

we **make** media

Primární imunitní trombocytopenie (ITP)

doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA

Informace pro pacienty

Interní hematologická klinika
3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze
a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Září 2012

ISBN 978-80-87339-10-7

Vydala společnost We Make Media, s. r. o.
Jeseniova 55, 130 00 Praha 3

Druhé, přepracované vydání, Praha 2012

Primární imunitní trombocytopenie (ITP)

Informace pro pacienty a jejich blízké

Interní hematologická klinika
3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze
a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Září 2012



Druhé, aktualizované vydání této edukační příručky pro pacienty
finančně podpořila společnost GlaxoSmithKline.

OBSAH

ÚVOD	6
ZDRAVÁ KREV A KOSTNÍ DŘEŇ	7
TVORBA KREVNÍCH DESTIČEK – MEGAKARYOPOÉZA	9
REGULACE TVORBY DESTIČEK	10
KREVNÍ DESTIČKY	10
SRÁŽENÍ KRVE (TVORBA TROMBU) A ROLE DESTIČEK	11
TROMBOCYTOPENIE	12
JINÉ PŘÍČINY ZÍSKANÉ TROMBOCYTOPENIE NEŽ PRIMÁRNÍ ITP	14
KRVÁCENÍ U TROMBOCYTOPENIE	16
PRIMÁRNÍ IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE (ITP)	17
LÉČBA PRIMÁRNÍ ITP	18
NEJČASTĚJI KLADENÉ OTÁZKY	21
SLOVNÍČEK ODBORNÝCH POJMŮ	24

Vážení pacienti, rodinní příslušníci a další zájemci,

tato brožura vznikla proto, abychom pacientům a jejich blízkým podali podrobné informace o jejich onemocnění, primární imunitní trombocytopenii (ITP). Zatímco diagnostika ITP se stále provádí vylučovací metodou a zatím neexistuje speciální test, který by ITP potvrdil, v léčbě tohoto onemocnění se v posledních letech projevuje snaha o větší standardizaci. Opírá se o hlubší poznatky o mechanismu ITP, které máme nyní k dispozici, a také o výsledky nových klinických studií.

Všechny tyto aspekty se snažíme pacientům při hovoru vysvětlit, někdy však není možno postihnout všechny stránky problému, pacienti často napadají otázky až po odchodu od lékaře, a proto si myslíme, že k zodpovězení řady z nich může pomoci brožura, která se vám dostává do rukou.

Brožura obsahuje jak podrobnou obecnou část o krvetvorbě a mechanismu vzniku ITP s vysvětlením pojmů, tak informace o léčbě, která je nyní k dispozici.

Rád bych zdůraznil, že tato informační příručka samozřejmě nemůže postihnout všechny stránky ITP a v žádném případě nenahrazuje váš pohovor s lékařem, při kterém vám bude podstata onemocnění a strategie léčby vysvětlena ústně.

V každém případě vám mohu za kolektiv pracovníků Interní hematologické kliniky slíbit, že se budeme maximálně snažit, aby váš pobyt zde, ať již v ambulanci nebo na lůžkovém oddělení, byl co nejpříjemnější a léčba co nejúspěšnější.

doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA

ZDRAVÁ KREV A KOSTNÍ DŘEŇ

Krev se skládá z plazmy a buněk. Plazma je tvořena vodou, ve které jsou rozpuštěny mnohé chemické látky:

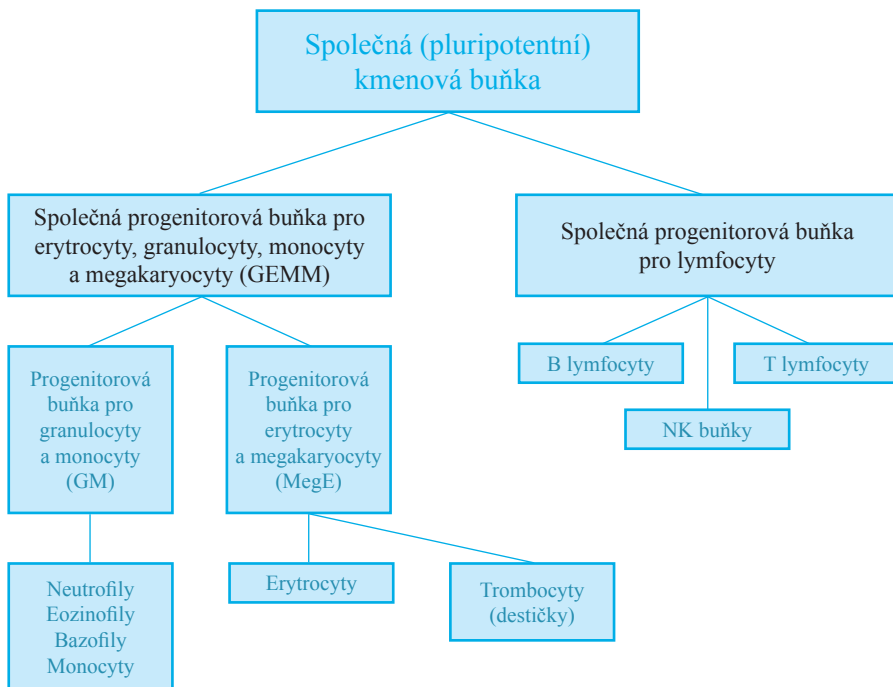
- Proteiny (bílkoviny) – např. albumin
- Hormony (např. hormony štítné žlázy)
- Minerály (např. železo)
- Vitamíny (např. kyselina listová)
- Protilátky (včetně těch, které si tělo vytvoří po očkování – např. protilátky proti viru způsobujícímu mozkovou obrnu)

Buňky obsažené v plazmě zahrnují červené krvinky, krevní destičky a bílé krvinky (neutrofil, eozinofil, bazofil, monocyt a lymfocyt).

- Krevní destičky jsou malé buňky (zhruba desetina velikosti červené krvinky), které pomáhají stavět krvácení v místě poranění. Destičky přilnou na obnažený poraněný povrch cévy, shlukují se a zacelí poškozené místo. Později se vytvoří pevná krevní zátk. Stěna cévy se poté úplně vyhojí.
- Neutrofil a monocyt patří mezi bílé krvinky. Nazývají se fagocyty (pohlcující buňky), protože mohou pohltnout bakterie nebo houby, a tím je zabít. Na rozdíl od červených krvinek a destiček bílé krvinky mohou opouštět krevní tok a vstupovat do tkání, kde napadají mikroorganismy a pomáhají zdolat infekci. Eozinofil a bazofil jsou typy bílých krvinek, které odpovídají mimo jiné na alergické podněty (alergeny).
- Většina lymfocytů se nachází v lymfatických uzlinách, slezině a lymfatických cévách, nicméně některé vstupují do krve. Existují tři hlavní typy lymfocytů: T lymfocyty, B lymfocyty a přirození zabíječi (NK buňky). Tyto elementy jsou klíčovou složkou imunitního systému.
- Červené krvinky zaujímají polovinu objemu krve. Obsahují hemoglobin – protein, který na sebe navazuje kyslík v plicích a přenáší ho do buněk celého těla.

Kostní dřeň je houbovitá tkáň, ve které se vyvíjejí krevní buňky. Nachází se v dutině ve střední části kosti. U novorozenců mají všechny kosti aktivní kostní dřeň. V době, kdy člověk dosáhne dospělosti, už kosti rukou, chodidel, paží a nohou nemají fungující kostní dřeň. Oproti tomu páteř, pánevní a ramenní kosti, žebra, hrudní kost a lebka obsahují dřeň, která produkuje krevní buňky i v dospělosti. Krev protéká dřeni a vyplavuje do oběhu nově vytvořené červené i bílé krvinky a destičky.

Proces tvorby krevních buněk se nazývá hematopoéza. Malá skupina buněk, tzv. kmenové buňky, se v kostní dřeni vyvíjí ve všechny typy krevních elementů procesem zvaným diferenciací, viz obrázek 1.



Obrázek 1: Tento diagram znázorňuje zkráceně proces hematopoézy – vývoje funkčních krvinek z kmenové buňky

Když je ukončen vývoj plně funkčních krevních buněk, opustí kostní dřev a vstoupí do krve.

Některé kmenové buňky vstupují do oběhu a cirkulují. Je jich tak malé množství, že nejsou zjistitelné nebo počitatelné pomocí standardních krevních testů. Jejich přítomnost v krvi je důležitá, protože z ní mohou být získány pomocí speciální techniky. Jestliže se podaří získat dostatek kmenových buněk od odpovídajícího dárce, mohou být transplantovány příjemci.

