

Θρομβοπενίες

Παναγιώτης Τσιριγώτης

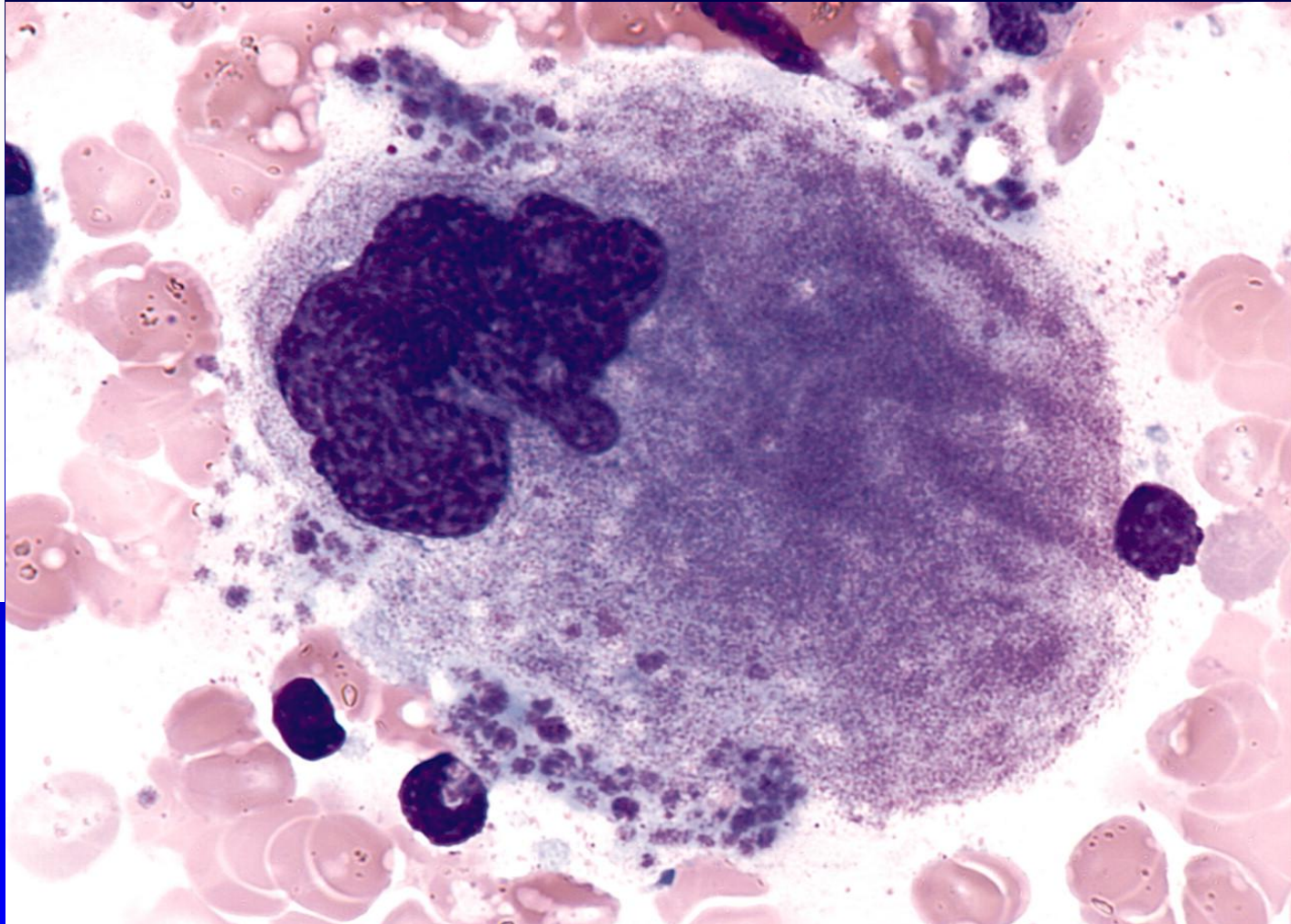
Θρομβοπενία

- 1/3 of all Hematology Consults in a General Hospital are for thrombocytopenia
- 5 to 10% of all hospital patients are thrombocytopenic in the ICU the number increases to 35%
- Thrombocytopenic patients in the hospital suffer a twofold greater mortality rate than those who are not

Κινητική αιμοπεταλίων

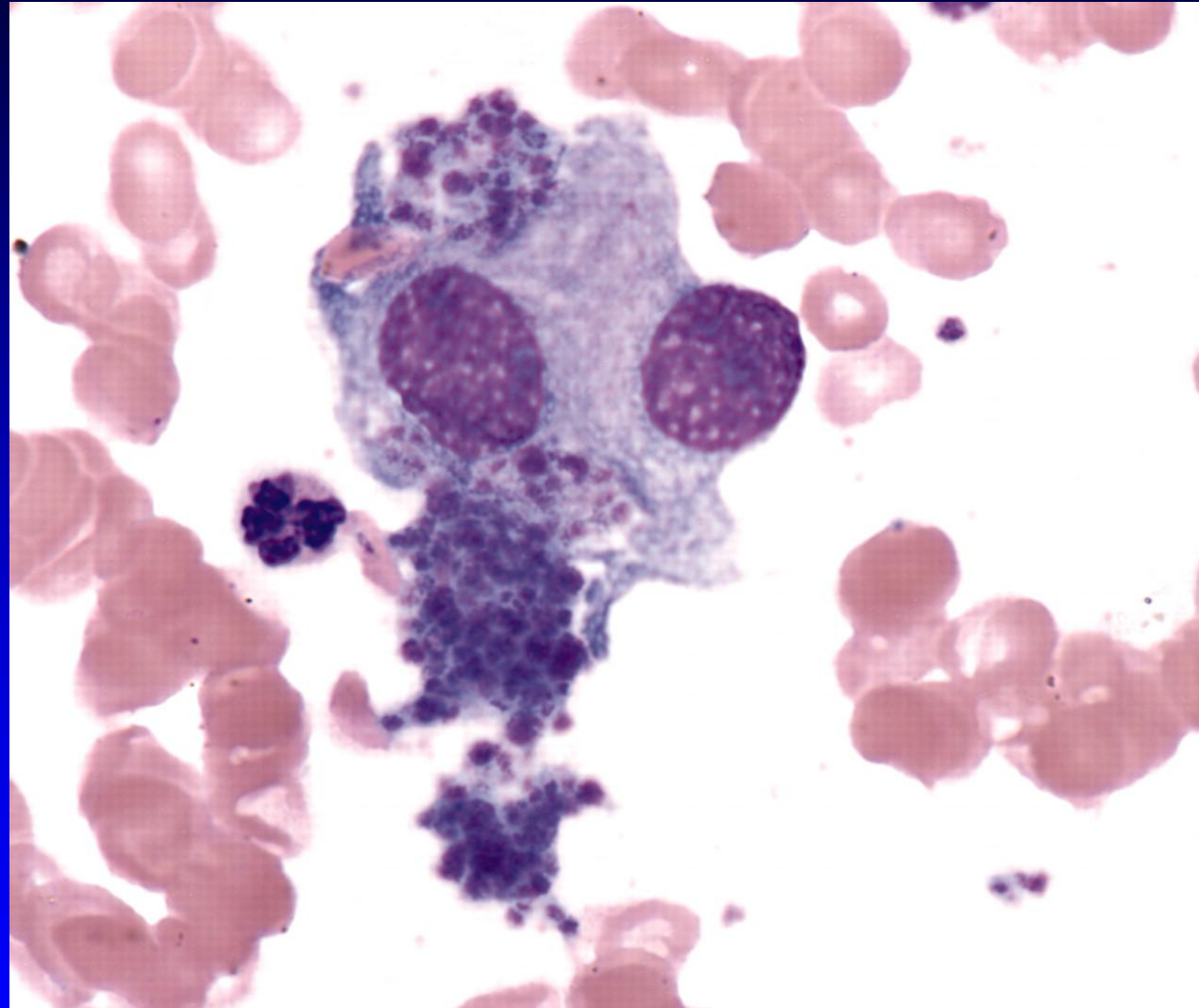
- Φυσιολογικός αριθμός ΑΜΠ
 - 150 to 450 Κ
- Διάρκεια ζωής ΑΜΠ 9 - 10 ημέρες
- 1/3 των ΑΜΠ κατακρατώνται στην σπληνική κυκλοφορία
- Παραγωγή από Μεγακαρυοκύτταρα

Figure 1. Platelets can be seen as individual structures forming on the periphery of this megakaryocyte



Maslak, P. ASH Image Bank 2004;2004:101228

Figure 1. Clusters or chains of platelets are shed from the megakaryocyte and carried off into the bloodstream



Maslak, P. ASH Image Bank 2005;2005:101324

Thrombopoietin (TPO)

- TPO ο ρυθμιστής της παραγωγής
- TPO γονίδιο στο χρωμόσωμα 3
- TPO εκφράζεται στο ήπαρ, νεφρά και λεία μυϊκά κύτταρα
- Ημίσεια ζωή στο πλάσμα 30 ώρες
- Υποδοχέας για TPO είναι ο c-MPL ο οποίος εκφράζεται στην επιφάνεια ΑΜΠ και μεγακαρυοκυττάρων
- TPO κυμαίνεται αντιστρόφως ανάλογα με μάζα ΑΜΠ και μεγακαρυοκυττάρων

Ταξινόμηση θρομβοπενίας με βάση τον αιμορραγικό κίνδυνο

- < 20 Κ αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας
- 20Κ to 50 Κ μικρός κίνδυνος αυτόματης αιμορραγίας αλλά αυξημένος κίνδυνος σε χειρουργική επέμβαση
- 50Κ to 100Κ κανένας κίνδυνος, συνήθως δυνατόν να γίνει οποιαδήποτε επέμβαση με μικρό κίνδυνο

Θρομβοπενία - Παθοφυσιολογία

- Μειωμένη παραγωγή
- Αυξημένη καταστροφή
- Κατακράτηση – εγκλωβισμός
- Ψευδοθρομβοπενία

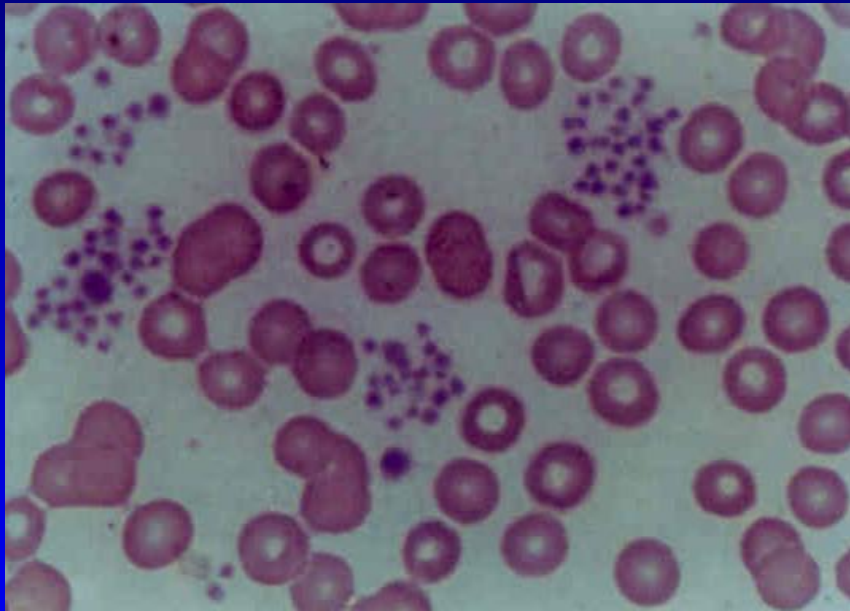
Ταξινόμηση θρομβοπενίας

- Decrease Production
 - Marrow Damage
 - Aplasia
 - Drugs
 - Malignancy
 - Congenital Defects
 - Ineffective Production
 - B12, Folic Acid Def
- Increase Destruction
 - Non Immune
 - DIC
 - TTP
 - HELLP
 - Immune
 - ITP
 - HIT
 - SLE, AIDS

