

OBRAVNAVA OTROK IN MLADOSTNIKOV Z IMUNSKO TROMBOCITOPENIČNO PURPURO V LETIH OD 2001 DO 2006

MANAGEMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA BETWEEN THE YEARS 2001-2006

Veronika Velenšek-Prestor, Janez Jazbec, Jožica Anžič, Majda Benedik-Dolničar, Lidija Kitanovski, Vladan Rajić

Služba za onkologijo in hematologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *Želeli smo ugotoviti čas trajanja imunske trombocitopenične purpore (ITP) pri otrocih in preučiti vpliv kliničnih značilnosti, kot so: starost ob diagnozi, spol, pričetek bolezni (nenaden, postopen), klinična slika in število trombocitov na čas trajanja trombocitopenije. Pregledali smo tudi podatke o diagnostični obdelavi in načinu zdravljenja ITP pri otroku.*
- Bolniki in metode** *Preučili smo podatke o 64 otrocih, 29 dečkih in 35 deklicah, ki so bili z diagnozo ITP obravnavani na hemato-onkološkem oddelku Pediatrične klinike v letih od 2001 do 2006. Starost ob diagnozi je bila sedem tednov do 16,2 let.*
- Rezultati** *Diagnozo smo postavili z izključitvijo drugih bolezni s pomočjo natančne anamneze, fizikalnega pregleda in hemograma. Ob diagnozi je imelo težko trombocitopenijo 42 otrok, zmerno 8 otrok in lahko 14 otrok. Slaba polovica otrok v času opazovanja ni dosegla remisije bolezni. Za zdravljenje smo se odločili pri 28 otrocih, pri 36 otrocih pa razen rednih ambulantnih pregledov in preventivnih ukrepov za zmanjšanje možnosti krvavitve nismo ukrepali. Večjo verjetnost za prehod v kronično obliko ITP so imeli večji otroci nad 12 let in tisti, pri katerih je bila vrednost trombocitov ob diagnozi v območju lahke trombocitopenije ter postopen pričetek bolezni.*
- Zaključki** *Potek ITP v celoti je bil v naši študiji največkrat benignen, z dobrim izidom ne glede na izbrani način zdravljenja. Življenje ogrožajočih zapletov ni bilo. Pri diagnostiki in zdravljenju se odločamo največkrat za opazovanje in spremljanje.*
- Ključne besede** *otrok; imunska trombocitopenična purpura; klinične značilnosti; obravnava; zdravljenje*

Abstract

- Background** *We have analysed the duration time of immune thrombocytopenic purpura (ITP) in children and the influence of various risk factors such as: age at diagnosis, sex, onset of symptoms and platelet count at diagnosis on duration of ITP. Data of diagnostic workup and type of treatment in child with ITP were analysed.*
- Patients and methods** *Data of 64 children with ITP, 29 boys and 35 girls who have been managed at Department of Hematology and Oncology at University Children Hospital in Ljubljana between the years 2001 to 2006 were analysed. Age at diagnosis was seven weeks to 16.2 years.*
- Results** *The diagnosis of ITP was made by history, physical examination and peripheral blood count. Thrombocytopenia was severe in 42 children, moderate in 8 children and mild in 14 children. The remission was not achieved in about one half of the children. Twenty*

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Asist. dr. Veronika Velenšek-Prestor, dr. med, Pediatrična klinika, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

eight children were treated, whereas in 34 children »watch and wait« policy with supportive advice was used.

Children older than 12 years and those who had mild thrombocytopenia at diagnosis were at higher risk for development of chronic ITP.

Conclusions *In our study group overall clinical course was benign with good outcome regardless of treatment type. There were no life threatening events. Management of children with ITP requires usually nonaggressive diagnostic approach and minimal treatment with medication.*

Key words *child; immune thrombocytopenic purpura; clinical characteristics; management; treatment*

Uvod

Imunska trombocitopenična purpura (ITP) je ena najpogostejših hematoloških bolezni v otroškem obdobju. Gre za avtoimuno trombocitopenijo, ki je posledica povečane razgradnje trombocitov v retikulo-endothelijskem sistemu zaradi protiteles, usmerjenih proti lastnim trombocitnim antigenom. Pri otrocih se pojavlja v glavnem v akutni obliki, kar pomeni, da pri 80–90 % otrok izzveni spontano v 6 mesecih.¹ Možna je spontana ozdravitev tudi še v naslednjih 6 mesecih, opisana pa je tudi po 10 letih in več.^{2–5}

