













Postępowanie we wrodzonych małopłytkowościach

Zalecenia Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2019

Krzysztof Chojnowski¹, Anna Klukowska², Magdalena Łętowska³,
Wojciech Młynarski⁴, Andrzej Mital⁵, Jacek Musiał⁶, Maria Podolak-Dawidziak⁷,
Jacek Trelński¹, Anetta Undas⁸, Tomasz Urański⁹, Jerzy Windyga¹⁰,
Joanna Zdziarska¹¹, Krystyna Zawilska¹²

¹Zakład Zaburzeń Hemostazy, Katedra Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³Zakład Diagnostyki Hematologicznej i Transfuzjologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

⁴Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁵Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku

⁶II Katedra Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie

⁷Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁸Instytut Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie

⁹Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

¹⁰Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

¹¹Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

¹²Centrum Diagnostyczno-Lecznicze INTERLAB w Poznaniu

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M et al. Management of inherited thrombocytopenia. *J Trans Med* 2020; 13 (1): 16–28. DOI: 10.5603/JTM.2020.0001. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Wrodzone małopłytkowości stanowią heterogenną grupę rzadko występujących skaz krwotocznych. Są one zróżnicowane pod względem stopnia małopłytkowości, wielkości płytek krwi, sposobu dziedziczenia i przebiegu klinicznego. Z powodu skomplikowanej diagnostyki i często łagodnego przebiegu klinicznego pozostają w większości przypadków nierozpoznane. W pracy przedstawiono klasyfikację oraz charakterystykę kliniczną i laboratoryjną najważniejszych wrodzonych małopłytkowości z uwzględnieniem zaleceń postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

Słowa kluczowe: wrodzone małopłytkowości, płytki, krwawienia, diagnostyka, leczenie

J. Transf. Med. 2020; 13: 1–15

Wstęp

Wrodzone małopłytkowości należą do rzadko rozpoznawanych skaz krwotocznych. Pierwszy opis wrodzonej małopłytkowości pochodzi z 1948 roku i dotyczył skazy krwotocznej małopłytkowej, którą nazwano zespołem Bernarda-Souliera [1]. Dopiero wprowadzenie automatycznych liczników komórkowych umożliwiło na szerszą skalę wykrywanie rodzinie występujących małopłytkowości. Okazało się wówczas, że występują one częściej niż uważano wcześniej. Baldulini i wsp. określili częstość występowania wrodzonych małopłytkowości we Włoszech na 2,7/100 000 mieszkańców [2]. Jednak prawdziwym przełomem w diagnostyce wrodzonych małopłytkowości było wprowadzenie w ostatnich latach metod diagnostycznych opartych na badaniach genomowych z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania DNA następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*). Wykorzystanie technologii NGS pozwoliło na zidentyfikowanie blisko 40 genów, których mutacje prowadzą do małopłytkowości [1]. Wrodzone małopłytkowości są heterogenną grupą skaz krwotocznych o zróżnicowanym fenotypie. Mogą występować pod postacią izolowanej małopłytkowości lub w skojarzeniu z innymi objawami hematologicznymi i pozahematologicznymi (tab. 1). Niektóre z nich charakteryzują się ciężką skazą krwotoczną, podczas gdy inne mogą przebiegać łagodnie lub bezobjawowo. Te ostatnie mogą być wykrywane dopiero w wieku dorosłym, często błędnie rozpoznawane jako pierwotna małopłytkowość immunologiczna [3]. Jeszcze do niedawna skaza krwotoczna była uważana za najważniejszy objaw u pacjentów z wrodzonymi małopłytkowościami wpływający na chorobowość i śmiertelność. W ostatnich latach wykryto szereg nowych wcześniej nieznanymi defektów genetycznych prowadzących do wrodzonych małopłytkowości. Okazało się, że większość z nich jest związana z ryzykiem rozwoju w okresie dzieciństwa lub w wieku dorosłym, innych często zagrażających życiu schorzeń. Te współlistniejące choroby są często bardziej niebezpieczne niż obniżona liczba płytek [4]. Na przykład u pacjentów z wrodzoną małopłytkowością związaną z mutacją genów *RUNX1*, *ANKRD26* i *ETV6* często rozwijają się nowotwory hematologiczne [5–7]. Mutacje genu *MYH9* prowadzące do makrotrombocytopenii zwiększają ryzyko nefropatii, utraty słuchu i zaćmy, a z kolei wrodzona małopłytkowość w przebiegu biallelicznych mutacji genu trombopoetyny (THPO) lub receptora trombopoetynowego (*MPL*) prawie zawsze transformuje do ciężkiej aplazji

szpiku [8, 9]. W związku z powyższym, rozpoznanie przyczyny wrodzonej małopłytkowości ma zasadnicze znaczenie dla rokowania, a ponadto umożliwia poradnictwo genetyczne i podjęcie odpowiedniego leczenia dodatkowych schorzeń.

We wrodzonych małopłytkowościach obniżona liczba płytek jest związana z defektem co najmniej jednego z etapów złożonego procesu, jakim jest biogeneza płytek, a tylko w nielicznych przypadkach wynika ze skróconego czasu przeżycia płytek. Do mechanizmów patogenetycznych wrodzonych małopłytkowości zalicza się: upośledzone różnicowanie macierzystych komórek hematopoetycznych do megakariocytów, zaburzenia dojrzewania megakariocytów prowadzące do powstawania niedojrzałych, dysmorficznych i dysfunkcyjnych form tych komórek oraz zaburzenia uwalniania proplateletów z dojrziałych megakariocytów i/lub konwersji proplateletów do płytek we krwi [10] (tab. 2).

W niektórych wrodzonych małopłytkowościach poza obniżoną liczbą płytek występuje upośledzona ich czynność. W niniejszym opracowaniu pominięto te wrodzone małopłytkowości, w których defekt jakościowy płytek decyduje o fenotypie skazy krwotocznej. Zalecenia postępowania w trombocytopatiach z małopłytkowością zostały przedstawione w oddzielnym artykule [11], którego uaktualniona wersja będzie wkrótce opublikowana.

Klasyfikacja

Wrodzone małopłytkowości można podzielić ze względu na wielkość płytek na normo-, makro- i mikrotrombocytopenie [12]. Ze względów prognostycznych przydatny jest podział na izolowane wrodzone małopłytkowości, skojarzone z innymi defektami/chorobami pozahematologicznymi i zwiększające ryzyko innych chorób hematologicznych (tab. 1, ryc. 1).

Wybrane małopłytkowości wrodzone z objawami pozapłytkowymi

Zespół Wiskotta-Aldricha (WAS, Wiskott-Aldrich syndrome)

Jest to rzadko występująca wrodzona skaza krwotoczna charakteryzująca się dziedziczeniem związanym z płcią, mikrotrombocytopenią, zmianami skórnymi, niedoborem odporności i zwiększoną częstością występowania chorób autoimmunologicznych i nowotworowych [13]. Do WAS zalicza się również łagodny wariant choroby znany pod nazwą małopłytkowość sprzężona z chromosomem X (*XLT, X-linked thrombocytopenia*) [14].

