

*Πανελλήνιο Συνέδριο  
31<sup>ο</sup> Έτος Ημέρες Παθολογίας 2023 «Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία», 30 Μαρτίου έως 01 Απριλίου 2023  
Διασταύρωση Αιματολογίας και Παθολογίας*

# **ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ**



Σταμάτης Καρακατσάνης, MD, MSc, PhD

Αιματολόγος

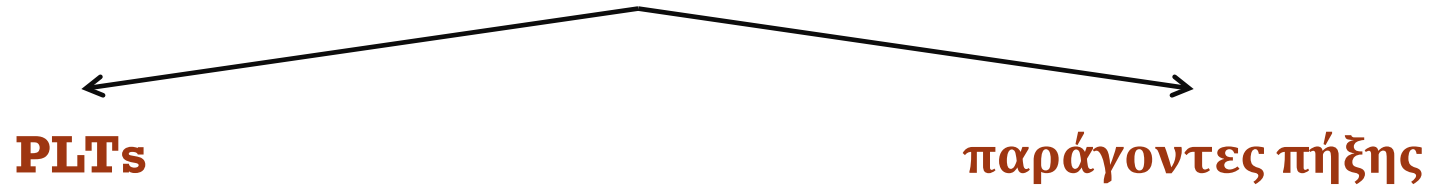
Επικ. Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

# ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ

- εισαγωγικά στοιχεία
- διαφορική διάγνωση ( $\delta/\delta$ )
- συμπεράσματα

# ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ



- ποσοτικές (π.χ., θρομβοπενία, θρομβοκυττάρωση)
- ποιοτικές [π.χ., θρομβασθένειες, φάρμακα, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA)]

- ποσοτικές (π.χ., συγγενής έλλειψη, υποθρεψία, φάρμακα)
- ποιοτικές (π.χ., συγγενής θρομβοφιλία, ανάπτυξη αναστολέων, παραπρωτεϊναιμία)

# ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ

- αιμορραγία → αιμοδυναμική επιβάρυνση, ιστική υποξία, δυσλειτουργία οργάνων, ανάγκη για μεταγγίσεις
- νεφρική ανεπάρκεια
- ALI/ARDS
- σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

**Table 5—Association Between TCP and Mortality**

Study/Year	Mortality	Multivariate Analysis
Martin <sup>20</sup> /2009	Hospital	OR, 2.12 (95% CI, 1.43-3.13)
Brogly et al <sup>15</sup> /2007	ICU	For platelet count < 150, NS in multivariable model; for platelet < 50, OR, 4.4 (95% CI, 2.0-9.5)
Vanderschueren et al <sup>5</sup> /2000	ICU	OR, 4.2 (95% CI, 1.8-10.2)
	Hospital	OR, 2.2 (95% CI, 1.1-4.4)
Vandijck et al <sup>21</sup> /2010	ICU	OR, 3.10 (95% CI, 1.12-8.61)
Strauss et al <sup>3</sup> /2002	ICU	NS in multivariable model
Cherif et al <sup>28</sup> /2007	ICU	NS in multivariable model
Caruso et al <sup>22</sup> /2010	Hospital	OR, 26.2 (95% CI, 2.6-267.9)
Stephan et al <sup>7</sup> /1999	Hospital	OR, 2.7 (95% CI, 1.02-7.10) controls subjects were matched for age, APACHE II, diagnosis, and length of ICU stay

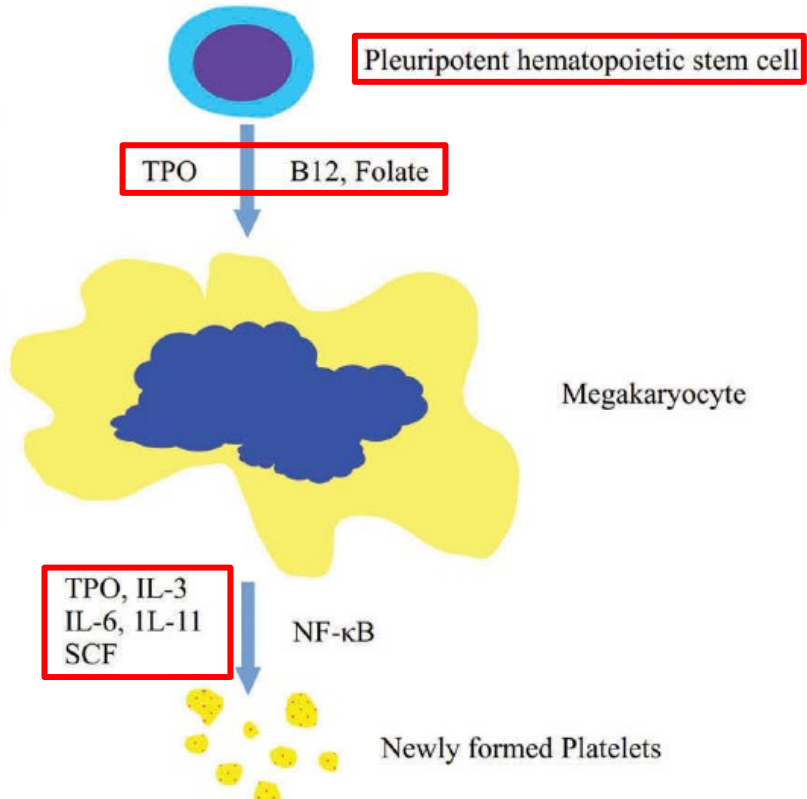
# COVID-19 ΛΟΙΜΩΣΗ

Table 2 Biomarker abnormalities associated with severe disease

Hematologic biomarkers	Lymphopenia (decreased T cell and B cell count) Thrombocytopenia Neutrophilia
Coagulation biomarkers	Elevated prothrombin time and activated plasma thromboplastin time Elevated D-dimer Elevated fibrinogen (decreased in acute DIC)
Inflammatory biomarkers	Elevated erythrocyte sedimentation rate Elevated C-reactive protein Elevated serum ferritin Elevated cytokines (IL-2, IL-8, IL-8, and IL-10)
Biochemical biomarkers	Elevated cardiac enzymes (troponins, creatine kinase) Elevated liver enzymes (aspartate and alanine aminotransferases, total bilirubin) Elevated serum blood urea nitrogen and creatinine

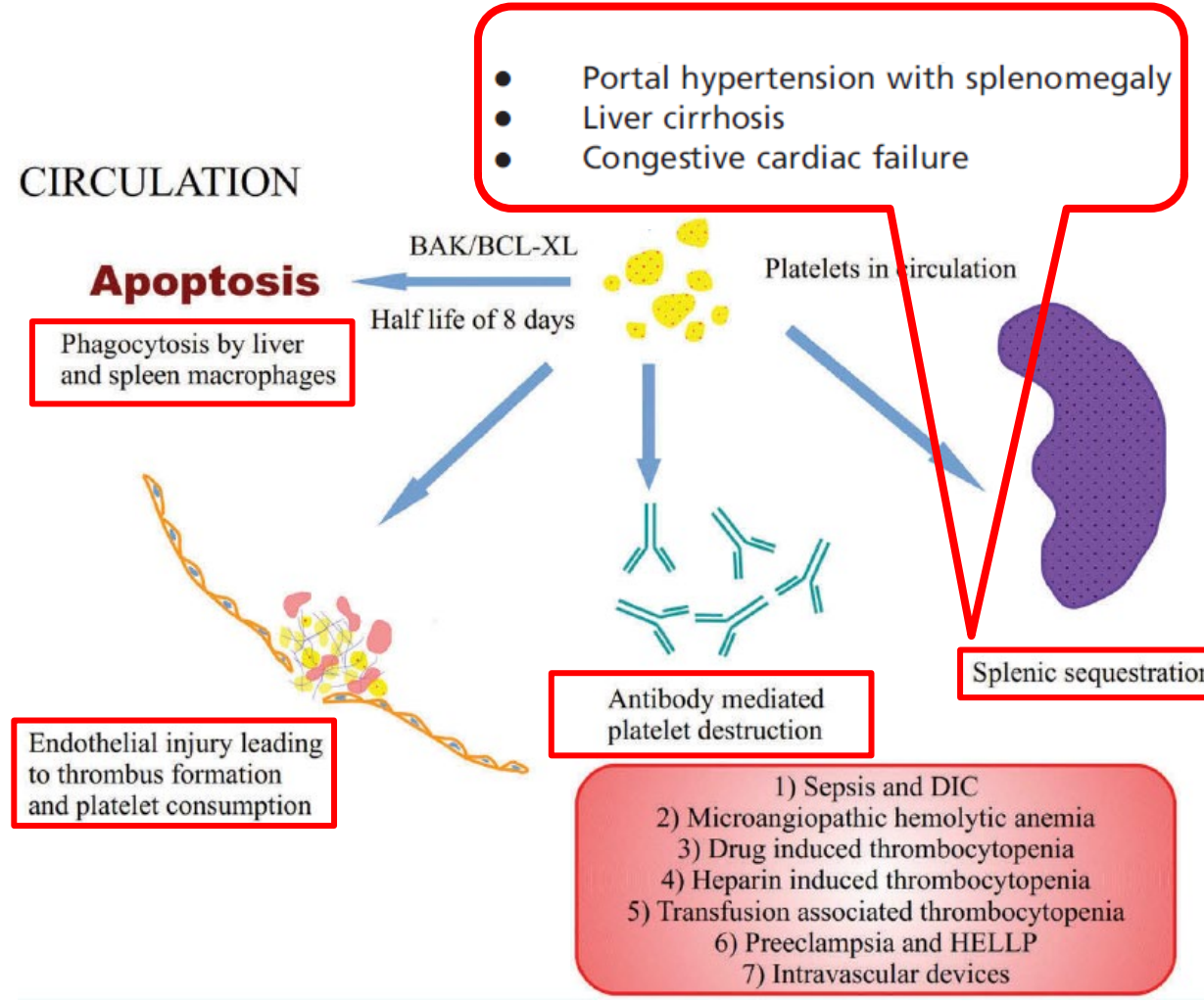
# ΑΙΤΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ

- 1) Myelosuppression (e.g. MDS)
- 2) Alcohol
- 3) Chemotherapy and other drugs
- 4) Vitamin B12 or folate deficiency
- 5) Myelofibrosis
- 6) Leukemia, lymphoma and other cancerous infiltration
- 7) Infections
- 8) Liver disease
- 9) Autoimmune processes



