

IDIOPATSKA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA U DJECE

Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children

Jelena ROGANOVIĆ

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, Republika Hrvatska

Revijalni članak

Sažetak

Idiopatska trombocitopenična purpura (ITP) je najčešći autoimuni hematološki poremećaj i najčešća trombocitopenija u djece. Nastaje zbog ubrzanog razgradnje antitijelima obloženih trombocita, prvenstveno u slezeni. Klinički se klasificira u dvije forme. Akutna forma javlja se pretežno u djece između 2 i 10 godina, podjednako u oba spola. Purpuri najčešće prethodi akutna virusna infekcija gornjeg respiratornog trakta ili vakcinacija. Pokazuje sezonske varijacije, s češćim javljanjem zimi i u proljeće. Povoljan tijek bolesti i potpuno ozdravljenje vidi se u 80% djece. Kronična forma definirana je trajanjem trombocitopenije dužim od 6 mjeseci. Češća je u djece starije od 10 godina i u djevojčica, a ne pokazuje sezonske varijacije. Trideset do 80% djece s kroničnom ITP se također potpuno oporavi unutar nekoliko godina od postavljanja dijagnoze. Klinička slika ITP je u većine djece blaga. Liječenje u pravilu nije potrebno. Lijekovi koji se najčešće koriste su kortikosteroidi i intravenski imunoglobulin. Farmakoterapija skraćuje razdoblje izrazite trombocitopenije, ali ne sprečava razvoj kronične forme bolesti.

Ključne riječi: Idiopatska trombocitopenična purpura • Dijete

Review article

Summary

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the most common autoimmune blood disorder and the most common thrombocytopenia in children. ITP is the result of accelerated destruction of antibody-coated platelets by phagocytic cells, mainly in the spleen. ITP can be clinically classified into two major forms. The acute form is usually seen in children between the ages of 2 and 10, equally in both sexes. Mostly there is a history of preceding viral upper respiratory tract infection, or immunization. A seasonal incidence, in the winter and spring months, can be seen. About 80% of children with acute ITP have an excellent outcome with complete recovery. A duration of more than 6 months defines the chronic form. Children who develop chronic ITP are more often females aged over 10 years. No seasonal fluctuation is

observed. Over a period of years following diagnosis, 30 to 80% of children with chronic ITP recover completely. Most children with ITP have mild bleeding symptoms. Treatment is usually not necessary. The commonly used regimens are corticosteroids and intravenous immunoglobulin. So far, there is no evidence that pharmacotherapy can prevent a chronic course of the disease.

Key words: Idiopathic thrombocytopenic purpura ▪ Child

UVOD

Idiopatska ili imuna trombocitopenična purpura (ITP) je stečeni hematološki poremećaj koji karakterizira imunološki posredovana, ubrzana razgradnja trombocita u monocitno-makrofagnom sustavu, prvenstveno slezene. Najčešća je autoimuna bolest krvnih stanica i najčešća trombocitopenija dječije dobi s incidencijom 1 na 10.000 djece godišnje (1).

Etiologija

ITP je uzrokovana autoantitijelima na glikoproteine membrane trombocita i megakariocita. Ova autoantitijela dovode do ubrzane razgradnje trombocita, ali mogu dovesti i do smanjene produkcije trombocita iz megakariocita (1). Najčešći trombocitni antigeni su glikoproteinski kompleksi GPIIb-IIIa i GPIb-IX-V (2). Antitrombocitna autoantitijela većinom su IgG klase (pretežno IgG1 i IgG2), ali su dokazana i antitijela IgM i IgA klase (3). Faktori koji pokreću stvaranje autoantitijela nisu u potpunosti poznati. ITP se u djece najčešće javlja nakon virusne infekcije (virus influence, rubeole, parotitisa, parvovirus, citomegalovirus,

Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus), znatno rjeđe vakcinacije. Mehanizmi kojima virusna infekcija pokreće autoimunu reakciju su slijedeći: poliklonalna aktivacija B-limfocita, adsorpcija virusa na trombocite, deponiranje imunih kompleksa koji sadrže virus na trombocitnu membranu, otkrivanje kriptogenih neoantigena na površini trombocita i, najvažnije, molekularna sličnost između epitopa na virusima i trombocitima (1, 4). Rezultat ove sličnosti je stvaranje autoantitijela koja unakrsno reagiraju s virusom i trombocitima domaćina. Širenje autoimunog odgovora na druge antigene determinante trombocita (engl. determinant spreading), koje nemaju sličnosti s virusnim antigenima, odgovorno je za daljnji razvoj ITP, a proinflamatorni citokini doprinose punoj ekspresiji bolesti (5, 6).

