



# Θρομβοπενία στα παιδιά - Θέσεις και αντιπαραθέσεις στη διάγνωση και αντιμετώπιση

Ε. Χατζηπαντελής – Β' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική  
Π. Παναγοπούλου – Δ' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική

Β' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική  
Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Δ' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική  
Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

# 3<sup>η</sup> ΔΙΑΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ

## Ο Παιδίατρος στην Καθημερινή Πράξη



Σάββατο **5 Μαρτίου 2016**

Ολυμπιακό Μουσείο Θεσσαλονίκης

Οι ομιλητές δηλώνουν  
ότι δεν υπάρχει κάποια  
σύγκρουση  
συμφερόντων που να  
συσχετίζεται με αυτήν  
την παρουσίαση

# Θρομβοπενία - Ερωτήματα

- Είμαστε σίγουροι για το αίτιο;
- Πότε χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση;
- Ποιά είναι η καταλληλότερη προσέγγιση;
  - Πότε θεραπεύουμε;
  - Πώς θεραπεύουμε;

# Περίπτωση 1

- Αγόρι 10 ετών που λαμβάνει θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ για σπασμούς προσέρχεται με πυρετό.
- Είναι σε καλή γενική κατάσταση χωρίς εξανθήματα, λεμφαδενοπάθεια ή ηπατοσπληνομεγαλία
- Γενική αίματος:
  - WBC = 5.000 /mm<sup>3</sup>
  - Hb = 12 gr/dL
  - PLT = 65.000 /mm<sup>3</sup>
  - Ουρία = 20 mg/dL
  - Κρεατινίνη = 0,6 mg/dL

# Περίπτωση 1

Ποιά είναι η πλέον πιθανή διάγνωση?

- A. ΙΤΡ (Άνοση θρομβοπενία)
- B. Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο
- C. Πορφύρα Henoch- Schoenlein
- D. Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
- E. Θρομβοπενία φαρμακευτικής αιτιολογίας

# Περίπτωση 1

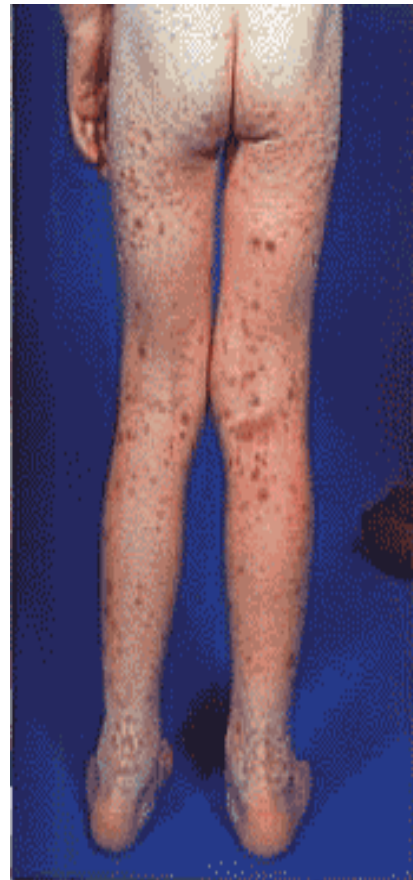
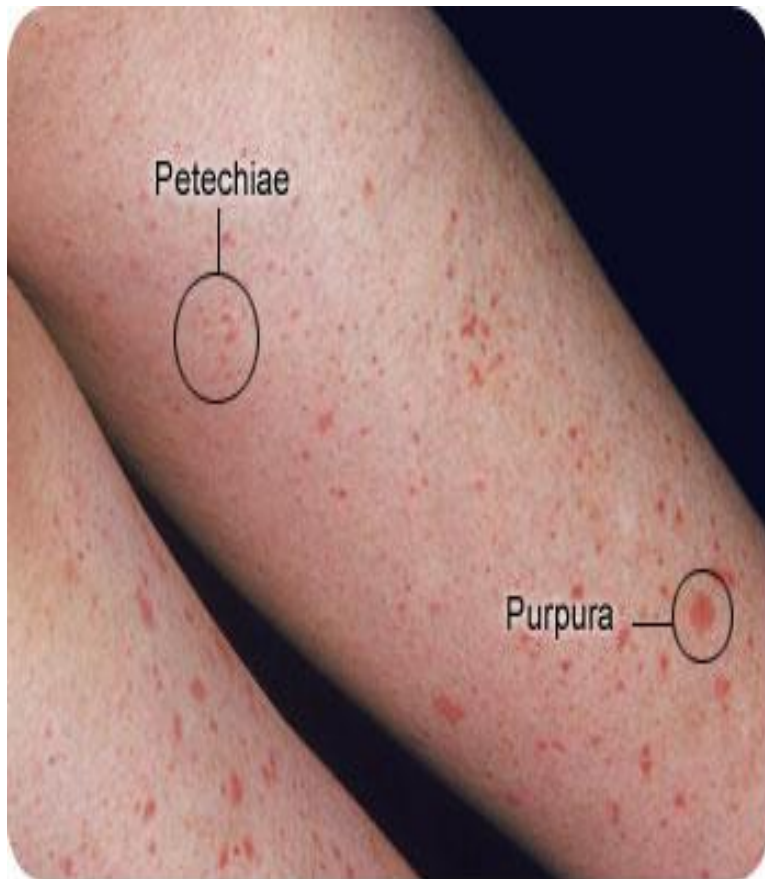
Ποιά είναι η πλέον πιθανή διάγνωση?

- A. ΙΤΡ (Άνοση θρομβοπενία)
- B. Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο
- C. Πορφύρα Henoch- Schoenlein
- D. Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
- E. Θρομβοπενία φαρμακευτικής αιτιολογίας**

# Διαφορική διάγνωση

- Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο
  - Αιμόλυση, εικόνα βαρέως πάσχοντος, ουραιμία, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (σχιστοκύτταρα)
- Πορφύρα Henoch-Schoenlein (αγγειΐτιδα)
  - Ψηλαφητές βλατίδες στα κάτω άκρα και τους γλουτούς
  - Κοιλιακό άλγος, αρθρίτιδα, εναποθέσεις IgA
  - Φυσιολογικός αριθμός αιμοπεταλίων
- Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
  - Λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, επηρεασμός άλλων κυτταρικών σειρών
- Φαρμακευτικής αιτιολογίας
  - **Μειωμένη παραγωγή ή αυξημένη καταστροφή AIM**

