

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna — zalecenia postępowania opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej

Primary immune thrombocytopenia — treatment recommendations developed by the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology

Paweł Łaguna¹, Jan Styczyński², Sylwia Kołtan², Monika Richert-Przygońska², Marek Karwacki¹, Wanda Badowska³, Walentyna Balwierz⁴, Radosław Chaber⁵, Katarzyna Derwich⁶, Katarzyna Drabko⁷, Nina Irga-Jaworska⁸, Krzysztof Kałwak⁹, Grażyna Karolczyk¹⁰, Maryna Krawczuk-Rybak¹¹, Agnieszka Mizia-Malarz¹², Tomasz Szczepański¹³, Tomasz Urasiński¹⁴, Wojciech Młynarski¹⁵

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. Jurasza, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

³Kliniczny Oddział Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Katedra Pediatrii Klinicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy, Olsztyn

⁴Katedra i Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

⁵Klinika Onkohematologii Dziecięcej, Wydział Medyczny Uniwersytet Rzeszowski, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2, Rzeszów

⁶Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁷Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

⁸Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

⁹Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

¹⁰Oddział Onkologii i Hematologii Dziecięcej, II Klinika Pediatrii, Świętokrzyskie Centrum Pediatrii, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy, Kielce

¹¹Klinika Onkologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Białystok

¹²Oddział Onkologii, Hematologii i Chemioterapii, Klinika Pediatrii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹³Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

¹⁴Klinika Pediatrii, Hemato-Onkologii i Gastroenterologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Szczecin

¹⁵Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

*Adres do korespondencji:

Paweł Łaguna
Katedra i Klinika Onkologii,
Hematologii Dziecięcej,
Transplantologii Klinicznej
i Pediatrii,
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A
02-091 Warszawa
e-mail: plaguna@wum.edu.pl

Hematologia — Edukacja
2024, tom 4, nr 1–2, 18–30
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (pITP) jest stosunkowo częstym zaburzeniem wieku dziecięcego, które dla postawienia diagnozy nie wymaga rozszerzonych badań laboratoryjnych. Postępowanie kliniczne zależy nie od aktualnej liczby płytek krwi u dziecka, ale od nasilenia objawów klinicznych, zwłaszcza krwotocznych. Z tego powodu wiele dzieci z pITP można obserwować bez konieczności leczenia. W trybie nagłym skuteczne jest leczenie kortykosteroidami (skuteczność doraźna > 95%) lub preparatami dożylnych immunoglobulin (IVIg) (skuteczność > 80%). U dzieci z przetrwałą lub przewlekłą pITP w leczeniu drugiej linii stosuje się najczęściej leki agonistyczne wobec receptora trombopoetyny lub rytuksymab, o podobnej skuteczności krótkotrwałej sięgającej 60%. Przewlekła pITP rozwija się u niewielkiej grupy pacjentów pediatrycznych, zwykle nie zagraża życiu, ale prowadzi do pogorszenia jego jakości. Obecnie publikowane zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej zostały oparte na wytycznych światowych towarzystw naukowych oraz eksperckich doświadczeniach klinicznych specjalistów oddziałów hematologii dziecięcej w Polsce.

Słowa kluczowe: ITP, polskie rekomendacje, dzieci

ABSTRACT

Primary immune thrombocytopenia (pITP) is a relatively common childhood disorder that does not require extensive laboratory testing for establishing a diagnosis. Management should not be based primarily on platelet count but on the severity of bleeding symptoms. For this reason, many children with ITP may be followed and observed with no medical intervention. If necessary, emergency treatment with corticosteroids or intravenous immunoglobulins (immediate effectiveness > 95% and > 80%, respectively) is sufficient in most newly diagnosed children. For children requiring second-line therapy, response rates exceeding 60% are observed either with thrombopoietin receptor agonists or rituximab. A minority of childhood ITP patients may develop chronic disease, which is usually not life-threatening but resulted in significant decline in quality of life. The recommendations developed by the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology are based on the guidelines issued by outstanding international hematological societies and the clinical experience of doctors working in hematology departments in Poland.

Keywords: ITP, Polish recommendations, children

WSTĘP

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (pITP, *primary immune thrombocytopenia/primary immune thrombocytopenic purpura*) to zaburzenie autoimmunologiczne cechujące się izolowaną małopłytkowością z liczbą płytek $<100 \times 10^9/l$ przy braku obecności innych znanych czynników wywołujących małopłytkowość (takich jak zwłaszcza choroby rozrostowe lub aplazja szpiku oraz genetycznie uwarunkowane choroby komórki macierzystej szpiku, megakariocytów i płytek) i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością (szczególnie wtórna małopłytkowość immunologiczna oraz genetycznie uwarunkowane zaburzenia odporności z dominującymi objawami chorób autozapalnych) [1].

Ze względu na czas trwania wyróżnia się trzy fazy pITP:

1. nowo rozpoznaną, tj. trwającą do trzech miesięcy od rozpoznania,
2. przetrwałą, od 3. do 12. miesiąca od rozpoznania,
3. przewlekłą, utrzymującą się powyżej 12 miesięcy.

EPIDEMIOLOGIA

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna stanowi najczęstszą przyczynę małopłytkowości u niemowląt i dzieci. Częstość jej występowania u dzieci i młodzieży wynosi szacunkowo 0,2–0,7 przypadków na 10 000 rocznie i jest znacząco mniejsza niż u osób dorosłych [2]. Dane z dwuletniej analizy częstości hospitalizacji dzieci z pITP w oddziałach hematologii dziecięcej w Polsce zebrane w okresie 2022–2023 wskazują, że zachorowało 407 dzieci [3]. Największą zapadalność obserwuje się w grupie wiekowej 2–6 lat. Zachorowania następują najczęściej w okresie jesienno-zimowym, natomiast najrzadziej — w okresie letnim [2]. Częstość choroby u chłopców i dziewcząt jest zbliżona. U dzieci pITP rzadko przechodzi w postać przewlekłą (15–20% chorych), a jeżeli już, to obserwuje się to najczęściej u dziewcząt w okresie dojrzewania [4].

U 70–80% dzieci z pITP dochodzi do samoistnej remisji w okresie do 6 miesięcy od rozpoznania. Prawdopodobieństwo wystąpienia przewlekłej pITP zwiększa się wraz z wiekiem zachorowania dziecka oraz czasem utrzymywania się objawów [5, 6].

PATOMECHANIZM

Obecnie uważa się, że mechanizm patogenetyczny pITP jest wynikiem współistniejących procesów:

1. obwodowego niszczenia płytek krwi (PLT), zwłaszcza przez makrofagi śledzionowe (mechanizm związany z produkcją przeciwciał przeciw płytkowych klasy IgG, będących opsoninami,
2. upośledzonego wytwarzania PLT w szpiku kostnym przez uszkodzone przez przeciwciała megakariocyty (tzw. mechanizm centralny),
3. niszczenia PLT w innych mechanizmach immunologicznych, z udziałem dopełniacza i/lub odpowiedzi typu komórkowego.

W wywiadzie (czynnik wyróżniający) wystąpienie pITP poprzedzone jest najczęściej niepowikłaną infekcją górnych dróg oddechowych, która wyprzedza objawy izolowane skazy krwotocznej od 2 do 6 tygodni. Wybroczyny pojawiają się wtedy u wydawałoby się zdrowego dziecka. Do pojawienia się małopłytkowości immunologicznej może także prowadzić inny bodziec dla układu immunologicznego, zwłaszcza taki jak szczepienie atenuowanymi, żywymi wirusami (najczęściej przeciwko odrze, śwince i różyczce), czy silna reakcja alergiczna, szczególnie po ukąszeniu owadów błonkoskrzydłych.

OBJAWY KLINICZNE

Podstawą rozpoznania pITP, które nadal stanowi diagnozę przez wykluczenie, są:

- dokładnie zebrany wywiad (typowo: niepowikłana infekcja wirusowa u dotąd zdrowego dziecka lub

szczepienie, poprzedzające objawy skazy w okresie od 1 do 10 tygodni, bez innych objawów choroby szpiku lub zaburzeń odporności, poza atopią),

- badanie przedmiotowe (prawidłowa wielkość wątroby i śledziony oraz brak innych odchyśleń poza objawami skazy krwotocznej),
- ocena wyników badań dodatkowych (izolowana małopłytkowość) i obrazowych (prawidłowy wynik badania USG jamy brzusznej z wykluczeniem nawet niewielkiej splenomegalii).

Typowe objawy wskazujące na pITP u dziecka to dobry stan kliniczny i brak cech infekcji w chwili pojawienia się skazy krwotocznej, bez objawów klinicznych wskazujących na chorobę rozrostową lub aplazję szpiku kostnego (ujemny wywiad w kierunku niedokrwistości i granulocytopenii oraz nieobecność hepatosplenomegalii). Skórne wybroczyny, wylewy podskórne i ewentualne wybroczyny śluzówkowe jamy ustnej i gardła narastają w stosunkowo krótkim czasie. W odróżnieniu od skaz naczyniowych (podobieństwo przebiegu klinicznego do plamicy Schönleina-Henocha) wybroczynom, zwłaszcza na podudziach, nie towarzyszą obrzęki. Wszelkie objawy kliniczne nietypowe dla opisanej charakterystyki pITP wymagają dalszej diagnostyki (tab. 1).

W odróżnieniu od małopłytkowości związanej z upośledzeniem czynności szpiku lub w przebiegu chorób z autoagresji, ciężkie, samoistne krwawienia w pITP występują rzadko. Tylko około 3% dzieci z pITP wykazuje klinicznie istotne objawy, takie jak ciężkie krwawienia z nosa, dróg moczowych i przewodu pokarmowego, czy obfite i przedłużone krwawienia miesięczne. Poważne krwawienia występują u dzieci, u których liczba płytek wynosi mniej niż $10 \times 10^9/l$. Częstotliwość samoistnych krwawień do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nie przekracza 0,6–1% według różnych autorów [7, 8].

