

Θρομβοπενία στον ερυθηματώδη λύκο



Γεωργία Καϊάφα

Γεωργία Καϊάφα¹, Χρήστος Γ. Σαββόπουλος¹, Ελευθερία Ζτρίβα¹, Αναστασία Γκούντα¹, Θεοδώρα Μάρη¹, Λίλιαν Τοπσσή², Παναγιώτης Αθανασίου³, Απόστολος Ι. Χατζητόλιος¹

1. Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
2. Μικροβιολογικό Εργαστήριο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
3. Ρευματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Γεωργία Καϊάφα
Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας Α.Π.Θ.
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης
Τηλ. 2310-994779
FAX: 2310-994773
e-mail: gdkaiaifa@yahoo.gr

Περίληψη

Η θρομβοπενία αφορά το 5-40% των ασθενών με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ) και αποτελεί ένα από τα κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση του νοσήματος αυτού. 10-15% ασθενών με ΣΕΛ εμφανίζουν θρομβοπενία ως εκδήλωση της νόσου, αλλά είναι δυνατό να εμφανισθεί και ως εκδήλωση επιδείνωσης του ΣΕΛ ή ως χρόνια θρομβοπενία. Η πιθανότητα αιμορραγίας σε όλες τις περιπτώσεις εξαρτάται από τον αριθμό των αιμοπεταλίων και από την ηλικία του ασθενούς. Η αιτιολογία της θρομβοπενίας στον ΣΕΛ είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται κυρίως σε αντισώματα έναντι γλυκοπρωτεϊνών της μεμβράνης των αιμοπεταλίων, έναντι του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης αλλά και στην αλληλεπίδραση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα. Η βαρύτητα της θρομβοπενίας καθώς και η πλήρης ύφεση αυτής είναι καθοριστικοί προγνωστικοί παράγοντες στον ΣΕΛ, ενώ η θεραπεία θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη για τον κάθε ασθενή. Η συνήθης θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή, ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη, ενώ σε ανθεκτικές περιπτώσεις χορηγείται το μονοκλωνικό αντί-CD20 αντίσωμα ή αγωνιστές των υποδοχέων θρομβοποιητίνης.

Λέξεις-κλειδιά: θρομβοπενία, Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, αντιγλυκοπρωτεϊνικά αντισώματα, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, κορτικοστεροειδή, αντι-CD20 αντίσωμα, αγωνιστές υποδοχέων θρομβοποιητίνης

Thrombocytopenia in Lupus Erythematosus

Georgia Kaiafa¹, Christos G. Savopoulos¹, Eleftheria Ztriva¹, Anastasia Gkounta¹, Theodora Mari¹, Lilian Toptsis², Panagiotis Athanasiou³, Apostolos I. Hatzitolios¹

1. First Medical Propedeutic Dept of Internal Medicine, Aristotles University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece
2. Microbiology Laboratory, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece
3. Department of Rheumatology, Agios Pavlos General Hospital, Thessaloniki, Greece

Summary

Thrombocytopenia is one of the clinical criteria for the diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and is referred to 5-40% of patients suffering from this disease. Indeed, 10-15 % of them have thrombocytopenia at the initial diagnosis of SLE, others as a sign of deterioration of the disease and others as chronic thrombocytopenia. In any case, bleeding events depend on the number of platelets and the age of patients. The etiology of thrombocytopenia of SLE is multifactorial and is due to antibodies against platelet-glycoproteins, against TPO-receptor and antiphospholipid antibodies. The severity of thrombocytopenia and complete remission of the disease are strong prognostic factors of SLE, while management of this problem should be tailored to every patient. Nevertheless the common practice includes administration of corticosteroids, intravenous γ -globulin and for resistant cases anti-CD20 monoclonal antibody and thrombopoietin receptor agonists.

Key words: thrombocytopenia, platelets, Systemic Lupus Erythematosus, antiglycoprotein antibodies, antiphospholipid antibodies, corticosteroids, anti-CD20 antibody, thrombopoietin receptor agonists.

Εισαγωγή

Αιμοπετάλια – Ο ρόλος τους στην αιμόσταση

Τα αιμοπετάλια (Plts) είναι μικρά θραύσματα, που σχηματίζονται από το κυτταρόπλασμα των μεγακαρυοκυττάρων, με διάρκεια ζωής 5-9 ημέρες και αριθμό 150.000-400.000/μl.

Η ρυθμιστική πρωτεΐνη για την παραγωγή τους είναι η θρομβοποιητίνη (TPO), η οποία παράγεται κατά κύριο λόγο από το ήπαρ και τα στρωματικά κύτταρα του μυελού, ενώ οι υποδοχείς της (c-mpl) βρίσκονται στην επιφάνεια τόσο των με-

γακαρυοκυττάρων όσο και των αρχέγονων κυττάρων του μυελού. Η TPO λοιπόν προάγει τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και διαφοροποίηση των μεγακαρυοκυττάρων και την απελευθέρωση των Plts¹, τα οποία αποτελούν τον κύριο πρωταγωνιστή θρόμβου.

Ο κύριος πρωταγωνιστής στη φάση της αρχικής αιμόστασης, δηλαδή των φαινομένων εκείνων, που εξελίσσονται από τη χρονική στιγμή του τραυματισμού του αγγειακού τοιχώματος μέχρι το σχηματισμό του αρχικού αιμοπεταλιακού θρόμβου.

Οποιαδήποτε βλάβη του ενδοθηλίου, αλλαγές στη ροή του αίματος ή χημικοί διεγέρτες οδη-

γούν σε ενεργοποίηση των Plts, με αποτέλεσμα την έναρξη 3 φάσεων ²:

α) Φάση της προσκόλλησης: τα Plts μετά την επαφή τους με το ενδοθηλιακό τοίχωμα απλώνονται και κολλούν επάνω στην επιφάνεια της βλάβης, με συμμετοχή του von Willebrand Factor (vWF) ².

β) Φάση της έκκρισης: τα Plts απελευθερώνουν ουσίες αποθηκευμένες στα κοκκία τους (σεροτονίνη, ADP, θρομβοξάνη, παράγοντες πήξης: FXII, FV, FVIII, FXIII), απαραίτητες για την ενεργοποίηση των παρακείμενων Plts και την ολοκλήρωση της αιμόστασης με τον σχηματισμό της θρομβίνης ².