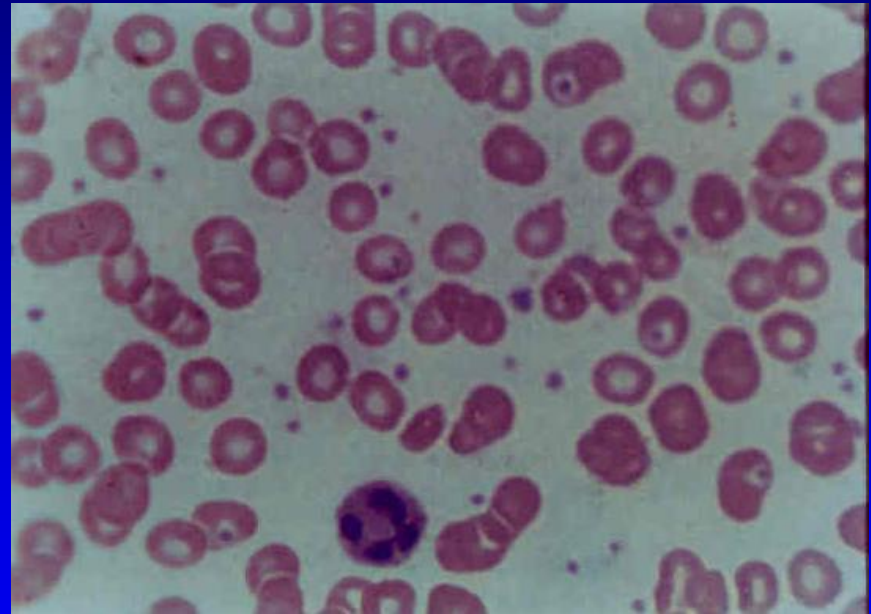
Ψευδοθρομβοπενία

- Ψευδώς χαμηλές τιμές ΑΜΠ λόγω in vitro συγκόλλησης
- Συνήθως προκαλείται από αντισώματα που συγκολλούν ΑΜΠ μόνο επί παρουσίας χηλικού παράγοντα (EDTA)
- Παρατηρείται τόσο επί υγιών αλλά και σε διάφορες ασθένειες
- Διάγνωση:
 - Σημαντικές διακυμάνσεις σε τιμές ΑΜΠ χωρίς προφανή λόγο
 - Σοβαρή θρομβοπενία χωρίς αιμορραγικές εκδηλώσεις
 - Συγκολλήσεις ΑΜΠ στο επίχρισμα
 - ΄΄Αιμοπεταλιακός δορυφορισμός
 - Τιμές ΑΜΠ διαφέρουν ανάλογα με το είδος του αντιπηκτικού

Ψευδοθρομβοπενία

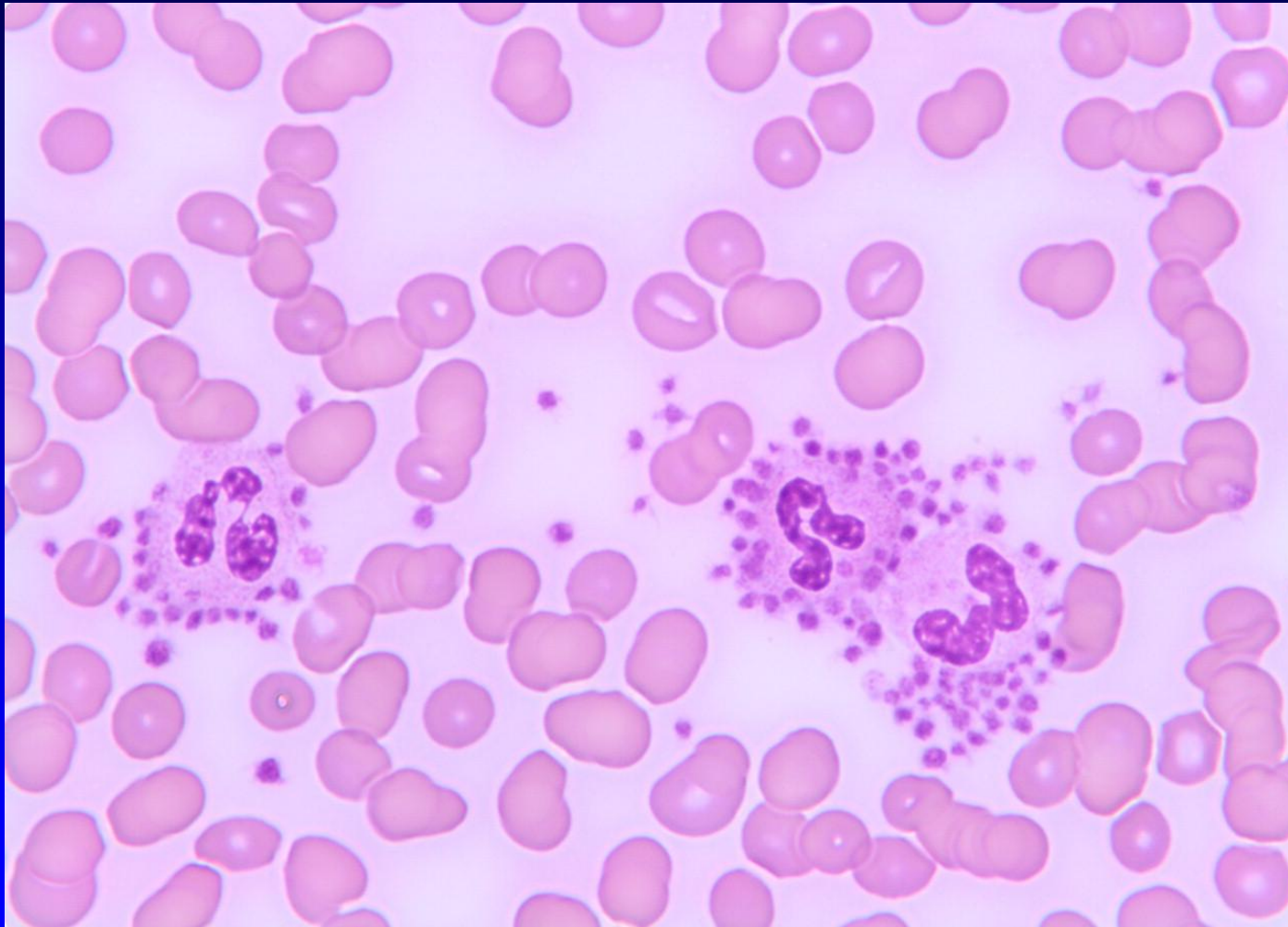


Platelet clumping in EDTA



No clumping in heparin

Ψευδοθρομβοπενία



Platelet “satellitism”

Μειωμένη παραγωγή

- Μυελική ανεπάρκεια (χαρακτηρίζεται από πανκυτταροπενία)
 - Ιδιοπαθής απλαστική αναιμία, τοξικότητα από χημειοθεραπεία, τοξίνες
- B-12, φυλικού ανεπάρκεια
- Επί εδάφους λοίμωξης (συνήθως ιογενής)
- Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο
- Φάρμακα που δρούν τοξικά επί της παραγωγής ΑΜΠ
 - Αλκοόλ
 - Οιστρογόνα
 - Θειαζίδες
 - Interferon
- Αμεγακαρυοκυτταρική θρομβοπενία
 - μυελοδυσπλασία
 - αυτοάνοση? (σχετιζόμενη με απλαστική αναιμία)
- Κυκλική θρομβοπενία
- Οικογενής θρομβοπενία

