

Ewa Sowińska¹, Patryk Smoliński², Weronika Rymer²

ASPEKTY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE MAŁOPŁYTKOWOŚCI INDUKOWANEJ ZAKAŻENIEM WIRUSEM C ZAPALENIA WĄTROBY (HCV – TP)

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM
we Wrocławiu¹

Kierownik kliniki: Kazimierz Kuliczkowski

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów
Odpornościowych AM we Wrocławiu²

Kierownik kliniki: Andrzej Gładysz

Małopłytkowość indukowana zakażeniem wirusem C zapalenia wątroby (HCV–TP) jest schorzeniem problematycznym pod względem diagnostycznym i terapeutycznym, zarówno dla specjalistów chorób zakaźnych, jak również hematologów, dlatego też w niniejszej pracy zebrano aktualne poglądy na patomechanizm HCV–TP oraz podjęto próbę usystematyzowania diagnostyki i możliwości terapeutycznych.

Słowa kluczowe: małopłytkowość, wirus C zapalenia wątroby, diagnostyka, leczenie
Key words: thrombocytopenia, hepatitis C virus (HCV), diagnosis, treatment

WSTĘP

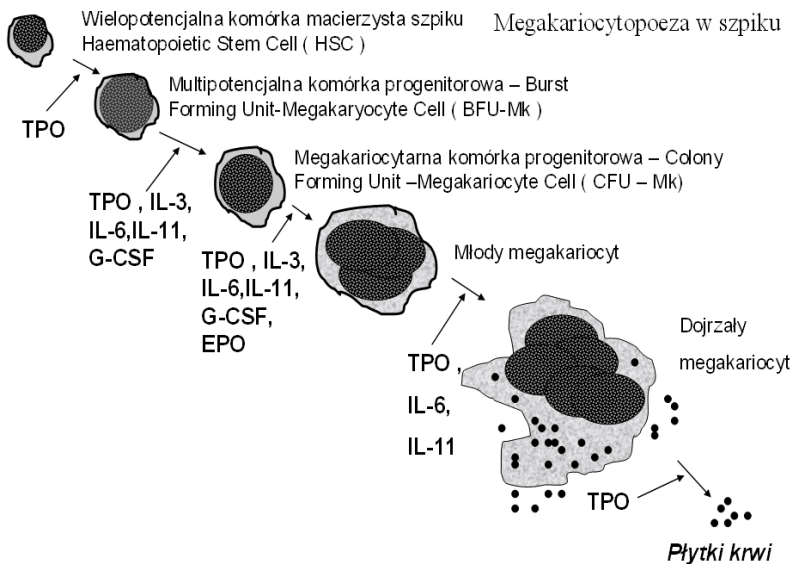
Płytki krwi (PLT - *platelets*) są produkowane w szpiku w kaskadzie różnicowania się wielopotencjalnej komórki macierzystej *stem – cell* w kierunku młodego megakariocyta, który dojrzewa i odsznurowuje płytki krwi. Jeden megakariocyt produkuje średnio około 5000 płytek (1). Proces powstawania PLT na każdym etapie jest regulowany przez różne czynniki wzrostu, między innymi przez trombopoetynę (TPO) i interleukinę 11 (IL – 11) (ryc.1) (2).

Małopłytkowość (TP – *thrombocytopenia*), definiowana jako zmniejszenie liczby PLT w krwi obwodowej poniżej 150 G/l, jest najczęstszą przyczyną powstawania szkodliwych. Jak się obecnie uznaje, biologiczne czynniki patogenetyczne (np. wirusy, bakterie, pierwotniaki) w dużej mierze są odpowiedzialne za powstawanie małopłytkowej szkodliwej, szczególnie postaci immunologicznej, przy czym istotne znaczenie rokownicze ma wiek zakażonego. Dla grup młodszych tj. do 10 r.ż., niezależnie od płci, charakterystyczne

są małopłytkowości przebiegające ostro, z liczbą PLT < 20 - 40 G/l w krwi obwodowej, często na ok. 4-6 tygodni wcześniej poprzedzone zakażeniem górnych dróg oddechowych, w przeważającym stopniu z tendencją do samoistnej remisji w czasie 4-8 tyg (ok. 90%). Rzadziej małopłytkowość jest indukowana chorobą wirusową „wieku dziecięcego” np. ospą wietrzną, świnką, mononukleozą zakaźną, a także szczepieniami przeciwdrobnymi czy przeciwgruźliczymi. Małopłytkowości immunologiczne, stwierdzone w populacji osób dorosłych, mają zwykle przebieg skryty, rzadko są poprzedzone ostrą infekcją, częściej są stwierdzone u kobiet, a wartości liczby PLT w krwi obwodowej nie spadają poniżej 40 G/l. (3). Wśród czynników etiologicznych poza zakażeniami wirusowymi, stwierdza się też zakażenia bakteryjne np. *Helicobacter pylori* (4,5).

