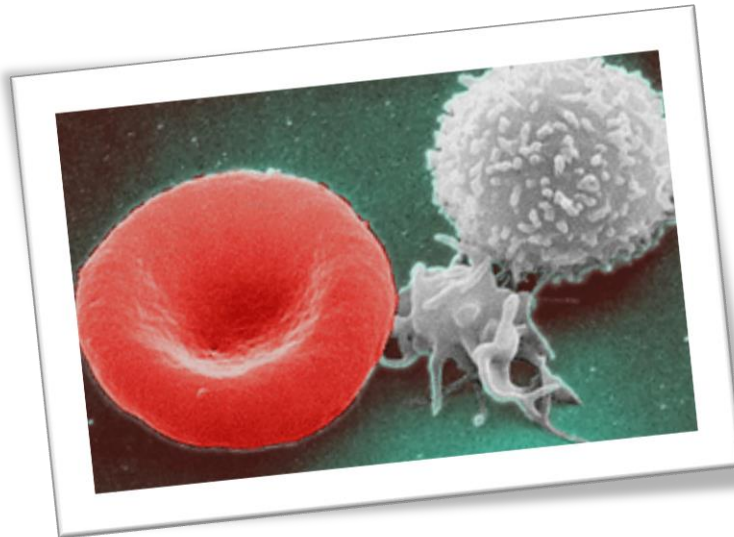


Αυτοάνοσες κυτταροπενίες στην παιδική ηλικία



Τέλη Αικατερίνη

MD, PhD

Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ

ΜΜΑ – Α' Π/Δ Κλινική Α.Π.Θ.

Αυτοάνοσες κυτταροπενίες

Αυτοαντισώματα έναντι αντιγόνων μεμβράνης
των κυττάρων του αίματος



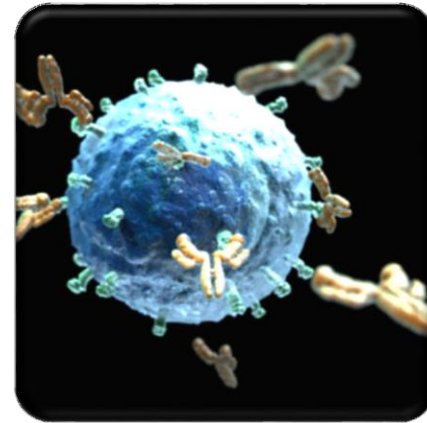
Αυξημένη περιφερική καταστροφή

Μεμονωμένες κυτταροπενίες

- ✦ Αυτοάνοση ουδετεροπενία
- ✦ Αυτόανοση αιμολυτική αναιμία
- ✦ Αυτοάνοση θρομβοπενία

Συνδυασμένες κυτταροπενίες

- ✦ Σύνδρομο Evans



Αυτοάνοσες κυτταροπενίες

Πρωτοπαθείς

- Κυτταροπενίες χωρίς υποκείμενο νόσημα
- Συχνότερες στα παιδιά
- Συνήθως καλοήγη πορεία



Διάγνωση εξ αποκλεισμού



Δευτεροπαθείς

- Κυτταροπενίες στα πλαίσια υποκείμενου νοσήματος



- ▣ Λοιμώσεις
- ▣ Αυτοάνοσα νοσήματα
- ▣ Ανοσοανεπάρκειες
- ▣ Κακοήθειες (Λεμφώματα)

• Teachey D, et al. *Pediatr Clin N Am* 2013;60:1489-511
• Ghosh S, et al. *Front Pediatr.* 2016 ;4:ar3

Διαγνωστική προσέγγιση

- ⊕ Ιστορικό (οικογενειακό – ατομικό)
- ⊕ Αντικειμενική εξέταση
- ⊕ Εργαστηριακός έλεγχος
 - Γενική αίματος - ΔΕΚ
 - Επίχρισμα περιφερικού αίματος
 - Άμεση Coombs
 - Βιοχημικός έλεγχος
 - Ανοσολογικός έλεγχος (*Igs, C₃, C₄, ANA, ds DNA, κ.α.*)
 - Ανοσοφαινότυπος *B – T* κυττάρων (\pm DNTc)
 - Ορολογικός έλεγχος (*EBV, CMV, HIV, HCB, HBV, Parvo B₁₉, κ.α.*)
- ⊕ Α/Α θώρακα, echo κοιλίας
- ⊕ Μυελόγραμμα: επί κλινικών ή εργαστηριακών ενδείξεων!



