

Pregledni članek / Review article

PRIMARNA IMUNSKA TROMBOCITOPENIJA PRI OTROCIH

PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN CHILDREN

B. Faganel Kotnik, J. Jazbec, L. Kitanovski

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Primarna imunska trombocitopenija (ITP) je pridobljena imunska motnja, za katero je značilna izolirana trombocitopenija ob odsotnosti drugih vzrokov trombocitopenije. Otroka s primarno imunsko trombocitopenijo ogrožata znotrajmožganska krvavitev in krvavitev v trebušno ali prsno votlino. Postavitev diagnoze temelji na značilni anamnezi in kliničnem pregledu. Vrednost trombocitov se pri novoodkriti ITP običajno normalizira v dveh do štirih mesecih, zato zdravljenje priporočamo le za bolnike s tveganjem hujših krvavitev. Novoodkrita ITP lahko zdravimo z intravenskimi imunoglobulini (IVIg) in glukokortikoidi, redkeje z imunoglobulini anti-Rh-D ter izjemoma s splenektomijo. Vztrajajoča in kronična ITP potekata pri otrocih večinoma brez večjih težav s krvavitvami. Pri dobri polovici otrok s kronično ITP se število trombocitov stabilizira in le izjemoma je potrebno zdravljenje z zdravili ali splenektomija. Kronična ITP je v primerjavi z novoodkrita ITP bolj odporna na zdravljenje. Po splenektomiji lahko dosežemo remisijo pri 60 % otrok, druge možnosti zdravljenja kronične ITP so zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini, glukokortikoidi, imunoglobulini anti-Rh-D, rituksimabom, imunosupresivnimi zdravili, vinkristinom, danazolom in rastnimi faktorji za trombocite (romiplostim, eltrombopag) ter ob dokazani okužbi z bakterijo *Helicobacter pylori* protimikrobno zdravljenje.

Ključne besede: trombocitopenija, imunski sistem, krvavitev, imunoglobulini, splenektomija, glukokortikoidi, imunosupresivi, *Helicobacter pylori*.

ABSTRACT

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired immune-mediated disorder characterised by isolated thrombocytopenia in the absence of any obvious initiating and/or underlying cause of the thrombocytopenia. Children with ITP are at risk of intracranial bleeding and bleeding in the chest or abdomen. The diagnosis is based on a typical clinical history and examination. In newly diagnosed ITP, the platelet count

usually normalises in two to four months, hence treatment is reserved only for patients at increased risk of serious bleeding. Newly diagnosed ITP is treated with intravenous immunoglobulins (IVIg) and glucocorticoids, less often with anti-Rh-D immunoglobulins and only exceptionally with splenectomy. In persistent or chronic ITP, children usually do not bleed significantly. In half of the children with chronic ITP, the platelet count stabilises over time. Only exceptionally is treatment with medications or splenectomy necessary. Chronic ITP is more resistant to treatment than newly diagnosed ITP. After splenectomy, remission is achieved in 60 % of children. Other treatment options for chronic ITP are intravenous immunoglobulins, glucocorticoids, anti-Rh-D immunoglobulins, rituximab, immunosuppressives, vincristine, Danazol, growth factors for platelets (romiplostim and eltrombopag) and antimicrobial treatment of infection with *Helicobacter pylori*, when proven.

Key words: thrombocytopenia, immune system, bleeding, immunoglobulins, splenectomy, glucocorticoids, immunosuppressives, *Helicobacter pylori*.

UVOD

Primarna imunska trombocitopenija je pridobljena imunska motnja, za katero sta značilni izolirana trombocitopenija s številom trombocitov v periferni krvi $< 100 \times 10^9/l$ in odsotnost drugih vzrokov trombocitopenije. Je najpogostejša pridobljena motnja trombocitov v otroštvu z letno pojavnostjo 4/100.000 otrok do 15. leta starosti (1), kar je primerljivo z letno pojavnostjo akutne levkemije. Najpogostejša starost ob diagnosticiranju je 2–10 let, v povprečju štiri leta. Za ITP nekoliko pogosteje zbolijo dečki kot deklice.

