

نقص الصفيحات المناعي Immune Thrombocytopenia

د. نعى حسن*، جوزفينا معوض**

*(محاضر في كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: nouma.hasan@manara.edu.sy)**(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: jojomawad99@gmail.com)

المخلص

نقص الصفيحات المناعي (ITP) هو أحد أمراض المناعة الذاتية الذي يتميز بانخفاض عدد الصفيحات الدموية. يسبب النزيف، خاصة في الجلد والغشاء المخاطي. يحدث نتيجة عوامل وراثية أو بيئية مؤهبة تسبب اضطراباً في التنظيم المناعي مما يسبب التدمير المحيطي للصفيحات الدموية بالإضافة إلى عدم كفاية الإنتاج. تعتبر الستيروئيدات القشرية السكرية هي الخط العلاجي الأول. يتم استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIg) والغلوبولين المناعي anti-D بشكل عام كعلاجات إنقاذ طارئة مع استجابة عابرة. أدى استخدام ريتوكسيماب rituximab أو منبهات مستقبلات الثرومبوبويتين إلى تعديل عميق في الطرائق العلاجية، والتي تحولت تدريجياً بعيداً عن كبت المناعة. يظل استئصال الطحال علاجاً أساسياً يجب اقتراحه عندما يستمر الـ ITP لأكثر من عام. يبقى تنفيذ علاج فردي دقيق، وتجنب العلاج المفرط، والتعامل مع الحالات متعددة المقاومة متطلبات لم تتم تلبيتها في تدبير ITP.

كلمات مفتاحية - نقص الصفيحات المناعي، الستيروئيدات القشرية السكرية، ريتوكسيماب، منبهات مستقبلات الثرومبوبويتين.

ABSTRACT

Immunothrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized by a low platelet count. It causes bleeding, especially in the skin and mucous membrane. It occurs as a result of predisposing genetic or environmental factors that cause a disorder in immune regulation causing peripheral destruction of platelets as well as insufficient production. Glucocorticoids are the first line treatment of ITP. Intravenous immunoglobulin (IVIg) and immunoglobulin anti-D are generally used as emergency rescue treatments with a transient response. The use of rituximab or thrombopoietin receptor agonists led to a profound modification of therapeutic modalities, which gradually shifted away from immunosuppression. Splenectomy remains an essential treatment to be suggested when ITP lasts more than a year. Carrying out careful individual treatment, avoiding excessive treatment, and dealing with multi-resistant cases remain requirements that are not met in the ITP measure.

Keywords — immunothrombocytopenia, glucocorticoids, rituximab, thrombopoietin receptor agonists.

يعاني البالغون عموماً من مسار مزمن (< 1 سنة في 80%) بينما يكون المرض حاداً عند الأطفال في أغلب الأحيان. يشير ITP المشخص حديثاً إلى مرض يدوم أقل من 3 أشهر، و ITP المستمر بين 3 و 12 شهراً من التشخيص، و ITP المزمن عندما يستمر المرض لأكثر من عام واحد، و ITP المقاوم إذا كان المريض معرضاً لخطر النزيف أو يظهر عليه الخطر على الرغم من استئصال الطحال. يشير الـ ITP الشديد إلى وجود نزيف يتطلب العلاج أو تصعيد العلاج [1].

1. مقدمة

بعد نقص الصفيحات المناعي أحد أمراض المناعة الذاتية يتميز بانخفاض عدد الصفيحات الدموية. يسبب النزيف، خاصة في الجلد والغشاء المخاطي، لدى ثلثي المرضى. يبلغ معدل انتشار ITP لدى البالغين حوالي 105/10 مع معدل حدوث يتراوح من 1.6 إلى 105/3.9 في السنة.

