



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Artykuł oryginalny/Original research article

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci w świetle współczesnych definicji

Primary immune thrombocytopenia in children according to contemporary definitions

Monika Richert-Przygońska^{1,*}, Natalia Bartoszewicz¹, Fabian Przygoński², Mariusz Wysocki¹

¹Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mariusz Wysocki, Bydgoszcz, Polska

²Katedra i Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, p.o. Kierownika: dr hab. n. med. Zbigniew Serafin, Bydgoszcz, Polska



INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 26.07.2013

Zaakceptowano: 10.12.2013

Dostępne online: 19.12.2013

Słowa kluczowe:

- pierwotna małopłytkowość immunologiczna
- dzieci
- definicje

Keywords:

- Primary immune thrombocytopenia
- Children
- Definitions

A B S T R A C T

Background: Primary immune thrombocytopenia (ITP) is one of the most common hematologic disorders in pediatric population. In 2009 the new unified terminology regarding: definition, clinical classification of the disease and response to treatment was proposed. **The main study objective** was the comparative analysis of clinical aspects of primary ITP in children regarding the contemporary definitions and historical criteria. **Methods:** Data were collected through medical chart review of subjects identified from hospitalization records (Pediatrics, Hematology and Oncology Department) from the period of 2002–2011. **Results:** Data of 209 subjects were analyzed. According to recent definitions 206/209 patients (98.6%) could be defined. Using the historical criteria 86.12% were classified as acute and 13.88% as chronic ITP. Newly diagnosed primary immune thrombocytopenia was confirmed in 166/206 cases, persistent ITP in 20/206, and chronic ITP in 20/206 of subjects. Depending on applied criteria we noticed significant differences in acute ITP patient number. Regardless of adjusted definitions, the response rates were higher among treated patients ($p < 0.0001$). Historical criteria allowed to recognize lower response rate in patients treated with intravenous immunoglobulins ($p = 0.009$) or steroids ($p = 0.033$). **Conclusions:** Contemporary definitions allow for more adequate categorization on most of the patients with primary immune thrombocytopenia considering the specific clinical aspects and different natural history of primary ITP in children.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii CM im. L. Rydygiera, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, Polska. Tel.: +48 52 585 48 60.

Adres email: monika_richert@yahoo.com (M. Richert-Przygońska).

Wstęp

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (*immune thrombocytopenia*; ITP) jest jednym z częstszych schorzeń hematologicznych wieku dziecięcego. Charakteryzuje się izolowanym obniżeniem liczby płytek krwi przy braku innych czynników mogących mieć związek z trombocytopenią. U większości dzieci, odmiennie niż u pacjentów dorosłych, przebieg pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest łagodny i krótkotrwały. Samoistne remisje stwierdza się u około 80% pacjentów pomiędzy 2. a 8. tygodniem trwania choroby [1]. Tylko w około 20% przypadków pierwotna ITP u dzieci jest procesem trwającym dłużej niż 12 miesięcy. Wydaje się, że niektóre wykładniki kliniczne, jak i demograficzne mogą mieć związek z rozwojem przewlekłej postaci schorzenia [2].

Pomimo poznania złożonych mechanizmów etiopatogenetycznych i różnic epidemiologicznych ITP do niedawna brakowało możliwości porównywania wyników badań i publikacji wykorzystujących wyłącznie historyczne mianownictwo. W celu ujednoczenia nomenklatury, używanej w odniesieniu do populacji chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, w 2009 roku opublikowano konsensus opracowany przez Międzynarodową Grupę Ekspertów (*International Working Group*; IWG), który określa aktualne wytyczne w aspekcie: definicji schorzenia, kryteriów klinicznych jego podziału i odpowiedzi na zastosowane leczenie. W 2010 roku sformułowano natomiast nowe rekomendacje dotyczące leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, z odrębnym uwzględnieniem grupy pacjentów dorosłych, chorych ciężarnych i pacjentów populacji pediatrycznej [3–5].