Klinični znaki so odvisni od števila trombocitov. Običajno se pojavi kožna purpura (petehije, ekhimoze, hitro nastajanje modric). Pri vrednosti trombocitov pod $10 \times 10^9/l$ se lahko pojavi tudi aktivna krvavitev iz sluznic (»mokra purpura«), največkrat kot epistaksa, krvavitev iz dlesni, hematurija, menoragija, krvavitev v blatu.⁶ Bolezen ima navadno pri otroku benigni potek, težjih krvavitev ali smrtnosti ni. Kadar je potrebno, so zdravilo prve izbire zanjo kortikosteroidi ali/in intravenski imunoglobulini (IVIG). Z njimi premostimo čas do izteka bolezni. Med strokovnjaki otroške hematologije je pristop glede diagnostične obdelave in zdravljenja otroka z ITP še vedno neenoten. V ameriški strokovni literaturi zagovarjajo, zaradi možnosti drugih vzrokov trombocitopenije, temeljito diagnostično obdelavo s pregledom kostnega mozga. Evropski strokovnjaki menijo, da zaradi značilne anamneze, klinične slike in periferne krvne slike, kjer je prisotna izolirana trombocitopenija, dodatna diagnostika ni potrebna. Različna so tudi mnenja o odločitvi, ali otroka z ITP zdraviti in kateri način zdravljenja izbrati.^{1, 2, 7, 8}

Namen naše retrospektivne raziskave je bil ugotoviti čas trajanja trombocitopenije pri otrocih in preučiti vpliv kliničnih značilnosti, kot so: spol in starost ob diagnozi, pričetek bolezni (nenaden, postopen), klinična slika in število trombocitov na čas trajanja trombocitopenije. Pregledali smo tudi podatke o načinu diagnostične obdelave otroka z ITP in o tem, kolikokrat smo se odločili za zdravljenje, zakaj smo se odločili zanj in kateri način zdravljenja smo izbrali.

Preiskovanci in metode

Pregledali smo dokumentacijo 64 otrok in mladostnikov, ki so se v letih 2001 do 2006 vodili v hematolo-

ški ambulanti ali so ležali na oddelku za službe onkologijo in hematologijo Pediatrične klinike z diagnozo ITP. Med njimi je bilo 29 dečkov (45,3 %) in 35 deklic (54,7 %). Starost ob diagnozi je bila sedem tednov do 16,2 let, povprečna starost vseh otrok je bila sedem let. Pri otrocih z akutno ITP je bila povprečna starost 4,7 let. 29 otrok je bilo starih manj kot 5 let, 19 otrok je imelo 5 do 12 let in 16 otrok je bilo starih nad 12 let (Razpr. 1).

Tab. 1. Značilnosti otrok z imunsko trombocitopenično purpuro (ITP).

Tab. 1. Characteristics of children with immune thrombocytopenic purpura (ITP).

Lastnosti Characteristics		Akutna ITP Acute ITP	Kronična ITP Chronic ITP
Starost (leta) Age (years)	≤ 5 6–12 > 12	21 10 3	8 9 13
Spol Gender	moški / male ženski / female	16 18	13 17
Okužba Infection	da / yes ne / no	28 6	6 24
Pričetek Start	nenaden / sudden postopen / gradual	33 1	13 27
Število tromb. ob Dg ($\times 10^9/L$)	< 20 20–50 > 50	28 5 1	14 3 13
Število trombocitov at diagnosis			
Klinična slika Clinical picture	Brez krvavitev No bleeding Kožne krvavitve Skin bleedings »Mokra purpura« »Wet purpura«	17 44 12	24 5 3

Podatek o akutni virusni okužbi znotraj treh tednov pred diagnozo ITP je imelo 34 (53,1 %) otrok. Pri 6 otrocih je trombocitopenija nastopila v časovni povezavi s cepljenjem (DiTePerPolioHib) ali MMR do štiri tedne po cepljenju. Pri ostalih otrocih je bila trombocitopenija odkrita brez anamnestičnega podatka o preboleli akutni okužbi ali pa slučajno ob sistematskih pregledih brez anamnestičnih podatkov o povečani nagnjenosti h krvavitvam.

