

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Přírodovědecká fakulta

**Historie a současnost léčby
idiopatické trombocytopenické purpury**

Bakalářská práce

Vypracovala: Veronika Šimková

Školitel: MUDr. Pavel Hausdorf

(Nemocnice Český Krumlov, a.s.)

České Budějovice 2016

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma *Historie a současnost léčby idiopatické trombocytopenické purpury* vypracovala samostatně, pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamů citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění, souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou, ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce.

Souhlasím dále s tím, aby taktéž touto elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledky obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 15. 4. 2016

.....

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucímu bakalářské práce MUDr. Pavlu Hausdorfovi za odborné posouzení práce a za cenné rady a náměty pro dokončení této práce.

Šimková V., 2016: Historie a současnost léčby idiopatické trombocytopenické purpury
Past and present of Idiopathic thrombocytopenic purpura treatment. Bc. Thesis, In
Czech] – 58 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice,
Czech Republic.

ANOTACE

Bakalářská práce Historie a současnost léčby idiopatické trombocytopenické purpury se zabývá tímto onemocněním, zejména nastiňuje pohled na moderní léčbu. Poukazuje na vznik onemocnění, jeho rozdělení, příčinu vzniku, výskyt v populaci, diagnostiku a patogenezi. Součástí práce je i dotazník vztahující se k léčbě v Jihomoravském kraji a kazuistiky pacientů.

ANNOTATION

The bachelor paper on The Past and Present of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Therapy explores this disorder with particular emphasis on modern methods of treatment. It describes its origin and classification; its causes and incidence in the population; its diagnostics and pathogenesis. The text also includes a questionnaire related to its treatment in the South Moravian Region as well as case studies of individual patients.

OBSAH

ÚVOD	1
1 Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)	2
1.1 Rozdělení ITP.....	4
1.2 Historie vzniku ITP.....	6
1.3 Příznaky ITP.....	7
1.3.1 Petechie.....	7
1.4 Formy ITP.....	9
2 Diagnostika nemoci	11
3 Patogeneze	14
4 Krevní destičky	17
4.1 Nedostatek a normální počet krevních destiček.....	19
4.2 Příčiny nedostatku krevních destiček.....	20
4.3 Laboratorní vyšetření krevních destiček.....	22
5 Rozložení ITP v populaci	25
5.1 ITP u těhotných.....	26
5.2 ITP u dětí.....	28
5.3 ITP u dospělých.....	31
6 Historie autoimunitních chorob	34
7 Moderní léčba a léčebné možnosti ITP	37
7.1 Kortikoidy.....	39
7.2 Rituximab.....	40
7.3 Intravenózní gamaglobulin.....	41
7.4 Cyklofosfamid.....	42
7.5 Cyklosporin A.....	43
7.6 Azathioprin.....	44
7.7 Splenektomie.....	44
7.8 TPO mimetika.....	45
7.9 Závěry k léčbě ITP.....	46
DISKUZE A ZÁVĚR	48
POUŽITÁ LITERATURA	50
INTERNETOVÉ ZDROJE	53
PŘÍLOHY	58

ÚVOD

Idiopatickou trombocytopenickou purpuru řadíme mezi autoimunitní onemocnění. Postihuje děti, dospělé i těhotné, bez ohledu na věk nebo rasu. Hlavním klinickým příznakem jsou tzv. petechie, což je drobné krvácení do kůže. V posledních letech bylo v léčbě dosaženo některých pokroků, byly vyvinuty další léčebné preparáty a mechanismy.

ITP můžeme definovat jako izolovanou trombocytopenii, která má počet krevních destiček pod $100 \times 10^9/l$ a následné zvýšené riziko krvácení. Hlavní příčina trombocytopenie je, že tělo posílá proti vlastním krevním destičkám protilátky a následně dochází k jejich destrukci, nejčastěji pak ve slezině.

Onemocnění můžeme rozdělit podle trvání na chronickou formu ITP a akutní formu ITP. Chronická forma zpravidla trvá více měsíců a postihuje hlavně dospělé. Akutní forma trvá 6-8 týdnů, postihuje hlavně děti a málokdy přechází do chronicity.

Téma bakalářské práce Historie a současnost léčby idiopatické trombocytopenické purpury jsem si vybrala proto, že jde o časté onemocnění, které postihuje nejen dospělé, ale také děti. Přehledem historie a současnosti léčby ITP bych ráda poukázala na vývoj léčby a posun v léčebných metodách.

Cílem mé bakalářské práce je obecně seznámit s idiopatickou trombocytopenickou purpurou a zachytit pokrok mezi historií a současností její léčby. Nedílnou součástí mé práce je připomenutí základních mezníků při vzniku tohoto onemocnění a také to, jakými směry se léčba ITP ubírala.

1 Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)

Je to již více jak 60 let od legendárního pokusu amerického lékaře Harringtona, který se snažil prokázat autoimunitní původ nedostatku krevních destiček, a tak si nechal transfundovat krev od své pacientky a během 24 hodin se u něho projevilo krvácení s hodnotou destiček 0. Tento pokus přežil a svou zkušenost dále publikoval. Stanovila se diagnostická jednotka ITP (imunitní trombocytopenická purpura) a diskuze o existenci jakýchsi protilátek byla tímto ukončena. Dnes již víme, že ITP je zapříčiněna protilátkami, které reagují proti různým strukturám krevních destiček. Tyto destičky poté zanikají a také kostní dřev je nedokáže tak rychle nahradit. (Kozák, 2012)

„Nedostatečný počet destiček, tedy počet destiček pod dolní hranicí normy, se nazývá trombocytopenie.“ (Ibidem, s. 12)

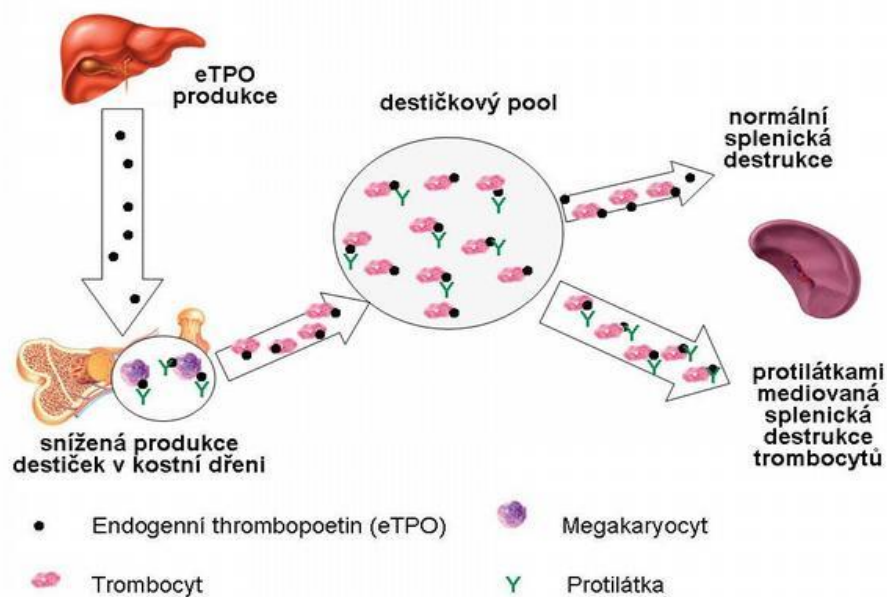
Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) je onemocnění, se kterým se ve své praxi klinický hematolog denně setkává. *„Termín „idiopatická“ označuje, že choroba vznikla samostatně a nezávisle na jiných chorobách, nebo že neznáme její příčinu.“* (Ferenčík, 2005, s. 125). Jedná se o autoimunitní onemocnění, které je charakterizováno sníženým počtem krevních destiček (Hluší, Procházková, Juraňová, 2008, s. 690). Podle Dulíčka (Remedia, 2009, s. 336) je přesněji způsobena protilátkami IgG, které jsou namířeny proti různým strukturám na povrchu trombocytů a díky tomu jsou předčasně destruovány orgány monocyto-makrofágového systému, nejčastěji právě ve slezině, což dohromady s nedostatečnou trombocytopenií vede k trombocytopenii a ke krvácivým projevům.

Jak již bylo uvedeno, trombocytopenie je medicínský pojem, který se používá pro označení snížení počtu krevních destiček v krvi. Trombocyty, tj. pojem pro krevní destičky, jsou bezjaderné krevní elementy, které tvoří jednu z mnoha důležitých částí pro krevní srážlivost. Při krvácení, které je způsobeno porušením cévní stěny, například při poranění, nebo i samovolně při jiných onemocněních, se aktivuje systém krevního srážení, který má za úkol, vytvořit v místě porušení cévy pevnou krevní sraženinu. Naše krevní destičky se tohoto účastní vytvořením tzv. primární krevní zátky. Tato primární krevní zátka vzniká přilnutím právě krevních destiček k povrchu cévy v místě poranění, dále se začínají shlukovat další krevní destičky k sobě, až se pomalu vytvoří málo krevní sraženiny. Primární zátka musí být také něčím zpevněna, a to sítí vláken

bílkoviny fibrinu, který vzniká po aktivaci další důležité složky krevního srážení jako produkt na sebe navazujících enzymatických reakcí. Do této sítě jsou také zachytávány další krevní buňky, jako například červené krvinky (erytrocyty).¹

Pokud bude někomu diagnostikována idiopatická trombocytopenická purpura (ITP), mohli bychom jednoduše říci: jedná se o autoimunitní onemocnění, kdy tělo začne produkovat protilátky, které budou namířené proti vlastním orgánům. V tomto případě bude jejich cíl jasný, a to krevní destičky (trombocyty). Imunitní systém bude považovat krevní destičky za cizí objekty a začne je destruovat. Místo pro jejich zničení bude právě slezina nebo v některých případech i játra. Zároveň začne docházet i k útlumu zárodečných buněk pro krevní destičky, tzv. megakaryocytů v kostní dřeni. Také byla prokázána nepřiměřeně snížená hladina trombopoetinu, což je růstový faktor pro tvorbu zárodečných buněk.²

„Imunitní trombocytopenie je získané, imunitně podmíněné onemocnění charakterizované izolovaným poklesem počtu krevních destiček. Hlavním klinickým projevem bývají krvácivé projevy kožně-slizničního typu, jejichž výskyt s hloubkou trombocytopenie narůstá. Často ale onemocnění probíhá zcela asymptomaticky.“³



Obr. 1 Patofyziologické mechanismy vzniku ITP

¹ Trombocytopenie. *Edukační stránky pro pacienty a lékaře* [online]. 2015 [2. 10. 2015]. Dostupné z: <http://trombocytopenie.cz/>

² *Ibidem* [14. 10. 2015].

³ HLUŠÍ, A., INDRÁK, K. Imunitní trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých [online]. 2010. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/>

Na obr. 1 můžeme vidět patofyziologické mechanismy vzniku ITP⁴ - eTPO je trombopoetin – růstový faktor pro tvorbu zárodečných buněk. Pokud je tato hladina nepřiměřeně snížena, dochází poté ke snížené produkci destiček v kostní dřeni.

1.1 Rozdělení ITP

ITP se v populaci vyskytuje 4,5 až 7,5/100 000 obyvatel jak v akutní, tak chronické formě. Akutní idiopatická trombocytopenická purpura postihuje děti, nejčastěji ve věku 2 až 6 let, obvykle vzniká náhle a při jejím výskytu není rozdíl v pohlaví. Málokdy nalezneme měsíc před vypuknutí anamnézy nemoci infekci, nejčastěji respirační. Zde onemocnění trvá zhruba dva až šest týdnů a v 80 až 85 procentech je dosaženo remise, ale není vzácností ani spontánní remise. Avšak 15 až 20 procent případů přechází u dětí do chronicity.⁵

Za akutní ITP se považuje arbitrárně onemocnění, které ustoupí do 6 měsíců a nepotřebuje již žádnou další terapii. U pediatrů je toto považováno za krátkou dobu, jejich snahou je prodloužit období až na 12 měsíců z toho důvodu, že až jedna čtvrtina dětských pacientů, kteří trpí ITP, dosáhnou optimální hladiny počtu trombocytů teprve za 6 - 12 měsíců. (Dulíček, 2009, s. 336)

Chronická forma⁶ idiopatické trombocytopenické purpury je zcela opačná a dominuje především u dospělých. Postižení pacienti jsou většinou středního věku a rozdíl je i v postižení mezi mužem a ženou ve prospěch žen v poměru 1:3. Onemocnění začíná pomalu a spontánní remise jsou velmi vzácné. Komplikace jsou velmi často hemoragického rázu a zhruba 30 až 35 procent nemocných je na léčbu rezistentní.

Dále můžeme idiopatickou trombocytopenickou purpuru klasifikovat na primární a sekundární.

U primární ITP se jedná o autoimunitní onemocnění, které je charakterizováno izolovanou trombocytopenií, tj. trombocyty pod $100 \times 10^9/l$ a při nepřítomnosti jiných

⁴ HLUŠÍ, A., INDRÁK, K. *Imunitní trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých* [online]. 2010. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/>

⁵ SULOVSKÁ, I., JANČÍKOVÁ, M. *Idiopatická trombocytopenická purpura u dospělých* [online]. 2001. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/>

⁶ SULOVSKÁ, I., JANČÍKOVÁ, M. *Idiopatická trombocytopenická purpura u dospělých* [online]. 2001. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/>

nemocí nebo příčin, které mohou trombocytopenii způsobovat. Sekundární ITP je imunitně zprostředkovaná trombocytopenie, u níž nacházíme jiné asociované onemocnění s ITP, například systémový lupus, HIV infekci aj. (Červinek, 2010, s. 75). Další dělení vychází z délky onemocnění, již zmiňované akutní a chronické.

Tab. I Základní rozdíly mezi formami ITP

Akutní forma ITP	Ustoupí do 6 měsíců, trvá tak 2-6 týdnů	Postihuje hlavně děti	Chlapci i dívky 1:1	Obvykle remise, vzácné nejsou výjimkou
Chronická forma ITP	Trvá déle jak 12 měsíců	Postihuje hlavně dospělé	Ženy muži 3:1	Spontánní remise jsou vzácné
Primární ITP	Nepřítomnost jiných nemocí Izolovaná trombocytopenie			
Sekundární ITP	Jiná onemocnění, HIV, Lupus Imunitně zprostředkovaná ITP			

Zdroj: vlastní šetření

Tabulka přehledně ukazuje hlavní rozdíly mezi akutní a chronickou formou ITP a také mezi primární a sekundární ITP. Akutní formou jsou postiženy hlavně děti, ale není výjimkou, že u dětských pacientů se tato forma změní v chronickou. Chronická forma je charakterizována hlavně tím, že postihuje nejčastěji dospělé, a to asi 2x více ženy jak muže. Rozdíl mezi primární a sekundární formou je především ten, že sekundární forma je podmíněna ještě jiným onemocněním, například HIV infekcí, nebo systémovým lupusem.

