

Immune mediated thrombocytopenia in dogs

Matuszkiewicz M., Winnicka A. • Division of Clinical and Laboratory Diagnostics, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw Agricultural University.

Thrombocytopenia is the most common acquired hemostatic disorder in dogs. It can be the result of one or more of the following abnormalities: decreased platelet production, increased platelet destruction, increased platelet consumption and increased platelet sequestration. Immune mediated thrombocytopenia (IMT) is the major cause of severe thrombocytopenia in dogs. IMT can occur alone, as primary IMT, or with other disorders such as immune mediated hemolytic anemia, neoplasia or infectious diseases. Neoplasia, drugs and infectious diseases can cause secondary IMT. Immune mediated thrombocytopenia is a disease in which antibodies bind to the surface of platelets, which results in their premature destruction by macrophages in liver and spleen. Target antigen for autoantibodies is the fibrinogen receptor GP IIb/IIIa. Affected are usually young to middle aged female dogs. Poodles and Old English sheepdogs have been reported to be represented more frequently than other breeds. Typical clinical findings are surface bleedings (petechiae in mucosa and skin, gingival bleeding). Melena, hematuria and retinal hemorrhages may also be noted. If bleeding has been severe, pale mucous membrane are seen. The complete blood count – CBC in dog with IMT is characterized by thrombocytopenia with or without anemia. The CBC confirms usually $<50,000/\mu\text{l}$. Platelets should also be estimated of blood smear. Each platelet in an oil immersion lens field (1000 \times total magnification) represents approximately 15 \times platelets/l. Flow cytometric platelet immunofluorescence assay is very sensitive (90%) but it cannot distinguish between primary and secondary IMT. This is specific test for IMT but it isn't widely available. An alternative test is the megakaryocyte immunofluorescence assay which detects the antibodies on megakaryocyte surface. Specific therapy generally begins with immunosuppressive corticosteroid treatment with prednison 2 mg/kg q 12 h, which stabilizes vascular endothelium and decreases phagocytosis of opsonized platelets.

Keywords: platelet, immune mediated thrombocytopenia, dog, immunosuppressive therapy.

Spontaniczne krwawienia z błon śluzowych, krwiaki, a także krwawe wylewy podskórne lub dotkankowe, krwawienia z nosa i krwimocz są najczęściej wynikiem trombocytopenii. Zmiany te mają charakter pierwotnych zaburzeń hemostazy i na ogół nie wynikają z nieprawidłowości dotyczących osoczowych czynników krzepnięcia, funkcjonowania płytek krwi czy też z patologii naczyń krwionośnych (1).

Trombocytopenia tła immunologicznego u psów

Magdalena Matuszkiewicz, Anna Winnicka

z Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej i Klinicznej Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Etiologia i patogeneza

Trombocytopenia, czyli małopłytkowość, oznacza zmniejszenie liczby płytek krwi. Stan taki może być spowodowany zmniejszeniem ilości megakariocytów w szpiku kostnym lub zaburzeniami powstawania płytek krwi, przyspieszonym ich niszczeniem, a także wzrostem zużycia lub nieprawidłowym rozmieszczeniem (sekwestracją; 1, 2). Zmniejszenie ilości megakariocytów i zaburzenie powstawania płytek ma miejsce w przebiegu chorób rozrostowych szpiku, ale może być również skutkiem niepożądanego działania niektórych leków, takich jak np. estrogeny i chloramfenikol. Najczęstszą przyczyną małopłytkowości, wynikającej ze zwiększonego niszczenia płytek krwi, jest nieprawidłowa odpowiedź układu odpornościowego ukierunkowana na płytki krwi: pierwotna – o nieznanym etiologii lub wtórna – w przebiegu chorób nowotworowych i zakaźnych oraz po stosowaniu leków. Przyspieszonemu niszczeniu płytek sprzyjają również mikroangiopatie, które także mogą zwiększać zużycie płytek. Wśród przyczyn przyspieszonego zużycia płytek wymieniane są m.in.: ciężkie krewotoki, zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (disseminated intravascular coagulation – DIC), zapalenie naczyń krwionośnych oraz zespół hemolityczno-mocznicowy (hemolytic uremic syndrome). Sekwestracja płytek krwi ma miejsce na ogół w śledzionie i jest wzmożona w przebiegu splenomegalii o różnej etiologii lub w następstwie skrętu narządu. Może także nastąpić w obwodowych naczyniach krwionośnych w przebiegu posocznicy (1, 2).