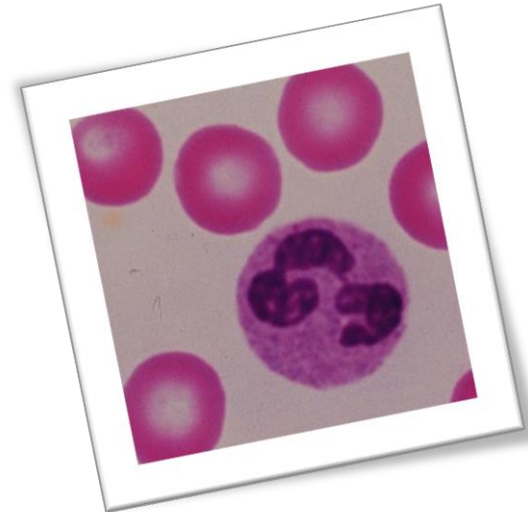
Αυτοάνοση Ουδετεροπενία

Autoimmune Neutropenia (AIN)

Τί είναι Ουδετεροπενία;

- **Απόλυτος Αριθμός Ουδετεροφίλων - ΑΑΟ**
 - $<1.000/\text{mm}^3$, σε ηλικία 2 εβδομάδων - 1 έτους
 - $<1.500/\text{mm}^3$, σε ηλικία >1 έτους

- ❑ **Βαριά** → $\text{ΑΑΟ} < 500/\text{mm}^3$
- ❑ **Μέτρια** → $\text{ΑΑΟ}: 500 - 1000/\text{mm}^3$
- ❑ **Ήπια** → $\text{ΑΑΟ}: 1000 - 1500/\text{mm}^3$



•Farrugia P, et al. Ther Adv Hematol 2015;6:15-24

•Dale D. Br J Hematol 2017;178:351-363

Πρωτοπαθής Αυτοάνοση Ουδετεροπενία

(Καλοήθους Ουδετεροπενία της βρεφικής ηλικίας)

- Από τις συχνότερες μορφές χρόνιας ουδετεροπενίας
- Συνήθως έναρξη στη βρεφική ηλικία
- Συχνότητα: 1/100.000 σε παιδιά < 10 ετών
- Καλοήθους πορεία - 90% περιπτώσεων ύφεση έως τα 5 έτη



•Dale D. Br J Hematol 2017; 178:351-63
•Farrugia P, et al. Ther Adv Hematol 2015;6:15-24
•Doufour C, et al. Haematologica 2016;101:789-91

Autoimmune neutropenia of infancy: Data from the Italian neutropenia registry

Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα

Μέση ηλικία έναρξης (έτη)	0,7
Μέση ηλικία ύφεσης (έτη)	2,1
Μέση Διάρκεια (έτη)	1,3
ΑΑΟ ($\times 10^9/L$)	0,45
Λευκοπενία στην έναρξη	41,7%

82% παιδιών
έναρξη
<18 μηνών

Βαριά ουδετεροπενία > 50% παιδιών

Κλινική εικόνα

80-88% περιπτώσεων ήπιες λοιμώξεις

- Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού 10%
- Αφθώδη στοματίτιδα 6%
- Οξεία μέση ωτίτιδα 4%
- Οξεία γαστρεντερίτιδα 4%
- Λεμφαδενίτιδα 3%
- Κυτταρίτιδα 1%
- **Ασυμπτωματικοί 46% (διάγνωση σε τυχαίο έλεγχο!)**

Table 2. Patients clinically suspected of having AIN (n=72):
intercurrent infections thought the neutropenic period

None	33 (46%)
Fever only	13 (18%)
Upper respiratory tract infection	10 (14%)
Aphthomatitis	4 (6%)
Acute otitis media	3 (4%)
Rash	3 (4%)
Gastrointestinal symptoms	3 (4%)
Lymphadenopathy	2 (3%)
Cellulitis	1 (1%)



Anti - HNA

❖ Δυσκολία ανίχνευσης κυρίως λόγω της ασταθούς φύσης των ουδετεροφίλων

•**Guidelines AEIOP 2011:**

Σε αρνητικό αποτέλεσμα επανάληψη
> 4 φορές σε 4-6 μήνες!



Επιβεβαίωση διάγνωσης μετά την αυτόματη ύφεση του νοσήματος!

