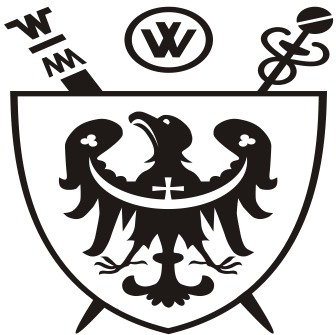


Maria Podolak-Dawidziak

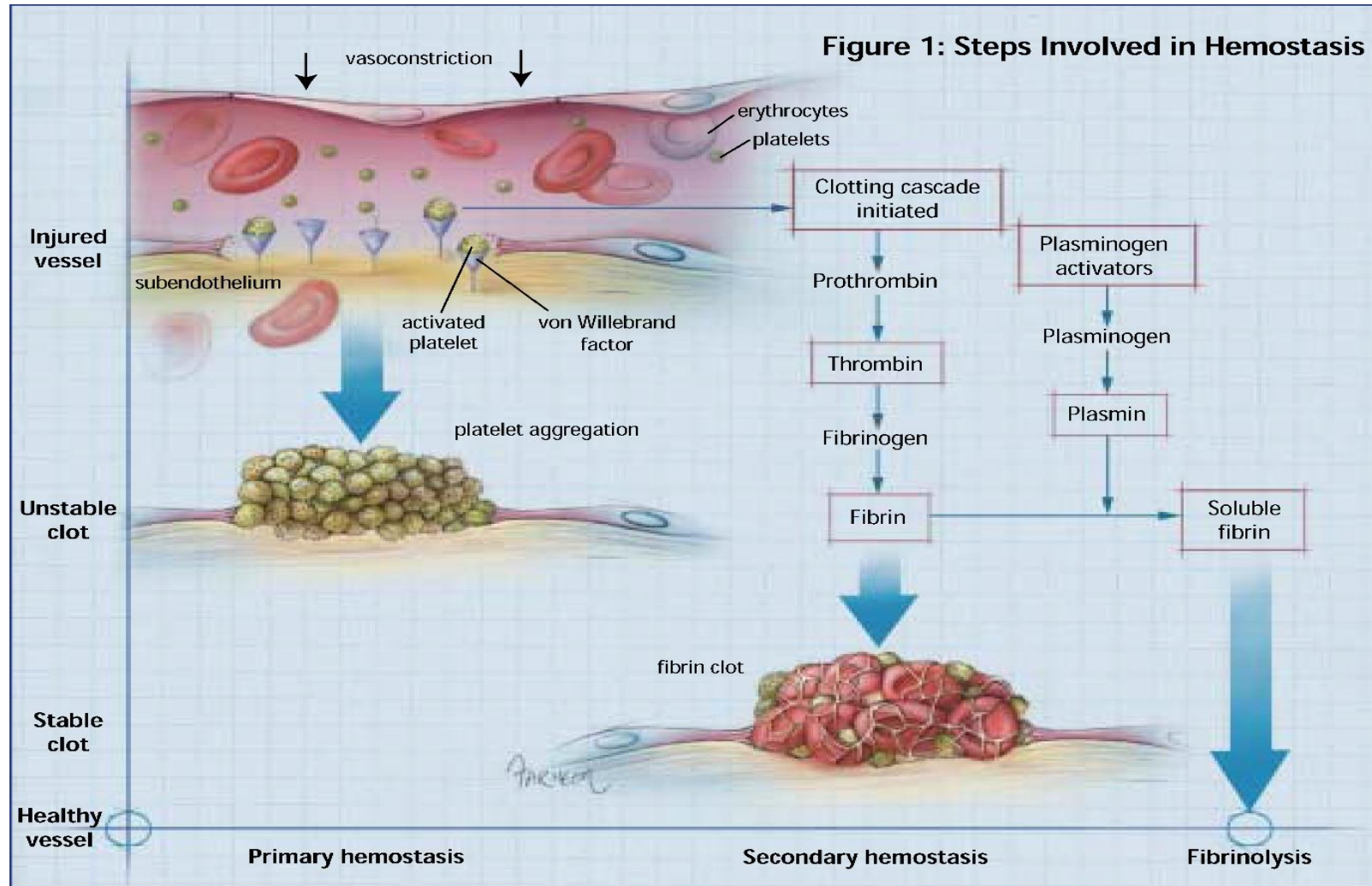
**Nieprawidłowa liczba i funkcja płytek krwi – diagnostyka i
leczenie – kiedy wkracza hematolog?**

Częstochowa/Katowice, 24.10.2020

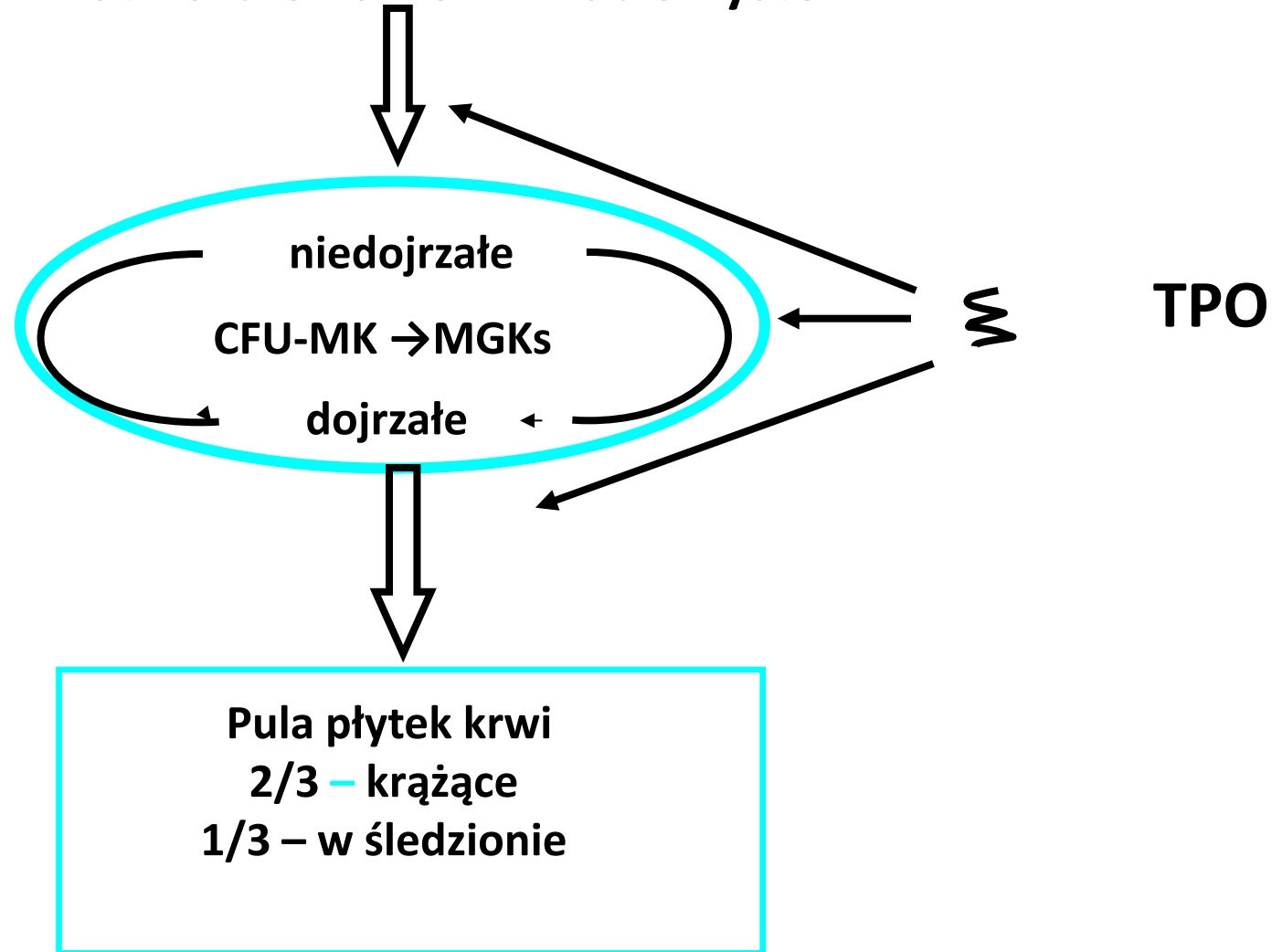


**Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu**

Model hemostazy

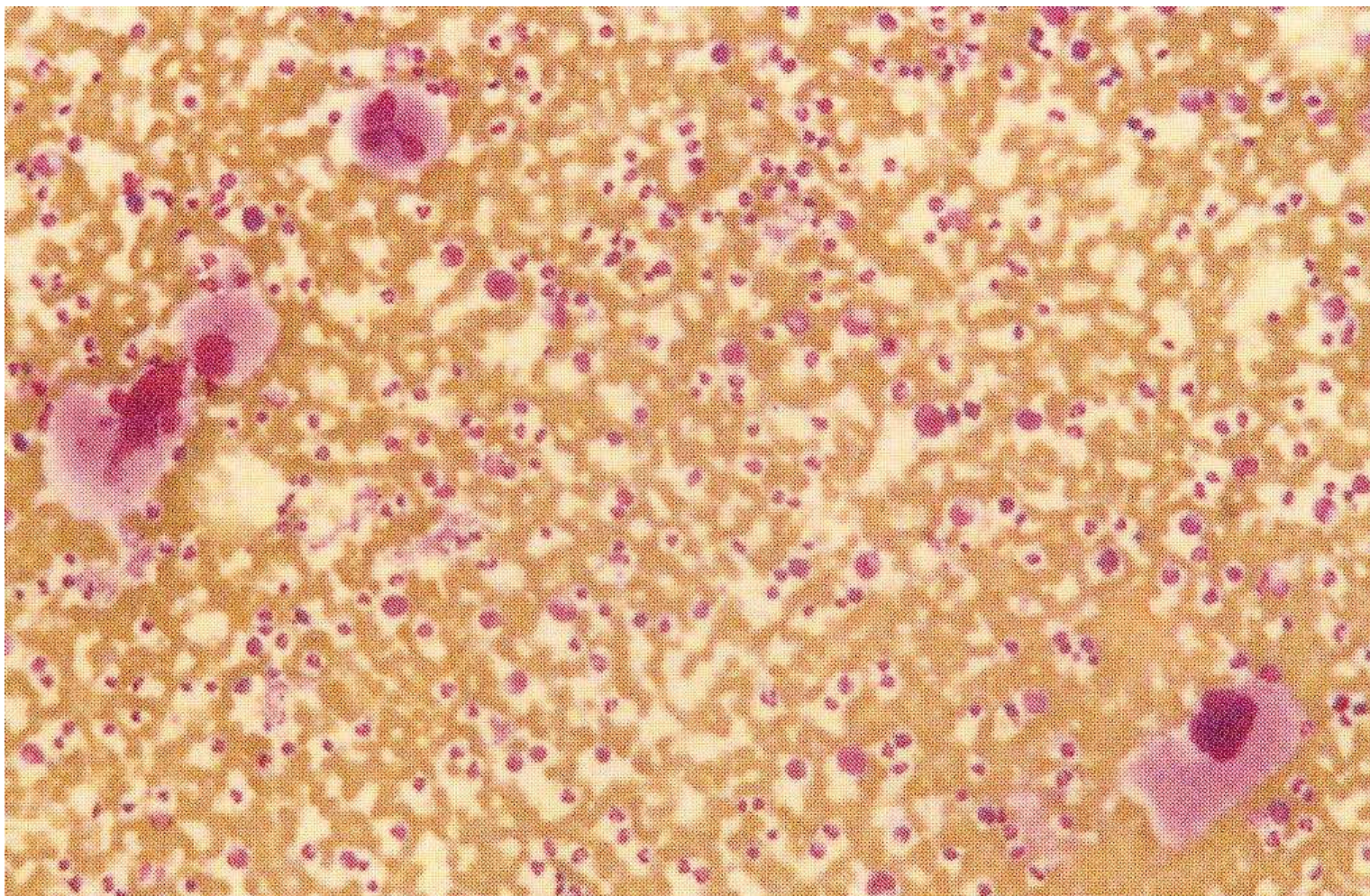


Krwiotwórcze komórki macierzyste

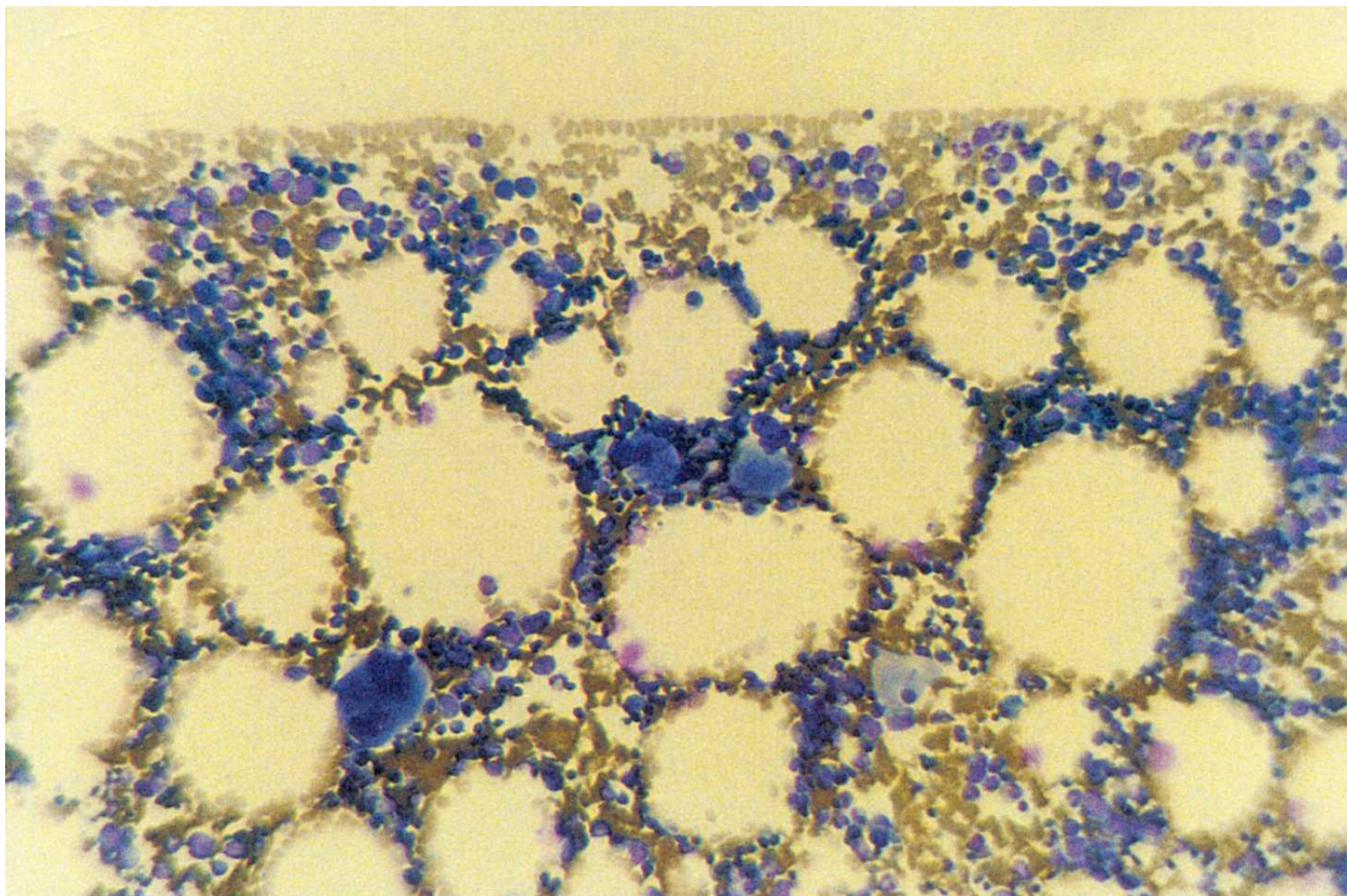


Liczba PLT: 150-400 G/l ($\times 10^9$ /l)