Tabela 1. Obecnie poznane defekty genetyczne prowadzące do małopłytkowości wrodzonej wg projektu Thrombogenomics 2019 (<http://thrombo.cambridgediagnosis.org.uk>)

Defektywny gen	Choroba	Sposób dziedziczenia	Skaza krwotoczna	Objawy hematologiczne	Objawy pozahematologiczne	Wielkość płytek krwi
<i>ABCA1</i>	Choroba Tangier	AR lub AD	Łagodna		Obniżenie stężenia cholesterolu HDL, choroby sercowo-naczyniowe	Prawidłowe
<i>ABCG5</i>	Sitosterolemia i makrotrombocytopenia	AR	Łagodna	Niedokrwistość hemolityczna	Wczesna miażdżyca, żółtaki	Duże płytki
<i>ABCG8</i>	Sitosterolemia i makrotrombocytopenia	AR	Łagodna	Niedokrwistość hemolityczna	Wczesna miażdżyca, żółtaki	Duże płytki
<i>ACTN1</i>	Trombocytopenia	AD	Bezobjawowa/Łagodna			Duże płytki
<i>ANKRD26</i>	Trombocytopenia	AD	Łagodna	Ostra białaczka szpikowa, MDS		Prawidłowe
<i>ARPC1B</i>	Trombocytopenia	AR	Łagodna/umiarkowana	Eozynofilia	Niedobór odporności	Małe płytki
<i>CYCS</i>	Trombocytopenia	AD	Bezobjawowa			Prawidłowe
<i>DIAPH1</i>	Trombocytopenia	AD	Łagodna		Utrata słuchu	Duże płytki
<i>ETV6</i>	Trombocytopenia	AD	Bezobjawowa/umiarkowana	Makrocytoza czerwonokrwinkowa, ostra białaczka limfoblastyczna, DLBCL, czerwienica prawdziwa		Prawidłowe
<i>FLI1</i>	Trombocytopenia	AR	Łagodna/umiarkowana			Duże płytki
<i>FLI1</i> , defecje 11q23	Zespół Jacobsena/Małopłytkowość Paris-Trousseau	AD lub AR	Umiarkowana/ciężka		Różna prezentacja w zależności od wielkości delecji	Prawidłowe
<i>FLNA</i>	Makrotrombocytopenia	XL	Łagodna		Wady serca, wady ośrodkowego układu nerwowego	Duże płytki
<i>FYB</i>	Trombocytopenia	AR	Łagodna/umiarkowana			Prawidłowe
<i>GATA1</i>	Trombocytopenia z dyserytropoezą sprzężoną z chromosomem X	XL	Łagodna/ciężka	Niedokrwistość dyserytopoetyczna, talasemia		Prawidłowe



Tabela 1 cd. Obecnie poznane defekty genetyczne prowadzące do małopłytkowości wrodzonej wg projektu Thrombogenomics 2019 (<http://thrombo.cambridgediagnosis.org.uk>)

Defektywny gen	Choroba	Sposób dziedziczenia	Skaza krwotoczna	Objawy hematologiczne	Objawy pozahematologiczne	Wielkość płytek krwi
<i>GFI1B</i>	Makrotrombocytopenia	AD	Umiarkowana/ciężka			Duże płytki
<i>GNE</i>	Miopatia związana z trombocytopenią	AR	Umiarkowana/ciężka	Miopatia		Prawidłowe
<i>GP1BA</i>	Makrotrombocytopenia/ /monoalleliczny zespół Bernarda-Sulliera	AD	Bezobjawowa/ /łagodna			Duże płytki
<i>GP1BB</i>	Makrotrombocytopenia/ /monoalleliczny zespół Bernarda-Sulliera	AD	Bezobjawowa/ /łagodna			Duże płytki
<i>GP9</i>	Makrotrombocytopenia/ /monoalleliczny zespół Bernarda-Sulliera	AD	Bezobjawowa/ /łagodna			Duże płytki
<i>HOXA11</i>	Zespół ATRUS	AD	Ciężka		Kośćczrost promieniowo- -łokciowy, syndaktylia, zwichnięcie stawów biodrowych, utrata słuchu	Prawidłowe
<i>ITGA2B</i>	Makrotrombocytopenia/ /Trombastenia Glanzmanna	AD	Łagodna/ /umiarkowana			Duże płytki
<i>ITGB3</i>	Makrotrombocytopenia/ /Trombastenia Glanzmanna	AD	Łagodna/ /umiarkowana			Duże płytki
<i>KDSR</i>	Erytrokeratoza z małopłytkowością	AR	Łagodna		Symetryczna erytrokeratoza, rybia łuska	Prawidłowe
<i>MECOM</i>	Zespół ATRUS	AD	Ciężka		Kośćczrost promieniowo- -łokciowy, syndaktylia, zwichnięcie stawów biodrowych, utrata słuchu	Prawidłowe
<i>MPIG6B</i>	Trombocytopenia z niedokrwistością	AR	Umiarkowana/ciężka	Niedokrwistość, aplazja szpiku	Splenomegalia	Prawidłowe
<i>MPL</i>	Zespół CAMT	AR	Ciężka	Aplazja szpiku, MDS, ostra białaczka szpikowa		Prawidłowe
<i>MYH9</i>	Makrotrombocytopenie MYH9 — zależne	AD	Łagodna		Utrata słuchu, nefropatia, zaćma	Olbrzymie płytki

→

Tabela 1 cd. Obecnie poznane defekty genetyczne prowadzące do małopłytkowości wrodzonej wg projektu Thrombogenesis 2019 (<http://thrombo.cambridgediagnosis.org.uk>)

Defektywny gen	Choroba	Sposób dziedziczenia	Skaza krwotoczna	Objawy hematologiczne	Objawy pozahematologiczne	Wielkość płytek krwi
<i>PRKACG</i>	Makrotrombocytopenia	AR	Ciężka			Duże płytki
<i>PTPN11</i>	Zespół Noonan	AD	Łagodna	Ostra białaczka limfoblastyczna, MDS, JMML	Dysmorfia twarzy, niskorosłość, wady serca, utrata słuchu, zaburzenia budowy kośćca	Prawidłowe
<i>PTPRJ</i>	Trombocytopenia	AR	Umiarkowana			Małe płytki
<i>RBM8A</i>	Zespół TAR	AR	Ciężka z tendencją do poprawy z wiekiem		Brak kości promieniowych	Prawidłowe
<i>RUNX1</i>	Zespół FPD/AML	AD	Bezobjawowa/umiarkowana	Ostra białaczka szpikowa, MDS, ostra białaczka limfoblastyczna z linii T		Prawidłowe
<i>SLFN14</i>	Trombocytopenia	AD	Łagodna/ciężka			Duże lub prawidłowe
<i>SRC</i>	Trombocytopenia	AD	Umiarkowana/ciężka	Mielofibroza	Splenomegalia, osteoporoza	Duże płytki
<i>STIM1</i>	Zespół Stormorken/Zespół płytek York	AD	Bezobjawowa/łagodna	Niedokrwistość	Niedobór odporności, miopatia, rybia łuska, asplenia	Prawidłowe
<i>THRO</i>	Trombocytopenia	AR lub AD	Łagodna/ciężka	Aplazja szpiku		Prawidłowe
<i>TPM4</i>	Makrotrombocytopenia	AD	Łagodna			Duże płytki
<i>TRPM7</i>	Makrotrombocytopenia	AD	Łagodna			Duże płytki
<i>TUBB1</i>	Makrotrombocytopenia	AD	Bezobjawowa/łagodna			Duże płytki
<i>WAS</i>	Zespół Wiskotta-Aldricha	XL	Ciężka	Neutropenia, zwiększone ryzyko chłoniaków niezłośliwych	Ciężki niedobór odporności, zmiany skórne	Małe płytki
<i>WAS</i>	Trombocytopenia sprzężona z X (XLT)	XL	Bezobjawowa/umiarkowana		Łagodny niedobór odporności lub brak zaburzeń odporności	Małe płytki

