

Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Medical University of Lodz  
<https://publicum.umed.lodz.pl>

|   |   |
|---|---|
| Publikacja / Publication  | Małopłytkowość cykliczna - opis przypadku i przegląd piśmiennictwa,<br>Chojnowski Krzysztof, Treliński Jacek  |
| Adres publikacji w Repozytorium URL / Publication address in Repository | <a href="https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AML2226f3c8bc944aa79b73adf0837584ee/">https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AML2226f3c8bc944aa79b73adf0837584ee/</a> |
| Data opublikowania w Repozytorium / Deposited in Repository on          | Feb 15, 2024  |
| Rodzaj licencji / Type of licence                                       | Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)  |
| Cytuj tę wersję / Cite this version                                     | Chojnowski Krzysztof, Treliński Jacek: Małopłytkowość cykliczna - opis przypadku i przegląd piśmiennictwa, Acta Haematologica Polonica, vol. 42, no. 4, 2011, pp. 717-720     |

**PRACA KAZUISTYCZNA – Case Report**

KRZYSZTOF CHOJNOWSKI, JACEK TRELIŃSKI

**Małopłytkowość cykliczna – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa**

**Cyclic thrombocytopenia – a case report and literature review**

Katedra i Klinika Hematologii UM w Łodzi  
Kierownik: Prof. dr hab. med. Tadeusz Robak

**STRESZCZENIE**

Małopłytkowość cykliczna występuje niezwykle rzadko i dlatego jest często mylona z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP). W pracy przedstawiono przypadek 38 letniej pacjentki, u której małopłytkowość wystąpiła w 25 roku życia. Początkowo rozpoznano ITP i w leczeniu zastosowano prednizon. Ze względu na oporność na kortykosteroidy pacjentka została zakwalifikowana do splenektomii, która również nie doprowadziła do remisji. Dopiero 12 lat po splenektomii ustalono rozpoznanie. Zwrócono uwagę na znaczne wahania liczby płytek związane z cyklem miesięczkowym. Najniższe wartości ( $<10 \times 10^9/l$ ) obserwowano na 2–3 dni przed miesiączką, natomiast w środku cyklu liczba płytek często przekraczała górną granicę normy. W pracy przedstawiono aktualne poglądy dotyczące patogenezy małopłytkowości cyklicznej i omówiono współczesne możliwości jej leczenia.

**SŁOWA KLUCZOWE:** Małopłytkowość cykliczna – Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – Splenektomia – Skaza krwotoczna

**SUMMARY**

Cyclic thrombocytopenia (CTP) is a rare condition often misdiagnosed as primary immune thrombocytopenia (ITP). We present the case of 38 years old woman with thrombocytopenia that was firstly recognized at the age of 25 and initially treated as ITP. The patient did not respond to standard ITP therapy, including corticosteroids and splenectomy. The diagnosis of CTP was set 12 years after splenectomy when the cyclic pattern of thrombocytopenia with platelet nadirs occurring during menses were discovered. The lowest values of platelet counts were usually seen 2–3 days before menses while rebound thrombocytosis was often observed in the middle of the menstruation cycles. The current opinions concerning pathogenesis and treatment of CTP were described in the paper.

