

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Karolína Sobotková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Imunitní trombocytopenie
Bakalářská práce

2021

Karolína Sobotková

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Immune thrombocytopenia
Bachelor thesis

2021

Karolína Sobotková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Karolína Sobotková**
Osobní číslo: **C18292**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Imunitní trombocytopenie**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se imunitní trombocytopenie.
2. V první části stručně popsat historii imunitní trombocytopenie a základnou biologii trombocytů.
3. Druhou část věnovat epidemiologii a patofyziologii tohoto onemocnění.
4. V poslední části se zaměřit na imunitní trombocytopenii u dospělých, kde kromě jiného popsat diagnózu a léčbu.
5. V závěru se zaměřit na imunitní trombocytopenie u dětí.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Katarína Svrčková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**

Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Tuto práci s názvem Imunitní trombocytopenie jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne: 12.7. 2021

Karolín Sobotková

PODĚKOVÁNÍ:

Chtěla bych poděkovat své vedoucí bakalářské práce Mgr. Kataríně Svrčkové, Ph.D. za trpělivost a ochotu, za odborné vedení, pomoc a rady při zpracování této práce.

ANOTACE:

Tato práce je věnována imunitní trombocytopenii. Zabývá se její historií, popisem základních struktur, dějů a částí v lidském organismu, které jsou potřebné k pochopení průběhu tohoto onemocnění. Dále se zabývá epidemiologií a patofyziologií imunitní trombocytopenie. Velká část je věnována imunitní trombocytopenii u dospělých včetně diagnózy a léčby. Nakonec popisuje imunitní trombocytopenii v dětském věku.

KLÍČOVÁ SLOVA:

Imunitní trombocytopenie, trombocyty, megakaryocyty, trombopoetin

ANNOTATION:

This work is devoted to immune thrombocytopenia. It deals with its history, description of the basic structures, processes and parts in the human body that we need to understand the course of this disease. It also deals with the epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenia. A large part is devoted to immune thrombocytopenia in adults, including diagnosis and treatment. Finally, it describes immune thrombocytopenia in childhood.

KEYWORDS:

Immune thrombocytopenia, platelets, megakaryocytes, thrombopoietin

OBSAH

ÚVOD	12
1 Historie imunitní trombocytopenie.....	13
1.1 Objev krevních destiček.....	13
1.2 Megakaryocyty	13
1.3 Purpura.....	14
2 Základní biologie trombocytů	16
2.1 Megakaryocyty	16
2.2 Tvorba krevních destiček.....	17
2.3 Trombocyty.....	18
2.4 Trombopoetin.....	20
3 Trombocytopenie.....	22
3.1 Patologie	22
3.2 Etiologie.....	22
4 Etiologie imunitní trombocytopenie.....	24
5 Patofyziologie imunitní trombocytopenie	26
6 Imunitní trombocytopenie u dospělých	29
6.1 Klinické projevy	30
6.1.1 Hemoragické projevy	30
6.1.2 Kůže a vizuální sliznice.....	30
6.1.3 Vnitřní sliznice orgánů	30
6.1.4 Centrální nervový systém.....	30
6.1.5 Trombóza.....	30
6.1.6 Projevy související s léčbou	31
6.1.7 Kvalita života.....	31
6.2 Diagnóza ITP u dospělých.....	31
6.2.1 Anamnéza pacientů	33

6.2.2	Vyšetření.....	34
6.2.3	Periferní krevní obraz	34
6.2.4	Hodnocení nátěru periferní krve.....	34
6.2.5	Vyšetření kostní dřeně	35
6.2.6	Testování na Helicobacter pylori.....	35
6.2.7	Testování na HIV a HCV	35
6.2.8	Kvantitativní testování hladiny imunoglobulinů	36
6.2.9	Přímý antiglobulinový test	36
6.2.10	Rh (D) krevní skupiny	36
6.3	Léčba ITP u dospělých	36
6.3.1	Terapie první linie	37
6.3.2	Terapie druhé linie.....	41
7	ITP v dětském věku	44
7.1	Klinické projevy ITP u dětí	44
7.2	Incidence ITP u dětí	44
7.3	Klasifikace ITP u dětí	44
7.4	Nástup ITP u dětí	44
7.5	Klinické a laboratorní charakteristiky ITP v dětském věku	45
7.6	Diagnostika ITP u dětí	45
7.7	Léčba ITP u dětí.....	45
8	ZÁVĚR.....	47
9	Zdroje a seznam použité literatury	48

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Megakaryopoéza a trombopoéza	16
Obrázek 2: Model výroby krevních destiček.....	17
Obrázek 3: Charakteristika molekuly receptoru na povrchu krevní destičky	18
Obrázek 4: Role krevních destiček při homeostáze	19
Obrázek 5: Struktura trombocytů	20
Obrázek 6: Diferenciální diagnóza a směr vyšetření u nově zjištěné trombocytopenie ..	23
Obrázek 7: Incidence ITP podle věku a pohlaví na 100 000 obyvatel	24
Obrázek 8: Schematický model představující spojitou patogenní smyčku ITP	28
Obrázek 9: Určování ITP na základě vyloučení jiných klinických projevů.....	32
Tabulka 1: Rozdělení trombocytopenie podle počtu krevních destiček.....	22
Tabulka 2: Rozlišení akutní a chronické primární ITP	29
Tabulka 3: Klinické projevy spojené s trombocytopenií	33
Tabulka 4: Fáze ITP	44

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

HLA	Hlavní histokompatibilní komplex
HSC	Hematopoetická kmenová buňka (Hematopoetic Stem Cell)
ICH	Intrakraniální krvácení
ITP	Imunitní trombocytopenická purpura
IVIG	Intravénózní imunoglobulin
JAK2	Janus kináza 2
Th	Pomocná T buňka
mPSL	Vysokodávkovaný intravenózní methylprednisolon
TPO	Trombopoetin
TRO-RA	Agonisté receptoru trombopoetinu
Tregs	Regulační podskupina T buněk
vWF	von Willebrandův faktor

ÚVOD

Imunitní trombocytopenie je vzácné imunitní onemocnění způsobené poruchou imunitního systému, která má za následek destrukci krevních destiček. Incidence neboli výskyt tohoto onemocnění na celém světě není jednoduché přesně určit, protože se vychází z mnoha různých studií využívajících různých vstupních dat. Incidence se tedy odhaduje u dospělých mezi 2,16 a 3,9 na 100 000 osob za rok a u dětí na 2,2 až 5,3 případů na 10 000 dětí za rok. [1, 2]

Toto onemocnění je velice vážné a může u člověka vyvolat smrt. Nemalé procento diagnostikovaných pacientů na něj i umírá. I proto je důležitá včasná diagnóza a následná léčba, která může zvýšit kvalitu života a zcela nezanedbatelně jej prodloužit. [2]

Projevuje se především krvácivými projevy – např. do kůže, kde způsobuje červené nebo purpurové skvrny. Bohužel tyto projevy platí i při vnitřním krvácení, takže je velkým, život ohrožujícím rizikem. [2]

1 HISTORIE IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE

1.1 Objev krevních destiček

Mezi prvními, kdo zaznamenal nejspíše krevní destičky, byl Anton von Leeuwenhoek (1632–1723), který pomocí mikroskopu rozpoznal malé globule nebo buňky v krvi. Problémy, s chromatickou aberací ve složeném mikroskopu, však vylučovaly definitivní rozpoznání buněk malých jako krevní destičky. [3] Další byl anglický lékař William Addison, který v roce 1841 popsal při srážení krve extrémně malé krvinky. Společně s Georgem Gulliverem nezávisle vytvořili první kresby toho, co retrospektivně byly pravděpodobně krevní destičky. [2, 3] V roce 1842 v Paříži popsal Alfred Donné nový krevní prvek, který nazval „les globulins du chyle“, to byly nejspíše také krevní destičky [4]. Franz Simon a v Berlíně Gustav Zimmermann, identifikovali malá bezbarvá tělíka v krvi. Simon si myslel, že jde o molekuly fibrinu, které byly prekurzory červených krvinek, zatímco Zimmermann měl pocit, že jde o „elementární těla“, která pocházejí z lymfatických uzlin. Předpokládal, že jsou původem z erytrocytů. [3] V roce 1865 Schultze zveřejnil přesný popis krevních destiček. Podle jeho popisu krev zdravých jedinců obsahuje nepravidelné agregáty skládající se z malých, nezbarvených kuliček nebo granulí, pro které navrhl termín zrnitá hmota. Tyto agregáty považoval Francouz Hayem v roce 1878 za produkt změny diskoidních prvků rozpoznaných v čerstvé krvi. Došel k závěru, že krev obsahuje kromě červených a bílých krvinek i jiné, rychle se měnící akumulární prvky, takzvané „Hayemovy hemoblasty“. [4] V polovině 19. století Wharton Jones a Lionel Beale v Anglii a Max Schultze v Bonnu zjistili, že tyto malé buňky souvisí s fibrinovou sraženinou. V roce 1874 William Osler popsal v krvi „bledě zrnité masy“, přičemž pozoroval, že se tyto „bledě zrnité masy“ aglutinovaly po stažení z oběhu. Jeho původní interpretace byla, že se jedná o bakterie spojené s tvorbou fibrinu. [3]

Giulio Bizzozero z Turína popsal krevní destičky jako třetí morfologický prvek krve, který nesouvisí s erytrocyty a leukocyty. V roce 1883 v publikaci „O novém morfologickém prvku krve“ popsal existenci, strukturu a základní roli krevních destiček, které ve svém prvním vydání ve francouzštině nazval „piastrin“ neboli „malé plakety“ a dospěl k závěru, že destičky přímo ovlivňovaly koagulaci a trombózu. [3, 4]

1.2 Megakaryocyty

Megakaryocyty jsou vzácné, polypoidní, velké buňky v kostní dřeni, které v roce 1890 ve Spojených státech poprvé popsal James Homer Wright a zjistil, že krevní destičky pocházejí z cytoplazmy těchto buněk. Za tento objev byl v roce 1908 držitelem Boylstonovy lékařské

ceny. [5] Wright v Bostonu v letech 1906 a 1910 definoval v novinách vztah mezi megakaryocyty a krevními destičkami [2, 3, 5].

1.3 Purpura

Imunitní trombocytopenická purpura (ITP), známá taky jako idiopatická trombocytopenická purpura a autoimunitní trombocytopenická purpura [3].

Purpura, latinský derivát řeckého slova porphyra, slouží jako označení fialové ryby, plže a měkkýšů, z nichž bylo získáváno fialové barvivo. Autoři Hippokrates a Galen popsali purpuru jako „červené eminence“ nebo „červené skvrny“ spojené s morovými horečkami. [3] Uváděnými charakteristikami byly páchnoucí dech, otoky dásní a velké krvácející vředy na dolních končetinách, což svědčí o skorbutu [2]. V 10. století arabský lékař Avicenna stručně popsal purpuru v její chronické formě. V roce 1580 Amatus Lusitanus zjistil, že purpura nezávisí na horečce. V roce 1658 Lazarus de la Rivière (Riverius) z Montpellier, lékař francouzského krále, navrhl, že purpura je způsobena nadměrným řídnutím krve, která roste z kapilárních žil do kůže. [3]

V roce 1734 rozdělil Hornung purpuru do následujících tří kategorií: simplexní, febrilní a kurdějový [2]. Příští rok Paul Gottlieb Werlhof z Hannoveru popsal první klasický případ ITP „*Morbus Maculosus Haemorrhagicus*“ na případu dívky, u které se během menstruace náhle objevila epistaxe a velké skvrny purpury na krku, zádech a pažích [2, 3]. Tato nemoc je proto známá jako Werlhofova nemoc. Asi o 70 let později Robert Willan ve své knize „O kožních nemocech“ rozlišoval čtyři typy purpury. Typ odpovídající ITP byl označen *Purpura Hemorrhagica* a byl identifikován purpurou a krvácením ze sliznice. V roce 1829 popsal Schönlein několik případů purpury s akutními artritickými projevy. Později Henoch popsal pět případů purpury u dětí, u kterých se vyskytlo zvracení, bolesti břicha, intestinální krvácení a neměly horečky. Tento typ purpury se nyní nazývá Schönleinova a Henochova purpura. [2]

Co však vyvolalo purpuru, nebylo známo až do roku 1883. V tomto roce Kraus zjistil, že purpura souvisí se snížením počtu krevních destiček. V roce 1887 na stejný objev přišel i Denys. [2] V roce 1889 Georges Hayem v Paříži poprvé spočítal skutečný počet krevních destiček u pacienta s purpurou. Frank z Breslau v roce 1915 objevil spojení mezi megakaryocyty a trombocytopenickou purpurou a pozoroval, že tito pacienti mají normální počet megakaryocytů. George Minot z Bostonu popsal podrobné studie idiopatické purpury hemorrhagica v roce 1916. [3]

V prvních letech 20. století existovaly dvě hlavní hypotézy o příčině trombocytopenické purpury. Frank obhajoval koncept snížené produkce, zatímco Minot a Kaznelson, který působil

v Praze, nezávisle na sobě upřednostňovali argument nadměrného ničení destiček. Kaznelson, který byl ještě studentem medicíny, tvrdil, že k nadměrnému ničení krevních destiček došlo ve slezině. Zatímco počáteční léčba onemocnění byla krevní transfuze, bylo zjištěno, že transfuze byly obecně neúspěšné a Kaznelsonova teorie vyústila v první úspěšnou splenektomii u pacienta s trombocytopenickou purpurou v roce 1916. Na diagnostické úrovni Rosenthal v New Yorku v roce 1923 rozlišoval akutní trombocytopenickou purpuru od chronické tím, že se liší svým průběhem. V roce 1940 Wiseman přesně popsal všechna moderní diagnostická kritéria pro ITP. [3]

