

Trombocitopenija pri bolniku z rakom

Barbara Jezeršek Novaković

Povzetek

Trombocitopenija je zmanjšanje števila trombocitov v periferni krvi pod normalno število, definirano za populacijo. Nedvoumne opredelitve za blago, zmerno ali hudo trombocitopenijo ni, stopnje trombocitopenije pa so opisane pri bolnikih z rakom, ki prejemajo sistemsko zdravljenje. Posledica trombocitopenije so krvavitve, najpogosteje v kožo in sluznice, redkeje v osrednje živčevje. Trombocitopenija nastane zaradi zmanjšane nastajanja trombocitov, zaradi povečanega propadanja ali porabljanja trombocitov ter zaradi povečanega zadrževanja trombocitov v vranici. Pri bolniku z rakom je glavni vzrok zanjo zavora razraščanja in dozorevanja megakariocitov ob citostatskem zdravljenju, redkeje ob obsevalnem zdravljenju. Možni so tudi drugi vzroki, npr. obsežna infiltracija kostnega mozga z malignimi celicami, hipersplenizem ob povečani vranici, povečano propadanje trombocitov pri trombocitopeniji po zdravlilih (heparin), pri kroničnih levkemijah in limfomih, v sklopu diseminirane intravaskularne koagulacije in sepse. Pri hudi trombocitopeniji ($< 10 \times 10^9/l$) se močno poveča tveganje za spontane krvavitve v kožo in sluznice ter tveganje za spontane intrakranialne krvavitve. Pri teh bolnikih se pojavljajo tudi čezmerne krvavitve po kirurških posegih. Diagnozo trombocitopenije postavimo na podlagi popolne krvne slike. Na tej podlagi določimo tudi njeno stopnjo. Za opredelitev vzroka so pomembni natančna anamneza, usmerjen klinični pregled in dodatne laboratorijske preiskave. Pogosto je potrebna tudi aspiracija/biopsija kostnega mozga. Krvavitve zdravimo ali preprečujemo z nadomeščanjem trombocitov. Število, pri katerem začnemo nadomeščati trombocite, je odvisno od vzroka trombocitopenije in prisotnosti ali odsotnosti krvavitve. Po splošnih priporočilih naj bi jih nadomeščali, ko njihovo število pade pod $10 \times 10^9/l$, saj se takrat pojavi veliko tveganje za spontane krvavitve, predvsem v osrednje živčevje.

Uvod

Trombociti nastanejo s fragmentacijo megakariocitov. V krvnem obtoku preživijo od 7 do 10 dni. Okoli tretjina trombocitov je v vraničnem krvnem obtoku, manjši del pa se porabi za zaustavljanje krvavitve. Ostarele celice odstranjujejo makrofagi. Trombociti imajo pomembno vlogo v hemostazi, zato zmanjšanje števila trombocitov in motnja v njihovem delovanju povzročita krvavitve (v kožo in sluznice, v osrednje živčevje).

Definicija trombocitopenije

Trombocitopenija je zmanjšanje števila trombocitov v periferni krvi pod normalno število, definirano za populacijo. Normalno število trombocitov je v večini laboratorijev med 140 in $340 \times 10^9/l$.

Stopnje trombocitopenije (določene na podlagi NCI Common Toxicity Criteria)

Nedvoumne opredelitve za blago, zmerno in hudo trombocitopenijo ni. Različne stopnje so opisane pri bolnikih z rakom, ki prejemajo sistemsko zdravljenje. (CTCAE v4.0; www.ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html)

1. stopnja: $\geq 75 \times 10^9/l$ in $< 140 \times 10^9/l$
2. stopnja: $\geq 50 \times 10^9/l$ in $< 75 \times 10^9/l$
3. stopnja: $\geq 25 \times 10^9/l$ in $< 50 \times 10^9/l$
4. stopnja: $< 25 \times 10^9/l$

Mehanizmi nastanka trombocitopenije

Trombocitopenija nastane zaradi zmanjšane nastajanja trombocitov, zaradi povečanega propadanja ali porabljanja trombocitov, zaradi povečanega zadrževanja trombocitov v vranici (sekvestracije trombocitov), zelo redko pa zaradi razredčenja trombocitov ob masivni transfuziji krvi (tabela 1).