Niezależnie, stwierdza się także małopłytkowe skazy krwotoczne wikłające przebieg zakażeń, rozwijające się piorunująco, często szybko prowadząc do śmierci pacjenta, np. malaria zakażenie *Plasmodium falciparum*, wirusowe gorączki krwotoczne, zespół DIC w przebiegu posocznicy meningokokowej, zespół hemolityczno-mocznicowy (tzw. zespół Gassera) w następstwie zakażenia *Escherichia coli* typu EHEC szczep 0157.

Małopłytkowość indukowana zakażeniem wirusem C zapalenia wątroby (HCV – TP) jest schorzeniem przewlekłym o różnorodnym patomechanizmie i często subklinicznym przebiegu. Jak się okazuje, pojawienie się tego rodzaju małopłytkowości może utrudniać specjalistom chorób zakaźnych określenie optymalnych strategii terapeutycznych przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C) i nierzadko powstrzymuje ich przed decyzją o wdrożeniu najskuteczniejszej terapii antywirusowej tj. pegylowanego interferonu alfa z rybawiryną.



Ryc. 1. Kaskada różnicowania komórki macierzystej szpiku stem – cell w kierunku płytek krwi. (TPO – tromboopoetyna, IL – interleukina, EPO – erytropoetyna, G – CSF – granulocytny czynnik wzrostu)

Fig. 1. Haematopoietic stem – cell differentiation into platelets. (TPO – thrombopoietin, IL- interleukin, EPO – erythropoietin, G-CSF – granulocyte colony stimulating factor)

Według analiz amerykańskich problem HCV – TP dotyczy około 0,2 % wszystkich chorych na pzwz C, a według europejskich raportów epidemiologicznych, głównie z krajów Europy Południowej, odsetek ten stale się zwiększa i obecnie wynosi od 5 – 35 % (6,7).

Zgodnie z współczesnymi standardami postępowania w małopłytkowości, liczbę PLT w krwi obwodowej powyżej 50 G/l uznaje się za poziom klinicznie bezpieczny, gwarantujący zachowanie prawidłowej hemostazy w organizmie. Pewne dane wskazują również, że liczba PLT > 30 G/l istotnie nie wpływa na wzrost ryzyka powikłań krwotocznych (8,9). W szczególowej analizie tego zagadnienia wykazano, że przy liczbie PLT w krwi obwodowej w przedziale 20 – 50 G/l ryzyko wystąpienia krwawień zagrażających życiu wynosi zaledwie 5 – 6 % i spada do 0 % przy liczbie PLT powyżej 50 G/l (10). Dla porównania, u chorych z liczbą PLT w krwi obwodowej pomiędzy 10 - 20 G/l prawdopodobieństwo pojawienia się groźnego dla życia krwawienia zwiększa się do 10 %, a gdy liczba PLT zmniejsza się poniżej 10 G/l wynosi nawet 20 – 40 %. W związku z tym wskazuje się, że pacjentów z liczbą PLT \geq 50 G/l w krwi obwodowej można pozostawić bez leczenia. Liczba PLT powinna być jednak stale monitorowana (obserwacja dynamiki wahań, zakres wartości liczby PLT), szczególnie gdy rozważa się kwalifikację pacjenta do terapii interferonem, a leczenie małopłytkowości bezwzględnie rozważone, gdy liczba PLT zmniejszy się poniżej 50 G/l oraz/lub wystąpią objawy skazy krwotocznej.