1.2 Historie vzniku ITP

Onemocnění s krvácivými projevy v oblasti kůže byla popisována již od starověku a byla nazývána purpurou. Toto označení vychází z barvy, kterou produkuje měkkýš *Purpura lapillus*. V 18. století Paul Gottlieb Werlhof, dvorní lékař anglického krále Jiřího II., podrobně popsal případ mladé ženy s akutní reverzibilní purpurou. „*Podle Werlhofa byla ITP nazývána Werlhofova nemoc (morbus maculocus Werlhofi). Werlhofovy spisy jsou uloženy například v londýnské knihovně*“ (Červinek, Doubek, Mayer, 2009, s. 23). V německém písemnictví v roce 1915 vyšla práce E. Franka, v níž je popsána úvaha o stenickém faktoru, který potlačuje produkci krevních destiček. „*V roce 1916 provedl Kaznelson, absolvent pražské německé lékařské fakulty, první splenektomii u pacienta s ITP, jejímž výsledkem byla normalizace počtu destiček.*“ (Ibidem)

V roce 1948 se odehrála jedna historická událost, kdy se jistý americký vědec Harrington domníval, že trombocytopenická purpura by mohla být autoimunitní choroba. Přišel na teorii, že krev obsahuje určitý krevní faktor, který ničí krevní destičky (trombocyty). To by mohlo vést k trombocytopenii a následnému krvácení. To ale ještě netušil, že tento zmíněný faktor je autoprotilátka neboli imunoglobulin, který je schopen se vázat na krevní destičky. Proto Harrington provedl pokus, za který by v dnešní době byl při nejmenším stíhán, a bylo by to považováno za kriminální čin. Odebral krev několika pacientům, kteří trpěli ITP a sérum z jejich krve si následně vstříkl do své žíly - překvapivě si způsobil trombocytopenii. Tímto pokusem Harrington dokázal princip autoimunitních chorob a jejich základní mechanismus. Prokázal tím, že „*cosi*“ koluje v krvi, pravděpodobně nějaký faktor, který dokáže tyto nemoci přenášet z jedné osoby na druhou. Dnes již víme, že tímto faktorem jsou autoimunitní protilátky. „*Harrington položil základ jedné z teorií autoimunity: k tomu, aby se prokázal autoimunitní původ onemocnění, je zapotřebí izolovat určitý faktor - protilátku, která po pasivním přenosu na jiné experimentální zvíře vyvolá stejnou chorobu.*“ (Shoenfeld, Fučíková, Bartůňková, 2007, s. 16)

1.3 Příznaky ITP

Obecně bychom mohli říct, že krvácivé stavy jsou spontánního rázu, to znamená, že nemají zjevnou příčinu, jako je například poranění, u žen to je velmi často neúměrně silné menstruační krvácení apod. Dále se může objevit krvácení, které je po neúměrném traumatu, například krvácení po vytržení zubu, píchnutí jehlou apod. U ITP je riziko krvácení malé do 60 let věku, potom výrazně narůstá. Ale krvácení při sníženém počtu krevních destiček se vyskytuje nejčastěji ve formě tzv. petechií, což jsou drobné červené tečky na kůži, vyskytující se nejčastěji na dolních končetinách, kdy jde o projev zvýšené propustnosti kapilár. V zásadě jde o kosmetický defekt, který sám vymizí po opětovném zvýšení počtu krevních destiček, ale je to také první krok, který pacienta upozorní na nějakou abnormalitu (Kozák, 2012, s. 16). „Obecně platí, že závažnost a frekvence hemoragických projevů, koreluje s počtem krevních destiček.“⁷

1.3.1 Petechie

Podle O. Černé⁸ jsou příznaky idiopatické trombocytopenické purpury u každého pacienta různé. U většiny nemocných, kteří se léčí s ITP se spontánně objevují modřiny, někteří trpí tzv. petechiemi, což jsou drobné červené tečky na kůži, které jsou způsobené poškozením cévní stěny. Častěji se také objevuje krvácení z nosu, u žen je to potom např. silnější menstruační krvácení. Pokud hladina krevních destiček klesne opravdu nízko, mohou se objevovat až krevní puchýře na vnitřní (slizniční) straně tváří, krev se může objevit i v moči či ve stolici. Obecně ale můžeme říci, jak také uvádí Zeng, Duan⁹, že hrozba krvácivých projevů roste, čím víc se snižuje počet krevních destiček.

⁷ ZENG, Y., DUAN, X., XU J, NI X. *TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura* [online]. 2011, s. 5. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

⁸ ČERNÁ, O. *Imunitní trombocytopenie (ITP)* [online]. 2016. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz>

⁹ ZENG, Y., DUAN, X., XU J, NI X. *TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura* [online]. 2011, s. 5. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>



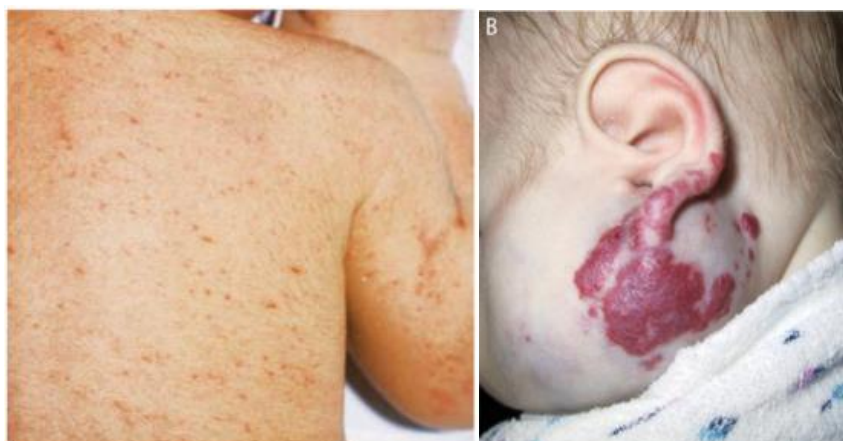
Obr. 2 Petechie na končetinách
Zdroj: Postgraduální medicína

Petechiemi označujeme tečkovité výrony do kůže. Vyskytují se při sníženém počtu krevních destiček tzv. trombocytopenii, při jejich funkční nedostatečnosti tj. trombocytopenie a trombocytastenie a také při poruchách, které jsou způsobené poruchou cévní stěny, tzv. vaskulární purpurou.

Nejčastějšími lokalitami kožního krvácení jsou místa vystavená největšímu tlaku (obr. 2). Výskyt krvácivých projevů bývá ovlivněn řadou dalších faktorů, jako jsou komorbidita, fragilita cévní stěny, medikace (hlavně antikoagulační a antiagregační léky, antirevmatika). Významná trombocytopenie vede logicky i k neúměrnému krvácení po úrazech, poraněních či po invazivních výkonech. Obávané krvácení do CNS není časté (do 1 %). Krvácivé příhody jsou u primární ITP víceméně jediným klinickým projevem, jiné abnormální nálezy nebývají při fyzikálním vyšetření přítomny, organomegalie do klinického obrazu nepatří. Nemalá část pacientů uvádí i zvýšenou únavnost, patogenetický vztah ale není vysvětlen. Počty destiček často u ITP dospělých klesají pozvolna, bez patrného vyvolávajícího momentu. Mnohdy bývá pokles zjištěn náhodně, bez klinicky manifestních příznaků.¹⁰

Od petechií musíme odlišovat tzv. hemangiomy. Rozdíl je takový, že petechie jsou vždy na úrovni kůže, hemangiomy jsou cévní útvary, které prominují nad kůži. (Chrobák, 2007, s. 32)

¹⁰ HLUŠÍ, A., INDRÁK, K. Imunitní trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých [online]. 2010. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/>



Obr. 3 Rozdíl mezi petechiemi a hemangiomy

Zdroj: vlevo Muntau, 2009, s. 259; vpravo Jakubíková, 2012, s. 170

Na obr. 3 je vidět rozdíl mezi petechiemi a hemangiomy. Rozpoznáme je tak, že když na postižené místo přiložíme skličko a zatlačíme, petechie nevymizí.

1.4 Formy ITP

U idiopatické trombocytopenické purpury lze rozeznat formu akutní, chronickou a formu recidivující.

Akutní forma – „typické kožní a slizniční krvácivé projevy (petechie, sufúze, ekchymózy, hematomy, epistaxe, krvácení z dásní) se při diagnóze vyskytují u 10 až 30% případů. Hematurie a gastrointestinální krvácení postihuje méně než desetinu pacientů, krvácení do CNS je vzácné.“¹¹ Vyskytuje se převážně u mladých nemocných a dětí, začíná prudce a náhle vzniká purpura, většinou i krvácení do sliznic úst, je tam nápadná trombocytopenie, většinou pod 30 000 v cm³, značně snížená doba přežití krevních destiček, týden až tři měsíce, výjimečně delší dobu. U dospělých bývají krvácivé projevy více bouřlivé jak u dětí. (Donner, Friedmann, 1977)

Chronická forma – „kožní a slizniční krvácivé projevy jsou stejné jako u akutní ITP. Ženy mívají nezřídka silné či prolongované menstruační krvácení. Krvácivé

¹¹ HLUŠÍ, A., POSPÍŠILOVÁ, D. *Idiopatická trombocytopenická purpura* [online]. 2016. Dostupné z: <http://www.medicabaze.cz/>

*symptomy mohou být potencovány antiagregačními léky (Aspirin).*¹² Podle Donnera, Friedmanna (1977) je její začátek je méně bouřlivý, opakují se různé druhy krvácení, které mají formu petechií, ekchymos, krvácení z dásní a mnoho dalších. Počet krevních destiček je nejčastěji 30 000 - 80 000 v cm³. Po řadu let se stává krvácení mírnější a může i vymizet.

Recidivující forma - zde se střídá období akutní trombocytopenie, které trvá zpravidla několik týdnů s obdobím s normálním počtem krevních destiček.

Podle Donnera, Friedmanna (1977) je zvláštní **forma cyklická**, která je nejvzácnější a u žen se váže na období menstruační.

¹² HLUŠÍ, A., POSPÍŠILOVÁ, D. *Idiopatická trombocytopenická purpura* [online]. 2016. Dostupné z: <http://www.medicabaze.cz/>

2 Diagnostika nemoci

Stanovení diagnózy ITP je založeno na komplexním posouzení anamnestických údajů, klinického obrazu a výsledků laboratorních vyšetření. Diagnózu primární ITP lze stále stanovit pouze per exclusionem. Anamnéza, fyzikální vyšetření a panel laboratorních a zobrazovacích vyšetření jsou zaměřeny na potvrzení či vyloučení sekundární příčiny trombocytopenie.¹³

Diagnóza se opírá o nalezení opakovaného průkazu snížení počtu krevních destiček, a to bez známé příčiny, s normálním nebo i s vyšším počtem megakaryocytů v kostní dřeni. Proti idiopatické trombocytopenii je i někdy pouhý fyzikální nález, kde jsou zvětšené mízní uzliny, nápadně velká sliznice, vysoké horečky, značná anémie. Velmi nespolehlivý je průkaz protilátek proti krevním destičkám, které se zjistí asi jen u čtvrtiny nemocných. Vhodné je vyšetření radioaktivně značkovaných destiček. Zanikají většinou ve slezině, někdy i v játrech. Pokud vyšetříme kostní dřeň, můžeme vyloučit druhotné trombocytopenie u leukos, aplasií a nádorové přestavby kostní dřene. (Donner, Friedmann, 1977, s. 332-335)

„Diagnosa idiopatické trombocytopenické purpury je definována počtem trombocytů pod $100 \times 10^9/l$ a současně vyloučením jiné příčiny trombocytopenie, je tedy diagnózou per exclusionem“ (Provan, et al., Blood, 2010). Pro úplné vyloučení diagnózy zatím neexistuje žádné vyšetření. „Ve zprávě mezinárodního konsensu byl mimo jiné publikován soubor doporučených vyšetření u imunitní trombocytopenie, která je rozdělena na vyšetření základní, potenciálního užítku a nejistého významu. Kromě potvrzení/vyloučení diagnózy ITP jsou tato vyšetření zaměřena na odlišení primární a sekundární ITP.“ (Ibidem)

Diagnóza ITP je pravděpodobná, pokud anamnéza, fyzikální vyšetření, krevní obraz a vyšetření nátěru periferní krve nnesvědčí pro jinou příčinu trombocytopenie. Anamnéza nám pomáhá v rozlišení trombocytopenií vrozených, tj. vrozený výskyt krvácivých projevů, ale pomůže nám odlišit i sekundární trombocytopenii, to jsou příznaky různých nádorových, infekčních nebo systémových onemocnění. U pacientů s ITP je běžný zcela normální fyzikální nález. Pokud se však objeví patologický

¹³ HLUŠÍ, A., INDRÁK, K. Imunitní trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých [online]. 2010. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/>

fyzikální nález jako je například lymfadenopatie nebo hepatosplenomegalie, mělo by to směřovat k hledání jiné příčiny trombocytopenie.

Zcela nejzákladnější laboratorní vyšetření, které můžeme u pacientů s ITP provést, je vyšetření krevního obrazu, a to včetně počtu retikulocytů a nátěru periferní krve. Výsledky krevního obrazu by měly být v normě, až na prokázanou trombocytopenii, a to v důsledku krvácení. Z nátěru periferní krve a také odběrem do jiného protisrážlivého prostředku než je EDTA, běžně používaná na vyšetření krevního obrazu (např. odběr do citrátu, heparinátu...), vyloučíme např. pseudotrombocytopenii, ale také morfologické odchylky v jednotlivých krevních řadách. Pokud bychom se zabývali velikostí a tvarem trombocytů u ITP, tak jejich velikost je normální, občas mírně zvětšené, ale pro vrozenou trombocytopenii jsou typické obrovské trombocyty (Bernard-Soulierův syndrom, Mayova-Hegglinova anomálie). Stejně tak morfologie erytrocytů by měla být normální, ale zásadní je rozhodně vyloučení schistocytů, ty jsou typické například pro mikroangiopatické hemolytické anémie/trombotické mikroangiopatie jako je například TTP, ale týká se to i dalších morfologických abnormalit, jako málo typická morfologie leukocytů [...] „a zejména vyplavování nezralých forem není slučitelné s diagnosou ITP.“¹⁴

Podle Konířové¹⁵ není vyšetření kostní dřeně pro stanovení diagnózy ITP úplně nutné, ale doporučuje se provádět u pacientů v případě, že jsou starší 60ti let, kvůli klinickým či laboratorním nálezům, které nejsou pro ITP zcela typické a mohou vzbudit podezření na jiné hematologické onemocnění a také před plánovanou splenektomií, zejména při rezistenci na primární léčbu.

Sekundární ITP tvoří zhruba 20% všech ITP¹⁶. Další vyšetření u ITP jsou zaměřená především na vyloučení sekundárních forem.

Sekundární ITP je asociována zejména s onemocněními infekčními, autoimunitními a nádorovými, zahrnuje také ITP polékové. Mezi nejčastější s infekcí asociovanými sekundární ITP patří ITP u HIV, dále pak chronických hepatitid, zejména hepatitidy C, a u infekcí helicobacter pylori. Mezi diagnostiky ITP patří tedy i serologické vyšetření

¹⁴ KONÍŘOVÁ, E. *Diagnostika imunitní trombocytopenie, primární versus sekundární ITP*. [online] 2015a. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz/>

¹⁵ Ibidem.

¹⁶ CINES, D. B., et al. *The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity* [online]. 2009. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

na HIV a hepatitidy. U helicobacter pylori se serologické vyšetření téměř neprovádí a ani se nedoporučuje, lepší je vyšetření z gastrokopie, dechový test nebo antigen ve stolici. Je vhodné provést vyšetření PCR herpesvirů, zejména CMV a parvoviru. „*Další skupiny sekundárních ITP tvoří ITP asociované s autoimunitami, poměrně častý je výskyt sekundární ITP např. u systémového lupus erythematoses, dalších systémových onemocnění pojiva, ale i dalších autoimunit.*“¹⁷

U nádorových chorob, které jsou sdružené s ITP se doporučuje vyšetření průtokovou cytometrií. „*Ze zobrazovacích metod lze doporučit základní screening typu RTG hrudníku UZ břicha, případně další cílená vyšetření, zejména při podezření na infekční onemocnění či malignitu, nebo při neefektivnosti terapie.*“¹⁸

„*Důležitost odlišení primární a sekundární ITP spočívá zejména v následném terapeutickém přístupu, kdy u sekundární ITP hraje zásadní roli terapie primárního onemocnění.*“¹⁹

Tab. II Diferenciální diagnostika trombocytopenií, dělení podle hlavní patologické příčiny

Tab. 2 – Diferenciální diagnostika trombocytopenií, dělení podle hlavní patogenetické příčiny	
Zvýšená destrukce trombocytů	Snížená produkce trombocytů
Imunitně podmíněná – heparinem indukovaná trombocytopenie – ITP včetně sekundárních forem – neonatální aloimunní trombocytopenie – polékové trombocytopenie – parainfekční trombocytopenie – potransfúzní purpura Neimunitně podmíněná – diseminovaná intravaskulární koagulace – hemolyticko-uremický syndrom – Kasabach-Merrittův syndrom – mlmotělní oběh – trombotická trombocytopenická purpura	– aplastická anémie – cyklická trombocytopenie – chronický alkoholismus – infiltrace kostní dřeně při malignitách – megaloblastové anémie – myelodysplastický syndrom – myelosuprese – těžký nedostatek železa – paroxysmální noční hemoglobinurie – polékové trombocytopenie – trombocytopenie při působení toxinů – trombocytopenie při septických stavech
Hypersplenismus	Hemodiluce
Hereditární choroby s trombocytopenií – amegakaryocytární trombocytopenie – Bernard-Soullierův syndrom – Fanconiho anémie	– Mayova-Hegglinova anomálie – von Willebrandova choroba – Wiskottův-Aldrichův syndrom

Zdroj: Postgraduální medicína

¹⁷ CINES, D. B., et al. *The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity* [online]. 2009. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

¹⁸ KONÍŘOVÁ, E. *Diagnostika imunitní trombocytopenie, primární versus sekundární IT* [online]. 2015a. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz/>

¹⁹ ČERNÁ, O. *Imunitní trombocytopenie (ITP)* [online]. 2016. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz/>

3 Patogeneze ITP

Nové poznatky v patogenezi ITP vyvrátily dřívější představu o zachovalé až hyperplastické megakaryopoéze v kostní dřeni a prokázaly podíl porušeného zrání a diferenciacie megakaryocytů vedoucí k suboptimální produkci trombocytů v kostní dřeni, která může být i výrazně snižena. Trombocytopenie v krvi nevede k dostatečnému zpětně vazebnému vzestupu hladiny endogenního trombopoetinu, který je hlavním působkem regulujícím megakaryopoézu a trombopoézu. Výsledkem je pak relativní nedostatek eTPO, který je dále umocňován zvýšenou clearance trombopoetinu vázaného na krátce přežívající trombocyty.