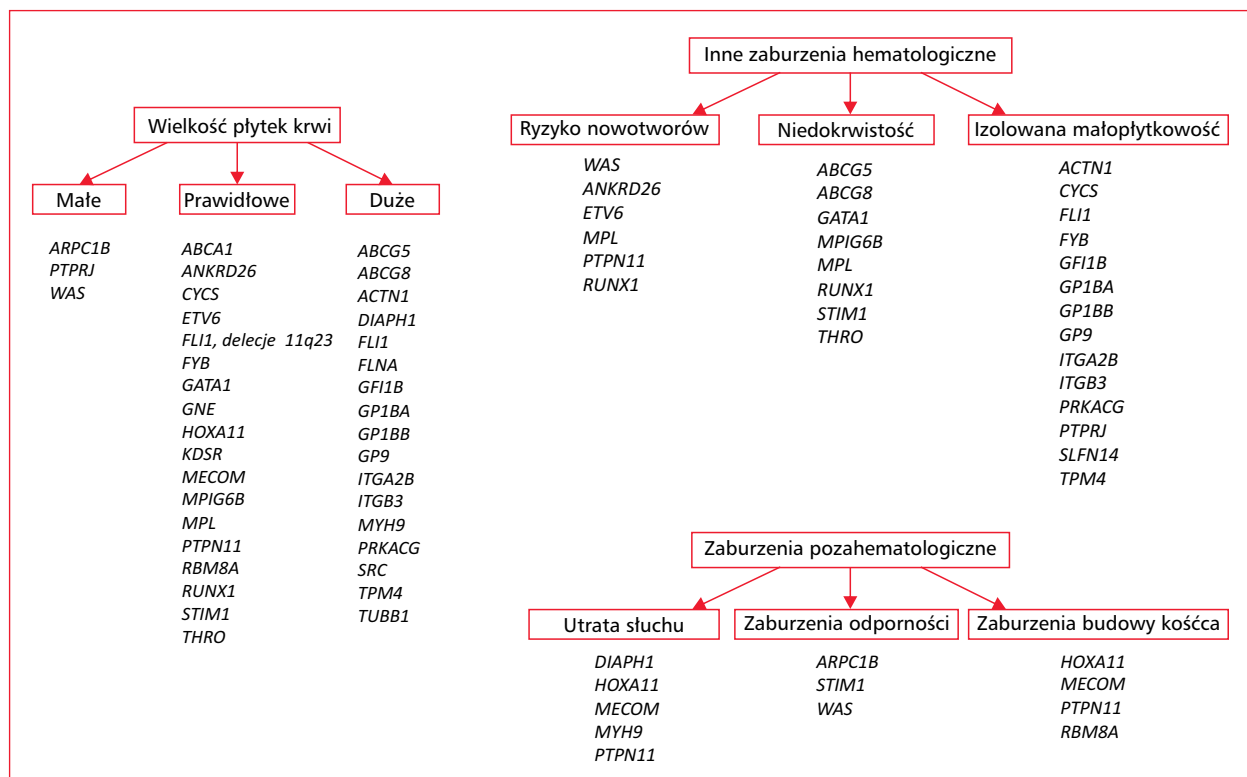
AD — autosomalny dominujący; AR — autosomalny recesywny; XL — sprzężony z chromosomem X; DLBCL — rozlany chłoniak niezłośliwy; MDS — zespół mielodysplastyczny; CAMT — wrodzona małopłytkowość amegakariocytoza

Tabela 2. Mechanizmy patogenetyczne wrodzonych małopłytkowości

Zaburzenia biogenezy płytek krwi		
Zaburzenia różnicowania komórek hematopoetycznych	Zaburzenia dojrzewania megakariocytów	Zaburzenia wytwarzanie proplatek
MPL	<i>ANKRD</i>	ACTN1
MECOM	<i>delecje 11q23</i>	FLNA
HOXA11	<i>FLI1</i>	GP1BA
RBM8A	<i>ETV6</i>	GP1BB
RUNX1	<i>GATA1</i>	GP9
	<i>GFI1B</i>	ITGA2B
	<i>SLFN14</i>	ITGB3
	<i>FYB</i>	TUBB1
	<i>SRC</i>	TRPM7
		TPM4
		CYCS
		DIAPH1
		<i>PRKACG</i>
Skrócony czas przeżycia płytek: <i>WAS</i> , <i>ARPC1B</i> , <i>GNE</i>		
Defekt nieznan: <i>STIM1</i>		

Częstość występowania WAS ocenia się na 4 przypadki na 1 000 000 urodzonych chłopców. Zespół Wiskotta-Aldricha jest związany z mutacją genu *WAS* znajdującego się na chromosomie Xp11-22. Gen *WAS* koduje białko WAS (*WASP*, *WAS protein*), którego ekspresję stwierdza się w komórkach wszystkich linii krwiotwórczych. Zaburzenia syntezy *WASP* prowadzą do defektów transdukcji sygnału i cytoszkieletu płytek, a w konsekwencji do klinicznych i laboratoryjnych objawów WAS. Opisano ponad 300 różnych mutacji genu *WAS*, z których najczęstsze są mutacje punktowe typu zmiany sensu. Rodzaj mutacji determinuje ciężkość defektu *WASP*. Mutacje powodujące brak lub ciężki defekt jakościowy *WASP* prowadzą do WAS, a mutacje związane z obniżeniem stężenia *WASP* są przyczyną XLT lub neutropenii sprzężonej z chromosomem X (*XLN*, *X-linked neutropenia*). W WAS objawy skazy krwotocznej występują już w pierwszych miesiącach życia pod postacią siniaczenia, wybroczyn, krwawych biegunek, przedłużonego krwawienia po zabiegu obrzezania. Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia do OUN. Infekcje często występują już w pierwszych 6 miesiącach życia. Najczęściej są to zakażenia bakteryjne, zwłaszcza dróg oddechowych i ucha środkowego. Rzadziej rozwijają się infekcje oportunistyczne i wirusowe. U osób z fenotypem XLT zmiany skórne i infekcje nie występują. W późniejszym okresie życia mogą się pojawiać powikłania immunologiczne, najczęściej niedokrwiistość autoimmunologiczna, neutropenia

i zapalenie naczyń (*vasculitis*). U chorych z WAS często występują nowotwory złośliwe, a zwłaszcza chłoniaki. Dla WAS charakterystyczna jest triada objawów: małopłytkowość, wyprysk skórny i niedobór odporności. Rzadko jednak wszystkie te objawy są obecne w czasie rozpoznania choroby. Małopłytkowość, która występuje już od urodzenia, jest ciężka lub umiarkowana. Liczba płytek wynosi 5–50 G/l. Charakterystyczne są małe płytki o średnicy około 1,8 μm i zmniejszonej nawet o 50% średniej objętości płytki. Czas przeżycia płytek jest skrócony. Defekty immunologiczne są nieobecne przy urodzeniu i rozwijają się w późniejszym okresie. Stwierdza się zmniejszoną liczbę limfocytów T, zaburzoną czynność limfocytów B i T oraz obniżone stężenie IgM. Powstawanie przeciwciał przeciwko antygenom polisacharydowym jest znacznie zmniejszone lub nieobecne. Ostateczne rozpoznanie WAS wymaga badań molekularnych potwierdzających mutację genu *WAS*. Leczenie WAS obejmuje postępowanie przeciwkrwotoczne, zwalczanie infekcji, terapię zmian skórnych i powikłań autoimmunologicznych. W przypadku krwawień przetacza się napromienowane KKP, zgodne w układzie HLA i ujemne pod względem CMV. Splenektomia może się przyczynić do istotnego wzrostu liczby płytek i zmniejszenia objawów skazy krwotocznej. Jedynym postępowaniem prowadzącym do wyleczenia jest allo-HSCT. W przypadku XLT objawy są mniej wyrażone i często allogeniczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych nie jest konieczne.



Rycina 1. Defekty genetyczne w małopłytkowościach wrodzonych a najczęstsze prezentacje kliniczne i laboratoryjne

Małopłytkowość współistniejąca z brakiem kości promieniowej (thrombocytopenia with absent radius, zespół TAR)

Zespół ten charakteryzuje się małopłytkowością (< 50 G/l), która ma tendencję do ustępowania oraz obustronnym brakiem kości promieniowych [15]. Wielkość i morfologia płytek są prawidłowe. Częstość występowania szacuje się na 0,5–1/100 000. Choroba dziedziczy się autosomalnie, recesywnie, a jej przyczyną jest mutacja genu *RBM8A* (1q21.1) [16]. Małopłytkowość występuje już przy urodzeniu lub rozwija się w ciągu kilku pierwszych tygodni/miesięcy życia. Ma ona tendencję do ustępowania i u większości dzieci z zespołem TAR w wieku szkolnym liczba płytek jest prawidłowa. Mogą jednak występować nawroty małopłytkowości, często związane z uczuleniem na mleko krowie, które może towarzyszyć tej chorobie. Charakterystyczną anomalią kostną jest zwykle obustronny brak kości promieniowych przy prawidłowo wykształconych kciukach. Zespołowi TAR mogą towarzyszyć inne wrodzone defekty kości, serca, przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego. Rozpoznanie stawia się na podstawie współistnienia małopłytkowości z brakiem kości promieniowej. Potwierdzeniem rozpoznaniu zespołu TAR jest wykrycie

mutacji genu *RBM8A*. Leczenie krwawień polega na toczeniu KKP. Dla poprawy funkcji kończyn konieczna jest interwencja ortopedyczna. Wyłączenie z diety mleka krowiego może być pomocne w zapobieganiu zaostrzeniom małopłytkowości u starszych dzieci.