Czas przeżycia PLT: 7-10 dni



Megakariocyty (biopsja aspiracyjna szpiku)
Archiwum M. Podolak-Dawidziak

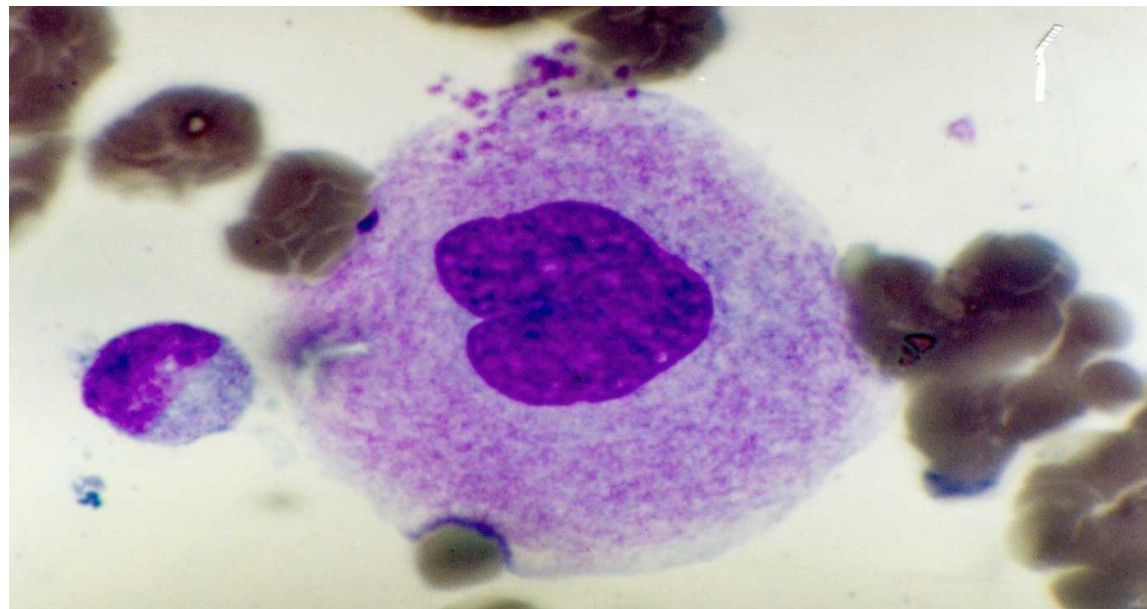
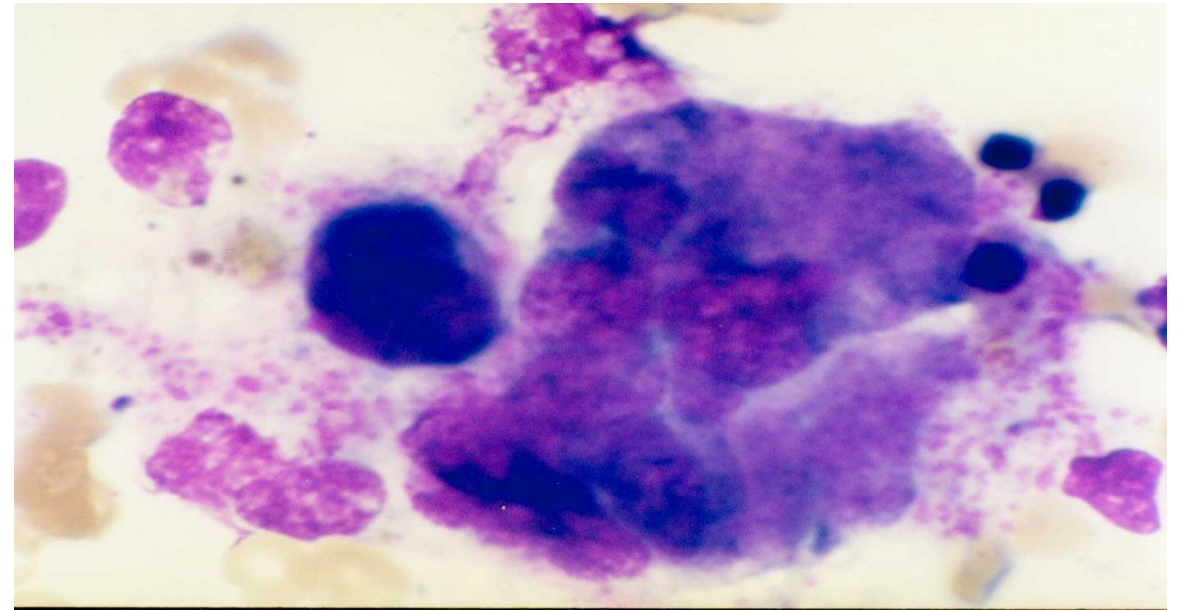
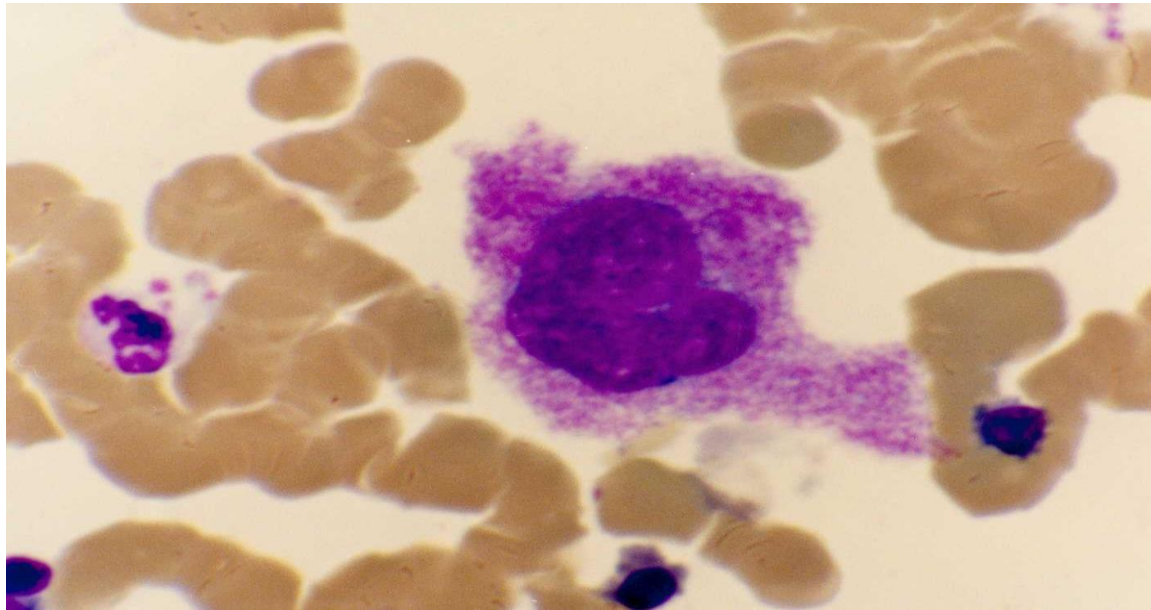


Megakariocyty w ET (trepanobiotat szpiku)

Archiwum M. Podolak-Dawidziak

Megakariocyty o różnym stopniu dojrzałości

Archiwum M. Podolak-Dawidziak

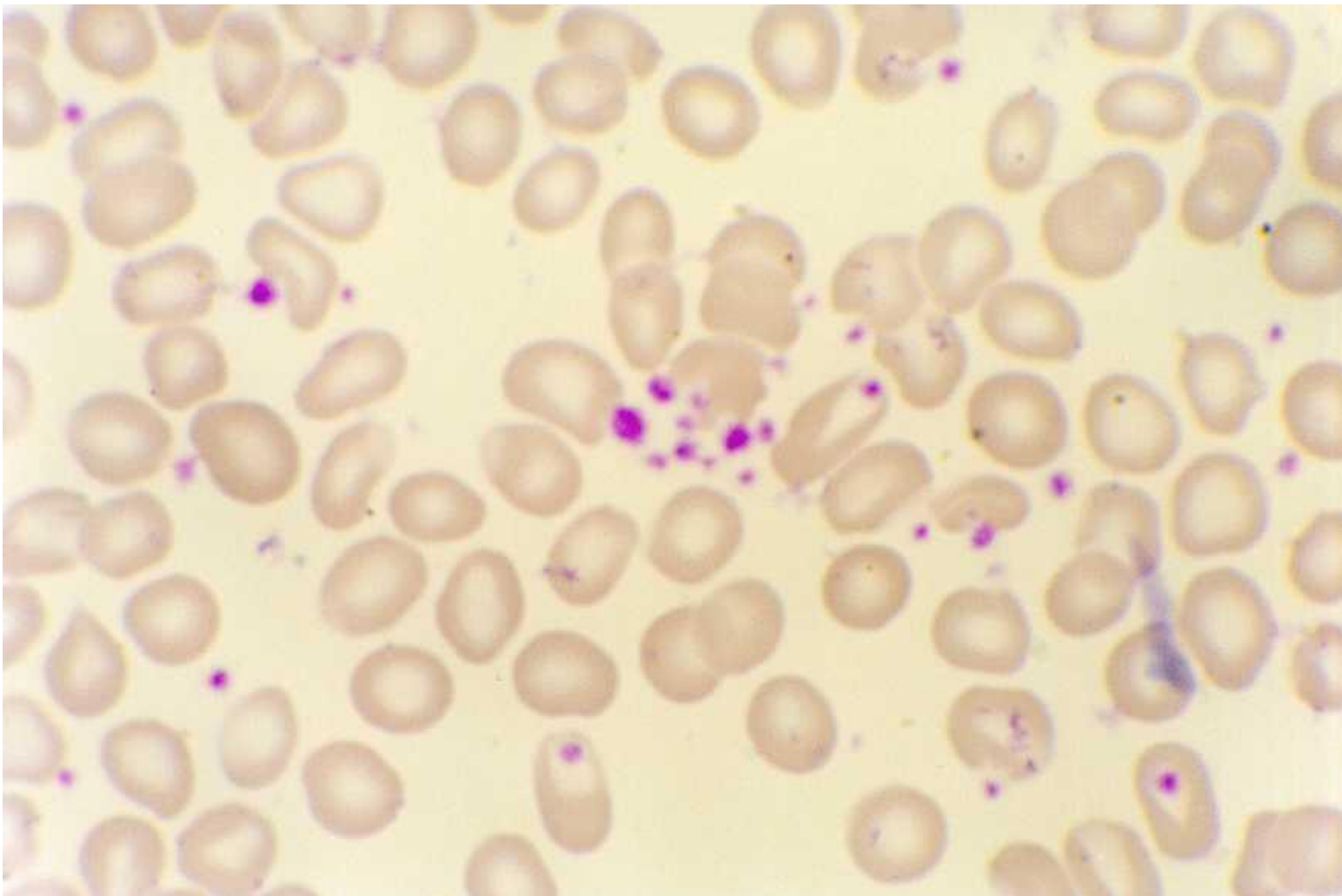




Megakariocyt odsznurowujący płytki krwi (reakcja APAAP)
Archiwum M. Podolak-Dawidziak

Płytki krwi

- Prawidłowa liczba 150-400 G/l
- Małopłytkowość < 100 G/l, nadpłytkowość > 450 G/l
- Objętość płytek krwi (*mean platelet volume*, MPV) - 5-10 fl; zwiększona gdy młode płytki krwi są liczniejsze niż > 30 %
- Pula krążąca: 2/3, w śledziona 1/3
- Czynność: czas okluzji PFA-100 lub 200 - zastępuje czas krwawienia, agregacja płytek krwi, trombelastometria, cytofluorymetria

