

Zajęcie układu krwiotwórczego w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego

Hematologic features of systemic lupus erythematosus

Paweł Hrycaj, Dorota Cieślak

Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Oddział Reumatologii SPZOZ im. Teodora Dunina w Kościanie

Słowa kluczowe: niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, toczeń rumieniowaty układowy.

Key words: anemia, leucopenia, thrombocytopenia, systemic lupus erythematosus.

Streszczenie

Zmiany w układzie krwiotwórczym należą do charakterystycznych objawów toczenia rumieniowatego układowego (TRU). Niedokrwistość typu choroby przewlekłej jest najczęstsza, rzadziej występują niedokrwistość autoimmunohemolityczna, niedokrwistość związana z niedoborem żelaza lub niewydolnością nerek oraz niedokrwistości jatrogenne, związane ze stosowaniem leków cytotoksycznych. Leukopenia, limfopenia oraz małopłytkowość to inne typowe objawy TRU. Przyczyny zaburzeń hematologicznych u chorych na TRU są złożone i obejmują m.in. autoimmunologiczne uszkodzenie szpiku kostnego i krwinek obwodowych, niedobór erytropoetyny, zakażenia, zaburzenia indukowane lekami, zwłóknienie szpiku kostnego i hipersplenizm. W leczeniu cytopenii w przebiegu TRU stosuje się glikokortykosteroidy i leki cytotoksyczne (azatiopryna, cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu). Wysokie dawki dożylnie immunoglobulin i danazol są skuteczne w leczeniu małopłytkowości. Cyklofosfamid przynosi korzyści w przypadku ciężkich i opornych na leczenie małopłytkowości. W takich przypadkach zaleca się także splenektomię i rozważenie wskazań do przeszczepu szpiku kostnego.

Summary

Changes in the hematopoietic system are characteristic features of systemic lupus erythematosus (SLE). Anemia of chronic disease is the most common, whereas autoimmune hemolytic anemia, anemia associated with iron deficiency or renal failure, and iatrogenic anemia (associated with the use of cytotoxic drugs) occur less frequently. Leucopenia, lymphopenia and thrombocytopenia are the other common symptoms of SLE. Causes of hematological disorders in SLE are complex and include autoimmune damage to the bone marrow and peripheral blood cells, erythropoietin deficiency, infections, drug-induced disorders, bone marrow fibrosis and hypersplenism. In the treatment of SLE-related cytopenias glucocorticoids and cytotoxic drugs (azathioprine, cyclosporine A, and mycophenolatemofetil) are used. High doses of intravenous immunoglobulins and danazol are effective in the treatment of thrombocytopenia. Cyclophosphamide is beneficial in severe and refractory thrombocytopenia. Splenectomy and bone marrow transplant may also be considered.

Wstęp

Objawy hematologiczne należą do najczęstszych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU). Są one na tyle charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej, że znalazło to swój wyraz w obowiązujących kryteriach klasyfikacyjnych TRU. Łagodne cytopenie występują w kilkunastu–kilkudziesięciu procentach przypadków TRU. Częstość ciężkich autoimmunologicznych cytopenii to ok. 10% przypadków TRU, z czego ok. 2/3 stanowią ciężkie niedokrwistości autoimmunohemolityczne (NAIH), a 1/3 małopłytkowości [1]. W przypadku ciężkich autoimmunologicznych

cytopenii potwierdzono ich związek z obecnością przeciwciał antykardiolipinowych, zajęciem nerek i ośrodkowego układu nerwowego, a także zapaleniem błon surowiczych. Wydaje się, że chorzy z hematologicznymi objawami TRU stanowią jedną z trzech klinicznie odrębnych subpopulacji chorych, która charakteryzuje się częstszym zajęciem nerek, względnie rzadszym występowaniem zmian skórno-śluzówkowych i znacznie wyższym wskaźnikiem śmiertelności [2].