Glede na trajanje razlikujemo med novoodkrita ITP, vztrajajočo ITP (trajanje 3–12 mesecev) in kronično ITP (trajanje 12 mesecev ali dlje) (2). O hudi ITP govorimo, če je zaradi krvavitve potrebno zdravljenje, in sicer ne glede na število trombocitov v periferni krvi (2). Primarna ITP se pojavi brez jasnega vzroka, sekundarna pa v sklopu drugih bolezenskih stanj, kot so okužbe in motnje imunskega odziva (3).

V nasprotju z ITP pri odraslih se pri otrocih pred ITP pogosto pojavi okužba, navadno virusne etiologije, ki le redko, večinoma pri večjih otrocih, preide v kronično obliko. Otroka z novoodkrita, vztrajajočo ali kronično ITP ogrožajo krvavitve, najbolj znotrajmožganska krvavitev in krvavitev v trebušno ali prsno votlino.

KLINIČNA SLIKA

Za ITP so značilni nenaden nastanek petehialnih krvavitev po koži in sluznicah ter hematomov in sufuzij po koži po neznatnih poškodbah, krvavitve iz dlesni in nosne sluznice, hematurija, krvavitve iz spodnjih prebavil pri sicer zdravem otroku ter obilne menstrualne krvavitve pri sicer zdravi mladostnici. Redke so krvavitve v mrežnico, hematemeza in melena. Včasih se bolezen razvije postopno v nekaj tednih ali mesecih.

Pri skoraj polovici primerov se znaki pojavijo v 1–3 tednih po preboleli virusni okužbi z običajnimi virusi prehlada (2). Redko se nastane med prebolevanjem okužbe z virusom *Varicella zoster*, virusom Epstein-Barr ali citomegalovirusom. Sprožilni dejavnik je lahko tudi cepljenje z oslavljenimi živimi cepivi (ošpice-mumps-rdečke) (4, 5) ali zdravljenje z nekaterimi zdravili (npr. antikonvulzivi, kot sta karbamazepin ali fenobarbiton). Izjemoma ugotovljamo tudi znake revmatskih bolezni, sistemskih vezivnotkivnih bolezni in motenj v delovanju ščitnice ali znake hemolitične anemije.

Le 3 % otrok z ITP imajo klinično pomembne simptome, najpogosteje hudo epistakso ali krvavitev iz prebavil (6, 7), največkrat pri številu trombocitov $< 10 \times 10^9/l$. Znotrajmožganska krvavitev je redek, a življenje ogrožajoč dogodek, ki lahko nastane po poškodbi ali spontano oz. po manjši poškodbi. Na-

njo pomislimo po vsaki poškodbi glave ali ob pojavu glavobola brez jasnega vzroka. Najbolj ogroženi so otroci s številom trombocitov $< 10 \times 10^9/l$, pojavi pa se lahko tudi med zdravljenjem in je redko smrtna (8–10). Ocenjena pojavnost znotrajmožganske krvavitve pri ITP je 0,1–0,5 % (9, 10). Umrljivost zaradi znotrajmožganske krvavitve se po uvedbi IVIg v letu 1980 ni spremenila. Dejavniki tveganja znotrajmožganske krvavitve pri otrocih z ITP so poškodba glave in hkratno zdravljenje zdravili z acetilsalicilno kislino oz. drugimi zdravili, ki vplivajo na delovanje trombocitov, ter hkratna motnja strjevanja krvi ali vaskulitis (2, 11, 12).

DIAGNOSTICIRANJE IN DIFERENCIALNO DIAGNOSTICIRANJE

Diagnoza temelji na značilni anamnezi in izsledkih kliničnega pregleda (Tabela 1) (2) ter pregledu krvne slike in razmaza periferne krvi, s katerimi izključimo drug vzrok trombocitopenije. Odgovor

na zdravljenje govori v prid diagnozi primarne ITP, vendar sekundarne ITP ne moremo izključiti.