BONE MARROW

## CIRCULATION

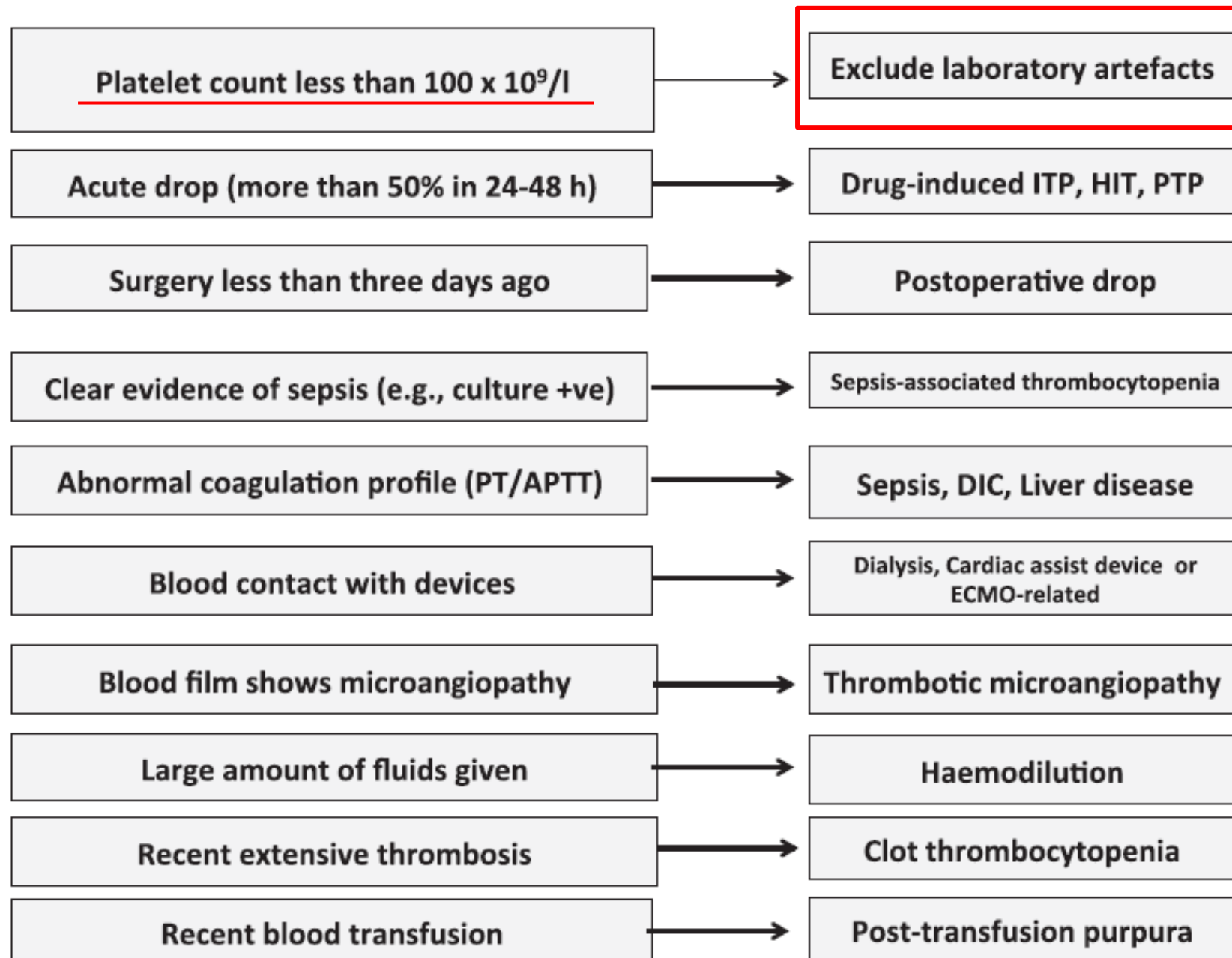


Retter A, et al. Anaesthesia. 2015;70 Suppl 1:121-7, e40-1.  
 Ali N, et al. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2017;7:157-67.

Table 1. Clinical scenarios and most common causes of thrombocytopenia

Outpatient	vs	Inpatient		
		Multisystem illness/ICU	Cardiac patient	Pregnancy/postpartum
ITP		Infections	HIT	GT
DITP		TTP/HUS	Cardiac bypass	ITP
Infections		DITP	GP1Ib/IIIa inhibitors	HELLP syndrome
HIV		DIC	Other DITP	Preeclampsia
Hepatitis C virus		Liver disease	Dilutional	Abruptio placentae
<i>Helicobacter pylori</i>		HIT		TTP/HUS
CMV		MAS		
Other recent viral infections		BM disorders		
Connective tissue disorders		CIT		
Systemic lupus erythematosus				
Rheumatoid arthritis				
Antiphospholipid syndrome				
Vaccinations				
Myelodysplastic syndromes				
Congenital thrombocytopenia				
Common variable immunodeficiency				

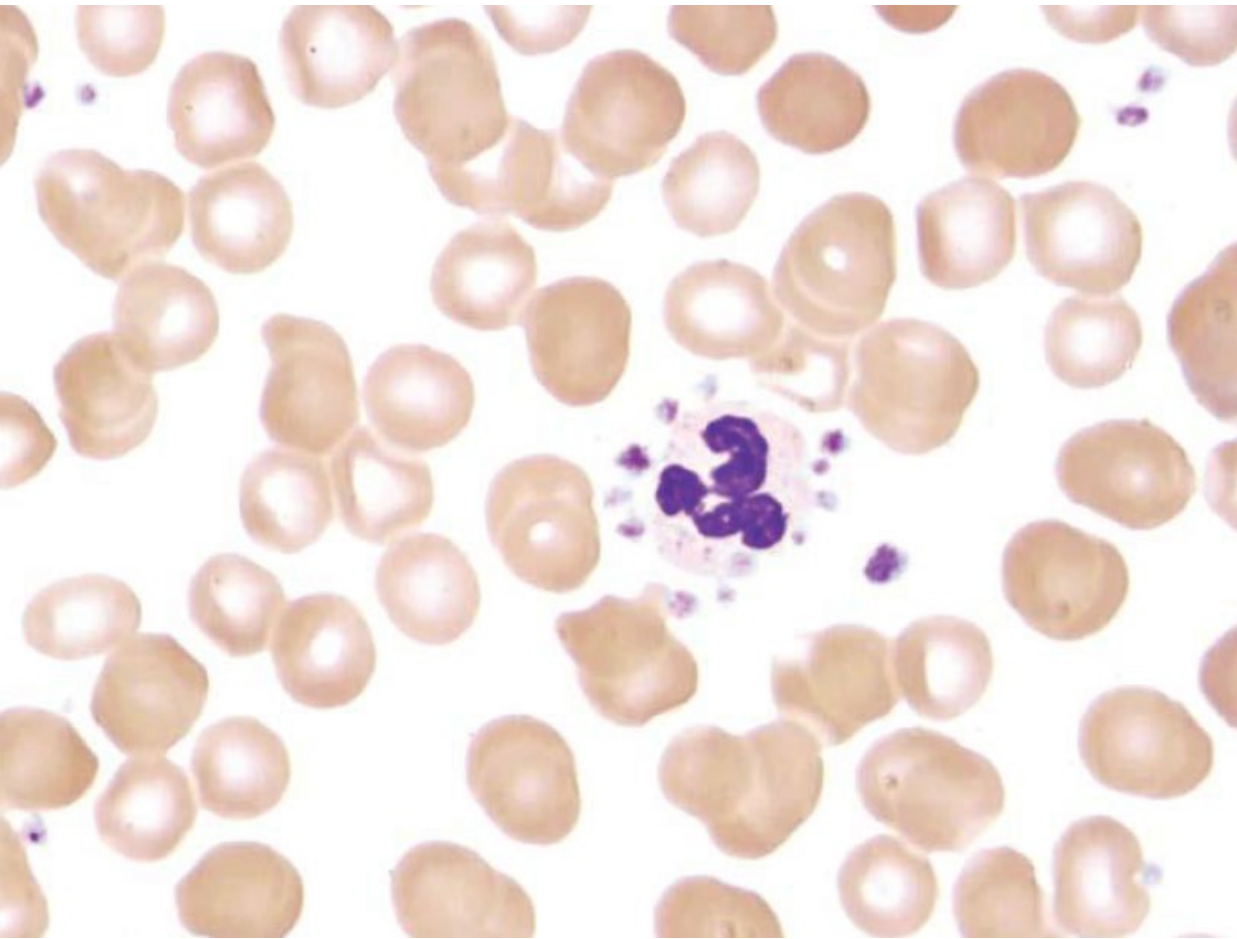




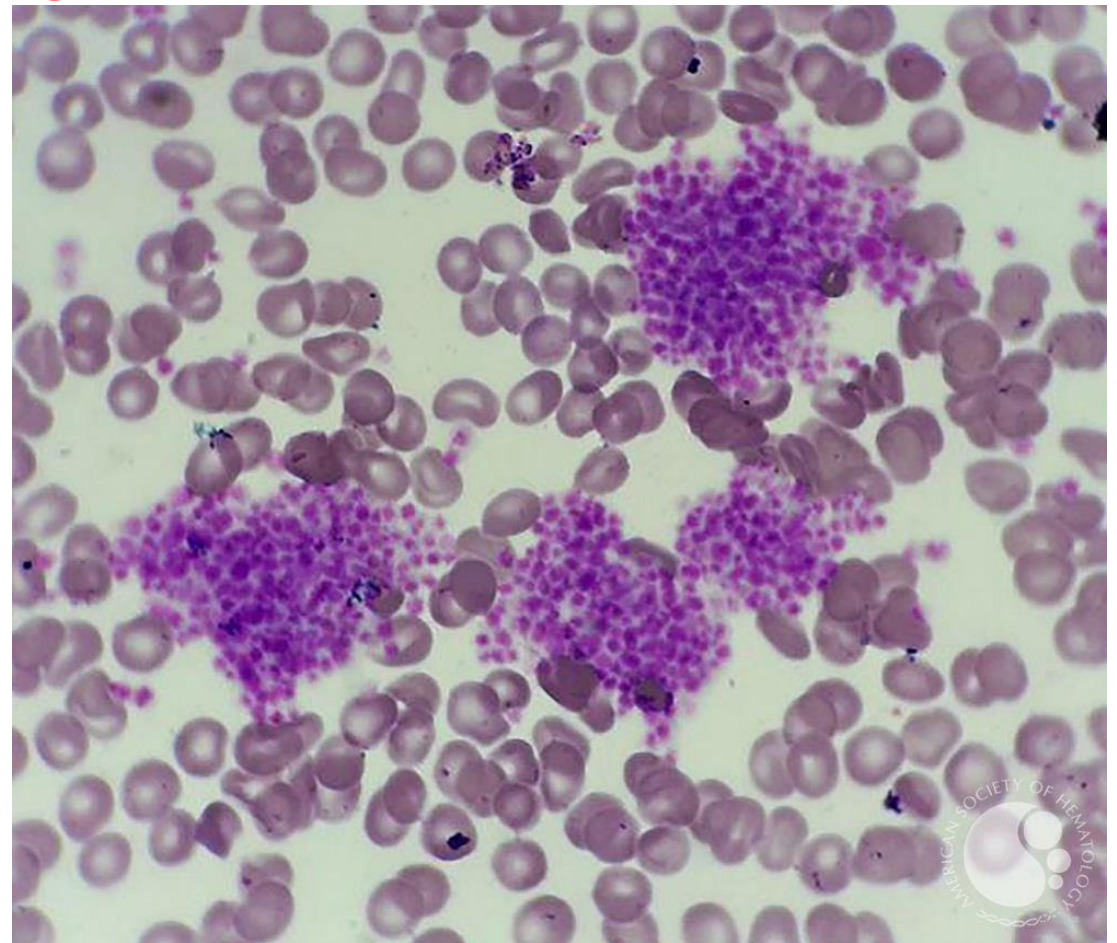
# ΨΕΥΔΟΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

