

Idiopatická trombocytopenická purpura – patogeneze, moderní léčba a analýza prevalence, diagnostiky a terapie nemoci v Jihomoravském kraji

Červinek L., Doubek M., Mayer J.

Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno, kooperující pracoviště České leukemické skupiny – pro život (CELL, The Czech Leukemia Study Group – for Life)

Souhrn

Idiopatickou trombocytopenickou purpuru (ITP) řadíme mezi autoimunitní onemocnění. ITP je definována izolovanou trombocytopenií. Diagnóza ITP bývá stanovena *per exclusionem*. Patogeneze vzniku ITP je komplexní a zahrnuje interakci T a B lymfocytů, antigen prezentujících buněk a orgánů monocyto-makrofágového systému. V patofyziologii ITP se uplatňuje i postižení megakaryocytů. Léčba ITP je doporučována při trombocytopenii pod $20\text{--}30 \times 10^9/l$ a měla by být individualizována podle rizikového profilu pacienta. První linii léčby představují kortikoidy, imunoglobuliny (IVIG) a anti-D imunoglobulin. Druhou linii léčby představuje splenektomie a rituximab. Třetí linií je imunosupresivní a imunomodulační terapie. Terapie trombopoetinovými agonisty představuje příslib pro pacienty s chronickou refrakterní formou ITP. V článku diskutujeme i diagnostické a terapeutické preference hematologů v regionu Jihomoravského kraje. Podle naší analýzy je incidence ITP 6 případů na 100 000 obyvatel nad 18 let a prevalence 50,3 případů na 100 000 obyvatel.

Klíčová slova: ITP, patogeneze, megakaryocyty, trombopoetin, trombopoetinoví agonisté

Summary

Červinek L., Doubek M., Mayer J.: Idiopathic thrombocytopenic purpura – pathogenesis, modern therapy, and an analysis of its prevalence, diagnostics and therapy in the South Moravian Region

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is ranged among autoimmune diseases. ITP is defined by isolated thrombocytopenia. ITP is usually diagnosed *per exclusionem*. Pathogenesis of ITP is complex and implicates interaction of T and B lymphocytes, antigen presenting cells and organs of the monocyto-macrophage system. In the pathogenesis of ITP, affliction of megakaryocytes is invoked as well. Therapy of ITP is recommended when the platelet count drops to $20\text{--}30 \times 10^9/l$ and should be individualized according to the risk profile of the patient. As the first-line treatment corticoids, immunoglobulins (IVIG) and anti-D immunoglobulin are used. The second-line treatment is splenectomy and rituximab. The third-line treatment is immunosuppressive and immunomodulant therapy. Therapy using thrombopoetin agonists represents promise for patients with chronic refractory form of ITP. In the article we also discuss diagnostic and therapeutic preferences of hematologists in different work sites in the South Moravian Region. According to our analysis the incidence of ITP is 6 cases of 100 000 inhabitants, and its prevalence is 50.3 cases of 100 000 inhabitants.

Key words: ITP, pathogenesis, megakaryocytes, thrombopoietin, thrombopoietin agonists

Transfúze Hematol. dnes, 15, 2009, No. 1, p. 23–30.

Úvod

Idiopatickou trombocytopenickou purpuru (ITP) řadíme mezi autoimunitní onemocnění.

Choroba je definována snížením počtu krevních destiček, které je způsobeno jejich destrukcí v orgánech monocyto-makrofágového systému, nejvíce ve slezině. Dalším patogenetickým mechanismem, který se u ITP uplatňuje, je postižení megakaryocytů (1).

Incidence ITP

Roční incidence ITP dospělých je přibližně 5,8–6,6 případů na 100 000 osob (2), incidence u dětí je 4–5 případů na 100 000 osob (3, 4). Onemocnění je častější u žen než mužů, poměr činí 3 : 1 (5).

Dělení ITP

ITP lze klasifikovat na primární a sekundární, a dále arbitrárně podle doby trvání onemocnění na akutní (trvá do 6 měsíců) a chronickou ITP. ITP se projevuje různě v dětském věku a v dospělosti. U dětí se ITP většinou manifestuje krvácivými projevy s odstupem několika dnů či týdnů po akutní infekci či po očkování. Typicky postihuje jinak zdravé dítě ve věku okolo 5 let, chlapci a dívky jsou postiženi stejnou měrou. Toto onemocnění mívá benigní průběh s tendencí ke spontánní remisi. ITP u dospělých pacientů je zjišťována většinou bez závislosti na akutní infekci, mívá často již od počátku chronický charakter a její výskyt stoupá s věkem pacientů. Tato forma ITP obvykle nevykazuje tendenci ke spontánní remisi a naopak často vyžaduje dlouhodobou léčbu (6).

Diagnostika ITP

Diagnóza ITP je stanovena po vyloučení jiných příčin

trombocytopenie, *per exclusionem*. V současnosti nemáme k dispozici klinický či laboratorní parametr, jež by zcela jednoznačně určoval diagnózu ITP. V rámci diagnostiky pacienta s podezřením na ITP je nutné diferenciálně diagnosticky vyloučit onemocnění uvedená v tabulce 1.