Relativní nedostatek eTPO byl potvrzen při srovnání jeho hladin s aplastickou anémií se srovnatelnou tíží trombocytopenie, kde byly zjištěny hladiny eTPO 3-4krát vyšší než u ITP. K nedostatečné produkci destiček navíc přispívají i antitrombocytární protilátky vedoucí k destrukci trombocytárních prekurzorů a nově vznikajících destiček přímo v kostní dřeni. Studie sledující megakaryopoézu pomocí elektronové mikroskopie prokázala změny odpovídající zvýšené apoptóze v megakaryocytární vývojové řadě. Dalším předpokládaným mechanismem vedoucím ke snížené megakaryopoéze je možné přímé působení autoreaktivních B- i T-lymfocytů přímo v kostní dřeni.²⁰

Patogeneze²¹ idiopatické trombocytopenické purpury obsahuje několik složek a úrovní. Z jedné strany se jedná o vysokou a předčasnou destrukci krevních destiček na imunitní úrovni, která je způsobena poruchou mezi jednotlivými složkami imunitní odpovědi. Druhá strana pojednává o celkem snížené trombopoéze v kostní dřeni, s poruchou tvorby a nefunkčnosti megakaryocytů.

Už přes 50 let se ví, že příčinou trombocytopenie u nemocných, kteří trpí idiopatickou trombocytopenickou purpurou je zvýšená destrukce krevních destiček, který je způsobená imunologickými mechanismy. Pokud se produkují autoprottilátky proti krevním destičkám, svědčí to o tom, že se jedná o selhání imunologické tolerance jedince, vůči vlastním antigenům.²²

²⁰ HLUŠÍ, A., INDRÁK, K. Imunitní trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých [online] . 2010. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/>

²¹ KOZÁK, T. Patofyziologie imunitní trombocytopenie, nové aspekty [online]. 2015. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz/>

²² KAČARAS, D. Idiopatická trombocytopenická purpura [online]. 2015. Dostupné na <http://www.kacaras.eu/clanky/>

Jak už bylo zmíněno, pokud se produkují autoprotilátky proti specifickým povrchovým glykoproteinům destičkového povrchu tj. bílkoviny, které se nacházejí na povrchu všech eukaryotických buněk, je to klíčový krok v destrukci krevních destiček u ITP. Většina těchto protilátek jsou typu IgG, můžeme ale prokázat i protilátky typu IgM nebo IgA. IgG protilátky jsou nejvýznamnější třída protilátek. Tvoří $\frac{3}{4}$ všech protilátek v séru a je to také jediná třída protilátek, která je schopná procházet placentou. Specifita těchto protilátek může být u ITP stejná, takže protilátky mohou být namířeny proti jednomu, ale i více antigenům destičkového povrchu. Ale většina autoprotilátek u ITP je namířena proti povrchovým destičkovým glykoproteinům (GP) GPIIb/IIIa, GPIb/IX nebo GPIa/IIa.²³

GPIIb/IIIa je integrin, což je označení pro skupinu membránových receptorů, které se vážou na extracelulární matrix nebo jiné buňky. Umožňují tím přilnutí buněk k podkladu a také migraci buněk [...] nalezené na krevních destičkách.

GPIb/IX je komplex, který je výhradně na povrchu krevních destiček a zprostředkovává adhezi destiček. Je také zapojen do řady trombotických patologických procesů, jako je mrtvice nebo infarkt myokardu. GPIa/IIa je receptor pro kolagen.

V poslední době se objevilo několik novinek pro léčbu ITP v oblasti autoprotilátek. Několik týmů publikovalo poznatky (Kozák, 2015) o specifickém působení protilátek namířených proti komplexu GP Ib/IX. Protilátky namířené proti tomuto antigenu se u ITP vyskytují u menšího počtu pacientů, zhruba jen u 20-40%. Destrukce krevních destiček s navázanými protilátkami byla považována za poměrně jednotný proces, kdy se na krevní destičku navázala protilátka, ve velké většině IgG třídy. Nejčastěji k tomuto docházelo ve slezině, kde nakonec dojde ke konečné destrukci trombocytu. S tímto univerzálním mechanismem zničení krevních destiček počítají základy v léčebné snaze u ITP. Glukokortikoidy, což jsou steroidní hormony, které tvoří kůra nadledvin, působí potlačování fagocytární aktivity makrofágů, kde je vysoká exprese glukokortikoidních receptorů. Tento mechanismus, který je na buněčné úrovni, způsobuje, že je zpomalena fagocytóza a produkce volných kyslíkových radikálů v makrofágu. Dále působí snížení produkce protilátek.

²³ KOZÁK, T. *Patofyziologie imunitní trombocytopenie, nové aspekty* [online]. 2015. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz/>

Idiopatická trombocytopenická purpura je výsledkem předčasného zanikání krevních destiček a zároveň výsledek toho, že se nestačí doplňovat krevní destičky do periferní krve. To, že kostní dřeň špatně reaguje, je dáno relativním nedostatkem endogenního trombopoetinu a narušením megakaryopoezy. Endogenní trombopoetin je glykoproteinový cytosin, který se produkuje hlavně v játrech a je to zároveň regulátor trombopoezy v kostní dřeni. V různých pracích je upozorněno na nedostatečnou produkci trombopoetinu, které zjistily, že hladina u ITP je normální nebo jen lehce zvýšená ve srovnání s jinými onemocněními, kterou jsou spojené s trombocytopenií. Dalším mechanismem, který vede ke špatné reakci kostní dřene na nedostatek krevních destiček, je efekt protilátek přímo na megakaryocyty.²⁴

²⁴ KOZÁK, T. Patofyziologie imunitní trombocytopenie, nové aspekty [online]. 2015. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz/>

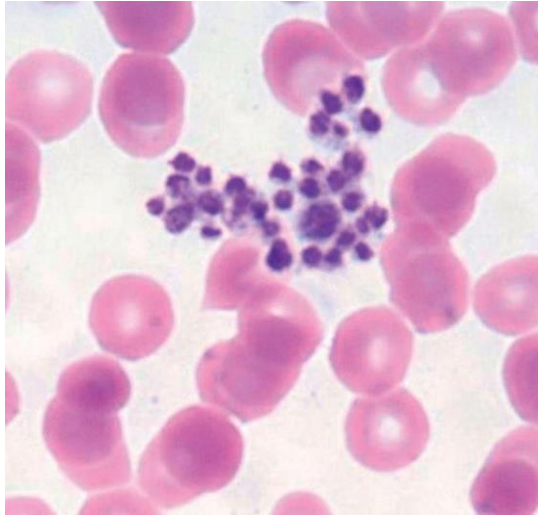
4 Krevní destičky

Krev každého člověka obsahuje několik druhů krevních elementů, mezi ně patří i krevní destičky – trombocyty. Ty se zúčastňují procesu srážení krve při poranění, aby zabránily velkým ztrátám krve. Krevní destičky se nahromadí v místě poranění a vytvoří tzv. trombus, který slouží jako zátka a tím zastaví další krvácení. (Shoenfeld, Fučíková, Bartůňková, 2007, s. 12)

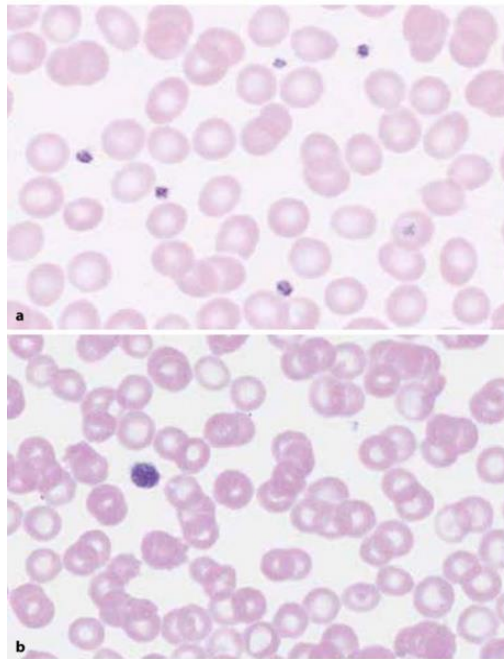
„Krevní destičky jsou diskoidní struktury mající přibližně třetinovou velikost v porovnání s erytrocytem“ (Kittnar, 2011, s. 145). Jsou to bezjaderná tělíčka, která vznikají odštěpení cytoplazmy megakaryocytů v kostní dřeni. Megakaryocyty přiléhají na krevní kapiláry a přes jejich membránu se dostávají do krevního oběhu. Každý den kostní dřeň vyprodukuje asi $1,2-1,5 \times 10^{11}$ krevních destiček. (Penka, Slavičková, 2011, s. 33)

Podle Langmeiera (2009, s. 48) je nejdůležitější funkcí krevních destiček to, že se podílejí na zástavě krvácení tzv. hemostáze, která zabraňuje ztrátám krve. Jak už jsem zmínila dříve, krevní destičky mají podobu disků a jsou to bezjaderné krevní buňky, deriváty megakaryocytů. Z jedné buňky v kostní dřeni se do krve uvolní asi 1000-5000 destiček. Krevní destičky, na rozdíl od červených krvinek (životnost asi 120 dní), se dožívají 9-12 dnů, jejich délka života je tedy poměrně krátká. Regulátor tvorby krevních destiček je hormon, tvořený v játrech, tzv. trombopoetin.

„Po některých virových onemocněních, při užívání některých léků a někdy ze zcela neznámých příčin se začne imunitní systém chovat k destičkám jako k cizím buňkám. Vytvoří proti nim protilátky (autoprotilátky) a ničí je. Autoprotilátka navázána na destičku koluje v krevním oběhu, tím se dostane do sleziny a v ní je tento komplex zachycen a zlikvidován. Slezina tak funguje jako pohřebiště destiček – výsledkem je pokles destiček v krvi.“ (Shoenfeld, Fučíková, Bartůňková, 2007, s. 12).

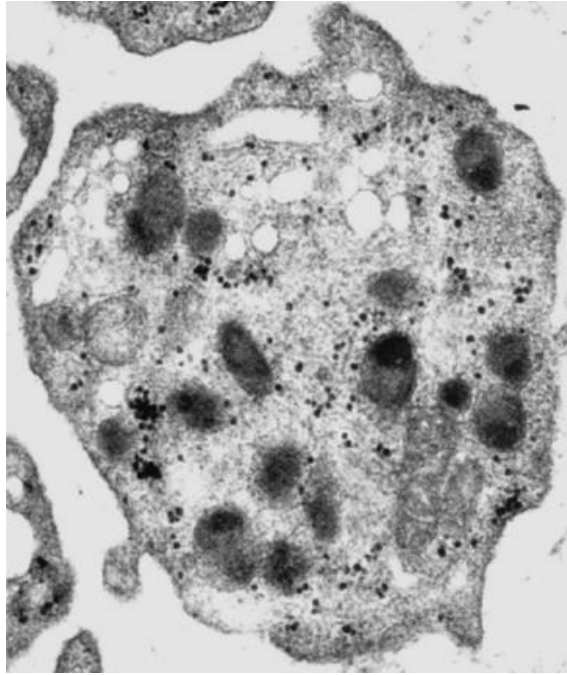


Obr. 4 Shluky krevních destiček v krevním nátěru
Zdroj: Postgraduální medicína



Obr. 5 Různé formy trombocytopenie
Zdroj: Kapesní atlas hematologie

Na obr. 5 můžeme vidět různé formy trombocytopenie. Obrázek *a* nám ukazuje krevní obraz s normální hustotou a velikostí trombocytů. Obrázek *b* krevní nátěr se zřetelně sníženou hustotou trombocytů, trombocyty jsou větší, jako typicky v daném případě při imunotrombocytopenii (ITP).



Obr. 6 Diskovitý tvar krevní destičky (elektronový snímek)
Zdroj: Vojáček, Malý a kol., 2004, s. 59

Krevní destičky (obr. 6) jsou velmi zvláštní druh krevních buněk. Nemají buněčné jádro a v podstatě se jedná jen o odštěpky speciálních zárodečných buněk. Jsou mezi krevními elementy nejmenší, mají ozubený okraj a jejich velikost v průměru činí 2-4 μ m a jejich životnost je přibližně asi jen 12 dní.²⁵

4.1 Nedostatek a normální počet krevních destiček

Nedostatek krevních destiček²⁶ se odborně nazývá jako trombocytopenie. Můžeme se na ni dívat jako na příznak mnohých onemocnění, ale každé má svoje vlastní projevy a komplikace. Nedostatek krevních destiček může považovat za krvácivý stav, protože když je málo krevních destiček, je také narušeno krvácení, samozřejmě záleží také na jakou hladinu krevní destičky klesly a jak je tento stav závažný. Do určité míry je tento pokles destiček takřka bezpříznakový, u vyššího poklesu se již příznaky objevit mohou, a to například ve formě modřin, petechií, krvácení z nosu, může se také objevit krev ve stolici, moči apod. K té nejzávažnější komplikaci bezesporu patří vnitřní krvácení.

²⁵ *Krevní destičky. Imunita a prevence* [online]. 2016. Dostupné z: <http://www.ceskaordinace.cz/>

²⁶ *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK. Nedostatek krevních destiček* [online]. 2016. Dostupné z: <http://www.stefajir.cz/>

Podle O. Černé²⁷ se normální počet krevních destiček se pohybuje v rozmezí mezi 150 000 - 400 000 na μl krve. Pokud hovoříme o sníženém počtu krevních destiček – trombocytopenii - tak při snížené hodnotě pod 100 000. Příčina může být různá, ale může se jednat i o ITP. Lidé, kteří mají takto sníženou hodnotu krevních destiček, trpí velmi závažnou formou ITP, která může ohrozit i jejich život. „*Pro mnoho pacientů je počet 30 000 a více dostatečný k prevenci katastrofálního krvácení a nevyžaduje ani léčbu.*“ Riziko krvácení stoupá samozřejmě s věkem a také závisí na jiných onemocněních, například na hypertenzi či užívání léků, různých protisrážlivých preparátů. Optimální počet krevních destiček je založen na více faktorech a měl by vyplynout z rozhodnutí ošetřujícího lékaře, odborníka na léčbu ITP či hematologa.

4.2 Příčiny nedostatku krevních destiček

Stejně jako u ostatních krevních buněk můžeme rozdělit počet destiček na normální, snížený nebo zvýšený. Pokud máme snížený počet destiček, můžeme se s tím setkat například při nádorovém onemocnění kostní dřeně tj. leukémie, kdy dochází normálně ke snížení počtu krevních buněk, dále potom při chronických krvácivých chorobách, při kterých se spotřebovává velké množství destiček, při autoimunitních chorobách, jako je právě zmiňovaná idiopatická trombocytopenická purpura, při masivním krvácení nebo v souvislosti s bakteriálními onemocněními.²⁸

Snížený počet destiček se může projevit spontánním krvácením, velmi často ze sliznic dutiny ústní nebo nosní, mohou se vytvořit drobné fialové skvrny na kůži, tzv. petechie. Pokud hladina krevních destiček klesne úplně pod svoji minimální hranici, již se jedná o stav, který ohrožuje náš život, člověk může doslova vykrváct i přes to, že nemá žádnou bodnou nebo řeznou ránu.²⁹

Příčiny nedostatku krevních destiček³⁰ můžeme rozdělit do čtyř skupin.

²⁷ ČERNÁ, O. *Imunitní trombocytopenie (ITP)* [online]. 2016. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz>

²⁸ *Trombocyty* [online]. 2016. Dostupné z: cs.medixa.org

²⁹ *Trombocyty* [online]. 2016. Dostupné z: cs.medixa.org

³⁰ Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK. *Nedostatek krevních destiček* [online]. 2016. Dostupné z: <http://www.stefajir.cz/>

Máme hned několik důvodů, proč je tvorba krevních destiček snížena. A právě tyto bychom mohli zařadit do první ze čtyř skupin. Jak už víme, krevní destičky se tvoří v kostní dřeni a ta může být narušena například různými infekcemi, obzvláště pak virovými. Dočasný útlum tvorby krevních destiček můžeme pozorovat například u zarděnek, planých neštovic nebo i HIV infekcí. Může se také stát, že se do kostní dřene dostanou některé nádorové buňky, které pak začnou utlačovat krevní buňky a destičky. Takový typický příkladem jsou leukémie a i některé formy lymfomů. Protože se chemoterapie velmi často užívá v léčbě takovýchto nádorových onemocnění, může svým účinkem poškodit kostní dřeň, a to pak vede k útlumu její funkce a tím pádem k nedostatku krevních destiček. Po ukončení chemoterapie se naštěstí krevní obraz vrací k normálu. Zajímavý fakt je, že například při dlouhodobém alkoholismu je kostní dřeň poškozována toxickými účinky alkoholu a typický nález je nedostatek krevních destiček.