Diagnoza je bila postavljena na osnovi anamneze, kliničnega pregleda in pregleda periferne krvne slike. Preiskavo na določitev protitrombocitnih protiteles smo naredili pri 25 bolnikih (39 %), njihovo pri-

sotnost smo dokazali pri 22 (34,4 %) bolnikih. Pregleda kostnega mozga nismo opravili pri nobenem bolniku.

Kronična ITP

Kadar je trombocitopenija z vrednostjo trombocitov manj kot $140 \times 10^9/l$ trajala več kot 6 mesecev po postavitvi diagnoze, smo jo opredelili kot kronično ITP. Kronično ITP je imelo v obdobju od leta 2001 do 2006 30 otrok. Povprečna starost otrok s kronično ITP je bila 9,5 let. Povprečno število trombocitov ob postavitvi diagnoze pri otrocih s kronično ITP je bilo $39 \times 10^9/l$. Večina otrok s kronično ITP je bila brez znakov krvavitve, 5 otrok je imelo znake kožnih krvavitvev, 3 znake »mokra« purpura (epistaksa, krvavitve iz dlesni, menoragija). Življenje ogrožujočih krvavitvev pri kronični ITP ni imel nihče.

Statistično analizo smo naredili s pomočjo računalniškega paketa SPSS v. 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, ZDA). Za statistično značilno smo upoštevali vrednost $p < 0,001$.

Rezultati

Število trombocitov ob diagnozi je bilo v razponu od 0 do 122, povprečno število 25 trombocitov $\times 10^9/l$. Trombocitopenijo smo glede na število trombocitov opredelili kot blago (trombociti večji od $50 \times 10^9/l$), zmerno (vrednost trombocitov med 20 in $50 \times 10^9/l$) in težko (trombociti manjši od $20 \times 10^9/l$). Težko trombocitopenijo ob postavitvi diagnoze je imelo 42 otrok (66 %), zmerno 8 otrok (12 %) in blago 14 otrok (22 %) (Razpr. 1).

Najpogostejši klinični znak bolezni so bile kožne krvavitve (pikčaste krvavitve, modrice), ki jih je imelo 47 otrok (73,4 %). Poleg kožnih krvavitvev je imelo 12 otrok epistakso in krvavitve iz dlesni, pri 3 deklicah je prišlo do menoragije. Glede na jakost krvavitvev smo otroke z ITP razvrstili v tri skupine: skupina otrok brez znakov krvavitve, skupina otrok z blagimi znaki (kožne krvavitve v obliki peteh, ekhimoze, hitro nastajanje modric) in skupina otrok z zmernimi znaki (»mokra« purpura ali aktivna krvavitvev iz nosu, curljanje krvi iz dlesni, menoragija, hematurija, krvavitve v blatu). Hudi krvavitvev, kot je npr. intrakranialna krvavitvev ali druge življenje ogrožujoče krvavitvev, ni imel nihče. Povprečni čas trajanja trombocitopenije pri obravnavanih otrocih je bil 18 mesecev. Na trajanje je vplivala starost otroka ob diagnozi ITP ($p < 0,001$). Otroci, stari več kot dvanajst let, so v 81 % razvili kronično ITP. Pri otrocih, ki so bili ob diagnozi stari manj kot 5 let, je ITP izzvenela v obdobju šestih mesecev v 72 %. Povprečna starost otrok z akutno ITP je bila 4,7 let in je bila statistično značilno nižja kot pri otrocih s kronično ITP (9,5 let) ($p < 0,0001$).