Do ważnych czynników ryzyka krwawienia do OUN u dzieci z ciężką małopłytkowością w przebiegu pITP należą nawet niewielkie urazy głowy (pITP występuje u małych dzieci!) oraz stosowanie leków upośledzających czynność płytek, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne,

kwasy walproinowy czy inhibitory zwrotnego wchłaniania serotoniny. Ryzyko krwotoku jest nieprzewidywalne i nie wiąże się z jakimikolwiek zaburzeniami w wynikach badań laboratoryjnych, w tym także liczbą PLT. Większość przypadków powikłań krwotocznych u dzieci z pITP obserwowano przy liczbie PLT $< 20 \times 10^9/l$, ale u dzieci z liczbą PLT $< 10 \times 10^9/l$ często nie występują ani krwotoki, ani nawet nasilona skaza krwotoczna [1, 9]. Najczęściej stosuje się kliniczną ocenę krwawienia opracowaną przez Buchanana i wsp. (tab. 2) [10, 11]. Warto zauważyć, że w literaturze brakuje spójnego, uniwersalnego narzędzia oceny krwawienia. Wpływa to istotnie na obserwację dzieci z pITP oraz na proces leczenia, ale zwłaszcza na zalecenia dla rodziców i dziecka, bowiem brak skazy krwotocznej nie przesądza o bezpiecznej liczbie płytek krwi. Obserwacja ta ma szczególne znaczenie ze względu na typowe dla dzieci duże ryzyko wypadkowości. Powszechną obserwacją kliniczną, potwierdzającą konieczność bardzo uważnej obserwacji dzieci z pITP oraz stwarzającą określone wymogi opiekuńcze, jest fakt bezobjawowych okresów skrajnej małopłytkowości zagrażającej życiu, zwłaszcza bezpośrednio po lub w trakcie ostrej infekcji wirusowej. Z tego powodu nie zaleca się uczęszczania dzieci do przedszkola lub nawet szkoły (indywidualne nauczanie). Dodatkowym argumentem za takim postępowaniem jest bardzo duże ryzyko urazowości (zwłaszcza w placówkach pedagogicznych) oraz zwiększonej zapadalności na infekcje wirusowe, nasilające zjawiska immunopatogenne, wpływające na możliwość przewlekania się przebiegu pITP i ograniczające szansę na samoistną remisję choroby.

W badaniach dodatkowych wymagana jest wieloparametryczna ocena pełnej morfologii krwi, ze zwróceniem uwagi na wskaźniki płytkowe [zwłaszcza średnia objętość płytek krwi (MPV, *mean platelet volume*)] oraz ocena rozmazu ręcznego krwi obwodowej przez doświadczonego cytologa. Charakterystyczna dla pITP jest izolowana małopłytkowość, a poza zmniejszoną liczbą płytek, najczęściej stwierdza się podwyższoną (ale nie bardzo duże!) lub (rzadko) prawi-

Tabela 1. Diagnostyka różnicowa pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Wrodzone małopłytkowości	<ul style="list-style-type: none"> • Zespół małopłytkowości i aplazji kości promieniowej, zespół Wiskotta–Aldricha, małopłytkowość związana z mutacją genu <i>MYH9</i> (anomalia Maya–Heggliana, zespół Epsteina, zespół Fechtnera, zespół Sebastiana), synostoza promieniowo–łokciowa • Wrodzona trombocytopenia amegakariocytowa, zespół Bernarda–Souliera, małopłytkowość sprzężona z chromosomem X • Trombocytopenia amegakariocytowa, łagodna śródziemnomorska makrotrombocytopenia, zespół szarych płytek krwi, zespół Jacobsena, rodzinna choroba płytek krwi
Zakażenie	Posocznica, przyczyny wirusowe (wirus Epsteina–Barr, ospa wietrzna, grypa, różyczka, wirus cytomegalii, ludzki wirus niedoboru odporności, zapalenie wątroby), gruźlica
Upośledzona trombopoeseza	Anemia aplastyczna, patologia szpiku kostnego (nowotwór złośliwy/choroby klonalne — białaczka, zespoły mielodysplastyczne, nowotwory lite; np. anemia Fanconiego, dyskeratoza wrodzona, cykliczna trombocytopenia)
Sekwestracja płytek krwi	Hipersplenizm (choroba magazynowania lizosomalnego), zakrzepica żyły wrotnej, APS, sarkoidoza
Leki	Walproinian sodu, chloramfenikol, chinidyna, indometacyna, ryfampicyna
Zużycie płytek krwi	DIC, zakrzepowa plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno–mocznicowy, zapalenie naczyń, zatrucie, choroba von Willebranda typu 2B
Immunologiczne	Toczeń rumieniowaty układowy, ALPS, niedawne szczepienia (np. MMR)
Inne	Choroba wątroby, małopłytkowość rzekoma

ALPS (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*) — autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny; APS (*antiphospholipid syndrome*) — zespół antyfosfolipidowy; DIC (*disseminated intravascular coagulation*) — zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego; MMR (*measles, mumps, and rubella*) — szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce

Tabela 2. Zmodyfikowana punktacja krwawień Buchanana i Adixa [10, 11]

Stopień	Krwawienie	Przykłady kliniczne	
0	Brak	Brak jakiegokolwiek objawów krwawienia	
1	Niewielkie	Niewielka liczba wybroczyn (łącznie < 100) i/lub ≤ 5 wylewów krwawych (średnica ≤ 3 cm); brak krwawienia z błon śluzowych	
2	Łagodne	Wiele wybroczyn (> 100 łącznie) i/lub > 5 dużych wylewów krwawych (> 3 cm średnicy); brak krwawienia z błon śluzowych	
3A	Umiarkowane	Małego ryzyka	Wybroczyny w jamie ustnej i/lub na podniebieniu, plamica policzka tylko wzdłuż linii zębów trzonowych, łagodne krwawienie z nosa ≤ 5 min
3B		Dużego ryzyka	Krwawienie z nosa > 5 min, krwimocz, bolesna plamica jamy ustnej, obfity, przedłużony krwotok miesięczkowy
4	Ciężkie		Krwawienie z błon śluzowych lub podejrzenie krwotoku wewnętrznego (do mózgu, płuc, mięśni, stawów itp.), który wymaga natychmiastowej pomocy lekarskiej lub interwencji chirurgicznej
5	Zagrażające życiu		Udokumentowany krwotok śródczaszkowy zagrażający życiu lub śmiertelny krwotok w dowolnym miejscu

dłową MPV. Objawowa niedokrwiłość występuje w pITP bardzo rzadko, chyba że jest związana z przebyłym, masywnym krwawieniem. Niedokrwiłość w tym przypadku jest normochromiczna i normocytarna. Drugą przyczyną niedokrwiłości budzącą niepokój (ale miernego stopnia) może być typowa dla małych dzieci sydereopenia. Zwiększona liczba (lub odsetek) retykulocytów może przemawiać za krwawieniem, a znacząco zmniejszona — może wskazywać na aplazję szpiku (lub syderopenię). Badania układu krzepnięcia są prawidłowe i nie wnoszą nic do diagnostyki (nie są wymagane do rozpoznania pITP).

W 2019 roku *International Consensus Report* (ICR) wydało zalecenia (choć o małej sile znaczenia klinicznego) dotyczące wymogu ilościowego oznaczania stężenia immunoglobulin (zwłaszcza G) i wykonywania bezpośredniego testu antyglobulinowego (BTA) u dzieci. Są one przydatne w różnicowaniu pITP z niedoborami odporności i chorobami autozapalnymi (oznaczenie jest wiarygodne przed lub przynajmniej po 10 tygodniach od podania preparatu dożylnych lub podskórnych immunoglobulin) [9]. Jakkolwiek badania stężenia immunoglobulin G, A i M, a w razie niepokojącego wywiadu — także ocena podklas limfocytów metodą cytometrii przepływowej i ocena markerów procesu autozapalnego, w tym zwłaszcza proteinogramu, czy miana przeciwciał z grupy ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*) i/lub ANA (*antinuclear antibodies*), są przydatnym predykatorem różnego typu zespołów niedoborów odporności lub przewlekłych chorób zapalnych tkanki łącznej oraz innych chorób autozapalnych (ITP towarzysząca takim zaburzeniom określana jest wtedy jako wtórna, a nie pierwotna). Ocena taka ma znaczenie albo w razie pojawienia się nieprawidłowości w monitorowanych wskaźnikach, albo w razie wystąpienia pITP u dzieci > 12 r.ż. lub z innymi objawami zaburzeń immunologicznych (nietypowe zakażenia, splenomegalia nawet niewielkiego stopnia itp.). W takich sytuacjach oraz w razie wystąpienia oporności na powszechnie stosowane leczenie, u dzieci istnieje znacznie większe ryzyko rozwoju chorób autozapalnych (niezależnie od przyczyny) niż u osób dorosłych w analogicznej sytuacji.

Oceny obecności w surowicy krwi pacjenta przeciwciał przeciwplateletowych nie wykonuje się rutynowo u dzieci,

bowiem ani czułość, ani swoistość nawet najbardziej czułego testu MAIPA (*Monoclonal Antibody Immobilisation of Platelet Antigens*) nie zapewniają potwierdzenia, ale przede wszystkim — nie wykluczają rozpoznania pITP. Proponowane badania w diagnostyce i monitorowaniu pITP przedstawiono w tabeli 3.