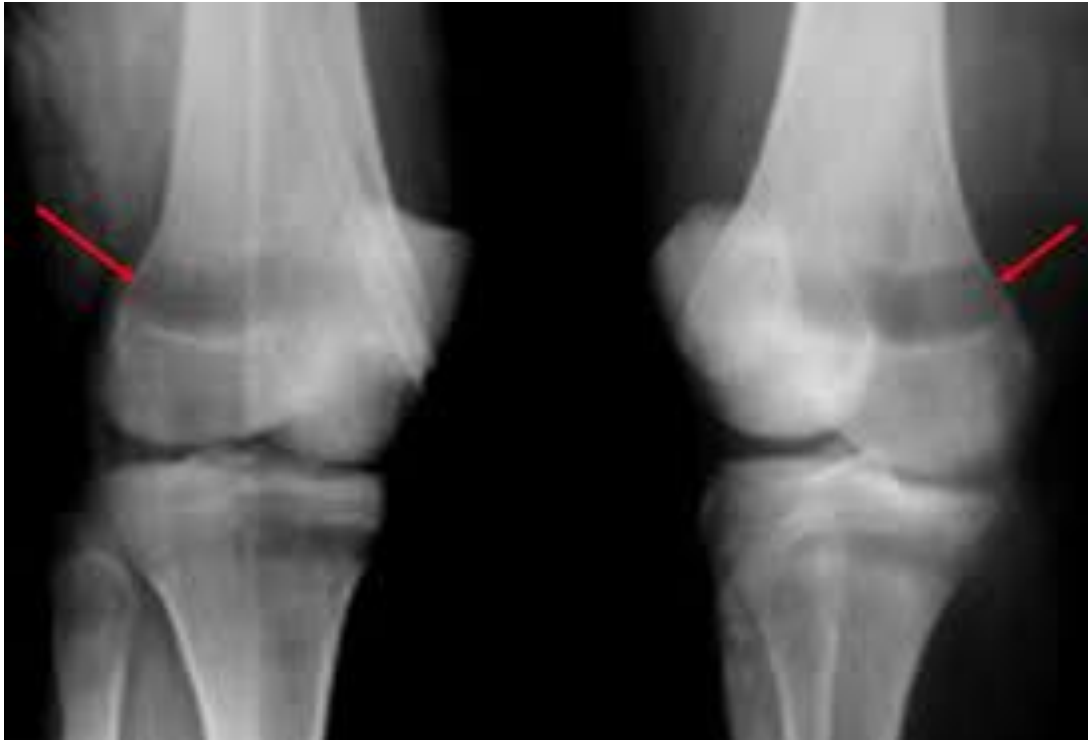
# Πετέχειες vs. Πορφύρα HS





# Περίπτωση 2

- Κορίτσι 6 ετών προσέρχεται με διάχυτα άλγη στα άκρα και την οσφύ εδώ και 2 εβδομάδες
- Εργαστηριακός έλεγχος:
  - Hb= 8,2 g/dL
  - WBC=5.600/mm<sup>3</sup> (Π: 55%) με φυσιολογικό επίχρισμα περιφερικού αίματος
  - PLT=80.000/mm<sup>3</sup>
  - Ακτινογραφίες των μακρών οστών: οστεολυτικές βλάβες και διαυγαστικές γραμμές αναστολής της αύξησης στις μεταφύσεις



# Περίπτωση 2

Ποιά από τις παρακάτω είναι η πιο πιθανή αιτία;

A. ΟΛΛ

B. Απλαστική αναιμία

C. Νόσος Gaucher

D. Δηλητηρίαση από μόλυβδο

E. Πολυεστιακή οστεομυελίτιδα

# Περίπτωση 2

Ποιά από τις παρακάτω είναι η πιο πιθανή αιτία;

**A. ΟΛΛ**

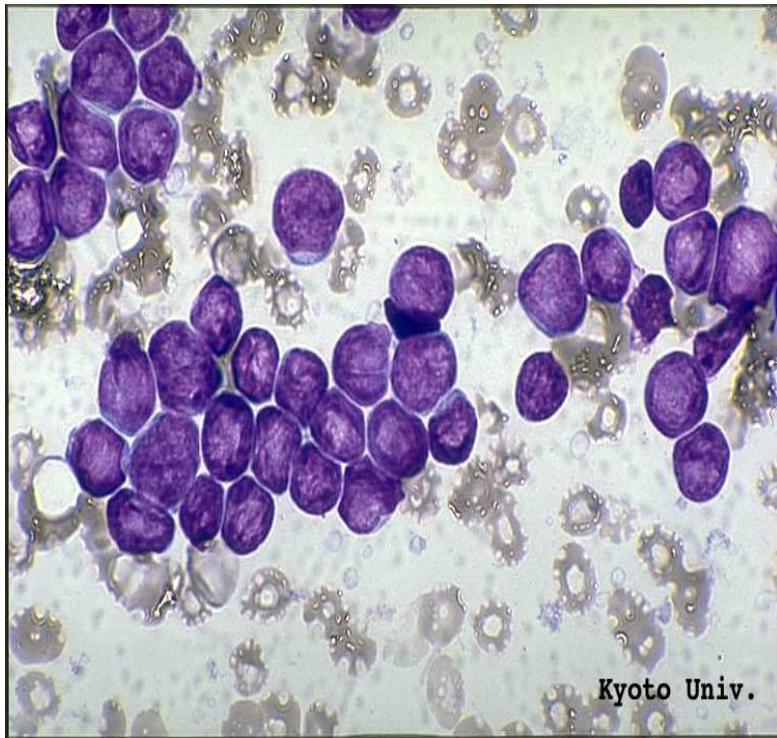
B. Απλαστική αναιμία

C. Νόσος Gaucher

D. Δηλητηρίαση από μόλυβδο

E. Πολυεστιακή οστεομυελίτιδα

# Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία



Μπορεί να παρουσιαστεί με:

- Διάχυτα οστικά άλγη
- Πυρετό, λοίμωξη
- Λεμφαδενοπάθεια
- Ηπατοσπληνομεγαλία  
**(τυπικά δεν υπάρχει στην ITP)**
- Εκυμώσεις, επιστάξεις, ουλορραγίες  
**(χαρακτηριστικά της ITP)**

# Περίπτωση 3

- Νήπιο 18 μηνών προσκομίζεται για ωχρότητα. Χωρίς πυρετό, ανορεξία ή απώλεια βάρους.
- Αντικειμενικά:
  - Ωχρότητα
  - HR: 150/min
  - Χωρίς ηπατοσπληνομεγαλία ή λεμφαδενοπάθεια
  - Εκχυμώσεις στον αριστερό γλουτό, άνω άκρα και την κοιλιακή χώρα

# Περίπτωση 3

Η πιο πιθανή διάγνωση είναι:

1. Οξεία λευχαιμία
2. Κακοποίηση
3. Άνοση θρομβοπενία (ITP)
4. Σιδηροπενική αναιμία
5. παροδική ερυθροβλαστοπενία παιδικής ηλικίας (TEC )

# Περίπτωση 3

Η πιο πιθανή διάγνωση είναι:

1. **ΟΛΛ**
2. Κακοποίηση
3. ΙΤΡ
4. Σιδηροπενική αναιμία
5. ΤΕC (παροδική ερυθροβλαστοπενία παιδικής ηλικίας)



# Διαφορική διάγνωση

- Σημεία κλειδί: Το ότι έχουν επηρεαστεί τουλάχιστον 2 σειρές (ωχρότητα & ταχυκαρδία, εκχυμώσεις).
- Σκεφτόμαστε καταστάσεις που επηρεάζουν το μυελό : ΟΛΛ, ιογενείς λοιμώξεις, απλαστική αναιμία, μυελοϊνωση, νευροβλάστωμα
- Κακοποίηση: απίθανο να έχει ωχρότητα (εκτός αν συνυπάρχει μαζική αιμορραγία)
- ΙΤΡ: μπορεί να έχει ήπια αναιμία, αλλά στον ασθενή μας η ταχυκαρδία υποδεικνύει σημαντική αναιμία
- Σιδηροπενία και ΤΕC: δεν συνοδεύονται από εκχυμώσεις!

