

Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς  
με ποσοτικές διαταραχές  
αιμοπεταλίων-  
Θρομβοκυττάρωση

# Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με θρομβοκυττάρωση Εισαγωγή

- Αριθμός ΑΜΠ  $\geq 450 \times 10^9/L$  γενικά αποδεκτός ως θρομβοκυττάρωση
- Συνήθως η θρομβοκυττάρωση διαπιστώνεται σε εξέταση ρουτίνας
- Σε 10.000 Ιταλούς ΑΜΠ  $>409 \times 10^9/L$  (γυναίκες) και  $381 \times 10^9/L$  (άνδρες) αντιπροσώπευε την 99<sup>η</sup> εκατοστιαία αναλογία του πληθυσμού

99/10.000 (0,99%) ΑΜΠ  $>400 \times 10^9/L$  (1<sup>η</sup> μέτρηση)

8/99 εμφάνιζαν επίμονη θρομβοκυττάρωση μετά 8 μήνες (2<sup>η</sup> μέτρηση)

**Αναγκαία ΠΑΝΤΟΤΕ η επανεκτίμηση του αριθμού των αιμοπεταλίων**

*Ruggeri M et al, Ann Int Med 2003;139: 470*

# Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με θρομβοκυττάρωση Εισαγωγή

- Θρομβοκυττάρωση: Ψευδής  
    Αντιδραστική (δευτεροπαθής)  
    Πρωτοπαθής (κλωνική)
- Δευτεροπαθής θρομβοκυττάρωση: Συχνότερη , αποτελεί το 88-97% σε ενήλικες και 100% σε παιδιά
- Ακραία θρομβοκυττάρωση (ΑΜΠ  $>1000 \times 10^9/L$  ) , σπάνια (2-5,8%) στη διάγνωση και
- Μολονότι, θεωρείται χαρακτηριστικό της κλωνικής θρομβοκυττάρωσης, συνηθέστερα είναι δευτεροπαθής

# Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με θρομβοκυττάρωση

## Ιεράρχηση ενεργειών

- **Ανάγκη να απαντηθούν 2 ερωτήματα** με απλές πληροφορίες από το ιστορικό, γενική αίματος, περιφερικό επίχρισμα αίματος, απλές βιοχημικές παραμέτρους (δείκτες φλεγμονής , σίδηρος ορού)
  - α) πρόκειται για δευτεροπαθή θρομβοκυττάρωση οπότε δεν απαιτείται σημαντική διερεύνηση και θεραπεία;
  - β) ποιος είναι ο άμεσος κίνδυνος που διατρέχει ο ασθενής από θρομβοκυττάρωση
- **Μετά την απάντηση των παραπάνω ο κλινικός ιατρός οφείλει να αποφασίσει**
  - α) τη σωστή παρακολούθηση των αυξημένων ΑΜΠ, ενώ παράλληλα αντιμετωπίζει την υποκείμενη αιτία
  - β) την αναζήτηση γνώμης αιματολόγου για τη διάγνωση και θεραπεία υποκειμένου μυελοϋπερπλαστικού νεοπλασματος ή
  - γ) την επείγουσα συμβουλή για άμεση αξιολόγηση και θεραπεία πιθανής πρωτοπαθούς θρομβοκυθαιμίας

**Table 1. Causes of Secondary (Reactive) Thrombocytosis.**

**Transient processes**

- Acute blood loss
- Recovery ("rebound") from thrombocytopenia
- Acute infection or inflammation
- Response to exercise

