



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ**



## **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Θεραπείες στην ανοσολογική αρχής θρομβοπενία(ITP)  
σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες  
στην Κρήτη**

**Therapies in immune thrombocytopenia(ITP)  
in children and young adults in Crete**

**Βασιλεία Καλιαφεντάκη ,MD  
Ειδικευόμενη Αιματολογίας ΠΑΓΝΗ**

**Vasileia Kaliafentaki, MD,  
Resident doctor in Hematology Department,  
University hospital of Heraklion**

## Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. Χαράλαμπος Ποντίκογλου<sup>1,2</sup>/Charalampos Pontikoglou
2. Ευτυχία Στειακάκη<sup>1,3</sup>/ Eftichia Stiakaki
3. Ελένη Παπαδάκη<sup>1,2</sup> /Helen Papadaki

1. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης/Faculty of Medicine, University of Crete
2. Αιματολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ/Hematology Department, University Hospital of Heraklion
3. Παιδοαιματολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ, Pediatric Hematology / Oncology Department, University Hospital of Heraklion

© 2021

Βασιλεία Καλιαφεντάκη  
ALL RIGHTS RESERVED

## Πρόλογος - Ευχαριστίες

*Ευχαριστώ πολύ*

*τον κο Χ. Ποντίκογλου για την πολύτιμη στήριξη και βοήθεια καθ' όλη τη διάρκεια της εργασίας,*

*την κα Ε. Στειακάκη για το όμορφο ταξίδι καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού,*

*τον κο Γ. Χαλκιαδάκη και την ομάδα του τμήματος μηχανογράφησης του*

*Πανεπιστημίου Κρήτης για τη βοήθεια με τα δεδομένα,*

*την κα Ε. Παπαδάκη και την Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία για τη στήριξη της βάσης δεδομένων.*

## Περίληψη

Η αυτοάνοση θρομβοπενία (immune thrombocytopenia) είναι η πιο γνωστή επίκτητη διαταραχή πήξης που απαντάται σε παιδιά και ενήλικες. Είναι αυτοάνοσης αρχής και χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων  $<100.000/\text{mm}^2$  [1]. Οι ασθενείς κατά την εμφάνιση τους μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή με μέτρια συμπτώματα από τους βλεννογόνους μέχρι σοβαρές αιμορραγίες για τη ζωή. Περίπου 5% των ασθενών εμφανίζονται με σοβαρή αιμορραγία. Εισαγωγή στο νοσοκομείο κάνουν περίπου το 15% μέσα σε 5 χρόνια από τη διάγνωση. [1]

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν δίνουν προς το παρόν συστάσεις με ισχυρό στοιχείο. Η θεραπεία έχει στόχο την παύση και την πρόληψη της αιμορραγίας. Είναι εξατομικευμένη λόγω απουσίας συγκριτικών μελετών μεταξύ των θεραπειών.

Πρώτης γραμμής θεραπεία είναι τα στεροειδή και η γ-σφαιρίνη (IVIG). Δεύτερης γραμμής θεραπεία είναι το rituximab, ανταγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (TPO-RA) και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (αζαθειοπρίμη, μυκοφαινολικό οξύ). Στην παρούσα εργασία παρατηρούνται οι θεραπείες που έλαβαν παιδιά (έως 18 ετών) και νεαροί ενήλικες (19-25 ετών) στην Κρήτη. Στην πρώτη γραμμή θεραπείας τα παιδιά έλαβαν γ-σφαιρίνη, κορτιζόνη και συνδυασμό γ-σφαιρίνης, κορτικοστεροειδή και anti-D -σφαιρίνη στα παιδιά και γ-σφαιρίνη και κορτικοστεροειδή στους νεαρούς ενήλικες. Στη δεύτερη γραμμή θεραπείας παρατηρούμε ποικιλία στις θεραπευτικές επιλογές.

**Summary**

Autoimmune thrombocytopenia is the most well-known acquired coagulation disorder found in children and adults. It is of autoimmune origin and is characterized by thrombocytopenia with platelet count  $<100,000 / \text{mm}^2$  [1]. Patients on their appearance may be asymptomatic or with moderate symptoms from the mucous membranes to severe bleeding for life. About 5% of patients present with severe bleeding. About 15% are admitted to the hospital within 5 years of diagnosis. [1] The guidelines do not currently provide strong evidence. The treatment aims to stop and prevent bleeding. It is individualized due to the absence of comparative studies between treatments. First line treatment is steroids and  $\gamma$ -globin (IVIg). Second-line treatment is rituximab, thrombopoietin receptor antagonists (TPO-RA) and immunosuppressive drugs (azathioprim, mycophenolic acid). In the present work we observe the treatments received by children (up to 18 years old) and young adults (19-25 years old) in Crete. In the first line of treatment the children received  $\gamma$ -globin, cortisone and a combination of  $\gamma$ -globin, corticosteroids and anti-D-globin in children and  $\gamma$ -globin and corticosteroids in young adults. In the second line of treatment we observe a variety of treatment options.

## Περιεχόμενα

1. Εξώφυλλο
2. Ευχαριστίες
3. Εισαγωγή
4. Μεθοδολογία και εργαλεία
5. Δεδομένα
6. Συζήτηση

## Εισαγωγή

Η αυτοάνοση θρομβοπενία ή ανοσολογικής αρχής θρομβοπενική πορφύρα (ITP- Immune thrombocytopenia) είναι ένα αυτοάνοσης αρχής νόσημα. Χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων αιμοπεταλίων  $<100.000/\text{mm}^2$ .

Ενώ η κλινική εικόνα του νοσήματος είχε περιγραφεί πολύ νωρίς, στις αρχές του 18<sup>ου</sup> αιώνα από τον Paul Gottlieb Werlhof, η περιγραφή του σαν αυτοάνοση οντότητα έγινε το 1951.[2] Ο Werlhof περιέγραψε «μία γυναίκα, που χωρίς υποκείμενη αιτία, έβγαζε πολύ πηκτό και μαύρου χρώματος αίμα από το στόμα». Από τότε πολλά βήματα έχουν γίνει στο πεδίο της ITP.

Χοντρικά ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της συμπεριλαμβάνει περιφερική καταστροφή των αιμοπεταλίων από αυτοαντισώματα και αναστολή της μεγακαρυοποίησης από αυτοαντισώματα. Τα αιμοπετάλια που έχουν φαγοκυτταρωθεί από τα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλικού συστήματος του σπλήνα και του ήπατος, αντιγονοπαρουσιάζονται από το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας και ενεργοποιούνται τα T-κύτταρα. Έχει περιγραφεί επίσης ότι τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν ρόλο στην καταστροφή των αιμοπεταλίων και την αναστολή της μεγακαρυοποίησης.[1]

Το νόσημα είναι μία από τις πιο συχνές επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές. Η επιδημιολογία του δεν είναι γνωστή και παρουσιάζει διακυμάνσεις εποχιακές, ηλικιακές και γεωγραφικές. [3] Απαντάται σε ποσοστό 3,3/100.000 ενήλικες το χρόνο και 5-10/100.000 παιδιά στις ΗΠΑ.[4]. Στον Ελλαδικό χώρο αυτά τα στοιχεία δεν έχουν διασαφηνιστεί πλήρως, σε ενήλικο πληθυσμό. (Charalampos Pontikoglou, Abstract Book ASH, 2017). Στα παιδιά συμβαίνει συνήθως 2-7 ετών, στα πλαίσια ιογενούς λοίμωξης (αναπνευστικού και γαστρεντερικού) τις προηγούμενες 2-4 εβδομάδες. Στις μεγαλύτερες ηλικίες ο εκλυτικός παράγοντας είναι άγνωστος. [5]