γ) Φάση της συσώρευσης: περιλαμβάνει το σύνολο των ενδο- και εξω- αιμοπεταλιακών μεταβολών, που τα καθιστούν ικανά να συνδέονται μεταξύ τους με τη βοήθεια του ινωδογόνου και του ασβεστίου, σε ρόλο γέφυρας. Παράλληλα πυροδοτείται και η έναρξη του δεύτερου σταδίου της αιμόστασης, δηλαδή της πήξης, με την αντίδραση 'flip flop' της μεμβράνης, όπου η εσωτερική στιβάδα των Plts ξεδιπλώνεται προς τα έξω, αποκαλύπτοντας την προπηκτική της επιφάνεια, όπου συνδέονται παράγοντες FVa και FVIIIa. Εν συνεχεία ακολουθεί η σταθεροποίηση και συστολή του θρόμβου. Οποιαδήποτε εκτροπή από τον βασικό λειτουργικό ρόλο των αιμοπεταλίων οδηγεί σε αιμορραγία ή θρόμβωση ².

Διαταραχές των Plts και Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος (ΣΕΛ)

Οι διαταραχές των Plts διακρίνονται σε ποσοτικές και ποιοτικές. Είναι εξ αρχής ιδιαίτερα σημαντικό να αποκλεισθεί η περίπτωση της ψευδοθρομβοπενίας, η οποία παρατηρείται σε συχνότητα 1/1.000 – 1/6.000 εξετασθέντα δείγματα αίματος και είναι δυνατό να οφείλεται είτε σε ανεπαρκή ποσότητα αντιπηκτικού EDTA για την υπό εξέταση ποσότητα περιφερικού αίματος, είτε σε in vitro αντίσωμα, που δημιουργείται έναντι του αντιπηκτικού EDTA ³. Η εξέταση του επιχρίσματος του περιφερικού αίματος στο μικροσκόπιο καταδεικνύει συσσωρεύσεις Plts κατά ομάδες (Εικόνα 1), αλλά και ο επανέλεγχος του περιφερικού αίματος σε φιαλίδιο σε φιαλίδιο με κιτρικό νάτριο επίσης διαλύει τις συσσωρεύσεις.

Αίτια Αληθούς Θρομβοπενίας στον ΣΕΛ Άνοση Θρομβοπενία

Η άνοση θρομβοπενία, η οποία ανήκει στις περιφερικού τύπου θρομβοπενίες (Πίνακας 1) ^{4, 5} είναι επίκτητη αυτοάνοση διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη θρομβοπενία (Plts < 100 x 10⁹ / L), η οποία όμως μπορεί να είναι δυνητικά σοβαρή και να συνοδεύεται από εκτεταμένη αιμορραγία βλεννογόνων, μπνορραγία, αιμορραγίες πεπτικού ή ενδοκράνια αιμορραγία ^{6,7}. Στο 75-80% των περιπτώσεων η άνοση θρομβοπενία είναι πρωτοπαθής, ενώ τα δευτεροπαθή αίτια ανήκουν σε άλλες παθήσεις, όπως: ΣΕΛ 5-10%, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο 2%, κοινή ανοσοανεπάρκεια των ενηλίκων 1%, χρόνια λεμφογενής λευχαιμία 2%, σύνδρομο Evans 2%, οξύ λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο 1%, HIV λοίμωξη 1%, ηπατίτιδα C 2%, H.Pylori 1%, προηγηθέντα εμβολιασμό 1% και σοβαρή συστηματική λοίμωξη 2%⁸.

Θρομβοπενία ΣΕΛ – Συχνότητα

Σύμφωνα με τον SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) η θρομβοπενία (Plts < 100 x 10⁹ / L) τουλάχιστον μία φορά, απουσία άλλης αιτίας, όπως φάρμακα, πυλαία υπέρταση ή θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP), αποτελεί ένα από τα κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΕΛ ⁹.

Ειδικότερα, η θρομβοπενία δυνατόν να αφορά το 5-40% των ασθενών με ΣΕΛ και είναι ιδιαίτερα σημαντικό να διευκρινισθεί εξ' αρχής, εάν αποτελεί εκδήλωση του ΣΕΛ ή συνέπεια της θεραπείας του νοσήματος αυτού ή εκδήλωση άλλης αιματολογικής διαταραχής ⁹. 10-15% των ασθενών με ΣΕΛ εμφανίζουν θρομβοπενία ως εκδήλωση της νόσου και μάλιστα ως πρώτη εκδήλωση μπορεί να εμφανισθεί μήνες ή χρόνια πριν την πλήρη εκδήλωση του ΣΕΛ (12% των ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα (ITP) θα εμφανίσουν μελλοντικά ΣΕΛ). Είναι δυνατό όμως η θρομβοπενία να εμφανισθεί ως εκδήλωση επιδείνωσης του ΣΕΛ, με πολύ χαμηλό αριθμό Plts και κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας ή ως χρόνια θρομβοπενία ¹⁰.

Η πιθανότητα αιμορραγίας βεβαίως σε όλες

τις περιπτώσεις θρομβοπενίας, εξαρτάται από τον αριθμό των Plts (ασθενείς με Plts \approx 10.000 έχουν 16% πιθανότητα σοβαρής αιμορραγίας, ενώ οι έχοντες Plts \approx 50.000 έχουν μόλις 4% πιθανότητα για σοβαρή αιμορραγία) (Εικόνα 2)¹¹, αλλά και από την ηλικία του ασθενούς (ασθενείς ηλικίας <40 ετών έχουν πολύ μικρότερη πιθανότητα σοβαρής αιμορραγίας, συγκριτικά με τους >60 ετών, που έχουν τον ίδιο χαμηλό αριθμό Plts)¹².

