

IMUNA TROMBOCITOPENIJA U DJECE

JELENA ROGANOVIĆ*

Primarna imuna trombocitopenija (ITP) je najčešći stečeni poremećaj krvarenja u djece. Optimalan pristup djetetu s ITP, koji uključuje dijagnostičke postupke, profilaksu, liječenje i praćenje, nije usaglašen. U radu je prikazana sadašnja nomenklatura, te nove spoznaje o patofiziologiji i terapijskim mogućnostima u djece s ITP.

Deskriptori: IMUNA TROMBOCITOPENIJA, PEDIJARIJA, TROMBOCITI

Kratice:

ITP - imuna trombocitopenija; IWG - International Working Group; ICIS - Intercontinental Cooperative ITP Study Group; GP - glikoproteini; Th - T pomoćničke stanice; Tregs - T regulatorne stanice; IL - interleukin; TNF- α - čimbenik nekroze tumoralfa; TLR - Toll-like receptor; BAFF - B-cell activating factor; MPR cjepivo - cjepivo protiv ospica, parotitisa i rubeole; ASH - American Society of Haematology.

Uvod

Imuna trombocitopenija (ITP) je jedna od najčešćih hematoloških pedijatrijskih bolesti, s godišnjom incidencijom od 1,9 do 6,4 slučajeva na 100 000 djece (1). ITP je stečeni, imunološki posredovani poremećaj, karakteriziran izoliranom trombocitopenijom (broj trombocita u perifernoj krvi $<100 \times 10^9/L$) (2). Dijagnostički i terapijski pristup djetetu s ITP je kontroverzan i zasniva se prvenstveno na dogovoru i mišljenju stručnjaka, a manje na rezultatima kliničkih ispitivanja. Ranije publicirane smjernice zahtijevaju dopune i ispravke, obzirom na nove spoznaje o patofiziologiji bolesti i na primjenu novih lijekova.

*Klinika za pedijatriju
Klinički bolnički centar Rijeka
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Jelena Roganović
Klinika za pedijatriju
Klinički bolnički centar Rijeka
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: jelena.roganovic1@ri.t-com.hr

Naziv i definicije

Za ovaj poremećaj i opće prihvaćenu skraćenicu ITP korišteni su različiti nazivi kao "imuna trombocitopenična purpura", "idiopatska trombocitopenična purpura" i od nedavno "imuna trombocitopenija". Sadašnji naziv "imuna trombocitopenija" predložila je 2009. godine Internacionalna radna grupa (International Working Group, IWG) eksperata na području adultne i pedijatrijske ITP (3). Novi naziv ističe imunološki posredovan patofiziološki proces ("imuna" više nego "idiopatska"). Izraz "purpura" se izostavlja budući da kožna i sluznična krvarenja u bolesnika s ITP mogu biti minimalna ili odsutna. IWG je predložila dvije forme bolesti: "primarnu ITP" koja označava odsustvo bilo kojeg jasnog pokretačkog i/ili podležućeg uzroka trombocitopenije, i "sekundarnu ITP" za sve ostale forme ITP. Iza naziva "sekundarna ITP" treba navesti u zagradi ime pridruženog poremećaja. Lijekovima inducirane forme ITP označavaju se kao sekundarne.

IWG je također definirala različite faze bolesti: 1. "novodijagnosticirana ITP" koja obuhvaća sve pedijatrijske i adultne bolesnike u vrijeme postavljanja dijagnoze, uključujući i forme sa spontanom oporavkom; 2. "perzistentna ITP" koja je novi naziv i odnosi se na bolesnike u kojih nije nastupila spontana remisija ili u kojih je nakon prekida terapije prisutna trombocitopenija, u razdoblju

od 3 do 12 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze; i 3. "kronična ITP" koja uključuje sve bolesnike s trombocitopenijom duljom od 12 mjeseci od inicijalne dijagnoze (3, 4).

Kronična ITP je prisutna u 20 do 30% djece i rjeđa je nego u odraslih (5). Naziv "akutna" ITP bi trebalo prestati koristiti, budući da se definira isključivo retrogradno. Izuzetno je važno da se jačina ITP procjenjuje prema prisutnosti krvarenja a ne prema stupnju trombocitopenije (6, 7). Kao klinički značajno krvarenje definira se krvarenje koje zahtjeva liječenje. Moguće je da se krvarenja u djece i odraslih razlikuju, obzirom na dob i druge čimbenike koji utječu na hemostazu. U Registru II Interkontinentalne Kooperativne ITP Grupe (Intercontinental Cooperative ITP Study Group, ICIS) samo 25 od 863 djece (2,9%) s novodijagnosticiranom ITP imalo je ozbiljno krvarenje u vrijeme dijagnoze, a svega troje od ukupno 505 djece s prisutnim brojem trombocita $<20 \times 10^9/L$ je imalo ozbiljno krvarenje u naredna 4 tjedna. Intrakranijalno krvarenje nije zabilježeno u nijednog djeteta (8).