Κλινικά, η πορεία του νοσήματος χαρακτηρίζεται ως οξεία (οξεία συμπτωματολογία που παρουσιάζει ύφεση αυτόματα μέσα σε λίγους μήνες), εμμένουσα (3-12 μήνες διάρκεια) και χρόνια (διαρκεί πάνω από 12 μήνες).[6] Το νόσημα χαρακτηρίζεται κυρίως από συμπτώματα που αφορούν το χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Τα περιστατικά εμφανίζονται κυρίως με αιμορραγία από το δέρμα (πετέχειες, εκχυμώσεις), επίσταξη, αιμορραγία από τη στοματική κοιλότητα, μηνορραγία, σπανιότερα από αιμορραγίες από το γαστρεντερικό σωλήνα, ενδοφθάλμιες αιμορραγίες, αιματουρία. Πολλές φορές εμφανίζεται με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Το νόσημα στα παιδιά και στους ενήλικες παρουσιάζει διαφορές και ομοιότητες. Η ITP στα παιδιά συνήθως είναι πιο βραχύβια, με οξεία έναρξη και αυτόματη ύφεση σε αντίθεση με τους ενήλικες που παρατηρείται μια πιο χρόνια μορφή που χρειάζεται ιατρικές παρεμβάσεις. Ωστόσο, στη χρόνια παιδιατρική ITP παρατηρούνται παρόμοια ποσοστά ύφεσης.[4]

Σύμφωνα με γνώμες ειδικών η θεραπεία της ITP βασίζεται στην εξατομίκευση. Στόχος της θεραπείας είναι να σταματήσει η αιμορραγία και να αποτραπεί μία επόμενη.[4] Οι θεραπείες δεν είναι ειδικές.[7] Καμία από τις υπάρχουσες θεραπείες δεν αποτελεί πανάκεια σε επίπεδο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Το κριτήριο λήψης θεραπείας βασίζεται στον αριθμό των αιμοπεταλίων, στον καθημερινό τρόπο ζωής των ασθενών. Δεν μπορεί να διασφαλιστεί η ύπαρξη σοβαρότερων συμπτωμάτων στο μέλλον. Βασικό κριτήριο που χρησιμοποιείται στην ανταπόκριση των ασθενών είναι η άνοδος του αριθμού των αιμοπεταλίων και η κλινική εικόνα .[8]

Ως πρώτη γραμμή γραμμή θεραπεία χρησιμοποιούνται η γ-σφαιρίνη, η anti-D-σφαιρίνη και τα κορτικοστεροειδή. Χρησιμοποιούνται με την ίδια αποτελεσματικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και ενήλικες. Παρατηρείται πιο συχνή χρήση κορτικοστεροειδών στους ενήλικες απ' ό,τι στα παιδιά.[7][9]

Ως δεύτερης γραμμής θεραπεία υπάρχουν αρκετές εναλλακτικές. Στη φαρέτρα έχουν προστεθεί το μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD20, rituximab και οι αναστολείς του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης(TPO-RAs), εκ των οποίων σε διαδεδομένη χρήση είναι το eltrombopag και το romiplostim. Το rituximab παρουσιάζει καλές ανταποκρίσεις και στα παιδιά και στους ενήλικες με τη διαφορά ό,τι οι ανταποκρίσεις είναι διπλάσιες στους ενήλικες. Δεν παρατηρούνται μακροχρόνιες υφέσεις στην περίπτωση της πρωτοπαθούς ITP , σε αντίθεση με της περιπτώσεις δευτεροπαθούς(ΣΕΛ, B-CLL).Οι TPO-RA έχουν καταδείξει εξαιρετικά αποτελέσματα στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε παιδιά και εφήβους. Παρ' όλα αυτά απαιτείται προσοχή λόγω των αναδύομενων παρενεργειών(θρομβώσεις, αύξηση ηπατικών ενζύμων ,σιδηροπενία).[10]Η θεραπευτική επιλογή της σπληνεκτομής τείνει να παραμεληθεί, αν και προσφέρει μακρά ανταπόκριση και ύφεση σε ανθεκτικές ITP.Επίσης, άλλα ανοσοκατασταλτικά, όπως το μυκοφαινολικό οξύ , η κυκλοσπορίνη, η αζαθειοπρίμη και το sirolimus χρησιμοποιούνται στη χρόνια ITP.[4]



## Μέθοδοι

Με την αρωγή του τμήματος μηχανογράφησης του Πανεπιστημίου Κρήτης συλλέχθηκαν τα δεδομένα του αρχείου καταγραφής ασθενών με Ανοσολογικής Αρχή Θρομβοπενία (Immune Thrombocytopenia, ITP) υπό την ευθύνη της ΕΑΕ/Τμήματος ΜΔΣ και Μυελικής Ανεπάρκειας.

Στο αρχείο λειτουργεί από το 2013 και παρακολουθεί την εμφάνιση και την πορεία των ασθενών. Συλλέγει συστηματικά πρώτη φορά στον ελλαδικό χώρο δεδομένα σχετικά με το συγκεκριμένο νόσημα.

Σε διαμορφωμένη πλατφόρμα οι γιατροί καταγράφουν δεδομένα αρχικά στην πρώτη επίσκεψη του ασθενούς με στοιχεία που αφορούν δημογραφικά στοιχεία, στοιχεία από το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς, την φαρμακευτική του αγωγή, το οικογενειακό του ιστορικό, τον εργαστηριακό έλεγχο προσέλευσης και την αρχική διερεύνηση του ασθενούς. Καταγράφεται η αρχική κλινική εικόνα του ασθενούς και η αρχική αντιμετώπιση του ασθενούς και αν ανταποκρίθηκε σε αυτήν.

Ομοίως στην επανεκτίμηση ή σε τυχόν υποτροπή του νοσήματος καταγράφεται η κλινική εικόνα εμφάνισης και ο εργαστηριακός έλεγχος του ασθενούς, η ανταπόκριση στην θεραπεία ή τυχόν χρήση άλλης θεραπείας και η ανταπόκριση του ασθενούς για το πρώτο εξάμηνο και στο έτος παρακολούθησης.

Το πρόγραμμα εξαγωγής των δεδομένων ήταν φύλλο εργασίας του WS Excel.

Αρχικά διαχωρίστηκαν οι δύο ηλικιακές ομάδες  $\leq 18$  ετών και 19-25 ετών. Κάθε ηλικιακή ομάδα είχε 4 φύλλα εργασίας, όπου περιλαμβάνονταν:

- i. Αρχική εμφάνιση, όπου εμπεριέχονται οι ηλικίες και ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών
- ii. Αιμορραγικά συμπτώματα, όπου περιλαμβάνονταν τα αιμορραγικά που παρουσίαζαν οι ασθενείς, οι θεραπείες πρώτης γραμμής που έλαβαν και η ανταπόκριση
- iii. η καταγραφή επανεμφάνισης στο πρώτο εξάμηνο, όπου συμπεριλαμβάνονταν η κλινική εικόνα σε σχέση με τη μορφή αιμορραγίας που παρουσίασε κάθε ασθενής και οι θεραπείες που υποβλήθηκαν
- iv. η καταγραφή επανεμφάνισης στο πρώτο έτος, όπου συμπεριλαμβάνονταν η κλινική εικόνα σε σχέση με τη μορφή αιμορραγίας που παρουσίασε κάθε ασθενής και οι θεραπείες που υποβλήθηκαν με τον ίδιο τρόπο

Για τη σύγκριση των δεδομένων και τη δημιουργία διαγραμμάτων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα GraphPad Prism όπως και για τη δημιουργία των υπόλοιπων διαγραμμάτων το WS Excel.

