

Imunitní trombocytopenie, diagnostika, klasifikace, diferenciální diagnostika

L. Červínek

Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Souhrn: Imunitní trombocytopenii řadíme mezi autoimunitní onemocnění. V poslední době byla publikována nová doporučení stran standardizace terminologie, diagnostických vyšetření a léčebných možností u pacientů s ITP. Podrobná anamnéza, fyzikální vyšetření a krevní obraz hodnocený mikroskopicky zůstávají i dnes základními pilíři diagnostiky ITP. V rámci vyloučení sekundární imunní trombocytopenie je vhodné pro vybrané skupiny pacientů rozšířit diagnostické vyšetření i o stanovení sérologického průkazu infekcí nebo autoimunitních a lymfoproliferativních nemocí.

Klíčová slova: imunitní trombocytopenie – klasifikace onemocnění – diagnostika – diferenciální diagnostika – sekundární trombocytopenie

Immune thrombocytopaenia, diagnosis, classification, differential diagnosis

Summary: Immune thrombocytopaenia (ITP) is classified among autoimmune disease. Recently, new recommendations regarding standardization of terminology, diagnostic investigations and treatment modalities have been issued. Detailed history, physical assessment and manual blood count are the main pillars of ITP diagnosis. To exclude secondary immune thrombocytopaenia, the diagnostics should, in selected groups of patients, include serologic determination of infections or of autoimmune or lymphoproliferative diseases.

Key words: immune thrombocytopaenia – classification of diseases – diagnosis – differential diagnosis – secondary thrombocytopaenia

Úvod

Imunitní trombocytopenická purpura (immune thrombocytopenic purpura – ITP), nově též imunitní trombocytopenie (immune thrombocytopenia) je řazena mezi autoimunitní onemocnění. Choroba je definována dočasným či trvalým snížením počtu krevních destiček a následným zvýšeným rizikem krvácení. Trombocytopenie je způsobena destrukcí destiček v orgánech monocyto-makrofágového systému, nejvíce ve slezině. Dalším patogenetickým mechanismem, který se u ITP uplatňuje, je poškození megakaryocytů [1].

Klasifikace ITP

V roce 2009 byla publikována nová doporučení stran standardizace terminologie a léčebných odpovědí u pacientů s ITP [2,3]. Na základě těchto doporučení lze ITP klasifikovat na primární a sekundární.

Primární ITP: Autoimunitní onemocnění, jež je charakterizované izo-

lovanou trombocytopenií (trombocyty pod $100 \times 10^9/l$) při nepřítomnosti jiných příčin či onemocnění, jež mohou trombocytopenii způsobovat.

Sekundární ITP: Imunitně zprostředkované trombocytopenie, u nichž nacházíme jiné s ITP asociované onemocnění – např. systémový lupus erytematodes (SLE) (sekundární ITP asociované se SLE), HIV infekci (sekundární ITP asociované s HIV) a jiné.

Další dělení vychází z délky trvání nemoci:

Nově diagnostikované ITP: Trvání do 3 měsíců od stanovení diagnózy.

Perzistentní ITP: Trvání od 3 do 12 měsíců od stanovení diagnózy. Zahnuje pacienty, kteří nedosáhli spontánní remise či nedosáhli kompletní remise při léčbě.

Chronické ITP: Trvá déle než 12 měsíců.

Jako těžké (severe) ITP se označuje onemocnění s výskytem krvácivých projevů, jež vyžadují podání terapie či nové krvácivé projevy, jež vyžadují při-

dání nové léčby či zvýšení dávky stávající terapie.

Chronická refrakterní ITP: Je definována jako ztráta léčebné odpovědi nebo nulová odpověď na první a druhou linii léčby (včetně splenektomie) nebo nutnost trvalé terapie pro krvácivé projevy či pro vysoké riziko krvácení dle zhodnocení rizika ošetřujícím lékařem.