V rámci stanovení diagnózy je nutné provést nátěr periferní krve s mikroskopickou konfirmací trombocytopenie (vyloučení pseudotrombocytopenie, jež bývá způsobena trombocytárními agregáty při použití antikoagulantu EDTA). V periferním krevním nátěru musíme vyloučit patologii, jež by svědčila pro jiná onemocnění asociovaná s trombocytopenií, jako je nález dysplastických změn, blastů či schistocytů. Dále je doporučeno doplnit koagulační vyšetření a screeningový autoimunitní panel.

K diagnóze ITP by měla postačovat anamnéza pacienta, klinické vyšetření a nátěr periferní krve s mikroskopickým vyšetřením. Vyšetření kostní dřeně lze indikovat jen v případech, kdy provedená vyšetření prokazují i jinou patologii než pouze trombocytopenii. Vyšetření kostní dřeně je dále doporučováno u pacientů starších 60 let a dále u pacientů, kteří již mají diagnózu ITP stanovenou a jsou indikováni ke splenektomii a u pacientů jež jsou rezistentní k primární léčbě (7).

Vyšetření antitrombocytárních protilátek nejsou v rámci diagnostiky ITP rutinně doporučována pro svou nedostatečnou specifitu a senzitivitu. Hodí se ale k rozlišení mezi imunní a neimunní trombocytopenií. Vyšetření antitrombocytárních protilátek je doporučeno u pacientů se selháním kostní dřeně v kombinaci s imunitní trombocytopenií, jako jsou pacienti s CLL či pacienti po transplan-

taci kostní dřeně. Vyšetření protilátek může pomoci k diagnostice u pacientů s polékovou protilátkově mediovanou trombocytopenií (7). V rámci diferenciální diagnostiky trombocytopenií je možné doporučit vyšetření přezívání trombocytů radioizotopovou metodou.

Měření hladiny trombopoetinu nebývá rutinně prováděno, neboť jeho přínos je pouze informativní v rámci diferenciální diagnostiky poruchy produkce destiček (7).

Stanovení destičkové RNA metodou průtokové cytometrie s barvením destiček thiazolovou oranží může být nápomocno k určení stáří destiček. Zvýšení počtu retikulovaných destiček u dětí je asociováno se zvýšenou produkcí destiček (8).

V mnoha studiích byla zjištěna asociace infekce *Helicobacter pylori* s autoimunitními chorobami, dominantně s ITP. Léčba infekce *H. pylori* může v některých případech normalizovat trombocytopenii u pacientů s ITP (9).

Historie ITP

Již od starověku byla popisována onemocnění s krvácivými projevy v oblasti kůže, které jsou nazývány purpurou. Označení purpura vychází z barvy, kterou produkuje měkkýš *Purpura lapillus*. Případ mladé ženy s akutní reverzibilní purpurou popsal podrobně v 18. století Paul Gottlieb Werlhof, dvorní lékař anglického krále Jiřího II. (10). Podle Werlhofa byla ITP nazývána Werlhofova nemoc (*morbus maculosus Werlhofii*). Werlhofovy spisy jsou uloženy například v londýnské knihovně.

V roce 1915 vyšla v německém písemnictví práce E. Franka, v níž je formulována úvaha o splenickém fakto-

Tab. 1. Diferenciální diagnostika trombocytopenií. ITP – idiopatická trombocytopenická purpura.

Skupina trombocytopenií	Zástupci
Imunitní trombocytopenie, ne ITP	Polékové trombocytopenie Heparinem indukovaná trombocytopenie Neonatální alloimunitní trombocytopenie Potransfúzní purpura
Neimunní trombocytopenie	Chronický alkoholismus Hereditární neimunní trombocytopenie Trombotická trombocytopenická purpura Trombocytopenie při sepsi Diseminovaná intravaskulární koagulace Kasabach Merrit syndrom Hypersplenismus Extrakorporální oběh
Primární postižení kostní dřeně	Aplastická anémie Myelodysplastický syndrom Akutní leukemie Amegakaryotická trombocytopenie
Koagulační porucha s trombocytopenií	Morbus von Willebrand typ II. B Destičkový typ Morbus von Willebrand
Sekundární imunitně podmíněná trombocytopenie	Poléková: chinin, vankomycin Kolagenózy: systémový lupus erythematoses Antifosfolipidový syndrom Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom Běžná variabilní imunodeficiencie (CVID) Chronická lymfatická leukemie Virové infekce: hepatitida B, hepatitida C, HIV Infekce <i>Helicobacter pylori</i>

ru, jež potlačuje produkci krevních destiček. V roce 1916 provedl Kaznelson, absolvent pražské německé lékařské fakulty, první splenektomii u pacienta s ITP, jejímž výsledkem byla normalizace počtu destiček (11).

Patogeneze ITP

První světlo do patogeneze ITP vnesly pokusy William J. Harringtona v 50. letech minulého století (12). Harrington prokázal, že krevní plazma nemocných s ITP způsobuje snížení počtu destiček u jejích příjemců. Dalším výzkumem bylo prokázáno, že popisovaný efekt závisí na množství podané plazmy. Jako kauzální agens byla identifikována autoprotilátka, imunoglobulin třídy IgG, jež se váže na krevní destičky.