## Δεδομένα

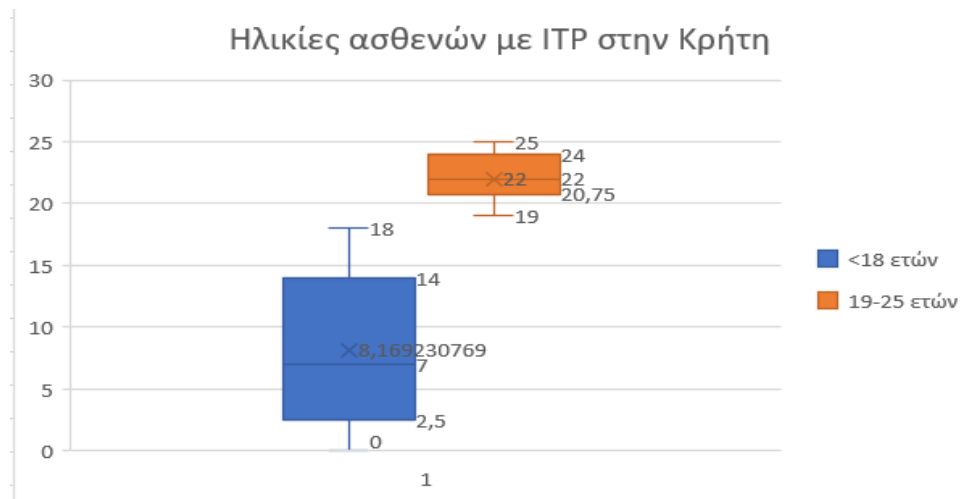
Τα δεδομένα αντλήθηκαν από το αρχείο καταγραφής ασθενών με Ανοσολογικής Αρχή Θρομβοπενία (Immune Thrombocytopenia, ITP) υπό την ευθύνη της ΕΑΕ/Τμήματος ΜΔΣ και Μυελικής Ανεπάρκειας. Το

αρχείο λειτουργεί από 2014 με την αρωγή καταγραφής δεδομένων από νοσοκομεία από όλο τον Ελλαδικό χώρο.

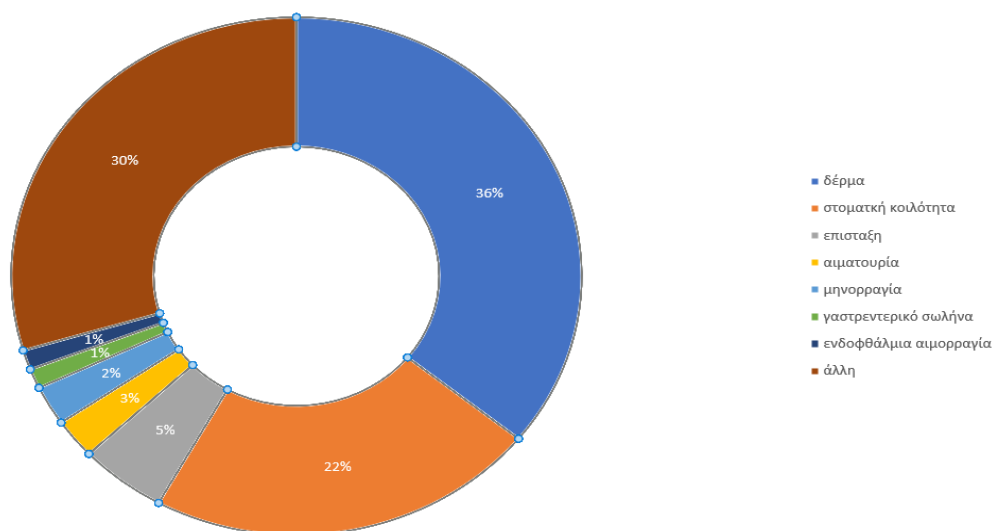
Η παρούσα εργασία φιλοδοξεί να παρουσιάσει δεδομένα σχετικά με τις θεραπευτικές πρακτικές από τα νοσοκομεία της Κρήτης( ΠΑΓΝΗ Αιματολογική Κλινική ενηλίκων και Παιδοαιματολογική κλινική, ΓΝ Βενιζέλειο,ΓΝ Χανίων) και εστιάζεται σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, δηλαδή ηλικίες

≤18 ετών και 19-25 ετών αντίστοιχα.

Από τη βάση δεδομένων συλλέχθηκαν 87 περιστατικά. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από 6/2012 έως 1/2020. Από αυτά τα 65/87(74,7%) αφορούσαν ηλικίες ≤18 ετών(mean age 8,16 έτη) - 8 περιστατικά <1 ετών -και τα 22/87(25,3%) ηλικίες από 19-25 ετών(mean age 22 έτη).



Στην ηλικιακή ομάδα  $\leq 18$  ετών υπήρχαν 29/65 γυναίκες που αντιστοιχούν σε 44,6% των περιστατικών της ηλικιακής ομάδας και 36/65 άνδρες(55,3%). Τα περιστατικά στη συγκεκριμένη ομάδα εμφανίστηκαν με μέσο αριθμό αιμοπεταλίων 18.277/μl και διάμεση τιμή αιμοπεταλίων 10.000 /μl. Διαφαίνεται ότι οι ασθενείς της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας εμφάνισαν αιμορραγικά από το δέρμα 29/65(44,6%), από τη στοματική κοιλότητα 18/65(27,6%), επίσταξη 4/65(0,06%), αιματουρία 2/65(0,03%), μηννορραγία (2/65 – 0,03%), αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα(1/65 – 0,01%) και άλλης μορφής αιμορραγίας(24/65-36,9%), ενδοφθάλμια αιμορραγία(1/65-0,01%). (p-value < 0,0001)