① → θρόμβος σε φουαλίδιο λόγω τεχνικής αιμοληψίας

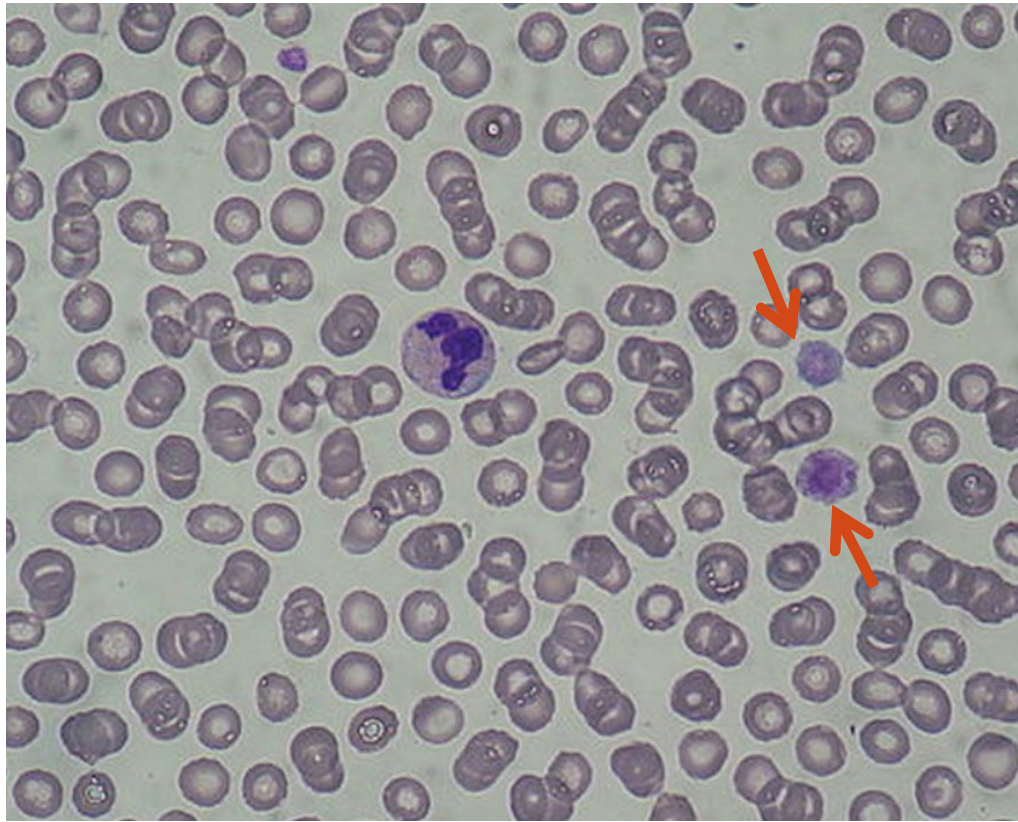
②



③

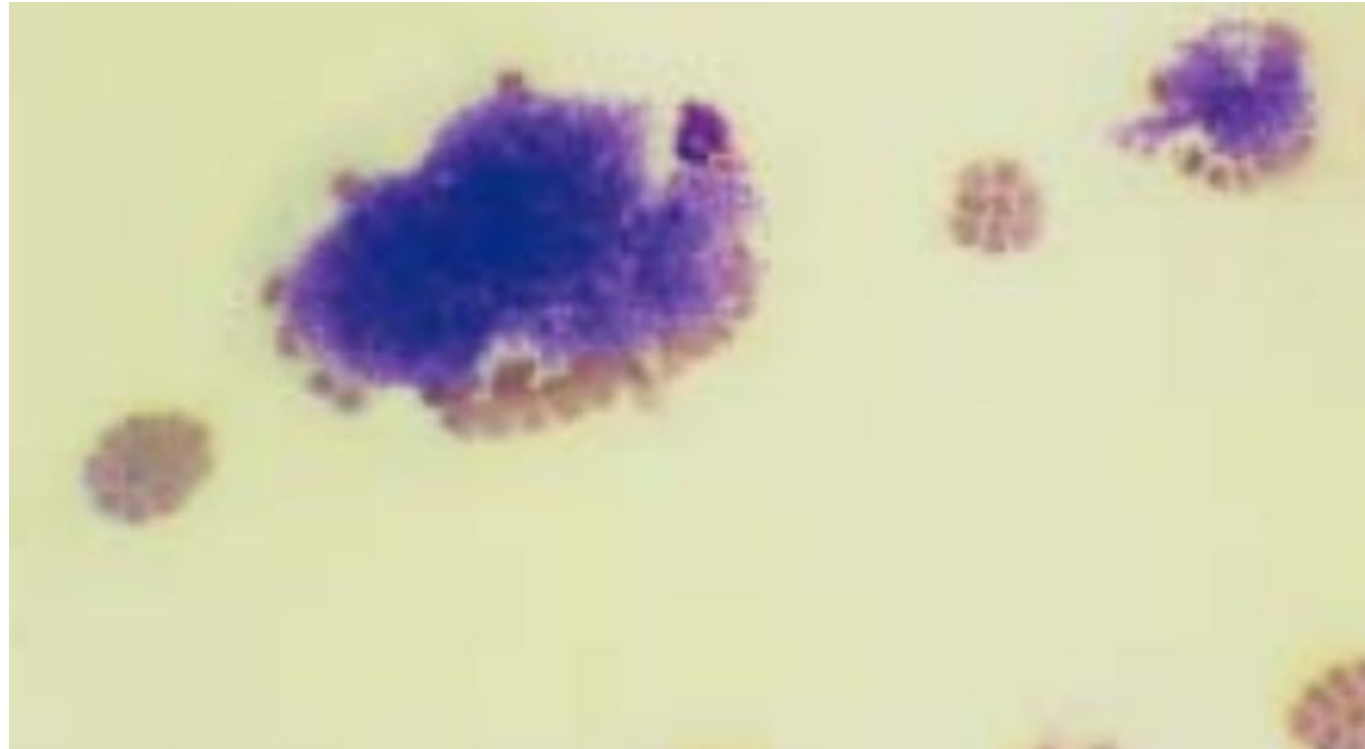


4



γιγάντια PLTs

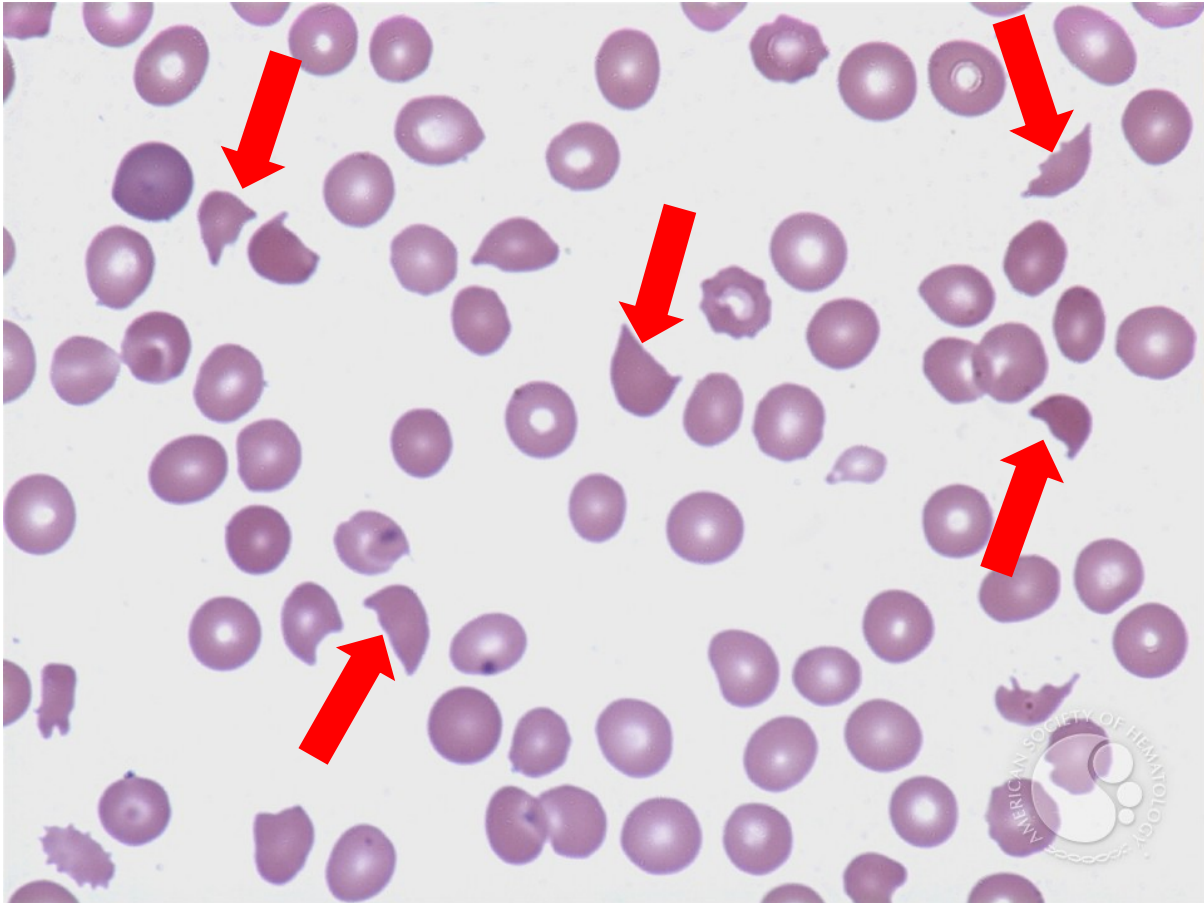
5



παρουσία ψυχροσυγκολλητινών

# ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ

In thrombocytopenia due to peripheral destruction, large platelets or giant platelets are often seen in addition to platelets of normal size. When thrombocytopenia is due to reduced platelet production (eg, after chemotherapy), platelets are of normal size.