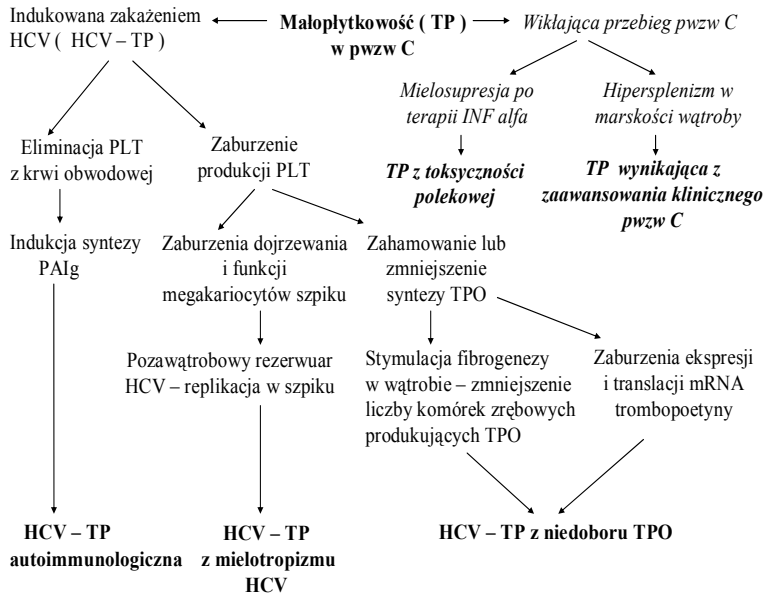
PATOMECHANIZM HCV – TP

Obecnie znane są trzy patomechanizmy rozwoju małopłytkowości indukowanej HCV. Najczęściej wymienia się mechanizm mimikry antygenowej i wzbudzenia przeciwciał przeciwpłytkowych (PAIg – *platelet associated immunoglobulin*), tzw. małopłytkowość autoimmunologiczną (*autoimmunologiczna HCV – TP*). PAIg są skierowane przeciwko glikoproteinie GPIIb/IIIa płytek krwi. Z jednej strony za pośrednictwem fragmentu Fab łączy się one z glikoproteiną płytki, a z drugiej przez fragment Fc z makrofagiem układu siateczkowo - śródbłonkowego śledziony. Tak powstały kompleks płytka – przeciwciało – makrofag jest skutecznie eliminowany z krążenia obwodowego (11). U chorych na pzwz C diagnostycznie istotne jest wykrycie PAIg należących do klasy G immunoglobulin (IgG) (12), choć u 70 % tych pacjentów obserwuje się też wysokie miana przeciwciał klasy IgM (IgG tylko u 30%). IgM nie cechują się jednak zdolnościami wiązania PLT. Nie wykazano także korelacji między zwiększeniem miana IgM w surowicy a zmniejszeniem liczby PLT w krwi obwodowej (13). IgM są prawdopodobnie przeciwciałami odpowiedzialnymi za powstawanie krioglobulinemii i chorób z autoagresji, mogących współistnieć z pzwz C (14).

HCV może również generować całkowite zahamowanie lub zmniejszenie produkcji PLT przez wpływ na syntezę trombopoetyny (TPO – *thrombopoietin*) - płytkotwórczego czynnika wzrostu, produkowanego przede wszystkim przez komórki zrębowe wątroby, choć także w mniejszych ilościach przez fibroblasty szpiku, śledzionę i nerki (15). Wirus ten indukuje zaburzenia ekspresji i translacji mRNA trombopoetyny, a przez pobudzenie fibrogenyzy w wątrobie może powodować zmniejszenie liczby komórek zrębowych, produkujących TPO (*HCV – TP z niedoboru trombopoetyny*) (16,17,18).

Przypuszcza się również, że HCV-TP może być następstwem mielotropizmu wirusa, czyli jego zdolności do bytowania i replikacji w prekursorach megakariocytów i dojrzałych

megakariocytach szpiku (pozawątrobowy rezerwuuar HCV). W efekcie może dochodzić do zahamowania dojrzewania tych komórek i ostatecznie braku odsznurowywania płytek krwi (*HCV – TP z mielotropizmu HCV*) (ryc. 2) (19,20,21).



Ryc. 2. Rodzaje małopłytkowości w pwzw C. (TPO – trombopoetyna, PAIg – przeciwciała przeciw płytkowe, PLT – płytki krwi)

Fig. 2. Thrombocytopenia subtypes in chronic viral hepatitis C. (TPO – thrombopoietin, PAIg – platelet associated immunoglobulin, PLT – platelets)

DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA I RÓŻNICOWA HCV – TP

W diagnostyce laboratoryjnej HCV- TP wykonuje się takie same badania, jak w innych rodzajach małopłytkowości: morfologię krwi z oceną liczby PLT, średniej objętości płytki (MPV – *middle platelet volume*) i hemogramem, biopsję aspiracyjną szpiku, oznaczenie czasu życia płytek, przeciwciał przeciw płytkowych (PAIg) w surowicy i stężenia osoczowej TPO, przeciwciała przeciwjądrowe i inne badania w kierunku SLE, a także TSH i USG jamy brzusznej (22,3). Powinno się także wykonać badanie w kierunku HIV, CMV, EBV, VZV, różyczki czy parwowirusa B19, choć dostępność diagnostyki, szczególnie dla ostatnich patogenów, jest bardzo ograniczona.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić różnicowanie poszczególnych podtypów HCV – TP (tab. I) (23,24) oraz współistnienia jej postaci autoimmunologicznej z przewlekłą samoistną plamicą małopłytkową (IPT – *idiopathic thrombocytopenic purpura/immune thrombocytopenic purpura*) (tab. II) (25,26,27,28,29). Z punktu widzenia hematologa bardzo często różnicowanie obu jednostek chorobowych jest trudne ze względu na podobieństwo wyników diagnostycznych badań laboratoryjnych. W obu przypadkach najczęściej występującą jest małopłytkowość z przeciwciałami płytkowymi klasy IgG (PAIgG), skierowanymi

Tabela I. Różnicowanie podtypów HCV – TP
Table I. HCV-TP subtypes differentiation

Parametr	TP „centralna” – zaburzenie płytkotworzenia Zaburzenie produkcji TPO	TP „obwodowa” – niszczenie PLT Indukcja syntezy auto PAIg
Liczba PLT w krwi obwodowej (norma 150 – 450 G/l)	zmniejszona	zmniejszona
Średnia objętość płytki (MPV) (norma 9 – 13 fl)	zmniejszona	zwiększona w hemogramie tzw. płytki olbrzymie
Czas życia PLT (norma 8 – 12 dni)	norma	skrócony
Mielogram – liczba megakariocytów (norma 0,1 – 0,5 %)	brak lub zmniejszona megakariocyty „niepłytkotwórcze”	norma lub zwiększona megakariocyty „płytkotwórcze”
Stężenie osoczowej TPO	obniżone	zwiększone
PAIg	brak	obecne

Legenda: HCV – TP – małopłytkowość indukowana zakażeniem HCV, TP – małopłytkowość, PLT – płytki krwi, PAIg – przeciwciała przeciwplatekcyjne, MPV – średnia objętość płytki krwi

Tabela II. Różnicowanie podtypów HCV – TP i ITP
Table II. HCV-TP and ITP differential diagnosis

Parametr	ITP	Autoimmunologiczna HCV – TP
Liczba PLT w krwi obwodowej (norma 150 – 450 G/l)	średnia liczba PLT większa – pacjent pozostaje dłuższy czas w obserwacji, bez leczenia	średnia liczba PLT mniejsza – częściej potrzeba włączenia leczenia
Rodzaj PAIg w surowicy	IgG > IgM > IgA	IgG
Rodzaj glikoproteiny płytkowej wiążącej się z PAIg	GPIIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, IV, V i Ag błonowe PLT	GPIIb/IIIa
Odpowiedź na GKS	w większości przypadków dobry efekt terapeutyczny	częściej oporność na GKS i leczenie alternatywne np. IVIG

Legenda: ITP – samoistna plamica małopłytkowa, HCV – TP – małopłytkowość indukowana zakażeniem HCV, PLT – płytki krwi, PAIg – przeciwciała przeciwplatekcyjne, Ag – antygen, GKS – glikokortykosteroidy, IVIG – dożylnie immunoglobuliny

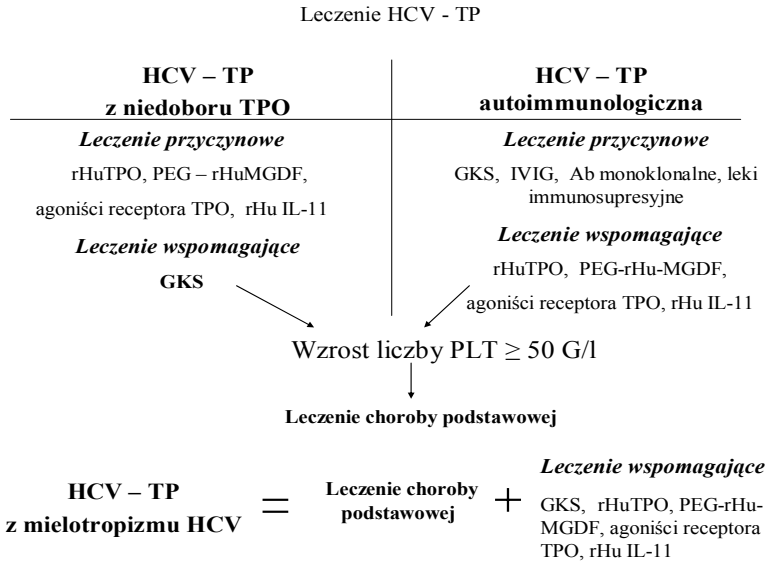
przeciwko płytkowej glikoproteinie GPIIb/IIIa. Zatem praktycznie dopiero na podstawie przebiegu klinicznego choroby i/lub odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu glikokortykosteroidami można określić, jaki rodzaj małopłytkowości wystąpił u danego pacjenta.

