



ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА

***Насл. Доц. д-р Марица Павковиќ
Универзитетска Клиника за Хематологија***

Тромбоцитопенија се дефинира како сосотојба на намален број на тромбоцити $<150 \times 10^9/L$, односно под $<100 \times 10^9/L$ по последните препораки.

Најчесто пациентите се асимтоматски ако бројот на тромбоцити е над $50 \times 10^9/L$ и спонтани крварења се јавуваат при намалување на бројот на тромбоцити под $50 \times 10^9/L$, а ризикот многукратно се зголемува во случај на тешка (сериозна тромпоцитопенија $<20 \times 10^9/L$).

Табела 1. Причини за тромбоцитопенија

Намалена продукција

- Лекови и хемикалии
- Вириси
- Радиоактивно зрачење
- Апластична анемија
- Леукемии
- Метастази во коскена срцевина
- Мегалобласна анемија
- ХИВ

Зголемена деструкција (конзумација)

- Имуна тромбоцитопенија (ИТП)
- Лекови
- ДИК
- Инфекции
- Масивни крварења и трансфузии
- СЛЕ (системски автоимуни болести)
- ХЛЛ и лимфоми (автоимуна причина)
- Хепарин, ТТП, хиперспенизам, ХИВ

Дијагностички методи кај болни со тромбоцитопенија:

- ❖ Хемограм со периферна размаска
- ❖ Биохемиски анализи
- ❖ Хемостаза со Д-Димери
- ❖ Испитување на коскената срцевина (аспирација и/или биопсија)
- ❖ Инфектолошки анализи
- ❖ Реуматолошки тестови
- ❖ Ехо на абдомен или КТ на абдомен
- ❖ Детекција на анти-тромбоцитни антитела

Дијагностички методи кај болни со тромбоцитопенија:

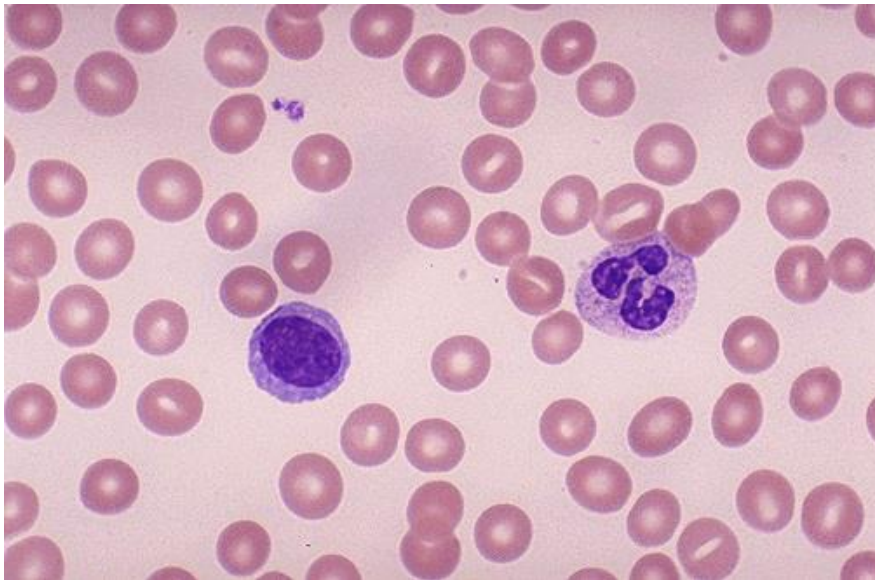
Хемограм со периферна размаска

- ❖ Прв чекор во испитување на причината за тромбоцитопенија е испитување на крвната слика и периферната размаска
- ❖ Цел да се види дали се работи за изолирана тромбоцитопенија или истата е проследена со анемија и/или леукопенија или леукоцитоза.
- ❖ Периферната размаска е многу **корисна, едноставна и ефтина метода** за исклучување на псеудотромбоцитопенијата (присуство на мноштво на тромбоцитни агрегати) или постоење на малигна хематолошка болест во случај на присуство на незрели бели крвни клетки (бласти, промиелоици, миелоцити, лимфомски клетки).