Povijest ITP

Prvi opis ITP potječe iz 1735. godine od njemačkog liječnika i pjesnika Paula Gottlieba Werlhofa, po kojem se naziva Werlhofova bolest. Za trombocite se u vrijeme nije znalo. Godine 1916. mladi

poljski student medicine Paul Kaznelson opisao je uspješno liječenje bolesnice s ITP splenektomijom, koja je zatim bila terapija prve linije do pedesetih godina prošlog stoljeća. Tade je Wintrobe započeo liječenje ITP steroidima, koji se do danas koriste (9, 10). Harrington - Hollingsworthov pokus je 1950. godine ukazao na autoimunu prirodu bolesti. Da bi potvrdio svoju hipotezu, doktor Harrington je primio 500 ml krvi bolesnika s ITP. Nakon tri sata imao je konvulzije i značajan pad broja trombocita, s normalizacijom nalaza unutar pet dana. U iduće dvije godine pokus se ponavljao na volonterskom osoblju bolnice Barnes-Jewish u St. Louisu, Missouri, koji su svi imali tranzitornu trombocitopeniju (11). Godine 1981. Imbach i suradnici su otkrili učinkovitost imunoglobulina u djece s ITP. Nova era započeta je zadnjeg desetljeća s liječenjem kronične ITP agonistima trombo-poetinskih receptora (10).

Patofiziologija

Točan mehanizam nastanka nije poznat. ITP je organ-specifična autoimuna bolest u kojoj su antigeni trombocita i megakariocita ciljni antigeni autoimunog prepoznavanja i reakcije. Razlozi gubitka tolerancije na vlastite trombocite nisu u potpunosti jasni. Tradicionalno, bolest je karakterizirana imunoglobulin G (IgG) antitijelima na glikoproteine (GP) GPIIb/IIIa, GPIb/IX i rjeđe druge, kao GPIa/Ia, GPIV i GPV. IgG autoantitijela opsoniziraju trombocite i induciraju njihovu prijevremenu razgradnju Fc receptorima-posredovanom fagocitozom u makrofazima slezene (12). Autoantitijela se ne mogu otkriti u oko 25% bolesnika s ITP i jasno je da su i drugi patofiziološki mehanizmi uključeni u razgradnju trombocita (4). Jedan od njih je T stanična citotoksičnost s inhibicijom megakariocita u koštanoj srži i posljedičnim oslabljenim stvaranjem trombocita (13, 14). Dokazane su abnormalnosti T-stanica, uključujući defekte T pomoćničkih (Th)1 stanica i Th1 posredovana razgradnja trombocita. U djece s kroničnom ITP opisani su defekti T regulatornih stanica (Tregs) (15). Danas je poznato da u ITP, kao i u većini autoimunih bolesti, postoji neravnoteža između proinflammatory i antinflammatory mehanizama.

Najnovija ispitivanja su pokazala da je broj CD4+ Th17 stanica značajno povišen u aktivnoj bolesti (12). U plazmi bolesnika dokazane su povišene vrijednosti inteleukina (IL)17 i IL22 (12, 16). Opažena je uloga proinflammatory učinaka IL18 u aktivnoj ITP, a ispitivanja IL27 su dala oprečne rezultate (12). Genetska ispitivanja su identificirala polimorfizme CD72 gena i gena udruženih s IL10, čimbenikom nekroze tumoralfa (TNF- α) i citotoksičnim T-limfocitnim antigenom 4, što ukazuje da u bolesnika s ITP postoji više genetskih abnormalnosti koje mogu značajno utjecati na funkciju T-stanica (17-20). Brojna su ispitivanja dokazala i poremećaje B-stanica. Opažena je klonalna aktivacija B-stanica kao posljedica Th stanične proliferacije (4). Olsson i suradnici su opisali povećan broj B stanica u crvenoj pulpi slezene u bolesnika s ITP (21). In vitro studije su dokazale postojanje različitih izotipova antitrombocitnih antitijela - induktora fagocitoze i inhibitora aktivacije trombocita. Ispitivanja na miševima su pokazala da stimulacija Toll-like receptora (TLR)7 snizuje broj trombocita i da je udružena s povišenom razinom B-staničnog aktivirajućeg čimbenika (B-cell activating factor, BAFF) (12). Također je dokazana uloga oksidativnog stresa u kroničnoj pedijatrijskoj ITP i vjerojatnog molekularnog biljega (vanin-1) za razvoj kronične forme bolesti (22). Zaključno, trombocitopenija u ITP je rezultat različitih patofizioloških mehanizama, koji mogu objasniti i zašto bolesnici imaju različite forme bolesti i različit odgovor na terapiju. ITP nije jedinstvena bolest s jedinstvenom etiologijom nego sindrom s poremećenim brojnim imunološkim, hematopoetskim i regulatornim mehanizmima.