PUNKCJA SZPIKU

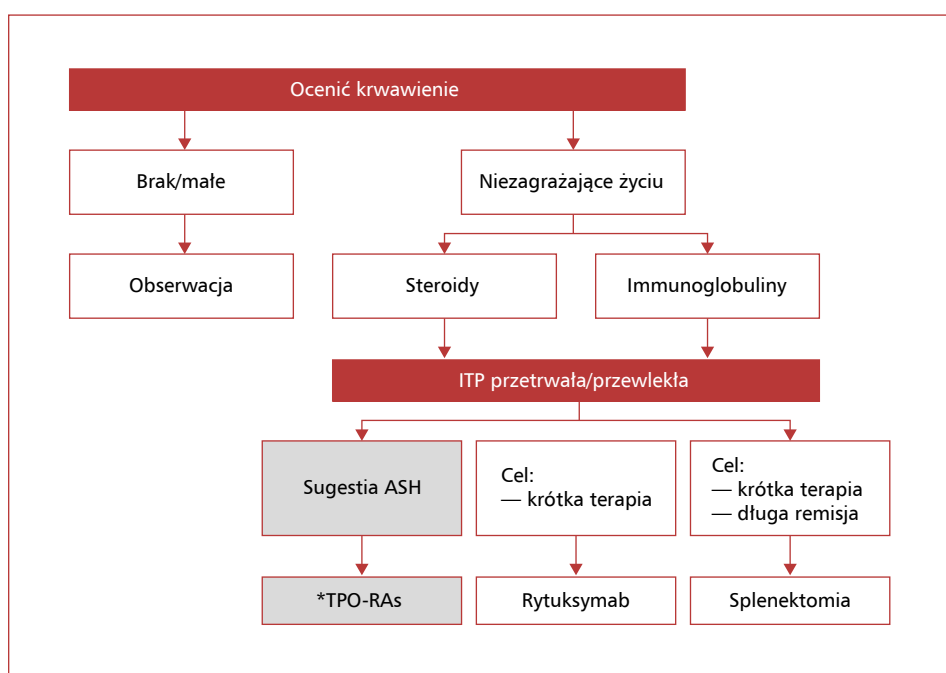
W większości zaleceń nie wymaga się rutynowej oceny szpiku kostnego w celu rozpoznania pITP. Zgodnie z sugestiami ekspertów, wskazane jest wykonanie biopsji szpiku jedynie przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami u nowo rozpoznanego pacjenta. W każdej innej sytuacji, szczególnie wobec konieczności wykluczenia chorób nowotworowych lub aplazji szpiku, wykonanie badania szpiku na początku diagnostyki, a zwłaszcza przed podjęciem leczenia, należy rozważyć przede wszystkim w razie niejednoznacznego wywiadu oraz odchyłeń nietypowych dla pITP w badaniu przedmiotowym i badaniach dodatkowych. Biopsję szpiku w pierwszym rzucie pITP wykonuje się u tych chorych, u których w ostatnim okresie doszło do istotnego zmniejszenia masy ciała, z istotnym klinicznie osłabieniem i innymi objawami niedokrwiłości w wywiadzie, z bólami kostnymi lub stawowymi, z rodzinnym wywiadem w kierunku małopłytkowości i zdolnością do łatwego siniaczenia się, jeżeli małopłytkowość występowała od urodzenia (z wykluczeniem postaci noworodkowej małopłytkowości auto- i allo-immunologicznej), jeśli w chwili rozpoznania występuje gorączka, w wywiadzie stwierdzono nawracające, ciężkie choroby infekcyjne, występują czynniki ryzyka zakażenia HIV, nieprawidłowości kostne, wady innych narządów lub w zakresie tkanek miękkich, dysmorfia, limfadenopatia czy żółtaczka.

Badanie szpiku należy także zawsze rozważyć u pacjentów z pITP nieodpowiadających na leczenie pierwszej linii lub u chorych z nawracającymi w krótkim czasie rzutami małopłytkowości po początkowej remisji. Szczególnej ostrożności w diagnozowaniu pITP wymagają niemowlęta z zespołem Downa, u których małopłytkowość może wyprzedzać rozwój ostrej białaczki szpikowej. W obrazie

Tabela 3. Rekomendowane badania w ITP [1, 8]

Początkowe badania	
Pełna morfologia krwi z rozmazem ręcznym, retikulocyty	Wykluczenie zaburzeń w innych liniach komórkowych, białaczki (blasty), aplazji (retikulocytopenia), mielodysplazji, hemolizy, anemii
Grupa krwi z Rh, bezpośredni test antyglobulinowy (Coombsa)	Ocena wielkości płytek, morfologii krwinek czerwonych i białych oraz obecności wtrętów komórkowych
Ilościowe oznaczenie stężeń immunoglobulin w surowicy (IgG, IgA, IgM)	Możliwość leczenia immunoglobuliną anti-D, wykluczenie autoimmunologicznej choroby hemolitycznej
	Tylko w przypadku planowanego podania IVIG; w innym przypadku po 3–6 miesiącach utrzymywania się małopłytkowości pomimo stosowanych interwencji medycznych
	Wykluczenie pospolitego zmiennego niedoboru odporności, zespołu Wiskotta–Aldricha
Badania wymagane u dzieci bez poprawy po 3–6 miesiącach	
Badanie szpiku	Wymagane, jeżeli występuje niepełna odpowiedź na leczenie
Identyfikacja możliwych infekcji	HIV/HCV/EBV/H. pylori — przy podejrzeniu
ANA, C3, C4, przeciwciała p/anty-dsDNA, anty-koagulant tocznia	Podejrzenie SLE
APLA, stężenie witaminy B12, przeciwciała przeciwkardiolipinowe	Do wykluczenia ALPS
Subpopulacje limfocytów (badanie cytometryczne)	Badanie przesiewowe do oceny zaburzeń odporności (SCID, zwłaszcza z dominującą komponentą autozapalną)
	Zwłaszcza wobec stwierdzenia zaburzeń stężeń klas immunoglobulin oraz podklas IgG
	W razie wystąpienia zaburzeń — konsultacja immunologiczna

ALPS (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*) — autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny; ANA — (*antinuclear antibodies*) — przeciwciała przeciwjądrowe; anti-dsDNA (*anti-double stranded DNA antibodies*) — przeciwciała przeciw podwójnym niciom DNA; APLA (*antiphospholipid antibodies*) — przeciwciała antyfosfolipidowe; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; IVIG (*intravenous immunoglobulin*) — dożylna immunoglobulina; SCID (*severe combined immunodeficiency*) — ciężki złożony niedobór odporności



Rycina 1. Postępowanie z pacjentem z pITP [1, 12]; AHS — *American Society of Hematology*; pITP (*primary immune thrombocytopenia/primary immune thrombocytopenic purpura*) — pierwotna małopłytkowość immunologiczna; TPO-RAs (*thrombopoietin receptor agonists*) — agoniści receptora trombopoetyny

cytologicznym rozmazu szpiku w pITP stwierdza się zwykle liczne megakariocyty, które nie odszczepiają płytek (objaw charakterystyczny dla ITP, stanowiący także podstawę dla różnicowania z postaciami wtórnymi i/lub zaburzeniami uwarunkowanymi genetycznie).

LECZENIE ITP

U większości dzieci z nowo rozpoznaną pITP nie obserwuje się istotnego klinicznie krwawienia, co umożliwia pro-

wadzenie wyłącznie obserwacji na zasadzie „czekaj i obserwuj” (ryc. 1) [1, 12]. Zalecamy takie podejście u dzieci z pITP, u których liczba płytek wynosi $> 20 \times 10^9/l$, nie występują krwawienia lub są one łagodne i same ustępują (ryzyko krwawienia stopnia 3A i niższego; tab. 2). Podejście takie jest zgodne także z zaleceniami *American Society of Hematology* (ASH) oraz *British Haematology Society* (BHS) [1, 13]. Decyzja musi być jednak podjęta wtedy wspólnie przez rodziców i hematologa oraz (zalecane) pacjenta i uależnioną od wieku i zdolności pojmowania dziecka. U bardzo

Tabela 4. Leczenie pierwszego rzutu u dzieci z pITP [1, 15]

Sposób leczenia	Odsetek odpowiedzi	Czas do uzyskania odpowiedzi
Prednizon 4 mg/kg m.c. przez 3–4 dni*	≤ 75%	2–7 dni
Prednizon 1–2 mg/kg m.c. 2–3 tyg.		2–7 dni
IVIg 0,4 g/kg przez 5 dni, 0,8–1,0 g/kg m.c. przez 2 dni, 2 g/kg m.c. jednorazowo	> 80%	1–2 dni
Obserwacja i wyczekiwanie, bez leczenia	60–70%	Kilka dni do 6 miesięcy

*W Polsce metylprednizolon *i.v.* 30 mg/kg (maks. 1 g) przez 3 dni, następnie 20 mg/kg przez 2–4 dni. *i.v.* (intravenous) — dożylnie; IVIG *intravenous immunoglobulin* — dożylna immunoglobulina; m.c. — masa ciała; pITP (*primary immune thrombocytopenia/primary immune thrombocytopenic purpura*) — pierwotna małopłytkowość immunologiczna

aktywnych fizycznie dzieci z liczbą PLT < 20 × 10⁹/l oraz u dzieci z nasilonymi objawami skazy krwotocznej, jak również u małych dzieci przy braku dostępności do całodobowej opieki medycznej przy ich nadrucliwości, leczenie pITP jest wskazane (ryzyko krwawienia stopnia 3B i wyższego; tab. 2).