Diagnostika ITP

Diagnóza ITP je stanovena po vyloučení jiných příčin trombocytopenie, tedy per exclusionem. V současnosti nemáme k dispozici robustní klinický či laboratorní parametr, který by zcela jednoznačně určoval diagnózu ITP. V rámci diagnostiky pacienta s podezřením na ITP je nutné diferenciálně diagnosticky vyloučit onemocnění uvedená v tab. 1.

V rámci stanovení diagnózy je nutné provést nátěr periferní krve s mikroskopickou konfirmací trombocytopenie (vyloučení pseudotrombocytopenie, která

Tab. 1. Diferenciální diagnostika imunitní trombocytopenické purpury (ITP).

Skupina trombocytopenií	Zástupci
imunitní trombocytopenie, ne ITP	heparinem indukovaná trombocytopenie neonatální alloimunitní trombocytopenie potransfuzní purpura
neimunitní trombocytopenie	chronický alkoholismus hereditární neimunitní trombocytopenie trombotická trombocytopenická purpura trombocytopenie při sepsi diseminovaná intravaskulární koagulace kasabachův-Merrittův syndrom hypersplenismus extrakorporální oběh
primární postižení kostní dřeně	aplastická anémie myelodysplastický syndrom akutní leukemie amegakaryotická trombocytopenie
koagulační porucha s trombocytopenií	von Willebrandova nemoc typ II B destičkový typ von Willebrandovy nemoci
sekundární imunitně podmněná trombocytopenie	poléková: chinin, vankomycin kolagenózy: systémový lupus erytematodes antifosfolipidový syndrom primární a sekundární autoimunitní lymfoproliferativní syndrom běžná variabilní imunodeficiencie (CVID) chronická lymfatická leukemie Hodgkinův lymfom, non Hodgkinův lymfom virové infekce: hepatitida B, hepatitida C, HIV I, II, CMV infekce <i>Helicobacter pylori</i>

bývá způsobena trombocytárními agregáty při použití antikoagulantu EDTA). V periferním krevním nátěru musíme vyloučit patologii, jež by svědčila pro jiná onemocnění asociovaná s trombocytopenií, jako je nález dysplastických změn, blastů či schistocytů.

K diagnóze ITP by měla postačovat anamnéza pacienta, klinické vyšetření a nátěr periferní krve s mikroskopickým vyšetřením [4,5]. V rámci screeningu je nyní doporučováno vyšetření k průkazu infekce *Helicobacter pylori*. V mnoha studiích byla zjištěna asociace infekce *Helicobacter pylori* s autoimunitními chorobami, dominantně s ITP. Vzhledem k vysoké prevalenci pozitivní *Helicobacter pylori* v populaci, jako sekundární ITP asociované s *Helicobacter pylori* klasifikujeme takové onemocnění, u něhož po eradikaci *Helicobacter*

pylori dojde k normalizaci trombocytopenie. V rámci diagnostiky je doporučeno provádět: dechový test, stolice, histologie biopsie žaludeční sliznice.

V rámci screeningu je dále doporučeno vyšetření krevní skupiny a Rh faktoru, vyšetření přímého antiglobulinového testu a sérologie HIV, HCV. U dětských pacientů je při podezření na imunodeficit indikováno vyšetření hladiny imunoglobulinů.

Vyšetření kostní dřeně je doporučeno provádět v případech, kdy provedená screeningová vyšetření prokazují i jinou patologii než pouze trombocytopenii. Vyšetření kostní dřeně je dále doporučováno u pacientů starších 60 let, u pacientů, kteří již mají diagnózu ITP stanovenou a jsou indikováni ke splenektomii, a u pacientů, kteří jsou rezistentní k primární léčbě.

Skupina vyšetření, jež nejsou paušálně doporučena v rámci screeningu: vyšetření antitrombocytárních protilátek nejsou v rámci diagnostiky ITP rutinně doporučována pro svou nedostatečnou specifitu a senzitivitu. Hodí se ale k rozlišení mezi imunitní a neimunitní trombocytopenií. Vyšetření antitrombocytárních protilátek je doporučeno u pacientů se selháním kostní dřeně v kombinaci s imunitní trombocytopenií, jako jsou pacienti s chronickou lymfocytární leukemií (CLL) či pacienti po transplantaci kostní dřeně. Vyšetření protilátek může pomoci k diagnostice u pacientů s polékovou protilátkami mediovanou trombocytopenií.