W związku z powyższym, celem niniejszej pracy stała się analiza aspektów klinicznych i patofizjologicznych u dzieci z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, ze szczególnym uwzględnieniem oceny przydatności klinicznej definicji obowiązujących współcześnie, które skonfrontowano z nomenklaturą historyczną.

Material i metody

Analizę danych klinicznych i demograficznych przeprowadzono na podstawie dokumentacji pacjentów hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii CM UMK w Bydgoszczy w latach 2002–2011 z powodu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Od daty uzyskania zgody Komisji Bioetycznej CM UMK na prowadzenie badania każdorazowo uzyskiwano pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu prawnego opiekuna dziecka.

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 opracowanie ograniczono do pacjentów, których rozpoznanie choroby zasadniczej miało alfanumeryczne oznaczenia: D69.3 – idiopatyczna plamica małopłytkowa, D69.6 – małopłytkowość nieokreślona oraz D69.9 – skaza krwotoczna nieokreślona. Analizie poddano wyłącznie dostępną i kompletną dokumentację pacjentów, w odniesieniu do przyjętych kryteriów rozpoznania pierwotnej ITP.

Dla potrzeb opracowania zaadaptowano definicje historyczne oraz współcześnie obowiązujące od 2009 roku, oparte na konsensusie grupy ekspertów IWG (Tab. I) [3]. Z uwagi na brak jednoznacznej definicji oporności na leczenie w rozumieniu kryteriów historycznych porównano współczesną

Tabela I – Definicje pierwotnej ITP [3, 4]
Table I – Primary ITP definitions [3, 4]

	Kryteria historyczne	Definicje wg IWG 2009 r.
Rozpoznanie	PLT < 150 × 10 ⁹ /l	PLT < 100 × 10 ⁹ /l
Podział	aITP: do 6 miesięcy cITP: ≥6 miesięcy	ndITP: 0–3 miesiące pITP: 3–12 miesięcy cITP: ≥12 miesięcy
Ciężkość	PLT < 10 × 10 ⁹ /l	aktywne krwawienie
Odpowiedź	wzrost PLT > 50 × 10 ⁹ /l lub o co najmniej 20 × 10 ⁹ /l	wzrost PLT > 100 × 10 ⁹ /l (CR) lub wzrost PLT > 30 × 10 ⁹ /l (R) ^{**} , gdy PLT < 30 × 10 ⁹ /l brak odpowiedzi (NR) ^{***}

PLT – liczba płytek krwi (*platelet count*); ITP – małopłytkowość immunologiczna (*immune thrombocytopenia*); aITP – ostra ITP (*acute ITP*); cITP – przewlekła ITP (*chronic ITP*); ndITP – nowo rozpoznana ITP (*newly diagnosed ITP*); pITP – przetrwała ITP (*persistant ITP*); CR – remisja całkowita (*complete remission*); R – remisja (*remission*); NR – brak odpowiedzi (*no response*)

* – jednoczesny brak aktywnego krwawienia (*and absence of bleeding*)

** – przynajmniej dwukrotny wzrost od wartości wyjściowej i jednoczesny brak krwawienia (*at least 2-fold increase the baseline count and absence of bleeding*)

*** – lub mniej niż dwukrotny wzrost w stosunku do wartości wyjściowej lub obecność krwawienia (*or less than 2-fold increase of baseline platelet count or bleeding*)

Tabela II – Oporność na leczenie [3, 6]
Table II – Therapy resistance [3, 6]

Konsensu IWG 2009 r.	Modyfikacja Grace i wsp.
brak odpowiedzi lub jej utrata po splenektomii	ciężka pierwotna małopłytkowość immunologiczna i brak odpowiedzi na immunoglobuliny, glikokortykosteroidy i/lub splenektomię

definicję oporności obowiązującą od 2009 roku oraz jej modyfikację zaproponowaną w 2012 roku przez Grace i wsp. (Tab. II) [4, 6].