Autoprotilátky, které se váží na krevní destičky, nemají zásadní vliv na destičkové funkce, ale označují destičky jako cizorodé partikule pro buňky monocytomakrofágového systému ve slezině, játrech či kostní dřeni. Pacienti s ITP mají často protilátky proti antigenům GPIIb/IIIa, GPIb/IX a GPIa/IIa (13). V imunitním dohledu organismu mají dominantní postavení T lymfocyty s membránovým znakem CD4+, tedy pomocné T lymfocyty. Tyto buňky secernují cytokiny a modulují buněčnou odpověď na antigeny. Rozlišujeme dva typy CD4+ lymfocytů: Th1 buňky, jež se účastní v buněčně zprostředkovaných reakcích a v reakcích oddálené hypersenzitivity (produkují interferon gamma (INF γ), tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α), interleukin 2 (IL-2), a Th 2 lymfocyty produkující interleukin 4 (IL-4), interleukin 5 (IL-5), interleukin 6 (IL-6), interleukin 9 (IL-9), interleukin 10 (IL-10) a interleukin 13 (IL-13). Th2 lymfocyty zvyšují produkci protilátek a účastní se na regulaci alergických reakcí. ITP patří mezi onemocnění s aktivovanou Th1 a utlumenou Th2 lymfocytární reakcí. T lymfocytární reakce se podílí na sekreci cytokinů, jež působí na maturaci megakaryocytů a uvolňování krevních destiček (14). Hladina cytokinu *transforming growth factor beta* (TGF β), který inhibuje maturaci megakaryocytů, inverzně koreluje s aktivitou ITP (15).

U ITP byl mimo působení antitrombocytárních protilátek prokázán též cytotoxický efekt T lymfocytů na destičky, za nějž odpovídá subpopulace T buněk CD3+8+ (16). Toto vysvětluje fakt, že někteří nemocní s ITP nemají antitrombocytární protilátky zjištěné.

Destičky potažené autoprotilátkami jsou ničeny buňkami monocytárně-makrofágového systému cestou fagocytózy či komplementem zprostředkované destičkové lýzy. Fagocytóza je zprostředkována Fc receptorem či C3b fixovanou složkou komplementu.

Velmi zajímavá je u ITP otázka trombopoézy. Zpočátku byla u nemoci předpokládána zvýšená produkce krevních destiček kostní dření. Ve studiích, které byly provedeny v 80. letech minulého století s radioaktivně značenými destičkami, bylo ale zjištěno snížení produkce destiček kostní dření u dvou třetin pacientů s ITP (17). Tento nález je pravděpodobně způsoben přímým působením autoprotilátek na maturaci megakaryocytů a uvolňování

destiček. Porucha trombopoézy může být způsobena i autoprotilátkami aktivovanou apoptózou megakaryocytů.

Léčba ITP

Léčba pacientů s ITP v minulosti spočívala především v provedení splenektomie, kterou se odstraňuje místo produkce autoprotilátek a zároveň hlavní místo destrukce destiček. Druhým historicky nejstarším léčebným postupem bylo snížení fagocytární aktivity monocytomakrofágového systému podáním kortikoidů. Oba tyto postupy, doplněné o aplikaci intravenózních imunoglobulinů (IVIG), zůstávají základními léčebnými postupy ITP i dnes. V léčbě chronické formy ITP je v posledním desetiletí s úspěchem používána další imunosupresivní a imunomodulační terapie.

Léčba pacienta s diagnózou ITP v současné době vychází z doporučení expertů či expertních skupin, aniž by se mohla opírat o jasné výsledky randomizovaných klinických studií, neboť počet pacientů léčených v takovýchto studiích je nízký.

Zahájení léčby pacientů s ITP je většinou doporučováno při počtu krevních destiček pod 20–30 x 10⁹/l (někdy už pod 50 x 10⁹/l, pokud má pacient krvácivé projevy). S léčbou není třeba pospíchat proto, že celkově prognóza pacientů s diagnózou ITP je dobrá. Jejich mortalita je do 4 % a týká se především pacientů s těžkou refrakterní trombocytopenií. Navíc dlouhodobá imunosupresivní léčba může nemocného poškodit víc, než vlastní trombocytopenie (18).

Odlišná situace je u pacientů s těžkou trombocytopenií pod 10x10⁹/l s krvácivými projevy, u nichž je indikována emergentní léčba spočívající v podání preparátů první linie či dokonce v kombinaci léčebných modalit.

V léčbě ITP je potřeba zdůraznit několik důležitých aspektů:

- Krvácení je zřídka a destičkové funkce jsou u pacientů s ITP zachovány.
- Léčbu je potřeba individualizovat, přihlídnout k přáním pacienta a jeho životnímu individuálnímu „rizikovému profilu“.
- Cílem léčby je prevence krvácení a dosažení bezpečné, i když ne nutně normální hodnoty krevních destiček.
- Je nutné vyhýbat se lékům, které interferují s destičkovými funkcemi, jako je kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika, a konzumaci alkoholu.