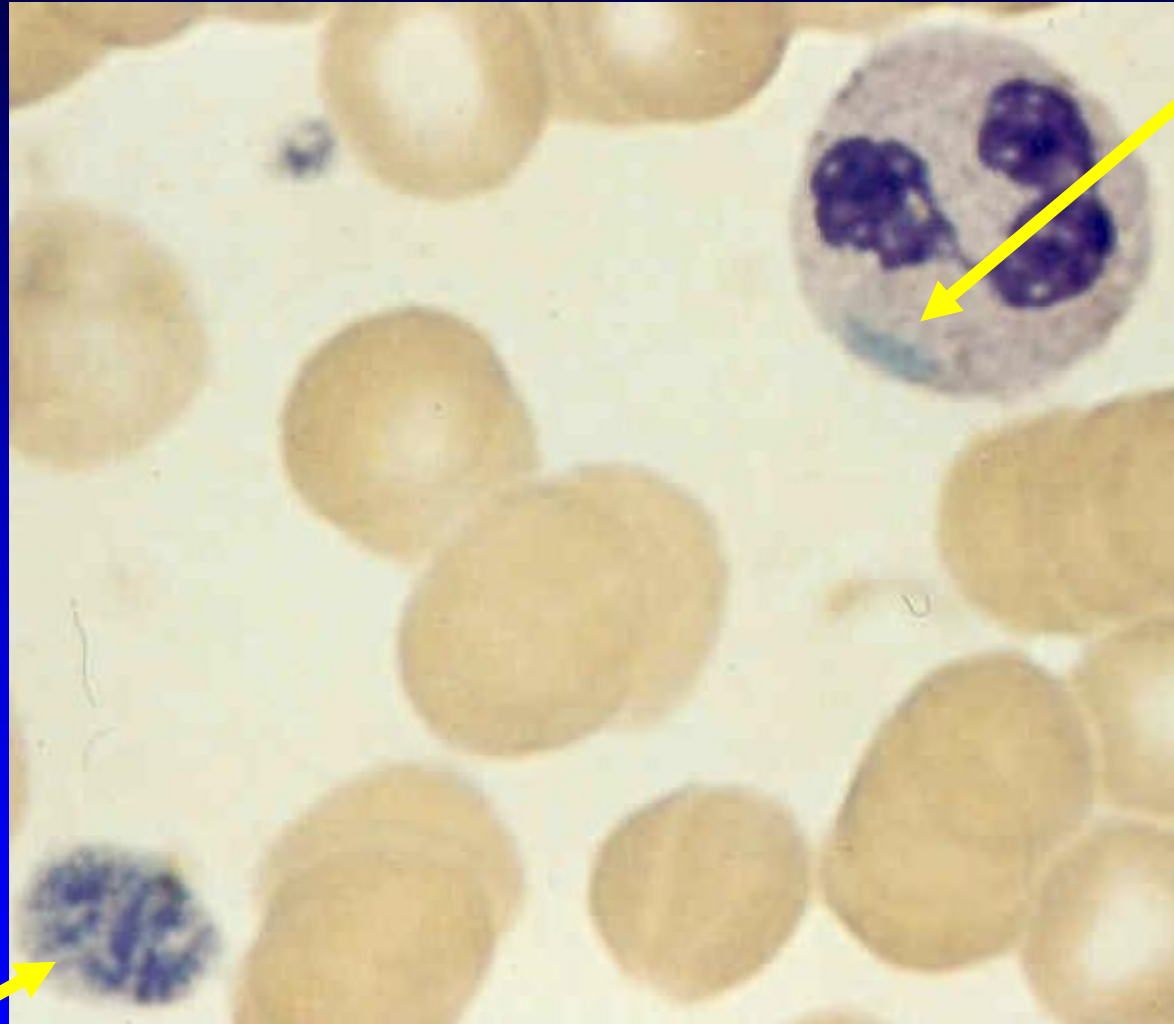
Οικογενής θρομβοπενία

- **Congenital aplastic anemia/Fanconi's anemia**
- **Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia**
- **Thrombocytopenia with absent radius syndrome (recessive)**
- **Bernard-Soulier syndrome (recessive, giant platelets, defective function, GPIb defect)**
- **May-Hegglin anomaly and related disorders (dominant, leukocyte inclusions, giant platelets, MYH-9 mutation)**
- **Other autosomal dominant syndromes (platelets may be normal or giant)**
- **Wiskott-Aldrich syndrome (X-linked, immunodeficiency, eczema)**

Πότε υποπτεύεσαι οικογενή νόσο?

- Persistence of neonatal thrombocytopenia or onset of bleeding symptoms in childhood
- Family history of thrombocytopenia or mucocutaneous bleeding
- Platelet count unresponsive to typical treatments for ITP

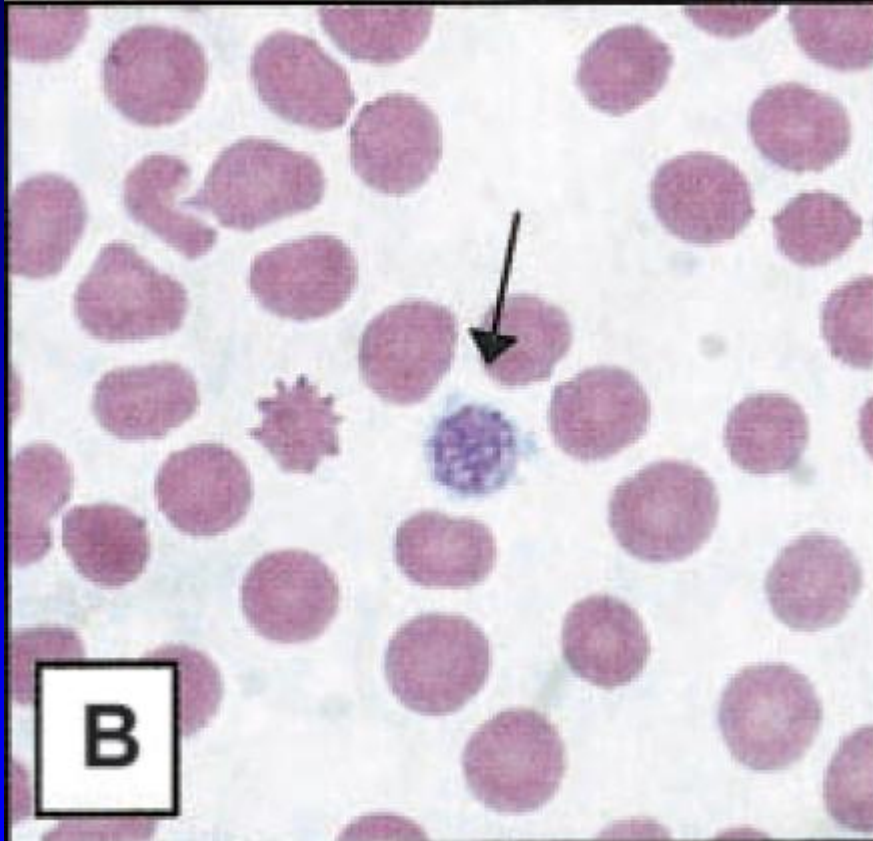
May-Hegglin anomaly



PMN inclusions

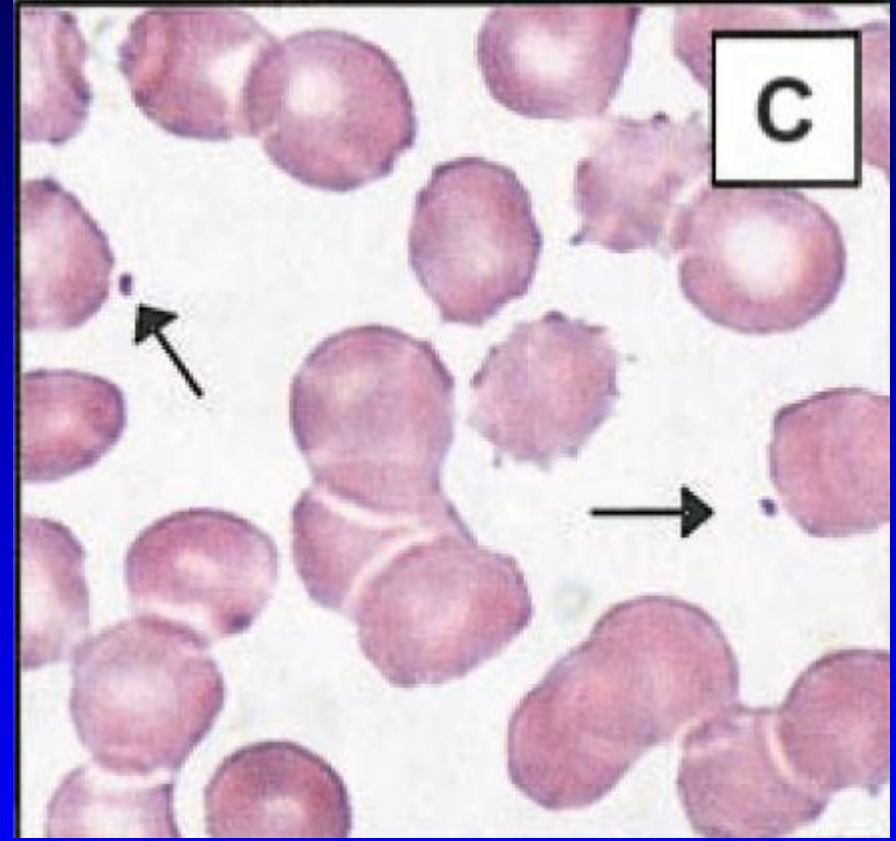
Giant platelets
(macrothrombocytopenia)

Bernard-Soulier syndrome



Macrothrombocyte

Wiskott-Aldrich syndrome



Microthrombocytes

Θρομβοπενία στην κύηση

- Καλοήθης θρομβοπενία κυήσεως
 - 5% του συνόλου των τελειόμηνων κυήσεων
 - Αποτελεί το 75% των περιπτώσεων θρομβοπενίας στη κύηση
 - Ασυμπτωματική, ήπια, στο 3^ο τρίμηνο
- Μικροαγγειοπαθητική (Preeclampsia/eclampsia, HELLP, TTP/HUS)
- Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα

Αυξημένη καταστροφή

- Άνοσης αιτιολογίας
- Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
- Σύνδρομο θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας
- Σήψη (Damage by bacterial enzymes, etc)

Άνοσης αιτιολογίας

- Αυτοάνοση (ITP)
 - Παιδική μορφή (συνήθως οξεία)
 - Ενήλικοι (συνήθως χρόνια πορεία)
 - Φαρμακευτική
 - Ηπαρίνη
 - Quinine, others
- Οφειλόμενη σε κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα (λοιμώξεις, κλπ)
- Αλλοάνοση
 - Μετα-μεταγγισιακή πορφύρα
 - Νεογνική πορφύρα

Μετα-μεταγγισιακή πορφύρα

- Επανεκθεση σε ΑΜΠ αντιγόνο μέσω μετάγγισης
 - Συνήθως όλα τα περιστατικά αναφέρονται σε πολύτοκες γυναίκες
 - HPA-1a (αφορά το 98% του πληθυσμού)
- Αντισώματα έναντι HPA-1a προκαλούν καταστροφή των HPA-1a-αρνητικών ΑΜΠ ασθενούς με άγνωστο μηχανισμό
- Συνήθως αιφνίδια εμφάνιση βαρύτατης θρομβοπενίας (<10K) 5-7 ημέρες μετά την μετάγγιση
 - Consider this diagnosis whenever there is sudden, severe, unexplained drop in platelet count in hospitalized patient
- Διάγνωση: επί κλινικής υποψίας αναζήτηση anti HPA-1a αλλοαντισωμάτων στον ορό ασθενούς
- Θεραπεία: IVIG, αποφυγή χορήγησης HPA-1a-θετικών ΑΜΠ (επιδείνωση θρομβοπενίας); Χορήγηση μόνο πλυμένων ερυθρών (wash RBC to remove passenger platelets)

Θρομβοπενία σε έδαφος λοίμωξης

- Immune complex-mediated platelet destruction
 - Childhood ITP
 - Bacterial sepsis
 - Hepatitis C, other viral infections
- Activation of coagulation cascade
 - Sepsis with DIC
- Vascular/endothelial cell damage
 - Viral hemorrhagic fevers
 - Rocky Mountain Spotted Fever
- Damage to platelet membrane components by bacterial enzymes (eg, *S pneumoniae* sialidase)
- Decreased platelet production
 - Viral infections (EBV, measles)
- Mixed production defect/immune consumption
 - HIV infection

Φαρμακευτικής αιτιολογίας θρομβοπενία

- **Τύπου Quinine:**
 - Drug binds to platelet membrane
 - Antibody binds to drug
 - Exposed Fc portion targets platelet for destruction
 - Thrombocytopenia typically severe, with bleeding

- **Τύπου Heparin:**
 - Heparin-platelet factor 4 complex forms on platelet surface
 - Antibody binds to complex
 - Fc portion of antibody binds to platelet/monocyte Fc receptor
 - Platelet and monocyte activation triggered
 - Thrombocytopenia typically mild to moderate
 - Associated with thrombosis in many patients