Najnovija istraživanja ukazuju na značaj genetskih čimbenika u nastanku ITP. Ključnu ulogu u prepoznavanju i vezivanju trombocita obloženih autoantitijelima imaju Fc γ receptori makrofaga, prvenstveno slezene. Polimorfizam ovih receptora (odnosi se na razlike između pojedinih alela u samo jednom nukleotidu DNA, engl. single nucleotide polymorfism) rezultira različitim afinitetom pojedinih alela za vezivanje IgG (7).

Klinička slika

U tipičnim slučajevima ITP je karakterizirana iznenadnim javljanjem kožnih krvarenja u inače zdravog djeteta, najčešće 1 do 4 tjedna nakon preboljele virusne infekcije. Ovisno o veličini, kožna krvarenja se tradicionalno dijele u petehije (< 2 mm u najvećem promjeru), purpuru (2 mm do 1 cm) i ekhimoze (> 1 cm) (8). Uz kožna krvarenja, u trećine pacijenata javlja se epistaksa i krvarenje u sluznicu usne šupljine. Krvarenje u sluznicu mokraćnog (hematurija) i probavnog (hematohezija i melena) trakta prisutno je u manje od 10% pacijenata. U adolescentica s ITP moguća je menoragija (1). Iako djeca s ITP mogu imati ekstremno niske vrijednosti trombocita, krvarenja su u pravilu blaža nego u djece s istim vrijednostima trombocita kod hiporegeneratornih trombocitopenija. Razlog ovome zapažanju je često

povećana produkcija trombocita i mladi, veliki, hemostatski efikasni cirkulirajući trombociti (9). U 10% djece palpabilna je slezena. Opće stanje djeteta je u pravilu dobro. Opća slabost, povišena temperatura, bolovi u kostima, limfadenopatija ili hepatosplenomegalija ukazuju na drugu etiologiju, kao malignu ili sistemsku autoimunu bolest.

Najteža komplikacija ITP, intrakranijalno krvarenje, javlja se u 0,1-1% pacijenata (10). Iako se općenito misli da je intrakranijalno krvarenje najčešće na samom početku bolesti (10,11), pokazano je da se može javiti u bilo koje vrijeme i da se ne može predvidjeti (12). Faktori rizika nisu jasno definirani, a najčešće se opisuju ekstremno nizak broj trombocita, anamneza o traumi glave, upotreba aspirina i arteriovenska malformacija (13, 14).

Za stupnjevanje težine krvarenja u djece s ITP predloženo je nekoliko semi-

Tablica 1 Klasifikacija ITP u djece na osnovu kliničkih simptoma metodom po Bolton-Maggs (Iz: Bolton-Maggs PHB, Moon I. *Assesment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guideines. Lancet 1997; 350: 620-3.*)

Table 1 Classification of ITP in children based on clinical manifestations using the method by Bolton-Maggs (From: Bolton-Maggs PHB, Moon I. *Assesment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guideines. Lancet. 1997; 350:620-3.*)

Bez simptoma	Bez znakova krvarenja
Blaga	Modrice i petehije Povremeno blaga epistaksa Bez utjecaja ili mali utjecaj na dnevne aktivnosti
Umjerena	Opsežnija kožna krvarenja Nekoliko krvarenja u sluznice Teža epistaksa i menoragija
Teška	Krvarenje (epistaksa, melena i/ili menoragija) koje zahtijeva hospitalizaciju i/ili transfuziju Ozbiljan utjecaj na kvalitetu života

kvantitativnih metoda. Najčešće se koristi metoda po Bolton-Maggs (15) i metoda po Buchanan-u (16, 17) (Tablica 2). Metoda po Buchanan-u temelji se na anamnezi tijekom posljednja 24 sata i fizikalnom pregledu.

Tablica 2 Kliničko stupnjevanje jačine krvarenja u djece s ITP metodom po Buchanan-u (Iz: Buchanan GR. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002;141:638-8.)