Przedmiotem niniejszej pracy jest przedstawienie najważniejszych problemów związanych z patogenezą, kliniką i leczeniem cytopenii w przebiegu TRU.

Adres do korespondencji:

prof. UM dr hab. n. med. Paweł Hrycaj, Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 39, 60-356 Poznań, tel. +48 61 854 72 10, tel./faks +48 61 854 72 12, e-mail: phrycaj@ump.edu.pl

Niedokrwistość typu choroby przewlekłej

Chociaż TRU zazwyczaj jest kojarzony z NAIH, najczęstszym typem niedokrwistości u chorych na TRU jest niedokrwistość typu choroby przewlekłej (NCP). Występuje ona zazwyczaj w formie łagodnej normocytarnej niedokrwistości niedobarwliwej. Jej patogenezą jest podobna do innych tego typu niedokrwistości, często towarzyszących przewlekłym schorzeniom zapalnym (m.in. zaburzenia wchłaniania żelaza, zaburzenia dystrybucji żelaza, toksyczne uszkodzenie szpiku kostnego) [3]. W przypadku TRU i innych chorób o podłożu autoimmunologicznym znaczącą rolę w patogenezie NCP odgrywają zaburzenia mechanizmów erytropoezy związanych z erytropoetyną (EPO). Chociaż przeciwciała anti-EPO występują u ok. 1/5 chorych na TRU, ich rola w patogenezie niedokrwistości jest nadal przedmiotem kontrowersji [4]. Autorzy japońscy opisali przypadek skojarzonej wybiórczej aplazji czerwono-krwinkowej i NAIH u chorej na TRU, u której wykryto wysokie miano przeciwciał anti-EPO [5]. Skuteczne leczenie immunosupresyjne spowodowało eliminację tych auto-przeciwciał z krążenia chorej.

Bardziej prawdopodobną przyczyną NCP w TRU jest obniżona produkcja EPO w nerkach, związana z hamującym działaniem niektórych cytokin prozapalnych, m.in. interleukiny 1 (IL-1), interferonów α i β (IFN- α , IFN- β) i czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF) [3]. Mechanizm taki potwierdzono w doświadczeniach przeprowadzonych na nerkach szczurów poddanych działaniu IL-1. Może on odpowiadać za częste występowanie NCP u chorych na TRU z zajęciem nerek. Oprócz niedostatecznej produkcji EPO, u chorych na TRU obserwuje się także oporność progenitorów erytropoezy na działanie tego hormonu. Zjawisko to jest związane z hamującym działaniem cytokin prozapalnych.

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna

Predyspozycja genetyczna, dysfunkcja komórek T, zaburzenia dopełniacza i defekty apoptozy to prawdopodobnie najważniejsze mechanizmy leżące u podstaw autoimmunizacji w TRU [3, 6]. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że autoreaktywne komórki B mogą w pewnych sytuacjach uniknąć działania mechanizmów odpowiedzialnych za tolerancję immunologiczną (np. mogą „ukryć się” w jamie otrzewnej, która jest środowiskiem w pewnym stopniu odizolowanym immunologicznie) i produkować przeciwciała antyerytrocytarne o aktywności hemolitycznej (zwykle przeciwciała klasy IgG typu ciepłego).

Swoistość przeciwciał antyerytrocytarnych w TRU nie została dokładnie poznana. Niektóre z nich są przeciwciałami skierowanymi przeciw ujemnie naładowanym fosfolipidom o swoistości przeciwciał antykardiolipino-