**KEY WORDS:** Cyclic thrombocytopenia – Primary immune thrombocytopenia – Splenectomy – Bleeding disorder

Małopłytkowość cykliczna (MC) należy do bardzo rzadkich przyczyn skazy krwotocznej. Charakteryzuje się obniżeniem liczby płytek krwi występującym zazwyczaj w regularnych odstępach co 21–35 dni. Dotyczy najczęściej kobiet w wieku rozrodczym. Patogeneza małopłytkowości cyklicznej nie jest wyjaśniona. Prawdopodobnie w jej rozwoju zaangażowane są mechanizmy immunologiczne, hormonalne i zaburzenia regulacji trombopoetyzy przez cytokiny takie jak: nieprawidłowa odpowiedź na trombopoetynę i hamowanie wytwarzania płytek przez interferon [1]. Choroba charakteryzuje się zwykle łagodną, skórno-śluzówkową, skazą krwotoczną, która nawraca w regularnych odstępach. U kobiet obniżenie liczby płytek i objawy skazy krwotocznej występują zwykle w czasie menstruacji. Rozpoznanie ustala się na podstawie stwierdzenia charakterystycznych cyklicznie występujących zmian liczby płytek. W okresie zaostrzenia liczba płytek obniża się średnio do ok.  $10 \times 10^9/l$ . Cykliczna małopłytkowość jest bardzo często mylona z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP). Większość metod leczenia ITP nie zapobiega okresowemu zmniejszeniu liczby płytek krwi w małopłytkowości cyklicznej. W pracy przedstawiono przypadek 38-letniej kobiety u której małopłytkowość cykliczna rozwinęła się w wieku 25 lat i u której rozpoznano początkowo ITP. Niewłaściwe rozpoznanie było przyczyną niepotrzebnie wykonanej splenektomii.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjentka AM lat 35 jest pod opieką Poradni Hematologicznej w Łodzi od sierpnia 1998 r. Została skierowana do Poradni z rozpoznaniem małopłytkowości z liczbą płytek  $47 \times 10^9/l$ , bez objawów klinicznych skazy krwotocznej. Małopłytkowość była wykryta przypadkowo. Wywiad rodzinny oraz wywiad w kierunku przebytej infekcji były negatywne. Pacjentka nie stosowała również żadnych leków przed rozpoznaniem choroby. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego. Przez kolejnych 9 miesięcy pacjentka była tylko obserwowana. W czasie kontrolnych wizyt w Poradni liczba płytek wahała się od 40 do  $150 \times 10^9/l$ . Poza małopłytkowością nie obserwowano innych zmian w morfologii krwi. Po wykluczeniu wtórnych przyczyn małopłytkowości immunologicznej takich jak wirusowe zapalenie wątroby typu C i B oraz toczeń rumieniowaty układowy rozpoznano ITP. Wynik badania cytologicznego szpiku kostnego mógł również przemawiać za ITP. W maju 1999 r. w związku ze zmniejszeniem liczby płytek do  $9 \times 10^9/l$  z objawami skazy krwotocznej (wybroczyny i sińce na skórze kończyn dolnych) rozpoczęto leczenie prednizonem w dawce początkowej 1 mg/kg mc. Ponieważ w czasie następnej wizyty liczba płytek zwiększyła się do  $547 \times 10^9/l$  zredukowano dawkę prednizonu z intencją jego odstawienia. Jednak w czasie zmniejszania dawki obserwowano nawrót małopłytkowości. W kolejnych trzech miesiącach liczba płytek wynosiła od  $196 \times 10^9/l$  do  $20 \times 10^9/l$  pomimo utrzymywania prednizonu w dawce 20 mg/d. W tej sytuacji lekarz prowadzący skierował pacjentkę na splenektomię, która została wykonana w listopadzie 1999 roku. Cztery miesiące po zabiegu liczba płytek zmniejszyła się do  $19 \times 10^9/l$ . Do października 2010 r. w czasie kontrolnych wizyt w Poradni liczba płytek wielokrotnie zmniejszała się  $<10\text{--}20 \times 10^9/l$  (nadir:  $6 \times 10^9/l$ ). Okresowo pacjentka otrzymywała prednizon i kwas traneksamowy. Niezależnie od leczenia prednizonem obserwowano również wzrost liczby płytek do wartości przekraczających górną granicę normy (najwyższa stwierdzona liczba płytek:  $769 \times 10^9/l$ ). Rozpoznanie małopłytkowości cyklicznej postawiono dopiero w grudniu 2010 roku, po zmianie lekarza prowadzącego i dokładnej analizie przebiegu choroby. Ustalono, że spadki liczby płytek mają ścisły związek z menstruacją, a najniższe wartości płytek i objawy skazy krwotocznej pojawiają się zwykle 2–3 dni przed krwawieniem miesięcznym. W marcu 2011 roku podjęto próbę leczenia Danazolem, którą jednak przerwano z powodu hepatotoksycznego działania leku. Obecnie pacjentka otrzymuje doustne środki antykoncepcyjne.

## DYSKUSJA

Małopłytkowość cykliczna jest rzadką chorobą, która często jest mylnie rozpoznawana i leczona jako ITP. W 2005 roku opublikowano dokonany w oparciu o bazę MEDLINE przegląd piśmiennictwa, w którym udokumentowano jedynie 51 przypadków MC [1]. U większości pacjentów początkowo rozpoznawano ITP, a czas do postawienia prawidłowej diagnozy wynosił 2 lata (1–420 miesięcy). Mediana wieku w czasie rozpoznania wynosiła 35 lat (1–70 lat), choroba częściej występowała wśród kobiet a u większości pacjentów (85%) stwierdzano objawy łagodnej skazy krwotocznej o charakterze skórno-słuzówkowym. Poważne krwawienia, w tym wymagające przetoczenia KKCz i/lub KKP dotyczyły 13 chorych (27%). U większości pacjentów występowały regularne wahania liczby płytek od  $10 \times 10^9/L$  ( $1\text{--}90 \times 10^9/L$ ) do  $330 \times 10^9/L$  ( $500\text{--}2300 \times 10^9/L$ ) zachodzące w 21–35 dniowych cyklach. Typową dla MC nadpłytkowość „z odbicia” stwierdzono u 16 chorych, a u 16/20 kobiet w wieku przed menopauzalnym spadki liczby płytek krwi występowały dokładnie w czasie krwawienia miesięcznego.