Αιτιολογία θρομβοπενίας ΣΕΛ

Στον ΣΕΛ η αιτιολογία της θρομβοπενίας είναι πιο σύνθετη απ'ότι στην ΙΤΡ. Ενοχοποιούνται:

- Αντισώματα έναντι των γλυκοπρωτεϊνών GP IIb/IIIa, Ib/IX και Ia/IIa της επιφάνειας των Plts¹³.
- Αντι-cmpl αντισώματα (παρεμποδίζουν την σύνδεση της ΤΡΟ, προκαλώντας θρομβοπενία και μεγακαρουκυτταρική υποπλασία)¹³.
- Αλληλεπίδραση αντιφωσfolιπιδικών (aPL) αντισωμάτων με αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα (παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αντιπηκτικού του λύκου (LA) και της θρομβοπενίας του ΣΕΛ)¹³.

Επίσης πιθανολογείται και γενετική προδιάθεση (θρομβοπενία παρατηρήθηκε σε δίδυμους αδελφούς με ΣΕΛ, αλλά επίσης σε ορισμένες οικογένειες μαύρων Αμερικανών ενοχοποιήθηκε γονίδιο στο χρωμόσωμα 11q13)^{14,15}.

Σε ποσοστό 0,9-4,6% στον ΣΕΛ η θρομβοπενία μπορεί να οφείλεται σε **αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο**, το οποίο αποτελεί σοβαρότατη επιπλοκή, που οφείλεται σε διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος, με το 43,7% των ασθενών να εισάγεται στις ΜΕΘ και το 11,4% να καταλήγει^{14,15}. Για τη διάγνωση του συνδρόμου αυτού στον ΣΕΛ οι κατευθυντήριες οδηγίες ορίζουν την απαραίτητη παρουσία τουλάχιστον ενός κλινικού και δύο εργαστηριακών κριτηρίων, όπου τα κλινικά κριτήρια είναι: πυρετός, σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, αιμορραγικές εκδηλώσεις και διαταραχή ΚΝΣ, ενώ τα εργαστηριακά κριτήρια είναι: κυτταροπενία σε τουλάχιστον 2 σειρές, αυξημένα επίπεδα LDH, αυξημένα επίπεδα AST, υπερτριγλυκεριδαιμία, ινωδογονοπε-

νία και αυξημένα επίπεδα φερριτίνης¹⁶.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η θρομβοπενία στον ΣΕΛ σχετίζεται με θρομβοεμβολικές επιπλοκές, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αντιπηκτικό του λύκου (LA) και αντικαρδιολιπινικά αντισώματα. ΣΕΛ ασθενείς θετικοί για τα αντισώματα αυτά, εμφανίζουν σε ποσοστό 48,6% αρτηριακές θρομβώσεις, έναντι 1,4% για όσους έχουν ένα ή κανένα απ'αυτά. Η παρουσία του LA άλλωστε, είναι ο πιο χρήσιμος δείκτης για την πρόβλεψη θρομβοεμβολικών συμβαμάτων σε ασθενείς με νοσήματα συνδετικού ιστού. Επίσης καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει το C4d, το οποίο είναι προϊόν ενεργοποίησης του συμπληρώματος στα Plts, που σχετίζεται με τις μεταβολές τους και την θρομβογένεση στον ΣΕΛ^{17,18}.

Επιπλέον σε ένα ποσοστό 1-4% των περιπτώσεων ΣΕΛ η θρομβοπενία εμφανίζεται ως εκδήλωση θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (ΤΤΡ), ενώ στην παιδική ηλικία η ΤΤΡ μπορεί να εξελιχθεί σε νεανικό ΣΕΛ. Δεν αποτελεί κριτήριο για τη διάγνωση του ΣΕΛ, αλλά ΤΤΡ και ΣΕΛ είναι δυο ξεχωριστές κλινικές οντότητες, με αλληλοεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά, που μπορεί να εμφανισθούν ταυτόχρονα ή κατά συνέχεια και να οδηγήσουν σε διαγνωστικούς και θεραπευτικούς προβληματισμούς. Επιπρόσθετα η ΤΤΡ προδικάζει πολλές φορές την έκβαση του ΣΕΛ, ειδικά όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία^{9,19}.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ΤΤΡ του ΣΕΛ έχει την αρχή του στην βλάβη του ενδοθηλίου (από αυτοαντισώματα ή φάρμακα) → απελευθέρωση αφύσικα μεγάλων πολυμερών του παράγοντα vWF (ULvWF), τα οποία λόγω ανεπάρκειας ή ανασταλτών έναντι της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13- von Willebrand factor cleaving protein) δεν διασπώνται → αυξημένη ενδαγγειακή συσσώρευση Plts στο σημείο της βλάβης → θρόμβωση και εναποθέσεις διασπαρτων θρόμβων σε ζωτικά όργανα → θρομβοπενία, λόγω κατανάλωσης των Plts → δευτεροπαθής ενδαγγειακή αιμόλυση (κατακερματισμός ερυθροκυττάρων κατά τη διέλευσή τους από μερικώς αποφραγμένα αρτηρίδια και τριχοειδή)²⁰. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΤΤΡ περιλαμβάνουν: μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική

αναιμία, θρομβοπενία, νευρολογικές βλάβες, νεφρική βλάβη και πυρετό, ενώ η διάγνωση σπηρίζεται κυρίως στην ικανότητα του κλινικού ιατρού να υποπτευθεί τη νόσο και να αποκλείσει άλλες πιθανές αιτίες μικροαγγειοπαθητικού αιμολυτικού συνδρόμου (κυρίως τη Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη - ΔΕΠ)- άλλωστε τα ULvWF κατά την οξεία φάση συνήθως δεν ανιχνεύονται ²⁰. Η ενδεδειγμένη θεραπεία για την TTP περιλαμβάνει την πλασμαφαίρεση με ανταλλαγή πλάσματος ή όταν αυτό δεν είναι εφικτό, την απλή χορήγηση νωπού κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) με χορήγηση ανοσοκατασταλτικών σε ανθεκτικές περιπτώσεις, όπως τα γλυκοκορτικοειδή, βινκριστίνη, ανοσοσφαιρίνη, κυκλοσπορίνη και το μονοκλωνικό αντί CD20 αντίσωμα Rituximab ²⁰.

