

Trudności terapeutyczne u pacjenta ze współistniejącą cukrzycą typu 1 oraz małopłytkowością immunologiczną

Difficulties of the therapy in a boy with coexisting type 1 diabetes mellitus and idiopathic thrombocytopenic purpura

¹Joanna Zarębska, ²Katarzyna Musioł, ³Paulina Brożek, ³Adriana Zybała, ³Patrycja Szerląg,
²Grażyna Sobol-Milejska, ⁴Przemysław Jarosz-Chobot

¹Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka ²Klinika Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego ³Studenckie Koło Naukowe, Klinika Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego ⁴Klinika Diabetologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Małopłytkowość immunologiczna (*idiopathic thrombocytopenic purpura*, ITP) jest nabytym schorzeniem autoimmunologicznym spowodowanym wytwarzaniem przeciwciał przeciwko glikoproteinom płytkowym, które powodują zwiększoną destrukcję płytek krwi oraz hamują ich produkcję w szpiku kostnym. Cukrzyca typu 1 (*type 1 diabetes mellitus*, T1DM) jest nabytym schorzeniem autoimmunologicznym, w którym komórki beta wysp Langerhansa są niszczone przez autoprzeciwciała. Opisany został przypadek pacjenta chorującego na T1DM od 6 roku życia, leczonego intensywną funkcjonalną insulinoterapią za pomocą osobistej pompy insulinowej. W wieku 14,5 lat rozpoznano dodatkowo ITP. Z powodu krótkotrwałego efektu terapii immunoglobulinami włączono glikokortykosteroidy. Po 3 miesiącach terapii glikokortykosteroidami liczba płytek wynosiła 46 G/l. U pacjenta wystąpiły liczne działania niepożądane glikokortykosteroidów, między innymi rozstępny pokrywający całe powierzchnie ud, brzucha, ramion i pośladków oraz wzrost zapotrzebowania na insulinę o 200%. Powikłania terapii glikokortykosteroidami uniemożliwiały kontynuację leczenia cukrzycy za pomocą pompy insulinowej oraz wymagały pilnej rewizji terapii małopłytkowości. Powikłania terapii glikokortykosteroidami mogą uniemożliwić terapię T1DM u dzieci za pomocą osobistej pompy insulinowej.

Słowa kluczowe

małopłytkowość immunologiczna, cukrzyca typu 1, osobista pompa insulinowa, glikokortykosteroidy, powikłania terapii glikokortykosteroidami

Abstract

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an acquired autoimmune disease, caused by antibodies against platelet glycoproteins, which provoke platelet destruction and inhibit platelet production in bone marrow. Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is an acquired autoimmune disease in which beta cells are destroyed by autoantibodies. Patient with T1DM since the age of 6, was treated by intensive functional insulin therapy by insulin pump. At the age of 14,5 he was also diagnosed with ITP. Due to the short effect of immunoglobulin therapy, glucocorticoids were introduced. After 3 months of glucocorticotherapy the platelet count was 46 G/l. Patient developed various adverse effects of glucocorticoids, among others stretch marks covering all surface of his abdomen, buttocks, arms and thighs and raise in the daily requirement of insulin by 200%. Adverse effects of glucocorticotherapy made impossible the therapy by insulin pump and imposed urgent revision of the ITP therapy. Side effects of the glucocorticotherapy can make impossible the treatment by insulin pump of T1DM in children.

Key words

idiopathic thrombocytopenic purpura, type 1 diabetes mellitus, insulin pump, glyocorticoids, side effects of the glucocorticotherapy.

