

Νεογνική Θρομβοπενία: Διαγνωστική Προσέγγιση και Αντιμετώπιση

Καραχρήστου Κορίνα
Παιδίατρος/Νεογνολόγος
Διευθύντρια ΕΣΥ
Α ΜΕΝΝ, Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία»

9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Νεογνολογικής Εταιρείας
Αθήνα, 19-21/05/2023

- 
- Δεν έχω να δηλώσω καμία σύγκρουση συμφερόντων

Νεογνική Θρομβοπενία


Αριθμός PLT < 150.000/microL

(5^η Ε.Θ στις καμπύλες κατανομής των ενηλίκων)

- **Ήπια** PLT 100.000-149.000/microL
- **Μέτρια** PLT 50.000-99.000/microL
- **Βαριά** PLT < 50.000/microL

Συχνότητα Νεογνικής Θρομβοπενίας

- 30% των νοσηλευομένων νεογνών στις ΜΕΝΝ εμφανίζουν κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους θρομβοπενία
- Η συχνότητα της θρομβοπενίας είναι αντιστρόφως ανάλογη του ΒΓ και της ΗΚ
- ELBW: 75%
- Εξαιρετικά πρόωρα νεογνά με ΒΓ<750gr: 85-90%



Διαγνωστική Προσέγγιση Νεογνικής Θρομβοπενίας

Χρόνος εμφάνισης

Πρώιμη (<72hrs)

- Μαιευτικές επιπλοκές: πλακουντιακή ανεπάρκεια, περιγεννητική ασφυξία, προεκλαμψία/εκλαμψία, συγγενείς λοιμώξεις
- Ανοσολογικής αιτιολογίας: αλλοάνοση νεογνική θρομβοπενία

Όψιμη (>72hrs)

- Λοιμώξεις, Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα

Μαιευτικό Ιστορικό/Οικογενειακό Ιστορικό

- Ιστορικό θρομβοπενίας της μητέρας: ΣΕΛ ή θρομβοπενία άνοσης αιτιολογίας (ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα)
- Λήψη φαρμάκων κατά την κύηση: φαρμακευτικής αιτιολογίας νεογνική θρομβοπενία μέσω δημιουργίας αντισωμάτων (drug-induced immune thrombocytopenia)
- Λοιμώξεις κατά την κύηση: CMV
- Προεκλαμψία, περιγεννητική ασφυξία

Μαιευτικό Ιστορικό/Οικογενειακό Ιστορικό

- Προηγούμενη γέννηση νεογνού με θρομβοπενία ή ιστορικό ενδοκράνιας αιμορραγίας (αλλοάνοση νεογνική θρομβοπενία, αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα)
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης ή γέννησης θρομβοπενικού νεογνού από την αδερφή της μητέρας (αλλοάνοση νεογνική θρομβοπενία)

Αντικειμενική εξέταση

- **Νεογνό πάσχον:** επηρεασμένη περιφερική αιμάτωση, αναπνευστική δυσχέρεια, άπνοια, αιμοδυναμική αστάθεια, λήθαργος, μετεωρισμός κοιλιάς
Θρομβοπενία σε έδαφος υποκείμενης νόσου: σηψαιμία, ΝΕΚ, ΔΕΠ, ασφυξία
- **Νεογνό σε καλή γενική κατάσταση:**
Θρομβοπενία οφειλόμενη σε ανοσολογικό μηχανισμό ή γενετικά σύνδρομα

Αντικειμενική εξέταση

Σημεία αιμορραγικής διάθεσης

- Πετέχειες, εκχυμώσεις, μη ψηλαφητή πορφύρα
- Κεφαλαιμάτωμα
- Αιμορραγία από το ομφαλικό κολόβωμα ή τα σημεία φλεβοκεντήσεων
- Αιμορραγικές εκκρίσεις κατά τις ενδοτραχειακές αναρροφήσεις
- Αιματέμεση, μέλαινες κενώσεις

Αντικειμενική εξέταση

- Ηπατική συμμετοχή (ίκτερος, ηπατοσπληνομεγαλία):
Συγγενείς λοιμώξεις, αιμοχρωμάτωση, αιμοφαγοκυτταρική
λεμφοϊστιοκύττωση
- Δυσμορφικά χαρακτηριστικά:
Χαρακτηριστικό προσωπείο (τρισωμία 13,18,21)
Σκελετικές ανωμαλίες (απουσία κερκίδας σε σύνδρομο TAR)
- Ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης:
νεογνά SGA εμφανίζουν θρομβοπενία, η οποία συνήθως δεν
απαιτεί αντιμετώπιση