Όπως και στους λοιπούς παθολογικούς ασθενείς, παρόμοια και στους ασθενείς με ΣΕΛ, σε ποσοστό 0,2% ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και 2,6% κλασική ηπαρίνη μπορεί να παρατηρηθεί θρομβοπενία, 5-14 ημέρες από την έναρξη της ηπαρίνης, ανεξάρτητα από τη δόση και τον τρόπο χορήγησης αυτής. Η ηπαρίνη μετά την είσοδό της στην κυκλοφορία, συνδέεται με τον αιμοπεταλιακό παράγοντα PF4, σχηματίζοντας IgG αντισώματα, που προκαλούν αφενός ενεργοποίηση των Plts και αφετέρου βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων. Αυτό αποτελεί έναυσμα για τη δημιουργία εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων, κυρίως των κάτω άκρων, με ή χωρίς πνευμονική εμβολή, αλλά και αρτηριακών αποφράξεων, που αφορούν το ΚΝΣ, τα άκρα και την καρδιά. Αν δεν διαγνωσθεί έγκαιρα καταλήγει σε ακρωτηριασμό άκρων (20%) και η θνητότητα υπερβαίνει το 30%. Απαιτείται άμεση διακοπή ηπαρίνης και εάν είναι αναγκαίο, έναρξη εναλλακτικής αντιπηκτικής αγωγής (π.χ. fondaparinux) ²¹. Παράγοντες κινδύνου για την **επαγόμενη από την ηπαρίνη θρομβοπενία (HIT)** αποτελούν: ο τύπος της ηπαρίνης (UFH>LMWH), η διάρκεια της θεραπείας (6 ημέρες > βραχύτερη χορήγηση) και το είδος των αρρώστων (χειρουργικοί > παθολογικοί > μαιευτικοί). Επίσης οι μεσήλικες και ηλικιωμένοι κινδυνεύουν περισσότερο από τους νέους και τα παιδιά και οι γυναίκες περισσότερο από τους άνδρες ²². Προτεινόμενος αλγόριθμος για την αρχική εκτίμηση του HIT είναι το 4T

σύστημα βαθμολόγησης, το οποίο περιλαμβάνει την θρομβοπενία (Thrombocytopenia), τη χρονική στιγμή του συμβάματος (Timing), τη θρόμβωση (Thrombosis) και την πιθανότητα άλλου αιτίου (alternative cause possible). Βαθμολογία 4Ts ≥ 4 υποδεικνύει HIT, ενώ 4Ts ≤ 3 υποδεικνύει άλλη διάγνωση ²².

Ποιοτικές διαταραχές Plts και ΣΕΛ

Σε αντίθεση με τις κληρονομικές ποιοτικές διαταραχές των Plts, οι οποίες είναι σπάνιες και πολλές φορές υποδιαγιγνώσκονται ²³, οι επίκτητες ποιοτικές διαταραχές των Plts είναι δυνατό να παρατηρηθούν στα αυτοάνοσα νοσήματα και ιδιαίτερα στον ΣΕΛ (το αντιαιμοπεταλιακό αντίσωμα στον ΣΕΛ αναστέλλει τη συσσώρευση των Plts - επίκτητη θρομβασθένεια ανοσολογικής αρχής) ².

Υπάρχουν όμως και φάρμακα, που χορηγούνται στα ρευματολογικά νοσήματα και επηρεάζουν τη λειτουργία των Plts (Πίνακας 2) ²⁴. Ειδικότερα, η υδροξυκλωροκίνη σε ποσοστό 68% έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση στους ασθενείς με ΣΕΛ, η μεθοτρεξάτη καταστέλλει τη θρομβοποίηση και προκαλεί στο 4% των ασθενών θρομβοπενία, η σουλφασαλαζίνη σε θεραπευτικές δόσεις δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την θρομβοποίηση, ενώ η κυκλοσπορίνη επάγει τη συσσώρευση των Plts (απαραίτητη η επιπρόσθετη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία) ²⁵.

Συστάσεις για τη διάγνωση θρομβοπενίας στον ΣΕΛ

- Ατομικό ιστορικό
- Οικογενειακό ιστορικό
- Φυσική εξέταση
- Επίχρισμα περιφερικού αίματος
- Πλήρης αιματολογικός έλεγχος
- Άμεση Coombs και αριθμός ΔΕΚ
- Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού
- H. pylori
- HIV

- HCV
- Λοιπός ιολογικός έλεγχος (CMV, Epstein Barr)
- Ανοσολογικός έλεγχος
- Test κυήσεως
- Βιοψία μυελού οστών (σε ασθενείς > 60 ετών ή σε μη ανταπόκριση σε θεραπεία 1ης γραμμής)

Θρομβοπενία ΣΕΛ– Πρόγνωση

ΣΕΛ ασθενείς με θρομβοπενία – αν και σπάνια παρουσιάζουν αιμορραγικές επιπλοκές – έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση. Η θρομβοπενία σχετίζεται με άλλες κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ: νευροψυχιατρικές, αιμολυτική αναιμία, αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και νεφρική νόσο. Είναι ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας για πρώιμη θνητότητα στον ΣΕΛ (17-24% θνητότητα θρομβοπενικών ΣΕΛ ασθενών). Η βαρύτητα της θρομβοπενίας, καθώς και η πλήρης ύφεση αυτής είναι καθοριστικοί προγνωστικοί παράγοντες στον ΣΕΛ ²⁶.

Θεραπεία άνοσης θρομβοπενίας - ΣΕΛ

Η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται για τον κάθε ασθενή. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τις αποφάσεις για θεραπεία είναι: τα επίπεδα των Plts, η αιμορραγική διάθεση, οι συννοσηρότητες, η δραστηριότητα και ο τρόπος ζωής του ασθενούς, η ανοχή στις παρενέργειες, αλλά και οι προτιμήσεις του ασθενούς. Σπανίως χρειάζεται θεραπεία σε επίπεδα Plts >50x10⁹ / L, εκτός εάν συνυπάρχουν άλλο αιμοστατικό πρόβλημα, τραύμα, χειρουργική επέμβαση, προγραμματισμένη αντιπηκτική αγωγή αλλά και επάγγελμα ή τρόπος ζωής που εγκυμονεί κινδύνους για τραύμα (π.χ. τουλάχιστον Plts 100x10⁹ / L για τους ποδοσφαιριστές και πυγμάχους, 80x10⁹ / L για για έχοντες χειρωνακτική εργασία, 30x10⁹ / L για τους υπαλλήλους γραφείου) ⁵.