Około 75% dzieci chorych na pITP osiąga całkowitą lub częściową remisję w ciągu roku od rozpoznania, niezależnie od sposobu leczenia lub obserwacji. Należy zalecać, ażeby w aktywnej fazie choroby nie stosować leków, które upośledzają funkcję płytek, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, niektóre leki przeciwpadaczkowe (np. kwas walproinowy) czy inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny. Dzieci chore na pITP nie powinny czynnie uczestniczyć w sportach kontaktowych, które wiążą się z dużym ryzykiem urazu.

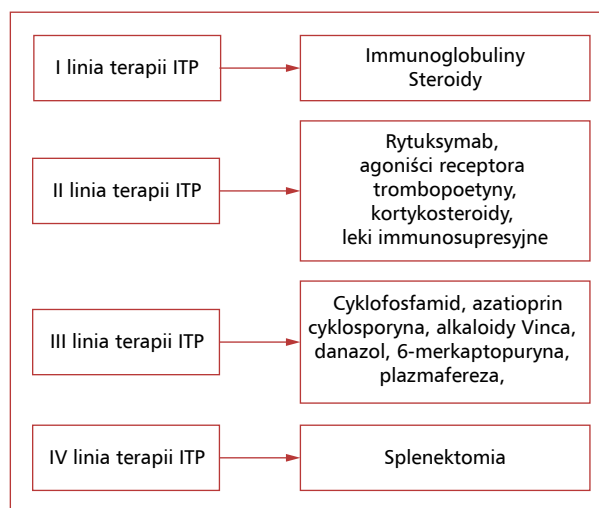
Leczenie stomatologiczne powinno odbywać się pod kontrolą liczby płytek. Wymaga się, aby przy ekstrakcji zęba i znieczuleniu liczba płytek wynosiła > 30 × 10⁹/l. Inne procedury stomatologiczne, takie jak usuwanie kamienia i uzupełnianie ubytków w zębie, wymagają liczby płytek powyżej 10 × 10⁹/l. Usuwanie zębów trzonowych wymaga liczby płytek ≥ 50 × 10⁹/l. Dodatkowo, postępowanie stomatologiczne u chorych z pITP powinno zawsze obejmować prawidłową hemostazę miejscową przy użyciu leków antyfibrynolitycznych (np. kwas traneksamowy w dawce pojedynczej 20 mg/kg m.c. co 6–8 godz.).

LECZENIE pITP PIERWSZEGO RZUTU

W przypadku podjęcia decyzji o leczeniu pacjenta z pITP, zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi rozpoczyna się od leków pierwszego rzutu, do których należą kortykosteroidy i dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) (tab. 4, ryc. 2).

KORTYKOSTEROIDY

Kortykosteroidy stanowią terapię z wyboru u dzieci wymagających leczenia pierwszego rzutu nowo rozpoznanej pITP [1, 14, 15]. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność różnych schematów leczenia, przy czym poszczególne wytyczne międzynarodowe różnią się między sobą.



Rycina 2. Schemat postępowania w leczeniu pITP [1, 15]; pITP (*primary immune thrombocytopenia/primary immune thrombocytopenic purpura*) — pierwotna małopłytkowość immunologiczna

Zalecana dawka prednizolonu zawiera się w zakresie od 2 mg/kg m.c./dobę (terapia dłuższa) do 4 mg/kg m.c./dobę (terapia do 7 dni). U dzieci należy unikać stosowania kortykosteroidów przez dłuższy czas (powyżej 1–3 tygodni dla dawki zmniejszającej od 2 do nawet 0,5 mg/kg m.c./dobę) ze względu na potencjalne działania niepożądane (niskorosłość, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia metaboliczne). W sytuacjach nagłych można stosować dożylnie pulsy z metylprednizolonu w dawce 30 mg/kg m.c. jednorazowo (maks. 1 g) przez 3 dni, a następnie, w razie nieadekwatnej odpowiedzi, jeszcze przez 2–4 dni (maksymalnie) w dawce 20 mg/kg m.c./dawkę (maks. 1 g). Zaleca się odstawienie lub zaprzestanie stosowania kortykosteroidów po ustaniu krwawienia, ustaleniu bezpiecznej liczby płytek lub w przypadku niepowodzenia leczenia. Przeciwwskazanie do podawania sterydów stanowią nadciśnienie, znaczna otyłość, hiperglikemia, obecność ciężkiego zakażenia.

IMMUNOGLOBULINY

W większości wytycznych jako alternatywną terapię pierwszego rzutu zaleca się ratunkową podaż IVIG w dawce

Tabela 5. Sposoby leczenia dzieci z przetrwałą lub przewlekłą ITP [1]

Sposób leczenia	Odsetek odpowiedzi	Czas do uzyskania odpowiedzi
Wysokie dawki metylprednizolonu <i>i.v.</i>	80–100%	2–7 dni
Monoterapia lub leczenie skojarzone: prednizon, IVIG, rytuksymab, cyklosporyna A, alkaloidy Vinca	Okolo 70 %	Dni do tygodni
Danazol	60–70%	Kilka tygodni
Splenektomia	70–80%	W dniu zabiegu
Obserwacja, bez leczenia	Niewielki	Nie do określenia

i.v. (intravenous) — dożylnie; IVIG (intravenous immunoglobulin) — dożylna immunoglobulina; ITP (immune thrombocytopenia/immune thrombocytopenic purpura) — małopłytkowość immunologiczna

0,4 g/kg m.c./dawkę przez 5 dni lub 0,8–1,0 g/kg m.c./dawkę przez 2 dni. Wyjątkowo można podać 2 g/kg m.c. w jednorazowym, ale bardzo powolnym wlewie (ryzyko nasilonych działań niepożądanych). Podaż IVIG musi być zgodna z informacją zawartą w ChPL określonego produktu leczniczego i należy pamiętać o zachowaniu zalecanej prędkości wlewu (może być różna dla poszczególnych produktów) oraz początkowo powolnym wlewie leku w celu wyrobienia ustrojowej tolerancji. Ma to istotne znaczenie dla unikania powikłań IVIG, jakimi mogą być: bóle głowy, uderzenia gorąca, gorączka, niedokrwistość hemolityczna, zakrzepica czy nawet aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Beck i wsp. [16] wykazali, że u dzieci otrzymujących kortykosteroidy z powodu pITP szansa na osiągnięcie liczby PLT > 20 × 10⁹/l po 48 godzinach od podjęcia terapii była o 26% mniejsza w porównaniu z dziećmi otrzymującymi IVIG (niezależnie od rodzaju substancji z grupy glikosteroidów lub dawki).

W tabeli 5 przedstawiono leki stosowane w przetrwałej i przewlekłej ITP.

LECZENIE DRUGIEGO WYBORU

Osoby, u których nie uzyskano odpowiedzi płytkowej po glikosteroidach i IVIG wymagają rewizji rozpoznania z biopsją szpiku. W razie utrzymania rozpoznania pITP, zalecaną grupę leków na tym etapie stanowią preparaty działające agonistycznie wobec receptora dla trombopoetyny (TPO-RA) i rytuksymab (ryc. 2).

RYUKSYMAB (PRZECIWCIAŁO MONOKLONALNE ANTY-CD20)

Mechanizm działania rytuksymabu w pITP nie ogranicza się jedynie do hamowania aktywności limfocytów B, ale polega także na przywracaniu prawidłowego stosunku limfocytów Th1/Th2 oraz zwiększaniu liczby i poprawy funkcji limfocytów regulatorowych [17].

Kryteria kwalifikacji do leczenia rytuksymabem to przede wszystkim rozpoznanie odpornej na immunosupresję małopłytkowości immunologicznej (trwającej powyżej 4 miesięcy), zagrażająca życiu małopłytkowość immunologiczna z cechami krwawienia i liczbą płytek < 20 × 10⁹/l, jak również niedostateczna odpowiedź na leczenie kortykosteroidami, IGIV lub TPO-RA.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem rytuksymabu w pITP uzyskiwano efekt terapeutyczny w 30–60% pacjentów, w zależności od długości trwania procesu chorobowego. Przed podjęciem decyzji o włączeniu rytuksymabu do terapii pITP należy zawsze rozważyć, czy ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań leczenia, takich jak ostra reakcja immunologiczna do zespołu przesiąkania włósniczkowego oraz duże ryzyko ciężkich zakażeń bakteryjnych z sepsą włącznie („farmakologiczna splenektomia”), nie jest większe niż spodziewane korzyści. Niepokój budzą również ostatnie doniesienia w piśmiennictwie o występowaniu leukoencefalopatii po stosowaniu tego leku. Należy stosować profilaktykę antybiotykową (jak po splenektomii) w okresie odnowy liczby i funkcji limfocytów B, tj. do około 8–10 miesięcy z ewentualną substytucją IVIG (0,4 mg/kg m.c. co 4 tygodnie).

Standardowa dawka rytuksymabu w leczeniu ITP wynosi 375 mg/m² *i.v.* 1 × w tygodniu przez 4 tygodnie, podawana w osłonie dużej dawki metyloprednizolonu. U osób dorosłych w badaniach klinicznych stosowano niższą dawkę 100 mg/dawkę/tydz. w 4 podaniach, jednak odsetek odpowiedzi pozytywnych był niższy, a bezpieczeństwo terapii nie zmieniało się istotnie. Wyniki badań klinicznych wskazują na większą skuteczność leczenia u kobiet oraz w okresie do 6 miesięcy od rozpoznania pITP.