Druhou skupinou a pro nás dalším důvodem snížení počtu krevních destiček je jejich zvýšený rozpad. V tomto případě hrají důležitou roli léky. Existuje celá řada léků, které mohou způsobovat vznik abnormální imunitní odpovědi proti krevním destičkám. Toto bylo pozorováno například u některých antiepileptik, antibiotik, a to zejména u heparinu. V takových případech hovoříme o heparin vyvolané trombocytopenii. Co je ale nejdůležitější, nedostatek krevních destiček je způsobován také autoimunitními procesy. Autoimunitní onemocnění přímo postihuje krevní destičky a je známé jako idiopatická trombocytopenická purpura. V organismu vznikají protilátky proti vlastním krevním destičkám, a to vyvolává jejich rozpad. Podobná situace ale může vzniknout i u jiných autoimunitních onemocnění jako je např. systémový lupus.

Třetí příčinou je zvýšená spotřeba krevních destiček. U septických stavů, tj. otrava krve, hlavně při bakteriálních infekcích, kdy se bakterie nebo jejich produkty dostanou do krve. Podstata tohoto zánětlivého procesu je, že se zvýší tendence ke krevní srážlivosti, a to způsobí větší spotřebu a pokles krevních destiček. Jak již bylo uvedeno, u ITP protilátky napadají vlastní krevní destičky. U TTP - trombotické trombocytopenické purpury - je tomu jinak. Jedná se o vzácné onemocnění, které je relativně závažné a může být vrozené nebo získané. Utvářejí se zde četné drobné sraženiny, spotřeba krevních destiček je tedy velká a tyto krevní sraženiny poškozují červené krvinky, které musí kolem nich procházet. Tento rozpad červenýchrvinek se

nazývá hemolýza. Příčin při zvýšené spotřebě krevních destiček je opravdu hodně, může to být například vaskulitida, HELLP syndrom a podobně.

Do čtvrté, poslední skupiny můžeme zařadit zvýšené vychytávání krevních destiček slezinou. Slezina je orgán, který slouží jako rezervoár pro krevní buňky a destičky. Má také tu schopnost, že dokáže vychytávat červené krvinky a destičky, a ty staré a nefunkční rozkládat. Pokud se slezina zvětší, vede to současně ke zvýšení schopnosti tohoto vychytávání a tím působí jejich nedostatek v krvi. Nejčastější příčinou bývá jaterní cirhóza.

4.3 Laboratorní vyšetření krevních destiček

Laboratorní vyšetření³¹ stanovuje počet krevních destiček ve vzorku, je to součást běžného vyšetření zdravotního stavu. Také se používá při stanovení diagnózy, vyhledávání, sledování zdravotních stavů a chorob, které mají nějakým způsobem vliv na krevní destičky, jako je například krvácivé onemocnění, onemocnění kostní dřeně apod.

Vyšetření se provádí jako běžná součást krevního obrazu, kde krevní obraz je častou součástí vyšetření celkového zdravotního stavu. Dále také v případě nevysvětlitelného nebo prodlouženého krvácení, výskytu příznaků chorob, která mohou mít vliv na poruchu krevních destiček nebo ke sledování účinnosti léčby pacientů s onemocněním trombocytů. Vzorek krve se obvykle odebírá ze žíly na paži nebo píchnutím do prstu. U novorozenců je možnost odebrání píchnutím do paty.

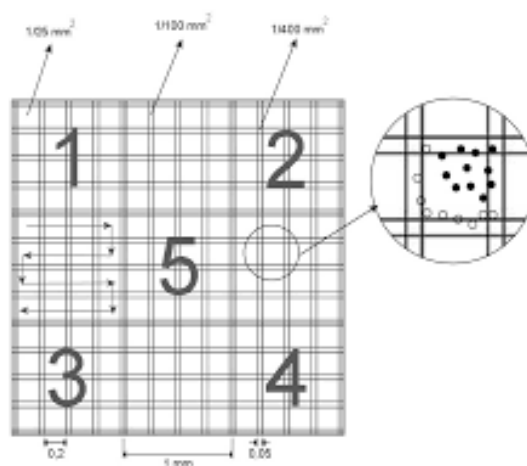
Stanovení počtu trombocytů

Stanovovat počet krevních destiček se dá prakticky dvěma způsoby: v měrné komůrce anebo pomocí automatizovaného stanovení trombocytů. Stanovení krevních destiček pomocí měrné komůrky se často využívá při pohotovostním laboratorním vyšetření, protože automatizované stanovení může mít například nějakou poruchu nebo nemusí být možné a potom jiný způsob spočítání trombocytů není možný. Sčítací komůrka je silné podložní sklíčko, které má na svém středu vyrytou sčítací síťku. Na

³¹ *Trombocyty* [online]. Dostupné z: <http://www.labtestonline.cz/>

obou jejich stranách je vyvýšený práh, který je vyšší jak sčítací síťka. Pokud na obě vyvýšená místa položíme krycí sklíčko, vznikne nám prostor definovaného objemu nad síťkou. Pak se tento prostor naplní tekutinou a pod mikroskopem se dají spočítat jednotlivé buňky v definovaném objemu.

Naopak u automatizovaného stanovení trombocytů se o krevní buňky stará analyzátor, který je třídí a sčítá. Malé buňky, které mají objem 2-20 fl (samozřejmě tyto hraniční hodnoty a metody jsou u různých přístrojů rozdílné), se počítají jako trombocyty. Velmi důležité ale je, že tyto „jednoduché“ analyzátory hodnotí všechny buňky, které mají tento objem jako trombocyty, i když to trombocyty nejsou. Také obří trombocyty anebo různé agregáty krevních destiček přístroj nezaznamená a výsledná hodnota je proto chybná a nízká. Naopak malé částičky, mikrocyty nebo i části cytoplazmy, které jsou odštěpeny z leukemických buněk, přístroj započítá a výsledný počet krevních destiček je chybně vysoký. Proto analyzátory pracují stejně jako při sledování erytrocytů s přídatnými měřicími kanály, aby bylo možné rozpoznat velikost a počty trombocytů regulovat. Výsledky pak udávají přesné a pravdivé, nepřesné počítání ve sčítacích komůrkách může odpadnout. (Haferlach, Bacher, Thöml, 2014, s. 24-25)



Obr. 7 Bürkerovu komůrku
Zdroj: www.google.cz/obrázky

Na obr. 7 můžeme vidět Bürkerovu komůrku. Takovéto stanovení trombocytů je obvykle zatíženo větší chybou. Nejprve se vzorek krve naředí s ředícím roztokem

v přesně daném poměru a suspenzí se naplní speciální komůrka. Trombocyty se poté počítají v přesně definovaném objemu pod mikroskopem.³²

Měla by se provádět také optická kontrola počtu trombocytů. Nenormální počty trombocytů by se měly ještě překontrolovat prohlídkou krevního nátěru. Stonásobně zvětšující objektiv by měl ukázat průměrně 10 trombocytů na jedno zorné pole. Proto „trombocytopenie“ nalezená automatem může být ve skutečnosti jen „nepřirozená“ pseudotrombocytopenie, který je způsobená také shlukováním trombocytů. (Haferlach, Bacher, Thöml, 2014, s. 24-25)

³² FONS. Příručka laboratorních vyšetření. [online]. 2016. Dostupné z: <http://www.katalogfons.cz/>

5 Rozložení ITP v populaci

Idiopatická trombocytopenická purpura je poměrně častá krevní porucha a může k němu dojít téměř u každého a v jakémkoli věku. Jsou ale známy faktory, které zvyšují riziko onemocnění. Jedním z nich je pohlaví. Jak už vyplývá z následujících dvou tabulek, ženy na toto onemocnění trpí dvakrát častěji jak muži. Dalším rizikovým faktorem je samozřejmě věk. Obvykle lidé nad 60 let, trpí tímto onemocněním častěji, jak lidé v mladším věku. A v neposlední řadě můžeme za rizikový faktor pokládat i různé virové infekce, jako jsou například příušnice nebo spalničky. Toto platí většinou u dětí, u kterých idiopatická trombocytopenická purpura většinou sama odezní po dvou až osmi týdnech.

Tab. III Srovnání akutní a chronické formy ITP s porovnáním průběhu u dětí a dospělých

	Akutní ITP	Chronická ITP
Věk	DĚTI	DOSPĚLÍ
Pohlaví (muži : ženy)	1:1	1:3
Předcházející virové infekce	častá	neobvyklá
Vznik	náhlý	nenápadný
Trvání	dny až týdny	roky
Spontánní remise	asi v 90%	zřídka

Zdroj: Kubisz a kol., 2006, s. 174

V tab. III můžeme vidět srovnání akutní a chronické formy ITP zároveň s porovnáním průběhu u dětí a dospělých. Můžeme zde vyčíst, že na rozdíl od dětí, které trpí častěji akutní formou ITP a chlapci a dívky jsou postiženi ve stejném poměru, u dospělých jsou ženy postiženy zhruba dvakrát více jak muži. Na rozdíl od dospělých, u dětí předchází častěji virová onemocnění a vznik ITP má u nich velmi rychlý průběh. ITP u dospělých může trvat dokonce i několik let a spontánní remise se u nich děje jen velmi zřídka.

Pro porovnání je zde i tabulka srovnání rozdílů onemocnění ITP u dětí a dospělých, kterou uvedl jiný autor.

Tab. IV Základní rozdíly mezi ITP u dětí a dospělých

ITP dětského věku	ITP dospělých
Muži = ženy	Ženy více jak muži 2:1
Náhlý začátek	Pozvolný začátek
Typický údaj o infekci	Infekce v anamnéze
V anamnéze méně jak 20% chronický průběh	Ojedinele více jak 50% chronický průběh

Zdroj: Postgraduální medicína

V tab. IV můžeme vidět základní rozdíly mezi ITP³³ u dětí a dospělých. Z obrázku vyplývá, že ITP v dětském věku se vyskytuje stejně jak u dívek, tak chlapců. Onemocnění začíná náhle a většinou mu předchází nějaká infekce. Z tabulky můžeme také vyčíst, že méně jak 20% dětí trpí ITP, která má chronický průběh. Na rozdíl od dospělých, kde se ITP vyskytuje více u žen jak u mužů, a to v poměru 2:1. Zde má ITP pozvolný začátek a více jak 50% dospělých trpí chronickou formou ITP.

5.1 ITP u těhotných

V těhotenství se může vyskytnout jak imunitní idiopatická trombocytopenická purpura, tak neimunitní idiopatická trombocytopenická purpura. (Penka, Slavíčková, 2011, s. 226)

Podle T. Bindera se s mateřskou trombocytopenií v průběhu těhotenství setkáváme poměrně často. České statistiky udávají trombocytopenii až u 7% těhotných v termínu porodu. Naštěstí se velmi často jedná o benigní stavy, které neohrožují ani budoucí matku, ani plod. Přesto včasná diagnóza a léčba komplikací umožní většinou bezpečný porod, ať už jde o porod vaginální nebo císařským řezem. „*Nejzávažnější*

³³ POSPÍŠILOVÁ, D. *Současný pohled na diagnostiku a léčbu imunitní trombocytopenické purpury v dětském věku* [online]. 2010. Dostupné na: <http://zdravi.e15.cz/>

příčiny těhotenské trombocytopenie se vyskytují poměrně vzácně, ale mohou ohrozit i život těhotné“. Pokud bychom nesprávně zvolili léčbu, mohla by výrazně ohrozit zdravotní stav těhotné, nebo dokonce i její život.³⁴

V těhotenství je nutné provádět pravidelné kontroly krevního obrazu. U pacientek s onemocněním bez zjevných příznaků s počtem trombocytů v mateřském oběhu do $50 \times 10^9/l$ se zvyšuje riziko krvácení během porodu. V tomto případě je tedy dobré před porodem terapeuticky podávat ve dvou až čtyřtýdenních intervalech tzv. trombocytární náplav tj. trombocyty z 500 ml krve. (Hájek, Čech, Maršál, 2014, s. 337)

„IgG protilátky prochází placentární bariérou, proto až 22-88% novorozenců matek s ITP trpí vrozenou trombocytopenií“³⁵. Aby se stanovila diagnóza, je nutné udělat vyšetření krevního obrazu, aby se vyloučily další možné příčiny případného krvácení. Potom, co se vysloví podezření na ITP, se doporučuje vyšetřit IgG protilátky v séru matky.³⁶

V současné době v péči o plod a novorozence, kdy je vědomí o nízkém riziku postižení plodu významnou trombocytopenií, nejsou invazivní vyšetřovací metody (kordocentéza tj. punkce pupečníku a odběr krve kvůli prenatální diagnostice plodu) ke stanovení počtu trombocytů plodu doporučeny. Císařský řez je doporučován jen opravdu z porodnických důvodů. Vzorek krve z pupečníku po porodu, kvůli stanovení počtu krevních destiček, by se měl odebrat ve všech případech. Pokud by se prokázala trombocytopenie, je nezbytná péče pediatrická a hematologická o novorozence. Je velmi pravděpodobné, že 2-5 dnů porodu se trombocytopenie ještě prohloubí.

V případě, že by se u matky musela nasadit léčba, lze podávat kortikoidy v obvyklé dávce (Penka, Slavičková, 2011, s. 226). Doporučuje se podávat intravenózně i imunoglobulin. Alternativní léčbou je podání hydrokortizonu také intravenózně. (Roztočil, 2008, s. 200)

³⁴ BINDER, T. *Prevence tromboembolických komplikací u pacientek indikovaných k porodu císařským řezem* [online]. 2010. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/>

³⁵ ABBARA, A. *Atlas d'echographie en Gynecologie – Obstetrique* [online]. 2007. Dostupné z: <http://www.alyabbara.com>

³⁶ SVITEKOVÁ, M., PETRENKO, M. *Idiopatická trombocytopenická purpura v těhotenství* [online]. 2008. Dostupné z: <http://www.praktickagynekologie.cz>

KAZUISTIKA

Žena ve věku 34 let, prvně těhotná, trpěla lehkou trombocytopenií ještě před otěhotněním. Ve 26. týdnu těhotenství u ní byl zaznamenán pokles trombocytů. Zahájila se u ní proto kortikoterapie. Pacientka byla opakovaně hospitalizována, při kritickém poklesu krevních destiček a jí byla zvýšena dávka kortikoidů. Když byla ve 34. týdnu těhotenství, její klinický obraz byl negativní, byla zahájena příprava na porod. Vzhledem k tomu, že plod by mohl trpět trombocytopenií při ultrazvukovém nálezů hepatomegalie tj. zvětšení jater a tedy riziku krvácivých komplikací, byla gravidita ukončena císařským řezem. U matky byla provedena splenektomie. Paní porodila nezralý plod cushingoidního vzhledu (tito lidé trpí nadměrným množstvím podkožního tuku, tvář mají oteklou a kulatou), s hepatomegalií a těžkou trombocytopenií, ta se ale stabilizovala po podávání imunoglobuliny. Po porodu, kdy se matce podávaly kortikoidy, došlo k postupnému zlepšení a normalizaci krevního obrazu. Z analýzy vyplývá, že u pacientek se získanou idiopatickou trombocytopenickou purpurou je důležitý přístup porodníka, hematologa, neonatologa a chirurga a také je nutné zvážit výhodu a riziko kortikoterapie a imunoterapie v těhotenství.³⁷

5.2 ITP u dětí

Idiopatická trombocytopenická purpura je nejčastější autoimunitní onemocnění, které postihuje krevní elementy a je také současně nejčastějším typem trombocytopenie v dětském věku.³⁸ „*Přesto jde o nemoc, která vzbuzuje u rodičů nemocných dětí a u ošetřujících lékařů často veliké obavy, které se projevují významnou změnou denního režimu dítěte a často nadměrnou léčbou, která nezůstává bez vedlejších účinků.*“³⁹

V dětském věku je incidence (tj. nemocnost, poměr nově vzniklých onemocnění za určitý časový interval k celkovému počtu osob ve sledované populaci) udávána

³⁷ SVITEKOVÁ, M., PETRENKO, M. *Idiopatická trombocytopenická purpura v těhotenství* [online]. 2008 . Dostupné z: <http://www.praktickagynekologie.cz>

³⁸ POSPÍŠILOVÁ, D. *Současný pohled na diagnostiku a léčbu imunitní trombocytopenické purpury v dětském věku* [online]. 2010. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/>

³⁹ SUKOVÁ, M., SMÍŠEK, P., STARÝ, J. *ITP u dětí – o nemoci* [online]. 2016. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz/>

„v rozmezí mezi 4-8/100 000 dětí/rok. Největší výskyt onemocnění je u dětí mezi 2-8 lety. Kojenci tvoří asi 10% nemocných, 20% tvoří děti starší 10 let“.⁴⁰

I zde rozlišujeme formu akutní a chronickou. Pro dětský věk⁴¹, na rozdíl od dospělých, je typická akutní forma, která se nejčastěji vyskytuje u pacientů předškolního věku.⁴² Charakterizuje ji rychlý nástup krvácivých projevů a velmi velký pokles krevních destiček.



