

*ANNA DUSZA, MICHAŁ MATYSIAK

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci

Primary immune thrombocytopenia in children

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak

Summary

In this article we present current investigation on primary immune thrombocytopenia in children. There are described pathomorphology, clinical symptoms, diagnosis and treatment. We also present current data from literature about genetic tests and latest data on treating options in children.

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is one of the most frequent hematological disorders in pediatric population. Although the majority of children have a self-limited and short duration of the disease. However, approximately 20-30% of those patients can develop chronic ITP, which can cause significant complications and higher mortality and reduced quality of life. Especially regarding to long-term immunosuppression or surgical interventions, such like splenectomy and restrictions on daily activities to avoid trauma. Over the past decades a lot of informations has been reported about pathogenic features of ITP. Nowadays, we know that it is not only caused by increased platelet destruction and decreased platelet production, but also complex, multifactorial immune dysregulation, like loss of immune tolerance and generation of platelet autoantibodies. In this article we present current investigation on ITP including clinical symptoms, diagnosis, pathomorphology and latests options on treatment in children. We also present current data about genetic biomarker, such as Vanin-1 (VNN-1) which has been suggested as one of predictors of chronic disease and potentially can offer early prognosis estimation.

Keywords

ITP, pathomechanism, diagnosis, pharmacotherapy

DEFINICJA

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. *primary immune thrombocytopenia* – ITP) to choroba, w której dochodzi do izolowanego obniżenia liczby płytek (poniżej 100 000/mm³) we krwi obwodowej, przy braku innych czynników lub zaburzeń mogących powodować trombocytopenię (1).

Jeszcze do niedawna ITP nazywana była „idiopatyczną plamicą małopłytkową”, jednak z uwagi na coraz lepiej poznane immunologiczne tło tej choroby Międzynarodowa Grupa Ekspertów (International Working Group – IWG) w 2009 roku

zdecydowała o zmianie nomenklatury odnośnie definicji schorzenia, kryteriów klinicznych oraz odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Obecnie głównym kryterium podziału choroby jest czas jej trwania. Na tej podstawie wyróżnia się:

- postać nowo rozpoznaną – do 3 miesięcy trwania choroby (ang. *newly diagnosed ITP* – ndITP),
- postać przetrwałą – od 3 do 12 miesięcy trwania choroby (ang. *persistent ITP* – piTP),
- postać przewlekłą – powyżej 12 miesięcy trwania choroby (ang. *chronic ITP* – ciTP).

W większości przypadków choroba przebiega łagodnie i ustępuje samoistnie, najczęściej pomiędzy 2. a 8. tygodniem czasu trwania choroby (2).

Pomimo częstego występowania, choroba wciąż nastęrcza problemów terapeutycznych. U około 20-30% pacjentów przechodzi ona w postać przewlekłą (cITP), czyli trwa powyżej roku (3).

Prawdopodobieństwo cITP zwiększa się wraz z wiekiem dziecka w chwili postawienia rozpoznania (4).

U pacjentów powyżej 10. roku życia ryzyko postaci przewlekłej wynosi już 47% (5). Zasadniczą trudnością diagnostyczno-terapeutyczną u pacjentów z ITP jest brak możliwości przewidzenia przebiegu choroby u danego dziecka. To z kolei prowadzi często do obniżenia się jakości życia (ang. *quality of life* – QoL) u małego pacjenta i jego rodziny, eskalacji strachu i lęku przed nawrotem choroby (6, 7). Niejednokrotnie wiąże się to też z ograniczeniem codziennej aktywności dziecka w celu uniknięcia potencjalnych urazów.

EPIDEMIOLOGIA

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest najczęstszą skazą płytkową u dzieci. Występuje ona z częstością 1,9-6,4 przypadku na 100 000 dzieci rocznie (8). U dzieci w okresie największej zapadalności na ITP, tj. między 2. a 6. rokiem życia, nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania choroby pomiędzy płciami (9). Sytuacja zmienia się dopiero w grupie dorastających dziewcząt, gdzie częstość małopłytkowości przechodzącej w postać przewlekłą jest większa.

W pierwotnej małopłytkowości immunologicznej obserwowana jest sezonowość zachorowań. Szczyt przypada na okres jesienno-zimowy, natomiast stosunkowo najmniej nowych przypadków odnotowywanych jest w okresie letnim.