5 εξ αυτών που παρουσίασαν αιμορραγικά συμβάματα(πετέχειες και εκχυμώσεις από το δέρμα και γαστρεντερική αιμορραγία δεν έλαβαν θεραπεία και τέθηκαν σε παρακολούθηση. Σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών, από τα 65 περιστατικά  $\leq 18$  ετών, 10 περιστατικά(10/65-15,4%) δεν έλαβαν θεραπεία και τέθηκαν σε παρακολούθηση. Τα υπόλοιπα 55 έλαβαν κάποιας μορφής φαρμακευτική θεραπεία(55/65-84,6%). ( P-value < 0,0001) Πιο συγκεκριμένα, 47/55(85,4%) περιστατικά έλαβαν ανοσοσφαιρίνη και 25 περιστατικά/55 έλαβαν μόνο ανοσοσφαιρίνη(45,5%). 7 περιστατικά έλαβαν anti-D-σφαιρίνη(12,7%). 26/55 περιστατικά έλαβαν κορτικοστεροειδή(47,7%) και 3/55 περιστατικά έλαβαν μόνο κορτικοστεροειδή(5,4%). 23/55(41,8%) περιστατικά έλαβαν και γ-σφαιρίνη και κορτικοστεροειδή. 1/55(1,8%) περιστατικό είχε λάβει πρώτης γραμμής θεραπεία γ-σφαιρίνη ,κορτικοστεροειδή , στα οποία και δεν ανταποκρίθηκε και στη συνέχεια έλαβε 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία με anti-CD20. Κανένα περιστατικό δεν έλαβε TPO-RAs. Ανταπόκριση στη θεραπεία παρουσίασαν τα 56 περιστατικά(86,15%) , σε αντίθεση με τα 9 περιστατικά (13,84%) που δεν ανταποκρίθηκαν. Στη βάση δεδομένων καταγράφονται και στοιχεία ένα εξάμηνο μετά την πρώτη εμφάνιση της θρομβοπενίας. Στην 1<sup>η</sup> επανεκτίμηση

συγκεντρώνονται δεδομένα για 65 ασθενείς με ηλικία  $\leq 18$  ετών. 12 περιστατικά(18,46%) είχαν αριθμό αιμοπεταλίων  $\leq 20.000/\mu\text{l}$ . 37 περιστατικά(56,92%) με αριθμό μεταξύ 20.000 και 100.000/ $\mu\text{l}$  και 18 περιστατικά με αριθμό αιμοπεταλίων  $> 100.000$ (26,61%). Συνολικά στην ομάδα ο μέσος αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν 161.907/ $\mu\text{l}$ , με διάμεση τιμή αιμοπεταλίων 141.000/ $\mu\text{l}$ .

Παρατηρώντας κατά ομάδες για αριθμό αιμοπεταλίων  $\leq 20.000$  / $\mu\text{l}$  . Έλαβαν θεραπεία 9/12(75%) και 3/12(25%) τέθηκαν σε παρακολούθηση και η ανταπόκριση στην διαχείριση των περιστατικών είχαν 9/12(75%). 9 ασθενείς/12(75%) εμφάνισαν κάποια μορφής αιμορραγία(2 αιμορραγικά στο στόμα, 6 πετέχειες και εκχυμώσεις στο δέρμα). Από αυτούς έλαβαν γ-σφαιρίνη οι 8/12 ασθενείς(66,67%), κορτικοστεροειδή οι 8/12 ασθενείς(66,67%), υψηλές δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 2/12 ασθενείς(16,67%), anti-D λαμβάνουν 1/12(7,67%).

Χρησιμοποιήθηκαν συνδυασμοί θεραπειών :1) γ-σφαιρίνη , κορτικοστεροειδή και anti-D έλαβαν 1/12(8,33%), 2)γ-σφαιρίνη, κορτικοστεροειδή και υψηλές δόσεις πρεδνιζολόνης 2/12(16,67%). Σκέτη γ-σφαιρίνη έλαβαν 2/12 περιστατικά(16,67%). Αξιοσημείωτο είναι ότι ένα περιστατικό(7,67%), ανθεκτικό σε θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη και κορτικοστεροειδή , υπεβλήθη σε σπληνεκτομή 2 χρόνια μετά τη διάγνωση. Κανείς δεν έλαβε TPO-Ras, ανοσοκατασταλτικές θεραπείες του τύπου της αζαθειοπρίμης, των αλκαλοειδών της vinca, κυκλοσπορίνη, μυκοφαινολικό οξύ.

Οι ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων **μεταξύ 20.000 και 100.000** στο εξάμηνο, στο σύνολο 16 ασθενείς. 3/16(18,75%) περιστατικά είχαν αιμορραγικά συμβάματα(δερματικά). Ανταπόκριση στη θεραπεία είχαν τα 14/16 περιστατικά(87,5%). Θεραπεία έλαβαν 6/16 περιστατικά(37,5%) και τέθηκαν σε παρακολούθηση τα 10/16 περιστατικά(62,5%). Αναλυτικά έλαβαν γ-σφαιρίνη 3/16(18,75%), κορτικοστεροειδή 4/16(25%) και anti-D σφαιρίνη 1/16(6,25%).

Τέλος, 37 περιστατικά είχαν αριθμό αιμοπεταλίων **μεγαλύτερο από 100.000/ $\mu\text{l}$** . Πράγμα που σύμφωνα με τον ορισμό σημαίνει ότι τα περιστατικά αυτά ανταποκρίθηκαν μεν στη θεραπεία και βρίσκονται σε ύφεση με βάση τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Δεν μπορούμε να γνωρίζουμε την διάρκεια της ανταπόκρισης ή αν τα περιστατικά στο ενδιάμεσο του εξαμήνου παρουσίασαν υποτροπή και ήταν απαραίτητο να λάβουν θεραπεία άμεσης αύξησης των αιμοπεταλίων. Ένα περιστατικό(2,7%) παρουσίασε ελάχιστες πετέχειες και δεν έλαβε θεραπεία και θεωρήθηκε ότι είχε ανταπόκριση στην πρώτη γραμμή θεραπείας. Καταγράφεται ότι 4/37 περιστατικά(10,8%) έλαβαν κορτικοστεροειδή και ένα περιστατικό(1/37- 2,7%) έλαβε tacrolimus. Συνολικά στην ηλικιακή ομάδα  $\leq 18$  ετών τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν ως εξής:

- Δεν έλαβαν θεραπεία 45/65 περιστατικά(69,23%)
- Γ-σφαιρίνη 11/65 περιστατικά (16,92%)
- Κορτικοστεροειδή 16/65 περιστατικά(24,62%)

- d) Anti-D -σφαιρίνη 2/65 περιστατικά(3,08%)
- e) Υψηλές δόσεις πρεδνιζολόνης 2/65 περιστατικά(3,08%)
- f) Tacrolimus 1/65 περιστατικά(1,54%)
- g) Γ-σφαιρίνη, κορτικοστεροειδή 7/65 περιστατικά(10,77%)

Παρατηρώντας με την ίδια τακτική τα δεδομένα για ένα έτος μετά τη διάγνωση. Παρατηρούμε μείωση του συνολικού αριθμού των περιστατικών στα 40 περιστατικά. Αυτό δεν οφείλεται σε κάποιο θάνατο απ' τα δεδομένα που υπάρχουν στο αρχείο. Οι ασθενείς πιθανόν είτε ήταν σε ύφεση και σταμάτησαν την παρακολούθηση, είτε άλλαξαν ιατρό. Καταγράφονται, λοιπόν, 40 περιστατικά εκ των οποίων 10/40(25%) είχαν αριθμό αιμοπεταλίων  $\leq 20.000/\mu\text{l}$ , 11/40 περιστατικά(27,5%) είχαν αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ 20.000 και 100.000/ $\mu\text{l}$  και 19/40 περιστατικά (47,5%) είχαν αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 100.000/\mu\text{l}$ . Η μέση τιμή αιμοπεταλίων ήταν 149.000/ $\mu\text{l}$  και η διάμεση τιμή αιμοπεταλίων ήταν 92.000/ $\mu\text{l}$ . Οι ασθενείς που είχαν αριθμό αιμοπεταλίων  $\leq 20.000/\mu\text{l}$  εμφάνισαν αιμορραγικά συμβάματα 6/10(60%), εκ των οποίων οι 5 αφορούσαν αιμορραγία από το δέρμα(50%) και από τη στοματική κοιλότητα (2/10 περιστατικά-20%). Το θεραπευτικό πλάνο που ακολουθήθηκε ήταν 1/10 περιστατικά(10%) να μη λάβει θεραπεία και τα υπόλοιπα αντίστοιχα να λάβουν 7/10 γ-σφαιρίνη(10%), 7/10 να λάβει κορτικοστεροειδή(10%), 1/10 περιστατικά(10%) να λάβει υψηλές δόσεις πρεδνιζολόνης, 1/10 περιστατικά(10%) να λάβει αλκαλοειδή της vincA, 1/10(10%), να λάβει 1/10 περιστατικά(10%) κυκλοσπορίνη, 1/10 περιστατικά(10%) να λάβει eltrombopag(10%) και 1/10 (10%) να λάβει μετάγγιση αιμοπεταλίων. Στην ομάδα αυτή ανταπόκριση στη θεραπεία παρουσίασαν 9/10 περιστατικά(90%).