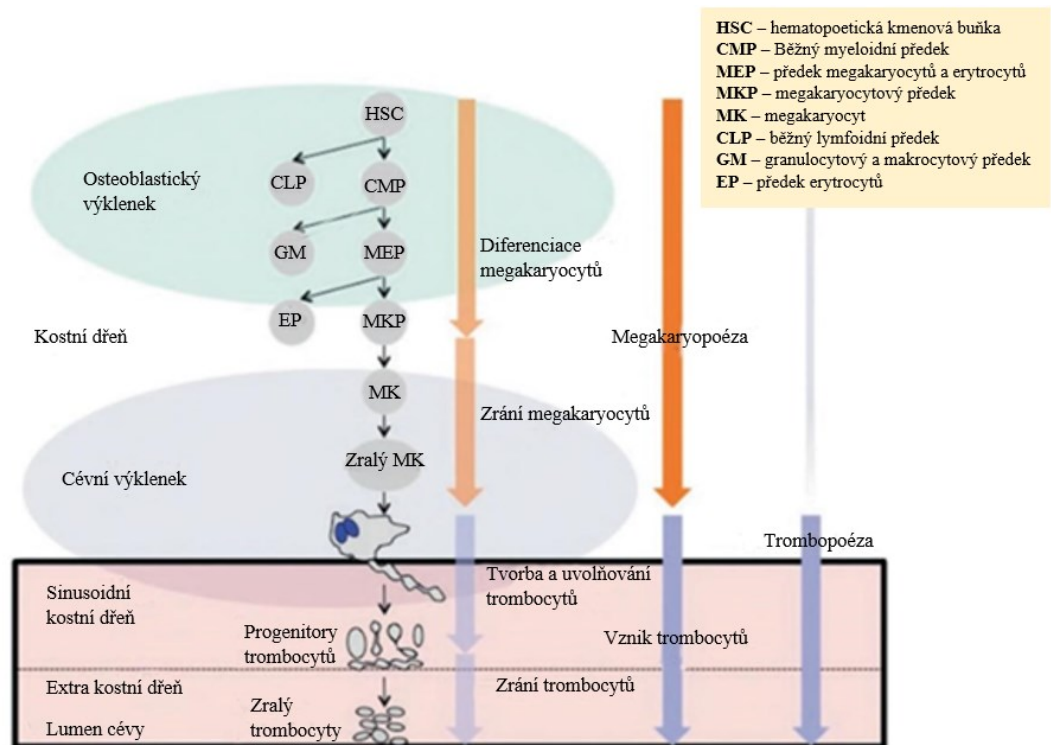
Troland a Lee v roce 1942 popsali látku (nazývanou „trombocytopen“) extrahovanou ze slezin pacientů s trombocytopenickou purpurou. Tento extrakt aplikovali injekcí do králíků, u kterých to způsobilo snížení počtu krevních destiček. Rok 1951 zásadně změnil chápání ITP. Tehdy byly hlášeny Harringtonovy klasické experimenty. V těchto experimentech podával zdravých dobrovolníků transfuze plazmy od pacientů s ITP. [3] U těchto zdravých jedinců to pak vyvolalo trombocytopenii [2]. Ve stejném roce Evans a kol. připisovali mechanismus tohoto pasivního přenosu syndromu na protilátky proti krevním destičkám. Tak začala éra imunitní složky ITP. Také v roce 1951 popsali Hirsch a Damashek důležité klinické rozdíly mezi akutní a chronickou ITP a k léčbě ITP byly poprvé použity kortikosteroidy. [3]

Faktor, který vyvolal trombocytopenii, byl nalezen ve frakci globulinu. Poté Shulman a kol. prokázali, že faktorem, který vyvolal trombocytopenii, byl imunoglobulin, který se specificky váže na destičky a lze jej ze séra odstranit absorpcí normálních lidských krevních destiček. Protilátka imunoglobulinu G proti krevním destičkám se váže na antigen spojený s krevními destičkami, což vede k fagocytóze makrofágů v retikuloendoteliálním systému prostřednictvím makrofágových Fc receptorů. V roce 2000 byla u pacientů s idiopatickou trombocytopenickou purpurou hodnocena produkce krevních destiček a megakaryocyty v kostní dřeni. Vědecké skupiny Chang a kol. a McMillan a kol. prokázali, že antiagregační autoprotilátky od dospělých pacientů s idiopatickou trombocytopenickou purpurou nezávisle potlačují *in vitro* megakaryocytopoézu v kostní dřeni. Později bylo zjištěno, že trombocytopoéza je také narušena v důsledku destrukce destiček potažených protilátkou v kostní dřeni pomocí makrofága marTow nebo inhibice tvorby proplatelet. Tyto výsledky silně naznačují, že idiopatická trombocytopenická purpura je autoimunitní onemocnění způsobené antiagregačními protilátkami. Proto se termín imunitní trombocytopenie používá dodnes. [2]

2 ZÁKLADNÍ BIOLOGIE TROMBOCYTŮ

2.1 Megakaryocyty

Megakaryocyty jsou vysoce specializované prekursorové buňky, které vyvíjejí a vytvářejí destičky. Megakaryocyty se vyvíjejí z hematopoetických kmenových buněk (HSC), které vedou k potomkům, které postupně ztrácejí schopnost sebe obnovy a jsou omezeny na jednu linii (obr. 1). [2]



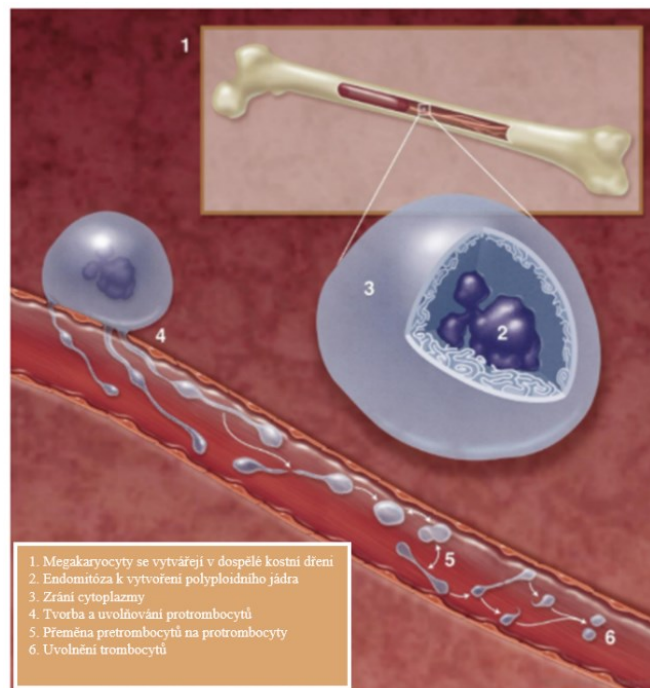
Obrázek 1: Megakaryopoéza a trombopoéza (převzato a upraveno) [2]

Obecně lze v kostní dřeni identifikovat tři typy morfologií. Promegakaryoblast, který je prvním rozpoznatelným prekurzorem megakaryocytů. Dále megakaryoblast a na konec megakaryocyt, který je zralejší buňkou se zřetelnější morfologií. Megakaryocyty procházejí mnohonásobnou replikací DNA endomitózou a stávají se polyploidy opakovanými cykly replikace DNA bez buněčného dělení. Po dokončení endomitózy začíná megakaryocytová fáze zrání, ve které se cytoplazma rychle plní destičkově specifickými proteiny pro funkci krevních destiček. [6] V této fázi megakaryocyty generují různé sekreční granula, včetně alfa granulí, které získávají svůj molekulový obsah jak ze syntézy endogenních proteinů a absorpcí, tak i balením plazmatických proteinů. [2] Fáze je též charakterizována tvorbou komplikovaného invaginovaného membránového systému, též se užívá termín demarkační

membránový systém, který tvoří rozsáhlou síť membránových kanálů složenou ze zploštělých váčků a tubulů. [2, 6] Během závěrečných fází vývoje prochází cytoplazma megakaryocytů masivní reorganizací na cytoplazmatické prodloužení nazývané protrombocyty [6]. Protrombocyty jsou tenké a opakovaně rozvětvené. Cytoskeletální proteiny megakaryocytů regulují přeměnu celé cytoplazmy do velkého množství protrombocytů. Polymerizace tubulinu v mikrotubulu představuje primární motor pro prodloužení protrombocytů a řídí transport organel a granulí do vznikajícího trombocytu, zatímco je potřebný aktinmyosinový systém pro větvení a generování síly během tvorby protrombocytů. [7]

2.2 Tvorba krevních destiček

Po diferenciaci a zrání migrují megakaryocyty z osteoblastického výklenku do cévního výklenku, kde dozrávají, a nakonec tvoří jednotlivé krevní destičky v krevním řečišti. [2] Mechanismy, kterými se destičky tvoří a uvolňují z megakaryocytů, zůstávají doposud sporné. Bylo navrženo několik modelů tvorby krevních destiček. Patří mezi ně například pučení destiček, cytoplazmatická fragmentace pomocí invaginovaného membránového systému a tvorba protrombocytů (obr. 2). [6]



Obrázek 2: Model výroby krevních destiček (převzato a upraveno) [6]

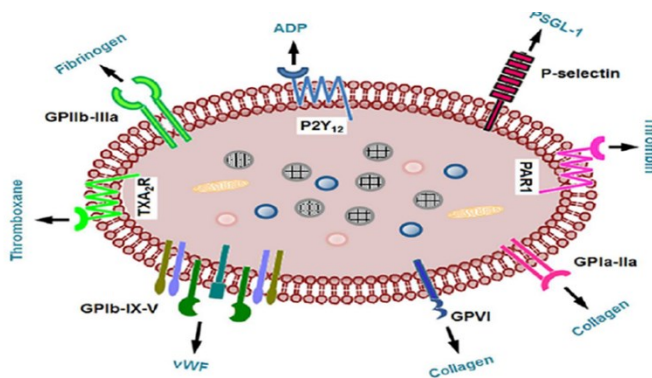
Objev trombopoetinu (TPO), cytokinu, který se váže na megakaryocytový specifický receptor c-MPL a podporuje růst a vývoj prekurzorů megakaryocytů, však vedl ke vzniku systému kultury, který rekapituluje biogenezi trombocytů v novém chápání terminální

diferenční fáze trombopoézy. Dále je diskutováno několik modelů biogeneze krevních destiček. [6]

Hematopoetické kmenové buňky v kostní dřeni se diferencují na megakaryocyty způsobem závislým na TPO. Megakaryocyty procházejí endomitózou a vyvíjejí jádra v rozsahu DNA od $2n$ do $128n$. Jak megakaryocyty dospívají, vyvinou si v cytoplazmě vysoce invaginovanou membránu, která je spojitá s vnější plazmatickou membránou. Tato membrána slouží jako rezervoár pro tvorbu destiček. Megakaryocyty se ve vaskulárním výklenku prodlužují na protrombocyty a uvolňují je do vaskulárních sinusoidů. Celý megakaryocyt je přeměněn na pre/protrombocyty a jeho jádro je vyloučené a fagocytované. V krvi se protrombocyty přeměňují na trombocyty. Destičky v podobě činky jsou dále rozštěpeny na dvě samostatné destičky (obr. 2). [6]

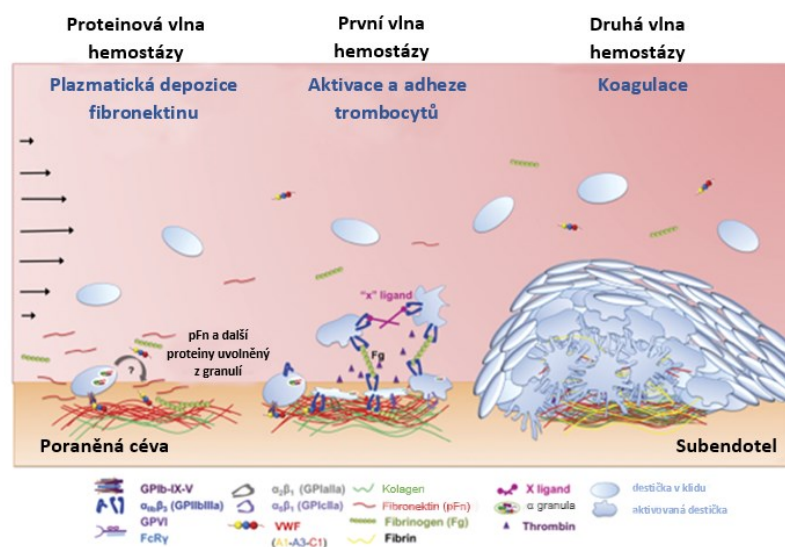
2.3 Trombocyty

Krevní destičky jsou anukleární krvinky vylučované ze zralých megakaryocytů v kostní dřeni do krevního oběhu. Počet lidských trombocytů je obvykle v rozmezí 150 000–450 000 n mikrolitr cirkulující krve. Cirkulující krevní destičky jsou bikonvexní diskoidní morfologie, mají průměr 2–3 μm a tloušťku 0,5 μm . Povrch krevní destičky je bohatý na řadu receptorových proteinů, které hrají zásadní roli v mechanickém zapojení krevních destiček při hemostáze. Konkrétně složka GPIIb α receptoru na povrchu destiček z komplexu GPIIb-IX-V zprostředkovává vazbu na von Willebrandův faktor (vWF) a povrchové receptory GPIa-IIa (také známé jako integrin $\alpha 2\beta 1$) a GPVI zprostředkovávají vazbu na kolagen. Kombinace těchto mechanismů umožňuje destičkám podstoupit adhezi v místě krvácející rány. Povrch destiček také obsahuje receptory pro více agonistů, např. P2X1 pro ATP, P2Y1 a P2Y12 pro ADP, PAR-1 a PAR-4 pro trombin a TXA2R pro tromboxan (obr. 3).