•Farrugia P, et al. Therap Adv Hematol 2015;6:15-24

•James RM, et al. Arch Dis Child 2006;91:852-8

•Fioredda F, et al. Am J Hematol 2012;87:238-43

Διαφορική διάγνωση



- ▣ **Λοιμώξεις** (*HBV, HCV, Parvo B₁₉, EBV, HIV κ.α.*)
- ▣ **Φαρμάκα** (*καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ, κεφαλοσπορίνες, κ.α.*)
- ▣ **Αυτοάνοσα νοσήματα** (*ΣΕΛ, αυτοάνοση ηπατίτιδα κ.α.*)
- ▣ **Ανοσοανεπάρκειες** (*CVID, ALPS, κ.α.*)
- ▣ **Συγγενείς ουδετεροπενίες** (*Σ. Kostmann, Σ. Schwachman, κυκλική ουδετεροπενία κ.α.*)
- ▣ **Νεοπλάσματα** (*ΟΛΛ, λέμφωμα, μεταστάσεις κ.α.*)
- ▣ **Σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας** (*Fanconi, συγγενής δυσκεράτωση κ.α.*)
- ▣ **Μεταβολικά νοσήματα** (*Γλυκογονίαση τύπου Ib, νόσος Gaucher κ.α.*)
- ▣ **Υπερσπληνισμός**



- *Lindqvist H, et al. Eur J Pediatr 2015;174:801-7*
- *Carsoni F, et al. Arthritis Research & Therapy 2005;7:208-14*
- *Farrugia P, et al. Am J Hematol 2017;92:E546-9*

Αντιμετώπιση - Παρακολούθηση



- ✓ **Καλή υγιεινή** – ειδικά στοματικής κοιλότητας
- ✓ **Πλήρης εμβολιασμός** (εφόσον έχουν αποκλειστεί οι ανοσοανεπάρκειες)
- ✓ Επί πυρετού: κλινική εξέταση – αντιβιοτικά ευρέως φάσματος
- ✓ Προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή? Όχι ... εκτός από παιδιά που ζουν σε ιδιαίτερες συνθήκες ή απομακρυσμένες περιοχές
- ✓ G-CSF: ΜΟΝΟ σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης ή χειρουργικής επέμβασης
- ✓ Πρόγραμμα **τακτικής παρακολούθησης** - γενική αίματος ανά 1-3 μήνες έως την αποκατάσταση

•Farrugia P, et al. *Ther Adv Hematol* 2015;6:15-24

•Dale D. *Br J Hematol* 2017; 178:351-363

Άνοση Θρομβοπενία

Immune ThrombocytoPenia (ITP)



blood[®]

2009 113: 2386-2393
doi:10.1182/blood-2008-07-162503 originally published
online November 12, 2008

**Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in
immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from
an international working group**

≤2009

Ιδ. θρομβοπενική πορφύρα

- $PLT < 150.000/mm^3$
- Διάρκεια
 - **Οξεία** < 6 μς
 - **Χρόνια** > 6 μς

≥ 2010

Άνοση θρομβοπενία

- $PLT < 100.000/mm^3$
- Διάρκεια
 - **Νεοδιαγνωσθείσα** < 3 μς
 - **Εμμένουσα** 3-12 μς
 - **Χρόνια** > 12 μς

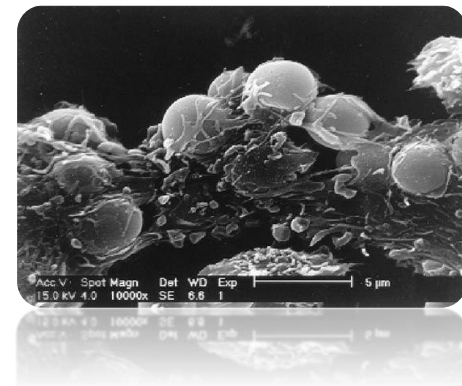


- Η πιο συχνή μορφή επίκτητης θρομβοπενίας στα παιδιά
- Συχνότητα: 4 -5/100.000/έτος
- Ηλικία: 1-10 ετών (70%)
- Πρόσφατο ιστορικό ιογενούς λοίμωξης 50 -65% περιπτώσεων
- Μετά από εμβολιασμό MMR: 1-3 /100.000 δόσεις
- Συνήθως καλοήθης - Ύφεση: 70-80% περιπτώσεων <12 μήνες