Cirkulace (oběh) kmenových buněk z kostní dřevě do krve a nazpátek probíhá také u plodu. Proto může být po porodu získaná placentární a pupečnicková krev skladována a použita jako zdroj kmenových buněk pro transplantaci.

V souhrnu lze tedy říci, že po narození jsou krevní buňky tvořeny v kostní dřeví. Některé z nich se za normálních okolností tvoří v malém množství i v jiných orgánech. Po jejich dozrání a dosažení úplné funkčnosti opouštějí dřev a vstupují do krve. Červené krvinky přenášejí kyslík, bílé krvinky (neutrofilů, eozinofilů, bazofilů, monocytů a lymfocytů) vstupují do tkání (např. plic) a bojují s infekcí (jako je zápal plic) a vykonávají další funkce imunitního systému. Hlavní funkcí krevních destiček (trombocytů) je zástava krvácení.

TVORBA KREVNÍCH DESTIČEK – MEGAKARYOPOÉZA

Krevní destičky (trombocytů) jsou vlastně bezjaderné odštěpky buněk sídlících zejména v kostní dřeví – megakaryocytů. Megakaryocyty jsou výslednou buňkou zrání kmenové hematopoetické buňky, megakaryopoézy, přes jednotlivé mezistupně znázorněné na obrázku 1. Malý stupeň megakaryopoézy byl nalezen fyziologicky také v plicní tkáni a ve slezině. Za abnormálních (patologických) okolností se megakaryopoéza může vyskytovat v dalších tkáních a orgánech. Zralý megakaryocyt je velkou buňkou, na první pohled rozeznatelnou v nátěru kostní dřevě pod mikroskopem. Z hlediska biologického jde o unikátní buňku, neboť i přesto, že se nedělí a není za normálních okolností vícejaderná, množí svou jadernou výbavu – DNA. Tento proces, endomitóza, vede k tomu, že se buňka zvětšuje a může obsahovat až 128x více DNA než jiná buňka. Takový stav se nazývá polyploidií, pod mikroskopem se projevuje mimo jiné obrovským laločnatým jádrem. Zralému megakaryocytu předchází několik stupňů buněčného zrání (diferenciace), které mohou být za určitých okolností zastiženy i pod mikroskopem, nazývají se megakaryoblasty, nebo méně zralejší formy promegakaryoblasty. Tyto buňky jsou ještě schopny se v omezené míře dělit.

Na vývoj megakaryocyty působí mnoho vlivů, tak jako na vývoj všech dalších krevních elementů. Megakaryocyt se nachází v kostní dřeni, v tzv. hnízdě krvetvorby, je obklopen mnoha dalšími typy buněk a je v trvalém dynamickém kontaktu s těmito sousedními buňkami a ve vzdáleném kontaktu s dalšími regulačními buňkami, které jeho vývoj ovlivňují nepřímo prostřednictvím tzv. cytokinů. Některé cytokiny podporují růst a dělení nejmladších forem megakaryocytů, jiné spíše zrání, další cytokiny mohou mít vliv na konečné odštěpování destiček z megakaryocyty.

REGULACE TVORBY DESTIČEK

Mezi cytokiny, které podporují dělení a zrání mladých megakaryocytů, patří zejména interleukin 6 (IL-6), interleukin 11 (IL-11), erythropoetin (EPO), růstový faktor pro kmenové buňky (SCF – stem cell factor) a trombopoetin (TPO). Cytokiny působí na svou cílovou buňku prostřednictvím receptoru. Trombopoetin působí na megakaryocyt prostřednictvím receptoru MPL. Trombopoetin je cytokin, který je uvolňován z jaterních buněk a buněk ledvin, tyto orgány tak zajišťují trvalou hladinu trombopoetinu pro udržení stimulace megakaryopoézy. V případě nedostatku destiček je trombopoetin produkován také buňkami ve slezině a buňkami kostní dřeni. Při přebytku destiček dochází ke snižování hladiny trombopoetinu dvojitým způsobem: jednak se snižuje jeho tvorba, jednak je trombopoetin vyvazován existujícími destičkami a megakaryocyty. Zvýšený počet destiček se nazývá trombocytóza, je většinou druhotnou reakcí na jiné onemocnění. V některých případech může jít o primární krevní onemocnění, charakterizované zvýšeným počtem destiček, které patří do skupiny tzv. myeloproliferačních chorob.

Opačný případ, kdy se destiček nedostává, se nazývá trombocytopenie a trombopoetin může mít různou hladinu. Původně se mělo za to, že logicky bude v těchto situacích hladina trombopoetinu vysoká. Prokázalo se to však jen v případě trombocytopenie z útlumu krvetvorby (např. aplastická anémie), dále u některých akutních leukémií a při trombocytopenii po protinádorové (cytostatické) léčbě. Hladiny trombopoetinu u chorob, jakými jsou například imunitní trombocytopenie (ITP) nebo trombotická trombocytopenická purpura (TTP), jsou normální nebo jen lehce zvýšené.

KREVNÍ DESTIČKY

Poprvé byly krevní destičky (trombocyty) popsány na konci 19. století dr. Oslerem

a relativně brzy byl popsán také jejich vztah ke krevnímu srážení a jejich vznik dán do souvislosti s megakaryocyty. Správný počet trombocytů v periferní krvi člověka je $150-400 \times 10^9/l$.

Krevní destičky jsou tedy konečným produktem složitého procesu – megakaryopoézy. Vznikají z megakaryocytů odštěpováním, které je důsledkem velmi jemného procesu tvorby jakési hraniční (demarkační) zóny v cytoplazmě megakaryocytu. Destička se potom dostává do krevního oběhu, kde plní své funkce a za normálních okolností zaniká po 7-10 dnech. Denní produkce destiček u člověka je zhruba 2×10^{11} . Trombocyt uvolněný z megakaryocytu má tvar nepravidelného disku – destičky, o rozměrech zhruba $3 \times 0,5$ mikrometrů. Trombocyt obsahuje váčky (granula) s řadou důležitých látek, které se po uvolnění uplatňují zejména v tvorbě krevní zátky, tedy při srážení krve. Alfa granula obsahují von Willebrandův faktor (vWF), fibrinogen a fibronektin a trombospondin, které zprostředkují adhezi (ulpění) destiček k místu poranění. Alfa granula obsahují také tzv. destičkový růstový faktor (PDGF – platelet derived growth factor), který se uplatňuje za řady abnormálních okolností a může vést ke zbytnění hladkého svalstva a vaziva. Tzv. denzní granula obsahují zejména serotonin, adenosin difosfát (ADP), adenosin trifosfát (ATP) a kalcium. Tyto látky působí velmi krátce po svém uvolnění v bezprostředním okolí aktivovaných destiček a vedou k aktivaci dalších destiček, jiných okolních buněk a upravují napětí cévní stěny. Všechny tyto reakce jsou důležité pro správnou regulaci krevního srážení v místě poranění.

Důležitou látkou, která v destičce vzniká metabolismem kyseliny arachidonové, je tromboxan A_2 . Tato látka je po aktivaci destičky uvolňována do okolí a podobně jako ADP aktivuje okolní destičky k tvorbě krevní sraženiny (trombu). Tvorba tromboxanu A_2 může být zablokována již malou dávkou kyseliny acetylsalicylové (acylpyrin, aspirin). Tento účinek je pro danou destičku trvalý. Toho se mimo jiné využívá při prevenci tvorby sraženin v tepnách, zejména srdečních. Na druhou stranu při užívání aspirinu nebo látek jej obsahujících může dojít ke krvácení.

Na povrchu krevních destiček je řada struktur – receptorů, které mají důležité funkce v různých fázích tvorby krevní sraženiny (trombu) a které na druhou stranu mohou být předmětem účinku protilátek proti destičkám. Jsou to zejména glykoprotein IIb/IIIa, (GP IIb/IIIa), dále komplex glykoproteinu Ib/IX (GP Ib/IX).

SRÁŽENÍ KRVE (TVORBA TROMBU) A ROLE DESTIČEK

Role destiček v krevním srážení je zásadní.

Při poškození vnitřního cévního povrchu – ať již poraněním, zánětem nebo v rámci procesu kornatění tepen – dochází nejprve ke vzniku tzv. primární zátky, která je

tvorena zejména destičkami, a posléze je tento útvar zavzat do sítě fibrinu a vzniká tzv. sekundární nebo definitivní zátka (trombus).