W przedstawionym przez nas przypadku przebieg kliniczny był podobny do wcześniej opisywanych, rozpoznanie ustalono po 12 latach od wykrycia małopłytkowości, liczba płytek krwi wahała się w zakresie  $6\text{--}769 \times 10^9/L$ , krwawienia występowały zazwyczaj 2–3 dni przed menstruacją, a leczenie steroidami nadnerczowymi i splenektomią nie było skuteczne.

Patogeneza MC jest nieznana i prawdopodobnie wynika zarówno ze zwiększonego niszczenia jak też zmniejszonej produkcji płytek krwi. Do możliwych mechanizmów prowadzących do rozwoju małopłytkowości należą: zwiększone niszczenie pytek krwi spowodowane obecnością autooprzeciwciał, hi-

poplaza układu megakariocytarnego w szpiku kostnym, która może mieć także podłoże immunologiczne, jak również działanie czynników hormonalnych [2–5]. Do innych, potencjalnych przyczyn powstania MC zalicza się zaburzenia w odpowiedzi płytek krwi na trombopoetynę, zwiększoną apoptozę megakariocytów oraz czynniki infekcyjne (zakażenie riketsją *Ehrlichia platys* przenoszona przez kleszcze) [6–9]. Interesującą próbę wyjaśnienia patogenezy MC przedstawili Yujiri i wsp. [10] oznaczając w czasie cyklicznie występujących zmian liczby płytek krwi m.in. stężenie trombopoetyny, glikokalcyiny oraz odsetek retikulopłytek we krwi 65-letniego chorego z MC. Autorzy stwierdzili obecność odwrotnej korelacji pomiędzy liczbą płytek krwi, a wartościami badanych parametrów. Wskazuje to na zwiększoną destrukcją płytek jako główną przyczynę małopłytkowości w opisanym przypadku.

Ze względu na rzadkość występowania, dotychczas nie wypracowano standardów leczenia MC. Cechę charakterystyczną stanowi znaczący odsetek niepowodzeń po leczeniu kortykosterydami, dożylnymi immunoglobulinami (IVIg) i/lub splenektomią. Potwierdzają to wyniki leczenia naszej pacjentki, jak również 32 chorych przedstawionych przez Go [1] w analizie serii przypadków. U żadnego z pacjentów leczonych steroidami nadnerczowymi (n=26) i IVIg (n=11) nie uzyskano istotnego wzrostu liczby płytek krwi. Także po splenektomii (n=19) remisję choroby (nadir płytek  $> 50 \times 10^9/L$ ) obserwowano jedynie u 2 pacjentów (10%). Najlepsze efekty leczenia, prowadzące do całkowitej remisji (nadir płytek krwi  $> 100 \times 10^9/L$ ) u 5/10 chorych stwierdzono po zastosowaniu hormonów z grupy progestagenów i po podaniu danazolu. Należy podkreślić, iż podobnie jak w przypadku ITP wielu pacjentów z bezpieczną liczbą płytek krwi ( $> 20\text{--}30 \times 10^9/L$ ) nie wymaga żadnego leczenia.

Do nowych leków stosowanych w terapii małopłytkowości immunologicznych należą analogi receptora dla trombopoetyny, takie jak romiplostym czy eltrombopag. W 2009 roku Bose i wsp. [11] przedstawili opis dwóch kobiet z MC skutecznie leczonych romiplostymem. Pierwsza z kobiet, u której MC rozpoznano po 35 latach od pierwotnej diagnozy ITP była wcześniej leczona bez efektu m.in.: kortykosteroidami, splenektomią, IVIg, winkrystyną, azatiopryną oraz cyklosporyną, a nadir liczby płytek krwi w okresach zaostrzeń małopłytkowości wynosił poniżej  $10 \times 10^9/L$ . U chorej zastosowano początkowo pegylowany, rekombinowany, ludzki czynnik wzrostu i rozwoju megakariocytów (PEG-rHuMGDF), a następnie romiplostym, co spowodowało istotną poprawę hematologiczną oraz ustąpienie objawów skazy krwotocznej [12]. W czasie 22 tygodniowego leczenia romiplostymem (w końcowej dawce  $4 \mu\text{g/kg m.c.}$ ), pomimo utrzymywania się cyklicznych wahań liczby płytek, mediana nadiru płytek wzrosła do  $42 \times 10^9/L$ . U drugiej z opisanych kobiet rozpoznanie MC postawiono po 3 latach trwania małopłytkowości, gdy chora nie zareagowała wzrostem liczby płytek na splenektomie, azatioprynę, rytuksymab oraz danazol. Początkowo pacjentka otrzymywała romiplostym w dawce  $2\text{--}13 \mu\text{g/kg m.c.}$ , w odstępach tygodniowych, a następnie w dawce  $1.5 \mu\text{g/kg m.c.}$  co 3–4 tygodnie, co zapewniało utrzymanie bezpiecznej liczby płytek krwi (powyżej  $30 \times 10^9/L$ ).