II. الخصائص السريرية لـ ITP

A. الانتشار

يؤثر ITP على المرضى من جميع الأجناس والأعراق والأعمار. حدد تحليل قاعدة بيانات أبحاث الممارسة العامة في المملكة المتحدة (GPRD) ارتفاع معدل الإصابة بالـ ITP لدى الأولاد الذين تتراوح أعمارهم بين 2 و 5 سنوات (9.7 حالة مقابل 4.7 حالة لدى الفتيات لسنوات كل 100.000 مريض، على التوالي) مقارنة بحدوث المرض لدى المراهقين بين الأعمار من 13 إلى 17 عاماً (2.4 حالة لكل 100.000 مريض، مع التوزيع المتساوي بين الجنسين). [2]

B. المظاهر السريرية

بعد النزيف هو المظهر السريري الأكثر شيوعاً لـ ITP، والذي يظهر على شكل نزيف جلدي مخاطي يشمل الجلد وتجويف الفم والجهاز الهضمي. قد تظهر الفرغرية، التي تظهر عادة على الأطراف (الفرغرية الجافة)، دون وجود حدث معجل واضح. أما التعب هو أحد الأعراض التي لا تحظى بالتقدير الكافي لدى المرضى الذين يعانون من الـ ITP، ويحدث في حوالي 22% من الأطفال، و22% إلى 39% من البالغين. ترتبط شدة نقص الصفائح بتطور تخثر الدم لذلك هناك خطر لأحداث الانصمام الخثاري الوريدي أو الشرياني أو كليهما في المرضى الذين يعانون من الـ ITP. [2]

III. التشخيص المخبري

يتميز ITP بنقص الصفائح المعزول دون وجود اضطرابات في عدد كريات الدم الحمراء أو عدد كريات الدم البيضاء أو شكلها. قد يكون حجم الصفائح الدموية طبيعياً أو متزايداً. يعد الفحص الدقيق للطاخة الدم المحيطية ضرورياً لاستبعاد الأسباب الأخرى لنقص الصفائح. توجد أعداد طبيعية أو متزايدة من الخلايا كبيرة النوى في نقي العظم، وأحياناً مع زيادة في الخلايا كبيرة النوى غير الناضجة. تبلغ حساسية قياسات IgG المرتبطة بالصفائح الدموية للتشخيص الـ 91%، على الرغم من أن

النوعية تبلغ 27% فقط؛ وبالتالي، فإن القيمة التنبؤية الإيجابية تبلغ 48% فقط وتكون الفائدة التشخيصية لمثل هذه المقاييس ضعيفة. يوفر قياس الأجسام المضادة المحددة للبروتين السكري في الصفائح الدموية نوعية أكبر (78%-92%)، على الرغم من أن قيمتها التشخيصية محدودة بسبب الحساسية المنخفضة (49%-66%) مما يؤدي إلى قيمة تنبؤية إيجابية تبلغ 80% إلى 83% فقط. [2]

IV. التشخيص التفريقي

يكون تشخيص ITP الأولي هو تشخيص الاستبعاد. يجب مراعاة كل من الأسباب غير المناعية لنقص الصفائح وITP الثانوي. تشمل الأسباب غير المناعية لنقص الصفائح التعرض للأدوية أو السموم (الكحول، أدوية العلاج الكيميائي)، واحتباس الصفائح الدموية في الطحال، واضطرابات نقي العظم الأولية، والتعرض السابق للإشعاع (علاجي أو عرضي)، ونقص الصفائح الموروث. [2]

V. الفيزيولوجيا المرضية

تتضمن الاستجابة المناعية الحادثة في ITP كل من مكونات المناعة الفطرية والمناعة التكيفية.

A. دور البلاعم والخلايا التغصنية والخلايا القاتلة الطبيعية

تلعب البلاعم دوراً مزدوجاً في إمرضات الـ ITP: خلايا مؤثرة، فهي تساهم في تدمير الصفائح الدموية، وخلايا مقدمة للمستضد، فإنها تحفز الاستجابة المناعية التكيفية من خلال تحفيز الخلايا التائية المحددة المضادة للمستقبل الصفحي GPIIb/IIIa.

تشارك الخلايا التغصنية (DC) في الاستجابة المناعية الذاتية، فهي قادرة على بلعمة الصفائح الدموية وتحفيز خلايا T محددة ويكون تعبيرها عن جزيئات التحفيز CD86 وCD80 أعلى وتنتج كميات أكبر من IL-12. إن الخلايا التغصنية المشتقة من الوحيدات (moDC) التي تلعب دوراً هاماً في ITP تعبر بشكل أقل عن الأندولامين دي أوكسيجيناز IDO الذي

أيضاً في الطحال، وهو موقع الإنتاج الرئيسي للأجسام المضادة للصفائح.