AGONIŚCI RECEPTORA TROMBOPOETYNY (TPO-RA) [18, 19]

Wprowadzenie do praktyki klinicznej TPO-RA u pacjentów, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami i/lub IVIG, poprawiło znacząco wyniki leczenia pITP. Leki te, oddziałując na receptor trombopoetyny, aktywują wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, co w efekcie prowadzi do proliferacji, różnicowania i prawidłowego dojrzewania megakariocytów w szpiku kostnym, a więc do zwiększenia produkcji i liczby płytek krwi. Spośród trzech zarejestrowanych w Polsce, do leczenia dzieci dostępne są tylko dwa preparaty TPO-RA: eltrombopag i romiplostym. Refundowane są w ramach programu lekowego B.98 z kryteriami włączenia:

- wiek 1–18 lat,
- rozpoznanie przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) lub przetrwałej (rozumianej jako trwającej powyżej 6 miesięcy od rozpoznania) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej,

Tabela 6. Porównanie poszczególnych TPO-RA

Oceniany parametr	Romiploctym	Eltrombopag	Avatrombopag
Dawka	1–10 µg/kg m.c. 1x/tydzień	25–75 mg/dobę	5–40 mg/dobę
Droga podania	s.c.	p.o.	p.o.
Hepatotoksyczność	Nie	Tak	Tak
Włóknienie szpiku (dorośli)	Tak	Tak	Tak
Miejsce wiązania z TPO-RA w stosunku do endogennej TPO	W tym samym miejscu	W części transbłonowej receptora	W części transbłonowej receptora
Budowa chemiczna	Białko fuzyjne	Niepeptydowy związek chemiczny o małej cząsteczce	Niepeptydowy związek chemiczny o małej cząsteczce

p.o. (*per os*) — doustnie; s.c. (*subcutaneously*) — podskórnie; TPO (*thrombopoietin*) — trombopoetyna; TPO-RA (*thrombopoietin receptor agonists*) — agoniści receptora trombopoetyny

3. niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze leczenie farmakologiczne ITP.

Pacjenci, którzy wykazują nietolerancję lub nie uzyskali odpowiedzi na jeden preparat z grupy TPO-RA, mogą zamiennie przyjmować drugi. Wynika to z nieco odmiennego mechanizmu działania oraz punktu uchwytu leku w obrębie receptora TPO dla każdego z produktów leczniczych. Celem terapii jest osiągnięcie i utrzymanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$.

Eltrombopag podawany jest codziennie, doustnie, w postaci niepodzielnych tabletek zawierających 25 lub 50 mg. Tabletek tych nie wolno kruszyć, a pacjent musi połknąć je w całości. Należy uważać na interakcje z pokarmami i innymi substancjami (szczegółowo stosowania w ChPLI). Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 6–17 lat otrzymują początkowo 1×50 mg/dobę, a dzieci w wieku od 1–5 lat 1×25 mg/dobę. Następnie dawkę dostosowuje się indywidualnie, zmniejszając lub zwiększając ją o 25 mg tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek $\geq 50 \times 10^9/l$, nie większą jednak od $150 \times 10^9/l$. Dawka maks. nie może przekroczyć 75 mg/dobę w leczeniu pITP. Po każdorazowym dostosowaniu dawki należy odczekać co najmniej 2 tygodnie w celu oceny jego wpływu na liczbę płytek krwi. Leczenie należy przerwać, jeśli po 4 tygodniach stosowania dawki 75 mg/d liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu pozwalającego uniknąć klinicznie istotnego krwawienia. U dorosłych, młodzieży i dzieci pochodzenia wschodnioazjatyckiego dawka początkowa jest zawsze mniejsza i wynosi 1×25 mg/dobę.

Romiploctym jest białkiem fuzyjnym, a preparat przeznaczony jest do stosowania podskórnego, 1 x w tygodniu. Leczenie zawsze rozpoczyna się od dawki 1 µg/kg/tydzień podskórnie, a następnie zwiększa się ją w zależności od liczby PLT o 1 µg/kg/tydzień, aż do czasu wzrostu liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ (lub do dawki maksymalnej 10 µg/kg/tydzień). Najczęściej tygodniowa dawka wynosi 5 µg/kg m.c.

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa i metaanalizy randomizowanych badań porównujących te leki nie wykazano różnic w odsetkach odpowiedzi ani jakości i liczby zdarzeń niepożądanych [18, 19]. U pacjentów obserwuje się znaczące fluktuacje liczby PLT podczas nawet ustabilizowanej terapii, związane z pojawieniem się ostrej infekcji.

Trzecim lekiem z grupy TPO-RA, który jest zarejestrowany i stosowany obecnie u pacjentów powyżej 18 r.ż., jest

avatrombopag. Po spodziewanym w najbliższym czasie zakończeniu badania III fazy i rejestracji leku u dzieci, będzie on dostępny także dla nich.

Leczenie za pomocą TPO-RA wymaga ścisłego nadzoru, w tym wykonywania badań kontrolnych zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz założeniami programu lekowego.

Porównanie leków z grupy TPO-RA podsumowano w tabeli 6.

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE [20]

U dzieci z przewlekłą pITP (rzadko) oraz zawsze w przypadku długotrwałej oporności na przedstawione sposoby leczenia stosuje się inne leki immunosupresyjne. Ze względu na liczne działania niepożądane oraz silne działanie immunotoksyczne wskazania do ich zastosowania należy ustalać indywidualnie, szczególnie u małych dzieci. Poprawę kliniczną uzyskuje się u około 25% chorych opornych na inne metody leczenia. Odpowiedź na leczenie tymi preparatami jest bardzo zmienna, a efekt może wystąpić nawet po kilku tygodniach lub miesiącach terapii. O niepowodzeniu terapeutycznym można wnioskować dopiero po 3 miesiącach leczenia.

U dzieci stosuje się głównie:

1. obecnie najskuteczniejszy i zalecany w hematologii mykofenolan mofetylu w dawce 600 mg/m^2 2 x/dobę (maks. do 2 g/dobę),
2. azatioprynę w dawce 1–2 mg/kg/dobę p.o. (maks. 150 mg/dobę),
3. cyklosporynę w dawce 5 mg/kg przez pierwsze 6 dni, następnie 2,5–3,0 mg/kg/dobę (w terapii monitorowanej z docelowym stężeniem leku we krwi w granicach 200–400 ng/ml),
4. cyklofosfamid w dawce 1–2 mg/kg/dobę p.o. przez ≥ 16 tyg. albo 0,3–1 g/m² i.v. co 2–4 tyg. (1–3 dawki).

SPLENEKTOMIA

W pITP śledziona jest uznawana za główny narząd niszczenia obwodowego opłaszczonych przeciwciałami płytek krwi. Skuteczność splenektomii została potwierdzona w wielu badaniach z dużym odsetkiem natychmiastowej całkowitej odpowiedzi oraz utrzymywaniem się

następczym nawet prawidłowej liczby PLT przez dłuższy czas [20–23]. U pacjentów z pITP, którzy nie odpowiadają na żadne leczenie można i należy indywidualnie rozważyć wykonanie takiego zabiegu. Do niedawna za podstawowe ograniczenie wskazań do splenektomii uznawano ryzyko sepsy i nagłych zgonów w ich przebiegu. Obecnie — szczególnie przy ustalaniu wskazań do zabiegu u dzieci, także w przypadku częściowych splenektomii — bierze się pod uwagę zwłaszcza odległe skutki usunięcia narządu koniecznego do dojrzewania odpowiedzi immunologicznej młodego organizmu oraz rosnące z czasem ryzyko występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych, z przewlekłym nadciśnieniem płucnym włącznie. Zabieg w trybie planowym jest przeciwwskazany przed 5. rokiem życia (dojrzewanie układu immunologicznego), a praktycznie nie powinno się go wykonywać przed 10 r.ż. Splenektomii nie należy wykonywać przed upływem 12 miesięcy od rozpoznania pITP. Ryzyko zgonu dziecka z powodu pITP ocenia się na 0,5%, podczas gdy po splenektomii ciężkie zakażenia występują u ponad 3% pacjentów, pomimo szczepień i profilaktycznie stosowanej antybiotykoterapii [24]. Bezpośrednim ryzykiem pooperacyjnym jest nadpłytkowość, której czas utrzymywania się jest różny i która czasami także wymaga leczenia. Skuteczność zabiegu mierzona liczbą płytek krwi zmniejsza się w czasie, a czasami obserwuje się nawroty choroby (przejęcie funkcji przez makrofagi wątrobowe, istnienie dodatkowych śledzion, inne oraz dodatkowe mechanizmy immunologiczne). Pacjenci przed splenektomią powinni zostać obowiązkowo zaszczepieni przeciwko bakteriom otoczkowym (*Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* typu B, *Neisseria meningitidis*).

JAK CZĘSTO NALEŻY WYKONYWAĆ BADANIE MORFOLOGII PODCZAS LECZENIA ITP?

Częstotliwość wykonywania kontrolnych morfologii należy dobrać indywidualnie, w zależności od dotychczasowego przebiegu schorzenia, rodzaju i celu terapii oraz trybu życia dziecka. Uzyskanie zadawalającego wyniku badania i bezpieczna liczba PLT w danej chwili nie wykluczają nagłego pojawienia się liczby niebezpiecznej dla życia, zwłaszcza w okresie rozwijania się, trwania lub bezpośrednio po infekcji wirusowej. Dlatego zaleca się morfologię zawsze w razie pojawienia się objawów skazy na skórze oraz (rzadziej) w trakcie i (zawsze) po infekcji wirusowej (nawet bez wystąpienia wybroczyn). W innych okresach wykonywanie kontrolnych morfologii jest dyskusyjne, a zbyt częste pobieranie krwi, poza aspektem psychologicznym, może wywołać niedokrwiistość i sydreopenię.