Mnoho nemocných s ITP tak může být jen observováno. Observování jsou většinou dětské pacienti, u kterých v 80 % případů dojde ke spontánní úpravě trombocytopenie do 4–8 týdnů od první manifestace choroby. Těžké krvácivé projevy jsou u těchto pacientů řídké. U dospělých pacientů je spontánní remise vzácná, ale u pacientů bez krvácivých projevů se stabilním počtem destiček je možno vyčkat s nasazením léčby a pacienty také pouze sledovat (19).

Je-li nutná léčba, zahajuje se jedním z léčebných postupů první linie:

- Kortikoidy.** Kortikoidy potlačují fagocytární aktivi-

tu a snižují syntézu autoprotilátek. Standardním iniciačním dávkováním kortikoidů je prednison (nebo jeho ekvivalent) 1–2 mg/kg/den po dobu 2–6 týdnů s postupným snižováním dávky. Příznivou úvodní léčebnou odpověď lze očekávat u 60–70 % dospělých pacientů s akutní ITP (20). Pacientů, kteří po terapii kortikoidy dosáhnou dlouhodobé remise, je 25–29 %. Vysokodávkované kortikoidy (pulzní metylprednisolon a dexametason) bývají u pacientů s akutní ITP indikovány pro rychlejší nástup účinku ve srovnání s výše uvedenou dávkou prednisonu. Methylprednisolon lze podat parenterálně až v dávce 30 mg/kg po dobu několika dní s následným přechodem na standardní perorální dávku prednisonu. Dexametason v pulzech 40 mg/den po 4 dny (délka léčby 6 měsíců) vede k 83% bezprostřední léčebné odpovědi a 64% dlouhodobé léčebné odpovědi trvající 2 roky. Efektivita této terapie je ale limitována výraznými nežádoucími účinky (20). Léčba vysokými dávkami dexametasonu byla zkoušena i u pacientů s chronickou formou ITP, kde ale provedené studie neprokázaly jednoznačnou efektivitu této terapie. Léčba kortikoidy v současnosti představuje základní kámen terapie akutní ITP a měla by být testována i u pacientů s chronickou formou ITP.

2. **IVIG.** Historie podání vysokých dávek směsných imunoglobulinů u ITP začíná v roce 1981, kdy byly použity u dětských pacientů s ITP (21). Následně byla tato léčba převzata i pro dospělé pacienty. Mechanismem působení IVIG je blokáda monocyto-makrofágového systému, působení antiidiotypových protilátek, ovlivnění hladiny cytokinů a modulace Fc receptorů. V provedených studiích u dětí byla demonstrována rychlejší účinnost podaných IVIG ve srovnání s kortikoidy (22). V největší studii testující IVIG u ITP mělo až 90 % pacientů vzestup počtu destiček nad $50 \times 10^9/l$ v 7. dni léčby. Po dvou týdnech od podání IVIG ale došlo u části pacientů s postupným poklesu počtu destiček. Nežádoucí účinky IVIG byly především bolesti hlavy a zvýšená tělesná teplota (22). O dávkování IVIG nepanuje všeobecná jednota, je doporučována dávka 1g/kg ve dvou dnech či 2 g/kg v jeden den. Randomizovaná studie neprokázala rozdíl v efektu IVIG podávané v dávce 0,4 g/kg po dobu 5 dnů a v dávce 1 g/kg jednorázově (23).

3. **Anti-D imunoglobulin.** Mechanismus působení anti-D je pravděpodobně shodný s IVIG: blokáda monocyto-makrofágového systému. Doporučovaná dávka anti-D je 75 µg/kg v jednom cyklu. Nejčastějším nežádoucím účinkem anti-D protilátky je hemolytická reakce s hrozcím akutním renálním selháním. Byla popsána i aktivace procesu diseminované intravaskulární koagulace. Léčebná odpověď bývá zaznamenána u 79–90 % dospělých nemocných s ITP (24). Tato léčba není v současnosti v České republice k běžnému použití dostupná.

Léčba **druhé linie** ITP:

1. **Splenektomie.** Slezina představuje důležité místo produkce protilátek a je také hlavním místem destrukce destiček s navázanými autoprotilátkami. V současnosti představuje splenektomie druhou linii léčby pa-

cientů s ITP, je tedy doporučována po selhání první linie. V otázce načasování splenektomie dosud není všeobecná shoda, ponejvíce je doporučováno se splenektomií vyčkat 6–12 měsíců od stanovení diagnózy ITP, ale je nutno vždy přihlídnout ke konkrétnímu pacientu. Provedení splenektomie ze všech léčebných modalit vykazuje z dlouhodobého hlediska nejvyšší počet příznivých léčebných odpovědí a to u 60 až 70 % nemocných. Relaps ITP po provedení splenektomie, který vyžaduje léčbu, je možno očekávat u asi 15 % pacientů. U těchto pacientů je doporučeno pátrat po akcesorní slezině. Před splenektomií je doporučováno provedení testu přežívání destiček značených radioaktivním indiem. Provedení splenektomie je možno klasickou či laparoskopickou technikou s nízkou celkovou mortalitou zákroku. Nicméně morbidita zákroku nemusí být malá. Mezi komplikace po provedené splenektomii patří bronchopneumonie či trombembolické příhody. Pacienti jsou po provedené splenektomii ohroženi také infekcí opouzdřenými mikroby, tzv. *overwhelming post-splenectomy infection* (OPSI). Pacienti plánovaní k splenektomii by měli nejpozději 2 týdny před splenektomií podstoupit očkování proti pneumokokům, meningokokům typu C a hemofilům typu B (25). Revakcinace proti pneumokokům se doporučuje každých 5 let po zákroku. Pokud je v době indikace splenektomie pacient léčen imunosupresivní terapií, lze pacienta očkovat až po provedení splenektomie po předchozím snížení imunosupresivní terapie. Co se týká podání antibiotik jako profylaxe infekce po splenektomii, nepanuje v tomto všeobecný konsensus. Některá pracoviště aplikují antibiotickou profylaxi 6 měsíců, jiná 3 roky, další doživotně (26).