θραύσματα RBCs



εμπύρηνα RBCs

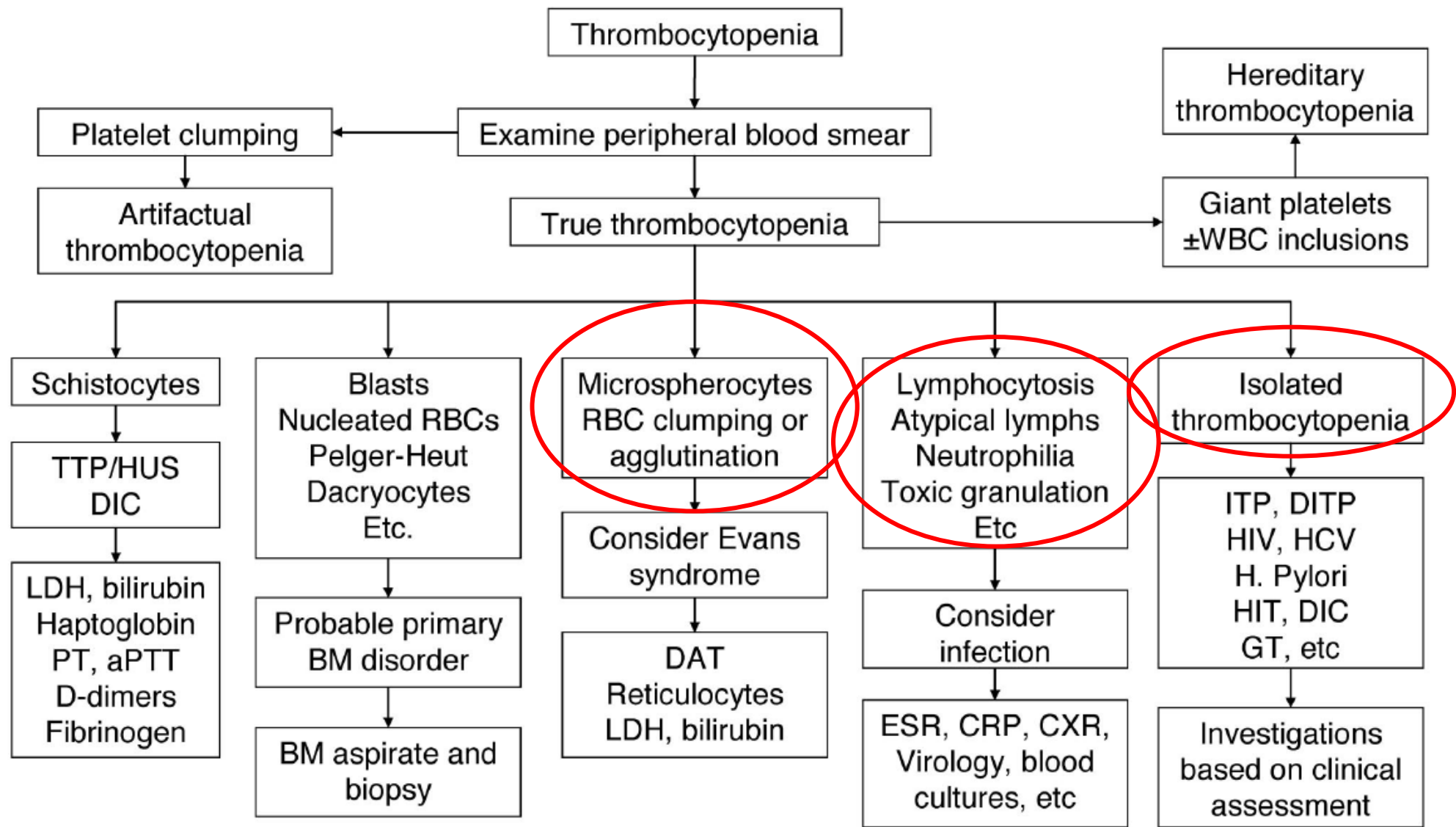
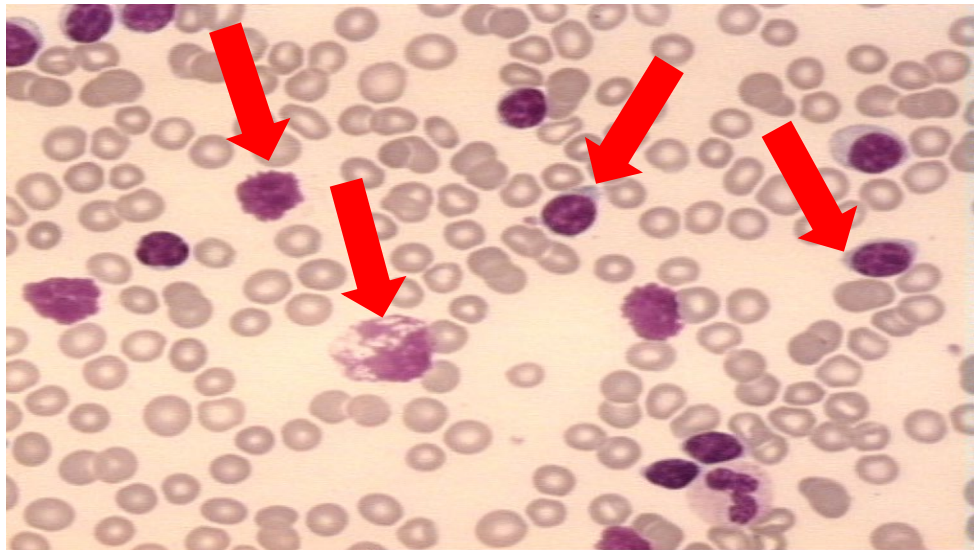
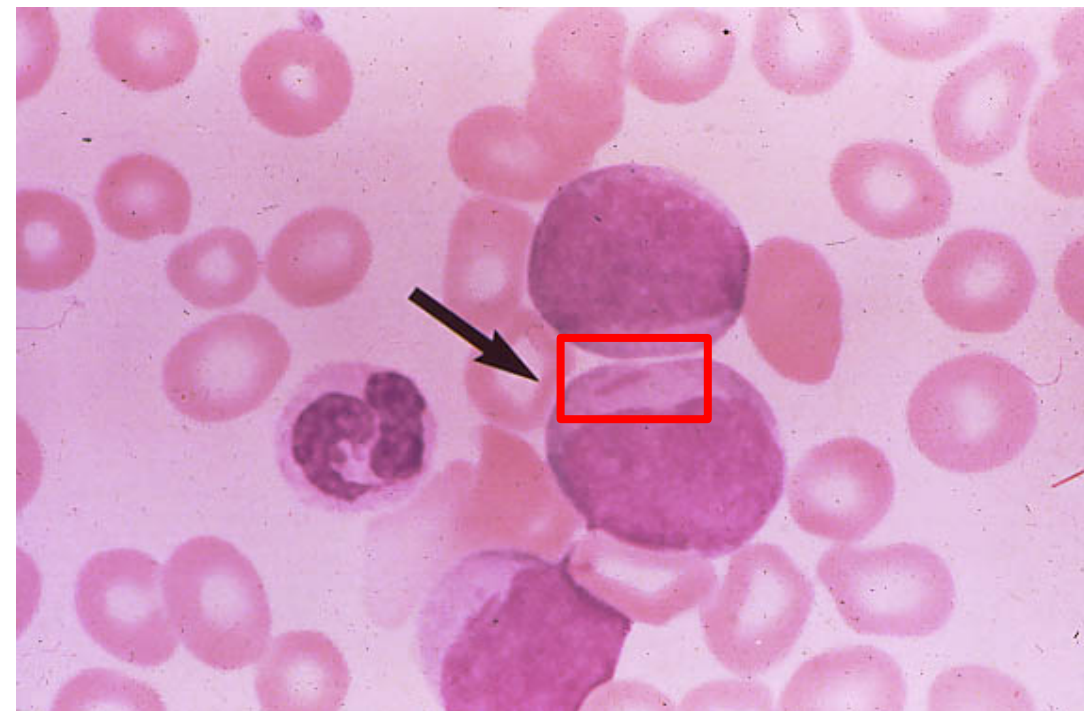


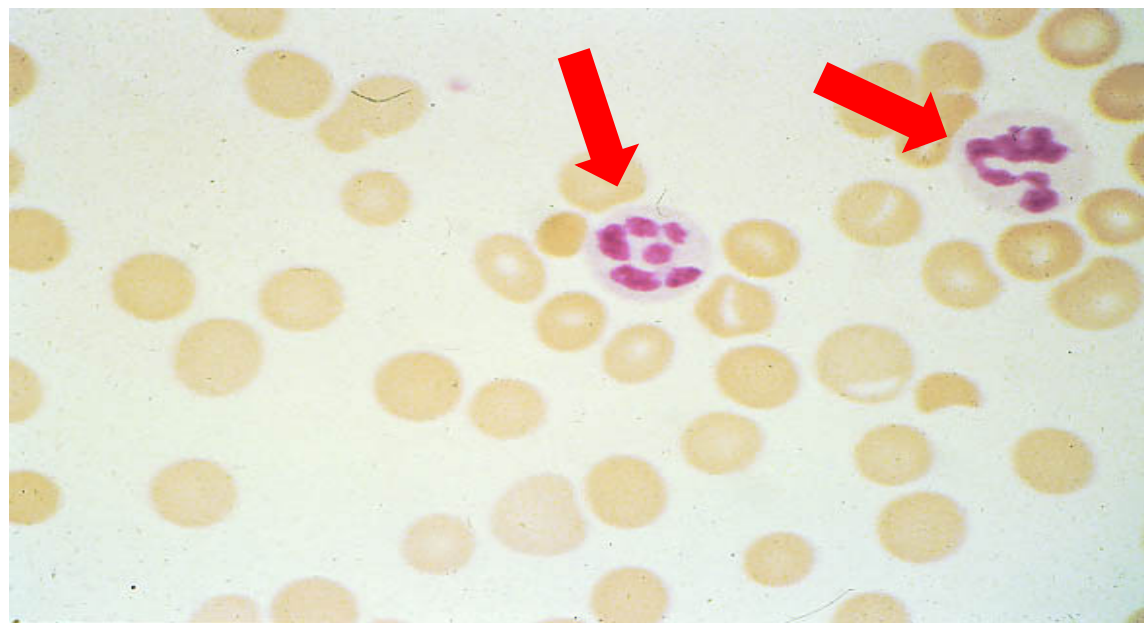
Figure 1. Algorithm for workup of thrombocytopenia based on observation of the peripheral blood film. TTP/HUS indicates thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome.



χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία



οξεία μυελογενής λευχαιμία

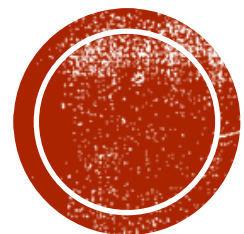


έλλειψη vitB12

# ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ ΠΡΟΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

- εμφανίζεται για πρώτη φορά ή καθ' υποτροπήν? • προηγούμενες γενικές αίματος???
- είναι οι άλλες αιμοποιητικές σειρές φυσιολογικές?
- ποια είναι τα αποτελέσματα του ελέγχου πήκτικότητας?





**ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΣΕ  
ΠΕΡΙΠΑΤΗΤΙΚΟΥΣ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Table 1. Clinical scenarios and most common causes of thrombocytopenia

Outpatient	Inpatient		
	Multisystem illness/ICU	Cardiac patient	Pregnancy/postpartum
ITP	Infections	HIT	GT
DITP	TTP/HUS	Cardiac bypass	ITP
Infections	DITP	GP1Ib/IIIa inhibitors	HELLP syndrome
HIV	DIC	Other DITP	Preeclampsia
Hepatitis C virus	Liver disease	Dilutional	Abruptio placentae
<i>Helicobacter pylori</i>	HIT		TTP/HUS
CMV	MAS		
Other recent viral infections	BM disorders		
Connective tissue disorders	CIT		
Systemic lupus erythematosus			
Rheumatoid arthritis			
Antiphospholipid syndrome			
Vaccinations			
Myelodysplastic syndromes			
Congenital thrombocytopenia			
Common variable immunodeficiency			

## Outpatient

**ITP**

DITP/ αντινεοπλασματική αγωγή

## Infections

HIV

Hepatitis C virus

*Helicobacter pylori*

CMV

Other recent viral infections

## Connective tissue disorders

Systemic lupus erythematosus

Rheumatoid arthritis

Antiphospholipid syndrome (APS)

Vaccinations / **VITT**

Myelodysplastic syndromes / άλλα διηθητικά

Congenital thrombocytopenia νοσήματα

Common variable immunodeficiency

Κίρρωση ήπατος, άλλα αίτια πυλαίας  
υπέρτασης  
Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA)

# ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ (ITP)

**Table 3. Recommendations for the diagnosis of ITP in children and adults**

Basic evaluation in all patients	Tests of potential utility in the management of an ITP patient	Tests of unproven or uncertain benefit*
Patient history	Glycoprotein-specific antibody (can be used in difficult cases, has poor sensitivity, and is not a primary diagnostic test)	TPO level
Family history	Anti-phospholipid antibodies (including anti-cardiolipin and lupus anticoagulant) if there are clinical features of antiphospholipid syndrome	Reticulated platelets/immature platelet fraction
Physical examination	Anti-thyroid antibodies and thyroid function	
CBC and reticulocyte count	Pregnancy test in women of childbearing potential	Bleeding time
Peripheral blood film	Antinuclear antibodies	Serum complement
Quantitative Ig level measurement†	Viral PCR for EBV, CMV, and parvovirus	
Blood group (Rh)	Bone marrow examination (in selected patients; refer to text)	
HIV‡	Direct antiglobulin test	
HCV‡	<i>H pylori</i> ‡	
HBV		

CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; PCR, polymerase chain reaction; PTT, partial thromboplastin time; Rh, rhesus; TPO, thrombopoietin.

\*These tests have no proven role in the differential diagnosis of ITP from other thrombocytopenias and do not guide patient management.

†Quantitative Ig level measurement should be considered in children with ITP and is recommended in children with persistent or chronic ITP as part of the reassessment evaluation.

‡Recommended by the majority of the panel for adult patients in the appropriate geographic setting.

# ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

- **ιστορικό, κλινική εξέταση**
- **γενική αίματος**
  - θρομβοπενία, λοιπές αιμοποιητικές σειρές φυσιολογικές
  - σε περίπτωση αναιμίας, αυτή είναι ανάλογη με τον βαθμό και την διάρκεια της αιμορραγίας (σιδηροπενική)
- **εκτίμηση του περιφερικού επιχρίσματος**
  - συνήθως PLTs αυξημένου μεγέθους, χωρίς άλλα ευρήματα

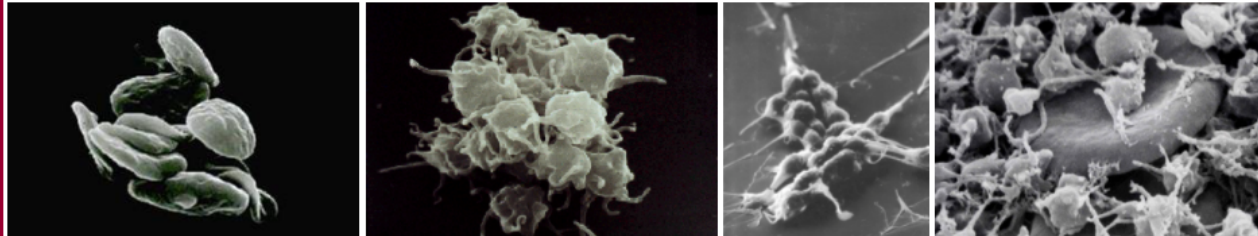
**Bone marrow examination.** Bone marrow examination may be informative in patients with systemic symptoms, abnormal signs, or with suspicion of a different diagnosis. Bone marrow examination can be performed during consideration of splenectomy or before starting a new treatment.<sup>15-18</sup> If performed, the bone marrow examination should include an aspirate, a biopsy, flow cytometry, and cytogenetic analysis (evidence level IIb-IV) to help to distinguish ITP from lymphoproliferative disorders, myelodysplastic syndrome, or primary bone marrow disorders.<sup>19</sup> In elderly patients

# ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΩΜΕΝΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ (DITP)

σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς τα πιο συχνά  
ενοχοποιούμενα φάρμακα είναι τα αντιβιοτικά

- χαρακτηρίζεται από **σοβαρού βαθμού θρομβοπενία (<50.000/ $\mu$ lt)** και ίσως συνοδεύεται και από σοβαρού βαθμού αιμορραγικές εκδηλώσεις
- ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση λόγω φαρμακοεπαγόμενων αντισωμάτων (**antibodies, Abs**) κατά των **PLTs** που προκαλούν ταχεία απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία
- από το ιστορικό του ασθενή θα πρέπει να γνωρίζουμε και τα μη συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα αλλά και άλλες ουσίες που μπορεί να έχει καταναλώσει ο ασθενής
- συνήθως η θρομβοπενία εμφανίζεται **5-10 ημέρες (ή 1-2 εβδομάδες)** μετά την έκθεση στο υπόλογο φάρμακο και **υποχωρεί με την απόσυρση του ενοχοποιούμενου φαρμάκου**, ωστόσο σε περιπτώσεις σοβαρού βαθμού DITP μπορεί να απαιτηθεί χορήγηση ενδοφλέβιας γ σφαιρίνης (**intravenous immunoglobulin, IVIG**)

## Platelets on the Web



- [Home](#)
- [Platelets](#)
- [Thrombocytopenia](#)
- [ITP](#)
- [DITP](#)
- [Pregnancy](#)
- [Thrombotic Microangiopathy](#)
- [ITP](#)
- [DITMA](#)
- [HUS](#)
- [Complement-mediated TMA](#)

### Drug-Induced Thrombocytopenia

DITP refers to acute, immune-mediated thrombocytopenia. DITP should be suspected when a patient, child or adult, has sudden, severe thrombocytopenia. DITP is even more strongly suspected when a patient has repeated episodes of sudden, severe thrombocytopenia. This clinical course is not consistent with a diagnosis of ITP. Drugs and other substances that cause thrombocytopenia by marrow suppression are not included in these databases. All substances that can cause immune-mediated thrombocytopenia are now included together with approved drugs in the databases of single and group patient reports. These include foods, beverages, herbal remedies, and other substances.

- [Database of Individual Patient Reports through 2018](#)
- [Database of Group Patient Reports through 2018](#)

*These data are derived from the systematic review listed first in the publication list. Systematic reviews of all published case reports describing drug-induced thrombocytopenia are conducted every two years to update these databases. Our next update will be 2016.*

# ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Ca

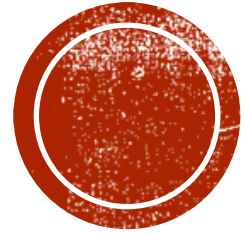
**Table 3.** Causes of thrombocytopenia in cancer

Direct effect of cancer	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bone marrow infiltration leading to myelophthisis</li><li>• Splenic infiltration leading to hypersplenism</li></ul>
Antineoplastic treatments and other medications	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cytotoxic chemotherapy</li><li>• Targeted therapy</li><li>• Radiation therapy</li><li>• Antibiotics</li></ul>
Microangiopathic disorders	<ul style="list-style-type: none"><li>• DIC</li><li>• Thrombotic microangiopathy</li></ul>
Immune-mediated disorders	<ul style="list-style-type: none"><li>• HIT</li><li>• ITP</li></ul>
Systemic or other factors	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infection or sepsis</li><li>• Liver disease</li><li>• Thrombosis</li><li>• Critical illness</li></ul>



**Table 1. Causes of thrombocytopenia in patients with cancer from a modern cohort**

Cause	% of patients
Chemotherapy	78.6
Multiple causes	9.3
Infection	7.9
Myelophthisis	2.9
Graft-vs-host disease	0.7
Liver disease	0.7



**ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΣΕ  
ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ  
Ή/ΚΑΙ ΣΕ ΒΑΡΙΑ  
ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Table 1. Clinical scenarios and most common causes of thrombocytopenia

Outpatient	Inpatient		
	Multisystem illness/ICU	Cardiac patient	Pregnancy/postpartum
ITP DITP Infections HIV Hepatitis C virus <i>Helicobacter pylori</i> CMV Other recent viral infections Connective tissue disorders Systemic lupus erythematosus Rheumatoid arthritis Antiphospholipid syndrome Vaccinations Myelodysplastic syndromes Congenital thrombocytopenia Common variable immunodeficiency	Infections TTP/HUS DITP DIC Liver disease HIT MAS BM disorders CIT	HIT Cardiac bypass GPIIb/IIIa inhibitors Other DITP Dilutional	GT ITP HELLP syndrome Preeclampsia Abruptio placentae TTP/HUS

# Multisystem illness/ICU

Infections

TTP/HUS

DITP

DIC

Liver disease / κατάχρηση αιθ. αλκοόλης

HIT

MAS / άλλες κατηγορίες HLH

BM disorders

CIT / άλλα φάρμακα

θρομβοπενία μετά από μετάγγιση (PTP)

Εκτεταμένη θρόμβωση

ITP

Εξ αραιώσεως, μετεγχειρητικά

# ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

①

Exclude thrombocytopenic emergencies

- Drug-induced immune thrombocytopenia (DITP)
- Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)
- Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)
- Disseminated intravascular coagulation (DIC)
- Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome (CAPS)
- Primary immune thrombocytopenia (ITP) with bleeding
- Posttransfusion purpura (PTP)

# ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

- COVID-19 λοίμωξη, VITP
- μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα / JAK2 V617F(+)
- παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH)
- APS
- ITP (σπάνια)

# ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΗΠΑΡΙΝΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ (HIT)

*σύσταση για γεν. αίματος κάθε 2-3 ημέρες σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη για >4 ημέρες και μέχρι την διακοπή της*

- δυσνητικά θανατηφόρο κλινικό σύνδρομο
- χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση θρομβοπενίας ή θρομβώσεων (40-50% των ασθενών) σε ασθενείς που λαμβάνουν κλασική ηπαρίνη (μεγαλύτερος κίνδυνος, όπως και οι θεραπευτικές δόσεις) ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB)

**Table 11-4** Incidence of HIT according to patient population and type of heparin exposure

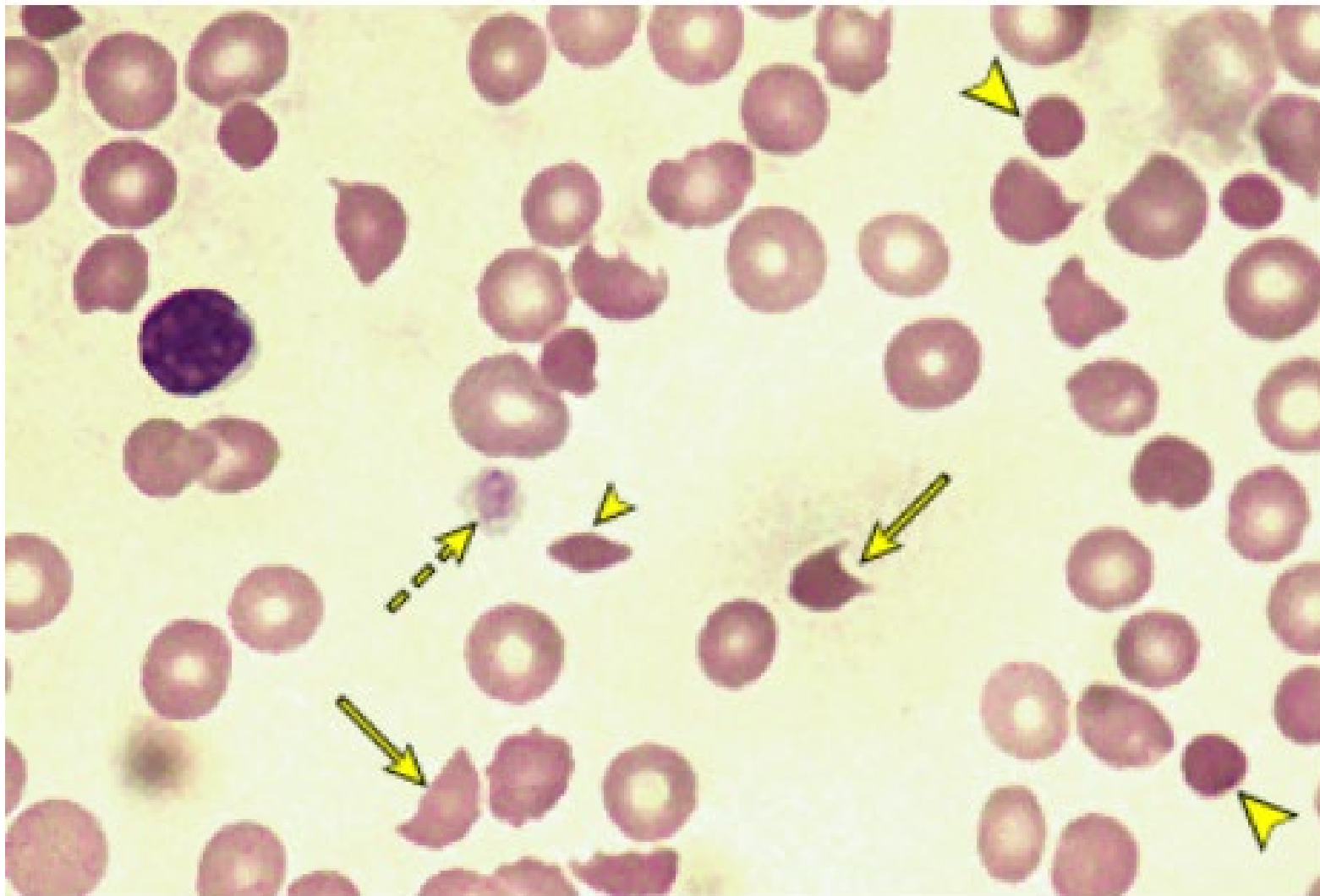
Patient population (minimum 4 days' exposure)	Incidence of HIT (%)
<b>Postoperative patients</b>	
Heparin, prophylactic dose	1–5
Heparin, therapeutic dose	1–5
Heparin, flushes	0.1–1.0
LMWH, prophylactic or therapeutic dose	0.1–1.0
<b>Cardiac surgery patients</b>	
	1–3
<b>Medical</b>	
Patients with cancer	
Heparin, prophylactic or therapeutic dose	1.0
LMWH, prophylactic or therapeutic dose	0.1–1.0
	0.6
<b>Intensive care patients</b>	
	0.4
Heparin, flushes	<0.1
<b>Obstetric patients</b>	
	<0.1

# TTP ΚΑΙ HUS

αιμόλυση με παρουσία  
σχιστοκυττάρων  
(θραύσματα RBCs)

- Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες που εκδηλώνονται με μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (MicroAngiopathic Hemolytic Anemia, MAHA) και θρομβοπενία, με φυσιολογικό έλεγχο πήξης και αρνητική άμεση **Coombs (Direct Antiglobulin Test, DAT)**

# ΣΧΙΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ





# ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

**Table 11-5** Classification scheme for thrombotic microangiopathies

Disorders in which etiology is established
ADAMTS13 abnormalities
ADAMTS13 deficiency secondary to mutations
Antibodies against ADAMTS13
Disorders of complement regulation
Genetic disorders of complement regulation
Acquired disorders of complement regulation (eg, factor H antibody)
Infection induced
Shiga toxin—and verotoxin (Shiga-like toxin)—producing bacteria
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Defective cobalamin metabolism
Quinine induced
Disorders in which etiology is not well understood
HIV
Malignancy
Drugs
Pregnancy
Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

αλλά και:

- κακοήθης υπέρταση
- αγγειίτιδα
- νεφρική κρίση σκληροδέρματος
- DIC

Thachil J, et al. Br J Haematol. 2017;177:27-38.