Trombocytopenia u psów wynikająca z zaburzeń w powstawaniu płytek może być uwarunkowana genetycznie. Występuje jako cykliczna hematopoeza u owczarków szkockich, spowodowana przez autosomalny gen recesywny (3, 4). W przebiegu choroby charakterystyczny jest 10–12-dniowy cykl cytopenii z towarzyszącą jej gorączką. Trombocytopenia jest wówczas objawem stałym o różnym stopniu nasilenia – od postaci łagodnej do ciężkiej. Zwierzęta dotknięte tą chorobą umierają najczęściej przed upływem 6. miesiąca życia na skutek ostrych zakażeń (3, 4).

Najczęstszą postacią trombocytopenii nabytej jest trombocytopenia tła immunologicznego (immune mediated thrombocytopenia – IMT) zwana autoimmunologiczną. W badaniach Kohn (5) przeprowadzonych na 268 psach z małopłytkowością u 9% zwierząt występowała trombocytopenia pierwotna lub zespół Evansa, w którym trombocytopenii tła immunologicznego towarzyszy niedokrwistość autoimmunohemolityczna (5). W zależności od etiologii trombocytopenię autoimmunologiczną można sklasyfikować, jako idiopatyczną, czyli pierwotną, w przypadku gdy przyczyna zaburzenia nie jest znana, lub wtórna. Częstość występowania postaci pierwotnej u psów z trombocytopenią wynosi powyżej 1% (5). Należy się jednak spodziewać, że wynik ten jest nieco zawyżony, ponieważ zarówno niektóre przypadki wtórnej małopłytkowości autoimmunologicznej, jak i trombocytopenii nieimmunologicznej mogą być rozpoznawane jako postać pierwotna z powodu niedoskonałości metod diagnostycznych (5, 6, 7, 8, 9). Sugerowane są genetyczne predyspozycje do pierwotnej trombocytopenii autoimmunologicznej psów takich ras, jak: cocker spaniel, pudel miniaturowy i toy oraz owczarek niemiecki. Opisano także rodzinne jej występowanie u cocker spanieli, terierów szkockich i jamników długowłosych (8, 9, 10). Na chorobę zapadają psy w wieku od 7 miesięcy do 15 lat, najczęściej jednak w 6–7 roku życia, dwa razy częściej suki niż samce (8, 9, 10, 11).

Przyczyną wtórnej trombocytopenii autoimmunologicznej mogą być choroby zakaźne, np. erlichioza, babeszjoza, leptospiroza i inne zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze (8, 9, 10). W przebiegu tych chorób następuje zahamowanie produkcji płytek, zmiana ich dystrybucji oraz wzrost zużycia, a także immunozależne i immunoniezależne niszczenie płytek. Przykładem choroby, w przebiegu której ma miejsce immunozależne niszczenie płytek krwi jest erlichioza (8). Przyczyną wtórnej małopłytkowości może być też stosowanie niektórych szczepionek, np. u psów szczepionych żywym atenuowanym wirusem nosówki czasami rozwija się trombocytopenia, ale na ogół w postaci lekkiej (8). Wtórna małopłytkowość

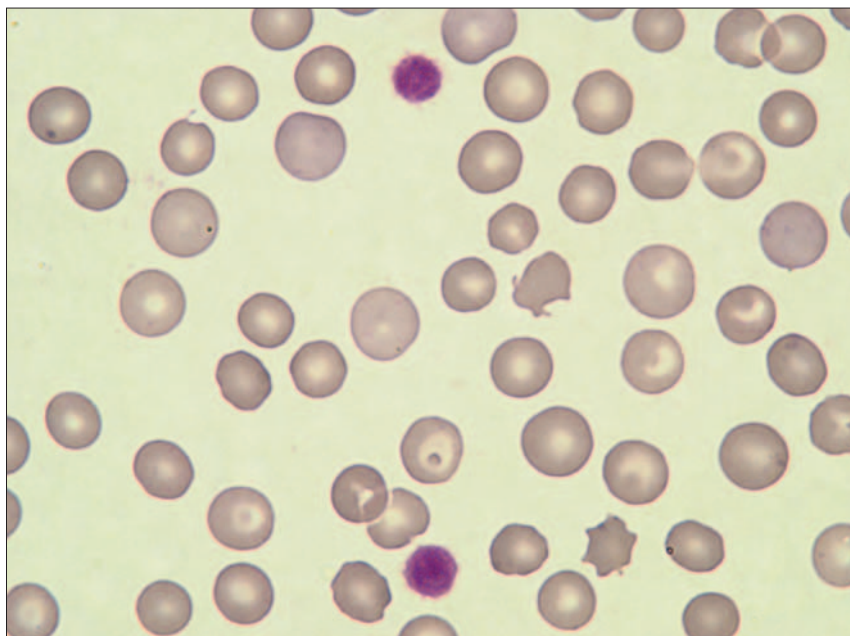
autoimmunologiczna pojawia się również w przebiegu chorób nowotworowych, takich jak: naczyniakomięśnaki, guzy gruczołu sutkowego czy chłoniaki (5, 8, 9, 12, 13, 14). Wykryto związek pomiędzy występowaniem chłoniaka u psów a rozpoznaniem małopłytkowości (8). Fakt ten może wyjaśniać skrócony czas przeżycia płytek krwi u psów z innymi nowotworami dającymi przerzuty, przy jednoczesnym prawidłowym okresie półtrwania fibrynogenu u tych pacjentów (8).