Analizę statystyczną prowadzono z użyciem oprogramowania SPSS Statistics 17.0. Dla wyników uzyskanych

w materiale pochodzącym od pacjentów wyznaczono średnie arytmetyczne \pm odchylenie standardowe (SD). Różnice pomiędzy badanymi zmiennymi uznano za istotne statystycznie, gdy wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Łącznie analizie poddano dane dotyczące 1023 hospitalizacji 458 chorych dzieci w wieku 0–18 lat. Kryteria rozpoznania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej spełniło ostatecznie 209 pacjentów. W grupie badanej większość stanowili chłopcy. Średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosił 7 lat. Średnia liczba płytek w dniu diagnozy wynosiła $24 \times 10^9/l$. Wśród odchyleń przedmiotowych stwierdzanych w dniu przyjęcia dominowały: objawy skórne i śluzówkowe. W chwili rozpoznania u 19,1% chorych nie zanotowano żadnych objawów klinicznych. Szczegółową charakterystykę populacji badanej przedstawiono poniżej (Tab. III).

Biorąc pod uwagę przyjętą nomenklaturę, pacjentom przypisano rozpoznania ostateczne. Zgodnie ze współczesnymi definicjami 98,6% spełniało kryteria rozpoznania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Wśród 206 chorych nowo zdiagnozowaną pierwotną małopłytkowość immunologiczną rozpoznano u 80,6%, przetrwała ITP u 9,7% i przewlekłą ITP u 9,7% dzieci. Inną kategoryzację chorych obserwowano po uwzględnieniu historycznych kryteriów podziału. Ostra ITP stanowiła 86,12% przypadków, a przewlekła postać dotyczyła prawie 14% badanych. Podobnie liczba dzieci z ciężką postacią ITP różniła się znacząco w zależności od przyjętych definicji. Według aktualnej nomenklatury ponad dwukrotnie rzadziej rozpoznano ciężką postać małopłytkowości (Tab. IV).

W konsekwencji postawionego rozpoznania 68,9% chorych poddano terapii. Jako pierwszą linię leczenia najczęściej stosowano: dożylnie preparaty immunoglobulin (79/144), glikokortykosteroidy podawane zarówno dożylnie, jak i drogą doustną (51/144) lub obie grupy leków łącznie (14/144). U pozostałych 31,1% dzieci podjęto natomiast decyzję o oczekiwaniu na samoistną remisję pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, bez konieczności wdrażania leczenia.

Odpowiedź na leczenie oceniono u większości chorych (200/209). Mimo bardziej restrykcyjnej współczesnej nomenklatury, kryterium odpowiedzi na leczenie spełniło więcej chorych (Tab. V). Spośród 81% pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię, 46,9% spełniało kryterium odpowiedzi

Tabela III – Charakterystyka grupy badanej
Table III – Study group characteristics

Wiek w dniu diagnozy [lata]:	
n = 209	7,115 \pm 5,0696 (x \pm SD)
0–2	45 (21,53%)
>2–10	94 (44,98%)
>10	70 (33,49%)
Płeć:	
M	112 (53,59%)
K	97 (46,41%)
M:K	1,15:1
Sezonowość:	
wiosna (IV–VI)	55 (26,32%)
lato (VII–IX)	53 (25,36%)
jesień (X–XII)	43 (20,57%)
zima (I–III)	58 (27,75%)
Infekcje:	
NIE	100 (47,85%)
TAK	109 (52,15%)
górných dróg oddechowych	80 (38,28%)
zakażenia dróg moczowych	9 (4,3%)
gastroenterocolitis	10 (4,78%)
choroby zakaźne	8 (3,82%)
szczepienia	5 (2,39%)
inne	2 (0,9%)
Pierwotna ITP w rodzinie	
	9 (4,3%)
Liczba płytek [$\times 10^9/l$]:	
n = 209	24,507 \pm 26,803 (x \pm SD)
<10	80 (37,28%)
≥ 10	129 (61,72%)
>50	34 (16,27%)
Objawy:	
NIE	40 (19,1%)
TAK	169 (80,9%)
Skóra:	
– wybroczyny	138 (66,22%)
– wylewy	107 (53,15%)
Śluzówki:	
– wybroczyny	25 (13,06%)
– krwawienia z nosa	22 (11,26%)
Jama ustna (krwawienia)	9 (4,05%)
Drogi moczowe (krwinkomocz/krwiomocz)	18 (9,46%)
Krwawienia z przewodu pokarmowego	5 (2,25%)
Leczenie pierwszej linii:	
NIE	65 (31,1%)
TAK	144 (68,9%)
Immunoglobuliny (IVIg)	79 (37,8%)
Glikokortykosteroidy (GKS)	51 (24,4%)
IVIg+ GKS	14 (6,7%)
Leczenie drugiej linii:	
Splenektomia	3 (1,43%)
Inne (Rituximab, CellCept, Imuran itp.)	32 (15,31%)