Trombocitopenija zaradi zmanjšane nastajanja trombocitov

Trombocitopenija zaradi manjšega nastajanja trombocitov je posledica zmanjšanja števila ali popolne odsotnosti megakariocitov v kostnem mozgu ali pa nenormalne tvorbe trombocitov ob normalnem številu megakariocitov v kostnem mozgu. V zadnjem primeru govorimo o neučinkoviti trombopoezi. Nastajanje megakariocitov je zmanjšano pri aplaziji (npr. aplastična anemija), pri fibrozi kostnega mozga in pri obsežni infiltraciji kostnega mozga z malignimi celicami (akutne levkemije, limfomi, karcinomi). Tudi citostatiki, kemični strupi in obsevanje večjega dela aktivnega kostnega mozga lahko zavrejo razraščanje in dozorevanje megakariocitov. Neučinkovita trombopoeza je vzrok trombocitopenije pri z alkoholom povzročeni trombocitopeniji, pri trombocitopeniji zaradi megaloblastnih anemij in pri nekaterih mielodisplastičnih sindromih. Obstajajo tudi redke podedovane trombocitopenije (npr. podedovana amegakariocitna hipoplazija).

Trombocitopenija zaradi povečanega propadanja ali porabljanja trombocitov

Trombocitopenija zaradi povečanega propadanja ali porabljanja trombocitov nastane, ker makrofagi odstranjujejo s protitelesi prekrute trombocite, ker se pri nastajanju strdkov v malih žilah porabljajo trombociti ali pa zaradi kompleksnih multiplih mehanizmov. Prvi mehanizem je vzrok trombocitopenij pri idiopatični trombocitopenični purpuri, pri posttransfuzijski purpuri, pri s HIV-om povezani trombocitopeniji, pri trombocitopeniji po zdravlilih (heparin) ter pri trombocitopenijah, ki se pojavljajo ob kroničnih levkemijah, limfomih in sistemskem lupusu eritematozusu. Povečano porabljanje trombocitov zasledimo pri stanjih, kjer v malih žilah nastajajo

strdki – pri diseminirani intravaskularni koagulaciji, metastatskih malignomih in pri po Gramu negativni sepsi. Kompleksni multipli mehanizmi pa so vzrok trombocitopenij pri trombotični trombocitopenični purpuri, hemolitično-uremičnem sindromu in pri hudih okužbah s septikemijo.

Trombocitopenija zaradi povečanega zadrževanja trombocitov v vranici (sekvestracije trombocitov)

Do trombocitopenije zaradi povečanega zadrževanja trombocitov v vranici (sekvestracije trombocitov) lahko pride ob povečani vranici – npr. zaradi ciroze jeter s portalno hipertenzijo, zaradi mielofibroze ali pa zaradi infiltracije vranice s tumorskimi celicami ali makrofagi.

Zmanjšano nastajanje trombocitov	Povečano propadanje/porabljanje trombocitov
hematološki malignomi	Imunski mehanizmi
aplastična anemija	idiopatična trombocitopenična purpura
mielodisplazija	s heparinom povzročena trombocitopenija
zdravila (citostatiki), alkohol	z zdravili povzročena trombocitopenija
obsevanje z ionizirajočimi žarki	HIV
HIV	posttransfuzijska purpura
pomanjkanje vitamina D	vezivnotkivne bolezni
dedne trombocitopenije	Neimunska trombocitopenija
zasevki solidnih tumorjev v kostnem mozgu	diseminirana intravaskularna koagulacija
	sepsa
	umetne srčne zaklopke
	trombotična trombocitopenična purpura - hemolitično-uremični sindrom
	Sekvestracija v vranici
	hipersplenizem

Tabela 1. Patofiziološka klasifikacija vzrokov trombocitopenije.