Niektóre leki i ich metabolity mogą osadzać się na powierzchni płytek krwi albo łączyć się z białkami w ich błonie komórkowej. Może to prowadzić do wytwarzania swoistych przeciwciał przeciwko haptenom, które w ten sposób stają się immunogenne. Związanie się leku lub jego metabolitu z płytkami może też powodować ekspozycję neoepitopów i tworzenie się przeciwciał. Przeciwciała te reagują z glikoproteinami błony płytek krwi, głównie z receptorem fibrynogenowym GPIIb/IIIa lub kompleksem glikoprotein GPIIb/IX. U psów natomiast jedynym receptorem dla przeciwciał jest cząsteczką GPIIb/IIIa. Możliwe są następujące mechanizmy uszkodzenia płytek krwi. Lek wiąże się z błoną komórkową, a przylaczające się do niego przeciwciała i aktywowany dopełniacz niszczą komórkę. Kompleks immunologiczny lek–przeciwciało może być absorbowany na powierzchni komórki, co prowadzi do aktywacji dopełniacza i zabicia komórki lub płytki krwi opłaszczone przez przeciwciała przeciwko związanym z ich błoną komórkową haptentami są wychwytywane i niszczone przez makrofagi (8, 15, 16). Przykładami leków, które mogą prowadzić do tego rodzaju małopłytkowości są przede wszystkim sulfonamidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyna i sole złota (8).

Naturalnym następstwem powstawania przeciwciał jest skrócenie czasu przeżycia płytek krwi, który u ludzi obniża się z 7–10 dni do kilku minut (5). U psów czas życia płytek wynosi średnio 3–10 dni, a czas ich przeżycia u chorujących na małopłytkowość autoimmunologiczną może być zredukowany do kilku godzin, a nawet minut (5, 8).

Badanie kliniczne

W wywiadzie należy uzyskać informacje o ostatnich szczepieniach, np. przeciwko wściekliźnie, o wcześniej rozpoznanych chorobach, np. chłoniaku, którego rozwój zazwyczaj prowadzi do wzrostu wykorzystania płytek krwi lub DIC, a także o możliwościach zatrucia rodentycydami antykoagulantyjnymi oraz o stosowanych lekach (1, 8). Ponadto należy zwrócić uwagę na spostrzeżenia opiekuna zwierzęcia dotyczące



Ryc. 1. Dwie płytki olbrzymie we krwi obwodowej psa z niedokrwistością, barwienie MGG, pow. 1000×

anoreksji i osłabienia oraz występowania krwawień z nosa i w obrębie przewodu pokarmowego (smoliste stolce, obecność świeżej krwi w kale) oraz dróg moczowych, a także o przedłużonym krwawieniu podczas ciecarki u suki lub o zdarzającej się sporadycznie nagłej ślepotcie zwierzęcia (9, 10, 11).

Pierwsze objawy kliniczne mogą się pojawić w ciągu 3 dni od zadziałania czynnika wywołującego trombocytopenię, ale okres bezobjawowy może trwać nawet kilka miesięcy (8, 10). Podczas badania klinicznego należy dokonać starannych oględzin pacjenta w celu wykrycia skórnych i śluzówkowych wynaczynień, wybroczyn, krwawień i siniaków oraz przeprowadzić badanie okulistyczne wykluczające krwotok do komory przedniej oka i krwotok siatkówkowy (8, 10, 11). Wobec częstego jednoczesnego występowania małopłytkowości autoimmunologicznej i niedokrwistości autoimmunologicznej należy zwrócić uwagę na barwę błon śluzowych. Wśród objawów klinicznych wymieniane jest ponadto przedłużone krwawienie po wykonaniu iniekcji domięśniowych czy podskórnych oraz przy pobieraniu krwi, a także podczas zabiegów chirurgicznych (10).