Για την ήπια και ασυμπτωματική θρομβοπενία του ΣΕΛ, απαιτείται μόνο παρακολούθηση, ενώ σε βαρεία και απειλητική για τη ζωή, απαιτείται ανοσολογική θεραπεία ²⁷.

Αυτή περιλαμβάνει:

- Κορτικοστεροειδή

Από το 1960 χορηγούνται για την αντιμετώπιση της άνοσης θρομβοπενίας. Πρεδνιζολόνη (0,5-2 mg/kg ΒΣ/ ημέρα για 2-4 εβδομάδες) ή Δεξαμεθαζόνη (40 mg/ ημέρα για 4 ημέρες κάθε 2-4 εβδομάδες για 1-4 κύκλους) ή Μεθυλπρεδνιζολόνη (30 mg/kg / ημέρα για 7 ημέρες με σταδιακή μείωση). Ανεπιθύμητες ενέργειες: αύξηση σωματικού βάρους, σακχαρώδης διαβήτης, κατακράτηση υγρών, οστεοπόρωση, αρτηριακή υπέρταση, αλωπεκία, δερματικές αλλοιώσεις, ψύχωση, καταρράκτης, ανοσοκαταστολή, αναζωπύρωση φυματίωσης ή/και πεπτικού έλκους. Οι μοριακοί μηχανισμοί, που καθορίζουν την ευαισθησία / αντίσταση στα κορτικοστεροειδή των ασθενών με άνοση θρομβοπενία είναι ακόμη άγνωστοι. Η έκφραση των ισομορφών των υποδοχέων των κορτικοστεροειδών στα κύτταρα του περιφερικού αίματος εμφανίζει μεγάλη ποικιλία στους ασθενείς αυτούς, συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα κι αυτό εξηγεί τη μεγάλη ετερογένεια της απάντησής τους στη συγκεκριμένη θεραπεία. Η αντίσταση στα κορτικοστεροειδή ενδεχομένως οφείλεται στα χαμηλότερα επίπεδα της α-ισομορφής των υποδοχέων και την υψηλότερη γονιδιακή μεταγραφή από τον nuclear factor – KB (NF-KB) ²⁸.

- Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIg)

(0,4 g/kg/ημέρα για 5 ημέρες ή 1 g/kg/ημέρα για 1-2 ημέρες) . Ανεπιθύμητες ενέργειες: ερύθημα, πυρετός, ρίγος, έμετοι, διάρροιας, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, απορρύθμιση αρτηριακής πίεσης, νεφρική ανεπάρκεια, θρόμβωση ⁵.

- Αλκαλοειδή Vinca

(1 φορά την εβδομάδα iv για 4 εβδομάδες)

Ανεπιθύμητες ενέργειες: περιφερική νευροπάθεια, ουδετεροπενία, φλεγμονή – θρομβοφλεβίτιδα τοπικά ⁵

• Κυκλοφωσφαμίδη (με προσοχή για τις δευτεροπαθείς λευχαιμίες)

• Αζαθειοπρίνη (ανοσοκατασταλτικό, με προσοχή για τις δευτεροπαθείς λευχαιμίες)

- Κυκλοσπορίνη (2,5-3 mg/kg/ημέρα)

• Danazol (τροποποιημένο ανδρογόνο από του στόματος, το οποίο αναστέλλει τη δράση των Fc υποδοχέων των μακροφάγων)

• Dapsone (δύναται να χορηγηθεί ταυτόχρονα με κορτιζόνη, αφού ελεγχθεί η επάρκεια του ενζύμου G-6-PD)

- Mycophenolate mofetil (MMF, 1000mg x 2)
- Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη IL-11 (πενθήμερη ενδοφλέβια έγχυση)
 - Υδροξυχλωροκίνη
 - Μονοκλωνικό αντι-CD20 αντίσωμα (Rituximab)

(375 mg/m²/εβδομάδα X 4 εβδομάδες). Ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία, παρατηρείται πλήρης ανταπόκριση στο 46% των περιπτώσεων, ενώ καλύτερη είναι η ανταπόκριση σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις δεξαμεθαζόνης. Χρόνος ανταπόκρισης 6,34 εβδομάδες και διάρκεια αυτής 49 εβδομάδες. Δρα αφενός κατασταλτικά στα Β-λεμφοκύτταρα και επομένως αναστέλλοντας την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι των Plts και των μεγακαρυοκυττάρων, αφετέρου ανοσορρυθμιστικά, επηρεάζοντας τη λειτουργία των Τ-ρυθμιστικών κυττάρων (T-regs) ²⁹⁻³¹.

Η θεραπεία αυτή ενέχει τους κινδύνους του αναφυλακτικού shock, της αναζωπύρωσης χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας Β και της προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας, μιας σπανιότατης αλλά θανατηφόρου ευκαιριακής λοίμωξης ³²⁻³⁴.

- Αγωνιστές των υποδοχέων θρομβοποιητίνης (TPO-R αγωνιστές)

Πρόκειται για δύο φάρμακα (Romiplostim: πεπτίδιο, χορηγούμενο υποδορίως, σε δοσολογία 1-10μg/kg/εβδομάδα και Eltrombopag: μικρό μη πεπτιδικό μόριο, σε δοσολογία 50mg/ημέρα pegos), τα οποία ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μεγακαρυοκυττάρων και αυξάνουν τα Plts, ενώ έχουν και ανοσορρυθμιστική δράση, βελτιώνοντας επιπρόσθετα και την in vitro λειτουργία των Tregs ³⁵. Πρόκειται για φάρμακα με καλό προφίλ ασφάλειας (όχι <18 ετών και σε εγκυμοσύνη), με υψηλό ποσοστό ανταποκρίσεων, τα οποία εξασφαλίζουν στους ασθενείς καλή ποιότητα ζωής ³⁵.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: θρόμβωση, αυξημένη ίνωση μυελού, ηπατοτοξικότητα, καταρράκτης (οι οποίες είναι αναστρέψιμες με την διακοπή τους) ³⁵⁻³⁷.

