

Etiology, clinic, and current treatment options for immune thrombocytopenia: a review of the literature

Jurgita Zakaravičiūtė¹, Vaida Vaitiekūnaitė¹, Agnė Pinauskaitė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas

Abstract

Background. Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease defined by low platelet count and presents with an increased risk of bleeding. The diagnosis is based on the rejection of other potential diseases and the determination of platelet depletion. Observation alone, pharmacological or surgical treatment are possible dependent on the degree of thrombocytopenia.

Aim. To review the etiology, clinical manifestations, modern diagnostics and treatment options of immune thrombocytopenia.

Methodology. The topic has been analyzed in English publications in February 2022 – May 2022 in scientific databases: PubMed, UpToDate, Clinical Key using keywords: immune thrombocytopenia, coagulation disorders, pseudothrombocytopenia, hemorrhagic syndrome. Based on the exclusion criteria, the review was based on 18 scientific publications.

Results. Primary ITP is an autoimmune disease caused by autoantibodies to platelet membrane glycoproteins, secondary ITP is caused by comorbidities. Haemorrhagic syndrome occurs with platelet count $< 30 \times 10^9/l$. The diagnosis is based on the denial of other pathologies that cause low platelet counts. With platelet count $> 30 \times 10^9/l$, monitoring tactics are the most commonly used. The first choice drugs – glucocorticoids – are used in patients with platelet count $< 30 \times 10^9/l$. If there is no response to initial treatment, thrombopoietin receptor agonists, immunomodulators or splenectomy should be administered.

Conclusions. Antibodies against platelets are the main reason of immune thrombocytopenia. Clinical manifestations of the disease depend on platelet count and can present in both asymptomatic and severe haemorrhagic syndrome. In mild cases, follow-up tactics are usually recommended and in the presence of severe disease, initial glucocorticoid therapy is the most commonly chosen treatment.

Keywords: immune thrombocytopenia, coagulation disorders, pseudothrombocytopenia, haemorrhagic syndrome.

Imuninės trombocitopenijos etiologija, klinika ir šiuolaikinio gydymo galimybės: literatūros apžvalga

Jurgita Zakaravičiūtė¹, Vaida Vaitiekūnaitė¹, Agnė Pinauskaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas

Santrauka

Įvadas. Imuninė trombocitopenija (ITP) – autoimuninė liga, pasireiškianti sumažėjusiu trombocitų skaičiumi ir padidėjusia kraujavimo rizika. ITP diagnostika remiasi kitų ligų atmetimu ir trombocitų skaičiaus sumažėjimo nustatymu. Gydymo taktika labai priklauso nuo trombocitopenijos pasireiškimo laipsnio, todėl galima tiek stebėjimo taktika, tiek medikamentinis ar chirurginis gydymas.

Tikslas. Apžvelgti imuninės trombocitopenijos etiologiją, klinikinę išraišką, šiuolaikinės diagnostikos ir gydymo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodikos. Nagrinėta imuninės trombocitopenijos tema anglų kalba 2022 m. vasario – 2022 m. gegužės mėnesiais mokslinėse duomenų bazėse: PubMed, UpToDate ir Clinical Key. Analizuoti naujausi moksliniai straipsniai pagal raktinius žodžius: imuninė trombocitopenija, krešėjimo sutrikimai, pseudotrombocitopenija, hemoraginis sindromas. Įvertinus atmetimo kriterijus, apžvalgoje remtasi 18 mokslinėmis publikacijomis.

Rezultatai. Pirminė ITP – autoimuninė liga, kurią sukelia autoantikūnai prieš trombocitų membranos glikoproteinus, o antrinę ITP sąlygoja gretutinės ligos. Esant trombocitų skaičiui $< 30 \times 10^9/l$ pasireiškia hemoraginis sindromas: stebimos smulkios kraujosruvos, ekchimozės, petechijos, kraujavimas iš nosies, dantenų, gausios menstruacijos. ITP diagnostika remiasi kitų patologijų, galinčių lemti trombocitų skaičiaus sumažėjimą paneigimu. Nustačius trombocitų skaičių $> 30 \times 10^9/l$ dažniausiai pasirenkama stebėjimo taktika. Trombocitų skaičiui sumažėjus $< 30 \times 10^9/l$ taikomas medikamentinis gydymas. Pirmo pasirinkimo vaistų grupė – gliukokortikoidai. Jei nėra atsako į pradinį gydymą, skiriami trombopoetino receptorių agonistai, imunomodulatoriai arba atliekama splenektomija.