2. **Rituximab.** Monoklonální chimerická protilátka proti receptoru CD20 se váže na B lymfocyty a způsobuje FcR mediovanou B buněčnou lýzu cestou aktivace komplementu či cestou buněčné imunity (27). Rituximab působí snížení počtu B lymfocytů a tím následné snížení počtu produkovaných autoprotilátek, a dále i blokádu monocyto-makrofágového systému. Po léčbě rituximabem lze pozorovat přes 40–60 % kompletních léčebných odpovědí. Dlouhodobě zůstává v remisi asi 20 % nemocných (28). Provedené studie naznačují vyšší účinnost rituximabu aplikovaného brzy po propuknutí onemocnění, což pravděpodobně souvisí s normalizací T buněčné imunity, jež je iniciálně dependentní na B buňkách. Léčba rituximabem je většinou dobře tolerovaná, ale je nutno upozornit na možné závažné nežádoucí reakce při podávání této protilátky, k nimž náleží teplota, poruchy srdečního rytmu a vzácně i výskyt anafylaxe. Rituximab zvyšuje riziko aktivace latentních infekcí jako jsou hepatitida typu B či JC viroza (27–29).

Chronická refrakterní ITP je definována jako ztráta léčebné odpovědi nebo nulová odpověď na první a druhou linii léčby, nebo nutnost terapie neakceptovatelně vysokými dávkami kortikoidů k udržení bezpečné hladiny destiček. Celkový počet pacientů s chronickou ITP je od 11 až 35 % ze všech nemocných s ITP. Léčba těchto paci-

entů je obtížná a řídí se doporučeními expertních skupin (7). Pacienti s **chronickou refrakterní ITP** mohou mít prospěch z danazolu, imunosupresivních léků a trombopoetinových agonistů:

1. **Danazol**. Danazol je slabý androgen. Patofyziologický mechanismus účinku spočívá pravděpodobně v ovlivnění Fc receptoru. Doporučené dávkování je 400–800 mg na den, ale dobré výsledky byly zaznamenány i při dávkování 100–200 mg danazolu denně. Celkově cca 60–70 % pacientů odpoví příznivě na léčbu. Léčba danazolem je obvykle dobře tolerována, z nežádoucích účinků je častá elevace jaterních testů, virilizující efekt, přírůstek hmotnosti a retence tekutin. Lék je vhodný především pro starší pacienty, kteří úvodně reagovali na kortikoidní léčbu a u nichž danazol umožní snížit celkovou dávku kortikoidů. Další vhodnou indikací jsou překryvné syndromy s autoimunitami typu lupus erythematoses nebo jako léčebná eventualita při kontraindikaci splenektomie (30). Lék je v současnosti v České republice k dispozici na mimořádný dovoz.

2. **Azatioprin**. Prekurzor 6-merkaptopurinu, antimetabolitu, jež blokuje lymfocytární proliferaci. Obvyklé dávkování je 1–2 mg/kg/den. Z nežádoucích účinků je třeba především sledovat jaterní toxicitu. Léčebný efekt azatioprinu je dosahován postupně a selhání léčby by nemělo být konstatováno před uplynutím šestiměsíčního období terapie (31).

3. **Mykofenolát mofetil** je předstupněm mykofenolové kyseliny, jež je nekompetitivním inhibitory inosin

50-monofosfát dehydrogenázy, klíčového enzymu v biosyntéze purinů. Dávkování je obvykle 1–2 g/den (32).

4. **Cyklosporin A** je kalcineurinový inhibitor, potlačující proliferaci T lymfocytů. Obvyklé dávkování je 2–3 mg/kg/den. V léčbě je podáván obvykle v kombinaci s kortikoidy. Léčebné použití cyklosporinu A limitují jeho nežádoucí účinky jako je zvýšení krevního tlaku či nefrotoxicita (33).

5. **Cyklofosfamid** je alkylující látka užívaná v indikaci imunosupresivní či cytostatické. Dávkování používané u pacientů s ITP je 1–2 mg/kg/den perorálně či v pulzech parenterálně (34).

6. **Vinka alkaloidy** – dominantně vinkristin – jsou užívané v kombinační léčbě. Používaná dávka vinkristinu je 2 mg na týden, opakovaně ve 3–4 cyklech. Nejčastějším nežádoucím účinkem je neurotoxicita (35).

7. **Trombopoetinové agonisté** jsou nejnovější a velmi nadějnou léčebnou možností pacientů s chronickou ITP. Vzhledem k tomu se jim budeme věnovat v samostatné části.