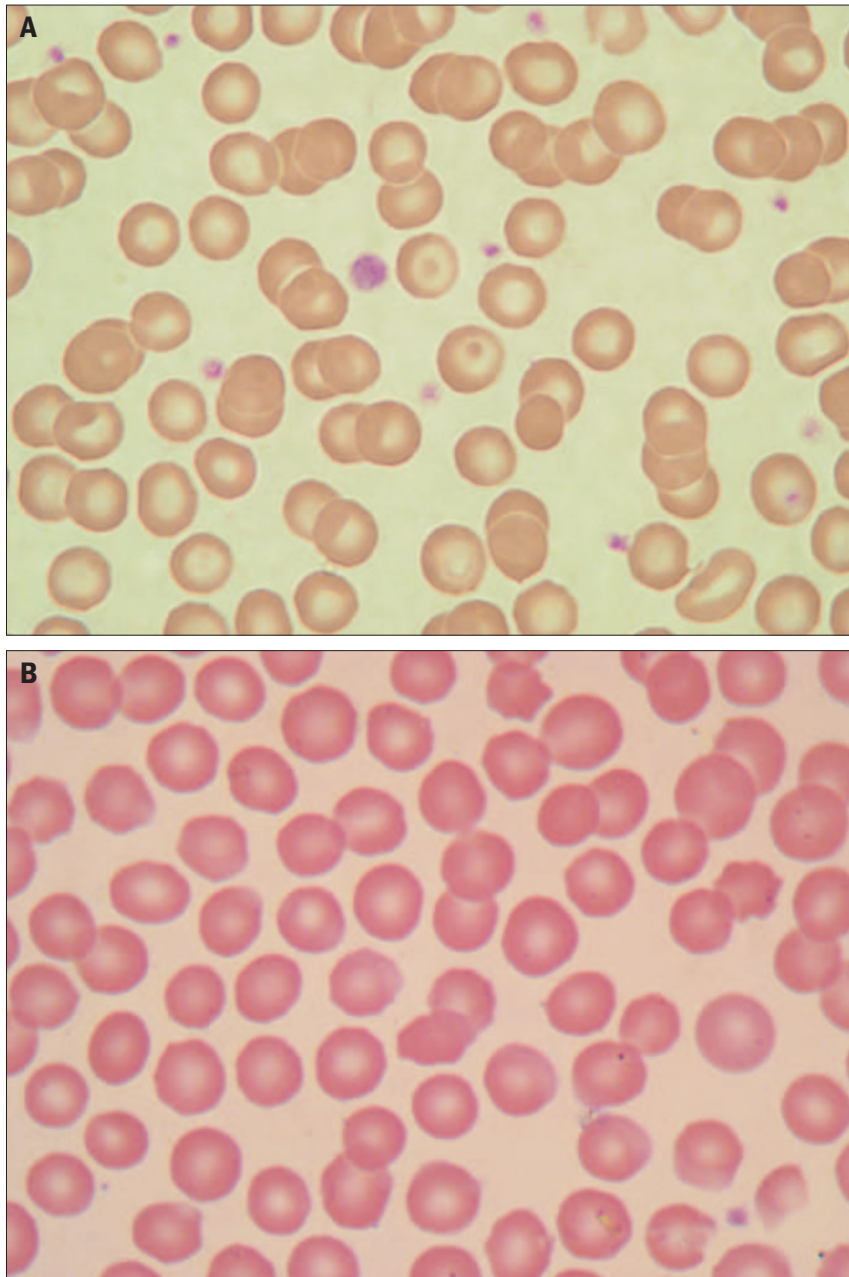
Podstawowe badania laboratoryjne

Trombocytopenia jest rozpoznawana podczas badania krwi i ma miejsce, gdy liczba płytek jest niższa od dolnego zakresu wartości referencyjnych dla danego laboratorium z uwzględnieniem rasy psa. Owczarki – staroangielski (bobtail) i niemiecki, a także cavalier king charles spaniele mają normalnie mniejszą liczbę płytek krwi (17, 18). U wszystkich ras psów wartości poniżej 100 tys./ μ l uważane są za

wsze za niską liczbę płytek (4). Gdy liczba płytek waha się pomiędzy 75 a 50 tys./ μ l, najczęściej mamy do czynienia z erlichiozą, babeszjozą, zatruciem rodentycydami lub hipersplenią (1, 8, 9). Według jednych autorów u psów z liczbą płytek poniżej 50 tys./ μ l, a według innych 25, a nawet 10 tys./ μ l można podejrzewać małopłytkowość autoimmunologiczną (1, 8, 10). Spontaniczne krwawienia najczęściej obserwowane są, gdy liczba płytek wynosi poniżej 30 tys./ μ l (8).

W celu wykluczenia pseudotrombocytopenii krwinki należy ocenić w rozmazie. Na ogół fałszywe obniżenie liczby płytek ma miejsce, gdy dochodzi do ich zlepiania. Dzieje się tak na skutek aktywacji płytek podczas lub po pobraniu krwi, co wynika z błędów lekarskich, np. zastosowania zbyt cienkiej igły lub mocno zaciśniętej opaski uciskowej, użycia złego antykoagulantu zmieszanego w nieprawidłowych proporcjach z krwią. Aktywacja płytek następuje także w obecności przeciwciał zależnych od antykoagulantów, które wiążą się z GPIIb/IIIa, a także przy udziale zimnych aglutynin (8, 15). Stwierdzenie obecności zlepek płytek w standardowym polu widzenia rozmazu jest jednoznaczny wskazaniem do ponownego prawidłowego pobrania krwi z zastosowaniem cytrynianu sodowego i niezwłocznego wykonania oznaczenia (8, 18, 19, 20).