ITP – małopłytkowość immunologiczna (*immune thrombocytopenia*); n – liczba pacjentów (*patients' number*); M – chłopcy (*boys*); K – dziewczynki (*girls*); M:K – stosunek liczebności grupy chłopców do grupy dziewczynek (*boys/girls ratio*); x – średnia arytmetyczna (*arithmetic mean*); SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*); I–XII – kolejne miesiące roku kalendarzowego (*successive months*)

Tabela IV – Kategoryzacja chorych w grupie badanej
Table IV – Categorization of patients in the study group

	Kryteria historyczne	Kryteria IWG
Rozpoznanie ITP	n = 209/209 (100%)	n = 206/209 (98,6%)
Faza ITP	aITP: 190/209 (86,12%) cITP: 29/209 (13,88%)	ndITP: 166/206 (80,6%) pITP: 20/206 (9,7%) ciITP: 20/206 (9,7%)
Ciężka ITP	80/209 (38,27%)	36/206 (17,5%)

n – liczba pacjentów (*patients' number*); ITP – małopłytkowość immunologiczna (*immune thrombocytopenia*); aITP – ostra ITP (*acute ITP*); cITP – przewlekła ITP (*chronic ITP*); ndITP – nowo rozpoznana ITP (*newly diagnosed ITP*); pITP – przetrwała ITP (*persistant ITP*)

Tabela V – Ocena odpowiedzi na leczenie
Table V – Response to treatment analysis

Jakość odpowiedzi	Kryteria historyczne (n = 200/209)	Kryteria IWG (n = 200/209)
Odpowiedź:	141/200 (70,5%)	162/200 (81,0%)
• całkowita odpowiedź		CR 76/162 (46,9%)
• odpowiedź		R 86/162 (53,1%)
Brak odpowiedzi (NR):	59/200 (29,5%)	38/200 (19,0%)

n – liczba pacjentów (patients' number); CR – remisja całkowita (complete remission); R – remisja (remission); NR – brak odpowiedzi (no response)

całkowitej. Jakość odpowiedzi różniła się znacząco w grupie badanej w zależności od przyjętych definicji ($p = 0,0143$).

Bez względu na kryteria oceny odpowiedzi wykazano istotny statystycznie wpływ zastosowanego leczenia na jakość uzyskiwanej remisji ($p < 0,0001$). W odniesieniu do definicji historycznych stwierdzono istotnie niższy odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie dożylnymi preparatami immunoglobulin ($p = 0,009$) oraz terapię glikokortykosteroidami ($p = 0,033$) (Tab. VI).

Zgodnie z wytycznymi IWG, 2/200 (1%) pacjentów spełniło kryteria oporności na leczenie. Przyjmując modyfikację definicji zaproponowaną przez Grace i wsp., wyróżniono 8/200 (4%) dzieci opornych na terapię pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a wykazane różnice były bliskie istotności statystycznej ($p = 0,054$). Przypisanie większej liczbie chorych kategorii opornych na leczenie wybitnie lepiej korelowało ze stwierdzanymi objawami klinicznymi i wydaje się wskazywać ograniczenia współczesnych definicji w odniesieniu do populacji pediatrycznej (Ryc. 1).