Εργαστηριακός έλεγχος

Γενική εξέταση αίματος και μικροσκόπηση σταγόνας περιφερικού αίματος

- Έλεγχος αριθμού αιμοπεταλίων
- Έλεγχος μορφολογίας και μεγέθους αιμοπεταλίων (Mean Platelet Volume, MPV)
- Έλεγχος υπολοίπων κυτταρικών σειρών: συνυπάρχουσα αναιμία ή/και λευκοπενία μπορεί να υποδηλώνει διαταραχή στο επίπεδο του μυελού
- Καλλιέργεια αίματος, δείκτες λοίμωξης, έλεγχος συγγενών λοιμώξεων

Mean Platelet Volume (MPV), Μέσος Όγκος Αιμοπεταλίων

- Δείκτης του μέσου μεγέθους των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων
- Τα νεότερα σε ηλικία αιμοπετάλια είναι μεγαλύτερου μεγέθους
- Υψηλό MPV συνήθως υποδηλώνει αυξημένη παραγωγή αιμοπεταλίων

Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV)

MPV<7fL (μικρού μεγέθους αιμοπετάλια)

- Σύνδρομο Wiskott-Aldrich (μικροθρομβοπενία, έκζεμα, υποτροπιάζουσες ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις)
- Φυλοσύνδετη θρομβοπενία

Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV)

MPV 7-11fL (φυσιολογικού μεγέθους αιμοπετάλια)

Κληρονομούμενες διαταραχές ανεπάρκειας μυελού των οστών

- Αναιμία Fanconi (θρομβοπενία/πανκυτταροπενία, σκελετικές ανωμαλίες, απουσία αντίχειρα, διαμαρτίες του ουροποιητικού, μικροκεφαλία)
- Συγγενής δυσκεράτωση
- Σύνδρομο Shwachman-Diamond
- Συγγενής αμεγακαρυοκυτταρική θρομβοπενία

Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV)

MPV 7-11fL (φυσιολογικού μεγέθους αιμοπετάλια)

- Σύνδρομο TAR: θρομβοπενία με αμφοτερόπλευρη απουσία κερκίδας
- Οικογενείς διαταραχές αιμοπεταλίων με προδιάθεση σε κακοήθεια: θρομβοπενία 2 (ANKRD26 mutation) και 5 (ETV6 mutation)

Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV)

MPV >11 fL (μεγάλου μεγέθους αιμοπετάλια)

- Σύνδρομο DiGeorge
- Σύνδρομο Bernard-Soulier (ποιοτική διαταραχή αιμοπεταλίων λόγω βλάβης στον υποδοχέα του παράγοντα von Willebrand)
- Σύνδρομο Paris-Trousseau
- Φυλοσύνδετη θρομβοπενία με δυσερυθροποίηση/θαλασσαιμία.....

Immature Platelet Fraction (IPF)

- Ανάλογο του δικτυοερυθροκυτταρικού δείκτη
- Ποσοστό των ανώριμων αιμοπεταλίων ή απόλυτος αριθμός ανώριμων αιμοπεταλίων ανά microL αίματος
- **Υψηλό IPF:** σε καταστάσεις με αυξημένη κατανάλωση αιμοπεταλίων (λοιμώξεις, θρομβοπενία άνοσης αρχής, ΔΕΠ, ΝΕΚ)
- **Χαμηλό IPF:** σε περιπτώσεις μειωμένης παραγωγής αιμοπεταλίων (γενετικά σύνδρομα, περιγεννητική ασφυξία, ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης)

Θρομβοπενία ανοσολογικής αρχής

- Νεογνική Αλλοάνοση Θρομβοπενία
- Νεογνική Αυτοάνοση Θρομβοπενία
- Θρομβοπενία σχετιζόμενη με φαρμακευτικούς παράγοντες

Νεογνική Αλλοάνοση Θρομβοπενία

- Τα αιμοπετάλια του εμβρύου διαθέτουν αντιγόνο (Human Platelet Antigen 1a, HPA-1a) πατρικής προέλευσης, το οποίο απουσιάζει από τα αιμοπετάλια της μητέρας
- Η μητέρα παράγει αντισώματα τύπου IgG τα οποία στρέφονται εναντίον αυτού του αντιγόνου: παρουσία HLA-DRB3*0101, προδιαθέτει στην παραγωγή abs
- Διέρχονται τον πλακούντα, εισέρχονται στην κυκλοφορία του εμβρύου και μέσω δημιουργίας ανοσοσυμπλεγμάτων, οδηγούν σε καταστροφή των αιμοπεταλίων

Νεογνική Αλλοάνοση Θρομβοπενία

- Μητέρα ασυμπτωματική με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων
- Μπορεί να εμφανιστεί ήδη από την πρώτη εγκυμοσύνη, χωρίς προηγηθείσα ευαισθητοποίηση
- Νεογνά σε καλή γενική κατάσταση με μέτρια έως βαριά θρομβοπενία
- Κυριότερη επιπλοκή: ενδοκράνιος αιμορραγία, η οποία μπορεί να συμβεί ενδομήτρια