V rámci diferenciální diagnostiky trombocytopenií je možné doporučit vyšetření přežívání trombocytů radioizotopovou metodou.

Měření hladiny trombopoetinu nebývá rutinně prováděno, neboť jeho přínos je pouze informativní – slouží jen v rámci diferenciální diagnostiky poruchy produkce destiček.

Stanovení destičkové RNA metodou průtokové cytometrie s barvením destiček thiazolovou oranží může být nápomocno k určení stáří destiček. Zvýšení počtu retikulovaných destiček u dětí je asociováno se zvýšenou produkcí destiček. V rámci podezření na sekundární imunitní trombocytopenii je vhodné doplnit koagulační vyšetření a screeningový autoimunitní panel (antinukleární-ANA, anti-ENA, revmatoidní faktor, antifosfolipidové protilátky) a u rizikové populace i základní vyšetření k vyloučení okultní malignity [6].

Přehled vyšetření při stanovení diagnózy

Obligátní vyšetření

Podrobná anamnéza, podrobné fyzikální vyšetření, krevní obraz hodnocený mikroskopicky se stanovením počtu retikulocytů.

Doplňková vyšetření

Doplňková vyšetření (indikace dle věku, klinického nálezu, anamnézy):

- vyšetření kostní dřeně je indikováno:
 - pokud provedená vyšetření prokazují i jinou patologii než pouze trombocytopenii,
 - u pacientů starších 60 let,
 - u pacientů indikovaných ke splenektomii,
 - u pacientů, jež jsou rezistentní k primární léčbě.
- vyšetření antitrombocytárních protilátek je indikováno:
 - rozlišení mezi imunitní a neimunitní trombocytopenií,
 - u pacientů s polékovou protilátkově mediovanou trombocytopenií.
- vyšetření přežívání trombocytů radioizotopovou metodou je indikováno:
 - v rámci diferenciální diagnostiky trombocytopenií,
 - vyšetření je vhodné u pacientů před splenektomií.
- screening autoprotiátek (antinukleární-ANA, anti-ENA, revmatoidní faktor, antifosfolipidové protilátky)
- cytogenetické vyšetření ze dřeně: k vyloučení myelodysplastického syndromu (MDS) (pokud se provádí sternální punkce, mělo by se provést cytogenetické vyšetření)
- imunofenotypizace periferní krve – možno provést v rámci screeningu
- sérologie infekcí (hepatitidy, cytomegalovirus, E-B virus, HIV I a II) je indikována v rámci screeningu
- vyšetření k stanovení infekce *Helicobacter pylori* – některé z těchto možností: dechový test, vyšetření stolice, biopsie žaludeční sliznice
- koagulační screening: vyšetření aktivovaného parciálního tromboplastinového času a protrombinový čas
- základní biochemické vyšetření včetně bilirubinu volného a konjugovaného, volného hemoglobinu, haptoglobinu, přímého a nepřímého antiglobulinového testu a krevní skupiny
- vyšetření fokusů infekce a screening maligních nemocí: ultrazvukové vyšetření břicha a ledvin, stomatologické vyšetření, vyšetření ORL, gynekologické a urologické. Ultrazvuk srdce a RTG srdce a plic

Literatura

1. Provan D et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–186.

2. Rodeghiero F, Stasi R. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386–2393.

3. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008; 93: 98–103.

4. George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods of American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3–40.

5. British Committee for Standard in Haematology General Haematology Task Force Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574–596.

6. Liebman H. Other Immune Thrombocytopenias. *Semin Hematol* 2007; 44 (Suppl 5): S24–S34.

MUDr. Libor Červinek

www.fnbrno.cz

e-mail: cervinek1@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 16. 4. 2010