Išvados. Imuninės trombocitopenijos atsiradimą lemia antikūnių prieš trombocitus susidarymas. Nuo trombocitų skaičiaus priklauso klinikinė išraiška, kuri gali būti tiek besimptomė, tiek sunkus hemoraginis sindromas. Jeigu ligos forma lengva, dažniausiai rekomenduojama stebėjimo taktika. Esant sunkiai ligos išraiškai dažniausiai pasirenkamas pradinis medikamentinis gydymas gliukokortikoidais.

Raktažodžiai: imuninė trombocitopenija, krešėjimo sutrikimai, pseudotrombocitopenija, hemoraginis sindromas.

1. Įvadas

Imuninė trombocitopenija (ITP) – autoimuninė liga, pasireiškianti sumažėjusiu trombocitų skaičiumi ($< 100 \times 10^9/l$) ir padidėjusia kraujavimo rizika [1]. Sutrikimas gali paveikti bet kurio amžiaus, lyties ar rasės pacientus. Pagal savo priežastį ITP gali būti pirminė ir antrinė, susijusi su gretutinėmis ligomis. Nors šios ligos patogenezė nėra iki galo aiški, manoma, kad autoimuninis trombocitų ardymas vyksta dėl antikūnų prieš trombocitus susidarymo [1]. Pagrindinis klinikinis šio sutrikimo pasireiškimas yra kraujavimas, nors jo sunkumas bei klinikinė išraiška stipriai varijuoja. Vaikams, ypač pirmame gyvenimo dešimtmetyje, itin retai pasitaiko sunkių kraujavimo simptomų ir ITP dažniausiai būna pirminė spontaniinė [2]. Pagal ITP diagnozės nustatymo laiką, yra skiriamos trys ligos stadijos: naujai diagnozuota (0 – 3 mėn.), nuolatinė (3 – 12 mėn.) ir lėtinė (> 12 mėn.) [1]. Šiame straipsnyje aptariama imuninės trombocitopenijos etiologija, klinikinė ligos išraiška, šiuolaikinės diagnostikos ir gydymo ypatumai.

2. Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta sisteminė literatūros apžvalga imuninės trombocitopenijos tema 2022 m. vasario – 2022 m. gegužės mėnesiais, naudojantis PubMed, UpToDate ir Clinical Key mokslinėmis duomenų bazėmis, atrenkant publikacijas anglų kalba. Naudoti raktažodžiai: imuninė trombocitopenija, krešėjimo sutrikimai, pseudotrombocitopenija, hemoraginis sindromas. Atlikta 37 mokslinių straipsnių analizė, atmesti dublikatai, pagal santrauką temos neatitinkantys šaltiniai. Išnagrinėti šių publikacijų pilni tekstai ir iš jų atrinktos 18

publikacijų. Dauguma nagrinėtų straipsnių buvo publikuoti per paskutinius 5 metus.

3. Rezultatai

3.1. Etiologija

Imuninė trombocitopenija yra autoimuninė liga, kurią sukelia autoantikūnai prieš trombocitų membranos glikoproteinus, sutrikdyta megakariocitopoezė ar T limfocitų sukeltas trombocitų ardymas [3, 5]. Trombocitams specifiški imunoglobulino G (IgG) antikūnai būdingi apie 60 proc. pacientų [2, 3]. Šie antikūnai susijungia su antigenais, susiformuoja imuniniai kompleksai, vyksta fagocitozė ir padidėja trombocitų ardymas.

Imuninė trombocitopenija yra skirstoma į pirminę (nėra antrinės ligos priežasties) ir antrinę, kai egzistuoja pagrindinė priežastis susijusi su autoimuniniu trombocitų ardymu. Būklės, galinčios sukelti ITP:

- Infekcijos, iš kurių dažniausios: žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV), hepatitas C, *Helicobacteri pylori*.
- Autoimuninės ligos (sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas, antifosfolipidinis sindromas).
- Limfoproliferaciniai susirgimai (lėtinė limfocitinė leukemija).

Dauguma šaltinių teigia, kad apie 80 proc. atvejų pasireiškia pirminė ITP ir tik 20 proc. antrinė ITP [1].

3.2. Klinikiniai ligos požymiai

ITP gali pasireikšti tiek besimptomine ligos forma, tiek grėsmę gyvybei keliančiu kraujavimu, tačiau ši ligos išraiška pasireiškia tik nedidelei pacientų daliai (iki 5 proc.) [6]. ITP sergantys pacientai neretai skundžiasi

bendru silpnumu ir pablogėjusia gyvenimo kokybe [2, 6].