Νεογνική Αλλοάνοση Θρομβοπενία

Εργαστηριακή Διάγνωση

- Ορολογικός έλεγχος: ανίχνευση αντισωμάτων μητρικής προέλευσης τα οποία στρέφονται εναντίον αντιγονικού αιμοπεταλιακού παράγοντα πατρικής προέλευσης
- Αντιγονική ταυτοποίηση αιμοπεταλίων της μητέρας και του πατέρα
- Γενετικός έλεγχος και ταυτοποίηση μητέρας και πατέρα προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος σε επόμενη κύηση και να δοθεί γενετική συμβουλή

Νεογνική Αυτοάνοση Θρομβοπενία

- Μητρικής προέλευσης αυτοαντισώματα που στρέφονται εναντίον αιμοπεταλίων της ίδιας της μητέρας και του εμβρύου
- ΣΕΛ, Άνοση Θρομβοπενική Πορφύρα
- Μητέρα συμπτωματική με θρομβοπενία
- Κλινικά σταθερά νεογνά με ήπια θρομβοπενία ή με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων
- Διάγνωση: ιστορικό της μητέρας σε συνδυασμό με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (προσοχή: μπορεί να μην υπάρχει μητρική θρομβοπενία μετά από σπληνεκτομή)

Άνοση Νεογνική Θρομβοπενία σχετιζόμενη με φάρμακα

- Δημιουργία αντισωμάτων μετά από έκθεση της μητέρας σε φαρμακευτικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (αντι-επιληπτικά φάρμακα: καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, βαλπροϊκό οξύ)
- Αντισώματα νεογνικής προέλευσης μετά από έκθεση του νεογνού σε ηπαρίνη (heparin-induced thrombocytopenia): αυτοαντίσωμα το οποίο στρέφεται εναντίον συμπλέγματος ηπαρίνης και του ενδογενούς αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (PF₄)

Άνοση Νεογνική Θρομβοπενία σχετιζόμενη με φάρμακα

HIT type I

- Ήπια θρομβοπενία (100.000/microL), εμφανιζόμενη δύο μέρες μετά την έκθεση σε ηπαρίνη. Σταδιακή αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων, παρά τη συνεχιζόμενη αγωγή με ηπαρίνη
- Αποδίδεται σε απευθείας επίδραση της ηπαρίνης η οποία προκαλεί συσσώρευση και συγκόληση των αιμοπεταλίων

Άνοση Νεογνική Θρομβοπενία σχετιζόμενη με φάρμακα

HIT Type II

- Αντισώματα που στρέφονται εναντίον συμπλέγματος ηπαρίνης/αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (HIT antibodies)
- Θρομβοπενία και αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση (έως απειλητική για την ζωή γάγγραινα άκρου)
- Διακοπή ηπαρίνης ΚΑΙ χορήγηση μη ηπαρινούχου αντιπηκτικού παράγοντα

Άνοση Νεογνική Θρομβοπενία σχετιζόμενη με φάρμακα

- Διάγνωση κλινική και εξ'αποκλεισμού άλλων αιτιολογικών παραγόντων
- Επιβεβαιώνεται με την αποδρομή της θρομβοπενίας μετά την απομάκρυνση της επίδρασης του υπεύθυνου φαρμακευτικού παράγοντα
- Εργαστηριακή ανίχνευση αντι-αιμοπεταλιακών αντισωμάτων σχετιζόμενων με φάρμακα: χρονοβόρα εξέταση, μόνο σε συγκεκριμένα κέντρα αναφοράς

Άνοση Νεογνική Θρομβοπενία σχετιζόμενη με φάρμακα

Εργαστηριακή διάγνωση: Ανοσολογικές μέθοδοι (ELISA)

- Ανιχνεύουν την παρουσία αντισώματος έναντι PF₄/heparin, αλλά όχι την ικανότητα να προκαλεί συσσώρευση αιμοπεταλίων
- Υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων: μπορεί να ανιχνεύει αντισώματα μη κλινικά σημαντικά

Άνοση Νεογνική Θρομβοπενία σχετιζόμενη με φάρμακα

Εργαστηριακή διάγνωση: Λειτουργικές δοκιμασίες

- Ανιχνεύουν την ικανότητα του αντισώματος έναντι του συμπλέγματος PF₄/Heparin να ενεργοποιεί και να επάγει τη συγκόλληση αιμοπεταλίων
- Μεγαλύτερη ειδικότητα, σε κέντρα αναφοράς
- Δοκιμασία Σεροτονίνης
- Heparin Induced Platelet Activation-HIPA
- PF₄-dependent P-selectin expresion (PEA)

