

تشخيص وعلاج قلة الصفائح بالمناعة الذاتية

Diagnosis and treatment of autoimmune thrombocytopenia (AITP)

عبد الجبار سلامة، قسم أمراض النساء مع مركز جراحة الأورام ، مستشفى شاريتيه الجامعي حرم فيرشو ، برلين ، ألمانيا

Abdulgabar Salama, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie, Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany

مرض قلة الصفائح بالمناعة الذاتية (ق.ص.م.ذ) هو عبارة عن اضطرابات للمناعة الذاتية تتميز بإنتاج مضادات أجسام ذاتية (autoantibodies) ضد الصفائح الدموية، وزيادة في تدميرها، وأحياناً بضعف في إنتاجها. ولا تزال مسببات ق.ص.م.ذ غير معروفة. ومع ذلك، يرتبط هذا المرض في كثير من الأحيان باضطرابات و/أو بأمراض أخرى. وتبقى نسبة الوقوع الحقيقية تحريرية، وقد تتراوح بين 1.9 و 6.4 عند الأطفال، و 3 إلى 4 لكل 100.000 عند البالغين سنوياً. يعتمد تشخيص ق.ص.م.ذ بشكل كبير على النتائج السريرية بما في ذلك عمر المريض، وعدد الصفائح الدموية، والمسار السريري، والأمراض الثانوية، وأعراض النزف. ويعاني معظم المرضى المصابين من مخاطر نزيف كبيرة بسبب انخفاض عدد الصفائح الدموية وقد يحتاجون إلى العلاج. حتى الآن، تتوفر العديد من الأدوية المفيدة في علاج ق.ص.م.ذ، بما في ذلك الأدوية الكابتة للمناعة (immunosuppressive)، والغلوبولينات المناعية الوريدية (IVIg)، ومضاد D (Anti-D)، ومضادات الأجسام وحيدة النسيلة (monoclonal) المختلفة، ومحرضات مستقبلات ثرومبوبويتين (thrombopoietin-receptor-agonists). ومع ذلك، لا يعتبر أي من هذه الأدوية نوعياً كما أن مدى تحملها وفعاليتها غير ثابتين. ويعتمد العلاج الحالي لمرض ق.ص.م.ذ بشكل كبير على آراء الخبراء التي لا يمكنها أن تغطي جميع الجوانب الأساسية المحيطة بالمرض وبالمريض المصابين. حيث أن مرض ق.ص.م.ذ مركب غير متجانس من المناعة الذاتية يتطلب علاجاً فردياً. والأهم من ذلك، أن حمض الترانيكساميك (tranexamic acid) و/أو النقل المكثف للصفائح الدموية (transfusion) هو الإجراء الأسرع والأكثر فعالية للمرضى الذين يصابون بنزيف مهدد للحياة.

AITP is an autoimmune disorders characterized by autoantibody production against platelets, an increased platelet destruction and, sometimes, an impaired thrombopoiesis. The etiology of AITP is still unknown. However, the disease is frequently associated with other abnormalities and / or diseases. The true incidence of AITP remains speculative, and may range between 1.9 and 6.4 in children, and 3-4 per 100.000 in adults per year.

The diagnosis of AITP is largely based on clinical findings including patient's age, platelet count, clinical course, secondary diseases, and bleeding symptoms. The majority of affected patients have significant bleeding risks due to low platelet count and may require treatment. To date, several useful drugs including immunosuppressive drugs, IVIG, anti-D, different monoclonal antibodies, and thrombopoietin-receptor-agonists for treatment of AITP are available. However, none of these drugs is specific and none of them is invariably tolerable and effective. Current treatment of AITP is largely based on expert opinions which cannot cover all essential aspects surrounding the disease and the affected patients. AITP is a heterogeneous autoimmune complex requiring individualized treatment. Most importantly, tranexamic acid and / or massive platelet transfusion is the most rapidly effective measure for patients who develop life-threatening bleeding.

