

Immunologiczna małopłytkowość indukowana wirusem cytomegalii

Cytomegalovirus-induced immune thrombocytopenia

Adela Gwozdowska¹, Piotr Grabarczyk², Jerzy Windyga¹

¹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Pracownia Biologii Molekularnej Zakładu Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej,

Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Małopłytkowość immunologiczna (IT) jest chorobą nabytą, która charakteryzuje się zmniejszeniem liczby płytek we krwi obwodowej poniżej 100 G/l. U jej podłoża leżą zaburzenia immunologiczne, które mogą mieć charakter pierwotny (pierwotna małopłytkowość immunologiczna) lub wtórny do innych chorób. Pewną część przypadków wtórnej IT stanowią małopłytkowości na tle przetrwałego lub ostrego zakażenia wirusowego. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) występuje powszechnie na całym świecie. Odsetek dodatnich wyników testów serologicznych (IgG CMV) u osób dorosłych w populacji ogólnej wynosi 60–100%. Z powodu złożonej patogenyzy małopłytkowości związanej z CMV nie opracowano jednego obowiązującego schematu leczniczego. Decydujące znaczenie w sposobie leczenia IT i obecności CMV jest ustalenie, czy jest to IT zależna od zakażenia CMV czy też małopłytkowość indukowana CMV. W pracy przedstawiono opis przypadku 55-letniej pacjentki z zakażeniem CMV i wtórną małopłytkowością skutecznie leczoną dożylnym wlewem immunoglobulin.

Słowa kluczowe: małopłytkowość immunologiczna, pierwotna małopłytkowość immunologiczna, wirus cytomegalii, immunoglobuliny

Hematologia 2013; 4, 1: 65–70

Abstract

Immune thrombocytopenia (IT) is an acquired disease, that is characterized by a decrease in platelet count in peripheral blood below 100 G/l. IT can arise as a primary condition (primary immune thrombocytopenia), or secondary to other diseases. IT secondary cases comprise among others persistent or acute viral infections. CMV infection is common throughout the world. The percentage of positive serological tests (IgG CMV) results in general adult population is approximately 60–100%. Treatment of IT in the presence of CMV is determined by the fact whether it is CMV-related or CMV-induced thrombocytopenia. The paper presents a case of the 55-year-old patient with CMV infection and secondary thrombocytopenia successfully treated with intravenous immunoglobulin infusion.

Key words: immune thrombocytopenia, primary immune thrombocytopenia, cytomegalovirus, immunoglobulins

Hematologia 2013; 4, 1: 65–70

Adres do korespondencji: Adela Gwozdowska, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 349 64 31, faks: 22 349 61 59, e-mail: agwozdowska@ihit.waw.pl

Wprowadzenie

Małopłytkowość immunologiczna (IT, *immune thrombocytopenia*) jest chorobą nabytą, która charakteryzuje się zmniejszeniem liczby płytek krwi (PLT, *platelets*) we krwi obwodowej poniżej 100 G/l. U jej podłoża leżą zaburzenia immunologiczne, które mogą mieć charakter pierwotny (pierwotna małopłytkowość immunologiczna [ITP, *primary immune thrombocytopenia*]) lub wtórny, na przykład w przebiegu chorób limfoproliferacyjnych, układowych tkanki łącznej i stosowanych leków. Szacuje się, że u dzieci ITP występuje z częstością 5/100 000; nieco rzadziej występuje u dorosłych. Częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn (1,7:1) [1]. W 2/3 przypadków dziecięca ITP ma postać ostrą i jest wynikiem infekcji, zaś u dorosłych dominuje postać przewlekła [2].

Pewną część przypadków wtórnej IT stanowią małopłytkowości na tle przetrwałego lub ostrego zakażenia wirusowego wywołanego przez: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), wirus zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), ludzki wirus niedoboru odporności typu 1 (HIV-1, *human immunodeficiency virus 1*), wirusy opryszczki zwykłej (HSV, *herpes simplex virus*), wirus ospy wietrznej — półpaśca (VZV, *varicella zoster virus*), wirus Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), wirus cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), parwowirus B19, grypę, świnkę, odrę i różyczkę [3, 4].