Από τα περιστατικά, που είχαν αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ 20.000 και 100.000/ $\mu\text{l}$  αντίστοιχα παρουσίασαν αιμορραγικά συμβάματα και όλα αφορούσαν το δέρμα 2/11 περιστατικά(18,18%). Φαρμακευτική θεραπεία έλαβαν 4/11 περιστατικά(36,36%) και σε παρακολούθηση τέθηκαν 7/11 περιστατικά(63,64%). Όσο αφορά τις θεραπείες καταγράφονται ότι έλαβαν γ-σφαιρίνη 1/11 περιστατικά(9,09%), κορτικοστεροειδή έλαβαν 2/11 περιστατικά(18,18%), αζαθειοπρίμη 1/11 περιστατικά(9,09%), κυκλοσπορίνη 1/11 περιστατικά(9,09%), rituximab 1/11 περιστατικά(9,09%) και eltrombopag 1/11 περιστατικά(9,09%). Η ανταπόκριση τους αναφέρεται 9/ 11 περιστατικά(81,81%).

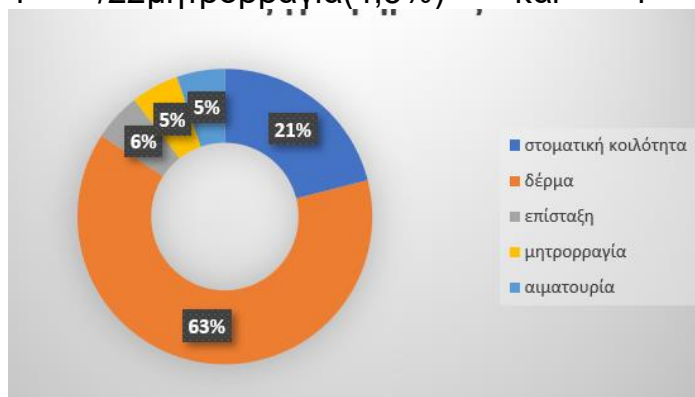
Οι ασθενείς που είχαν αριθμό αιμοπεταλίων μεγαλύτερο από 100.000/ $\mu\text{l}$  δεν παρουσίασαν αιμορραγικά συμπτώματα. Ένα περιστατικό από τα 19 (5,26%) έλαβε γ-σφαιρίνη και κορτικοστεροειδή. Ανταπόκριση στη θεραπεία είχαν 15/19(78,95%) περιστατικά.

Συνολικά τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν ως εξής:

- a) Δεν έλαβαν θεραπεία 26/40 περιστατικά(65%)
- b) Γ-σφαιρίνη 9/40 περιστατικά (22,5%)
- c) Κορτικοστεροειδή 10/40 περιστατικά(25%)
- d) Υψηλές δόσεις πρεδνιζολόνης 1/40 περιστατικά(2,5%)

- e) Γ-σφαιρίνη, κορτικοστεροειδή 9/40 περιστατικά(22,5%)
- f) Αλκαλοειδή της νίνα 1/40 περιστατικά(2,5%)
- g) Κυκλοσπορίνη 2/40 περιστατικά(5%)
- h) Eltrombopag 2/40 περιστατικά(5%)
- i) Rituximab 1/40 περιστατικά(2,5%)
- j) Αζαθειοπρίμη 1/40 περιστατικά(2,5%)

Τα περιστατικά **19-25 ετών**(mean age 22 έτη) ήταν 22. Περιλαμβάνονται 17 γυναίκες και 6 άνδρες. Ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων εμφάνισης στο γιατρό ήταν 32.455/μl και διάμεση τιμή αιμοπεταλίων 20.000/μl. Τα περιστατικά σε αυτή την ηλικιακή ομάδα παρουσίασαν ως εξής: 4 /22 παρουσίασαν αιμορραγία από τη στοματική κοιλότητα(18,1%) και 12/22 πετέχειες από το δέρμα(54,5%), 1/22 επίσταξη(4,5%), 1 /22μητρορραγία(4,5%) , και 1 /22 αιματουρία(4,5%).



Από τα καταγεγραμμένα περιστατικά 15/22(68,1%) έλαβαν θεραπεία και 7/22(31,8%) δεν έλαβαν και τέθηκαν σε παρακολούθηση. Όπως καταγράφεται στο αρχείο, τα περιστατικά έλαβαν ανοσοσφαιρίνες(10 /15 περιστατικά – 66,67%), κορτικοστεροειδή(13/15 περιστατικά – 86,67%). Οχτώ(8/15 – 53,33%) περιστατικά έλαβαν και ανοσοσφαιρίνη και κορτικοστεροειδή, ενώ μόνο ανοσοσφαιρίνη έλαβαν 2/15 περιστατικά(13,33%). Επίσης 1 περιστατικό υπεβλήθη σε σπληνεκτομή. Το συγκεκριμένο περιστατικό αφορά ασθενής που είχε λάβει κορτικοστεροειδή χωρίς ανταπόκριση. Δεν χρησιμοποιήθηκαν άλλες θεραπείες όπως anti-D σφαιρίνη, anti-CD20, TPO-RAs. Ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία τα 21/22 περιστατικά(95,45%).

Ομοίως παρουσιάζονται τα δεδομένα του εξαμήνου επανεκτίμησης για την ηλικιακή ομάδα 19-25 ετών. Σύμφωνα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων ανευρέθηκαν  $\leq 20.000/\mu\text{l}$  3/22 περιστατικά(13,64%), 20 έως 100.000 μl είχαν 8/22 περιστατικά(36,36%) και  $\geq 100.000/\mu\text{l}$  11/22 περιστατικά(50%). Συνολικά ο μέσος αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν 137.363/ μl και η διάμεση τιμή αιμοπεταλίων 110.000/μl.

Οι νεαροί ενήλικες 19-25 ετών που είχαν αριθμό αιμοπεταλίων  $\leq 20.000/\mu\text{l}$  στο εξάμηνο της επανεκτίμησης ήταν 3 περιστατικά. Από αυτά το 1/3 περιστατικά(33,33%) είχε αιμορραγικά και αυτά αφορούσαν

το δέρμα. Από αυτά τα περιστατικά 1/3 περιστατικά(33,33%) δεν έλαβαν θεραπεία και 2/3 έλαβαν θεραπεία (66,66%). Ανταπόκριση παρουσίασαν 1/3 περιστατικά(33,33%). 1/3 περιστατικά(33,33%) έλαβε γ-σφαιρίνη και κορτικοστεροειδή, 1/3 περιστατικά(33,33%) TPO-Ras , N-plate 1/3 περιστατικά(33,33%) υποβλήθηκε σε σπληνεκτομή.