إن تورط الخلايا التائية في التسبب في الـ ITP معروف منذ سنوات عديدة. تم إظهار استقطاب Th1 الإيجابية لـ $CD4^+$ T لأول مرة من خلال زيادة $IFN-\gamma$ و $IL-2$ المصلية في مرضى ITP بحيث تزداد نسبة Th1/Th2 للخلايا التائية في الدورة الدموية وفي الطحال مما يعزز بلعمة الصفائح الدموية. من ضمن أنواع الخلايا التائية المتورطة في ITP الخلايا التائية الجريبية المساعدة TFH ويكون دورها من خلال دعم تمايز الخلايا B وإنتاج الأجسام المضادة للصفائح.

تعمل الخلايا الليمفاوية التائية السامة للخلايا على التدمير المحيطي للصفائح الدموية وتضعف إنتاجها في نخاع العظم. تعرض خلايا $CD8^+$ T زيادة في التعبير عن البروتينات المشاركة في قدرتها السامة للخلايا مثل البيروفرين والغرانزيم A والغرانزيم B، مما يؤدي إلى الموت الخلوي المبرمج للصفائح الدموية في المزرعة المشتركة. من ناحية أخرى، عندما تتم زراعة خلايا $CD8^+$ T في الزجاج مع الخلايا كبيرة النواة، فإن إنتاج الصفائح الدموية يكون ضعيفاً. في الجسم الحي، يتم زيادة جذب الخلايا التائية إلى نخاع العظم لدى مرضى ITP. ترتفع المستويات البلازمية للغرانزيم A والغرانزيم B لدى بعض مرضى ITP بشكل مرتبط بتفعيل خلايا $CD8^+$ T. تكون المستضدات التي تتعرف عليها الخلايا التائية خلال ITP مشتقة من GP الصفائح الدموية.

أما بالنسبة للخلايا التائية المنظمة Treg فتتخفص وظيفتها وقدرتها على قمع تكاثر الخلايا التائية أثناء ITP. ينخفض إفراز $IL-10$ و $IL-35$ ، وهما سيتوكينان التهابيان تنتجهما Treg. وينخفض عدد هذه الخلايا في الطحال ونقي العظم أيضاً [1].

يسبب إنتاج مستقبلات مؤيدة للموت الخلوي للخلايا التائية ويعزز ربط $CTLA-4$ إلى $CD80$ و $CD86$ مما يسبب انخفاض في تحويل خلايا $CD4^+$ T الساذجة إلى خلايا تنظيمية Treg وإبقاء نشاط الخلايا التائية. ومن المثير للاهتمام، أن هذه الاضطرابات يتم عكسها عن طريق إضافة $CTLA-4$ Ig في المزرعة المشتركة لخلايا DC و T، مع زيادة في تعبير IDO، وتشكل Treg، وبالتالي تثبيط تكاثر الخلايا التائية المستجيبة وزيادة موت الخلايا المبرمج.

الأدبيات المتعلقة بالخلايا القاتلة الطبيعية في ITP نادرة وتعطي نتائج متناقضة. أبلغت إحدى الدراسات عن وجود مجال طبيعي للخلايا القاتلة الطبيعية المنتشرة ولكن يوجد نقص وظيفي يتوافق مع انخفاض القدرة على تحلل الخلايا المستهدفة K652. وأظهرت دراسة أخرى أن عدد الخلايا القاتلة الطبيعية المنتشرة قد زاد لدى مرضى ITP وارتبط بخطورة المرض، ولكن لم يتم تقييم نشاطها الوظيفي [1].