Zakażenia CMV występują powszechnie na całym świecie i dotyczą osób w różnym wieku i z różnych środowisk; są częściej spotykane w krajach rozwijających się i na obszarach zamieszkałych przez ludność o obniżonym statusie socjoekonomicznym. Odsetek dodatnich wyników testów serologicznych (IgG CMV) u osób dorosłych w populacji ogólnej wynosi 60–100% [5]. Największa liczba zakażeń CMV przypada na okres wczesnego dzieciństwa (zakażenie wrodzone i poporodowe), zaś drugi szczyt zachorowania ma miejsce w okresie dojrzewania. Mintz i wsp. [6] oraz Dannenmaier i wsp. [7] opisali duże rozpowszechnienie CMV u homoseksualnych mężczyzn i prostytutek.

Cytomegalowirus 5 (inaczej: ludzki wirus *herpes* typu 5 [HHV-5, *human herpesvirus 5*]) należy do rodziny *Herpes*, podgrupy beta. Jak większość wirusów z tej rodziny, CMV ma szczególną cechę pozostawiania w ustroju osoby zakażonej w formie latentnej (uśpionej), nawet do końca życia. Niekiedy taka forma ulega reaktywacji; opisano także nadkażenia innym serotypem CMV. Tak dzieje się zarówno u osób immunokompetentnych, jak i u osób z różnymi formami niedoboru odporności [8].

W polskim piśmiennictwie opisano kilka przypadków współistnienia IT i zakażenia CMV u osób immunokompetentnych [9, 10].

Poniżej przedstawiono przypadek 55-letniej pacjentki z zakażeniem CMV i wtórną małopłytkowością skutecznie leczoną dożylnymi wlewami immunoglobulin.

Opis przypadku

Pacjentka 55-letnia, pracownik umysłowy, leczona od kilku lat jedynie z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych solą sodową siarczanu chondroityny, w ostatnich dniach stycznia 2010 roku zgłosiła się do lekarza z powodu uogólnionej skazy krwotocznej, która pojawiła się nagle w przeddzień wizyty.

W dniu przyjęcia do szpitala rejonowego chora była w dobrym stanie ogólnym. W badaniu przedmiotowym stwierdzono liczne wybroczyny na skórze całego ciała i krwawienie z dróg rodnych o niewielkim nasileniu. W badaniach laboratoryjnych wykryto izolowaną małopłytkowość; liczba PLT wynosiła 3 G/l. Pozostałe parametry morfologii krwi obwodowej mieściły się w granicach normy. Na wzór odsetkowy krwinek białych składało się: 1% granulocytów pałeczkowatych, 72% segmentów, 2% granulocytów kwasochłonnych, 1% granulocytów zasadochłonnych, 4% monocytów i 20% limfocytów. W rozmazie krwi obwodowej nie wykryto schistocytów. Wyniki podstawowego koagulogramu mieściły się w zakresie wartości referencyjnych. W badaniach biochemicznych stwierdzono miernie podwyższone aktywności aminotransferaz asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*) i alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*), wynoszące odpowiednio 58 U/l (norma 10–37 U/l) i 75 U/l (norma 10–41 U/l), prawidłowe wyniki parametrów czynności nerek, a także prawidłowe stężenia sodu i potasu oraz glukozy w surowicy krwi. Stężenie kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*) wynosiło 167 U/l (norma dla kobiet 40–285 U/l), a markera martwicy mięśnia sercowego — izoenzymu sercowego kinazy kreatynowej (CK-MB, *creatine kinase-MB*) — 66 U/l (norma 0–24 U/l). Stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) było równe 4,66 mg/dl (norma < 10,0 mg/dl). W badaniu ogólnym moczu wykryto białko, w stężeniu 37,8 mg/dl; liczba leukocytów w polu widzenia zawierała się w przedziale 26–30 oraz występowało pojedyncze świeże erytrocyty. W badaniu ginekologicznym stwierdzono cechy zapalenia pochwy, bez cech krwawienia, macicę o prawidłowej wielkości i niebadalne przydatki.