Obr. 8 Krvácení do kůže u dítěte s akutní ITP
Zdroj: Postgraduální medicína

Idiopatická trombocytopenická purpura je nejčastější příčinou trombocytopenie u dětí. Normálně se projevuje náhlými petechiemi a hematomy u dítěte, které je jinak zcela bez potíží (obr. 8). Obvykle lze můžeme v anamnéze najít vakcinaci či virový infekci, které např. rozsevu petechií předcházely 1-3 týdny. Toto onemocnění se nejčastěji

⁴⁰ BLANCHETTE, V., BOLTON-MAGGS, P. *Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management*. *Pediatr* [online]. Dostupné na <http://zdravi.e15.cz/>

⁴¹ KUHNE, T., BUCHANAN, G.R., ZIMMERMAN, S., et al. *A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group* [online]. 2003, p.605-608. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/

⁴² IMBACH, P., KUEHNE, T., MULLER, D., et al. *Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS)* [online]. 2006, p. 351-356. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/

objevuje u dětí mezi druhým a čtvrtým rokem věku. Pokud se nějaký příznak objeví po desátém roce věku, jde spíše o chronickou formu ITP podobně jako u dospělých. U dětí, kterým je méně jak rok, můžeme také spíše počítat s chronickou formou ITP, která bývá většinou spojena ještě s jiným autoimunitním onemocněním. Akutní forma tvoří více jak 90% ze všech diagnostikovaných ITP. Toto onemocnění odezní obvykle samo během 6ti měsíců bez ohledu na léčbu. U 60 % dětí dojde k remisi dokonce do jednoho měsíce od počátku onemocnění. Předem však nemůžeme určit, u kterého dítěte bude mít ITP kladný průběh a u kterého přejde onemocnění do chronicity. Mortalita je velmi nízká. Chronická forma ITP se vyskytuje asi jen v 10% a jde o onemocnění, které s ohledem na léčbu neodezní do 12 měsíců, ale u některých dětí jsou popisovány úplné nebo trvalé remise choroby i po 10 letech. (Penka, 2014a, s. 292)

KAZUISTIKA

V květnu 2009 byla do ambulance převezena pětiletá dívka s dva měsíce trvajícím difuzním výsevem hematomů a petechií a hodnotou trombocytů $47 \times 10^9/l$. V únoru stejného roku dívka prodělala tracheitidu a byla přeléčena Klacidem. Její maminka trpěla na zvýšenou tvorbu hematomů, ale prozatím ji nikdo nevyšetřoval. Předchozí anamnéza stran krvácení byla u holčičky negativní. Při vstupním testu měla hodnoty destiček $52 \times 10^9/l$ a hodnota IPF (tj. frakce nezralých trombocytů, jde o moderní parametr, který vyjadřuje počet mladých, retikulovaných trombocytů v periferní krvi) nebyla ani při trombocytopenii zvýšená. Naopak byla v normě 4,5%. Protilátky proti trombocytům metodou ELISA a DIFT byly negativní, serologie viru Epstein-Barrové, cytomegaloviru a parvoviru B 19 také. Flow-cytometrické vyšetření ukázalo, že má zvýšené zastoupení B lymfocytů zralého typu 33%. Dívka nebyla léčená, byla pozvána za měsíc na kontrolu, protože měla dostatečnou hladinu trombocytů. Při kontrole si pacientka stěžovala na zhoršení krvácejících projevů. Hodnota trombocytů klesla na $32 \times 10^9/l$. Kvůli zhoršenému zdravotnímu stavu byla pacientka přijata a podala se jí léčba intravenózní imunoglobuliny v dávce 1g/kg po dobu dvou dní. K dostatečné odpovědi na léčbu bohužel nedošlo, zvýšila se pouze hladina IPF, ale hladina destiček zůstala stejná. Za dalších 10 dní došlo k dalšímu snížení trombocytů, proto se u pacientky zahájila léčba Prednisolem v dávce 1g/mg/den. Během tří týdnů ale došlo

k dalšímu poklesu destiček až na $9 \times 10^9/l$ a k tomu samozřejmě i odpovídající zhoršení petechií a hematomů. Protilátky proti destičkám měřené metodou DIFT a ELISA byly již tehdy pozitivní. Pro další nedostatečnou odpověď na léčbu byly zvýšeny dávky Prednisolu na 2 mg/kg za den. Za dva týdny došlo k remisi a kortikoidy se začaly pomalu vysazovat. Remise trvala celkem osm týdnů. Během této doby neměla pacientka krvácivé potíže a hodnota trombocytů se vyšplhala na $145 \times 10^9/l$. Protilátky proti trombocytům metodou DIFT byly již negativní, ale metodou ELISA a flowcytometrem stále pozitivní. Na začátku října se ale pacientka dostavila pro zhoršení krvácivých projevů. Trombocyty ji poklesly znovu na $27 \times 10^9/l$. Nasadil se Prednisol v dávce 4 mg/kg po dobu 4 dní, aby se zjistilo, zda bude na léčbu steroidy reagovat. K odezvě však nedošlo. Proto byla zahájena alternativní léčba Rituximabem 375 mg/m^2 , který se podával jednou týdně po dobu šesti týdnů. Díky této terapii došlo k postupnému vzestupu trombocytů. Při poslední kontrole v polovině února 2010 byla hladina trombocytů uspokojivá $90 \times 10^9/l$. Protilátky proti trombocytům tančené flowcytometrem měla pacientka stále pozitivní, jejich hladina však již byla nižší.⁴³

5.3 ITP u dospělých

Pro onemocnění v dospělém věku je, na rozdíl od dětí, charakteristické, že choroba velmi často přechází do chronicity a má velmi malý podíl ke spontánním remisím.⁴⁴

V květnu 2008 byla provedena dotazníková studie, která se týkala ITP u dospělých v Jihomoravském kraji (PŘÍLOHA 1). Dotazníky byly poslány do všech 18 specializovaných hematologických ambulancí pro dospělé v tomto regionu. Při posledním sčítání lidu měl kraj 1 127 718 obyvatel.⁴⁵ Dotazníky se vrátily ze všech ambulancí. Obsah dotazníku byl zaměřen na zjištění počtu pacientů s diagnózou ITP v daném regionu a také na zjištění diagnostických a terapeutických preferencí lékařů. K datu, kdy se analýza prováděla, bylo v Jihomoravském kraji určeno 564 dospělých nemocných s ITP, většina trpěla chronickou ITP. Podle tohoto čísla můžeme říci, že

⁴³ FIAMOLI, V., BLATNÝ, J. *Chronická imunitní trombocytopenická purpura – úspěšná léčba protilátkami anti-CD 20* [online]. 2010. Dostupné z: <http://www.vnitrnilekarstvi.cz>

⁴⁴ HLUŠÍ, A., INDRÁK, K. *Imunitní trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých* [online]. 2010. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/>

⁴⁵ Sčítání lidu, domů a bytů. Jihomoravský kraj 2001 [online]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/>

prevalence nemoci ITP u lidí, kteří jsou starší 18 ti let je 50,3 případů na 100 000 obyvatel a zjištěná incidence je 6 případů na 100 000 obyvatel. Podle dat lze říci, že diagnostika ITP se liší podle pracovišť, kde se řídí různými kritérii. Standardem pro léčbu jsou kortikoidy a splenektomie, u těhotných je to aplikace IVIG. U chronické ITP bylo zaznamenáno velké zastoupení cyklosporinu a překvapivě i cyklofosfamidu. Naopak malé používání Danazolu a Rituximabu značí pravděpodobně o tom, že je malá dostupnost těchto preparátů mimo centra specializované hematologické péče. (Červinek, Doubek, Mayer, 2009)



Obr. 9 Krvácivé projevy při prvozáchytu ITP
Zdroj: Šlechtová, 2008

KAZUISTIKA

Dnes již 32letý muž je od dětství léčen pro těžký vrozený deficit FVII (krvácení, jehož nejčastější příčinou bývá onemocnění jater). První epistaxi tj. krvácení z porušení cévy v oblasti nosní sliznice prodělal již v roce věku. Později se epistaxe objevila při dětských hrách, krvácení se objevovalo i při spontánním vypadnutí mléčného chrupu. Pacient byl opakovaně hospitalizován na Dětské klinice nebo ORL klinice FN v Plzni nebo na dětském či ORL oddělení nemocnice v Klatovech či na dětském oddělení

nemocnice v Domažlicích. Na začátku byl léčen pouze plazmou, transfuze erytrocytů mu nikdy podány nebyly. Ve třech letech mu byl diagnostikován těžký deficit FVII, později se stejný, ale lehký deficit prokázal i u matky a u dědečka z matčiny strany. U nich se nikdy žádné spontánní krvácení neobjevilo. Asi v 9 letech se u pacienta objevilo první krvácení do levého kolenního kloubu. Později se k tomu přidalo i občasné krvácení do loketních kloubů a v dalších letech opakované krvácení do obou kloubů hlezenních. Ve 20 letech mu byla prokázána těžký artróza pravého hlezenního kloubu s cystami až nekrotickými změnami v oblasti chrupavky kosti hlezenního. Byla mu navržena léčba. Synovektomií tj. odstranění kloubní výstelky, pacient odmítl. Byla u něj proto zahájena domácí léčba s myšlenkou, že k největšímu krvácení dochází při transportu mezi bydlištěm a hematologickým pracovištěm. Před plánovaným rodičovstvím byl pacientovi proveden test, který potvrdil autozomální dědičnost onemocnění. Dne 2. 7. 2007 se pacient akutně dostavil do hematologické ambulance s výraznou purpurou. Krvácel z ústních sliznic, z dásní i nosu a po celém těle měl rozsáhlé hematomy a mnohočetné petechie (obr. 9). Anamnéza předchozí i běžné infekce byla negativní, mladý muž přiznal pouze zvýšenou fyzickou zátěž z důvodu přípravy dřeva na zimu. Laboratorní vyšetření prokázalo těžkou trombocytopenii s hodnotou trombocytů pouze $3 \times 10^9/l!$. Okamžitě u něho byly nabrány protilátky proti trombocytům a erytrocytům a zahájena kortikoterapie Prednisonem. První 4 dny léčby těžká trombocytopenie přetrvávala, ale pacient již spontánně nekrvácel ze sliznic ani se mu netvořily četné petechie nebo hematomy. Pátý den hladina trombocytů stoupla na $55 \times 10^9/l$ a sedmý den léčby došlo k normalizaci trombocytů. Pacientovi byl postupně Prednison vysazován až do 3 měsíců do počátku těžké idiopatické trombocytopenické purpury. Po zlepšení stavu, zhruba od 2. týdne onemocnění, bylo pacientovi provedeno celkové přešetření za účelem zjištění eventuální prvotní příčiny těžké idiopatické trombocytopenické purpury. Všechna vyšetření, i ta na malignitu, vyšla negativní, prvotní příčinu se nepodařilo prokázat. I když tento pacient zareagoval příznivě na kortikoterapii, není jednoznačně prokázáno, že šlo o imunologicky podmíněnou trombocytopenii charakteru idiopatické trombocytopenické purpury na podkladě autoprotilátek. Pacient je nadále v pečlivém pozorování. Nyní je bez pravidelné léčby. Získaná akutní idiopatická trombocytopenická purpura není onemocněním vzácným, ale výskyt obou těchto chorobných jednotek u jednoho nemocného je onemocněním raritním. (Šlechtová, 2008, č. 8, s. 431-433)

6 Historie autoimunitních chorob

Idiopatickou trombocytopenickou purpuru (ITP) poprvé popsal Werlhof v roce 1735. Byla nazvána jako „morbus maculosus haemorrhagicus“, a to u mladé ženy, u které se z ničeho nic objevily krvavé projevy. To bylo spojováno s poruchou primární hemostázy a tyto příznaky za krátkou dobu samy odezněly. Téměř o sto let později se prokázalo, že příčinou tohoto Werlhofova syndromu, byl pokles cirkulujících krevních destiček. (Penka, 2014b, s. 291)

Léčba pacientů s idiopatickou trombocytopenickou purpurou v minulosti spočívala především v tom, že se prováděla splenektomie. Tou se odstraňuje místo, kde se produkují autoprotilátky a je to zároveň hlavní místo destrukce krevních destiček.

Dalším historicky nejstarším léčebným postupem bylo to, že se snížila fagocytární aktivita monocyto-makrofágového systému tím, že se podaly kortikoidy. Oba dva tyto postupy, které se ještě doplnily o aplikaci intravenózních imunoglobulinů, zůstávají základními léčebnými postupy ITP i dnes. V posledních desetiletí se s úspěchem v léčbě chronické ITP používají další imunosupresivní a imunomodulační terapie. (Červinek, Doubek, Mayer, 2009)

Díky Paulu Ehrlichovi, nositeli Nobelovy ceny, byla autoimunita téměř padesát let paralyzována. Svojí autoritou se mu totiž podařilo přesvědčit vědecký svět, že autoimunita je absolutně něco nemyslitelného. To, že autoprotilátky jsou dokonce součástí našeho organismu, bylo podle Ehrlicha zcela nemyslitelné. V roce 1900 dokonce napsal, že autoimunitní choroby nemohou prakticky existovat!

Paul Ehrlich byl vynikající vědec, obdržel Nobelovu cenu za vývoj léku proti syfilis a za rozvoj koncepce autoimunity. Věřil, že není možné, aby autoprotilátky kolovaly v organismu, protože podle něj by toto vedlo přímo ke smrti. Tento stav nazval „horror autotoxicus“, strach ze sebepoškození, z vlastních toxinů. Tento termín je dodnes spojován s Ehrlichovým jménem. Na počátku 20. století se mnoho vědců zajímalo o určitý druh autoimunitní choroby, u které se červené krvinky rozpadly v chladu, ale přesto se nikdo neodvážil autoimunitu dále studovat. Tyto krvinky se rozpadly jen tehdy, když byly obaleny protilátkami, onemocnění bylo proto nazváno chorobou z chladových protilátek, glutinů, tak se označovaly protilátky, které byly schopné shlukovat krvinky. Nikdo se tehdy neodvážil naznačit, že by se toto onemocnění dalo považovat za autoimunitní a chladové protilátky za autoprotilátky.

V roce 1937 byl proveden pokus, který je považován za první experiment, který dokazuje autoimunitu. Mozkovou tkáň jedné opice, přenesli do jiné opice, u které se poté vyvinula choroba, která byla pojmenována experimentální alergická encefalomyelitida. Onemocnění bylo pojmenováno alergická encefalitida, protože se vědci ještě báli použít termín autoimunitní. Tohle onemocnění je velmi podobné lidské roztroušené skleróze, které je považováno za autoimunitní onemocnění, které postihuje mozek. (Shoenfelf, Fučíková, Bartůňková, 2007, s. 14)

Noel Rose, další významný vědec, provedl v USA další zajímavý experiment. Do té doby byla teorie autoimunity pomíjena. Rose injikoval tkáň z lidské štítné žlázy do myši. Myš vytvořila protilátky proti lidské žláze a vytvořila se choroba zvaná tyreotoxikóza, která se projevovala nadměrnou činností štítné žlázy. Dnes je toto onemocnění považováno za klasické autoimunitní.

Tento pokus byl klíčový k dalším výzkumům autoimunity. A do seznamu autoimunitních chorob velmi rychle přibývají další.

Idiopatickou trombocytopenickou purpuru se snažili léčit také v Číně podle čínské medicíny. V časopisu Journal o čínské medicíně z roku 1995⁴⁶ se objevila studie, kdy se 10 pacientů pokoušeli léčit bylinnými čaji a odvary. 6 pacientů dosáhlo zlepšení v počtu krevních destiček a veškeré krvácení bylo zastaveno. U dalšího pacienta došlo ke zlepšení a zbylí tři ze studie odstoupili. Hlavní složkou bylinného čaje byl Bupleutum, který je obvykle známý jako Saiko, nebo také jako ušní kořen zajíce. Tato rostlina má protizánětlivé a hemolytické vlastnosti. Dalšími složkami v čaji byly ženšen, lékořice, jujube, přeslička, sporýš a náprstník [...]. Přeslička se obecně používá k zástavě krvácení již od starověku.

Podle University of Maryland Medical Center⁴⁷, se přeslička již od pradávna používá k zástavě krvácení a hojí vředy a rány, i když její účinek pro danou studii nebyl nikdy vědecky prokázán. Náprstník má v tradiční čínské medicíně dlouhou historii jako lék na krvácení.