**Sustained processes**

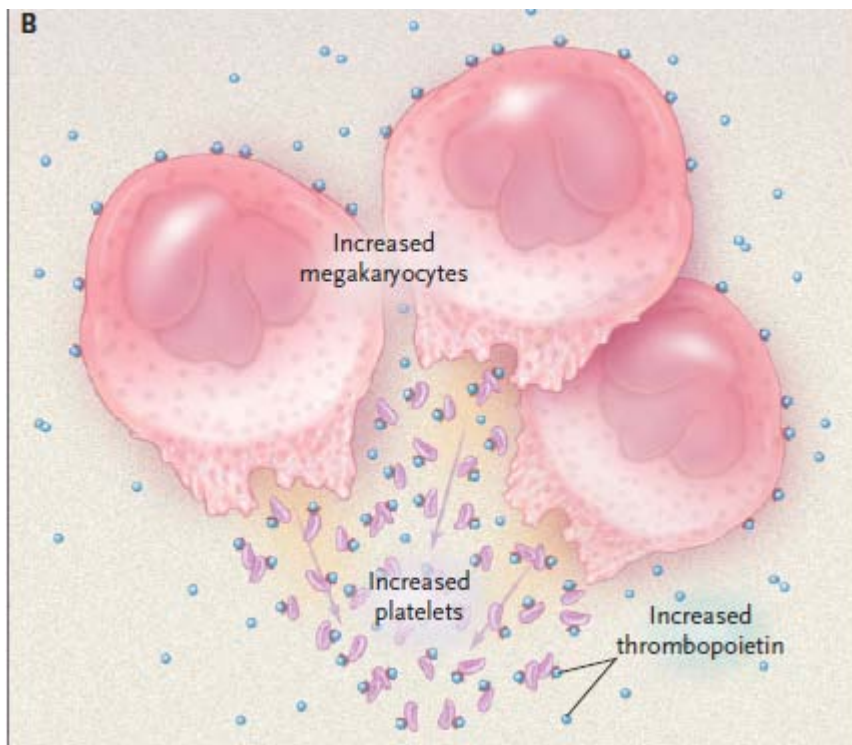
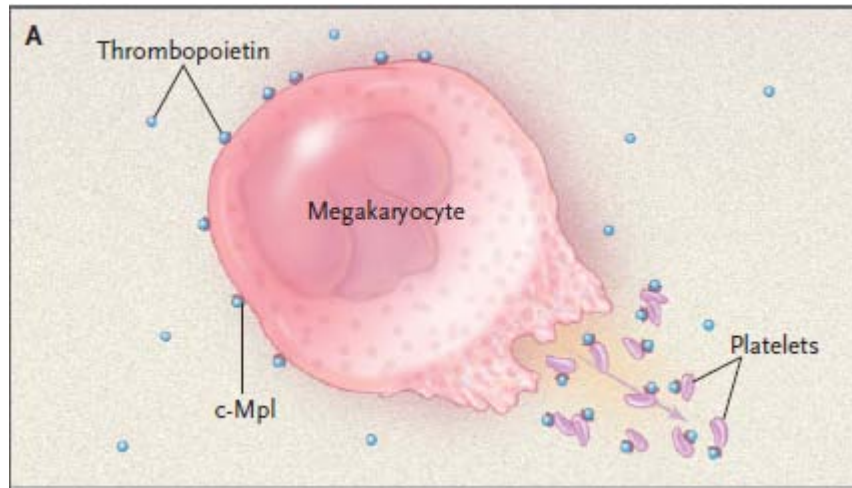
- Iron deficiency
- Hemolytic anemia
- Asplenia (e.g., after splenectomy)
- Cancer
- Chronic inflammatory or infectious diseases
  - Connective-tissue disorders
  - Temporal arteritis
  - Inflammatory bowel disease
  - Tuberculosis
  - Chronic pneumonitis
- Drug reactions
  - Vincristine
  - All-*trans*-retinoic acid
  - Cytokines
  - Growth factors

# Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis

Table II. Causes of thrombocytosis.

Primary	Secondary	Spurious
Essential thrombocythaemia	Infection	Microspherocytes (e.g. severe burns)
Polycythaemia vera	Inflammation	Cryoglobulinaemia
Primary myelofibrosis	Tissue damage	Neoplastic cell cytoplasmic fragments
Myelodysplasia with del(5q)	Hyposplenism	Schistocytes
Refractory anaemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis	Post-operative	Bacteria
Chronic myeloid leukaemia	Haemorrhage	Pappenheimer bodies
Chronic myelomonocytic leukaemia	Iron deficiency	<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">β-thal trait</span>
Atypical chronic myeloid leukaemia	Malignancy	
MDS/MPN-U	Haemolysis	
	Drug therapy (e.g. corticosteroids; adrenaline)	
	Cytokine administration (e.g. thrombopoietin)	
	Rebound following myelosuppressive chemotherapy	

MDS/MPN-U, myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable.