قلة الصفيحات بالمناعة الذاتية (ق.ص.م.ذ) هي واحدة من أكثر أمراض المناعة الذاتية المحددة السمات. ومع ذلك، فإن معرفتنا محدودة في العديد من جوانبها بما في ذلك تعريفها في الشكل الأولي والثانوي، والإمراض (pathogenesis)، والتشخيص والعلاج. ولا يزال العديد من المرضى بدون أعراض كما لا توجد إمكانية لتحقيق بيانات وبائية قوية بشكل واضح حول أنواع ق.ص.م.ذ. وتبلغ نسبة وقوع هذا المرض عند البالغين حوالي 50 حالة جديدة لكل مليون نسمة في السنة.

ومثل باقي أمراض المناعة الذاتية الأخرى، فإن مرض ق.ص.م.ذ. يأتي نتيجة لانهايار قصير أو طويل الأمد في الاستتباب المناعي (immune homeostasis) وفي التحمل الذاتي (self-tolerance). وغالبا ما يكون تمييز مرض ق.ص.م.ذ. الأولي عن الثانوي صعبا أو مستحيلا، ما دما نجهل العامل المسبب.

وتشارك الصفائح الدموية أيضًا في الدفاع المناعي وفي التكوّن الوعائي (angiogenesis) وفي نقيلة (metastasis) الأورام السرطانية. وبالتالي، قد تكون هي "الجانية" بدلاً من "الضحية" عند المرضى الذين يعانون من ق.ص.م.ذ. والذي يبدو أنه يرتبط بأمراض كامنة.

تبقى الأجسام المضادة الذاتية (autoantibodies) المسببة لمرض ق.ص.م.ذ. غير قابلة للكشف في كثير من الأحيان بسبب التقنيات المستخدمة و/أو بسبب تركيزها المنخفض. ويمكن تحسين الكشف عن الأجسام المضادة للصفائح باستخدام طرق حساسة جديدة. إن الأدلة التي تشير إلى أن الأجسام المضادة الذاتية تشارك دائماً في ق.ص.م.ذ. تنعكس بوضوح من حقيقة أن أبناء النساء المصابات بق.ص.م.ذ. يصابون بنقص الصفيحات بشكل مستقل عن الأجسام المضادة الذاتية سواء القابلة للكشف أو الغير قابلة للكشف. بالإضافة إلى ذلك، فإن البلعمة المتواسطة بالشّدق المتبلورة (Fc) هي

الآلية الرئيسية المؤدية إلى نقص الصفيحات في ق.ص.م.ذ. وبالتالي، ليس هناك شك في أن الأجسام المضادة الذاتية هي "الموصل" الحقيقي في ق.ص.م.ذ. إن النقاش المتعلق بمسارات إضافية أو بديلة يشمل ضعف تكوين الخلايا النوّاء (megakaryopoiesis)، الوضع غير الطبيعي للسيتوكين و/أو الخلل الوظيفي للخلايا التائية، أي العيوب في الخلايا التائية التنظيمية، أو الخلل في الموت المبرمج للخلايا التائية، أو إشراك اللمفاويات التائية السامة للخلايا، والتي قد تمثل تشوهات كامنة تؤدي إلى التمنيع الذاتي (autoimmunization).