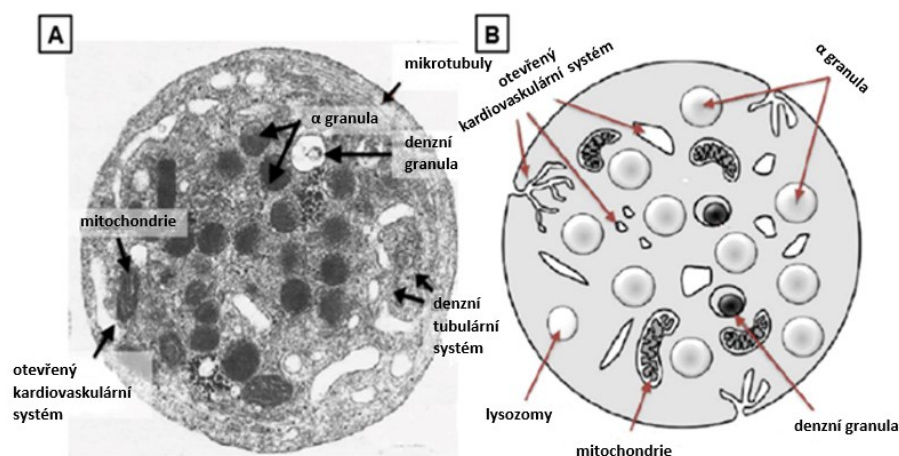
Obrázek 3: Charakteristické molekuly receptorů na povrchu krevní destičky [8]

Signalizace zvenčí vyvolaná adhezí krevních destiček k vWF a kolagenu spolu s agonistickým účinkem na krevní destičky, vede k aktivaci destiček. Destičky se transformují z diskoidní morfologie na pseudopodální hvězdnou morfologii. Povrch destiček také obsahuje vysokou hustotu receptoru GPIIb-IIIa (také známý jako integrin α IIb β 3), který předpokládá konformaci vázajícího ligandu po aktivaci krevních destiček a může se vázat na specifické domény krevního proteinu fibrinogenu i na lokálně uložený vWF. Vazebná interakce Fg-GPIIbIIIa je primární mechanismus, který řídí přemostění mezidestiček, aby se usnadnila agregace aktivních destiček. Tyto mechanismy adheze a agregace společně podporují tvorbu destičkové zátky v místě krvácení při hemostáze (obr. 4). [8]



Obrázek 4: Role krevních destiček při homeostáze (převzato a upraveno) [9]

Neaktivní diskoidní destičky přecházejí do aktivovaných pseudopodálních hvězdicových destiček, a nakonec do plně aktivní rozšířené morfologie, která je charakteristická pro jejich morfologický přechod během hemostatického působení. Tento morfologický přechod také umožňuje destičkám podstoupit interakce buňka-buňka a buňka-matice na vyšších povrchových plochách. Během hemostázy i po ní aktivované destičky uvolňují různá cytoplazmatická granula i jejich obsahy, dále uvolňují lyzozomální obsahy, mikročástice a exosomy, které dále působí jako skladiště pro okamžité nebo trvalé uvolňování růstových faktorů, adhezivních proteinů, cytokinů a dalších signálních molekul, které hrají důležitou roli v regulaci hojení ran a opravě tkáně (obr. 5). [8]



Obrázek 5: Struktura trombocyty; A v elektronovém mikroskopu, B kreslené schéma ultrastruktur v elektronickém mikroskopu (převzato a upraveno) [8]

2.4 Trombopoetin

Termín trombopoetin byl poprvé vytvořen v roce 1958 a byl použit k popisu humorální látky odpovědné za zvýšení počtu krevních destiček v reakci na trombocytopenické podněty. [10] Trombopoetin je kritickým regulátorem produkce krevních destiček z megakaryocytů v kostní dřeni, jakož i počtu krevních destiček v krvi [11]. TPO je primárně vytvářen v játrech, je vylučován přímo do krevního oběhu bez akumulární formy a vylučován zanícenými receptory TPO na krevních destičkách a megakaryocytech. Při absenci TPO existuje konstantní bazální rychlost produkce krevních destiček. Pokud je přítomen, zvyšuje se počet, velikost a ploidie megakaryocytů. Produkce krevních destiček nepřímo souvisí s cirkulující koncentrací TPO. [12, 13]

Trombopoetin má řadu biologických účinků. Nejprve působí na pluripotenciální kmenové buňky. Děti narozené bez receptoru pro TPO jsou po narození trombocytopenické, ale během prvních dvou let života se u nich vyvine aplastická anémie, protože TPO je životně důležitý pro životaschopnost kmenových buněk a v jeho nepřítomnosti mají kmenové buňky tendenci vymírat během dvou nebo tří roků života. Kmenová buňka pak vede ke vzniku buňky tvořící kolonii megakaryocytů. TPO působí na tuto buňku a zvyšuje její rychlost mitózy. Kolonie tvořící megakaryocytová buňka poté vstupuje do procesu endomitózy. TPO stimuluje endomitózu velmi agresivním způsobem při femtomolárních koncentracích. Nakonec se prekurzory megakaryocytů vytvoří, stávají se velkými, morfologicky identifikovatelnými megakaryocyty a začnou vylučovat krevní destičky. TPO také stimuluje tuto fázi zrání. Stručně řečeno, TPO působí na prekurzorové buňky megakaryocytů, stimuluje endomitózu a zrání megakaryocytů, čímž zvyšuje počet krevních destiček v cílových tkáních. [14]

V roce 1990, byl objeven onkogen c-Mpl. Od té doby co byl protoonkogenový c-Mpl identifikován a na základě argumentů homologie se předpokládalo, že kóduje receptor hematopoetického cytosinu. Hypotéza se později prokázala, když byla cytoplazmatická doména spojena s doménou vázající ligand receptoru IL-4 a bylo prokázáno, že podporuje růst hematopoetických buněk indukovaných IL-4. Zapojení c-Mpl receptoru TPO vede k rychlému zvýšení obsahu fosfotyrosinu v mnoha cytoplazmatických a membránově asociovaných proteinech, včetně samotného receptoru. Janus kináza 2 (JAK2) se jeví jako hlavní nerekceptorová tyrosinkináza odpovědná za zahájení signalizace. Ablace JAK2 blokuje signální transdukci v buněčných liniích a eliminuje vývoj megakaryocytů a reakci na TPO. Janus kinázy vyžadují membránové proximální motivy, box1 a box2. Předpokládá se, že jak box1, tak box2 jsou schopné interagovat s JAK2 a stabilizovat asociaci. Mezi cíli fosforylace tyrosinu po stimulaci TPO je samotný Mpl receptor. Z pěti cytoplazmatických tyrosinových zbytků (Y⁸, Y²⁹, Y⁷⁸, Y¹¹², Y¹¹⁷) je čtvrtý tyrosin Y¹¹² hlavním místem fosforylace a Y¹¹⁷ je sekundárním místem. Několik signálních proteinů je schopno se k těmto místům připojit prostřednictvím domén Src Homology 2 nebo vazby fosfotyrosinu, včetně STATS 3 a 5 (převodníky signálu a aktivátory transkripce), Shc, SHIP, Grb2, SOS, Vav a Cbl. Zatímco některé z těchto proteinů se mohou asociovat přímo s receptorem, jiné se mohou vázat na molekuly adaptéru a vytvářet větší signální komplex. Zbývající tři cytoplazmatické tyrosinové zbytky nejsou znatelně fosforylovány. [10]

Další hematopoetické růstové faktory, včetně interleukinu-3 (IL-3), IL-6 a IL-11, také stimulují tvorbu krevních destiček *in vitro*, ale jsou méně účinné než TPO. Tato linie výzkumu naznačuje, že TPO působí na velmi časně hematopoetické buňky i na buňky diferencované pro cestu megakaryocytů. [11]

3 TROMBOCYTOPENIE

U lidí se průměrné referenční hodnoty krevních destiček pohybují v rozmezí od 150×10^9 do 400×10^9 na litr [15]. Počet trombocytů menší než 150×10^9 buněk na litr krve je považován za trombocytopenii. Nicméně 2,5% populace má tento limit vrozeně nižší. Stupeň závažnosti trombocytopenie nám ukazuje tabulka 1. [16]

Tabulka 1: Rozdělení trombocytopenie podle počtu krevních destiček [16]

Trombocytopenie	Počet krevních destiček (buněk / μl)
Mírná	100000-150000
Střední	50000-100000
Těžká	menší než 50000

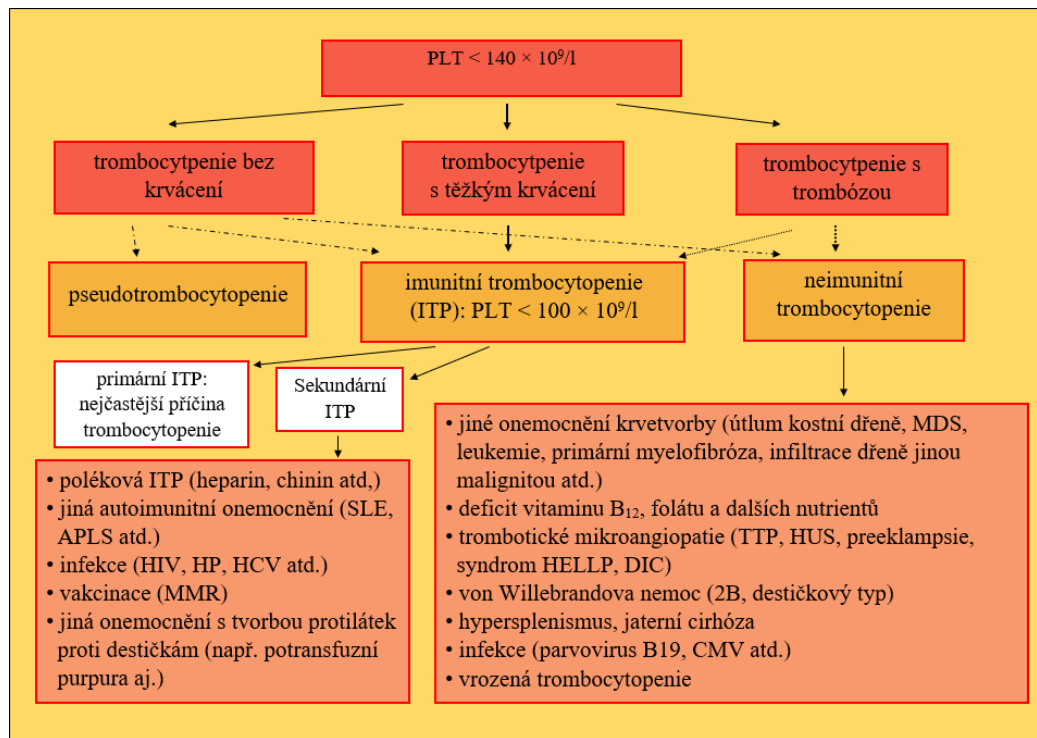
3.1 Patologie

Trombocytopenie může být způsobena nedostatečnou produkcí v kostní dřeni, imunitně zprostředkovanou periferní destrukcí nebo zvýšenou sekvestrací ve slezině [16].

3.2 Etiologie

Trombocytopenie, heterogenní skupina poruch charakterizovaných počtem trombocytů nižším než 150×10^9 buněk na litr, je nejčastější příčina krvácení. Hemoragické poruchy jsou často považovány za nejnáročnější pro diagnostiku a léčbu. Klinický obraz se může pohybovat od asymptomatického stavu až po život ohrožující krvácení. Mnoho pacientů toleruje počet krevních destiček od 20×10^9 do 25×10^9 na litr bez krvácení. [17]

Hodnocení pacienta s poruchou krvácení je založeno na třech faktorech: podrobná osobní anamnéza včetně komplexní anamnézy, fyzikální vyšetření a výsledky laboratorních testů [17]. Vyšetření pacienta s trombocytopenií pro zjištění etiologie můžeme vidět na obrázku 6 [18]



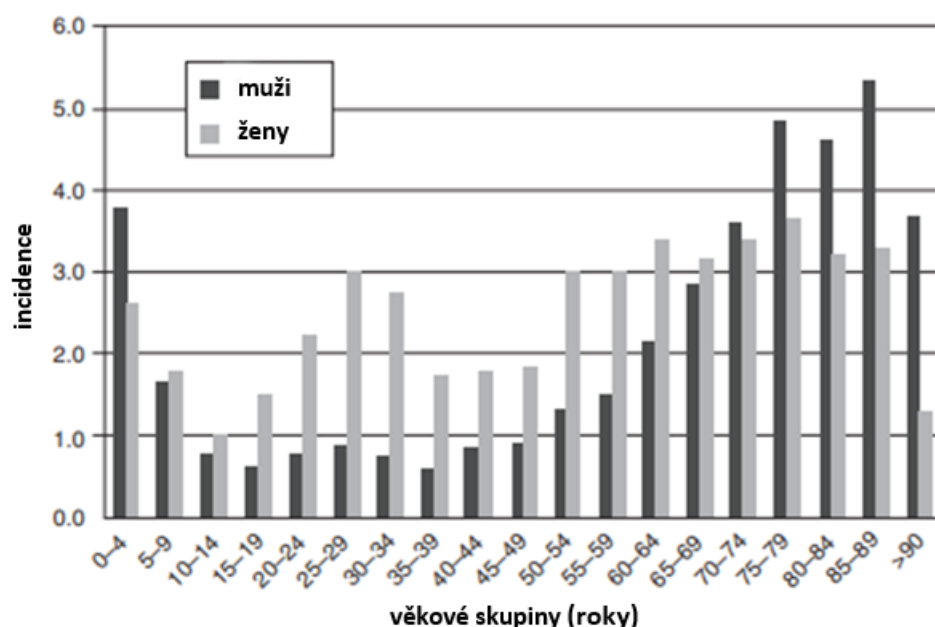
Obrázek 6: Diferenciální diagnóza a směr vyšetření u nově zjištěné trombocytopenie (převzato a upraveno) [18]

Většina pacientů s významnou trombocytopenií vykazuje charakteristický profil krvácení: spontánní krvácení, epistaxe, krvácení ze sliznice, petechie a nadměrná prodloužená menorigie. Vyloučení těchto příznaků není dostatečné. Lékař musí také určit místo krvácení, trvání a intenzitu krvácení, vztah k traumatu nebo lékům, nedávná virová onemocnění a přítomnost souběžného onemocnění (například onemocnění jater nebo malignita). Mezi relevantní často přezkoumávané otázky patří, zda pacient nedávno navštívil poskytovatele zdravotní péče kvůli problémům s krvácením, nebo zda pacient v minulosti potřeboval krevní produkty, včetně zabalených červených krvinek, plazmy, krevních destiček nebo koncentrátů koagulačních faktorů. [17]

4 ETIOLOGIE IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE

Epidemiologie je důležitá pro identifikaci příčiny nemocí a zdravotních problémů [2]. Není prokázán žádný etnický rozdíl mezi pacienty s ITP [19].

Odhaduje se, že ITP má incidenci mezi 2,16 a 3,9 na 100 000 osob za rok [19]. U všech pacientů s ITP existuje převaha 1,1 až 1,5:1 mezi ženy a muži, ačkoli ITP byla častější u mužů ve věkových skupinách mladších 5 let a starších 75 let [2]. U pacientek lze rozdělit incidenci ITP podle věkových skupin do trimodální distribuce. První vrchol byl pozorován u mladších 4 let, druhý mezi osobami ve věku 20–34 let (plodný věk) a třetí vrchol ve věku nad 50 let (obr. 7). [20]



Obrázek 7: Incidence ITP podle věku a pohlaví na 100 000 obyvatel
(převzato a upraveno) [2]

Maximální poměr žen k mužům byl pozorován u pacientů ve věku 20–34 let. Převaha žen v tomto plodném věku může zahrnovat zkreslení směrem ke zvýšené možnosti měření počtu krevních destiček během návštěv u gynekologů, zejména během těhotenství, což má za následek náhodný objev trombocytopenie vedoucí k diagnóze ITP. [20]

Incidence ITP v dětském věku je 2,9-5,3 na 100 000 osob za rok pro děti ve věku mladším než 15 let [21]. Většina dětských ITP byla spojována s virovými infekcemi, což naznačuje sezónní rozdíly v incidenci [22]. Přírozená historie ITP se u dětí a dospělých liší v tom,

že dětská forma ITP probíhá akutně, samostatně omezeným způsobem, zatímco většina dospělých s ITP probíhá chronicky [23].

