



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Individualized prognosis in childhood immune thrombocytopenia

Schmidt, D.E.

Citation

Schmidt, D. E. (2022, April 7). *Individualized prognosis in childhood immune thrombocytopenia*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3281832>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3281832>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DUTCH SUMMARY

Als een bloedvat beschadigd raakt, werken meerdere processen samen om bloedstolling te bewerkstelligen. Gladde spiercellen trekken een beschadigd bloedvat samen (vasoconstrictie), bloedplaatjes binden aan de beschadigde vaatwand en activeren elkaar (primaire hemostase), en stollingseiwitten activeren elkaar in een cascade om uiteindelijk een stabiele bescherming van de vaatwand te vormen (secundaire hemostase). Als er gebreken zijn bij een van deze processen, door bijvoorbeeld ziekte of gebruik van medicijnen, treden spontane of traumatische bloedingen op. De uiting hiervan varieert van milde huidbloedingen (petechien, purpura) tot gevaarlijke organen- en hersenbloedingen. Bij immuuntrombocytopenie (ITP) is er sprake van een stoornis van de primaire hemostase door een gebrek aan bloedplaatjes (trombocytopenie). Het eigen immuunsysteem valt eiwitten aan die zich op bloedplaatjes bevinden (autoimmuniteit, verlies van tolerantie tot zelf-antigenen). Op de kinderleeftijd gebeurt dit vaak na een infectie of vaccinatie, maar niet altijd. Er is geen diagnostische test voor ITP, en het is niet duidelijk of alle kinderen die de diagnose ITP krijgen hetzelfde achterliggende mechanisme van bloedplaatjesdestructie vertonen. Mogelijk heeft een deel van de kinderen andere mechanismen (oftewel pathofysiologie) die zich met hetzelfde klinische beeld presenteren. Op de kinderleeftijd is ITP vaak een tijdelijk probleem dat het lichaam met tijd zelf oplost (transient ITP). Echter, bij een deel van de kinderen is er sprake van langdurige of zelfs blijvende trombocytopenie (persisterende en chronische ITP). Behandeling van ITP door immuun-modulerende geneesmiddelen zoals corticosteroiden of intraveneuze immuunglobulinen (IVIg) kan het herstel van trombocytopenie vervroegen en zo bloedingssymptomen voorkomen.

Deze behandeling werkt helaas alleen in een deel van de patiënten.

Dit proefschrift heeft tot doel om beter te begrijpen en te voorspellen of spontaan herstel dan wel een positief behandelingseffect na IVIg bij een specifiek kind met ITP te verwachten is. Hiervoor zijn moleculaire ziektemechanismen in kaart gebracht en gekoppeld aan klinische data.

In **hoofdstuk 2** wordt beschreven hoe de leeftijd ten tijde van de diagnose gerelateerd is aan hoe het kind zich presenteert en het te verwachten ziektebeloop. Naarmate de leeftijd van kinderen stijgt is er een hoger risico op persisterende/chronische ITP. Tegelijkertijd zijn de meeste kinderen met persisterende/chronische ITP van jonge leeftijd (onder 5 jaar), omdat ITP bij deze groep relatief meer voorkomt. De lymfocyten en leukocytenaantallen in het bloed veranderen met de leeftijd van kinderen, zoals te verwachten is omdat het immuunsysteem in ontwikkeling is.

In **hoofdstuk 3** wordt beschreven dat een pro-inflammatorische variant van de IgG-Fc γ receptor IIc (*FCGR2C*-ORF) relatief vaker voorkomt in kinderen met ITP in vergelijking met de normale bevolking (susceptibiliteit), en bovendien gerelateerd is aan spontaan herstel en een goede respons op IVIg.

