

ИМУНЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИЈЕ У ДЕЦЕ

Увод. Имуна тромбоцитопенија (ИТП) је најчешћа стечена болест крварења у деце. ИТП карактерише крварење, тромбоцитопенија (број тромбоцита $< 100 \times 10^9/\text{Л}$), нормалан број леукоцита, нормална концентрација хемоглобина и нормалан налаз размаза периферне крви.

ИТП је клинички синдром у коме из недовољно познатих разлога долази до продукције аутоантитела на антигене мембране тромбоцита што доводи до њихове превремене деструкције спленичном секвестрацијом и фагоцитозом од стране макрофага. Поремећена продукција тромбоцита такође доприноси појави ИТП у деце. ИТП је хетерогени поремећај који може бити изолован (примарна ИТП, 80% свих педијатријских случајева) или се може јавити у склопу других болести када се ради о секундарној ИТП. Секундарна ИТП се најчешће јавља у склопу аутоимунских болести, хроничних инфекција, примарних имунодефицијенција, лимфопрولیферативних или мијелопрولیферативних болести). ИТП је болест са различитим клиничким током, на основу кога разликујемо новодијагностиковану (присутна је 3 месеца од постављања дијагнозе), перзистентну (одржава се 3-12 месеци) и хроничну (одржава се дуже од 12 месеци) идиопатску тромбоцитопенију. ИТП у деце је углавном блага, самоограничавајућа болест која се клинички манифестује склоношћу ка крварењу. 80-85% деце са новодијагностикованом ИТП ће постићи спонтану ремисију. У старије деце (>10 година), нарочито уколико су женског пола, болест чешће има хроничан ток.

Клиничка слика. ИТП у деце је болест са наглим почетком којој обично претходи нека вирусна инфекција или имунизација. У клиничкој слици доминирају мукокутана крварења у виду петехија и пурпуре. Уколико су петехије и пурпуре бројне и проширене по читавом телу, а нарочито уколико се јаве екхимозе, епистакса, крварења из десни или на слuzници усне дупље, продужено крварење на месту венепункције или узорковања капиларне крви, постоји озбиљан ризик за појаву тешких крварења која се јављају код 1% оболелих. Уколико је број тромбоцита мањи од $10 \times 10^9/\text{Л}$ може доћи до појаве интракранијалне хеморагије која се јавља се у 0.5-1% случајева, а исход је фаталан у 50% погођених особа. Због тога у неуролошком налазу треба трагати за знацима асиметрије, нарочито уколико је она новонастала. Посебно обратити пажњу на евентуалну асиметрију зеница и функцију булбомотора, те на ход и равнотежу.

Дијагностика. У склопу иницијалне дијагностике потребно је урадити крвну слику (ККС) и преглед размаза периферне крви. Иницијално, пре од одлуке о терапији, треба урадити директни антиглобулински тест (ДАТ) како би се искључило постојање удружене хемолитичке анемије и серумске имуноглобулине (скрининг примарне имунодефицијенције). Уколико у крвној слици постоји само изолована тромбоцитопенија, а у размазу периферне крви се не уочавају друга одступања, нема потребе за аспирационом пункцијом косне сржи чак ни у случајевима када се планира увођење кортикостероидне терапије. Уколико су горе наведени налази уредни, а у физикалном налазу сем знакова крварења по кожи нема других одступања, дијагностика се не мора даље ширити.

Уколико у клиничком налазу постоји лимфаденомегалија, спленомегалија, жута пребојеност коже, артралгија, болови у костима, мијалгија, раш, фебрилност, знаци инфекције, у ККС одступања од нормалних вредности остале две крвне лозе, промене у размазу периферне крви, дијагностику проширити. Тада је потребно урадити Ц-реактивни протеин (ЦРП), функционалне пробе јетре и бубрега, ултразвук абдомена, по потреби радиографију плућа, преглед урина, столицу на окултно крварење, консултовати хематолога и имунолога и размотрити аспирациону пункцију косне сржи.

Терапија. Ради доношења одлуке о терапији морамо најпре проценити тежину клиничке слике, тј. тежину крварења. Највећи број оболеле деце (77%) има благу клиничку слику коју карактерише мали

број петехија (укупно <100) и мали број мањих модрица (<5 модрица чији је дијаметар <3 цм). Крварења на слузницама нема. Ово су крварења 1. степена. Код крварења 2. степена тскође нема крварења на слузницама али је присутан већи број петехија (>100 петехија и >5 великих модрица >5 цм у пречнику). Крварења 3. степена подразумевају бројна крварења по кожи уз крварења на слузницама. Крварења 4. степена су унутрашња крварења (крварења у централни нервни систем, интраабдоминална крварења, плућна хеморагија, крварења у зглобове и мишиће) и крварења на кожи и слузницама која доводе до пада концентрације хемоглобина >20 г/Л.