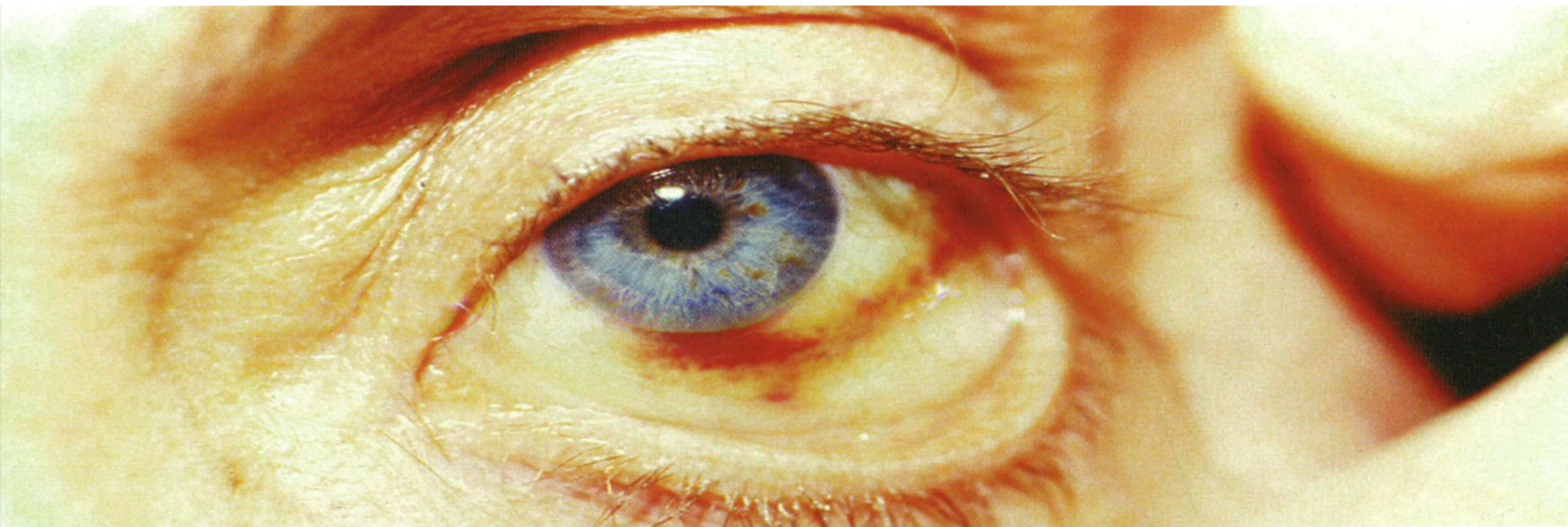


Heterogenne płytki krwi w rozmazie krwi obwodowej
Archiwum M. Podolak-Dawidziak



Ostra ITP

Howard MR, Hamilton PJ: Haematology. An illustrated colour text. Churchill Livingstone Elsevier 2008



Krwiak podspojówkowy u chorego z ITP

Fast Facts: Bleeding disorders. (ed) D. Green and C.A. Ludlam. Health Press 2013

Małopłytkowość

(archiwum J. Dwilewicz-Trojaczek)



Małopłytkowość rzekoma (pseudomałopłytkowość)

- znaczna małopłytkowość (np. 5 G/l) bez objawów skazy krwotocznej
- wywołana przez EDTA- zależne aglutyniny
- pobrać krew z innym antykoagulantem niż EDTA tj. cytrynian sodu lub heparyna

Przyczyny małopłytkowości

Patogeneza	Stany chorobowe
Zmniejszenie produkcji płytek	Wrodzone: amegakariocytoza małopłytkowość, zespół TAR, zespół Schwachmanna-Diamonda, niedokrwistość Fanconiego, zespół Wiscott-Aldrich Nabyte: aplazja szpiku, amegakariocytoza małopłytkowość, nacieczenie szpiku (białaczki, chłoniaki, guzy łe), MDS, zakażenie (gruźlica, wirusowe: różyczka, mononukleozę zakaźną, cytomegalia, zapalenie wątroby), po podaniu szczepionki przeciw odrze, leczenie (chemioterapia, radioterapia), uszkodzenie toksyczne (benzen, środki ochrony roślin) niedobór wit. B ₁₂ i/lub kwasu foliowego, znaczny niedobór żelaza, NNH, niedobór TPO, alkoholizm
Obwodowe niszczenie płytek	ITP, HIT, TTP, HUS, DIC, zespół HELLP, małopłytkowość poprzetoczeniowa, alloimmunologiczna małopłytkowość noworodków, choroba vW typ 2B, zespół antyfosfolipidowy, mechaniczne uszkodzenie płytek krwi (np. sztuczne zastawki, protezy naczyniowe)
Zwiększona sekwestracja	Hipersplenizm, zwłóknienie szpiku, kolagenozy (zespół Felty'ego, toczeń rumieniowaty trzewny), marskość wątroby, choroba Gauchera, choroba Niemann- Picka
Mechanizmy złożone	Małopłytkowość lekowa (liczne, m.in. ryfampicyna, kaptopril, chinidyna, abcyksymab, tiklopidyna, fenytoina, diklofenak, sole złota), małopłytkowość po gestagenach, cykliczna małopłytkowość, małopłytkowość po zakażeniach (m.in. HIV) i w sepsie, zmniejszenie liczby płytek w różnych chorobach (choroba Bernarda-Souliera, zespół szarych płytek, anomalia May-Hagglina)

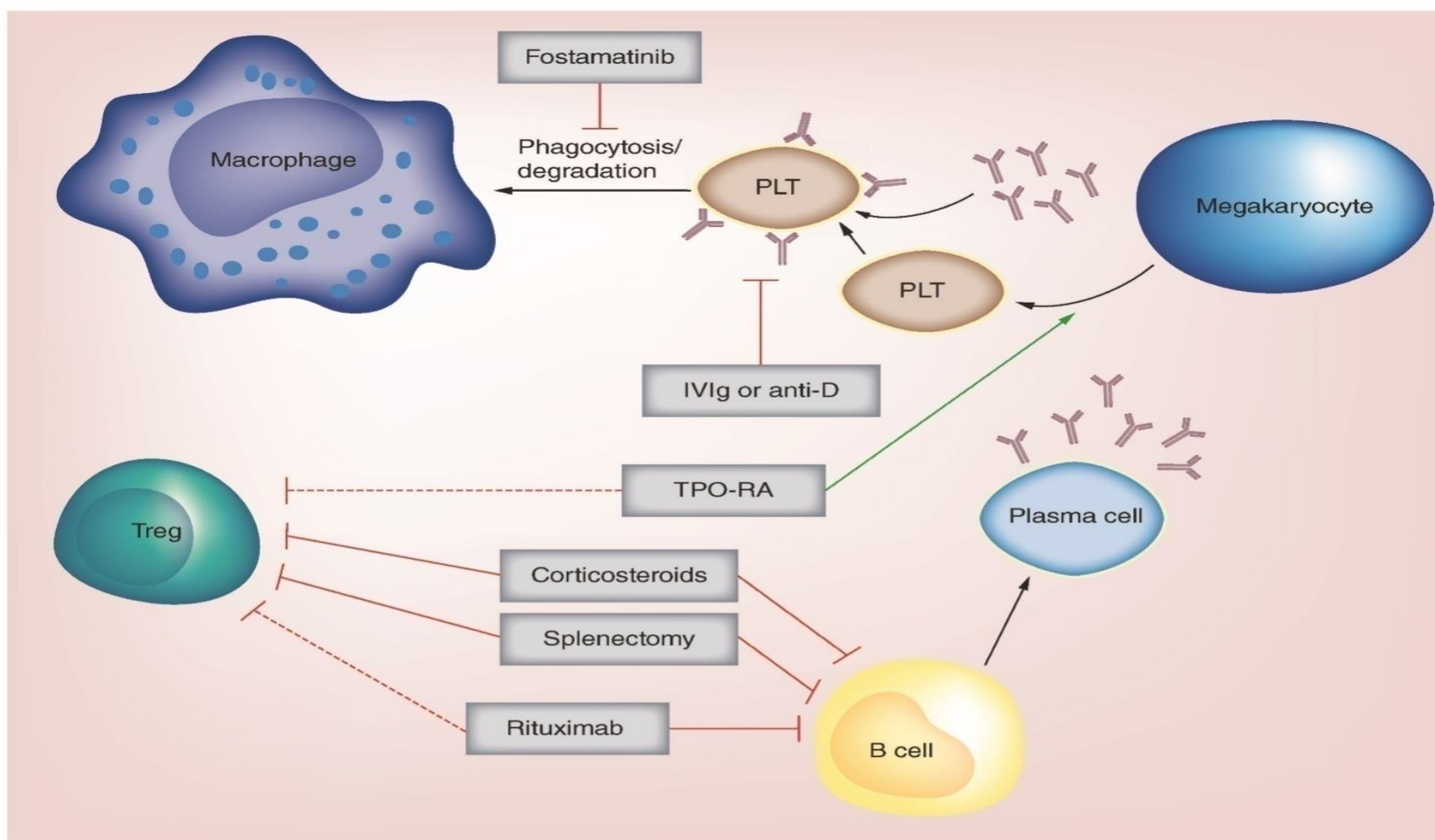
Małopłytkowość z immunizacji

- Heterogenna grupa
- Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (*primary immune thrombocytopenic purpura*, ale też: *immune thrombocytopenic purpura*, ITP), dawniej: małopłytkowość samoistna (*idiopathic thrombocytopenia*)
- Małopłytkowości wtórne w przebiegu innych chorób z autoimmunizacji - 20 % [TRU – 10 %, RZS – 7 %, niedokrwistość hemolityczna ~ 4 % (zespół Evansa), choroby tarczycy], choroby limfoproliferacyjne - 14 % (pbl, chłoniaki złośliwe), zakażenia (HIV, HCV, CMV) - 5 %; zespół antyfosfolipidowy; lekowe (chinina, chinidyna lub heparyna) - 3 %; nie ujęto małopłytkowości w ciąży

Podział ITP zależnie od czasu jej trwania: nowo rozpoznana (do 3 miesięcy), przetrwała (3-12 miesięcy), przewlekła (12 miesięcy lub dłużej)

ITP

- Częstość (USA): 2,5-3,5/ 100 000/rok, ale u osób > 60 r.ż. 4,5/100 000/rok
- Rasa: rzadziej u Afro-Amerykanów
- Wiek i płeć: średnia wieku ~ 55 lat kobiety w wieku rozrodczym częściej niż mężczyźni (2-3:1), > 60 r. ż. równie często u obu płci i częstość > 2 x większa



Leczenie ITP w 2018 r

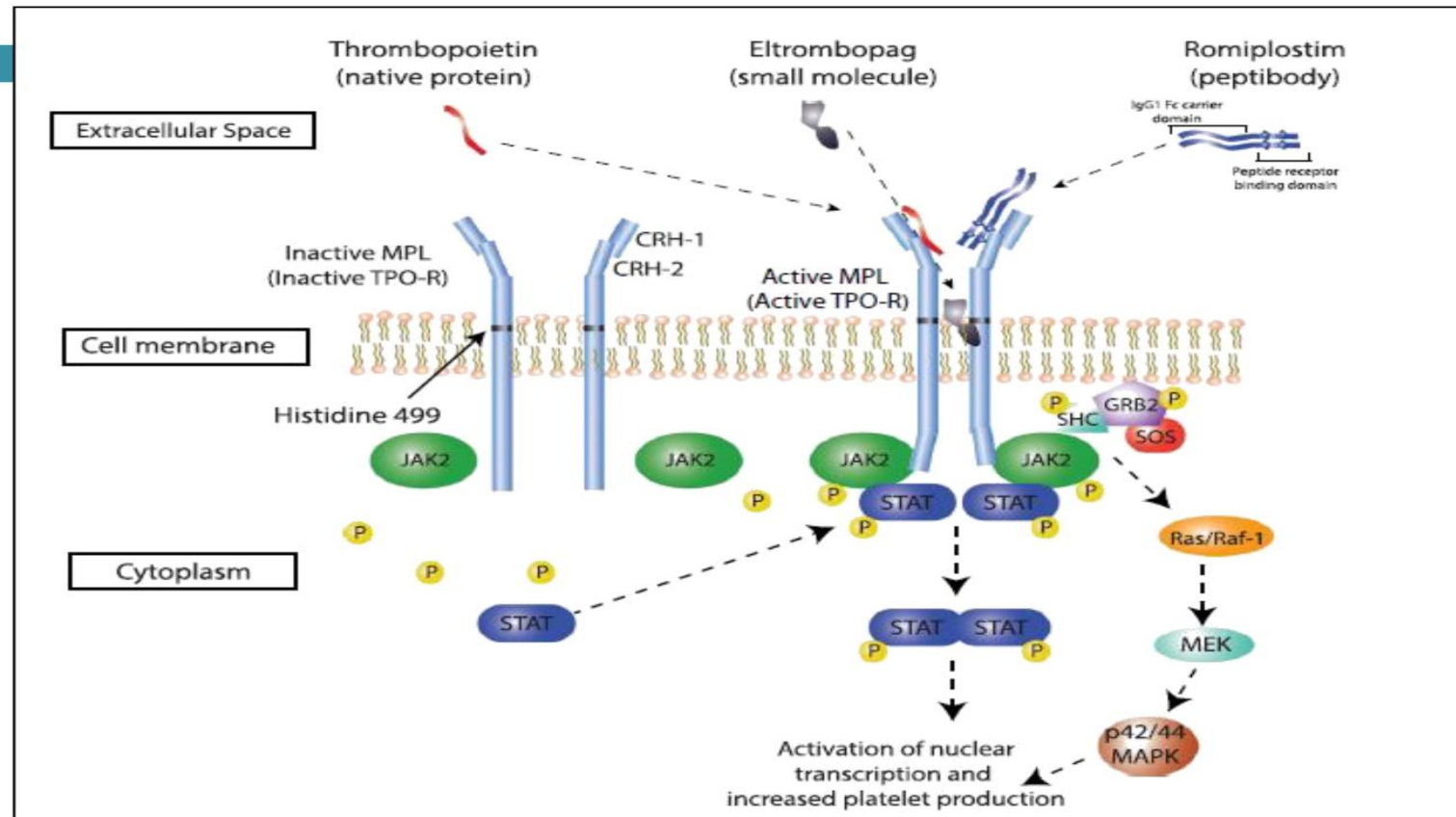
Newland A, Lee E-J, McDonald V, Bussell J B et al.: Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy* 2018; 10: 9-25

Figure 2. Treatments for immune thrombocytopenia: mechanisms of action.

