

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Małopłytkowości wrodzone i nabyte

Congenital and acquired thrombocytopenias

ANDRZEJ BRZOZOWSKI^{A, B, D-F}, ANDRZEJ JAROSZYŃSKI^{A, B, D-F}Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Małopłytkowość to zmniejszenie liczby płytek w krążącej krwi poniżej poziomu uznawanego za normę. Małopłytkowość uważa się za istotną klinicznie, jeśli jej konsekwencją jest zaburzenie hemostazy, zagrażające powikłaniami krwotocznymi. Rzadkimi małopłytkowościami są małopłytkowości wrodzone. Większą grupą są małopłytkowości nabyte, głównie małopłytkowości immunologiczne. Wczesna diagnostyka i wdrożenie odpowiedniego leczenia zapobiega bezpośredniemu zagrożeniu życia związanemu z małopłytkowością istotną klinicznie.

Słowa kluczowe: małopłytkowość, małopłytkowość wrodzona, małopłytkowość immunologiczna, zespół hemolityczno-mocznicy, zakrzepowa plamica małopłytkowa.

Summary Thrombocytopenia is a reduction in the number of platelets in the circulating blood below the level considered to be the norm. Thrombocytopenia is considered to be clinically relevant if its consequence is the impairment of hemostasis – threatening bleeding complications. Congenital thrombocytopenias are rare but acquired thrombocytopenias are more common, especially immune thrombocytopenia. It is important to early diagnose and treat life-threatening thrombocytopenia.

Key words: thrombocytopenia, congenital thrombocytopenia, immune thrombocytopenia, hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura.

Wstęp

Małopłytkowość definiuje się jako zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $150 \times 10^9/l$. Wyróżnia się małopłytkowość łagodną (liczba płytek w przedziale $50-150 \times 10^9/l$), umiarkowaną (liczba płytek w zakresie $30-50 \times 10^9/l$) oraz ciężką (liczba płytek poniżej $30 \times 10^9/l$) [1]. Nie ma jednoznacznej korelacji między liczbą płytek krwi a nasileniem objawów klinicznych.

Małopłytkowości łagodne przebiegają zwykle bez objawów klinicznych. W przebiegu małopłytkowości umiarkowanych lub ciężkich może występować skaza małopłytkowa skórno-śluzówkowa, krwawienia z nosa, dróg rodnych, dróg moczowych, przewodu pokarmowego lub szczególnie groźne dla życia krwawienia do narządów wewnętrznych i ośrodkowego układu nerwowego.

Przed wdrożeniem diagnostyki małopłytkowości należy upewnić się, czy nie występuje tzw. małopłytkowość rzekoma, polegająca na aglutynacji płytek w krwi pobranej do próbki z wersenianem sodu (EDTA). Aglutynacja wywołana jest obecnością przeciwciał przeciwplateletowych typu

zimnego [2]. Falszywie niskie wartości płytek krwi obserwowane są również w przypadku obecności płytek olbrzymich, odczytywanych przez analizatory hematologiczne jako eryocyty lub leukocyty. Zjawisko satelityzmu płytkowego [3] polega na opłaszczaniu leukocytów przez płytki krwi i może być również przyczyną błędnych (zanizonych) odczytów liczby płytek krwi. Trombocytopenia rzekoma występuje dość często, gdyż stwierdza się ją u 1:1000 osób z populacji osób zdrowych. Błędów diagnostycznych związanych z pseudotrombocytopenią można uniknąć pobierając krew na cytrynian oraz wykonując i oceniając rozmazy mikroskopowe krwi.

Pod względem patofizjologicznym małopłytkowości można podzielić na centralne, wynikające ze zmniejszonej produkcji płytek, oraz obwodowe, których przyczyną jest zwiększone niszczenie płytek. Niektóre klasyfikacje uwzględniają również małopłytkowości mieszane, wynikające zarówno ze zmniejszonego wytwarzania płytek, jak i z nadmiernego usuwania ich z krążenia obwodowego.