Incidence onemocnění v České republice zhruba odpovídá celosvětovým údajům, jak vyplývá z provedené analýzy ITP v Jihomoravském kraji. V regionu s 1 127 718 obyvateli bylo v roce 2008 dispenzarizováno 564 dospělých nemocných s ITP. Prevalence u lidí starších 18 let byla 50,3 případů na 100 000 obyvatel, incidence činila 6 případů na 100 000 obyvatel. [18]

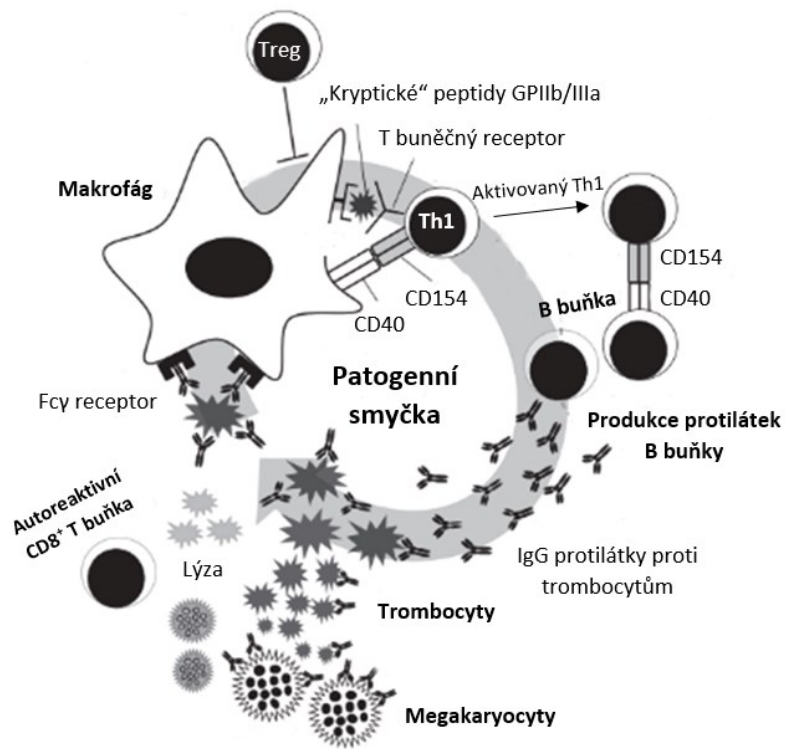
5 PATOFYZIOLOGIE IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE

Imunitní trombocytopenie je orgánově specifická autoimunitní porucha charakterizovaná nízkým počtem krevních destiček, jejich zrychlenou destrukcí a také zhoršenou tvorbou megakaryocytů [24, 25]. Zvýšená destrukce krevních destiček a zhoršená produkce krevních destiček je zprostředkována primárně IgG antiagregačními autoprotilátkami, které jsou reaktivní s glykoproteiny destičkové membrány, jako jsou GPIIb/IIIa a GPIb/IX a prochází afinitní maturací prostřednictvím somatické hypermutace variabilních oblastí. [2, 26] Samotná povaha vlastních antigenů, zjevné procesy přepínání izotypů a afinitní maturace protilátek proti krevním destičkám naznačují, že B buňky, aby vyvolaly škodlivou imunitní odpověď v ITP, vyžadují pomoc autoreaktivních destičkově specifických CD4⁺ pomocných T buněk (Th). [26]

Buněčné imunitní odpovědi pacientů s ITP mají charakteristické znaky rozpadu v jejich T buňkách mechanismy tolerance, což zahrnuje zvýšenou proliferaci CD4⁺ pomocných T buněk trombocytů a sekrece IL-2, oligoklonální expanze buněk CD4⁺, defekty apoptotických drah a vyšší frekvence aktivovaných buněk CD4⁺. [27, 28] Přesná kritická událost vedoucí k autoimunitě krevních destiček zůstává neznámá. Navrhovaný původ zahrnuje regulační podskupiny T buněk (Tregs). Tregs jsou buňky specializované na potlačení imunity, označují se Th0, Th1, Th2, Th17, Th22, Th9. Nevyvážené profily podskupin Tregs a přítomnost cytotoxických CD8⁺ T buněk, stejně jako abnormálně zvýšené dendritické buňky a vysoce nevyvážený vzorec sekrece cytokinů indukují ztrátu tolerance k povrchovým antigenům krevních destiček. Ztráta tolerance k povrchovým antigenům krevních destiček pak vede k aktivaci B buněk a produkci autoimunitních protilátek navázaných na povrchové glykoproteiny krevních destiček GPIb/IX a GPIIb/IIIa. [2, 26, 29] Tyto protilátky pak zvyšují vychytávání krevních destiček prostřednictvím makrofágů nesoucích Fcγ receptor v retikuloendoteliálním systému, fixaci komplementu zprostředkující zvýšené vychytávání nebo přímou destrukci buněk [2]. Destrukce trombocytů je důsledkem následné lýzy a/nebo fagocytózy zprostředkované komplementem retikuloendoteliálního systému a to zejména ve slezině [25].

Nedávné studie u pacientů s ITP skutečně ukázaly snížené hladiny Tregs specifického transkripčního faktoru FOXP3 mRNA a proteinu v cirkulujících mononukleárních buňkách a abnormální funkci Treg v biopsiích sleziny i v kostní dřeni [14]. Nedostatek Tregs potenciálně vede k nástupu škodlivých autoimunitních stavů. [2]

Makrofágy (ale mohou to být i jiné buňky prezentující antigen jako dendritické buňky a B buňky) v retikuloendoteliálním systému konkrétně zachycují opsonizované destičky prostřednictvím receptorů Fcy a prezentují „kryptické“ peptidy odvozené od antigenu z glykoproteinu krevních destiček T pomocným buňkám Th 1 v komplexu molekuly hlavního histokompatibilního komplexu HLA třídy II (obr. 8) [2, 30]. Tyto Th 1 se váží na HLA II svým T buněčným receptorem za přítomnosti CD40/CD154 receptorů. GPIIb/IIIa autoreaktivní CD4⁺ T buňky se poté aktivují rozpoznáním antigenních peptidů a vyvíjejí pomocnou aktivitu ke stimulaci B lymfocytů k proliferaci, diferenciaci na plazmoblasty a produkci IgG antiagregačních autoprotilátek, které se zase vážou na cirkulující destičky. Teoreticky, jakmile je tato patogenní smyčka zavedena, je produkce IgG antiagregačních autoprotilátek nekonečná, bez ohledu na spouštěče, které tuto reakci iniciovaly. Slezina je primárním místem aktivace CD4⁺ T buněk reaktivních s GPIIb/IIIa a také zde dochází k následné produkci proti destičkovým protilátkám. Nedávná histologická analýza slezin ITP naznačuje, že proliferativní lymfoidní uzliny jsou primární místa, kde dochází k interakci T/B buněk pro produkci antiagregačních autoprotilátek. Autoprotilátky IgG jsou produkovány nejen B buňkami, ale také plazmatickými buňkami. [2] Abnormální reakce CD8⁺ zahrnující lýzu autologních krevních destiček zprostředkovanou cytotoxickými T buňkami, které indukují přímou destrukci krevních destiček a megakaryocytů [31].



Obrázek 8: Schematický model představující spojitou patogenní smyčku ITP (převzato a upraveno) [2]

6 IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE U DOSPĚLÝCH

U dospělých je ITP nejčastěji chronickým onemocněním se zákeřným nástupem. Klinickým projevem ITP je symptomatické krvácení, které se může značně lišit u krvácivých příznaků u pacientů s mírnou nebo středně těžkou trombocytopenií od intrakraniálního krvácení nebo závažného gastrointestinálního krvácení u pacientů s těžkou trombocytopenií. [32] Čili klinický obraz sahá od asymptomatické trombocytopenie přes otravné modřiny až po život ohrožující intrakraniální krvácení (ICH). [33] Podezření na prognózu ITP je hlavně při výskytu spontánního krvácení [32].

Kromě hemoragických příznaků mohou komplikace související s léčbou, jako je infekce a kardiovaskulární onemocnění, vést ke špatné kvalitě života pacientů s ITP. Zvýšení trombózy u pacientů s ITP je také prokázáno v epidemiologických studiích. ITP u dospělých obvykle probíhá jako chronické onemocnění se zákeřným nástupem, tímto se právě liší od dětí, u nichž je ITP obvykle „akutní“ formou, které předchází virová infekce, a spontánní obnovení počtu krevních destiček může nastat u 90% pacientů do 6 měsíců (tabulka 2). [2]

Tabulka 2: Rozlišení akutní a chronické primární ITP [2]

	Akutní ITP	Chronická ITP
Maximální věkový výskyt	Děti (2–5 let)	Dospělí (20–40, 60–80 let)
Rozdíl mezi pohlavími	Žena/muž = 1: 1	Mladý nástup Žena/muž = 3: 1 Starý nástup Žena/muž = 1: 1
Sezónní výskyt	Zima-jaro	Žádný
Předchozí infekce	Časté (1-3 týdny před) očkovaním	Neobvyklý
Nástup krvácení	Náhlé	Zákeřný
Příznaky krvácení	Těžké (hemoragické bully v ústech jsou v závažných případech)	V mnoha případech chybí
Prognóza	Spontánní remise se vyskytují uvnitř 6–12 měsíců (v průměru 4–6 týdnů)	Přetrvávají déle než 12 měsíců

6.1 Klinické projevy

6.1.1 Hemoragické projevy

Krevní destičky jsou nezbytné pro primární hemostázu a trombocytopenie vede k selhání prevence úniku krve z malých krevních cév. Purpura je nejčastějším příznakem krvácení v ITP. Purpura zahrnuje krvácení z kůže a krvácení ze sliznic, které se často označují jako „suchá“ a „mokrá“ purpura. [34]

Mokrá purpura je obvykle spojena s nižším počtem krevních destiček a má vyšší míru komplikací ve srovnání se suchou purpurou. Proto je mokrá purpura považována za známku vážného nebezpečí. Neexistují však žádné retrospektivní ani prospektivní údaje podporující spojení mokré purpury a ICH. [2]

6.1.2 Kůže a vizuální sliznice

U ITP je charakteristické spontánní krvácení do kůže. Kožní krvácení se podle velikosti dělí na petechie nebo ekchymózy. Petechie jsou červené (nedávné) nebo purpurové (několik dní staré) zabarvení v epidermis a dermis o průměru 0,5–3 mm a ekchymóza je větší než petechie s červenou, modrou, fialovou nebo nažloutlou zelenou barvou. [34] U ITP jsou subkutánní hematomy bez kontuzí vzácné. Běžné je krvácení z dásní a epistaxe a v případě závažné trombocytopenie lze pozorovat hemoragickou bullu v ústní dutině. [2]

6.1.3 Vnitřní sliznice orgánů

Krvácení do urogenitálního traktu je u ITP běžné. Menoragie může být jediným příznakem ITP. Hematurie je také běžným příznakem, i když závažné krvácení je vzácné. Těžké krvácení do zažívacího traktu je možné, ale vzácné i u pacientů s přetrvávajícím nízkým počtem krevních destiček. [35]

6.1.4 Centrální nervový systém

Ačkoli ICH je nejzávažnější komplikací ITP, je to naštěstí neobvyklé. Systémový přehled všech prospektivních studií ITP, do kterých bylo zařazeno 20 nebo více pacientů, ukázal, že míra ICH byla 1,4% u dospělých a 0,4% u dětí. [2] Rovněž je uváděn vyšší výskyt ICH u pacientů nad 60 let s nízkým počtem krevních destiček, což může být způsobeno častými komorbiditami nebo antihemostatickými látkami léky [35].

6.1.5 Trombóza

Ačkoli trombóza nebyla považována za součást spektra projevů ITP, nedávné epidemiologické studie odhalily neočekávaný nárůst trombózy u pacientů s ITP. Bylo navrženo několik možných mechanismů zvýšení trombózy u pacientů s ITP, které jsou spojeny

se samotnou ITP nebo léčbou ITP. U ITP bylo zjištěno zvýšení prokoagulačních mikročástic a tím vývoj trombózy, který může ovlivnit poškození endotelu způsobené protilátkami anti-GPIIIa nebo protilátkami antifosfolipidovými. Ještě důležitější je, že mnoho způsobů léčby ITP, např. kortikosteroidy, vysoko dávkovaný intravenózní imunoglobulin (IVIg), splenektomie a agonisté receptoru pro trombopoetin (TPO-RA), může zvýšit riziko trombózy. [2]

6.1.6 Projevy související s léčbou

Nedávná dánská populační kohortová studie ukázala zvýšené riziko úmrtí u pacientů s ITP ve srovnání s celkovou populační kohortou v důsledku kardiovaskulárních onemocnění, infekce a hematologické rakoviny kromě krvácení. Tyto výsledky naznačují, že komorbidity související s léčbou ITP významně ovlivňují prognózu pacientů s ITP. Dlouhodobé podávání kortikosteroidů zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění a imunosupresivní léčba, včetně kortikosteroidů, zvyšuje riziko infekce a malignity. Splenektomie také zvyšuje riziko těžké infekce. [2]

6.1.7 Kvalita života

Přestože prognóza pacientů s chronickou ITP je poměrně příznivá i v případech těžké trombocytopenie, samotná ITP a její léčba mají významný dopad na každodenní život a fyzické, psychologické a sociální fungování. Studie využívající dotazník týkající se kvality života souvisejícího se zdravím, který je typickým nástrojem hodnocení kvality života, ukázaly, že kvalita života souvisejícího se zdravím dospělých pacientů s ITP byla významně horší než u kontrolní populace. [2] Únava je jedním z běžných a stresujících příznaků u pacientů s chronickým onemocněním. Ukázalo se, že značná část pacientů s ITP trpí únavou a mnozí mají pocit, že mají méně energie, když mají počet krevních destiček nízký. Únava u pacientů s ITP však není jednoduše spojena se závažností onemocnění a jejím mechanismem. [36]