Ponadto HCV – TP należy odróżniać również od małopłytkowości wklajającej przebieg pwwz C, wynikającej z toksyczności polekowej - mielosupresyjnego działania na szpik interferonu α , stosowanego w leczeniu pwwz C lub z dużego zaawansowania klinicznego choroby - hipersplenizmu w marskości wątroby (ryc. 2) (30,31).

LECZENIE HCV – TP – WSPÓŁCZESNE MOŻLIWOŚCI I NADZIEJE NA PRZYSZŁOŚĆ

W leczeniu HCV – TP stosuje się takie same grupy leków, jak w innych rodzajach małopłytkowości, najczęściej glikokortykosteroidy (GKS) i dożylnie preparaty immunoglobulin

(IVIG), rzadziej leki immunosupresyjne oraz immunoterapię np. przeciwciało monoklonalne anty CD20 (rituximab, MabThera®). Duże nadzieje są wiązane także z będącymi obecnie na etapie badań klinicznych, lekami: rekombinowaną ludzką trombopoetyną (rHu TPO), pegylowanym rekombinowanym ludzkim czynnikiem wzrostu megakariocytów (PEG – rHu MGDF), agonistą receptora trombopoetyny (Eltrombopag ® SB 4971115-GR) oraz rekombinowaną ludzką interleukiną 11 (Oprelvekin® – rHu IL 11). Zastosowanie danego leku jako terapii przyczynowej lub wspomagającej jest uzależnione od patomechanizmu HCV – TP (ryc. 3).



Ryc. 3. Leczenie HCV - TP w zależności od patomechanizmu. (HCV – TP – małopłytkowość indukowana zakażeniem HCV, GKS – glikokortykosteroidy, IVIG - dożylny preparaty immunoglobulin, Ab – przeciwciało, rHu TPO - rekombinowana ludzka trombopoetyna, rHu IL 11 - rekombinowana ludzka interleukina 11)

Fig. 3. HCV - TP treatment according to pathomechanism. (HCV – TP – HCV induced thrombocytopenia, GKS – glycocorticosteroids, IVIG – intravenous immunoglobulin, Ab – antibody, rHu TPO – recombinant human thrombopoietin, rHu IL 11 – recombinant human interleukin 11)

GKS wykazują działanie immunosupresyjne – hamują proliferację limfocytów B i tym samym produkcję przeciwciał przeciwplatek, są inhibitorami fibrogenezy, rozwoju fibroblastów, syntezy kolagenu i wytwarzania blizny oraz pobudzają komórki macierzyste *stem – cell* szpiku do różnicowania w kierunku płytek krwi (32,33). Z tego też powodu znalazły one zastosowanie w leczeniu wszystkich podtypów HCV – TP. Ponadto, kliniczne obserwacje dokonane w ostatnich latach pokazały, że skuteczna terapia GKS nie wpływa na wzrost wirerii zarówno w trakcie jak i po zakończeniu leczenia małopłytkowości, a funkcja wątroby nie ulega pogorszeniu (34). Schemat dawkowania GKS w HCV – TP nie różni się od stosowanego w ITP (ryc. 4) (1,22).

W autoimmunologicznej HCV – TP przy braku odpowiedzi na GKS podaje się dożylny preparaty immunoglobulin (IVIG - *intravenous immunoglobulin*) (35). IVIG hamują syntezę

przeciwciał przeciwplatekothych PAIg w szpiku i śledzionie oraz modyfikują i blokują receptor dla fragmentu Fc immunoglobulin opłaszczających PLT, znajdujący się na makrofagach układu siateczkowo – śródbłonkowego śledziony. Uniemożliwia to powstanie kompleksu opłaszczonej PLT z makrofagiem i degradację PLT (36). Schemat dawkowania IVIG to: 1g/kg m.c. w ciągu 1-2 dni lub 400 mg/kg/d przez 5dni.