W badaniu ultrasonografii (USG) przezpochwowej opisano cechy przerostu endometrium i, z uwagi na nieprawidłowe krwawienie maciczne w wywiadzie, zakwalifikowano pacjentkę do zabiegu diagnostycznego wyłyżeczkowania jamy macicy po wyrównaniu małopłytkowości. Badanie okulistyczne z oceną dna oka nie wykazało nieprawidłowości.

Wstępnie u chorej rozpoznano ITP i zastosowano dożylny puls metyloprednizolonu w dawce 1,5 g w pierwszej, 1 g w drugiej oraz 0,5 g w trzeciej dobie, a następnie 120 mg/dobę przez kolejne 7 dni. W trakcie hospitalizacji w szpitalu rejonowym, ze względu na zgłaszane przez pacjentkę skargi na ból w okolicy klatki piersiowej i duszność, diagnostykę rozszerzono o badania obrazowe. W rentgenogramie (RTG) klatki piersiowej obraz płuc był prawidłowy, opisano natomiast nieznacznie powiększoną sylwetkę serca. W RTG kręgosłupa wykryto prawoboczne skrzywienie odcinka piersiowego i zmiany zwyrodnieniowe pod postacią osteofitów na kręwdziach trzonów kręgowych. Badanie USG narządów jamy brzusznej nie wykazało żadnych odchyłeń od normy. Zapis elektrokardiograficzny (EKG) wykonywano 3-krotnie. Wynik pierwszego mieścił się w granicach normy, w drugim stwierdzono ujemne załamki T w odprowadzeniach I, II, III, aVF, V1–V6, a w kolejnym EKG — ujemne załamki T w odprowadzeniach V1–V3 oraz dodatnio-ujemne załamki T w odprowadzeniach V4–V6, przy czym wynik oznaczenia troponiny sercowej był ujemny. Z tego powodu wykonano badanie echokardiograficzne, w którym nie uwidoczniło nieprawidłowości obrazu jam serca, zaburzeń kurczliwości ani nieprawidłowych przepływów krwi. Stwierdzono natomiast nieco pogrubiałe płatki i śladową niedomykalność zastawki mitralnej, zaś w osierdziu — śladową separację blaszek. Na podstawie wykonanych badań rozpoznano zapalenie osierdzia i do leczenia dołączono cefalosporynę III generacji oraz leki przeciwbólowe i przeciwzapalne. W czasie 4-tygodniowego pobytu w szpitalu rejonowym 2-krotnie przetoczono koncentrat krwinek płytkowych (kkp) z niewielką i przejściową poprawą. Kontynuowano podawanie prednizonu, w dawce 1 mg/kg mc./dobę, oraz zastosowano deksametazon, w dobowej dawce 40 mg przez kolejne 4 dni, ale nie uzyskano wzrostu liczby PLT. Obserwowano pojawienie się cukrzycy posteroïdowej, którą skutecznie leczono preparatem insuliny krótkodziałającej, w schemacie 3 wstrzyknięć.

Po około miesięcznej hospitalizacji w szpitalu rejonowym pacjentkę przewieziono do Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHT)