Ενοχοποιούμενα φάρμακα

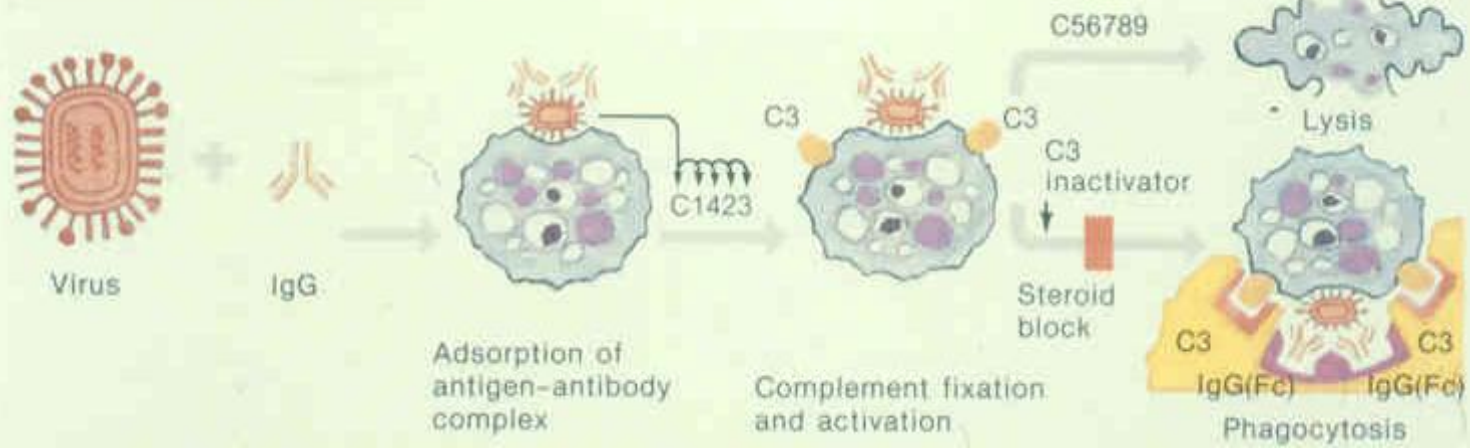
Drug (brand name)	Number of reports	
	Definite evidence	Probable evidence
* Abciximab (ReoPro)	6	7
* Acetaminophen (Tylenol, Panadol, and others)	3	4
Carbamezapine (Tegretol)	0	10
Chlorpropamide (Diabinese)	0	5
Cimetidine (Tagamet)	1	5
Danazol (Danocrine)	3	4
Diclofenac (Cataflam and Voltaren)	2	3
Efalizumab (Raptiva)	0	6
Eptifibatide (Integrilin)	2	7
Gold (Ridaura, Solganal, and others)	0	11
Hydrochlorothiazide (Aquazide-H, Esidrix, and others)	0	5
Interferon- α (Roferon-A and Intron A)	1	6
Methyldopa (Aldomet)	3	3
Nalidixic Acid (NegGram)	1	5
* Quinidine (Quinaglute, Cardioquin, and others)	26	32
* Quinine (Quinamm, Quindan, and others)	14	10
Ranitidine (Zantac)	0	5
Rifampin (Rifadin, Rimactane)	5	5
Tirofiban (Aggrestat)	2	6
* Trimethoprim/sulfamethoxazole (Bactrim, Septra, and others)	3	12
* Vancomycin (Vancoled)	3	4

*Data from www.ouhsc.edu/platelets. Drugs were selected for this table because they had 5 or more published reports of individual patient data or group data with definite or probable evidence for a causal relation to thrombocytopenia.

Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP)

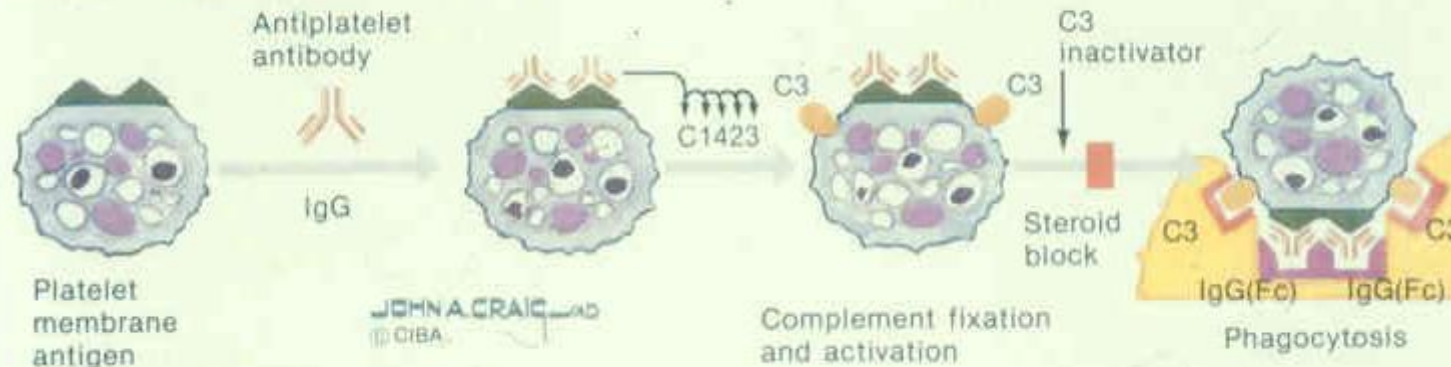
- Παιδική μορφή (most < 10 yrs old)
 - Συνήθως μετά από ιογενή λοίμωξη ή εμβολιασμό
 - Μεγαλύτερη επίπτωση φθινόπωρο, χειμώνα
 - ~50% απαιτούν θεραπευτική αντιμετώπιση
 - ≥75% υφίενται σε 6 μήνες
- Μορφή ενηλίκων
 - Δεν προηγείται ιογενούς λοίμωξη
 - Χρόνια μορφή με συχνές αυτόματες υφέσεις και εξάρσεις
 - Οξεία αυτοιώμενη μορφή μόνο σε 5%

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)



Childhood (acute) ITP

Chronic ITP (autoimmune)



Adult (chronic) ITP

ΙΤΡ

Επιδημιολογία (ενήλικες)

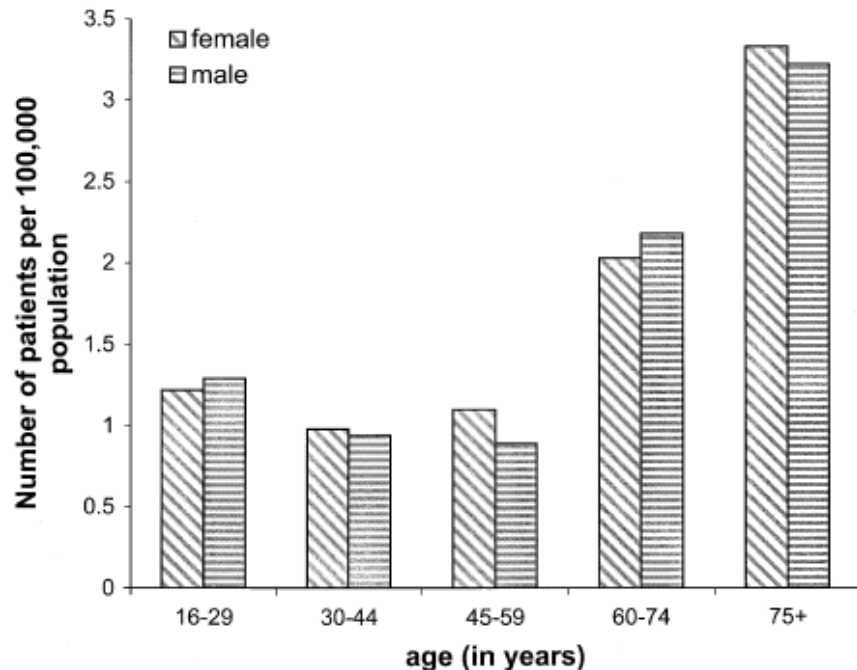
- Επιπολασμός: 1-10/100,000
- Συχνότερη σε γυναίκες
- Μέση ηλικία εμφάνισης (30 – 50)
- 40% αποτελούν δευτεροπαθείς μορφές

Δευτεροπαθής ΙΤΡ

- SLE
- Antiphospholipid syndrome
- CLL
- Large granular lymphocyte syndrome
- Autoimmune hemolytic anemia (Evans syndrome)
- Common variable immune deficiency
- Autoimmune lymphoproliferative disorder (ALPS)
- Autoimmune thyroid disease
- Sarcoidosis
- Carcinomas
- Lymphoma
- H pylori infection
- Following stem cell or organ transplantation
- Following vaccination

ITP IS A RELATIVELY BENIGN DISEASE

A PROSPECTIVE STUDY OF ITP IN 245 ADULTS



Age-specific incidence

- Overall incidence 1.6/100,000/yr
- Median age 56, F:M 1.2:1
- 12% presented with bleeding, 28% asymptomatic
- 18% needed no treatment
- Only 12% needed splenectomy
- 63% in remission (plts > 100K) at end of followup period (6-78 mo, median 60)
- 87% had at least partial remission (plts >30K) and freedom from symptoms
- 1.6% died from complications of disease or its treatment

ITP

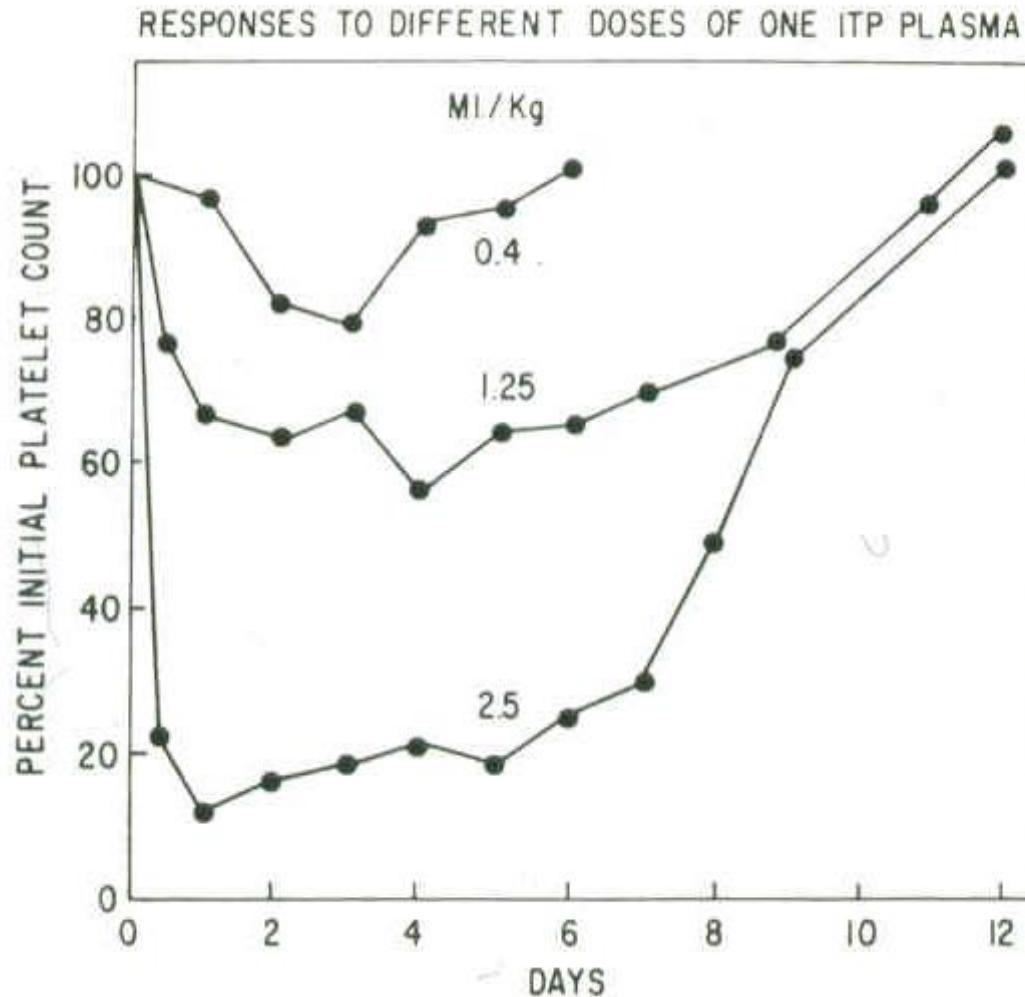
Παθογένεση

- ITP plasma induces thrombocytopenia in normal subjects
- Platelet-reactive autoantibodies present in most cases
 - Often specific for a platelet membrane glycoprotein
- Antibody coated platelets cleared by tissue macrophages
 - Most destruction in spleen (extravascular)
- Most subjects have compensatory increase in platelet production
- Impaired production in some (many?) patients
 - Intramedullary destruction?
 - Enhanced TPO clearance?