Pseudotrombocytopenia może wystąpić także, gdy we krwi jest dużo płytek olbrzymich (ryc. 1), które nie są właściwie identyfikowane przez analizator hematologiczny (8). Obecność licznych płytek olbrzymich obserwowana jest u cavalier king charles spanieli, co dodatkowo pogłębia trombocytopenię występującą u tej rasy. Stwierdzenie obecności płytek



Ryc. 2. Standardowe pole widzenia rozmazu krwi psa z prawidłową (A) i obniżoną (B) liczbą płytek, barwienie MGG, pow. 1000×

olbrzymich w rozmazie należy skonfrontować z wynikiem średniej objętości płytki (MPV) i wskaźnikiem anizocytozy płytek (PDW) z analizatora. Oba te parametry są bardzo potrzebne w interpretacji wyniku, ale w przebiegu małopłytkowości autoimmunologicznej wiarygodne jedynie wtedy, gdy badanie wykonane było kilkakrotnie (8). Cechą specyficzną trombocytopenii o podłożu immunologicznym jest wysoka wartość PDW, wynikająca z obecności płytek olbrzymich, a niska wartość MPV, co wskazuje na obecność mikrotrombocytów. Jednak zaledwie u 55% pacjentów z tą chorobą występuje mikrotrombocytotza (21, 22). Przyczyną tak niskiej czułości tego badania może być wykonanie oznaczenia w pojedynczej próbce. Tymczasem wiadomo, że we wczesnych etapach cho-

roby na skutek niszczenia płytek krwi, dochodzi do powstania małych trombocytów (analogicznie do sferocytów). Stwierdzenie, w kilku badaniach, MPV wartości poniżej 5,4 fl ($\times 10^{-15}$ /l) wskazuje na trombocytopenię tła immunologicznego (21). W późniejszych stadiach choroby odpowiedzią szpiku na zmniejszenie masy płytek jest produkcja krwinek większych.

W badaniu rozmazu krwi dokonywana jest weryfikacja wyniku liczby płytek z pomiaru automatycznego lub ocena szacunkowa liczby płytek krwi, gdy nie ma możliwości użycia automatu hematologicznego (ryc. 2). Ocenę szacunkową należy rozpocząć od obejrzenia całego rozmazu pod małym powiększeniem w celu stwierdzenia obecności zlepów płytek krwi. Stwierdzenie pojedynczych zlepów przy krawe-

dziach rozmazu jest zjawiskiem prawidłowym i wskazuje na dostateczną liczbę płytek, a ewentualne zaburzenia krzepnięcia nie wynikają z niedoboru płytek. Następnie należy obejrzeć rozmaz pod powiększeniem 1000 \times , zliczyć płytki z 10 pól widzenia i wyliczyć wartość średnią, którą mnoży się przez 15 tys. W ten sposób uzyskuje się przybliżoną liczbę płytek krwi w jednym mikrolitrze ($\times 10^9$ /l). Interpretacja wyników przy tym powiększeniu jest następująca:

- norma: 11–25 płytek w polu widzenia (p.w.) odpowiada wartości około 165×10^9 /l,
- lekka trombocytopenia: 6–10 płytek w p.w. odpowiada wartości $90\text{--}150 \times 10^9$ /l,
- średnia trombocytopenia: 4–5 płytek w p.w. odpowiada wartości $50\text{--}90 \times 10^9$ /l,
- ciężka trombocytopenia: do 3 płytek w p.w. odpowiada wartości poniżej 50×10^9 /l (10).

Badanie szpiku powinno być wykonywane dopiero wówczas, gdy występuje istotna cytopenia lub gdy zachodzi podejrzenie choroby mieloproliferacyjnej albo białaczki (8). Ocena liczby megakariocytów w szpiku u psów z trombocytopenią ma bowiem wątpliwą wartość diagnostyczną. Często w przebiegu trombocytopenii autoimmunologicznej obserwowana jest podwyższona liczba megakariocytów, ale w niektórych przypadkach u psów z podejrzeniem tego zaburzenia wykazywano znaczne obniżenie ich liczby (8, 23). Dlatego też badanie to, jako mało wartościowe przy rozpoznaniu może być traktowane jako wskaźnik prognostyczny. Morfologiczny obraz megakariocytów u psów z trombocytopenią autoimmunologiczną cechuje wakuolizacja i zasadochłonność cytoplazmy oraz zmniejszenie liczby ziarnistości (8, 23).