Obecnie w autoimmunologicznej HCV – TP przy oporności na GKS są podejmowane również próby stosowania leków immunosupresyjnych np. mycofenolanu mofetilu (*mycophenolate mofetil* - MMF) doustnie w dawce 1,5 – 2 g/ dobę i co ważne, z dobrym efektem terapeutycznym oraz bez wzrostu wirerii i dalszego pogorszenia, upośledzonej w przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby (37). Terapia innymi lekami immunosupresyjnymi np. azathiopryną (AZA) ogranicza się praktycznie tylko do obserwowanych kazuistycznie zespołów nakładania autoimmunologicznego wirusowego zapalenia wątroby (AIH) z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, któremu może towarzyszyć małopłytkowość (38).

Istotną poprawę wyników leczenia opornych lub nawracających autoimmunologicznych małopłytkowości osiągnięto wprowadzając immunoterapię - przeciwciało monoklonalne anty CD20 (rituximab, Mabthera®) (39,40,41).

Rituximab jest immunoglobuliną o budowie chimerowej ludzko-mysiej, wykazującą zdolność wiązania się z błonowym antygenem CD20 komórek linii limfocytowej B z wyjątkiem wczesnych prekursorów i dojrzałych komórek plazmatycznych. Połączenie rituximabu z cząsteczką CD20 autoreaktywnych limfocytów B prowadzi do szybkiej destrukcji tych komórek w wyniku aktywacji apoptozy i zahamowania syntezy przeciwciał przeciwplatekothych (42).

Leczenie autoimmunologicznej małopłytkowości rituximabem jest skuteczne. W ITP zaobserwowano, że po zastosowaniu rituximabu dożylnie w dawce 375 mg/m² 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie (liczba PLT \geq 50 G/l) wynosił 52 – 63 %, a odsetek całkowitych remisji (liczba PLT \geq 150 G/l) zwiększył się do 57 % (43,44,45). Analogicznie, Santos i wsp. wykazali skuteczność terapii rituximabem u 52-letniej chorej na autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH) z towarzyszącą ITP i opornością na glikokortykosteroidy, u której po zastosowaniu leku uzyskano normalizację liczby PLT w krwi obwodowej i biochemicznych parametrów funkcji wątroby, utrzymujące się ponad pięć miesięcy po zakończeniu leczenia (46).

Na podkreślenie zasługuje także fakt, że u chorych leczonych rituximabem, pomimo efektywnej eliminacji limfocytów B z organizmu, nie dochodzi do znacznego obniżenia stężenia immunoglobulin w surowicy oraz istotnego klinicznie wzrostu ryzyka powstawania zakażeń (47). Jest to niewątpliwie, oprócz skuteczności, bardzo ważny aspekt terapii rituximabem, przemawiający za możliwością jego szerszego zastosowania u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby (HCV RNA = 4,2x10⁶ kopii/ mL) i autoimmunologiczną małopłytkowością. Potwierdzeniem tego faktu jest opis przypadku podany przez Weitz i wsp., który zaobserwował zwiększenie liczby PLT w krwi obwodowej z wyjściowo 13 G/l do 249 G/l już po dwukrotnym podaniu rituximabu u 43-letniej chorej z aktywnym przewlekłym zapaleniem wątroby (HCV RNA = 4,2x10⁶ kopii/ mL) i autoimmunologiczną małopłytkowością. Po trzeciej dawce rituximabu u pacjentki rozpoczęto terapię pegylovanym interferonem α i rybawiryną, czym uzyskano eliminację HCV RNA i normalizację transaminaz. 16 miesięcy po zakończeniu leczenia rituximabem (4 dawki) nadal utrzymywała się prawidłowa liczba PLT w krwi obwodowej 233 G/l, HCV RNA był ujemny, a biochemiczne parametry funkcji wątroby były prawidłowe (48).

Obecnie klinicyści duże nadzieje wiążą z będącymi w trakcie badań klinicznych lekami: rekombinowaną ludzką trombopoetyną (rHu TPO), pegylowanym rekombinowanym ludzkim czynnikiem wzrostu megakariocytów (PEG – rHu MGDF), agonistą receptora trombopoetyny (Eltrombopag® SB 4971115-GR) i rekombinowaną ludzką interleukiną 11 (Oprelvekin® – rHu IL 11), które mogą znaleźć zastosowanie przede wszystkim w HCV – TP z niedoboru trombopoetyny..