Przyczyną małopłytkowości mogą być również zaburzenia dystrybucji płytek, których najczęst-

szą przyczyną jest nadmierne gromadzenie płytek w śledzionie w przypadku hipersplenizmu. W warunkach fizjologicznych tzw. pula śledzionowa płytek krwi nie przekracza 1/3 całkowitej masy płytek krwi. W warunkach patologicznych śledziona wychwytuje do 90% całkowitej liczby płytek krwi. Hipersplenizm towarzyszy różnym chorobom przebiegającym z powiększeniem śledziony. Rzadką przyczyną małopłytkowości jest małopłytkowość z rozcieńczenia, po masowych przetoczeniach krwi w celach leczniczych. Małopłytkowości centralne wrodzone są rzadką przyczyną małopłytkowości towarzyszącej najczęściej defektom genetycznym z różnymi wadami wrodzonymi [4].

Małopłytkowości wrodzone

Wrodzona śródziemnomorska makrotrombocytopenia [5] charakteryzuje się łagodną trombocytopenią z obecnością dużych płytek krwi. Pacjenci zwykle nie mają klinicznych objawów skazy małopłytkowej. Małopłytkowości zależne od mutacji genu *MYH9* (*MYH9-RD-MYH9-related disease*) to zespół zaburzeń płytek krwi charakteryzujący się makrotrombocytopenią dziedziczną w sposób autosomalno dominujący. Do nich zaliczane są: zespół Sebastiana [6], zespół Fechtnera [7] i anomalia Maya-Heggliana [8].

Małopłytkowości centralne nabyte

Małopłytkowości centralne nabyte mogą objawiać się jako izolowany niedobór płytek krwi lub przebiegać z innymi zmianami w obrazie krwi. Przyczynami izolowanych małopłytkowości może być działanie alkoholu etylowego, chlorotiazynu, soli złota, leków cytostatycznych i niektórych antybiotyków [9, 10]. W przewlekłym alkoholizmie wytwarzanie płytek zmniejsza się wskutek toksycznego działania alkoholu i w wyniku niedoboru kwasu foliowego. Diuretyki tiazydowe powodują u części osób małopłytkowość związaną z supresją megakariopoezy. Cykliczna małopłytkowość jest małopłytkowością centralną nabytą, charakteryzującą się cyklicznym zmniejszeniem liczby płytek co 21–35 dni. Prawdopodobną przyczyną małopłytkowości cyklicznej u kobiet w wieku rozrodczym są zmiany hormonalne w przebiegu cyklu miesięcznego. Występuje przeważnie u młodych kobiet, chociaż opisywano również przypadki cyklicznej małopłytkowości u kobiet po menopauzie oraz mężczyzn po 50 r.ż. Objawy kliniczne u kobiet zwykle ograniczają się do skazy małopłytkowej w czasie menstruacji.

Przyczyną nabytej małopłytkowości może być również aplazja szpiku przebiegająca zarówno jako wybiórcza aplazja megakariocytowa lub aplazja

wieloliniowa (z niedokrwistością i leukopenią). Supresyjne działanie na komórki prekursorowe szpiku kostnego wywierają leki cytostatyczne. Szczególnie toksyczny jest arabinozyd cytozyny i antracykliny. Megakariocyty łatwo ulegają niszczeniu przez promieniowanie jonizujące, co obserwuje się u pacjentów leczonych radioterapią. Zmniejszenie liczby megakariocytów towarzyszy większości chorób z wyparciem prawidłowego utkania szpiku przez komórki nowotworowe (białaczki, chłoniaki z zajęciem szpiku oraz przerzuty innych nowotworów do szpiku). Małopłytkowość obserwowana jest również w przebiegu niedokrwistości z niedoboru żelaza [11], niedoboru witaminy B₁₂, w przebiegu zakażeń wirusowych [11]: cytomegalowirusem (CMV), wirusem różyczki, mononukleozy zakaźnej, *Helicobacter pylori* [12], wirusem zapalenia wątroby B lub C [13] oraz HIV [14]. Małopłytkowość jest również powikłaniem niektórych chorób tkanki łącznej lub chorób z autoagresji, którym towarzyszy występowanie przeciwciał przeciw płytkowym, swoistych lub nieswoistych [15]. Obniżenie liczby płytek krwi o różnym nasileniu jest obserwowane u kobiet ciężarnych, będąc zagrożeniem w przypadku krwawień poporodowych [16]. Leczenie małopłytkowości centralnych nabytych polega głównie na leczeniu choroby podstawowej oraz doraźnym uzupełnianiu puli płytek krwi transfuzjami koncentratu krwinek płytkowych.