wych/antyfosfolipidowych, stąd wynika obserwowana w wielu badaniach zależność między występowaniem tych przeciwciał, antykoagulantem toczeniowym i zespołem antyfosfolipidowym a NAIH. Innym antygenem docelowym dla przeciwciał antyerytrocytarnych może być tzw. białko pasma 3 (BP-3), obecne na starzejących się erytrocytach i odgrywające rolę znacznika erytrocytów przeznaczonych do eliminacji. Przeciwciała anti-BP-3 występują także u osób zdrowych i uczestniczą w procesie usuwania „starych” erytrocytów. Nie wiadomo, czy przeciwciała anti-BP-3 występujące w TRU odpowiadają tym u osób zdrowych, czy raczej są to przeciwciała innego typu, różniące się od naturalnych swoistością, powinowactwem i/lub awidnością względem BP-3. Występowanie tych przeciwciał u chorych na TRU może mieć związek z defektami usuwania produktów apoptozy i przetrwałym krążeniem autoantygenów, w tym także pochodzenia erytrocytarnego. U chorych na TRU z towarzyszącą chorobą NAIH występuje obniżona ekspresja białek CD55 i CD59 na powierzchni erytrocytów krwi obwodowej. Zjawisko to nie występuje u chorych na TRU bez objawów NAIH. Białka CD55 i CD59 wpływają na aktywność dopełniacza, a ich niedobór może zwiększać podatność erytrocytów na hemolizę. Innym białkiem powierzchniowym potencjalnie wpływającym na odporność na hemolizę jest białko CR1, którego niedobór opisano u chorych na TRU.

Inne niedokrwistości

Niedokrwistość z niedoboru żelaza u chorych na TRU może być związana z przewlekłą utratą krwi w przewodzie pokarmowym [uszkodzenia błony śluzowej żołądka i jelit związane ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i/lub glikokortykosteroidów (GKS)] lub zaburzeniami miesiączkowania, często obserwowanymi w przebiegu przewlekłej glikokortykoterapii [3, 6]. Rzadziej niedokrwistości niedoborowe w przebiegu TRU wynikają z niedoborów pokarmowych żelaza, kwasu foliowego i/lub witaminy B₁₂. Opisywane pojedyncze przypadki choroby Addisona-Biermera w przebiegu TRU są raczej wyrazem zwykłej koincydencji obu chorób, chociaż w rzadkich przypadkach mogą być przyczynowo związane z TRU. Junca i wsp. [7] wykryli przeciwciała skierowane przeciw czynnikowi wewnętrznemu (*intrinsic factor* – IF) u 3 z 30 chorych na TRU (nieobecne u żadnej z 45 osób zdrowych z grupy kontrolnej). Chociaż małe stężenia kobalaminy odnotowano u 7 chorych, tylko u jednego z nich występowały przeciwciała anti-IF. Korbet i Corwin [8] opisali przypadek młodej kobiety, chorej na toczeń i chorobę Addisona-Biermera, u której wykryto przeciwciała anti-IF, skutecznie leczonej GKS. Niedokrwistość jest stałym elementem obrazu choroby u chorych na TRU z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek. U chorych na

TRU z zajęciem nerek opisano także przypadki mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (MNH) [9]. Ta postać niedokrwistości, klinicznie trudna do odróżnienia od zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ZPM), występuje zwykle u chorych z dużym białkomoczem, jest formą zespołu hemolityczno-mocznicowego i dobrze odpowiada na leczenie mykofenolanem mofetylu. W odróżnieniu od ZPM u chorych z MNH stężenie proteazy rozszczepiającej czynnik von Willebranda jest prawidłowe (małe u chorych na ZPM).

Zwłóknienie szpiku kostnego (ZSK) jest rzadkim zespołem hematologicznym obserwowanym u chorych na TRU [10]. Do tej pory opublikowano nieco ponad 20 opisów przypadków zespołu, jednak liczba ta może nie odzwierciedlać rzeczywistej częstości problemu u chorych na TRU z uwagi na rzadkie rutynowe wykonywanie biopsji szpiku kostnego w diagnostyce niedokrwistości towarzyszących chorobie. Rozpoznanie ZSK opiera się na ocenie szpiku kostnego, który zawiera dużą ilość włókien retikuliny, przy zmiennym nasileniu włóknienia i zmiennej ilości prawidłowych składników morfotycznych [11]. Patogeneza zespołu nie jest znana; przypuszczalnie w rozwoju choroby uczestniczą niektóre cytokiny o właściwościach czynników wzrostu (np. *transforming growth factor* β – TGF- β), auto-przeciwciała i kompleksy immunologiczne. Klinicznie ZSK objawia się zwykle jako pancytopenia o zmiennym nasileniu. Inaczej niż w przypadku idiopatycznego ZSK, u chorych na TRU z towarzyszącym ZSK nie obserwuje się splenomegalii. Większość przypadków choroby można skutecznie leczyć GKS.