Trombopoetinové agonisté

Velmi zajímavou možností pro pacienty s chronickou ITP představuje podávání léků stimulujících trombopoézu. Trombopoetin (TPO, *leukemia virus oncogene ligand, megakaryocyte growth and development factor*) je glykoproteinový hormon, hematopoetický cytokin, produkován především v játrech a ledvinách. TPO reguluje zejména produkci krevních destiček. Stimuluje tvorbu a di-

Tab. 2. Přehled studií s trombopoetickými látkami druhé generace. ITP – idiopatická trombocytopenická purpura.

Látka	Aplikace	Doba podávání	Počet pacientů (subjektů)	Léčení	Léčebná odpověď destiček v periferní krvi	Doba do vzestupu
Romiplostim	Jednou týdně podkožní injekce	Jedna dávka	48	Zdraví dobrovolníci	-	Vrchol vzestupu 12. – 16. den
		6 týdnů	24	ITP	Vzestup trombocytů nad $50 \times 10^9/l$ při dávce nad 3 mg u 7 z 12 nemocných	Medián doby do požadované odpovědi 5 – 10 dní
		6 týdnů	21	ITP	10 z 16 nemocných dosáhlo hladin trombocytů mezi $50 - 450 \times 10^9/l$ při dávce léku 1 nebo 3 mg/kg/týden	Medián doby do odpovědi 5 – 10 dní
		3 týdny	16	ITP	U 12 z 15 pacientů došlo ke vzestupu trombocytů o $20 \times 10^9/l$ a u 8 z 15 o $100 \times 10^9/l$	Medián doby do odpovědi 10 dní
		Až 96 týdnů	104	ITP	Průměrný počet trombocytů $100 \times 10^9/l$ v týdnu 1 – 24 a $131 \times 10^9/l$ v týdnu 25 – 48. U 6 z 12 nemocných bylo možné vysadit steroidy	-
Eltrombopag	Jednou denně perorálně	10 dní	73	Zdraví dobrovolníci, muži	-	Vrchol vzestupu 16. den
		6 týdnů	117	ITP	-	-

Tab. 3. Zastoupení pacientů s diagnózou idiopatické trombocytopenické purpury (ITP) na specializovaných hematologických ambulancích Jihomoravského kraje.

Počty pacientů s diagnózou ITP léčených na specializovaných hematologických ambulancích v Jihomoravském kraji	Celkový počet pacientů	Min. počet na pracoviště	Max. počet na pracoviště	Medián pacientů na pracoviště
Celkový počet pacientů s dg. ITP v dispenzární péči	564	7	161	16
Celkový počet ročně nově diagnostikovaných pacientů s ITP	68	1	12	3
Počet pacientů s chronickou formou ITP	405	5	70	15
Počet pacientů s chronickou rezistentní ITP	69	0	10	3
Počet pacientů s Evansovým syndromem	18	0	5	1
Počet pacientů s trombocytopenií a jiným autoimunitním onemocněním (např. antifosfolipidový syndrom nebo systémový lupus erytematodes)	64	0	11	3

Tab. 4. Diagnostické a léčebné preference hematologů Jihomoravského kraje u pacientů s idiopatickou trombocytopenickou purpurou (ITP). Mimo údajů z Interní hematologické kliniky FN Brno.

Stanovení diagnózy ITP	Jiná kritéria, <i>per exclusionem</i> Podle kritérií Americké hematologické společnosti z roku 1996	88 % 22 %
Vyšetření kostní dřeně provádím	U všech pacientů Při špatné odpovědi na terapii Při podezření na sekundární trombocytopenii U pacientů nad 60 let věku	47 % 41 % 35 % 29 %
Radioizotopové vyšetření přežívání destiček indikuji	Před splenektomií Nepoužívám V rámci diferenciální diagnostiky U všech pacientů	53 % 41 % 12 % 0 %
Jako lék první volby při ITP používám	Kortikoidy IVIg Kombinaci IVIg + kortikoidy	54 % 35 % 11 %
Jako léčbu druhé volby používám	Cyklofosfamid Splenektomii Cyklosporin A Danazol Mykofenolát mofetil Rituximab	65 % 59 % 53 % 0 % 0 % 0 %
Jako dlouhodobou léčbu při chronické ITP používám	Kortikoidy Cyklosporin A Cyklofosfamid Danazol Mykofenolát mofetil Rituximab	100 % 35 % 29 % 0 % 0 % 0 %
Pacienty, kteří nereagují na standardní léčbu ITP, řeším následovně	pokud jejich stav umožní, ponechávám je bez medikace kombinuji různé preparáty podle vlastních zkušeností pacienty předávám do specializovaného hematologického centra	83 % 42 % 42 %

ferenciaci megakaryocytů. TPO působí už na kmenovou hematopoetickou buňku, dokonce časněji než granulocytární kolonie stimulující faktor (G-CSF). TPO je nezbytný k přeměně kmenové buňky v megakaryocyt. Receptorem TPO je c-mpl (36).