Aspiracijsko punktiranje kostnega mozga ob postavitvi diagnoze je potrebno ob dodatnih odstopanjih v krvni sliki in/ali razmazu krvi, prisotnosti sistemskih bolezenskih znakov (npr. bolečinah v kosteh), povečani vranici, povečanih jeter pri otrocih, starejših od treh let, ter pred uvedbo zdravljenja z glukokortikoidi, saj lahko začasno zakrijejo morebitno akutno levkemijo. Aspiracijsko punktiranje kostnega mozga je priporočljivo tudi ob nezadovoljivem odgovoru na zdravljenje z zdravili prve izbire in če ITP brez izboljšanja traja več kot 3–6 mesecev (2, 13).

Izključiti moramo predvsem infiltrativne procese v kostnem mozgu (levkemija, limfom, mielofibroza, nevroblastom, osteopetroza, zasevki solidnih tumorjev, boleznj kopičenja), lahko pa je trombocitopenija posledica zavore kostnega mozga po preboleli virusni okužbi (virus Epstein-Barr, vi-

Tabela 1. Anamneza in klinični pregled bolnika z ITP.

Table 1. History and clinical examination of a patient with ITP.

Anamneza	Klinični pregled
simptomi krvavitve: tip in jakost krvavitve, trajanje krvavitve po predhodnih invazivnih posegih in/ali poškodbah	znaki krvavitve: tip in jakost krvavitve
sistemski simptomi, predhodna viroza, izpostavitve okužbi z virusom Varicella zoster, simptomi avtoimunske boleznj ali ponavljajočih se okužb	ocena velikosti jeter, vranice, bezgavk*
predhodno cepljenje z živimi cepivi	znaki okužbe
zdravila: heparin, kinin/kinidin, sulfonamidi (povzročajo trombocitopenijo), aspirin	dismorfizmi, značilni za prirojene motnje (okostje, sluh ipd.)
dejavniki tveganja za okužbo s HIV (vključno s HIV-statusom matere)	specifični prirojene sindromi (Fanconijev sindrom, Wiskott-Aldrichov sindrom, Alportov sindrom, Bernard-Soulierjev sindrom, sindrom sivih trombocitov, May-Hegglinova anomalija, trombocitopenija z odsotnim radiusom, dedne trombocitopenije)
družinska anamneza trombocitopenije ali hematološke boleznj	
druge boleznj in bolezenska stanja s povečanim tveganjem krvavitve	
življenjski slog	

Opomba: *Pri 12 % otrok lahko tipamo rob vranice.

rus hepatitis B, virus hepatitis C, virus človeške imunske pomanjkljivosti), posledica jemanja zdravil, obsevanja, transfuzije, pomembnega pomanjkanja vitamina B₁₂ ali folatov, mikroangiopatske hemolitične anemije, hemolitično-uremičnega sindroma, trombotične trombocitopenične purpore, Kasabach-Merrittovega sindroma, diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), maligne hipertenzije, srčnih bolezni ter redkeje specifičnih sindromov (Fanconijev sindrom, trombocitopenija z odsotnima radiusoma, Wiskott-Aldrichov sindrom, sindrom sivih trombocitov, Alportov sindrom, sindrom dedne trombocitopenije, Bernard-Soulierjev sindrom) in presnovnih bolezni (metilmanonska acidemija). Le redko je trombocitopenija lažna oz. posledica napačne ocene avtomatskega števca zaradi tvorbe skupkov trombocitov, kar razkrijemo s ponovnim razmazom krvi. Če pri otroku ugotovljamo več avtoimunskih citopenij hkrati, moramo izključiti sistemski eritematozni lupus, kombinirano variabilno imunsko pomanjkljivost (CVID) ali avtoimunski limfoproliferativni sindrom (ALPS).

Posebej pozorno moramo obravnavati otroka s hemoragično obliko noric in trombocitopenijo, saj je v ozadju bolezni lahko življenje ogrožajoč zaplet zaradi pridobljenega hujšega pomanjkanja proteina C in mikrovaskularne tromboze v poteku diseminirane intravaskularne koagulacije.