Spol otroka v naši raziskavi ni statistično značilno vplival na trajanje trombocitopenije, je pa razvilo kronično obliko ITP skoraj dvakrat več deklic kot dečkov. Statistično značilno je na dolžino trajanja ITP vplivalo število trombocitov ob diagnozi ($p < 0,001$). Večina otrok, ki je imela ob diagnozi število trombocitov v območju blage trombocitopenije, je razvila ITP (93

%). Pri otrocih, ki so imeli ob diagnozi število trombocitov v območju težke trombocitopenije, je prišlo do spontane remisije v obdobju 6 mesecev v 66,6 %. Kronično obliko je razvilo 33,3 %. Povprečno število trombocitov ob postavitvi diagnoze ITP pri otrocih z akutno obliko je bilo $13 \times 10^9/l$, pri otrocih s kronično obliko pa $39 \times 10^9/l$. Razlika v povprečnih vrednostih števila trombocitov ob postavitvi diagnoze je statistično značilna ($p < 0,001$).

Zdravljenih je bilo 28 otrok (43,7 %). Za zdravljenje smo se največkrat odločili zaradi aktivne krvavitve (11 otrok) ali obsežnih kožnih krvavitvev. Pri 3 otrocih smo zdravljenje uvedli pred morebitnim kirurškim posegom kot poskus dviga vrednosti trombocitov v hemostatsko območje ($\geq 30 \times 10^9/l$). Pri 6 otrocih smo trombocite dvignili zaradi načrtovanega operativnega posega. Nekajkrat smo se za zdravljenje odločili, ker je bil otrok v starostni dobi, ko se uči hoditi, ali v predšolskem obdobju in je bil zelo živahen (5 otrok). Za zdravljenje smo se odločili tudi ob prebolevanju noric pri otroku z ITP. Pri nekaj otrocih so se za zdravljenje odločili v območni bolnišnici, preden je otrok prišel v naš center.

Od 28 otrok, ki so bili zdravljeni, je 5 otrok prejelo prednizolon v odmerku 1 do 2 mg na kg telesne teže. Pri 18 bolnikih smo se odločili za intravensko zdravljenje z imunoglobulini (IVIG) v odmerku 0,4 do 1 g na kg na dan 2 do 5 dni. Pet otrok je prejelo prednizolon in IVIG (Razpr. 2).

Tab. 2. Načini zdravljenja pri otrocih z imunsko trombocitopenično purpuro (ITP).

Tab. 2. Treatment mode in children with immune thrombocytopenic purpura (ITP).

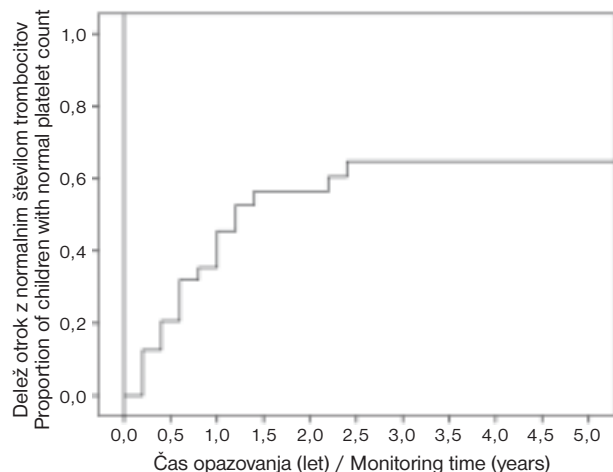
Načini zdravljenja Treatment mode	Število bolnikov No. of patients	Akutna ITP Acute ITP	Kronična ITP Chronic ITP
Kortikosteroidi Corticosteroids	5	4	1
IVIG IVIg	18	14	4
Oboje Both	5	1	4
Brez zdravljenja No treatment	36	15	21
Skupaj Total	64	34	30

IVIG - intravenski imunoglobulini / intravenous immunoglobulins

Pri otrocih s kronično ITP smo se za zdravljenje odločili pri 9 otrocih. Najpogostejša vzroka za zdravljenje sta bila mokra purpura (3 otroci) in priprava bolnika na operativni poseg (5 otrok). Zdravili smo jih z imunoglobulini in/ali prednizolonom, enkrat ali večkrat.

Razpravljanje

ITP je najpogostejša pridobljena motnja v strjevanju krvi pri otrocih. Bolezen ima v večini primerov benigni potek in dober izid. Med strokovnjaki otroške hematologije obstajajo različni pogledi na diagnostiko in zdravljenje ITP. V naši raziskavi smo analizirali po-



Sl. 1. Izid bolezni pri otrocih z ITP. Krivulja prikazuje delež otrok, ki so dosegli remisijo.