# Περίπτωση 4

- Κορίτσι 2 ετών
- Προηγουμένως υγιές
- Πρίν 2 εβδομάδες: εμβολιασμός με MMR
- Προσέρχεται με πετέχειες, εκχυμώσεις, ρινορραγίες και ουλορραγίες (διάρκειας έως 10')
- Γ/Α:
  - WCC = 5.000/mm<sup>3</sup> (ΑΑΠ=2.500)
  - Hb=11 gr/dL
  - PLT=1.000 /mm<sup>3</sup>

# Περίπτωση 4

- Διερεύνηση-τί χρειάζεται από τα παρακάτω;
  - Γενική αίματος, επίχρισμα
  - Άμεση Coombs, ΔΕΚ
  - Επίπεδα ανοσοσφαιρινών
  - Λοιμοανοσολογικός έλεγχος (ηπατίτιδα, HIV, άλλοι ιοί)
  - Έλεγχος για νόσο von Willebrand
  - Έλεγχος πηκτικού μηχανισμού
  - Έλεγχος για αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ) (ANA, αντι-dsDNA, RF)
  - Μυελόγραμμα

# Περίπτωση 4

- Διερεύνηση-τί χρειάζεται από τα παρακάτω;
  - Γενική αίματος, επίχρισμα
  - Άμεση Coombs, ΔΕΚ
  - Επίπεδα ανοσοσφαιρινών
  - Λοιμοανοσολογικός έλεγχος (ηπατίτιδα, HIV, άλλοι ιοί)
  - Έλεγχος για νόσο von Willebrand
  - Έλεγχος πηκτικού μηχανισμού
  - Έλεγχος για αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ) (ANA, αντι-dsDNA, RF)
  - Μυελόγραμμα

# Περίπτωση 4

Περαιτέρω διερεύνησης χρήζουν οι περιπτώσεις που παρουσιάζονται με **άτυπα χαρακτηριστικά**

- ✓ Επιπλέον επηρεασμένες κυτταρικές σειρές
- ✓ Οστικά άλγη, αρθραλγίες
- ✓ Λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία
- ✓ Πυρετός, εξάνθημα, ίκτερος
- ✓ Παρατεταμένο ιστορικό αιμορραγίας
- ✓ Σοβαρή αιμορραγία (ειδικά αν τα AIM >20.000)
- ✓ Μη ανταπόκριση στη θεραπεία ή μη-αυτόματη υποχώρηση στους 3 ή στους 6 μήνες

# Περίπτωση 4

Ποιά είναι η βαρύτητα της αιμορραγίας;

- Grade 1: ελάχιστη
- Grade 2: ήπια
- Grade 3: μέτρια
- Grade 4: σοβαρή



## International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Drew Provan, Roberto Stasi, Adrian C. Newland, Victor S. Blanchette, Paula Bolton-Maggs, James B. Bussel, Beng H. Chong, Douglas B. Cines, Terry B. Gernsheimer, Bertrand Godeau, John Grainger, Ian Greer, Beverley J. Hunt, Paul A. Imbach, Gordon Lyons, Robert McMillan, Francesco Rodeghiero, Miguel A. Sanz, Michael Tarantino, Shirley Watson, Joan Young and David J. Kuter

Bleeding/quality of life	Management approach
Grade 1. Minor bleeding, few petechiae ( $\leq 100$ total) and/or $\leq 5$ small bruises ( $\leq 3$ cm diameter); no mucosal bleeding	Consent for observation
Grade 2. Mild bleeding, many petechiae ( $> 100$ total) and/or $> 5$ large bruises ( $> 3$ cm diameter); no mucosal bleeding	Consent for observation or for treatment in selected children
Grade 3. Moderate bleeding, overt mucosal bleeding, troublesome lifestyle	Intervention to reach Grade 1/2 in selected children
Grade 4. Mucosal bleeding or suspected internal hemorrhage	Intervention

Modified from Buchanan & Adix<sup>177</sup>; Bolton-Maggs & Moon<sup>178</sup>; Imbach et al<sup>1</sup>

# Περίπτωση 4

Ποιά είναι η βαρύτητα της αιμορραγίας;

- Grade 1: ελάχιστη
- Grade 2: ήπια
- Grade 3: μέτρια**
- Grade 4: σοβαρή



# Περίπτωση 4

Τί θεραπεία θα ξεκινούσατε;

A. Καμμία

B. Τρανεξαμικό οξύ

C. Στεροειδή

D. IVIG

E. Rituximab

# Περίπτωση 4

Τί θεραπεία θα ξεκινούσατε;

A. Καμμία

B. Τρανεξαμικό οξύ

C. Στεροειδή

**D. IVIG**

E. Rituximab

# Σοβαρή αιμορραγία στην ΙΤΡ

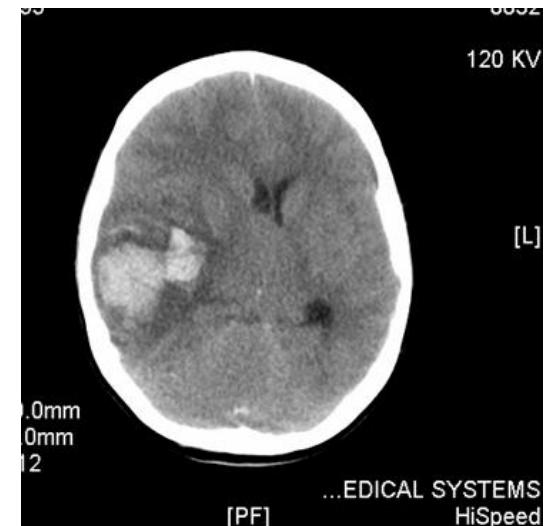
Σοβαρή αιμορραγία : 3%

- ΓΕΣ, Ουρογεννητικό, Επίσταξη, Μηνορραγία
- Πότε: AIM <10.000 και αιμορραγία από βλενογόνους  
(Bolton-Maggs & Moon, 1997; Bolton-Maggs & Moon, 2001, Sutor et al, 2001, Zeller et al, 2000)

Ενδοκρανιακή αιμορραγία: 0.1-0.5%

- Lilleyman 1994 → 14 περιπτώσεις σε 20 χρόνια (0.1%)
- ICIS Kuhne 2003 → 0.002%
- Grainger 2010 →  
24 περιπτώσεις σε 10 χρόνια (0.6%)

Παράγοντες κινδύνου: <10.000, τραύμα,  
αιμορραγία από βλενογόνους, φάρμακα



# Αντιμετώπιση σοβαρής αιμορραγίας στην ITP - ICH

## TA ΚΑΝΟΥΜΕ ΟΛΑ ΜΑΖΙ!

- Έγχυση IVIg σε δόση **0,8 g/Kg**
- Ώση μεθυλπρεδνιζολόνης (**30mg/kg**, με μέγιστο το **1 g**)
- Μετάγγιση αιμοπεταλίων (15ml/kg σε 15'-20' ή και bolus)
- Νευροχειρουργική εκτίμηση
- Συνεχίζουμε με πρεδνιζόνη από του στόματος **2 mg/Kg/H** x 2 εβδομάδες, και στη συνέχεια σταδιακή διακοπή σε 2 εβδομάδες.