Παθογένεια ΙΤΡ

- Increased platelet destruction caused by antiplatelet antibodies
- Lack of compensatory response by megakaryocytes due to suppressive effect of antiplatelet antibodies
- Pathogenesis was proved by Harrington when he infused himself with plasma from a woman with ITP

Εγχυση πλάσματος από ασθενή με ΙΤΡ σε υγιές άτομα

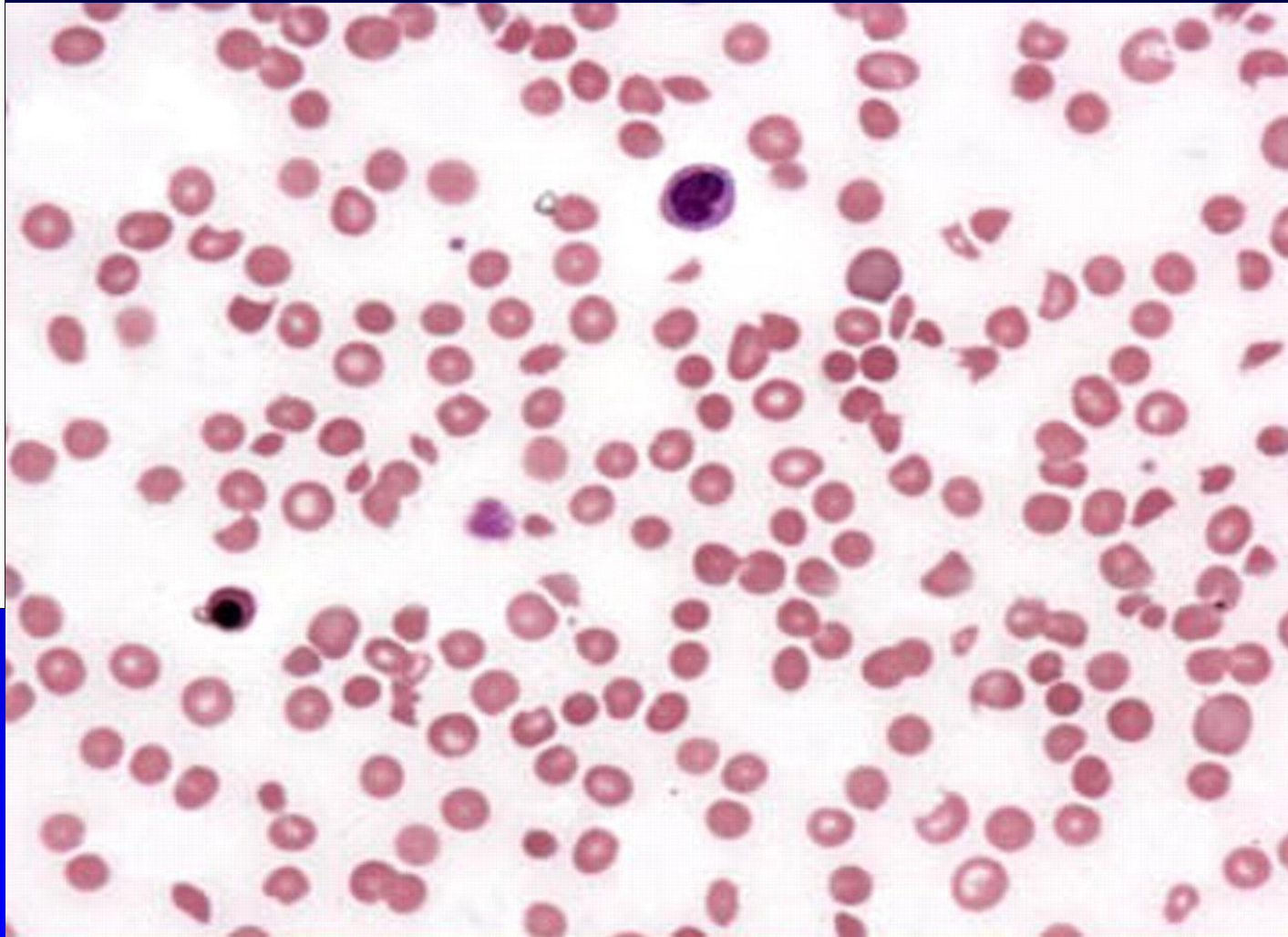


ITP

Κλινικά χαρακτηριστικά και διάγνωση

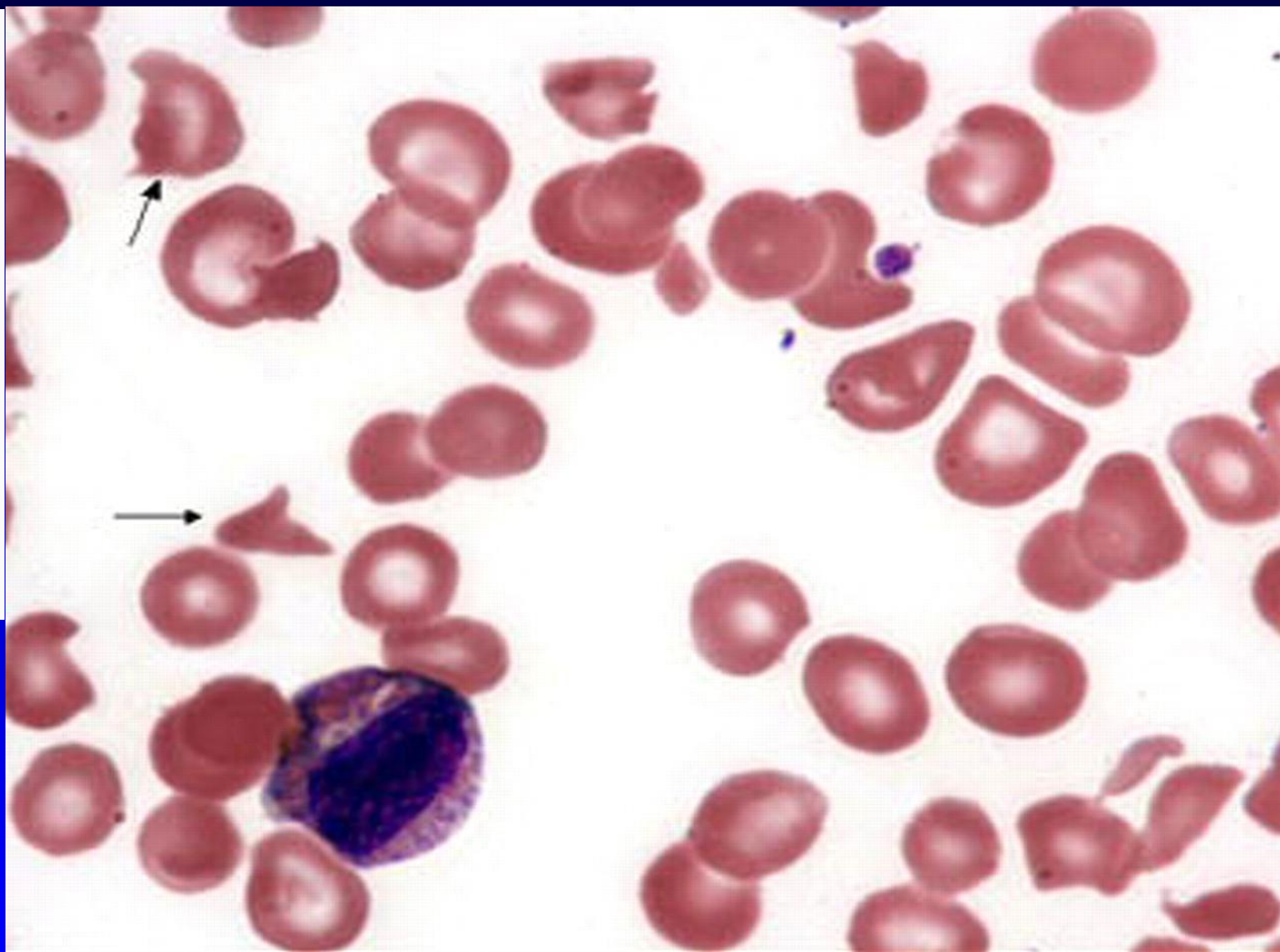
- Πετέχειες, εκχυμώσεις, αιμορραγία σε βλεννογόνους
- Μείζονος βαρύτητας αιμορραγία / ενδοκράνιος αιμορραγία σπάνια εκδήλωση
- Θνητότητα οφειλόμενη σε αιμορραγία < 5%
- Απουσία συστηματικών συμπτωμάτων και σπληνομεγαλίας
- Γενική αίματος, βιοχημικά (LDH), κλπ φυσιολογικά
- Screening πήξης φυσιολογικό
- Απουσία σχιστοκυττάρων στο περιφερικό αίμα
- Μυελικό επίχρισμα, OMB: φυσιολογικά ή αυξημένα μεγακαρυοκύτταρα (δεν είναι πάντοτε απαραίτητη εξέταση)
- Αποκλεισμός δευτεροπαθών αιτίων (HIV, etc)

Figure 1. Peripheral smear showing microangiopathic hemolytic features with numerous RBC fragments (helmet cells/schistocytes)



Lazarchick, J. ASH Image Bank 2001;2001:100174

Figure 2. Peripheral smear showing RBC fragmentation consistent with a microangiopathic hemolytic process



Lazarchick, J. ASH Image Bank 2001;2001:100174

ITP

Διαγνωστική εργαστηριακή εξέταση

- **Serum antiplatelet antibody assay (poor sensitivity)**
- **Test for specific anti-platelet glycoprotein antibodies (more specific, negative in 10-30%)**

Confirmatory testing not necessary in typical cases

ITP – Παιδική μορφή

Αντιμετώπιση

- ΑΜΠ > 20-30 Κ, χωρίς αιμορραγικές εκδηλώσεις: καμία θεραπεία
 - 30-70% αυτόματη ύφεση σε 3 εβδομάδες
- ΑΜΠ < 10Κ, or < 20Κ με σοβαρή αιμορραγική εκδήλωση?: IVIg ή κορτικοστεροειδή
 - prednisone, 1-2 mg/kg/day
 - single dose IVIg 0.8-1g/kg as effective as repeated dosing
- Σπληνεκτομή μόνο σε χρόνιες (> 12 mo) ή ανθεκτικές μορφές με σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις
- Πριν σπληνεκτομή οπωσδήποτε εμβολιασμοί: pneumococcal, H. influenzae and meningococcal vaccines

ITP

Θεραπεία ενήλικων ασθενών

Ενδείξεις:

- ΑΜΠ < 20-30K
- Σοβαρή αιμορραγική εκδήλωση?