Опсервациони приступ се може применити код деце која су доброг општег стања и која сем знакова незнатног или благог крварења имају уредан физички налаз, под условом да је присутна добра сарадња са родитељима и дететом, а без обзира на број тромбоцита.

Деца са умерено тешким мукозним крварењем као што су епистакса, менорагија, влажна пурпура (петехијалне и пурпуричне промене на букалној слузници, деснима, меком и тврдом непцу, тонзиларним ложама), имају повишен ризик за појаву тешког крварења и у тим случајевим треба што пре започети лечење како би се брзо постигао број тромбоцита довољан за контролу крварења.

Иницијалну терапију потребно је започети неодложно у свим случајевима:

- тешких крварења (4. степена)
- умерено тешких крварења (3. степена)
- погоршања раније постојећих знакова крварења
- постојања значајних коморбидитета
- немогућности контроле активности детета (мала деца, несарадљива деца)
- повећаног ризика од интракранијалне хеморагије (повреда главе-обавезно урадити компјутеризовану томографију главе), ранија умерена или тешка крварења, примена нестероидних антиреуматика у претходних 8 сати, удружена коагулопатија
- повећан ризик од крварења због других медицинских или физиолошких стања

Прва линија терапије

- **ИНТРАВЕСНКИ ИМУНОГЛОБУЛИНИ (ИВИГ) 1 г/кг телесне тежине интравенски**, у случају субоптималног одговора иста доза ИВИГ (1/кг телесне тежине) се може поновити наредног дана
- **КОРТИКОСТЕРОИДИ**
 - ◆ Углавном се препоручују за лечење крварења 1. и 2. степена или уколико није постигнут добар одговор на ИВИГ
 - ◆ Неке препоруке их наводе као терапију првог избора (пре ИВИГ) због сличног терапијског ефекта, знатно ниже цене, нежељених ефеката ИВИГ
 - ◆ Препоручују се краткотрајне cure високих доза кортикостероида (5-7 дана), радије него дужа примена нижих доза
 - ◆ Након 7 дана примене кортикостероида се одмах укидају, без постепеног смањења
 - ◆ **Преднизон, перорално или интравенски, 2-4 мг/кг/дан, максимално 120 мг/дан током 5-7 дана**
 - ◆ **Дексаметазон, перорално или интравенски 0.6 мг/кг/дан, максимално 40 мг/дан током 4 дана (преднизон има предност над дексаметазоном)**

- **АНТИ-Д ИМУНОГЛОБУЛИН (за Rx позитивне болеснике)**
 - 75 микрограма/кг интравенски

Друга линија терапије

Препоручује се за децу код које ИТП траје дуже од 3 месеца, а која имају умерено тешка мукозна крварења и/или нарушен квалитет живота, а у које није постигнут одговор на прву линију терапије. О увођењу друге линије терапије одлуку доноси хематолог. Друга линија терапије су: агонисти тромбопоетинских рецептора (ТПО-РА), ритуксимаб, спленектомија (данас ретко индикована, потребно је маскимално одложити због могућих спонтаних ремисија ИТП). Од наведеног, терапија првог избора су агонисти тромбопоетинских рецептора (елтромабог, ромиплостим, аватромабог), од којих је за примену код деце са ИТП у нашој земљи регистрован само елтромабог.

Ургентна терапија по живот опасних крварења

Деца са тешким и по живот опасним крварењима као што интракранијална хеморагија, хематурија, хематохезија, мелена и друга унутрашња крварења захтевају хитну, мултимодалну терапију.

Без обзира да ли се ради о новооткривеној, перзистентној или хроничној ИТП, свако тешко неконтролисано крварење захтева **истовремену примену** више терапијских модалитета укључујући:

- Трансфузију тромбоцита (1 доза на 5-10 кг телесне тежине, по потреби континуирано 10-20 мл/кг)
- Интравенске кортикостероиде (пулсне дозе метилпреднизолонa 30 мг/кг/дан, максимално 1 г)
- Интравенски имуноглобулин и/или анти-Д имуноглобулин (претходно наведене дозе)
- Уколико се упркос примењеној терапији крварење настави могу се дати антифибринолитици (транексамична киселина интравенски 10 мг/кг)
- Уколико се примењеним мерама не постигне контрола крварења и болесник и даље има по живот опасно крварење, ургентна спленектомија је терапија избора