# Σοβαρή αιμορραγία στην ITP - ICH

Μπορεί ακόμη να χορηγηθεί:

- [?] [?] Anti-D ανοσοσφαιρίνη
- [?] [?] Ανασυνδυασμένος [?] [?] Παράγοντας VII (NovoSeven, rVIIa) [?]
- Rituximab
- [?] [?] Σπληνεκτομή (επείγουσα λαπαροσκοπική ή με εμβολισμό της σπληνικής αρτηρίας)

# ΥΠΕΝΘΥΜΙΣΗ για το MMR

- ITP μετά από MMR: 1: 22.300 δόσεις (έως 1:30-40.000)
- Παιδιά με ιστορικό ITP πριν την πρώτη δόση MMR δεν βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για να υποτροπιάσουν με τη χορήγηση του εμβολίου.
- Επιπλέον οι περιπτώσεις που σχετίζονται με το εμβόλιο είναι πιο ήπιες και δε συσχετίζονται με υποτροπές της ITP
- Εάν εμφανιστεί ITP έως 6 εβδ. μετά το MMR η οδηγία είναι: να εξετασθεί ο τίτλος των αντισωμάτων και τη συνέχεια η απόφαση να ληφθεί με βάση το όφελος για τον ασθενή (πιστεύεται όμως ότι δεν αποτελεί σοβαρό πρόβλημα)

# Περίπτωση 5

- Κορίτσι 15 μηνών προσέρχεται στο ΤΕΠ με ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης αναπνευστικού και διάσπαρτες πετέχειες και εκχυμώσεις στον κορμό και τα κάτω άκρα.
- Φ/Ε: ελεύθερη. Δεν έχει ηπατοσπληνομεγαλία.
- Γ/Α:
  - WBC = 14.000 (Λ: 58%)
  - Hb = 12,8 gr/dL
  - Plt = 55.000 /mm<sup>3</sup>
- **Ποιό είναι το επόμενο βήμα σας;**

# Περίπτωση 5

- A. Μυελόγραμμα για επιβεβαίωση της διάγνωσης
- B. Χορήγηση IVIG
- C. Μετάγγιση Αιμοπεταλίων
- D. Χορήγηση στεροειδών
- E. Τίποτε



# Περίπτωση 5

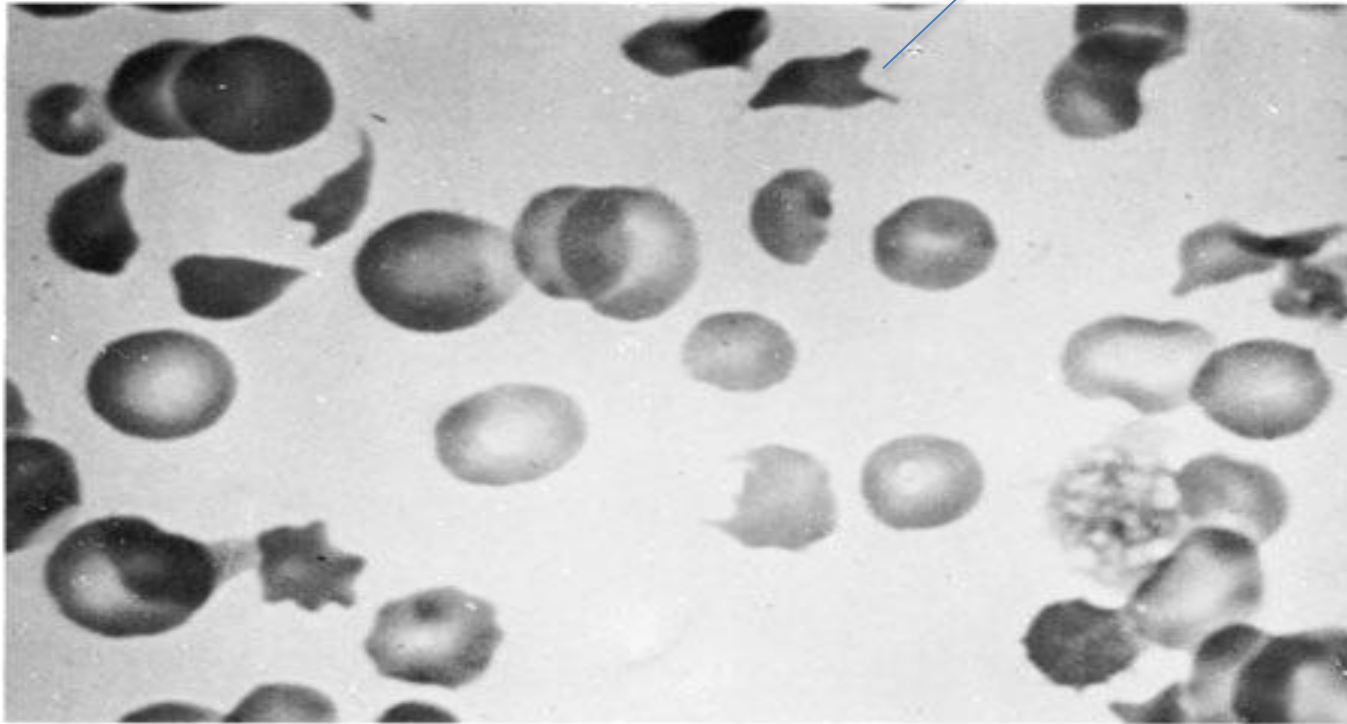
- A. Μυελόγραμμα για επιβεβαίωση της διάγνωσης
- B. Χορήγηση IVIG
- C. Μετάγγιση Αιμοπεταλίων
- D. Χορήγηση στεροειδών
- E. Τίποτε (watchful waiting)**