Powszechnym celem terapii pITP jest osiągnięcie hemostatycznej liczby płytek krwi zapewniającej pełną kontrolę mechanizmu krzepnięcia ($> 80 \times 10^9/l$) lub przynajmniej bezpiecznej ($> 50 \times 10^9/l$) — zapewniającej możliwość samoistnego opanowania krwawienia, na przykład przy zastosowaniu ucisku mechanicznego. Uzyskanie samoistnej remisji choroby w pITP u dzieci jest bardzo prawdopodobne

w momencie pierwszego rzutu choroby (szansa 80%), ale zmniejsza się sukcesywnie do $< 20\%$ wraz z czasem trwania objawowego okresu schorzenia. W fazie przewlekłej szansa taka jest bardzo mała, a pacjent wymaga nawet agresywnego leczenia wielolekowego.

Po rozpoczęciu nowej terapii zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi co tydzień, aby oceniać skuteczność kliniczną leczenia, a z chwilą uzyskania przynajmniej bezpiecznej liczby PLT — zmniejszenie częstości pobrań krwi do koniecznej. Przy stabilizacji liczby płytek następne badanie zaleca się po 30 dniach, a w przypadku wyłącznie obserwacji, bez przyjmowania leków przez dziecko — nawet w odstępach co 3–6 miesięcy, jeśli nie na klinicznych objawów małopłytkowości.

SZCZEPIENIA W ITP

Małopłytkowość immunologiczna nie jest z definicji przeciwwskazaniem do stosowania żadnego ze znanych szczepień. Niemniej nasilony stan zapalny (np. po szczepieniu) oraz ostre infekcje, zwłaszcza wirusowe, mogą prowokować kolejny rzut małopłytkowości lub zaostrzyć jej przebieg. Wiąże się także ze znaczącą stymulacją procesów immunologicznych i ryzykiem występowania zaostrzeń i przewleknięcia się procesu chorobowego. Dlatego zarówno ustalanie wskazań do szczepień, które stanowią kolejny bodziec immunologiczny, jak i ich odraczenie muszą być wyważone i ostrożne.

Wobec tego wykonywanie szczepień profilaktycznych zgodnych z kalendarzem należałoby zawiesić do okresu stabilizacji lub ustępowania zaburzeń, a już na pewno w okresie choroby nowo rozpoznanej. Bezdyskusyjne jest prowadzenie szczepień przeciwko chorobom sezonowym (grypa i SARS-CoV-2), które chroniąc dzieci mogą zmniejszyć aktywność choroby. Również odraczenie szczepienia przeciwko krztuścowi w czasie zwiększonego zagrożenia tą chorobą niesie za sobą ryzyko poważnych powikłań u dzieci z ITP, w tym krwawień do OUN w trakcie napadu kaszlu krztuścowego. Wielu rodziców i lekarzy wiąże wystąpienie lub zaostrzenie ITP ze szczepieniem żywymi, atenuowanymi wirusami. Większość epizodów małopłytkowości ma wtedy najpewniej charakter koincydencji, bez zależności przyczynowo-skutkowej, co trudno jednak udowodnić. Udokumentowano, że ryzyko wystąpienia pITP w ciągu 30 dni po szczepieniu MMR (przeciwko odrze, śwince, różyczce) wynosi 1–4 na 100 000 podanych dawek szczepionek. Przebieg małopłytkowości ma wtedy zazwyczaj charakter ostrej i samoustępującej. W kontraście do tych danych, ryzyko wystąpienia pITP po przechorowaniu odry, świnki lub różyczki wynosi 6 do 1200 przypadków na 100 000 zakażonych [25, 26]. Dlatego wydaje się słusznym odroczenie tych szczepień do czasu osiągnięcia przez dziecko remisji choroby lub podawanie ich w razie zagrożenia epidemiologicznego (ma znaczenie zwłaszcza wobec narastania epidemii odry!). W przypadku pozostałych szczepień, niezależnie od ich rodzaju, wskazania należy rozważyć indywidualnie, w zależności od sytuacji epidemiologicznej

kraju, rodziny i otoczenia dziecka, jego wieku, oceny ryzyka pomiędzy zyskiem ze szczepienia (zwłaszcza w rodzinach przestrzegających zaleceń odnośnie do szczepień profilaktycznych, stanowiących swoisty parasol ochrony), a ryzykiem zaostrzenia lub przewleknięcia się pITP.

Niezależnie od braku przeciwwskazań do realizacji jakichkolwiek szczepień u dzieci z pITP, problemem może być ich realizacja w zależności od liczby PLT oraz sposobu podaży stosowanego preparatu. Ważnym czynnikiem warunkującym nieskuteczność szczepień i brak na nie odpowiedzi będzie stosowanie agresywnej immunosupresji oraz liczba bezwzględna limfocytów krwi obwodowej $< 0,5 \times 10^9/l$. W przypadku ciężkiej immunosupresji należy także brać pod uwagę ryzyko rozwoju zakażenia wywołanego szczepem żywym zawartym w szczepionce (możliwość zakażenia także od szczepionego rodzeństwa). W tabeli 7 przedstawiono ogólne zasady szczepień dzieci z pITP w zależności od czasu trwania choroby, liczby PLT w trakcie szczepienia oraz stosowanego leczenia. Należy podkreślić, że przy podejmowaniu decyzji o kwalifikacji dziecka do szczepienia trzeba uwzględnić równocześnie wszystkie powyższe aspekty (faza choroby, liczba krwinek płytkowych oraz sposób leczenia stosowany w ciągu poprzedzających 11 miesięcy) [27–32].

KIEDY NALEŻY PRZETOCZYĆ KONCENTRAT KRWINEK PŁYTKOWYCH?

Transfuzje koncentratów krwinek płytkowych (KKP) należy rozważyć wyłącznie w przypadku ciężkich lub zagrażających życiu dziecka krwawień narządowych lub nieopanowywanych krwotoków z jam i otworów ciała oraz w przygotowaniu i w okresie około- i pooperacyjnym pilnego zabiegu chirurgicznego [4, 33].

PRZY JAKIEJ LICZBIE PLT MOŻNA WYKONYWAĆ POSZCZEGÓLNE ZABIEGI?

- Biopsja szpiku kostnego: bez ograniczeń liczbą PLT,
- nakłucie łądźwiowe: $> 40 \times 10^9/l$,
- małe zabiegi chirurgiczne: $> 50 \times 10^9/l$,
- duże zabiegi chirurgiczne: $> 80 \times 10^9/l$,
- zabiegi kardio- i neurochirurgiczne oraz ortopedyczne: $> 100 \times 10^9/l$.

W przypadku krwawień zagrażających życiu lub podczas przygotowania do pilnego zabiegu chirurgicznego wskazane jest przetaczanie KKP dopiero i bezpośrednio po podaniu bolusu z metylprednizolonu z następczymi działaniami interwencyjnymi (*patrz* terapia 1. wyboru).

ITP OPORNA NA LECZENIE

Nadal trudno jest zdefiniować pITP oporną na leczenie. Według Neunert i wsp. [34] w fazie choroby nowo zdiagnozowanej postać oporną pITP rozpoznaje się wtedy, kiedy nie uzyskano odpowiedzi na co najmniej dwa aktualnie sto-

sowane leki pierwszego rzutu w standardowych dawkach, w tym steroidy przez co najmniej 4 dni (co najmniej 1 mg/kg/dawkę) i IVIG (0,8–1 g/kg/kurację). Brak zadawalającej odpowiedzi na leczenie oznacza utrzymywanie się liczby PLT $< 20 \times 10^9/l$ przez tydzień po zakończeniu wskazanego leczenia.

W przetrwałej i przewlekłej fazie pITP u dzieci, oporność na leczenie definiuje się jako brak odpowiedzi na co najmniej dwie terapie drugiego rzutu z różnych grup terapeutycznych (tj. terapie immunomodulacyjne skierowane przeciwko limfocytom B lub T i/lub TPO-RA), niezależnie od wcześniejszej odpowiedzi na pierwszą linię terapii.

Powszechne wprowadzenie i zaakceptowanie tych definicji umożliwiłoby pacjentom opornym na leczenie terapiami pierwszego wyboru odniesienie korzyści z zastosowania terapii drugiego i kolejnych rzutów. Dodatkowo, zdefiniowana oporność na leczenie pITP może wskazywać na konieczność poszerzenia diagnostyki różnicowej i wczesnego rozpoznania lub ostatecznego wykluczenia innych niż pITP przyczyn małopłytkowości u określonego pacjenta, w tym genetycznie uwarunkowanych lub nabytych chorób komórki macierzystej szpiku, megakariocytów lub płytek, chorób układu odpornościowego, chorób zapalnych tkanki łącznej i wielu innych. To także możliwość wykluczenia podstawowych łagodnych zaburzeń czynnościowych płytek, czy choćby choroby von Willebranda typu 2B. Ważną i zagrażającą życiu grupą schorzeń do różnicowania są także niedokrwistości hemolityczne mikroangiopatyczne, w tym wrodzona (mniejsze dzieci) i nabyta (starsi) zakrzepowa plamica małopłytkowa, małopłytkowość w przebiegu zespołu hemolityczno-mocznicowego (zwłaszcza atypowy), małopłytkowości polekowe, ale także wtórne postaci zespołu rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

AKTUALNE TRENDY W DIAGNOSTYCE I OPIECE NAD DZIEĆMI Z PITP W POLSCE

W badaniach ankietowych z lat 2022–2023 wykazano, że w odróżnieniu od zaleceń ASH, w pierwszej linii terapeutycznej leczenia pITP u dzieci w Polsce znacznie częściej wykorzystuje się IVIG (77%) niż glikokortykosteroidy (19,9%) [3]. Spośród TPO-RA znacznie częściej stosowano doustne postaci leków drobnocząsteczkowych niż produktów z wykorzystaniem białka fuzyjnego do podawania podskórnego. Przewlekłego, często skojarzonego leczenia immunosupresyjnego wymagało w Polsce 4,6% dzieci z pITP.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach rekomendacje różnych międzynarodowych towarzystw naukowych wprowadziły bardziej konserwatywne podejście do leczenia pITP niż było zalecane wcześniej. Niniejsze wytyczne, które bazując na wytycznych międzynarodowych przedstawiają eksperckie doświadczenie klinicystów zajmujących się leczeniem pITP u dzieci w Polsce, mają na celu ujednoczenie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