Wstęp

Małopłytkowość immunologiczna (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) jest nabytym schorzeniem autoimmunologicznym, w którym dochodzi do spadku liczby płytek (PLT) poniżej 100 G/l z powodu przeciwciał przeciw glikoproteinom płytkowym (które powodują niszczenie płytek w wątrobie i śledzionie oraz zahamowanie produkcji płytek w szpiku kostnym). W ITP występuje dodatkowo funkcjonalny niedobór trombopoetyny [1]. ITP pierwotną rozpoznaje się, jeśli przyczyna tworzenia przeciwciał jest nieznana (około 80% przypadków), wtórną – jeśli przeciwciała przeciwplatekcyjne pojawiają się w przebiegu innej choroby (np. infekcji wirusowych, nowotworów czy innych schorzeń lub jako następstwo szczepienia (1%)) [2]. U około 80% dzieci dochodzi do samoistnych remisji w ciągu 6 miesięcy bez względu na to, czy zastosowano leczenie, czy nie. Cukrzyca typu 1 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) jest chorobą autoimmunologiczną, w której komórki beta wysp Langerhansa są niszczone przez autoprzeciwciała. Kiedy około 80% tych komórek jest zniszczonych, ujawnia się T1DM. Choroba rozwija się u osób z predyspozycją genetyczną pod wpływem nieznanych czynników środowiskowych, najczęściej u dzieci i młodych dorosłych. W ostatnich latach obserwuje się stopniowe obniżenie wieku rozpoznania. Metodą z wyboru leczenia T1DM jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia z zastosowaniem osobistej pompy insulinowej lub metodą wielokrotnych wstrzyknięć. Złe wyrównanie metaboliczne wiąże się z licznymi, potencjalnie śmiertelnymi przewlekłymi powikłaniami naczyniowymi [3]. Z T1DM mogą współwystępować inne choroby autoimmunologiczne, najczęściej choroby tarczycy, celiakia, choroba Addisona. Stosunkowo rzadko występuje ITP i jej leczenie może stwarzać trudności w terapii T1DM.

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie przypadku współistnienia T1DM i ITP u 14,5-letniego chłopca, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowanej terapii i jej powikłań.

Opis przypadku

Pacjent chorował na T1DM od szóstego roku życia. Przebieg choroby był typowy, chłopiec był leczony metodą intensywną funkcjonalną insulinoterapią za pomocą osobistej pompy insulinowej, z dobrą samokontrolą i wyrównaniem metabolicznym (średnia hemoglobina glikowana 6,7%). W wieku 13,5 lat w trakcie hospitalizacji diabetologicznej stwierdzono leukopenię, z powodu której pacjent pozostawał pod opieką Poradni Hematologicznej. W wieku 14,5 lat w planowo wykonanej kontrolnej morfologii stwierdzono dodatkowo małopłytkowość (PLT 27 G/l). W chwili przyjęcia na Oddział Hematologii stan dziecka był dobry, w badaniu fizykalnym na skórze okolicy talerza biodrowego stwierdzono zasinienia oraz poje-

dyncze wybroczyny na śluzówkach jamy ustnej. W badaniach odnotowano: małopłytkowość (PLT 27 G/l), leukopenię (WBC 4,1 G/l). Na podstawie przeprowadzonych badań immunologicznych wykluczono wtórne przyczyny małopłytkowości, nie odnotowano obecności przeciwciał przeciwplatekcyjnych. W związku z obserwowaną bicytopenią wykonano mielogram (obecne były płytkotwórcze megakariocyty). U chłopca rozpoznano ITP. Wobec spadku liczby płytek do 11 G/l zdecydowano o włączeniu terapii immunoglobuliną IgG (5 x 0,4g/kg). Po 5 dniach immunoterapii liczba płytek wzrosła do 119 G/l, jednak po upływie 2 tygodni ponownie obniżyła się do 30 G/l. Ze względu na brak trwałego efektu terapeutycznego zdecydowano o włączeniu terapii prednizonem (w dawce 1 mg/kg masy ciała, którą po kilkunastu dniach zwiększono do 1,5 mg/kg). Nie uzyskując wyraźnego wzrostu liczby płytek, po 2 miesiącach terapii zastąpiono prednizon metyloprednizonem (0,8 mg/kg). Po trzymiesięcznej terapii glikokortykosteroidami liczba płytek wynosiła 46 G/l. U pacjenta wystąpiły liczne objawy niepożądane terapii glikokortykosteroidami, dotyczące prawie wszystkich tkanek i narządów. Między innymi masa ciała pacjenta wzrosła o 14 kg, pojawiły się znaczne rozstępki skórne prawie całej powierzchni ciała (plecy, pośladki, uda, brzuch, ramiona), które uniemożliwiały założenie zestawu infuzyjnego, zapotrzebowanie na insulinę wzrosło o 200%. Tabela przedstawia ewolucję glikemii, hemoglobiny glikowanej, dziennej dawki insuliny oraz danych antropometrycznych pacjenta w trakcie terapii. Z uwagi na istotnie wyrażone skutki uboczne zastosowanej terapii, które uniemożliwiały kontynuację insulinoterapii za pomocą osobistej pompy insulinowej, oraz brak dodatkowych objawów małopłytkowości i aktywnej skazy krwotocznej podjęto decyzję o odstawieniu glikokortykosteroidów. Przyjęto postawę wyczekującą – bez leczenia farmakologicznego liczba płytek utrzymuje się w granicach 60–100 G/l, przy prawidłowej liczbie leukocytów (WBC 5-8 G/l).