Prof. Bertrand Godeau z nemocnice Henriho Mondora v Créteil ve Francii hovořil o tom, jak se v poslední dekádě změnil algoritmus léčby ITP. „V roce 2003 bylo

⁴⁶ *Imunitní systém* [online]. 1995. Dostupné z: <http://www.cordyceps-sinensis.cz/>

⁴⁷ *Zdraví a nemoc. ITP bylinky* [online]. 2015. Dostupné z: <http://cs.winesino.com/>

*standardem podat Prednison a případně Imunoglobulin a pokud nedošlo ke zlepšení, byla po čtyřech až šesti týdnech provedena splenektomie. Pokud ani tento invazivní zákrok nepomohl, používala se nejrůznější imunosupresiva. Dnes je postup složitější, už jenom pro to, že máme více informací a nemocné tak klasifikujeme podle rizikovosti. Kromě toho můžeme pacientům nabídnout nové terapeutické strategie. Dostáváme se tak do situace, kdy mnoho nemocných, kteří by v minulosti museli podstoupit splenektomii, profituje z farmakologické léčby.*⁴⁸

Tab. V Přehled klíčových událostí v historii autoimunitních chorob

Rok	Historická událost
1945	Datuje se první popis autoprotilátek proti červeným krvinkám zodpovědných za jejich rozpad a způsobujících tak hemolytickou anémii.
1948	Hargraves popsal tzv. fenomén LE. Jedná se o bílé krvinky, které pohltily jádro jiné bílé krvinky. Buňky LE se staly na dlouhou dobu důležitým diagnostickým znakem pro systémový lupus erytematodes.
1950	Harrington si vstříkl krev pacienta s ITP a onemocněl touto chorobou.
1959	Byl vyvinut první myší model autoimunitní choroby. Myš kmene NZB trpí autoimunitní hemolytickou anémií. Zkřížení s kmenem myší NZW vede k potomstvu, které onemocní systémovým lupus erytematodes.

Zdroj: Autoimunita: vnitřní nepřítel, 2007

⁴⁸ Medical Tribune. *U ITP se splenektomie stává výjimkou* [online]. 2015. Medical Tribune. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/>

7 Moderní léčba a léčebné možnosti ITP

„V poslední době došlo u tohoto onemocnění k významnému pokroku v objasnění etiopatogenetických mechanismů, které přispěly ke zlepšení léčebných možností a vedly ke změnám a zpřesnění v terminologii a klasifikaci onemocnění.“⁴⁹

Samotná léčba je v první řadě založena na závažnosti trombocytopenie a s ním spojené krvácení. U pacientů, jejichž počet krevních destiček nepřesáhl $50 \times 10^9/l$ je léčba redukována na minimum. Pacienti, s počtem krevních destiček mezi $20 \times 10^9/l$ a $50 \times 10^9/l$ při absenci krvácení nebo výskytu těchto potíží jako je např. nekontrolovatelná hypertenze, aktivní peptický vřed, antikoagulace, nedávný chirurgický zákrok nebo poranění hlavy vyžadují okamžitou léčbu. U všech pacientů, u kterých klesl počet krevních destiček pod $20 \times 10^9/l$ je léčby indikována také.⁵⁰

Podle Zeng, Duana (2011, s. 5) jsou v současnosti dostupné terapie pro pacienty s chronickou idiopatickou trombocytopenickou purpurou primárně zaměřeny na snížení destrukce krevních destiček, zahrnující kortikosteroidy, intravenózní imunoglobuliny, splenektomii, rituximab, azathioprin, cyklofosfamid, danazol a cyklosporin. I když jsou tyto léčby často velmi účinné, ne všichni pacienti na ně reagují. V posledních letech vyšlo najevo, že produkce krevních destiček je často suboptimální, a to vedlo k takovému použití ošetření, jehož cílem je zlepšení trombopoézy. Tento přístup se zaměřuje na trombopoetinový růstový faktor krevních destiček, které zvyšují tvorbu krevních destiček tím, že stimuluje receptory trombopoetinu.

Léčba je snaha, při které chceme pacienta dovést do stavu remise, tj. údravy, dobrého počtu krevních destiček, při kterých chybí krvácivé projevy. V současné době nejde říci, jak se bude tato nemoc vyvíjet, u každého pacienta je to individuální.

Idiopatická trombocytopenická purpura je autoimunitní onemocnění, u něhož neexistuje léčba, která by nás této nemoci zbavila. Léčbou můžeme dosáhnout zvýšení počtu krevních destiček na takovou hladinu, aby nedocházelo ke krvácení. Není nutné docílit optimální hladiny krevních destiček, stačí léčbu upravit tak, aby tato hladina

⁴⁹ HLUŠÍ, A., INDRÁK, K. *Imunitní trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých* [online]. 2010. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/>

⁵⁰ ZENG, Y., DUAN, X., XU J, NI X. *TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura* [online]. 2011, p. 5. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

zabraňovala krvácení. Někdy je velmi obtížné najít léčbu, která by pacientovi vyhovovala, aniž by trpěl nežádoucími vedlejšími účinky. Někteří pacienti hlásí zlepšení poté, co upravili svůj životní styl, stravu, zbavili se stresu. Obzvláště u dětí může dojít ke spontánnímu uzdravení.

Důležitým cílem léčby je minimalizace nežádoucích účinků léčby, které mohou mít na zdraví pacienta a kvalitu života větší dopad než samotné riziko krvácení. Indikací k zahájení terapie pacienta s ITP je hlavně přítomnost krvácivých projevů a nízký počet trombocytů. Indikace k zahájení terapie by měla být komplexní a měla by zohledňovat i symptomy onemocnění, věk, komorbiditu, toleranci zvažované léčby, životní styl a preference pacienta. Jednoznačná shoda k zahájení terapie je u pacientů s přítomností krvácivých projevů, bez ohledu na počty trombocytů.⁵¹

Pro léčbu můžeme využít více léčebných postupů. Tyto možnosti mají ovšem svá rizika, některé jsou dokonce toxické. Je proto dobré pochopit poměr mezi úspěšností léčby a potenciálních vedlejších účinků. Hematologové mají k dispozici spoustu léčebných metod současně, které mohou zvýšit úspěch léčby. Patří sem například: kortikoidy, azathioprin, cyklofosfamid, cyklosporin, danazol, gamaglobulin, mykofenolát mofetil, rituximab, splenektomie, vinka alkaloidy, TPO mimetika [...].

Podle Vydry, Cetkovského (2015, s. 130) patří do první linie léčby právě kortikoidy, do druhé linie bychom mohli zařadit splenektomii a rituximab a třetí linie léčby jsou agonisté trombopoetinového receptoru (TPO) a další alternativy.

S léčbou ITP není třeba nějak pospíchat proto, že celková prognóza pacientů s diagnózou ITP je velmi dobrá. Mortalita pacientů dosahuje do 4% a týká se většinou pacientů, kteří trpí těžkou refrakterní trombocytopenií. Navíc, pokud léčíme dlouhodobě imunosupresivní léčbou, mohlo by to poškodit daleko více, jak vlastní trombocytopenie.⁵²

U léčby ITP je třeba zdůraznit několik důležitých bodů. První z nich je, že krvácení je zřídka a destičkové funkce u pacientů, kteří ITP trpí, jsou zachovány. Pokud bude

⁵¹ HLUŠÍ, A., INDRÁK, K. *Imunitní trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých* [online] . 2010. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/>

⁵² PORTIEJLE, J.E.A., WESTENDROP, R.G.J. et al. *Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura* [online]. 2001. Dostupné z: <https://books.google.cz/>

pacient léčen, je třeba léčbu upravit a individualizovat, přihlédnout k přáním pacienta a k jeho životnímu individuálnímu „rizikovému profilu“. Cílem je dosažení prevence krvácení a snaha o bezpečné, i když ne nutně normální hodnoty krevních destiček. Je nutné se vyhýbat lékům, které interferují s destičkovými funkcemi např. konzumace alkoholu, kyselina acetylsalicylová ad. Spousta nemocných tak může být pouze observováno. Jsou to většinou děti s ITP, u kterých v 80% případů dojde ke spontánní remisi trombocytopenie do 4-8 týdnů. Těžké krvácivé projevy jsou zde málo časté. U dospělých, kteří trpí ITP je spontánní remise velmi vzácná, pacienti, kteří nemají krvácivé projevy a mají stabilní počet krevních destiček, s léčbou vyčkávají a jsou pouze sledováni.⁵³

7.1 Kortikoidy

Pacientům, kterým je nově diagnostikována ITP, se léčba zahajuje právě kortikosteroidy. Ty potlačují imunitní systém. Toto potlačení může vést ke snížené produkci protilátek, které napadají krevní destičky, to vede ke zvýšení počtu krevních destiček a následnému setrvání tohoto stavu i po ukončení léčby kortikosteroidy. Mezi nejznámější kortikosteroidy patří Prednison a Dexametazon. Kortikosteroidy by se neměly užívat víc jak pár týdnů, protože by mohly být příčinou vážných vedlejších účinků jako je například podrážděnost, poruchy spánku, žaludeční nevolnosti, zvýšená chuť k jídlu, a to se pojí s obezitou a vznikem druhotného diabetu, zvýšený tlak krve, zadržování tekutin a sklon k otokům, řídnutí kostí, akné apod.

Bylo prokázáno, že kortikosteroidy nemohou změnit přirozený průběh ITP.⁵⁴ Nicméně umožňují lékařům „získat čas“, aby mohl určit, zda se jedná o pacienta s akutní formou ITP (trvající méně než 6 měsíců), nebo o pacienta s chronickou formou ITP, který bude potenciálně potřebovat dodatečnou léčbu. Podle výzkumu přibližně dvě třetiny pacientů dosáhlo úplné nebo částečné odezvy na léčbu kortikosteroidy, většina se dokonce vyskytuje během prvního týdne léčby.

⁵³ DONALD, M.A., KELTON, J.G. *Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura* [online]. 2007. Dostupné z: <https://hal.archives-ouvertes.fr/>

⁵⁴ GEORGE, J.N., WOOLF, S.H., RASKOB, G.E., et al. *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology* [online]. 1996. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Běžná praxe je zahájit léčbu Prednisolem nebo Prednisonem, které se podávají ústně ve formě tablet 1-2 mg/kg/den a pozvolna se vysazují po dobu 6-12 týdnů.⁵⁵ Samozřejmě se dávkování upravuje podle délky trvání léčby a její rychlosti – rychlé nebo pomalé. Používání se může přerušit po dobu 4 týdnů po dosažení normálního počtu krevních destiček, protože tato doba zahrnuje čas, během kterého se mohou vyskytnout spontánní remise.⁵⁶

7.2 Rituximab

Rituximab je chimérická monoklonální protilátka, tzn. protilátka, která je produkována jen jedním klonem B lymfocytů. Je zaměřena proti antigenu CD20, který je exprimován na povrchu B lymfocytů. Velmi často se používá při léčbě⁵⁷, která je zaměřena na onemocnění zprostředkované autoprotilátkami.

Rituximab není pro léčbu ITP schválen, ale je poměrně široce využíván. Redukuje počet B buněk, což jsou zástupci bílé krevní řady a tím pádem mění charakter T buněk tj. jiní zástupci bílé krevní řady. Rituximab snižuje obecně počet B buněk, které na sobě mají receptor zvaný CD20. Po této léčbě trvá organismu asi jeden rok, než je schopný nahradit odstraněné B buňky a umožní tak imunitnímu systému správnou produkci protilátek. Podává se intravenózně. Vedlejší účinky, kterými trpí asi 7% pacientů, patří bolesti hlavy, třes, horečka a dále nespecifické bolesti těla, se označují jako flu-like syndrom. U pár jedinců se může objevit i alergická reakce.⁵⁸

Je známo několik případů, kdy pacientky otěhotněly během léčby Rituximabem. Jejich porody proběhly normálně a porodily zdravé děti. Nebyly však provedeny žádné studie na téma Rituximab a těhotenství, takže množství dat je nedostatečné. Rituximab je molekula, která prostupuje placentou. Pokud ho budeme podávat ve druhém a třetím trimestru, mohou je hladiny v séru plodu dosáhnout hladiny srovnatelné s matkou. To

⁵⁵ BELLUCI, S., CHARPAK, Y., CHASTANG C., TOBELEM G. *Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenie purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults* [online]. 1988. Dostupné z: <https://books.google.cz/>

⁵⁶ MAZZUCCONI, M.G., FRANCESCO, M., FIDANI, P., et al. *Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): results of a multicentric protokol* [online]. 1985. Dostupné z: <https://books.google.cz/>

⁵⁷ HRODEK, O., Vivek L., Mahe'vas, M., Soo, Y., et al. *Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia.* [online]. 2012. Dostupné na: <https://www.prolekare.cz>.

⁵⁸ ČERNÁ, O. *Imunitní trombotocytopenie (ITP)* [online] 2016. Dostupné z: <https://www.trombotocytopenie.cz>

by mohlo vést k poklesu B-buněk u dítěte a zatím není známo, jaký vliv to může na dítě mít. (Pavelka, 2014, s. 73)

Rituximab působí snížení počtu B lymfocytů a tím pádem následné snížení počtu produkovaných protilátek a dále i blokuje monocyto-makrofágový systém. Po léčbě Rituximabem můžeme pozorovat přes 40-60% kompletních léčebných odpovědí. Dlouhodobě zůstává v remisi asi 20% nemocných.⁵⁹

Různé studie naznačují, že účinnost Rituximabu, který byl aplikován brzy po propuknutí onemocnění má vyšší účinnost. Léčba Rituximabem je obvykle dobře tolerována, ale může mít různé závažné nežádoucí reakce při podávání této protilátky, patří se například teplota, poruchy srdečního rytmu [...]. (Mayer, 2004)

7.3 Intravenózní gamaglobulin

Intravenózní gamaglobulin je tekutý koncentrát protilátek purifikovaný tj. vyčištěný z plazmy = tekutá část krve bez obsahu červených krvinek od zdravých dárců. Tyto protilátky vytěsní ty vlastní protilátky, které jsou namířené proti trombocytům a zabrání tak, aby se krevní destičky ničily ve slezině. Tato léčba má ale jen krátkodobý efekt. Měla by se opakovat po 2 - 3 týdnech, dokud nebude vidět zlepšení. Nitrožilní infuze probíhá několik hodin, 1 až 5 dní. Někteří pacienti, kvůli vysokým dávkám, trpí nevolností, zvracením, bolestmi hlavy, horečkou a vzácně i alergickými reakcemi. Tento typ léčby také lze využít v těhotenství.⁶⁰

Poprvé byly imunoglobuliny použity v roce 1952 O. C. Brutonem⁶¹. Od té doby se staly standardní léčbou pacientů. Velkou nevýhodou těchto preparátů bylo dříve bolestivé podávání intramuskulárně a jejich pomalé vstřebávání do oběhu. Pokusy o to, aby se tento lék podával intravenózně, byly doprovázeny šokovými stavy. Až po 29 letech do roku 1981 se díky technologickému pokroku a dostupnosti nových přípravků imunoglobulinů, začalo podávat intravenózně ve větším množství.⁶²

⁵⁹ ARNOLD, D.A., DENTALI, F., CROWTHER, M.A. et al. *Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura* [online]. 2007. Dostupné z: <https://www.zdravi.e15.cz/>

⁶⁰ ČERNÁ, O. *Imunitní trombocytopenie (ITP)* [online] 2016. Dostupné z: <https://www.trombocytopenie.cz>

⁶¹ BRUTON, O.C. *Agammaglobulinaemia* [online]. 1952. Dostupné na <http://www.pediatriapreparax.sk>

⁶² IMBACH, P., BARANDUN, S., d'APUZZO, V., et al. *High-dose intravenous gamma globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood* [online]. 1981. Dostupné z: <http://www.pediatriapreparax.sk>

Gamaglobulin patří do skupiny bílkovin, který se nachází v krevní plazmě. Skoro všechny gamaglobuliny jsou imunoglobuliny. (Výkladový ošetřovatelský slovník, 2007, str. 157).

Léčebné preparáty imunoglobulinů jsou čisté imunoglobulinové přípravky, které jsou vhodné ke klinickému použití. Přípravují se z krevní plazmy, která je shromážděná od minimálně 2000 až 5000 zdravých dárců. To zajišťuje, že se v nich nachází velké množství protilátek, takže široké spektrum. Úplně první takovéto preparáty byly připraveny zhruba před 60 lety a jejich vývoj probíhal ve třech generacích.