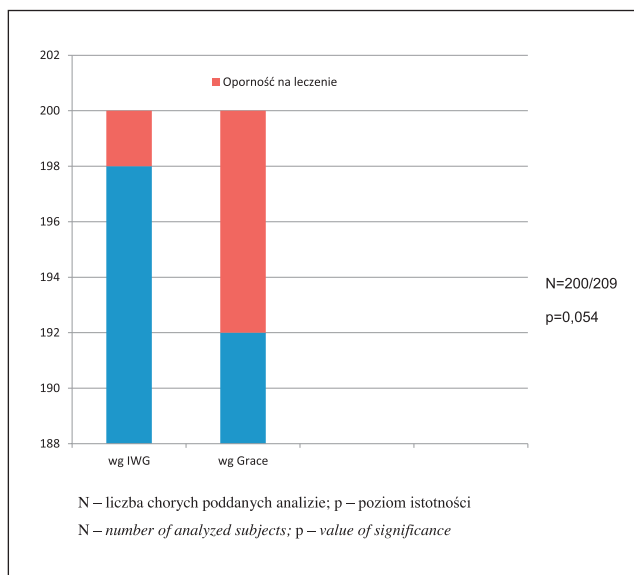
Omówienie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, mimo złożonych mechanizmów etiopatogenetycznych oraz wieloczynnikowych różnic epidemiologicznych stwierdzanych w badaniach populacyjnych, staje się chorobą coraz lepiej poznaną

Tabela VI – Odpowiedź na terapię
Table VI – Response to therapy

Postępowanie/ Odpowiedź	Kryteria historyczne	Kryteria IWG	wartość p
Obserwacja:			
R/Rx	27/141 (19,1%)	28/162 (17,3%)	<0,0001
NR	30/59 (50,8%)	29/38 (74,4%)	
Terapia:			
R/Rx	114/141 (80,9%)	134/162 (82,7%)	<0,0001
NR	29/59 (49,2%)	9/38 (25,6%)	
Immunoglobuliny:			
R/Rx	75/93 (80,6%)	87/93 (93,5%)	0,009
Glikokortykoidy:			
R/Rx	53/65 (81,5%)	61/65 (93,8%)	0,033

R – odpowiedź (response); Rx – sumaryczny wskaźnik odpowiedzi (total response index); NR – brak odpowiedzi (no response); p – poziom istotności (p value)



Ryc. 1 – Pacjenci oporni na leczenie
Fig. 1 – Refractory patients

i definiowaną. Brak możliwości porównywania wyników dotychczasowych publikacji, a także rosnąca w okresie ostatnich kilku lat potrzeba zunifikowania nomenklatury używanej w badaniach prospektywnych doprowadziły do wypracowania międzynarodowego konsensusu, określającego aktualne wytyczne dotyczące pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [3].

W niniejszej pracy dokonano oceny porównawczej danych klinicznych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w odniesieniu do współczesnych standardów nomenklaturowych stworzonych w 2009 roku przez ekspertów IWG oraz w kontekście definicji historycznych.

Analiza danych klinicznych w grupie badanej pozwoliła na potwierdzenie rozpoznania ITP u 209 dzieci zgodnie z historyczną nomenklaturą. Biorąc pod uwagę definicje IWG, pierwotną małopłytkowość immunologiczną rozpoznano u 206/209 dzieci (98,6%), u 3 pacjentów natomiast liczba płytek była wyższa niż $100 \times 10^9/l$, co nie pozwoliło przypisać im rozpoznania pierwotnej ITP. Pacjenci ci nie wykazywali objawów klinicznych w dniu rozpoznania, nie wymagali interwencji terapeutycznej ani ponownej oceny klinicznej. Dane te przemawiają więc za słusznością przyjętego arbitralnie współczesnego kryterium rozpoznania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u chorych z liczbą płytek krwi niższą niż $100 \times 10^9/l$ w dniu diagnozy.

Bez względu na wyjściową liczbę płytek krwi, na podstawie dostępnych danych klinicznych, możliwe było przypisanie ostatecznego rozpoznania, uwzględniającego przebieg naturalny pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, wszystkim pacjentom grupy badanej. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi IWG, wyodrębniono 3 podgrupy pacjentów, klasyfikując chorych z uwagi na czas trwania małopłytkowości. W odróżnieniu do kryteriów historycznych, sugerujących podział wyłącznie na ostrą i przewlekłą ITP, wyróżniono pacjentów z nowo rozpoznaną (ndITP), przetrwałą

(pITP) i przewlekłą postacią choroby (cITP). Zaadaptowane współczesne definicje spowodowały wyraźną zmianę dystrybucji liczby pacjentów pomiędzy grupami poszczególnych rozpoznań.