Glavni vzroki trombocitopenije pri bolniku z rakom

Glavni vzrok trombocitopenije pri bolniku z rakom je zavora razraščanja in dozorevanja megakariocitov ob citostatskem ali ob obsevalnem zdravljenju. Redkeje so vzrok aplazija, fibroza kostnega mozga, obsežna infiltracija kostnega mozga z malignimi celicami (pri akutni levkemiji, limfomih, karcinomih) oz. povečano propadanje trombocitov v sklopu posttransfuzijske purpore, trombocitopenije po zdravljenju ter kroničnih levkemij in limfomov. Pri bolnikih z rakom lahko trombocitopenijo povzroči tudi povečano porabljanje trombocitov, ko nastajajo strdki v malih žilah, npr. pri diseminirani intravaskularni koagulaciji in metastatskih malignomih. Dokaj redko je vzrok povečana vranica zaradi mielofibroze ali infiltracije vranice s tumorskimi celicami. Možni vzroki pri bolniku z rakom pa so ne nazadnje tudi trombotična trombocitopenična purpura, hemolitično-uremični sindrom in hude okužbe s septikemijo. Pri odraslih bolnikih z rakom trombocitopenijo razmeroma redko povzročajo prirojene trombocitopenije.

Klinična slika

Čas krvavitve je navadno podaljšan šele pri trombocitopenijah pod $100 \times 10^9/l$. Kadar je število trombocitov nad $20 \times 10^9/l$,

je klinična slika največkrat neizrazita – bolniki navajajo samo nastajanje sufovij ob manjših travmah. Pri hudi trombocitopeniji ($< 10 \times 10^9/l$) pa se ne glede na vzrok nastanka močno poveča tveganje za spontane krvavitve v kožo in sluznice ter tveganje za spontane intrakranialne krvavitve. Na koži se pojavljajo številne petehije, ki so največkrat očitne na spodnjih okončinah, ekhimoze na vseh mestih manjših poškodb, krvavitve iz sluznic (epistaksa, krvavitve iz prebavil in sečil, vaginalne krvavitve), pa tudi čezmerne krvavitve po kirurških posegih. Močnejše krvavitve iz prebavil in krvavitve v osrednje živčevje ogrožajo bolnikovo življenje. Zanimivo je, da trombocitopenija ne povzroča obsežnih krvavitev v mehka tkiva ali sklepe, kar navadno opažamo ob pomanjkanju faktorjev strjevanja (npr. hemofilija). Samo število trombocitov je slab napovednik tveganja za resnejše krvavitve, nanj namreč vplivajo tudi drugi dejavniki, npr. motnje v delovanju trombocitov.

Diagnoza

Diagnozo trombocitopenije postavimo na podlagi popolne krvne slike. Na tej podlagi določimo tudi njeno stopnjo. Občasno moramo število trombocitov oceniti v razmazu periferne krvi, saj je štetje trombocitov s števcem lahko nezanesljivo, če so trombociti veliki, če nastanejo agregati trombocitov ali če se trombociti zlepijo po odvzemu krvi v epruveto, ki vsebuje EDTA (psevdotrombocitopenija), ali pa če naprava šteje delce drugih celic.

Pri opredeljevanju vzroka trombocitopenije je pomembna natančna anamneza o pojavljanju, pogostosti, trajanju in mestih krvavitev, morebitnih nedavnih virusnih okužbah dihal, okužbi s HIV, prehodnih epizodah zmedenosti, jemanju zdravil ali drugih preparatov, pitju alkohola, zdravljenju s citostatiki ali obsevanjem, nedavni transfuziji ter ne nazadnje o predhodnih pojavih trombocitopenij in o trombocitopenijah v družini. Pri pregledu smo pozorni na kožne krvavitve, krvavitve v sluznice, še posebno na krvavitve iz prebavil in sečil ter na morebitne znake krvavitev v osrednje živčevje (natančen nevrološki pregled) in retroperitonej. Krvavitve v mrežnico so napovednik možganskih krvavitev. Zmedenost se lahko pojavlja pri trombotični trombocitopenični purpuri. Žilne tromboze nakazujejo možnost s heparinom povzročene trombocitopenije ali diseminirane intravaskularne koagulacije. Povečane obodne bezgavke in/ali vranica nas lahko usmerijo k pravilnemu vzroku za trombocitopenijo pri hematoloških malignomih.

