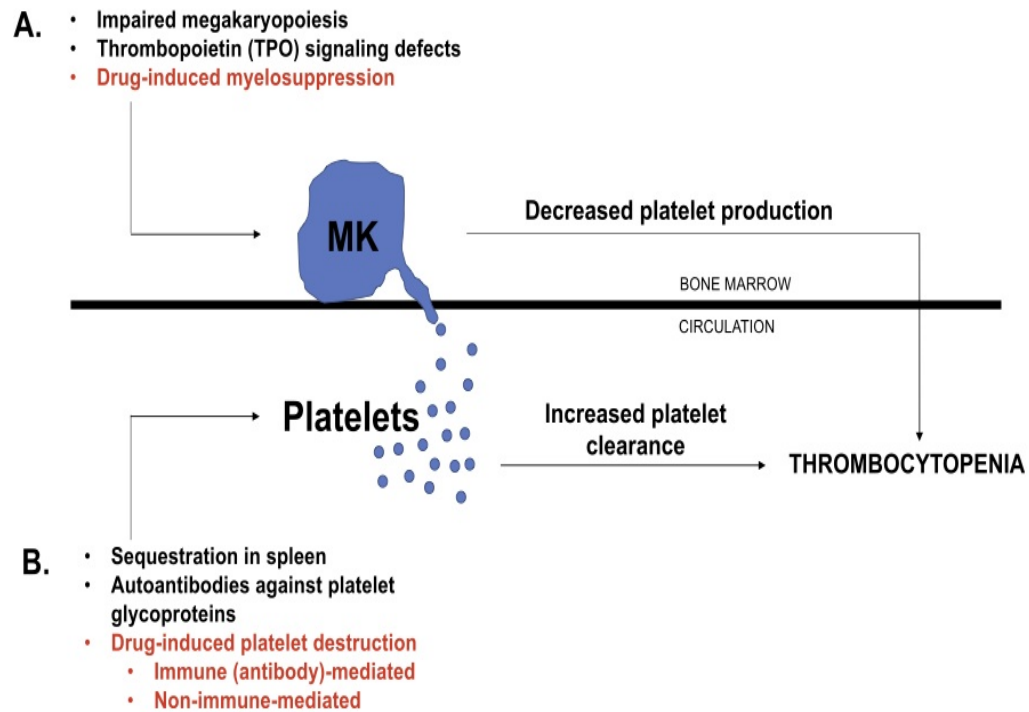
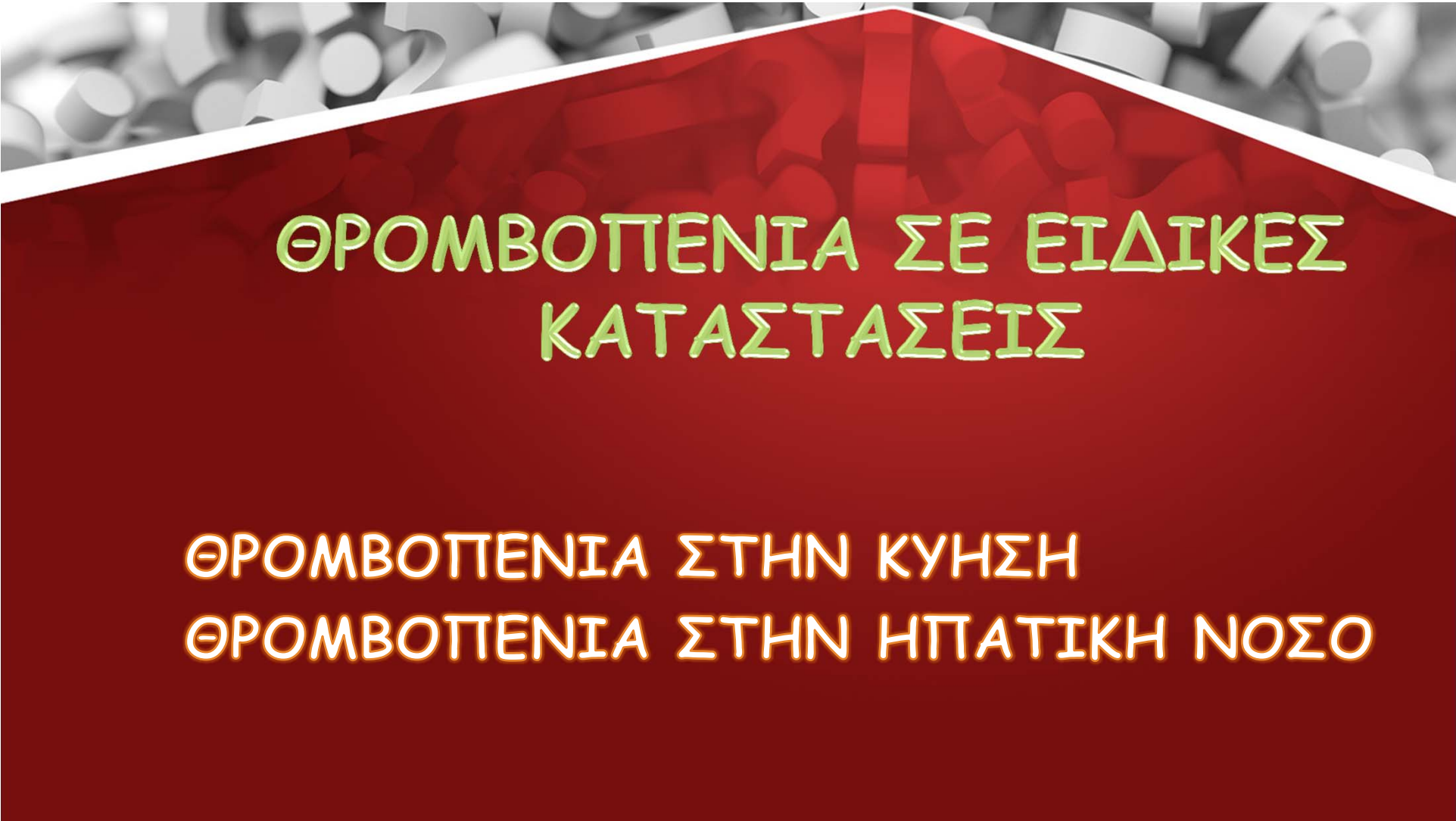


Fig. 1. Platelet production and clearance. A. Decreased platelet production by megakaryocytes (MK) in the bone marrow can result from impaired megakaryopoiesis, thrombopoietin (TPO) signaling defects and drug-induced myelosuppression. B. Circulating platelets may be prematurely cleared due to sequestration in the spleen, autoantibodies against platelet glycoproteins and drug-induced platelet destruction via both immune- and non-immune mediated mechanisms. De-regulation of platelet production and/or clearance can lead to thrombocytopenia.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΥΧΝΑ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

- | | |
|---|--|
| ☐ Abciximab | ☐ Interferon Alpha |
| ☐ Amiodarone | ☐ Phenytoin |
| ☐ Amphotericin B | ☐ Piperacillin |
| ☐ Carbamazepine | ☐ Quinidine |
| ☐ Cimetidine | ☐ Quinine |
| ☐ Digoxin | ☐ Ranitidine |
| ☐ Eptifibatide | ☐ Trimethoprim/Sulfamethoxazole |
| ☐ Fluconazole | ☐ Valproic Acid |
| ☐ Furosemide | |
| ☐ Heparin | |

... ΚΑΙ ΠΟΛΥ ΑΛΛΑ ΌΤΩΣ Η MEROPENEM....



ΘΡΟΜΒΟΤΕΝΙΑ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

ΘΡΟΜΒΟΤΕΝΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

ΘΡΟΜΒΟΤΕΝΙΑ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ



ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

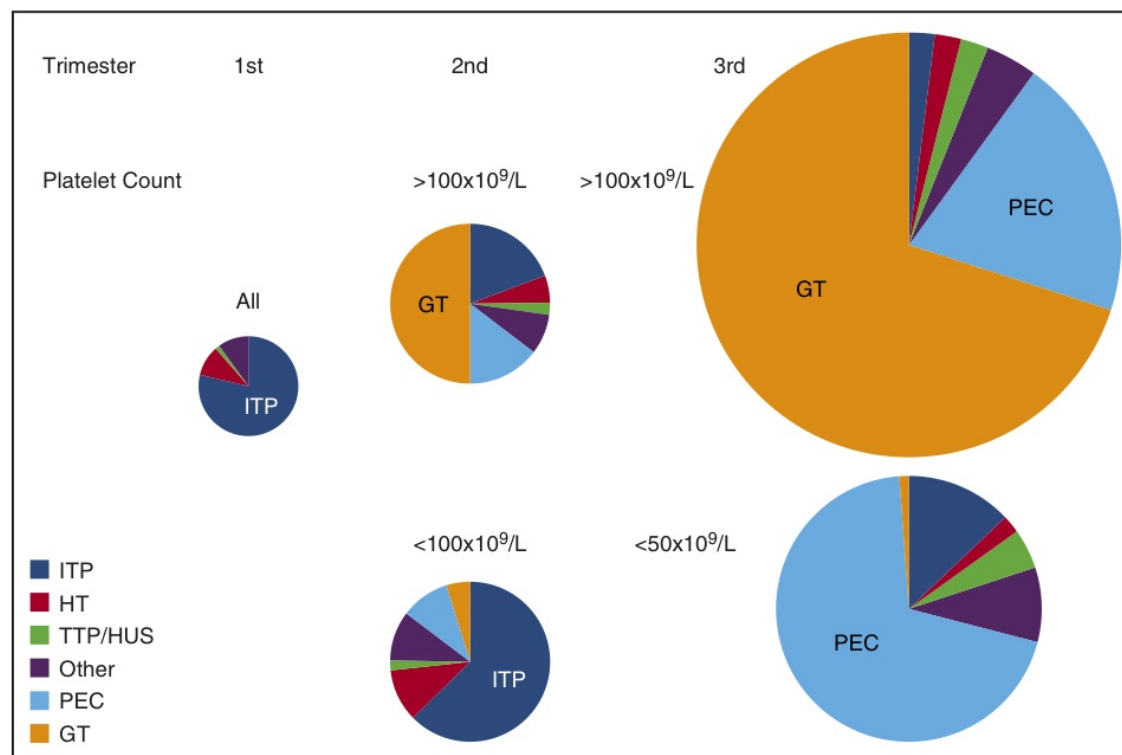
Συχνότερες Νοσολογικές Οντότητες

- ❖ *Gestational thrombocytopenia*
- ❖ ITP
- ❖ TMAs (Thrombotic Microangiopathies) - ειδικές για την κύηση
 - Προεκλαμψια
 - HELLP
- ❖ TMAs (Thrombotic Microangiopathies) - μη ειδικές για την κύηση
 - TTP
 - aHUS



ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Συχνότερες Νοσολογικές Οντότητες



Hematology (ASH-Educational Program) 2017



ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ Gestational Thrombocytopenia

❖ Gestational thrombocytopenia

4.4 -11.6% του συνόλου των κυήσεων & συχνότερο αίτιο
θρομβοπενίας στην κύηση (75%) -δεδομένα ΗΠΑ/ΕΕ/Ιαπωνίας -
2^ο 3μηνο - οφειλόμενο στην αιμοαραιωση λόγω της αύξησης του
όγκου του πλάσματος αλλά και σε αύξηση της ενεργοποίησης των
PLT στην κυκλοφορία του πλακούντα

Ήπια, ασυμπτωματική θρομβοπενία

Αυτόματη ύφεση 1-2 μηνες μετά τον τοκετό

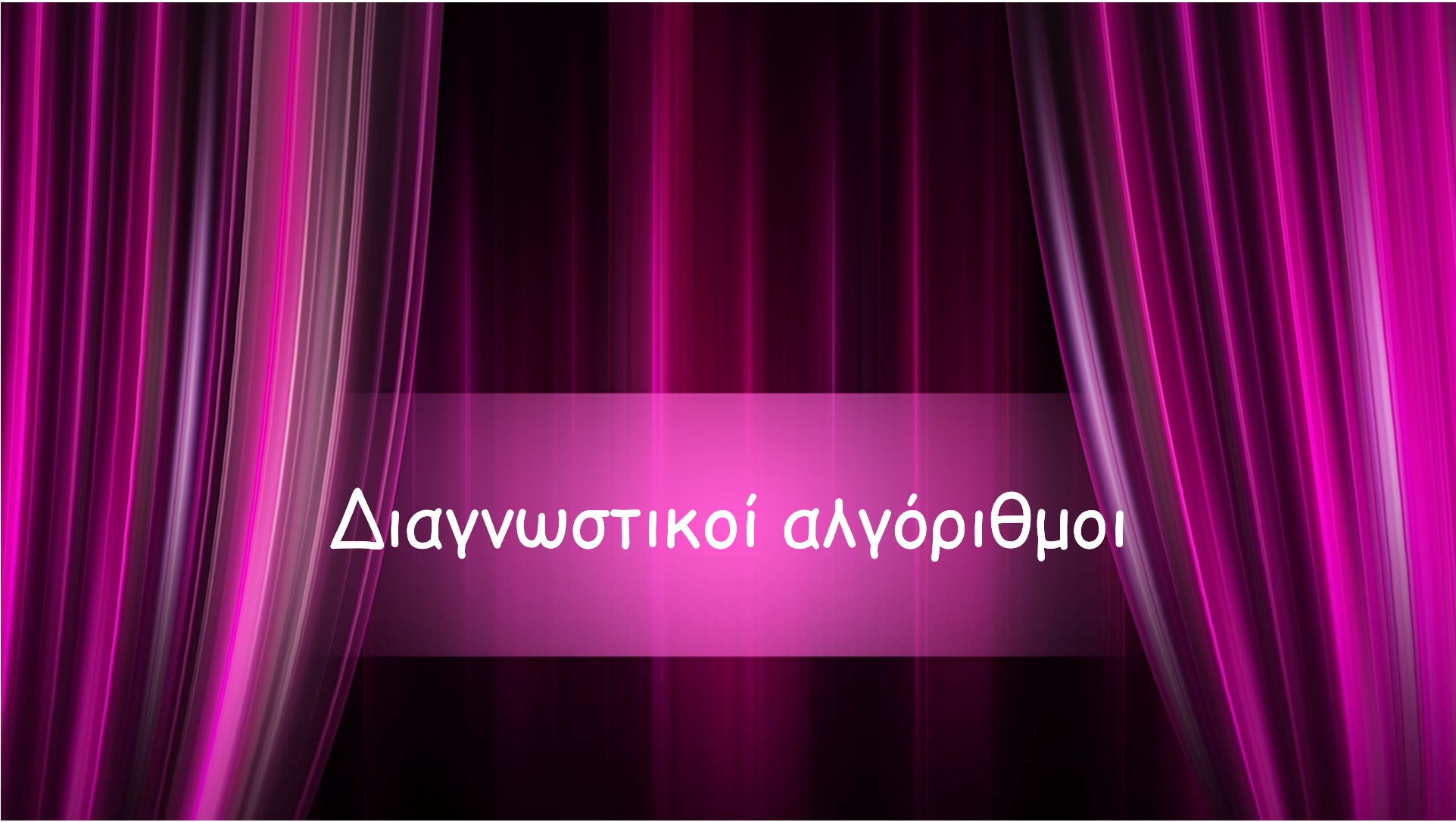


ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

Συχνή επιπλοκή της χρόνιας ηπατικής νόσου

Μπορεί να οφείλεται

- ❖ στην μειωμένη παραγωγή της ΤΡΟ από το κατεστραμμένο ήπαρ
- ❖ Στην αυξημένη καταστροφή των ΡΛΤ από φαγοκυττάρωση στο σπλήνα
- ❖ Διαταραχή της αιμοποίησης από την τοξική επίδραση συνυπάρχουσας ιογενούς λοίμωξης ή προηγηθείσας κατάχρησης αλκοόλ



Διαγνωστικοί αλγόριθμοι

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ - ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Η σημαντικότερη πληροφορία για τη διερεύνηση είναι **ΤΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ** εντός του οποίου εντάσσεται η θρομβοπενία



Αρα το ιστορικό και η κλινική εικόνα του ασθενούς είναι καθοριστικά

Και θα μας καθοδηγήσουν τόσο στην **ΕΠΙΛΟΓΗ** όσο και στην **ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ** του εργαστηριακού ελέγχου

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ - ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Ο στόχος καταρχήν είναι να αποκλεισθούν καταστάσεις που αποτελούν επείγοντα προβλήματα
οπως η TTP/HUS, το HIT
ή να διορθωθεί η θρομβοπενία αν υπάρχει ανάγκη
για μείζονα χειρουργική παρέμβαση

Πληροφορίες από το ιστορικό (1)

- ❖ Ασθενής «εξωτερικός» ή νοσηλευόμενος (ΜΕΘ, απλός θάλαμος, «χειρουργικός» ή «παθολογικός» ασθενής)?
- ❖ Ηλικία ασθενούς?
- ❖ Οξεία ή μη εμφάνιση?
- ❖ Προηγθέν ανάλογο επεισόδιο?
- ❖ Οικογενειακό ιστορικό για θρομβοπενία
- ❖ Συνυπάρχουσες παθήσεις?
- ❖ Λήψη φαρμάκων ή άλλων σκευασμάτων, εμβολιασμός?
- ❖ Ιστορικό πρόσφατης μετάγγισης?

Πληροφορίες από το ιστορικό (2)

- ❖ Ιστορικό μεταμόσχευσης?
- ❖ Κύηση?
- ❖ Ταξιδιωτικό ιστορικό?
- ❖ Προηγούμενες γενικές αίματος?
- ❖ Διαιτητικές συνήθειες (έλλειψη B12)?
- ❖ Κατανάλωση αλκοόλ, αναφυκτικών με κινίνη?
- ❖ Παράγοντες κινδύνου για HIV, HCV?

Πληροφορίες από την κλινική εξέταση

- ❖ Αιμορραγικές εκδηλώσεις?
- ❖ Είδος αιμορραγικών εκδηλώσεων (δερμα-βλεννογόνοι-μειζονες αιμορραγίες-αίμαρθρα)?
- ❖ Συνυπάρχουσα θρόμβωση?
- ❖ Ισχαιμία άκρου/Νέκρωση δέρματος? (HIT)
- ❖ Πυρετός?
- ❖ Νευρολογική συνδρομή?
- ❖ Λεμφαδενοπάθεια?
- ❖ Σπληνομεγαλία?

Εργαστηριακός έλεγχος- Βασικός έλεγχος

- ❖ Γενική αίματος με ΔΕΚ - Μεμονωμένη Θρομβοπενία? Αξιολόγηση και λοιπών παραμέτρων της γενικής αίματος και των PLT ειδικά όπως το MPV
- ❖ Επίχρισμα αίματος
- ❖ Έλεγχος αιμόστασης (PT, INR, aPTT, ινωδογόνο, δ-διμερή
- ❖ LDH
- ❖ Ηπατική λειτουργία
- ❖ Νεφρική λειτουργία
- ❖ HIV, HCV, HBsAg
- ❖ Τεστ κύησης (γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας)

Πρακτικά, είναι ο έλεγχος στον οποίο υποβάλλεται κάθε ασθενής κατά την εισαγωγή του!

Τα πιο συχνά αίτια μεμονωμένης θρομβοπενίας είναι η ITP & η DITP

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΊΑΣ ΣΤΟ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ ΑΊΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΉ ΜΕ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΊΑ (1)

ΜΕΓΕΘΟΣ ΚΑΙ ΚΟΚΚΙΩΣΗ ΤΩΝ PLT

- Μεγάλο μέγεθος ως σταθερό εύρημα υποδηλώνει κληρονομική μακροθρομβοπενία
- Μεγάλα αιμοπετάλια με γκρι χρώμα στη Wright-Giemsa υποδηλώνει gray platelet syndrome (αυτοσωμικός επικρατών μακροθρομβοπενία που συσχετίζεται με αιμορραγική διάθεση λόγω απουσίας ή εκσεσημασμένης ελάττωσης των α-κοκκίων)
- Σε θρομβοπενία οφειλόμενη σε περιφερική καταστροφή, μεγάλα έως και γιγάντια συνυπάρχουν με φυσιολογικά αιμοπετάλια
- Σε θρομβοπενία οφειλόμενη σε μειωμένη παραγωγή (πχ σε ΧΜΘ), τα αιμοπετάλια είναι φυσιολογικού μεγέθους

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΪΑΣ ΣΤΟ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ ΑΪΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ (2)

ΜΕΓΕΘΟΣ ΚΑΙ ΚΟΚΚΙΩΣΗ ΤΩΝ PLT

- Στα MDS το μέγεθος των PLT ποικίλλει (μπορεί να υπάρχουν γιγάντια) και συχνά είναι υποκοκκιωμένα
- Στο σύνδρομο Wiskott-Aldrich και την X-linked θρομβοπενία, τα PLT είναι μικρά.
- Σε θρομβοπενία οφειλόμενη σε περιφερική καταστροφή, μεγάλα έως και γιγάντια συνυπάρχουν με φυσιολογικά αιμοπεταλία
- Σε θρομβοπενία οφειλόμενη σε μειωμένη παραγωγή (πχ σε ΧΜΘ), τα αιμοπεταλία είναι φυσιολογικού μεγέθους

ΝΕΑΡΆ VS ΓΗΡΑΣΜΈΝΑ PLT...ΣΗΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗ Δ.Δ....

- Τα νεαρά είναι μεγαλύτερα και φαίνονται πιο ενεργά από αιμοστατικής απόψεως
- Θρομβοπενικοί ασθενείς με αυτοάνοση ITP συνήθως δεν έχουν σοβαρή αιμορραγία
- Ο μικρός αριθμός νεαρών PLT είναι αιμοστατικά πιο ενεργά από τα μικτής ηλικίας PLT από «φυσιολογικά» άτομα
- Ασθενείς με ITP φαίνεται να εμφανίζουν λιγότερη αιμορραγία από ασθενείς με Θρομβοπενία ανάλογης σοβαρότητας οφειλόμενη σε μυελική ανεπάρκεια, όπως άτομα υπό ΧΜΘ, οι οποίοι επίσης έχουν πληθυσμό PLT μικτής ηλικίας

Εργαστηριακός έλεγχος- Ειδικός έλεγχος

- ❖ Γαστροσκόπηση - "Breath test"
- ❖ Έλεγχος για κίρρωση - πυλαία υπέρταση
- ❖ Έλεγχος για συνυπάρχουσα λοίμωξη
- ❖ ADAMTS13
- ❖ Έλεγχος για αυτοάνοσα νοσήματα
- ❖ Απεικονιστικός έλεγχος για ανίχνευση υποκείμενης κακοήθειας
- ❖ Οστεομυελική βιοψία με λήψη δείγματος για καρυότυπο

Τα προηγούμενα (ιστορικό, κλινική εξέταση, βασικός έλεγχος) μας καθοδηγούν στην επιλογή του ώστε να αποφύγουμε άσκοπες εξετάσεις και να τεκμηριώσουμε την υπόθεση μας για τον παθογενετικό μηχανισμό και την τελική διάγνωση !!!

Διαφορική διάγνωση ανάλογα με το κλινικό πλαίσιο

Η θρομβοπενία σε ...

Περιπατητικούς ασθενείς

- ❖ ΙΤΡ
- ❖ Επαγόμενη από φάρμακα
 - ΧΜΘ
 - Άλλα
- ❖ Λοιμώξεις
 - EBV, HIV, άλλες
- ❖ Νόσοι του συνδετικού ιστού
 - ΣΕΛ, ΡΑ, APLS
- ❖ Υπερπληνισμός
- ❖ Ιπαθείς διαταραχές του μυελού των οστών
- ❖ Συγγενείς θρομβοπενίες
- ❖ CVID

Οξέως πάσχοντες ασθενείς

- ❖ ΔΕΠ
- ❖ Λοίμωξη/Σήψη
- ❖ Επαγόμενη από φάρμακα
 - HIT
 - Αταξινόμητη
 - Φάρμακα
- ❖ TTP - HUS
- ❖ Πορφύρα μετά πό μετάγγιση
- ❖ Ηπατική νόσος
- ❖ Διαταραχές του μυελού

Εγκύους

- ❖ Θρομβοπενία της κύησης
- ❖ ΙΤΡ
- ❖ HELLP
- ❖ Προεκλαμψία
- ❖ TTP/HUS

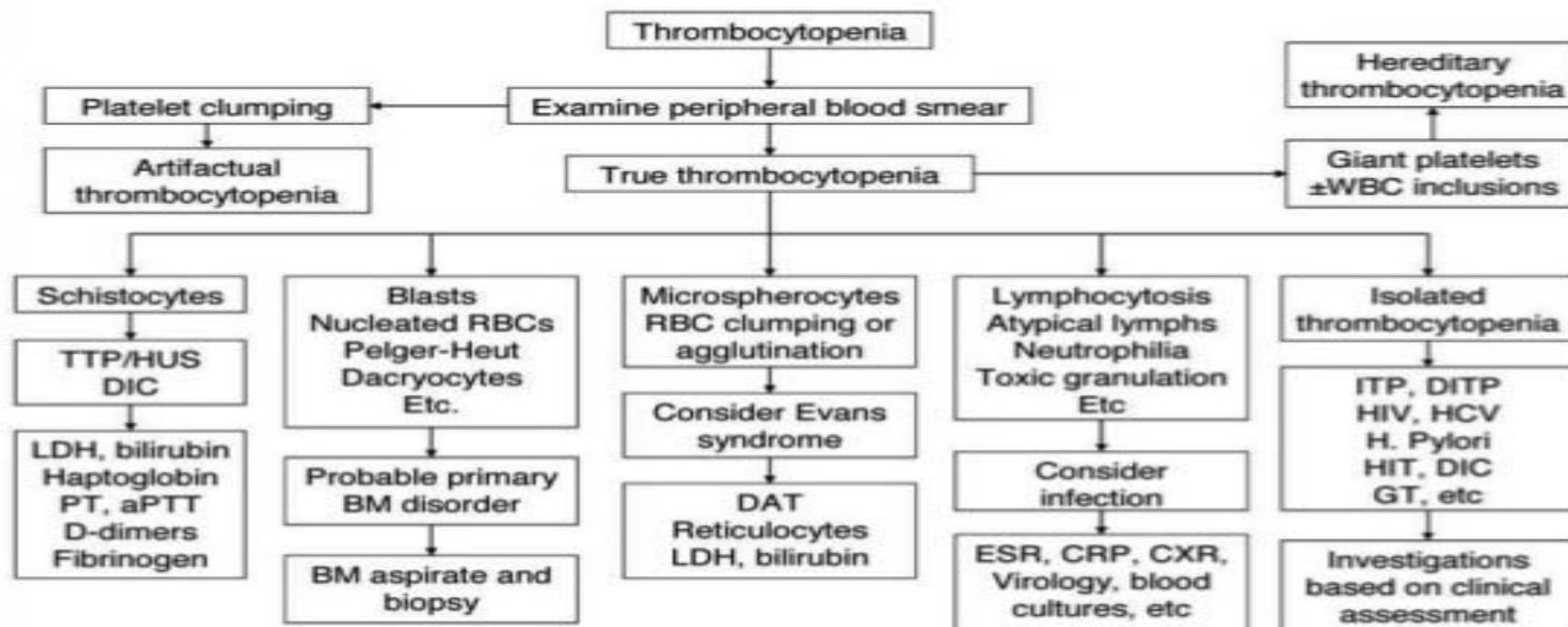
Καρδιοπαθείς

- ❖ HIT
- ❖ Καρδιακό bypass
- ❖ Σχετιζόμενη με ανασταλτή GRIIb/IIIa
- ❖ TTP σχετιζόμενη με κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη
- ❖ «Dilutional»

Ασθενείς με θρόμβωση

- ❖ HIT
- ❖ APLS
- ❖ PNH

Αλγόριθμος διερεύνησης βάσει των ευρημάτων στο επίχρισμα αίματος



Συμπερασματικά

- ❖ Η θρομβοπενία αποτελεί μια σχετικά συχνή διαπιστούμενη διαταραχή στη γενική αίματος, οφειλόμενη σε ποικίλους μηχανισμούς, μεμονωμένους ή σε συνδυασμούς
- ❖ Απαραίτητη η διακρίση της αληθούς από την «ψευδή» θρομβοπενία και η συνεκτίμηση των χαρακτηριστικών του πληθυσμού στον οποίο αναφερόμαστε
- ❖ Η συναξιολόγηση του ιστορικού, της κλινικής εικόνας και του βασικού εργαστηριακού ελέγχου, **συμπεριλαμβανομένης της μελέτης του επιχρίσματος αίματος**, επαρκούν κατά κανόνα για την επίτευξη με ασφάλεια της διάγνωσης
- ❖ Η ανάγκη διενεργείας περαιτέρω ελέγχου θα καθοδηγηθεί από τα προαναφερθέντα





ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!