ETIOPATOGENEZA

Dotychczas nie udało się w pełni wyjaśnić wszystkich szlaków doprowadzających do powstania ITP. Najpewniej jej mechanizm jest wielokierunkowy i uzależniony od wielu czynników, w tym predyspozycji genetycznych (10).

Momentem początkowym u dzieci jest zwykle infekcja wirusowa lub szczepienie (zwłaszcza szczepionkami żywymi) (11).

W wyniku pobudzenia układu immunologicznego dochodzi do powstania przeciwciał przeciwplatek, głównie klasy IgG, skierowanych przeciwko glikoproteinom znajdującym się na powierzchni płytek (najczęściej glikoproteinom IIb/IIIa, rzadziej Ib/IX lub innym). Przeciwciała te opłaszczają z jednej strony płytki, łączą się z receptorem Fc gamma na makrofagach, doprowadzając do ich fagocytozy i tym samym do skrócenia czasu przeżycia płytek do 2 dni (12).

Jednocześnie dochodzi do zmniejszenia produkcji płytek, co jest związane z zahamowaniem trombopojezy w szpiku kostnym wskutek uszkodzenia megakariocytów przez przeciwciała przeciwplatekowe, jak również względny niedobór trombopoetyny (13).

W patogenezie ITP powstaje też szereg zaburzeń dotyczących prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego (14). Dotyczy to m.in. upośledzonej tolerancji limfocytów B, doprowadzając do patologicznego powstania przeciwciał przeciwplatek. Obserwowane są również zaburzenia w komórkach prezentujących antygen (15).

U chorych na ITP zmienia się też profil cytokinowy limfocytów T CD 4+, z przewagą Th0/Th1 przy zmniejszeniu limfocytów Th2 i limfocytów T regulatorowych.

Ostatnio w piśmiennictwie pojawiły się doniesienia przedstawiające rolę nadekspresji genu VNN-1 (Vanin-1) w mechanizmie przewlekłej postaci małopłytkowości (16).

Gen ten opisywany jest jako czujnik procesów oksydoredukcyjnych, a jego nadekspresja wiąże się z niekontrolowanym wzrostem aktywności wolnych rodników. Wzrost stresu tlenowego doprowadza na poziomie molekularnym do destrukcji błon komórkowych i tym samym wiąże się z tworzeniem tzw. neoepitopów, co z kolei stymuluje reakcję immunologiczną skierowaną przeciwko własnemu płytkom krwi (ryc. 1).

W dalszym ciągu trwają jednak badania określające przydatność oznaczenia tego genu u każdego pacjenta z nowo rozpoznaną pierwotną immunologiczną małopłytkowością. W chwili obecnej nie jest to postępowanie wystandaryzowane.

OBRAZ KLINICZNY PACJENTA Z ITP

Najczęstszym objawem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest skaza krwotoczna, która występuje pod postacią wylewów podskórnych oraz wybroczyn na skórze i śluzówkach całego ciała. Mogą również wystąpić krwawienia z nosa, dziąseł, dróg rodnych i układu moczowego. Ryzyko to wzrasta znacznie przy liczbie płytek $< 10 \times 10^9/l$ (tzw. minimum hemostatyczne), jednak krwawienia w wyniku urazu mogą wystąpić nawet przy większej liczbie płytek (17).

Najbardziej groźne są krwawienia z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego, te ostatnie na szczęście występują stosunkowo rzadko, bo z częstością 0,1-0,5% (18-21).

Nasilenie powikłań krwotocznych może też się zwiększyć z takimi czynnikami ryzyka, jak: wiek chorego, współistniejące zakażenie, niewydolność nerek czy przyjmowane przez pacjenta leki mogące powodować uszkodzenie śluzówki żołądka lub upośledzające hemostazę. W badaniu fizykalnym pacjenci z ITP nie powinni prezentować innych odchyśleń od normy poza skazą skórno-śluzówkową. Szczególną czujność diagnostyczną powinny wzbudzić takie niepokojące objawy, jak: uogólniona limfadenopatia, powiększenie wątroby i/lub śledziony, jak również zgłaszane przez pacjenta bóle kostne, poty nocne czy utrata masy ciała.

W takich przypadkach zawsze powinno się wykluczyć choroby limfoproliferacyjne lub też inne schorzenia mogące przebiegać razem z małopłytkowością, np. HIV czy toczeń rumieniowaty układowy (SLE) (22).