Treatments for chronic ITP consist of agents that inhibit various components of the immune system or stimulate production of new platelets. First-line treatments consist of corticosteroids, which function to inhibit Treg and B-cell function and modulate FcR function, with or without IVIg and anti-D, which impair antigen presentation and competitively inhibit macrophage recognition of autoantibody-coated platelets. Second-line options include surgical approaches, such as splenectomy, which physically removes the primary site of platelet destruction, and medical approaches, including rituximab, which directly targets and depletes antibody-producing B cells, and TPO-RAs, such as romiplostim and eltrombopag, that stimulate megakaryocyte production of new platelets. Fostamatinib is a new investigational agent that impairs phagocytosis of platelets via inhibition of Syk. Red lines indicate inhibitory effects; green arrows indicate stimulatory effects.

ITP: Immune thrombocytopenia; IVIg: Intravenous immunoglobulin; PLT: Platelet; TPO-RA: Thrombopoietin receptor agonist.

Activity of TPO and TSAs



TPO, Thrombopoietin; TSAs, Thrombopoiesis stimulating agents; MPL, TPO-receptor

Charlotte K. Brierley & David P. Steensma, BJH, 2015

Czynniki stymulujące trombopoezę (TSA)

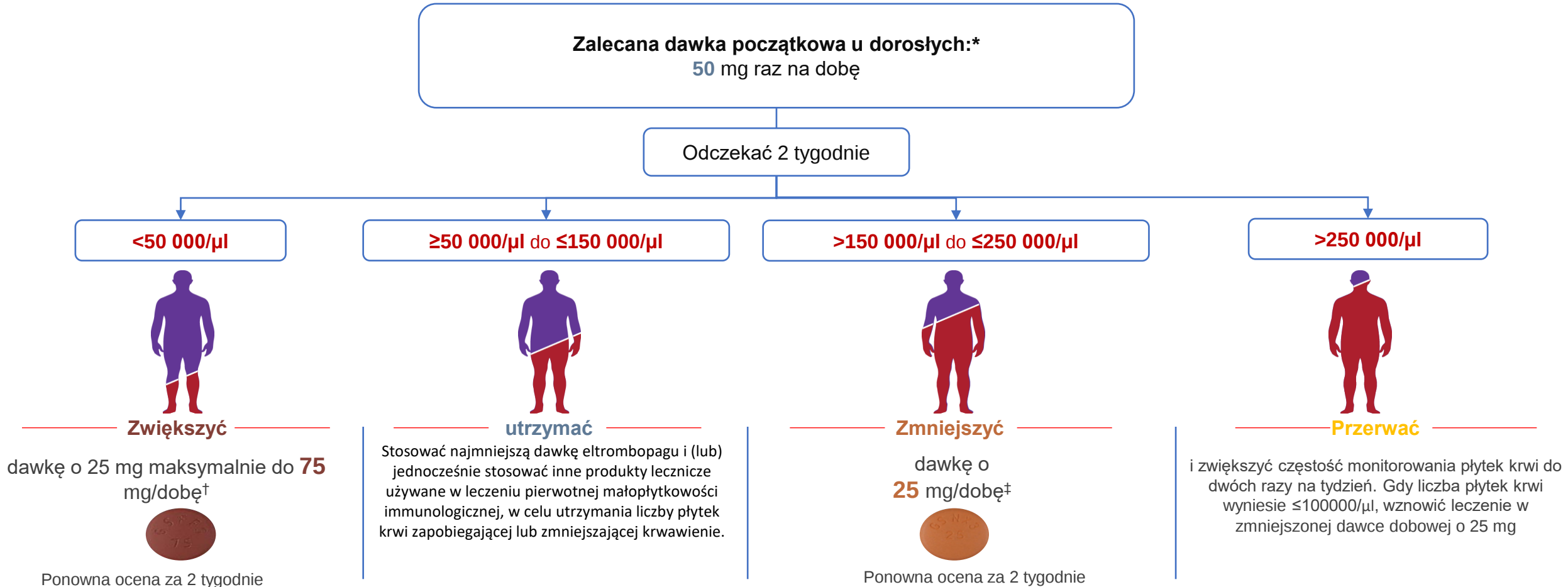
Brierley CK & Steensma DP: Thrombopoiesis-stimulating agents and myelodysplastic syndromes. Br J Haematol, 2015; 169: 309-323

Mechanizm działania agonistów receptora trombopoetyny (TPO-R)

- Eltrombopag: mała cząsteczka nie-białkowa, wbudowuje się do przezbłonowej domeny receptora c-Mpl (TPO-R), nie konkuruje o wbudowywanie się z krążącą TPO
- Romiplostym: syntetyczny, 4 peptydy powiązane przez fragment Fc IgG, cząsteczka wbudowuje się do receptora c-Mpl w tym samym miejscu co endogenna TPO i pobudza proliferację megakariocytów i produkcję płytek krwi poprzez szlak sygnałowy JAK/STAT i kinazy białkowej aktywowanej przez mitogen (MAPK)

1990 – v-mpl (murine myeloproliferative leukemia virus), CD110, c-mpl (ludzki homolog), c-mpl thrombopoetin gene - 1994

Eltrombopag (Revolade)



- *U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego leczenie produktem *Revolade* należy rozpoczynać w zmniejszonej dawce 25 mg raz na dobę
- † U pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg raz na 2 dni zwiększyć dawkę do 25 mg raz na dobę; ‡ U pacjentów przyjmujących 25 mg raz na dobę należy rozważyć dawkowanie 12,5 mg raz na dobę lub 25 mg raz na 2 dni

Liczba płytek a zabezpieczenie hemostazy w różnych sytuacjach klinicznych

Cel/Procedura	Zalecana liczba płytek krwi (G/I)
Zabezpieczenie przed krwawieniem śródczaszkowym	> 5-10
Zabezpieczenie przed samoistnym krwawieniem do skóry i śluzówek	> 10-30
Założenie centralnego wkłucia	> 20-50
Stosowanie antykoagulacji w dawkach leczniczych	> 40-50
Diagnostyka inwazyjna	
Endoskopia z biopsją	> 60
Biopsja wątroby	> 80
Duże zabiegi chirurgiczna	> 80-100

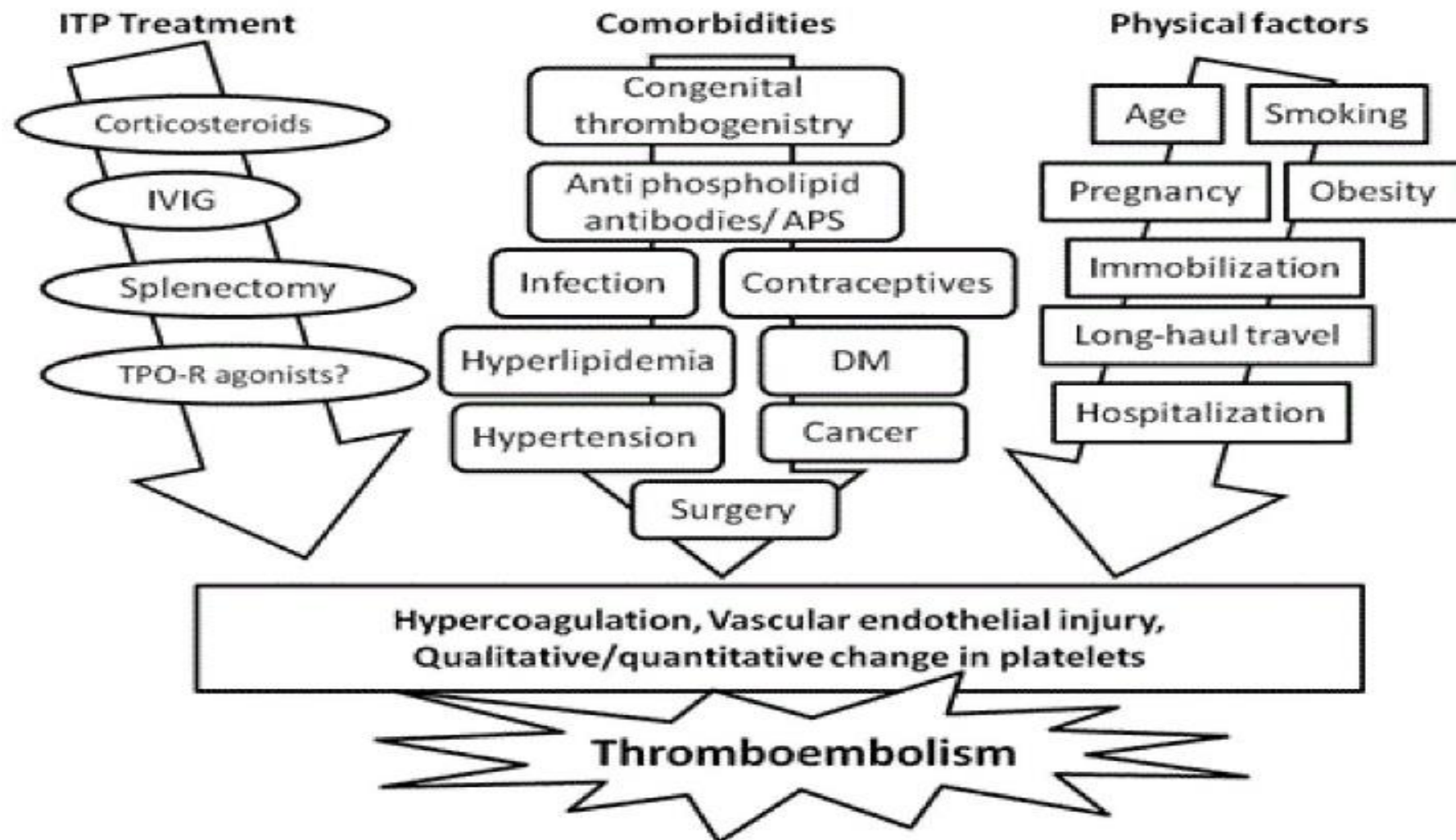
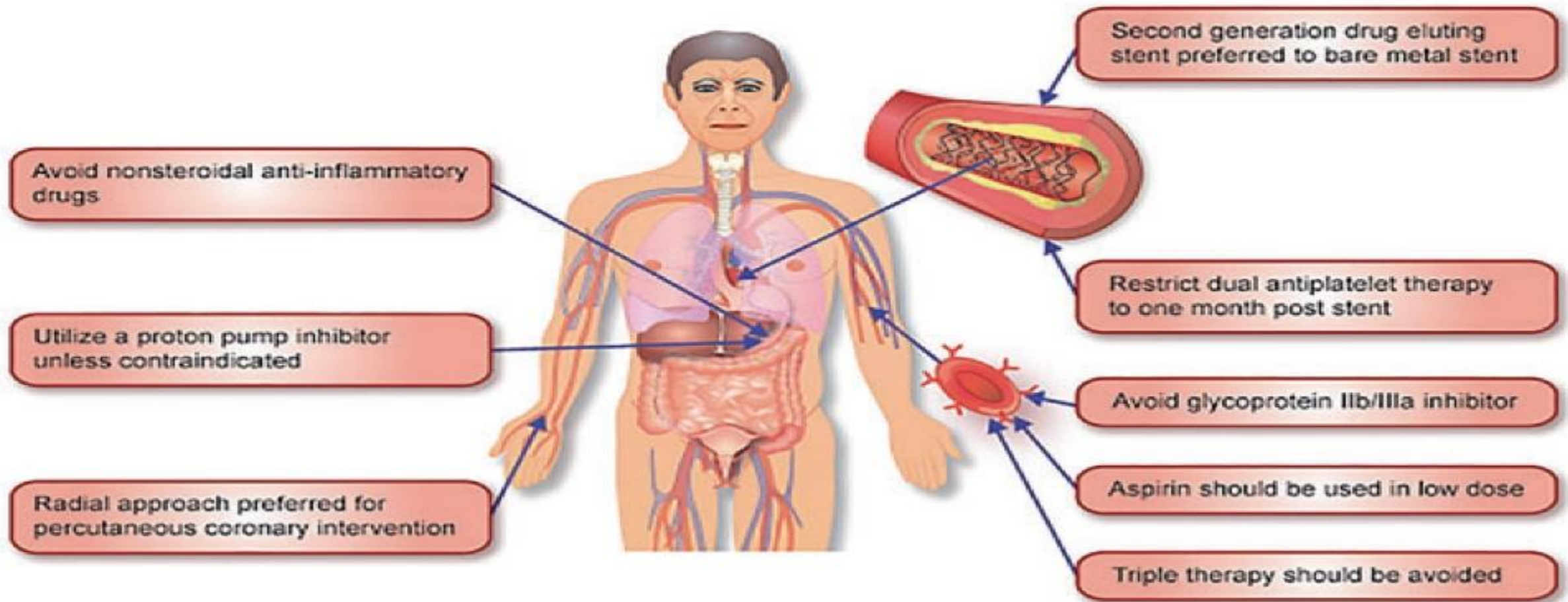


Figure 2: The risk factors of thromboembolism in patients with ITP.