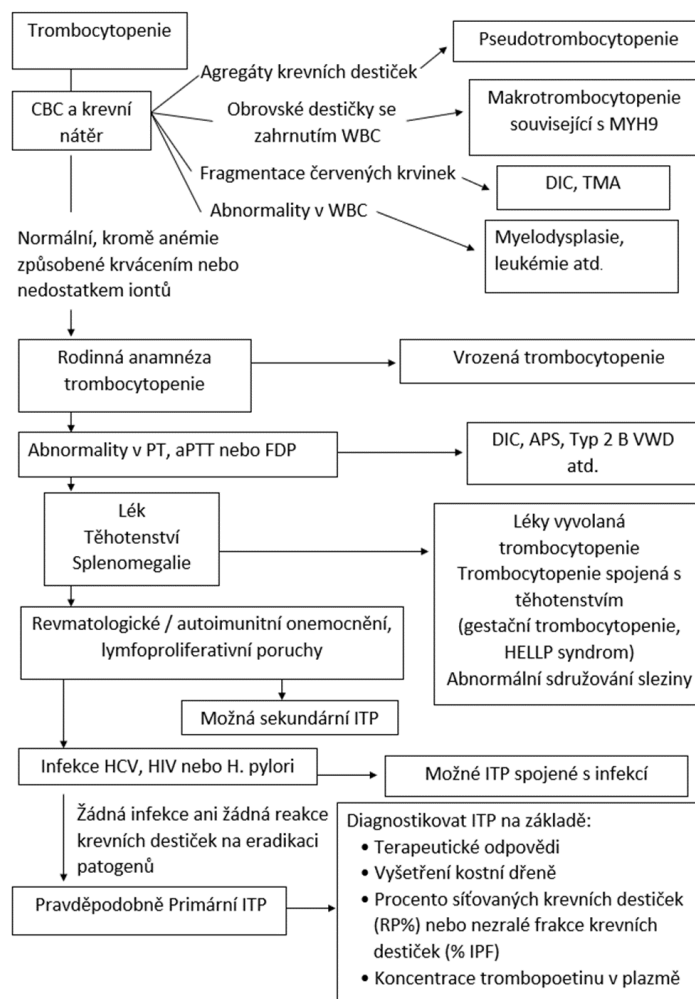
6.2 Diagnóza ITP u dospělých

Ke zlepšení přesnosti diagnózy, identifikaci podskupin pacientů a přizpůsobení léčby jednotlivým pacientům, je zapotřebí porozumět klinickým i biologickým vlastnostem ITP [33]. Při počáteční diagnóze by měla být hodnocena úplná anamnéza, fyzikální vyšetření, plný krevní obraz a odborná analýza periferní krve, která je založena na vyloučení jiných příčin trombocytopenií. [37]

Imunitní trombocytopenii lze klasifikovat jako primární nebo sekundární k jiným zdravotnickým stavům přítomným při diagnóze [37]. Primární imunitní trombocytopenie

je imunitou zprostředkované získané onemocnění charakterizované přechodným nebo přetrvávajícím izolovaným snížením počtu krevních destiček (počet krevních destiček v periferní krvi $< 100 \times 10^9/l$) a v závislosti na stupni trombocytopenie zvýšeným rizikem krvácení. [38] Sekundární ITP je definována jako ITP vyskytující se v kontextu infekce (např. HIV, hepatitida C, *H. pylori*), autoimunitního onemocnění (např. systémový *lupus erythematodes*, onemocnění pojivové tkáně, syndromu antifosfolipodových protilátek, hemolytická anémie), těhotenství, běžných variabilních imunitní nedostatečností nebo lymfoproliferativních poruch. [33]

Dále může být klasifikována jako nově diagnostikovaná (0-3 měsíce), přetrvávající ($> 0-12$ měsíců) nebo chronická (> 12 měsíců) [37]. Určení diagnózy ITP se stanovuje hlavně vyloučením trombocytopenií způsobených jinými etiologiemi (obr. 9).



Obrázek 9: Určování ITP na základě vyloučení jiných klinických projevů (převzato a upraveno) [2]

Trombocytopenie může být spojena s řadou klinických stavů (tabulka 3). [2]

Tabulka 3: Klinické projevy spojené s trombocytopenií [2]

Umělá trombocytopenie	Agregace krevních destiček způsobená nedostatečnou antikoagulací			
	Agregace trombocytů způsobená EDTA-dependentním imunoglobulinem (pseudotrombocytopenie)			
	Obří destičky			
Snížená produkce krevních destiček	Vrozená trombocytopenie	Makrotrombocytopenie související s MYH9		
		Wiskott-Aldrichův syndrom		
		Vrozená amegakaryocytová trombocytopenie atd.		
	Aplastická anémie			
	Malignita s infiltrací nebo potlačením kostní dřeně (např. Lymfom, leukémie, pevná látka nádory)			
	Myelodysplasie			
	Paroxysmální noční hemoglobinurie			
	Nedostatek živin (např. Vitamin B12, kyselina listová, měď)			
Potlačení související s chemoterapií				
Zvýšená destrukce nebo spotřeba krevních destiček	Způsobeno imunologickým procesem	Primární imunitní trombocytopenie		
		Sekundární imunitní trombocytopenie	Infekce spojená (např. HIV, HCV, H. pylori, EBV)	
			Lékem indukované (např. Heparin, chinin, inhibitory GPIIb / IIIa)	
			Související s revmatologickým / autoimunitním onemocněním (např. SLE, revmatoidní artritida)	
		Alloimunní trombocytopenie	Novorozenecká trombocytopenie	
			Posttransfuzní purpura	
		Způsobeno neimunologickým procesem	Trombotická mikroangiopatie	Trombotická trombocytopenická purpura
				Hemolyticko-uremický syndrom
				HELLP syndrom
		Diseminovaná intravaskulární koagulace		
Von Willebrandova choroba typu 2B nebo trombocytů				
Abnormální destrukce krevních destiček	Splenomegalie způsobená onemocněním jater, sarkoidóza, granulomatózní infekce, Gaucher nemoc atd.			

6.2.1 Anamnéza pacientů

Trombocytopenie může být způsobena nesčetnými stavy, včetně systémových onemocnění, infekcí, léků a primárních hematologických poruch. U přibližně 60 % pediatrických případů je v anamnéze předchozí infekce. Zvýšené riziko ITP je také spojeno s očkováním proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Při odhadu možného trvání chronické

trombocytopenie nebo alternativních poruch krvácení je třeba vzít v úvahu krvácení po předchozí operaci, stomatologii a traumatu. Pokud je stanovena diagnóza ITP, měly by být zaznamenány kontraindikace nebo upozornění na léčbu kortikosteroidy. U pacientů s dlouhodobou trombocytopenií neovlivněnou léčbou a u pacientů s rodinnou anamnézou trombocytopenie nebo poruch krvácivosti je třeba vzít v úvahu zděděnou trombocytopenii. [23]

6.2.2 Vyšetření

Fyzikální vyšetření by mělo být kromě krvácivých projevů normální. Mírná splenomegalie může být nalezena u mladších pacientů, ale střední nebo masivní splenomegalie naznačuje alternativní příčinu. Ústavní příznaky, jako je horečka nebo úbytek hmotnosti, hepatomegalie nebo lymfadenopatie, mohou naznačovat základní onemocnění, jako je HIV, systémový *lupus erythematoses* nebo lymfoproliferativní onemocnění. [23]

6.2.3 Periferní krevní obraz

Imunitní trombocytopenie je charakterizována izolovanou trombocytopenií s jinak normálním krevním obrazem [23]. Tedy s normálními červenými krvinkami a bílými krvinkami s výjimkou anémie způsobené krvácením nebo nedostatkem železa [2]. Tudíž může být přítomna anémie způsobená ztrátou krve, ale měla by být úměrná množství a délce krvácení a může tedy vést k nedostatku železa. Pokud je zjištěna anémie, může počet retikulocytů pomoci určit, zda je výsledkem špatné produkce nebo zvýšené destrukce červených krvinek. [38] Pokud se u pacienta objeví izolovaná trombocytopenie bez příznaků krvácení, je nutné potvrdit, zda je trombocytopenie skutečná [2].

6.2.4 Hodnocení nátěru periferní krve

Hodnocení nátěru periferní krve kvalifikovaným hematologem nebo patologem je zásadní pro diagnózu ITP. Mohou se najít abnormality v periferním krevním nátěru, které nejsou v souladu s ITP, jako jsou schistocyty u pacientů s trombocytopenickou purpurou, které jsou znakem u hemolyticko-uremického syndromu nebo inkluzní tělíska s leukocyty u onemocnění souvisejících s MYH9. Nadměrný počet obrovských nebo malých krevních destiček může naznačovat zděděnou trombocytopenii. Rovněž by měla být vyloučena pseudotrombocytopenie způsobená aglutinací trombocytů závislou na kyselině ethylendiamintetraoctové. [23] Toto by mělo být vyloučeno opakovaným kompletním krevním obrazem v krvi antikoagulované s jinou látkou než ethylendiamintetraoctovou kyselinou nebo detekcí agregátů krevních destiček v krevním nátěru. [2]

6.2.5 Vyšetření kostní dřeně

Historicky je ITP definována jako izolovaná trombocytopenie neurčené etiologie v přítomnosti normálních nebo zvýšených megakaryocytů v kostní dřeni. Užitečnost vyšetření kostní dřeně jako diagnostického testu pro ITP však není přesvědčivá. Vyšetření kostní dřeně již není v pokynech doporučeno jako základní test pro diagnostiku ITP. [2] Vyšetření kostní dřeně by však mělo být zváženo u pacientů starších 60 let, u pacientů se systémovými příznaky, s abnormalitami kompletním krevním nátěrem nebo krevních nátěrů jiných než trombocytopenie, atypickým klinickým průběhem nebo refrakterními ke standardní léčbě a v některých případech, kdy se uvažuje o splenektomii. [2, 23] V případech, kdy se uvažuje o splenektomii, by mělo být provedeno vyšetření kostní dřeně k potvrzení diagnózy. Před podáním agonistů receptoru TPO je třeba zvážit i vyšetření kostní dřeně, protože agonisté receptoru TPO mohou vést k progresi myelodysplastického syndromu, k vyššímu riziku vzniku myelodysplastického syndromu nebo akutní myeloidní leukémie. Důležitá je také cytogenetická analýza, protože myelodysplastický syndrom může představovat izolovanou trombocytopenii a tato prezentace s minimální morfologickou dysplazií, kterou lze snadno chybně diagnostikovat jako ITP, byla popsána u pacientů s izolovanou delecí chromozomu 20. Analýza průtokové cytometrie může být užitečná při identifikaci pacientů se sekundární ITP spojenou s chronickou lymfocytární leukémií. [2]

6.2.6 Testování na *Helicobacter pylori*

Detekce infekce *Helicobacter pylori* se porovádí nejlépe močovinovým dechovým testem nebo testem antigenu stolice. Tato detekce by měla být zvážena při zpracování dospělých s typickou ITP, kde to může mít klinický dopad. Dále může být použita sérologická detekce, ale je méně citlivá a méně specifická než ostatní testy. [23]

6.2.7 Testování na HIV a HCV

Trombocytopenie spojená s infekcemi HIV a virem hepatitidy C může být klinicky nerozeznatelná od primární ITP a může se objevit několik let předtím, než se u pacientů objeví další příznaky. Provádí se rutinní sérologické hodnocení infekce HIV a/nebo viru hepatitidy C u dospělých pacientů s podezřením na ITP. Bez ohledu na toto vyšetření se doporučuje místní prevalence pozadí a osobní rizikové faktory dokumentované v anamnéze pacienta. Kontrola těchto infekcí může vést k úplné hematologické remisi. [23] K trombocytopenii spojené s virem hepatitidy C může přispívat řada patogenních mechanismů, včetně hypersplenismu a nedostatečné produkce trombopoetinu z hepatocytů, které mohou být přítomny při absenci splenomegalie nebo zjevné dysfunkce jater. Souvislost chronické infekce HIV

s trombocytopenií je také dobře zdokumentována a existuje mnoho mechanismů pro trombocytopenii spojenou s HIV. [2]

6.2.8 Kvantitativní testování hladiny imunoglobulinů

U dospělých by měly být měřeny výchozí hladiny imunoglobulinu (IgG, IgA a IgM). Měly by být také brány v úvahu na počátku u dětí s ITP a měřeny u dětí s perzistentní nebo chronickou ITP jako součást hodnocení. [23] Nízké hladiny mohou odhalit stavy, jako je běžná variabilní imunodeficience, zejména u mladých pacientů nebo selektivní nedostatek IgA [2, 23]. Léčba ITP imunosupresivy je proto u běžné variabilní imunodeficience relativně kontraindikována. I když by hladiny imunoglobulinu měly být v ideálním případě testovány před použitím intravenózního imunoglobulinu (IVIg), bude často nutné ošetřit pacienta dříve, než budou známy výsledky. [23]

6.2.9 Přímý antiglobulinový test

Pozitivní přímý antiglobulinový test byl nalezen u 22 % z 205 pacientů (19 dětí, 186 dospělých) s ITP, ale jeho klinický význam není znám. Pozitivní přímý antiglobulinový test je obecně vhodný, pokud se zjistí anémie spojená s vysokým počtem retikulocytů a pokud se uvažuje o léčbě anti-D imunoglobulinem. [23]

6.2.10 Rh (D) krevní skupiny

Toto vyšetření je důležité, pokud se uvažuje o anti-D imunoglobulinu [23].