NAPOVED IZIDA BOLEZNI

Obolevnost in umrljivost zaradi krvavitve sta pri ITP nizki (manj kot 5-odstotni). Kar 80 % otrok z novoodkriti ITP spontano ozdravi v dveh mesecih (2, 14), nadaljnjih 15 % otrok pa v največ enem letu po postavitvi diagnoze. Opisujejo primere spontane remisije 10 let in celo 20 let po postavitvi diagnoze (15, 16).

Vztrajajoča in kronična ITP potekata pri otrocih večinoma brez večjih krvavitvev. Vrednosti trombocitov so pri kronični ITP ob odkritju večinoma

višje kot pri novoodkriti ITP in se gibljejo med $40 \times 10^9/l$ in $80 \times 10^9/l$. Pri dobri polovici otrok s kronično ITP se število trombocitov stabilizira, zato sta zdravljenje z zdravili, ki je manj uspešno od zdravljenja novoodkrite ITP, ali splenektomija potrebni le izjemoma. Pri bolnikih z vztrajajočo ITP opravimo aspiracijsko punktiranje kostnega mozga ter preiskave za izključitev morebitne avtoimunske bolezni (ANA, antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant), CVID, okužbe s HIV, HCV in okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* ter ponovno preverimo anamnezo glede uživanja zdravil.

ZDRAVLJENJE

Jasnih priporočil za zdravljenje ITP ni. Pri odločanju o zdravljenju je bistvena klinična slika in ne število trombocitov v periferni krvi. Ker večina otrok z novoodkriti ITP nima pomembnih znakov krvavitvev, zdravljenje z zdravili največkrat ni potrebno. Večinoma se pri akutni ITP odločimo za opazovanje, če bolnik malo krvavi in ima število trombocitov $> 10 \times 10^9/l$ ter nima pridruženih bolezni. Nasprotno se za čim prejšnje zdravljenje odločimo pri bolniku z epistakso ter s številnimi petehijami in ekhimozami, čeprav je število trombocitov $> 20 \times 10^9/l$.

Ker se vrednost trombocitov pri več kot 80 % bolnikov navadno normalizira v dveh do štirih mesecih oz. najkasneje v enem letu, zdravljenje priporočamo le za bolnike, ki jih ogroža huda krvavitvev (17). Klinična ocena ogroženosti, ki nas usmerja pri odločitvi o potrebi po zdravljenju, temelji na oceni jakosti krvavitve, predvsem prisotnosti mokre purpore. V pomoč je lahko tudi ocenjevalna lestvica, ki temelji na kliničnem pregledu in anamnezi. Z njo ocenimo jakost krvavitve na devetih anatomskih mestih, čeprav priporočil o ukrepanju glede na število doseženih točk ni (18, 19).

Ogroženi so bolniki s pogostimi obilnimi epistaksami, obilnimi menstrualnimi krvavitvami ter krvavitvami iz sečil, prebavil in ustne votline. Poleg

klinične ocene ogroženosti in števila trombocitov moramo pri odločitvi za zdravljenje upoštevati še življenjski slog, bolnikovo starost in psihosocialni vidik (zanesljivost staršev oz. skrbnikov). Za sprejem v bolnišnico se odločimo pri otrocih s pomembno krvavitvijo ali izjemoma pri neugodnih psihosocialnih razmerah, kot so oddaljenost najbližje bolnišnice, nemiren otrok in ogrožajoče socialno okolje.

Zdravljenje novoodkrite ITP ne vpliva na potek bolezni; predvsem preprečuje hude in življenje ogrožajoče krvavitve. Nedvomnih dokazov, da zdravljenje ITP zmanjša pojavnost znotrajmožganske krvavitve, kljub temu ni (20).

Novoodkrito ITP lahko zdravimo z glukokortikoidi, intravenskimi imunoglobulini, redkeje z imunoglobulini anti-Rh-D ter izjemoma s splenektomijo. Noben izmed naštetih načinov zdravljenja ni povsem varen.