Strategies to minimize bleeding risk in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia



McCarthy CP, Steg Ph G, Bhatt DL: The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. Eur Heart J 2017; 38:3488-3492

Przyczyny małopłytkowości u kobiety w ciąży

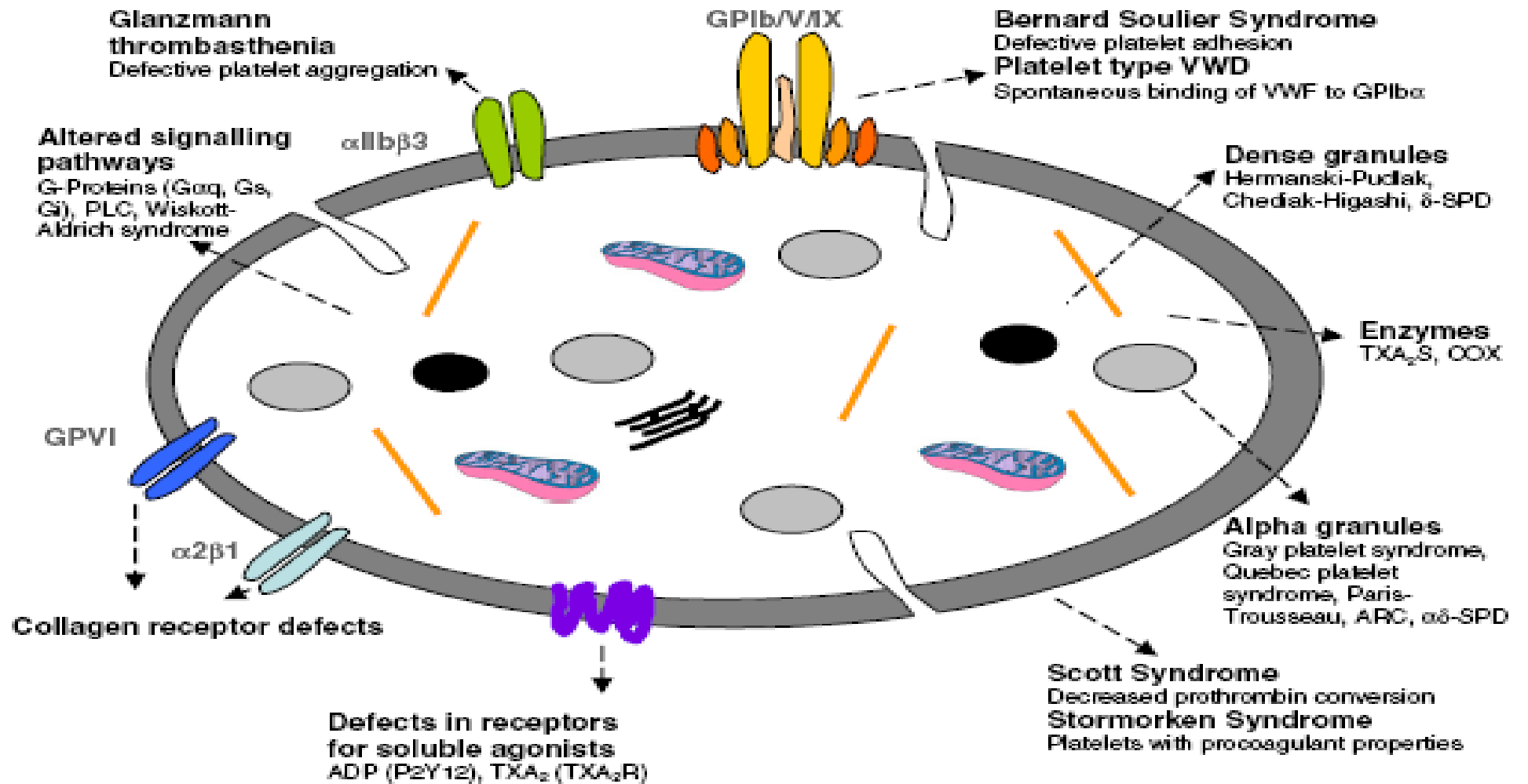
Związane z ciążą	Inne
Małopłytkowość ciężarnych (<i>gestational thrombocytopenia</i>, GT) – 5–8% Stan przed-rzucawkowy (<i>pre-eclampsia</i>, PE) Hemoliza, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i mała liczba płytek krwi (zespół HELLP) Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (DIC) Ostre stłuszczenie wątroby (<i>acute fatty liver</i>, AFL) Niedobór kwasu foliowego	<u>Rzekoma</u> (zlepianie się płytek krwi indukowane przez EDTA) – wykonać badanie z użyciem jako antykoagulantu cytrynianu sodu <u>Autoimmunologiczna</u> (pierwotna małopłytkowość immunizacyjna [ITP], polekowa, TRU, zespół antyfosfolipidowy) <u>Wirusowa</u>, np: HIV, EBV, CMV <u>Choroba von Willebranda typ IIb</u> Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) Wrodzone lub nabyte choroby szpiku (AA) Hipersplenizm Choroby wątroby Leki

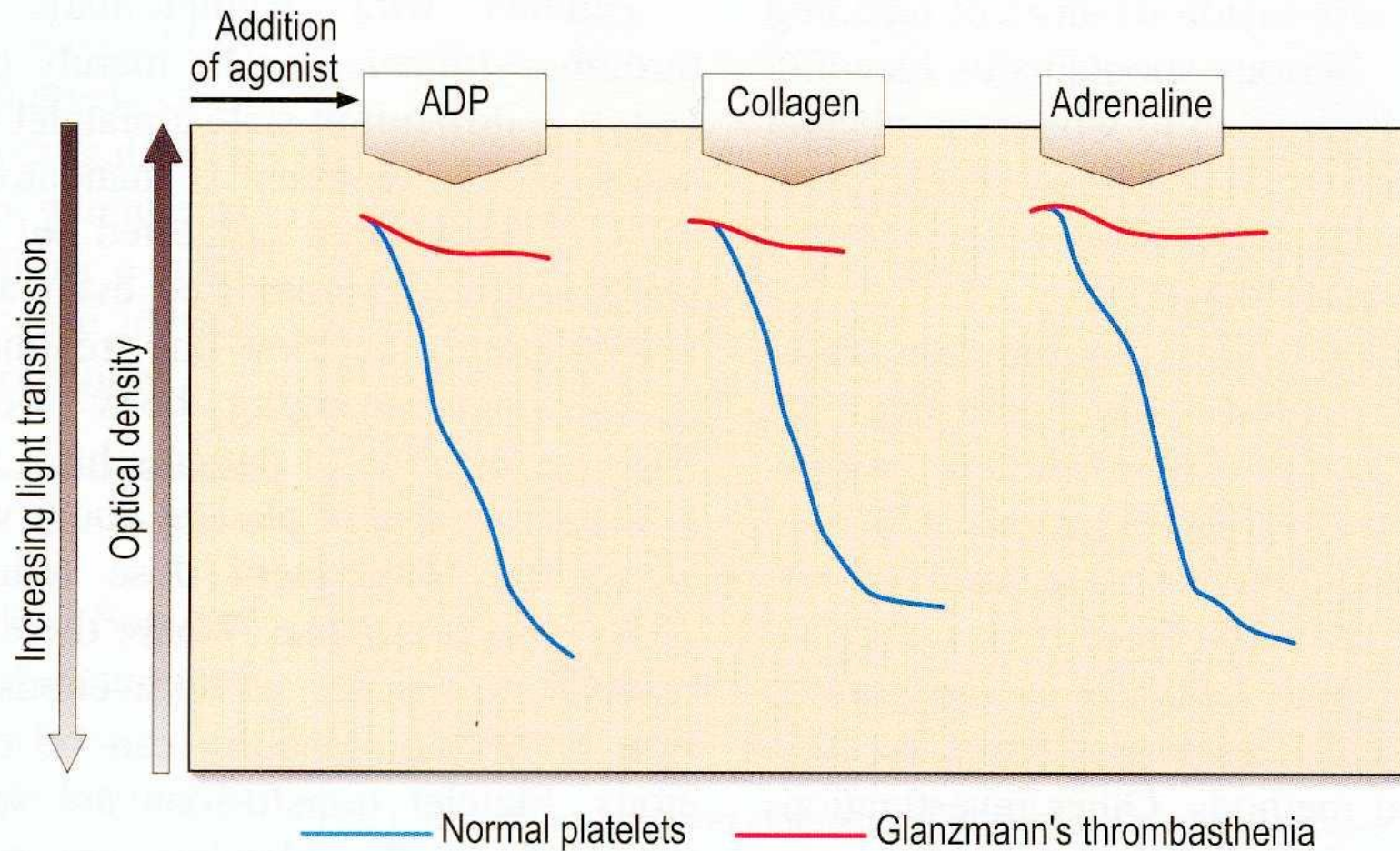
Leczenie chorej z ITP w ciąży

- ❖ PLT 10-30 G/l - prednizon 0,5–1mg/kg m. c./dz [uwaga! Waga sprzed ciąży]; liczba płytek po 1. tygodniu leczenia powinna być > 50 G/l – wtedy powoli zmniejszać dawkę, aby utrzymać bezpieczną liczbę płytek
- ❖ PLT <10 G/l - IgG IV 0,4 g/kg m.c./dz przez 5 dni lub 1 g/kg m.c./dz przez 2 dni; czasem ponownie co 2-4 tyg.
- ❖ PLT <10 G/l i oporność na GKS i IVIG → jeśli splenektomia to w II trymestrze (2 tyg. przed szczepionką p/pneumokokom)
- ❖ KKP – gdy skaza krwotoczna
- ❖ Agoniści TPO-R?

Zaburzenia czynności płytek krwi

- **Wrodzone:** zespół Bernarda i Souliera (defekt GP Ib, gigantyczne płytki); trombostenia Glanzmanna (defekt GPIIb, IIIa), zaburzenia ziarnistości płytkowych, płytkowy typ choroby von Willebranda
- **Nabyte:**
 - leki: ASA, klopidoogrel, prasugrel, tikagrelol, NLPZ, antybiotyki (m.in. cefalosporyny)
 - marskość wątroby, mocznica
 - MPN, gammapatie monoklonalne
 - Pomostowanie aortalno-wieńcowe