Table 2 Clinical grading of hemorrhage in children with ITP using method by Buchanan (From: Buchanan GR. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002;141:638-8.)

	Stupanj					
	0	1	2	3	4	5
	(Minor ITP)	(Blaga ITP)	(Umjerena ITP)	(Teška ITP)	(Fatalna ITP)	
Koža	Mogućih nekoliko novih petehija ili modrica	Utvrđene nove petehije i modrice	Brojne petehije i modrice	Opsežne petehije i modrice		-
Epistaksa	Krv u nosnicama ili na jastuku	Aktivno krvarenje ≤15 minuta	Aktivno krvarenje ≥15 minuta	Ponavljano ili kontinuirano krvarenje		-
Sluznica usne šupljine	Petehije na nepcu	Submukozni krvavi »mjehurici« bez aktivnog krvarenja	Povremeno aktivno krvarenje	Kontinuirano krvarenje		-
Sveukupno krvarenje	Minimalno ili blago kožno krvarenje; bez krvarenja u sluznice	Umjereno ili teško kožno krvarenje; bez krvarenja u sluznice	Krvarenje u sluznice koje ne zahtijeva medicinski oprez	Krvarenje u sluznice ili sumnja na unutarnje krvarenje koje zahtijeva medicinski oprez	Dokazano intrakranijalno krvarenje ili po život opasno krvarenje bilo koje lokalizacije	

Prema trajanju bolesti ITP se dogovorno dijeli u akutnu i kroničnu formu. Akutna ITP je definirana kao bolest kod koje trombocitopenija traje kraće od 6 mjeseci od početne dijagnoze. Javlja se pretežno u djece mlađe od 10 godina

(dobni vršak 2 do 6 godina), s podjednako učestalosti u oba spola. Purpuri najčešće prethodi virusna infekcija ili rjeđe cijepjenje. Akutna forma pokazuje sezonske varijacije s češćim javljanjem zimi i u proljeće. Početak bolesti je nagao, a povoljan tijek s potpunim ozdravljenjem unutar nekoliko tjedana ili mjeseci ima 60-90% djece (18, 19). Kronična ITP podrazumijeva trombocitopeniju koja perzistira dulje od 6 mjeseci od početka bolesti. Javlja se češće u djece starije od 10 godina, češće u djevojčica i ne pokazuje sezonske varijacije. Početak bolesti je podmukao, a ishod neizvjestan. Za razliku od odraslih, 30-80% djece s kroničnom ITP doživi spontani oporavak ili oporavak nakon provedene terapije (20, 21). Pet posto djece ima rekurentnu ITP koja je karakterizirana razdobljima trombocitopenije, najčešće vezanim uz interkurentne infekcije, koja se smjenjuju s dugim razdobljima remisije (1).

Ova klasifikacija ITP zahtijeva re-evaluaciju u skladu s novim saznanjima vezanim uz etiopatogenezu bolesti. Kako na početku bolesti nije poznato da li dijete boluje od akutne ITP ili ima odnosno «razvija» kroničnu ITP, klasifikacija ima i vrlo mali praktični značaj (22).

Laboratorijske značajke

Laboratorijske pretrage ključne za dijagnozu ITP su kompletna krvna slika i razmaz periferne krvi. U krvnoj slici tipičan nalaz je izolirana trombocitopenija (broj trombocita $< 150 \times 10^9/l$). Broj trom-

bocita je nizak, u 80% djece s ITP ispod $20 \times 10^9/l$ i često ispod $10 \times 10^9/l$. Blaga anemija koja nastaje kao posljedica krvarenja prisutna je u 15% pacijenata (1, 23).

Pri tipičnim kliničkim i laboratorijskim nalazima nije potrebna punkcija koštane srži (24). Punkcija koštane srži je indicirana pri abnormalnostima u fizikalnom nalazu kao što su hepatosplenomegalija ili limfadenopatija, pri atipičnim nalazima krvne slike i razmaza periferne krvi, u slučajevima refraktornim na primijenjenu terapiju te prije primjene kortikosteroidne terapije. Opravdana je, naime, bojazan da kortikosteroidi mogu maskirati kliničku sliku akutne leukemije (25). U punktatu koštane srži u ITP prisutna je celularnost i normalan broj i izgled eritroidnih i mijeloidnih prekursora, te normalan ili povećan broj megakariocita, koji su većinom nezreli i uvećani. Često se nađu umnoženi eozinofili (26).