B. دور الخلايا البائية والتائية

في الخمسينيات من القرن الماضي، أثبت هارينغتون أن حقن المصل من مرضى الـ ITP إلى متطوعين أصحاء يؤدي إلى نقص الصفائح العميق. كان هذا أول دليل على تورط العامل الخلطي في التسبب في مرض ITP، والذي تم تحديده لاحقاً على أنه IgG. ترتبط الأجسام المضادة للصفائح بشكل رئيسي بالبروتينات السكرية (GPs) أو معقدات GP (خاصة GPIIb/IIIa و GPIIb/IX/V). تشارك الأجسام المضادة للصفائح في تدمير الصفائح الدموية، حيث أن تفتيت الصفائح الدموية يسهل عملية البلعمة عن طريق البلاعم. كما تتوسط الأجسام المضادة للصفائح أيضاً في التسمم الخلوي المعتمد على المتممة، حيث يؤدي ترسيب وتفعيل المتممة على غشاء الصفائح الدموية إلى تحللها. يتم إنتاج الأجسام المضادة للصفائح بواسطة سلالات الخلايا البائية وتتواجد هذه الخلايا في أماكن مختلفة ومن المحتمل أن تصل إلى أماكن محددة مثل نخاع العظم. تتواجد الخلايا البلازمية طويلة العمر

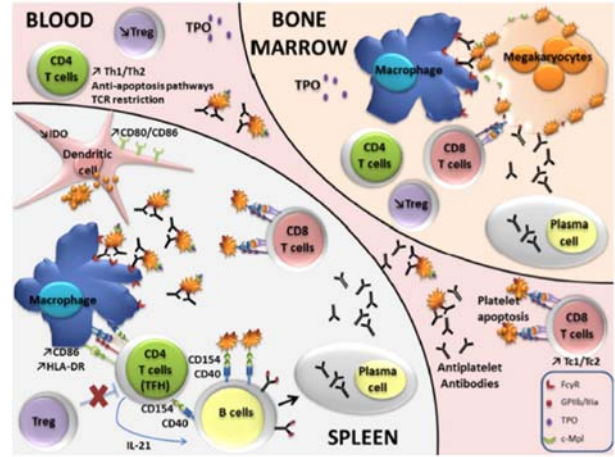
إلى الالتقام الخلوي وتقويض كل من المستقبل وعامل النمو. وبالتالي، كلما ارتفع مجموع الصفائح الدموية التي تصل إلى الدورة الدموية، انخفض مستوى TPO الذي يمكن أن يحفز الخلايا كبيرة النواة. لذلك، مع تعداد مماثل للصفائح الدموية، يظهر المرضى الذين يعانون من فقر الدم اللاتنسجي، وهو اضطراب في نقي العظم، ارتفاعاً في مستوى TPO إلى حوالي 12 فيمتومول / مل بينما يظهر مرضى ITP زيادة طفيفة فقط (1.25 فيمتومول / مل) بالمقارنة مع الشواهد (0.75 فيمتومول / مل). ويرتبط هذا بحقيقة أنه في ITP، تكون كتلة الخلايا كبيرة النواة قريبة من وضعها الطبيعي، مع وصول عدد كبير من الصفائح الدموية إلى الدورة الدموية، ولكن مع عمر قصير، مما يؤدي إلى نقص الصفائح. وبالتالي، فإن معظم TPO يرتبط بـ c-Mpl المعبر عنه في الصفائح الدموية، مما يؤدي إلى عدم كفاية مستوياته لزيادة إنتاج الصفائح الدموية بواسطة الخلايا كبيرة النوى. [1]

2) الاستجابة المناعية ضد النواءات (الخلطية والخلوية):

نظراً لأن النواءات تعبر عن GPIIb/IIIa و GPIIb/IX، فإنها أيضاً مستهدفة بواسطة الأجسام المضادة للصفائح الدموية. في الجسم الحي، تعرض النواءات سمات غير طبيعية تتوافق مع زيادة في الأشكال غير الناضجة، وضعف إنتاج الصفائح الدموية، والتغيرات التنكسية وعلامات موت الخلايا المبرمج. لا يعتمد الانخفاض في نضوج النواءات على الاستجابة الخلطية وحدها؛ حيث يتم أيضاً بواسطة الاستجابة الخلوية. حيث يزداد جذب الخلايا التائية إلى النقي العظمي خلال ITP. [1]