Αυτοί που είχαν αιμοπετάλια 20.000-100.000/μl εμφάνισαν αιμορραγικά 2/8(25%) και αυτά αφορούσαν το δέρμα. Ανταπόκριση στην αντιμετώπιση είχαν τα 7/8 περιστατικά(87,5%). Έλαβαν γ-σφαιρίνη 4/8(50%), μονοθεραπεία μάλιστα έλαβαν 3/8(37,5%) και κορτικοστεροειδή έλαβαν 2/8 περιστατικά(25%). Συνδυασμό γ-σφαιρίνης και κορτικοστεροειδή έλαβαν 1/8 περιστατικά(12,5%).

Αυτοί που είχαν αιμοπετάλια  $\geq 100.000/\mu\text{l}$  δεν παρουσίασαν αιμορραγικά συμβάματα (90%). Ανταπόκριση είχαν τα 9/11 (81,82%) στη διαχείριση. Μόνο 3/11 περιστατικά(27,27%) έλαβαν κορτικοστεροειδή, που δεν είναι γνωστό αν πρόκειται για δόση μείωσης (tapering) των κορτικοστεροειδών ή δόση συντήρησης.

Συνολικά στην ηλικιακή ομάδα 19-25 ετών τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν ως εξής:

- a) Δεν έλαβαν θεραπεία 12/22 περιστατικά(54,54%)
- b) Γ-σφαιρίνη 5/22 περιστατικά(22,72%)
- c) Κορτικοστεροειδή 6/22 περιστατικά(27,27%)
- d) Γ σφαιρίνη και κορτικοστεροειδή 2/22 περιστατικά(9,09%)
- e) romiplastim 1/22 περιστατικά(4,55%)
- f) Σπληνεκτομή 1/22 περιστατικά(4,55%)

Στο ετήσιο follow-up στις ηλικίες 19-25 ετών περιλαμβάνονταν 13 περιστατικά . Ένα περιστατικό (1/13-7,69%) είχε αριθμό αιμοπεταλίων  $\leq 20.000/\mu\text{l}$ . Επίσης, 3/13 περιστατικά(23,08%) είχαν αιμοπετάλια μεταξύ 20.000 και 100.000/μl και 9/13 περιστατικά(69,23%) είχαν αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 100.000/\mu\text{l}$ . Η μέση τιμή αιμοπεταλίων ήταν 208.615/μl και η διάμεση τους τιμή 210.000/μl. Το ένα περιστατικό που είχε αιμοπετάλια λιγότερα από 20.000/μl δεν εμφάνισε αιμορραγικά συμβάματα, ελάμβανε eltrombtag και είχε ανταπόκριση στη θεραπεία. Οφειλόταν σε κοινή ποικίλλουσα ανοσοανεπάρκεια-common variable immune deficiency(CVID). Οι ασθενείς που είχαν αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ 20.000 και 100.000/μl δεν εμφάνισαν αιμορραγικά συμβάματα. Έλαβαν κορτικοστεροειδή 1/3 περιστατικά(33,33%) και στη συνέχεια υποβλήθηκε σε σπληνεκτομή(1/3 περιστατικά-33,33%). Τέθηκαν σε παρακολούθηση 2/3 περιστατικά(66,66%). Ανταπόκριση παρουσίασε μόνο το ένα περιστατικό(33,33%). Για τους ασθενείς που είχαν αριθμό αιμοπεταλίων μεγαλύτερο από 100.000/μl χρησιμοποιήθηκαν κορτικοστεροειδή για έναν ασθενή(1/9-11,11%) και 3 υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή(33,33%). Ανταπόκριση είχαν 8/9(88,89%) στο θεραπευτικό πλάνο.

Συνολικά για τους ασθενείς 19-25 ετών στο 1<sup>ο</sup> ετήσιο follow up έλαβαν:

- a) Δεν έλαβαν θεραπεία 8/13 περιστατικά(61,53%)
- b) Κορτικοστεροειδή 2/13 περιστατικά(15,38%)

c) Eltromborag 1/13 περιστατικά (7,69%)

d) Σε σπληνεκτομή υποβλήθηκαν 4/13 περιστατικά (30,77%)

### Συζήτηση

Η ITP έχει μελετηθεί αρκετά στα παιδιά και τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλη βιβλιογραφία και για τους ενήλικες. Η φυσική πορεία της νόσου διαφέρει στα παιδιά και στους ενήλικες. Στα παιδιά ακολουθείται ένα πρότυπο οξείας συμπτωματολογίας με αυτόματη ύφεση τους πρώτους έξι μήνες, ενώ στους ενήλικες χαρακτηρίζεται από χρονιότητα και χρήση ποικιλίας θεραπειών. Η μελέτη των νεαρών ενηλίκων είναι ένα σχεδόν κενό πεδίο, καθώς υπάρχουν μελέτες με ασαφή όρια ορισμού του νεαρού ενήλικα. Ωστόσο θεωρείται ότι η νόσος των νεαρών ενηλίκων χαρακτηρίζεται από χρονιότητα και ανάγκη χρήσης δεύτερης γραμμής θεραπειών.

Στην παρούσα εργασία μπορεί οι πληθυσμοί να μην είναι ισοσκελισμένοι, παρ' όλα αυτά στην Κρήτη δεν υπάρχει κάποια μελέτη που να εμπλέκει και παιδιά και ενήλικες. Υπάρχει μία εργασία που περιγράφει παιδιά και την πορεία του νοσήματός τους και την εμπειρία από τις ενδεδειγμένες θεραπείες.[11]

Οι δύο ηλικιακές ομάδες που διαχωρίστηκαν διαφέρουν στον αριθμό και στα ποσοστά των δύο φύλων. Αυτό πιθανόν οφείλεται στο μεγαλύτερο επιπολασμό της ITP στα παιδιά. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι στους ενήλικες υπάρχει υπεροχή των γυναικών σε σχέση με τους άνδρες(2:1). Στα δικά μας δεδομένα αυτός ο λόγος είναι(2,8:1). Στα παιδιά δεν υπάρχουν μεγάλες διαφορές καθώς ο λόγος είναι 0,9:1, σε σύμπτωση με το λόγο 1:1, που αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Κατά τη διάγνωση των δύο ηλικιακών ομάδων φαίνεται ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων που καταγράφεται είναι αντίστοιχος με αυτόν της βιβλιογραφίας. Στα παιδιά ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν 18.217/μl και στη βιβλιογραφία αναφέρονται γύρω στις 18.000/μl. Στους νεαρούς ενήλικες ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν 32.455/μl ,ενώ στους ενήλικες αναφέρεται ότι η μέση τιμή αιμοπεταλίων 32.577/μl είναι σε σχέση με 25.000/μl στα δεδομένα της βιβλιογραφίας.