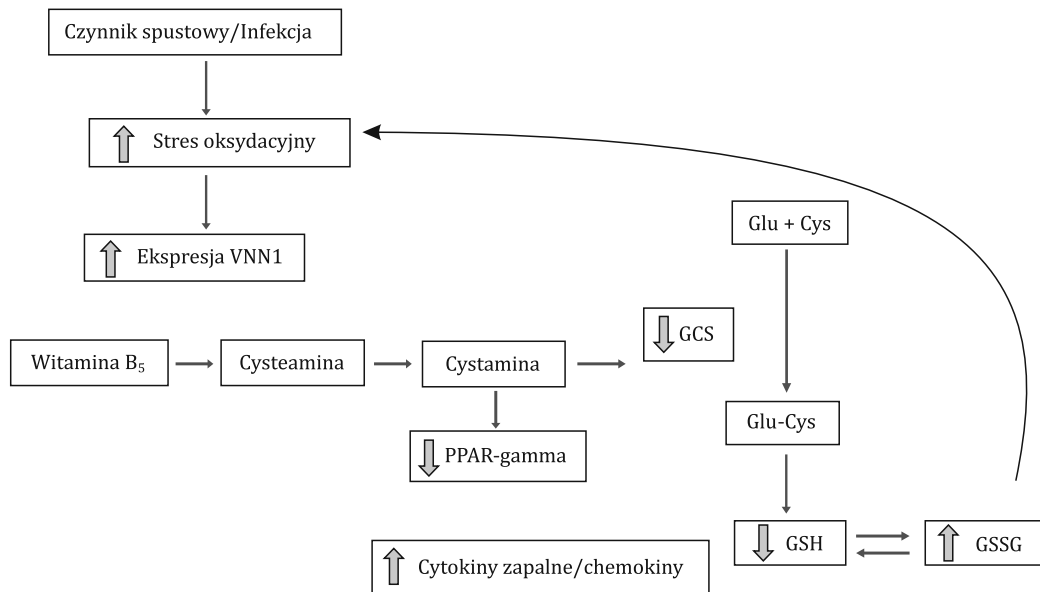
BADANIA DIAGNOSTYCZNE

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej stawiane jest na zasadzie wykluczenia innych stanów lub chorób (tab. 1).

Kluczowym do postawienia właściwego rozpoznania jest dobrze zebrany wywiad rodzinny i chorobowy.

Obecność małopłytkowości w rodzinie może nasunąć dziedziczne tło choroby i występowanie takich zespołów, jak zespół Wiskotta-Aldricha, choroba von Willebranda typ 2b czy zespół szarych płytek.

W trakcie zbierania wywiadu należy też zwrócić szczególną uwagę na przyjmowane leki, m.in.: niesterydowe leki



Ryc. 1. Miejsce VNN1 w szlakach sygnałowych komórek krwi obwodowej w warunkach stresu oksydacyjnego według Berruyer i wsp. (51, 52)

Glu – kwas glutaminowy; Cys – cysteina; GCS – enzym glutamylsyntetaza; GSH – zredukowana forma glutationu; GSSG – utlenowana postać glutationu

Tab. 1. Podział małopłytkowości zależny od mechanizmu choroby i jej przyczyny

Małopłytkowości pierwotne	
Nabyte	Wrodzone
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	Zespół szarych płytek
Małopłytkowość dziecka matki z ITP	Zespół Wiskotta-Aldricha
Alloimmunologiczna małopłytkowość noworodków	CAMT
Małopłytkowości wtórne	
1. Zaburzenia produkcji:	
– zahamowanie czynności szpiku, np. aplazja szpiku, leki, infekcje (PVB19)	
– niedobór trombopoetyny	
– wyparcie linii trombopoetycznej przez nacieki nieprawidłowych komórek nowotworowych, np. białaczka	
– nieefektywna trombopoieza, np. niedobór witaminy B ₁₂ lub kwasu foliowego	
2. Zwiększone niszczenie w mechanizmie immunologicznym, np. SLE, ALPS, choroba Hashimoto, sarkoidoza, miastenia, infekcje	
3. Zwiększone zużycie w mechanizmie nieimmunologicznym, np. DIC, siniczne wady serca, naczylniki, TTP, choroba von Willebranda podtyp 2 B	
4. Nieprawidłowa dystrybucja płytek, np. choroba Gauchera, nadciśnienie wrotne	

przeciwzapalne, aspiryna, heparyna, cytostatyki, które mogą również przyczyniać się do powstania małopłytkowości.

Podstawowym badaniem laboratoryjnym wykonywanym u pacjentów z małopłytkowością jest morfologia krwi z oceną liczby retikulocytów oraz rozmazem krwi obwodowej.

W morfologii krwi stężenie hemoglobiny i liczba krwinek białych powinny znajdować się w normie. Wyjątkiem może być niedokrwistość spowodowana utratą krwi, ale powinna ona być proporcjonalna do ilości i czasu krwawienia. W takim przypadku przydatna jest ilość retikulocytów, która różnicuje zaburzenia związane z upośledzoną erytropoezą a hemolizą krwinek.

Pomocnym parametrem w diagnostyce różnicowej u pacjentów z małopłytkowością jest ocena morfologii samej płyt-

ki krwi, a przede wszystkim jej objętości MPV (ang. *medium platelet volume*). Poszczególne typy genetycznie uwarunkowanych małopłytkowości charakteryzują się bowiem niskim, prawidłowym lub podwyższonym MPV (tab. 2) (12).

W przypadku znacznej rozbieżności pomiędzy skąpych objawami skazy krwotocznej u pacjenta a głęboką małopłytkowością w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić tzw. małopłytkowość rzekomą.

W takim przypadku małopłytkowość jest spowodowana obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko buforowi krwi – wersenianowi sodu (EDTA), stosowanego standardowo w procedurze oznaczania morfologii krwi. W konsekwencji dochodzi do agregacji płytek *in vitro* i tym samym

Tab. 2. Dziedziczne małopłytkowości przebiegające z dysfunkcją płytek (53-55)

Zaburzenie	Dziedziczenie	Objawy towarzyszące	Wielkość płytek (MPV)
Z. Bernard-Soulier	AR	Zwiększona agregacja z rioscetyną	Duże
Ch. von Willebranda typ 2 B	AD	Zwiększona agregacja z rioscetyną	Duże
Rzekoma ch. von Willebranda	AD	Zwiększona agregacja z rioscetyną	Duże
Z. Montreal	AD	Agregacja spontaniczna	Duże
Z. szarych płytek	AR	Defekt ziarnistości alfa	Duże
Z. Paris-Trousseau	AD	Olbrzymie ziarnistości alfa	Duże
Z. Wiskotta-Aldricha	Z chrom X	Zmniejszona gęstość ziarnistości	Małe
Z. Chediak-Higashiego	AD	Zmniejszona agregacja z adrenaliną	Prawidłowe
Z. Quebec	AD	Zmniejszona agregacja z adrenaliną	Prawidłowe

do fałszywie niskiej ilości płytek. Należy wówczas wykonać morfologię krwi na inny koagulant, np. cytrynian sodu lub heparynę (23).

Głównym badaniem w procesie diagnostyki pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest rozmaz krwi obwodowej, który powinien być oceniany przez doświadczonego diagnostę hematologa lub patologa. W badaniu tym można wykluczyć wiele nieprawidłowości mogących mylnie nasunąć rozpoznanie ITP. W obrębie krwinek czerwonych obecność np. schistocytów może być związana z zakrzepową plamicą małopłytkową lub zespołem hemolityczno-mocznicowym. Limfocyty atypowe z kolei mogą świadczyć o mononukleozie, komórki blastyczne towarzyszą ostrym białaczkom, przewlekłej białaczce szpikowej czy transformacji białaczkowej nowotworów mieloproliferacyjnych (24).

Badanie szpiku kostnego nie jest konieczne u wszystkich dzieci z nowo rozpoznaną ITP. Jest ono jednak niezbędne u pacjentów, u których stwierdzono odchylenia w badaniach sugerujące możliwość wystąpienia innej choroby, a w szczególności u pacjentów z objawami ogólnymi, takimi jak: bóle kostne, spadek masy ciała, hepatosplenomegalia czy uogólniona limfadenopatia (25).

Ocena szpiku powinna być rozważona u pacjentów słabo lub niereagujących na leczenie pierwszego rzutu (26).

W poszczególnych przypadkach ITP, w postaciach przetrwałych lub przewlekłych, można poszerzyć diagnostykę o czynniki wirusologiczne, takie jak: wirus HIV, HCV, CMV. U dzieci, które z kolei zgłaszają dolegliwości dyspeptyczne oraz bóle w nadbrzuszu, można wykonać diagnostykę w kierunku zakażenia *Helicobacter pylori* (27).

W tym celu polecany jest mocznikowy test oddechowy lub badanie na obecność antygenu w kale, natomiast nie zaleca się wykonywania testów immunologicznych (28).

Zawsze pierwszorazowo warto oznaczyć grupę krwi u dziecka z uwagi na potencjalne ryzyko krwawienia i konieczność przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych w masywnych krwotokach oraz jeśli planuje się leczenie przeciwciałami anti-D (29).

Przed podaniem leczenia za pomocą dożylnych preparatów immunoglobulin wskazane jest oznaczenie stężenia

immunoglobuliny IgA, IgG, IgM z uwagi na możliwość ujawnienia m.in. zmiennego zespołu niedoboru odporności lub izolowanego niedoboru IgA (20).

Nie zaleca się rutynowego oznaczania przeciwciał przeciw płytkowych skierowanych przeciwko swoistym glikoproteinom płytek, gdyż ich brak nie wyklucza rozpoznania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a obecne są one jedynie u około 40% chorych z ITP (30, 31).

Wykonywanie przeciwciał antyfosfolipidowych czy też przeciwciał przeciwjądrowych jest uzasadnione jedynie u pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zespołu antyfosfolipidowego lub tocznia rumieniowatego układowego.

Wykaz proponowanych badań u chorych z ITP przedstawiono w tabeli 3.

LECZENIE ITP

Podstawowym celem terapeutycznym u pacjentów z ITP jest zapewnienie bezpiecznej liczby płytek w kontekście ciężkości krwawienia, przebiegu choroby, wieku i aktywności pacjenta (32).

Podjęcie leczenia powinno mieć zawsze miejsce u dzieci z objawami ciężkiego lub umiarkowanego krwawienia lub też u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia krwawienia (5, 33).

W większości przypadków przebieg ITP ma charakter łagodny i może być przyjęta strategia „patrz i czekaj” (tab. 4). Zawsze jednak decyzja ta musi być podjęta indywidualnie przez hematologa, rodziców i ewentualnie pacjenta, uwzględniając ryzyko ciężkiego krwawienia, ale również ryzyko toksyczności leków i pogorszenia jakości życia na skutek częstych hospitalizacji.

W leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów pediatrycznych z ITP stosuje się: kortykosteroidy, dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIg) oraz immunoglobulinę anti-D w krajach, gdzie jest ona dostępna (tab. 5).

W przypadku glikokortykosteroidów terapię można zacząć od prednizonu w dawce 1-2 mg/kg mc, który powinien być stosowany tak krótko, jak to możliwe (zwykle przez 2-3 tygodnie w pełnej dawce i stopniowo odstawiany przez kolejne 2 tygodnie).

Tab. 3. Rekomendowane badania w ITP (26)

Początkowe badania	
Pełna morfologia krwi z rozmazem ręcznym, retikulocyty	Wykluczenie zaburzeń w innych liniach komórkowych, białaczki, aplazji, mielodysplazji, hemolizy, anemii, ocena wielkości płytek, wtrętów komórkowych
Grupa krwi, Rh, bezpośredni test antyglobulinowy/Coombsa	Możliwość leczenia immunoglobuliną anti-D, wykluczenie autoimmunizacyjnej choroby hemolitycznej
Ilościowy poziom immunoglobulin w surowicy (IgA, IgM, IgG)	Tylko w przypadku
Badania wymagane u dzieci bez poprawy po 3-6 miesiącach	
Badanie szpiku	Wymagane jeżeli ITP przetrwała i jest niepełna odpowiedź na leczenie
Identyfikacja możliwych infekcji	HIV/HCV/ <i>H. pylori</i> – przy podejrzeniu
ANA, C3, C4, przeciwciała anti/dsDNA	Przy podejrzeniu SLE
Przeciwciała kardiolipinowe, antykoagulant tocznia	Przy podejrzeniu APLA

Tab. 4. Stopień nasilenia skazy krwotocznej a postępowanie z chorym, zmienione według Buchanan i Adix, Bolton-Maggs i Moon (56, 57)

Krwawienie	Postępowanie
Niewielkie krwawienia, nieliczne wybroczyny (łącznie < 100) lub < 5 niewielkich sińców (< 3 cm średnicy), brak krwawienia skórno-śluzówkowego	Obserwacja
Łagodne krwawienia, wiele wybroczyn (łącznie > 100) i/lub > dużych sińców (> 3 cm średnicy), brak krwawienia śluzówkowego	Obserwacja lub leczenie wybranych dzieci
Umiarkowane krwawienie, jawne krwawienie śluzówkowe	Leczenie w celu osiągnięcia stopnia 1, 2 u wybranych dzieci
Krwawienie śluzówkowe lub podejrzenie krwawienia wewnętrznego	Leczenie

Tab. 5. Leczenie pierwszego rzutu u dzieci z ITP (29)

Sposób leczenia	Odsetek odpowiedzi	Czas do uzyskania odpowiedzi
Prednizon 1-2 mg/kg mc 2-3 tyg., 4 mg/kg mc przez 3-4 dni	< 75%	2-7 dni
IVIg 0,4 g/kg mc przez 5 dni, 1 g/kg mc przez 2 dni, 0,8-1,0 g/kg mc jednorazowo	> 80%	1-2 dni
IVIg anti-D 50-75 ug/kg mc jednorazowo	50-77%	> 50% w ciągu 24 h
Obserwacja bez leczenia	60-70%	Kilka dni do 6 miesięcy

W Polsce metyloprednizolon *i.v.* 30 mg/kg mc. Przez 3 dni następnie 20 mg/kg mc przez 2-4 dni

Opisywane są również skuteczne warianty stosowania prednizonu w zwiększonej dawce do 4 mg/kg mc przez okres 3-4 dni.

Z powodzeniem stosowana jest również w Polsce terapia z pulsów dożylnie podawanego metyloprednizolonu (30 mg/kg mc przez 3 dni, a następnie 20 mg/kg mc przez 4 dni) (25, 34).

Kolejnym preparatem wykorzystywanym często jako alternatywa dla glikokortykosteroidów, zwłaszcza u pacjentów najmłodszych, są immunoglobuliny. Ich skuteczność została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych (35, 36).

Odsetek odpowiedzi na leczenie za pomocą immunoglobulin jest porównywalny z odsetkiem odpowiedzi przy terapii kortykosteroidami, natomiast czas uzyskania wzrostu

liczby płytek w przypadku IVIG jest znacznie krótszy (wzrost następuje już po 24-48 godzinach od zastosowania leczenia) (37).

Najczęściej wykorzystuje się jeden z dwóch schematów leczenia: IVIG podaje się w dawce 0,4 g/kg mc przez 5 kolejnych dni bądź 0,8-1 g/kg mc przez 2 dni. Sumarycznie ilość powinna wynieść zawsze do 2 g/kg mc na kurację (25).

Zwiększoną ilość działań niepożądanych obserwuje się po podaniu wyższej dawki w krótszym czasie, zwykle są to bóle głowy, nudności i wymioty. Można im zapobiec, stosując premedykację np. w postaci paracetamolu oraz zwalniając prędkość wlewu z lekiem. Niezwykle rzadko obserwowane są ciężkie powikłania, takie jak niewydolność nerek czy zakrzepica (37).

Do leczenia drugiego rzutu kwalifikowani są pacjenci, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszej linii, czyli w praktyce chorzy z przetrwałą lub przewlekłą postacią choroby.

Szczególnie u tych pacjentów należy pamiętać o wykonaniu biopsji szpiku kostnego, jeżeli do tej pory nie była ona wykonana, celem wykluczenia choroby nowotworowej.

W leczeniu drugiego rzutu mogą być stosowane zarówno metody farmakologiczne, jak i te bardziej radykalne – chirurgiczne (37).

Do leków stosowanych w ramach drugiego rzutu ITP zalicza się: azatioprynę, cyklofosfamid, mykofenolan mofetil czy rytuksymab.

Ich zasadniczą wadą jest zwiększenie podatności organizmu na ciężkie infekcje, szczególnie po stosowaniu rytuksymabu (38).

Przy wprowadzaniu terapii lekami z tej grupy warto również pamiętać, że czas odpowiedzi na leczenie jest również dłuższy.

Od niedawna można z powodzeniem stosować u dzieci nową grupę leków – agonistów receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag) (39-41).

Leki te można stosować w terapii skojarzonej z lekami dotychczas dostępnymi dla pacjentów z małopłytkowością, np. sterydami (42, 43). U części chorych udaje się jednak uzyskać remisję przy monoterapii analogiem trombopoetyny, co pozwala znacząco ograniczyć ryzyko działań niepożądanych związanych z immunosupresją (40, 41).

Leki te zwiększają liczbę płytek poprzez stymulację ich wytwarzania w szpiku. Wiążą się one z receptorem trombopoetyny (TPO-R) i aktywują fosforylację kinazy JAK2 i STAT5, co

prowadzi do różnicowania się komórek hematopoetycznych do prekursorów megakariocytów odszczepiających płytki.

Do metod chirurgicznych stosowanych u pacjentów z ITP zaliczana jest splenektomia. Jest to jednak zabieg zarezerwowany dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię farmakologiczną lub jej nie tolerują. Splenektomii nie powinno się wykonywać przed upływem 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, jak również u dzieci poniżej 6. roku życia. Jej skuteczność sięga 70-80% u pacjentów z przewlekłą postacią ITP (44-46).

Ze splenektomią związane jest zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń, oceniane na 3%, co nakazuje ostrożność w podejmowaniu szybkiej decyzji o zabiegu (46).

Preferowaną metodą chirurgiczną jest metoda laparoskopowa z uwagi na mniejszy odsetek powikłań, krótszą hospitalizację oraz niewielką bliznę (34).

W leczeniu z powodzeniem stosowana jest również mniej inwazyjna metoda, tj. częściowa splenektomia poprzez embolizację naczyń. Zaletą tego typu zabiegu jest utrzymanie funkcji śledziony w procesach immunologicznych (47, 48).

W ramach profilaktyki zakażeń wszyscy pacjenci poddawani planowemu zabiegowi usunięcia śledziony powinni zostać zaszczepieni przeciwko bakteriom otoczkowym: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* (49).

Szczepienie to powinno być podane na 2-4 tygodni przed operacją. W przypadku, gdy pacjent otrzymywał leczenie rytuksymabem na 6 miesięcy przed zabiegiem, szczepienie to może okazać się nieskuteczne i należy je powtarzać. Co roku każdy pacjent powinien być również poddany obowiązkowemu szczepieniu przeciwko grypie (50).

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Anna Dusza
Katedra i Klinika Pediatrii,
Hematologii i Onkologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital
Kliniczny w Warszawie
ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa
tel.: +48 (22) 317-96-17
anna.kukulska@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Zawilska K: Wstęp do wytycznych diagnostyki i leczenia pierwotnej immunologicznej małopłytkowości. *Pol Arch Med Wew* 2010; 120: 5-7.
2. Bolton-Maggs PH, Dickerhoff R, Vora AJ: The nontreatment of childhood ITP. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27(3): 269-275.
3. Blanchette V, Bolton-Maggs P: Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 393-420.
4. Donato H, Picon A, Martinez M et al.: Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 491-496.
5. Jackowska T, Wagił E, Polit A: Pierwotna małopłytkowość immunologiczna w świetle wytycznych American Society of Hematology z 2011 roku. *Post Nauk Med* 2016; 6: 436-440.
6. Klaassen RJ, Blanchette VS, Barnard D et al.: Validity, reliability, and responsiveness of a new measure of health-related quality of life in children with immune thrombocytopenic purpura: the kids' ITP Tools. *J Pediatr* 2007; 150: 510-515.
7. Zilber R, Bortz AP, Yacobovich J et al.: Analysis of health-related quality of life in children with immune thrombocytopenia and their parents using the kids' ITP tools. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34: 2-5.
8. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK: The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010; 85(3): 174-180.
9. Neunert C, Lim W, Cohen A et al.: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-4207.
10. Zehnder JL, Semple JW, Imbach P et al.: Future research in ITP: an ICIS consensus. *Ann Hematol* 2010; 89 (suppl. 1): 19-23.

11. Bertuola F, Morando C, Menniti-Ippolito F et al.: Association between drug and vaccine use and acute immune thrombocytopenia in childhood: a case control study in Italy. *Drug Saf* 2010; 33: 65-72.
12. Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K: Małopłytkowość – patofizjologia i klasyfikacja. [W:] Robak T, Warzocha K (red.): *Hematologia*. Grupa Via Medica, Gdańsk 2016; 400-418.
13. Kaushansky K: Thrombopoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 746-754.
14. Jernas M, Hou Y, Stomberg Cecling F et al.: Differences in gene expression and cytokine levels between newly diagnosed and chronic pediatric ITP. *Blood* 2013; 122: 1789-1792.
15. McKenzie CG, Guo L, Freedman J, Semple JW: Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2013; 163(1): 10-23.
16. 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: 4569-4579.
17. Psaila B, Petrovic A, Page LK et al.: Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood* 2009; 114: 4777-4783.
18. Butros LJ, Bussel JB: Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(8): 660-664.
19. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I et al.: Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic Countries: Epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005; 94(2): 178-184.
20. Fogarty P, Segal J: The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14(5): 515-519.
21. Krivit W, Tate D, White JG et al.: Idiopathic thrombocytopenic purpura and intracranial hemorrhage. *Pediatrics* 1981; 67(4): 570-571.
22. Neunert C, Lim W, Crowther M et al.: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-4207.
23. Braester A: Pseudothrombocytopenia as pitfall in the treatment of essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2003; 70: 251-252.
24. Podolak-Dawidziak M: Diagnostyka pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. *Pol Arch Med Wew* 2010; 120 (suppl.): 8-9.
25. Provan D, Stasi R, Newland AC et al.: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.
26. Łaguna P, Matysiak M: Diagnostyka i leczenie małopłytkowości u dzieci. *Stand Med, Pediatr* 2015; 12: 992-1002.
27. Veres G, Karoczka I, Bodanszky H et al.: The role of *Helicobacter pylori* infection in children with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Orv Hetil* 2009; 150: 801-804.
28. Stasi R, Sarpatwrari A, Segal JB et al.: Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231-1240.
29. Klukowska A: Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci. *Pol Arch Med Wew* 2010; 120 (suppl.): 25-28.
30. Brighton TA, Evans S, Castaldi PA et al.: Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood* 1996; 88: 194-201.
31. McMilan R, Wang L, Tani P: Prospective evaluation of immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 2003; 1: 485-491.
32. 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): 2386-2393.
33. Rosthoj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J et al.: Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr* 2003; 143(3): 302-307.
34. Blanchette V, Carcao M: Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000; 37: 299-314.

35. Bussel J: Intravenous immune serum globulin in immune thrombocytopenia: clinical results and biochemical evaluation. *Vox Sang* 1985; 49 (suppl. 1): 44-50.
36. Bussel J, Kimberly RP, Inman RD et al.: Intravenous gammaglobulin treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1983; 62: 480-486.
37. Chojnowski K: Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną. *Pol Arch Med Wew* 2010; 120 (suppl.): 10-16.
38. Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ et al.: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2005; 78(4): 275-280.
39. Bussel JB, Hsieh L, Buchanan R et al.: Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 208-213.
40. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM et al.: Eltrombopag for treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT) a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2(8): e315-325.
41. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T et al.: Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386(10004): 1649-1658.
42. Gomez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Jamie-Perez JC: Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults. *Blood* 2014; 123(25): 3906-3908.
43. Neunert CE: Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? *Blood Adv* 2017; 1(24): 2295-2301.
44. Skrobowska-Woźniak A, Rokicka-Milewska R: Wyniki leczenia splenektomią samoistnej skazy płytkowej u dzieci. *Ped Pol* 1993; 68: 25-30.
45. Aronis S, Platokouki H, Avgeri M et al.: Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Pediatr* 2004; 93: 638-642.
46. Kuhne T, Blanchette V, Buchnan GR et al.: Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. A prospective study of 134 children from the International Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 829-834.
47. Togasaki E, Shimizu N, Nagano Y et al.: Long-term efficacy of partial splenic embolization for the treatment of steroid-resistant chronic immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2018; 97: 655-662.
48. Kimura F, Itoh H, Ambiru S et al.: Long-term results of initial and repeated partial splenic embolization for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(5): 1323-1326.
49. Davies JM, Barnes R, Milligan D: British Committee for Standards in Hematology, Working Party of the Hematology/Oncology Task Force. Up-date of guidelines for prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002; 2: 440-443.
50. Provan D, Newland A, Norfolk D et al.: Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-596.
51. Sood R, Wong W, Jeng M et al.: Gene expression profile of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(5 suppl.): 675-677.
52. Sood R, Wong W, Gotlib J et al.: Gene expression and pathway analysis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2008; 140: 99-103.
53. Smith O: Inherited and congenital thrombocytopenia. *Pediatric Hematology* 2010; 530: 5-7.
54. Balduini C: Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Cruppo di Studio delle Piastrine. *Hematologica* 2003; 88: 582-592.
55. Lambert MP: What to do when you suspect an inherited platelet disorder. *Blood* 2011; 1: 377-383.
56. Buchanan GR, Adix L: Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002; 141: 683-688.
57. Bolton-Maggs PH, Moon I: Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997; 350: 620-623.

nadesłano: 6.11.2018

zaakceptowano do druku: 12.12.2018