w Warszawie w celu dalszego leczenia. Przy przyjęciu chora zgłaszała ból w okolicy lewej łopatki. W badaniu przedmiotowym stwierdzono prawidłową i miarową pracę serca, prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego i temperatury ciała, liczne, stare podbiegnięcia krwawe na skórze całego ciała oraz miernego stopnia obrzęki podudzi. Chora nie miała cech krwawienia w obrębie błon śluzowych; wykluczono limfadenopatię obwodową i hepatosplenomegalię. W morfologii krwi stwierdzono głęboką małopłytkowość — liczbę PLT poniżej 10 G/l (norma 150–400 G/l) i nieznacznego stopnia leukocytozę wynoszącą 11 G/l (norma 4–10 G/l). Liczba PLT w próbce z zastosowaniem wersenianu disodowego (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*) wynosiła 9 G/l, zaś w próbce z zastosowaniem cytrynianu sodu — 7 G/l. Pozostałe parametry morfotyczne krwi mieściły się w zakresie wartości referencyjnych. Wzór odsetkowy krwinek białych i rozmaz erytrocytów krwi obwodowej były prawidłowe. Badanie okulistyczne z oceną dna oka i badanie neurologiczne nie wykazały odchyłeń od normy. Odczyn Biernackiego (OB) i stężenie CRP mieściły się w normie. W badaniach biochemicznych stwierdzono miernie podwyższoną aktywność AST — 47,5 U/l (norma 10–31 U/l), ALT — 81,6 U/l (norma 10–31 U/l), gamma-glutamylotranspeptydazy — 42,1 U/l (norma 9–40 U/l) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) — 614,6 U/l (norma 135–225 U/l), przy prawidłowych aktywności fosfatazy zasadowej i wartościach bilirubiny, albuminy, białka całkowitego i czasu protrombinowego. Obserwowano nieznacznie podwyższone wskaźniki biochemiczne czynności nerek — stężenie kreatyniny równe 1,11 mg/dl (norma 0,5–0,9 mg/dl) i mocznika wynoszące 69,6 mg/dl (norma 10–50 mg/dl). Elektroforeza białek, badanie ogólne moczu oraz stężenie żelaza mieściły się w zakresie wartości referencyjnych. W surowicy nie wykryto przeciwciał limfocytotoksycznych ani przeciwplatek w teście immunoenzymatycznym MAIPA (*monoclonal antibodies immunobilization of platelet antigens*) z użyciem przeciwciał monoklonalnych skierowanych do glikoprotein błonowych płytek krwi: IIbIIIa, Ib, IaIIa. Wykazano natomiast obecność przeciwciał przeciwko *H. pylori*. Stwierdzono również zmniejszone stężenia tyreotropiny (TSH, *thyrotropin-stimulating hormone*) — 0,115 μ IU/ml (norma 0,35–4,94 μ IU/ml) i trijodotyroniny — 1,59 pg/ml (norma 1,71–3,71 pg/ml), przy prawidłowej zawartości tyroksyny oraz ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał przeciw tyreoglobulinie i przeciw peroksydazie tarczycowej. Wyniki oznaczenia markerów wiru-

sowego zapalenia wątroby typu B i C, HIV oraz badań serologicznych w kierunku mononukleozy i CMV były ujemne. W posiewach z nosa, okolicy odbytu, pachwin i pochwy nie wyhodowano drobnoustrojów. Nie stwierdzono także zwiększonego miana przeciwciał przeciwwądrowych.

Wynik RTG klatki piersiowej był taki, jak poprzednio, natomiast w USG serca stwierdzono dodatkowo śladową niedomykalność zastawek trójdzielnej i płucnej, niewielki przerost i cechy upośledzonej relaksacji mięśnia lewej komory, a także śladową separację blaszek osierdzia tylko od strony lewej komory. W EKG zaobserwowano dodatnio-ujemne załamki T w odprowadzeniach I, II i V6. W USG tarczycy stwierdzono prawidłowe wymiary obu płątów i cieśni, a w przedniej części prawego płąta — zmianę ogniskową z mnogimi zwąpnieniami na obwodzie o średnicy 8 mm.

W biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego stwierdzono szpik bogatokomórkowy, z cechami nieznacznie stłumionej erytropoezy, prawidłowym obrazem odsetkowym układu ziarnistokrwinkowego i chłonnego oraz pojedyncze megakariocyty. Ocena histopatologiczna szpiku wykazała komórkowość odpowiednią do wieku, linie czerwono- i białokrwinkową w prawidłowych proporcjach i z zachowanym dojrzewaniem oraz prawidłową liczbę i morfologię megakariocytów.