Małopłytkowości obwodowe

Przyczyną małopłytkowości obwodowych jest niszczenie płytek w mechanizmach immunologicznych lub nieimmunologicznych. Małopłytkowości immunologiczne dzieli się na pierwotne i wtórne. Małopłytkowości pierwotne wywołane są obecnością autoprzeciwciał. Przyczyną małopłytkowości wtórnych mogą być różne mechanizmy immunologiczne.

Najczęstszą postacią małopłytkowości immunologicznej jest pierwotna małopłytkowość immunologiczna (*primary immune thrombocytopenia* – ITP) [17–19]. Przebiega ze zmniejszeniem liczby płytek krwi w krążeniu obwodowym, zwykle poniżej $100 \times 10^9/l$, mimo braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i zaburzeń związanych z małopłytkowością. W zależności od czasu trwania ITP klasyfikuje się jako nowo rozpoznaną, przetrwałą (trwającą od 3 do 12 miesięcy) i przewlekłą (trwającą powyżej 12 miesięcy). U dorosłych początek ITP jest zwykle skryty, a dalszy przebieg jest przewlekły. U dzieci ma z reguły przebieg krótkotrwały, a jej początek związany jest z infekcją wirusową.

Przyczyną ITP jest nadmierne niszczenie płytek krwi przez przeciwciała przeciw płytkowe skierowane najczęściej przeciwko glikoproteinom Ib i IIa. Ostat-

nie badania wskazują, że w etiologii ITP odgrywa również rolę zmniejszone wytwarzanie płytek krwi wynikające z nieprawidłowego dojrzewania megakariocytów i ich nasilonej apoptozy. Przebieg choroby jest zmienny i zwykle nieprzewidywalny, z okresami zaostrzeń i remisji. Celem leczenia jest zapobieżenie powikłaniom związanym z małopłytkowością przez utrzymanie liczby płytek w zakresie zapewniającym hemostazę. W leczeniu stosuje się glikokortykosteroidy, immunoglobuliny dożylnie, leki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab) lub splenektomię. Nowymi lekami wykorzystywanymi w leczeniu ITP są agoniści receptora trombopoetyny (romiplostim i eltrombopag).

Pacjenci przyjmujący w celach leczniczych lub profilaktycznych heparynę (głównie heparynę niefrakcjonowaną) narażeni są na wystąpienie małopłytkowości poheparynowej (*heparin induced thrombocytopenia* – HIT) [20, 21].

Małopłytkowości obwodowe nieimmunologiczne

Do tych małopłytkowości zaliczamy zakrzepową plamicę małopłytkową i zespół hemolityczno-mocznicowy.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (*thrombotic thrombocytopenic purpura* – TTP) to mikroangiopatia zakrzepowa z małopłytkowością spowodowaną wewnątrznaczyniowym powstawaniem agregatów płytkowych [22]. Przyczyną powstawania zakrzepów w mikrokrążeniu jest uszkodzenie śródbłonka naczyniowego i obecność w osoczu „niezwykle wielkich” multimerów czynnika von Willebranda (*unusually large multimers of von Willebrand factor* – UlvWF). Choroba rozpoczyna się nagle. Może ją poprzedzać zakażenie górnych dróg oddechowych. Objawami klinicznymi, oprócz skazy mało-

płytkowej, mogą być: objawy hemolizy (żółtaczka, niedokrwistość), zaburzenia neurologiczne (zaburzenia zachowania, afazja, nagłe zaniewiedzenie), gorączka, bóle brzucha i mięśni, splenomegalia i hepatomegalia. Leczenie polega na stosowaniu sterydoterapii, podawaniu leków immunosupresyjnych, przetaczaniu świeżo mrożonego osocza oraz wykonywaniu powtarzanych plazmaferez [23].

Zespół hemolityczno-mocznicowy (*hemolytic uremic syndrome* – HUS) to ciężka niedokrwistość hemolityczna o etiologii nieimmunologicznej spowodowana mikroangiopatią zakrzepową [24]. Zwykle dominującymi objawami klinicznymi są: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość oraz niewydolność nerek. Zespół ten jest wywołany przez czynniki infekcyjne. Bardzo często przyczyną jest zakażenie enterokrwotocznym szczepem *Escherichia coli*. Śmiertelność w przebiegu HUS jest wysoka i sięga 30–50%. Leczenie polega na zastosowaniu hemodializy lub dializy otrzewnowej, eradykacji czynnika zakaźnego i postępowaniu objawowym dla zabezpieczenia hemostazy [25].