Trombopoetyna (*thrombopoietin* - TPO) jest cytokiną, która zwiększa tworzenie się megakariocytarnych komórek progenitorowych (*Colony Forming Unit – Megakariocyte Cell* – CFU – Mk), przyspiesza dojrzewanie megakariocytów, co wyraża się pomnożeniem ich liczby w szpiku i śledzionie, oraz ułatwia fragmentację tych komórek i odsznurowywanie płytek krwi (49). Dotychczas pozytywne efekty terapeutyczne stosowania preparatów: rekombinowanej ludzkiej trombopoetyny (rHuTPO), będącej natywnym hormonem z czasem biologicznego półtrwania 18 – 32 godziny oraz pegylowanego rekombinowanego ludzkiego czynnika wzrostu megakariocytów (PEG-rHu-MGDF) z czasem biologicznego półtrwania około 30 – 40 godzin, zaobserwowano u chorych na zaawansowane nowotwory złośliwe z wysokim ryzykiem ciężkiej małopłytkowości indukowanej chemioterapią. Stosując przed rozpoczęciem leczenia cytostatyycznego rHuTPO jednorazowo w dawce 0,3 - 2,4 ug/kg m.c. lub PEG-rHu-MGDF w dawce 0,03 – 1,0 ug/ kg m.c./dobę przez 10 dni, uzyskano zwiększenie liczby PLT w krwi obwodowej od 61 do 212% wartości wyjściowej. Co więcej, podawanie rHuTPO i PEG-rHu-MGDF w trakcie i po chemioterapii wiązało się ze zmniejszeniem stopnia małopłytkowości i skróceniem czasu potrzebnego do normalizacji liczby płytek krwi (50,51).

Pozytywne wyniki zaprezentowanych badań klinicznych nad rHuTPO i PEG-rHu-MGDF w onkologii, skłoniły badaczy do podjęcia próby zastosowania obu leków w przewlekłych chorobach wątroby, w przebiegu których może występować małopłytkowość. Do chwili obecnej były to badania I fazy tylko u chorych z pzwz C z marskością wątroby. Na podstawie obiecujących wyników tych badań ustalono wstępnie wskazania do podawania rHuTPO i PEG-rHu-MGDF: w małopłytkowości wynikającej z hipersplenizmu w marskości wątroby, w małopłytkowości wikłającej okres po transplantacji wątroby, w małopłytkowości polekowej - po leczeniu INF α , w nawracających krwawieniach z żyłaków przełyku spowodowanych małopłytkowością, u chorych z małopłytkowością przed inwazyjnymi badaniami (biopsja wątroby) oraz u pacjentów przygotowywanych do zabiegów endoskopowych (obliteracja żyłaków przełyku) i chirurgicznych (transplantacja wątroby) w celu zmniejszenia zapotrzebowania na transfuzje preparatów koncentratu krwinek płytkowych (KKP) (52). Niewykluczone jest, że badania kliniczne przeprowadzone w najbliższej przyszłości wpłyną na poszerzenie wskazań do zastosowania rHuTPO i PEG-rHu-MGDF także o małopłytkowość indukowaną zakażeniem HCV zapalenia wątroby ze szczególnym uwzględnieniem małopłytkowości z niedoboru TPO.

Kolejnym testowanym klinicznie preparatem jest Eltrombopag® SB 4971115-GR – drobnocząsteczkowy agonista receptora trombopoetyny, znajdującego się na megakariocytach szpiku. Połączenie leku z receptorem indukuje proces różnicowania i proliferacji prekursorów megakariocytów, co prowadzi do wzrostu produkcji PLT (53).

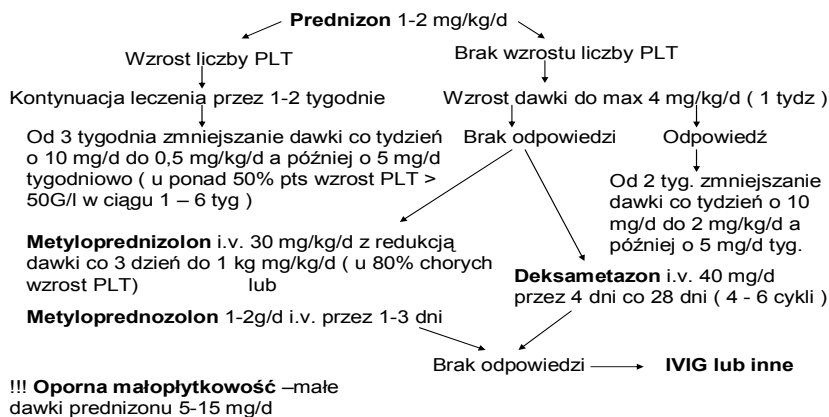
Obecnie zostały już zaprezentowane wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania II fazy u chorych z pzwz C, skompensowaną marskością wątroby i liczbą PLT w krwi obwodowej w przedziale 20 – 70 G/l, którym podawano Eltrombopag w dawkach

30 mg/dobę, 50 mg/dobę, 75 mg/dobę lub placebo. Najlepsze efekty uzyskano u pacjentów otrzymujących lek w dawce 75 mg/dobę, wśród których aż 90 % odpowiedziało na leczenie. Po 28 dniach terapii osiągnięto zwiększenie liczby PLT ≥ 70 G/l w krwi obwodowej i rozpoczęto terapię antywirusową pegylowanym INF α z rybawiryną (54).