Figure 1. Outcome of children with ITP. The curve shows the proportion of children who achieved complete remission.

gostost akutne in kronične trombocitopenije, klinične značilnosti, ki vplivajo na trajanje trombocitopenije, diagnostični pristop, zdravljenje in izid bolezni pri otrocih.

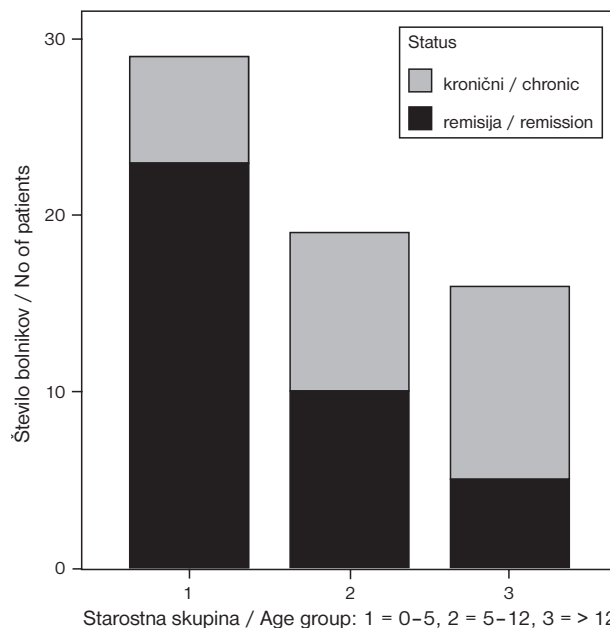
Resnična incidenca ITP v svetu ni znana, ker je bolezen često prehodna in je število ugotovljenih diagnostiranih primerov zaradi blagih oblik bolezni s kratkotrajno znižanim številom trombocitov manjše od dejanskega števila.² V literaturi je incidenca v razponu 2–8/100000 otrok letno.⁹

V kronično obliko preide ITP po podatkih iz literature v do 20 %. V naši raziskavi je imelo kronično obliko bolezni nekoliko več otrok kot v večini ostalih objavljenih raziskavah.^{1,2} Vzrok je najverjetneje v tem, da je precej otrok z akutno obliko trombocitopenije ugotovljenih in zdravljenih na primarni ravni, na kateri v Sloveniji otroka oskrbijo specialisti pediatri. V naš center so večkrat napoteni šele, ko se stanje po več mesecih ne izboljša.

Ob diagnozi je bila trombocitopenija pri otrocih, starih manj kot 12 let, največkrat težka, medtem ko so imeli otroci, starejši od 12 let ob diagnozi največkrat lahko obliko trombocitopenije.

Nenaden začetek bolezni s pojavom purpura ali aktivne krvavitve v 24 do 48 urah in z vrednostjo trombocitov, manjšo kot 10 do $20 \times 10^9/L$, je imelo 44 naših otrok. Način pričetka bolezni je značilno vplival na trajanje ITP. Večina akutnih trombocitopenij je imela nenaden pričetek. Na potek bolezni je značilno vplivala tudi starost otroka ob diagnozi ITP, ki je bil pri otrocih, starih nad 12 let, večkrat kroničen. Podobne rezultate navajajo tudi drugi avtorji v svojih raziskavah (2,5). Razmerje bolezni glede na spol se pri akutni in kronični obliki ujema s podatki iz literature in je pri akutni ITP približno 1:1, kronična ITP pa je pogostejša pri deklicah.¹⁰

Diagnozo ITP je mogoče postaviti v večini primerov na osnovi anamneze, kliničnega pregleda in periferne krvne slike, v kateri je prisotna izolirana trombociti-



Sl. 2. Delež otrok z akutno in kronično trombocitopenijo glede na starost ob diagnozi.

Figure 2. The proportion of children with acute and chronic thrombocytopenia according to the age at diagnosis.

openija. Tako smo največkrat potrdili diagnozo ITP tudi v naši raziskavi. Pri otroku z značilno klinično in laboratorijsko krvno sliko preiskava kostnega mozga ni potrebna. Pregled kostnega mozga je potreben v vseh neznačilnih primerih in kadar ni odgovora na zdravljenje.² V primeru odločitve za zdravljenje nekatere raziskave še vedno priporočajo pregled kostnega mozga zaradi izključitve akutne limfoblastne levkemije in aplastične anemije.^{11,12} V nekaterih centrih opravijo pregled kostnega mozga vselej pred uvedbo kortikosteroidnega zdravljenja (2).