Hipersplenizm jest inną rzadką przyczyną niedokrwistości u chorych na TRU. Niedokrwistość u chorych na TRU może się ujawniać także w przebiegu zakażeń.

Leukopenia

Leukopenia często towarzyszy TRU i występuje u 20–80% chorych [12]. Najbardziej dotkniętą populacją komórek są limfocyty (bezwzględna limfopenia < 1,5 G/l). Spadek dotyczy komórek B i T. Jeśli u chorych na TRU występuje leukocytoza, to wynika ona zwykle z zakażenia lub jest następstwem glikokortykoterapii. Patogeneza limfopenii u chorych na TRU jest niejasna. Jako możliwe przyczyny wymienia się przeciwciała limfotoksyczne (występują u 36–90% chorych) i obniżoną ekspresję powierzchniową białek CD55 i CD59, co naraża limfocyty na lizę zależną od dopełniacza. Być może w patogenezie limfopenii w TRU pewną rolę odgrywają niektóre cytokiny prozapalne (np. IL-1). U ok. połowy chorych na TRU może dochodzić okresowo do zmniejszenia liczby neutrofilów. Przypuszcza się, że zjawisko to może być związane z obecnością auto-przeciwciał antyleukocytarnych.

Neutropenia może być także skutkiem terapii cytotoksycznej lub objawem ZSK. W patogenezie neutropenii

u chorych na TRU uwzględnia się także oporność komórek mieloidalnych szpiku na czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (*granulocyte colony stimulating factor* – G-CSF) i zaburzenia apoptozy.

Małopłytkowość

Małopłytkowość występuje u 10–60% chorych na TRU, często towarzyszy innym cytopeniom i ma złożoną patogenezę [12–14]. Najważniejszą rolę przypisuje się auto-przeciwciałom przeciw płytkowym, których obecność powoduje przyspieszoną lizę płytek krwi. Podobnie jak w przypadku NAIH, niektóre auto-przeciwciała, np. przeciwciała antykardiolipinowe/antyfosfolipidowe mogą się wiązać z fosfolipidami płytek krwi, co prowadzi do ich destrukcji. Inne przyczyny to małopłytkowości polekowe, związane z zakażeniami, rozwijające się w przebiegu ZPM, uszkodzenia szpiku kostnego (małopłytkowość amegakariocytarna), mielodysplazji i przewlekłej choroby nerek (jako objaw MNH).

Nasilenie małopłytkowości w TRU bywa zmienne. Zwykle jest ona łagodna i nie wymaga specjalnego leczenia, rzadziej przybiera formę ciężką, nawrotową i oporną na leczenie. Małopłytkowość może być pierwszym objawem TRU i wyprzedzać rozwój pełnoobjawowej choroby nawet o 10 lat.

Autoimmunologiczne uszkodzenie szpiku kostnego jako przyczyna cytopenii w toczeniu rumieniowatym układowym