Klinička slika

U tipičnim slučajevima dijete ima nagli nastup krvarenja, koji često izaziva strah u roditelja i liječnika. U dvije trećine djece postoji podatak o prethodnoj bolesti, najčešće infekciji gornjeg respiratornog trakta, rjeđe specifičnoj virusnoj bolesti (rubeola, varicela, parotitis, infektivna mononukleozna) ili drugoj imunološkoj stimulaciji, na primjer ubodu insekta, alergijskoj reakciji ili cijepljenju,

nju, posebice cjepivu protiv ospica, parotitisa i rubeole (MPR cjepivo) (8, 23). Incidencija ITP udružene s MPR cjepivom je 0,87 do 4 (medijan 2.6) slučajeva na 100 000 doza cjepiva (24). Interval između prethodne infekcije i trombocitopenije varira od nekoliko dana do nekoliko tjedana, a najčešće je 2 tjedna. Drugo zapažanje koje govori u prilog okolišnog imunološkog pokretača pedijatrijske ITP je sezonsko javljanje; ITP u djece je češća zimi i u jesen, a rjeđa ljeti. Uz sezonsko, postoji i dobno javljanje. ITP je češća u djece mlade od 10 godina (23, 25). U seriji od 2031 djeteta s novodijagnosticiranom ITP, prosječna dob javljanja je bila 5,7 godina; 70% djece bilo je u dobi od 1 do 10 godina, 10% mlađe od 12 mjeseci i 20% između 10 do 16 godina. Oba spola su bila podjednako zastupljena. Druge studije su opisale veću zastupljenost dječaka u dobnoj skupini ispod 10 godina (8).

Opće stanje djeteta je u pravilu dobro. Slezena je palpabilna u 5 do 10% djece. Vrućica, opća slabost, bolovi u koštima ili zglobovima, klinički značajna limfadenopatija ili hepatosplenomegalija su atipične značajke (23). Krvarenja se javljaju kao petehije i subkutani hematomi, i nazivaju se suha hemoragija (engl. dry haemorrhage) ako nisu zahvaćene sluznice, ili vlažna hemoragija (engl. wet haemorrhage) koja uključuje krvarenje iz nosa i desni, hematuriju, menoragiju i gastrointestinalno krvarenje (10). Ozbiljno krvarenje, definirano kao krvarenje koje zahtjeva prijem u bolnicu i/ili transfuzije, javlja se u svega 3% djece (26). Intrakranijalno krvarenje kao najteža komplikacija je izuzetno rijetko, od 0,17% (3 od 1742 djece s novodijagnosticiranom ITP u ICIS studiji) do 0,9% (1693 djece u studiji Georga i suradnika) (10). Intrakranijalno krvarenje se javlja u 10 do 50% slučajeva unutar 4 tjedna od inicijalne dijagnoze, a češće je u djece s anamnezom o traumi glave, uporabi antitrombocitnih lijekova i/ili hematurijom (10, 27).

Za procjenu jačine i rizika krvarenja u pedijatrijskoj ITP predloženo je više sustava stupnjevanja i bodovanja, koji su zbirno prikazani u Tablici 1 (28-30). Razrada ovakvih sustava je otežana dinamičkim javljanjem krvarenja u bolesnika

Tablica 1.
Sustavi stupnjevanja i bodovanja u pedijatrijskoj ITP

Bolton-Maggs i Moon (28)	Buchanan i Adix (29)	Edslev i suradnici (30)
Asimptomatska Bez simptoma	Stupnjevanje jačine krvarenja u djece s ITP temelji se na anamnezi tijekom posljednja 24 sata i fizikalnom pregledu	Sustav bodovanja na osnovu 6 kliničkih značajki
Blaga/Mild Hematomi i petehije; povremeno blaga epistaksa; mali ili odsutan utjecaj na dnevne aktivnosti	Stupanj 0-5 ništa minor blaga umjerena teška po život opasna ili fatalna	Nagao početak (5) Dob <10 godina (3) Prethodna infekcija (2) Broj trombocita <5×10 ⁹ /l (1) Vlažna purpura (1) Muški spol (1)
Umjerena Više ozbiljnih kožnih krvarenja s nekoliko sluzničnih krvarenja; teža epistaksa i menoragija		
Teška Krvarenja (epistaksa, melna i/ili menoragija) koja zahtijevaju hospitalizaciju i/ili transfuziju; ozbiljan utjecaj na kvalitetu života	Kožno krvarenje (0-4) Epistaksa (0-4) Krvarenje u usnu šupljinu (0-4) Sveukupno krvarenje (0-5)	Velik broj bodova (10-14) identificira bolesnike s niskim rizikom

ITP, imuna trombocitopenija.

s ITP, različitim egzogenim i endogenim čimbenicima koji utječu na fenotip krvarenja, nesigurnošću inicijalne dijagnoze ITP i teškoćama u validiranju (10).

Prirodni tijek pedijatrijske ITP je dobro dokumentiran. Povoljan ishod s potpunim oporavkom unutar nekoliko tjedana ili mjeseci ima više od dvije trećine djece, neovisno o tome da li je primijenjena i koja terapija. U prospektivnoj studiji Kühnea i suradnika, kompletna remisija je zabilježena u 68%, 73% i 66% djece u grupi (navedenim redom) bez terapije, uz IVIG odnosno uz kortikosteroide (31).