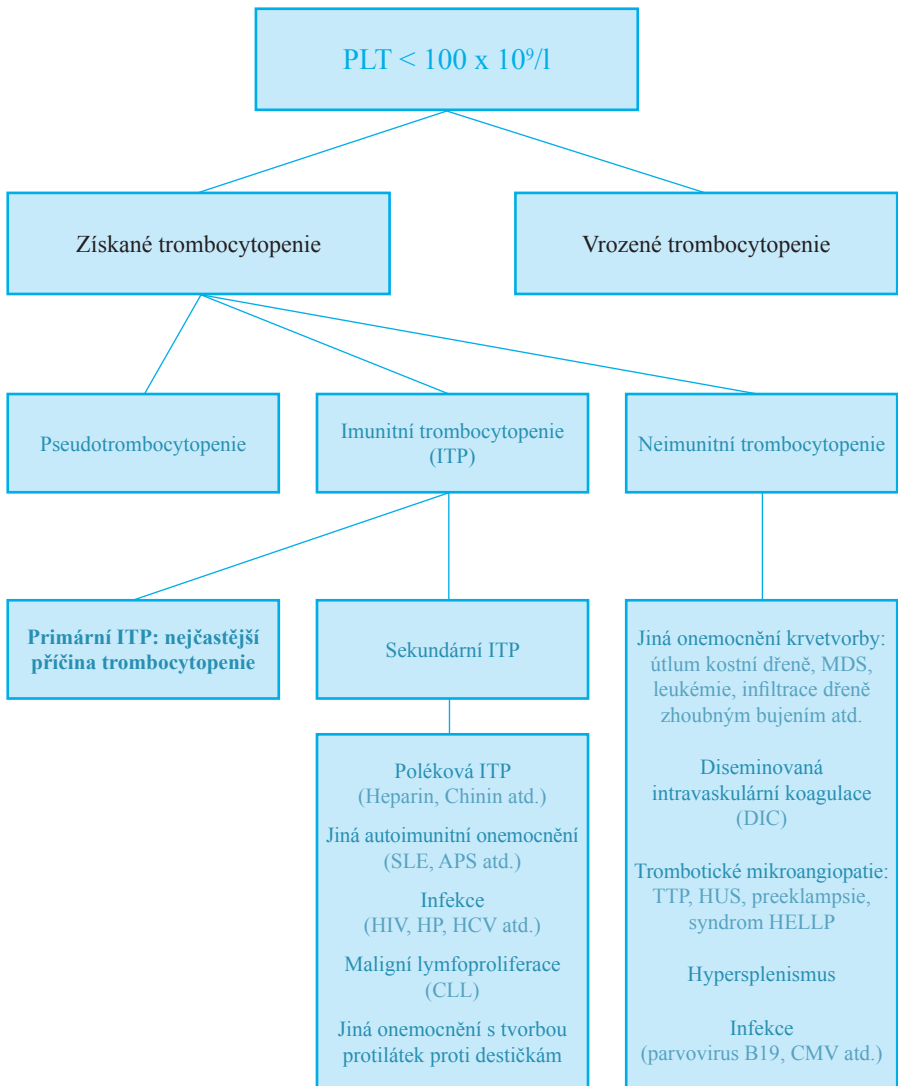
Při tvorbě primární zátky dochází prostřednictvím látek trombin a von Willebrandův faktor k rychlému ulpění destiček k obnaženému cévnímu povrchu, následně se uvolňují jednotlivé výše uvedené působky z destičkových granul, aktivují se a připojují další destičky a zároveň probíhá řada biochemických reakcí na povrchu destiček primární zátky. Tyto reakce vedou ke změně rozpustného fibrinogenu přítomného v krevní plazmě na nerozpustný fibrin, jenž zpevní destičkovou zátku a vytvoří zátku definitivní.

Nedostatečný počet destiček vede k riziku krvácení. Ve vyšší míře hrozí krvácení při hodnotě počtu destiček $20 \times 10^9/l$ a méně. Při hodnotě $50 \times 10^9/l$ a více je riziko spontánního krvácení minimální. Vše za předpokladu, že zbývající destičky mají normální funkci. Pokud je funkce destiček snížena užíváním některých léků, nebo jsou současně používány léky snižující krevní srážlivost jiným způsobem, může dojít ke krvácení i při vyšších hodnotách trombocytů nebo při hodnotách zcela normálních.

TROMBOCYTOPENIE

Nedostatečný počet destiček, tedy počet destiček pod dolní hranici normy, se nazývá trombocytopenie. Normální počet destiček je ve většině populací v rozmezí $150-400 \times 10^9/l$ krve. Protože někteří zcela zdraví lidé mohou mít počet destiček mezi $100-150 \times 10^9/l$, bylo rozhodnuto, že za reálnou trombocytopenii pro účely diagnostiky ITP se bude považovat počet pod $100 \times 10^9/l$ krve. Trombocytopenie má mnoho příčin, ale vždy jde buď o sníženou tvorbu destiček v kostní dřeni, nebo o předčasné zanikání destiček již uvolněných z kostní dřene. Přehled příčin trombocytopenie je uveden v obrázku 2. Vzácně může být trombocytopenie vrozená, někdy sdružená s dalšími vrozenými odchylkami. Daleko častější je trombocytopenie získaná během života. Jednou z nejčastějších příčin získané trombocytopenie u dětí i dospělých je primární imunitní trombocytopenie (ITP) způsobená autoprotilátkami proti trombocytům. Tato diagnóza se však stanovuje tzv. vylučovací metodou, tedy až potom, když vyloučíme alespoň ty nejobvyklejší jiné příčiny trombocytopenie. Žádný speciální test, který by prokázal, že jde o ITP, zatím neexistuje.

Imunitní trombocytopenie spojená s jinými chorobami se nazývá sekundární ITP, nejčastěji provází některé infekce nebo jiná autoimunitní onemocnění.



Obrázek 2: Rozdělení trombocytopenií podle mechanismu vzniku

JINÉ PŘÍČINY ZÍSKANÉ TROMBOCYTOPENIE NEŽ PRIMÁRNÍ ITP

1. Pseudotrombocytopenie

Jde o abnormalitu, která vzniká atypickým shlukováním destiček ve zkumavce po odběru do protisrážlivé látky EDTA, do které se odebírá většina vzorků k hodnocení tzv. krevního obrazu. Analyzátor krvinek potom vyhodnotí počet destiček jako chybně nízký. Tato abnormalita se vyskytuje s frekvencí zhruba 1:1 000 odběrů. Odběr do jiného roztoku, jakým je například natrium citrát, není se shlukováním destiček spojen, a ověří tak reálný počet destiček.

2. Jiná onemocnění krvevorb

V případech pouhé trombocytopenie u pacientů nad 60 let věku přichází v úvahu onemocnění nazývané myelodysplastický syndrom (MDS), což je onemocnění krvevorb v kostní dřeni, které je typické předčasným zanikáním krvinek již v kostní dřeni, tzv. inefektivní hematopoézou. Toto onemocnění může přejít až v akutní leukémii. MDS i akutní leukémie se však ve velké většině případů projevují abnormalitami v počtu a kvalitě i jiných krvinek, než jsou trombocyty. Definitivní odlišení poskytne jen vyšetření kostní dřene. Primární útlum kostní dřene ve všech řadách krvinek způsobuje většinou také aplastická anémie.

Stejně tak v případě některých nádorových onemocnění může dojít k rozsevu rakovinových buněk do kostní dřene a k útlaku krvevorb s trombocytopenií. Podezření na takové onemocnění může potvrdit nebo vyvrátit opět jen vyšetření kostní dřene.

3. Poléková trombocytopenie

Některé léky jsou známy svým negativním účinkem na krvevorb a mohou způsobit její útlum včetně trombocytopenie. Jde o tzv. trombocytopenii závislou na dávce léku. Tímto způsobem účinkuje většina protinádorových léků (cytostatik), stejně jako radioaktivní záření.

4. Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) a hemolyticko-uremický syndrom (HUS)

Obě dvě onemocnění patří mezi tzv. trombotické mikroangiopatie, při nichž dochází k tvorbě mnohočetných drobných krevních sraženin v cévách s příznaky poruchy ledvin a centrálního nervového systému (u TTP), nebo dominuje hlavně postižení ledvin (u HUS). Společným průvodním znakem těchto onemocnění je různě těžký stupeň rozpadání červených krvinek.

5. Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)

Jde o vážný stav u pacientů po operacích, úrazech, při těžkých infekcích, který je spojen s celkovou aktivací srážení krve. Výsledkem je přítomnost mnohočetných krevních sraženin v orgánech na jedné straně a těžké krvácení při trombocytopenii a nedostatku faktorů srážení krve na straně druhé.

6. Komplikace těhotenství

V rámci jedné z komplikací těhotenství, tzv. preeklampsie, dochází také k trombocytopenii. U některých těchto pacientek může být přítomna destrukce červených krvinek a porucha jater v rámci tzv. syndromu HELLP. Díky způsobu vzniku jsou tyto choroby také řazeny mezi tzv. trombotické mikroangiopatie (viz bod 4). Jde o varovný stav, který většinou indikuje ukončení těhotenství.

7. Infekce

Mechanismy, kterými infekce způsobí trombocytopenii, jsou různé. Některé infekce, zejména virové, navodí tvorbu protilátek proti destičkám a způsobí sekundární (druhotnou) ITP. Tímto způsobem může vznikat trombocytopenie po planých neštovicích (varicela), u infekce HIV, nebo virem žloutenky typu C (HCV). Přímým postižením megakaryocyty v kostní dřeni může vznikat trombocytopenie například u tuberkulózy, infekce HIV a parvovirem B19, cytomegalickým virem (CMV). Infekce meningokokem způsobí trombocytopenii jako součást výše uvedeného syndromu DIC. V poslední době jsou důkazy o tom, že také infekce trávicího traktu bakterií *Helicobacter pylori* (HP) může navodit ITP.

8. Sekundární imunitní trombocytopenie

Tvorba protilátek proti destičkám a následná trombocytopenie ze zvýšené destrukce mohou být nastartovány a udržovány řadou zevních činitelů a mohou se vyskytovat také v rámci jiných autoimunitních a nádorových onemocnění.

Seznam léků a chemikálií, po nichž byla popsána imunitní trombocytopenie, je pestrý. V tomto případě jde o projev blížký alergické reakci, tedy nezávislý na dávce léku. U citlivého jedince může takovou reakci vyvolat již nepatrné množství látky. S imunitní trombocytopenií jsou nejvíce spojeny heparin, biseptol, chinin, včetně nápojů, které i nepatrné množství chininu obsahují (např. Tonic). Tzv. nefrakcionovaný heparin a méně frakcionovaný (nízkomolekulární) heparin, které se užívají při léčbě krevních sraženin (trombóz), mohou v některých případech způsobit nebezpečný syndrom HIT (heparinem indukovaná trombocytopenie), spojený s narůstáním léčené trombózy a trombocytopenií.

Infekce, které mohou způsobit sekundární ITP, byly již zmíněny výše. Je známo, že

některé vakcíny mohou vyvolat také trombocytopenii na imunitním podkladě. Zejména vakcíny proti zarděnkám, příušnicím a spalničkám. Trombocytopenie může být těžká, ale většinou trvá krátce.

Systémový lupus erythematodes (SLE) a antifosfolipidový syndrom (APS). Asi 25 % pacientů s onemocněním systémový lupus erythematodes má imunitní trombocytopenii, někdy jde o úvodní a jediný projev tohoto systémového onemocnění. Pro antifosfolipidový syndrom je typický paradox tvorby krevních sraženin v tepnách nebo žilách, mnohdy v netypických oblastech, a trombocytopenie. U žen jsou časté opakované samovolné potraty.

Sekundární je také imunitní trombocytopenie u chronické lymfocytární leukémie (CLL), způsobená produkcí protilátek proti destičkám v důsledku poruchy imunitní regulace typické pro toto krevní onemocnění.

9. Hypersplenismus

Zvětšení velikosti sleziny se snížením počtu krvinek včetně krevních destiček se nazývá hypersplenismem. Častou příčinou hypersplenismu je chronické onemocnění jater. Trombocytopenie u hypersplenismu většinou není hluboká.

KRVÁCENÍ U TROMBOCYTOPENIE

Obecně platí, že tzv. krvácivé stavy jsou typické krvácením spontánním, tedy bez zjevné příčiny, jakou je poranění, u žen jde často o neúměrně silné menstruační krvácení apod. Nebo se objevuje krvácení, které je neadekvátní traumatu, například nezastavitelné krvácení po vytržení zubu, píchnutí jehlou apod. U ITP je riziko krvácení malé do 60 let věku, potom významně narůstá.

Krvácení při nedostatku destiček bývá nejčastěji ve formě drobných četných červeno-fialových teček na kůži (petechie), nejčastěji na dolních končetinách, jde o projev zvýšené propustnosti kapilár, odpovídající hydrostatickému tlaku. Jde v zásadě o kosmetický defekt, který mizí krátce po zvýšení počtu destiček, ale je nápadný a upozorní většinou jako první pacienta na abnormitu.

Nebezpečnější krvácení může nastat v jiných oblastech. Velmi nepříjemné je krvácení z nosu (epistaxe). U pacientů, kteří trpí například žaludečními nebo dvanáctníkovými vředy, může dojít k nebezpečnému krvácení z vředu. Nejnebezpečnějším je krvácení do centrálního nervového systému (mozku); zde může být smrtelné, nebo může způsobit těžké trvalé následky.

PRIMÁRNÍ IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE (ITP)

Primární imunitní trombocytopenie je způsobena autoprotilátkami IgG proti různým povrchovým strukturám trombocytů, následnou zrychlenou destrukcí trombocytů ve slezině, játrech a jiných orgánech a nedostatečnou reakcí kostní dřenež na nedostatek destiček v krvi. Protilátkovou, autoimunitní příčinu ITP prokázal legendárním pokusem poprvé Harrington v roce 1951 poté, co si nechal transfundovat krev od pacientky s ITP a během 24 hodin se u něho rozvinula krvácivá diatéza s hodnotou destiček 0.

Ročně je zjištěno asi 70-100 nových případů ITP na milión obyvatel, z toho polovina jsou děti mladší 15 let. ITP postihuje všechny věkové kategorie a etnické skupiny, u dospělých je nejčastější ve věku 18-40 let, zhruba 3x častější je u žen než u mužů. Přibližně polovina dospělých pacientů s ITP má v době diagnózy hodnotu trombocytů pod $10 \times 10^9/l$ a 85% pacientů pod $50 \times 10^9/l$. U dětí je největší výskyt ITP ve věku 1-5 let, s lehkou převahou u chlapců. U dětí je také typický sezónní výskyt ITP: nejčastěji je diagnostikována na jaře a časně v létě, naopak méně často se projevuje v zimních měsících.

Diagnóza ITP je postavena na laboratorním průkazu izolované a ověřené trombocytopenie pod $100 \times 10^9/l$, s krvácením nebo bez něho, a na vyloučení jiných příčin trombocytopenie. Z pohledu doby diagnózy a délky trvání onemocnění rozlišujeme čerstvě diagnostikovanou ITP (doba trvání do 3 měsíců), dále tzv. trvajících ITP (perzistující: délka trvání 3-12 měsíců) a chronickou ITP, která trvá více než 12 měsíců od diagnózy. Za těžkou ITP se považuje vždy ta, která má přítomné krvácení, jež si vyžaduje terapii.

Pokud počet destiček i přes terapii klesá pod $30 \times 10^9/l$, jde o refrakterní ITP. Tato je definována jako ITP, u níž nedošlo k žádoucí odpovědi na léčbu včetně splenektomie (odebrání sleziny), nebo se onemocnění po splenektomii po jisté době opět vrátilo. Do této kategorie patří také pacienti, u nichž si ITP vyžaduje dlouhodobou léčbu, například kortikosteroidy, aby se snížilo riziko krvácení. U refrakterní primární ITP musí být pečlivým vyšetřením vyloučena jiná příčina trombocytopenie. Tuto skupinu tvoří zhruba 10% pacientů s ITP. Jde o velmi různorodou skupinu pacientů s různým klinickým průběhem od zcela němého i s extrémně nízkým počtem trombocytů až po opakované těžké krvácivé stavy. V každém případě jde o obtížně léčitelný stav s množstvím doporučovaných terapeutických postupů, ale s minimem hodnotných dat, zejména z důvodu malých souborů, na nichž se účinek příslušné léčby ověřoval. Nejčastějším cílem autoprotilátek u ITP jsou povrchové destičkové glykoproteidy GPIIb/III a GPIb/IX. U některých pacientů jsou přítomny protilátky proti několika destičkovým antigenům zároveň.