Badania dodatkowe

W celu wykluczenia innych chorób, jako potencjalnej przyczyny krwawień, powinny być wykonane badania laboratoryjne układu krzepnięcia, oznaczenia biochemiczne w surowicy oraz badanie moczu. Przegłądowe badanie rentgenowskie lub ultrasonograficzne jamy brzusznej umożliwi rozpoznanie splenomegalii oraz utajonych ogniskowych lub rozsianych zmian nowotworowych. Do wykrycia zakażeń, np. riketsjami, użyteczne mogą być badania metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR).

Do potwierdzenia rozpoznania trombocytopenii o podłożu immunologicznym coraz częściej używane są testy wykrywające obecność trzeciego czynnika płytkowego – PF3 (21). Badanie to polega na zmieszaniu surowicy pacjenta z odplukanymi płytkami zwierzęcia zdrowego, XI i XII czynnikiem

krzepnięcia oraz chlorkiem wapnia. Gdy w badanej surowicy występują przeciwciała skierowane przeciwko płytkom, następuje ich związanie, co powoduje uwolnienie fosfolipidu błony komórkowej płytki (PF3). Nasilenie krzepnięcia mierzone jest czasem kaolinowo-kefalinowym (APTT), porównywanym z czasem próbki kontrolnej (21). Jeżeli potencjalną przyczyną trombocytopenii jest lek, należy wykonywać to badanie, dodając ten lek do surowicy badanej. Czułość opisywanego oznaczenia jest dość niska (15–70%), co sprawia, że wynik ujemny nie wyklucza choroby i dlatego badanie wykonywane jest rzadko, mimo swojej wysokiej specyficzności (21). Z wynikiem fałszywie ujemnym mamy do czynienia, gdy poziom przeciwciał w surowicy pacjenta jest za niski, np.: po stosowaniu glikokortykosteroidów (wystarczy już 5-dniowa terapia) lub gdy w badaniu pominiemy lek, który może być przyczyną trombocytopenii (21, 23, 24).

Coraz częściej wykonywane jest także badanie przeciwciał IgG przeciwko megakariocytom metodą immunofluorescencji. Z próbki szpiku należy wykonać rozmaz na szkiełku podstawowym i utrwalić w alkoholu etylowym 95% przez 10 min. Na tak przygotowany preparat nanoszona jest znakowana fluoresceiną surowica przeciwko immunoglobulinie G psa. Oceny cząstek wykazujących świecenie dokonuje się pod mikroskopem fluorescencyjnym. U psów z pierwotną trombocytopenią autoimmunologiczną badanie to ma różną czułość – od 30 do 80% (10, 23).

Wyższą czułość wykazuje badanie przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko płytkom we krwi obwodowej wykonane metodą cytometryczną. W przypadku pierwotnej małopłytkowości autoimmunologicznej obserwowany jest znaczny wzrost koncentracji kompleksów IgG – płytka, co daje ok. 90% czułość badania (10). Pozytywny wynik testu wskazuje na immunologiczne podłoże procesu jednak nie jest specyficzny dla pierwotnej trombocytopenii autoimmunologicznej. Pozytywne wyniki testów występowały także u psów z układowym tocznikiem rumieniowatym, zakażeniem *Ehrlichia canis*, po leczeniu sulfonamidami i trimetoprimem oraz w chorobach limfoproliferacyjnych.

Przeciwciała przeciwko płytkom krwi mogą ponadto być wykrywane w surowicy. Jednak czułość tego badania wynosi zaledwie 60%, ponieważ większość przeciwciał łączy się z płytkami i niewiele ich pozostaje w formie wolnej. Test ten może być pomocny, gdy liczba płytek krwi w próbce jest niewystarczająca do badania cytometrycznego. Badania cytometryczne wykrywające wiązanie płytka – przeciwciała, a także obecność przeciwciał antypłytkowych w surowicy są wykonywane na świe-

cie coraz częściej jako badanie dodatkowe w rozpoznawaniu trombocytopenii tła immunologicznego u psów (10).

Leczenie

Leczenie trombocytopenii o podłożu immunologicznym polega na zwalczeniu pierwotnej przyczyny choroby – gdy jest ona ustalona oraz na leczeniu podtrzymującym (przetaczanie świeżej pełnej krwi lub osocza), jeśli jest to konieczne, a także/lub na terapii immunosupresyjnej. W przypadku stosowania preparatu, który mógł spowodować wystąpienie objawów trombocytopenii dobrze jest, jeżeli jest to możliwe, zaprzestać jego używania. Jeżeli liczba płytek po odstawieniu preparatu wraca w ciągu 2–6 dni do normy, można sądzić, że mamy do czynienia z trombocytopenią tła immunologicznego wywołaną działaniem preparatu (1, 8).