Wyniki wielu badań wskazują na rolę autoimmunologicznego uszkodzenia szpiku kostnego w patogenezie cytopenii u chorych na TRU. Różnorodne nieprawidłowości w rozmazie szpiku kostnego stwierdza się u większości chorych na TRU [15]. U chorych na TRU z objawami niedokrwistości aplastycznej wykazano hamujące działanie auto-przeciwciał obecnych w surowicy chorych na tworzenie się kolonii komórkowych w szpiku kostnym. Wykazano, że wybiórczo uszkodzają one komórki szpiku kostnego, posiadające na powierzchni antygen CD34 (niskozróżnicowane komórki progenitorowe) [16]. Badania Yamasaki i wsp. wskazują natomiast na autoreaktywne komórki T jako głównego sprawcę depresji szpiku w TRU. Komórki te są zdolne do bezpośredniego niszczenia komórek progenitorowych szpiku lub mogą indukować w nich proces apoptozy [17]. W zjawiskach tych mogą także uczestniczyć niektóre cytokiny prozapalne, takie jak TNF. U chorych na TRU wykazano ponadto dysfunkcję komórek macierzy szpiku kostnego, która pogarsza jakość mikrośrodowiska szpiku kostnego i obniża zdolność przeżycia komórek progenitorowych [18].

Diagnostyka chorych na toczeń rumieniowaty układu z objawami cytopenii

Badanie kliniczne, a zwłaszcza dobrze zebrany wywiad, mają istotne znaczenie w diagnostyce cytopenii związanych z TRU [12, 13]. Zebranie informacji o przyjmowanych przez chorego lekach pozwala wykluczyć lub potwierdzić rozpoznanie cytopenii polekowej, a wykryte w badaniu klinicznym objawy ostrego zakażenia odpowiednio ukierunkować dalszą diagnostykę laboratoryjną. Niepowodzenia połącznicze i/lub incydenty zakrzepicy u chorej na TRU z towarzyszącą małopłytkowością sugerują zespół antyfosfolipidowy jako wyjściową przyczynę zaburzeń.

Diagnostyka niedokrwistości u chorych na toczeń musi uwzględniać złożoną naturę problemu i różnorodność jej przyczyn. Często już najprostsze badania laboratoryjne pozwalają ukierunkować dalsze postępowanie diagnostyczne. Podstawowym badaniem jest oczywiście morfologia i rozmaz krwi obwodowej. Prawidłowa ocena morfologii krwi obwodowej wymaga wiedzy, która pozwala na interpretację wszystkich parametrów otrzymanego wyniku. W praktyce lekarze często zwracają uwagę jedynie na najbardziej podstawowe wyniki, takie jak liczba leukocytów, erytrocytów i płytek krwi, hematokryt oraz stężenie hemoglobiny. Pomijają przy tym bardzo przydatne dane, takie jak średnia objętość krwinki czerwonej (*mean corpuscular volume* – MCV) lub rozpiętość rozkładu objętości erytrocytów (*red blood cell distribution width* – RDW). W przypadku małopłytkowości zwykła ocena rozmazu pozwala na odróżnienie rzeczywistej małopłytkowości od tzw. małopłytkowości rzekomej, która wynika ze zlepiania się płytek w większe skupiska, co z kolei powoduje nieprawidłowe ich zliczanie przez automatyczne aparaty laboratoryjne. Retikulocytoza, podwyższona aktywność surowicza LDH i hiperbilirubinemia mogą wskazywać na hemolizę jako przyczynę niedokrwistości. Podwyższona MCV zwykle wskazuje na niedobory witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, może też być skutkiem terapii cytotoksycznej.

W praktyce bardzo ważne jest odróżnienie NCP i niedokrwistości z niedoboru żelaza. W obu przypadkach stężenie żelaza w osoczu jest z reguły zmniejszone, jednak stężenie transferyny jest małe u chorych z NCP (zwiększone w niedoborze żelaza), a stężenie ferrytyny prawidłowe lub zwiększone (małe w niedokrwistości niedoborowej). Oznaczenie stężenia osoczowego receptora transferyny z wyliczeniem indeksu receptor transferyny – ferrytyna pozwala na całkowicie jednoznaczne rozróżnienie obu typów niedokrwistości. Nagminnie spotykane wdrażanie terapii żelazem u chorych na NCP po stwierdzeniu małego stężenia żelaza w surowicy (dotyczy to nie tylko TRU, lecz także reumatoidalnego zapalenia stawów i innych zapalnych chorób reumatycznych) należy uznać za błąd sztuki lekarskiej.