Zagrożenie życia w rozsianym wykrzepianiu wewnątrznaczyniowym (*disseminated intravascular coagulation* – DIC) jest związane między innymi z ciężką małopłytkowością rozwijającą się u chorych z DIC [26, 27].

Podsumowanie

Małopłytkowości, a szczególnie małopłytkowości nabyte, wymagają szybkiej diagnostyki i leczenia z uwagi na możliwość groźnych powikłań krwotocznych. Rolą lekarza rodzinnego jest postawienie wstępnego rozpoznania i ewentualne wdrożenie leczenia lub możliwie szybkie skierowanie pacjenta do poradni specjalistycznej.

Piśmiennictwo

1. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008; 93: 98–103.
2. Mant MJ, Doery JC, Gauldie J, et al. Pseudothrombocytopenia due to platelet aggregation and degranulation in blood collected in EDTA. *Scand J Haematol* 1975; 15: 161–170.
3. Peters M, Heyderman RS, Klein NJ. Platelet satellitism. *N Engl J Med* 1998; 339: 131–132.
4. Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, et al. Congenital and acquired thrombocytopenia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004: 390–406.
5. Behrens WE. Mediterranean macrothrombocytopenia. *Blood* 1975; 46: 199–208.
6. Greinacher A, Nieuwenhuis HK, White JG. Sebastian platelet syndrome: a new variant of hereditary macrothrombocytopenia with leukocyte inclusions. *Blut* 1990; 61: 282–288.
7. Peterson LC, Rao KA, Crosson JT, et al. Fechtner syndrome – a variant of Alport's syndrome with leukocyte inclusions and macrothrombocytopenia. *Blood* 1985; 65: 397–406.
8. So CC, Wong KF. May–Hegglin anomaly. *Br J Haematol* 2003; 120: 373.
9. George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998; 129: 886–890.
10. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357: 580–587.

11. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z, et al. Platelet parameters in women with iron deficiency anemia. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 398–402.
12. Veneri D, Franchini M, Gottardi M, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2002; 87: 1177–1179.
13. Michalska Z, Stalke P, Witczak-Malinowska K, et al. Autoimmune reactions in HBV and HCV. *Med Sci Monit* 2001; 7: 175–180.
14. Bahner J, Kearns K, Coutinho S, et al. Infection of human marrow stroma by human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) is both required and sufficient for HIV-1-induced hematopoietic suppression *in vitro*: demonstration by gene modification of primary human stroma. *Blood* 1997; 90: 1787–1789.
15. Budman DR, Steimberg AD. Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1977; 86: 220–229.
16. Veneri D, Franchini M, Raffaelli R, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: analysis of 43 consecutive cases followed at a single Italian institution. *Ann Hematol* 2006; 85: 552–558.
17. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3–40.
18. Rodeghiero F. Idiopathic thrombocytopenic purpura: an old disease revisited in the era of evidence-based medicine. *Haematologica* 2003; 88: 1081–1087.
19. Provan D, Norfolk D, Bolton-Maggs P, et al. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. *Br J Hematol* 2003; 120: 574–596.
20. Warkentin TE. An overview of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 273–283.
21. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Hematol* 2003; 121: 535–555.
22. Nabhan C, Kwaan HC. Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 177–198.
23. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *New Engl J Med* 1991; 325: 393–397.
24. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589–600.
25. Moake JL. Haemolytic-uraemic syndrome: basic science. *Lancet* 1994; 343: 349.
26. Okajima K, Sakamoto Y, Uchiba M. Heterogeneity in the incidence and clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation: a study of 204 cases. *Am J Hematol* 2000; 65: 215–222.
27. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM, et al. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001: 282–305.

Adres do korespondencji:

Lek. Andrzej Brzozowski

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM

ul. Staszica 11

20-081 Lublin

Tel.: 81 534-97-52

E-mail: brzozowski@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.03.2012 r.

Po recenzji: 25.04.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 10.10.2012 r.