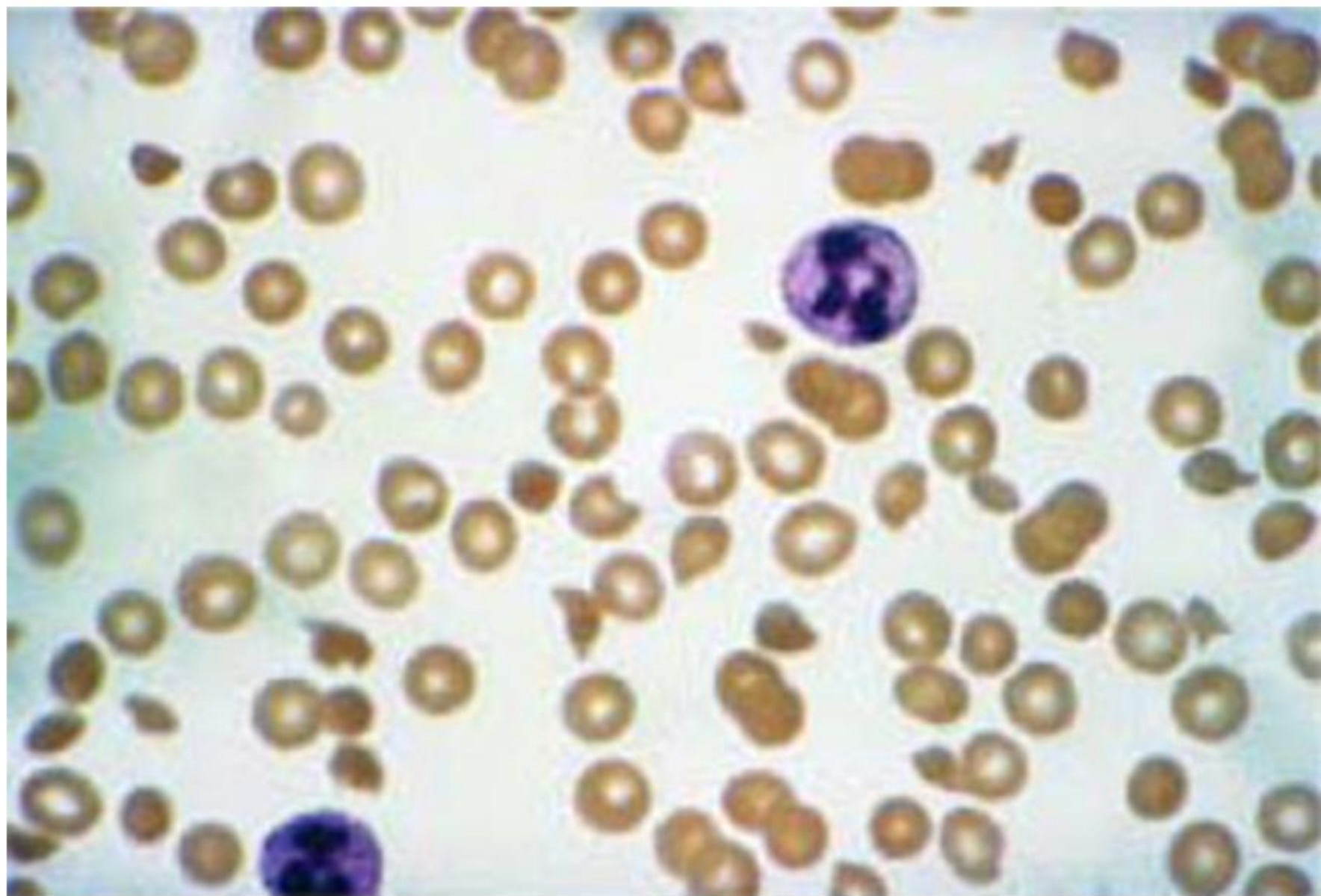
# Περίπτωση 6

- Αγόρι 2 ετών με πυρετό από 12ώρου, προσκομίζεται σε shock (ωχρότητα, υπόταση, CRT: 4 sec).
- Φ/Ε:
  - αιμορραγικό εξάνθημα, διαφόρων μεγεθών στον κορμό και τα άκρα, και πετέχειες.
  - αιμορραγίες από τα σημεία των φλεβοκεντήσεων.
- Στην εικόνα βλέπουμε το επίχρισμα περιφερικού αίματος.

# Περίπτωση 6

ΣΧΙΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ





# Περίπτωση 6

Τί είναι πιθανότερο να δείξει ο έλεγχος του πηκτικού μηχανισμού;

- A. Μειωμένα αιμοπετάλια
- B. Μειωμένα επίπεδα προθρομβίνης
- C. Υψηλά επίπεδα ινωδογόνου
- D. Παρουσία προϊόντων αποδόμησης ινώδους και δ-διμερών
- E. Φυσιολογικό χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης

# Περίπτωση 6

Τί είναι πιθανότερο να δείξει ο έλεγχος του πηκτικού μηχανισμού;

- A. Μειωμένα αιμοπετάλια**
- B. Μειωμένα επίπεδα προθρομβίνης
- C. Υψηλά επίπεδα ινωδογόνου
- D. Παρουσία προϊόντων αποδόμησης ινώδους και δ-διμερών**
- E. Φυσιολογικό χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης

# Περίπτωση 6

Ποιά είναι η πιθανότερη διάγνωση;

A. ΔΕΠ

B. Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

C. Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

D. Μηνιγγοκοκκαιμία

# Περίπτωση 6

Ποιά είναι η πιθανότερη διάγνωση;

**A. ΔΕΠ**

B. Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο






C. Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

D. Μηνιγγοκοκκαιμία



# Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη- ΔΕΠ

Χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα:

- PT, aPPT, TT 
- D-διμερή, FDPs 
- Ινωδογόνο (καλός δείκτης βαρύτητας) 
- Αιμοπετάλια 
- Χρόνος ροής 
- Μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση με κατακερματισμό ερυθρών αιμοσφαιρίων

# Διαγνωστικά Κριτήρια ΔΕΠ

	<b>ISTH</b>	<b>JMHW</b>
Υποκείμενη Πάθηση	Βασική προϋπόθεση	1 βαθμός
Κλινικά Συμπτώματα	0 βαθμοί	Αιμορραγία 1 βαθμός Οργανική Ανεπάρκεια 1 βαθμός
Αιμοπετάλια ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	50-100 : 1 βαθμός <50 : 2 βαθμοί	80-120 : 1 βαθμός 50-80 : 2 βαθμοί <50 : 3 βαθμοί
Δείκτες Ινώδους	<b>FDP, D-dimers</b> Μέτρια αύξηση 2 βαθμοί Μεγάλη αύξηση 3 βαθμοί	<b>FDP</b> ( $\mu\text{g/ml}$ ) 10-20 : 1 βαθμός 20-40 : 2 βαθμοί >40 : 3 βαθμοί
Ινωδογόνο (g/l)	<1 : 1 βαθμός	1-1,5 : 1 βαθμός & <1 : 2 βαθμοί
PT	Παράταση του PT (s) 3-6 : 1 βαθμός >6 : 2 βαθμοί	Λόγος PT/INR 1,25-1,67 : 1 βαθμός >1,67 : 2 βαθμοί
<b>ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΕΠ</b>	<b><math>\geq 5</math> βαθμοί</b>	<b><math>\geq 7</math> βαθμοί</b>

CH. Toh, J Thromb Haemost (2007) 5604-6

H. Wada, Clinica Chimica Acta 344 (2004) 13-21

# Περίπτωση 6

Ποιά από τα παρακάτω περιλαμβάνονται στην αντιμετώπιση; (>1)

- A. Χορήγηση πλάσματος (FFP)
- B. Χορήγηση IVIG
- C. Χορήγηση στεροειδών
- D. Χορήγηση κρυοκαθιζήματος
- E. Μετάγγιση αιμοπεταλίων

# Περίπτωση 6

Ποιά από τα παρακάτω περιλαμβάνονται στην αντιμετώπιση; (>1)

- A. Χορήγηση πλάσματος (FFP)**
- B. Χορήγηση IVIG
- C. Χορήγηση στεροειδών
- D. Χορήγηση κρυοκαθιζήματος**
- E. Μετάγγιση αιμοπεταλίων??**

# Θρομβοπενία

## Ορισμός και εκδηλώσεις

- Θρομβοπενία: ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ  $< 150.000 /\text{mm}^3$
- Άνοση θρομβοπενία (ITP) : ΑΙΜ  $< 100.000 /\text{mm}^3$  (IWG, 2012)

### ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- $< 75.000/\text{mL}$ : μετ' εγχειρητική αιμορραγία
- $< 25.000/\text{mL}$ : αυτόματη αιμορραγία
- $< 15.000 /\text{mL}$ : πετέχειες στο δέρμα
- $< 5.000 /\text{mL}$ : πετέχειες στο στόμα, υποβλεννογόνιες και βλεννογόνιες αιμορραγίες

# Άνοση θρομβοπενία

- Είναι η συχνότερη αιμορραγική διαταραχή σε παιδιά προηγουμένως υγιή
- Επίπτωση: 4-8 /100.000 παιδιά / έτος
- Αγόρια=Κορίτσια
- Peak: 2 -6 ετών
- Εποχιακή κατανομή: άνοιξη
- **Οξεία:** παιδιά και νεαροί ενήλικες/ **Χρόνια:** κυρίως ενήλικες
- Απάντηση του οργανισμού σε μια λοίμωξη [2–21 ημέρες]:
  - Epstein–Barr, CMV, Ανεμευλογιά, Ιλαρά, Ερυθρά, Hep C, HIV, λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού
  - Εμβολιασμοί (ιδιαίτερα το MMR, αναφέρεται και με του HPV)

# Άνοση θρομβοπενία

- Αυτοάνοση διαταραχή: παραγωγή αντι-αιμοπεταλικών αντισωμάτων που επικαλύπτουν το AIM και οδηγούν στην φαγοκυττάρωση και την καταστροφή του στο ΔΕΣ (ήπαρ, σπλήνας). Καθώς βελτιώνεται η κλινική εικόνα, τα αντι-αιμοπεταλιακά αντισώματα στον ορό μειώνονται και αυξάνονται τα AIM
- Παράλληλα υπάρχει καταστροφή των μεγακαρυοκυττάρων στο μυελό και μειωμένη ευαισθησία στη θρομβοποιητίνη.