Serološki testovi kojima se ispituje prisutnost antitrombocitnih antitijela nisu pouzdani zbog svoje nedostatne specifičnosti i senzitivnosti. U čak 40% pacijenata s ITP ne mogu se dostupnim testovima dokazati antitrombocitna antitijela (1, 27), pa testove ne treba koristiti u rutinskoj dijagnostici. Ostale laboratorijske pretrage koje se izuzetno rijetko primjenjuju u ITP su broj retikuliranih trombocita, mjerenje srednjeg volumena trombocita (MPV, engl. mean platelet volume) i mjerenje razine trombopoetina u perifernoj krvi. Ovim pretragama može se razlikovati hiperproliferativna od hipoproliferativne trombocitopenije i time izbjeći punkcija koštane srži (23).

Diferencijalna dijagnoza

Dijagnoza ITP se postavlja na osnovu tipične anamneze, kliničke slike i laboratorijskih nalaza, te isključivanjem drugih uzroka trombocitopenije, budući da ne postoji test sa 100%-tnom specifičnošću. Pri uzimanju anamnestičkih podataka posebnu pozornost treba obratiti podacima o vrsti, trajanju i težini krvarenja, te eventualnom krvarenju pri ranijim invazivnim postupcima. Važan je podatak o nedavnoj virusnoj infekciji ili cijepljenju živim cjepivom. Učestale infekcije ukazuju na moguću imunodeficijenciju. Obavezno treba ispitati upotrebu lijekova kao penicilina, sulfonamida, kinidina i heparina koji mogu uzrokovati trombocitopeniju, te aspirina i drugih nesteroidnih antireumatika koji utječu na funkciju

trombocita. Detaljna obiteljska anamneza ukazuje na moguće nasljedne i druge prirodene uzroke trombocitopenije. U dojenčadi mlađe od 6 mjeseci teže je razlučiti aloimunu i autoimunu trombocitopeniju. Potrebno je procijeniti rizik od HIV-infekcije. Podaci o povišenoj temperaturi, općoj slabosti, bolovima u zglobovima i kostima upućuju na malignu bolest. Kožni osip i otok zglobova mogu biti znak sistemnih autoimunih bolesti (1). U fizikalnom pregledu potrebno je obratiti pozornost na malformacije skeleta i niski rast, koji su prisutni kod Fankonijeve anemije ili trombocitopenije s aplazijom radijusa. Nalaz značajne hepatosplenomegalije i limfadenopatije može ukazivati na infektivne i maligne bolesti.

Diferencijalna dijagnoza trombocitopenije sumarno je prikazana na Tablici 3.

Tablica 3 Diferencijalna dijagnoza trombocitopenije

(Iz: Chu YW, Korb J, Sakamoto KM. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Rev.* 2000;21:95-103.)

Table 3 Differential diagnosis of thrombocytopenias (From: Chu YW, Korb J, Sakamoto KM. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Rev.* 2000;21:95-103.)

POREMEĆAJ	PRIDRUŽENE KLINIČKE ZNAČAJKE	LABORATORIJSKE ZNAČAJKE
Smanjeno stvaranje trombocita		
<i>Kongenitalni poremećaji</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom trombocitopenija-aplazija radiusa (TAR) 	<ul style="list-style-type: none"> • Odsutnost radijusa na rođenju • Mogu biti prisutne druge anomalije skeleta • Kongenitalna srčana greška u jedne trećine pacijenata 	<ul style="list-style-type: none"> • Broj trombocita obično $15 - 30 \times 10^9/l$