# Διαγνωστική προσέγγιση δευτεροπαθούς (αντιδραστικής ) θρομβοκυττάρωσης (I)

- Λοίμωξη (οξεία), ιστική βλάβη, χρόνια φλεγμονώδης νόσος, κακοήθεια : οι συνηθέστερες αιτίες (>75% περιπτώσεων)
- Η παρουσία πιθανού αιτίου αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης δεν αποκλείει τη συνύπαρξη κλωνικής διαταραχής, ιδιαίτερα σε επίμονη θρομβοκυττάρωση.
- ΤΡΟ και άλλες κυτταροκίνες (IL-1, IL-4, IL-6, IL-11, TNF) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη θρομβοποίηση
- Πολλές από αυτές τις κυτταροκίνες συμμετέχουν επίσης στη φλεγμονώδη ανταπόκριση



# Διαγνωστική προσέγγιση δευτεροπαθούς (αντιδραστικής ) θρομβοκυττάρωσης (II)

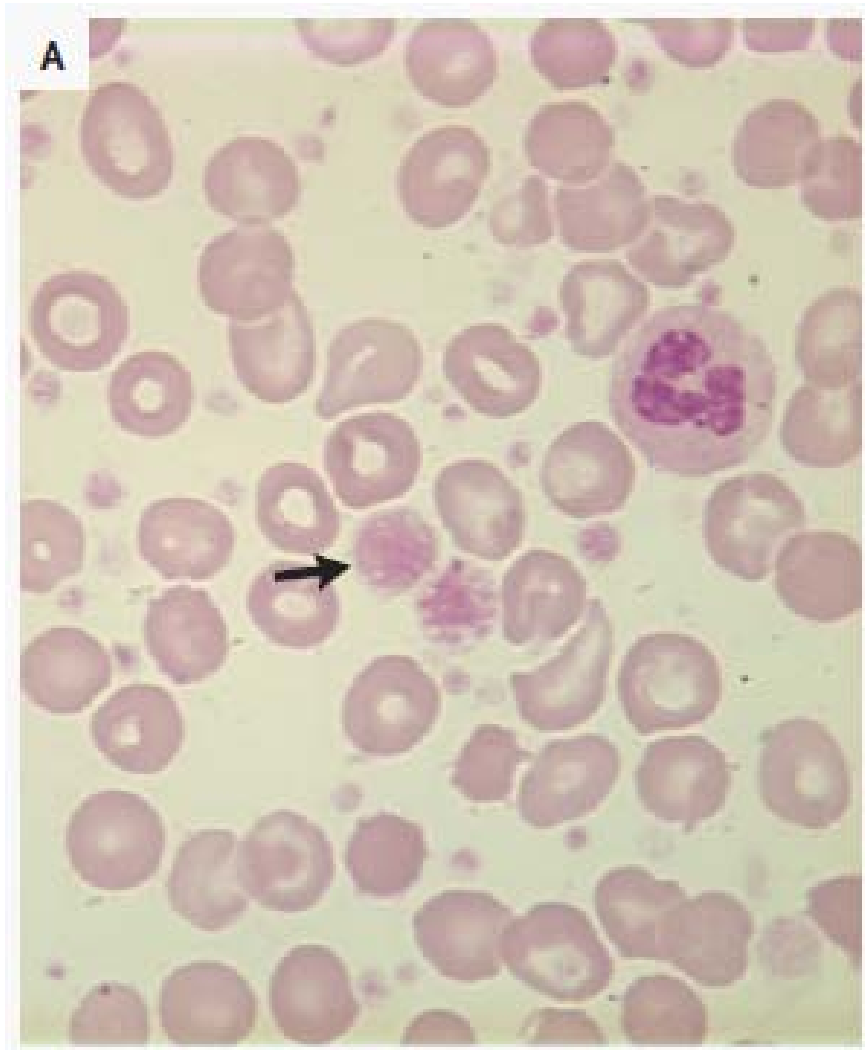
- Αυξημένες τιμές, ιδιαίτερα της IL-6, σε δευτεροπαθή θρομβοκυττάρωση και φυσιολογικές σε κλωνική και μάρτυρες
- Μετρήσεις επιπέδων TPO στο αίμα όχι διαφωτιστικές
- Η αύξηση επιπέδων κυτταροκινών προηγείται της κλινικής εκδήλωσης θρομβοκυττάρωσης με ταχεία επάνοδο σε κ.φ. τιμές
- Πρωτεΐνες οξείας φάσεως (CRP, φερριτίνη, ΤΚΕ): surrogate markers για δευτεροπαθή θρομβοκυττάρωση και καλύπτουν το διαγνωστικό κενό  
ΩΣΤΟΣΟ δεν είναι ούτε αρκετά ευαίσθητες ούτε ειδικές