D. الصفائح الدموية كمحفزات مشتركة للخلايا البائية

لا تشارك الصفائح الدموية في الإرقاء الأولي فحسب، بل تلعب أيضاً دوراً في الاستجابة المناعية، خاصة من خلال التعبير التأسيسي لـ CD154 (CD40L)، والذي يزداد تنظيمه أيضاً في ITP. يؤدي تفاعل CD154 مع CD40 المعبر عنه في الخلايا البائية إلى تكاثرها وإفراز الأجسام المضادة للصفائح الدموية، مما يدل على أن الصفائح الدموية عبارة عن محفزات قوية للخلايا البائية ذاتية التفاعل في ITP. [1]



الشكل 1. إمرضية نقص الصفائح المناعي ITP

C. عدم كفاية الانتاج

إلى جانب التدمير المحيطي للصفائح الدموية، فإن الآليات التي تؤدي إلى عدم كفاية إنتاج الصفائح الدموية تشارك أيضاً في التسبب في ITP. يرجع هذا النقص النسبي في تكوين النواءات وتكون الصفائح إلى الاستجابة المناعية ضد النواءات مع عدم كفاية التحفيز بواسطة الثرومبوبويتين. [1]

1) تنظيم الثرومبوبويتين:

على عكس ما كان متوقعاً بسبب تدميرها المحيطي، كشف تقييم بقاء الصفائح الدموية في ITP أن معدل دوران الصفائح الدموية كان طبيعياً أو منخفضاً. يمكن تفسير ذلك من خلال التنظيم الأصلي للثرومبوبويتين (TPO)، وهو عامل النمو الرئيسي للخلايا كبيرة النواة. يتم إنتاج TPO بواسطة الكبد بقيمة مصلية طبيعية تبلغ حوالي 0.7 فيمتومول / مل عند البالغين. لقد تبين مؤخراً أن إنتاج TPO يتم تنظيمه عبر مستقبل Ashwell-Morell: أثناء شيخوخة الصفائح الدموية، يكون هناك إزالة تدريجية للبروتينات الغشائية، مما يؤدي إلى ارتباطها بمستقبل Ashwell-Morell وبالتالي إلى بلعمتها وتحريض إنتاج TPO من خلال مسار إشارات JAK2 / STAT3. يتم إطلاق TPO في الدورة الدموية ويرتبط بمستقبله c-Mpl، الذي يتم التعبير عنه في النواءات وعلى الصفائح الدموية. يؤدي ربط TPO بـ c-Mpl على الصفائح الدموية

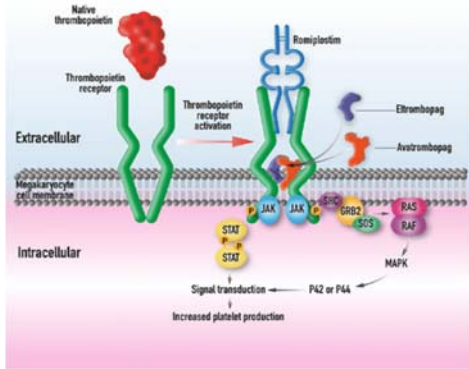
VI. العلاج

تشبع FcγRs البلاعم وتنشط تدمير الصفائح الدموية بواسطة الأجسام المضادة الذاتية. يمكن أن يؤدي حقن Ig المضاد لـ RhD مرة واحدة بجرعة 50 ميكروغرام/كغ إلى معدل استجابة إجمالي قدره 65% في مرضى الـ ITP الذين تم تشخيصهم حديثاً، مع مدة استجابة متوسطة تبلغ 3-4 أسابيع. القلق الرئيسي فيما يتعلق بالعلاج المضاد لـ RhD Ig هو حدوث نوبات نادرة ولكنها مهددة للحياة من انحلال الدم الوخيم داخل الأوعية مع الفشل الكلوي الحاد والتخثر المنتشر داخل الأوعية [3].

B. خط العلاج اللاحق

(1) شادات مستقبلات الترومبوبويتين TPO-RAs:

لقد غيرت TPO-RAs بشكل كبير طريقة علاج ITP، مما يجعل تجنب العوامل المثبطة للمناعة ممكناً في تدبير المرض. وافقت إدارة الغذاء والدواء (FDA) ووكالة الأدوية الأوروبية (EMA) على ثلاث أدوية لتدبير الـ ITP المستمر أو المزمع وهي: Avatrombopag، Romiplostim، Eltrombopag. بالإضافة إلى ذلك، تم ترخيص rhTPO و hetrombopag أيضاً كعلاجات الخط الثاني لـ ITP في الصين. تتراوح معدلات الاستجابة الإجمالية المبلغ عنها لهذه العوامل المكونة للصفائح المذكورة أعلاه من 70-90% في التجارب المعشاة ذات الشواهد للمرضى المزمعين الذين عولجوا سابقاً، ويمكن لـ 50-60% منهم الحفاظ على الاستجابة مع مدة علاج طويلة [3].