Θεραπεία 1^{ης} γραμμής:

- Κορτικοστεροειδή
- IVIG
- Anti-Rh globulin (WinRho)?????

Συνήθως δεν απαιτείται νοσοκομειακή περίθαλψη

Θεραπεία 2^{ης} γραμμής:

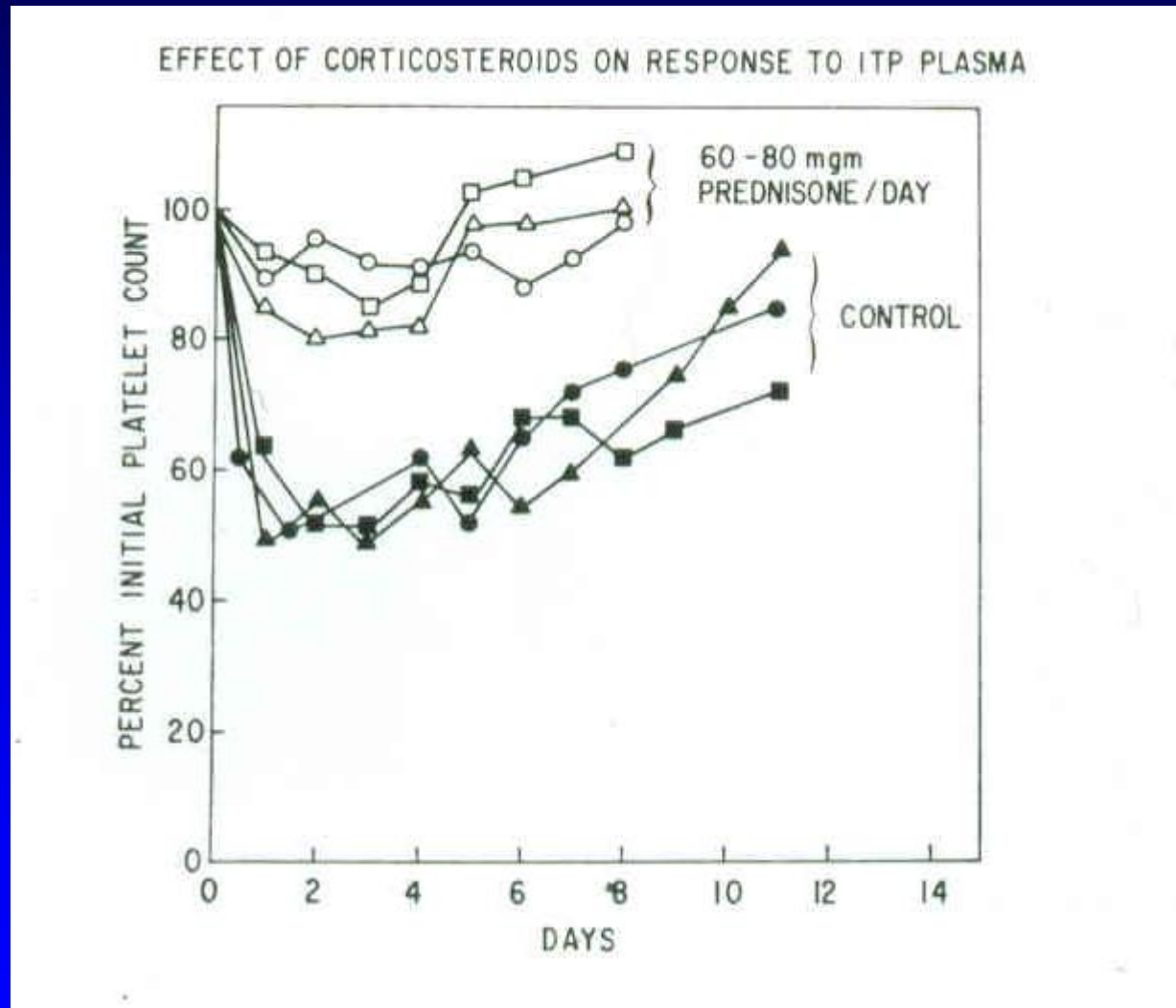
- Σπληνεκτομή
- ΤΡΟ-αγωνιστές
- Rituximab?

ITP

Θεραπεία με κορτικοστεροειδή

- Μηχανισμός δράσης: μείωση καταστροφής (αναστολή δράσης μακροφάγων), μείωση παραγωγής αυτοαντισώματος
- Prednisone, 1-2 mg/kg/day (single daily dose)
- Σταδιακή μείωση (slow taper) μετά 2-4 εβδομάδες (εάν ο ασθενής ανταποκρίνεται)
- Αντοχή στα κορτικοειδή εάν καμία απάντηση μετά 3-4 εβδομάδες θεραπείας
- 2/3 των ασθενών ανταποκρίνονται (plts > 50K) σε 1 εβδομάδα
- Σχεδόν το σύνολο των ασθενών υποτροπιάζουν μετά την διακοπή των στεροειδών

Prednisone attenuates the effect of ITP plasma infusion on platelet count



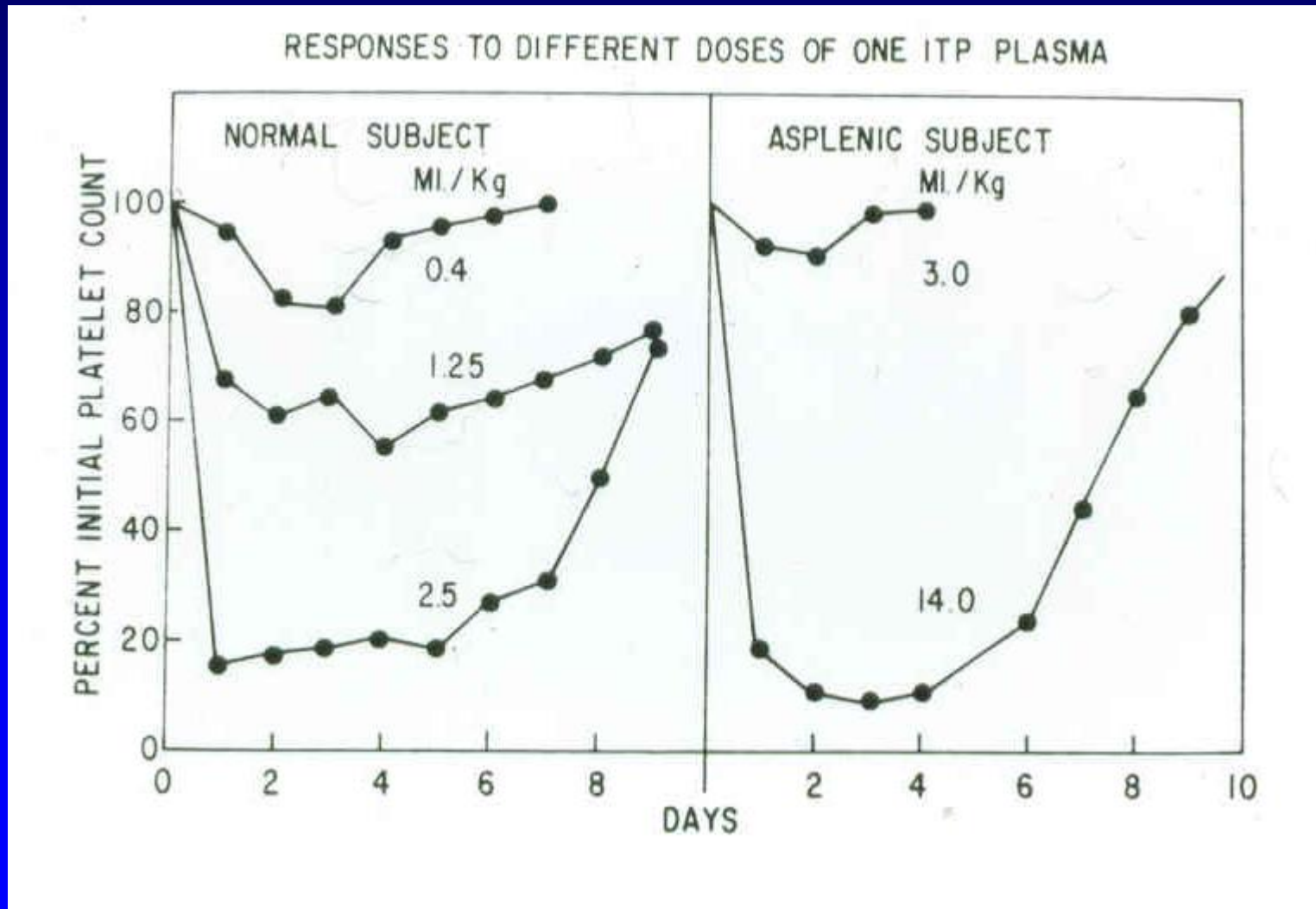
ITP

Σπληνεκτομή

- Υφέσεις μεγάλης διάρκειας σε 2/3 των ασθενών
- Η ανταπόκριση εμφανής σε 7-10 ημέρες μετά σπληνεκτομή
- Θνητότητα οφειλόμενη στην σπληνεκτομή < 1%
- Σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές στο χειρουργείο σπάνιες (1%)
- Λαπαροσκοπική τεχνική προτιμάται

- Πλεονεκτήματα: Υψηλή πιθανότητα ανταπόκρισης, ίασης?
- Μειονεκτήματα: Χειρουργικός κίνδυνος (συνήθως σε ηλικιωμένους με συνοδά προβλήματα υγείας); Κίνδυνος σήψης μετά σπληνεκτομή (fatality rate 1/1500 patient-yrs); Αυξημένος κίνδυνος καρδιοαγγειακών συμβαμάτων (πνευμονική υπέρταση)
- Ενδειξη: Αστοχία στεροειδών ή υποτροπή ή ανάγκη χορήγησης μεγάλων δόσεων