Produkce TPO je regulována negativní zpětnou vazbou – jeho efektor přímo reguluje hladinu hormonu. TPO je po navázání na povrchový destičkový receptor mpl (CD110) rozložen, takže, je-li jednou navázán na svůj receptor, nemůže už ovlivnit další megakaryocyty (36). Přes řadu studií, které zkoušely léčebné použití TPO, není vlastní TPO (rekombinantní TPO, **TPO první generace**)

terapeuticky využíván. Využití rekombinantních TPO v hematologii negativně ovlivnilo to, že rekombinantní megakaryocytární růstový a diferenciální faktor (*megakaryocyte growth and differentiation factor*, MGDF) způsoboval někdy paradoxně trombocytopenii (stimuloval tvorbu anti-TPO protilátek) (37). Navíc dlouhodobé podávání velkých dávek TPO může vyvolat tvorbu retikulínové fibrózy kostní dřeně (38).

Klinické využití TPO bylo nejasné až do roku 2002, kdy byla publikována zpráva o překvapivě velmi dobrém efektu pegylovaného MGDF u pacientů s idiopatickou trombocytopenickou purpurou (ITP). U 4 z 5 nemocných,

kterým byla podána jediná injekce MDGF, byla pozorována příznivá léčebná odpověď (39).

Zklamání z účinnosti rekombinantních TPO první generace vedlo k vývoji **druhé generace trombopoetických látek**. Tyto pak jsou zkoušeny především u ITP. Prvním z analogů TPO je romiplostim (AMG 531), druhým eltrombopag (SB-497115). Zkouší se i další látky s trombopoetickým účinkem: AKR-501 a SB-559448. Romiplostim je rekombinantní peptid, který stimuluje trombopoézu. Eltrombopag je malá molekula, která také stimuluje tvorbu trombocytů. Lze jej podávat perorálně. Obě tyto látky by měly mít menší spektrum nežádoucích účinků ve srovnání s rekombinantními TPO (žádná tvorba anti-TPO protilátek, žádné riziko fibrotizace kostní dřeně) (40). Výsledky studií s trombopoetickými látkami druhé generace ukazuje tabulka 2.

Shrnutí léčby

Efektivní léčba ITP zasahuje různá místa v patofyziologii nemoci, například snížení produkce autoprotilátek, modulace Fc receptoru nebo potlačení T či B buněčné imunitní reakce. Kortikoidy a IVIG představují základní pilíře léčby. Pro pacienty nedostatečně reagující na tuto terapii lze doporučit provedení splenektomie či léčbu rituximabem. Při progresi onemocnění do chronické refrakterní ITP je nutno vážit přínos medikamentózní terapie a snažit se pro pacienta najít léčbu jež bude při minimu vedlejších účinků přinášet pacientu maximální profit.

ITP v Jihomoravském kraji

V květnu 2008 jsme provedli dotazníkovou studii týkající se ITP u dospělých v Jihomoravském kraji (v jeho nových hranicích). Dotazníky jsme obleslali všech 18 specializovaných hematologických ambulancí pro dospělé (plus ambulance naše) v tomto regionu, který podle Českého statistického úřadu měl při posledním sčítání lidu 1 127 718 obyvatel (41). Ze všech ambulancí se nám dotazníky vrátily. Obsah dotazníků byl zaměřen na zjištění počtu pacientů s diagnózou ITP v daném regionu a dále na zjištění diagnostických a terapeutických preferencí lékařů. K datu analýzy bylo v Jihomoravském kraji dispenzarizováno 564 dospělých nemocných s ITP (většina samozřejmě s chronickou ITP). Podle toho čísla je tedy prevalence nemoci u lidí starších 18 let 50,3 případů na 100 000 obyvatel, námi zjištěná incidence činí 6 případů na 100 000 obyvatel nad 18 let, což odpovídá celosvětovým údajům (viz výše). Získaná data ukazují, že diagnostika ITP se na různých pracovištích řídí různými kritérii. Standardními pilíři léčby ITP jsou kortikoidy a splenektomie, u těhotných aplikace IVIG. V léčbě chronické ITP či chronické refrakterní ITP jsme zaznamenali především významné zastoupení cyklosporinu A a překvapivě i cyklofosfamidu. Naopak použití danazolu či rituximabu nebylo mimo naše centrum zjištěno, což jistě souvisí se malou dostupností těchto preparátů mimo centra specializované hematologické péče. Výsledky analýzy shrnují tabulky 3 a 4.

Závěr

Autoimunitní cytopenie představují poruchu imunity v oblasti krve. ITP je příkladem jednoduše sledovatelné poruchy imunitního systému, kdy jsme podle počtu destiček v periferní krvi schopni hodnotit aktivitu onemocnění či účinnost léčby. I přes tuto výhodu je v detailní patogenezi ITP, a z toho vyplývající léčebné strategii, stále mnoho nejasného. Ačkoli základními kameny léčby ITP jsou kortikoidy a splenektomie, léčba nemoci se do značné míry na různých pracovištích liší, jak ukazuje naše analýza situace v Jihomoravském kraji.