Σε μη ανταπόκριση στη χορήγηση ενός TPO-R αγωνιστή, μπορεί να παρατηρηθεί ανταπόκριση με τη χορήγηση του άλλου TPO-R αγωνιστή, λόγω του διαφορετικού μηχανισμού δράσης τους ³⁸, ενώ σε ανθεκτικούς ασθενείς συν-

δυασμός TPO-R αγωνιστή και IVIG μπορεί να φέρει καλύτερα αποτελέσματα ³⁹. Πρόσφατα έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις πλήρους ύφεσης της άνοσης θρομβοπενίας μετά από χορήγηση TPO-R αγωνιστή σε μικρή δόση και για βραχύ χρονικό διάστημα, λόγω αύξησης της ανοσολογικής ανοχής του οργανισμού στα αιμοπεταλιακά αντιγόνα ⁴⁰. Προς το παρόν όμως, η επίσημη ένδειξη των φαρμάκων αυτών από τον FDA περιορίζεται μόνο στις πρωτοπαθείς άνοσες θρομβοπενίες.

- Σπληνεκτομή

Η εφαρμογή της σπληνεκτομής τα τελευταία χρόνια έχει μειωθεί με τα νεότερα φάρμακα στο 25% ⁴¹ και προτείνεται μόνο για τις ανθεκτικές περιπτώσεις άνοσης θρομβοπενίας ή όταν είναι αναγκαία η συνεχής χορήγηση κορτικοειδών για τη διατήρηση 'ασφαλούς' αριθμού Plts.

Υπάρχει μεγάλη δυσκολία στην εκτίμηση εκ των προτέρων της απάντησης στην σπληνεκτομή. Πιθανώς το σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα με ίνδιο αυτόλογα Plts (εάν είναι διαθέσιμο) μπορεί να καθορίσει εάν ο σπλήνας είναι ο κύριος τόπος καταστροφής των Plts ⁴².

Με την σπληνεκτομή εξασφαλίζεται υψηλό ποσοστό (80%) και μακράς διάρκειας ανταπόκριση, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: η ευαισθησία στις λοιμώξεις, θνητότητα 1% με ανοικτή επέμβαση και 0,2% με λαπαροσκόπηση ⁴³, κίνδυνος για θρομβοεμβολικά επεισόδια (2-8%) και δυνητικός κίνδυνος αύξησης αθηροσκληρωτικών επεισοδίων, λόγω μεταβολής του προφίλ των λιπιδίων μετά τη σπληνεκτομή⁵. Αξιοσημείωτο είναι ότι η σπληνεκτομή δύναται να προηγείται πολλά χρόνια προ της εμφάνισης πνευμονικής υπέρτασης ⁴⁴, ενώ μεγάλες μελέτες έχουν προβάλλει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε σπληνεκτομή ^{45,46}.

Ανταπόκριση στη θεραπεία

Ο ασθενής με άνοση θρομβοπενία και ΣΕΛ θεωρείται ότι παρουσιάζει:

- Πλήρη ανταπόκριση: όταν ο αριθμός Plts μετά τη θεραπεία > 100 x 10⁹ / L.
- Μερική ανταπόκριση: όταν Plts 30-100 x 10⁹ / L.

• Ύφεση: όταν 6 μήνες παραμένει χωρίς αιμορραγικά επεισόδια και τα Plts δεν είναι $< 50 \times 10^9 / L$.

• Ανθεκτική νόσος: όταν απέτυχε η επίτευξη έστω μερικής ύφεσης ή όταν υπάρχει αναγκαιότητα έστω και μικρής δόσης κορτικοστεροειδών για την ελαχιστοποίηση της αιμορραγικής διάθεσης.

Σε κάθε περίπτωση στόχος στη θεραπεία της άνοσης θρομβοπενίας του ΣΕΛ, θα πρέπει να είναι η εξασφάλιση αριθμού Plts σε επίπεδα, που αποτρέπουν τις αιμορραγίες, με τις όσο το δυνατό λιγότερες παρεμβάσεις και με τη μικρότερη τοξικότητα.

Αιμοπετάλια και άλλες ρευματοπάθειες

Τα μοριακά μονοπάτια ενεργοποίησης των Plts διαφέρουν στις διάφορες ρευματοπάθειες, οδηγώντας σε διαφορετικά φαινόμενα²⁵. Ειδικότερα:

• ΣΕΛ: προεξάρχει η θρομβοπενία και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, με συνέπεια τη θρόμβωση.

• Ρευματοειδής αρθρίτις: αντιδραστική θρομβοκυττάρωση (Plts μεγάλα, συγκεντρωμένα στα σημεία της φλεγμονής, τα οποία επάγουν την αγγειακή βλάβη με συνέπεια τη θρόμβωση).

• Σπονδυλαρθροπάθειες: ήπια αύξηση αριθμού ή/και όγκου Plts.

• Σκληρόδερμα: Plts περιέχοντα μεγάλη ποσότητα τύπου I υποδοχέα του κολλαγόνου, που

επάγει τη σύνδεσή τους με το υπενδοθήλιο, συμμετέχοντας στον μικροαγγειακό τραυματισμό, τη θρόμβωση, την ίνωση και την πνευμονική υπέρταση.

• N. Bechet: Plts που σχηματίζουν μικροθρόμβους, προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επάγουν τις θρομβώσεις.

• Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτις: θρομβοκυττάρωση (Plts > 400.000 με υψηλή διαγνωστική αξία 91%), που επάγει τη συστηματική φλεγμονή και απαιτείται χαμηλή δόση ασπιρίνης.

• Αρτηρίτιδα Takayasu: ενεργοποίηση Plts, που επάγει τη συστηματική φλεγμονή, χωρίς να είναι απαραίτητα θρομβογόνος.

• N. Kawasaki: θρομβοκυττάρωση, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για επιπλοκές.

Ωστόσο είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι στη βιβλιογραφία τελευταία υπάρχει ο προβληματισμός, κατά πόσο τελικά τα Plts είναι φίλος ή εχθρός όσον αφορά τα ρευματικά νοσήματα και ότι η καταστολή τους δεν θεωρείται πάντα πλεονεκτική για την αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών⁴⁷⁻⁵¹.