Dyskusja

Przedstawiliśmy pacjenta, który prezentował współistnienie T1DM z ITP. T1DM często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, jednak rzadko jest to ITP. Dotychczas opisano w literaturze zaledwie kilka takich przypadków [4–6].

Khadwal i wsp. opisali przypadek dziesięcioletniej dziewczynki chorującej na T1DM oraz ITP wywołaną zakażeniem wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Z powodu niskiej liczby płytek (2 G/l), przy współistniejących objawach klinicznych (wybroczyny, krwawienia śluzówkowe), wdrożono leczenie wlewem dożylnym immunoglobulin z dobrym efektem terapeutycznym (PLT 72 G/l). Zaniechano podawania glikokortykosteroidów ze względu na obawę przed zaostrzeniem infekcji wirusowej i możliwość pogorszenia kontroli cukrzycy u pacjentki [4].

Prusek i wsp. opisali przypadek jedenastoletniej dziewczynki z T1DM, u której stwierdzono małopłytkowość (44 G/l). Z powodu braku samoistnej remisji małopłytkowości (27 G/l)

Tabela 1. Zapotrzebowanie na insulinę przed, w trakcie oraz po terapii glikokortykosteroidami
Table 1. Insulin requirement before, during and after glucocorticoid therapy

Okres	Glikemia na czczo (mg/dl)	Hemoglobina glikowana (%)	Dzienna dawka insuliny (j/kg)	Waga (kg)	Wzrost (cm)	Body mass index (BMI) (kg/m ²)
6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia	126	7,1	1,2	46,6	169	16,3
Okres leczenia	148	6,1	2,2-2,5	64,3	173	21,5
6 miesięcy po zakończeniu leczenia	101	7,1	1,2	52,5	176	16,9

zastosowano leczenie immunoglobuliną ludzką. Przy braku zadowalających efektów włączono glikokortykosteroidy, które spowodowały wzrost liczby płytek, ale jednocześnie pogorszenie kontroli T1DM i wzrost zapotrzebowania na insulinę. Po uzyskaniu odpowiedniej liczby płytek stopniowo odstawiono prednizon. Podczas kontroli w poradni stwierdzono okresowo nawracającą małopłytkowość (60-250 G/L), która ulegała samoistnym remisjom [5].

W leczeniu ITP wykorzystuje się różne opcje terapeutyczne [7]. Ze względu na małą ilość dostępnych randomizowanych badań kontrolowanych z wykorzystaniem standardowych terapii, zarówno u dorosłych jak i dzieci chorych na ITP, zalecenia opierają się głównie na rekomendacjach. Jeżeli liczba płytek zmniejsza się do wartości grożącej wystąpieniem krwawienia śródczaszkowego (poniżej 20 G/l) lub pojawia się aktywna skaza krwotoczna, należy rozpocząć odpowiednie postępowanie terapeutyczne. W innych przypadkach zaleca się postawę wyczekującą, ponieważ większość przypadków dziecięcej ITP ustępuje samoistnie. Zalecanym sposobem leczenia ITP jest podawanie glikokortykosteroidów lub zastosowanie dożylnych wlewnoimmunoglobulin [8]. ITP występująca z innymi chorobami autoimmunologicznymi wydaje się gorzej odpowiadać na klasyczną immunoterapię i terapię glikokortykosteroidami [6]. W razie niepowodzenia immunoterapii i terapii glikokortykosteroidami podejmowane są terapie drugiego rzutu o różnych mechanizmach działania: środki immunosupresyjne, splenektomia, agonści receptora trombopoetyny. Leczenie immunosupresyjne (cyklosporyna A, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, winkrystyna) wiąże się z dużą ilością działań ubocznych. Splenektomia nie jest zalecana u małych dzieci z uwagi na ryzyko wystąpienia posocznicy wywołanej przez bakterie otoczkowe oraz wysokie prawdopodobieństwo samoistnych remisji małopłytkowości [9].