W chwili przyjęcia do Kliniki Zaburzeń Hemostazy IHT u pacjentki wstępnie rozpoznano ITP oporną na glikokortykosteroidy (GKS) i zdecydowano o zastosowaniu dożylnego wlewu dużych dawek immunoglobulin (IVIg). Jednak z powodu braku w tym czasie wszystkich wyników badań potwierdzających rozpoznanie ITP nie można było zastosować IVIg. Chora otrzymywała doustnie GKS, w dawce 1 mg/kg mc./dobę. Po 2 tygodniach leczenia nie nastąpił wzrost liczby PLT i utrzymywały się cechy skazy krwotocznej, dlatego pacjentka wymagała okresowo leczenia substytucyjnego ubogoleukocytarnymi kkp, po których obserwowano przejściowe wzrosty liczby PLT do 20 G/l. Ze względu na obecne przeciwciała przeciwko *H. pylori* w czwartej dobie hospitalizacji włączono leczenie eradykacyjne (amoksycylina, metronidazol, inhibitor pompy protonowej), uzyskując 4 dni po jego zakończeniu wzrost liczby PLT do 26 G/l.

Z uwagi na słabą odpowiedź na GKS i utrzymywanie się hipertransaminazemii (AST 34,7–37,7 U/l; ALT 89,5–116,6 U/l) w 10. dobie pobytu w IHT podjęto decyzję o rozszerzeniu diagnostyki laboratoryjnej o badanie DNA CMV metodą łańcuchowej reakcji polimerazy z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time polyme-*

rase chain reaction). Po 6 dniach otrzymano wynik badania, który wskazywał na obecność w pełnej krwi 7848 kopii DNA CMV/ml, a w powtórnym badaniu po 8 dniach, stwierdzono narastanie miana DNA CMV do 10 245 kopii/ml. Na podstawie powyższych wyników u pacjentki rozpoznano małopłytkowość indukowaną CMV (*CMV-induced thrombocytopenia*). Przez 2 kolejne dni chora otrzymywała preparat IVIg w dawce 1 g/kg mc./dobę. Po 2 dobach od zakońzonego leczenia uzyskano wzrost liczby PLT do 128 G/l. W kolejnej dobie pacjentkę wypisano do domu z zaleceniem dalszej obserwacji w Poradni Zaburzeń Hemostazy IHT. Po 2 miesiącach od wypisu liczba PLT wynosiła 110 G/l, po 11 miesiącach — 119 G/l, po 13 miesiącach — 118 G/l, a po 16 miesiącach — 137 G/l.

Omówienie

Małopłytkowość w przebiegu CMV uznawano za objaw występujący dość rzadko i głównie u osób z upośledzoną odpornością (po przeszczepieniu narządów, w tym krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku, po chemioterapii, z nabytymi lub wrodzonymi niedoborami odporności). Jednak doniesienia z ostatnich kilku lat zmieniają ten pogląd, podkreślając istotny udział zakażenia CMV w wywoływaniu małopłytkowości u osób immunokompetentnych. Wykrywanie tego zakażenia jest możliwe przede wszystkim dzięki nowoczesnym testom diagnostycznym o dużej czułości w wykrywaniu materiału genetycznego CMV. W tabeli 1 przedstawiono prawdopodobne mechanizmy wywoływania IT przez wirusy i bakterie.

Pierwotne zakażenie CMV u osób immunokompetentnych zwykle przebiega łagodnie lub samoogranicza się, prowadząc do stanu latencji. W różnie długim czasie po przebytych zakażeniu (miesiące, lata) może jednak dojść do reaktywacji wirusa. Mechanizmy tej reaktywacji nie zostały, jak dotąd, opisane. Jeżeli występują kliniczne objawy infekcji CMV, to najczęściej mają charakter zespołu mononukleozopodobnego z gorączką, złym samopoczuciem, bólami mięśni, limfocytozą, niekiedy z zapaleniem gardła i wysypką skórą [1, 21]. Natomiast ciężkie, pełnoobjawowe zakażenia CMV występują znacznie rzadziej, głównie w określonych grupach ryzyka, na przykład u biorców przeszczepów w okresie immunosupresji albo w nabytym niedoborze odporności u nosicieli HIV. W piśmiennictwie można się natknąć na wiele różnych opisów przypadków powikłań infekcyjnych CMV u osób immunokompetentnych, na przykład zapalenia płuc, zapalenia mięśnia sercowego,