Małopłytkowość amegakariocytowa z promieniowo-łokciowym kościozrostem (ATRUS, amegakaryocytic thrombocytopenia with radioulnar synostosis)

Bardzo rzadko występująca małopłytkowość związana z mutacją w genie *HOXA11* lub *MECOM* [17]. Towarzyszy jej nieprawidłowe połączenie kości promieniowej z łokciową ograniczające zakres ruchów przedramienia. Do chwili obecnej opisano mniej niż 10 rodzin z ATRUS. Małopłytkowość jest obecna już przy porodzie. Wielkość i morfologia płytek są prawidłowe. W późniejszym okresie może się rozwijać aplazja szpiku chociaż rzadziej niż w CAMT.

Małopłytkowość Paris-Trousseau / Zespół Jacobsena

Delecja w regionie chromosomu 11q23 jest przyczyną zespołu Jacobsena i w 90% przypadków prowadzi do małopłytkowości Paris-Trousseau

(MPT) związanego z równoczesną delecją *FLII* [18]. Ponadto, MPT obserwuje się u pacjentów z biallelicznymi mutacjami genu *FLII*. Cechuje się ona łagodną lub umiarkowaną skazą krwotoczną, makrotrombocytopenią, upośledzoną sekrecją ziarnistości płytkowych indukowaną trombiną i obecnością „olbrzymich” nieprawidłowych ziarnistości alfa płytek. Liczba płytek może stopniowo wzrastać wraz z wiekiem.

Zespół Stormorken

Płytki krwi w tej rzadkiej skazie krwotocznej wykazują stałą, spoczynkową aktywność prokoagulacyjną wyrażającą się ekspresją fosfatydyloloseryny i zwiększoną generacją mikrocząstek. Małopłytkowości towarzyszy trombocytopatia, łagodna niedokrwistość, asplenia oraz bóle głowy, zwężenie źrenic i rybia łuska. Zespół spowodowany jest mutacją genu *STIMI* [19].

Wrodzona małopłytkowość amegakariocytowa (CAMT, congenital amegakaryocytic thrombocytopenia)

Jest wrodzoną skazą krwotoczną związaną z brakiem megakariocytów w szpiku kostnym. Choroba dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Przyczyną choroby jest mutacja genu dla receptora trombopoetyny (c-Mpl) [9]. W typie-I CAMT występuje całkowity brak receptorów c-Mpl, związany z mutacją genu *MPL* typu nonsense, natomiast mutacja typu zmiany sensu charakterystyczna dla typu-II CAMT prowadzi do zaburzeń w obrębie zewnątrzkomórkowej domeny c-Mpl. Choroba ujawnia się skazą krwotoczną małopłytkową w pierwszym miesiącu życia, a często już przy porodzie. W typie I CAMT skaza ma ciężki przebieg, a mediana liczby płytek jest < 20 G/l. Wcześniej dołącza się pancytopenia związana z postępującą aplazją szpiku. W typie II skaza krwotoczna ma mniejsze nasilenie, mediana liczby płytek jest większa (ok. 35 G/l), a pancytopenia pojawia się w wieku 3–6 lat lub później. Wrodzona małopłytkowość amegakariocytowa zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki. Rozpoznanie ustala się na podstawie braku wzrostu kolonii megakariocytarnych po dodaniu trombopoetyny (TPO), braku Mpl mRNA w komórkach jądrzastych szpiku, zwiększonego stężenia TPO w surowicy, braku ekspresji c-Mpl na powierzchni komórek. Potwierdzeniem rozpoznania CAMT jest wykazanie mutacji sprawczej genu *MPL* (1p34). Jedyną skuteczną metodą leczenia CAMT jest alogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych najlepiej od spokrewnionego dawcy. W leczeniu

krwawień stosuje się przetoczenia KKP oraz leki antyfibrynolityczne.

Małopłytkowości zależne od mutacji genu MYH9 (MYH9-RD, MYH9-related disease)

Jest to zespół zaburzeń płytek krwi dziedziczony w sposób autosomalny dominujący charakteryzujący się makrotrombocytopenią, często skojarzoną z utratą słuchu, zapaleniem nerek i zaćmą [8]. Gen *MYH9* znajduje się na chromosomie 22q12-13. Koduje on syntezę ciężkiego łańcucha IIa niezwiązanej z mięśniami miozyny (NNMHC-IIa). NNMHC-IIa jest składnikiem cytoszkieletu megakariocytów, płytek i neutrofilii. Ekspresję tego białka stwierdzono również w nerkach i ślimaku ucha wewnętrznego. NNMHC-II warunkuje mobilność komórek i prawidłową strukturę cytoplazmy. Skaza krwotoczna jest zwykle łagodna i najczęściej manifestuje się łatwym siniaczeniem, krwawieniami z nosa i obfitymi krwawieniami miesięczkowymi. Jej nasilenie zależy od stopnia małopłytkowości. U osób z liczbą płytek > 50 G/l krwawienia nie występują. Pacjenci bez klinicznych objawów skazy krwotocznej byli poddawani zabiegom operacyjnym bez osłony hemostatycznej i nie obserwowano u nich nadmiernych krwawień. Postępująca utrata słuchu jest najczęstszym pozahematologicznym objawem *MYH9-RD* występującym u około 60% pacjentów. Pierwsze jej objawy mogą się pojawić począwszy od wczesnego dzieciństwa do szóstej dekady życia. Przewlekła choroba nerek ujawnia się białkomoczem, z krwinkomoczem lub bez krwinkomoczu, zwykle przed 30. Rokiem życia i dotyczy około 30% pacjentów z *MYH9-RD*. W ciągu kilku lat dochodzi u 70% tych osób do szybko postępującej niewydolności nerek wymagającej leczenia dializami lub przeszczepienia nerki. Zaćma występuje u około 16% osób z *MYH9-RD*, najczęściej w trzeciej dekadzie życia. Liczba płytek jest zmniejszona i zwykle zawiera się w granicach $20\text{--}130 \times 10^9/l$, a średnia objętość płytki jest zwiększona. W rozmazie krwi obwodowej charakterystyczna jest obecność olbrzymich płytek krwi, wielkości erytrocytów, a w barwieniu May-Grünwald-Giemsą można wykryć, u większości chorych, ciała Döhle'a. Są to małe, barwiące się jasnoniebiesko, wtręty położone w obwodowej części cytoplazmy neutrofilów. Ciała Döhle'a są dużymi agregatami miozyny. Obecność nieprawidłowych skupisk NNMHC-IIa można wykryć za pomocą przeciwciał monoklonalnych. Pewne rozpoznanie *MYH9-RD* można postawić dopiero po wykryciu mutacji sprawczej genu *MYH9*.

Za rozpoznaniem *MYH9-RD* przemawia współistnienie makrotrombocytopenii z objawami niehe-

matologicznymi i/lub ciałkami Döhle'a w neutrofilach. Wykrycie mutacji genu *MYH9* ma znaczenie nie tylko diagnostyczne, ale również rokownicze, ponieważ istnieje silna korelacja genotypowo-fenotypowa związana z ryzykiem postępu zaburzeń pozahematologicznych [20]. Większość pacjentów z *MYH9*-RD nie wymaga leczenia. W przypadku krwawień śluzówkowych skuteczne są leki antyfibrynolityczne. Ekstrakcje zębów i małe zabiegi chirurgiczne należy przeprowadzać w osłonie desmopresyny, a w przypadku dużych zabiegów chirurgicznych przetacza się KKP. Większość pacjentów odpowiada wzrostem liczby płytek na podanie agonistów receptora trombopoetyny (TPO-R). Eltrombopag był stosowany w celu przygotowania pacjentów z *MYH9*-RD do zabiegów operacyjnych. Agoniści TPO-R nie mają rejestracji do leczenia wrodzonych małopłytkowości [21].