Zdravljenje akutne ITP je v glavnem podporno.^{2,8,13,14} Podporno zdravljenje pomeni omejitev telesne dejavnosti otroka in prepoved kontaktnih športov. Šolanje in ostale dejavnosti otroci normalno nadaljujejo. Prepovedana je uporaba zdravil, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino, in nesteroidnih protivnetnih zdravil, ker lahko motijo aktivnost trombocitov.

Kadar se odločimo za zdravljenje, je pomembno, da se zanj odločimo glede na klinično sliko in ne le glede na laboratorijsko število trombocitov, saj imajo tudi otroci s težko obliko ITP (pod $10 \times 10^9/L$) često lahko klinično sliko. Za zdravljenje se odločimo, če ima otrok mokro purpuro. V primerih, ko je otrok star manj kot dve leti ali pa gre za zelo živahnega predšolskega otroka, je odločitev za zdravljenje odvisna od pogovora s starši, osebnega stališča in izkušenj. Zdravilo prve izbire so kortikosteroidi in/ali IVIG. Prednisolon uporabljamo v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne teže 14 dni zapored, nato ga postopoma ukinemo. V nekaj raziskavah so se izkazali kot učinkovitejši visoki odmerki prednisolona v odmerku 4mg/kg telesne teže v štiridnevem bloku.² IVIG se uporabljajo v odmerku 0,4 do 2 g/kg telesne teže v 2 do 5 dneh ali

1 g/kg telesne teže na dan ali dva dneva zapored. Z IVIG je dvig števila trombocitov hitrejši in učinkovit pri 80 % otrok, pogosti pa so stranski učinki ob dajanju, najpogosteje hud glavobol.²

Večina otrok z ITP se vodi ambulantno, tedensko ali redkeje, in ne potrebujejo bolnišnice. Hospitalizirani so otroci z aktivno krvavitvijo, npr. epistakso, ki traja 30 minut ali dlje.

Pri zdravljenju je bistveno, da premostimo čas, dokler bolezen spontano ne mine, ker noben način zdravljenja vzroka bolezni ne odpravi. Cilj zdravljenja je dvigniti trombocite v območje, ko je nevarnost krvavitve majhna. Glede na odločitve o diagnostiki in zdravljenju se odločamo največkrat za opazovanje in redno spremljanje otroka, kar je tudi v skladu s smernicami novejših literatur.²

Literatura

1. Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric hematology*. London: Churchill Livingstone; 2000. p. 437-53.
2. British Committee for standards in Haematology. Guidelines for investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-96.
3. Bussel JB. Autoimmune thrombocytopenic purpura. In: Colman RW, Rao AK. *Platelets in health and disease*. *Hematol Oncol Clin N Am* 1990; 4: 179-91.
4. Kurtzberg J, Stockman JA. Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Adv Pediatr* 1994; 41: 111-34.
5. Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, et al. Long-term outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 68-73.
6. Waters AH. Autoimmune thrombocytopenia: Clinical aspects. *Semin Hematol* 1992; 29: 18-25.
7. Medeiros D, Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Beyond consensus. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 4-9.
8. Bolton-Maggs PH, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997; 350: 620-3.
9. Kuhne T. Investigation and management of newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: Problems and proposed solutions. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 104: 524-7.
10. Dunn NL, Maurer HM. Prednisone treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood. *Am J Ped Hem Oncol* 1984; 6: 159-64.
11. Buchanan GR. Overview of ITP treatment modalities in children. *Blut* 1989; 59: 96-104.
12. Kircher JT. Acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Postgrad Med* 1992; 92: 112-26.
13. Marks MK, Vadamayalan B, Ekert H. Intended management of children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A national survey. *J Pediatr Child Health* 2005; 41: 52-5.
14. Ahmed S, Siddiqui AK, Shahid RK. Prognostic variables in newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2004; 77: 358-62.

Prispelo 2008-02-25, sprejeto 2008-03-04