Glukokortikoide dajemo v obliki prednizona v odmerku 2 mg/kg TT/dan dva tedna (največ 80 mg/dan) in nato odmerek postopno zmanjšujemo do ukinitve zdravila 21. dne po začetku zdravljenja. Prednosti zdravljenja z glukokortikoidi so možnost ambulantne obravnave, peroralno dajanje in nizka cena, slabosti pa povečan tek, kušingoidni izgled, motnje razpoloženja, hipertenzija in drugi znani neželeni učinki dolgotrajnega zdravljenja z glukokortikoidi (2, 21–23) ter potreba po aspiracijskem punktiranju kostnega mozga pred uvedbo zdravljenja za izključitev levkemije (13), čeprav po podatkih retrospektivne raziskave skupine Pediatric Oncology Group nobeden izmed približno 2,000 otrok, ki so bili obravnavani zaradi izolirane trombocitopenije, v nadaljnjem poteku bolezni ni razvil akutne levkemije.

Prednost IVIg, ki jih dajemo v odmerku 1 g/kg TT v šestih urah prvi dan in po potrebi še tretji dan oz. alternativno z manjšimi odmerki, ki povzročajo manj neželenih učinkov (0,5 g/kg TT 3–5 dni), je hiter

porast števila trombocitov – pri 94–97 % otrok na več kot $20 \times 10^9/l$ v 72 urah po dajanju IVIg (2, 24). Ob potrebi po aspiracijskem punktiranju kostnega mozga zdravljenje z IVIg v nasprotju z glukokortikoidi ne vpliva na začasno remisijo morebitne levkemije. Slabosti so predvsem cena pripravka, potreba po bolnišnični obravnavi, intravenska infuzija ter neželeni učinki, npr. alergijske reakcije, aseptični meningitis, glavobol, vročina, slabost, bruhanje in redkeje huda hemolitična anemija z možno ledvično odpovedjo (2).

O zdravljenju kronične in ponavljajoče se ITP se odločamo individualno. Predvsem pretehtamo izraženost simptomov ter vpliv bolezni na kakovost življenja (25, 26). Pri 60 % otrok lahko po splenektomiji dosežemo remisijo. Ker pa jo lahko spremljajo zapleti, npr. perioperativni zapleti in nagnjenost k hudim okužbam z bakterijami z ovojnico, predvsem pri otrocih, mlajših od 5 let (27), je indicirana le izjemoma (2). Druge možnosti zdravljenja kronične ITP so IVIg, glukokortikoidi, imunoglobulini anti-Rh-D, rituksimab, imunosupresivna zdravila (azatioprin, ciklofosfamid, ciklosporin), vinkristin, danazol (28, 29) ter protimikrobno zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*, ki je možen vzročni dejavnik kronične ITP, čeprav uporabnosti tovrstnega zdravljenja pri otrocih niso dokazali (30).

V Sloveniji je za zdravljenje kronične ITP pri otrocih odobren rastni dejavnik za trombocite v obliki peroralnih tablet eltrombopag (Revolade®), v kratkem pa pričakujemo tudi odobritev rastnega dejavnika za trombocite v obliki podkožnih injekcij romiplostim (Nplate®) (31–33). Eltrombopag in romiplostim sta terapevtski učinkovini, ki se vežeta na receptor za trombopoetin (TPO-R) in ga aktivirata ter spodbudita nastajanje trombocitov; eltrombopag je nepeptidni agonist TPO-R, romiplostim pa peptidni agonist TPO-R. Po vezavi na TPO-R aktivirata pot JAK/STAT, kar vodi v rast celic, aktiviranje MAPK kinazne poti pa potencira dozorevanje trombocitov. Vezava na TPO-R povzroči mitozo, endomitozo, dozorevanje in antiapoptotični učinek

prekurzorjev megakariocitov in megakariocitov. Pri odraslih se je po izsledkih raziskave EXTEND v dobrih 8 letih opazovanj eltrombopag izkazal kot varno zdravilo (34).