Nastavak Tablice 3

<ul style="list-style-type: none"> • Anemija Fanconi 	<ul style="list-style-type: none"> • Niski rast • Hiperpigmentacija kože • Hipoplazija palca i radijusa • Mogu biti prisutne renalne abnormalnosti • Mikrocefalija • Mikroftalmija 	<ul style="list-style-type: none"> • Pancitopenija uslijed aplastične anemije
<ul style="list-style-type: none"> • Amegakariocitna trombocitopenija 	<ul style="list-style-type: none"> • Odsutnost anomalija skeleta vidljivih u TAR-sindromu 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenija prisutna u neonatalnom periodu
<i>Stečeni poremećaji</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • Leukemija 	<ul style="list-style-type: none"> • Umor, povišena temperatura, gubitak tjelesne težine, bljedoća, bolovi u kostima • Limfadenopatija • Splenomegalija • Može biti prisutna hepatomegalija 	<ul style="list-style-type: none"> • Povišen broj leukocita • Anemija • Blasti u razmazu periferne krvi
<ul style="list-style-type: none"> • Aplastična anemija 	<ul style="list-style-type: none"> • Zamaranje, krvarenje ili ponavljane infekcije • Fizikalni nalaz nespecifičan • Odsutnost splenomegalije 	<ul style="list-style-type: none"> • Pancitopenija • Teška neutropenija • Nizak broj retikulocita
<ul style="list-style-type: none"> • Neuroblastom 	<ul style="list-style-type: none"> • Palpabilna abdominalna masa u većine pacijenata • Paraneoplastični sindrom • Neurološke manifestacije uslijed zahvaćenosti kralješnične moždine 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenija zbog metastaza u koštanu srž
<ul style="list-style-type: none"> • Deficit prehrane 	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza o slabom uzimanju hrane ili specijalnim dijetama • Bljedoća, slabost i umor zbog anemije • Neurološki poremećaji zbog nedostatka vitamina B₁₂ 	<ul style="list-style-type: none"> • Megaloblastična anemija • Hipersegmentirani neutrofilni u razmazu periferne krvi • Nizak broj retikulocita • Niska razina vitamina B₁₂ i folata

Nastavak Tablice 3

• Lijekovi	• Podaci o uzimanju lijekova i nedavnoj promjeni doze	
------------	-------------------------------------------------------	--

Povećana razgradnja trombocita

Imunološki poremećaji

• Neonatalna aloimuna trombocitopenija	• Generalizirane petehije unutar prvih nekoliko sati nakon rođenja	• Uredan broj trombocita u majke
• Lijekovi	• Podaci o uzimanju lijekova i nedavnoj promjeni doze	–
• HIV infekcija	• Sistemske znakovi i simptomi HIV infekcije	• Poremećaji u nekim ili svim lozama krvnih stanica • Serološka potvrda HIV infekcije
• Poslijetransfuzijska purpura	• Anamneza o transfuziji trombocita nekoliko sati prije nastupa trombocitopenije	• Značajna akutna tromocitopenija
• Kolagena-vaskularna bolest/autoimuna bolest	• Sistemske manifestacije, uključujući bol i otok zglobova, kožne promjene	• Anemija kronične bolesti obično prisutna • Mogući poremećaj broja leukocita

Neimunološki poremećaji

• Hemolitičko-uremički sindrom	• Krvavi proljevi (Escherichia coli O157: H7, Shigella sp.) • Renalna insuficijencija	• Mikroangiopatska mikrocitna anemija u razmazu periferne krvi
• Diseminirana intravaskularna koagulopatija	• Znakovi i simptomi sepse (npr. visoka temperatura, tahikardija, hipotenzija)	• Produženo protrombinsko i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme • Mikroangiopatska mikrocitna anemija u razmazu periferne krvi • Snižena razina fibrinogena • D-dimeri prisutni

Nastavak Tablice 3

• Cijanotična srčana greška	• Cijanoza • Zastojna srčana insuficijencija	• Kompenzatorna policitemija
<i>Kvalitativni poremećaji trombocita</i>		
• Wiskott - Aldrich sindrom	• X-vezano nasljeđivanje • Ekcem • Ponavljane infekcije zbog imunodeficijencije	• Broj trombocita 20-100 x 10 ⁹ /l • Vrlo mali trombociti u razmazu periferne krvi
• Bernard- Soulier sindrom	• Autosomno dominantno nasljeđivanje • Ekhimoze i krvarenja iz desni i probavnog sustava	• Veliki trombociti u razmazu periferne krvi, ponekad veći od limfocita
• May - Hegglin anomalija	• Autosomno dominantno nasljeđivanje • Većina pacijenata bez simptoma	• Veliki trombociti u razmazu periferne krvi • Inkluzijska tjelešca u leukocitima (Döhleova tjelešca)
• Sindrom sivih trombocita	• Krvarenje, obično blago	• Blijedi i ovalni trombociti u perifernom razmazu
<i>Sekvestracija</i>		
• Kasabach- Merritt sindrom	• Brzi rast hemangioendotelioma u neonatalnom periodu	
• Hipersplenizam	• Anamneza o bolesti jetre/ portalnoj hipertenziji • Splenomegalija	• Pridružena anemija i poremećaj broja leukocita, ovisno o bolesti. Pridružena leukemija ili druga infiltrativna bolest