6.3 Léčba ITP u dospělých

Obecně by léčba měla být přizpůsobena konkrétnímu pacientovi. Neexistuje žádná standardní terapie, kterou by měli všichni pacienti podstoupit. Mezi faktory, které je třeba vzít v úvahu, patří: zda pacient krvácí, další zdravotní problémy (včetně cukrovky), aktivita a životní styl, individuální tolerance vedlejších účinků, preference pacientů i obavy a nakonec počet krevních destiček. Diagnostika a léčba by neměla být založena pouze na počtu krevních destiček, ale měla by se zabývat i souhrnem lékařských problémů a preferencí pacienta. Ne všichni pacienti vyžadují terapii. Léčba není indikována u pacientů s počtem trombocytů nad $50 \times 10^9/l$, s výjimkou následujících situací:

- dysfunkce krevních destiček nebo jiný hemostatický defekt
- trauma nebo chirurgický zákrok
- komorbidita pro krvácení, např. dialýza
- povinný požadavek na antikoagulační terapii
- povolání nebo životní styl, který vystavuje jednotlivce traumatu

Při léčbě chronické ITP u dospělých by měl být počet krevních destiček udržován na úrovních, které zabraňují krvácení, s co nejmenším možným zásahem a nízkou toxicitou související s léčbou. Léčba by měla být vždy přizpůsobena konkrétnímu pacientovi a být zřídka indikována u pacientů s počtem krevních destiček nad $50 \times 10^9 / l$ bez krvácení, jiné dysfunkce krevních destiček nebo jiných hemostatických defektů. K léčbě pacientů s ITP a jejich rozhodování přispívají další relevantní faktory: počet samotných trombocytů, rozsah krvácení, komorbidita, predisponující krvácení, komplikace specifické terapie, aktivita a životní styl, rozsah zátěže nemocí a pacientova potřeba jiných než ITP léků, které mohou vytvářet riziko krvácení. Léčba ITP může být rozdělena na nevratný chirurgický přístup a na farmakologický přístup. Léčba může být zaměřena buď na vyvolání remise krátkodobou terapií nebo na zajištění chronické údržby. Většina dostupných léčebných postupů má dnes imunosupresivní charakter a snižuje produkci autoprotilátek, inhibuje specifické cytotoxické T buňky a snižují Fc zprostředkovanou fagocytózu. [14]

6.3.1 Terapie první linie

6.3.1.1 *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori je gramnegativní bacil, který kolonizuje slizniční vrstvu lidského žaludku. Trvalá přítomnost *Helicobacter pylori* v žaludeční sliznici vyvolává gastrointestinální poruchy včetně atrofické gastritidy, peptických vředů a rakoviny žaludku. Bylo také prokázáno, že *Helicobacter pylori* aktivuje imunitní systém hostitele pomocí cytokinové signalizace a stimulace různých imunitních buněk včetně makrofágů a lymfocytů. Kontinuální stimulace imunitního systému může vyvolat lymfom lymfatické tkáně spojený se sliznicí a různé autoimunitní poruchy. V roce 1998 Gasbarrini oznámil zvýšení počtu krevních destiček po eradikační terapii u většiny pacientů s ITP pozitivních na *Helicobacter pylori*. [2] Pro-regulační účinky infekce *Helicobacter pylori*, včetně místní produkce IL-10, zvyšují počet regulačních T buňky v žaludeční sliznici a zvyšují počet buněk prezentujících antigen. To vše přispívá k přetrvávání chronické gastritidy *Helicobacter pylori*. [39] To pak může způsobit krevní obraz s abnormálním počtem krevních destiček a trombocytopenii [38]. Aktivní onemocnění lze diagnostikovat pomocí endoskopické biopsie, která má vysokou senzitivitu a specificitu. Endoskopické biopsie současně hodnotí peptické a maligní komplikace. Dále lze zjistit infekci pomocí dechových testů (omezené výdaji a možnými falešně pozitivními výsledky) a testováním fekálního antigenu (což má potenciální výhody při stanovení intestinální metaplasie a po léčbě antibiotiky). [39]

Jakmile je diagnostikována infekce *Helicobacter pylori*, existuje mnoho účinných eradikačních terapií, které je třeba přizpůsobit toleranci a případným alergiím pacientů, lokálním vzorům rezistence na antibiotika. Obecně se jako léčba první linie doporučuje čtrnáctidenní léčba inhibitorem protonové pumpy (mohou být nahrazeny blokátory histaminu 2) a dvěma antibiotiky (klarithromycin s amoxicilem nebo Metronidazolem). V případě rezistence na antibiotika, může být nutná léčba alternativními režimy, včetně vizmutu nebo sekvenční léčby. Vymýcení infekce lze potvrdit buď invazivními nebo neinvazivními metodami (nikoli však sérovými protilátkami). Eradikace *Helicobacter pylori* může kromě léčby rekurentních vředů způsobit i regresi lymfosyntetické tkáně spojené se sliznicí žaludečního lymfomu u většiny současně infikovaných pacientů. [39]

6.3.1.2 Steroidy

Ošetření pomocí kortikosteroidů brání destrukci krevních destiček potažených autoprotilátkami v retikuloendoteliálním systému. Bylo také zjištěno, že kortikosteroidy zhoršují produkci autoprotilátek, protože snižují hladinu IgG související s trombocyty. [40] Kortikosteroidy mohou také zvýšit produkci krevních destiček z megakaryocytů snížením schopnosti makrofágů a cytotoxických T buněk ničit krevní destičky v kostní dřeni [41]. Kromě toho mohou také mít přímý účinek na krevní cévy a snižovat krvácení nezávisle na zvýšení počtu krevních destiček. Nežádoucí účinky kortikosteroidů tak vytvářejí také značné komplikace. Škodlivé účinky kortikosteroidů často převyšují jejich výhody. [2]

Za standardní počáteční léčbu se považuje **prednison** nebo **prednisolon** v dávce 0,5–2 mg / kg po dobu 2–4 týdnů, a pokud nedošlo k žádné reakci, měla by být léčba ukončena. **Dexamethason** byl předmětem mnoha diskusí. Nedávné údaje naznačují, že dexamethason může vést k trvalým reakcím v dávce 40 mg denně po dobu 4 dnů a pak každé 4 týdny po dobu 1–4 cyklů. U léčby dexamethasonem zatím neexistují dostatečné důkazy, které by doporučily tento lék jako hlavní formu terapie první linie pro většinu pacientů. Podle údajů z klinických studií nebylo použití **rituximabu** jako terapie první linie považováno za podporované. **Methylprednison** (30 mg / kg / den po dobu 7 dnů) by měl být vyhrazen pro pacienty, kteří vážně krvácejí nebo u nichž selhala jiná léčba první linie. [14]

Prednisolon (prednison)

Prednisolon a prednison jsou oba uměle syntetizované kortikosteroidy, které se používají při léčbě různých onemocnění, včetně zánětlivých poruch, autoimunitních onemocnění a lymfoidních malignit. Prednison je aktivován na prednisolon v játrech. [42] Je třeba vzít v úvahu zdravotní stav pacienta, včetně hypertenze, cukrovky, aktivních infekcí, osteoporózy,

hyperglykémie, stavů potlačujících imunitu a peptických vředů. Zhoršení těchto komplikací a výskytu neočekávaných nežádoucích účinků je také třeba vzít v úvahu. Pokud je počáteční léčba pomocí kortikosteroidů neúčinná, je třeba naplánovat vyšetření kostní dřeně s ohledem na další poruchy, jako je myelodysplastický syndrom. [2]

Methylprednisolon

U některých pacientů může být nutný okamžitý zásah do počtu krevních destiček a to u pacientů vyžadujících chirurgické zákroky u aktivního centrálního nervového systému, gastrointestinálního traktu nebo u pacientů s urologickým a žen s gynekologickým krvácením. Mnoho recenzí a pokynů uvádí, že urgentní léčba musí zahrnovat IVIG, vysokodávkovaný intravenózní methylprednisolon (mPSL) (1,0 g na dospělého na den po dobu 2-3 dnů) a transfuzi trombocytů. Pokud se tendence ke krvácení jeví jako kritická, je třeba vzít v úvahu transfuzi krevních destiček ve spojení s IVIG a mPSL. Studie uváděly účinnost intravenózního mPSL jako léčby první linie. [2] Zjistilo se, že je intravenózní mPSL stejně účinný jako IVIG, pokud jde o frekvenci odpovědí bez hlášených vedlejších účinků. Dále se prokázalo, že odpověď na intravenózní mPSL je rychlejší než na perorální kortikosteroidy. [43]

Dexamethason

Dexamethason je navržen tak, aby zvyšoval počet krevních destiček zpomalením jejich destrukce. Perorální podání vysoké dávky dexamethasonu dočasně potlačuje imunitní systém těla, takže přestává ničit krevní destičky. Užívá se ke snížení rizika krvácení a podlitin u pacientů s ITP, kteří mají velmi nízký počet krevních destiček. [44] Ačkoli je prednisolon nebo mPSL účinný pro pacienty s ITP, zlepšení jsou často přechodná [2]. Aby se předešlo systémovým komplikacím dlouhodobého podávání perorálních glukokortikoidů, byla u pacientů s ITP rezistentním na prednison zkoumána účinnost krátkodobých podávání vysokých dávek dexamethasonu [45, 46]. Pulsní vysoké dávky dexamethasonu jsou dobře a účinně tolerovány u pacientů s novotvory plazmatických buněk. Účinnost u režimu pulsního vysoko dávkovaného dexamethasonu je podle Andersona podobná steroidům u deseti refrakterních pacientů s ITP. Všichni pacienti, léčení dexamethasonem, měli zvýšený počet krevních destiček a dlouhodobé účinky byly pozorovány po dobu nejméně šesti měsíců po posledním cyklu léčby. Nebyly zjištěny žádné závažné nežádoucí účinky. Tato zjištění naznačují, že je možné zkrátit dobu trvání a snížit nepříznivé účinky léčby kortikosteroidy použitím dexamethasonu. [2]

Vysokodávkovaný imunoglobulin

Nežádoucí účinky intravenózního imunoglobulinu jsou běžné, ale obecně přijatelné. Předpokládá se, že vysoké dávky imunoglobulinu se účastní blokady Fc receptorů makrofágů v retikuloendoteliálním systému, neutralizace autoprotilátek, vazby na variabilní oblast T a B buněk, down regulace funkce T buněk a up regulace Tregs buněk. [2, 47, 48, 49] Více než 100 klinických studií následně potvrdilo bezpečnost a účinnost IVIG při léčbě ITP u dětí a dospělých [2].

Spontánní remise je u dospělých s ITP mnohem méně častá. Rozhodnutí o použití IVIG by mělo být založeno na závažnosti krvácení pacienta, riziku krvácení, pravděpodobných vedlejších účincích léčby a preferencích pacienta. Indikace by měla být založena na pacientech s život ohrožujícím krvácením, před operací nebo porodem. [2]

Pokud je zvolen IVIG, je reakce přechodná a počty trombocytů se obvykle vrátí na úroveň před léčbou během 3–4 týdnů. Existují dva alternativní léčebné režimy, 0,8–1 g/kg podaných 1. den (tuto dávku lze opakovat jednou za 3 dny) nebo 0,4 g/kg podávaných denně 2–5 dnů. Léčba může být opakována, pokud dojde k relapsu. Přípravek IVIG má rychlý nástup účinku a měl by být zvažován společně s kortikosteroidy s cílem rychlého zvýšení počtu krevních destiček. [2] Nežádoucí účinky IVIG jsou časté (15% až 75%) ale obecně mírné, jako jsou bolesti hlavy, zad, nevolnosti a horečka [50, 51].

Agonisté receptoru pro trombopoetin

Agonisté receptoru TPO (TPO-RA) zvyšují počet krevních destiček u pacientů s ITP s minimálními nežádoucími účinky. Také se prokázalo, že jsou účinné u celé řady dalších trombocytopenických poruch. [52]

Dostupné TPO-RA pro ITP jsou romiplostim, eltrombopag a avatrombopag. Tyto léky se vážou na TPO receptor, což má za následek zvýšenou proliferaci megakariocytových progenitorů a zvýšenou produkci krevních destiček. Romiplostim je Fc-peptidový fúzní protein, který se váže přímo a kompetitivně na vazebné místo TPO, zatímco eltrombopag a avatrombopag jsou malé molekuly, které se vážou na transmembránové místo. [53]

Dlouhodobé prodloužené studie ukázaly, že každý TPO-RA byl účinný, obecně bezpečný a dobře tolerovaný u pacientů s dříve léčenou chronickou ITP. Je však třeba věnovat pozornost konkrétním nežádoucím účinkům TPO-RA, jako jsou trombotické příhody a tvorba kostní dřevě retikulinem (nebo kolagenem). Na druhou stranu, TPO-RA mohou mít další účinky, které dokonce navozují trvalou remisi po vysazení TPO-RA u určitého počtu pacientů s ITP. [2]

Anti-D

Zvýšení počtu krevních destiček začíná 2–3 dny po intravenózním podání anti-D. Zvýšení počtu krevních destiček trvá několik týdnů a pacienti dobře reagují na opakovanou léčbu. [2] Nejčastějším vedlejším účinkem souvisejícím s léčbou je mírná až středně závažná anémie, která je výsledkem mírné hemolýzy se sníženým haptoglobinem, zvýšenou laktátdehydrogenázou a zvýšením nepřímých hladin bilirubinu [54]. Mechanismus, kterým se zvyšuje počet krevních destiček, není jasně pochopen. Předpokládá se však, že červené krvinky potažené anti-D blokují Fc receptory na makrofágách. Mezi další mechanismy patří snížení antigenu specifických B-buněčných aktivací a modulace Fc γ receptorů a hladiny zánětlivých cytokinů. [55, 56]

Anti-D již není v Evropě k dispozici, ale v Severní Americe se stále používá navzdory riziku diseminované intravaskulární koagulace a souvisejícímu zvýšení úmrtnosti. Bylo to považováno za důležitou volbu u pacientů, kteří byli Rh (D) pozitivní a který podstoupili splenektomii. Považovala se za vhodnou počáteční léčbu u pacientů, kteří nebyli kandidáty na kortikosteroidy (např. Diabetes závislý na inzulinu) nebo akutně krváceli a vyžadovali rychlé zvýšení počtu krevních destiček. Existuje několik dávkovacích algoritmů, např. 0,4 g / kg / den po dobu 5 dnů nebo 1 g / kg / den po dobu 1–2 dnů. Tato terapie byla rovněž považována za použitelnou u pacientů, kteří nemohli být vystaveni kortikosteroidům nebo kteří agresivně krváceli a vyžadovali rychlý nárůst počtu krevních destiček. [14]

6.3.2 Terapie druhé linie

6.3.2.1 Léčiva

Použití terapií druhé linie bylo předmětem značné debaty. Většina dospělých pacientů zpočátku reaguje na steroidy, ale téměř všichni pak relapsují, když jsou kortikosteroidy vysazeny nebo je dávka snížena. Cílem léčby druhé linie je dosáhnout hemostatického počtu krevních destiček a případně vyléčit rovnováhu mezi potřebou zvýšit počet krevních destiček v porovnání s toxicitou terapie. [14]

Mezi významná léčiva u pacientů s ITP patří cyklosporin A, azathioprin a cyklofosfamid. U pacientů s ITP vystavených azathioprinu nebylo zjištěno zvýšené riziko leukémie a mnoho účastníků se domnívalo, že azathioprin zůstává užitečným lékem pro pacienty s ITP, zvláště pokud byl spojen s hemolytickou anémií. [14]

Mykofenolát a rituximab jsou další imunosupresivní látky používané v ITP. Údaje pro mykofenolát se skládají ze čtyř nerandomizovaných studií a naznačují, že přibližně čtvrtina až polovina všech pacientů reaguje. [14] Rituximab je monoklonální protilátka proti jednomu

z povrchových proteinů B-buněk, CD20. Tento lék vede k apoptóze B buněk a může snížit produkci protilátek. Proto se rituximab používá při autoimunitních onemocněních souvisejících s B buňkami, včetně ITP. Nedávno bylo prokázáno, že rituximab je účinný při chronické ITP, současné pokyny ho doporučují jako léčbu druhé nebo třetí linie. Zároveň je třeba vzít v úvahu jeho toxicitu a před jeho použitím je třeba provést všechna příslušná preventivní opatření. [2] Míra jeho odpovědi (trombocyty > 50 x 10⁹/l) u dospělých je 50–60%, přičemž přibližně 21% pacientů, kteří byli původně léčeni, si udržovalo odpověď po dobu 5 let [14].