In **hoofdstuk 4 en 5** wordt de diagnostische en prognostische waarde van anti-bloedplaatjes antistoffen in de diagnose en prognose van ITP onderzocht. **Hoofdstuk 4** laat in een systematisch review zien dat anti-bloedplaatjes antistoffen een goede test kunnen zijn voor het diagnosticeren van ITP (rule-in test), als gevolg van een hoge specificiteit. Tegelijkertijd is de sensitiviteit matig, dus de test kan niet gebruikt worden voor het uitsluiten van de diagnose. Uit dit systematische onderzoek blijkt dat er tegenstrijdige informatie over de waarde van anti-bloedplaatjes antistoffen voor de prognose van ITP bestaat, waarbij sommige studies een associatie met herstel laten zien, terwijl andere studies deze associatie niet kunnen

bevestigen. **Hoofdstuk 5** laat zien dat anti-bloedplaatjes antistoffen specifiek bij ITP voorkomen, geheel in overeenkomst met het systematisch review. Tegelijkertijd is de aanwezigheid van anti-bloedplaatjes antistoffen geassocieerd met herstel van ITP, zowel spontaan als na IVIg behandeling. In de meeste gevallen worden antistoffen tegen meerdere eiwitten op bloedplaatjes gevonden, wat immunologisch pleit voor een brede anti-bloedplaatjes zelf-reactie, in plaats van een reactie tegen *een* specifiek antigeen.

In **hoofdstuk 6** wordt met behulp van flow cytometrie en single-cell sequencing het immuunsysteem op het moment van diagnose gekarakteriseerd. Er zijn verschillen te identificeren tussen patiënten die transiente of chronische ITP hebben, waarbij patiënten met chronische ITP een verhoogd aantal geactiveerde ITGB1-exprimerende CD4+ T cellen laten zien. Chronische ITP patiënten laten bovendien een verhoogd aantal CD8 cellen zien. Zowel het aantal van de CD4+ T effector cellen als CD4/CD8 ratio zijn geassocieerd met spontaan herstel en IVIg respons.

De Fc-glycosylatie van immuunglobuline G laat veranderingen zien in auto immuunziekten. In **hoofdstuk 7** wordt de IgG Fc-glycosylatie van refractaire volwassen ITP-patiënten bepaald voor en na behandeling met rituximab. In refractair ITP was er geen verandering van Fc-glycosylatie vergeleken met gezonde personen, en er was geen samenhang met herstel. **Hoofdstuk 8** laat zien dat het trombopoietin (TPO) niveau van patiënten met anti-bloedplaatjes antistoffen niet verschilt en onafhankelijk is van het antigeen van bloedplaatjes dat door de antistoffen aangetast wordt.

In **hoofdstuk 9** wordt een nieuwe klinische predictie score ontwikkeld (Childhood ITP Recovery Score) voor prognose op basis van leeftijd, geslacht, bloedingssymptomen, aantal bloedplaatjes bij diagnose, voorgaande infectie of vaccinatie, en de tijd tussen begin van symptomen en diagnose. In **hoofdstuk 10** wordt een biologische predictie score voor pro-

gnose op basis van hemoglobine, plaatjes aantal, *FCGR2C*-genotype, IgG anti-plaatjes antistoffen, en voorafgaande vaccinatie ontwikkeld. Deze score voorspeld spontaan herstel en behandeling na IVIg, en verbeterd de predictie alleen op basis van de klinische score van **hoofdstuk 9**.

In **hoofdstuk 11** wordt de huidige kennis en stand van zaken beschreven over de mogelijkheden om ITP-patiënten gepersonaliseerd te behandelen met IVIg. Gebruik van klinische en moleculaire data kan helpen om de juiste behandeling toe te passen voor specifieke patiënten, en er zijn nu meerdere gevalideerde scores die gebruikt kunnen worden.

Samengevat geeft dit proefschrift nieuwe data die werkt naar gepersonaliseerde zorg van kinderen met ITP. Dit betreft zowel communicatie met het kind en de ouders over de verwachte prognose, behandelingsbeslissingen (IVIg), maar ook indicaties voor vroegtijdige uitgebreide diagnostiek naar andere oorzaken (zoals genetisch onderzoek).