Obiecujące wydają się doniesienia o zadowalającym efekcie leczenia ITP u pacjentów z T1DM przeciwciałem monoklinalnym anty-CD20 (rytuksymabem) [6]. W nowych wytycznych dla pacjentów dorosłych z ITP [7] do terapii drugoliniowej zachowawczej wprowadzono nową grupę leków – agonistów receptora trombopoetyny. Nieliczne badania zastosowania analogów receptora trombopoetyny u dzieci wskazują, że mogą być one obiecującą alternatywą [10]. Odległe działania uboczne tych leków nie są jednak jeszcze znane. Brakuje również doniesień o stosowaniu tej grupy leków u pacjentów z ITP i T1DM.

Wybór sposobu leczenia ITP przy współistniejącej T1DM wymaga dokładnej analizy wskazań do podjęcia leczenia. W przedstawionym przez nas przypadku wprowadzenie terapii glikokortykosteroidami doprowadziło do wielu powikłań, a efektem była tylko częściowa remisja małopłytkowości. Jak wynika z doniesień innych autorów, ITP współistniejąca z T1DM może ulegać samoistnej remisji. Należy zatem zastanowić się, czy włączenie glikokortykosteroidów jest uzasadnione przy braku objawów klinicznych małopłytkowości. Być może dobrą alternatywą terapii w tej grupie pacjentów są agonści trombopoetyny i leki immunomodulujące inne niż glikokortykosteroidy.

Wnioski

Terapia glikokortykosteroidami w przypadku współwystępowania innych schorzeń u pacjenta z T1DM może prowadzić do chwiejności glikemii i trudności w uzyskaniu prawidłowego wyrównania metabolicznego. Przy wyborze terapii należy kierować się stopniem kontroli metabolicznej cukrzycy jak i wpływem poszczególnych leków na metabolizm węglowodanów.

Piśmiennictwo

1. Kuter DJ, Gernsheimer TB. *Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia*. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(6):1193-1211.
2. Cines DB et al. *The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity*. Blood. 2009; 113(26):6511-6521.
3. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). *Clinical practice Consensus Guidelines 2014*. <http://www.ispad.org/?page=ISPADClinicalPract> (stan z 01.05.2017).
4. Khadwal A, Deepthi N. *Severe thrombocytopenia in a child with type 1 diabetes*. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2008;14(2):125-126.
5. Prusek K, Deja G, Jarosz-Chobot P. *Association of idiopathic thrombocytopenic purpura and type 1 diabetes mellitus – a case report*. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2010;16(3):220-222.
6. von Laer Tschudin L, Schwitzgebel VM, von Scheven-Gete A et al. *Diabetes and immune thrombocytopenic purpura: a new association with good response to anti-CD20 therapy*. Pediatr Diabetes. 2015;16(2):138-145.
7. Cuker A, Neunert CE. *How I treat refractory immune thrombocytopenia*. Blood. 2016; 128(12):1547-1554.
8. Provan D, Stasi R, Newland AC et al. *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. Blood. 2010; 115(2):168-186.
9. Breakey VR, Blanchette VS. *Childhood immune thrombocytopenia: a changing therapeutic landscape*. Semin Thromb Hemost. 2011; 37(7):745-755.
10. Garzon AM, Mitchell WB. *Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Childhood Immune Thrombocytopenia*. Front Pediatr. 2015; 13, 3:70.