Kai trombocitų kiekis $< 30 \times 10^9/l$, pasireiškia hemoraginis sindromas: odoje stebimos smulkios kraujosruvos, ekchimozės, petechijos galūnėse, kraujavimas iš nosies, dantenu, moterims gali būti gausios menstruacijos [2]. Trombocitų skaičiui sumažėjus $< 20 \times 10^9/l$ gali prasidėti hematurija, kraujavimas iš virškinamojo trakto. Retais atvejais trombocitų kiekiui nukritus $< 10 \times 10^9/l$ pasireiškia kraujavimas į smegenis.

Itin svarbu įvertinti rizikos veiksnius lemiančius kraujavimo riziką. Svarbiausiu rizikos veiksniu literatūroje nurodomas trombocitų skaičius, tačiau yra mokslinių šaltinių, kuriuose vyresnis pacientų amžius, tam tikrų kraujo krešėjimą veikiančių vaistų vartojimas, vyriška lytis ir pirmą kartą naujai diagnozuota ūmi ITP yra susiję su didesne kraujavimo rizika [3, 7].

3.3. Diagnostika

Visų pirma svarbu ligą diferencijuoti nuo kitos, trombocitų skaičiaus sumažėjimą lemti galinčios patologijos:

- pseudotrombocitopenijos – klaidingai mažas trombocitų skaičius dėl trombocitų agregacijos dėl nuo EDTA (etilendiamintetraacto rūgšties) priklausomų arba nuo šalčio priklausomų agliutininų poveikio. Reikėtų pakartoti tyrimą, naudojant mėgintuvėlį su kitu antikoagulantu, pavyzdžiui, natrio citratu [8];
- virusinės infekcijos (pvz., ŽIV, hepatitas C, mononukleozė, raudonukė);
- medikamentų: heparinas, chinidinas, antibiotikai (linezolidas, vankomicinas, sulfonamidai, rifampinas), trombocitų

inhibitoriai (tirofibanas, abciksimabas, eptifibatidas), cimetidinas, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), diuretikai, gliukokortikosteroidai ir daugelis chemoterapinių preparatų (ciklosporinas, fludarabinas, karboplatina, oksaliplatina);

- hipersplenizmo išsivysčiusio dėl kepenų ligos;
- mielodisplazinių ir limfoproliferacinių sutrikimų;
- nėštumo: lengva trombocitopenija būdinga 6 – 8 proc. normalaus nėštumų atvejų ir apie 25 proc. visų preeklampsijos atvejų;
- sisteminės raudonosios vilkligės, trombozinės trombocitopeninės purpuros (TTP), hemolizinio–ureminio sindromo;
- įgimtos trombocitopenijos (pvz., Fanconi sindromas);
- Evano sindromo – reta autoimuninė liga, kuriai būdinga autoimuninė hemolizinė anemija ir imuninė trombocitopenija. [9, 10].

3.3.1. Laboratoriniai tyrimai

- Bendras kraujo tyrimas – trombocitų skaičius mažiau $30 \times 10^9/l$.
- Periferinio kraujo tepinėlis – izoliuotai sumažėjęs trombocitų skaičius. Trombocitai gali būti didesni, tačiau tai nėra patognominis ligos požymis.
- Kaulų čiulpų punkcija – megakariocitai normalios morfologijos, jų skaičius normalus arba padidėjęs. Vyresniems nei 60 metų pacientams rekomenduojama atlikti kaulų čiulpų aspiraciją ir biopsiją, jei periferiniame tepinėlyje yra nesubrendusių ląstelių arba persistuojanti neutropenija.
- Gali būti tiriama specifinių antikūnų kiekis prieš trombocitų glikoproteinus [6, 9, 11].

3.4. Gydyimas

Gydymo taktika priklauso nuo faktorių, kurie lemia kraujavimo riziką: trombocitopenijos laipsnio, paciento gretutinių ligų, vartojamų vaistų ir amžiaus.

3.4.1. Stebėjimo taktika

Stebėjimo taktika turėtų būti pasirenkama, jeigu trombocitų skaičius $> 30 \times 10^9/l$, nes esant tokiam trombocitų skaičiui hemoraginis sindromas dažniausiai nepasireiškia. Rekomenduojama apriboti fizinį aktyvumą (pvz., reikėtų vengti kontaktinio sporto). Taip pat vengti vaistų, kurie didina kraujavimo riziką (pvz., aspirino, NVNU).