Κατά την εμφάνιση της ITP παρατηρείται με στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα( $p=0.05$ ) ότι προτιμάται η χρήση της γ-σφαιρίνης σαν μονοθεραπεία, αλλά και σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Στους νεαρούς ενήλικες φαίνεται να υπερέχει η παρακολούθηση και ακολουθεί ο συνδυασμός γ-σφαιρίνης και κορτικοστεροειδών. Η χρήση της γ-σφαιρίνης έχει προσφέρει πολλά. Στα παιδιά είναι η πλέον καθιερωμένη θεραπεία, ως την πιο βέλτιστη στην άνοδο των αιμοπεταλίων(70-80% άνοδος των αιμοπεταλίων). Η ένδειξη για χορήγηση της είναι συνήθως το όριο των 10.000/μl.[12] Η χρήση των κορτικοστεροειδών. Η χρήση όμως του συνδυασμού της με κορτικοστεροειδή έχει αμφίβολα αποτελέσματα, αν και προς το παρόν στατιστικά μη σημαντικά. Δεν φαίνεται ότι η χρήση της γ-σφαιρίνης να διαδραματίζει ρόλο στην μερική ή στην πλήρη ύφεση της νόσου.[13]



Η περαιτέρω ανάλυση, όσο αφορά τη γ-σφαιρίνη, τα κορτικοστεροειδή και τη χρήση του συνδυασμού γ-σφαιρίνης και κορτικοστεροειδών δεν φαίνεται να υπάρχει υπεροχή της χρήσης σε κάποια από τις μελετούμενες ηλικιακές ομάδες ( $p=0,55/p=0,73/p=0.45$ ). Πράγμα που διαφαίνεται και από τις ανταποκρίσεις ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά από τα παιδιά και τους νεαρούς ενήλικες καθώς παρατηρείται >85% ανταπόκριση στις πρώτες γραμμές θεραπείας και επιβεβαιώνει ένα καλό ηθες νόσημα.

Επίσης, στα περιστατικά δεν υπήρξε περιστατικό με σοβαρή μορφής αιμορραγία με εξαίρεση ένα περιστατικό στην ομάδα των παιδιών με ενδοφθάλμια αιμορραγία. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα παιδιά στην ITP εμφανίζουν σε ποσοστό 2,9% σοβαρές αιμορραγίες και 0,6% εμφανίζουν σοβαρής μορφής αιμορραγίας τις πρώτες 28 μέρες της εμφάνισης της θρομβοπενίας, που δεν σχετίζονταν όμως με τη λήψη της θεραπείας.[14]

Στο εξάμηνο παρατηρείται και στα παιδιά και στους νεαρούς ενήλικες ότι <18% των ασθενών είχαν αριθμό αιμοπεταλίων <20.000/μl[7] που σύμφωνα με μελέτες και τις οδηγίες κρίνεται απαραίτητη η εισαγωγή στο νοσοκομείο.[7] Παρατηρούμε ότι στο εξάμηνο η κυρίαρχη διαχείριση των ασθενών είναι η παρακολούθηση. Στους ασθενείς με χαμηλά αιμοπετάλια παρατηρείται εισαγωγή θεραπειών δεύτερης γραμμής χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα για κάποια θεραπεία ( $p=0,98$ ). Οι θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η γ-σφαιρίνη, τα κορτικοστεροειδή, αλλά και anti-D-σφαιρίνη και η σπληνεκτομή σε ένα περιστατικό. Παρατηρούμε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα για ασθενείς <18 ετών με αριθμό αιμοπεταλίων >20.000/μl υπέρ της παρακολούθησης των ασθενών ( $p<0.001$ ). Ωστόσο δεν μπορούμε να εξάγουμε τέτοια συμπεράσματα για τους νεαρούς ενήλικες. Σε αυτή την ομάδα χρησιμοποιήθηκαν και TPO-RAs, το romiplostim και η σπληνεκτομή.[15] Το φάρμακο έχει πάρει έγκριση σε ενήλικες και σε παιδιά με ITP >6 μήνες και είναι ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή.[16] Αναφέρεται στο αρχείο η χρήση της σπληνεκτομής. Με την είσοδο των TPO-RAs και του rituximab στο πεδίο της ITP παραγκωνίστηκε η χρήση της λόγω και των επιπλοκών της (καρδιαγγειακά επεισόδια, λοιμώξεις και θρομβώσεις). Προσφέρει, ωστόσο το υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε ανθεκτική ITP έως και 60-70%. [17]

Στο έτος στα παιδιά παρατηρήθηκε ποικιλία θεραπειών. Στα παιδιά κατά κύριο λόγο τέθηκαν σε παρακολούθηση. Αλλά υπάρχουν και περιστατικά που έλαβαν rituximab, αζαθειοπρίμη, αλκαλοειδή της vinca. Ωστόσο στους νεαρούς ενήλικες δεν χρησιμοποιήθηκαν οι παραπάνω θεραπείες.

Η χρήση του rituximab έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς και έχει καταδείξει αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, ακόμη και την άνοδο των αιμοπεταλίων σε φυσιολογικά επίπεδα. Τ

Η αζαθειοπρίμη έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, όπως η δαναζόλη. Έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα καλό φάρμακο για βραχυχρόνιες ανταποκρίσεις, αλλά όχι για μακροχρόνιες. Τα αιμοπετάλια έχουν αύξηση εντός 5-7 ημέρες, αλλά η ανταπόκριση χάνεται στις 8 εβδομάδες συνήθως και μετά από 3 εγχύσεις της. Δεν πρέπει να παραβλέπονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες, δυσκοιλιότητα και περιφερική νευροπάθεια.[18]

Σε σχέση με τη χορήγηση της κυκλοσπορίνης, αρκετές μικρές μελέτες υπογραμμίζουν την αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης για τη διαχείριση της ανθεκτικής ITP. Στη μεγαλύτερη μελέτη 20 ασθενών, τα ποσοστά απόκρισης ήταν 50% έως 60%. Ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν υπέρταση και νεφροτοξικότητα, οδήγησαν σε διακοπή σε 6 ασθενείς (30%). Μια μελέτη 14 παιδιών ανέφερε ποσοστό απόκρισης περίπου 30% και 1 απειλητική για τη ζωή μυκητιασική λοίμωξη. Οι ασθενείς απαιτούν τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, νεφρική λειτουργία και επίπεδα φαρμάκων.[19]

Αναφορικά για το rituximab στη χρόνια ITP έχει χρησιμοποιηθεί σε ανθεκτική νόσο στα παιδιά με καλά αποτελέσματα όσο αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Τα περιστατικά λαμβάνουν 2 με 4 κύκλους. Ο σκοπός είναι η μείωση της αιμορραγίας και ο περιορισμός της χρήσης των κορτικοστεροειδών.[11]