Lambert M, et al. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program, 7<sup>th</sup> Edition. 2019.

# TTP: PLASMIC SCORE

- Platelet count <30,000/microL [ $<30 \times 10^9/L$ ]
- One or more indicators of hemolysis:
  - Reticulocyte count (percentage) >2.5%; or
  - Haptoglobin undetectable; or
  - Indirect bilirubin >2.0 mg/dL [ $>34 \text{ mcmol/L}$ ]
- No active cancer in the preceding year
- No history of solid organ or hematopoietic stem cell transplant
- Mean corpuscular volume (MCV) <90 femtoliters
- International normalized ratio (INR) <1.5
- Creatinine <2.0 mg/dL [ $<177 \text{ mcmol/L}$ ]

PLASMIC score (points)	Risk of severe ADAMTS13 deficiency
0 to 4	Low risk
5	Intermediate risk
6 to 7	High risk

# TTP: FRENCH SCORE

TABLE 1 PLASMIC score or French score predicts the likelihood of severe ADAMTS13 deficiency in a suspected TTP

Parameters	French Score	PLASMIC Score
Platelet count	<30 × 10 <sup>9</sup> /L (+1)	<30 × 10 <sup>9</sup> /L (+1)
Serum creatinine level	<2.26 mg/dL (+1)	<2.0 mg/dL (+1)
Hemolysis		
Indirect bilirubin >2 mg/dL or reticulocyte count >2.5% or undetectable haptoglobin	a	+1
No active cancer in previous year	a	+1
No history of solid organ or SCT	a	+1
INR < 1.5	a	+1
MCV < 90 fL	NA	+1
Likelihood of severe deficiency of ADAMTS13 activity (<10%)	0: 2%	0-4: 0%-4%
	1: 70%	5: 5%-24%
	2: 94%	6-7: 62%-82%

**Table 6** Suggested management of adult patients with TMA (thrombocytopenia and schistocytosis) based on risk stratification

PLASMIC score	Probability of TTP <sup>a</sup>	Management
<5	Low: <5%	Close observation Consider alternative diagnoses Send ADAMTS13 testing if no alternative cause identified
5	Intermediate: 5–25%	Send ADAMTS13 testing Obtain expert consultation Consider plasma infusion TPE if no other cause identified
>5	High: 60–80%	Send ADAMTS13 testing Obtain expert consultation Immediate TPE if high clinical suspicion for TTP

**Table 3—Risk Factors for the Development of TCP (σε ασθενείς σε βαριά κλινική κατάσταση)**

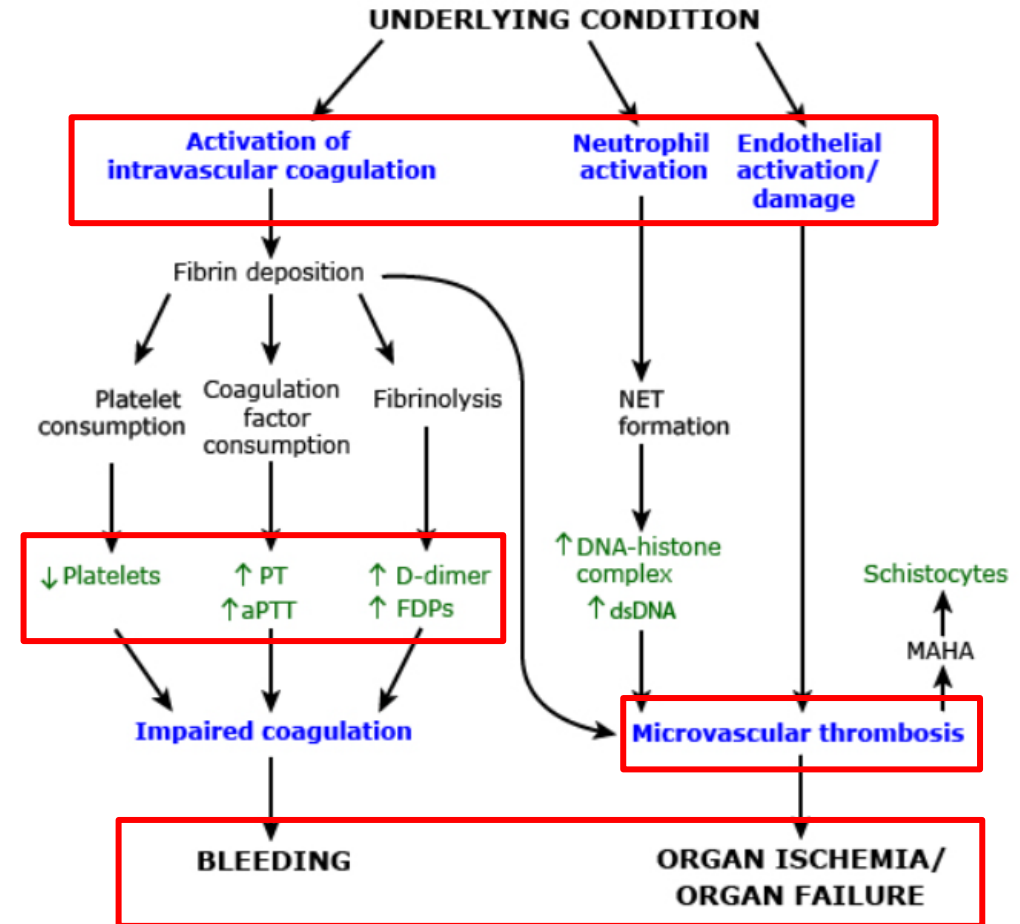
Study/Year	Significant Risk Factors on Multivariate Analysis
Shalansky et al <sup>16</sup> /2002	Fresh-frozen plasma transfusion (OR, 20.0; 95% CI, 2.0-199.3); sepsis (OR, 15.1; 95% CI, 3.1-74.4); musculoskeletal diagnosis (including trauma) (OR, 9.5; 95% CI, 2.6-34.6); pulmonary artery catheter (OR, 8.4; 95% CI, 3.9-17.9); gastrointestinal diagnosis (OR, 4.1; 95% CI, 1.1-16.0)
Crowther et al <sup>2</sup> /2005	Nonsteroidal antiinflammatory drugs (HR, 2.8; 95% CI, 1.3-6.0); dialysis (HR, 3.1; 95% CI, 1.2-7.8)
Cawley et al <sup>26</sup> /1999	Arterial or central venous catheter ( $P = .0003$ , multiple $r = 0.2580$ )
Baughman et al <sup>19</sup> /1993	Sepsis ( $P < .0001$ ); chemotherapy ( $P < .0001$ ); elevated serum creatinine ( $P < .002$ ); elevated serum bilirubin ( $P < .05$ )
Ben Hamida et al <sup>17</sup> /2003	Dialysis (HR, 2.3; 95% CI, 1.10-4.80); low preoperative platelet count (HR, 1.06; 95% CI, 1.01-1.12); sepsis (HR, 34.8; 95% CI, 1.47-153.4)
Strauss et al <sup>3</sup> /2002	Disseminated intravascular coagulation (OR, 14.94; 95% CI, 3.92-57.00); C-reactive protein level on admission (OR, 5.17; 95% CI, 1.42-18.85); higher initial SOFA score (OR, 1.20; 95% CI, 1.02-1.40)
Vonderheide et al <sup>24</sup> /1998	Shock (OR, 11; 95% CI, 2-64); intraaortic balloon pump (OR, 7.2; 95% CI, 1.4-40)
Sharma et al <sup>8</sup> /2007	SOFA score (OR, 1.46; 95% CI, 1.09-1.95); vasopressor dose (OR, 1.21; 95% CI, 0.96-1.56); Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> ratio (OR, 1.27; 95% CI, 0.97-1.59)
Hanes et al <sup>18</sup> /1997	Nonhead injury (OR, 17.95; 95% CI, 2.3-138.7); older age (OR, 7.07; 95% CI, 2.11-23.65); higher trauma score (OR, 1.36; 95% CI, 1.14-1.79)

# DIC

**Table 2** Processes that may initiate disseminated intravascular coagulation

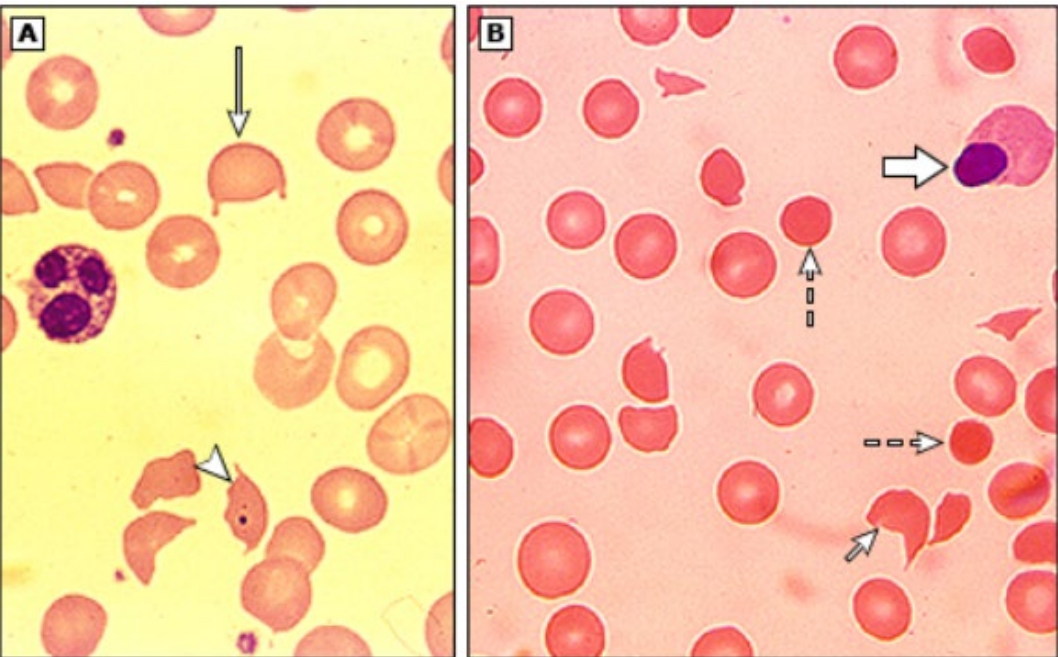
<b>Tissue damage</b>	<b>Infection</b>
Trauma	Gram-positive bacteria
Crush injuries	Gram-negative bacteria
Central nervous system injuries	Spirochetes
Heatstroke	Rickettsiae
Burns	Protozoa
Hemolytic transfusion reaction	Fungi
Acute transplant rejection	Viruses
Intravenous lines	<b>Obstetric conditions</b>
<b>Neoplasia</b>	Abruptio placentae
Solid tumors	Placenta previa, accreta, and percreta
Leukemias	Retained dead fetus syndrome
Chemotherapy	Uterine atony
<b>Miscellaneous</b>	Therapeutic abortion
Shock	Toxemia of pregnancy
Cardiac arrest	Amniotic fluid embolism
Near drowning, especially in fresh water	
Fat embolism	
Aortic aneurysm	
Giant hemangiomas	
Snake bites (certain venoms)	

## Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation



Lambert M, et al. In: Nonmalignant Hematology Expert Clinical Review: Questions and Answers. Eds. Abutalib SA, Connors JM, Ragni MV. Switzerland: Springer Nature, 2016.