Tabela 1. Prawdopodobne mechanizmy wywoływania małopłytkowości immunologicznej przez wirusy/bakterie (źródło [1])

Table 1. Possible mechanisms of immune thrombocytopenia induce viruses/bacterias (source [1])

Mimikra molekularna (Wright i wsp. [11])
Indukcja fagocytozy płytek krwi (Swanobori i wsp. [12])
Dysregulacja immunologiczna — aktywacja makrofagów, limfocytów T i limfocytów B, produkcja autoprzeciwciał przeciw płytkowych (Cooper i Bussel [13])
Zakażenie megakariocytów (Amitai i Granit [14], Landonio i wsp. [15], Mizutani i wsp. [16], Crapnell i wsp. [17], Xiao i wsp. [18])
Nadmierna produkcja cytokin: interferonu gamma (INF- γ) i czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , tumor necrosis factor alpha) przez limfocyty i komórki zrębu zakażone wirusem cytomegalii (Miyahara i wsp. [19])
Zahamowanie wytwarzania komórek progenitorowych przez krwiotwórcze komórki macierzyste (Arruda i wsp. [20])
Wytwarzanie nieprawidłowych płytek przez megakariocyty

zapalenia osierdzia, zakrzepicy żyłnej i tętniczej, zapalenia wątroby, zapalenia jelit, niedokrwistości hemolitycznej, zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych lub zespołu Guillain-Barré [22, 23].

U opisaney pacjentki, poza głęboką małopłytkowością, jedynymi objawami zakażenia CMV były nieznacznie podwyższone parametry aktywności enzymów wątrobowych i niespecyficzne zmiany w obrazie USG serca i zapisie EKG. Wreghitt i wsp. [24] w analizie retrospektywnej 124 dorosłych chorych (106 pacjentów leczonych przez lekarzy ogólnych i 18 pacjentów hospitalizowanych) wykazali, że najczęstszym (69% przypadków) objawem infekcji CMV u immunokompetentnych pacjentów były nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby. Z kolei Vujacich i wsp. [25] dokonali retrospektywnej analizy 73 dorosłych pacjentów bez niedoborów odporności, którzy zgłosili się do kliniki chorób zakaźnych między rokiem 1999 a 2004, z gorączką i ogólnym osłabieniem, łagodnie lub umiarkowanie podwyższonym stężeniem aminotransferaz oraz serologicznymi wykładnikami niedawno przebytego zakażenia CMV (obecne w teście ELISA [*enzyme-linked immunosorbent assay test*] przeciwciała IgM lub znaczny wzrost miana swoistych IgG CMV). Autorzy wykazali, że w badanej grupie aktywność ALT była średnio zwiększona 6 razy powyżej normy, zaś AST — 3,5 razy.

Do identyfikacji markerów zakażenia CMV najczęściej wykorzystuje się w IHT testy serologiczne

jakościowego wykrywania przeciwciał IgM/IgG metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) i badanie metodą RT-PCR do poszukiwania genomu wirusa CMV. Laboratoryjno-klinicznymi wykładnikami współistnienia infekcji CMV u opisanej chorej była utrzymująca się od kilku tygodni mierna hipertransaminazemia i słaba odpowiedź na stosowane GSK. Powyższe parametry uzasadniały wykonanie badania genetycznego w celu poszukiwania DNA CMV, zwłaszcza że wyniki testów serologicznych dla CMV były ujemne. Osoby w wieku opisywanej pacjentki zazwyczaj wcześniej przechodzą zakażenie CMV i stwierdza się u nich obecność przeciwciał. Ujemny wynik badania serologicznego w przedstawionym przypadku można tłumaczyć wcześniej stosowanymi GKS. Reakcja łańcuchowa polimerazy DNA z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym jest najczulszą metodą badania genomu wirusa CMV, a jednocześnie umożliwia ocenę poziomu wirerii i umożliwia śledzenie dynamiki infekcji [26]. Jest to szczególnie istotne u osób, u których z racji leczenia obniżającego czy wręcz hamującego produkcję przeciwciał wyniki badania przeciwciał anty-CMV mogą być niemiernodajne. Szóstego dnia leczenia w IHT otrzymano wynik badania wskazującego na obecność w pełnej krwi 7848 kopii DNA CMV/ml, a w powtórny badaniu, po 8 dniach, stwierdzono narastanie miana DNA CMV do 10 245 kopii/ml. Jak dotąd, nie ustalono progowej wartości DNA CMV, powyżej której konieczne jest zastosowanie leków przeciwwirusowych u chorych na IT.