Harenberg J et al, Br J Haematol 2000;109:182

Leo A et al, Clin Diagn Lab Immunol 2003;10:731

Warkentin TE et al, Chest 2016;150:478

Εξέταση Μυελού των Οστών

- Περιπτώσεις με αυξημένη καταστροφή αιμοπεταλίων: μυελός με φυσιολογικό ή και αυξημένο αριθμό μεγακαρυοκυττάρων
- Μειωμένος αριθμός μεγακαρυοκυττάρων σε διαταραχές με μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων
- Διήθηση μυελού σε περιπτώσεις νεογνικής λευχαιμίας ή σε νευροβλάστωμα

Martha C. Sola et al, Cl Perinat, Vol 27, No 3, Sept 2000

Εξέταση Μυελού των Οστών

- Χαμηλοί αριθμοί κυττάρων της ερυθράς και μυελικής σειράς παρατηρούνται σε καταστάσεις με απλασία μυελού
- Παρουσία εγκλείστων σε ιογενείς λοιμώξεις (CMV, ParvoB19)

Martha C. Sola et al, Cl Perinat, Vol 27, No 3, Sept 2000

Έλεγχος συστήματος αιμόστασης σε περιπτώσεις ΔΕΠ

- Χρόνος Προθρομβίνης (PT): παρατεταμένος
- Χρόνος Ενεργού Μερικής Θρομβοπλαστίνης (APTT): παρατεταμένος
- Ινωδογόνο: μειωμένο
- Δ-Διμερή (d-dimers): αυξημένα

Νευροαπεικονιστικές Εξετάσεις Υπερηχογράφημα εγκεφάλου

- Πρόωρα νεογνά, ιδιαίτερα ΗΚ<32εβδ λόγω αυξημένου κινδύνου εγκεφαλικής αιμορραγίας
- Νεογνά με υποψία αλλοάνοσης θρομβοπενίας λόγω ιδιαίτερα αυξημένου κινδύνου ενδοκράνιας αιμορραγίας, που έλαβε χώρα ενδομήτρια
- Νεογνά με ιστορικό ενδοκράνιας αιμορραγίας σε αδερφάκι

Ακτινολογικός έλεγχος οστών σε περιπτώσεις σκελετικών δυσπλασιών

- Αμφοτερόπλευρη απουσία κερκίδας: Σύνδρομο TAR
- Απουσία κερκίδας και αντίχειρα άμφω: Αναιμία Fanconi



Καρυότυπος

Επιβεβλημένος σε κάθε περίπτωση νεογνού με θρομβοπενία
και δυσμορφικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν
υποκείμενο γενετικό υπόστρωμα



Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Μεταγγίσεις Αιμοπεταλίων

- Θεραπευτικές Μεταγγίσεις: χορηγούνται για την αντιμετώπιση ενεργού αιμορραγίας
- Προφυλακτικές Μεταγγίσεις: χορηγούνται για πρόληψη αιμορραγίας (98%)

Μεταγγίσεις Αιμοπεταλίων

- 10-20ml/kg ή $10-20 \times 10^9$ platelets/kg
- Δεξαμενή πολλαπλών δοτών ή από ένα και μοναδικό δότη, το οποίο είναι προτιμότερο
- Απομονώνονται από φρέσκο ολικό αίμα ή είναι προϊόν αιμοπεταλιαφαίρεσης
- Απολευκοκυτταρωμένα
- Ακτινοβολημένα (για αποφυγή Graft versus Host disease)

Μεταγγίσεις Αιμοπεταλίων

- Προέρχονται από CMV αρνητικό δότη
- ABO συμβατά: μείωση κινδύνου αλλοανοσοποίησης ερυθροκυττάρων μείωση κινδύνου αιμόλυσης και καταστροφής αιμοπεταλίων που φέρουν μη συμβατά ABO αντιγόνα, βελτίωση χρόνου ζωής αιμοπεταλίων μετά την μετάγγιση
- Τα αιμοπετάλια συντηρούνται σε θερμοκρασία δωματίου (20-24° C). Για περιορισμό κατά το δυνατόν του κινδύνου βακτηριακής επιμόλυνσης, πρέπει να χορηγούνται αμέσως μετά την παραλαβή τους στην μονάδα

Μεταγγίσεις Αιμοπεταλίων

- Ρυθμός χορήγησης: δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες
Χορηγούνται με ρυθμό που μπορεί να γίνει ανεκτός ο χορηγούμενος όγκος από το νεογνό
- **ΠΡΟΣΟΧΗ:** ΔΕΝ χορηγούνται από αρτηριακή γραμμή ή από ομφαλική φλέβα που βρίσκεται στο ήπαρ λόγω υψηλού κινδύνου θρόμβωσης