UpToDate®



Parameter	Acute (decompensated) DIC
Platelet count	Reduced
Prothrombin time (PT)	Prolonged
Activated partial thromboplastin time (aPTT)	Prolonged
Thrombin time	Prolonged
Plasma fibrinogen	Reduced
Plasma factor V	Reduced
Plasma factor VIII	Reduced
Fibrin degradation products	Elevated
D-dimer	Elevated

Test	DIC	TTP
CBC and blood smear	Thrombocytopenia, MAHA	Thrombocytopenia, MAHA
PT and aPTT	Prolonged	Normal
Fibrinogen	Decreased	Normal
D-dimer	Increased	Normal
Antithrombin	Decreased	Normal
Euglobulin clot lysis time	Shortened	Normal
ADAMTS13 activity	Normal or mildly reduced <sup>¶</sup>	Severely deficient (usually <10%) <sup>Δ</sup>

## International Society of Thrombosis & Hemostasis (ISTH) DIC score

Test	0 points	1 point	2 points	3 points
INR, or, PT prolongation	INR $\leq$ 1.3 <3 seconds	INR 1.3-1.7 3-6 seconds	INR >1.7 >6 seconds	
Fibrinogen	>100 mg/dL	<100 mg/dL		
D-dimer	<400 ng/dL		400-4,000 ng/ml	>4,000 ng/ml
Platelets	>100,000/ $\mu$ L	50,000-100,000/ $\mu$ L	<50,000/ $\mu$ L	

### Interpretation of total score:

- **$\geq$ 5 points: Positive for DIC**
- **<5 points:** Negative, but patients could still have "non-overt DIC" which could evolve into frank DIC. If there is ongoing concern for DIC, coagulation labs may be repeated in 12-24 hours.



# XPONIA DIC

## Coagulation parameters in acute and chronic disseminated intravascular coagulation

Parameter	Acute (decompensated) DIC	Chronic (compensated) DIC
Platelet count	Reduced	Variable
Prothrombin time (PT)	Prolonged	Normal
Activated partial thromboplastin time (aPTT)	Prolonged	Normal
Thrombin time	Prolonged	Normal to slightly prolonged
Plasma fibrinogen	Reduced	Normal to elevated
Plasma factor V	Reduced	Normal
Plasma factor VIII	Reduced	Normal
Fibrin degradation products	Elevated	Elevated
D-dimer	Elevated	Elevated

In chronic DIC, the thrombin time is more sensitive than PT or aPTT to the effects of increased D-dimer and fibrin degradation products.

# ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

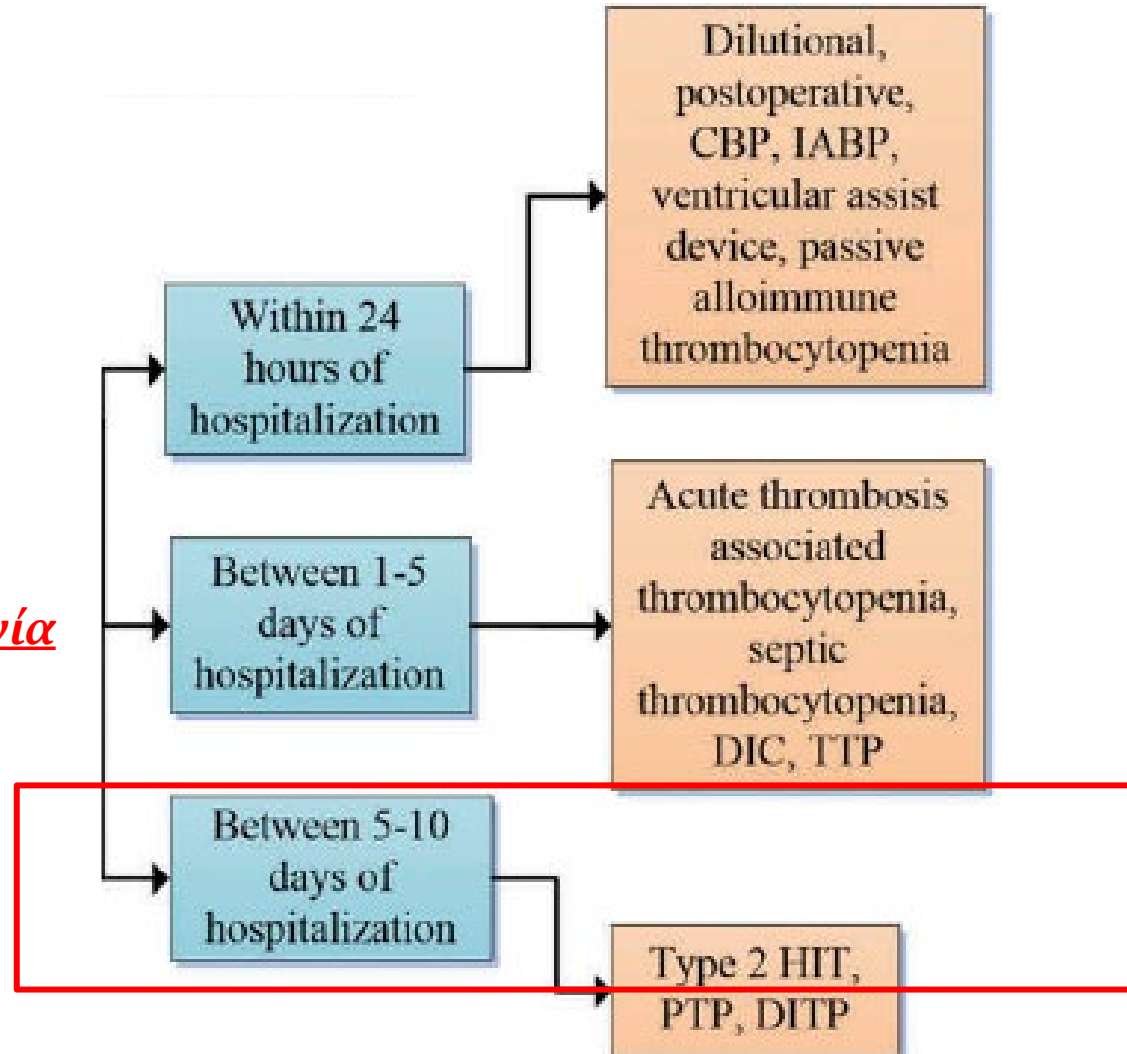
Past:

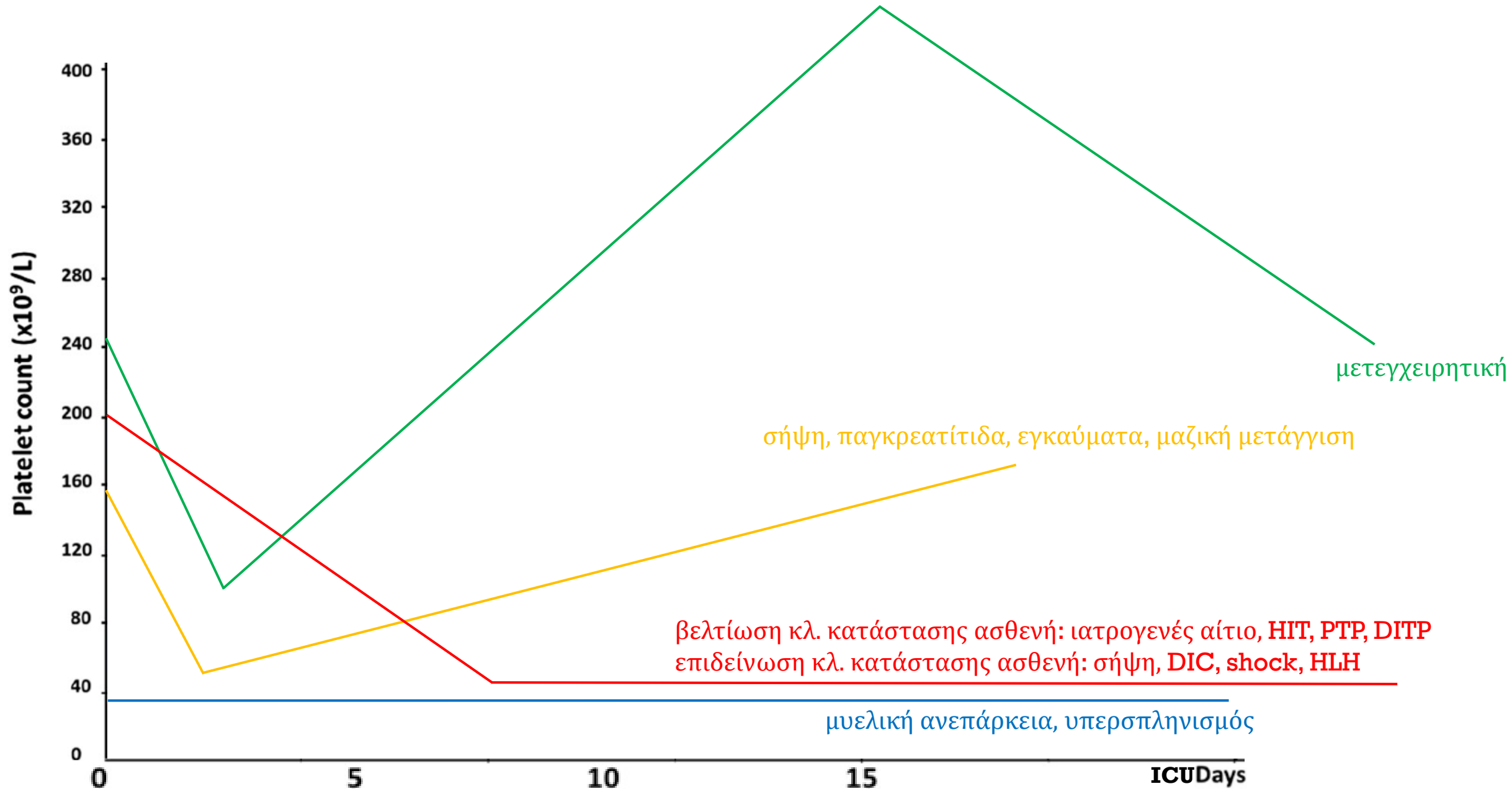
- What is the context of the patient's admission?
- Is there evidence of a preexisting illness or the use of a drug known to cause thrombocytopenia?
- Could the admission have been precipitated by a catastrophic illness associated with thrombocytopenia, such as thrombotic thrombocytopenic purpura, hemophagocytic syndrome, or acute leukemia?
- Was there major trauma or surgery that would consume platelets, or transfusion and fluid resuscitation that would cause dilution?

Present:

- What is the trajectory of the platelet count, and how does it relate to the patient's clinical course?
- How low is the platelet count?
- Is there thrombosis?