Małopłytkowość zależna od mutacji genu *ANKRD26*

Dziedziczny się autosomalnie i dominująco. Charakteryzuje się umiarkowaną małopłytkowością (ok. 50 G/l) z prawidłowymi morfologicznie płytkami. Przebieg kliniczny może być bezobjawowy lub z łagodną skazą krwotoczną [22]. W obrazie cytologicznym szpiku stwierdza się obecność mikromegakariocytów oraz megakariocytów o małym jądrze z hypobulacją. Choroba zwiększa 20–30 razy ryzyko zachorowania na nowotwory mieloproliferacyjne [6]. O rozpoznaniu decyduje wykrycie mutacji genu *ANKRD26*.

Zespół FPD/AML

Rodziny defekt płytek z predyspozycją do ostrej białaczki szpikowej jest związanych z mutacją genu *RUNX1*. Dziedziczny się jako cecha autosomalna i dominująca. Opisano 45 rodzin obarczonych tym defektem. Małopłytkowość jest łagodna lub umiarkowana, a wielkość płytek prawidłowa. U ponad 40% osób z FPD/AML rozwinęła się ostra białaczka szpikowa lub zespół mielodysplastyczny powyżej 30. roku życia. Odnotowano również zwiększone ryzyko zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną z linii T [23].

Małopłytkowość zależna od mutacji genu *ETV6* (*ETV6-RT*, *ETV-related thrombocytopenia*)

Choroba dziedziczny się autosomalnie dominująco. Charakteryzuje się łagodną skazą skórno-śluzówkową lub przebiegiem bezobjawowym. Liczba płytek jest umiarkowanie lub łagodnie

obniżona i zawiera się w granicach 40–115 G/L. *ETV6-RT* zwiększa ryzyko zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną lub chłoniaki niezziarnicze już w wieku dziecięcym [7]. Opisano również wystąpienie czerwienicy prawdziwej u osoby dorosłej z *ETV6-RT*.

Małopłytkowość związana z mutacją genu *DIAPH1*

Wariant nabycia funkcji genu *DIAPH1* prowadzi do makrotrombocytopenii z łagodną skazą krwotoczną i do sensorycznej utraty słuchu [24]. Ze względu na podobne objawy kliniczne ten rodzaj makrotrombocytopenii należy różnicować z *MYH9*-RD.

Sitosterolemia

Jest to bardzo rzadko występująca lipidowa choroba metaboliczna, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Cechuje się nadmierną absorpcją jelitową i zmniejszonym wydzielaniem z żółcią steroli zawartych w pokarmach, co prowadzi do hipercholesterolemii, rozwoju żółtaków, przedwczesnego rozwoju miażdżycy i nieprawidłowych wyników badań hematologicznych oraz wątrobowych. Przyczyną sitosterolemii jest mutacja genów *ABCG5* lub *ABCG8*, które kodują syntezę białek transportujących sterole, *ABCG5* (*sterolin-1*) i *ABCG8* (*sterolin-2*). Fenotyp choroby jest bardzo zróżnicowany od przypadków bezobjawowych do ciężkiej hipercholesterolemii z wcześniej występującą miażdżycą. U niektórych chorych dominują objawy hematologiczne pod postacią makrotrombocytopenii, niedokrwistości hemolitycznej i splenomegalii [25].

Makrotrombocytopenia sprzężona z chromosomem X z dysertropoezą

Jest związana z mutacją genu *GATA-1* (Xp11) kodującego czynnik transkrypcyjny zaangażowany w procesach proliferacji megakariocytów i erytrocytów [26]. Chorują mężczyźni, a kobiety są nosicielkami. Skaza krwotoczna skórno-śluzówkowa występuje od urodzenia. Nasilenie krwawień może się zmniejszyć wraz z wiekiem. Liczba płytek jest znacznie obniżona (ok. 20 G/l), a MPV jest zwiększona. Megakariocyty w szpiku wykazują nieprawidłowości morfologiczne, a w układzie czerwono-krwinkowym mogą występować cechy odnowy megaloblastycznej. O rozpoznaniu decyduje wykazanie mutacji sprawczej. W leczeniu i profilaktyce krwawień stosuje się przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych (KKP).

Wybrane izolowane małopłytkowości wrodzone

Monoalleliczny dominujący zespół Bernarda-Souliera

Zespół Bernarda-Souliera jest to wrodzona skaza krwotoczna dziedziczona jako cecha autosomalna i recesywna, charakteryzująca się małopłytkowością z dużymi płytkami, przedłużonym czasem krwawienia i brakiem agregacji płytek indukowanej ryostocetyną. Przyczyną zespołu Bernarda-Souliera jest brak lub zmniejszenie ekspresji kompleksu glikoproteina (GP) Ib/IX/V na powierzchni płytek krwi, który jest receptorem dla czynnika von Willebranda (vWf, *von Willebrand factor*). Jego defekt odpowiada za zmniejszone wiązanie vWf do błony płytki i upośledzenie adhezji. Mutacje odpowiedzialne za zespół Bernarda-Souliera mogą dotyczyć genów *GP1BA*, *GP1BB* i *GP9*. Heterozygoty są bezobjawowe, mają prawidłową liczbę płytek i zachowaną agregację z ryostocetyną. W odróżnieniu od innych mutacji sprawczych zespołu Bernarda-Souliera, mutacja c.515C > T *GP1BA* (p.Ala172Val) dziedziczy się autosomalnie dominująco (tzw. mutacja Bolzano). Prawdopodobnie jest ona najczęstszą przyczyną wrodzonej małopłytkowości we Włoszech [27]. Małopłytkowość jest łagodna lub umiarkowana. Średnia liczba płytek u osób z monoallelicznym zespołem Bernarda-Souliera wynosi około 80 G/l. Charakterystyczna jest obecność w rozmazie krwi dużych płytek o średnicy około 3,5 μ m. Przebieg skazy krwotocznej jest łagodny lub bezobjawowy. Ze względu na łagodny charakter skazy krwotocznej i skomplikowaną diagnostykę monoalleliczny zespół Bernarda-Souliera jest rozpoznawany dopiero u osób dorosłych. Opisano przypadki tej wrodzonej małopłytkowości z heterozygotycznymi mutacjami *GP1BA*, *GP1BB* i *GP9* leczone bez powodzenia jako małopłytkowość immunologiczna (ITP, *immune thrombocytopenia*).

Małopłytkowość zależna od mutacji genu *ACTN1*

Gen *ACTN1* koduje jedną z dwóch izoform alfa aktyniny 1. Wykazano, że mutacje tego genu prowadzą do łagodnej makrotrombocytopenii [28]. Średnia liczba płytek wynosi około 100 G/l, a tylko u jednej osoby była poniżej 50 G/l. Małopłytkowość jest izolowana i nie kojarzy się z innymi defektami. Ze względu na łagodny przebieg i skomplikowaną diagnostykę małopłytkowość zależna od mutacji *ACTN1* jest rozpoznawana dopiero w wieku dorosłym. Prawdopodobnie należy do względnie

częstych przyczyn wrodzonej makrotrombocytopenii. W badaniach przeprowadzonych we Włoszech mutację *ACTN1* wykryto u 4,2% osób z rodzinie występującą małopłytkowością.

Małopłytkowość zależna od mutacji genu *TUBB1*

Należy do bardzo rzadkich przyczyn makrotrombocytopenii. Małopłytkowość jest łagodna z liczbą płytek około 100 G/l. Mutacja genu *TUBB1* prowadzi do nieprawidłowej organizacji mikrocewek megakariocytów, zaburzenia produkcji proplatek i uwalniania płytek. Defekt dziedziczy się w sposób autosomalny i dominujący [29].

Rodzinna małopłytkowość zależna od mutacji genu *ITGA2B*

Homozygoty i złożone heterozygoty mutacji genu *ITGA2B* związanej z utratą funkcji są odpowiedzialne za rozwój trombastenii Glanzmanna charakteryzującej się ciężką trombocytopatią i prawidłową liczbą płytek. Natomiast specyficzna mutacja *ITGA2B* p.Arg1026Trp prowadzi do konstytutywnej aktywacji receptora α IIB β 3 i zaburzenia wytwarzania proplatek. Mutacja ta została opisana u członków 7 japońskich rodzin z makrotrombocytopenią [30]. Choroba dziedziczy się jako cecha autosomalna i dominująca. Ostatnio Khoriaty i wsp. opisali małopłytkowość z prawidłową wielkością płytek u 6 spośród 9 członków rodziny wywodzącej się z Europy, wywołaną tą samą mutacją [31].

Małopłytkowość związana z mutacją genu *PTPRJ* (*PTPRJ-RT*)

Dziedziczy się jako cecha autosomalna i recesywna. Małopłytkowość jest umiarkowana i towarzyszy jej upośledzenie agregacji płytek z kolagenem i konwulksyną. Wielkość płytek jest zmniejszona, co wyróżnia *PTPRJ-RT* od innych izolowanych wrodzonych małopłytkowości [32].

Diagnostyka wrodzonych małopłytkowości

Postępowanie diagnostyczne można podzielić na dwa etapy (tab. 3). W pierwszym etapie należy ustalić, czy małopłytkowość może być wrodzona, genetycznie uwarunkowana. Drugi etap to diagnostyka różnicowa w celu wykrycia przyczyny wrodzonej małopłytkowości [33].

Najważniejszymi narzędziami do oceny prawdopodobieństwa występowania wrodzonej małopłytkowości są: wywiad osobisty i rodzinny, badanie przedmiotowe i ocena rozmazu krwi obwodowej.

Tabela 3. Zalecenia postępowania diagnostycznego we wrodzonych małopłytkowościach

<p>Etap 1</p> <p>Kandydatami do badań w kierunku wrodzonych małopłytkowości w każdym wieku są:</p> <ul style="list-style-type: none"> — osoby z przewlekłe obniżoną liczbą płytek, dodatnim wywiadem rodzinnym i występowaniem małopłytkowości od urodzenia/dzieciństwa — osoby, u których poza małopłytkowością występują inne objawy hematologiczne lub pozahematologiczne charakterystyczne dla określonego wrodzonego zespołu chorobowego. <p>U osób dorosłych z izolowaną małopłytkowością w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> — małopłytkowość występuje od dzieciństwa lub nie można wykluczyć, że małopłytkowość występuje od dzieciństwa — małopłytkowość, anamia aplastyczna, MDS lub ostra białaczka występuje wśród krewnych pierwszego stopnia — obniżona liczba płytek utrzymuje się na względnie stałym poziomie — wielkość płytek (MPV i średnica) jest prawidłowa lub większa od występującej w małopłytkowości immunologicznej (ITP) — rozpoznanie innej przyczyny małopłytkowości, a zwłaszcza małopłytkowości immunologicznej jest mało prawdopodobne
<p>Etap 2</p> <p>Postępowanie diagnostyczne powinno obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> — wywiad dotyczący małopłytkowości (od kiedy, liczba płytek, występowanie w najbliższej rodzinie, krwawienia, podejmowane leczenie) — wywiad dotyczący chorób współistniejących oraz występowania nowotworów hematologicznych w najbliższej rodzinie — badanie przedmiotowe ze szczególnym zwróceniem uwagi na objawy skazy krwotocznej skórno-słuzówkowej i objawy towarzyszące małopłytkowości charakterystyczne dla określonego zespołu chorobowego — badania laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> • pełna morfologia krwi, liczba płytek ze wskaźnikami płytkowymi i retikulocytozą • badania w kierunku małopłytkowości rzekomej u osób z izolowaną małopłytkowością bez objawów skazy krwotocznej: liczba płytek we krwi cytrynianowej • liczba płytek liczona w cytometrze przepływowym z frakcją niedojrzałych płytek • rozmaz krwi z pomiarem średnicy płytek, oceną ich morfologii i poszukiwaniem ciałek Döhle'a w granulocytach • badanie aspiracyjne szpiku kostnego w przypadku obecności innych objawów hematologicznych • agregacja płytek z podstawowymi agonistami • badania genetyczne metodą NGS

Podłoże genetyczne małopłytkowości należy podejrzewać w każdym przypadku braku dowodów na nabyty charakter choroby. Ujemny wywiad rodzinny nie wyklucza podłoża genetycznego małopłytkowości. U około 40% pacjentów z *MYH9*-RD rozpoznano sporadyczną formę choroby związaną z mutacją *de novo* [8].

Za wrodzoną przyczyną małopłytkowości może przemawiać występowanie obniżonej liczby płytek od urodzenia lub dzieciństwa oraz u członków najbliższej rodziny. Badanie przedmiotowe może ułatwić rozpoznanie wrodzonego zespołu chorobowego, w którym małopłytkowość jest jednym z objawów. Istotne znaczenie w procesie diagnostycznym wrodzonej małopłytkowości ma dokładna ocena rozmazu krwi obwodowej (tab. 4). Wielkość płytek i zaburzenia ich ziarnistości mogą ukierunkować diagnostykę wrodzonej małopłytkowości na określone mutacje. Obecność ciałek Döhle'a w granulocytach wskazuje na małopłytkowość zależną od mutacji genu *MYH9*. Z kolei

anomalie w zakresie krwinek czerwonych mogą ułatwić diagnostykę wrodzonych małopłytkowości związanych z sitosterolemią czy też z mutacjami genów *GFI1b* i *GATA1*. W każdym przypadku małopłytkowości bez objawów skazy krwotocznej należy oznaczyć liczbę płytek we krwi pobranej na cytrynian w celu wykluczenia małopłytkowości rzekomej.

Ze względu na obecny postęp technologiczny i redukcję kosztów badań genetycznych badania te powinny być rozważone u każdego chorego podejrzanego o małopłytkowość wrodzoną. Metodą z wyboru powinno być wykonanie badania genetycznego za pomocą technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*) w laboratorium z dużym doświadczeniem w badaniach zaburzeń hemostazy. W celu redukcji kosztów panel genów wykorzystany w każdorazowym badaniu powinien obejmować wszystkie znane

Tabela 4. Wrodzone małopłytkowości — postępowanie terapeutyczne w wybranych krwawieniach i sytuacjach klinicznych

1. Objawy „suchej” skazy krwotocznej (sińce, wybroczyny) — nie wymagają leczenia
2. Krwawienie z nosa — miejscowe środki hemostatyczne i leki antyfibrynolityczne. W przypadku dużego krwawienia i braku skuteczności leczenia pierwszorazowego — KKP w dawce 1 j./10 kg
3. Krwotoczne miesiączki — leki antyfibrynolityczne, leki hormonalne
4. Osłona zabiegów chirurgicznych u chorych z wrodzoną małopłytkowością

Postępowanie zależy od rodzaju zabiegu, liczby płytek, współistniejącego defektu czynności płytek, fenotypu skazy krwotocznej, wywiadu krwotocznego dotyczącego przebytych zabiegów chirurgicznych oraz odpowiedzi na leczenie hemostatyczne, w tym przetoczenia KKP. W przypadku wrodzonej małopłytkowości bez istotnego defektu czynności płytek należy się stosować do zaleceń postępowania okołoperacyjnego u chorych z małopłytkowością. U pacjentów z dominującym defektem czynności płytek należy postępować zgodnie z rekomendacjami dla wrodzonych trombocytopatii [11]

Ekstrakcja zębów — pacjent z wrodzoną małopłytkowością bez współistniejącego defektu czynności płytek i z liczbą płytek > 30 G/l nie wymaga przetoczenia KKP. Zabieg może być wykonany w osłonie kwasu traneksamowego. W przypadku złożonych ekstrakcji należy postępować jak w małym zabiegu chirurgicznym

Mały zabieg chirurgiczny u chorego na wrodzoną małopłytkowość bez istotnego defektu czynności płytek i prawidłowym krzepnięciem osoczym — przetoczenie KKP przed zabiegiem w ilości zapewniającej zwiększenie liczby płytek > 50 G/l, a po zabiegu w zależności od wskazań klinicznych.

Duży zabieg chirurgiczny u chorego na wrodzoną małopłytkowość bez istotnego defektu czynności płytek i prawidłowym krzepnięciem osoczym — przetoczenie KKP przed zabiegiem w ilości zapewniającej zwiększenie liczby płytek > 80 G/l, a po zabiegu w zależności od wskazań klinicznych.

geny, których defekty są związane z zaburzeniami ilościowymi i jakościowymi płytek krwi (np. wg standardu projektu Thrombogenomics 2019 (<http://thrombo.cambridgednadiagnosis.org>)).

Ponadto, wskazana jest diagnostyka genetyczna wśród rodzinnych dawców szpiku typowanych do transplantacji dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi powstałymi na podłożu rodzinnej genetycznie uwarunkowanej małopłytkowości.

Leczenie wrodzonych małopłytkowości

Postępowanie terapeutyczne we wrodzonych małopłytkowościach obejmuje profilaktykę i leczenie krwawień oraz leczenie chorób/defektów skojarzonych z wrodzonymi małopłytkowościami.

Zalecenia ogólne postępowania u chorych na wrodzone małopłytkowości obejmują:

1. Leczenie chorych na objawowe wrodzone małopłytkowości powinno być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach, które dysponują odpowiednim zapleczem diagnostycznym i zapewniają dostęp do leków przeciwkrwotocznych przez 24 godziny na dobę.
2. Zapobieganie krwawieniom obejmuje zakaz stosowania leków z grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), a zwłaszcza kwasu acetylosalicylowego, unikanie urazów, dbanie o higienę jamy ustnej z częstą kontrolą stomatologiczną oraz kontrolę krwawień mie-

siączkowych za pomocą leków hormonalnych. Wszyscy pacjenci z wrodzoną małopłytkowością powinni być poddani szczepieniom przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B.

3. W zależności od rodzaju i nasilenia małopłytkowości oraz objawów klinicznych stosuje się różne metody leczenia dopasowane do patogenezы i ewentualnych powikłań choroby.

Zalecenia szczegółowe

Postępowanie z chorym na wrodzone małopłytkowości obejmuje:

1. **Leczenie krwawień i zapobieganie krwawieniom w okresie okołoperacyjnym, okołoporodowym i w czasie innych zabiegów inwazyjnych (tab. 4)**

Większość pacjentów z wrodzonymi małopłytkowościami nie ma samoistnych krwawień i wymaga leczenia tylko w przypadkach urazów, zabiegów inwazyjnych oraz porodów.

Koncentraty krwinek płytkowych (KKP)

Przetoczenia KKP są podstawową metodą leczenia dużych krwawień u chorych na wrodzone małopłytkowości. Wiązą się one jednak z groźbą przeniesienia czynników zakaźnych i wystąpienia innych powikłań poprzetoczeniowych. Ponadto ich skuteczność jest ograniczona możliwością wytworzenia przez biorcę alloprzeciwciał w układzie HLA.

W celu zmniejszenia ryzyka alloimmunizacji zaleca się stosowanie napromieniowanych, ubogoleukocytarnych KKP, a zdaniem niektórych, zgodnych w układzie HLA. Przetoczenia KKP powinny być leczeniem pierwszego wyboru w przypadku krwawień zagrażających życiu i dotyczących miejsc krytycznych (np. krwiak wewnątrzrodzeniowy, krwawienie do gałki ocznej, do mięśni z zespołem ciasnoty przedziałów powięziowych, do przestrzeni pozaotrzewnowej, do osierdzia).

Miejscowe środki hemostatyczne

Krwawienia z nosa mogą być zatrzymane poprzez założenie tamponady lub spongostanu z trombiną. W leczeniu krwawień w obrębie śluzówki jamy ustnej stosuje się miejscowo, w postaci płukania, leki antyfibrynolityczne. Gąbka żelatynowa, klej fibrynowy czy żele płytkowe są wykorzystywane jako środki hemostatyczne o działaniu miejscowym w zabiegach chirurgicznych.

Leki antyfibrynolityczne

Leki antyfibrynolityczne znalazły zastosowanie w leczeniu krwawień śluzówkowych w obrębie jamy ustnej, nosa i dróg rodnych. Są również wykorzystywane do osłony hemostatycznej przy ekstrakcji zębów. Kwas traneksamowy podaje się doustnie lub dożylnie, dorosłym pacjentom najczęściej w dawce 3 g/d. (1,0 g co 8h), a dzieciom w dawce 20 mg/kg/d. (co 6–8 h). Przeciwwskazaniem do stosowania leków hamujących fibrynolizę jest krwawienie z dróg moczowych, niewydolność nerek, ostry proces zakrzepowo-zatorowy i zaburzenia widzenia kolorów.

Desmopresyna (DDAVP)

Według opinii ekspertów desmopresyna może być skuteczna w hamowaniu krwawień u chorych z łagodnymi wrodzonymi małopłytkowościami. Brakuje jednak dowodów pochodzących z badań klinicznych. Desmopresynę podaje się w dawce 0,3 µg/kg, w 30–50 ml 0,9% NaCl, we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut. Lek można również stosować w postaci inhalacji donosowych, w dawce 300 µg u dorosłych i 150 µg u dzieci.

Agoniści receptora dla trombopoetyny stosowane krótkoterminowo

Eltrombopag okazał się skuteczny w podwyższeniu liczby płytek u większości pacjentów z *MYH9*-RD (badanie drugiej fazy) [34]. Był również wykorzystywany, poza wskazaniami rejestracyjnymi, u chorych z mutacjami genów *MYH9* i *ANKRD26* poddanych elektywnym zabiegom chirurgicznym [21].

Rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa)

Doświadczenia w stosowaniu rVIIa dla zahamowania krwawień u chorych na wrodzone małopłytkowości są bardzo ograniczone i dotyczą przede wszystkim pacjentów z zespołem Bernarda-Souliera (rVIIa nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu).

2. Leczenie mające na celu uzyskanie długotrwałego wzrostu liczby płytek krwi u pacjentów z ciężką objawową małopłytkowością.

Splenektomia

Nie wykazano korzystnego wpływu splenektomii na przebieg skazy krwotocznej związanej z wrodzonymi małopłytkowościami. Wyjątkiem jest WAS/HLT, w którym usunięcie śledziony prowadzi do istotnego wzrostu liczby płytek i zmniejszenia nasilenia krwawień, ale jednocześnie wzrasta częstość infekcji. Nie wykazano wpływu splenektomii na czas przeżycia chorych z WAS.

Agoniści receptora dla trombopoetyny stosowane długoterminowo

Eltrombopag był badany u pacjentów z WAS/XLT, odpowiedź płytkową uzyskano u 5/8 chorych. Lek nie ma rejestracji do leczenia wrodzonych małopłytkowości.

Allogeniczna transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT)

Leczenie z wyboru WAS i CAMT (mutacje genów *WAS* i *MPL*). Do rozważenia u wybranych pacjentów z innymi wrodzonymi małopłytkowościami. Wrodzone małopłytkowości o ciężkim przebiegu klinicznym, w tym u pacjentów z rodzinną małopłytkowością i skłonnością do występowania nowotworów hematologicznych (mutacje genów *ANKRD26*, *ETV6*, *RUNX1*). Do rozważenia również w przypadku XLT, RUSAT, TAR, gdzie były opisywane dobre efekty posttransplantacyjne.

Terapia genowa

Metoda eksperymentalna do rozważenia u pacjentów z WAS, którzy nie mają zgodnego dawcy komórek macierzystych.

3. Leczenie wielospecjalistyczne defektów i chorób skojarzonych z wrodzonymi małopłytkowościami

W przypadku pacjentów z wrodzonymi małopłytkowościami i zaburzeniami pozahematologicznymi konieczna jest współpraca hematologa ze specjalistami innych dziedzin medycyny, jak na przykład okulisty, dermatologa czy nefrologia.

Písmiennictwo

1. Noris P, Pecci A. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017(1): 385–399, doi: [10.1182/asheducation-2017.1.385](https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.385), indexed in Pubmed: [29222283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222283/).
2. Balduini CL, Pecci A, Noris P. Inherited thrombocytopenias: the evolving spectrum. *Hamostaseologie*. 2012; 32(4): 259–270, doi: [10.5482/ha12050001](https://doi.org/10.5482/ha12050001), indexed in Pubmed: [22972471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972471/).
3. Balduini CL, Savoia A, Seri M. Inherited thrombocytopenias frequently diagnosed in adults. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(6): 1006–1019, doi: [10.1111/jth.12196](https://doi.org/10.1111/jth.12196), indexed in Pubmed: [23510089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23510089/).
4. Melazzini F, Zaninetti C, Balduini CL. Bleeding is not the main clinical issue in many patients with inherited thrombocytopenias. *Haemophilia*. 2017; 23(5): 673–681, doi: [10.1111/hae.13255](https://doi.org/10.1111/hae.13255), indexed in Pubmed: [28594466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28594466/).
5. Latger-Cannard V, Philippe C, Bouquet A, et al. Haematological spectrum and genotype-phenotype correlations in nine unrelated families with RUNX1 mutations from the French network on inherited platelet disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11: 49, doi: [10.1186/s13023-016-0432-0](https://doi.org/10.1186/s13023-016-0432-0), indexed in Pubmed: [27112265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112265/).
6. Noris P, Favier R, Alessi MC, et al. ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood*. 2013; 122(11): 1987–1989, doi: [10.1182/blood-2013-04-499319](https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-499319), indexed in Pubmed: [24030261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24030261/).
7. Melazzini F, Palombo F, Balduini A, et al. Clinical and pathogenic features of ETV6-related thrombocytopenia with predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016; 101(11): 1333–1342, doi: [10.3324/haematol.2016.147496](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.147496), indexed in Pubmed: [27365488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365488/).
8. Balduini CL, Pecci A, Savoia A. Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias. *Br J Haematol*. 2011; 154(2): 161–174, doi: [10.1111/j.1365-2141.2011.08716.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08716.x), indexed in Pubmed: [21542825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21542825/).
9. Ballmaier M, Germeshausen M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37(6): 673–681, doi: [10.1055/s-0031-1291377](https://doi.org/10.1055/s-0031-1291377), indexed in Pubmed: [22102270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22102270/).
10. Savoia A. Molecular basis of inherited thrombocytopenias. *Clin Genet*. 2016; 89: 154–62, doi: [10.1111/cge.12607](https://doi.org/10.1111/cge.12607), indexed in Pubmed: [25951879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25951879/).
11. Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, et al. Zasady postępowania we wrodzonych zaburzeniach czynności płytek krwi. *Acta Haematol Pol*. 2009; 40: 731–52.
12. Noris P, Biino G, Pecci A, et al. Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: analysis of 376 patients with all known disorders. *Blood*. 2014; 124(6): e4–e10, doi: [10.1182/blood-2014-03-564328](https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-564328), indexed in Pubmed: [24990887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24990887/).
13. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1285: 26–43, doi: [10.1111/nyas.12049](https://doi.org/10.1111/nyas.12049), indexed in Pubmed: [23527602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23527602/).
14. Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood*. 2010; 115(16): 3231–3238, doi: [10.1182/blood-2009-09-239087](https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-239087), indexed in Pubmed: [20173115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20173115/).
15. Toriello HV. Thrombocytopenia-absent radius syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37(6): 707–712, doi: [10.1055/s-0031-1291381](https://doi.org/10.1055/s-0031-1291381), indexed in Pubmed: [22102274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22102274/).
16. Al-Qattan MM. The Pathogenesis of Radial Ray Deficiency in Thrombocytopenia-Absent Radius (TAR) Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016; 26(11): 912–916, doi: [2476](https://doi.org/2476), indexed in Pubmed: [27981927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27981927/).
17. Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, et al. Mutations in MECOM, Encoding Oncoprotein EVI1, Cause Radioulnar Synostosis with Amegakaryocytic Thrombocytopenia. *Am J Hum Genet*. 2015; 97(6): 848–854, doi: [10.1016/j.ajhg.2015.10.010](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.10.010), indexed in Pubmed: [26581901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26581901/).
18. Favier R, Akshoomoff N, Mattson S, et al. Jacobsen syndrome: Advances in our knowledge of phenotype and genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015; 169(3): 239–250, doi: [10.1002/ajmg.c.31448](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31448), indexed in Pubmed: [26285164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26285164/).
19. Lacruz RS, Feske S. Diseases caused by mutations in ORAI1 and STIM1. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1356: 45–79, doi: [10.1111/nyas.12938](https://doi.org/10.1111/nyas.12938), indexed in Pubmed: [26469693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469693/).
20. Pecci A, Klersy C, Greslele P, et al. MYH9-related disease: a novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2014; 35(2): 236–247, doi: [10.1002/humu.22476](https://doi.org/10.1002/humu.22476), indexed in Pubmed: [24186861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24186861/).
21. Rodeghiero F, Pecci A, Balduini CL. Thrombopoietin receptor agonists in hereditary thrombocytopenias. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(9): 1700–1710, doi: [10.1111/jth.14217](https://doi.org/10.1111/jth.14217), indexed in Pubmed: [29956472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29956472/).
22. Noris P, Perrotta S, Seri M, et al. Mutations in ANKRD26 are responsible for a frequent form of inherited thrombocytopenia: analysis of 78 patients from 21 families. *Blood*. 2011; 117(24): 6673–6680, doi: [10.1182/blood-2011-02-336537](https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-336537), indexed in Pubmed: [21467542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21467542/).
23. Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature. *Haematologica*. 2011; 96(10): 1536–1542, doi: [10.3324/haematol.2011.043422](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.043422), indexed in Pubmed: [21606161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21606161/).
24. Stritt S, Nurden P, Turro E, et al. BRIDGE-BPD Consortium. A gain-of-function variant in DIAPH1 causes dominant macrothrombocytopenia and hearing loss. *Blood*. 2016; 127(23): 2903–2914, doi: [10.1182/blood-2015-10-675629](https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-675629), indexed in Pubmed: [26912466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26912466/).
25. Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 21(1): 7–14, doi: [10.6065/apem.2016.21.1.7](https://doi.org/10.6065/apem.2016.21.1.7), indexed in Pubmed: [27104173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27104173/).
26. Millikan PD, Balamohan SM, Raskind WH, et al. Inherited thrombocytopenia due to GATA-1 mutations. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37(6): 682–689, doi: [10.1055/s-0031-1291378](https://doi.org/10.1055/s-0031-1291378), indexed in Pubmed: [22102271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22102271/).
27. Noris P, Perrotta S, Bottega R, et al. Clinical and laboratory features of 103 patients from 42 Italian families with inherited thrombocytopenia derived from the monoallelic Ala156Val mutation of GPIIb α (Bolzano mutation). *Haematologica*. 2012; 97(1): 82–88, doi: [10.3324/haematol.2011.050682](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.050682), indexed in Pubmed: [21933849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21933849/).
28. Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K, et al. ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet*. 2013; 92(3): 431–438, doi: [10.1016/j.ajhg.2013.01.015](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.01.015), indexed in Pubmed: [23434115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23434115/).
29. Kunishima S, Kobayashi R, Itoh TJ, et al. Mutation of the beta1-tubulin gene associated with congenital macrothrombocytopenia affecting microtubule assembly. *Blood*. 2009; 113(2): 458–461, doi: [10.1182/blood-2008-06-162610](https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-162610), indexed in Pubmed: [18849486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18849486/).
30. Kunishima S, Kashiwagi H, Otsu M, et al. Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing constitutive activation of the α IIb β 3 receptor affects proplatelet formation and causes conge-

- nital macrothrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(20): 5479–5484, doi: [10.1182/blood-2010-12-323691](https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-323691), indexed in Pubmed: [21454453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21454453/).
31. Khoriaty R, Ozel AB, Ramdas S, et al. Genome-wide linkage analysis and whole-exome sequencing identifies an ITGA2B mutation in a family with thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2019; 186(4): 574–579, doi: [10.1111/bjh.15961](https://doi.org/10.1111/bjh.15961), indexed in Pubmed: [31119735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119735/).
 32. Marconi C, Di Buduo CA, LeVine K, et al. Loss-of-function mutations in cause a new form of inherited thrombocytopenia. *Blood*. 2019; 133(12): 1346–1357, doi: [10.1182/blood-2018-07-859496](https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-859496), indexed in Pubmed: [30591527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30591527/).
 33. Pecci A. Diagnosis and treatment of inherited thrombocytopenias. *Clin Genet*. 2016; 89: 141–53, doi: [10.1111/cge.12603](https://doi.org/10.1111/cge.12603), indexed in Pubmed: [25920516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25920516/).
 34. Zaninetti C, Gresele P, Bertomoro A, et al. Eltrombopag for the treatment of inherited thrombocytopenias: a phase 2 clinical trial. *Haematologica*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.3324/haematol.2019.223966](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.223966), indexed in Pubmed: [31273088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31273088/).