Kromě předčasného zanikání destiček ve slezině a dalších orgánech je dalším z důvodů nedostatku destiček v krvi u ITP nedostatečná reakce kostní dřeně (megakaryocytů) na předčasný zánik destiček.

Hladina trombopoetinu, jednoho ze základních faktorů, které ovlivňují tvorbu destiček z megakaryocytů, je u pacientů s ITP daleko nižší než například u pacientů s plastickou anémií. Tato skutečnost je známa jen deset let a vnesla do původně jednoduchého konceptu ITP zcela nový pohled a onemocnění začalo být považováno za kombinaci zvýšené destrukce trombocytů a nedostatečné odpovědi kostní dřeně.

Diagnóza a léčebná doporučení pro ITP byly systematizovány, postulovány a publikovány v roce 1996 Americkou hematologickou společností (ASH), v roce 2003 v inovované podobě Britským výborem pro standardy v hematologii (BCSH) a nakonec doznaly poslední úpravy v publikaci mezinárodního týmu pro ITP v lednu 2010 v časopise Blood. Z doporučení, tzv. guidelines, uvedených v těchto pramenech vycházejí také doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP.

Zatímco počáteční léčba (tzv. léčba 1. linie) primární ITP je dobře standardizovaná, nelze říci totéž o léčbě v dalších liniích. Stále platí, že v oblasti ITP, zejména u perzistující refrakterní formy, chybí větší počet randomizovaných studií, a tak byla výše uvedená doporučení vytvořena zejména na základě expertních názorů. Některé poslední publikace obsahují na základě nových zkušeností a poznatků z léčby novými přípravky kritické zhodnocení uvedených základních guidelines.

Pro diagnózu primární ITP platí, že předpokládá vyloučení sekundárních příčin imunitní trombocytopenie a klonálního onemocnění krvetvorby, jakým je například myelodysplastický syndrom, zejména u pacientů starších 60 let, viz výše.

Jak již bylo řečeno, riziko samovolného krvácení u ITP je obecně nízké u pacientů do 60 let věku. S narůstajícím věkem však stoupá. Riziko krvácení u ITP se však musí vždy posuzovat individuálně s ohledem nejen na věk, ale také na další faktory, které mohou riziko zvyšovat. Jsou to například přídatná onemocnění, jakými jsou žaludeční nebo dvanáctníkový vřed, ne dobře korigovaný vysoký krevní tlak, užívání léků, které snižují účinnost krevního srážení atd.

LÉČBA PRIMÁRNÍ ITP

První linie léčby

Léčba nově zjištěné ITP musí být zahájena u všech dospělých pacientů, kteří mají počet trombocytů $30 \times 10^9/l$ a méně. Léčba se zahajuje také u všech pacientů s počty trombocytů vyššími, u kterých je přítomno významné krvácení, nebo jsou tímto bezprostředně ohroženi. První linií léčby u pacientů s žádným nebo mírným krvácivým

projevem by měla být monoterapie kortikosteroidy ve formě tablet nebo nitrožilních infuzí. Cílem léčby ITP je v první řadě zabránit krvácení. Cílovou hodnotou počtu destiček je většinou minimálně $50 \times 10^9/l$. Odpověď na léčbu kortikosteroidy může být rychlá, ale většinou se objevuje během prvních 1-2 týdnů terapie. Pokud se odpověď neobjeví do 4-6 týdnů, nebo není-li stálá, jde o onemocnění refrakterní (odolné) na kortikosteroidy. V tom případě by měly být kortikosteroidy postupně vysazeny a pacient indikován ke druhé linii léčby.

U pacientů s existujícím nebo jednoznačně hrozícím závažným krvácením je možno v první linii použít vysoké dávky nitrožilně aplikovaných (i.v.) imunoglobulinů (IVIG). Odpověď na IVIG je rychlá u velké většiny pacientů, avšak trvá maximálně 3 týdny. V naštěstí vzácných případech život ohrožujícího krvácení u ITP je třeba podávat zároveň vysoké dávky kortikosteroidů, IVIG a transfuze destiček. V zemích, kde je dostupná polyklonální anti-D protilátka, je tuto možno použít jako alternativu k IVIG v první linii léčby i v liniích dalších. Je účinná pouze u pacientů s krevní skupinou s Rh+ a takřka neúčinkuje u pacientů po odstranění sleziny (splenektomii). Největší nežádoucí účinek protilátky anti-D je rozpad červených krvinek (hemolýza).

Druhá linie léčby

Slezina je hlavní místo produkce protilátek proti destičkám a místem zániku destiček. Splenektomie (odstranění sleziny) je stále součástí druhé linie léčby ITP u dospělých, ale v posledních letech je patrný odklon od této kdysi zcela pevné praxe. Je indikována u pacientů, u nichž byla první linie léčby bez efektu. Namísto okamžité indikace po selhání první linie je však nyní doporučován odklad výkonu u dospělých bez těžkých krvácivých projevů až o 6 měsíců, u dětí až o 12 měsíců. Splenektomie je totiž do konce života pacienta spojena s určitým nebezpečím (do 5%) těžkého průběhu infekce některých bakterií, tzv. *overwhelming post-splenectomy infection* (OPSI). Vzhledem k tomu je nutno pacienty před plánovanou splenektomií (ideálně alespoň 4 týdny před operací) imunizovat dostupnými vakcínami proti *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b*, *Meningococcus C*. Každý pacient po splenektomii musí být při vzniku prvních příznaků možné infekce léčen antibiotiky účinnými proti zmíněným mikrobům, nejlépe, pokud má stále u sebe příslušná antibiotika ve formě tablet a při prvních příznacích infekce je začne užívat. V každém případě musí pacient po splenektomii s teplotou 38°C a vyšší navštívit co nejdříve lékaře.

Pokud léčba první linie nevede k úspěchu, je dle výše uvedených doporučení možno použít přípravky s účinnými látkami uvedenými v tabulce 1. Tato tzv. nechirurgická léčba se používá u ITP zejména k oddálení splenektomie tam, kde je splenektomie riziková, nebo ji pacient odmítne, nebo v případech, kde splenektomie nevedla k úspěchu.

Tabulka 1: Seznam účinných látek, které jsou používány v léčbě ITP po selhání první linie léčby (uvedeno v abecedním pořadí)

Účinná látka*	Nežádoucí účinky**
Azathioprin	Útlum krvetvorby
Cyklofosfamid	Útlum krvetvorby
Cyklosporin A	Otok obličeje, růst vousů u žen, poruchy ledvin a jater
Eltrombopag	Zvýšení jaterních testů
Danazol	Zvýšení jaterních testů, růst vousů u žen, zvýšení tělesné hmotnosti
Mycofenolát mofetil	Útlum krvetvorby, infekce, trávicí obtíže
Rituximab	Alergická reakce, snížení obranyschopnosti
Romiplostim	Zmnožení retikulinu v kostní dřeni
Vincristin nebo Viblastin	Postižení nervů, zácpa

* stejná účinná látka může být na trhu pod různými obchodními názvy

** daná látka může způsobit řadu jiných vedlejších nežádoucích účinků, které jsou vyjmenovány podrobně v příbalovém letáku léčivého přípravku

Léčba refrakterní ITP

Jak bylo výše uvedeno, počet refrakterních pacientů s ITP po splenektomii činí zhruba 10% z pacientů diagnostikovaných s ITP. Klinické studie na tomto poli donedávna neexistovaly žádné, většina doporučení byla i zde stanovena na základě názorů expertů. Cílem léčby je zvýšit a udržet počet trombocytů alespoň nad $30 \times 10^9/l$, kdy je riziko krvácení u většiny pacientů malé. U pacientů, u nichž nelze dosáhnout cílového počtu trombocytů, nebo jen za významných vedlejších účinků léčby, je nutno přestat léčit počet destiček a je nutno řídit se pouze klinikou, tedy krvácivými projevy.