Θεραπευτικές Μεταγγίσεις

- **Ενεργός αιμορραγία και αριθμός αιμοπεταλίων $50.000/\mu\text{icroL}$ αποτελεί ένδειξη για μετάγγιση αιμοπεταλίων**
- Ορισμένα κέντρα χρησιμοποιούν ως κατώτερο όριο τις $100.000/\mu\text{icroL}$

Θεραπευτικές Μεταγγίσεις

Expert Rev. Hematol.7(3), 387-395(2014)

ΧΩΡΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ PLT	ΒΑΘΜΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ
ΟΛΛΑΝΔΙΑ	50.000/microL	
Μ.ΒΡΕΤΑΝΙΑ	50.000/microL 100.000/microL	ΜΙΚΡΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΜΕΓΑΛΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ
ΓΑΛΛΙΑ	ΠΑΝΤΑ	
ΙΤΑΛΙΑ	50-100.000/microL	
ΚΑΝΑΔΑΣ	50.000/microL 100.000/microL ΠΑΝΤΑ	↑ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ PLT

Προφυλακτικές Μεταγγίσεις

Expert Rev. Hematol.7(3), 387-395(2014)

ΧΩΡΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ PLT	ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΝΕΟΓΝΟΥ
ΟΛΛΑΝΔΙΑ	20.000/microL 50.000/microL	ΠΑΝΤΑ ΠΑΣΧΟΝ, <1500gr, <32εβδ
ΜΕΓΑΛΗ ΒΡΕΤΑΝΙΑ	30.000/microL 50.000/microL 100.000/microL	ΥΓΙΗ ΝΕΟΓΝΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΣΤΑΘΗ, ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ, ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΒΑΡΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ, ΣΒ<1000gr, ΠΡΩΤΗ ΕΒΔ ΖΩΗΣ, ΤΑΧΕΙΑ ΠΤΩΣΗ PLT
ΓΑΛΛΙΑ	20.000/microL 50.000/microL	ΣΤΑΘΕΡΟ ΠΡΟΩΡΟ, Τ/Μ ΠΡΟΩΡΟ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ, ΔΕΠ
ΙΤΑΛΙΑ	20-30.000/microL 30-50.000/microL	ΝΕΟΓΝΟ ΣΕ ΚΡΙΣΙΜΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ, ΣΒ<1000gr, ΠΡΩΤΗ ΕΒΔ ΖΩΗΣ, ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΕΓΚ. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ, ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΚΑΝΑΔΑΣ	20.000/microL 30.000/microL 50.000/microL	ΣΤΑΘΕΡΟ Τ/Μ ΣΤΑΘΕΡΟ ΠΡΟΩΡΟ ΠΑΣΧΟΝ ΠΡΟΩΡΟ

Randomised Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates

PlaNet 2 Study

Curley A et al, New Engl Journ Med, 2018

- Τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη
- 660 νεογνά, ΒΓ 740γρ (διάμεση τιμή), ΗΚ 26εβδ (διάμεση τιμή)
- Ομάδα 1: χορήγηση προφυλακτικής μετάγγισης με όριο αιμοπεταλίων 50.000/microL
- Ομάδα 2: χορήγηση προφυλακτικής μετάγγισης με όριο αιμοπεταλίων 25.000/microL

Randomised Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates

PlaNet 2 Study

Curley A et al, New Engl Journ Med, 2018

- Τα νεογνά της ομάδας που έλαβαν μετάγγιση όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων τους ήταν χαμηλότερος από 50.000/microL, παρουσίασαν στατιστικά υψηλότερο ποσοστό θανάτου και μείζονος αιμορραγίας στις πρώτες 28 ημέρες από την τυχαιοποίηση
- Επιπλέον στα νεογνά αυτής της ομάδας καταγράφηκαν υψηλότερα ποσοστά βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας
- Δεν καταγράφηκε μεταξύ των δύο ομάδων στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα εμφάνισης ΑτΠ ή ΝΕΚ

Platelet mass, PM (αιμοπεταλιακή μάζα)

- **Platelet mass = Platelet Count X Mean Platelet Volume**
- Το μέγεθος και η αποτελεσματικότητα του αιμοπεταλιακού θρόμβου εξαρτώνται από τον αριθμό των αιμοπεταλίων και από το μέγεθος αυτών
- Νεογνό με αριθμό αιμοπεταλίων 60.000/microL και MPV 8fl θεωρητικά είναι αιμοστατικά ισοδύναμο με νεογνό που έχει 40.000αιμοπετάλια/microL και MPV 12fl

Christensen RD et al, Neonatology 2014;106:245-253

Platelet mass, PM (αιμοπεταλιακή μάζα)