# Διαγνωστική προσέγγιση δευτεροπαθούς (αντιδραστικής ) θρομβοκυττάρωσης (III)

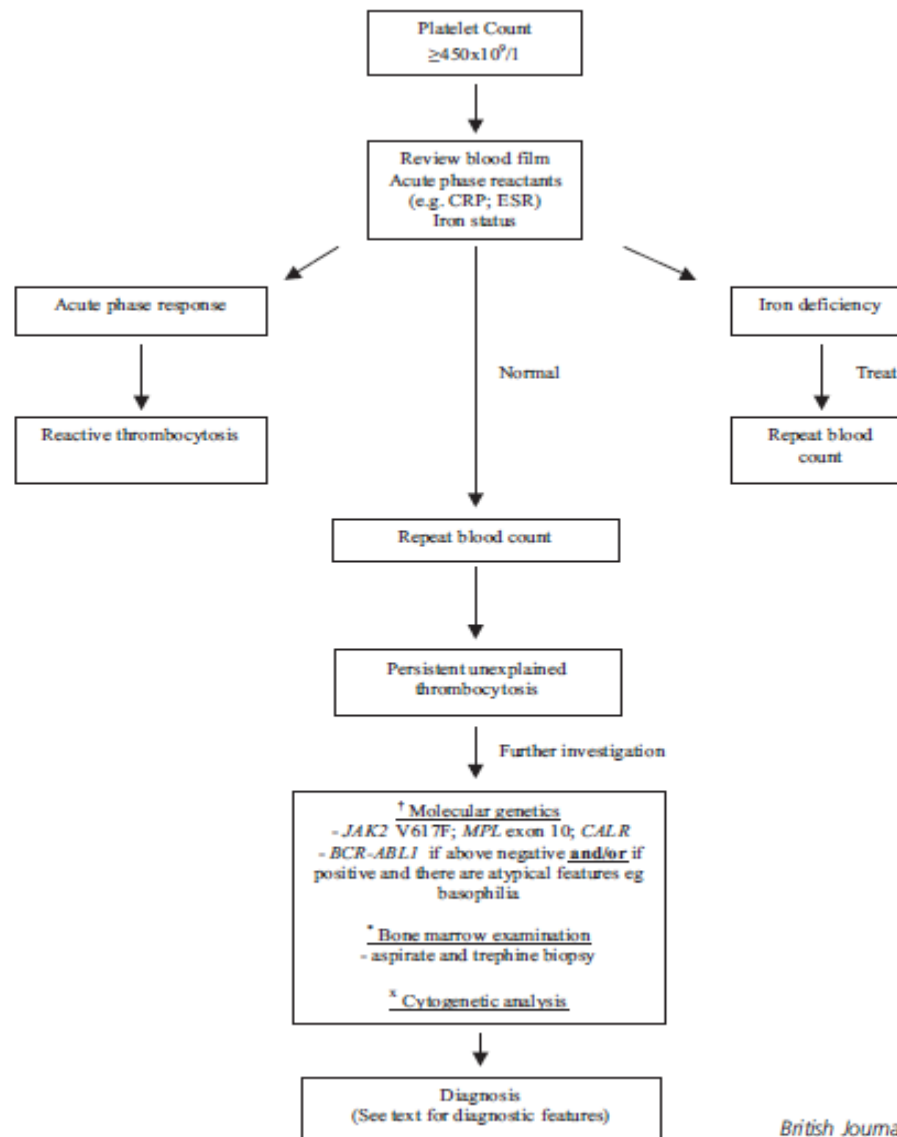
- Συσχέτιση επιπέδων IL-6 και CRP σε 91 ασθενείς : 76% με αντιδραστική θρομβοκυττάρωση είχαν CRP > 1,0mg/dl έναντι 10% με κλωνική  
*Tefferi A et al, Ann J Med 1994;97: 374*
- Για τη διαφορική διάγνωση έχουν χρησιμοποιηθεί:
  - δείκτες αιμοπεταλίων (MPV : φυσιολογικός)
  - λειτουργικές δοκιμασίες ΑΜΠ
  - gene expression profiling
- **Μυελικό αναρρόφημα ή /και οστεομυελική βιοψία :** **συνήθως δεν χρειάζεται**  
Μεγακαρυοκυτταρική σειρά : Υπερπλαστική, με φυσιολογική ώριμη μορφολογία, ελαφρά στροφή προς τα αριστερά και φυσιολογική διάμεση κατανομή, χωρίς συναθροίσεις και απουσία ίνωσης  
Κοκκιοκυτταρική υπερπλασία και ερυθρά με ευρήματα αναιμίας χρόνιας νόσου σε χρόνιες λοιμώξεις ή φλεγμονώδεις καταστάσεις