Lekami z wyboru w terapii immunosupresyjnej są glikokortykosteroidy. Początkowa korzyść z ich stosowania to zahamowanie aktywności makrofagów. Kortykoterapia hamuje wytwarzanie przeciwciał przeciwplateletowych i hamuje aktywność makrofagów oraz fagocytozy płytek krwi opłaszczonych przeciwciałami. Ustąpienie lub zmniejszenie krwawień może wynikać ze zmniejszenia kruchości naczyń zanim zwiększy się liczba płytek krwi. Według Day'a glikokortykosteroidy u niektórych pacjentów mogą także pobudzać produkcję płytek krwi (10). Najczęściej stosowane są prednizon lub prednizolon w dawce 2 mg/kg m.c., doustnie, co 12 godzin (10). Inne źródła zalecają podawanie prednizonu w dawce doustnej wynoszącej 1,4 mg/kg m.c., na dzień – w dwóch porcjach, a następnie stopniowe obniżanie do dawki podtrzymującej wynoszącej 0,5–1,0 mg/kg m.c., co drugi dzień (20, 25, 26). Niektórzy autorzy stosują jednak deksametazon w dawce – od 0,1 do 0,6 mg/kg m.c. co 24 godziny (27). Większość psów, po 7-dniowej terapii, uzyskuje liczbę płytek powyżej 100 tys./ μ l. Leczenie powinno być kontynuowane do czasu uzyskania prawidłowej liczby płytek. Często jednak terapia jest długotrwała i dlatego, żeby nie doprowadzić do supresji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, podawany jest raczej prednizon niż deksametazon (8).

Przy braku reakcji po 3–5 dniach podawania glikokortykosteroidu można zastosować cyklofosfamid lub azatioprynę. Cyklofosfamid (stosowany jednocześnie glikokortykosteroidami) podawany jest doustnie lub dożylnie w dawce 200 mg/m², raz w tygodniu, do uzyskania efektu od 1 do 16 tygodni (21). U psów skuteczność takiego postępowania nie jest udokumentowana. Innym lekiem jest azatiopryna podawana w dawce 2 mg/kg m.c., jeden raz dziennie do uzy-

skania efektu, a następnie w połączeniu z glikokortykosteroidami w dawce podtrzymującej 0,5–1,0 mg/kg m.c., co 48 godzin (10). Według Feldmana u psów może być też podawana dożylnie winkrystyna, w dawce 0,02 mg/kg m.c. lub 0,75 mg/m², jeden raz w tygodniu. Cytostatyk ten wiąże się z płytkami krwi. W obecności przeciwciał przeciwplateletowych płytki krwi opłaszczane winkrystyną są wychwytywane przez makrofagi, co umożliwia wybiórcze dostawanie się cytostatyku do komórek odpowiedzialnych za niszczenie płytek i ich eliminację (8). Inne źródła podają kombinację prednizonu w dawce 1,5–2,0 mg/kg m.c., dwa razy dziennie i dodatkowo pojedynczą dawkę winkrystyny 0,02 mg/kg m.c., dożylnie (28).

U psów, u których stwierdzono brak efektów leczenia lub gdy doszło do nawrotu choroby można rozważyć celowość splenektomii. Częstość remisji u psów po splenektomii wynosi 0–80% ze średnią 25% (21). Rokowanie w przebiegu trombocytopenii tła immunologicznego jest na ogół pomyślne, a tylko w wyjątkowych przypadkach ostrożne.

Podsumowanie

Na podstawie dokonanego przeglądu piśmiennictwa wydaje się, że wobec wzrostu zagrożeń zdrowia we współczesnym świecie, pacjentów z trombocytopenią tła immunologicznego będzie przybywało i dlatego zarówno rozpoznawanie czynników sprzyjających niszczeniu płytek przez przeciwciała, jak i wczesna diagnostyka małopłytkowości autoimmunologicznej jest aktualnie dużym wyzwaniem dla weterynaryjnej diagnostyki laboratoryjnej. Pomocne w tym działaniu mogą się okazać znane, ale nie często rutynowo stosowane metody analityczne, jak ocena trombocytów pod mikroskopem oraz najnowszej generacji metody badawcze, w tym cytometria przepływowa, która staje się coraz bardziej dostępna.

Piśmiennictwo

- Nelson R. W., Couto C. G.: *Small Animal Internal Medicine*. 3rd ed., Mosby, 2003, s. 1190–1192.
- Miller E.: Diagnosis and treatment of immune-mediated thrombocytopenia. 2004. <http://www.vsnr.net/library/jan01.pdf>.
- The Merck Veterinary Manual*—8th Edition Online. 2005 <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>.
- Davies C., Shell L.: *Diagnozowanie powszechnie występujących chorób małych zwierząt. Schematy postępowania*. SIMA WLW, 2003, s. 92–93.
- Kohn B.: Immune-mediated thrombocytopenia – Current Approach. 28th World Congress of the World Small Veterinary Association 24–27.X.2003. <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2003&PID=6504&O=Generic>.
- Lewis D. C., Meyers K. M., Callan M. B., Bucheler J., Ginger U.: Detection of platelet-bound and serum platelet-bindable antibodies in diagnosis of canine ITP. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1995; **206**, 47–53.
- Lewis D. C., Meyers K.M.: Studies of platelet-bound and serum platelet-bindable immunoglobulins in dogs with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Exp. Hematol.* 1996, **24**, 696–701.