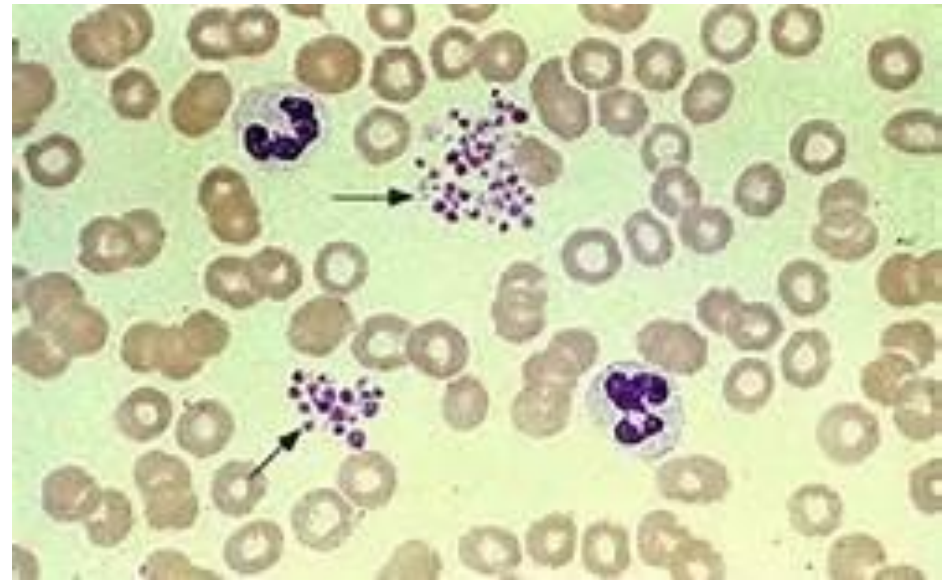
Дијагностички методи кај болни со тромбоцитопенија:

Хемограм со периферна размаска

Слика 1. Нормална периферна размаска



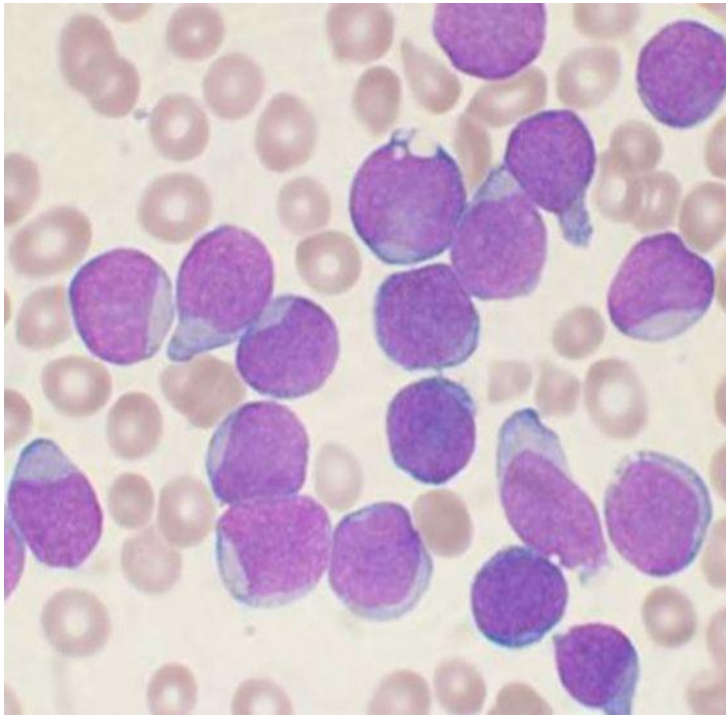
Слика 2. Псеудотромбоцитопенија



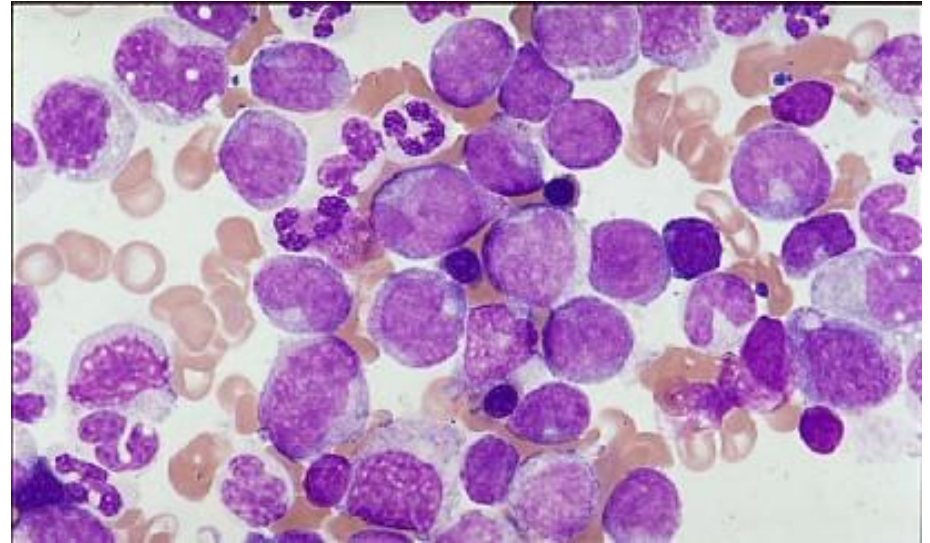
Дијагностички методи кај болни со тромбоцитопенија:

Хемограм со периферна размаска

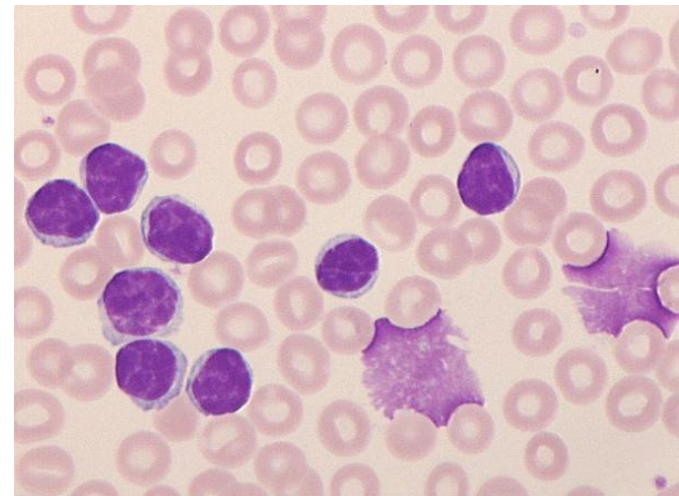
Слика 3. Акутна леукемија (АЛЛ)



Слика 4. Акутна леукемија (АМЛ)



Слика 5. Хронична лимфатична леукемија (ХЛЛ)



Дијагностички методи кај болни со тромбоцитопенија:

Биохемиски анализи

- ❖ Важни се хепаталните тестови како показател на хепатална лезија или хиперспленизам, ниво на Б12 и фолна (мегалобласна анемија), други параметри при секундарни тромбоцитопении

Инфектолошки анализи

- ❖ (тестови за HIV, Hepatitis B, C, CMV, Epstein Barr, Helicobacter pylori и др)

Реуматолошки тестови

- ❖ (ANA, ANCA, RF, LE клетки, anti dsDNA, и др.)

Ехо на абдомен или КТ на абдомен

- ❖ (откривање на знаци за хиперспленизам, цироза, портална хипертензија, спленомегалија)

Детекција на анти-тромбоцитни антитела

- ❖ (немаат голема клиничка употреба поради ниската сензитивност и специфичност)

Дијагностички методи кај болни со тромбоцитопенија:

Хемостаза со Д-Димери

- ❖ Корисна дијагностичка метода која има за цел да се исклучи конзумациона коагулопатија или ДИК како причина за тромбоцитопенија од конзумационен тип.