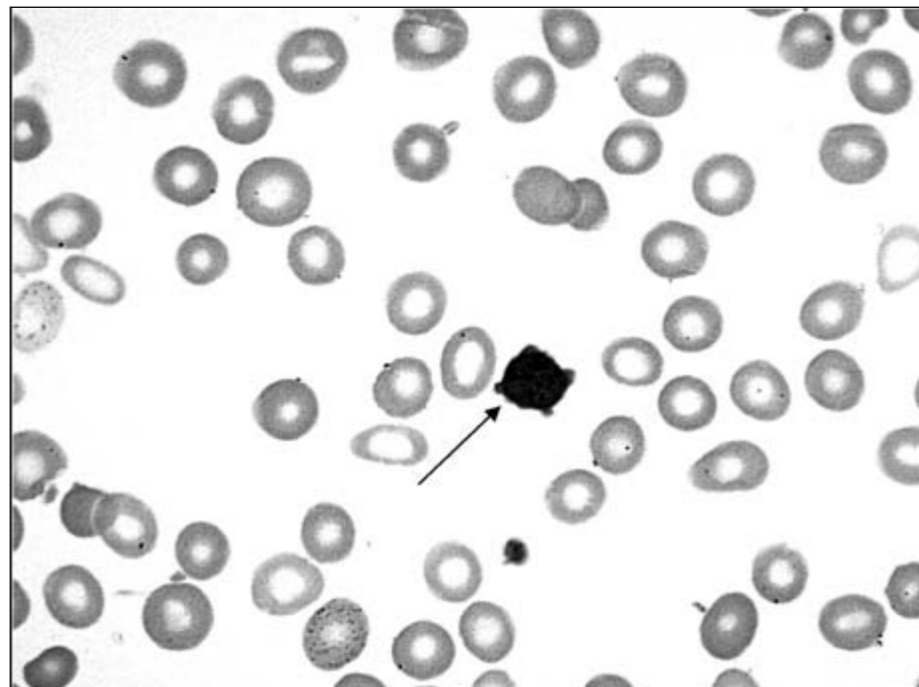
Ovi rezultati su u skladu s 76% remisijom George-a i suradnika u studiji koja je uključila 1597 djece. U nordijskoj studiji prediktori rane remisije bili su nagli početak bolesti, prethodna infekcija, muški spol, dob ispod 10 godina, vlažna purpura i broj trombocita <10×10⁹/L. Povoljan ishod je opisan i u djece s perzistentnom ITP, s remisijom u jedne trećine slučajeva u razdoblju od nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon inicijalne dijagnoze (6, 7).

Dijagnoza

Primarna ITP je karakterizirana prisutnim ili odsutnim krvarenjima u inače zdravog djeteta s izoliranom trombocitopenijom, definiranom brojem trombocita

u perifernoj krvi <100×10⁹/L (normalne vrijednosti 150-400×10⁹/L), uz ostalu normalnu krvnu sliku i uredan razmaz periferne krvi (2, 3). Iako se dijagnoza ITP postavlja isključivanjem, smjernice ograničavaju dijagnostički pristup na osobnu i obiteljsku anamnezu, fizikalni pregled djeteta i laboratorijske nalaze koji uključuju kompletnu krvnu sliku

i razmaz periferne krvi, te ukazuju na nedostatak specifičnog laboratorijskog dijagnostičkog testa (10). Dakle, ključni laboratorijski nalaz je izolirana i često izrazita trombocitopenija. U više od polovice slučajeva inicijalni broj trombocita je <20×10⁹/L, uz prisustvo velikih trombocita (megatrombociti) (Slika 1). Druge hematološke abnormalnosti su



Slika 1.
Megatrombocit (strelica) u razmazu periferne krvi djeteta s imunom trombocitopenijom (Ljubaznošću dr. Seili-Bekafigo)