- **Υπόθεση:** Νεογνά με αριθμό αιμοπεταλίων που θα μπορούσε να αποτελεί ένδειξη προφυλακτικής μετάγγισης, πιθανόν να μην χρειάζονται αιμοπετάλια εφόσον διαθέτουν αιμοπετάλια μεγάλου μεγέθους
- Συγκριτική μελέτη σε δύο κέντρα ΗΠΑ (Intermountain Healthcare NICUs): εφαρμογή αριθμού αιμοπεταλίων ως κριτηρίου προφυλακτικής μετάγγισης για ένα χρόνο και ακολούθως εφαρμογή του Platelet Mass
- ECMO, άμεση προεγχειρητική μετεγχειρητική περίοδος: $PM < 800$
- Ασταθές νεογνό: $PM < 400$
- Σταθερό νεογνό: $PM < 160$

Gerday E et al, Transfusion 2009;49:2034-2039

Zisk JI et al, Platelets 2013

Christensen RD, Neonatology 2011;100:311-318

Platelet mass, PM (αιμοπεταλιακή μάζα)

	Receiving one or more platelet transfusions	IVH all grades	Pulmonary hemorrhage	Gastro-intestinal hemorrhage	Cutaneous hemorrhage
Platelet Count	3,6%	5%	0,6%	2%	6,2%
Platelet Mass	1,9%	4,5%	0,7%	1,4%	5,3%
P value	<0,002	0,36	0,52	0,27	0,02

Gerday E et al, Transfusion 2009;49:2034-2039

Zisk JI et al, Platelets 2013

Μεταγγίσεις Αιμοπεταλίων

- **Σταθερό νεογνό** μεταγγίζεται όταν αριθμός $PLT < 25.000/\mu\text{microL}$
- **Ασταθές νεογνό** μεταγγίζεται όταν αριθμός $PLT < 50.000/\mu\text{microL}$

Προεγχειρητικά, μετεγχειρητικά, υπό αγωγή με ινóτροπα, σπασμοί στις τελευταίες 72ώρες, ΔΕΠ, ανάγκη αναπνευστικής υποστήριξης ($FiO_2 > 40\%$, $MAP > 9\text{cm H}_2\text{O}$)

Calhoun DA et al, Neonatal Hematology, 2000;27(3):733

Μεταγγίσεις Αιμοπεταλίων

- Νεογνά που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία επηρεάζουν δυσμενώς την λειτουργία των αιμοπεταλίων (μονοξειδίο του αζώτου, ινδομεθακίνη, ασπιρίνη) ίσως πρέπει να μεταγγίζονται με υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων
- Νεογνά υπό αντιπηκτική αγωγή ή θρομβολυτικούς παράγοντες εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και πιθανόν απαιτούν μετάγγιση σε υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων
- Νεογνά με ΔΕΠ παρουσιάζουν ταχύ ρυθμό πτώσης των αιμοπεταλίων και χρειάζονται πρωϊμότερα μεταγγίσεις

Νεογνική Αλλοάνοση Θρομβοπενία

Διατήρηση $PLTs > 50.000/\mu\text{microL}$

- Χορήγηση αιμοπεταλίων που δεν διαθέτουν το υπεύθυνο αντιγόνο (typed and matched platelets)
- Χορήγηση αιμοπεταλίων που λαμβάνονται με την μέθοδο της αφαίρεσης από την μητέρα του νεογνού, μετά από έκπλυση προκειμένου να απομακρυνθούν τα υπεύθυνα αντισώματα
- Σε επείγουσες καταστάσεις: μετάγγιση αιμοπεταλίων από τυχαίο δότη με στόχο τη διατήρηση αριθμού αιμοπεταλίων $> 50.000/\mu\text{microL}$, προκειμένου να αποφευχθεί ενδοκράνιος αιμορραγία
Έλεγχος αριθμού αιμοπεταλίων μία ώρα μετά το τέλος της μετάγγισης

Επιπλοκές των Μεταγγίσεων Αιμοπεταλίων

- Αλλοανοσοποίηση, αιμολυτικές αντιδράσεις
- Οξεία βλάβη του πνεύμονα σχετιζόμενη με την μετάγγιση (TRALI, Transfusion Related Acute Lung Injury)
- Αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD)
- Υπόταση, πυρετική κίνηση
- Απότομη μεταβολή του κυκλοφορούντος όγκου αίματος (TACO, Transfusion Associated Circulatory Overload)
- **Βακτηριακή επιμόλυνση: 1/5000**

Επιπλοκές Μεταγγίσεων Αιμοπεταλίων

- Μελέτες καταδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ των πολλαπλών μεταγγίσεων αιμοπεταλίων και της νεογνικής θνητότητας
- Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων μπορεί να αποτελούν οι ίδιες ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου σχετιζόμενου με αυξημένη θνητότητα μέσω προφλεγμονωδών ουσιών (Platelet Activating Factor)