Liječenje

ITP u djece je najčešće prolazni benigni poremećaj koji ne zahtijeva liječenje. Dokazano je da terapija može skratiti razdoblje izrazite trombocitopenije, ali ne mijenja značajno klinički tijek bolesti. Da li opservirati dijete s akutnom ITP

ili aktivno liječiti tema je rasprava koje su podijelile pedijatrijske hematologe u svijetu. Prema smjernicama Američkog hematološkog društva / American Society of Hematology (ASH) preporučuje se medikamentozna terapija u djece s brojem trombocita < 20 x 10⁹/l i krvarenjem u sluznice, te u djece s brojem trombocita

$< 10 \times 10^9/l$ i blagom purpurom (18). Britanska pedijatrijska hematološka grupa (British Paediatric Haematology Group) određuje terapijski pristup prvenstveno prema kliničkoj slici, a ne prema broju trombocita (11, 28). Djeca s kožnim krvarenjima, bez krvarenja u sluznice ili druge lokalizacije zahtijevaju samo pažljivo praćenje, neovisno o broju trombocita. Bez obzira na terapijski pristup, roditelje i pacijente treba iscrpno i pažljivo informirati i poučiti o naravi bolesti. Aktivnosti djeteta treba ograničiti ukoliko je broj trombocita niži od $20 \times 10^9/l$ ili su vidljive nove petehije i hematomati. Kontaktni sportovi se zabranjuju pri broju trombocita nižem od $50 \times 10^9/l$. Potrebno je izbjegavati lijekove koji utječu na funkciju trombocita, kao što su acetilsalicilna kiselina i ibuprofen (29).

Lijekovi koji se najčešće koriste su kortikosteroidi i intravenski imunoglobulin (IVIG). U literaturi su objavljeni brojni podaci o primjeni različitih doza kortikosteroida i u različitom trajanju (29, 30). Najčešće se primjenjuje pronizon u dozi 2 mg/kg/d kroz 14 dana s postupnim smanjivanjem doze tijekom idućih 7 dana. Doza IVIG-a je tradicionalno ukupno 2 g/kg i.v. podijeljeno u 2 do 5 dana (11). Randomizirana prospektivna istraživanja potvrdila su istovjetnu djelotvornost

nižih doza IVIG (0,8 g/kg jednokratno) (31). Splenektomija je metoda izbora u pacijenata s izrazitom trombocitopenijom refraktornom na medikamentoznu terapiju, u trajanju duljem od 12 mjeseci, te s krvarenjima koja značajno utječu na kvalitetu života. Laparoskopski pristup ima višestruke prednosti u odnosu na klasični zahvat (32). Splenektomijom se postiže dobar terapijski učinak u 75% djece s ITP, jer je slezena glavno mjesto kako destrukcije trombocita, tako i stvaranja autoantitijela (33, 34). Zbog rizika od sepse ne preporuča se u djece mlađe od 5 godina. Obavezno je cijepljenje protiv pneumokoka, meningokoka i hemofilusa dva tjedna prije planiranog zahvata, te antibiotska zaštita (oralni penicilin ili eritromicin) nakon splenektomije.

Djeca sa po život opasnim krvarenjima liječe se polivalentnim terapijskim modalitetima. Uz konvencionalne intenzivne mjere, potrebno je primijeniti slijedeću terapiju: IVIG, visoke doze kortikosteroida (metilprednizolon) i masivne transfuzije koncentrata trombocita s ciljem postizanja i održavanja broja trombocita iznad $50 \times 10^9/l$. Krvarenje opasno po život je jedina indikacija za transfuziju trombocita u djece s ITP. U slučaju izostanka odgovora na navedenu kombiniranu terapiju potrebno je razmotriti hitnu splenektomiju (35).