Tablica 2.
Diferencijalna dijagnoza imune trombocitopenije i predložene pretrage

Stanje	Poremećaj	Predložene pretrage
Analitički razlozi	Pseudotrombocitopenija	Razmaz periferne krvi; drugi antikoagulansi, npr. heparin ili citrat
	Diseminirana intravaskularna koagulacija Hemolitičko uremički sindrom Trombotična trombocitopenična purpura Posttransfuzijska purpura Splenična sekvestracija Kassabach-Merritt sindrom Kardiovaskularne bolesti	Kompletna krvna slika, razmaz periferne krvi, testovi zgrušavanja
	Neonatalna aloimuna trombocitopenija	HPA genotipizacija; antitrombocitna antitijela u majke
Stečena periferna destrukcija	Lijekovima inducirana trombocitopenija	Antitijela na lijekove
	Bolesti jetre	Testovi jetrene funkcije
	Infekcije	Serološke pretrage (HIV, HBV, HCV, CMV)
	Sistemska eritemski lupus	Antinuklearna antitijela, direktni antiglobulinski test
	Antifosfolipidna antitijela	Lupus antikoagulant, antikardiolipin
	Von Willebrandova bolest tip 2B	Von Willebrandov faktor, analiza multimeri, Faktor VIII
Stečena smanjena produkcija	Mijelodisplastični sindrom Infiltracija koštane srži Aplastična anemija	Punkcija koštane srži i biopsija kosti/Genetska ispitivanja
Nasljedna trombocitopenija	Trombastenija Glanzmann Bernard-Soulier sindrom Mediterranska trombocitopenija Sindrom sivih trombocita Paris-Trousseau trombocitopenija/Jacobsen sindrom Velokardiofacijalni sindrom, Digeorge sindrom Wiskott-Aldrich sindrom X-vezana trombocitopenija Kongenitalna amegakariocitemija TAR sindrom/Sindrom trombocitopenije s odsustvom radijusa MYH-9-udruženi poremećaji GATA1 mutacija	Obiteljska anamneza; kompletna krvna slika, razmaz periferne krvi (morfološka i veličina trombocita), protočna citometrija trombocita, punkcija koštane srži i biopsija kosti, genetska ispitivanja
	Fanconi anemija	Kompletna krvna slika, razmaz periferne krvi; kariotip/lomovi kromosoma; genetska ispitivanja
	Autoimuni limfoproliferativni sindrom	Kompletna krvna slika; Fas protein, Fas ligand

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, virus humane imunodeficijencije; HPA, trombocitni antigeni.

udružene s ITP samo ako ih je moguće objasniti, na primjer sekundarna anemija zbog krvarenja ili atipični limfociti u infektivnoj mononukleozi. Jedina iznimka je blaga eozinofilija, koja je relativno čest nalaz (6). Dodatne pretrage su indicirane ukoliko postoji sumnja na drugu dijagnozu. Prema najnovijim smjernicama Američkog hematološkog društva (American Society of Haematology), punkcija koštane srži nije potrebna u djece s tipičnom ITP niti u djece koja nemaju odgovor na terapiju imunoglobulinima (stupanj preporuke IB). Također nije po-

trebna u djece s tipičnom ITP prije započinjanja terapije kortikosteroidima ili prije splenektomije (stupanj preporuke 2C) (32). Ipak, indikaciju za punkciju koštane srži treba uvijek pažljivo sagledati, osobito kada se razmatra uvođenje steroidne terapije. Ukoliko postoji bilo koji znak ili simptom koji pobuđuje sumnju na drugu dijagnozu, punkcija koštane srži je indicirana. Volumen trombocita, retikulirani trombociti i koncentracija trombopoetina mogu biti od značaja i zaslužuju daljnja ispitivanja, iako nisu navedeni u sadašnjim smjernicama.

Diferencijalna dijagnoza

Budući da se dijagnoza ITP postavlja isključivanjem drugih uzroka, uvijek je praćena diferencijalno dijagnostičkim razmatranjima. Diferencijalna dijagnoza trombocitopenije u djece je vrlo široka (10). Na Tablici 2 prikazani su mogući uzroci trombocitopenije i predloženi testovi koji pomažu u diferencijalnoj dijagnozi.

Liječenje

Terapijski pristup djetetu s ITP je kontroverzan zbog nedostatka jasnih kliničkih rezultata. Mnoge smjernice koje su u uporabi više odražavaju mišljenja eksperata i dogovore, nego medicinu zasnovanu na dokazima. Ne daju odgovor na ključno kliničko pitanje kojem je djetetu potrebna farmakoterapija radi sprječavanja ozbiljnih krvarenja. Pristup je kompleksan i ovisi o dobi djeteta, njegovoj tjelesnoj aktivnosti, utjecaju na kvalitetu života, mogućim komorbiditetima, te psihičkim, socijalnim i ekonomskim čimbenicima. Prevencija i liječenje krvarenja se klasificiraju kao terapija prve i druge linije, te izostanak odgovora na terapiju (10). Pri tom treba imati na umu da je ITP autoimuna bolest s epizodnim kliničkim i laboratorijskim karakteristikama i varijacijama u terapijskim odgovorima. Ne postoji međunarodni konsenzus koju terapijsku opciju primijeniti u određenoj kliničkoj situaciji.

Opservacija. Činjenica da je ITP u većine djece prolazni benigni poremećaj i da lijekovi imaju neželjene učinke, temelj je tzv. "gledaj i čekaj" (engl. "watch and wait") strategije. Nove ASH smjernice za djecu bez krvarenja ili s blagim krvarenjem (kožnim manifestacijama), preporučaju samo opservaciju, neovisno o broju trombocita (stupanj preporuke IB) (32). Ovakva strategija preporučena je i u britanskim smjernicama od 2003. godine (British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force.) (33).