***θρομβοπενία***





# ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΜΦΟΪΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ (HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS, HLH)

- υπότυποι;
  - οικογενής
  - **σποραδική (επίκτητη):**
    - αυτοάνοσα νοσήματα (Macrophage Activation Syndrome, MAS)
    - κακοήθεια
    - λοίμωξη
      - κυρίως λόγω του ιού Epstein-Barr virus (EBV)
- οφείλεται σε επίμονη ενεργοποίηση των μακροφάγων και των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα πολυοργανική βλάβη → επιθετικό και δυνητικά θανατηφόρο σύνδρομο
- η παρατηρούμενη θρομβοπενία είναι **συχνότερα στα πλαίσια παγκυτταροπενίας λόγω αιμοφαγοκυττάρωσης**

# ΚΛΑΣΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

διάγνωση με 5/8 κριτήρια

- πυρετός  $\geq 38,5$  °C
- ηπατοσπληνομεγαλία
- αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (τριγλυκερίδια νηστείας  $>265$  mg/dl) ή φερριτίνης ( $>500$  ng/ml αλλά μάλλον πιο ενδεικτική τιμή  $>3000$  ng/ml)
- $\geq 2$  κυτταροπενίες [αιμοσφαιρίνη (Hb)  $<9$  gr/dl, ουδετερόφιλα (Neu)  $<1000/\mu\text{lt}$ , PLTs  $<100.000/\mu\text{lt}$ ]
- αυξημένα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα της interleukin-2 (sIL-2R, sCD25)
- χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (fibrinogen  $<150$  mg/dL)
- χαμηλή ή απύσα δραστηριότητα των NK κυττάρων
- αιμοφαγοκυττάρωση

Parameter	No. of points (criteria for scoring)
Known underlying immunosuppression	0 (no) or 18 (yes)
Temperature (°C)	0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), or 49 (>39.4)
Organomegaly	0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
No. of cytopenias	0 (1 lineage), 24 (2 lineages), or 34 (3 lineages)
Ferritin (ng/ml)	0 (<2000), 35 (2000–6000), or 50 (>6000)
Triglyceride (mmol/l)	0 (<1.5), 44 (1.5–4), or 64 (>4)
Fibrinogen (g/l)	0 (>2.5) or 30 (≤2.5)
Serum glutamic oxaloacetic transaminase (IU/l)	0 (<30) or 19 (≥30)
Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate	0 (no) or 35 (yes)
TOTAL	–

**HScore ≥250: 99% πιθανότητα για HLH,**  
**αν HScore ≥169 ΠΙΘΑΝΟ HLH, ενώ αν ≤90: <1% πιθανότητα**



# ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΣΕ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

ίσως και παθολογικές τιμές  
PT, aPTT

- σπληνικός εγκλωβισμός (αν κίρρωση → πυλαία υπέρταση → σπληνομεγαλία)
- 2<sup>ο</sup>/παθής ITP αν HepC
  - καταστολή παραγωγής PLTs από τα μεγακαρυοκύτταρα λόγω άμεσης δράσης του ιού σε αυτά
- μειωμένη παραγωγή TPO (αν κίρρωτικό ήπαρ)

# ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ ΣΤΗΝ ΜΕΘ

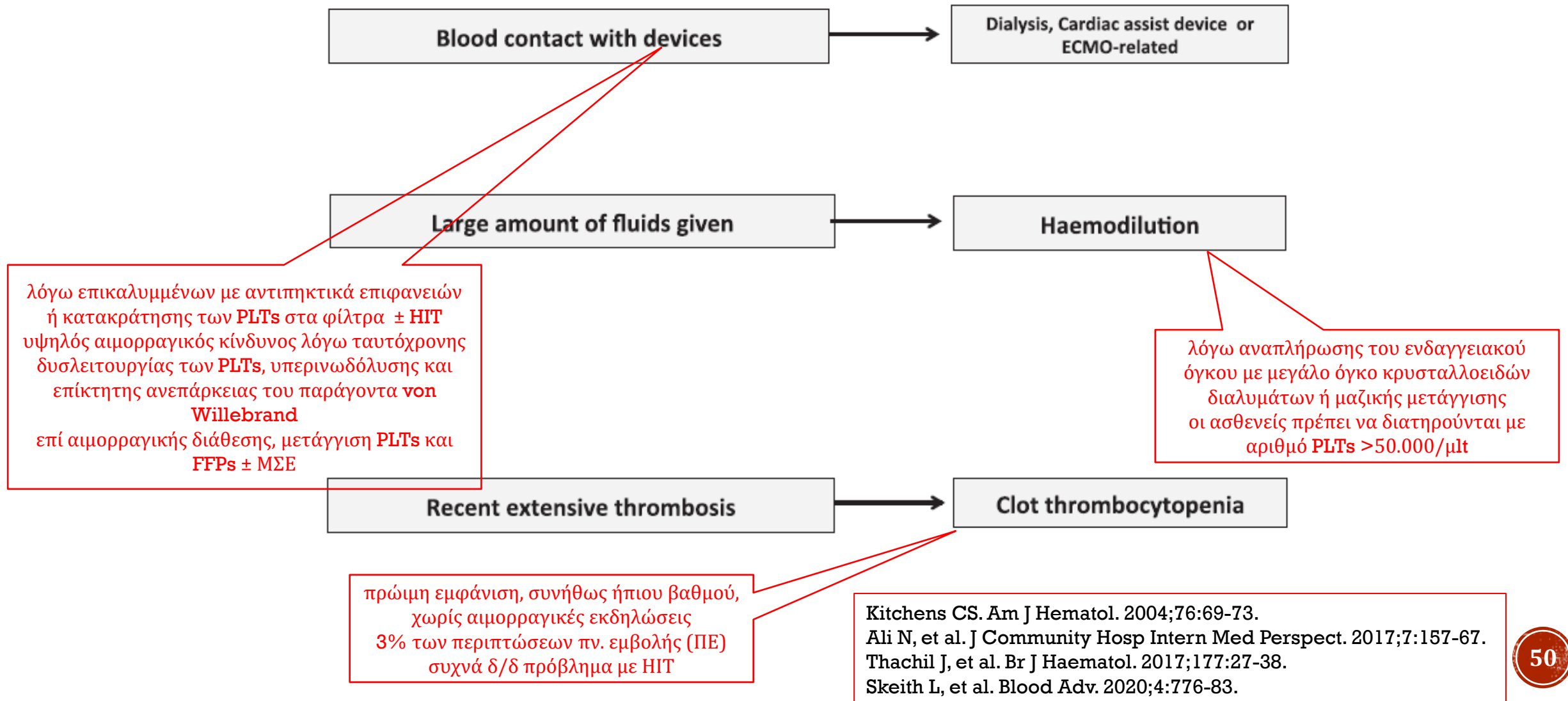
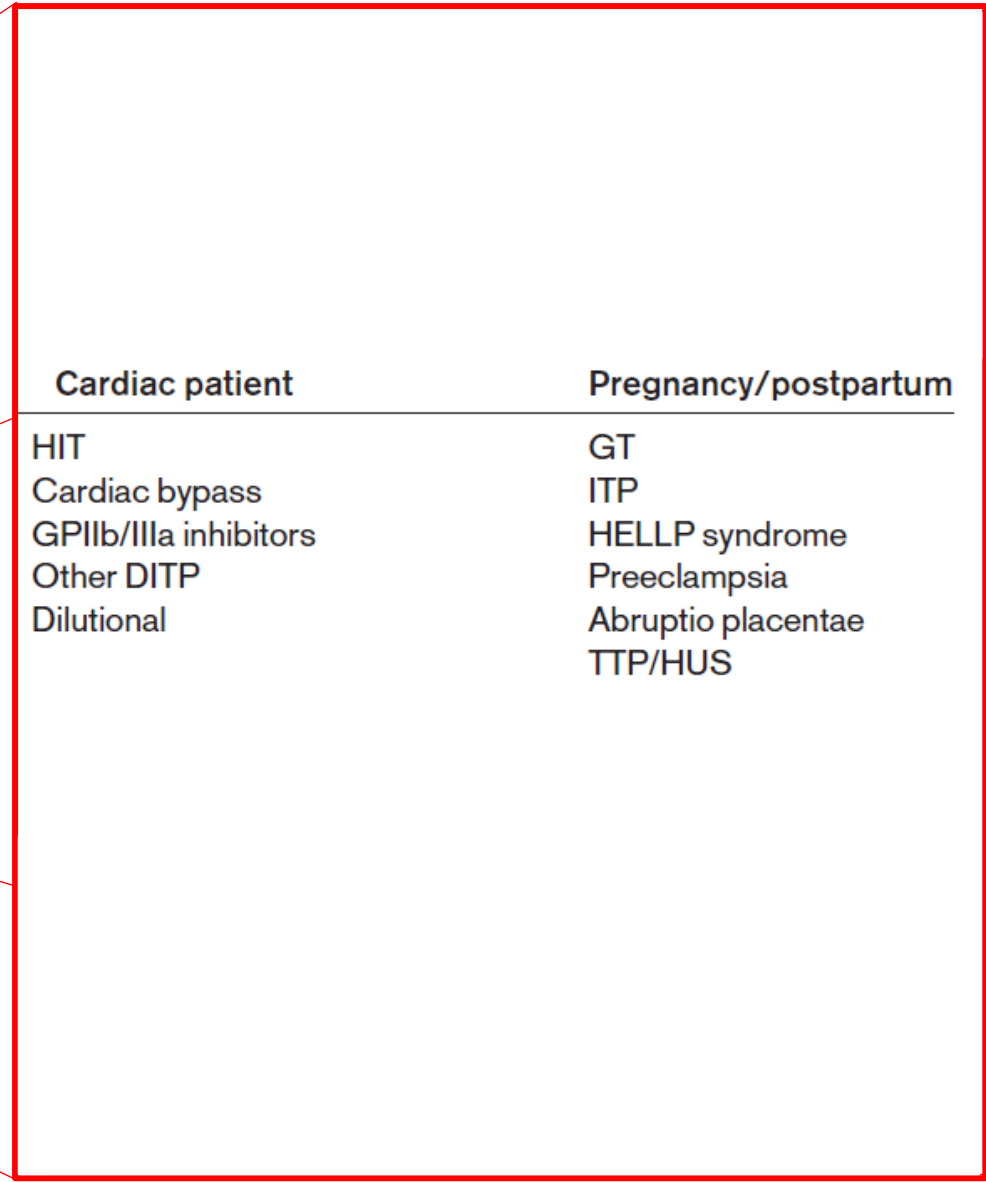


Table 1. Clinical scenarios and most common causes of thrombocytopenia

Outpatient	Inpatient	
	Multisystem illness/ICU	
ITP	Infections	Cardiac patient
DITP	TTP/HUS	Pregnancy/postpartum
Infections	DITP	HIT
HIV	DIC	Cardiac bypass
Hepatitis C virus	Liver disease	GP1Ib/IIIa inhibitors
<i>Helicobacter pylori</i>	HIT	Other DITP
CMV	MAS	Dilutional
Other recent viral infections	BM disorders	
Connective tissue disorders	CIT	
Systemic lupus erythematosus		
Rheumatoid arthritis		
Antiphospholipid syndrome		
Vaccinations		
Myelodysplastic syndromes		
Congenital thrombocytopenia		
Common variable immunodeficiency		



# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- πολλαπλοί μηχανισμοί μπορεί να συμβάλουν στην θρομβοπενία και η δ/δ της αιτίας (ή των αιτίων) σε μεμονωμένους ασθενείς είναι συχνά μία διαγνωστική πρόκληση
- σημαντικό ρόλο στην διερεύνηση των ασθενών με θρομβοπενία έχει η εκτίμηση και των λοιπών αιματολογικών τους παραμέτρων, του ελέγχου πήκτικότητας, και ιδιαίτερα του επιχρίσματος του περιφερικού αίματος, το οποίο αφενός μεν επιβεβαιώνει ή όχι την ύπαρξη θρομβοπενίας, αφετέρου μπορεί να συμβάλει στην περαιτέρω δ/δ
- είναι ιδιαίτερο σημαντικό να στοιχειοθετείται η χρονική στιγμή της έναρξης της θρομβοπενίας, η χρονική συσχέτισή της με την χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή ή κλινικά σημαντικές καταστάσεις και το ιστορικό του ασθενή, η παρουσία ή μη θρόμβωσης, αλλά και να γίνεται άμεση διερεύνηση για άλλες πιθανές επείγουσες καταστάσεις που μπορεί να προκαλούν θρομβοπενία

*Σας ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!*