Πολλά φάρμακα έχουν δοκιμαστεί στη χρόνια ITP. Το ότι το νόσημα είναι καλόηθες, αν και υπάρχουν περιπτώσεις που το νόσημα είναι ανθεκτικό και επηρεάζεται η ποιότητα ζωής των ασθενών, τόσο από τη φυσική πορεία του νοσήματος, όσο και από τις παρενέργειες των θεραπειών που λαμβάνουν οι ασθενείς. Η γ-σφαιρίνη, τα κορτικοστεροειδή είναι αποτελεσματική πρώτη γραμμή θεραπείας. Η χρόνια ITP έχει πολλαπλές θεραπείες και εξατομικεύονται ανάλογα με τον ασθενή. Πολλές θεραπείες έχουν δοκιμαστεί στη χρόνια ITP ιδιαίτερα στα παιδιά. Με τους TPO-RAs άλλαξε το πεδίο της χρόνια ITP. Η μελέτη PETIT απέδειξε την αποτελεσματικότητα του eltrombopag στα παιδιά ως προς την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, τη μείωση της αιμορραγίας και στη μείωση της ανάγκης για ταυτόχρονες θεραπείες ITP με σχετικά λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συνοπτικά, η ITP είναι ένα καλόηθες νόσημα και στα παιδιά και στους ενήλικες. Στην οξεία ITP η χρήση των κορτικοστεροειδών και της γ-σφαιρίνης έχει καθιερωθεί στην πρώτη γραμμή θεραπείας. Στην εμμένουσα και στη χρόνια ITP χρησιμοποιούνται ποικίλες μορφές θεραπείες. Δεν υπάρχει ωστόσο θεραπεία πανάκεια και η θεραπεία είναι εξατομικευμένη για κάθε ασθενή ανάλογα με τον τρόπο ζωής του. Οι θεραπείες επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες και κλινικά και πάνω στην παθοφυσιολογία της νόσου για τη βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό. Η ITP στους νεαρούς ενήλικες μοιράζεται κοινά χαρακτηριστικά και από την παιδιατρική και από την ενήλικη ITP, αν και δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως. Η καταγραφή της πορείας του νοσήματος σε ασθενείς θα βοηθήσει στην εξαγωγή πολύτιμων

συμπερασμάτων στην κατανόηση του νοσήματος και των θεραπειών του.

**Βιβλιογραφία**

- [1] I. Ma and A. T. Sandhu, "Immune Thrombocytopenia," *Hosp. Med. Clin.*, vol. 6, no. 1, pp. 53–66, 2017, doi: 10.1016/j.ehmc.2016.07.005.
- [2] J. Freedman and M. Blanchette, "Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): A historical odyssey," *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr. Suppl.*, vol. 87, no. 424, pp. 3–6, 1998, doi: 10.1111/j.1651-2227.1998.tb01226.x.
- [3] G. Moulis, A. Palmaro, J. L. Montastruc, B. Godeau, M. Lapeyre-Mestre, and L. Sailer, "Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in France," *Blood*, vol. 124, no. 22, pp. 3308–3315, 2014, doi: 10.1182/blood-2014-05-578336.
- [4] J. M. Despotovic and A. B. Grimes, "Pediatric ITP: Is it different from adult ITP?," *Hematol. (United States)*, vol. 2018, no. 1, pp. 405–411, 2018, doi: 10.1182/asheducation-2018.1.405.
- [5] P. F. Fogarty and J. B. Segal, "The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura," *Curr. Opin. Hematol.*, vol. 14, no. 5, pp. 515–519, 2007, doi: 10.1097/MOH.0b013e3282ab98c7.
- [6] F. Rodeghiero *et al.*, "Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group," *Blood*, vol. 113, no. 11, pp. 2386–2393, 2009, doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
- [7] C. Neunert *et al.*, "American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia," *Blood Adv.*, vol. 3, no. 23, pp. 3829–3866, 2019, doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
- [8] A. Salama, "Emerging drugs for immune thrombocytopenia (ITP)," *Expert Opin. Emerg. Drugs*, vol. 22, no. 1, pp. 27–38, 2017, doi: 10.1080/14728214.2017.1294158.
- [9] T. Kühne *et al.*, "Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: A comparative prospective observational registry of the intercontinental cooperative immune thrombocytopenia study group," *Haematologica*, vol. 96, no. 12, pp. 1831–1837, 2011, doi: 10.3324/haematol.2011.050799.
- [10] T. O. Kim, J. Despotovic, and M. P. Lambert, "Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia," *Blood Adv.*, vol. 2, no. 4, pp. 454–461, 2018, doi: 10.1182/bloodadvances.2017010660.
- [11] E. Stiakaki *et al.*, "Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: Twenty years of experience in a single center," *Pediatr. Int.*, vol. 54, no. 4, pp. 524–527, 2012, doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03606.x.
- [12] "No Title," *Provan D, Stasi R, Newl. AC, al. Int. Consens. Rep. Investig. Manag. Prim. immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115 168-86.*

- [13] “corticosteroids Plus Intravenous Immune Globulin (IVIg) Versus Corticosteroids Alone In The Treatment Of Newly Diagnosed Primary Immune Thrombocytopenia In Adults: A Retrospective Study No Title,” *Blood*, 2013.
- [14] C. E. Neunert *et al.*, “Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura,” *Blood*, vol. 112, no. 10, pp. 4003–4008, 2008, doi: 10.1182/blood-2008-03-138487.
- [15] D. J. Kuter *et al.*, “Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies,” *Br. J. Haematol.*, vol. 185, no. 3, pp. 503–513, 2019, doi: 10.1111/bjh.15803.
- [16] C. E. Neunert and M. J. Rose, “Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: Drug development and current practice,” *Blood Adv.*, vol. 3, no. 12, pp. 1907–1915, 2019, doi: 10.1182/bloodadvances.2019000279.
- [17] S. Chaturvedi, D. M. Arnold, and K. R. McCrae, “Splenectomy for immune thrombocytopenia: Down but not out,” *Blood*, vol. 131, no. 11, pp. 1172–1182, 2018, doi: 10.1182/blood-2017-09-742353.
- [18] “No Title,” Perrotta S, Amend. G, Locatelli F, *al. Treat. with short-term, high-dose cyclosporin A Child. with Refract. chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.*, *Br J Haematol*, 2003, vol. 121 1(pg. 143-147).
- [19] S. Perrotta *et al.*, “Treatment with short-term, high-dose cyclosporin A in children with refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura,” *Br. J. Haematol.*, vol. 121, no. 1, pp. 143–147, 2003, doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04254.x.

## Παράρτημα

**Table 1. Proposed definitions of disease**

Primary ITP	Primary ITP is an autoimmune disorder characterized by isolated thrombocytopenia (peripheral blood platelet count $<100 \times 10^9/L$ ) in the absence of other causes or disorders that may be associated with thrombocytopenia. The diagnosis of primary ITP remains one of exclusion; no robust clinical or laboratory parameters are currently available to establish its diagnosis with accuracy. The main clinical problem of primary ITP is an increased risk of bleeding, although bleeding symptoms may not always be present.
Secondary ITP	All forms of immune-mediated thrombocytopenia except primary ITP*
Phases of the disease	<p>Newly diagnosed ITP: within 3 months from diagnosis</p> <p>Persistent ITP: between 3 to 12 months from diagnosis. Includes patients not reaching spontaneous remission or not maintaining complete response off therapy.</p> <p>Chronic ITP: lasting for more than 12 months</p> <p>Severe ITP: Presence of bleeding symptoms at presentation sufficient to mandate treatment, or occurrence of new bleeding symptoms requiring additional therapeutic intervention with a different platelet-enhancing agent or an increased dose</p>

\*The acronym ITP should be followed by the name of the associated disease (for thrombocytopenia after exposure to drugs, the terms “drug-induced” should be used) in parentheses: for example, “secondary ITP (lupus-associated),” “secondary ITP (HIV-associated),” and “secondary ITP (drug-induced).” For manuscript titles, abstracts, and so on, definitions such as lupus-associated ITP or HIV-associated ITP can also be used.