Kortikosteroidi. Mehanizam djelovanja kortikosteroida u ITP je višestruk: inhibicija fagocitoze, inhibicija stvaranja autoantitijela, povećano stvaranje trombocita i povećana stabilnost vaskularnog endotela (23). Sheme davanja su vrlo različite. Najčešće se primjenjuje prednizon u dnevnoj dozi od 2 mg/kg kroz dva tjedna s postepenim smanjivanjem doze tijekom trećeg tjedna. Zadnjih godina više se preporuča kratko davanje prednizona, u dozi od 4 mg/kg/da kroz 4 dana, s naglim ukidanjem (10). Rijetko se primjenjuju pulsne doze metilprednizolona intravenski (30 mg/kg/dan, maksimalna dnevna doza 1 g) kroz tri dana (6, 34). Zapaženo je da više doze steroida ima-

ju brži i veći porast broja trombocita, ali bez dokazane kliničke koristi. Oralni deksametazon u djece nije terapija prve linije, zbog većih i češćih nuspojava od prednizona. Općenito, za razliku od opservacije, kortikosteroidi imaju niz neželjenih učinaka, pa su rezervirani za bolesnike s krvarenjima (10).

Imunoglobulini. Mehanizam djelovanja imunoglobulina je kompleksan i nedovoljno poznat. Uz najvažniji, blokadu Fc receptora na stanicama monocitno-makrofagnog sustava, imunoglobulini sinergistički moduliraju poremećeni imunološki odgovor djelovanjem na B stanice, T stanice, komplement, apoptozu, dendritičke stanice i druge komponente (35, 36). U djece s novodijagnosticiranom ITP imunoglobulini se primjenjuju u jednoj intravenskoj dozi od 0,8 g/kg. Ostale sheme s davanjem većih doza, 1-2 g/kg/dan kroz 1 ili 2 dana, ili 400 mg/kg/dan kroz 5 dana, u djece nisu učinkovitije, za razliku od odraslih. Dvije randomizirane studije su pokazale da je porast broja trombocita brži nakon primjene imunoglobulina nego nakon oralnog prednizona, ali nisu dokazale kliničku potrebu za bržim odgovorom. Nuspojave uključuju povišenu temperaturu, mučninu, povraćanje i rijetko aseptični meningitis (2, 10).

Anti-D. Anti-D je plazma-derivirani imunoglobulin dobiven od donora s visokim titrom anti-Rh(D) antitijela. Intravenski anti-D može biti učinkovit u Rh-pozitivnih nesplenektomiranih bolesnika. Mehanizam djelovanja zasniva se na blokadi monocitno-makrofagnog sustava antitijelima obloženim eritrocitima. Preporučena doza je 50-75 µg/kg jednokratno. Najvažnija ozbiljna neželjena reakcija je intravaskularna hemoliza (6, 10). Anti-D nije odobren u Europi za ovu namjenu.

Agonisti trombopoetinskih receptora. Otkriće da osim razgradnje trombocita u bolesnika s ITP postoji i njihovo nedovoljno stvaranje zbog prisutnosti autoantitijela na megakariocite, potaknulo je razvoj rekombinantnih trombopoetinskih čimbenika rasta. Iako učinkoviti, rekombinantni trombopoetini su napušteni zbog razvoja neutralizirajućih antitijela i njihove unakrsne reakcije s

endogenim trombopoetinom (37). Nasuprot tome, agonisti trombopoetinskih receptora, kao romiplostin i eltrombopag, nisu udruženi s razvojem antitijela, a izazivaju odličan porast broja trombocita unutar 3 do 8 dana. Potencijalni rizici su trombocitopenija niža od inicijalnih vrijednosti koja se javlja po prestanku uzimanja u 7 do 8% bolesnika, tromboembolije i povećana količina retikulina u koštanoj srži s fibrozom. Romiplostin se daje subkutano jednom tjedno, a eltrombopag oralno jednom dnevno (38). U Europi su odobreni za liječenje bolesnika s teškom refraktornom ITP nakon splenektomije ili u onih s teškom refraktornom formom bolesti u kojih je splenektomija kontraindicirana (10). U djece se primjena agonista trombopoetinskih receptora još ocjenjuje (32, 39). Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje pokazalo je učinkovitost romiplostina (40). Ipak, potrebne su veće studije, ne samo učinkovitosti ovih lijekova, nego i neželjenih reakcija i utjecaja na kvalitetu života. U manje djece s teškom kroničnom ITP agonisti trombopoetinskih receptora mogli bi odgoditi ili eliminirati potrebu za splenektomijom.

Rituksimab. Rituksimab je kimerično monoklonalno anti-CD20 antitijelo koje uništavanjem CD20+ B limfocita inhibira stvaranje antitrombocitnih autoantitijela. Rituksimab smanjuje broj cirkulirajućih CD20+ stanica različitim mehanizmima: citotoksičnošću posredovanom komplementom, citotoksičnošću ovisnom o protutijelima te indukcijom apoptoze. Također djeluje na T limfocite uključujući Tregs (41). Učinkovit je u oko 60% odraslih bolesnika s kroničnom ITP (10). Iako su u pedijatrijskoj populaciji odgovori zabilježeni na malim serijama bolesnika, rituksimab može biti terapijska opcija u djece refraktorne na standardno liječenje (42). Standardna shema primjene su 4 doze od 375 mg/m² u tjednim intervalima. Nedavno ispitivanja u djece je pokazalo da je odgovor na kortikosteroide dobar prediktor odgovora na rituksimab (43). Najteža nuspojava, progresivna multifokalna encefalopatija, opisana je u HIV-negativnih bolesnika koji su većinom imali limfoproliferativnu bolest (44).