Tabela 7. Zasady realizacji szczepień u dzieci z rozpoznaniem pITP w zależności od fazy choroby, liczby krwinek płytkowych oraz stosowanego leczenia [27–34]

Kryterium	Zakres szczepień	Zasady realizacji	Uwagi		
Czas trwania ITP	Nowo rozpoznana	Obowiązkowe + + zalecane	Według zapisów ChPL	<ul style="list-style-type: none"> Nie należy podejmować szczepień w sytuacji aktywnej skazy małopłytkowej Należy realizować szczepienia przy braku aktywnej skazy krwotocznej oraz stabilnej/wzrastającej/prawidłowej liczbie krwinek płytkowych z uwzględnieniem zasad realizacji procedury zależnej od liczby PLT oraz wcześniejszego i aktualnego leczenia (jak poniżej) Nie należy odraczać szczepień z powodu wcześniejszego rzutu ITP Epizod przebytej w przeszłości ITP nie może być traktowany jako przeciwwskazanie do jakiegokolwiek szczepienia; według zaleceń ACIP wystąpienie ITP w ciągu 6 tygodni od szczepienia MMR wymaga jedynie zachowania ostrożności przy podaży 2. dawki 	
	Przetrwiała	Obowiązkowe + + zalecane	Według zapisów ChPL		
	Przewlekła	Obowiązkowe + + zalecane	Według zapisów ChPL		
Liczba krwinek płytkowych	< 50 000/ μ l	Brak wpływu na zakres szczepień	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli ChPL przewiduje podaż podskórną — rekomendowana Jeśli ChPL pozwala na realizację szczepień wyłącznie domięśniowo — przy PLT w zakresie 20000–50000/μl — schłodzenie miejsca wkłucia, najcieńsza dopuszczalna igła, ucisk przez 5 minut po szczepieniu Przy PLT < 20000/μl — rozważenie odroczenia szczepienia domięśniowego do czasu wzrostu PLT > 20 000/μl 	<ul style="list-style-type: none"> Przetoczenie KKP zazwyczaj jest u chorych z ITP nieskuteczne, nie jest zatem rekomendowane jako przygotowanie do szczepienia Żywych szczepionek przeciwwirusowych (MMR oraz przeciwko ospie wietrznej) nie można podać po IVIG lub w trakcie intensywnej immunosupresji (jak niżej) Należy wykorzystać każdy wzrost liczby krwinek płytkowych do wartości > 50000/μl do realizacji szczepień ochronnych, z uwzględnieniem innych czasowych lub stałych przeciwwskazań 	
	\geq 50 000/ μ l	Brak wpływu na zakres szczepień; wskazane wszystkie szczepienia obowiązkowe i zalecane	Droga podania według zapisów ChPL		
Stosowane leczenie	Sterydy	Realizacja szczepień zależy od dawki i czasu stosowania sterydów oraz używania innych leków immunosupresyjnych	<ul style="list-style-type: none"> Brak bezwzględnych przeciwwskazań do szczepień szczepionkami inaktywowanymi — przy dużym ryzyku zakażenia, np. w czasie pandemii, szczepienie należy zrealizować Szczepionki żywe należy odroczyć, jeśli sterydy stosowane są w dawce co najmniej 2 mg/kg u dzieci oraz \geq 20 mg/dobę u pacjentów > 10 kg przez okres co najmniej 2 tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> Sterydy w wysokich dawkach w leczeniu ITP stosowane są zazwyczaj cyklicznie, w okresie niestabilnej choroby — w tym czasie szczepienia są generalnie przeciwwskazane Przedłużona lub przewlekła podaż sterydów jest stosowana wyjątkowo u chorych z aktywnym ITP Efektywność ewentualnych szczepionek inaktywowanych w okresie wysokodawkowej sterydoterapii stosowanej > 2 tygodnie jest mniejsza; jeśli jednak zostanie podjęta decyzja o zasadności ich realizacji, konieczne może być użycie dodatkowych dawek Stosowanie sterydów wraz z innymi lekami immunosupresyjnymi — generalnie przeciwwskazanie do szczepień; w wyjątkowych sytuacjach można zastosować szczepionki inaktywowane (np. w czasie pandemii COVID-19 szczepienie przeciwko SARS-CoV-2) 	
	IVIG	<ul style="list-style-type: none"> Szczepionki inaktywowane bez ograniczeń, w dowolnym odstępie czasowym od IVIG Szczepionki żywe — konieczny odstęp czasowy od IVIG 	<ul style="list-style-type: none"> Szczepionki żywe po dawkach immunomodulacyjnych IVIG do 1 g/kg masy ciała — odstęp 10 miesięcy; IVIG > 1 g/kg masy ciała — odstęp 11 miesięcy 		<ul style="list-style-type: none"> Odroczenie dotyczy szczepionek żywych zawierających komponentę odry i ospy wietrznej Brak konieczności odroczenia szczepienia BCG oraz przeciwko rotawirusom
	Agoniści trombopoetyny	Szczepienia mogą być realizowane planowo w pełnym zakresie	Brak informacji na temat jakichkolwiek interakcji ze szczepieniami		
	anty-CD20	<ul style="list-style-type: none"> Bezwzględnie należy zmierzać do realizacji wszystkich szczepień przed wdrożeniem leczenia anty-CD20 Wznowienie szczepień po co najmniej 6 miesiącach od ostatniej dawki anty-CD20 			<p>W odniesieniu do szczepienia przeciwko COVID-19 są pojedyncze informacje o możliwym spadku liczby krwinek płytkowych po szczepieniu w trakcie leczenia; w okresie dużego zagrożenia epidemiologicznego nie powinno być to przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko SARS-CoV-2</p> <p>Przed wdrożeniem szczepień wskazana ocena immunologiczna w podstawowym zakresie (IgG, A i M oraz podstawowe subpopulacje limfocytów) — w sytuacji braku limfocytów B we krwi obwodowej oraz głębokiej hipogammaglobulinemii wskazane rozważenie substytucji IVIG; wznowienie szczepień możliwe, jeśli liczba komórek CD19+ \geq 20/μl</p>
Przetoczenie KKP	<ul style="list-style-type: none"> Szczepionki inaktywowane bez ograniczeń, w dowolnym odstępie czasowym Szczepionki żywe — konieczny odstęp czasowy 	<ul style="list-style-type: none"> Szczepionki żywe po standardowych preparatach krwinek płytkowych — odstęp 7 miesięcy; po preparacie przemywanym zawieszonym w 0,9% NaCl — szczepienie w dowolnym przedziale czasowym 	<ul style="list-style-type: none"> Odroczenie dotyczy szczepionek żywych zawierających komponentę odry i ospy wietrznej Brak konieczności odroczenia szczepienia BCG oraz przeciwko rotawirusom 		



Tabela 7 cd. Zasady realizacji szczepień u dzieci z rozpoznanym pITP w zależności od fazy choroby, liczby krwinek płytkowych oraz stosowanego leczenia [27–34]

Kryterium	Zakres szczepień	Zasady realizacji	Uwagi
Splenektomia	<ul style="list-style-type: none"> Maksymalny zakres szczepień najlepiej przed zabiegiem; szczególnie ważne szczepienia przeciwko bakteriom otoczkowym Uzupełnienie szczepień możliwe po zabiegu 		<ul style="list-style-type: none"> Splenektomię należy rozważać jedynie w sytuacji wyczerpania wszystkich innych form terapii Szczepienia po splenektomii należy realizować według aktualizowanych zaleceń światowych i polskich Konieczne są przypominające szczepienia przeciwko bakteriom otoczkowym, np. co 3 lata przeciwko MenB, co 5 lat przeciwko MenACYW; dzieci zaszczepione PCV10 lub PCV13 muszą być zaszczepione PPV23
Inne	Zakres szczepień zależy od rodzaju leku, jego dawki, ewentualnych innych równolegle stosowanych terapii, a także zagrożeń epidemiologicznych		Przy podejmowaniu decyzji o szczepieniach zawsze należy rozważyć bilans korzyści i ryzyka związanego z realizacją szczepienia, jak również z rezygnacji z immunizacji czynnej

ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) — amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych; ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; IVIG (*intravenous immunoglobulin*) — dożylny preparat ludzkich immunoglobulin; KKP — koncentrat krwinek płytkowych; MenB — szczepionka przeciwko meningokokom typu B; MenACYW — szczepionka przeciwko meningokokom typu ACYW; MMR (*measles, mumps, and rubella vaccine*) — szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce; PCV10 — skoniugowana 10-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom; PCV13 — skoniugowana 13-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom; PPV23 — polisacharydowa 23-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom

W Polsce, podobnie jak w zaleceniach ASH i towarzystw europejskich, często już stosuje się preparaty TPO-RA (40% dzieci leczonych), które są refundowane i stały się dostępne dla dzieci od 6. miesiąca trwania nieskutecznej terapii pITP. Coraz częściej i w zgodzie z doniesieniami światowymi w Polsce leki te wykorzystywano również za zgodą rodziców i pacjentów (poza wskazaniami ChPL) w sytuacjach zagrożenia życia u dzieci z nowo rozpoznaną pITP w razie całkowitej oporności na terapie ratunkowe (IVIG i/lub glikokortykosteroidy). Podobnie jak na świecie, tak i w Polsce dzięki zastosowaniu TPO-RA znacząco zmniejszyła się liczba splenektomii, które u dzieci zostały zarezerwowane tylko dla skrajnych przypadków całkowitej oporności na inne metody leczenia. Powodem swoistego unikania splenektomii jest obawa nie przed ostrymi, a odległymi powikłaniami zabiegu, zwłaszcza pod postacią istotnie zwiększonej liczby epizodów zatorowo-zakrzepowych z wtórnym nadciśnieniem płucnym. Trzeba pamiętać, że dziecko po splenektomii ma szansę na przeżycie kilkudziesięciu kolejnych lat, kiedy z oczywistych przyczyn ujawniać się będą powikłania nieznane hematologom osób dorosłych. Nie wolno także zapominać, że śledziona jest ważnym narządem immunoregulacyjnym, a splenektomia zagraża życiu dziecka także poprzez duże ryzyko wystąpienia sepsy i ciężkich, powikłanych zakażeń, na które dzieci narażone są w znacznie większym stopniu niż osoby dorosłe.