Baer V et al, J Perinatol 2007;27(12):790-6

Επιπλοκές Μεταγγίσεων Αιμοπεταλίων

- Η χορήγηση αιμοπεταλίων που προέρχονται από ενήλικες δότες στα νεογνά, πιθανόν ενέχει κινδύνους λόγω των διαφορών που χαρακτηρίζουν το ανώριμο σύστημα αιμόστασης των νεογνών
- Τα αιμοπετάλια των ενηλίκων παρουσιάζουν σχετικά αυξημένη δραστηριότητα συγκριτικά με των νεογνών, γεγονός που θα μπορούσε να προκαλέσει μια κατάσταση υπερπηκτικότητας

Ενδοφλέβια γ-Σφαιρίνη

Αλλοάνοση Νεογνική Θρομβοπενία

- Συμπληρωματική θεραπεία σε περιπτώσεις βαριάς θρομβοπενίας που δεν ελέγχονται παρά τις χορηγούμενες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων
- 1g/kg/24ωρο για 1-3 ημέρες
- Δεσμεύει τους Fc υποδοχείς των κυττάρων του ΔΕΣ εμποδίζοντας τη δέσμευση ανοσοσυμπλεγμάτων αιμοπεταλίων/αντισωμάτων
- Περιορίζει την καταστροφή των αιμοπεταλίων και συμβάλλει στη διατήρηση ικανοποιητικού αριθμού

Bussel J, J Thromb Haemost 2009;17(suppl):253-257

Chevaert C et al, Transfusion 2007;47:901-910

Ενδοφλέβια γ-Σφαιρίνη Αλλοάνοση Νεογνική Θρομβοπενία

- Σε επόμενη εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου συστήνεται έναρξη αγωγής με γ-σφαιρίνη από τη 13^η εβδομάδα κύησης, με ή χωρίς παράλληλη χορήγηση κορτικοειδών στην μητέρα
Bussel J, J Thromb Haemost 2009;17(suppl):253-257
Chevaert C et al, Transfusion 2007;47:901-910
- Anti-HPA-1a monoclonal antibody: χορηγείται μετά τον τοκετό σε προσπάθεια περιορισμού περαιτέρω ευαισθητοποίησης της μητέρας
Ghevaert C et al, Blood 2013;122(3):313-20
Eksteen M et al, J Immunol, 2015;194(12):5751-60

Ενδοφλέβια γ-Σφαιρίνη

Αυτοάνοση Νεογνική Θρομβοπενία

- Αποτελεί την θεραπεία εκλογής στις περιπτώσεις νεογνών με σημαντικού βαθμού θρομβοπενία ($<20.000/\mu\text{icroL}$) δεδομένου ότι στην αυτοάνοση μορφή, οι μεταγγίσεις δεν είναι αποτελεσματικές
- 1g/kg/24ωρο για 1-3 ημέρες
- 2^η δόση μπορεί να χρειαστεί την 4^η-6^η εβδομάδα ζωής
- Εναλλακτικά μπορεί να εφαρμοστεί αφαιμαξομετάγγιση σε συνδυασμό με μετάγγιση αιμοπεταλίων

Κορτικοστεροειδή

Αλλοάνοση Θρομβοπενία

- Μεθυλπρεδνιζολόνη (IV): 1mg ανά δωρο, για 1-3 ημέρες
- Μη επαρκή δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα
- Συμπληρωματική θεραπεία σε απειλητικές για την ζωή περιπτώσεις θρομβοπενίας που δεν ανταποκρίνονται στις μεταγγίσεις και την χορήγηση γ-σφαιρίνης

Κορτικοστεροειδή

Αυτοάνοση Θρομβοπενία

- Μεθυλπρεδνιζολόνη (per os): 1mg/kg, δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες
- Πρεδνιζόνη (per os): 2mg/kg/ημέρα
- Μη επαρκή δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα και το δοσολογικό σχήμα
- Χορηγείται σε περιπτώσεις νεογνών με θρομβοπενία ανθεκτική στη γ-σφαιρίνη

Ovali F et al, Vox Sang 1998;74:198

Van der Lugt NM et al, Vox Sang 2013;105:236

Ανασυνδυασμένα παράγωγα Θρομβοποιητίνης: TPO-mimetics

1^{ης} Γενιάς TPO-mimetics: 1990

- Recombinant human TPO (rHu-TPO) και Recombinant human megakaryocyte growth and development factor (rHu-MGDF)
- Αποτελεσματικά στην αύξηση PLT σε θρομβοπενικούς ασθενείς
- Μειονέκτημα: παραγωγή αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου και έναντι ενδογενούς TPO, με αποτέλεσμα βαριά θρομβοπενία σε ορισμένους ασθενείς