عادةً ما يكون تشخيص ق.ص.م.ذ. سهلاً في جميع الحالات تقريباً، خاصةً في حال عدم وجود مراضات مشتركة (co-morbidities) و/أو تعاطي الأدوية. أما لتصنيف أو وصف ق.ص.م.ذ. فهناك بعض الفحوصات والتحليل المخبرية بما في ذلك اختبار مضاد الغلوبولين المباشر (direct anti-globulin test)، شاكلة الأجسام المضادة (IgG ، IgA ، IgM)، الفئات الفرعية (IgG ، IgA ، IgM)، الهرمونات الدرقية (thyroid hormones) وإذا اقتضى الحال تتبع العلامات لاستبعاد العدوى المستمرة، بما فيها التهاب الكبد C وفيروس نقص المناعة البشري، أو أمراض المناعة الذاتية كالذئبة الحمامية (lupus erythematosus)، ومرض هاشيموتو. وعلى الرغم من أن فحص نخاع العظم ينصح به عموماً عند المرضى المسنين و/أو في حال وجود نقص كريات إضافية (cytopenia)، فإنه لا يوجد تاريخ قوي يدعم هذا الرأي. وأما عن تجربتي، فإن الغالبية العظمى من المرضى المصابين تعرضوا وما زالوا يتعرضون لأذى غير ضروري، لا سيما عند إجراء الخزعات الخام.

وتنعكس الصورة الكلاسيكية لق.ص.م.ذ. من خلال أعراض النزف بسبب انخفاض عدد الصفيحات الدموية. ومع ذلك، فإن العديد من المرضى قد يعانون فقط من نقص خفيف في الصفيحات دون حدوث أي نزيف سهل التمييز ولا يحتاجون إلى العلاج في غياب الأعراض المرتبطة بمخاطر

النزيف، كالتدخل الجراحي. ومن ناحية أخرى، قد يكون لدى بعض المرضى تعداد صفيحات آمن (30.000 - 50.000 / ميكرو لتر) ولكنهم يعانون أيضاً من الإرقاء غير الموازن (uncompensated hemostasis) و/أو ضعف جودة الحياة بسبب التعب الذي يرتبط غالباً بانخفاض عدد الصفيحات الدموية في ق.ص.م.ذ. والأهم من ذلك، أن بعض المرضى قد يصابون بنزيف كبير أو حتى مهدد للحياة ولا يوجد لحد الآن دواء متوفر يكون فعالاً دائماً، أو قد يقوم على الفور بتصحيح عدد الصفيحات الدموية وبالتالي وقف النزيف. يستند العلاج الحالي لق.ص.م.ذ. إلى رأي الخبراء ولا يمكن لأي من التوصيات المنشورة بما في ذلك الإرشادات أن تغطي جميع الجوانب الأساسية أو أن تُستخدم كقواعد ثابتة. وبالتالي، يجب أن يكون العلاج فردياً قائماً على أساس الأعراض، ومخاطر النزيف والعمر والجنس والمراضة المشتركة والامتثال (compliance) وخيار المريض. لا يمكن تطبيق تصنيف خط المعالجة الأول والثاني والثالث في كثير من الحالات وقد يؤدي إلى مضاعفات كارثية. على سبيل المثال، لا يمكن استخدام الستيرويدات كعلاج الخط الأول في العديد من الحالات بما في ذلك مرض السكري الغير موازن بشكل كاف، وارتفاع ضغط الدم وهشاشة العظام والسمنة. وعلى الرغم من أن أدوية الريتوكسيماب (مضادات CD20)، وناهضات مستقبلات الثرومبوبويتين (CD20 TPO-receptor agonists) romiplostim و eltrombopag قد ثبت أنها مفيدة في إدارة ق.ص.م.ذ، إلا أنها تبدو أقل فعالية مما تم اقتراحه. بالإضافة إلى ذلك، فإنها قد تسبب تفاعلات ضائرة (adverse reactions) شديدة. وبالتالي، فإن الحاجة إلى بدائل أفضل لا تزال واضحة.

ومن الجدير بالذكر أيضاً أن قرار عدم علاج أو علاج، وكيفية علاج المرضى قد يتأثر في كثير من الأحيان بالعديد من العوامل غير الطبية، ولا سيما تكاليف العلاج، وتعويض التكاليف، والأهم من ذلك، تأثير المصنوعات.

Platelets are also involved in immune defence, angiogenesis, and tumor metastasis. Thus, they might be the “offender” rather than “offering” in patients with AITP that seems to be associated with underlying diseases.