Ze względu na wszystkie przedstawione powyżej argumenty, jako Towarzystwo rekomendujemy stosowanie TPO-RA nie tylko w przetrwałej i przewlekłej pITP, ale także — w określonych i wyjątkowych sytuacjach — wcześniej, tym bardziej, że w programie lekowym dla pITP pacjentów powyżej 18. r.ż. instytucje regulacyjne nie wprowadziły żadnych ograniczeń czasowych (program lekowy B.97) [35].

Przedstawione w niniejszych zaleceniach sposoby leczenia, zależne od czasu trwania pITP i nasilenia procesu chorobowego oraz możliwej oporności na leczenie, są nie tylko wyrazem naszych przekonań eksperckich, ale opierają się na licznych, nowoczesnych rekomendacjach

naukowych towarzystw hematologicznych z Europy i Stanów Zjednoczonych.

Informacje o artykule i deklaracje

Finansowanie: Brak.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Neunert CE, Arnold DM, Grace RF, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3829–3866, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000966](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966), indexed in Pubmed: [31794604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794604/).
- Yong M, Schoonen WM, Li L, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2010; 149(6): 855–864, doi: [10.1111/j.1365-2141.2010.08176.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08176.x), indexed in Pubmed: [20377590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20377590/).
- Styczynski J i wsp. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci w Polsce w latach 2022–2023. XII Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Kraków 2024.
- Imbach P, Kühne T, Müller D, 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, doi: [10.1002/psc.20453](https://doi.org/10.1002/psc.20453), indexed in Pubmed: [16086422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086422/).
- Despotovic J, Grimes A. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 405–411, doi: [10.1182/asheducation-2018.1.405](https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.405), indexed in Pubmed: [30504339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504339/).
- Labrosse R, Vincent M, Nguyen UP, et al. Using a standardised protocol was effective in reducing hospitalisation and treatment use in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Acta Paediatr.* 2017; 106(10): 1617–1623, doi: [10.1111/apa.13859](https://doi.org/10.1111/apa.13859), indexed in Pubmed: [28370250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28370250/).
- Consolini R, Costagliola G, Spatafora D. The centenary of immune thrombocytopenia-part 2: revising diagnostic and therapeutic approach. *Front Pediatr.* 2017; 5: 179, doi: [10.3389/fped.2017.00179](https://doi.org/10.3389/fped.2017.00179), indexed in Pubmed: [28871277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28871277/).
- British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003; 120(4): 574–596, doi: [10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x), indexed in Pubmed: [12588344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588344/).
- Provan D, Arnold D, Bussel J, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances.* 2019; 3(22): 3780–3817, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000812](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812).

10. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013; 121(14): 2596–2606, doi: [10.1182/blood-2012-07-442392](https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442392).
11. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*. 2002; 141(5): 683–688, doi: [10.1067/mpd.2002.128547](https://doi.org/10.1067/mpd.2002.128547), indexed in Pubmed: [12410198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12410198/).
12. Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 2018(1): 568–575, doi: [10.1182/asheducation-2018.1.568](https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.568), indexed in Pubmed: [30504359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504359/).
13. Friedman JN, Beck CE. Diagnosis and management of typical, newly diagnosed primary immune thrombocytopenia (ITP) of childhood. *Paediatr Child Health*. 2019; 24(1): 54–55, doi: [10.1093/pch/pxy197](https://doi.org/10.1093/pch/pxy197), indexed in Pubmed: [30833822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30833822/).
14. Geddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14(5): 520–525, doi: [10.1097/MOH.0b013e3282ab98f2](https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282ab98f2), indexed in Pubmed: [17934362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17934362/).
15. Witmer C, Lambert M, O'Brien S, et al. Multicenter cohort study comparing U.S. management of inpatient pediatric immune thrombocytopenia to current treatment guidelines. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016; 63(7): 1227–1231, doi: [10.1002/pbc.25961](https://doi.org/10.1002/pbc.25961).
16. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, et al. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2005; 147(4): 521–527, doi: [10.1016/j.jpeds.2005.04.032](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.04.032), indexed in Pubmed: [16227040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16227040/).
17. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, et al. NOPHO ITP Study Group. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child*. 2007; 92(8): 704–707, doi: [10.1136/adc.2006.098442](https://doi.org/10.1136/adc.2006.098442), indexed in Pubmed: [17460024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17460024/).
18. Schifferli A, Heiri A, Imbach P, et al. Misdiagnosed thrombocytopenia in children and adolescents: analysis of the Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP. *Blood Advances*. 2021; 5(6): 1617–1626, doi: [10.1182/bloodadvances.2020003004](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003004).
19. Koch K, Łąguna P, Adamowicz-Salach A, et al. Eltrombopag w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych – doświadczenia ośrodka. *Nowa Pediatrya*. 2018; 22(4), doi: [10.25121/np.2018.22.4.139](https://doi.org/10.25121/np.2018.22.4.139).
20. Parodi E, Russo G, Farruggia P, et al. "AIEOP-ITP Study Group" (Appendix 1). Management strategies for newly diagnosed immune thrombocytopenia in Italian AIEOP Centres: do we overtreat? Data from a multi-centre, prospective cohort study. *Blood Transfus*. 2020; 18(5): 396–405, doi: [10.2450/2020.0041-20](https://doi.org/10.2450/2020.0041-20), indexed in Pubmed: [32931416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931416/).
21. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol*. 2018; 181(2): 183–195, doi: [10.1111/bjh.15090](https://doi.org/10.1111/bjh.15090), indexed in Pubmed: [29479668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479668/).
22. Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR, et al. Intercontinental Childhood ITP Study Group. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: a prospective study of 134 children from the intercontinental childhood ITP study group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(6): 829–834, doi: [10.1002/pbc.21108](https://doi.org/10.1002/pbc.21108), indexed in Pubmed: [17171689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17171689/).
23. Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children : Splenectomy in ITP. *Ann Hematol*. 2016; 95(9): 1429–1434, doi: [10.1007/s00277-016-2738-3](https://doi.org/10.1007/s00277-016-2738-3), indexed in Pubmed: [27370992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27370992/).
24. Cray SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood*. 2009; 114(14): 2861–2868, doi: [10.1182/blood-2009-04-210112](https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-210112), indexed in Pubmed: [19636061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636061/).
25. Wang X, Feng T, Wang C, et al. Safety of immunization for children with immune thrombocytopenia. *Vaccines (Basel)*. 2024; 12(1), doi: [10.3390/vaccines12010066](https://doi.org/10.3390/vaccines12010066), indexed in Pubmed: [38250879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38250879/).
26. The ITP Support Association. Vaccinations and ITP. <https://itpsupport.org.uk/vaccinations-and-ityp/> (2.06.2024).
27. Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html> (2.06.2024).
28. Biolato M, Vitale F, Galasso T, et al. Minimum platelet count threshold before invasive procedures in cirrhosis: Evolution of the guidelines. *World J Gastrointest Surg*. 2023; 15(2): 127–141, doi: [10.4240/wjgs.v15.i2.127](https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i2.127), indexed in Pubmed: [36896308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36896308/).
29. Visser C, Swinkels M, van Werkhoven ED, et al. RECOVAC-IR Consortium. COVID-19 vaccination in patients with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2022; 6(6): 1637–1644, doi: [10.1182/bloodadvances.2021006379](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006379), indexed in Pubmed: [34941989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34941989/).
30. Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RAs): Drug Class Considerations for Pharmacists. *Drugs*. 2021; 81(11): 1285–1305, doi: [10.1007/s40265-021-01553-7](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01553-7), indexed in Pubmed: [34160821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34160821/).
31. Drugs.com. Drug Interaction Checker. <https://www.drugs.com/interactions> (2.06.2024).
32. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-indications.html> (2.06.2024).
33. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie*. 2017; 37(1): 36–44, doi: [10.5482/HAMO-16-06-0017](https://doi.org/10.5482/HAMO-16-06-0017), indexed in Pubmed: [27699328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27699328/).
34. Neunert C, Heitink-Polle KMJ, Lambert MP. A proposal for new definition (s) and management approach to paediatric refractory ITP: Reflections from the Intercontinental ITP Study Group. *Br J Haematol*. 2023; 203(1): 17–22, doi: [10.1111/bjh.19072](https://doi.org/10.1111/bjh.19072), indexed in Pubmed: [37641973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37641973/).
35. Wykaz programów lekowych Ministerstwa Zdrowia aktualnych na dzień 01.05.2023 r. <https://pthit.pl/wykaz-programow-lekowych-ministerstwa-zdrowia-w-dziedzinie-hematologii/> (2.06.2024).