•Terrell DR, et al. *Am J Hematol* 2009;3:174-80

•Kuhne T, et al. *J Pediatr* 2003;143:605-8

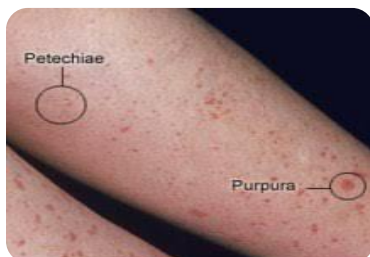
•Mantadakis E, et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:227-9



Κλινική εικόνα



- **Συνήθως οξεία έναρξη**
- **Αιμορραγικές εκδηλώσεις**
 - Δέρματος (60%): πετέχειες, πορφύρα, εκχυμώσεις
 - Βλεννογόνων (40%): ρινορραγία, ουλορραγία
 - Σπανιότερα: αιματοουρία, μηνορραγία, αιμορραγία ΓΕΣ
 - Βαριά αιμορραγία (νοσηλεία ή μετάγγιση): 2,9%
 - Ενδοκράνια αιμορραγία: 0,1-0,8%
- **Ήπια σπληνομεγαλία: 5-10%**



•Blanchette V, et al. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:249-73
•Roganovic J. *Acta Med Academica* 2009;38:21-34

Διαφορική διάγνωση

- ▣ **Λοιμώξεις** (*HIV, HBV, HCV, H. Pylori κ.α.*)
- ▣ **Φαρμάκα - Εμβόλια** (*Ηπαρίνη, βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη, πενικιλίνη, ισονιαζίδη, MMR, HPV κ.α.*)
- ▣ **Ανοσοανεπάρκειες** (*CVID, ALPS, κ.α.*)
- ▣ **Αυτοάνοσα νοσήματα** (*ΣΕΛ, Αντιφ. σύνδρομο κ.α.*)
- ▣ **Συγγενείς θρομβοπενίες** (*WAS, Σ. TAR, Gray platelet κ.α.*)
- ▣ **Σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας** (*απλαστική αναιμία, MDS κ.α.*)
- ▣ **Μεταβολικά νοσήματα** (*Gaucher, Niewmann Pick κ.α.*)
- ▣ **Κακοήθειες** (*ΟΛΛ, λεμφώματα κ.α.*)
- ▣ **Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο**
- ▣ **ΔΕΠ**
- ▣ **Ψευδοθρομβοπενία**



Θεραπεία ή όχι;

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

Table 8. Grade of severity and management of patients with ITP

Bleeding/quality of life

Grade 1. Minor bleeding, few petechiae (≤ 100 total) and/or ≤ 5 small bruises (≤ 3 -cm diameter); no mucosal bleeding

Grade 2. Mild bleeding, many petechiae (> 100 total) and/or > 5 large bruises (> 3 -cm diameter); no mucosal bleeding

Grade 3. Moderate bleeding, overt mucosal bleeding, troublesome lifestyle

Grade 4. Mucosal bleeding, overt mucosal bleeding, life-threatening

Grade 1. Σύσταση για παρακολούθηση

Grade 2. Σύσταση για παρακολούθηση ή
θεραπεία σε επιλεγμένες περιπτώσεις

1^η γραμμής θεραπείας

	Δόση	Ανταπόκριση	Ανάκαμψη PLT
IVIG	0,8-1 g/kg	80%	1-2 ds
Prednisone	- 1-2 mg/kg/d (14ds) - 4mg/kg/d for 3-4 ds	<75%	2-7 ds

2^η γραμμής θεραπείας:

- HDMP, Dexamethasone, Rituximab, Cyclosporine, MMF, κ.α.
- Romiplostim, Eltrobopag (TPO-R Agonists)
- Σπληνεκτομή



- Neunert C, et al. *Blood* 2011;117:4190-204
- Provan D, et al. *Blood* 2010;115:168-86
- Labarque V, et al. *Eur J Pediatr* 2014;173:162-73
- Cooper N. *Br J Haematol* 2014;165:756-67
- Elgebally AS, et al. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:928-37

«Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία»

- *Μετάγγιση αιμοπεταλίων*

(x 2-3 φ... συνεχή έγχυση)

