

Imunitní trombocytopenie v dětském věku

MUC. Karolína Šimková, MUDr. Petra Matalová, Ph.D.

Ústav farmakologie, LF UP a FN Olomouc

Imunitní trombocytopenie (ITP) je onemocnění charakterizované izolovanou trombocytopenií bez jiných abnormalit v krevním obraze a krevním nátěru. ITP u dětí se dělí do 2 kategorií. Primární ITP je získané onemocnění bez známé příčiny. Sekundární ITP se u dítěte vyskytuje jako součást jiného základního onemocnění. Podle délky trvání můžeme ITP rozdělit na nově diagnostikovanou (do 3 měsíců), perzistující (3–12 měsíců) nebo chronickou (déle než 12 měsíců). V patogenezi se uplatňuje vliv buněčné imunity, působení protilátek, změna megakaryopoézy a relativně nízká hladina trombopoetinu. Diagnóza vychází především z klinického obrazu. U dětí s typickými projevy se jedná především o náhlý výskyt petechií a modřin. Iničiální terapie zahrnuje pouhé „watchful waiting“ nebo farmakologickou intervenci. Jako léky první linie se uplatňují glukokortikoidy a intravenózně podávané imunoglobuliny. Do léků druhé linie se řadí agonista trombopoetinového receptoru. Chronická terapie zahrnuje podávání agonisty pro trombopoetinový receptor, u imunosupresivní léčby se využívá azathioprin, 6-merkaptopurin, sirolimus, cyklosporin nebo mykofenolát mofetil, po vyčerpání terapeutických možností lze podat rituximab. V nejzávažším případě je provedena splenektomie.

Klíčová slova: imunitní trombocytopenie, děti, petechie, rituximab.

Immune thrombocytopenia in children

Immune thrombocytopenia (ITP) is a disease characterized by isolated thrombocytopenia without other abnormalities in the blood count and peripheral blood smear. ITP in children is divided into 2 categories. Primary ITP is an acquired disease with unknown cause. Secondary ITP occurs in a child as part of another disease. According to the duration, we can divide ITP into newly diagnosed (up to 3 months), persistent (3–12 months) or chronic (longer than 12 months). The pathogenesis involves the influence of cellular immunity, the action of antibodies, changes in megakaryopoiesis and a relatively low level of trombopoietin. ITP is largely a clinical diagnosis. For children with typical symptoms, it is a sudden onset of petechial rash and bruising. Initial therapy involves only „watchful waiting“ or pharmacological intervention. Glucocorticoids and intravenous immunoglobulins are used as first-line drugs. Second-line drugs include trombopoietin receptor agonists. Chronic therapy includes the administration of an agonist for the trombopoietin receptor, in immunosuppressed patients then azathioprine, 6-mercaptopurine, sirolimus, ciclosporin or mycophenolate mofetil. In the last case, we can use rituximab, or splenectomy is performed.

Key words: immune thrombocytopenia, children, petechial rash, rituximab.

Úvod

Imunitní trombocytopenie (ITP) je charakterizovaná izolovanou trombocytopenií s normálním počtem bílých krvinek, bez abnormalit v krevním nátěru a s normální hladinou hemoglobinu. Příčina vzniku ITP zůstává ve většině případů neznámá. Může být způsobená environmentálním či virovým inzultem nebo může být sekundární k základnímu imunologickému defektu. Zkratka ITP byla dříve známá jako idiopatická trombocytopenická

purpura nebo také jako imunitní trombocytopenická purpura. Současný název zachovává známou zkratku „ITP“, přičemž uznává poruchu vzniklou na základě imunitně zprostředkovaného mechanismu a skutečnost, že pacienti mohou mít malé nebo žádné známky purpury nebo krvácení (1).

ITP u dětí

ITP se dělí do dvou základních kategorií: primární ITP a sekundární ITP. Primární ITP je

získané onemocnění, u kterého neznáme přesnou vyvolávající příčinu, zatímco u sekundární ITP se trombocytopenie vyskytuje jako součást jiného základního onemocnění. Mezi tato onemocnění řadíme: imunitní onemocnění (např. systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida), endokrinní poruchy (Addisonova choroba, hypothyreóza), chronické infekce (virus lidské imunodeficiency, *Helicobacter pylori*), lymfoproliferativní onemocnění (lymfomy). Výskyt ITP po vakcinaci není vysoký, sporadic-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Petra Matalová, Ph.D., petra.matalova@fnol.cz
Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2022;23(5):326–329

Článek přijat redakcí: 23. 6. 2022

Článek přijat k publikaci: 28. 8. 2022

ký výskyt byl pozorován u vakcíny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím (MMR).

Podle délky trvání rozdělujeme onemocnění do 3 skupin. Nově diagnostikovaná ITP definuje první 3 měsíce od stanovení diagnózy. Perzistující ITP indikuje přetrvávající symptomy po dobu 3–12 měsíců. Chronická ITP označuje příznaky trvající déle než 12 měsíců. Do chronické fáze spadá také refrakterní ITP, u které se onemocnění nepodařilo vyřešit splenektomií a vyžadují další terapeutickou intervenci (2).

Epidemiologie

ITP je jednou z nejčastějších příčin symptomatické trombocytopenie u dětí. Roční incidence se odhaduje na 1 až 6,4 případů na 100 000 dětí (1). Toto číslo je však pravděpodobně podhodnocené, protože je založeno především na pacientech s rozvinutou symptomatickou trombocytopenií. ITP se může objevit v kterémkoliv věku, s maximem výskytu mezi 2–5 lety, s druhým vrcholem v adolescentním věku. U adolescentů jsou v popředí dívky. Nejvyšší výskyt je především na jaře a na začátku léta, což podporuje myšlenku, že virové inzulty jsou důležitým spouštěčem ITP. Je zde také souvislost s alergickými onemocněními (alergická rýma, atopická dermatitida) (1).

Patogeneze

Během 50. let 20. století bylo prokázáno zapojení humorálně zprostředkované imunitní odpovědi na rozvoji ITP. První protilátky, které byly detekovány jako účastníci tohoto procesu, jsou IgG. Další izotypy jako IgA nebo IgM byly detekovány také, ale pouze ve spojení s IgG. Tyto protilátky cílí na glykoproteiny (GP) nebo GP komplexy (GPIIb/IIIa, GPIb/IX/X, GPIa/IIa) na povrchu trombocytu a fungují jako opsoniny. Potahují trombocyty a usnadňují jejich endofagocytózu prováděnou makrofágy nesoucími Fc receptory, které se vážou na Fc oblast protilátek (Obr. 1).

Protilátkami potažené trombocyty mají zkrácený poločas z důvodu zrychlené degradace tkáňovými makrofágy, převážně těmi ve slezině. Kromě toho mohou stejné protilátky trombocyty inhibovat. Důsledkem je podstatné snížení počtu krevních destiček. Přibližně u 60 % dětí jsou protilátky proti destičkovým GP detekovatelné (1, 3).

Patogeneze ITP se také účastní CD8+ cytotoxické T lymfocyty (CTL), které jsou stimulovány CD4+ pomocnými T lymfocyty. U pacientů, u kterých nelze detekovat autoprotilátky proti krevním destičkám, je lýza krevních destiček zprostředkována právě pomocí CTL. Množství regulačních T buněk může být sníženo nebo mohou vykazovat defektní supresivní funkci (11).

U pacientů s ITP je narušeno zrání megakaryocytů v kostní dřeni, které pak mají sníženou rychlost diferenciace a proliferace. To vše je doprovázeno relativně nízkou hladinou trombopoetinu, čímž je stav podpořen (11).

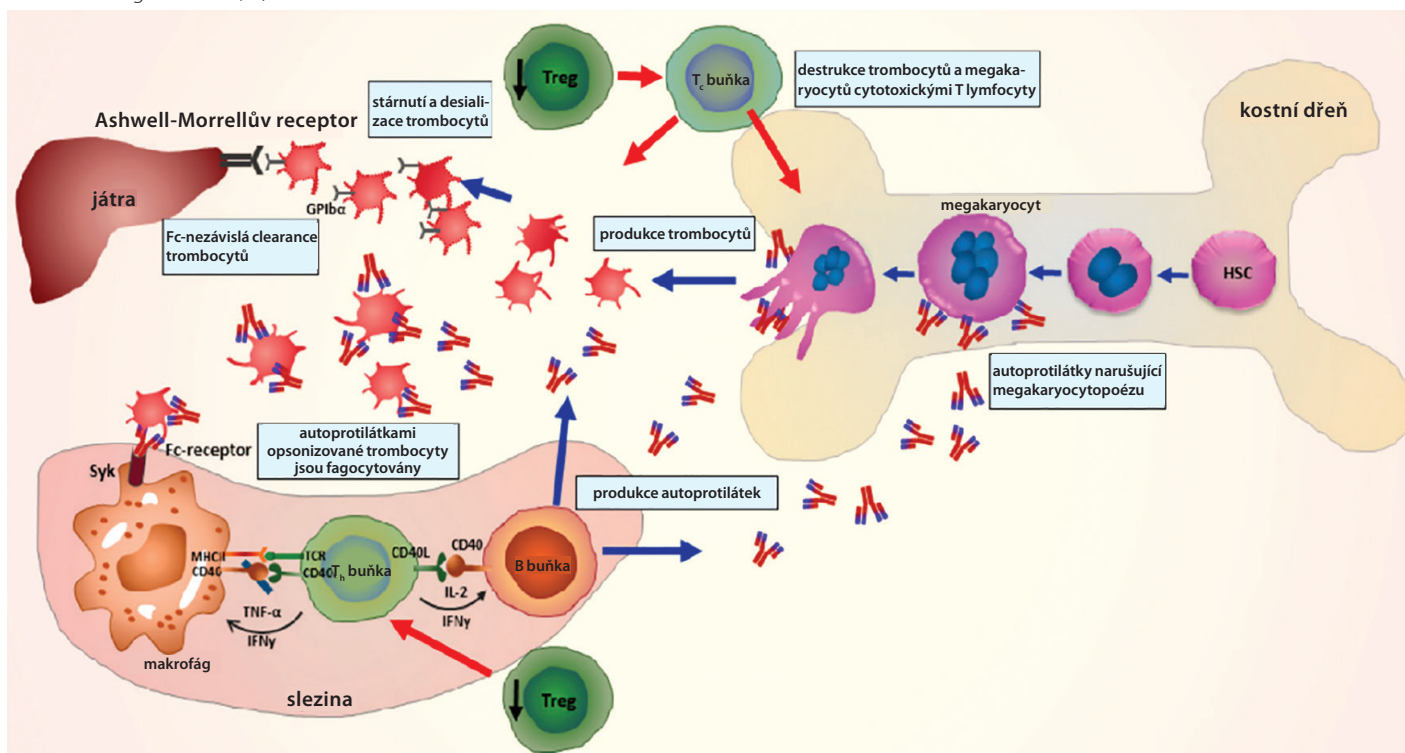
Klinické příznaky

ITP se typicky projevuje náhlým výsevem petechií, modřinami a krvácením u jinak zdravého dítěte (viz Obr. 2). Občas se na trombocytopenii přijde náhodně při vyšetření krevního obrazu z jiného důvodu. Přibližně 60 % dětí s ITP mají v anamnéze předchozí virové onemocnění s odstupem jednoho měsíce. Existuje také malé riziko rozvoje ITP po očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR) (1).

Kromě mukokutánního krvácení se pacienti většinou cítí dobře. Celkové příznaky jako nechutenství, bolest svalů a kloubů, úbytek na váze nebo horečky většinou svědčí pro jiné závažné systémové onemocnění. Anamnéza z hlediska krvácení u dítěte samotného nebo v rodině je negativní. Při fyzikálním vyšetření nejsou významně zvětšené lymfatické uzliny, játra ani slezina (1).

Příznaky krvácení mohou být u každého dítěte jiné. Onemocnění se může projevovat formou petechií či modřin až závažným ži-

Obr. 1. Patogeneze ITP (10)



Obr. 2. Petechie (4)



Tab. 1. Terapie ITP

Iniciální terapie	„watchful waiting“	
	I. linie	glukokortikoidy, IVIG, krevní transfuze
	II. linie	TPO-RA
Chronická terapie	TPO-RA, azathioprin, 6-merkaptopurin, cyklosporin, sirolimus, mykofenolát-mofetil, rituximab	
	splenektomie	
Podpůrná terapie	omezení kontaktních sportů, prevence vzniku traumat, vyhýbání se lékům s protidestičkovou aktivitou, léčba silného menstruačního krvácení	

vot ohrožujícím intrakraniálním krvácením. Většina dětí má příznaky kožního krvácení (petechie, purpura, ekchymózy), přibližně 40 % z nich má slizniční krvácení (zahrnující dutinu nosní, dutinu ústní, gastrointestinální trakt a urogenitální trakt) (1).

Možné klinické příznaky

- Modřiny
- Petechie, purpura, ekchymózy
- Slizniční krvácení (dutina nosní, dutina ústní)
- Krvácení do vnitřních orgánů (gastrointestinální, urogenitální trakt)
- Závažné intrakraniální krvácení

Diagnostika

Diagnóza ITP vychází především z klinického obrazu. U dětí s typickými projevy (tj. náhlý výsev petechií a modřin u jinak dobře vypadajícího dítěte) je diagnóza založena na následujících kritériích: počet krevních destiček pod $100 \times 10^9/l$ s jinak normálním krevním obrazem bez abnormalit v krevním nátěru, negativní rodinná anamnéza ve smyslu krvácení bez signifikantního nálezu ve fyzikálním vyšetření, které by svědčilo pro jiné příčiny trombocytopenie (5).

Diferenciální diagnostika

Během diferenciální diagnostiky zvažujeme i jiné možné příčiny trombocytopenie. Musíme vyloučit především malignity, infekční onemocnění, autoimunitu, imunodeficientní stavy, působení léků a onemocnění kostní dřeně. Pomýšlíme také na hemolyticko-uremický syndrom, disseminovanou intravaskulární koagulopatii, trombotickou trombocytopenickou purpuru a dědičné trombocytopenie (5).

Iniciální terapie

Počáteční léčbou ITP u dětí může být buď prosté vyčkávání a sledování průběhu nemoci („watchful waiting“) nebo farmakologická intervence. Volba terapie závisí na závažnosti krvácivých příznaků, stupni trombocytopenie a dalších rizikových faktorech specifických pro daného pacienta. Je nutné brát ohled na věk pacienta, na spolupráci s rodinou a na dostupnost lékařské péče. Všechny tyto aspekty ovlivňují adherenci pacienta a rodiny k léčbě a výsledný efekt terapie (6, 8, 9).

Terapie první linie zahrnuje podávání glukokortikoidů a intravenózních imunoglobulinů (IVIG). U život ohrožujícího krvácení (intrakraniální nebo gastrointestinální

krvácení) se doporučuje kombinace transfuze s vysokými dávkami methylprednisonu a IVIG. V tomto případě je také možné podání agonisty trombopoetického receptoru (TPO-RA), nicméně je toto podání off-label a mělo by být pečlivě indikováno dětským hematologem. U závažného krvácení do sliznic a zároveň podezření na krvácení do vnitřních orgánů bez ohrožení na životě, se doporučuje podat pouze jeden až dva z výše zmíněných přípravků. U pacientů, kteří v současnosti nemají projevy krvácení, ale jsou považováni za osoby se středním nebo vyšším rizikem, se upřednostňuje farmakoterapie nad pouhým „watchful waiting“. Pokud požadujeme rychlý nárůst trombocytů, doporučuje se podat IVIG. Pokud není požadován rychlý nárůst trombocytů, zahajujeme terapii podáním glukokortikoidů. U dětí bez krvácení a s nízkým rizikem se navrhuje pouze „watchful waiting“ (6, 8, 9).

Do léků druhé linie se řadí TPO-RA. Tyto léčivé přípravky jsou indikovány u dětí starších jednoho roku s ITP trvající šest měsíců (Eltrombopag®), resp. 12 měsíců (Romiplostim®) (6, 8, 9).

Chronická terapie

Přibližně 20 % dětí s ITP přechází do chronického stadia onemocnění, které trvá déle než 12 měsíců. Mezi rizikové faktory patří adolescentní věk, mírné příznaky ve stadiu počáteční diagnózy a přítomnost základního autoimunitního onemocnění. U těchto dětí se doporučuje provést další vyšetření k vyloučení jiných příčin přetrvávající trombocytopenie. Nutné je vyšetření kostní dřeně, opětovné vyloučení systémových infekcí, autoimunitních či nádorových onemocnění. Podpůrná terapie zahrnuje omezení fyzických aktivit (kontaktní sporty), vyhýbání se lékům s protidestičkovou aktivitou (nesteroidní antiflogistika) a léčbu silného menstruačního krvácení u pubertálních dívek. Pro tyto pacienty se navrhuje terapie TPO-RA a imunosuprese. K imunosupresivní léčbě dětí se využívá azathioprin, 6-merkaptopurin, sirolimus, cyklosporin nebo mykofenolát mofetil. Po vyčerpání jiných terapeutických možností lze využít rituximab. Vzhledem k významnému imunosupresivnímu efektu na B lymfocyty se však hlavně v době koronavirové pandemie používá spíše výjimečně, a to zejména u chro-

nických pacientů. U pacientů, kteří nereagují na terapii, je možno provést splenektomii. Ta však s sebou nese značná rizika a nedoporučuje se provádět u dětí do 5 let věku (7, 8, 9).

Závěr

Imunitní trombocytopenie je nejčastější příčinou symptomatické trombocytopenie v dětském věku. Jedná se o onemocnění s izolovaným poklesem trombocytů v periferní krvi s jinak

normálním krevním obrazem a bez abnormalit v krevním nátěru. U dítěte se může projevat od méně závažného krvácení (petechie) až po velmi závažné intrakraniální krvácení. Ve fyzikálním vyšetření nenacházíme žádné jiné signifikantní změny. Anamnéza dítěte je z hlediska krvácení negativní. Diagnostika vychází především z klinického obrazu v kombinaci se zjištěným izolovaným poklesem trombocytů pod $100 \times 10^9/l$. Iničiální terapie zahrnuje pouhé

„watchful waiting“ nebo farmakologickou intervenci. Jako léky první linie se uplatňují glukokortikoidy a IVIG. Do léků druhé linie se řadí TPO-RA. Chronická terapie zahrnuje podávání TPO-RA, u imunosupresivní léčby se využívá azathioprin, 6-merkaptopurin, sirolimus, cyklosporin nebo mykofenolát mofetil, po vyčerpání terapeutických možností lze podat rituximab. V nejzávažším případě je provedena splenektomie.

Dedikace: IGA_LF_2022_006.

LITERATURA

1. Bussel JJ. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Clinical features and diagnosis. In: Uptodate.com [Internet]. [Cited 2022 Jun 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ityp-in-children-clinical-features-and-diagnosis?search=immune%20trombocytopenic%20purpura%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3&fbclid=IwAR2DVMlrrb9Tieq6ku5t9p-PRIaZ8WEF1b8K1crHX6qyEX7EbKungSBAIjA#H.
2. Zitek T, Weber L, Pinzon D, et al. Assessment and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP) in the Emergency Department: Current Perspectives. Open Access Emerg Med. 2022;14:25-34.
3. Tärnicher C, Hurjui LL, Florea ID, et al. Immune Thrombocytopenic Purpura as a Hemorrhagic Versus Thrombotic Disease: An Updated Insight into Pathophysiological Mechanisms. Medicina (Kaunas). 2022;58(2):211.
4. Available from: <https://www.healthline.com/health/petechiae-when-to-worry>.
5. Cooper N, Kruse A, Kruse C, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (iWiSh): Patient and physician perceptions of diagnosis, signs and symptoms, and treatment. Am J Hematol. 2021;96(2):188-198.
6. Bussel JJ. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Initial management. In: Uptodate.com [Internet]. [Cited 2022 Jun 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ityp-in-children-initial-management?search=immune%20trombocytopenic%20purpura%20in%20children&topicRef=5930&source=see_link.
7. Bussel JJ. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: management of chronic disease. In: Uptodate.com [Internet]. [Cited 2022 Jun 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ityp-in-children-management-of-chronic-disease?search=immune%20trombocytopenic%20purpura%20in%20children&topicRef=5930&source=see_link.
8. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817.
9. Neunert C, R Terrell D, M Arnold D, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866.
10. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. In: Mdpi.com [Internet]. [Cited 2022 Jun 23]. Available from: JCM [Free Full-Text] Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. HTML (mdpi.com).
11. Ji X, Zhang L, Peng J, Hou M. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia. J Hematol Oncol. 2014;7:72.