**Table 2. Clinical Findings That May Distinguish between Clonal and Secondary (Reactive) Thrombocytosis.**

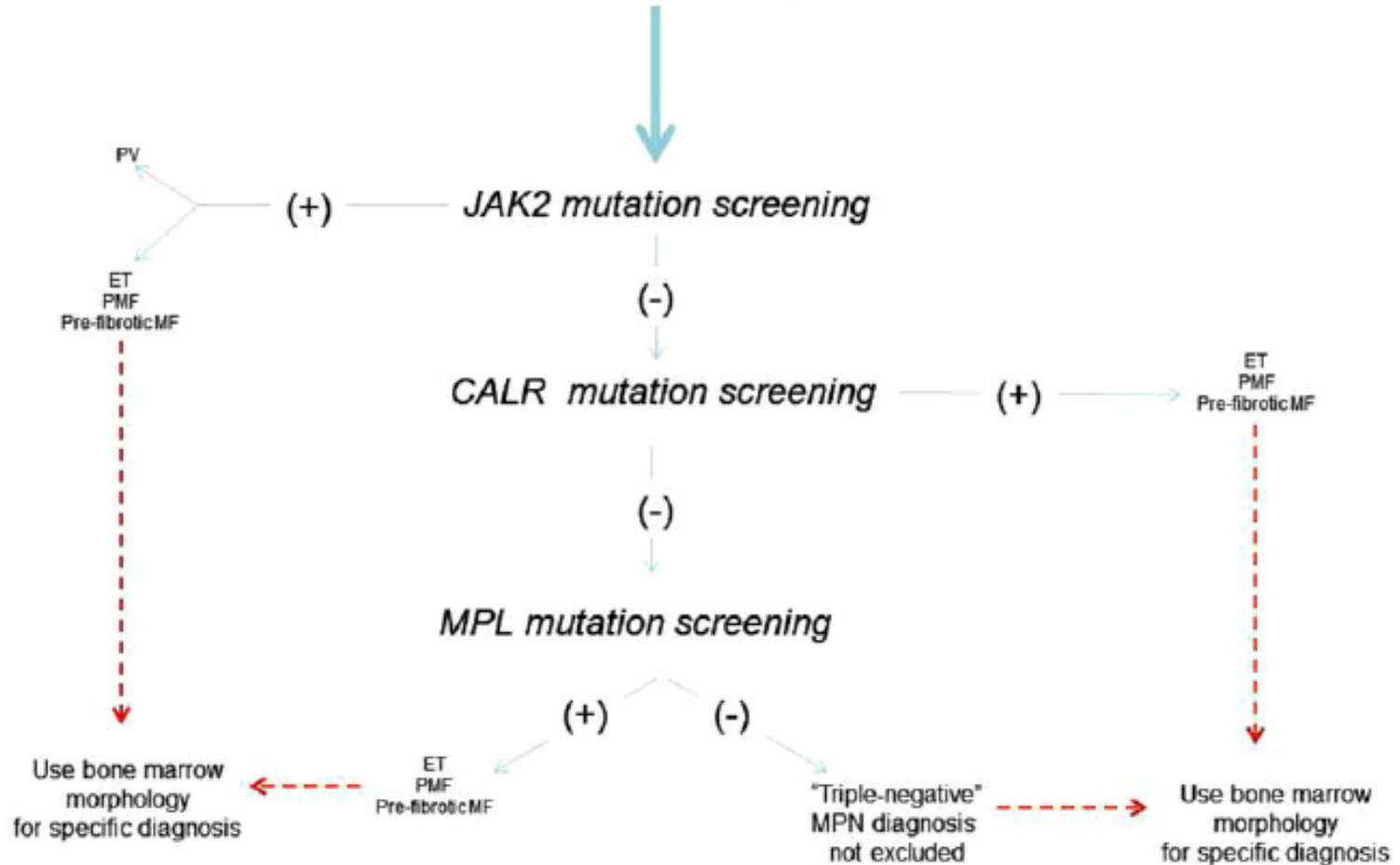
<b>Finding</b>	<b>Clonal Thrombocytosis*</b>	<b>Secondary (Reactive) Thrombocytosis</b>
Underlying systemic disease	No	Often clinically apparent
Digital or cerebrovascular ischemia	Characteristic	No
Large-vessel arterial or venous thrombosis	Increased risk	No
Bleeding complications	Increased risk	No
Splenomegaly	Yes, in about 40% of patients	No
Peripheral-blood smear	Giant platelets	Normal platelets
Platelet function	Normal	Normal
Bone marrow megakaryocytes		
No.	Increased	Increased
Morphologic features	Giant, Loose clustering with increased ploidy; associated with large masses of platelet debris	Normal