Αγωνιστές Υποδοχέα Θρομβοποιητίνης

2^{ης} Γενιάς: Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-Ras) 2000

- Δεν παρουσιάζουν καμία ομοιότητα με το μόριο της ενδογενούς θρομβοποιητίνης
- Σε περίπτωση παραγωγής αντισωμάτων, δεν υπάρχει διασταυρούμενη αντίδραση με την ενδογενή θρομβοποιητίνη
- Επάγουν τη θρομβοποίηση μέσω σύνδεσης και ενεργοποίησης του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης

Αγωνιστές Υποδοχέα Θρομβοποιητίνης

2^{ης} Γενιάς: Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-Ras)

- Romiplostin: συνδέεται με το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα της ενδογενούς TPO (υποδόρια χορήγηση, μία φορά/εβδ)
- Eltrombopag: συνδέεται στο διαμεμβρανικό τμήμα του ίδιου υποδοχέα (per os χορήγηση, μία φορά/24ωρο)
- Anatrombopag: συνδέεται στο διαμεμβρανικό τμήμα του υποδοχέα

Provan D et al, EbioMedicine 2022;76:103820

2018: έγκριση FDA για χρήση Romiplostin παιδιά ηλικίας >12 μηνών και σε βρέφη >6 μηνών με αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα

- Ελάχιστες μελέτες στα νεογνά, άγνωστο το δοσολογικό σχήμα (2-10mcg/kg), υποδόρια χορήγηση, μία φορά την εβδομάδα
- Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μία περίπτωση νεογνού με αλλοάνοση θρομβοπενία που έλαβε 4 δόσεις Romiplostin (max δόση 3mcg/kg), ξεκινώντας την 34^η ημέρα ζωής
- Πιθανές παρενέργειες: ίνωση μυελού των οστών, θρομβοκυττάρωση, αντιδραστική θρομβοπενία, νευροαναπτυξιακές διαταραχές λόγω αποπτωτικής δράσης στο ΚΝΣ

- Τα νεογνά εμφανίζουν γενικότερα περιορισμένη ικανότητα αύξησης της παραγωγής αιμοπεταλίων σε συνθήκες αυξημένων αναγκών, γεγονός που θα μπορούσε να δικαιολογήσει την χρήση φαρμακευτικών παραγόντων που επάγουν την θρομβοποίηση

Sallmon H et al, J Perinatol, 2010:30,765-769

- ΤΡΟ, ΤΡΟ-mimetics: αυξάνουν την παραγωγή αιμοπεταλίων 4-6 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας, φτάνοντας το peak στις 10-14 ημέρες
- Υποψήφια για θεραπεία νεογνά: όσα προβλέπεται να χρειαστούν μεταγγίσεις αιμοπεταλίων για διάστημα μεγαλύτερο των δύο εβδομάδων
- 80% περιπτώσεων νεογνικής θρομβοπενίας υποχωρούν σε διάστημα μικρότερο των 14 ημερών

Sallmon H et al, J Perinatol, 2010:30,765-769

- Προς το παρόν δεν υπάρχουν δείκτες που μας επιτρέπουν να προβλέψουμε ποια νεογνά θα εμφανίσουν παρατεταμένη θρομβοπενία
- Η βασική εστία ενδογενούς παραγωγής θρομβοποιητίνης είναι το ήπαρ
- Νεογνά με ηπατική νόσο και βαριά θρομβοπενία θα μπορούσαν να είναι υποψήφια για την χορήγηση TPO-mimetics

Sallmon H et al, J Perinatol, 2010:30,765-769

- ΤΡΟ και ο υποδοχέας αυτής εκφράζονται και στον αναπτυσσόμενο νεογνικό εγκέφαλο
- ΤΡΟ: μπορεί να έχει προ-αποπτωτική δράση στον εγκέφαλο και να περιορίζει τη διαφοροποίηση των νευρώνων
- ΤΡΟ-mimetics: έχουν χαμηλότερο μοριακό βάρος συγκριτικά με την ΤΡΟ και πιθανώς διέρχονται ευκολότερα τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό, γεγονός που καθιστά την θεραπευτική χορήγηση τους στα νεογνά επισφαλής

Sallmon H et al, J Perinatol, 2010:30,765-769

Συμπερασματικά

Είναι επιτακτική η ανάγκη διενέργειας τυχαιοποιημένων πολυκεντρικών μελετών, προκειμένου να καθορισθούν επίσημες οδηγίες χορήγησης αιμοπεταλίων στα νεογνά, να προσδιοριστούν τα κατώτερα «ασφαλή» όρια αιμοπεταλίων και να ελεγχθεί ο ρόλος των φαρμακευτικών παραγόντων νεότερης γενιάς στο χώρο της νεογνολογίας