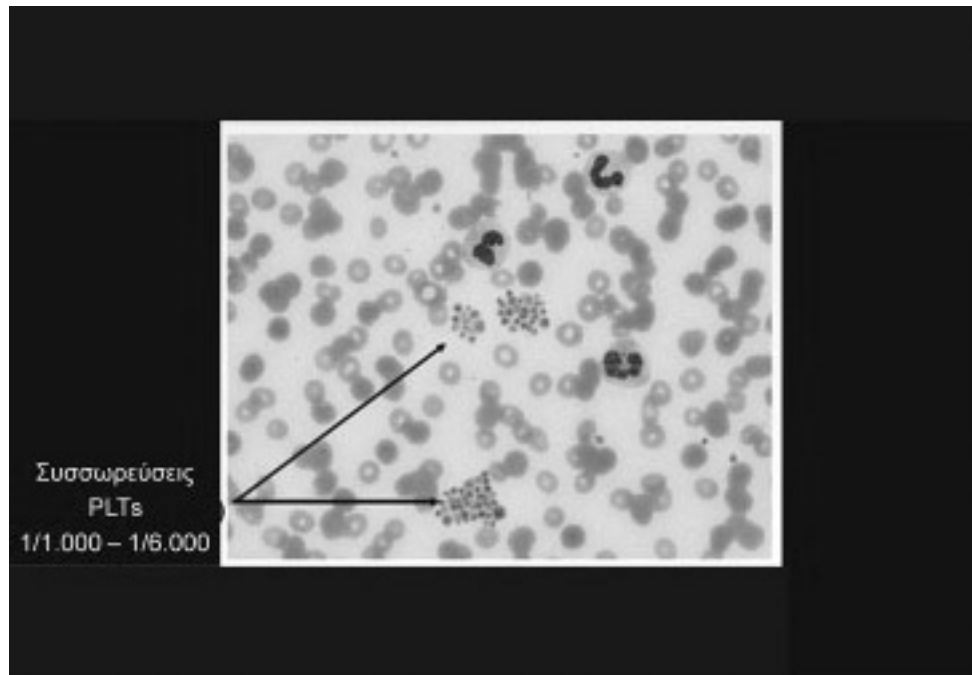
Σε κάθε περίπτωση όμως, στους ασθενείς με ΣΕΛ, όπως και γενικότερα, ο αριθμός των PLTs θα πρέπει να είναι τουλάχιστον $80 \times 10^9 / L$ για να υποβληθεί ο ασθενής σε επισκληρίδια ή ραχιαία αναισθησία ή μείζον χειρουργείο, $50 \times 10^9 / L$ για βιοψία ήπατος, λαπαροτομία και τοποθέτηση κεντρικής γραμμής και $100 \times 10^9 / L$ για επεμβάσεις σε μάτια και εγκέφαλο⁵².

Επίκτητες Θρομβοπενίες
Περιφερικού τύπου
A. Ανοσολογική (αυξημένη καταστροφή)
Αυτοάνοση θρομβοπενία (πρωτοπαθής, δευτεροπαθής)
Φάρμακα
Λοιμώξεις (AIDS)
Αλλοάνοση θρομβοπενία (νεογνική, μετά από μετάγγιση)
B. Αυξημένη κατανάλωση
Μικροαγγειοπαθητική
Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο
Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
Μηχανικά αίτια
Καρδιακές βαλβίδες
Αγγειακά μοσχεύματα
Εξωσωματική κυκλοφορία
Γ. Αραίωση
Σοβαρή αιμορραγία & μαζική μετάγγιση
Δ. Παθολογική κατανομή ή λίμναση
Υπερσπληνισμός

Πίνακας 1. Αίτια επίκτητων θρομβοπενιών

Αναστολείς κυκλοξυγενάσης (cox)-1 Ασπιρίνη	Ψυχοτρόπα και Αναισθητικά
<ul style="list-style-type: none"> • Cox-1 και Cox-2 αναστολείς • NSAIDS: Ibuprofen Indomethacin, naproxen Mefenamic acid 	<ul style="list-style-type: none"> • Tricyclic antidepressants (imipramine) • Phenothiazines (chlorpromazine) • Local and general anaesthesia (halothane)
Αναστολείς υποδοχέων Αιμοπεταλίων	Θρομβολυτικά
<ul style="list-style-type: none"> • Abciximab, tirofiban, eptifibatide • Ticlopidine, clopidogrel, prasugrel • Cangrelor, ticagrelor 	<ul style="list-style-type: none"> • Streptokinase • Urokinase • Tissue Plasminogen Activator (TPA)
Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης	Διάφορα
<ul style="list-style-type: none"> • Dipyridamole • Cilostazole • Anticoagulants • Heparinoids, vitamin K ανταγωνιστές, άμεσοι αναστολείς thrombin 	<ul style="list-style-type: none"> • Clofibrate • Dextrans • Guaifenesin (expectorant) • Radiographic constant media
Φάρμακα καρδιαγγειακού Συστήματος	Τροφές/ Βότανα (σε υψηλές συγκεντρώσεις)
<ul style="list-style-type: none"> • B-adrenergic blockers (propranolol) • Vasodilators (nitroprusside, nitroglycerine) • Diuretics (Furosemide) • Calcium channel blockers 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol • Feine (mthrykxanthine) • Cumin • Dong quai • Fenugreel • Garlic, onion, ginger • Ginseng • Fish oil • Tamaring • Tummeric • Willow • Vitamins C and E • Black tree Fungus ("Chinese mushroom")
Αντιμικροβιακά	
<ul style="list-style-type: none"> • B-lactams (penicillins, cephalosporins) • Amphotericin (antifungal) • Hydroxychloroquine (antimalarial) • Nitrofurantoin 	
Χημειοθεραπευτικά	
<ul style="list-style-type: none"> • Asparaginase • Piramycin • Vincristin 	

Πίνακας 2. Φάρμακα που επηρεάζουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων



Εικόνα 1. Ψευδοθρομβοπενία σε επίχρισμα περιφερικού αίματος

Αριθμός PLTs (X 10 ⁹ / L)	Σοβαρή Αιμορραγία (%)	Πορφύρα (%)	Ασυμπτωματικοί (%)
0-9	16	66	18
10-19	12	67	22
20-29	15	46	38
30-49	4	42	54
N= 245	12	59	29