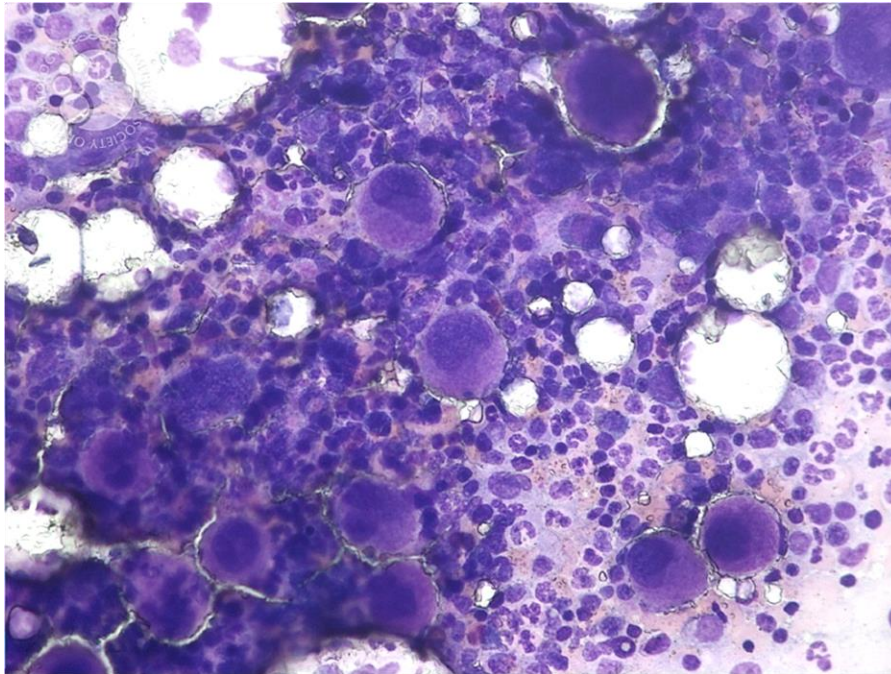
Испитување на коскената срцевина (аспирација и/или биопсија)

- ❖ Анализата на коскената срцевина е најважното иследување во расветлувањето на причината за тромбоцитопенијата, особено ако претходните испитувања (како хемограм, периферна размаска и хемостаза) не биле информативни и не ја откриле причината за намалување на бројот на тромбоцити. Испитувањето на коскената срцевина ќе покаже дали се работи за тромбоцитопенија со **нормална продукција** на мегакариоцити и уредна коскена срцевина или за проблеми во создавањето (**намалена продукција**) на тромбоцитите во случај на присуство на хипоплазија или инфилтрација на коскената срцевина.

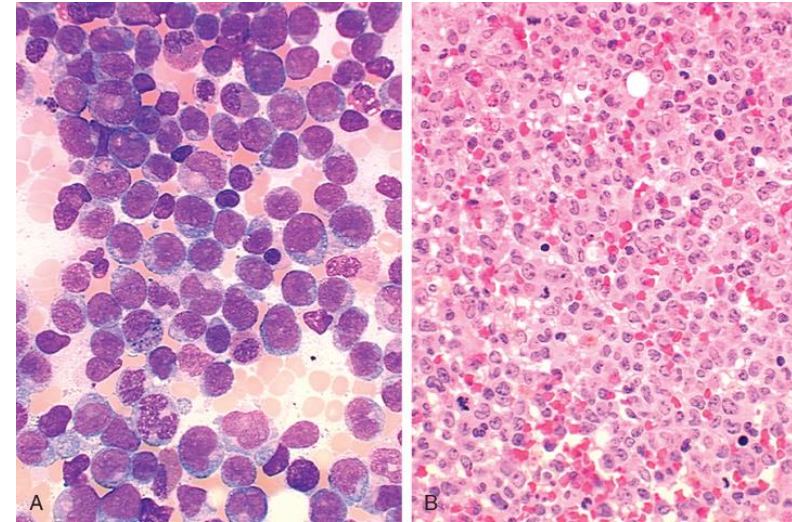
Дијагностички методи кај болни со тромбоцитопенија:

Испитување на коскената срцевина (аспирација и/или биопсија)