W wielu historycznych analizach częstość przewlekłej ITP wśród pacjentów poniżej 18. roku życia szacowano na około 19–28,5% [7–11]. W niniejszym opracowaniu rozpoznanie cITP przypisano znacząco mniejszej liczbie chorych. Dane te potwierdzają wcześniejsze spostrzeżenia innych badaczy, sugerujących, że historyczne kryterium 6 miesięcy trwania choroby, będące do niedawna podstawą rozpoznania przewlekłej postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, nie powinno być w prosty sposób przenoszone na pacjentów populacji pediatrycznej [12–14]. W publikacji Kuhne i wsp. [15] podkreśla się fakt, że przebieg pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci jest zwykle krótkotrwały, a w dużej części przypadków obserwuje się samoistny powrót do zdrowia w okresie 6 miesięcy. Podobnie Imbach i wsp. [12] potwierdzają znaczny odsetek remisji uzyskiwany w okresie 7–12 miesięcy od rozpoznania pierwotnej ITP u badanych dzieci. Wyodrębniona współcześnie kategoria pITP, reprezentowana w niniejszej pracy przez podgrupę o znaczącej liczebności, potwierdza odmiennosć naturalnego przebiegu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci, z możliwością osiągnięcia remisji w okresie 3–12 miesięcy od diagnozy u znacznego odsetka chorych. Należy zauważyć również, że w podgrupie chorych z pITP zawiera się obecnie część pacjentów, którym historycznie przypisano by rozpoznanie przewlekłej ITP.

Rozpatrując objawy kliniczne i ciężkość pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w grupie badanej, zaobserwowano różnice dystrybucji pacjentów w zależności od przyjętej nomenklatury. Po uwzględnieniu aktualnych definicji u ponad dwukrotnie mniejszej liczby chorych w grupie badanej rozpoznano ostrą ITP w stosunku do liczby pacjentów spełniających historyczne kryteria ciężkiej postaci ITP. Podobne różnice zaobserwowali Grace i wsp. [6].

Powyższe zmiany w liczbie rozpoznań ciężkiej postaci małopłytkowości wynikają najprawdopodobniej z odmiennych wyznaczników ciężkości choroby przyjętych przez ekspertów IWG i autorów historycznych publikacji. Do niedawna ciężką pierwotną małopłytkowość immunologiczną definiowano bowiem wyłącznie przez pryzmat liczby płytek krwi, niezależnie od stanu klinicznego pacjenta, w tym obecności krwawienia czy ewentualnych wskazań do włączenia terapii. Współcześnie aktywność pierwotnej ITP jest także pochodną aktualnie stwierdzanej liczby płytek krwi. Jednak wyłącznie małopłytkowość skojarzona z aktywnym krwawieniem, wymagającym bezwzględnie wdrożenia intensywnego leczenia, jest podstawą do rozpoznania ciężkiej postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [3]. W ostatnich latach podkreśla się ponadto konieczność rozpatrywania nasilenia ciężkości pierwotnej małopłytkowości immunologicznej także w kontekście aspektów psychospołecznych, a przede wszystkim stylu i jakości życia chorego, co w odniesieniu do populacji pediatrycznej pacjentów z pierwotną ITP wydaje się mieć kluczowe znaczenie.

Pomimo że objawy stwierdzone u większości chorych grupy badanej nie stanowiły bezpośredniego zagrożenia dla ich życia, wielokrotnie wdrażano u nich intensywne leczenie.