الشكل 2. آلية تأثير TPO-Ras

A. خط العلاج الأولي

(1) الستيروئيدات القشرية السكرية GCs:

تظل الستيروئيدات القشرية السكرية هي العلاج الأساسي الأولي لمرضى ITP دون مضادات استقلاب نسبية. يكون النظام الأكثر استخداماً هو جرعة عالية نبضية من ديكساميثازون (40 ملغ/يوم لمدة 4 أيام، بحد أقصى 3 دورات) أو بريدنيزون (بريدنيزولون) (1 ملغ/كغ/يوم لمدة أسبوعين، لا تتجاوز 80 ملغ/يوم، مع التناقص التدريجي والتوقف النهائي لمدة 6-8 أسابيع)، مع معدل استجابة أولية يتراوح بين 60-80%. لا ينصح بتناول دورات الستيروئيدات القشرية لفترات طويلة بسبب آثارها الضارة [3].

(2) الغلوبولين المناعي الوريدي IVIG:

IVIG هو علاج أولي آخر شائع الاستخدام يمكنه رفع عدد الصفائح الدموية بسرعة في أكثر من 80% من مرضى ITP المشخصين حديثاً؛ ولكنه مكلف نسبياً وعادةً ما تكون الاستجابة عابرة. إن آلية عمل IVIG أقل فهماً من آلي GCs. من المحتمل أن يرتبط بمستقبلات Fc على البالعات؛ وبالتالي، منع تفاعلها مع الصفائح الدموية المغلفة بالأجسام المضادة، مما يزيد من أعداد الصفائح الدموية المنتشرة كما أنه يزيد من تصفية الأضداد المضادة للصفائح [3].

(3) Anti-RhD الوريدي:

تم اقتراح حقن Ig المضاد لـ RhD الوريدي كبديل لـ IVIG في المرضى الذين لديهم عامل Rh إيجابي والذين لديهم طحال سليم. يمكن لكريات الدم الحمراء المغلفة بمضادات RhD أن

(2) ريتوكسيماب RTX:

إزالة الموقع الرئيسي لبلعمة الصفائح الدموية وإنتاج الأجسام المضادة الذاتية. على الرغم من أن استئصال الطحال أصبح أقل تفضيلاً في الوقت الحاضر بسبب توافر الأدوية غير الجراحية الناشئة، إلا أنه لا يزال يوفر أفضل فرصة لهدأة طويلة الأمد، مع معدل استجابة دائم يقدر بـ 60-70٪، حتى في المرضى المقاومين لـ TPO-RA و/أو الريتوكسيماب أو المنتكسين.

يرتبط استئصال الطحال بزيادة مستمرة بمقدار 3-4 أضعاف في خطر الإصابة بالجلطات الدموية الوريدية (VTE) بين مرضى ITP، ويظل الخطر مرتفعاً في وقت مبكر (أقل من 90 يوماً) ومتأخر (≥ 90 يوماً) بعد استئصال الطحال؛ ولذلك، فإن الوقاية من التجلطات بعد العملية الجراحية مناسبة في الحالات عالية الخطورة.[3]

C. علاجات جديدة قيد الدراسة حالياً**(1) Rilzabrutinib:**

برز بروتون تيروزين كيناز (BTK) كهدف واعد لاضطرابات المناعة الذاتية نظراً لدوره الحاسم في نقل الإشارات الصادرة من FcγRs الموجود على الخلايا المناعية التي تستهدف الصفائح ومستقبلات الخلايا البائية BCRs.