W niektórych przypadkach dopiero badanie szpiku kostnego pozwala na jednoznaczne ustalenie przyczyny zaburzeń.

Leczenie cytopenii związanych z toczeniem rumieniowatym układowym

Glikokortykosteroidy są podstawowymi lekami stosowanymi w terapii łagodnych i umiarkowanych cytopenii w przebiegu TRU [12, 13]. W ciężkich cytopeniach wymagane są duże dawki doustne GKS (1 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizon, stopniowo obniżane) lub terapia pulsacyjna dużymi dawkami dożylnymi metyloprednizolonu. Glikokortykosteroidy można kojarzyć z azatiopryną lub cyklosporyną A [19, 20]. Cyklosporynę cechuje jednak wąskie „okno terapeutyczne”; skuteczna terapia wymaga zastosowania dawek rzędu 3–5 mg/kg m.c., jednak często nawet już przy niższych dawkach występują objawy niepożądane, takie jak nadciśnienie tętnicze i pogorszenie funkcji nerek.

W doraźnym leczeniu ciężkich małopłytkowości przydatne są immunoglobuliny podawane i.v. w dużych dawkach (2 g/kg m.c., zwykle podawane przez 5 kolejnych dni w dawce 400 mg/kg m.c.) [21, 22]. Skuteczne są wyłącznie immunoglobuliny pełnocząsteczkowe, a nie modyfikowane, zawierające tylko fragmenty Fab. Leczenie jest bezpieczne w ciąży, jednak musi być stosowane ostrożnie u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Innym godnym polecenia lekiem jest danazol, który jest skuteczny w leczeniu małopłytkowości, NAIH, zespołu Evansa i wybiórczej aplazji czerwonych krwinek [23]. Opisano 13 przypadków skutecznego leczenia danazolem cytopenii u chorych, u których nie uzyskano oczekiwanego efektu po splenektomii. Lek jest z reguły dobrze tolerowany; objawy niepożądane (najczęściej zaburzenia miesiączkowania, uszkodzenie wątroby i wirylizacja) występują u 5–7% chorych. Mykofenolan mofetylu jest skuteczny w leczeniu opornej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej [24].

Innym lekiem cytotoksycznym, stosowanym w leczeniu opornych cytopenii i niedokrwistości aplastycznej związanej z TRU, jest cyklofosfamid [25]. Lek podawany jest zwykle w formie comiesięcznej dożylniej terapii pulsacyjnej w dawce 0,75–1,0 g/m² p.c., do uzyskania łącznej dawki skumulowanej 4,0–5,0 g. Leczenie cyklofosfamidem jest dość dobrze tolerowane; najczęstsze objawy niepożądane to nudności i wymioty, którym można zapobiegać, podając blokery receptorów serotoninowych 5-HT₃. Stosując cyklofosfamid należy pamiętać o potencjalnych odległych działaniach niepożądanych leku (zaburzenia płodności, zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków); ryzyko ich wystąpienia koreluje z całkowitą skumulowaną dawką leku. Cyklofosfamid jest skuteczny w leczeniu ZPM (także w połączeniu z plazmaferezą), wybiórczej aplazji czerwonych krwinek, MNH i pancytopenii związanych z TRU.

Splenektomia bywa skuteczna w małopłytkowościach związanych z TRU, jednak w przypadku NAIH często obserwuje się nawroty choroby [12, 13]. W szczególnie opornych przypadkach cytopenii można rozważyć farmakologiczną immunoablację z następczym przeszczepem szpiku kostnego [26]. Inną opcję stanowią terapie skierowane przeciw komórkom B (rytuksymab, belimumab). Agonista receptora trombopoetyny eltrombopag, podobnie jak analog trombopoetyny romiplostim są skuteczne w leczeniu małopłytkowości o podłożu autoimmunologicznym [27, 28], jednak ich stosowanie w małopłytkowościach związanych z TRU ogranicza wysoka cena i formalne restrykcje, zawężające wskazania do stosowania tych leków.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.