Stwierdzony wzrost liczby płytek krwi u chorych na MC po zastosowaniu agonistów receptora dla trombopoetyny przypomina korzystną odpowiedź obserwowaną w cyklicznej neutropenii po podaniu granulocytarnego czynnika wzrostu (G-CSF) [13–15]. W obu sytuacjach obserwuje się wzrost amplitudy wahań płytek krwi lub neutrofilii, z jednoczesnym wzrostem wartości nadiru brakujących komórek krwi.

Przedstawiony przypadek ilustruje konieczność uwzględniania MC w diagnostyce różnicowej ITP. Wczesne rozpoznanie tej rzadkiej choroby pozwala uniknąć obciążającego leczenia immunosupresyjnego lub splenektomi.

## PIŚMIENNICTWO

1. Go RS. Idiopathic cyclic thrombocytopenia. *Blood Rev.* 2005; **19**: 53-59.
2. Yanabu M, Nomura S, Fukuroi T, i wsp.. Periodic production of antiplatelet autoantibody directed against GPIIIa in cyclic thrombocytopenia. *Acta Haematol* 1993; **89**: 155–159.
3. Kosugi S, Tomiyama Y, Shiraga M, i wsp. Cyclic thrombocytopenia associated with IgM anti-GPIIb-IIIa autoantibodies. *Br J Haematol* 1994; **88**: 809–815.

4. Hoffman R, Briddell RA, van Besien K, i wsp. Acquired cyclic amegakaryocytic thrombocytopenia associated with an immunoglobulin blocking the action of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *New Engl J Med* 1989; **321**: 97–102.
5. Zent CS, Ratajczak J, Ratajczak MZ, i wsp. Relationship between megakaryocyte mass and serum thrombopoietin levels as revealed by a case of cyclic amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999; **105**: 452–458.
6. Haurie C, Dale DC, Mackey MC. Cyclical neutropenia and other periodic hematological disorders: a review of mechanisms and mathematical models. *Blood* 1998; **92**: 2629–2640.
7. Sood R, Gourley EJ, Schrier SL, i wsp. Gene expression profiling of cyclical thrombocytopenia. *Blood* 2003; **102**: 789a [abstr 2916].
8. Waner T, Leykin I, Shinitsky M, i wsp. Detection of plateletbound antibodies in beagle dogs after artificial infection with *Ehrlichia canis*. *Vet Immunol Immunopathol* 2000; **77**: 145–150.
9. Wong SJ, Thomas JA. Cytoplasmic, nuclear, and platelet autoantibodies in human granulocytic ehrlichiosis patients. *J Clin Microbiol* 1998; **36**: 1959–1963.
10. Yujiri T, Tanaka Y, Tanaka M, Tanizawa Y. Fluctuations in thrombopoietin, immature platelet fraction, and glycoalbumin levels in a patient with cyclic thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2009; **90**: 429-430.
11. Bose P, Hussein KK, Terrell DR, i wsp. Successful treatment of cyclic thrombocytopenia with thrombopoietin-mimetic agents: a report of two patients. *Am J Hematol*. 2009; **84**: 459-461.
12. Rice L, Nichol JL, McMillan R, i wsp. Cyclic immune thrombocytopenia responsive to thrombopoietic growth factor therapy. *Am J Hematol*. 2001; **68**: 210-214.
13. Hammond WP 4th, Price TH, Souza LM, i wsp. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl J Med*. 1989; **320**: 1306-1311.
14. Bonilla MA, Dale D, Zeidler C, i wsp. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol*. 1994; **88**: 723-730.
15. Haurie C, Dale DC, Mackey MC. Cyclical neutropenia and other periodic hematological disorders: a review of mechanisms and mathematical models. *Blood* 1998; **92**: 2629-2640.

Praca wpłynęła do Redakcji 26.09.2011 r. i została zakwalifikowana do druku 08.11.2011 r.

**Adres Autorów:**

Katedra i Klinika Hematologii UM w Łodzi,  
ul. Ciołkowskiego 2  
93-510 Łódź.  
e-mail: krzycho17@yahoo.com