LITERATURA

1. Wilson DB. Acquired platelet defects. In: Nathan DG, Ginsburg D, Orkin SH, Look TA, editors. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2003. p. 1597-630.

2. Tomiyama Y, Kosugi S. Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *Int J Hematol.* 2005;8:100-5.
3. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2000;37:5-9.
4. Semple JW. Immune pathophysiology of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood Rev.* 2002;16:9-12.
5. Zhou B, Zhao H, Yang RC, Han ZC. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;54:107-16.
6. Musaji A, Meite M, Detalle L, Franquin S, Cormont F, Preát V, et al. Enhancement of autoantibody pathogenicity by viral infections in mouse models of anemia and thrombocytopenia. *Autoimun Rev.* 2005;4:247-52.
7. Carcao MD, Blanchette VS, Wakefield CD, Stephens D, Ellis J, Matheson K, et al. Fcγ receptor IIa and IIIa polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2003;120:135-41.
8. Leung AKC, Chan KW. Evaluating the child with purpura. *Am Fam Physician.* 2001;64:419-28.
9. Kenet G, Lubetsky A, Shenkman B, Tamarin I, Dardik R, Rechavi G, et al. Cone and platelet analyser (CPA): A new test for the prediction of bleeding among thrombocytopenic patients. *Br J Haematol.* 1998;101:255-9.
10. Butros JL, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:660-4.
11. Eden OB, Lilleyman JS. Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura. The British Paediatric Haematology Group. *Arch Dis Child.* 1992;67:1056-8.
12. Lilleyman JF. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1999;105:871-5.
13. Bolton-Maggs P. Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25 Suppl 1:S47-51.
14. Downs LA, Thomas NJ, Comito MA, Meier AH, Dias MS. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicated by intracranial hemorrhage secondary to an arteriovenous malformation. *Pediatr Emerg Care.* 2005;21:309-11.
15. Bolton-Maggs PHB, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet.* 1997;350:620-3.
16. Buchanan GR. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002;141:638-8.
17. Buchanan GR. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:42-6.
18. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996;88:3-40.
19. Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR; Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet.* 2001;358:2122-5.
20. Imbach P, Kühne T, Müller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data prospective Registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:351-6.

21. Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Visintainer P, Sandoval C. Long-term outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26:724-6.
22. Kühne T. Investigation and management of newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: Problems and proposed solutions. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25 Suppl 1:S24-7.
23. Chu YW, Korb J, Sakamoto KM. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Rev.* 2000;21:95-103.
24. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:345-7.
25. Provan D, Newland A, Norfolk D, Bolton-Maggs P, Lilleyman J, Greer I, et al. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;120:574-96.
26. Kurtzberg J, Stockman JA 3rd. Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Adv Pediatr.* 1994;41:111-34.
27. Fabris F, Scalandellari R, Randi ML, Carraro G, Luzzatto G, Girolami A. Attempt to improve the diagnosis of immune thrombocytopenia by combined use of two different platelet auto-antibodies assays (PAIgG and MACE). *Haematologica.* 2002;87:1046-52.
28. Buchanan GR, Adix L. Outcome measures and treatment endpoints other than platelet count in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27:277-85.
29. Di Paola JA, Buchanan GR. Immune idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin N Am.* 2002;49:911-28.
30. Tsiara S, Kaiafas P, Kapsali H, Christou L, Bourantas KL. Pulsed high-dose dexamethasone therapy in patients with chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haema.* 1998;1:48-51.
31. Blanchette V, Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:605-17.
32. Minkes RK, Lagzidnis M, Langer JC. Laparoscopic versus open splenectomy in children. *J Pediatr Surg.* 2000;35:699-701.
33. Mantadikis E, Buchanan GR. Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:148-53.
34. Aronis S, Platokouki H, Avgeri M, Pergantou H, Keramidas D. Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Pediatr.* 2004;93:638-42.
35. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:504-22.

Rad primljen 14.4.2006. godine. Završene recenzije 16.5.2006. godine.

Kontakt adresa autora: prof. dr. sc. prim. Jelena Roganović, dr. med. Odjel za hematologiju i onkologiju, Klinika za pedijatriju Klinički bolnički centar Rijeka, Istarska 43, HR - 51000 Rijeka, Republika Hrvatska