- *IVIg : 1*

- *i.v. Me*

d- 3 ds

➔ *Επείγ*



**Όχι μετάγγιση
εκτός από...!**

Παρακολούθηση - Οδηγίες



- ✓ **Ενημέρωση γονέων** για τους πιθανούς κινδύνους
- ✓ **Περιορισμός επικίνδυνων δραστηριοτήτων** (αποφυγή κάκωσης κεφαλής)
- ✓ **Τακτική παρακολούθηση** (και μετά την ύφεση της θρομβοπενίας)
- ✓ **MMR + ITP**
 - Εμβολιασμός (1^η δόση) στην προβλεπόμενη ηλικία (8-11 ms μετά IVIG)
 - Μετά την 1^η δόση ή σε ITP σχετιζόμενη με το MMR:
 - Έλεγχος Abs** → ανοσία: όχι 2^η δόση
 - όχι ανοσία : 2^η δόση εμβολίου



•Neunert C, et al. Blood 2011;117:4190-204

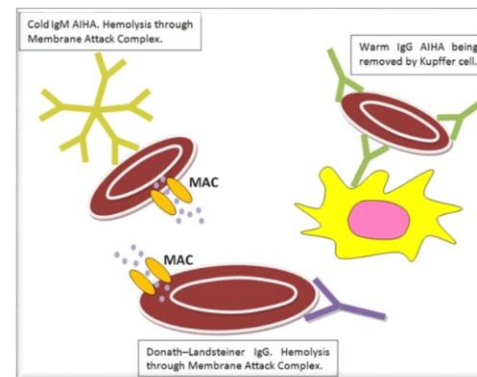
•Labarque V et al. Eur J Pediatr 2014;173:163-73

Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία

AutoImmune Hemolytic Anemia (AIHA)

ΑΙΗΑ

- ➔ **Επίπτωση:** 0,2/1.000.000 – 0.8/100.000, ηλικίας <20 ετών
- ➔ **Διάρκεια:** - **Οξεία ΑΙΗΑ** < 6 μήνες
- **Χρόνια ΑΙΗΑ** > 6 μήνες (συνήθως σε <2 και >12 ετών)
- ➔ **Δευτεροπαθής** > 50%
- ➔ **S. Evans:** 13 - 37%
- ➔ **Θνητότητα:** 4 -19%



- Vagace JM, et al. Arch Dis Child 2014;99:668-73
- Aladjidi N, et al. Haematologica 2011;96:655-63
- Sakaran J, et al. J Pediatr Hematol Oncol 2016;38:121-4

Ταξινόμηση – Είδος αντισώματος

Table II - Characteristics of the various forms of AIHA.

Clinical form	Frequency (%)	Ig class	Thermal optimum (°C)	Avidity and ability to fix complement	Antigen specificity	Site of haemolysis
Warm antibodies	60-70	IgG	34-37	-/+	Anti-Rh	Extravascular
Cold antibodies	20-25	IgM	4-27	+++	Anti-I	Extravascular and intravascular
Cold paroxysmal haemoglobinuria	6-12	IgG Biphasic	Fixing 4-27 Lysis 34-37	+++	Anti-P	Intravascular
Mixed AEA	< 5	IgG/IgM	IgG 34-37 IgM 4-27	++	Anti-Rh Anti-I	Extravascular and intravascular

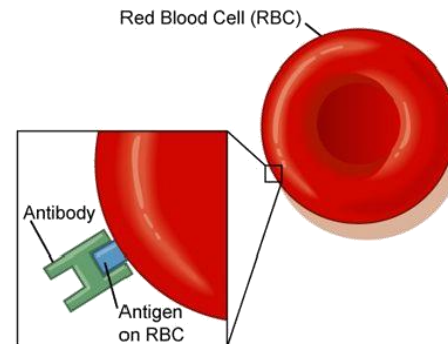


Κλινική εικόνα



- ✓ Συνήθως αιφνίδια κλινική έναρξη
- ✓ Κλινική εικόνα από **ήπια** έως **απειλητική για τη ζωή!**

- Ζάλη, κόπωση
- Σκουρόχρωμα ούρα
- Σύγχυση ή λήθαργος
- Ταχύπνοια - ταχυκαρδία
- Ωχρότητα
- Ίκτερος
- Σπληνομεγαλία -
Ηπατομεγαλία



•Barcellini W. *Transfus Med Hemoth* 2015;42:287-93

•Vagace JM, et al. *Arch Dis Child* 2014;99:668-73

Κριτήρια διάγνωσης

1

Κλινικοεργαστηριακή απόδειξη αιμόλυσης

1. Κλινικά ευρήματα: Ωχρότητα, ίκτερος, κ.α
1. Εργαστηριακά ευρήματα
 - ✓ **Καταστροφή ερυθρών**
 - ↑↑ LDH, έμμεσης χολερυθρίνης, ουροχολινογόνου ούρων
 - ✓ **Απάντηση μυελού**
 - ↑↑ ΔΕΚ
 - Πολυχρωματοφιλία – εμπύρηννα ερυθρά