Εικόνα 2. Αιμορραγική διάθεση σε σχέση με τον αριθμό των αιμοπεταλίων¹¹

Βιβλιογραφία

1. Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Rev.* 2005;19(2):111-23
2. Krishnegowda M, Rajashekaraiyah V. Platelet disorders: an overview. *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* 2015;26(5):479-91.
3. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115(2):168-86.
4. Konkle BA. Acquired disorders of platelet function. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;391-6.
5. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(16):4190-207.
6. Cines D, Blanchette V. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002;346(13):995-1008
7. Oral E, Çağdaş A, Gezer A, Kaleli S, Aydin Y, Oçer F. Hematological abnormalities in adolescent menorrhagia. *Arch Gynecol Obstet.* 2002;266(2):72-4
8. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood.* 2009; 113(26): 6511-6521.
9. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda T, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Science & Medicine.* 2015; 2(1): e000078.
10. Jung JH, Soh MS, Ahn YH, Um YJ, Jung JY, Suh CH, et al. Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Manifestations, Treatment, and Prognosis in 230 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2818.
11. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol.* 2003;122(6):966-74.
12. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1630-8.
13. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Futsukaichi Y, Yamanishi H, Machii T, et al. Association between the prevalence of antibodies to beta(2)-glycoprotein I, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. *Clin Chem.* 2001;47(6):1008-15.
14. Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):2297-307
15. Piotrowski P, Lianeri M, Gasik R, Roszak A, Olesińska M, Jagodziński PP. Monocyte chemoattractant protein-1 -2518 A/G single nucleotide polymorphism might be associated with renal disease and thrombocytopenia of SLE. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:130265. doi: 10.1155/2010/130265. Epub 2010 Apr 21.
16. Deane S, Selmi C, Teuber SS, Gershwin ME. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153(2):109-20.
17. Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Matsubara K, et al. Presence of Antiphospholipid Antibodies as a Risk Factor for Thrombotic Events in Patients with Connective Tissue Diseases and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Intern Med.* 2016;55(6):589-95.

18. Musial J. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Thromb Res.* 2012;129(3):345-7
19. George JN, Vesely SK, James JA. Overlapping features of thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *South Med J.* 2007;100(5):512-4.
20. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2010;91(1):1-19
21. Linkins LA, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: real-world issues. *Seminars of thrombosis and Hemostasis* 2011;37(6):653-63
22. Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2012;119(10):2209-18
23. Laffan M, Brown SA, Collins PW, Cumming AM, Hill FG, Keeling D, et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia.* 2004;10(3):199-217.
24. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2007;357(6):580-7.
25. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Pretorius E, Kitas GD. Platelets in rheumatic diseases: friend or foe. *Curr Pharm Des.* 2014;20(4):552-66.
26. Jung JH, Soh MS, Ahn YH, Um YJ, Jung JY, Suh CH, et al. Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Manifestations, Treatment, and Prognosis in 230 Patients., *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2818
27. Hepburn A, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(12):2243-54
28. Ma L, Fang M, Liang Y, Xiang Y, Jia Z, Sun X, et al. Low expression of glucocorticoid receptor alpha isoform in adult immune thrombocytopenia correlates with glucocorticoid resistance. *Ann Hematol.* 2013;92(7):953-60
29. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008;99(1):4-13
30. Mahévas M, Patin P, Huetz F, Descatoire M, Cagnard N, Bole-Feysot C, et al. B cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells. *J Clin Invest.* 2013;123(1):432-42
31. Heidel F, Lipka DB, Von Auer C, Huber C, Scharrer I, Hess G. Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anaemia. *Thromb Haemost.* 2007;97(2):228-33.
32. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146(1):25-33.
33. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol.* 2011;68(11):1412-20
34. Carson KR. Rituximab and progressive multi-focal leukoencephalopathy: the jury is deliberating. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(3):323-4
35. Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood.* 2010;116(22):4639-45
36. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood.* 2007;109(11):4607-16.

37. Cooper N, Wong R, Brainsky A, Bailey CK. Rate of Cataracts Across the Eltrombopag Clinical Studies in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118-1164
38. Piccin A, Amaddii G, Natolino F, Billio A, Cortelazzo S. Idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to eltrombopag, but cured with romiplostim. *Blood Transfus.* 2014;12 Suppl 1:s149-50
39. Mitsuhashi K, Ishiyama M, Imai Y, Shiseki M, Mori N, Teramura M, et al. Combined romiplostim and intravenous immunoglobulin therapy increased platelet count, facilitating splenectomy in a patient with refractory immune thrombocytopenic purpura unresponsive to monotherapy. *Br J Haematol.* 2012;158(6):798-800.
40. Ghadaki B, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. *Transfusion.* 2013;53(11):2807-12
41. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004;104(9):2623-34
42. Stasi R, Newland A, Thornton P, Pabinger I. Should medical treatment options be exhausted before splenectomy is performed in adult ITP patients? A debate. *Ann Hematol.* 2010;89(12):1185-95
43. Sampath S, Meneghetti AT, MacFarlane JK, Nguyen NH, Benny WB, Panton ON. An 18-year review of open and laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg.* 2007;193(5):580-3
44. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
45. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, Check D, Landgren O. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica.* 2014;99(2):392-8
46. Linet MS, Nyrén O, Gridley G, Mellekjaer L, McLaughlin JK, Olsen JH, et al. Risk of cancer following splenectomy. *Int J Cancer.* 1996;66(5):611-6.
47. Van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, Bos PK, Verhaar JA, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med.* 2011;39(11):2362-70
48. Lippross S, Moeller B, Haas H, Tohidnezhad M, Steubesand N, Wruck CJ, et al. Intra-articular injection of platelet-rich plasma reduces inflammation in a pig model of rheumatoid arthritis of the knee joint. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3344-53
49. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med.* 2013;41(2):356-64
50. Sánchez M, Guadilla J, Fiz N, Andia I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(1):144-50
51. Griffin XL, Wallace D, Parsons N, Costa ML. Platelet rich therapies for long bone healing in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(7):CD009496
52. Ning S, Kerbel B, Callum J, Lin Y. Safety of lumbar punctures in patients with thrombocytopenia. *Vox Sang.* 2016;110(4):393-400.