Na základě výsledků klinických studií z posledních let je zřejmé, že novou možností pro pacienty s refrakterní ITP jsou látky, které přímo stimulují megakaryocyty k tvorbě destiček. Mají podobný účinek jako trombopoetin, ačkoliv mají jinou strukturu. Dvě tyto

látky, romiplostim a eltrombopag, mají za sebou náročné klinické testování a přecházejí do rutinní klinické praxe. Přípravky, které je obsahují, jsou registrovány v České republice a dostupné pro léčbu chronické ITP u pacientů, u nichž bylo odstranění sleziny neúčinné, nebo tam, kde splenektomie nemůže být provedena. Podávají se buď ve formě tablet jednou denně nebo formou podkožní injekce jednou týdně, odpověď na léčbu u pacientů s ITP po selhání předchozí terapie je přes 80 %. Další látky pro léčbu ITP jsou ve vývoji v různých fázích ověřování tolerance a účinnosti.

NEJČASTĚJI KLADENÉ OTÁZKY

1. OT: Proč se vytvářejí protilátky proti vlastním destičkám?

OD: Spouštěcím mechanismem může být proběhlá infekce (bakteriální, virová), díky níž je imunitní systém nakonec pozměněn tak, že v určitém směru je jeho reakce abnormální, jako například tvorba protilátek proti vlastním strukturám. V řadě případů však příčinu nenalezneme.

2. OT: Je možné této chorobě předcházet?

OD: Není znám žádný způsob primární prevence. Pokud již pacient ITP trpí, je důležité se vyvarovat pití nápojů s chininem (např. Tonic) a více pacienta sledovat při nasazení nových léků.

3. OT: Je ITP zhoubné onemocnění?

OD: Primární imunitní trombocytopenie není zhoubné onemocnění. Tzv. sekundární imunitní trombocytopenie může doprovázet zhoubné nebo širší zánětlivé onemocnění, jde však o vzácnou situaci.

4. OT: Jaká nebezpečí pro mě vyplývají u této diagnózy?

OD: Krvácení. V případě léčby je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků.

5. OT: Kolik destiček je třeba, aby toto nebezpečí nehrozilo?

OD: Pokud mají zbývající destičky normální funkci a nejsou přítomny jiné faktory zvyšující riziko krvácení (dvanáctníkový nebo žaludeční vřed, nekontrolovaný vysoký krevní tlak, užívání léků snižujících funkci destiček apod.) a není v plánu chirurgický nebo jiný invazivní výkon, je riziko krvácení minimální při hodnotách destiček $30 \times 10^9/l$ a více. V tabulce 2 jsou uvedeny hodnoty počtu trombocytů, které by měly postačovat k zástavě krvácení v jednotlivých situacích za předpokladu, že ostatní složky krevního srážení a funkce destiček jsou normální.

Tabulka 2: Doporučené cílové hodnoty trombocytů dospělých pro invazivní výkony*
(upraveno podle Provan D, et al. Blood 2010)

Invasivní výkon	Cílový počet trombocytů
Dentální profylaxe (např. odstranění zubního kamene)	$\geq 20-30 \times 10^9/l$
Jednoduchá extrakce zubu	$\geq 30 \times 10^9/l$
Mnohočetné extrakce zubů	$\geq 50 \times 10^9/l$
Regionální dentální anestezie	$\geq 30 \times 10^9/l$
Malý chirurgický výkon	$\geq 50 \times 10^9/l$
Velký chirurgický výkon	$\geq 80 \times 10^9/l$
Velký neurochirurgický výkon	$\geq 100 \times 10^9/l$
Vaginální porod a císařský řez	$\geq 50 \times 10^9/l$
Epidurální anestezie	$\geq 75 \times 10^9/l$

* Přes tyto doporučené hodnoty je nutné každou klinickou situaci, zejména vzhledem k urgentnosti výkonu a dalším okolnostem, posuzovat individuálně.

6. OT: Může ITP sama odeznít?

OD: Ano, jedná se zejména o akutní ITP, častá je u dětí. U dospělých je častější ITP chronická, ale i zde jsou případy spontánního vyhasnutí aktivity choroby.

7. OT: Je nutné ITP vždy léčit?

OD: Ne, pokud nehrozí krvácení, není nutné zahajovat terapii (viz OT. 5).

8. OT: Jaká je nejobvyklejší počáteční léčba ITP?

OD: Nejčastěji se používají kortikosteroidy, pokud nejsou přítomny tzv. kontraindikace k podání těchto látek. Mohou být podány ve formě tablet nebo infuzí. V případě život ohrožujícího krvácení to jsou imunoglobuliny podané do žíly, ty zajistí u velké většiny pacientů rychlý vzestup počtu destiček s délkou trvání zhruba 2 týdny.

9. OT: Pokud je počáteční léčba neúspěšná, je nutné vždy provést odebrání sleziny a jaký má tento výkon účinek?

OD: Odebrání sleziny (splenektomie) bylo donedávna standardem léčby ITP po selhání léčby počáteční (viz OT. 8). Výhoda tohoto výkonu: zhruba u 2/3 pacientů je dlouhodobá, resp. trvalá odpověď, takže počet destiček je buď normální nebo takový, že není nutná žádná další léčba ITP. Nevýhod toho výkonu je několik: jde o ne příliš banální chirurgický výkon s nutností celkové anestezie (narkózy), který má vážná rizika v řádech procent. Nicméně v poslední době, kdy se splenektomie provádí laparoskopicky, je riziko výkonu samotného minimální. Dlouhodobě je určité riziko vážné až život ohrožující infekce pneumokokové, hemofilové nebo meningokokové. Toto riziko je do určité míry sníženo vakcínami, která by měla proběhnout nejlépe alespoň 4 týdny před splenektomií, nebo do 2 týdnů po výkonu.

Z výše uvedených důvodů má jistě splenektomie místo v léčbě ITP, v posledních letech je však tendence odložit tento výkon až do doby, kdy je jasné, že jinými způsoby nebude možno onemocnění zvládat. Většinou se jedná o 6 měsíců.

10. OT: Je ITP dědičná?

OD: Dědičnost zatím prokázána nebyla.

11. OT: Je diagnostika a léčba ITP stejná v těhotenství?

OD: Diagnostika je stejná do té míry, že se vyhýbáme všem vyšetřením, která by mohla navíc poškodit plod, jako jsou například vyšetření RTG apod. Léčba první linie u nově diagnostikované primární ITP v těhotenství je založena na kortikosteroidech s těmito výhradami:

- a) Kortikosteroidům se vyhýbáme v prvním trimestru těhotenství (možný negativní vliv na vývoj plodu).
- b) Používáme dávky kortikosteroidů maximálně do 20 mg/den (prednison).
- c) Tam, kde není možno použít kortikosteroidy, nebo nejsou účinné, je nutno podávat IVIG jako jedinou možnou alternativu léčby v době gravidity.

SLOVNÍČEK ODBORNÝCH POJMŮ

Anémie (chudokrevnost): Pokles počtu červených krvinek, a tudíž snížení koncentrace hemoglobinu v krvi. V důsledku toho klesá schopnost krve přenášet kyslík. Vážná anémie působí bledost kůže, slabost, únavnost a zadýchávání při zátěži.

Aspirace kostní dřeně: Test kostní dřeně za účelem vyhledání nenormálních buněk. Vzorek kostní dřeně se obvykle odebírá z kosti hrudní (sternální punkce) nebo z kyčelní kosti. Pacientova kůže se umrtví a poté se odebere vzorek kostní dřeně pomocí speciální jehly zanořené kostí do její centrální dutiny obsahující dřeň. Vzorek se hodnotí pod mikroskopem a hledají se případné změněné buňky. Získané buňky lze také použít pro vyšetření průtokovou cytometrií, cytogenetickou analýzu a další testy.

Autoimunitní onemocnění: Jde o různorodou skupinu chorob, pro které jsou společné porucha tolerance vlastních buněk a tkání a jejich destrukce (ničení). Tě se účastní protilátky proti vlastním strukturám (autoprotilátky), nebo jsou hlavními nositeli autoimunitní reakce některé typy bílých krvinek, nejčastěji lymfocyty typu T nebo tzv. přirození zabíječi (natural killers) – NK buňky. Mechanismus autoimunitních dějů je však často komplexní a zahrnuje souhrn výše uvedených dějů. Jednou z autoimunitních chorob s tvorbou protilátek je imunitní trombocytopenie.

Bazofil: Typ bílých krvinek, účastnících se alergické reakce.

Bílé krvinky (leukocyty): Existuje pět hlavních typů leukocytů: neutrofil, eozinofil, bazofil, monocyt a lymfocyt.