3.4.2. Pradinis medikamentinis gydymas

Pradinis medikamentinis gydymas indikacija trombocitų skaičius $< 30 \times 10^9/l$ arba/ir pasireiškia hemoraginis sindromas: masyvus profuzinis kraujavimas iš gleivinių ar vidaus organų, sparčiai plintantis hemoraginis bėrimas odoje. Pradiniam gydymui gali būti skiriami:

1) Gliukokortikoidai – rekomenduojami kaip pirmo pasirinkimo medikamentai. Klinikinėse praktinėse gairėse rekomenduojama skirti prednizoloną 0,5 – 2,0 mg/kg per parą arba deksametazoną 40 mg per parą 4 dienas [12]. Nėra tiksliai nustatyta, kuris iš šių gliukokortikoidų yra pranašesnis gydant ITP. Siekiant greito atsako, pirmenybė dažniausiai teikiama deksametazonui. Ilgesnis nei 6 savaičių gydymas nerekomenduojamas dėl komplikacijų (osteoporozė, svorio padidėjimas, oportunistinės infekcijos, emocinis labilumas, kraujagyslių nekrozė). Sėkmingas atsakas į gydymą svyruoja nuo 50 iki 75 proc. atvejų, efektas dažniausiai pastebimas per 3 gydymo savaites. Jeigu trombocitų skaičius didėja, dozė

palaiptiesniui mažinama iki visiško nutraukimo [11, 13].

2) Intraveninis imunoglobulinas (IVIg) – gali būti skiriamas didelėmis (1 – 2 dienas per parą) arba mažomis dozėmis (pvz., 0,4 g/kg per parą iki 5 dienų). Jis turėtų būti skiriamas pacientams, kurie masyviai kraujuoja (dažnai vartojamas kartu su kortikosteroidais) arba pacientams, kuriems reikalingas skubus gydymas, kurie netoleruoja kortikosteroidų arba į juos nėra atsako.

3) Intraveninis anti-RhD imuninis globulinas – rekomenduojama vartoti 50 $\mu g/kg$ dozė, tačiau klinikiniai duomenys rodo, jog vaistas veiksmingiausias skiriant 75 $\mu g/kg$. Sėkmingas atsakas į gydymą stebimas apie 65 proc. pacientų. Šis vaistas gali sukelti karščiavimą, hemoglobino kiekio sumažėjimą, todėl turėtų būti skiriamas itin atsargiai pacientams, sergantiems aktyvia autoimunine hemolize, anemija [14]. Anti-RhD veiksmingas tik RhD teigiamiems pacientams ir pacientams, kuriems nebuvo atlikta splenektomija.

3.4.3. Atsparios pradiniam gydymui ITP gydymas.

Pacientams, kuriems nėra atsako į pradinį gydymą arba pasikartoja trombocitopenija nutraukus gliukokortikoidų vartojimą, skiriamas gydymas trombopoetino receptorių agonistais arba imunomoduliatoriais arba atliekama splenektomija.

1) Trombopoetino receptorių agonistai. Eltrombopagas ir romiplostimas yra trombopoetino receptorių agonistai, rekomenduojami sergantiems atsparia gydymui ITP. Abu medikamentai vienodai veiksmingi [6, 12, 15]. Eltrombopagas vartojamas kasdien tablečių forma, o romiplostimas kas savaitę

švirksčiamas po oda. Renkantis vieną iš dviejų preparatų, reikia atsižvelgti į paciento pageidaujamą vartojimo formą, ligos trukmę [12].

2) Imunomodulatoriai. Rituksimabas yra plačiausiai naudojamas imunomodulatorius pacientams sergantiems ITP [6, 12]. Atliktuose moksliniuose tyrimuose rasta, kad kombinuotas rituksimabo vartojimas su deksametazonu lėmė geresnę atsaką į ITP negu gydymas tik deksametazonu [16, 17]. Vis dėlto, reikalingi tolimesni tyrimai, siekiant įvertinti ilgalaikį gydymo naudą pridėdant rituksimabą prie pradinio gydymo [18].