Izhodiščne laboratorijske preiskave vključujejo tudi razmaz periferne krvi, določitev serumskega kreatinina, laktatne dehidrogenaze, bilirubina, AST in ALT ter testov za diseminirano intravaskularno koagulacijo. Med diagnostične teste prištevamo še direktni in indirektni test za trombocitna protitelesa, določitev serumske koncentracije folne kisline in vitamina B₁₂, serološke preiskave za okužbo s HIV in teste za trombocitopenijo, povzročeno s heparinom.

Za opredelitev vzroka je pogosto potrebna aspiracija/biopsija kostnega mozga. S to preiskavo opredelimo število in videz megakariocitov ter potrdimo ali ovržemo morebitni vzrok za trombocitopenijo v kostnem mozgu (npr. infiltracijo kostnega mozga z levkemičnimi ali limfomskimi celicami).

Nadomeščanje trombocitov

Krvavitve zaradi trombocitopenije zdravimo ali preprečujemo z nadomeščanjem trombocitov. Uporabljamo tri vrste trombocitnih pripravkov:

- trombocite naključnega dajalca,
- trombocite enega dajalca,
- HLA skladne trombocite.

Trombociti naključnega dajalca so pripravljene z ločevanjem trombocitov iz 1 enote polne krvi. Običajni odmerek je 1 enota trombocitov na 12 kg telesne teže, tako da odrasli bolniki večinoma potrebujejo 6 enot trombocitov (od različnih dajalcev). S tem odmerkom je pričakovani porast trombocitov za 30 do 50 x 10⁹/l.

Trombocite enega dajalca zberemo z aferezo od enega samega dajalca, pri čemer 1 aferezna enota trombocitov ustreza 6 enotam trombocitov naključnega dajalca.

HLA skladne trombocite zberemo z aferezo od enega samega dajalca, ki je HLA-skladen s prejemnikom. Indicirani so, kadar pri bolniku po transfuziji trombocitov zaradi protiteles anti-HLA ne pride do porasta trombocitov.

Indikacije za nadomeščanje trombocitov

Število, pri katerem začnemo nadomeščati trombocite, je odvisno od vzroka trombocitopenije in prisotnosti ali odsotnosti krvavitve. Splošna priporočila predvidevajo nadomeščanje trombocitov pod 10 x 10⁹/l zaradi velikega tveganja za spontane krvavitve, predvsem v osrednje živčevje. Podrobnejša priporočila so navedena v tabeli 2.

Število, pri katerem je treba pretehtati nadomeščanje trombocitov	Indikacije za nadomeščanje
10 x 10 ⁹ /l	profilaktično nadomeščanje
20 x 10 ⁹ /l	nadomeščanje, če bolnik krvavi, ima povišano temperaturo, okužbo, znano moteno delovanje trombocitov ali koagulopatijo
50 x 10 ⁹ /l	pred manjšimi posegi, pri bolnikih na antikoagulantni terapiji ali ob aktivni krvavitvi
75 x 10 ⁹ /l	pred večjimi kirurškimi posegi
100 x 10 ⁹ /l	pred nevrokirurškimi ali oftalmološkimi posegi

Tabela 2. Priporočila za nadomeščanje trombocitov.

Druga priporočila

Bolnikom z zmerno ali hujšo asimptomatsko trombocitopenijo priporočamo izogibanje športnim dejavnostim, pri

katerih obstaja velika nevarnost poškodb (kontaktni športi). Pri bolnikih s trombocitopenijo pod 20 x 10⁹/l (zlasti pod 10 x 10⁹/l) odsvetujemo daljše prevoze.

Viri

1. Hanes SD, Quarles DA, Boucher BA. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in critically ill trauma patients. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 285-289.
2. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.02_2009-10-06.xls
3. Silvestri F, Virgolini L, Savignano C, et al. Incidence and diagnosis of EDTA-dependent pseud thrombocytopenia in a consecutive outpatient population referred for isolated thrombocytopenia. *Vox Sang* 1995; 68: 35-39.
4. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
5. McCrae K, Cines D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome In: Hoffman, R, Benz E, Shattil S, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York, NY, Churchill Livingstone, 2000, pp 2126-2135.
6. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600.
7. George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998; 129: 886-890.
8. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 311S-337S.
9. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-592.
10. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force: guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; 122: 10-23.
11. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1519-1538.