Biopsie kostní dřeně (trepanobiopsie): Test kostní dřeně odhalující abnormality buněk. Od aspirace kostní dřeně (viz: Aspirace kostní dřeně) se liší tím, že se odebírá malé množství kosti i s kostní dřeň - obvykle z kyčelní kosti. Po aplikaci celkových analgetik a místním znecitlivění se zavádí speciální bioptická jehla, která vytne váleček kosti včetně kostní dřeně. Dřeň se poté vyšetřuje pod mikroskopem a vyhledávají se změněné buňky.

Biopsii i aspiraci kostní dřeně je možné provádět v ambulanci nebo při hospitalizaci v nemocnici. Většinou se přistupuje k oběma vyšetřením.

Blasty: Nejčasnější vývojové stadium buněk kostní dřeně viditelné ve světelném mikroskopu. Blasty obvykle zabírají okolo 1 % normálně se vyvíjejících buněk kostní dřeně. Většinou se jedná o myeloblasty, což jsou buňky, ze kterých budou neutrofil. V normálních lymfatických uzlinách tvoří většinu blastů lymfoblasty, tj. buňky,

ze kterých vzniknou lymfocyty. U akutní leukémie se normálně vyhlížející blasty hromadí v obrovském množství (až 80 % buněk kostní dřeně). U akutní myeloidní leukémie se hromadí myeloblasty, u akutní lymfocytární leukémie pak lymfoblasty. Rozlišení lze provádět pomocí mikroskopu – sledují se obarvené preparáty kostní dřeně. Často je k definitivnímu potvrzení typu buněk třeba použít imunofenotypizaci nebo jiné speciální barvicí techniky.

Cytogenetika: Proces analýzy počtu a tvaru buněčných chromozomů. Vzorky vyšetřuje a hodnotí cytogenetik. Kromě rozpoznání chromozomálních změn je také možné vyšetřovat tzv. specifické geny. Tato zjištění jsou velmi užitečná při diagnostice specifických typů leukémie či lymfomu, při rozhodování o strategii léčby a sledování její úspěšnosti.

Cytokiny: Chemické látky produkované různými typy buněk. Působí na jiné buňky – aktivují nebo blokují jejich funkci. Látky produkované lymfocyty se nazývají lymfokiny. Látky produkované lymfocyty a působící na jiné typy bílých krvinek se nazývají interleukiny. Některé cytokiny umíme připravovat laboratorně a lze je využít v terapii. Kolonie granulocytů stimulující faktor (G-CSF) je jedním z nich. Stimuluje produkci neutrofilů a zkracuje trvání období s nízkým počtem neutrofilů po chemoterapii. Cytokiny, které stimulují růst buněk, se někdy nazývají růstové faktory.

Červené krvinky (erythrocyty): Krevní buňky obsahující hemoglobin, protein, který váže kyslík a roznáší jej do tkání. U zdravých jedinců tvoří erythrocyty 45 % objemu krve.

Destičky (trombocyty): Malé buňky (o desetinu velikosti červené krvinky), které pomáhají stavět krvácení v místě poranění. Destičky přilnou na obnažený poraněný povrch cévy, shlukují se a zacelí poškozené místo. Později se vytvoří pevná krevní zátka. Stěna cévy se poté úplně vyhojí. Trombocyt je synonymem pro destičku a často se používá v termínech popisujících onemocnění postihující destičky, např. trombocytopenie a trombocytopenie.

Diferenciace: Proces, kterým se kmenové buňky přeměňují z buněk bez specifických strukturálních nebo funkčních vlastností ve funkční buňky jediné buněčné linie. Proces diferenciace kmenových buněk ústí do tvorby erythrocytů, destiček, neutrofilů, monocytů, eozinofilů, bazofilů a lymfocytů.

Eozinofily: Typ bílých krvinek, které se účastní alergických reakcí a pomáhají bojovat s některými parazitárními infekcemi.

Erythrocyty: Viz: Červené krvinky

Fagocyty: Buňky, které pohlcují a usmrcují mikroorganismy (bakterie, houby). Dva hlavní typy fagocytů v krvi jsou neutrofilů a monocytů. Cestují z krve do tkání, ve kterých došlo k infekci. Při jejich poklesu (např. u pacientů s leukémií nebo po intenzivní chemo/radioterapii) dochází ke zvýšené náchylnosti k infekcím.

Fluorescenční *in situ* hybridizace: Tento test, označovaný FISH, umožňuje odhalování chromozomálních abnormalit. FISH testování studuje geny na chromozomech v jejich přirozeném umístění. Výhodou této metody je, že ji lze použít jak pro krevní buňky, tak pro buňky dřeně a pro vyšetřování není nutné, aby buňka byla v některé konkrétní fázi buněčného dělení. (To je nezbytné u klasických testů na abnormality chromozomů). Možnost používat krevní buňky velmi zjednodušuje proces odběru vzorku pro pacienta. Pro provedení testu je nutná specifická próba, korespondující s konkrétním úsekem vlákna DNA určitého genu. Próba navazuje (hybridizuje) část chromozomu (úsek DNA) a může být zobrazena na ni navázanou fluorescenční látkou.

Granulocyty: Typ bílých krvinek, které obsahují velké množství granul. Jiné krevní buňky mají granul méně (např. lymfocyty). Neutrofilů, eozinofilů a bazofilů jsou typy granulocytů.

Hemaferéza (aferéza): Proces odběru dárcovské krve k vyčlenění (separaci) některé její specifické složky a následné navrácení ostatních komponent krve zpět dárci. Proces využívá mimotělní oběh, kdy krev protéká kontinuálně mimotělním zařízením a odtud zpět do těla dárce. Díky tomu je možné oddělit (odseparovat) z velkého množství protékající krve její požadovanou část. Destičky, erythrocyty, leukocyty i plazma mohou být samostatně odděleny. Tato metoda umožňuje odebrat od jediného dárce dostatečné množství destiček pro destičkovou transfuzi, což je výhodnější než mixovat destičky od několika dárců. Díky tomu je příjemce nucen setkat se s menším množstvím cizích antigenů a je možné mu podat HLA odpovídající destičky. Touto technikou se rovněž odebírají kmenové buňky pro jejich zamrazení, skladování a následné využití při transplantaci. Systém hemaferézy je uzavřený a sterilní.

Hematolog: Lékař – specialista, zabývající se diagnostikou a terapií nemocí krve.

Hematopoéza: Proces vývoje krevních buněk v kostní dřeni. Nejméně zralé buňky v kostní dřeni jsou kmenové buňky. U nich začíná proces vyzrání buněk. Začínají se vyvíjet v mladé, nedospělé červené nebo bílé krvinky. Tyto mladé buňky

dále vyzrávají až do plně funkčních buněk. Proces se nazývá maturace (vyzrávání). Dospělé buňky opouštějí kostní dřev a vstupují do krevního oběhu a kolují tělem. Hematopoéza je kontinuální proces aktivní po celou dobu života. Důvodem je fakt, že normální krvinky žijí jen krátkou dobu (dny až měsíce) a musejí být neustále doplňovány. Po opuštění kostní dřevě žijí erytrocyty maximálně čtyři měsíce, destičky deset dní, většina neutrofilů den až tři. Každý den je vytvořeno okolo 500 bilionů krevních buněk. Tato potřeba rychlého obnovování vysvětluje závažnost poklesu krevních buněk při nahrazení funkční kostní dřevě leukemickými, lymfomovými nebo myelomovými buňkami.

HLA: Human leukocyte antigen(s) = lidské leukocytární antigeny. Tyto proteiny se nacházejí na povrchu většiny buněk tkání a díky nim je tkáň každého člověka jedinečná. HLA faktory se dědí od otce i matky, proto největší pravděpodobnost jejich shody je u sourozenců. V průměru jeden ze čtyř sourozenců má stejný HLA typ jako pacient. Testování HLA se nazývá HLA typizace. Existuje šest hlavních tříd HLA: A, B, C, D, Dr a Dq. Tyto proteiny na povrchu buněk fungují při transplantaci jako antigeny a podle nich se určuje míra shody mezi příjemcem a dárcem u alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby. Pokud jsou tyto dárcovské antigeny stejné jako antigeny na povrchu buněk příjemce (v případě jednovaječných dvojčat), nebo dostatečně podobné (u sourozenců), je nejvyšší pravděpodobnost, že se transplantát (darované kmenové buňky) uchytí a nebude odmítnut. Navíc je v takovém případě méně pravděpodobné, že budou dárcovské kmenové buňky napadeny imunitním systémem příjemce.