Splenectomy attenuates the effect of ITP plasma infusion on platelet count



Λαπαροσκοπική σπληνεκτομή

A Systematic Review

- 66% complete response rate (2632 patients)
- No preoperative characteristic consistently predicted response

Type of procedure	Mortality	Complication rate
Open	1%	12.9%
Laparoscopic	0.2%	9.6%

ITP

Intravenous immunoglobulin therapy

- Πιθανοί μηχανισμοί δράσης:
 - Μείωση καταστροφής ΑΜΠ by Fc receptor blockade
 - Αυξημένος καταβολισμός αυτοαντισώματος
 - Μείωση παραγωγής αυτοαντισώματος
- Δόση: 0.4 g/kg/d x 5 days (alternative: 1 g/kg/d x 2 days)
- 75% ανταπόκριση, συνήθως σε μερικές ημέρες μέχρι 1 εβδομάδα
- >75% αυτών που ανταποκρίθηκαν υποτροπιάζουν σε 1 μήνα μετά χορήγηση

Πλεονεκτήματα: ταχεία απάντηση, μικρή τοξικότητα

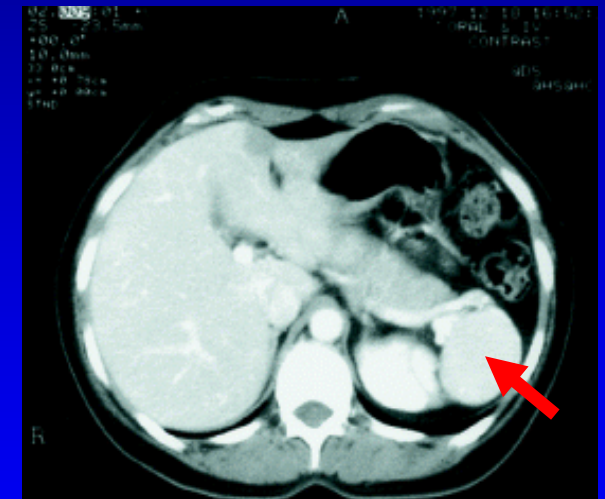
Μειονεκτήματα: υψηλό κόστος, μικρή διάρκεια ανταπόκρισης, υψηλή πιθανότητα υποτροπής

Ενδείξεις: Σοβαρή αιμορραγική εκδήλωση?; Πριν σπληνεκτομή ή άλλο χειρουργείο, όταν στεροειδή αντενδείκνυνται ή επί αστοχίας

ITP

Θεραπευτικές επιλογές για ανθεκτική νόσο ή υποτροπή

- Καμία θεραπεία (platelets > 10-20K, no major bleeding or bleeding risk)
- Κορτικοστεροειδή (low-dose, or pulse high dose)
- I.V. Ig (frequent Rx, very expensive)
- Επικουρικό σπληνίδιο
- Vinca alkaloids
- Danazol
- Eradication of *H. pylori*, if present
- Rituximab
- Thrombopoiesis-stimulating drugs
 - Romiplostim (Nplate)
 - Eltrombopag (Promacta)



Accessory spleen

The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura

Nichola Cooper,¹ Roberto Stasi,² Susanna Cunningham-Rundles,¹ Michael A. Feuerstein,¹ John P. Leonard,¹ Sergio Amadori³ and James B. Bussel¹

- **Background**: Most patients treated for ITP with corticosteroids relapse when steroids are withdrawn. Many patients can be cured by splenectomy, but some are not. Treatments for relapsed and chronic ITP and adults have variable efficacy.
- **Subjects**: 57 adults with chronic ITP, with platelet counts <30K. All had at least 2 prior ITP treatments and 31 had been splenectomized.
- **Intervention**: Rituximab, 375 mg/m² weekly x 4 doses
- **Outcome**: Overall 54% response rate (32% with plts >150K, 22% with plts 50-150K). 89% of complete responders remained in remission a median of 72.5 weeks after treatment. Toxicity was minimal.
- **Conclusion**: Rituximab is a promising treatment for chronic/refractory ITP

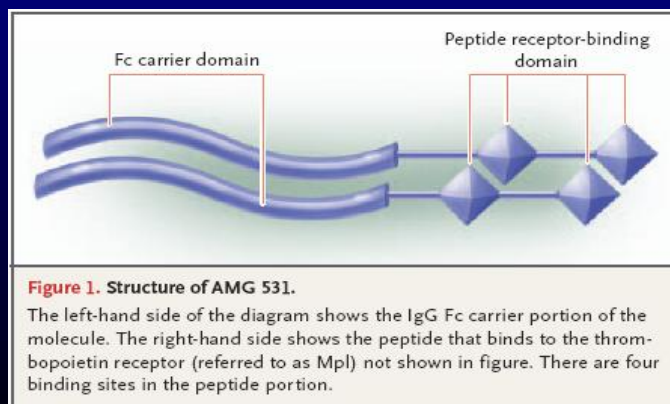
Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia

Vivek L. Patel, Matthieu Mahévas, Soo Y. Lee, Roberto Stasi, Susanna Cunningham-Rundles, Bertrand Godeau, Julie Kanter, Ellis Neufeld, Tillmann Taube, Ugo Ramenghi, Shalini Shenoy, Mary J. Ward, Nino Mihatov, Vinay L. Patel, Philippe Bierling, Martin Lesser, Nichola Cooper, and James B. Bussel

- 26% of children and 21% of adults with ITP who had an initial response (CR or PR) to rituximab remained in remission without further treatment after 5 years**
- No major toxicity observed**
- Children did not relapse after 2 years, but adults did**

ROMIPILOSTIM FOR CHRONIC ITP

- **Patients:** 125 patients with chronic ITP (about half had been splenectomized)
- **Intervention:** Random assignment to treatment with romiplostim (AMG 531) or placebo
- **Endpoint:** Durable platelet response (platelets at least 50K during at least 6 of last 8 wks of treatment)
- **Outcome:** 16/42 splenectomized patients had durable response with romiplostim, vs 0/21 with placebo. 25/41 non-splenectomized pts had durable response with romiplostim vs 1/21 with placebo. 20/23 pts on romiplostim stopped or reduced concurrent treatment for ITP, vs 6/16 on placebo.
- **No significant toxicity from romiplostim**



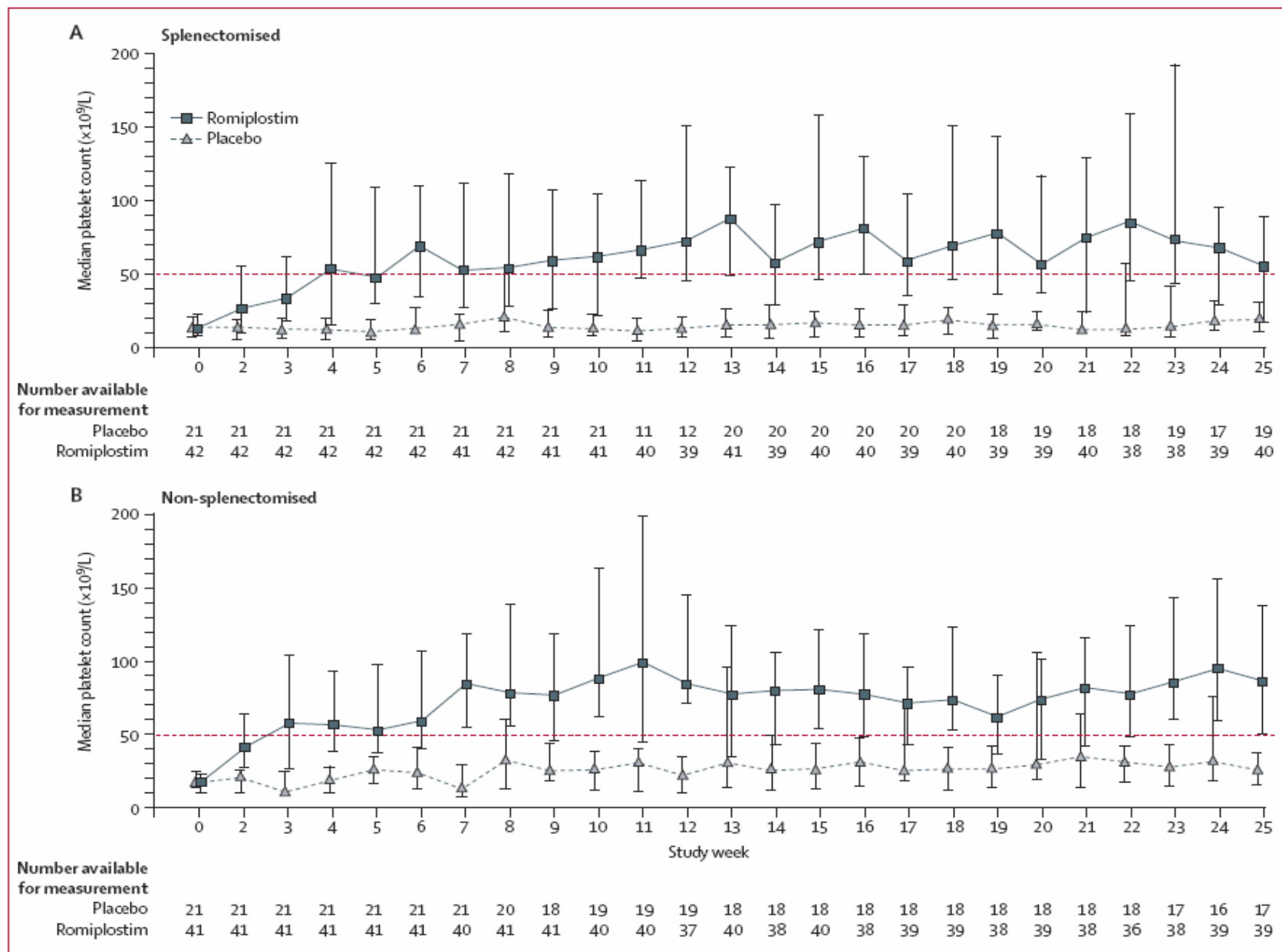


Figure 3: Median platelet count at every weekly study visit for splenectomised (A) and non-splenectomised (B) patients

Data includes all patients, even those who received rescue drugs. Error bars indicate the range from the first to third quartile. Dashed line indicates platelet count of $50 \times 10^9/L$.