Rilzabrutinib هو مثبط BTK فموي، عكوس، وجزيء تساهمي صغير، ويتم اختباره حالياً لتدبير الـ ITP في التجارب السريرية في المراحل الأخيرة. في تجربة سريرية من المرحلة الأولى إلى الثانية، حقق 40% من مرضى الـ ITP الذين عولجوا سابقاً استجابة بعد تناول ريلزابروتينايب (200 مغ مرة واحدة يومياً إلى 400 مغ مرتين يومياً).[3]

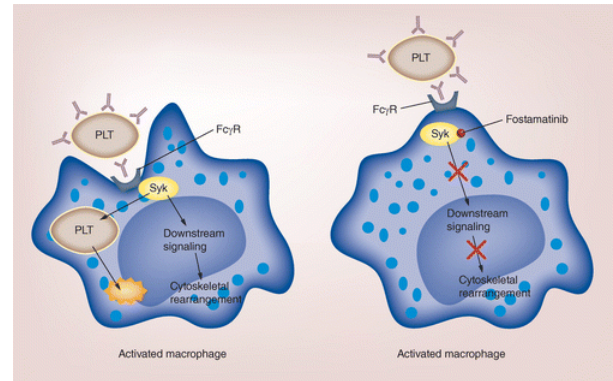
(2) مثبطات FcRn:

يعمل مستقبل Fc الوليدي (FcRn) على إطالة العمر النصفى لجزيئات IgG عن طريق تقليل تدرجها في الخلايا البطانية الوعائية. يقطع حصار FcRn إعادة تدوير IgG، مما يؤدي إلى زيادة تقويض IgG في نظام الإنذوزوم-الليزوزوم. يعد كل من Rozanolixizumab و efgartigimod من العوامل التي تم تطويرها مؤخراً والتي تستهدف FcRn لتسريع تدرج IgG المرضي في اضطرابات المناعة الذاتية. في تجارب المرحلة

ريتوكسيماب هو ضد وحيد النسيلة خيمري يستهدف الخلايا البائية التي تعبر عن CD20. لقد تم استخدامه بشكل شائع خارج التسمية لعلاج ITP منذ ما يقرب من عقدين من الزمن. تتراوح معدلات الاستجابة على المدى القصير من 60 إلى 70% في المرضى الذين عولجوا بالجرعات الأسبوعية الأربعة القياسية، وعادةً ما تتحقق الاستجابة خلال 4-8 أسابيع. مع إطرار ريتوكسيماب من الجسم والتعافي التدريجي للخلايا البائية، سوف ينتكس معظم المرضى بعد 6 أشهر ولكن يستجيب المرضى لإعادة العلاج بالدواء.[3]

(3) فوستاماتينايب Fostamatinib:

هو مثبط لتيروزين كيناز الطحال (Syk) فموي معتمد لمرضى ITP الذين فشلوا في نظام سابق واحد على الأقل. إنه يمنع نقل الإشارة الذي يبدأ عن طريق تفعيل مستقبلات FcγRs و B (BCRs)، مما يؤدي إلى تقليل بلعمة الصفائح الدموية بواسطة الأجسام المضادة الذاتية. في المرحلة الثالثة من التجارب المعشاة ذات الشواهد للمرضى الذين عولجوا سابقاً بشكل كبير والذين يعانون من الـ ITP المستمر / المزمن، كانت الاستجابة الإجمالية (تعداد الصفائح الدموية $\geq 50 \times 10^9$ / لتر خلال 12 أسبوعاً من العلاج) 43% للمرضى الذين عولجوا بالفوستاماتينايب.[3]



الشكل 3. آلية تأثير Fostamatinib

(4) استئصال الطحال:

يظل استئصال الطحال هو العلاج الأكثر فعالية لمرضى الـ ITP المقاومين للستيرويدات القشرية أو المنتكسين عن طريق