## The disease process of ITP

**1** Increased platelet destruction



**2** Increased eTPO clearance



Spleen



Bone marrow

**3** Damaged megakaryocytes



**4** Suboptimal platelet production

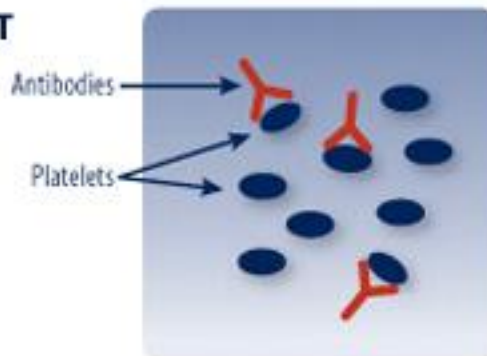




## The two processes involved in ITP<sup>2</sup>

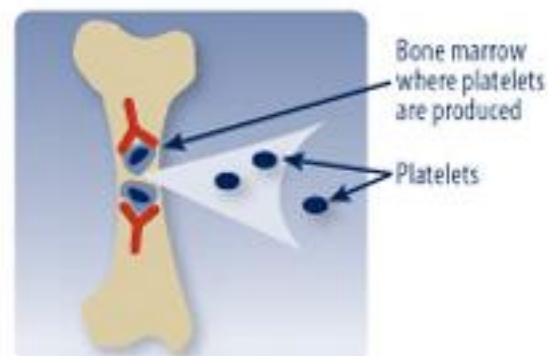
### INCREASED PLATELET DESTRUCTION

Antibodies mark platelets, which causes the cells in the immune system to attack and destroy them.



### INADEQUATE PLATELET PRODUCTION

The body doesn't have enough of a protein called thrombopoietin (TPO) to produce an adequate number of platelets to make up for the ones being destroyed.<sup>6,7</sup>



# Χρόνια ΙΤΡ

- Αναπτύσσεται στο 10–20% των παιδιών με οξεία ΙΤΡ
- Είναι πιο συχνή στα έφηβα κορίτσια (Θ:Α= 3:1)
- Πρέπει να αποκλεισθούν υποκείμενα νοσήματα (αυτοάνοσα, λεμφοϋπερπλαστικά, κακοήθη)
- Χρήζει μυελογράμματος
- Πιο ήπια κλινική εικόνα
- Μπορεί να παρουσιάσει αυτόματη ύφεση

# Επιπλοκές

- Η κλινική εικόνα προκαλεί ανησυχία αλλά έχει γενικά άριστη πρόγνωση
- Πρόβλημα: η ανάγκη περιορισμού των δραστηριοτήτων
- ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ: Σπάνιες
  - ✓ Σοβαρή αιμορραγία
  - ✓ Αιμορραγία της υπογλωττιδικής περιοχής
  - ✓ Ενδοκρανιακή αιμορραγία (0,1–0,5%)

# Ταξινόμηση ΙΤΡ

- Με βάση τη **διάρκεια**
  - Νεοδιαγνωσθείσα (<3 μήνες) (οξεία)
  - Εμμένουσα (3 -12 μήνες)
  - Χρόνια (>12 μήνες)
- Με βάση τη **βαρύτητα της αιμορραγίας**
  - Grade I-IV (ανεξαρτήτως αριθμού αιμοπεταλίων)  
*(Rodeghiero et al, Blood 2009; 113(11): 2386-2393)*

# Φυσική ιστορία της νόσου

- Ανεξαρτήτως αντιμετώπισης:
  - 50% -65% των ασθενών με οξεία ITP θα έχουν φυσιολογικά αιμοπετάλια εντός 1 έως 3 μήνες από τη διάγνωση
  - 75% θα είναι καλά σε 6 μήνες
  - 10% των παιδιών παραμένουν θρομβοπενικά στους 12 μήνες
  - ακόμη και από αυτά κάποια θα βελτιωθούν μέχρι και 5 με 10 χρόνια αργότερα
- Περίπου 5% των ασθενών έχουν **υποτροπιάζουσα ITP**.
- Εξαιτίας αυτής της καλοήθους πορείας πρέπει να είμαστε προσεκτικοί πριν ξεκινήσουμε θεραπευτικές αγωγές με σοβαρές ή επικίνδυνες ανεπιθύμητες ενέργειες