# Modification of British Committee for Standards in Haematology diagnostic criteria for essential thrombocythaemia



# MPN diagnosis suspected



# Essential Thrombocythemia (ET)

## WHO 2008

- **Major criteria**
  1. Platelet count  $\geq 450 \times 10^9/L$
  2. Megakaryocyte proliferation with large and mature morphology
  3. Not meeting WHO criteria for CML, PV, PMF, MDS or other myeloid neoplasm
  4. Demonstration of JAK2V617F or other clonal marker or no evidence of reactive thrombocytosis

- **Minor criteria**

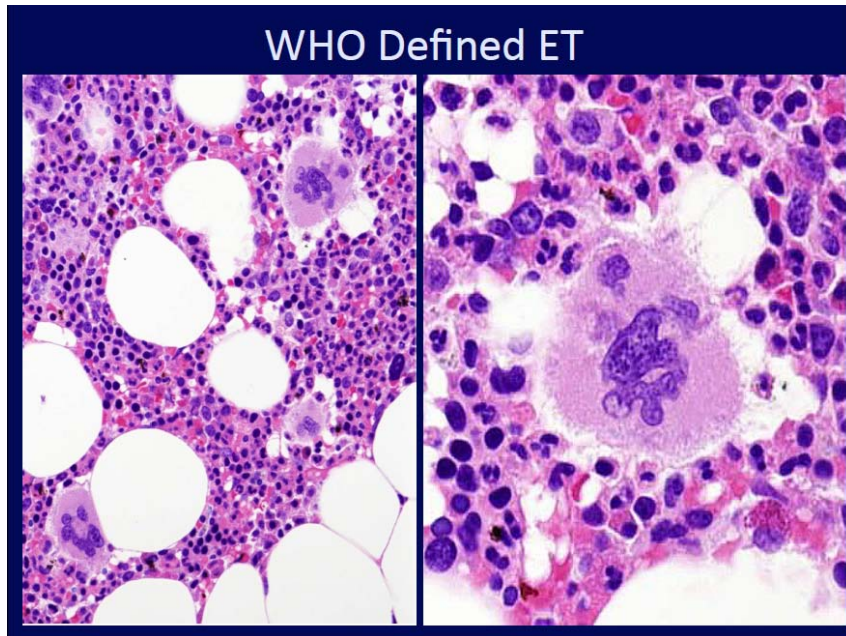
requires all 4 major criteria

## WHO revision proposal

- **Major criteria**
  1. Platelet count  $\geq 450 \times 10^9/L$
  2. Megakaryocyte proliferation with large and mature morphology
  3. Not meeting WHO criteria for CML, PV, PMF, MDS or other myeloid neoplasm
  4. Presence of JAK2, CALR or MPL mutation
- **Minor criteria**
  1. Presence of a clonal marker (e.g. abnormal karyotype) or absence of evidence for reactive thrombocytosis

requires all 4 major or 1st 3 major + all minor criteria

# ET – Bone marrow



- Normocellular (age matched cellularity) without significant erythroid or neutrophilic myeloproliferation
- Megakaryocytes
  - Marked proliferation
  - Large / giant
  - Abundant mature cytoplasm
  - Deeply lobulated / hyperlobulated (staghorn-like)
  - Dispersed or loose clusters
- Reticulin fibrosis: MF-0 or MF-1