Piśmiennictwo

- Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology* 2003; 42: 230-234.
- To CH, Mok CC, Tang SS, et al. Prognostically distinct clinical patterns of systemic lupus erythematosus identified by cluster analysis. *Lupus* 2009; 18: 1267-1275.
- Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 144-148.
- Schett G, Firbas U, Füreder W, et al. Decreased serum erythropoietin and its relation to anti-erythropoietin antibodies in anaemia of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2001; 40: 424-431.
- Hara A, Wada T, Kitajima S, et al. Combined pure red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus with anti-erythropoietin autoantibodies. *Am J Hematol* 2008; 83: 750-752.
- Fietta P, Delsante G, Quaini F. Hematologic manifestations of connective autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 140-154.
- Junca J, Cuxart A, Olive A, et al. Anti-intrinsic factor antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2: 111-114.
- Korbet SM, Corwin HL. Pernicious anemia associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1986; 13: 193-194.
- Hunt BJ, Tueger S, Pattison J, et al. Microangiopathic hemolytic anemia secondary to lupus nephritis: an important differential diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lupus* 2007; 16: 358-362.
- Durupt S, David G, Durieu I, et al. Myelofibrosis in systemic lupus erythematosus: a new case. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 98-100.
- Bass RD, Pullarkat V, Feinstein DI, et al. Pathology of autoimmune myelofibrosis. A report of three cases and a review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 211-216.
- Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2010; 49: 2243-2254.
- Levine AB, Erkan D. Clinical assessment and management of cytopenia in lupus patients. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 291-299.
- McDonald EJ, Butler A. Immune thrombocytopenia in adults: a single-centre retrospective review of patients presenting over 7 years. *N Z Med J* 2010; 123: 18-25.
- Pereira RM, Velloso ER, Menezes Y, et al. Bone marrow findings in systemic lupus erythematosus patients with peripheral cytopenias. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 219-222.
- Liu H, Ozaki K, Matsuzaki Y, et al. Suppression of haematopoiesis by IgG autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 480-485.
- Yamasaki K, Niho Y, Yanase T. Erythroid colony forming cells in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984; 11: 167-171.
- Papadaki HA, Boumpas DT, Gibson FM, et al. Increased apoptosis of bone marrow CD34(+) cells and impaired function of bone marrow stromal cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 2001; 115: 167-174.
- Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 152-153.
- Singh NP, Prakash A, Garg D, et al. Aplastic anemia complicating systemic lupus erythematosus: successful management with cyclosporine. *Rheumatol Int* 2004; 24: 40-42.
- Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29: 219-228.
- Roldan R, Roman J, Lopez D, et al. Treatment of hemolytic anemia and severe thrombocytopenia with high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulins in SLE. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 218-219.
- Letchumanan P, Thumboo J. Danazol in the treatment of systemic lupus erythematosus: a qualitative systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 298-306.
- Alba P, Karim MY, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune hemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 633-635.
- Gupta RK, Ezeonyeji AN, Thomas AS, et al. A case of pure red cell aplasia and immune thrombocytopenia complicating systemic lupus erythematosus: response to rituximab and cyclophosphamide. *Lupus* 2011; 20: 1547-1550.
- Song XN, Lv HY, Sun LX, et al. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: report of efficacy and safety at 7 years of follow-up in 17 patients. *Transplant Proc* 2011; 43: 1924-1927.
- Cela I, Miller IJ, Katz RS, et al. Successful treatment of megakaryocytic thrombocytopenia with eltrombopag in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8: 806-809.
- Gonzalez-Nieto JA, Martin-Suarez I, Quattrino S, et al. The efficacy of romiplostim in the treatment of severe thrombocytopenia associated to Evans syndrome refractory to rituximab. *Lupus* 2011; 20: 1321-1323.