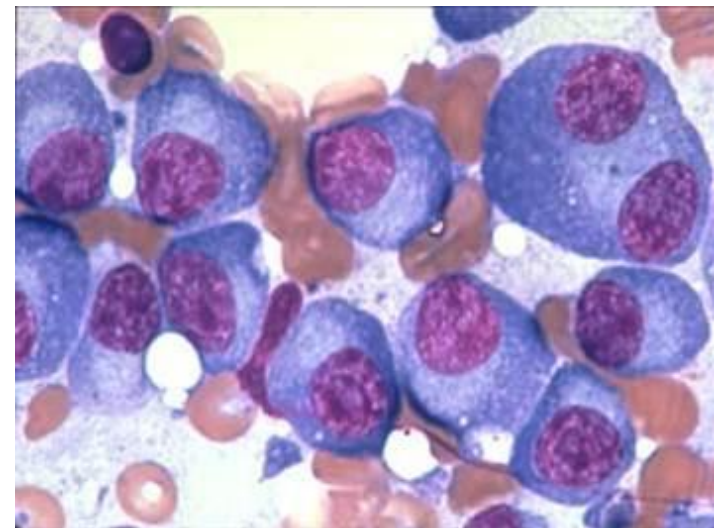
Слика 1. Коскена срцевина кај ИТП.



Слика 2. Коскена срцевина кај АМЛ.



Слика 3. Коскена срцевина кај Муеломата.



Имуна тромбоцитопенија - дефиниција, терминологија и тераписки одговор

Имуната тромбоцитопенија (ИТП), позната и како идиопатска тромбоцитопенична пурпура, е имунолошки условено заболување на возрастните и децата, кое се карактеризира со времено или трајно намален број на тромбоцити, проследено со зголемен ризик од крварење во зависност од степенот на тромбоцитопенија.

Инциденца:

- 1/1000 до 1/10 000 жители
- расте со возраста
- највисока е од 20-50 години,
- 2-3 пати е почеста кај жените

Примарна ИТП: е автоимуно заболување кое се карактеризира со изолирана тромбоцитопенија ($Тр < 100 \times 10^9/L$) во отсуство на друга причина или пореметување асоцирано со тромбоцитопенија. Дијагнозата на примарната ИТП се поставува со исклучување на други причини за тромбоцитопенијата; во моментот не постојат клинички или лабораториски параметри за сигурна дијагноза на ова заболување.

Секундарна ИТП: сите форми на имунолошки-посредувана тромбоцитопенија, освен примарната тромбоцитопенија* (СЛЕ, ХИВ, ХИТ)

Имуна тромбоцитопенија - дефиниција, терминологија и тераписки одговор

Дијагнозата на примарната ИТП се поставува врз основа на три критериума:

- број на тромбоцити понизок од $100 \times 10^9/\text{L}$ во периферна крв со нормална периферна размаска,
- нормален или зголемен број на мегакариоцити при анализа на коскената срцевина,
- отсуство на други клинички манифестни причинители и заболувања асоцирани со тромбоцитопенија.

Имуна тромбоцитопенија - дефиниција, терминологија и тераписки одговор

Фази на заболувањето:

- **Ново дијагностицирана ИТП (Акутна):** 3 месеци од дијагнозата
- **Перзистентна ИТП:** помеѓу 3 и 12 месеци од дијагнозата. Ги вклучува и болните кои не постигнале спонтанa ремисија или не оджале комплетен одговор по прекин на терапија.
- **Хронична ИТП:** тромбоцитопенија која трае повеќе од 12 месеци)20-30% на болни.
- **Тешка ИТП:** имуна тромбоцитопенија со симптоми на крварење кои бараат неопходен третман
- **Рефрактерна ИТП:** е примарна имуна тромбоцитопенија која не одговорила или го изгубила постигнатиот одговор по направена спленектомија.
- Бидејќи спленектомијата често се избегнува, Интернационалната работна група за ИТП, предложи нов термин **“ИТП резистентна на еден или повеќе лекови”** (ITP unresponsive to one or more agents).

Имуна тромбоцитопенија - дефиниција, терминологија и тераписки одговор

Дефиниција на терапевтискиот одговор

Интернационалната работна група (IWG) смета дека дефиницијата на терапискиот одговор треба да ги рефлектира клинички важните цели кои вклучуваат намалување на крварењата и добар квалитет на живот, а не само корекција на бројот на тромбоцитите. Сепак, бројот на тромбоцитите е објективен, клинички релевантен и лесно компарабилен параметар на терапискиот одговор.

- **Комплетен одговор** - ремисија (КР): нормализирање на **$Тр > 100 \times 10^9/L$**
- **Делумен одговор** - парцијална ремисија (ПР): **$Тр = 30 - 100 \times 10^9/L$**
- **Без одговор** - немање ремисија (НР): **$Тр < 30 \times 10^9/L$** или нема удвојување на почетниот број на тромбоцити.

Посигнување на терапевтиски одговор подразбира и отсуство на крварење. При дефинирање на терапискиот одговор, значајно е да се нагласи дали ***КР или ПР се без или со терапија.***

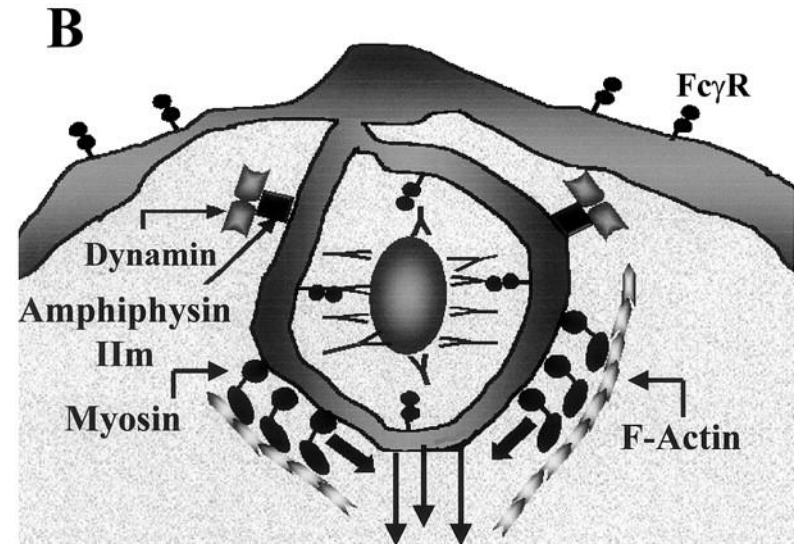
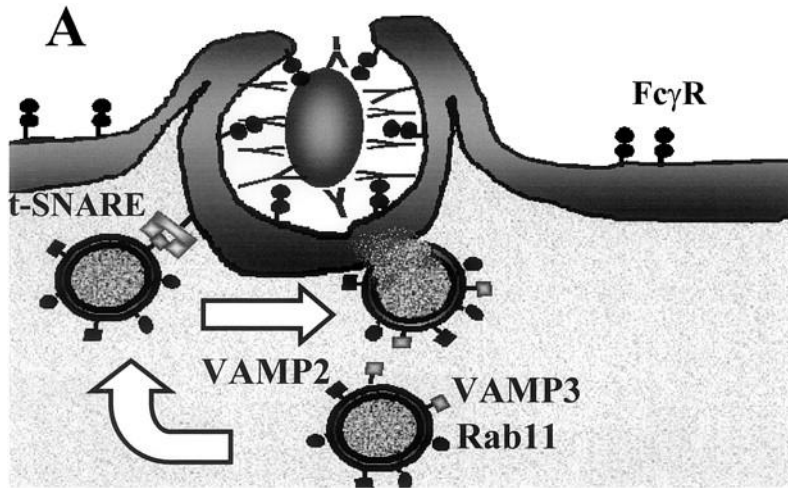
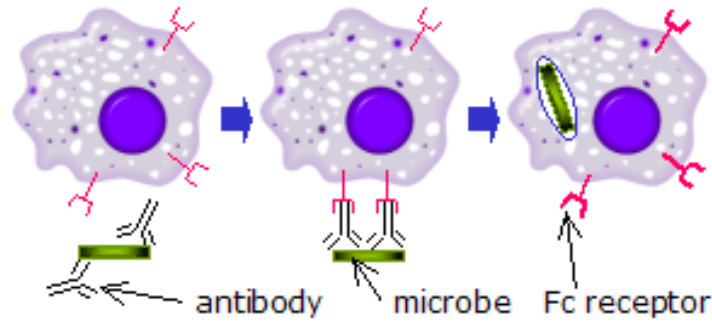
IWG за ИТП имаше за цел хармонизација на постоечките дефиниции и термини за ИТП, со цел во иднина резултатите од различни клинички студии да бидат валидни и споредливи.

Имуна тромбоцитопенија - етиопатогенеза

Намалениот број на тромбоцити кај болните со имуна тромбоцитопенија е последица на **зголемената тромбоцитна деструкција**, која се должи на присуството на анти-тромбоцитни автоантитела, но и на **нарушената тромбоцитна продукција**.

- автоантителата се специфични за некои од тромбоцитните гликопротеински комплекси(ГП), како што се:
 - GP IIb/IIIa (рецептор за фибриноген, von Willebrand-овиот фактор, фибронектин, витронектин)
 - GP Ib/IX (рецептор за von Willebrand-овиот фактор)
 - GP Ia/IIa (рецептор за колаген)
- главни механизми за тромбоцитопениа се **фагоцитоза или комплемент-индуцирана лиза**. **Фц гама посредваната фагоцитоза** е секако најважниот механизам на тромбоцитна деструкција кај болните со ИТП.
- најважно место на тромбоцитната деструкција е **слезенката**:
 - * содржи една третина од тромбоцитниот пул
 - * локалната продукција на автоантитела обезбедува висока концентрација на автореактивни антитела
 - * црниот дроб нема така важна улога: не содржи толку Тр, ниска продукција на антитела и побрза циркулација.

Particle internalization during FcγR-mediated phagocytosis.



García-García E , Rosales C J *Leukoc Biol* 2002;72:1092-1108

Имуна тромбоцитопенија - етиопатогенеза

- мултифакторијална етиологија
- наследни фактори
- фактори на околината
- полиморфизми во различни цитокински или имунорегулаторни гени
- пореметување на периферната толеранција
- продукција на автореактивни Т лимфоцити
- зголемен број на CD5+ Б лимфоцити
- зголемен број ХЛА-DR+ Т лимфоцити
- $\gamma\delta$ Т лимфоцити и V β 8+ Т лимфоцити
- зголемена тромбоцитно-индуцирана пролиферација на периферните мононуклеарни клетки од крвта
- зголемена тромбоцитно-индуцирана ИЛ-2 секреција
- мален број на супресорски Т лимфоцити
- присуство на Т лимфоцити со дефектна сигнална трансдукција преку CD28 молекулите

Имуна тромбоцитопенија - третман

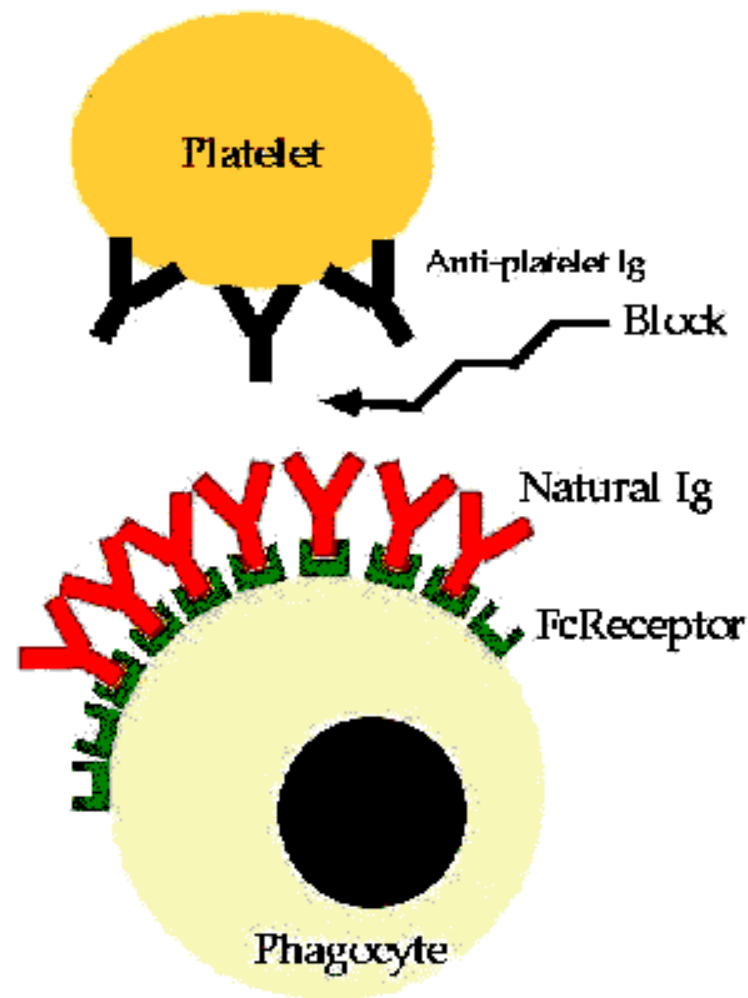
- ❖ Примарна цел во третманот на ИТП е да се **обезбеди безбеден број** на тромбоцити (број што ќе превенира поголеми крварења), а не само да се корегира бројот на тромбоцитите до нормални вредности.
- ❖ Третманот на пациентите со ИТП секогаш треба да ја земе во предвид тежината на болеста, возраста на пациентите како и коморбидитетит. Поради токсичноста на постоечките терапевски пристапи кај болните со ИТП, **основно правило е да се избегне непотребен третман на асимтоматски пациенти со полесна тромбоцитопенија.**
- ❖ Важечките водичи препорачуваат отпочнување на третман само ако постојат симптоми на крварење, а одлуката за отпочнување на третман не треба да се базира само на бројот на тромбоцити. Според најголем број на препораки како гранични вредности на тромбоцити за отпочнување на третман кај возрасни се зема $30 \times 10^9/\text{L}$.