Takie decyzje terapeutyczne należy najprawdopodobniej wiązać z odwoływaniem się do nieaktualnego już dziś sposobu definiowania punktów końcowych terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Historycznie podstawowym celem leczenia ITP było dążenie do uzyskania korekcji liczby płytek do wartości uznanej za prawidłową [16–20]. We współcześnie obowiązujących wytycznych podkreśla się natomiast fakt, że podstawowym celem terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej powinno być zapewnienie bezpiecznej liczby płytek krwi, rozpatrywanej w kontekście wieku pacjenta, ciężkości krwawienia i przebiegu choroby [3, 21, 22]. Chociaż w populacji pediatrycznej w około 60–80% przypadków następuje samoistne ustąpienie objawów i normalizacja liczby płytek w okresie do 6 tygodni od rozpoznania pierwotnej ITP, konieczne jest zastosowanie leczenia u pacjentów z objawami ciężkiego lub umiarkowanego krwawienia lub tych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia [1, 23]. Obowiązujące aktualnie wytyczne IWG zakładają, że u chorych bez aktywnego krwawienia nie powinno się stosować terapii, bez względu na stwierdzaną liczbę płytek we krwi [3, 24].

W analizowanej grupie niespełna jedna trzecia dzieci została poddana obserwacji klinicznej w oczekiwaniu na samoistny wzrost liczby płytek. U pozostałych pacjentów zastosowano leczenie rekomendowane dla pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Najczęściej stosowano dożylnie preparaty immunoglobulin w dawce immunosupresyjnej oraz glikokortykosteroidy drogą dożylną i doustną według różnorodnych algorytmów dawkowania. U części chorych, z uwagi na niepowodzenie wcześniejszego leczenia pierwszej linii, wdrożono terapię drugiego rzutu. Tylko 3 chorych poddano splenektomii.

U zdecydowanej większości pacjentów grupy badanej możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie, w tym oporności na zastosowaną terapię. Potwierdzono istotny wpływ zastosowanego leczenia na jakość uzyskiwanej odpowiedzi w ocenianej grupie chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. W zależności od przyjętych kryteriów oceny liczba pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię, różniła się znamienne.

Istotnie statystycznie różnice wykazano przede wszystkim w odniesieniu do chorych, u których wdrożono terapię dożylnymi preparatami immunoglobulin oraz glikokortykosteroidami. Paradoksalnie więcej pacjentów spełniało współczesne kryteria odpowiedzi w porównaniu z liczbą chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie zgodnie z historycznym nazewnictwem. Uzyskane wyniki są odmienne od danych pochodzących z publikacji Grace i wsp. [6]. Pomimo że kryteria IWG wydają się bardziej precyzyjnie określać jakość odpowiedzi, gdyż uwzględniają zarówno zmianę w zakresie wzrostu liczby płytek krwi, ocenianych w stosunku do wartości wyjściowej, jak i odpowiedź kliniczną, czyli ustępowanie objawów krwawienia – nie wykazano ich większej restrykcyjności w niniejszym opracowaniu. W zależności od przyjętego kryterium odpowiedzi na leczenie zmieniała się jedynie kategoryzacja chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, a nie jakość odpowiedzi rozpatrywana indywidualnie u danego pacjenta.

Zgodnie z wytycznymi IWG, tylko 2/200 (1%) pacjentów w grupie badanej spełniało kryteria oporności na leczenie.

Należy podkreślić tutaj fakt, że definicje oporności na terapię zaproponowane przez IWG nie uwzględniają specyfiki postępowania terapeutycznego w populacji pediatrycznej. Aktualne definicje odnoszą się do populacji dorosłych i rozpatrują oporność na terapię wyłącznie jako brak odpowiedzi na przebytą splenektomię. Usunięcie śledziony, uwzględniane u dzieci jako ostatnia z opcji terapeutycznych, jedynie w sytuacjach wyjątkowego zagrożenia życia lub pogarszania komfortu życia, nie powinno być podstawowym kryterium definiowania oporności na leczenie. Brak odpowiedzi na splenektomię, przeprowadzaną w populacji dziecięcej niezwykle rzadko, nie jest bowiem jedynym wykładnikiem oporności na zastosowaną terapię w tej grupie chorych. Zaproponowana przez Grace i wsp. modyfikacja definicji oporności na leczenie wydaje się być zatem właściwszym sformułowaniem w odniesieniu do grupy pacjentów pediatrycznych. Dla rozpoznania opornej postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej konieczne jest potwierdzenie utrzymywania się ciężkiej postaci ITP, stwierdzonej przy jednoczesnym braku odpowiedzi na terapię glikokortykosteroidami, dożylnymi immunoglobulinami i/lub splenektomię [6]. Zgodnie z przyjętą za Grace modyfikacją, istotnie większej liczbie pacjentów w grupie badanej przypisano kategorię opornych na leczenie, co korelowało wybitnie ze stwierdzanymi objawami klinicznymi pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u tych chorych.