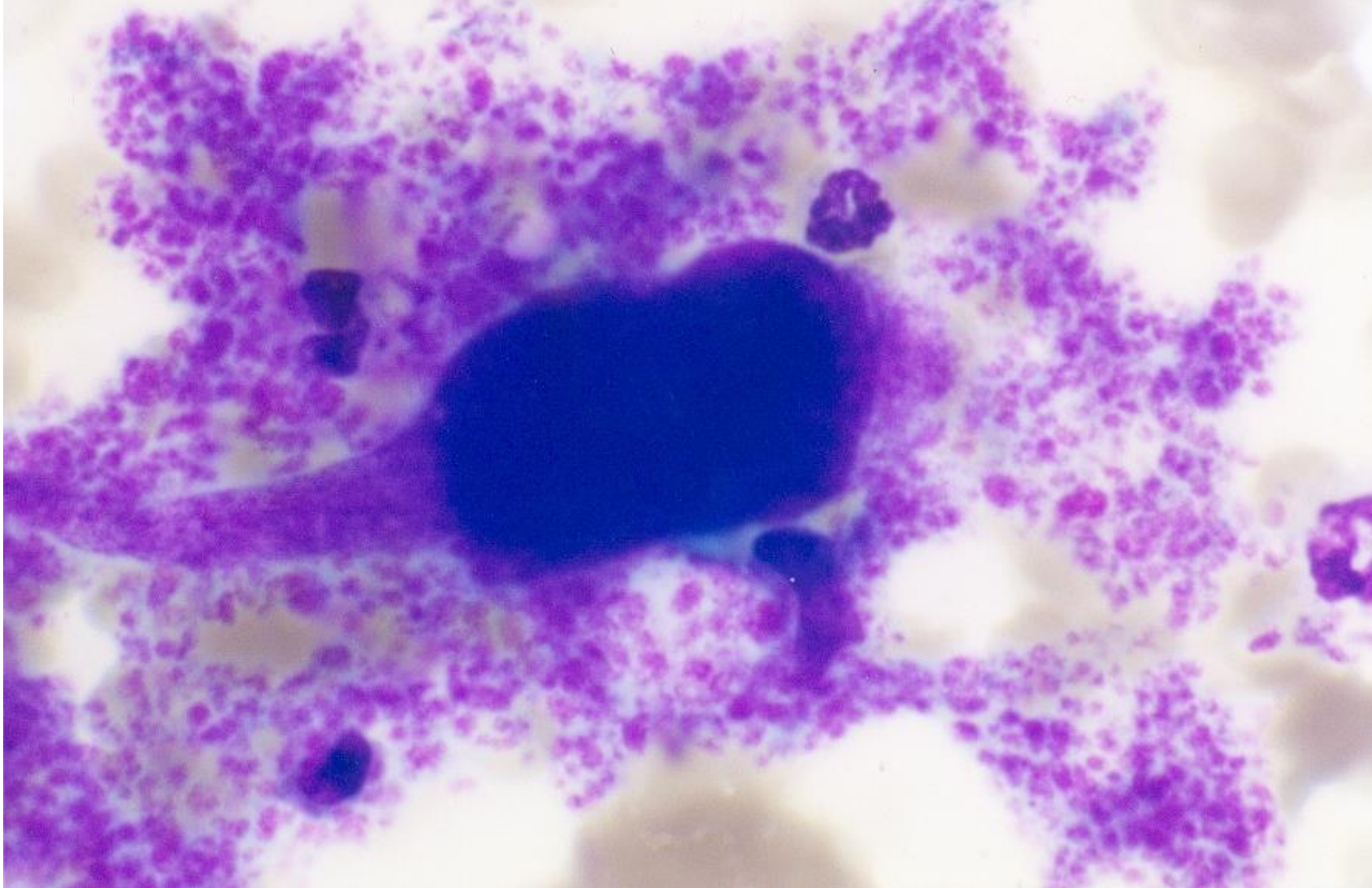




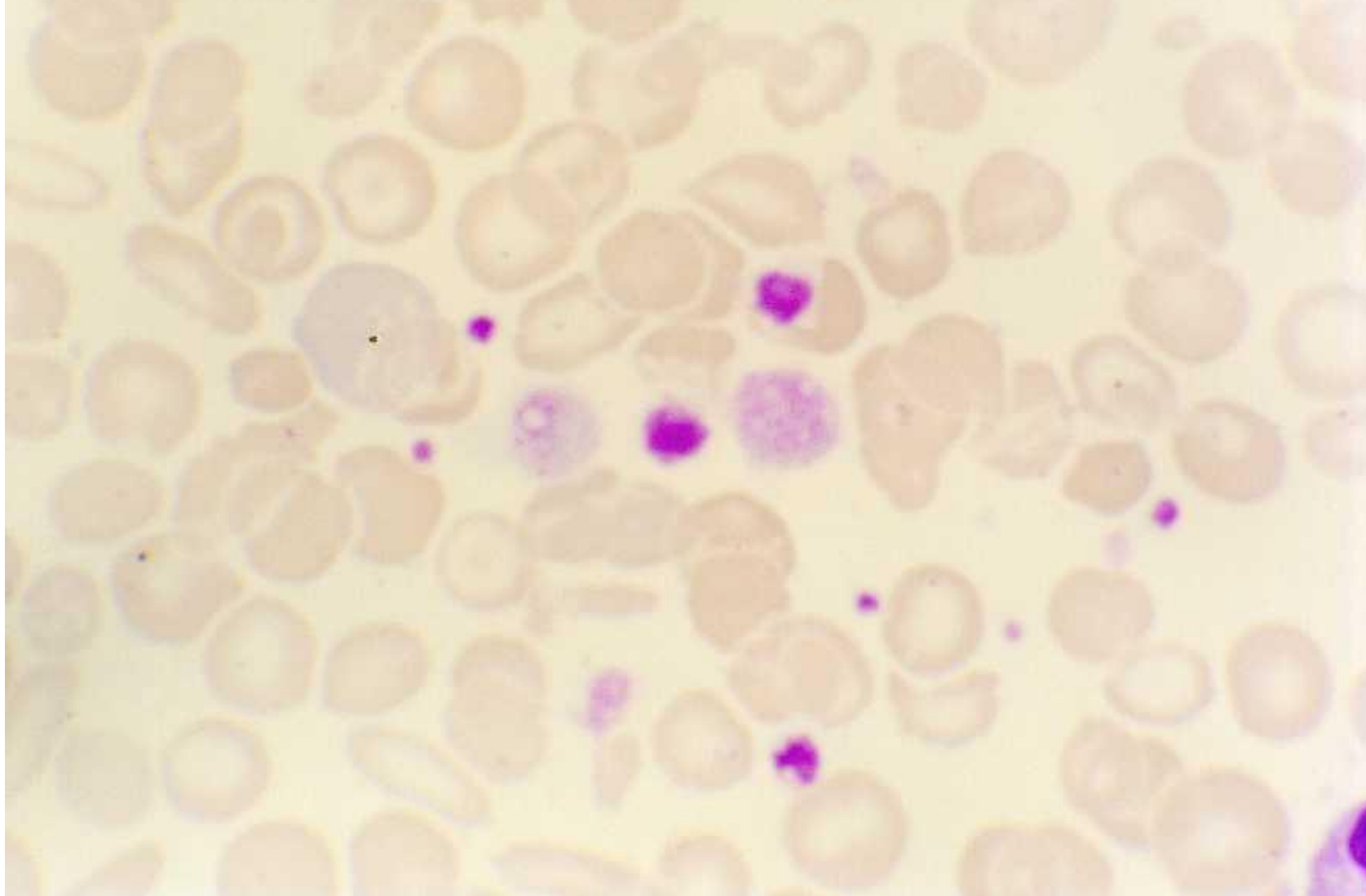
Trombastenia Glanzmanna: brak agregacji płytek krwi ze wszystkimi agonistami
Howard MR, Hamilton PJ: Haematology. An illustrated colour text. Churchill Livingstone Elsevier 2008

Trombastenia Glanzmanna

- **Wrodzona defekt ilościowy lub jakościowy glikoproteiny płytkowej GPIIb/IIIa** ($\alpha\text{IIb}\beta 3$ integryna)
- Opis w 1918 roku przez Eduarda Glanzmanna – pacjenci z krwawieniami i „słabymi” płytkami
- **Dziedziczenie:** autosomalne, recesywne
- Brak agregacji płytek pod wpływem wszystkich agonistów
- Polski rejestr – 18 chorych
- **Objawy:** siniaczenie, krwawienia z nosa, z dziąseł, krwimocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia po urazach, inwazyjnych procedurach; kobiety: obfite, przedłużone krwawienia miesiączkowe, krwotoki okołoporodowe
- **Leczenie:** KKP (biorca może wytworzyć przeciwciała w układzie HLA oraz przeciwko swoistym antygenom płytek); opornia na KKP – rVIIa (90 $\mu\text{g/kg}$ m.c. co 2 h (zwykle 2-4 dawki))



Megakariocyt, proplatelety i płytki krwi w ET
Archiwum M. Podolak-Dawidziak



Fragmenty megakariocytów i heterogenne płytki krwi w ET

Archiwum M. Podolak-Dawidziak

Diagnostyka różnicowa nadpłytkowości (PLT > 450 G/l)

Pierwotna nadpłytkowość ~ 12 %

- Nowotworowa nadpłytkowość samoistna (< 10%)
- Czerwienica prawdziwa
- Przewlekła białaczka szpikowa
- Zwłóknienie szpiku
- MDS: zespół 5 q-
- Wrodzona lub rodzinna nadpłytkowość

Wtórna nadpłytkowość – 85 %

- Nowotwory: rak przerzutowy (rak płuca, rak piersi), chłoniak
- Nie-nowotworowe zaburzenia hematologiczne: kompensacja po ostrej utracie krwi, niedokrwistość z niedoboru Fe, przewlekła hemoliza: niedokrwistość sierpowata, autoimmunohemolityczna
- RZS, wrzodziejące zapalenie jelit
- Uszkodzenie tkanek: oparzenia, ciężki uraz
- Asplenia, po splenektomii

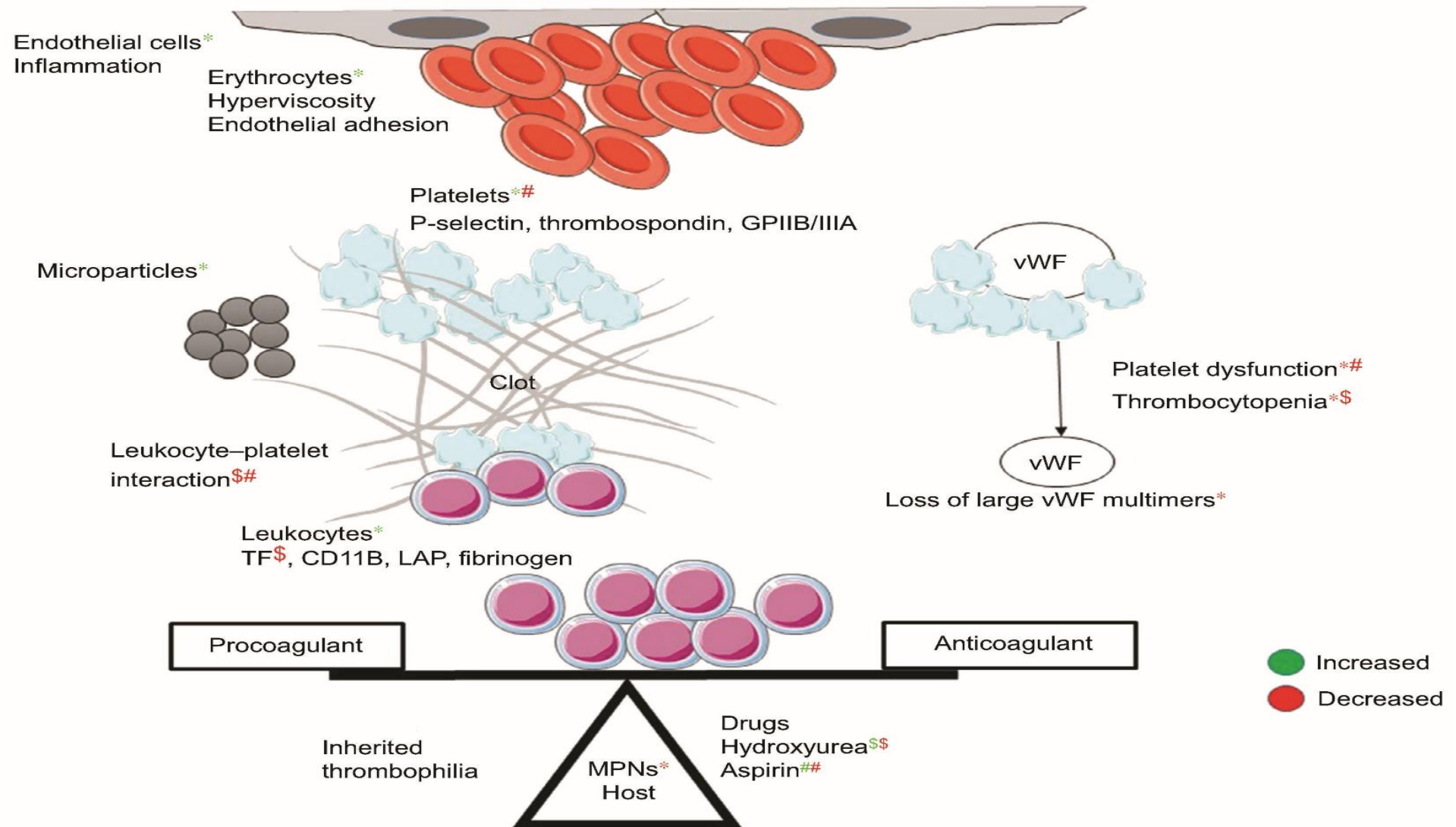
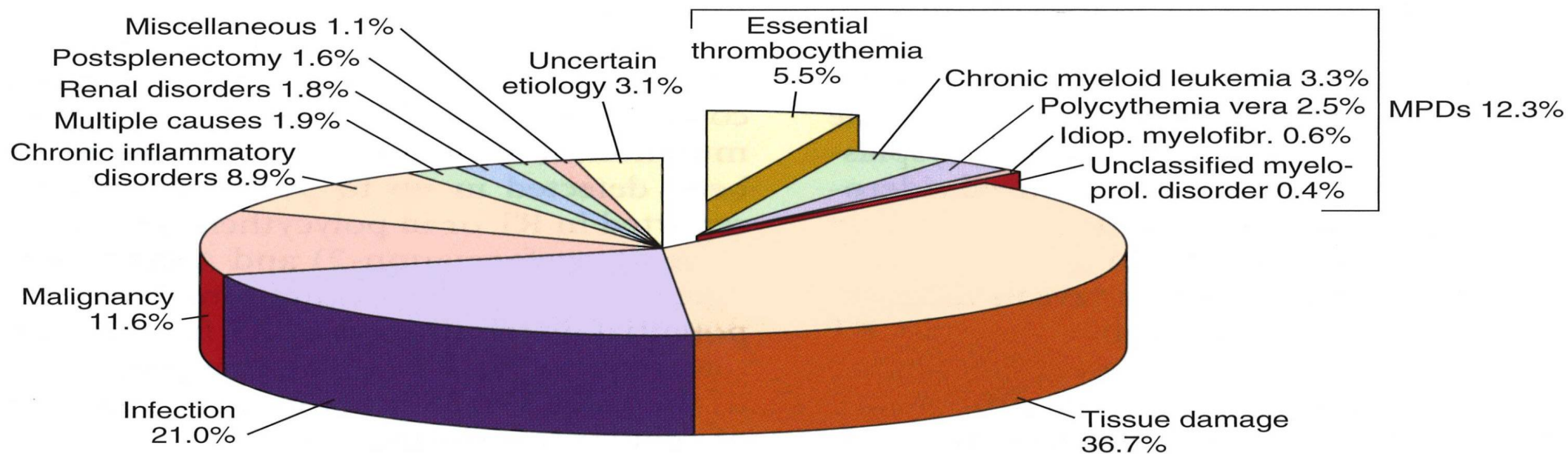


Figure 3 Pathophysiology of coagulation disorders in MPNs.

Notes: *Effect of MPN; \$effect of hydroxyurea; #effect of aspirin on coagulation parameters; green color is increased effect and red color is decreased effect.

Abbreviations: MPNs, myeloproliferative neoplasms; vWF, von Willebrand factor.

Patofizjologia zaburzeń hemostazy we nowotworach mieloproliferacyjnych



Causes of thrombocytosis in 732 patients. *Idiop. myelofibr*, Idiopathic myelofibrosis; *MPDs*, myeloproliferative disorders; *myeloprol*, myeloproliferative. (From Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, et al: Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. J Intern Med 245:295–300, 1999.)