Z klinicznego punktu widzenia decydujące znaczenie w wyborze leczenia małopłytkowości w przypadku obecności CMV ma ustalenie, czy jest to IT zależna od zakażenia CMV (*CMV-related IT*) czy też mamy do czynienia z małopłytkowością indukowaną CMV (*CMV-induced thrombocytopenia*) [10, 27–32]. Małopłytkowość immunologiczna zależna od zakażenia CMV przebiega najczęściej z gorączką, objawami zespołu mononukleozopodobnego i złym samopoczuciem. W tym przypadku tylko skuteczne leczenie przeciwwirusowe daje szansę normalizacji liczby PLT. Z kolei w małopłytkowości indukowanej CMV zwykle nie występują ogólnoustrojowe objawy zakażenia. W tym przypadku zastosowanie leczenia immunomodulującego (GKS, IVIg) często prowadzi do normalizacji liczby PLT [32].

Nasilenie objawów klinicznych i przebieg małopłytkowości u opisaney pacjentki nie wskazywały na IT zależną od zakażenia CMV, a na IT indukowaną CMV, dlatego nie włączono leczenia przeciwwirusowego. Słaba odpowiedź na GKS

skłoniła autorów do ich odstawienia i zastosowania IVIg w dawce 1 g/kg mc./dobę przez 2 kolejne dni. Pozytywny efekt leczniczy — zwiększenie liczby PLT do 128 G/l — zaobserwowano już po 2 dniach od zakończenia wlewu IVIg. W badaniach wykonanych po kolejnych 12 dobach liczba PLT wynosiła 84 G/l, wartości AST i ALT uległy normalizacji, a w pełnej krwi w badaniu RT-PCR nie wykryto DNA CMV wirusa.