Splenektomija. Obzirom na sponatane remisije koje se zapažaju u kroničnoj formi pedijatrijske ITP i na rizik postsplenektomičnih teških infekcija (do 3% djece), splenektomija je u djece rijetko indicirana (45). Revidirane ASH smjernice preporučuju splenektomiju za djecu i adolescente s kroničnom ili perzistentnom ITP koja imaju značajna ili perzistentna krvarenja, te izostanak odgovora ili nepodnošenje druge terapije kao kortikosteroida, IVIG i anti-D, i/ili imaju potrebu za boljom kvalitetom života (stupanj preporuke IB) (32). Prednost ima laparoskopna tehnika. Mogući prediktori učinkovitosti splenektomije predmet su brojnih rasprava, a najčešće se koriste odgovori na različitu medikamentoznu terapiju i indijum-111 scintigrafija kao metoda obilježavanja mjesta razgradnje trombocita (46). Ukoliko se planira elektivna splenektomija, prije zahvata neophodna je vakcinacija protiv inkapsuliranih mikroorganizama (hemofilus influenza tip b, pneumokok i meningokok). Preporuke za revakcinaciju ovise o specifičnim smjernicama pojedinih zemalja. Budući da imunizacija ne osigurava potpunu zaštitu, potrebno je provoditi dnevnu profilaksu penicilinom (ili odgovarajućim antibiotikom u slučaju alergije na penicilin), najmanje jednu godinu nakon splenektomije.

Liječenje po život opasnih krvarenja. Djeca s ITP vrlo rijetko imaju krvarenja koja ih vitalno ugrožavaju. Ovakva stanja zahtijevaju, uz konvencionalne mjere intenzivnog liječenja, brz porast broja trombocita. Najčešći pristup je neodgovorna polivalentna terapija: intravenska primjena metilprednizolona u dozi 30 mg/kg (maksimalna doza 1 g) kroz 20 do 30 minuta, intravenski imunoglobulini u dozi 1 g/kg i transfuzije trombocita (6, 23). Trombocitne transfuzije se primjenjuju u različitoj dozi (najčešće 1 J/10 kg) i vremenskim intervalima, od svakih 30 minuta do svakih 8 sati, a učinak im je kratkotrajan (47, 48). Krvarenje opasno po život je jedina indikacija za transfuziju trombocita u djece s ITP. U refraktornim slučajevima dodatna terapijska mogućnost je rekombinantni aktivirani čimbenik VII (rFVIIa) (49). Iako je pokazao učinkovitost, dosadašnja iskustva s rFVIIa su ograničena, a oprez je potre-

ban zbog povećanog rizika za trombozu (50). Ako izostane odgovor na navedene mjere, razmatra se hitna splenektomija, imajući pritom na umu potrebu nadzora nad krvarenjem tijekom pripreme djeteta za zahvat, kao i rizike neplaniranog zahvata, neprovedene imunizacije i kirurškog krvarenja.

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa.
Author declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2009; 85 (3): 174-80.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115 (2): 168-86.
3. Rodeghiero F, Stasi R, 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): 2386-93.
4. Kühne T. Update on the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS) and on the Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP (PARC ITP). *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60 (1): 15-8.
5. Segal GB, Feig SA. Controversies in the diagnosis and management of childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53 (3): 318-24.
6. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am.* 2008; 55 (2): 393-420.
7. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010; 24 (1): 249-73.
8. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P et al; Intercontinental Childhood ITP Study Group Registry II Participants. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008; 112 (10): 4003-8.
9. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Last modified on 28 February 2013. Available at: http://en.wikipedia.org/wiki/Idiopathic_thrombocytopenic_purpura#History
10. Kühne T, Imbach P. Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: controversies and solutions. *Vox Sang.* 2013; 104 (1): 55-66.
11. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med.* 1951; 38 (1): 1-10.
12. Semple JW, Provan D. The immunopathogenesis of immune thrombocytopenia: T cells still take center-stage. *Curr Opin Hematol.* 2012; 19 (5): 357-62.
13. Olsson B, Andersson PO, Jernäs M et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med.* 2003; 9 (9): 1123-4.
14. Chow L, Aslam R, Speck ER et al. A murine model of severe immune thrombocytopenia is induced by antibody- and CD8+ T cell-mediated responses that are differentially sensitive to therapy. *Blood.* 2010; 115 (6): 1247-53.
15. Semple JW, Provan D, Garvey MB, Freedman J. Recent progress in understanding the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2010; 17 (6): 590-5.
16. Hu Y, Li H, Zhang L et al. Elevated profiles of Th22 cells and correlations with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia. *Hum Immunol.* 2012; 73 (6): 629-35.
17. Zhou H, Qi AP, Li HY et al. CD72 gene expression in immune thrombocytopenia. *Platelets.* 2012; 23 (8): 638-44.
18. Saitoh T, Kasamatsu T, Inoue M et al. Interleukin-10 gene polymorphism reflects the severity of chronic immune thrombocytopenia in Japanese patients. *Int J Lab Hematol.* 2011; 33 (5): 526-32.
19. Sarpatwari A, Bussell JB, Ahmed M et al. Single nucleotide polymorphism (SNP) analysis demonstrates a significant association of tumour necrosis factor-alpha (TNFA) with primary immune thrombocytopenia among Caucasian adults. *Hematology.* 2011; 16 (4): 243-8.
20. Li H, Ge J, Zhao H et al. Association of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with idiopathic thrombocytopenic purpura in a Chinese population. *Platelets.* 2011; 22 (1): 39-44.
21. Olsson B, Ridell B, Jernäs M, Wadenvik H. Increased number of B-cells in the red pulp of the spleen in ITP. *Ann Hematol.* 2012; 91 (2): 271-7.
22. Zhang B, Lo C, Shen L et al. The role of vanin-1 and oxidative stress-related pathways in distinguishing acute and chronic pediatric ITP. *Blood.* 2011; 117 (17): 4569-79.
23. Roganovic J. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Medica Academica.* 2009; 38 (1): 21-34.
24. Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. *J Pediatr.* 2010; 156 (4): 623-8.