Przyczyny nadpłytkowości – na podstawie analizy

732 chorych

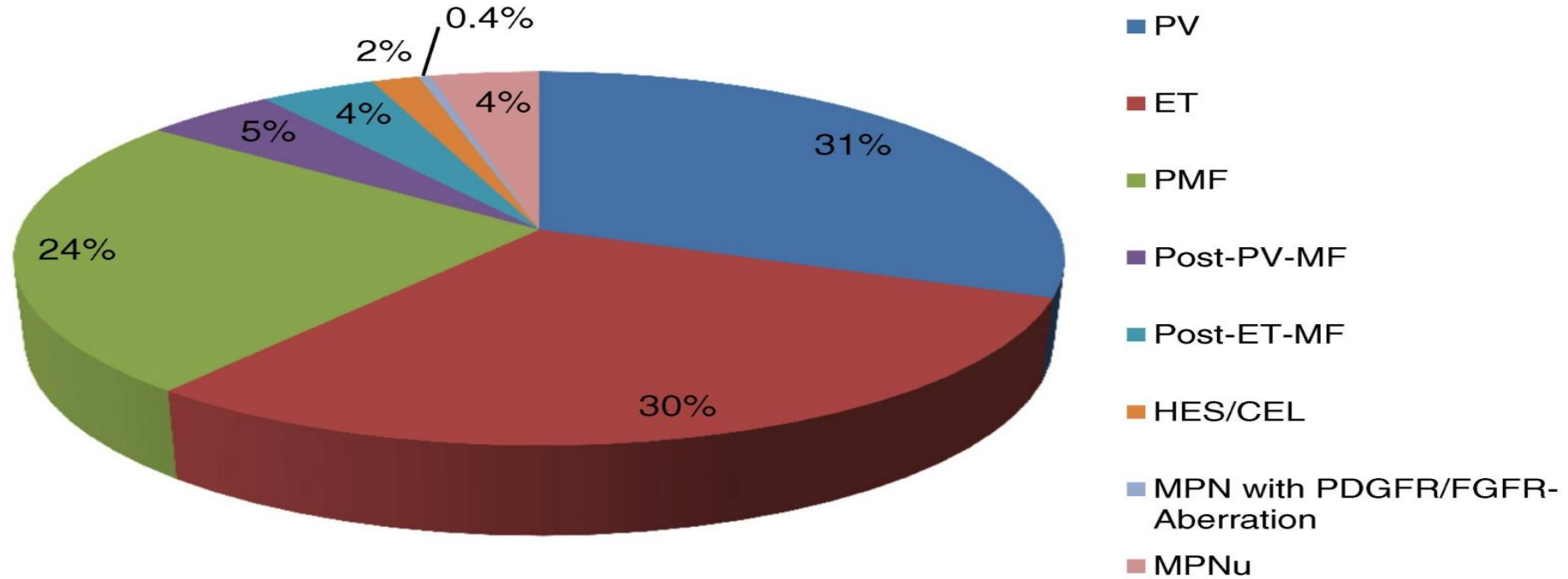


Fig. 1 Distribution of the MPN subtypes in the registry ($n = 466$). Classical MPN, PV, ET, and PMF represent 85 % of all subtypes, followed by post-PV and post-ET myelofibrosis and MPN-U. Documentation of CNL, HES/CEL, SM, and MPN with a PDGFR-alpha, PDGFR-beta, or FGFR1-aberration was infrequent (together 2.4 % of all subtypes)

Charakterystyka chorych na nadpłytkowość samoistną (*essential thrombocythaemia*, ET)

- **~ 3/100 000 populacji (*Johansson P: J Intern Med. 2004; 256:161-165*)**
- **Płeć: 1.5-2 ♀ : 1♂**
- **Wiek przy rozpoznaniu: → średnio ~ 60 lat, → rzadko < 40 lat, → bardzo rzadko < 20 lat**
- **Mutacje genowe: *JAK2* - 50 %, *CALR* - 25 %, inne (*MPL*)**
- **Transformacja w OBS (po 10 latach 0.7% a po 15 latach 2.1%
Progresja do mielofibrozy po 10 latach 0.8% i po 15 latach 9.3%**
- **Czas przeżycia chorych z ET: 10 lat- 89%, 15 lat- 80%**

Barbui et al.: J Clin Onc 2011; 29: 3179-3184, Tinazzi G et al: Leukemia 2012; 26: 716-719

Objawy

- 50% - bez objawów przy rozpoznaniu (przypadkowe stwierdzenie)
- Objawy:
 - wazomotoryczne u około 40% chorych (erytromelalgia)
 - zakrzepica częściej niż krwawienie
- Splenomegalia – różna częstość (rzadziej niż w innych MPN)
- Nawracające poronienia i zaburzenia rozwoju płodu
- Podmiotowe: zmęczenie, osłabienie, świąd, poty; w zaawansowanych przypadkach - niewielka gorączka



Martwica 4 palca lewej stopy u chorego na ET

Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH: *Essential haematology Blackwell Science Forth Ed*
2001

Kryteria większe	
1	Utrzymujące się $PLT \geq 450,0$ G/l
2	Szpik kostny (trepanobiopsja): zwiększona proliferacja megakariocytów, mgk duże z hiperlobularnym jądrem. Erytropoeza i granulopoeza – prawidłowe. Zwłóknienie maksymalne 1 stopnia
3	Nie wypełnia kryteriów innych MPN: bcr/abl (+)CML, PV, PMF; MDS lub innych nowotworów szpiku i innych rozrostów szpikowych
4	Obecna mutacja <i>JAK2V617F</i> , <i>CALR</i> lub <i>MPL</i>
Kryterium mniejsze	
1	Obecność klonalnego markera lub brak przyczyn wtórnej nadpłytkowości

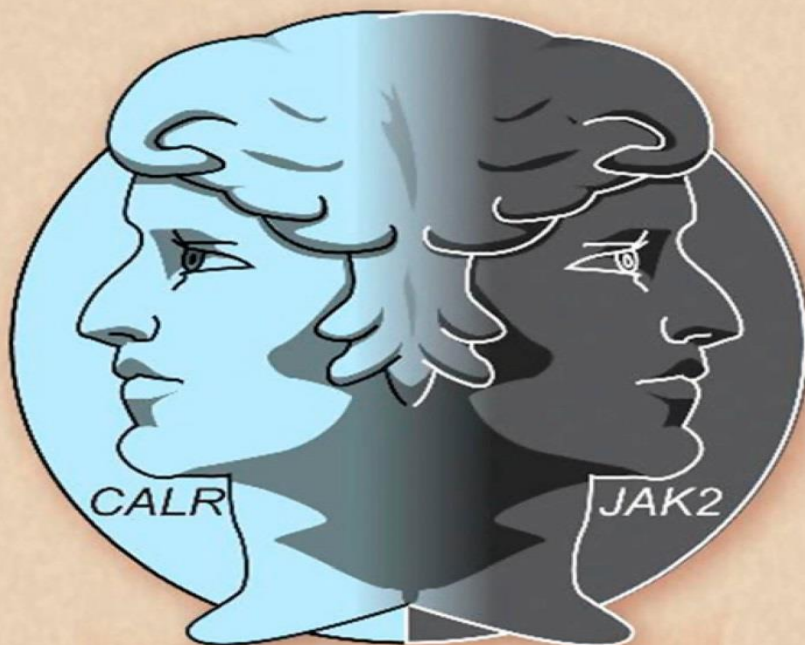
Rozpoznanie:
lub 1 + 2 + 3 + kryterium mniejsze

kryteria większe 1 + 2 + 3 + 4

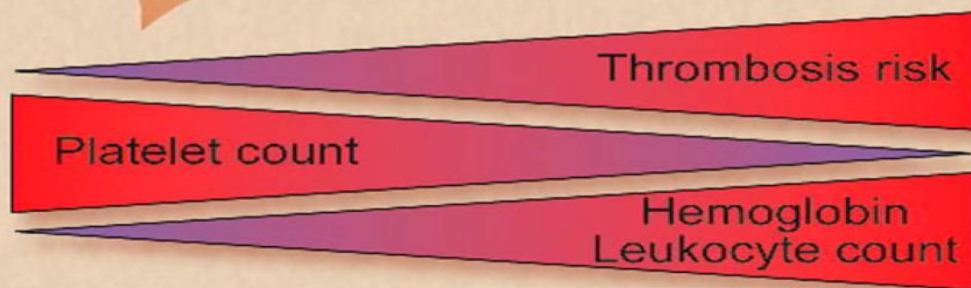
Charakterystyka laboratoryjna ET

- PLT > 450 G/l, Hb zwykle - N, WBC – N (lub zwiększone > 11 G/l)
- Rozmaz: anizocytoza płytek, płytki olbrzymie, skupiska płytek
- Mutacje *JAK2* (50 %), *CALR* (25 %), *MPL*, *triple negative*, inne?
- WBC ↑ 11,0 G/l niezależny czynnik złej prognozy
- Inne: kwas moczowy ↑ u 25 %, pseudohiparkalemia u 25 %, OB i CRP – prawidłowe w ET czyli odmiennie w RT

Essential thrombocythemia



(Highly recurrent gene mutations)



Mutacja JAK2 lub CALR a obraz kliniczny ET

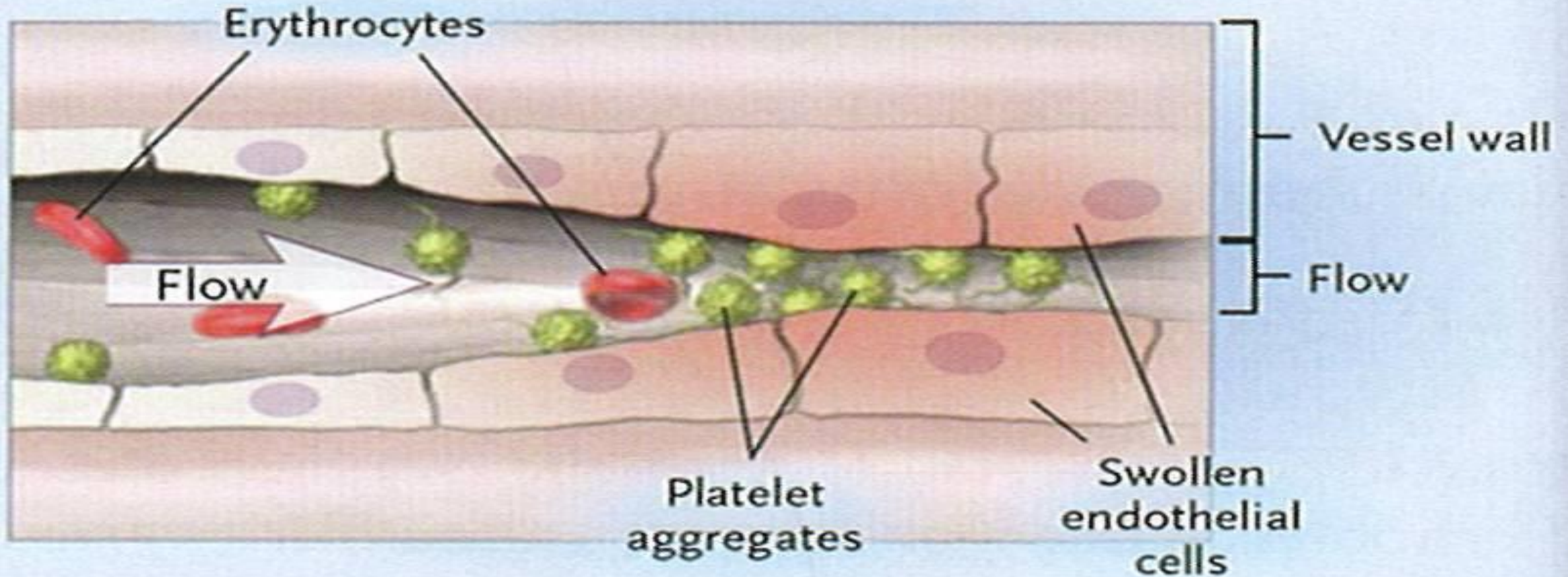
CALR and *JAK2* mutations represent 2 disease spectrums in essential thrombocythemia whereby cases with mutated *CALR* are characterized by higher platelet levels, lower hemoglobin and leukocyte counts, and lower thrombosis risk compared with *JAK2*-mutated patients.

Professional illustration by Debra T. Dartez.

Zakrzepica w ET

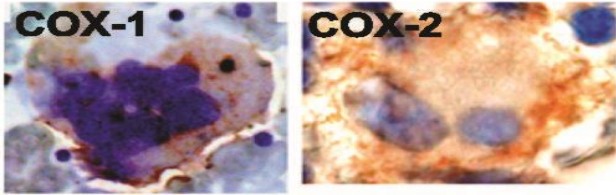
- **Przy rozpoznaniu - 15 %-20 % chorych**
- **Duża zakrzepica < 10 %**
- **Tętnicza częściej niż żylna: zawał mięśnia serca, TIA**
- **Żylna: zakrzepica żył głębokich, zespół Budd-Chiari**
- **Częściej u starszych**
- **Zakrzepica może wystąpić u chorych z nieznacznie zwiększoną liczbą płytek krwi**

Microvascular Thrombosis



Zaburzenia i zakrzepy w mikrokrażeniu

(Spivak J: Daily Aspirin –only half the answer. N Engl J Med. 2004; 350:99-101)



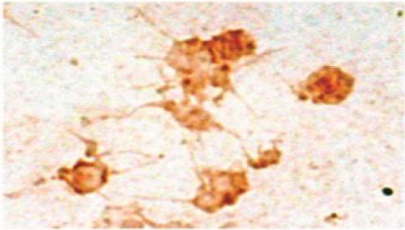
*COX-isozyme
expression in
MKs*

Normal megakaryopoiesis

negligible time-dependent
resynthesis of unacetylated
COX-1 and COX-2 over 24-hrs

Accelerated megakaryopoiesis

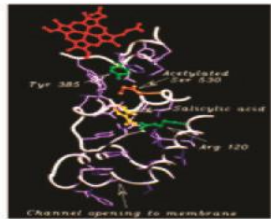
detectable time-dependent
resynthesis of unacetylated
COX-1 and COX-2 over 24-hrs



*Immature platelet
release*

low immature
platelet counts

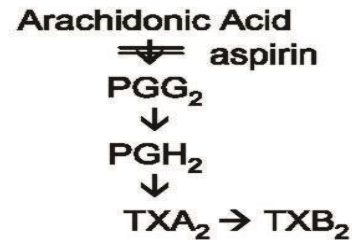
increased
immature
platelet counts



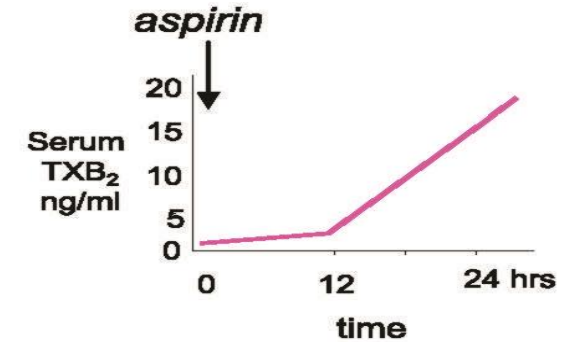
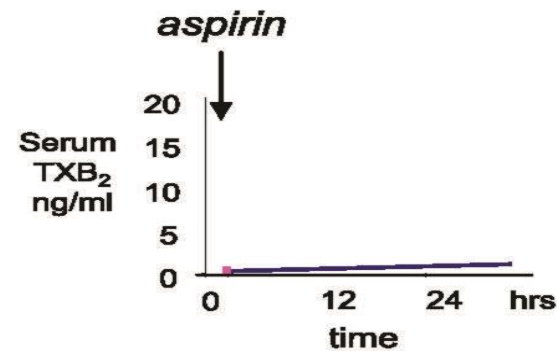
*Platelet
COX-isozyme
acetylation*

negligible number of
new platelets with
unacetylated COX-1 and -2
over 24 hrs

time-dependent increase of
new platelets with
unacetylated COX-1 and -2
over 24 hrs