Literatura

1. Woods VL Jr, Kurata Y, Montgomery RR, et al. Autoantibodies against platelet glykoprotein Ib in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1984; 64: 156–160.
2. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Internal Med* 1997; 126: 307–314.
3. Zeller B, Helgestad J, Hellenbostad M, et al. Immune thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: a prospective population-based registration. *Pediatric Hematology and Oncology* 2000; 174: 551–558.
4. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 515–519.
5. Waters AH. Autoimmune thrombocytopenia: clinical aspect. *Semin Hematol* 1992; 29: 18–25.
6. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94: 909–913.
7. Provan D, Newland A, Bolton-Maggs, et al. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 575–596.
8. Saxon BR, Blanchette VS, Butchart S. Reticulated platelet counts in the diagnosis of acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 44–48.
9. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori* *Lancet* 1998; 352: 878.
10. Werlhof PG. Disquisitio medica et philologica de variolis et anthracibus, signis differentiis, medelis disserit etc. Hannoverae, sumt. haered. Nicolai Foersteri, 1735; 4. díl, 28 s.
11. Kaznelson P. Verschwinden der Hamorrhagischen Diatese bei einem Falle von essentielle Trombopenie nach Miltz extirpation *Wiener Klinische Wochenschrift* 1916; 29: 1451–1454.
12. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, et al. Demonstration of thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951; 38: 1–10.
13. Cooper N, Bussel JB. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 133: 364–374.
14. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007; 44 (Suppl. 5): S3–S11.
15. Andersson PO, Olsson A, Wadenvik H. Reduced transforming growth factor-beta 1 production by mononuclear cells from patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 116: 862–867.
16. Olsson B, Anderson PO, Jernas M, Jacobsson S. T-cell mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nature Med* 2003; 9: 1123–1124.
17. Heyns AP, Loter MG, Badenhorst PN, et al. Kinetics and sites of destruction of 111-indium-oxine-labeled platelets in idiopathic

- hic thrombocytopenic purpura. A quantitative study. *Am J Hematol* 1982; 12: 167–177.
18. Portiejle JEA, Westendrop RGJ, et al. Morbidity and mortality in adultst with idiopathic thrombocytopenic purpura *Blood* 2001; 97: 2549–2554
 19. Donald MA, Kelton JG. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007; 44 (Suppl. 5): S12–S23.
 20. George JN, El-Harake MA. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1994; 331: 1207–1211.
 21. Imbach P, Barandun S, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1(8232): 1228–1231.
 22. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005; 147: 521–527.
 23. Godeau B, Lesage S, Divine M, et al. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood* 1993; 82: 1415–1421.
 24. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997; 89: 2689–2700.
 25. BCSH Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. *British Medical Journal* 1996; 312: 430–434
 26. Ráčil Z. Prevence septických stavů u dospělých pacientů s funkčním hyposplenismem po splenektomii. *Vnitř Lék* 2001; 47: 781–789.
 27. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008; 141: 149–169.
 28. Arnold DA, Dentali F, Crowther MA, et al. Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146: 25–33.
 29. Mayer J. Klinické využití chimerické monoklonální protilátky rituximab. Vydavatelství Masarykovy univerzity, Brno 2004, 72 s.
 30. Maloisel F, Andres E, Zimmer J. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2004; 116: 590–594.
 31. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. *Ann. Intern. Med.* 2003; 140: 112–120.
 32. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anemia and autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 117: 712–715.
 33. Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy *Br J Haematol* 2001; 114: 121–125.
 34. Reiner A, Gernsheimer T, Schlichter SJ. Pulse cyclofosamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995; 85: 351–358.
 35. Douglas BC, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005; 106: 2244–2251.
 36. Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2034–2045.
 37. Basser RL, O'Flaherty E, Green M, et al. Development of pancytopenia with neutralizing antibodies to thrombopoietin after multicycle chemotherapy supported by megakaryocyte growth and development factor. *Blood* 2002; 99: 2599–2602.
 38. Douglas VK, Tallman MS, Cripe LD, et al. Thrombopoietin administered during induction chemotherapy to patients with acute myeloid leukemia induces transient morphologic changes that may resemble chronic myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 844–850.
 39. Nomura S, Dan K, Hotta T, et al. Effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 100: 728–730.
 40. Doubek M. Trombopoetin a nové trombopoetické látky. *Transf Hematol dnes* 2008; 14 (suppl. 1): 102–104.
 41. Sčítání lidu, domů a bytů 2001. Jihomoravský kraj, NUTS 4: CZ0620.

Poděkování

Za spolupráci při vyplnění dotazníků děkujeme těmto kolegům: MUDr. R. Bartošové, MUDr. A. Bulikové, PhD., prim. MUDr. V. Dostálové, MUDr. A. Gajovi, PhD., MUDr. H. Hájkové, MUDr. N. Hejlové, CSc., prim. MUDr. L. Ingrové, MUDr. P. Jajmerovi, prim. MUDr. J. Jančovi, MUDr. R. Kelnarové, MUDr. E. Krahulcové, CSc., prim. MUDr. M. Maškové, prim. MUDr. I. Meluzínové, prim. MUDr. J. Peprlovi, MUDr. I. Ševčíkové, prim. MUDr. J. Simonidesovi, MUDr. N. Suché, MUDr. Š. Turkové, MUDr. H. Veselé, prim. MUDr. M. Závodné a prim. MUDr. M. Zvarové.

*MUDr. Libor Červinek
Interní hematologická klinika
FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: cervinek@fnbrno.cz*

*Doručeno do redakce: 25. 9. 2008
Přijato: 20. 11. 2008*