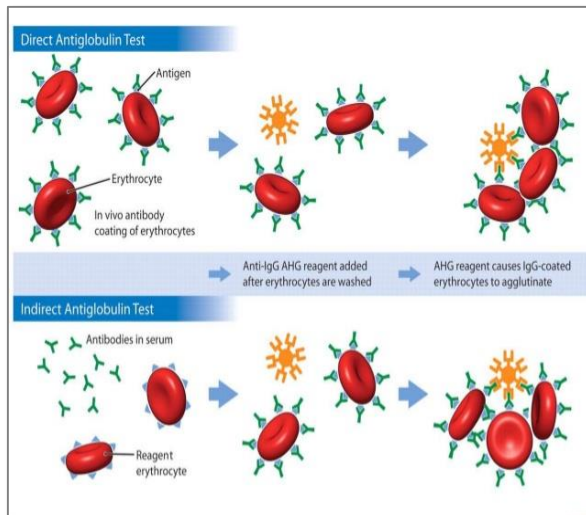
• Ladogana S, et al. *Blood Transfus* 2017;15:259-67
• Sakaran J, et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:121-4



Κριτήρια διάγνωσης

2

Ορολογική απόδειξη αυτοαντισώματος



- Άμεση Coombs (+)
+/-
- Έμμεση Coombs (+)

•Barcellini W. *Transus Med Hemoth* 2015;42:287-93

ΑΙΗΑ

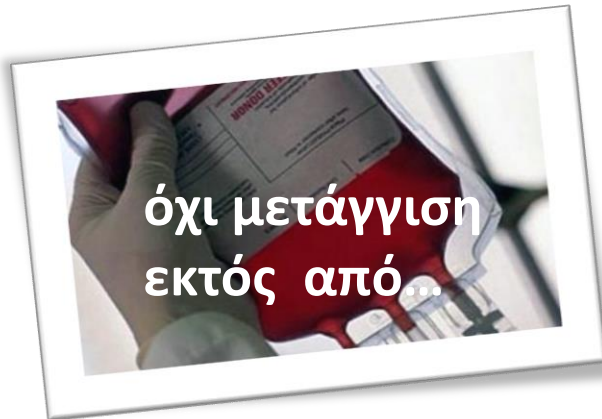
Θεραπεία

- **1^{ης} γραμμής:**

- Prednizone/prednizolone: 1-2mg/kg/d (80% ανταπόκριση)
- IVIG: 2-5g/kg (~50% ανταπόκριση)

- **2^{ης} γραμμής:**

- Rituximab: 375 mg/m²/w
- Azathioprine, cyclosporine, vincristine, κ.α.
- Σπληνεκτομή (θερμού τύπου AAA)



Απειλητική για τη
ζωή αναιμία!

- Miano M. *Br J Hematol* 2016 ;172:524-34
- Ladogana S, et al. *Blood Transfus* 2017;15:259-67
- Rodrigo C, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:709-19
- Salama A. et al. *Transfus Med Hemother* 2015 ;42:294-301

Σύνδρομο Evans

- Σπάνια νόσος που χαρακτηρίζεται από χρόνια υποτροπιάζουσα πορεία, ανθεκτικότητα στη θεραπεία και σημαντική θνησιμότητα

ΑΙΗΑ + ΙΤΡ (ταυτόχρονα ή διαδοχικά)



≥ 2 αυτοάνοσες κυτταροπενίες
(RBC: άμεση Coombs θετική, χωρίς αναιμία)



•Miano M. *Br J Haematol* 2016;172:524-34.

•Mantadakis E, Farmaki E. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39:413-419

Οι αυτοάνοσες κυτταροπενίες...

- Αποτελούν ετερογενή ομάδα νοσημάτων με **καλοήγη πορεία** στην **πλειονότητα** των παιδιατρικών ασθενών
- Ορισμένες ωστόσο περιπτώσεις εμφανίζουν **χρόνια υποτροπιάζουσα πορεία** και **ανθεκτικότητα στη θεραπεία**, παράγοντες που καθιστούν την αντιμετώπισή τους εξαιρετικά δύσκολη

**Χρήζουν μακροχρόνιας
παρακολούθησης ...!**

Take Home Messages



Ευχαριστώ για την προσοχή σας!