Podsumowując, można zatem pokusić się o stwierdzenie, że zaproponowane w 2009 roku przez ekspertów *International Working Group* (IWG) współczesne definicje pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) umożliwiają właściwszą z klinicznego punktu widzenia kategoryzację chorych dzieci z pierwotną ITP i pozwalają na zastąpienie dotychczas stosowanych historycznych kryteriów i definicji. Jednak w odniesieniu do populacji pediatrycznej definicja opornej na leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej według IWG, rozumianej wyłącznie jako brak odpowiedzi na splenektomię, wydaje się być nie w pełni przydatna i powinna ulec modyfikacji. Wyniki badań własnych sugerują, że oporna ITP powinna być określona jako: ciężka postać małopłytkowości i jednoczesny brak odpowiedzi na terapię glikokortykosteroidami lub dożylnymi immunoglobulinami oraz ewentualny brak odpowiedzi na splenektomię, jeśli taki zabieg został przeprowadzony.

Wkład autorów/Authors' contributions

MR-P – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, analiza statystyczna, akceptacja ostatecznej wersji, przygotowanie literatury. NB – zebranie i interpretacja danych, przygotowanie literatury. FP – zebranie i interpretacja danych, analiza statystyczna, akceptacja ostatecznej wersji. MW – koncepcja pracy, interpretacja danych, akceptacja ostatecznej wersji, przygotowanie literatury.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Bolton-Maggs PH, Dickerhoff R, Vora AJ. The nontreatment of childhood ITP (or "the art of medicine consists of amusing the patient until nature cures the disease"). *Semin Thromb Hemost* 2001;27(3):269–275.
- [2] Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000;37(3):299–314.
- [3] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386–2393.
- [4] Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168–186.
- [5] Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, Windyga J, Łętowska M, Mital A, et al. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *Pol Arch Med Wew* 2010;120(suppl).
- [6] Grace RF, Long M, Kalish LA, Neufeld EJ. Applicability of 2009 international consensus terminology and criteria for immune thrombocytopenia to a clinical pediatric population. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(2):216–220.
- [7] Donato H, Picon A, Martinez M, Rapetti MC, Rosso A, Gomez S, et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(4):491–496.
- [8] Paling A, Stefan DC. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: a 10-year audit. *Hematology* 2008;13(3):175–180.
- [9] Roganovic J, Letica-Crepulja M. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 15-year natural history study at the Children's Hospital Rijeka. *Croatia Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5 Suppl):662–664.
- [10] Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the childrens hospital of alabama. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43(8):691–702.
- [11] Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, Tedgard U, Wesenberg F, Jonsson OG, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005;94(2):178–184.
- [12] Imbach P, Kuhne T, Muller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data

- from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(3):351-356.
- [13] Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica* 2006;91(8):1041-1045.
- [14] Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98(5):436-442.
- [15] Kuhne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003;143(5):605-608.
- [16] Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574-596.
- [17] Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106(7):2244-2251.
- [18] Wróbel G, Wójcik D. Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dzieci. Część II. Leczenie postaci ostrej. *Acta Haematol Pol* 2003;34(2):181-186.
- [19] Imbach P, Kuhne T. Immune thrombocytopenic purpura ITP. *Vox Sang* 1998;74(Suppl 2):309-314.
- [20] George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3-40.
- [21] Arnold DM, Kelton JG. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007;44(4 Suppl 5):S12-S23.
- [22] Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007;14(5):535-556.
- [23] Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, Elinder G, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr* 2003;143(3):302-307.
- [24] Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld EJ, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112(10):4003-4008.