Responses to oral eltrombopag in ITP

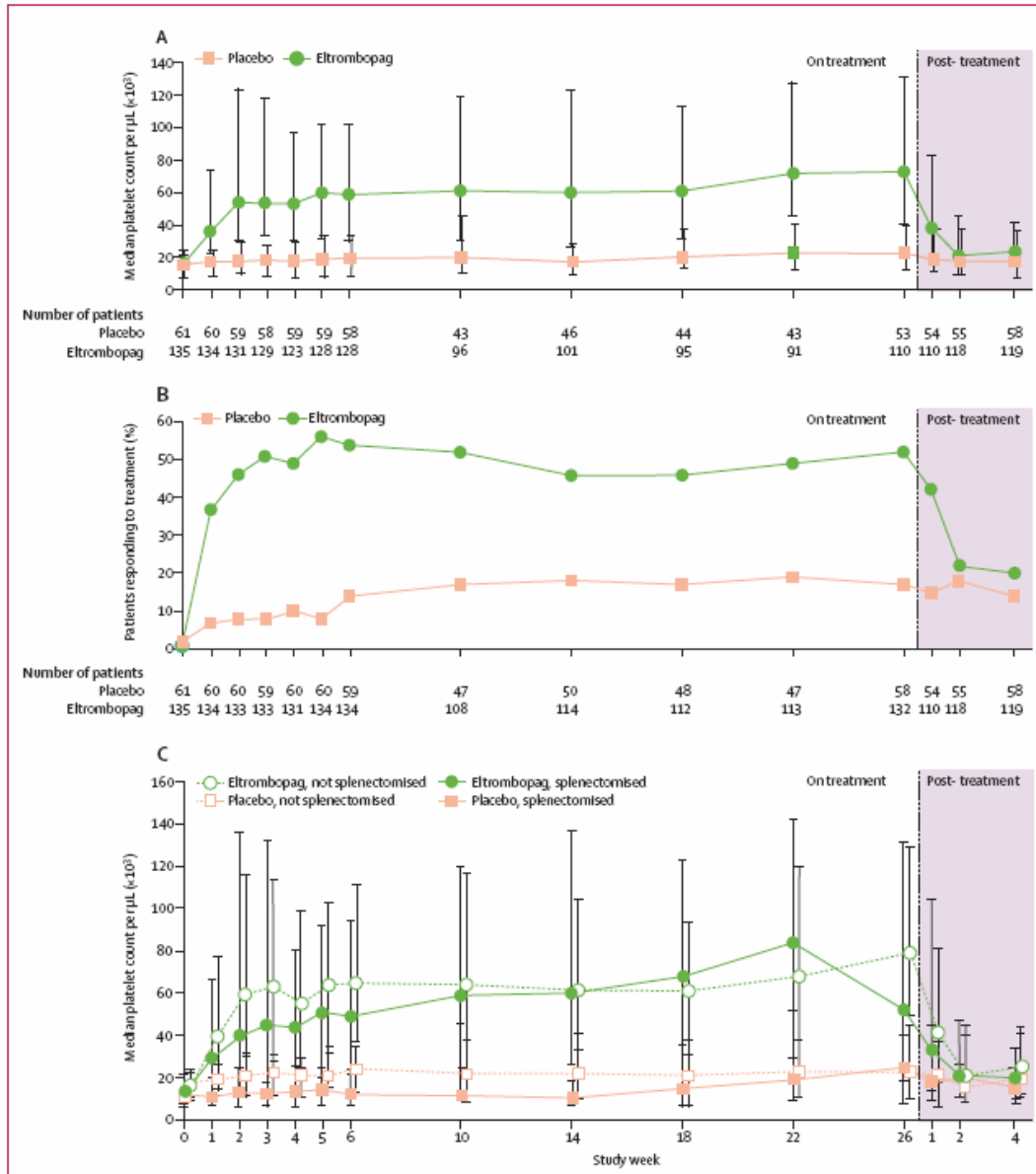
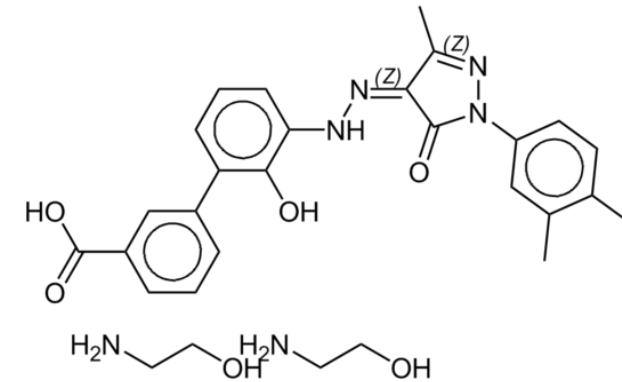


Figure 3: Median platelet counts (A), proportions of patients who responded to treatment (B), and median platelet counts by splenectomy status (C) at each nominal study visit. Patients responding to treatment were those who had a platelet count of 50 000–400 000 per μL at a study visit. Median platelet counts are shown with IQRs.



2-aminoethanol hemi((Z)-3'-(2-(1-(3,4-dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1H-pyrazol-4(5H)-ylidene)hydrazinyl)-2'-hydroxybiphenyl-3-carboxylate)

Επείγουσα θεραπεία - ΙΤΡ

- Platelet transfusion + high dose steroids
- Platelet transfusion + continuous IVIG
- rVlla (risk of thrombosis)
- Antifibrinolytics
- Emergent splenectomy

ITP AND H PYLORI

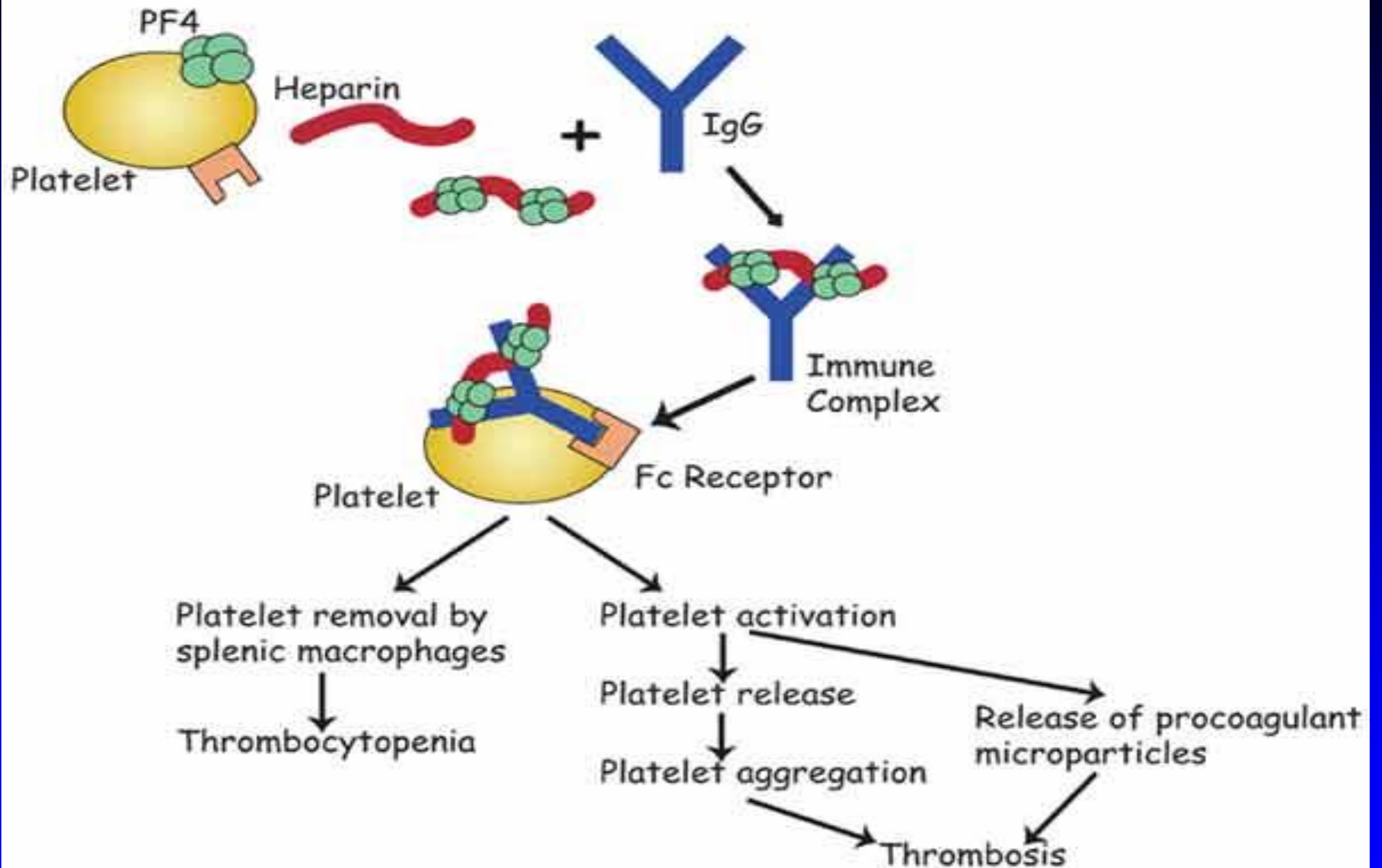
- **Up to 50% of patients with ITP and concomitant H pylori infection improve after eradication of infection**
- **Confirm infection via breath test, stool antigen test or endoscopy**
- **Higher response rates in:**
 - **Patients from countries with high background rates of infection**
 - **Patients with less severe thrombocytopenia**

ITP IN PREGNANCY

- Mild cases indistinguishable from gestational thrombocytopenia
- Rule out eclampsia, HIV etc
- Indications for treatment
 - platelets < 10K
 - platelets < 30K in 2nd/3rd trimester, or with bleeding
- Treatment of choice is IVIg
 - corticosteroids may cause gestational diabetes, fetal toxicity
- Splenectomy for severe, refractory disease
 - some increased risk of preterm labor; technically difficult in 3rd trimester
- Potential for neonatal thrombocytopenia (approx 15% incidence)
 - consider fetal blood sampling in selected cases
 - consider Cesarean delivery if fetal platelets < 20K

Heparin Induced Thrombocytopenia

- Described in 1958 by Rodger Weismann and Richard Tobin after extracting platelet fibrin thrombi that formed after 1 to 2 week course of heparin
- HIT is the presence of a multimolecular complex between platelet factor 4, and heparin
- HIT is associated with thrombosis despite profound thrombocytopenia



Clinical Features of HIT

- Timing
 - Onset between days 5 and 10 after heparin initiation
 - Rapid onset if previously exposed to heparin
- Thrombocytopenia nadir between 15 K to 150 K
- >50% develop a new thrombosis both venous and arterial
- Absence of petechia

Diagnosis of HIT

- Clinical Suspicion (ie greater than 50% drop in platelets in the setting of heparin use)
- Laboratory Studies
 - Platelet Activation Studies (Complicated and physiologic)
 - PF4/Polyanion Studies (Less time consuming but not necessarily physiologic)
- Even without evidence of thrombosis patient should get lower extremity dopplers

Treatment of HIT

- Removal of all Heparin products
- Begin direct thrombin inhibitor (DTI) (Argatroban or Refludan)
- Treat with DTI until platelet count normalizes then may begin anticoagulation with coumadin
- Fondaparinux (Arixtra) is a reasonable agent to use for DVT prophylaxis in patient with history of HIT

Practical Aspects for the management of thrombocytopenia

- What is an adequate platelet count for procedures?
 - Routine Dentistry >10K
 - Dental Extraction >30K
 - Regional Dental Block >30K
 - Minor Surgery >50K
 - Major Surgery >80K
 - Epidural is okay at platelet count 50K for patient with ITP
- The target platelet count for a bleeding patient is generally >40K
- Prophylactic platelet transfusions for platelets < 10K