25. Roganovic J, Letica-Crepulja M. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 15-year natural history study at the Children's Hospital Rijeka, Croatia. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47 (5): 662-4.
26. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P et al. Intercontinental Childhood ITP Study Group Registry II Participants. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008; 112 (10): 4003-8.
27. Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood*. 2009; 114 (23): 4777-83.
28. Bolton-Maggs PH, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet*. 1997; 350 (9078): 620-3.
29. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*. 2002; 141 (5): 683-8.
30. Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG; NOPHO ITP Working Group. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol*. 2007; 138 (4): 513-6.
31. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH et al; Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*. 2001; 358 (9299): 2122-5.
32. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117 (16): 4190-207.
33. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003; 120 (4): 574-96.
34. van Hoff J, Ritchey AK. Pulse methylprednisolone therapy for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*. 1988; 113 (3): 563-6.
35. Imbach P. Treatment of immune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin and insights for other diseases. A historical review. *Swiss Med Wkly*. 2012; May 31;142:w13593. doi: 10.4414/sm.w.2012.1359
36. Imbach P, Lazarus AH, Kühne T. Intravenous immunoglobulins induce potentially synergistic immunomodulations in autoimmune disorders. *Vox Sang*. 2010; 98 (2): 385-94.
37. Li J, Yang C, Xia Y et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*. 2001; 98 (12): 3241-8.
38. Stasi R, Bosworth J, Rhodes E et al. Thrombopoietic agents. *Blood Rev*. 2010; 24 (4-5): 179-90.
39. Bredlau AL, Semple JW, Segel GB. Management of immune thrombocytopenic purpura in children: potential role of novel agents. *Paediatr Drugs*. 2011; 13 (4): 213-23.
40. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 118 (1): 28-36.
41. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood*. 2008; 112 (4): 1147-50.
42. Neunert CE, Bright BC, Buchanan GR. Severe chronic refractory immune thrombocytopenic purpura during childhood: a survey of physician management. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51 (4): 513-6.
43. Grace RF, Bennett CM, Ritchey AK et al. Response to steroids predicts response to rituximab in pediatric chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58 (2): 221-5.
44. Carson KR, Evens AM, Richey EA et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009; 113 (20): 4834-40.
45. Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR, et al; Intercontinental Childhood ITP Study Group. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49 (6): 829-34.
46. Roca M, Muñoz-Diaz E, Mora J et al. The scintigraphic index spleen/liver at 30 minutes predicts the success of splenectomy in persistent and chronic primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2011; 86 (11): 909-13.
47. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2008; 10 0 (5): 762-5.
48. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol*. 2008; 83 (2): 122-5.
49. Salama A, Rieke M, Kiesewetter H, von Depka M. Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: a review of the literature. *Ann Hematol*. 2009; 88 (1): 11-5.
50. Witmer CM, Huang YS, Lynch K, Raffini LJ, Shah SS. Off-label recombinant factor VIIa use and thrombosis in children: a multi-center cohort study. *J Pediatr*. 2011; 158 (5): 820-5.

Summary

IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN CHILDREN

J. Roganović

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is the most common bleeding disorder of childhood. The optimal management including diagnostic procedures, prophylaxis, treatment and follow-up of a child with ITP is a matter of debate. This paper presents the current nomenclature, as well as new insights in pathophysiology and management options in childhood ITP.

Descriptors: IMMUNE THROMBOCYTOPENIA, PEDIATRICS, PLATELETS

Primljeno/Received: 1. 3. 2013.

Prihvaćeno/Accepted: 29. 3. 2013.