Odobritve za eltrombopag za zdravljenje kronične ITP pri otrocih, starih več kot 1 leto, temeljijo na podatkih raziskav PETIT and PETIT2 (35, 36). Otroci, ki so prejeli eltrombopag, so utrpeli manj krvavitev in so redkeje potrebovali zdravljenje za zaustavljanje krvavitev. Stalen odgovor na zdravljenje so dosegli pri 40 % otrok, ki so prejeli eltrombopag, učinek pa je bil enak v vseh starostnih skupinah. Med zdravljenjem otroci niso utrpeli trombemboličnih dogodkov ali rakavih bolezni. Pri dveh bolnikih, ki so prejeli eltrombopag, se je pojavila katarakta. Oba sta pred eltrombopagom prejela kortikosteroide, en pa je imel katarakto že pred začetkom zdravljenja. Vplivi na delovanje jeter so bili blagi, popravljivi in niso povzročali nikakršnih simptomov.

Na osnovi izsledkov raziskav so eltrombopag odobrili za uporabo pri otrocih, starejših od enega leta, s kronično ITP in z nezadovoljivim odgovorom na zdravljenje s kortikosteroidi, imunoglobulini ali splenektomijo. Otrokom v starosti 1–5 let ga predpisujemo v odmerku 25 mg/24 ur *per os*, starejšim otrokom pa v odmerku 50 mg/24 ur *per os*, da dosežemo in vzdržujemo število trombocitov $\geq 50,000/\mu\text{l}$. Če po štirih tednih zdravljenja z največjim možnim odmerkom eltrombopaga enkrat dnevno (tj. 75 mg) ne dosežemo klinično učinkovitega porasta števila trombocitov, zdravilo ukinemo. Pred uvedbo zdravila ter med uvajanjem in prejemanjem zdravila moramo poleg hemograma spremljati tudi vrednosti jetrnih encimov in bilirubina.

Življenje ogrožajočo krvavitev zdravimo s transfuzijo trombocitov v odmerku, ki je 2- do 3-krat večji od običajnega in pomaga predvsem pri vzpostavljanju hemostaze, hkrati pa dajemo tudi intravenske

glukokortikoide v visokem odmerku ter IVIg ali redkeje IV anti-D, saj transfundirane trombocite imunski sistem uniči podobno kot nativne trombocite (37). V izjemnih primerih je potrebna nujna splenektomija in le izjemoma plazmafereza. Pri vztrajajoči epistaksi, menstrualni krvavitvi ali krvavitvi iz prebavil lahko dodamo tudi peroralni ali intravenski antifibrinolitik, največkrat traneksamično kislino (Azeptyl®, Ugurol®), ki je pri krvavitvi iz sečil kontraindicirana.

Po postavitvi diagnoze bolnika oz. njegove starše opozorimo na nevarnost notranjih krvavitev, zato odsvetujemo dejavnosti z veliko verjetnostjo padcev ter poškodb glave, prsnega koša ali trebuha (npr. kontaktne športe). Če pride do poškodbe, je potreben takojšnji posvet. Pri majhnem otroku naj starši oblazinijo tudi posteljo. Izogibati se morajo jemanju zdravil, ki vplivajo na delovanje trombocitov (acetilsalicilna kislina in njeni derivati, nesterooidni antirevmatiki, zdravila proti prehladu z antihistaminiki). Pri številu trombocitov $< 50 \times 10^9/\text{l}$ je prepovedano vbrizganje zdravil in cepiv v mišico. Nenujne invazivne posege, vključno s puljenjem zob, v tem času odsvetujemo.

ZAKLJUČEK

V strokovni literaturi obstajajo razhajanja glede indikacij za zdravljenje akutne in kronične imunske trombocitopenije. O potrebi po zdravljenju se zato odločamo na osnovi klinične slike in ne števila trombocitov. Za zdravljenje se večinoma odločimo pri pojavu sluzničnih krvavitev (mokra purpura), poškodb in ob potrebi po operativnem ali drugem invazivnem posegu. Na odločitev o zdravljenju pri otrocih vplivata tudi socialni vidik in življenjski slog. Čeprav je cepljenje OMR v redkih primerih povezano z nastankom ITP, naj nepopolno cepljeni ali necepljeni otroci prejmejo cepivo po nacionalnem cepilnem programu (24).