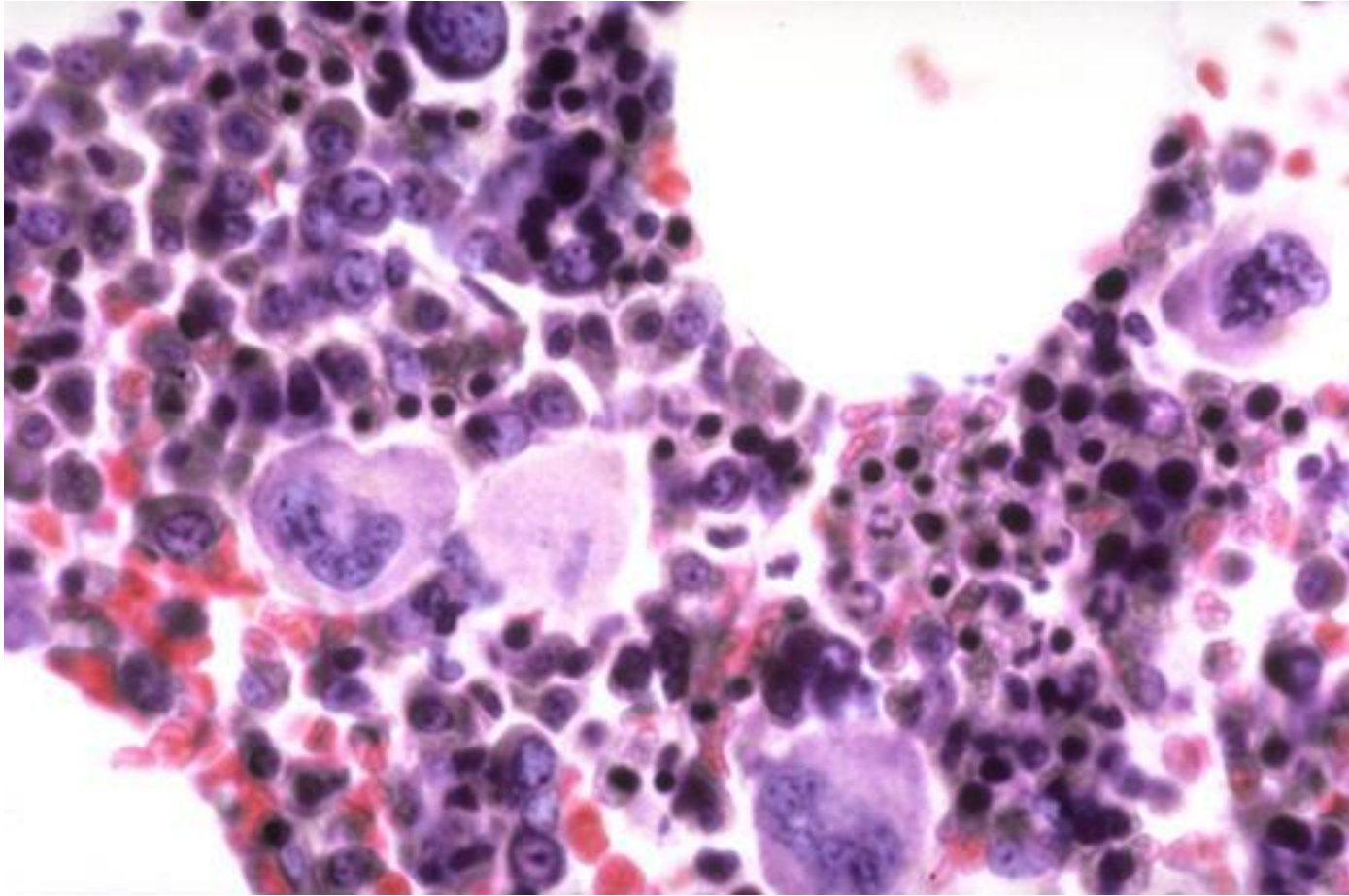








**Μυελός: πολλά μεγακαρυοκύτταρα**



# Αντιμετώπιση

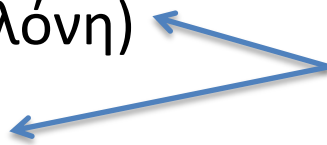
- Υπάρχει μεγάλη αντιγνωμίας για το αν θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία στην ITP
- UK: αντιμετώπιση συμπτωμάτων και όχι του αριθμού των αιμοπεταλίων
- US: χορήγηση αγωγής όταν  $AIM < 20.000$ , για την αποτροπή της ICH

# Αντιμετώπιση

- Θεραπευτικοί στόχοι
  - Αποφυγή περιττών θεραπειών στις ήπιες μορφές
  - Ελαχιστοποίηση της έκθεσης στα στεροειδή
  - Διασφάλιση ασφαλούς επιπέδου AIM (>30.000)
  - Βελτίωση της ποιότητας ζωής των παιδιών (HRQoL)

*(Rodeghiero et al, Blood 2009; 113(11): 2386-2393)*

# Αντιμετώπιση

- Οξεία ITP (πρώτης γραμμής)
  - ✓ Τίποτε
  - ✓ Κορτικοειδή (πρεδνιζόνη / πρεδνιζολόνη) 
  - ✓ Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη
  - ✓ Ενδοφλεβια anti-D-ανοσοσφαιρίνη
- Χρόνια ITP
  - ✓ Ανοσοκαταστολή
  - ✓ Αντί – CD20
  - ✓ Σπληνεκτομή
  - ✓ Αγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (πρόσφατη έγκριση από FDA για χρήση σε παιδιά)

# Στεροειδή vs. IVIg vs. Τίποτε

Σύγκριση των μέσων τιμών AIM ( $\times 10^9/L$ ) στις 3 ομάδες

	Ημέρα 0	Ημέρα 2	Ημέρα 7	6 <sup>η</sup> Εβδομάδα	3 <sup>ος</sup> Μήνας
Καμμία θεραπεία	13	18	61	140	98
Στεροειδή	13	26	103	109	88
IVIg	8	62	169	115	145

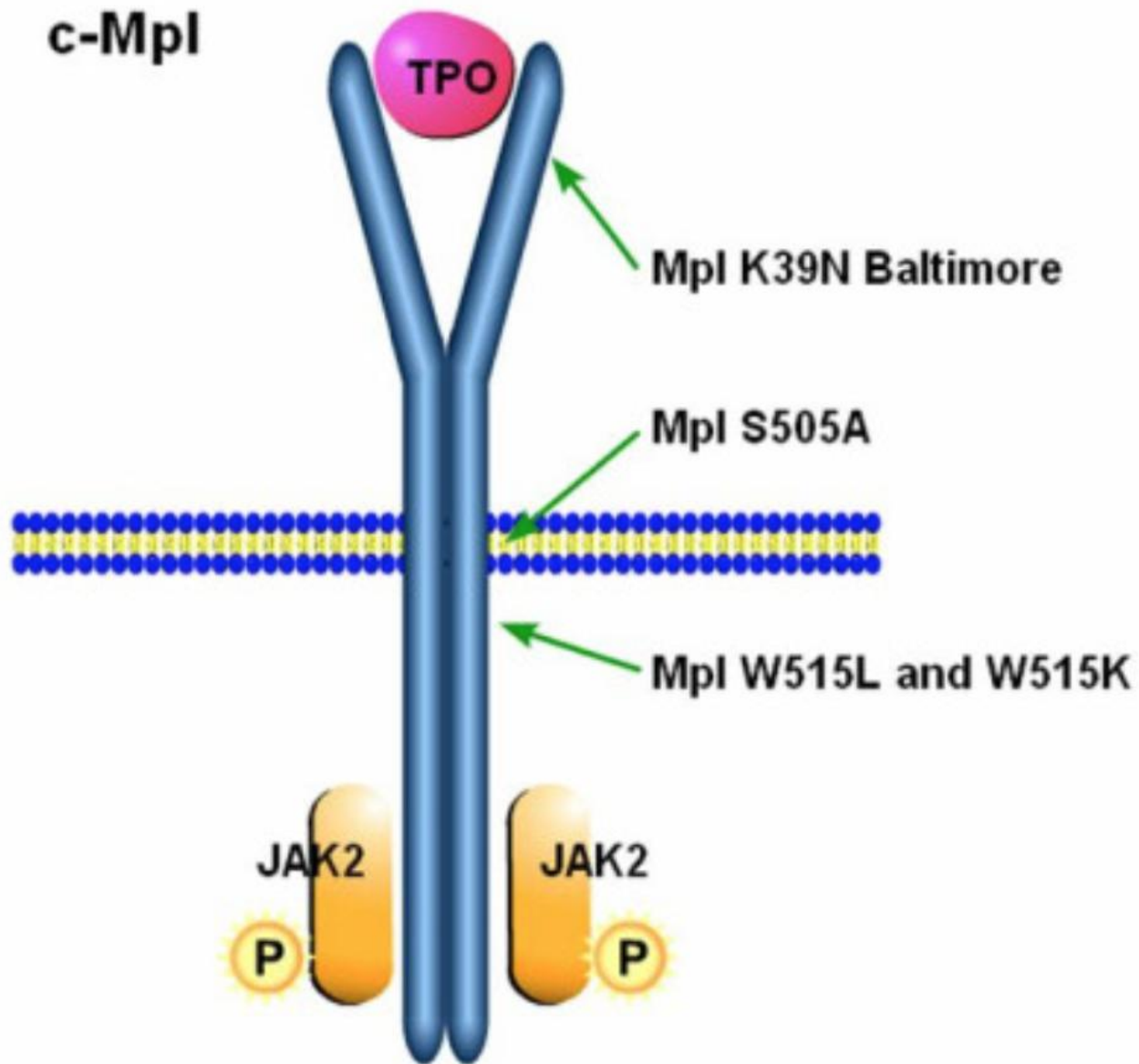
Η ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη έχει την ταχύτερη ανταπόκριση (24-48 h) και ακολουθούν τα στεροειδή (3-7 d), αλλά μακροπρόθεσμα το αποτέλεσμα είναι συγκρίσιμο (τόσο στην 6<sup>η</sup> όσο και στη 12<sup>η</sup> εβδομάδα).