3) Splenektomija. Blužnis yra pagrindinė trombocitų irimo vieta. Tai pirmasis sėkmingas ITP gydymo būdas, kai kurių autorių vis dar laikomas aukšiniu standartu, nes ilgalaikė remisija pasiekama 60 – 70 proc. atvejų [6]. Pirmaisiais metais diagnozavus ITP, splenektomijos atlikti nerekomenduojama, gairėse nurodoma, jog splenektomija turėtų likti rezerviniu gydymo metodu [12]. Pacientams, kuriems atlikta splenektomija, padidėja posplenektominio sepsio rizika, prieš operaciją būtina profilaktinė vakcinacija. Tiek vaikai, tiek suaugusieji turi būti paskiepyti nuo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ir *Haemophilus influenzae b*. Senyviems pacientams blužnies pašalinimas paprastai neatliekamas dėl padidėjusių chirurginių komplikacijų. Šis gydymo metodas taip pat netinkamas sergantiems antrine ITP [15].

3.4.4. Medikamentinio gydymo alternatyvos

2018 metais Jungtinėse Amerikos Valstijose patvirtintas naujas medikamentas ITP gydymui – fostamatnibas (tirozinkinazės inhibitorius).

Šis vastas gali būti skiriamas pacientams, kuriems pirmos ir antros eilės medikamentinis gydymas nebuvo sėkmingas arba netoleruojamas. Vaisto atsakas svyruoja nuo 18 iki 43 proc. anksčiau gydytiems ITP pacientams. Azatioprinas ir mofetilio mikofenolatas – svarstyti medikamentinio gydymo pasirinkimai su 30 – 60 proc. sėkmingo atsako tikimybe [1].

4. Išvados

Imuninės trombocitopenijos atsiradimą lemia antikūnių prieš trombocitus susidarymas. Nuo trombocitų skaičiaus priklauso klinikinė išraiška, kuri gali būti tiek besimptomė, tiek sunkus hemoraginis sindromas. Jeigu ligos forma lengva, dažniausiai rekomenduojama stebėjimo taktika. Esant sunkiai ligos išraiškai dažniausiai pasirenkamas pradinis medikamentinis gydymas gliukortikoidais.

Literatūros šaltiniai

1. Sandal R, Mishra K, Jandial A, Sahu KK, Siddiqui AD. Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14(5):553-568.
2. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2019; 39(3):238-249.
3. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017; 129(21):2829-2835.
4. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-

based study in France. *Blood* 2014; 124(22):3308–3315.

5. LeVine DN, Brooks MB. Immune thrombocytopenia (ITP): Pathophysiology update and diagnostic dilemmas. *Vet Clin Pathol* 2019; 48 Suppl 1:17-28.

6. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2019; 381(10):945-955.

7. Tsuda H, Tsuji T, Tsuji M, Yamasaki H. Life-threatening bleeding episodes in primary immune thrombocytopenia: a single-center retrospective study of 169 inpatients. *Ann Hematol* 2017; 96 (11):1915–1920.

8. Fang CH, Chien YL, Yang Lmet al. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *Formos J Surg* 2015; 48:107-109.

9. Nomura S. Advances in Diagnosis and Treatments for Immune Thrombocytopenia. *Clin Med Insights Blood Disord* 2016; 9:15-22.

10. George JN, el-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1994; 331(18):1207-11.

11. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:377-84.

12. Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018(1):568-575.

13. DeSouza S, Angelini D. Updated guidelines for immune thrombocytopenic purpura: Expanded management options. *Cleve Clin J Med* 2021; 88(12):664-668.

14. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M,

Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*; 3(22):3780-3817.

15. Park YH, Yi HG, Kim CS, Hong J, Park J, Lee JH, Kim HY, Kim HJ, Zang DY, Kim SH, Park SK, Hong DS, Lee GJ, Jin JY; Gyeonggi/Incheon Branch, The Korean Society of Hematology. Clinical Outcome and Predictive Factors in the Response to Splenectomy in Elderly Patients with Primary Immune Thrombocytopenia: A Multicenter Retrospective Study. *Acta Haematol* 2016; 135(3):162-71.

16. A Wang J, Li Y, Wang C, Zhang Y, Gao C, Lang H, Chen X. Efficacy and Safety of the Combination Treatment of Rituximab and Dexamethasone for Adults with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2018; 2018:1316096.

17. A Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L, Klausen TW, Larsen H, Mourits-Andersen HT, Nielsen CH, Nielsen OJ, Plesner T, Pulczynski S, Rasmussen IH, Rønnov-Jessen D, Hasselbalch HC. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2013; 121(11):1976-81.

18. Kochhar M, Neunert C. Immune thrombocytopenia: A review of upfront treatment strategies. *Blood Rev* 2021; 49:100822.