VII. الاستنتاجات

ITP هو اضطراب معقد وغير متجانس مع مسببات غير مؤكدة وصعوبة في تحديد الفيزيولوجيا المرضية. يكون نقص الصفائح نتيجة لزيادة تدمير الصفائح الدموية وانخفاض إنتاج الصفائح الدموية، وهو ما يرتبط بتشوهات متعددة في الجهاز المناعي في ITP. على الرغم من أن الستيرويدات القشرية السكرية والـ IVIg تظل العلاجات الأولية القياسية لـ ITP، إلا أن الاستكشافات الجديدة حول الاستخدام الأولي للعوامل مثل TPO-RAs و rituximab قد صورت مشهداً للعلاجات المستقبلية في الخطوط الأمامية. علاوة على ذلك، فإن ظهور عوامل جديدة تستهدف آليات أمراضية مختلفة لـ ITP قد أدى إلى تعديل عميق في الطرائق العلاجية من الخط الثاني، والتي تحولت تدريجياً بعيداً عن كبت المناعة. يمكن أن يستفيد المرضى أيضاً من استخدام عوامل غير مثبطة للمناعة أو عوامل أقل تثبيطاً للمناعة. لا تزال هناك احتياجات لم تتم تلبيتها في تدبير ITP، مثل تنفيذ علاج فردي دقيق، وتجنب العلاج المفرط، والتعامل مع الحالات متعددة المقاومة. ولذلك، فإن تطوير نموذج قادر على تحديد المرضى الذين قد يستفيدون حقاً من العلاج وتوجيه اختيار العلاج هو مجال البحث ذو الأولوية.

شكر

نقدم بالشكر الكبير لعمادة كلية الصيدلة ممثلاً بالدكتورة كندة عدنان درويش، بالإضافة للدكتورة نعمى حسن لتقديم كافة التسهيلات لإنجاز هذه المقالة.

المراجع:

- [1]. Sylvia Audia et al., Pathogenesis of immune thrombocytopenia, Autoimmunity reviews, Elsevier, 2017.
- [2]. Gaurav Kistangari et al., Immune thrombocytopenia, Hematol oncol Clin North Am, Elsevier, 2013.
- [3]. Xin-guang Liu et al., How to treat immune thrombocytopenia in adults, Journal of hematology & oncology, 2023.
- [4]. Drew Provan et al., Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia, The Lancet, 2022.

الثانية، حقق ما يقرب من نصف مرضى الـ ITP المستمر/المزمن الذين تم علاجهم باستخدام rozanolixizumab أو efgartigimod استجابة. تم تحمل كلا الدواءين بشكل جيد، ولم تحدث سوى آثار جانبية خفيفة إلى متوسطة. تجري حالياً تجارب المرحلة الثالثة لـ rozanolixizumab أو efgartigimod لتدبير الـ ITP. [3]

3) استهداف المتممة:

تم اختبار Sutimlimab، وهو جسم مضاد أحادي النسيلة مؤنس يستهدف C1s، لتدبير المرضى الذين يعانون من ITP المزمن/المقاوم في تجربة المرحلة الأولى. استجاب خمسة من المرضى الـ 12 للتسريب الوريدي لـ Sutimlimab كل أسبوعين (6.5 غ أو 7.5 غ)، وحقق 4 منهم استجابة كاملة. كان الدواء جيد التحمل بشكل عام ولم يتوقف أي مريض عن العلاج بسبب الأحداث الضائرة المرتبطة بالدواء. [3]

4) Decitabine:

ديسيتابين هو عامل نقص الميثيل يستخدم لعلاج متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS). أشارت دراسة إلى أن جرعة منخفضة من ديسيتابين يمكن أن تعزز إنتاج الصفائح الدموية، وتتعش وظيفة Treg، وتمنع النشاط السام للخلايا النائية السامة للخلايا (CTLs) تجاه الصفائح الدموية في ITP. في دراسة مستقبلية متعددة المراكز، وُجد أن العلاج بالديسيتابين بجرعة منخفضة (3.5 مغ/2 يوم لمدة 3 أيام) كان جيد التحمل ويمكن أن يؤدي إلى معدل استجابة قدره 51% في مرضى الـ ITP المقاومين. [3]

D. أدوية أخرى

يتم أيضاً استخدام العديد من العوامل المثبطة للمناعة أو المعدلة للمناعة، مثل الأرتيوبرين، وسيكلوفوسفاميد، والسيكلوسبورين A، والدانازول، والدابسون، والميكوفينولات موفيتيل، والغينبلاستين، والفينكريستين، وهيدروكسي كلوروكين، وقلويدات الفينكا، في علاج ITP. [3]

- [5]. Adrian Newland et al., Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia, *Immunotherapy, Future Medicine*, 2017

JMNU