*Peripheral
platelet TXA₂
production*



Leczenie chorych z ET niskiego ryzyka

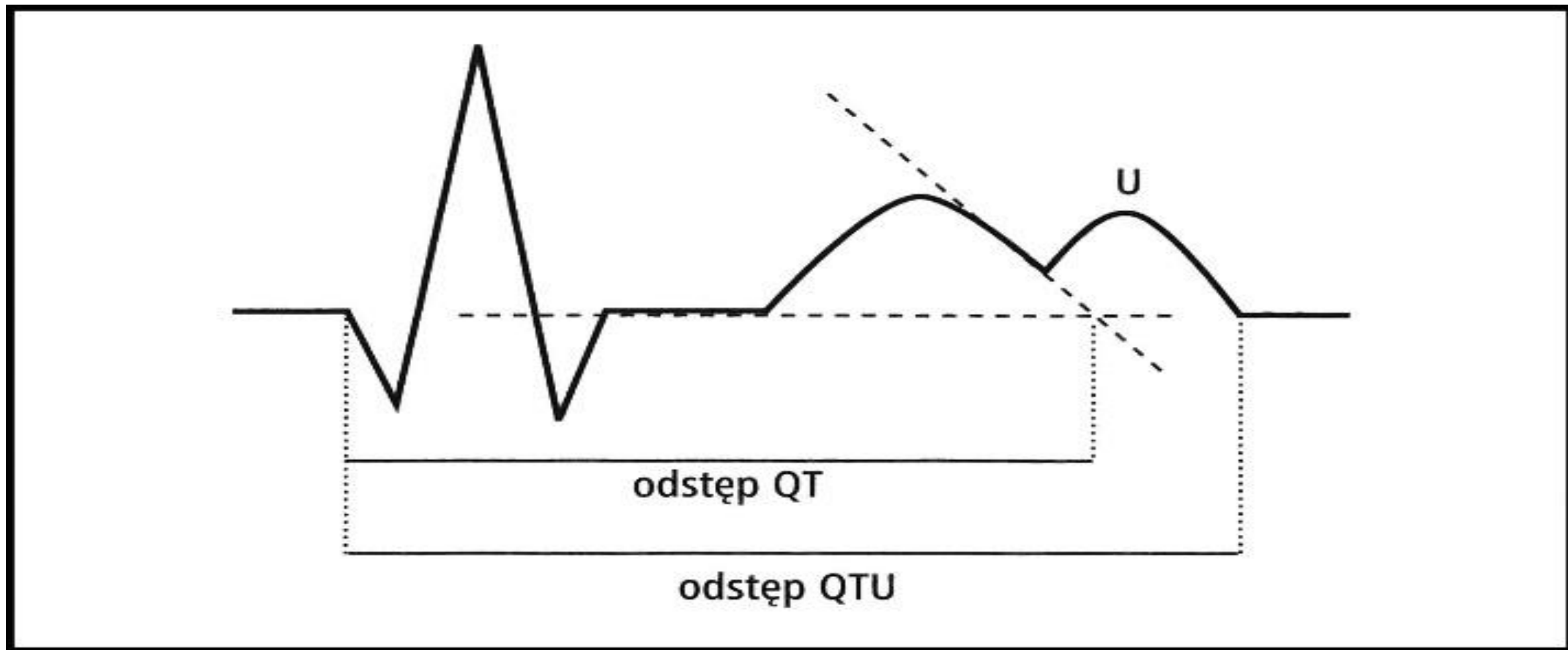
Ryzyko	Leczenie	ciąża
NISKIE bez dużej nadpłytkowości (wiek <60 i bez zakrzepicy w wywiadzie)	LD ASA lub tylko obserwacja przy braku JAK2V617F i CV czynników ryzyka	LD ASA
NISKIE z dużą nadpłytkowością (PLT > 1000 G/l)	LD ASA gdy aktywność kofaktora rystocytyny >30% lub tylko obserwacja przy braku JAK2V617F i CV czynników ryzyka	LD ASA gdy aktywność kofaktora rystocytyny >30%

Leczenie chorych z ET wysokiego ryzyka

Ryzyko	Leczenie	Ciąża
WYSOKIE (wiek >60 i/lub zakrzepica w wywiadzie)	Anagrelid, LD ASA + HU	LD ASA + INF alfa
WYSOKIE przy oporności lub nietolerancji HU	LD ASA + INF alfa (gdy wiek <65), Anagrelid lub Busulfan (gdy wiek >65 lat – Leukemia Net)	LD ASA + INF alfa

Anagrelid w ET

- **Cząsteczka imidazo (2-1-b) quinazoliny-2-1, hamuje na dojrzewanie płytek krwi i osłabia ich aktywność**
- T_{1/2} w krążeniu 76 h, około 75% wydala się z moczem w ciągu 6 dni
- **Przed rozpoczęciem leczenia:** dokładny wywiad (choroby serca, wrodzony zespół wydłużenia QT?), EKG (ew + USG), elektrolity (sód, potas, magnez, wapń), eGFR: nie stosować gdy <30 ml/min, czynność wątroby (transaminazy)
- **Dawkowanie:** dawka początkowa: 0,5 mg, zwiększać o 0.5 mg/d co 5-7 dni do uzyskania pożądanej liczby płytek krwi; Nie przekraczać 5 mg/d
- **Odpowiedź na leczenie:** zwykle po 14 dniach stosowania dawek od 1 do 3 mg/d (w 2 lub 3 dawkach)
- **Uwaga!** Powiadomić chorego o konieczności regularnego przyjmowania leku – efekt „odbicia” wzrost liczby płytek przy przerywaniu leczenia



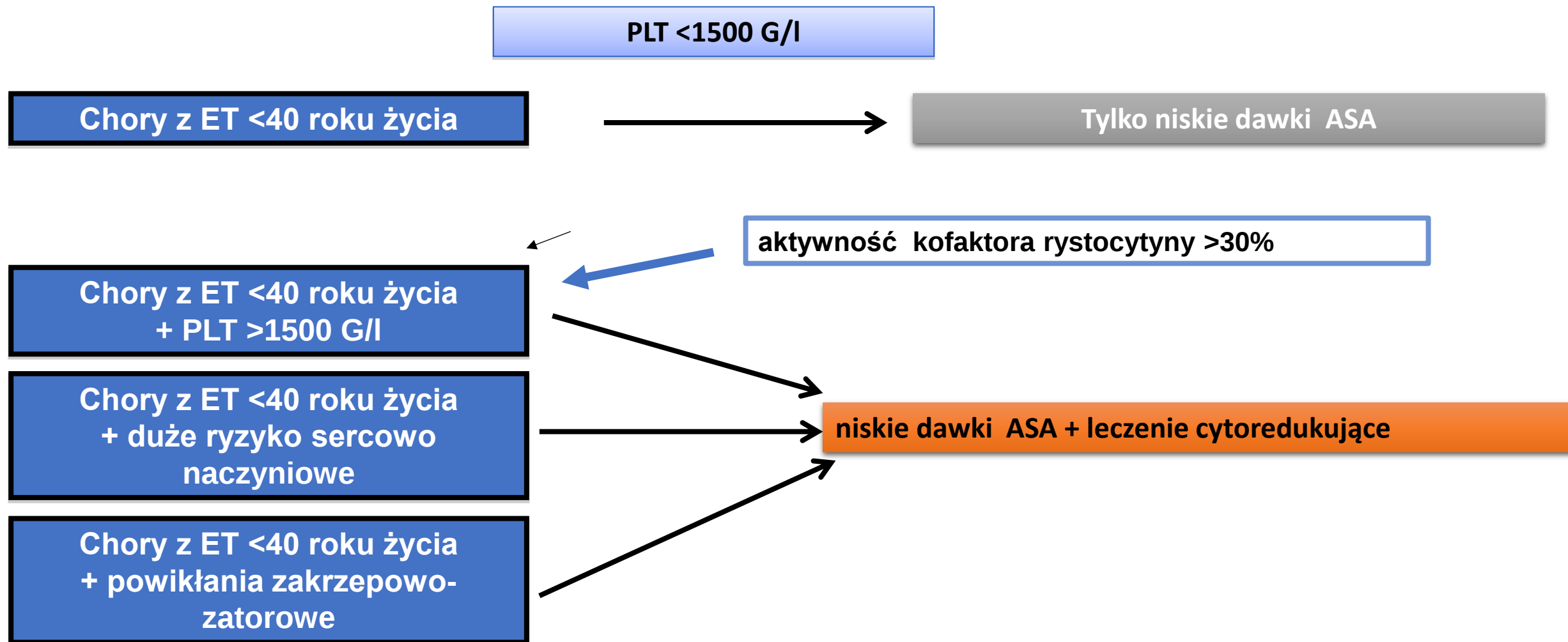
Odstęp QT w EKG

(zespół wydłużonego odstępu QT: kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenia, arytmia wywołana wysiłkiem, emocjami, hałasem; może być bezobjawowy)

Leczenie anagrelidem

- **Kontrole:** morfologia krwi, EKG, czynność wątroby i nerek
- **Objawy niepożądane:** retencja płynów, obrzęki, ból głowy, szумы uszne, palpacje, niewydolność serca, zaburzenia jelitowe (ograniczenie wchłaniania doustnych leków antykoncepcyjnych), niewydolność nerek, zwiększenie aktywności transaminaz
- Zawiera laktozę
- Dieta: sok grejpfrutowy może opóźniać eliminację leku
- Mogą osłabiać eliminację anagrelidu: fluwoksamina (antydepresyjny lek), omeprazol
- Może nasilać działanie leków pobudzających pracę serca (inotropowo dodatnie): milrynon, enoksymon, cylostazol
- Ograniczanie wchłaniania leków antykoncepcyjnych

Kiedy i jak leczyć młodego chorego z ET

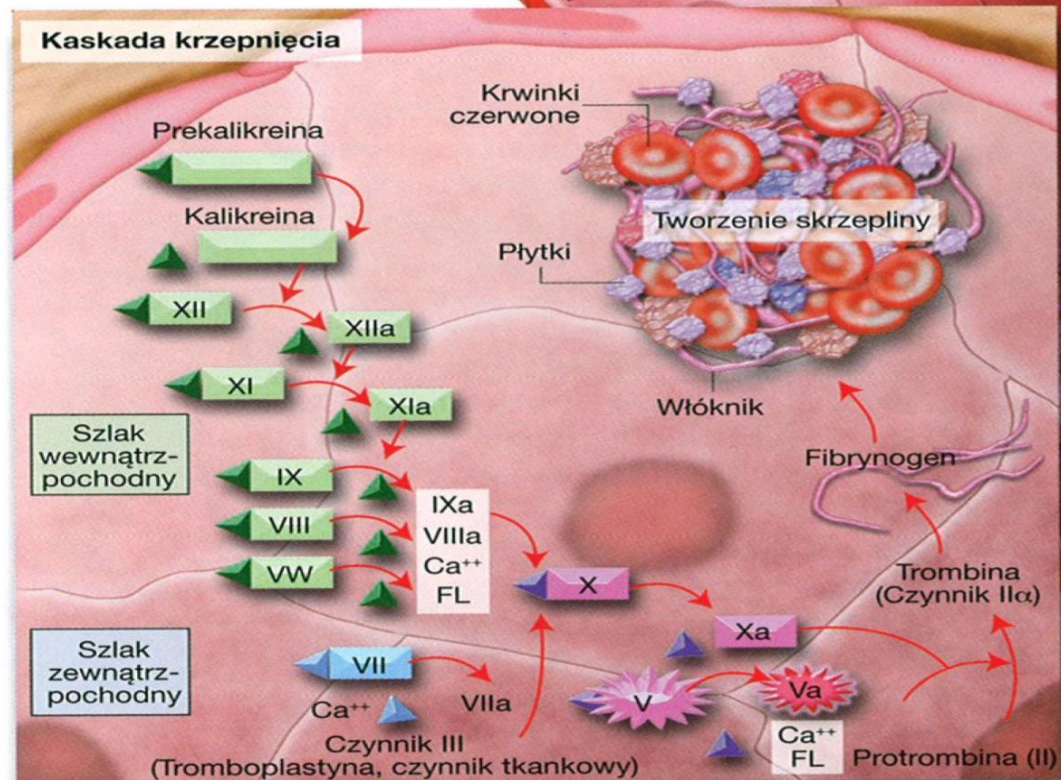


Ciąża u chorych z ET

- **Żywo urodzone dzieci - 60% - wskutek poronień w I trymestrze (31–36%), zwiększone ryzyko zaburzeń rozwoju płodu i śmierci wewnątrzmacicznej**
- **Poważne komplikacje u ~ 8% pacjentek**
- **Mutacja *JAK2* zwiększa ryzyko powikłań w ciąży**
(*Passamonti F, Randi ML, Rumi E et al. Blood 2007; 110: 485-489*)

Leczenie chorych z ET w ciąży

- **IFN α – lek z wyboru**
- **ASA u wszystkich kobiet w ciąży: 75 mg przez okres ciąży, i na 2 tyg przed porodem zamienić na HDCz, którą utrzymywać do 6 tygodni po porodzie**
- **HDCz: przez całą ciążę jeśli matka lub płód mają duże ryzyko powikłań zakrzepowych; po porodzie do 6 tygodni**
- **Laktacja: HDCz – bezpieczna (deltaparyna 5000 U lub enoksaparyna 40 mg/d); warfaryna – dziecko powinno otrzymywać wit. K;
IFN – raczej nie, przechodzi do mleka i może drażnić przewód pokarmowy dziecka**



Model krzepnięcia krwi

(LR. Lèpori: Hemofilia PZWL, Warszawa 2011)