Podobnie, duże nadzieje są związane z Oprelvekinem® (rHu IL-11) - rekombinowaną ludzką interleukiną 11, działającą jako płytkowy czynnik wzrostu (55).

Interleukina 11 (IL – 11) jest białkiem produkowanym przez komórki podścieliska szpiku. Synergistycznie z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu, głównie IL -3 i TPO, stymuluje powstawanie koloni megakariocytarnych, pobudza dojrzewanie megakariocytów, przyspiesza produkcję i odsznurowywanie PLT (56). Właśnie ze względu na szeroki wachlarz działań tej interleukiny na linię megakariocytową szpiku, podjęto próby zastosowania Oprelvekinu w małopłytkowości polekowej u chorych na pwzw C po terapii INF α z rybawiryną. Stosowano lek w iniekcjach podskórnych w dawce 50 ug/ kg m.c/dobę przez 3 tygodnie, uzyskując po 14 dniach kuracji średni wzrost liczby PLT w krwi obwodowej wyjściowego 73,6 G/l do 98,6 G/l (57).

Leczenie HCV – TP spowodowanej mielotropizmem HCV, jak wskazują doniesienia literaturowe, oparte jest przede wszystkim na leczeniu choroby podstawowej czyli stosowaniu skutecznej terapii antywirusowej, powodującej eliminację wirusa z prekursorów megakariocytów. Leki omówione poprzednio mogą jednak stanowić terapię wspomagającą, co wymaga dalszych badań (7).



Ryc. 4. Glikokortykosteroidy w leczeniu małopłytkowości. (i.v. – podawanie dożylnie leku, PLT – płytki krwi, IVIG – dożylnie preparaty immunoglobulin)

Fig. 4. Glycocorticosteroids in thrombocytopenia treatment. (i.v. - intravenous administration, PLT – platelets, IVIG - intravenous immunoglobulin)

PODSUMOWANIE

Małopłytkowość indukowana HCV jest zagadnieniem problematycznym pod względem diagnostycznym i terapeutycznym zarówno dla specjalistów chorób zakaźnych,

gastroenterologów jak również hematologów. Obecnie uważa się, że leczenie HCV – TP powinno być w znacznej mierze zindywidualizowane, choć przede wszystkim stosowane zależnie od patomechanizmu małopłytkowości i stanu klinicznego chorego. Konieczna jest szersza dostępność do nowoczesnych terapii zarówno tych, które są zalecane w leczeniu małopłytkowości, jak i terapii niestandardowych. Te ostatnie są wynikiem niedawnych odkryć dotyczących mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie małopłytkowości indukowanej HCV.

Duże znaczenie ma również wypracowanie właściwych standardów postępowania w HCV-TP, co mogłoby pomóc w efektywnym leczeniu, a być może w bezpiecznej kwalifikacji chorego do terapii przyczynowej pzw C, obciążonej dużym ryzykiem małopłytkowości. Interesujące mogą być także polskie prace kliniczne, gdyż dotychczas nie przeprowadzono szerszej analizy epidemiologicznej w tym zakresie, a z obserwacji własnych wynika, że nierzadko u chorych leczonych z powodu samoistnej plamicy małopłytkowej stwierdza się czynnik wirusowy, jako potencjalnie odpowiedzialny za jej rozwój.

E Sowińska, P Smoliński, W Rymer

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS OF HEPATITIS C VIRUS INDUCED THROMBOCYTOPENIA (HCV – TP)

SUMMARY

Hepatitis C virus induced thrombocytopenia (HCV – TP) is a problematic disorder for diagnosis and treatment both for the infectious diseases specialists and hematologists. In the relation we decided to the present most up-to date views upon the HCV – TP patomechanism and systematized the diagnostic methods and therapeutic possibilities.

PIŚMIENNICTWO

Piśmiennictwo u autorów.

Otrzymało 14.07.2007 r.

Adres Autorów:

Ewa Sowińska
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu
ul. Pasteura 4
50 – 367 Wrocław,
e-mail: esowin@hemat.am.wroc.pl

Patryk Smoliński
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5
51-149 Wrocław
e-mail: ps88@mp.pl