The causative autoantibodies in AITP remain often undetectable due to the used techniques and/or due to low concentration of autoantibodies. The detection of platelet antibodies may be improved by using new sensitive methods. Evidence suggesting that autoantibodies are always involved in AITP is clearly reflected by the fact that babies from AITP women develop thrombocytopenia independent of detectable or undetectable autoantibodies. In addition, Fc-mediated phagocytosis is the main mechanism leading to the thrombocytopenia in AITP. Thus, there is no doubt that autoantibodies are the true “conductor” in AITP. The debate regarding additional or alternative pathways including impaired megakaryopoiesis, abnormal cytokine profile and/or T cell dysfunction, i. e. defects in regulatory T cells, impaired apoptosis of T cells, or involvement of cytotoxic T cells, may represent underlying abnormalities, which lead to autoimmunization.

AITP is usually easy to diagnose in almost all cases, particularly in the absence of co-morbidities and/or drug ingestion. To classify or to characterize the AITP some laboratory screening tests including direct anti-globulin test, antibody profile (IgG, IgG subclasses, IgA, IgM), thyroid hormones and if indicated some marker to exclude persisting infections, i. e.

hepatitis C and HIV, or autoimmune diseases, i.e. lupus erythematosus, hashimoto disease. Though bone marrow examination is generally recommended in old patients and/or in the presence of additional cytopenia, there are no robust data supporting this view. In my experience, the vast majority of affected patients are unnecessarily harmed and still to be harmed, particularly when rough biopsies are done.

The classical picture of AITP is reflected by bleeding symptoms due to low platelet counts. However, many patients may only have mild thrombocytopenia without recognizable bleeding and do not require treatment without happenings associated with bleeding risks, i.e. surgical intervention. On the other hand, some patients may have presumably safe platelet counts (30.000 – 50.000 / μ l) but uncompensated hemostasis and/or impaired quality of life due to fatigue, which is frequently, correlated with low platelet counts in AITP. Most importantly, some patients may develop significant or even life threatening bleeding and there is yet no available drug which is invariably effective, or which may immediately correct platelet count and thereby stop bleeding. Current treatment for AITP is based on expert opinion and none of the published recommendations including guidelines can cover all essential aspects or be used as fixed rules. Thus, a treatment has to be individualized on the basis of symptoms, bleeding risks, age, sex, comorbidity, compliance, and patient preference. The classification in first, second, and third line therapy cannot be applied in many instances and may result in catastrophic sequence. For example,

steroids cannot be used as first line therapy in many instances including insufficiently controlled diabetes, hypertension, osteoporosis, and adiposity. Though the drugs rituximab (anti-CD20), and thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) romiplostim and eltrombopag have been shown to be helpful in management of AITP, they appear to be less effective than has been suggested. In addition, they may cause severe adverse reactions. Thus, the need for better alternatives remains evident.

It is also worthy mentioning that the decision not to treat or to treat, and how to treat patients may often be influenced by multiple non medical factors, particularly costs, reimbursement of costs and, most importantly, impact of manufactures.

References

1. Salama A, Emerging drugs for immune thrombocytopenia (AITP). Expert Opinion on Emerging Drugs 2017, 22:1, 2738-
2. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The AITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009;113:6511–6521.
3. Aboud N, Depre F, Salama A. Is autoimmune thrombocytopenia itself the primary disease in the presence of second diseases: data from a long term observation. Transfus Med Hemotherapy. 2016. S. Karger Verlag. 44:23–28.
4. Depre F, Aboud N, Ringel F, Salama A. Thrombopoietin receptor agonists are often ineffective in immune thrombocytopenia and/or cause adverse reactions: results from one hand. Transfus Med Hemotherapy. 2016;43:375–379.
5. Depre F, Aboud N, Mayer B, Salama A. Bidirectional inefficacy or intolerance of thrombopoietin receptor agonists: new data and a concise review. submitted for publication. Blood Transfus. 2017; 16(3):307-312.