Přípravky první generace mohly být použity pouze intramuskulárně tj. do svalu, nitrosvalově a v současné době už se nepoužívají. Přípravky druhé a třetí generace se už mohou podávat intravenózně tj. podání léku do žíly a intramuskulárně. Tyto léky by měly obsahovat čistý IgG, která by neměla být ve formě agregátů tj. nerozpustné shluky molekul. Dále by neměla obsahovat větší koncentraci IgA, která po podání lidem s nedostatkem IgA vyvolala tvorbu anti-IgA protilátek. To by mohlo způsobit až velmi silnou alergickou reakci. (Ferenčík, 2005, s. 207)

7.4 Cyklofosfamid

Cyklofosfamid je v organismu přeměňován na fosforamid N-ypérit a akrolein. První látka alkyluje DNA tj. reakce, při níž dochází k připojení alkylu nebo acylu k atomu uhlíku nebo k heteroatomu – kyslíku, dusíku, síře, fosforu [...], druhá látka je zodpovědná za urotoxicitu tj. schopnost toxicky poškodit močové cesty. Cyklofosfamid tzv. inhibuje, to znamená, že zpomaluje některé procesy v organismu. Takže inhibuje jak buněčnou, tak i protilátkovou imunitu. Můžeme říci, že buněčnou imunitu zajišťují bílé krvinky, kterých je v krvi podstatně méně jak červených krvinek. V případě, že bílé krvinky nesplní svou funkci obrany organismu, může být naše tělo náchylné k různým autoimunitním a jiným onemocněním. Protilátkovou imunitu zajišťují protilátky tzv. imunoglobuliny. (Bartůňková, Šedivá, Janda, 2007, s. 194)

V jiné literatuře se můžeme dočíst, že cyklofosfamid je jednou z nejpoužívanějších imunosupresivních látek, a to převážně z toho důvodu, že jeho cytotoxicita je poměrně vyšší pro krátkodobě žijící lymfocyty, jak pro ostatní buňky. Aby se stal cyklofosfamid aktivním, musí nejdříve projít přeměnou v játrech. (Toman, 2009, s. 7)

7.5 Cyklosporin A

Cyklosporin je cyklický polypeptid tj. peptid tvořený mnoha aminokyselinami, „který představuje první přírodní látku se selektivním imunosupresivním účinkem.“ (Pavelka, 2005, s. 117)

Existuje mnoho přírodních cyklosporinů, například C, D, G nebo M. Tyto se ale stále ještě běžně terapeuticky nepoužívají. Cyklosporiny produkují vláknité houby, které v letech 1969 a 1970 byly izolovány z půdních vzorků z jižního Norska a ze státu Wisconsin v USA. Cyklosporin byl původně izolován z vláknité houby, která má název *Tolypocladium inflatum* a *Cylindrocarpon lucidum*. Cyklosporin ale produkují i jiné druhy hub. Cyklosporin byl také zatím neúspěšně zkoušen, ve smyslu jeho možného antibiotického antibakteriálního účinku, a to převážně v letech 1969-1970. To, že má také imunosupresivní účinek, se zjistilo v roce 1972. Jeho protizánětlivý účinek byl prokázán v roce 1974. V následujících letech se jeho léčebné účinky velmi rozšířily i do jiných interních oborů, kde se úspěšně využívá k léčbě imunopatologických procesů. K léčbě těchto onemocnění se používá jako imunosupresivní, protizánětlivá látka. (Pavelka, 2005, s. 117-118)

Velmi úspěšně se cyklosporin využívá k potlačení rejekčních reakcí (nepřijetí transplantátu organismem, odhojení) [...] po transplantaci orgánů. Při jeho užívání se velmi zvýšila úspěšnost hlavně po transplantaci ledvin, ale i srdce a jater. Zatím pokusně se nasazuje léčba cyklosporinem také při autoimunitních onemocněních. „Cyklosporin patří k látkám, jejichž dávkování je pro farmakokinetické vlastnosti v celé medicíně nejobtížněji zvládnutelné“ (Lüllmann, Mohr, Wehling, 2004, s. 576). To je dáno zejména proto, že vyšší dávky cyklosporinu vyvolávají nežádoucí účinky, nižší dávky nezabrání již výše zmiňované rejekci. Měla by proto platit zásada, že při každé změně, zahájení užívání, ukončení nebo i změně dávkování, je potřeba v krátkých intervalech měřit koncentraci cyklosporinu v krevní plazmě. Nejprve každý den a teprve po udržení rovnovážného stavu každé 4 týdny. (Ibidem)

7.6 Azathioprin

Jedná se o lék tlumící imunitní reakce (tzv. imunosupresivum), který se využívá v léčbě některých zánětlivých nemocí vyvolaných nadměrnou činností imunitního systému (autoimunitní nemoci). Azathioprin umožňuje blokovat syntézu DNA a to tlumí mimo jiné tvorbu bílých krvinek, které tvoří pilíř imunitního systému.

Azathioprin má poměrně pomalý nástup účinku, který je pozvolný a pohybuje se v rozmezí 4-6 měsíců. To je velký rozdíl oproti kortikoidům, jejichž účinky nastupují většinou již do 24 hodin.

Azathioprin může mít řadu nežádoucích účinků na krvetvorbu, tento efekt je možný pozorovat asi u 5 % pacientů. Může vést k poklesu červených krvinek (chudokrevnost) a bílých krvinek.⁶³

Dalším nežádoucím účinkem je jaterní toxicita. Léčebný efekt je dosahován postupně a selhání léčby by nemělo být konstatováno před uplynutím šestiměsíčního období terapie.⁶⁴

7.7 Splenektomie

Splenektomie je chirurgický výkon, při kterém je operativně odstraněna slezina. Slezina je jeden z nejčastějších vnitřních orgánů, které bývají poraněné, například při tupých úrazech břicha. Přesto však překvapivě vede v břišní chirurgii, pokud se jedná o její odstraňování u vykrváčených nemocných.

Příkladem toho je případ z roku 1867 (Schein, Rogers, 2011, s. 11). Jules Péan v Paříži tohoto roku provedl úspěšnou splenektomii dívce, která měla velkou slezinnou cystu. Rozšířily se ale i další zprávy o dvou neúspěšných pokusech, při kterém se snažili zachránit životy splenektomií, při ruptuře sleziny tj. její roztržení. Hned následující rok přicházejí tři zprávy o stejném výsledku, zdroje však uvádějí, že pacienti mohli být zachráněni, kdyby byly k dispozici krevní transfuze. Velmi úspěšnou splenektomii také

⁶³ Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK. *Azathioprin* [online]. 2016. Dostupné z: <http://www.stefajir.cz/>

⁶⁴ VESELY, S.K., PERDUE, J.J., RIZVI, M.A. *Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy* [online]. 2003. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

provedl Oskar Riegner z Wroclowi v roce 1893. Jeho pacient byl tehdy pouze čtrnáctiletý chlapec, který měl kompletně oddělenou slezinu s 1,5 litru krve v peritoneální dutině. Jeho uzdravení se komplikovalo o gangrénu tj. nekrotická (odumřelá) tkáň s druhotnými změnami levé dolní končetiny, která mu musela být nakonec amputována. Z nemocnice byl propuštěn už s protézou po 5 měsících po provedení splenektomie. (Schein, Rogers, 2011, s. 11)

„V České republice se ročně provádí přes 300 splenektomií“ (Bartůňková, Šedivá, Janda, 2007, s. 159). Nejčastější léčebný postup k laparoskopické splenektomii je právě idiopatická trombocytopenická purpura. Laparoskopická splenektomie je velmi preferovaná technika právě pro benigní hematologická onemocnění. (Špičák, 2008, s. 400)

Slezina je důležité místo pro produkci protilátek a je to také hlavní míst pro destrukci destiček s navázanými protilátkami. Kdyby se měla splenektomie správně použít, není dosud žádná shoda, ale nejvíce je doporučováno, aby se s splenektomií počkalo 6-12 měsíců od stanovení diagnózy ITP, musí se vždy přihlídnout ke konkrétnímu pacientovi. Z dlouhodobého hlediska má provedení splenektomie ze všech léčebných modalit nejvyšší počet kladných odpovědí, a to u 60 až 70% nemocných. Předtím, než se splenektomie provede, se doporučuje udělat test na přežívání destiček, které jsou značeny radioaktivním indiem. Splenektomii lze provést buď klasickou technikou, či laparoskopicky. Morbidita vůbec nemusí být malá. Po zákroku hrozí bronchopneumonie nebo trombembolické příhody a pacienti jsou také ohroženi různými infekcemi. Před plánovanou splenektomií by měli pacienti podstoupit minimálně 2 týdny před očkování proti pneumokokům, meningokokům typu C a hemofilům typu B.⁶⁵

7.8 TPO mimetika

TPO mimetika, také se jim říká mimetika trombopoetinového receptoru, jsou nové léky, které se využívají v léčbě imunitní trombocytopenie. Tyto léky napodobují efekt trombopoetinu, což je růstový a stimulační faktor krevních destiček. Tím tento lék pomáhá ke zvýšené tvorbě krevních destiček v kostní dřeni a také stimuluje jejich

⁶⁵ DULÍČEK, P. *Nové možnosti léčby chronické idiopatické trombocytopenické purpury u dospělých* [online]. 2009. Dostupné z: www.remedia.cz

vyplavování do krve. TPO mimetika se používají převážně u pacientů, kteří trpí chronickou ITP, tj. ITP, která trvá více než 12 měsíců a také se používá u ITP, u které selhala splenektomie tj. operační odstranění sleziny anebo u pacientů, kteří nereagují na jinou léčbu. Občas se TPO mimetika mohou použít jako příprava k různým operačním výkonům, v tomto případě ke splenektomii.⁶⁶

Velmi zajímavá možnost pro pacienty s chronickou ITP je podávání léků, kteří stimulují trombopoézu. Trombopoetin je glykoproteinový hormon, který je produkován v játrech a ledvinách. TPO reguluje hlavně produkci krevních destiček. TPO vlastně působí již na hematopoetickou kmenovou buňku, dokonce častěji než granulocytární kolonie stimulující faktor. TPO je také nezbytný k přeměně kmenové buňky v megakaryocyt. (Červinek, Doubek, Mayer, 2009)

Eltrombopag je zatím poměrně nový agonista na receptoru pro trombopoetin. Snaží se stimulovat trombopoézu u pacientů, kteří trpí chronickou idiopatickou trombocytopenickou purpurou, ale také u jedinců s jaterní cirhózou a trombocytopenií, která je způsobena například infekcí virem hepatitidy C. (Stránský, 2008, s. 715)

Danazol je slabý androgen. Doporučené denní dávkování je 400-800 mg na den, ale dobré výsledky byli pozorovány i po podání 100-200 mg za den. 60-70% pacientů odpovídá na užívání Danazolu příznivě. Léčba je většinou dobře tolerována, ale objevují se i nežádoucí účinky jako je například elevace jaterních testů, přírůstek hmotnosti a retence tekutin. Tento lék je vhodný především pro starší pacienty, kteří reagovali na kortikoidní léčbu a u nich je možné Danazolem snížit celkovou dávku kortikoidů. Lék je v současnosti v České republice k dispozici na mimořádný dovoz (informace z roku 2009).⁶⁷

7.9 Závěry k léčbě ITP

„Kortikosteroidy a splenektomie jsou alternativou pro 85% nemocných s chronickou ITP. Ve zbývajících případech lze podat anabolika, imunosupresi

⁶⁶ KONÍŘOVÁ, E. *TPO mimetika(Nplate a Revolade), nové léky v terapii imunitní trombocytopenie (ITP)* [online]. 2015. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz/>

⁶⁷ MALOISEL, F, ANDRÉS, E., ZIMMER, J. *Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura* [online]. 2004. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

vinkaalkaloidy, azatioprinem, či cyklosporinem případně rituximabem.“ (Penka, Buliková, 2009, s. 111)

„Efektivní léčba ITP zasahuje různá místa v patofyziologii nemoci, například snížená produkce autoprotilátek, modulace Fc receptoru nebo potlačení T či B buněčné imunitní reakce. Kortikoidy a IVIG představují základní pilíře léčby. Pro pacienty nedostatečně reagující na tuto terapii lze doporučit provedení splenektomie či léčbu rituximabem. Při progresi onemocnění do chronické refrakterní ITP je nutno vážit přínos medikamentózní terapie a snažit se pro pacienta najít léčbu je bude při minimu vedlejších účinků přinášet pacientu maximální profit“. (Červinek, 2010)

DISKUSE A ZÁVĚR

Idiopatická trombocytopenická purpura patří k celkem rozšířeným onemocněním a nevyhýbá se ani dětem, ani dospělým, postihuje tedy všechny věkové skupiny, rasy, muže a ženy. Není to onemocnění, které bychom mohli jen tak zanedbat. To, že se s námi něco děje, nám mohou napovědět první příznaky tohoto onemocnění, jako je velmi dlouhé krvácení z malých řezných ran, krvácení z nosu a dásní, velmi silná menstruace u žen a v neposlední řadě hlavně skvrnky na kůži – petechie.

Už ve starověku byly krvácivé projevy na kůži popisovány jako purpura. Poprvé toto onemocnění popsal v roce 1735 Werlhof.

V minulosti léčba idiopatické trombocytopenické purpury spočívala především v tom, že se provedla splenektomie. Tím se odstranilo místo, kde se produkují autoprotilátky a je to také hlavní místo destrukce krevních destiček. Dále se léčba posouvala dál, začaly se podávat kortikoidy. Je to další historicky nejstarší postup, kdy byla snaha snížit fagocytární aktivitu monocyto-makrofágového systému. Následně se léčba doplnila o intravenózní imunoglobuliny, a to se dá považovat za základní léčebné postupy i dnes.

Zejména v poslední době došlo u tohoto onemocnění k významnému pokroku z hlediska léčby. Samotná léčba je založena na závažnosti trombocytopenie a s tím spojeného krvácení.

Hlavní snahou léčby je dovést pacienta do stavu, kdy se srovná počet krevních destiček na takovou hladinu, aby nedocházelo ke krvácivým projevům. Důležité je říci, že idiopatická trombocytopenická purpura patří k onemocněním, u nichž neexistuje léčba, která by nás této nemoci zbavila.

K léčbě se využívá mnoha léčebných postupů. Musíme ale počítat s tím, že každá léčba nese určitá rizika. Hematologové mají k léčbě mnoho léčebných metod, kterými mohou zvýšit úspěšnost léčby. Z těch současných to jsou kortikoidy, azathioprin, cyklofosfamid, cyklosporin, danazol, gamaglobulin, rituximab, splenektomie, a asi nejmladší TPO mimetika.

K zodpovězení některých otázek spojených s použitím nových léčebných modalit jsou potřebné širší a delší klinické zkušenosti. ITP představuje relativně málo častou příčinu poklesu počtu krevních destiček a diagnóza je stanovována vylučovacím

způsobem. Vzhledem k široké diferenciální diagnostice trombocytopenií představuje tato problematika mezioborovou.

Z řady článků a odborných publikací v České republice i zahraničí se můžeme o této nemoci dozvědět více, existuje stále více léčebných postupů a metod, jak onemocnění zmírnit a předejít tak krvácivým projevům, nelze však idiopatickou trombocytopenickou purpura zcela vyléčit.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

BARTUŇKOVÁ, Jiřina, Anna ŠEDIVÁ a Aleš JANDA. *Imunodeficiencie*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1980-1.

ČECH, Evžen. *Porodnictví*. 1. vyd. Praha: Grada, 1999. ISBN 80-7169-355-3.

ČERVINEK, Libor., Michael DOUBEK a Jiří MAYER. Idiopatická trombocytopenická purpura – patogeneze, moderní léčba a analýza prevalence, diagnostiky a terapie nemoci v Jihomoravském kraji. *Transfuze a hematologie dnes*, 2009. ISSN 1213-5763.

ČERVINEK, Libor. *Imunitní trombocytopenie, diagnostika, klasifikace, diferenciální diagnostika*. Vnitřní lékařství, 2010. ISSN 0042-773X.

DONNER, Ludvík a Bedřich FRIEDMANN. *Hematologie*. Knižnice praktického lékaře. Praha: Avicenum, zdravotnické nakladatelství n. p., 1977, s. 332-335. ISBN 08-010-77.

FERENČÍK, Miroslav. *Imunitní systém: informace pro každého*. 1. vyd. Překlad Kristýna Pokorná. Praha: Grada Publishing, c2005. ISBN 80-247-1196-6.

HAFERLACH, Torsten, Ulrike BACHER a Harald THEML. *Kapesní atlas hematologie*. 1. české vydání. Překlad 6., přepracovaného vydání. Praha: Grada Publishing, 2014. ISBN 978-80-247-4787-3.

HÁJEK, Zdeněk, Evžen ČECH a Karel MARŠÁL. *Porodnictví*. 3., zcela přeprac. a doplň. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4529-9.

CHROBÁK, Ladislav. *Propedeutika vnitřního lékařství*. Nové, zcela přeprac. vyd. doplněné testy. Ilustrace Josef Bavor. Praha: Grada, c2007. ISBN 978-80-247-1309-0.

DULÍČEK, Petr. *Nové možnosti léčby idiopatické trombocytopenické purpury z dospělých*. *Remedia*, 2009; 19: 336-340. ISSN 2336-3541 (online).