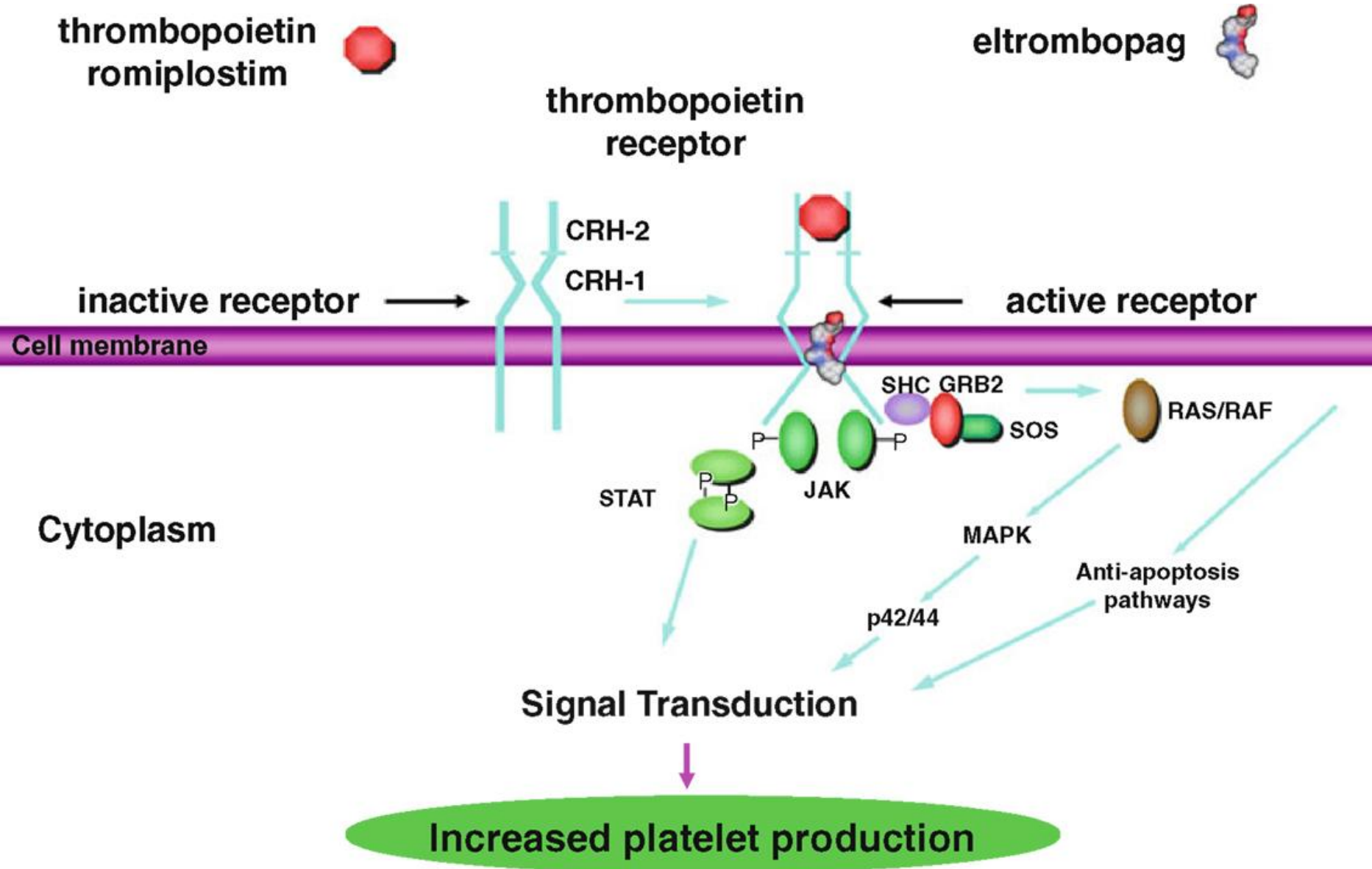
# Στεροειδή vs. IVIg

- **Στεροειδή:** Σε πολλές χώρες αποτελούν πρώτη γραμμή επιλογή (λόγω κυρίως μικρότερου κόστους).
  - Μειονεκτήματα:
    - Κίνδυνος καθυστέρησης διάγνωσης αυτοάνοσου ή κακοήθους νοσήματος εάν υπάρχει
    - Πιο καθυστερημένη ανταπόκριση
    - Παρενέργειες στεροειδών
- **Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIg)**
  - Πλεονέκτημα: Ταχύτερη ανταπόκριση (24 -48 hrs)
  - Μειονεκτήματα:
    - ΚΟΣΤΟΣ
    - Παρενέργειες (αλλεργικές αντιδράσεις, εικόνα άσηπτης μηνιγγίτιδας που πρέπει να γίνει δ/δ από εγκεφαλική αιμορραγία)



**c-Mpl**





## First-line/initial treatment in children with ITP.

Recommended management strategy	Approximate response rate	Approximate time to platelet recovery	Toxicities	Sustained response
IV anti-D 50-75 $\mu\text{g}/\text{kg}$	50%-77% achieve a platelet response depending on dose	$\geq 50\%$ respond within 24 h	Headache, fever, chills (less common than with IVIg)  Hemolysis, renal failure (very rare in absence of comorbidity)	Similar to IVIg although longer responses have been described with repeated dosing
IVIg single dose of 0.8-1 g/kg on d 1	Effective in more than 80% of patients	1-2 d	Side effects include headache (which can be severe), fever	Similar to corticosteroids. One-third of patients fall below acceptable platelet counts after 2-6 wk No curative benefit known
Prednisone conventional dose 1-2 mg/kg/d for a maximum of 14 d; 4 mg/kg/d for 3-4 d	Up to three-fourths ( $\leq 75\%$ ) of patients will respond, depending on dose	2-7 d	Transient mood changes, gastritis, and weight gain. Caution in presence of active infection (especially varicella) or GI bleeding	
Watch and wait	Approximately two-thirds of children will improve spontaneously within 6 mo	Days to ~ 6 mo	Preventable hemorrhage occurs, activity restriction, anxiety	Spontaneous remissions are generally durable

Drew Provan et al. Blood 2010;115:168-186

## Treatment options in children with persistent or chronic ITP.

Recommended treatment strategy	Approximate response rate	Approximate time to response	Toxicities	Sustained response
Dexamethasone 28 mg/m <sup>2</sup> /d	Up to 80% achieve a platelet response (study in adults and children)	3 d	Sleeplessness, behavioral changes, hypertension, anxiety, gastric distress, cataract, bronchial pneumonia, fatigue, pain	Responses are of short duration unless cycles are repeated
HDMP 30 mg/kg/d for 3 d followed by 20 mg/kg/d for 4 d	At least as effective as IVIg; 60%-100% of patients achieve platelet response	2-7 d	Worse side-effect profile compared with prednisone	
Rituximab 100 mg or 375 mg/m <sup>2</sup> /wk for 4 wk	31%-79% response rates reported (CR/PR/MR)	Within a few weeks	Generally well tolerated. Side effects mild and easily resolved: serum sickness, maculopapular rash, arthralgia, low-grade fever, malaise, pruritus, urticaria, and throat tightness	63% achieved a CR lasting 4 to 30 mo; however, this is variable in literature
Single or combination regimens: cyclosporin A, azathioprine, prednisone, IVIg, anti-D, vinca alkaloids, and danazol	Approximately 70% of patients achieve platelet response	Days to months	Cytotoxic agents: usual side effects of monotherapies apply, consideration of carcinogenesis required	Individual responses vary
Splenectomy	60%-70% long-term response	24 h	Postsplenectomy complications include sepsis	80% of responders maintain platelet response over 4 y

Drew Provan et al. *Blood* 2010;115:168-186

**ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ?**



**ΕΥΧΑΡΙΣΤΟΥΜΕ!!**