LITERATURA

1. Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999; 105 (4): 871–5.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115 (2): 168–86.
3. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *ASH Education Book* 2012; 306–12.
4. Perricone C, Ceccarelli F, Neshor G, Borella E, Odeh Q, Conti F et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol Res* 2014; 60 (2-3): 226–35.
5. O’Leary ST, Glanz JM, McClure DL, Akhtar A, Daley MF, Nakasato C et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics* 2012; 129 (2): 248–55.
6. Bolton-Maggs PH, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997; 350 (9078): 620–3.
7. Neunert CE, Bright BC, Buchanan GR. Severe chronic refractory immune thrombocytopenic purpura during childhood: a survey of physician management. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (4): 513–6.
8. George JN. Diagnosis, clinical course, and management of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 1996; 3 (5): 335–40.
9. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology. Arch Dis Child* 1994; 71 (3): 251–3.
10. Lilleyman JS. Intracranial hemorrhage in chronic childhood ITP. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14 (5): 3–4.
11. Cines D, McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2005; 56: 425–42.
12. Miller BA. Autoimmune pancytopenia of childhood associated with multisystem disease manifestations. *J Pediatr* 1983; 103 (6): 877–81.
13. De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, Jankovic M, Arrighini A, Giordano P et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica* 2000; 85 (4): 420–4.
14. 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: 2386–93.
15. Tamy H, Kaplinsky C, Levy I, Cohen IJ, Yaniv I, Stark B et al. Chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up. *Acta Paediatr* 1994; 83 (9): 931–4.
16. Reid MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment, and outcome. *Arch Dis Child* 1995; 72 (2): 125–8.
17. Tarantino MD, Buchanan GR. The pros and cons of drug therapy for immune thrombocytopenic purpura in children. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18 (6): 1301–14.
18. Buchanan. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002; 141 (5): 683–8.
19. Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol* 2007; 138 (2): 245–8.
20. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic

- purpura. *J Pediatr* 2002; 141(5): 683–8.
21. Bilgir O, Bilgir F, Kebapçılar L, Bozkaya G, Çalan M, Kirbiyik H et al. Comparison of conventional dose steroid treatment and high dose steroid treatment as run-in regime for splenectomy in immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfus Apher Sci* 2011; 44(3): 239–42.
 22. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(4): 504–22.
 23. Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6 (4): 355–61.
 24. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 21; 117(16): 4190–207.
 25. Heitink-Pollé KM, Haverman L, Annink KV, Schep SJ, de Haas M, Bruin MC. Health-related quality of life in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2014; 99(9): 1525–31.
 26. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, Cella D, Snyder C, Turner R et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 13.
 27. Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol* 2014; 165(6): 756–67.
 28. Arnold DM, Kelton JG. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007; 44 (Suppl 5): S12–23.
 29. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, Bussel JB, Mahoney DH, Abshire TC, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006; 107 (7): 2639–42.
 30. Kühne T, Michaels LA. Helicobacter pylori in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: are the obstacles in the way typical in pediatric hematology? *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30 (1): 2–3.
 31. Newland A. Thrombopoietin mimetic agents in the management of immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007; 44 (Suppl 5): S35–45.
 32. Andemariam B, Bussel J. New therapies for immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14 (5): 427–31.
 33. Garzon AM, Mitchell WB. Use of thrombopoietin receptor agonists in childhood immune thrombocytopenia. *Front Pediatr* 2015; 3: 70.
 34. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M et al on behalf of the EXTEND Study Group. *Blood* 2013, 121: 537–45.
 - 35.
 36. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, Grainger JD, Sevilla J, Blanchette VS et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2: e315–25.
 37. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386 (10004): 1649–58.
 38. Carr JM, Kruskall MS, Kaye JA, Robinson SH. Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia. *Am J Med* 1986; 80 (6): 1051–4.

Kontaktna oseba / Contact person:

Asist. dr. Barbara Faganel Kotnik, dr. med.

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20

SI-1000 Ljubljana

Slovenija

E-pošta:: barbara.faganel@kclj.si

Prispelo/Received: 13. 6. 2018

Sprejeto/Accepted: 13. 8. 2018