Piśmiennictwo

- Zhou B., Zhao H., Yang R.-C., Han H.-C. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005; 54: 107–116.
- Rand M.L., Wright J.F. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus. Sci.* 1998; 19: 253–259.
- Maggio D.D., Anderson A., Bessel J.B. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br. J. Haematol.* 2009; 146: 104–112.
- Hoz R.E., Stephens G., Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches to CMV infections in adult patients. *J. Clin. Virol.* 2002; 25: S1–S12.
- Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W. i wsp. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 1143–1151.
- Mintz L., Lawrence Drew W., Miner R.C., Braff R.H. Cytomegalovirus infections in homosexual men an epidemiological study. *Ann. Int. Med.* 1983; 99: 326–329.
- Dannenmaier B., Alle W., Hoferer E.W. i wsp. Incidences of antibodies to hepatitis B, herpes simplex and cytomegalovirus in prostitutes. *Zbl. Bakt. Hyg. A.* 1985; 259: 275–283.
- Cines D.B., Bussel J.B., Liebman H.A., Luning Prak E.T. The ITP syndrome: pathogenetic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113: 6511–6520.
- Gutkowski K., Gutkowska D. Stan gorączkowy, zapalenie wątroby i głęboka trombocytopenia w przebiegu zakażenia wirusem cytomegalii. *Przew. Lek.* 2006; 9: 78–82.
- Krzonowska-Firych J., Kiciak S. Małopłytkowość w zakażeniu wirusem cytomegalii. *Lekarz* 2008; 12.
- Wright J.F., Blanchette V.S., Wang H. i wsp. Characterization of platelet reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Br. J. Haematol.* 1996; 95: 145–152.
- Swanobori M., Nakagawa Y., Inoue Y., Suzuki K. Severe thrombocytopenia after cytomegalovirus infection in an immunocompetent host. *Jpn. J. Clin. Immunol.* 1997; 20: 134–138.
- Cooper N., Bussel J. The pathogenesis of idiopathic immune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2006; 133: 364–374.
- Amitai Y., Granit G. Thrombocytopenic purpura during the incubation period of rubella. *Helv. Paediatr. Acta* 1986; 41: 55–57.
- Landonio G., Nosari A., Spinelli F. i wsp. HIV-related thrombocytopenia: four different clinical subsets. *Haematologica* 1992; 77: 398–401.
- Mizutani K., Azuma E., Komada Y. i wsp. An infantile case of cytomegalovirus induced idiopathic thrombocytopenic purpura with predominant proliferation of CD10 positive lymphoblast in bone marrow. *Acta Paediatr. Jpn.* 1995; 37: 71–74.
- Crapnell K., Zanjani E., Chaudhuri A. i wsp. In vitro infection of megakaryocytes and their precursors by human cytomegalovirus. *Blood* 2000; 95: 487–492.
- Xiao Y., Lin W., Liu Q., Jin R., Fei H. Direct infection of colony forming unit-megakaryocyte by human cytomegalovirus contributes the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Huazhong Univ. Sci. Tech.* 2006; 26: 555–557.
- Miyahara M., Shimamoto Y., Yamada H. i wsp. Cytomegalovirus associated myelodysplasia and thrombocytopenia in an immunocompetent adult. *Ann. Hematol.* 1997; 74: 99–101.
- Arruda V., Rossi C., Nogueira E. i wsp. Cytomegalovirus infection as a cause of severe thrombocytopenia in a nonimmunosuppressed patient. *Acta Haematol.* 1997; 98: 228–230.
- Wright J.G. Severe thrombocytopenia secondary to asymptomatic cytomegalovirus infection in an immunocompetent host. *J. Clin. Pathol.* 1992; 45: 1037–1038.
- McCarthy M., Gutierrez J., Roos R.P. Acquired cytomegalovirus. www.medlink.com (data dostępu: 18.06.2012).
- Rafailidis P.I., Mourtzoukou E.G., Varbobitis I.C., Falagas M.E. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol. J.* 2008; 5: 47.
- Wreghitt T.G., Teare E.L., Sule O., Devi R., Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1603–1606.
- Vujacic C., Vidiella G., Barcelona L., Sturba E., Stamboulian D. Cytomegalovirus infection with hepatic involvement in immunocompetent adults. *Medicina (B. Aires)* 2006; 66: 206–210.
- Grabarczyk P., Brojer E., Nasilowska B. Ilościowe badanie CMV techniką real-time PCR: standaryzacja metody i wstępne wyniki u chorych hematologicznych. *Acta Haematol.* 2003; 4: 447–457.
- Alliot C., Barrios M. Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia in an immunocompetent adult effectively treated with intravenous immunoglobulin: a case report and review. *Hematology* 2005; 10: 277–279.
- Provan D., Stasi R., Newland A.C. i wsp. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–186.
- Nomuka K., Matsumoto Y., Kotoura Y. i wsp. Thrombocytopenia due to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *Hematology* 2005; 10: 405–406.
- Palumbo E., Bonora G. Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia in an immunocompetent child. *Infect. Dis. Clin. Pract.* 2008; 16: 54–56.
- Zawilska K., Podolak-Dawidziak M., Chojnowski K. i wsp. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120: 5–28.
- Papagianni A., Economou M., Tsoutsou E., Athanassiou-Metaxa M. CMV-related immune thrombocytopenic purpura or CMV-induced thrombocytopenia? *Br. J. Haematol.* 2010; 149: 454–455.