Další dostupné léky jsou danazol a dapson. Danazol působí částečně snížením regulace Fc receptorů a byl považován za dobrý prostředek šetřící kortikosteroidy a má zvláštní hodnotu u pacientů, u nichž je kontraindikována splenektomie. [14] Dospělo se k závěru, že danazol byl u většiny pacientů dobře snášen, a proto je pro dlouhodobou léčbu vhodnější než steroidy [57]. Tyto léky jsou považovány za užitečné vzhledem k jejich vysoké míře odezvy (> 80%) a přiměřenému nedostatku vedlejších účinků. U všech takto léčených pacientů je však třeba vzít v úvahu jejich náklady a potřebu dlouhodobého podávání. V řadě malých studií bylo krátkodobé zvýšení počtu krevních destiček pozorováno u téměř 50% pacientů, zejména těch, kteří nereagovali rázně na kortikosteroidy. [14] Pozorovanými obecnými nežádoucími účinky u danazolu byly akné, hirsutismus, dyslipidemie, amenorea a abnormality jaterních funkcí. Předpokládaným mechanismem působení danazolu je indukce snížení exprese Fc receptoru na monocytech nebo makrofágech [58].

6.3.2.2 Splenektomie

Splenektomie byla první účinnou léčbou ITP, kterou před téměř 100 lety uvedl Paul Kaznelson, který ji zavedl do klinické praxe v roce 1916, a proto s tímto postupem existují velmi dlouhé zkušenosti. Chirurgický přístup se také v posledních letech dramaticky zlepšil. Laparoskopická splenektomie může být nyní nabídnuta většině pacientů. V mnoha centrech je splenektomie stále druhou volbou léčby u pacientů s ITP, u nichž selhaly kortikosteroidy a kteří potřebují další léčbu. S příchodem novějších metod léčby ITP se v současné době stále více od splenektomie ustupuje. Slezina je jedinečný orgán s diskontinuálním spojením mezi arteriálním a venózním systémem. Červená dřev sleziny poskytuje mikroprostředí, kde dochází k úzké interakci mezi krevními destičkami, T buňkami, B buňkami a makrofágy. Obzvláště četné CD8 pozitivní T buňky lze nalézt ve slezinových šňůrách mezi sinusovými stěnami. Obecně asi 80% pacientů zpočátku reaguje na splenektomii. Tyto reakce jsou obvykle poměrně rychlé a mají tendenci se objevit během několika hodin nebo několika dní. V prvním roce je míra relapsu kolem 15%, ale po 10 letech přibližně 70% pacientů, kteří podstoupili splenektomii, zůstává ve stabilní remisi. Splenektomii lze proto považovat za léčbu, která vede

k uzdravení. V současné době je tento postup prováděn méně často než dříve, protože nyní je k dispozici více možností léčby. [14]

Problémem u splenektomií je předvídat, kteří jedinci budou na zákrok reagovat a kteří ne. Mezi další hlášené dlouhodobé komplikace patřilo tromboembolické riziko, zvýšená náchylnost k infekcím a potenciální zvýšení aterosklerózy. Od prvního hlášení v roce 1952 je zřejmé, že u některých asplenických pacientů existuje zvýšené riziko život ohrožujících a smrtelných bakteriálních infekcí. U pacientů splenektomizovaných pro dědičnou sférocytózu bylo zjištěno riziko 0,73 případů fatální septikémie na 1 000 pacientů na rok. [14]

7 ITP V DĚTSKÉM VĚKU

7.1 Klinické projevy ITP u dětí

Většina případů ITP v dětském věku se vyskytuje před pátým rokem jejich života. ITP u dětí vykazuje spontánní remisi za pečlivého sledování a vyřeší se použitím léčby první linie, jako jsou steroidy nebo vysoké dávky imunoglobulinu. ITP se často vyvíjí po virové nebo bakteriální infekci nebo po očkování. Závažné příznaky krvácení a těžká trombocytopenie ($<20 \times 10^9/l$) jsou vzácné, ale často se stávají refrakterními. Léčba druhé linie, jako je rituximab a agonisté receptoru pro trombopoetin, byla nedávno použita pro ITP u dětí místo splenektomie. ITP u dětí je poměrně dobře známá nemoc a vyvíjí se u ní virová nebo bakteriální infekce. Většina dětských případů ITP vykazuje zotavení během 6–12 měsíců, tím se liší od ITP u dospělých, která je obvykle delší a neústupná. [2]

7.2 Incidence ITP u dětí

Roční výskyt dětské ITP se odhaduje na 2,2–5,3 případů na 10 000 dětí [59]. Předpokládalo se však, že tento výskyt představuje podcenění, protože mohly být opomenuty případy mírné nebo nerozpoznané trombocytopenie [2].

7.3 Klasifikace ITP u dětí

Fáze ITP jsou nyní klasifikovány do tří kategorií a to, nově diagnostikovaných ITP, perzistentních ITP a chronických ITP (tabulka 4) [2].

Tabulka 4: Fáze ITP [2]

Nově diagnostikovaná ITP	Řešení do 3 měsíců od diagnózy
Trvalé ITP	Rozlišení 3–12 měsíců od diagnózy; zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli spontánní remise nebo neudrželi úplnou odpověď na léčbu
Chronická ITP	Trvá déle než 12 měsíců

7.4 Nástup ITP u dětí

Imunitní trombocytopenie se u dětí může vyvinout v každém věku. U novorozenců se trombocytopenie vyvíjí z antiagregačních protilátek přenášených placentou z matky s ITP na plod. Takto vzniklá trombocytopenie se nazývá pasivní ITP. [60] ITP u dětí se vyskytuje hlavně po virové nebo bakteriální infekci nebo očkování [2].

7.5 Klinické a laboratorní charakteristiky ITP v dětském věku

Příznaky krvácení jsou hlavně modřiny a krvácení z mukokutánní sliznice, jako jsou petechie (průměr 0,5–3 mm, pod tlakem neblednou, nejsou hmatatelné) nebo ekchymóza (plochá, zaoblená nebo nepravidelná červená, modrá, purpurová nebo žlutozelená skvrna větší než petechie), orální nebo nazální krvácení, hematurie nebo hypermenorea. Vzácně dochází k orgánovému krvácení, jako je gastrointestinální nebo intrakraniální krvácení. [34] U pacientů je často diagnostikovaná ITP jako náhodný nález během laboratorních vyšetření prováděných pro nesouvisející choroby. ITP u dětí se častěji vyskytuje u chlapců, zatímco u dospělých je četnější výskyt u žen. Těžké krvácení je vzácné a vyskytuje se u dětí s počtem trombocytů nižším než $20 \times 10^9/l$. [2] Mezi predispozice krvácení způsobeného ITP u dětí patří ženské pohlaví, vyšší věk při manifestaci ITP (věk ≥ 11 let), absence předchozí infekce nebo očkování, vyšší počet krevních destiček při manifestaci, přítomnost antinukleárních protilátek a léčba kombinací methylprednisolonu a intravenózního imunoglobulinu. Při diagnóze nebo léčbě samotným intravenózním imunoglobulinem se u dětí nerozvine tak často chronická ITP. [61]

7.6 Diagnostika ITP u dětí

Pro diagnózu ITP jsou důležité informace z rodinné a osobní anamnézy pacienta. Charakteristiky symptomů krvácení a fyzikální a laboratorní vyšetření jsou rozhodující pro diferenciální diagnostiku. Pro diagnostiku ITP však neexistují žádné zlaté standardy a vyloučení dalších trombocytopenických poruch zůstává v diagnostice ústřední. Vyšetření kostní dřeně je obvykle zbytečné u dětí a dospívajících s typickými rysy ITP, ale pokud se objeví abnormální fyzické příznaky (jako je abnormální vyrážka, opakovaná horečka nebo bolest kloubů), lymfadenopatie, splenomegalie, abnormální počet buněk, abnormální morfologie červených nebo bílých buněk a špatná reakce na lékařské ošetření, jako je imunoglobulin a kortikosteroidy, může být nutné vyloučit další poruchy vyhodnocením kostní dřeně. V posledních letech byly vyvinuty doplňkové kontrolní metody: měření plazmatických hladin TPO, měření proteinu receptoru TPO a nezralých krevních destiček. Tyto metody nás informují o produkci krevních destiček v kostní dřeni. [62]

7.7 Léčba ITP u dětí

Většina případů ITP u dětí představuje ITP akutního typu, kdy remise lze dosáhnout pozorným čekáním nebo podáním imunoglobulinu nebo steroidu. Terapeutická strategie pro ITP chronického typu u dětí však dosud není dobře zavedena a je nutná alternativní léčba druhé linie. Současné terapie druhé linie zahrnují splenektomii a podávání rituximabu

nebo agonisty receptoru TPO, eradikační terapii *Helicobacter pylori* u dětí s chronickou imunitní trombocytopenií vyvolanou touto bakterií a další imunosupresivní nebo imunomodulační terapie. [2]

8 ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo popsat historii, výskyt onemocnění, patofyziologii, diagnózu a léčbu imunitní trombocytopenie jak u dětí, tak i dospělých.

Historie zasahuje do vzdálené minulosti, kdy si již začali všimnout klinických příznaků této nemoci a začali ji pojmenovávat – purpura, podle modrých až fialových skvrn na kůži. Od objevu krevních destiček se začalo zjišťovat více. Avšak až po objasnění funkce krevních destiček se začala identifikovat samotná imunitní trombocytopenie.

Je patrné, že i jen určení přesných čísel výskytu této nemoci je problematické – ať již kvůli statistickým metodám tak správně diagnostikované nemoci.

Je důležité pochopit hlavní mechanismus vzniku imunitní trombocytopenie, který je vyvoláný patogenní smyčkou způsobenou T pomocnými lymfocyty a B lymfocyty, které začnou pomocí T pomocných lymfocytů produkovat autoprotilátky proti krevním destičkám, a to způsobí jejich destrukci. Zjednodušeně se dá vyvodit, že imunitní systém se obrátí proti životně důležité složce krve.

Imunitní trombocytopenie je onemocnění, které je velice složité jak na diagnostiku, tak i léčbu a vyžaduje značné zkušenosti lékaře. Diagnóza je především zaměřená na vyloučení jiných onemocnění, což ukazuje na její náročné stanovení.

U léčby neexistuje žádná standardní terapie, kterou by všichni pacienti mohli podstoupit, což je značně ztěžující okolnost. Je zcela zásadní určit, kdy se jedná o imunitní trombocytopenii coby původní nemoc a kdy se jedná o následek nemoci jiné.

Práce přináší komplexní vhled do problematiky, osvětluje pro odbornou i laickou veřejnost a především shrnuje aktuální poznatky současné lékařské a laboratorní péče o pacienty trpící tímto život ohrožujícím onemocněním.

9 ZDROJE A SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] MELIKYAN, A. L., E. I. PUSTOVAYA, E. M. VOLODICHEVA, a kol. Incidence of Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Adults in One Region of Russia. *Blood* [online]. 2016, **128**(22), 4941-4941 [cit. 2021-6-24]. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood.V128.22.4941.4941
- [2] ISHIDA, Y. a Y. TOMIYAMA, ed. *Autoimmune Thrombocytopenia* [online]. Singapore: Springer Singapore, 2017 [cit. 2021-02-17]. ISBN 978-981-10-4141-9. Dostupné z: doi:10.1007/978-981-10-4142-6
- [3] BLANCHETTE, M. a J. FREEDMAN. The history of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfusion Science* [online]. 1998, **19**(3), 231-236 [cit. 2021-02-18]. ISSN 09553886. Dostupné z: doi:10.1016/S0955-3886(98)00036-8
- [4] RIBATTI, D. a E. CRIVELLATO. Giulio Bizzozero and the discovery of platelets. *Leukemia Research* [online]. 2007, **31**(10), 1339-1341 [cit. 2021-02-15]. ISSN 01452126. Dostupné z: doi:10.1016/j.leukres.2007.02.008
- [5] LEE, R. E., R. H. YOUNG a B. CASTLEMAN. James Homer Wright. *The American Journal of Surgical Pathology* [online]. 2002, **26**(1), 88-96 [cit. 2021-02-15]. ISSN 0147-5185. Dostupné z: doi:10.1097/00000478-200201000-00011
- [6] MICHELSON, A. D., ed. *Platelets*. 4rd ed. [online]. London: Elsevier, 2019. ISBN 978-0-12-8134696-3.
- [7] MALARA, A. a A. BALDUINI. Blood platelet production and morphology. *Thrombosis Research* [online]. 2012, **129**(3), 241-244 [cit. 2021-02-19]. ISSN 00493848. Dostupné z: doi:10.1016/j.thromres.2011.11.042
- [8] SEKHON, U. D. S. a A. S. GUPTA. Platelets and Platelet-Inspired Biomaterials Technologies in Wound Healing Applications. *ACS Biomaterials Science & Engineering* [online]. 2017, **4**(4), 1176-1192 [cit. 2021-02-20]. ISSN 2373-9878. Dostupné z: doi:10.1021/acsbmaterials.7b00013
- [9] XU, X., RUBY, D. ZHANG, a kol. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* [online]. 2016, **53**(6), 409-430 [cit. 2021-02-19]. ISSN 1040-8363. Dostupné z: doi:10.1080/10408363.2016.1200008