Имуна тромбоцитопенија - третман

- ❖ Прволиниска терапија на ИТП се **кортикостероидите** (Prednisolon 1-2 mg/kg/TT или Dexamethason 40mg/дневно), со постепено намалување на дозата по корекција на бројот на тромбоцитите за 10mg/неделно.
- ❖ Второлиниска терапија на пациентите со ИТП рефрактерни или зависни од кортикостероиди е **спленектомија**.
- ❖ Третолиниска терапија се **други имуносупресивни лекови** (циклоспорин, азатиоприн, циклофосфамиде) и **агонисти на тромбопоетинскиот рецептор** како (eltrombopag и romiplastine).
- ❖ **Алогена трансплантација** е терапевска метода ретко и се применува кај тешки форми на рефрактерна ИТП.

Имуна тромбоцитопенија - третман

- ❖ **IVIg (интравенски имуниглобулини)** се користат во третманот на болните со ИТП рефрактерни на кортикостероидите во подготовка за спленектомија или друг елективен хируршки зафат (0.4-1 gr/kg/TT).
- ❖ Ефектот се манифестира по 48-72 часа и трае 2-3 недели.
- ❖ Механизмот на делување се базира на блокада на Fc гама посредувана фагоцитоза.



Имуна тромбоцитопенија - третман

Табела 2. Лекови во третман на ИТП и иницијален терписки одговор на истиот

Лек/Третман	Дози	Време до иницијален одговор	Време до максимален одговор
Prednisone	1-4mg/kg/дн./4нед	4-14 дена	7-28 дена
Dexamethasone	40mg p.o./i.v./дн./4дена	2-14 дена	4-28 дена
		секои 14-28 дена(4-6 ciklusi)	
IVIg	0.4-1g/kg/	1-3 дена	2-7 дена
Anti-D	75µg/kg/i.v.	1-3 дена	3-7 дена
Rituximab	375mg/m ² (4 неделни дози)	7-56 дена	14-180 дена
Splenektomija		1-56 дена	7-56 дена
Vincristine	3mg/doza(4-6 nedelni dozi)	7-143 дена	7-42 дена
Vinblastine	0.1mg/kg (6 nedelni dozi)	7-143 дена	7-42 дена
Danazol	400-800 mg/dn, p.o.	14-90 дена	28-180 дена
Azathioprine	23mg/kg/dn, p.o.	30-90 дена	30-180 дена
Romiplastin	3-10µg/kg nedelno s.c	5-14 дена	14-60 дена
Eltrombopag	50-75mg/dn, p.o.	7-28 дена	14-90 дена



БЛАГОДАРАМ НА ВНИМАНИЕТО!