JAKUBÍKOVÁ, Janka. *Vrozené anomálie hlavy a krku*. 1. vyd. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-4064-5.

KITTNAR, Otomar. *Lékařská fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3068-4.

KOZÁK, Tomáš. *Primární imunitní trombocytopenie (ITP): informace pro pacienty a jejich blízké*. 2., přeprac. vyd. Praha: We Make Media, 2012. ISBN 978-80-87339-10-7.

KUBISZ, Peter a Ján STAŠKO (eds.). *Hematológia a transfuziológia: učebnica*. 1. vyd. Bratislava: Grada Slovakia, 2006. ISBN 80-247-1779-4.

LANGMEIER, Miloš. *Základy lékařské fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2526-0.

- LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Martin WEHLING. *Farmakologie a toxikologie*. Vyd. 2. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0836-1.
- MARTÍNKOVÁ, Jiřina a kol. *Hemostáza a její ovlivnění farmaky*. Praha: Univerzita Karlova, 1986.
- MAYER, Jiří. *Klinické využití chimerické monoklonální protilátky rituximab*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2004. Edice kontinuálního vzdělávání v medicíně, 12. ISBN 80-210-3391-6.
- MUNTAU, Ania. *Pediatric*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2525-3.
- PAVELKA, Karel. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. 1. vyd. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-0459-5.
- PAVELKA, Karel, Petr ARENBERGER, Milan LUKÁŠ, et al. *Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii*. 1. vydání. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-5048-4.
- PENKA, Miroslav. *Krvácení*. Praha: Grada, 2014a. ISBN 978-80-247-0689-4.
- PENKA, Miroslav a Eva SLAVÍČKOVÁ. *Hematologie a transfuzní lékařství*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3459-0.
- PENKA, Miroslav a Alena BULIKOVÁ. *Neonkologická hematologie*. 2., dopl. a zcela přeprac. vyd. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2299-3.
- PENKA, Miroslav. *Krvácení*. Praha: Grada, 2014b. ISBN 978-80-247-0689-4.
- RAIDA Luděk, HLUŠÍ Antonín, Jana PROCHÁZKOVÁ a Jarmila JURÁŇOVÁ. *Idiopatická trombocytopenická purpura*. Praktický lékař. 2008, roč. 88, č. 12, s. 690-694. ISSN 0032-6739; 1805-4544 (elektronická verze).
- ROZTOČIL, Aleš. *Moderní porodnictví*. 1. vyd. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-1941-2.
- ŘEHÁČEK, Vít a Jiří MASOPUSTÍ (ed.). *Transfuzní lékařství*. 1. vyd. Praha: Grada, 2013. ISBN 978-80-247-4534-3.
- SHOENFELD, Yehuda, Terezie FUČÍKOVÁ a Jiřina BARTŮŇKOVÁ. *Autoimunita: vnitřní nepřítel*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2007. ISBN 978-80-247-2044-9.
- SCHEIN, Moshe a Paul N ROGERS (eds.). *Urgentní břišní chirurgie: Schein's common sense emergency abdominal surgery*. 1. české vyd. Překlad Alexander Ferko. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2357-0.
- STRÁNSKÝ, Jaroslav. *Klinické hodnocení u pacientů eltrombopagu s trombocytopenií*. Postgraduální medicína, 2008, roč. 10, č. 7, s. 714-717. ISSN 1212-4184.

ŠLECHTOVÁ, Jiřina. *Vrozený těžký deficit FVII a získaná idiopatická trombocytopenická purpura – vzácná kombinace dvou krvácivých stavů*. Časopis lékařů českých, 147, 2008, č. 8, s. 431-433. ISSN 1803-6597.

ŠPIČÁK, Julius. *Novinky v gastroenterologii a hepatologii*. 1. vyd. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-1783-8.

PROVAN, D., et al. *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. Blood, 2010, Jan 14; 115(2), p. 168-86.

TOMAN, Miroslav. *Veterinární imunologie*. 2., dopl. a aktualiz. vyd. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2464-5.

VOJÁČEK, Jan a Martin MALÝ. *Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0501-X.

VYDRA, Jan a Petr CETKOVSKÝ. *Hematologie v kostce*. První vydání. Praha: Mladá fronta, 2015. Edice Aeskulap. ISBN 978-80-204-3698-6.

Výkladový ošetrovatelský slovník. 1. vyd. Překlad Veronika Di Cara, Helena Vidovičová. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-2240-5.

INTERNETOVÉ ODKAZY

ABBARA, A. *Atlas d'échographie en Gynecologie – Obstetrique* [online]. 2007 [14. 1. 2016] Dostupné na www.alyabbara.com

ARNOLD, D.A., DENTALI, F., CROWTHER, M.A. et al. *Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura* [online]. *Ann Intern Med*, 2007, p. 25-33 p. 25-33 [11.1.2016]. Dostupné z: www.zdravi.e15.cz/clanek/...medicina/imunitni-trombocytopenie-480294

BELLUCI, S., CHARPAK, Y., CHASTANG C., TOBELEM G. *Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenie purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults* [online]. *Blood*, 1988, 71, p. 1165-1169 [12.11. 2015]. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?isbn=1469846225>

BINDER, Tomáš. *Prevence tromboembolických komplikací u pacientek indikovaných k porodu císařským řezem* [online]. *MEDICAL TRIBUNE CZ*, 2010 [26. 3. 2016]. Dostupné z: www.tribune.cz

BLANCHETTE, V., BOLTON-MAGGS, P. *Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. Pediatr* [online]. *Clin North Am*, 2008, 55, p. 393-420 [14. 1. 2016]. Dostupné na <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/soucasny-pohled-na-diagnostiku-a-lecbu-imunitni-trombocytopenicke-purpury-v-detskem-veku-452354>

BRUTON, O.C. *Agammaglobulinaemi* [online]. *Pediatrics*, 1952, 9, p. 722–728 [29. 3. 2016]. Dostupné na <http://www.pediatricapreprax.sk>

CINES, D. B., et al. *The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity* [online]. *Blood*, 2009, Jun 25, 113(26), p. 6511-21. [22. 3. 2016]. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395674

ČERNÁ, Olga. *Imunitní trombocytopenie (ITP)* [online]. 2016 [28. 3. 2016]. Dostupné z: www.trombocytopenie.cz

ČERVINEK, L. *Imunitní trombocytopenie, diagnostika, klasifikace, diferenciální diagnostika* [online]. *Vnitřní lékařství* 2010, s. 75-77 [21. 10. 2015]. ISSN (el.) 1801-7592. Dostupné z: www.vnitrnilekarstvi.cz

DAVIES, J.M., LEWIS, M.P.N. et al. *Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force* [online]. 2011. Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*, 155, 308–317 317 [10. 4. 2016]. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21988145

DONALD, M.A., KELTON, J.G. *Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura*. [online]. Semin Hematol 2007; 44, p. 12-23 [21. 10. 2015]. Dostupné z: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00535111/document>

DULÍČEK, P. *Nové možnosti léčby idiopatické trombocytopenické purpury z dospělých* [online]. Remedia, 2009, s. 336-340 [29. 3. 2016]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: www.remedia.cz

FIAMOLI, V., BLATNÝ, J. *Chronická imunitní trombocytopenická purpura – úspěšná léčba protilátkami anti-CD 20* [online]. Vnitřní lékařství, 2010, 56, s. 64-65. [21. 10. 2015]. Dostupné z: www.vnitrnilekarstvi.cz

FONS. *Příručka laboratorních vyšetření*. [online]. 2016. [16. 1. 2015]. Dostupné z: <http://www.katalogfons.cz/Produkty/E83CA783-7A8F-43F4-8A27-4690F5E436BB>

GEORGE, J.N., WOOLF, S.H., RASKOB, G.E., et al. *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology* [online]. Blood, 1996, 88, p. 3-40. [26. 3. 2016]. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8704187

GODDARD, E.A. *Intravenous immunoglobulin* [online]. Current Allergy and Clinical Immunology, 2008, 21, s. 26–31. [12. 3. 2016]. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213893

HLUŠÍ, A., INDRÁK, K. *Imunitní trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých* [online]. Postgraduální medicína, 2010 [2. 4. 2016]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/imunitni-trombocytopenicka-purpura-a-moderni-lecebne-pristupy-u-dospelych-452355>

HLUŠÍ, A., POSPÍŠILOVÁ, D. *Idiopatická trombocytopenická purpura*. [online] Medicabáze.cz, 2016. [4. 4. 2016]. Dostupné z: http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&categId=36&cname=Imunologie&termId=524&tname=Idiopatick%C3%A1+trombocytopenick%C3%A1+purpura&h=empty#jump

HRODEK, O., Vivek, L., Matthieu Mahe'vas, M., Soo, Y., et al. *Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia* [online]. Blood, June 21 2012, Vol. 119, No. 25, pp. 5989–5995 [21.10.2015]. Dostupné z: www.prolekare.cz.

IMBACH, P., BARANDUN, S., d'APUZZO, V., et al. *High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood* [online]. Lancet, 1981, 8232, p. 1228–1231. [28. 3. 2016]. Dostupné z: <http://www.pediatriapreprax.sk>

IMBACH, P., KUEHNE, T., MULLER, D., et al. *Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS)* [online]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 46, No. 3, p. 351-356 [11. 2. 2016].

Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086422

KAČARAS, Dimitris. *Idiopatická trombocytopenická purpura* [online]. 2015 [14. 4. 2016]. Dostupné na <http://www.kacaras.eu/clanky/vyukovy-portal/vyukovy-portal/idiopaticka-trombocytopenicka-purpura.html>

KONÍŘOVÁ, Eva. *Diagnostika imunitní trombocytopenie, primární versus sekundární ITP*. [online] *Trombocytopenie*, 2015a [2. 4. 2016]. ISSN 1804-8382. Dostupné z: www.trombocytopenie.cz/diagnostika-imunitni-trombocytopenie-primarni-versus-sekundarni-itp/

KONÍŘOVÁ, Eva. *TPO mimetika (Nplate a Revolade), nové léky v terapii imunitní trombocytopenie (ITP)*. [online] *Trombocytopenie*, 2015b [2. 4. 2016]. ISSN 1804-8382. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz/tpo-mimetika-nplate-a-revolade-nove-leky-v-terapii-imunitni-trombocytopenie-itp/>

KOZÁK, Tomáš. *Patofyziologie imunitní trombocytopenie, nové aspekty* [online]. 2015. [22. 4. 2016]. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz/patofyziologie-imunitni-trombocytopenie-nove-aspekty/>

KOZÁK, T. *Romiplostim (AMG531) a léčba imunitní trombocytopenické purpury* [online]. *Farmakoterapie*, 2009, 5 (2): 113-248. [22. 4. 2016]. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz/lekar.php>

Krevní destičky. Imunita a prevence [online]. 2016 [12. 3. 2016]. Dostupné z: <http://www.ceskaordinace.cz/krevni-desticky-ckr-1059-7185-0q-krevn%C3%AD+desti%C4%8Dky.html>

KUHNE, T., BUCHANAN, G.R., ZIMMERMAN, S., et al. *A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group* [online]. *J Pediatr*, 2003, 143, p. 605-608. [2. 4. 2016]. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2581983/

MALOISEL, f, ANDRÉS, E., ZIMMER, J. *Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura* [online]. *Am J Med (US National Library of Medicine)*, 2004; 116, 590-594 [20. 4. 2016]. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15093754

MAZZUCCONI, M.G., FRANCESCONI, M., FIDANI, P., et al. *Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): results of a multicentric protokol* [online].

Haematologica. 1985, 70, s. 329-336 [18. 3. 2016]. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?isbn=1469846225>

Medical Tribune. *U ITP se splenektomie stává výjimkou* [online]. 2015. Medical Tribune [10. 4. 2016]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/36903-u-itp-se-splenektomie-stava-vyjimkou>

Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK. *Nedostatek krevních destiček* [online]. 2016 [18. 3. 2016]. Dostupné z: <http://www.stefajir.cz/?q=nedostatek-krevnich-desticek>

Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK. *Azathioprin* [online]. 2016 [18. 3. 2016]. Dostupné z: <http://www.stefajir.cz/?q=nedostatek-krevnich-desticek>

PORTIEJLE, J.E.A., WESTENDROP, R.G.J. et al. *Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura* [online]. Blood 2001; 97: 2549-2554 [22. 4. 2016]. Dostupné z: <https://books.google.cz/books>

POSPÍŠILOVÁ, D. *Současný pohled na diagnostiku a léčbu imunitní trombocytopenické purpury v dětském věku* [online]. Postgraduální medicína [20. 3. 2016]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/soucasny-pohled-na-diagnostiku-a-lecbu-imunitni-trombocytopenicke-purpury-v-detskem-veku-452354>

PROVAN, D., et al. *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia* [online]. Blood, 2010, Jan. 14, 115(2), p. 168-86 [18. 2. 2016]. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz/prolekare/itp-u-deti/>

POSPÍŠILOVÁ, D. *Současný pohled na diagnostiku a léčbu imunitní trombocytopenické purpury v dětském věku* [online]. Postgraduální medicína, 2010 [20. 3. 2016]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/soucasny-pohled-na-diagnostiku-a-lecbu-imunitni-trombocytopenicke-purpury-v-detskem-veku-452354>

RODEGHIERO, F., et al. *Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group* [online]. Blood, 2009. Mar 12; 113(11), p. 2386-93 [13. 3. 2016]. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19005182

Sčítání lidu, domů a bytů. Jihomoravský kraj 2001 [online]. 2001. [5. 4. 2016]. Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/xb/scitani_lidu_domu_a_bytu_2001

SULOVSKÁ, I., JANČÍKOVÁ, M. *Idiopatická trombocytopenická purpura u dospělých* [online]. Zdravotnictví – medicína, 2001 [15. 12. 2016]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/idiopaticka-trombocytopenicka-purpura-u-dospelych-132213>

SUKOVÁ, M., SMÍŠEK, P., STARÝ, J. *ITP u dětí – o nemoci* [online]. 2016 [18. 2. 2016]. Dostupné z: <http://www.trombocytopenie.cz/pro-lekare/itp-u-deti/>

SVITEKOVÁ, M., PETRENKO, M. *Idiopatická trombocytopenická purpura v těhotenství* [online]. *Praktická gynekologie* 2008; (12)2 [13. 2. 2016]. Dostupné z: www.praktickagynekologie.cz

Trombocytopenie. Edukační stránky pro pacienty a lékaře [online] 2015 [2. 10. 2015]. Dostupné z: <http://trombocytopenie.cz/aktualne.php>

Trombocyty [online]. 2016 [3. 4. 2016]. Dostupné z: <http://www.labtestsonline.cz/tests/plateletcount.html?tab=4>

Trombocyty [online]. 2016 [3. 4. 2016]. Dostupné z: cs.medixa.org

VESELY, S.K., PERDUE, J.J., RIZVI, M.A. *Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy* [online]. *Ann. Inter. Med.* 2003; 140, p. 112-120 [28. 2. 2016]. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734334

ZENG, Y., DUAN, X., XU J, NI X. *TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura* [online]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, Issue 7 [24. 2. 2016]. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0014761/

Zdraví a nemoc. *ITP bylinky* [online]. 2015. Dostupné z: <http://cs.winesino.com/alternative-medicine/herbs-alternative-medicine/1010143594.html>

PŘÍLOHA 1

Diagnostické a léčebné preference hematologů Jihomoravského kraje u pacientů s idiopatickou trombocytopenickou purpurou (ITP) (mimo údajů z Interní hematoonkologické kliniky FN Brno)

Stanovení diagnózy ITP	Jiná kritéria, per exclusionem	88%
	Podle kritérií Americké hematologické společnosti z roku 1996	22%
Vyšetření kostní dřeně provádím	U všech pacientů	47%
	Při špatné odpovědi na terapii	41%
	Při podezření na sekundární trombocytopenii	35%
	U pacientů nad 60 let věku	29%
Radioizotopové vyšetření přežívání destiček indikuji	Před splenektomií	53%
	Nepoužívám	41%
	V rámci diferenciální diagnostiky	12%
	U všech pacientů	0%
Jako lék první volby při ITP používám	Kortikoidy	54%
	IVIG	35%
	Kombinaci IVIG a kortikoidy	11%
Jako léčbu druhé volby používám	Cyklofosfamid	65%
	Splenektomii	59%
	Cyklosporin A	53%
	Danazol	0%
	Mykofenolát mofetil	0%
	Rituximab	0%
Jako dlouhodobou léčbu při chronické ITP používám	Kortikoidy	100%
	Cyklosporin A	35%
	Cyklofosfamid	29%
	Danazol	0%
	Mykofenolát mofetil	0%
	Rituximab	0%
Pacienty, kteří nereagují na standardní léčbu ITP řeším následovně	Pokud jejich stav umožní, ponechávám je bez medikace	83%
	Kombinuji různé preparáty, podle vlastních zkušeností	42%
	Pacienty předávám do specializovaného hematologického centra	42%