- [10] KAUSHANSKY, K. a J. G. DRACHMAN. The molecular and cellular biology of thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Oncogene* [online]. 2002, **21**(21), 3359-3367 [cit. 2021-03-19]. ISSN 0950-9232. Dostupné z: doi:10.1038/sj.onc.1205323
- [11] DALE, D. C. a D. D. FEDERMAN. Clinical studies of thrombopoietin begin. *Cortlandt Forum* [online]. 1997, **10**(4), 29-30 [cit. 2021-03-18]. ISSN 10485791. Dostupné z: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&an=9707251480&scope=site>
- [12] KUTER, D. J., D. L. BEELER a R. D. ROSENBERG. The purification of megapoietin: a physiological regulator of megakaryocyte growth and platelet production. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 1994, **91**(23), 11104-11108 [cit. 2021-6-28]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.91.23.11104
- [13] KUTER, D. J. a R. D. ROSENBERG. The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood* [online]. 1995, **85**(10), 2720-2730 [cit. 2021-6-28]. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood.V85.10.2720.bloodjournal85102720
- [14] CINES, D. B., D. J. KUTER, A. C. NEWLAND, a kol. Immune Thrombocytopenia. European School of Haematology, 2011. ISBN 978-8889620274. Dostupné z: <https://itponline.forumservice.net>
- [15] KAUSHANSKY, K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *Journal of Clinical Investigation* [online]. 2005, **115**(12), 3339-3347 [cit. 2021-03-20]. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI26674
- [16] ANNAMALAI, A. *Medical Management of Psychotropic Side Effects* [online]. 2017, 2017-04-01, 189-192 [cit. 2021-03-20]. ISBN 978-3-319-51024-8. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-51026-2_28
- [17] HORRELL, C. J. a J. ROTHMAN. The etiology of thrombocytopenia. *Dimensions of Critical Care Nursing* [online]. 2001, **20**(4), 10-16 [cit. 2021-03-20]. ISSN 0730-4625. Dostupné z: doi:10.1097/00003465-200107000-00004
- [18] KOZÁK, T. Imunitní trombocytopenie: průvodce ošetřujícího lékaře: patofyziologie, diagnostika, terapie. Praha: Maxdorf, [2015]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-370-1.
- [19] SEGAL, J. B. a N. R. POWE. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [online]. 2006, **4**(11),

- 2377-2383 [cit. 2021-04-09]. ISSN 15387933. Dostupné z: doi:10.1111/j.1538-7836.2006.02147.x
- [20] MOULIS, G., A. PALMARO, J. L. MONTASTRUC, B. GODEAU, M. LAPEYRE-MESTRE a L. SAILLER. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* [online]. 2014, **124**(22), 3308-3315 [cit. 2021-04-09]. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2014-05-578336
- [21] HIGASHIGAWA, M., T. MAEYAMA, A. YOSHINO, K. MATSUDA, M. ITO, T. MAJI a R. ICHIMI. Incidence of childhood primary immune thrombocytopenic purpura. *Pediatrics International* [online]. 2015, **57**(5), 1041-1043 [cit. 2021-04-09]. ISSN 13288067. Dostupné z: doi:10.1111/ped.12788
- [22] RAND, M. L. a J. FRASER WRIGHT. Virus-associated Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Transfusion Science* [online]. 1998, **19**(3), 253-259 [cit. 2021-04-09]. ISSN 09553886. Dostupné z: doi:10.1016/S0955-3886(98)00039-3
- [23] PROVAN, D., R. STASI, A. C. NEWLAND, a kol. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* [online]. 2010, **115**(2), 168-186 [cit. 2021-04-09]. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2009-06-225565
- [24] ZHOU, B., H. ZHAO, R. Ch. YANG a Z. Ch. HAN. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [online]. 2005, **54**(2), 107-116 [cit. 2021-04-09]. ISSN 10408428. Dostupné z: doi:10.1016/j.critrevonc.2004.12.004
- [25] LEVINE, D. N. a M. B. BROOKS. Immune thrombocytopenia (ITP): Pathophysiology update and diagnostic dilemmas. *Veterinary Clinical Pathology* [online]. 2019, **48**(S1), 17-28 [cit. 2021-04-09]. ISSN 0275-6382. Dostupné z: doi:10.1111/vcp.12774
- [26] KOSTIC, M., N. ZIVKOVIC, A. CVETANOVIC, a kol. CD4+ T cell phenotypes in the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Cellular Immunology* [online]. 2020, **351**, 1-10 [cit. 2021-04-17]. ISSN 00088749. Dostupné z: doi:10.1016/j.cellimm.2020.104096
- [27] SEMPLE, J. W. a J. FREEDMAN. Increased antiplatelet T helper lymphocyte reactivity in patients with autoimmune thrombocytopenia. *Blood* [online]. 1991, **78**(10), 2619-2625 [cit. 2021-04-19]. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood.V78.10.2619.2619

- [28] YOSHIMURA, Ch., S. NOMURA, M. NAGAHAMA, a kol. Plasma-soluble Fas (APO-1, CD95) and soluble Fas ligand in immune thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology* [online]. 2000, **64**(4), 219-224 [cit. 2021-04-19]. ISSN 09024441. Dostupné z: doi:10.1034/j.1600-0609.2000.9o096.x
- [29] JAIME-PÉREZ, J. C., E. M. RAMOS-DÁVILA, J. D. MELÉNDEZ-FLORES, a kol. Insights on chronic immune thrombocytopenia pathogenesis: A bench to bedside update. *Blood Reviews* [online]. 2021, 1-10 [cit. 2021-04-17]. ISSN 0268960X. Dostupné z: doi:10.1016/j.blre.2021.100827
- [30] SCHAIFF, W. T., K. A. HRUSKA, D. W. MCCOURT, a kol. HLA-DR associates with specific stress proteins and is retained in the endoplasmic reticulum in invariant chain negative cells. *Journal of Experimental Medicine* [online]. 1992, **176**(3), 657-666 [cit. 2021-04-17]. ISSN 0022-1007. Dostupné z: doi:10.1084/jem.176.3.657
- [31] OLSSON, B., P. ANDERSSON, M. JERNÅS, a kol. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nature Medicine* [online]. 2003, **9**(9), 1123-1124 [cit. 2021-04-19]. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/nm921
- [32] NØRGAARD, M. Thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia. *Thrombosis Research* [online]. 2012, **130**, 74-75 [cit. 2021-4-24]. ISSN 00493848. Dostupné z: doi:10.1016/j.thromres.2012.08.282
- [33] ARNOLD, D. M., I. NAZY, R. CLARE, a kol. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Advances* [online]. 2017, **1**(25), 2414-2420 [cit. 2021-4-24]. ISSN 2473-9529. Dostupné z: doi:10.1182/bloodadvances.2017010942
- [34] RODEGHIERO, F., M. MICHEL, T. GERNSHEIMER, a kol. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood* [online]. 2013, **121**(14), 2596-2606 [cit. 2021-4-24]. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2012-07-442392
- [35] COHEN, Y. C., B. DJULBEGOVIC, O. SHAMAI-LUBOVITZ, a kol. The Bleeding Risk and Natural History of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Patients With Persistent Low Platelet Counts. *Archives of Internal Medicine* [online]. 2000, **160**(11), 1630-1638 [cit. 2021-4-24]. ISSN 0003-9926. Dostupné z: doi:10.1001/archinte.160.11.1630

- [36] HILL, Q. A. a A. C. NEWLAND. Fatigue in immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* [online]. 2015, **170**(2), 141-149 [cit. 2021-4-24]. ISSN 00071048. Dostupné z: doi:10.1111/bjh.13385
- [37] PROVAN, D., D. M. ARNOLD, J. B. BUSSEL, a kol. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances* [online]. 2019, **3**(22), 3780-3817 [cit. 2021-6-17]. ISSN 2473-9529. Dostupné z: doi:10.1182/bloodadvances.2019000812
- [38] MARQUES, A. R., L. SOUSA, M. MENDES a I. APOLINÁRIO. Immune thrombocytopenia associated with *Helicobacter pylori* – unclear associative mechanisms. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [online]. 2019, **41**(3), 272-274 [cit. 2021-6-18]. ISSN 25311379. Dostupné z: doi:10.1016/j.htct.2018.12.002
- [39] MANNON, P. J. Immunological Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Clinical Immunology* [online]. Elsevier, 2019, 1005-1019. [cit. 2021-6-21]. ISBN 9780702068966. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-7020-6896-6.00075-2
- [40] KARPATKIN, S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *The Lancet* [online]. 1997, **349**(9064), 1531-1536 [cit. 2021-6-18]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(96)12118-8
- [41] CINES, D. B. a V. S. BLANCHETTE. Immune Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine* [online]. 2002, **346**(13), 995-1008 [cit. 2021-6-18]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMra010501
- [42] GEORGE, J. N., M. A. EL-HARAKE a G. E. RASKOB. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine* [online]. 1994, **331**(18), 1207-1211 [cit. 2021-6-21]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM199411033311807
- [43] VON DEM BORNE, A. E. G. K., J. J. E. VOS, J. G. PEGELS, a kol. VAN DER LELIE. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *The British Medical Journal* [online]. 1988, **296**(6617), 249-250 [cit. 2021-6-18]. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.296.6617.249-a
- [44] Dexamethasone (Decadron) for ITP | ChemoExperts. Learn about Cancer Treatment | ChemoExperts [online]. Copyright © 2021 Chemo Experts, Inc. All [cit. 28.06.2021]. Dostupné z: <https://www.chemoexperts.com/dexamethasone-decadron-ityp.html>

- [45] DUBBELD P., HEUL C., H. F. HILLEN. Effect of high-dose dexamethasone in prednisone-resistant autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP). *Netherlands Journal of Medicine*. 1991 Aug; **39**(1-2):6-10. PMID: 1961352.
- [46] ANDERSEN, J. C. Response of Resistant Idiopathic Thrombocytopenic Purpura to Pulsed High-Dose Dexamethasone Therapy. *New England Journal of Medicine* [online]. 1994, **330**(22), 1560-1564 [cit. 2021-6-28]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM199406023302203
- [47] ROSSI, F., G. DIETRICH a M. D. KAZATCHKINE. Antiidiotypic suppression of autoantibodies with normal polyspecific immunoglobulins. *Research in Immunology* [online]. 1989, **140**(1), 19-31 [cit. 2021-6-28]. ISSN 09232494. Dostupné z: doi:10.1016/0923-2494(89)90004-7
- [48] ZHU, D., M. H. RAVINDRANATH, P. I. TERASAKI, a kol. Suppression of allo-human leucocyte antigen (HLA) antibodies secreted by B memory cells in vitro: intravenous immunoglobulin (IVIg) versus a monoclonal anti-HLA-E IgG that mimics HLA-I reactivities of IVIg. *Clinical & Experimental Immunology* [online]. 2014, **177**(2), 464-477 [cit. 2021-6-28]. ISSN 00099104. Dostupné z: doi:10.1111/cei.12307
- [49] OTHY, S., P. HEGDE, S. TOPÇU, a kol. Intravenous Gammaglobulin Inhibits Encephalitogenic Potential of Pathogenic T Cells and Interferes with their Trafficking to the Central Nervous System, Implicating Sphingosine-1 Phosphate Receptor 1—Mammalian Target of Rapamycin Axis. *The Journal of Immunology* [online]. 2013, **190**(9), 4535-4541 [cit. 2021-6-28]. ISSN 0022-1767. Dostupné z: doi:10.4049/jimmunol.1201965
- [50] BLANCHETTE, V. S., B. LUKE, M. ANDREW, a kol. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *The Journal of Pediatrics* [online]. 1993, **123**(6), 989-995 [cit. 2021-6-28]. ISSN 00223476. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-3476(05)80400-7
- [51] DUHEM, C., D. MA, RIES F. Side-effects of intravenous immune globulins. *Clinical and Experimental Immunology*. 1994 Jul; 97 Suppl 1(Suppl 1): 79-83. PMID: 8033440; PMCID: PMC1550378.
- [52] KUTER, D. J. Thrombopoietin Receptor Agonists. Platelets [online]. Elsevier, 2019, 2019, 1085-1110 [cit. 2021-6-28]. ISBN 9780128134566. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-813456-6.00061-8

- [53] GHANIMA, W., N. COOPER, F. RODEGHIERO, a kol. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica* [online]. 2019, **104**(6), 1112-1123 [cit. 2021-6-28]. ISSN 0390-6078. Dostupné z: doi:10.3324/haematol.2018.212845
- [54] ANDREW, M., V. S. BLANCHETTE, M. ADAMS, a kol. A multicenter study of the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D. *The Journal of Pediatrics* [online]. 1992, **120**(4), 522-527 [cit. 2021-6-28]. ISSN 00223476. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-3476(10)80001-0
- [55] SCARADAVOU, A., B. WOO, B. M. R. WOLOSKI, a kol. Intravenous Anti-D Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura: Experience in 272 Patients. *Blood* [online]. 1997, **89**(8), 2689-2700 [cit. 2021-6-28]. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood.V89.8.2689
- [56] PIZZUTO, J. a R. AMBRIZ. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* [online]. 1984, **64**(6), 1179-1183 [cit. 2021-6-28]. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood.V64.6.1179.1179
- [57] MALOISEL, F., E. ANDRÈS, J. ZIMMER, a kol. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *The American Journal of Medicine* [online]. 2004, **116**(9), 590-594 [cit. 2021-6-28]. ISSN 00029343. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.024
- [58] SCHREIBER, A. D., P. CHIEN, A. TOMASKI, a kol. Effect of Danazol in Immune Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine* [online]. 1987, **316**(9), 503-508 [cit. 2021-6-28]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM198702263160903
- [59] TERRELL, D. R., L. A. BEEBE, S. K. VESELY, a kol. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *American Journal of Hematology* [online]. 2010, NA-NA [cit. 2021-6-21]. ISSN 03618609. Dostupné z: doi:10.1002/ajh.21616
- [60] YAMADA, H., E. H. KATO, G. KOBASHI, a kol. Passive immune thrombocytopenia in neonates of mothers with idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence and risk factors. *Semin Thromb Hemost.* 1999; **25**:491–496. ISSN: 0094-6176
- [61] HEITINK-POLLÉ, K. M. J., J. NIJSTEN, Ch. W. B. BOONACKER, a kol. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood* [online]. 2014, **124**(22), 3295-3307 [cit. 2021-6-21]. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2014-04-570127

- [62] NOMURA, S.. Advances in Diagnosis and Treatments for Immune Thrombocytopenia. *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders* [online]. 2016, **9** [cit. 2021-6-21]. ISSN 1179-545X. Dostupné z: doi:10.4137/CMBD.S39643