8. Feldman B., Zinkl J. G., Jain C., N.: *Schalm's Veterinary Hematology*. Lippincott Williams and Wilkins 2000, s. 472–476.
9. Grindem C. B., Breitschwerdt E. B., Corbett W. T., Jans H. E.: Epidemiologic survey of thrombocytopenia in dogs: a report on 987 cases. *Vet. Clin. Path.* 1991, **20**, 38–43.
10. Day M., Mackin A., Littlewood J.: *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. British Small Animal Veterinary Association 2000, s. 221–227.
11. Williams D. A., Maggio-Price L.: Canine idiopathic thrombocytopenic purpura: clinical observation and long-term follow-up in 54 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1984, **185**, 660–663.
12. Jackson M. L., Kruth S. A.: Immune-mediated hemolytic anemia and thrombocytopenia in the dog: a retrospective study of 55 cases diagnosed from 1969 through 1983 at the Western College of Veterinary Medicine. *Can. Vet. J.* 1985, **26**, 245–250.
13. Grindem C. B., Breitschwerdt E. B., Corbett W. T., Page R. L., Jans H. E.: Thrombocytopenia associated with neoplasia in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 1994, **8**, 400–405.
14. Helfand S. C., Couto C. G., Madawell B. R.: Immune-mediated thrombocytopenia associated with solid tumors in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1985, **21**, 787–794.
15. Kiefel V., Santoso S., Schmidt S., Salama A., Mueller-Eckhardt C.: Metabolite-specific (IgG) and drug-specific antibodies (IgG, IgM) in two cases of trimetoprim-sulfamethazale-induced immune thrombocytopenia. *Transfusion* 1987, **27**, 262–265.
16. Lerner W., Caruso R., Faig D., Karpatkin S.: Drug-dependent and non-drug-dependent antiplatelet antibody in drug-induced immunologic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1985, **66**, 306–311.
17. Brown S. J., Simpson K. W., Baker S., Spagnoletti M. A., Elwood C. M.: Macrothrombocytosis in cavalier King Charles spaniels. *Vet. Rec.* 1994, **135**, 281–283.
18. Winnicka A., Degórski A.: *Laboratoryjne warsztaty hematologiczne*. Warszawa 2005.
19. Casonato A., Bertomoro A., Pontara E., Dannhauser D., Lazzaro A.R., Girolami A.: EDTA dependent pseudo-thrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet gpIIb-IIIa. *J. Clin. Pathol.* 1994, **47**, 625–630.
20. Lewis D. C., Meyers K. M.: Effect of anticoagulant and blood storage time on platelet-bound antibody concentrations in clinically normal dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1994, **55**, 602–605.
21. Honeckam A.: Schorzenia hematologiczne o podłożu immunologicznym. *Waltham Focus* 1997, **4**, 2–8.
22. Northern J. Jr., Tvedten H. W.: Diagnosis of microthrombocytosis and immune-mediated thrombocytopenia in dogs with thrombocytopenia; 68 cases (1987–1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, **200**, 368–372.
23. Joshi B. C., Jain N. C.: Detection of antiplatelet antibody in serum and on megakaryocytes of dogs with autoimmune thrombocytopenia. *Am. J. Vet. Res.* 1976, **37**, 681–685.
24. Pedersen D.: Autoimmune blood diseases. W: Halliwell R. E., Gorman N. T. (edit.) *Veterinary Clinical Immunology*. W. B. Saunders, Philadelphia 1989, s. 308–336.
25. Jain N. C., Switzer J. W.: Autoimmune thrombocytopenia in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1981, **11**, 405–419.
26. Branehog I., Weifeld A.: Platelet survival and platelet production in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) before and during treatment corticosteroids. *Scand. J. Hemat.* 1974, **12**, 69–76.
27. Thompson J. P.: Immunologic diseases. W: Ettinger S. J. (edit.): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4th ed., W.B. Saunders, Philadelphia 1995, s. 2002–2029.
28. Rozanski E. A., Callan M. B., Hughes D., Sanders N., Giger U.: Comparison of platelet count recovery with use of vincristine and prednisone or prednisone alone for treatment for severe immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002, **220**, 477–481.

Lekarz wet. M. Matuszkiewicz, Katedra Nauk Klinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa