







# Ciężka małopłytkowość immunologiczna w przebiegu COVID-19

Damian Palus<sup>1</sup>, Alan Majeranowski<sup>2</sup>, Andrzej Mital<sup>2</sup>, Aleksandra Cegła<sup>1</sup>,  
 Michał Czarnogórski<sup>2</sup>, Krzysztof Kuźmiński<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

<sup>2</sup>Wydział Lekarski, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Wydział Lekarski, Katedra i Klinika Pulmunologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Palus D, Majeranowski A, Mital A, et al. COVID-19-associated severe immune thrombocytopenia. *J Transf Med* 2021; 14 (3): 131–133. DOI: 10.5603/JTM.2021.0008.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

Nowo opisana choroba koronawirusowa (COVID-19) jest nie tylko chorobą dróg oddechowych, ale także ogólnoustrojowym zespołem objawów z możliwymi licznymi komplikacjami. U pacjentów chorych na COVID-19 często występują zaburzenia hematologiczne, jednak rzadko obserwuje się ciężką małopłytkowość immunologiczną (IT). W pracy przedstawiono przypadek 72-letniego pacjenta, który rozwinął ciężką, objawową IT miesiąc po przechorowaniu COVID-19. W dalszej części pracy autorzy dzielą się aktualnymi danymi na temat potencjalnego związku choroby koronawirusowej z IT ze szczególnym uwzględnieniem etiologii, patofizjologii, diagnostyki i możliwości leczenia.

**Słowa kluczowe:** COVID-19, małopłytkowość immunologiczna, małopłytkowość, ITP, hematologia, krwawienie

*J. Transf. Med.* 2021; 14: 134–136

## Wstęp

Małopłytkowości immunologiczne (IT, *immune thrombocytopenia*) mogą być pierwotne — spowodowane obecnością specyficznych auto-przeciwciał lub wtórne — związane z procesami autoimmunologicznymi w przebiegu innych chorób (np. toczeń układowy, zespół antyfosfolipidowy, zespół nabytego niedoboru odporności). Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *primary immune thrombocytopenia*) jest skazą krwotoczną charakteryzującą się izolowaną obniżoną liczbą płytek krwi ( $< 100 \times 10^9/L$ ) niezwiązaną z innymi chorobami [1]. Zakłada się, że patomechanizm ITP jest dwojaki; polega na niszczeniu płytek krwi i/lub na zahamowaniu ich produkcji w szpiku (niszczenie

płytek jest szybsze niż ich produkcja w szpiku). Obecność przeciwciał przeciwko glikoproteinom płytek krwi powoduje ich opsonizację i przyspieszone niszczenie, co powoduje spadek liczby płytek krwi. Przeciwciała są skierowane przeciwko różnym antygenom płytkowym, wśród których najpowszechniejsze są przeciwciała przeciwko glikoproteinom IIb/IIIa i Ib/IX [2]. Opłaszczony przeciwciałami płytki krwi są niszczone przez makrofagi w układzie siateczkowo-śródbłonkowym [3]. W przebiegu ITP, oprócz niszczenia płytek krwi obwodowej istotną rolę odgrywa zahamowanie procesu megakariopoezy w szpiku kostnym przez przeciwciała skierowane przeciwko megakariocytom [3]. Objawy kliniczne IT bywają różne w zależności od przyczyny choroby, chorób współist-

**Adres do korespondencji:** lek. Aleksandra Cegła, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk, e-mail: ola.cegla@gumed.edu.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

**Tabela 1.** Mechanizmy potencjalnie odpowiedzialne za immunologiczną małopłytkowość wywołaną przez COVID-19 [4]

Tworzenie się kompleksów immunologicznych na powierzchni płytek krwi, prowadzące do ich usunięcia przez układ siateczkowo-śródbłonkowy
Ekspresja kryptoantygenów na płytkach krwi, prowadząca do ich rozpoznania przez układ odpornościowy
Rozprzestrzenianie się epitopów: brak swoistości pojedynczego przeciwciała przeciwpłytkowego wobec określonej glikoproteiny
Bezpośredni wpływ cytotoksycznych limfocytów T CD8 + na płytki krwi
Niedobór ilościowy lub zaburzenie czynnościowe regulatorowych limfocytów T CD4 +
Prezentacja krzyżowa antygenów egzogennych
Aktywacja szlaku sygnałowego w wyniku ekspresji receptora programowanej śmierci 1 (PD-1)
Wiązanie białka C-reaktywnego (CRP) z pozostałościami fosforylocholinylu w płytkach krwi, ułatwiające odpowiedź fagocytarną z udziałem IgG przeciwko płytkom krwi

niejących i stopnia trombocytopenii. Choroba może mieć różny przebieg, od bezobjawowego, przez występowanie skazy małopłytkowej, krwawienia z nosa, aż po śmiertelny krwotok śródczaszkowy. Stwierdzono, że jedną z przyczyn wystąpienia IT może być zakażenie koronawirusem 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) [4]. Dokładny mechanizm leżący u podstaw małopłytkowości w przebiegu choroby koronawirusowej (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) nie jest w pełni poznany, ale do możliwych przyczyn należy zaliczyć mimikrę molekularną, ekspresję kryptoantygenów i rozprzestrzenianie się epitopów. W tabeli 1 przedstawiono różne mechanizmy immunologiczne potencjalnie odpowiedzialne za IT w przebiegu COVID-19 [4]. U pacjentów z COVID-19 często występują nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, w tym niska liczba limfocytów, wydłużony czas częściowej trombotoplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) i podwyższone stężenie D-dimeru. Małopłytkowość w przebiegu COVID-19 może występować z różną częstotliwością. Łagodne objawy małopłytkowości obserwowano u około 1/3 pacjentów [4, 5], natomiast ciężka postać kliniczna IT w następstwie COVID-19 występuje rzadko, dotychczas — zgodnie z wiedzą autorów — opisano tylko 45 takich przypadków [4].

### Opis przypadku

Pacjent w wieku 72 lat, obciążony nadciśnieniem tętniczym i dną moczanową zgłosił się na szpitalny oddział ratunkowy (SOR) w dniu 23.04.2021 roku z objawami skazy skórnej na całym ciele, krwawieniem z błon śluzowych i łagodnym krwawieniem z nosa.

Wcześniej, 27.03.2021 roku, zdiagnozowano u niego COVID-19. Pacjent wymagał wówczas hospitalizacji, w ramach której zastosowano heparynę drobnocząsteczkową i tlenoterapię. Podczas 5-dniowego pobytu liczba płytek wynosiła  $224 \times 10^9/L$ . Pacjenta wypisano w stanie dobrym do domu w celu zakończenia izolacji w warunkach domowych. Badania laboratoryjne wykonane 23.04.2021 roku wykazały izolowaną małopłytkowość (poziom płytek krwi  $1 \times 10^9/L$ ) bez innych nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej. Przy przyjęciu do Kliniki Hematologii i Transplantologii zlecono przetoczenie jednej jednostki napromieniowanego ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych (NUKKP) i rozpoczęto podaż deksametazonu (40 mg przez 4 kolejne dni). W ramach diagnostyki różnicowej wykluczono obecność HIV, wirusa WZW typu B i C, CMV i parwowirusa. Ujemny był również wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko heparynie-PF4. Stwierdzono podwyższony poziom autoprzeciwciał klasy IgM i IgA skierowanych przeciwko płytkom krwi. Bezpośrednio po przetoczeniu NUKKP liczba płytek krwi wzrosła do  $3 \times 10^9/L$ , następnego dnia wynosiła  $21 \times 10^9/L$ , a kolejnego  $62 \times 10^9/L$ . W 4. dobie hospitalizacji wykonano biopsję szpiku kostnego i w badaniu cytologicznym nie stwierdzono cech mielodysplazji. Pacjenta wypisano do domu po 6 dobach hospitalizacji z liczbą płytek krwi  $162 \times 10^9/L$ . Podczas wizyty kontrolnej 14 dni później liczba płytek krwi wynosiła  $156 \times 10^9/L$ .

### Dyskusja

Nasuwają się dwa zasadnicze pytania w związku z występowaniem małopłytkowości immunologicznej u pacjentów z COVID-19. Po pierwsze, czy zakażenie SARS-CoV-2 jest niezależną przyczyną

występowania IT, czy raczej jest to czynnik wyzwalający w przypadku pacjentów z predyspozycjami i określonymi chorobami współistniejącymi? Odpowiedź na to pytanie wymaga dalszych badań. Drugie ważne pytanie dotyczy najskuteczniejszych i najbezpieczniejszych sposobów leczenia IT u pacjentów z COVID-19. Z dostępnych danych wynika, że standardowe protokoły leczenia ITP są skuteczne również w odniesieniu do pacjentów z IT w przebiegu COVID-19. W opisywanym przypadku skuteczną terapią okazało się podawanie deksametazonu w schemacie  $4 \times 40$  mg. Małopłytkowość u opisywanego pacjenta została stwierdzona po ustąpieniu zakażenia SARS-CoV-2, ale w większości przypadków IT występowała równocześnie z zakażeniem COVID-19. Postępowanie wobec takich pacjentów może być utrudnione, ponieważ środki stosowane w leczeniu IT mogą negatywnie wpływać na przebieg COVID-19 — podawanie dużych dawek deksametazonu na początku infekcji COVID-19 lub u pacjentów, którzy nie otrzymują tlenoterapii, może pogarszać rokowanie [6]. Podobne przypadki skutecznie leczono wlewami immunoglobulin, glikokortykosteroidami i agonistami receptora trombopoetyny niezależnie lub w różnych kombinacjach, jednak skuteczność poszczególnych opcji terapeutycznych będzie można ocenić dopiero w przyszłych randomizowanych badaniach klinicznych. Chociaż podstawowe mechanizmy występowania IT w przebiegu COVID-19 są nadal

nie w pełni rozpoznane, z dostępnych danych wynika, że diagnostyka i leczenie IT wywołanej przez COVID-19 nie powinny odbiegać od standardowego postępowania w ITP [7].

## Piśmiennictwo

1. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11): 2386–2393, doi: [10.1182/blood-2008-07-162503](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503), indexed in Pubmed: [19005182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19005182/).
2. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and clinical manifestations of immune thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2019; 39(3): 238–249, doi: [10.1055/s-0039-1683416](https://doi.org/10.1055/s-0039-1683416), indexed in Pubmed: [30868551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30868551/).
3. Arnold DM, Nazi I, Tótl L, et al. Antibody binding to megakaryocytes in vivo in patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2015; 95(6): 532–537, doi: [10.1111/ejh.12528](https://doi.org/10.1111/ejh.12528), indexed in Pubmed: [25684257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25684257/).
4. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a systematic review. *SN Compr Clin Med*. 2020; 2(11): 2048–2058, doi: [10.1007/s42399-020-00521-8](https://doi.org/10.1007/s42399-020-00521-8), indexed in Pubmed: [32984764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32984764/).
5. Xu P, Zhou Qi, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020; 99(6): 1205–1208, doi: [10.1007/s00277-020-04019-0](https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0), indexed in Pubmed: [32296910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296910/).
6. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New Engl J Med*. 2021; 384(8): 693–704, doi: [10.1056/nejmoa2021436](https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436), indexed in Pubmed: [32678530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/).
7. Cunningham JM. Updated recommendations for the treatment of immune thrombocytopenia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2020; 18(8): 442–446, indexed in Pubmed: [32903242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32903242/).