Chemoterapie: Využití chemických látek (léčiv) k ničení zhoubných buněk. Za tímto účelem byla vyvinuta celá řada látek. Většina působí prostřednictvím napadání buněčné DNA. Když se DNA poškodí, buňky nemohou růst ani přežít. Podmínkou úspěšné chemoterapie je předpoklad, že zhoubné buňky jsou alespoň o trochu citlivější na daný lék než zdravé buňky. Nejcitlivější z normálních zdravých buněk jsou buňky kostní dřevě, trávicího traktu, kůže a vlasových váčků. Jejich poškození patří mezi nejčastější vedlejší účinky chemoterapie (např. průjemy, ztráta vlasů, záněty ústní dutiny).

Chromozomy: Všechny normální buňky, které mají jádro, v něm obsahují 46 struktur zvaných chromozomy. Hlavní struktura tvořící chromozomy je DNA uskupená v geny. Průměrný chromozom obsahuje dost DNA na to, aby vytvořila cca 2 000 genů. Chromozomy X a Y určují pohlaví jedince, proto se nazývají sex chromozomy: XX u žen a XY u mužů. Počet a tvar chromozomů může být změněn u myelomových, lymfomových a leukemických buněk.

Imunofenotypizace: Metoda využívá reakce mezi protilátkami a buněčnými antigeny k určení specifického druhu buňky ve vzorku krve, kostní dřeni nebo lymfatické uzliny, provádí se na průtokovém cytometru (viz také Průtoková cytometrie). Protilátky reagují se specifickými antigeny na povrchu buněk. Na protilátku je navázána další látka, kterou je možné laboratorně ozřejmit, a odhalit tak buňky s navázaným komplexem antigen-protilátka. Všechny buňky, které mají na svém povrchu konkrétní antigen, jsou tedy označeny protilátkou s navázaným označením (detekovatelnou chemickou látkou). Díky tomu lze např. rozlišit lymfocytární leukemické buňky od myelogenních leukemických buněk. Normální leukocyty mohou být rozpoznány od leukemických lymfocytů. Tato metoda rovněž umožňuje klasifikovat typy buněk, což v důsledku umožní vybrat nejvhodnější terapii pro konkrétní typ leukémie nebo lymfomu. Antigen na buňce se nazývá cluster of differentiation neboli CD, jednotlivé antigeny se označují čísly. Např. CD16 bývá přítomen na povrchu leukemických lymfoblastů, CD33 na leukemických myeloblastech.

Imunosuprese: Stav snížené aktivity imunitního systému, tedy snížená obranná schopnost. Může být navozena léky, jako jsou cytostatika (protinádorové léky), nebo přípravky upravující (modulující) imunitní odpověď, a tzv. biologickou léčbou (monoklonální protilátky), která ovlivňuje účinnost různých složek imunitní odpovědi. Imunosuprese je léčebně používána v terapii autoimunitních chorob. Léky používané k imunosupresi se nazývají imunosupresiva. Nejčastěji používanými imunosupresivy u autoimunitních chorob jsou kortikosteroidy, cyklofosfamid, cyklosporin A, metotrexát, mykofenolát mofetil, tacrolimus, sirolimus, nitrožilně podávané imunoglobuliny ve vysoké dávce (IVIG). Nejčastějšími monoklonálními protilátkami používanými v imunosupresivní léčbě jsou anti-CD20 (rituximab) a anti-CD52 (alemtuzumab), mezi látky modulující imunitní odpověď patří například ty, které snižují aktivitu TNF (tumor necrosis factor).

Interleukin: viz. Cytokiny

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG): Krevní derivát průmyslově připravený z lidské plazmy. Obsahuje vysokou koncentraci protilátek (imunoglobulinů). Podání vysoké dávky imunoglobulinů vede k přerušení některých fází autoimunitního procesu a k rychlému ovlivnění a zklidnění autoimunitních chorob. Bohužel, tento efekt je jen dočasný, přetrvává zpravidla 2-3 týdny. Opakovaná léčba IVIG je velmi nákladná. Mezi nepříznivé vedlejší účinky, které mohou nastat po podání IVIG, patří zejména bolesti hlavy až tzv. aseptická meningitida, tedy neinfekční zánět mozkových blan, obvykle krátký, provázený nepříjemnou bolestí hlavy. Zpracování lidské plazmy pro výrobu IVIG zaručuje vysokou bezpečnost přípravku vzhledem k možnému přeno-

su obávaných virových onemocnění. Nicméně přenos některých infekcí včetně těch, které dnes nejsou známy, není zcela vyloučen.

Karyotyp: Systematické zobrazení chromozomů pomocí obrázků – 46 lidských buněčných chromozomů ve 22 párech (jeden mateřský a jeden otcovský v každé dvojici), seřazených podle velikosti od největších k nejmenším. Těchto 22 párů se nazývá autozomy. Sex chromozomy (tzv. gonozomy) jsou znázorněny zvlášť – XX u žen, XY u mužů.

Klonální: viz. Monoklonální

Kmenová buňka krvetvorby (kmenová buňka): Primitivní původní nezralá buňka (pramáti), která se většinou nachází v kostní dřeni a ze které se vyvíjejí erytrocyty, leukocyty i destičky (viz. Hematopoéza). Některé kmenové buňky opouštějí kostní dřeň a vstupují do oběhu. Pomocí speciální techniky lze tyto kmenové buňky odstranit z krve, zamrazit a skladovat za účelem jejich pozdější transplantace.

Kolonie stimulující faktor: viz. Cytokiny

Kortikosteroidy: Synteticky připravené steroidní látky, které mají určitou aktivitu hormonů kůry nadledvin. Snižují reaktivitu imunitního systému, a proto se používají v imunosupresivní léčbě. V léčbě ITP se standardně používá prednison, dexamethason a methylprednisolon. Krátkodobé podání kortikosteroidů má minimální vedlejší účinky, může však zvýšit krevní tlak a zhoršit stávající cukrovku (diabetes mellitus), dlouhodobé podávání má kromě výše uvedených ještě více nežádoucích účinků: například žaludeční nebo dvanáctníkový vřed, navození osteoporózy, šedý zákal, zvýšená váha a změnu ve tváři a konstituci, tzv. Cushingoidní habitus, aj.

Kostní dřeň: Houbovitá tkáň, ve které se tvoří krevní buňky. Nachází se v dutině uvnitř kosti. U novorozenců mají všechny kosti aktivní kostní dřeň. V dospělosti kosti rukou, chodidel, paží a nohou už nemají fungující kostní dřeň. Naproti tomu páteř, pánevní a ramenní kosti, žebra, hrudní kost a lebka obsahují dřeň, která produkuje krevní buňky i v dospělosti. Krev protéká dřeni a vyplavuje do oběhu nově vytvořené červené i bílé krvinky a destičky.

Leukocyty: viz Bílé krvinky

Leukopenie: Pokles počtu bílých krvinek pod hranici normy.

Lymfadenopatie: Zvětšení lymfatických uzlin. Nejčastěji vzniká po infekci, napří-

klad zvětšení podčelistních a krčních uzlin po zánětech zubů nebo hrdla. Nebolestivá lymfadenopatie bez zjevné příčiny může být příznakem krevních a jiných chorob.

Lymfatické uzliny: Malé struktury velikosti fazole, které obsahují velké množství lymfocytů, jsou navzájem spojeny lymfatickými cévami (lymfatiky). Tyto uzliny jsou rozmístěny po celém těle. U některých onemocnění (lymfomu, některých typů lymfocytární leukémie) narůstá počet zhoubných lymfocytů a uzliny se zvětšují nad svou normální velikost. Takovéto uzliny jsou hmatné a lze je vyšetřit počítačovou tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MRI) v závislosti na jejich uložení a velikosti.

Lymfatický (mizí) systém: Systém tvořený lymfatickými uzlinami, brzlíkem (v prvních dekádách života, poté se zmenšuje a mizí), lymfatickými cévami, lymfatickou tkání kostní dřeně, trávicího traktu, kůže, sleziny. Dále sem patří T a B lymfocyty a přirození zabíječi (NK buňky) obsažené v těchto tkáních.

Lymfocyty: Typ bílých krvinek nezbytný pro funkci lidského imunitního systému. Existují tři hlavní typy lymfocytů: B lymfocyty, které produkují protilátky bojující proti mikrobům (bakteriím, virům, houbám); T lymfocyty, které mají několik funkcí, včetně pomoci B lymfocytům; a NK buňky (přirození zabíječi), které ničí virem napadené a nádorové buňky.

Lymfokiny: viz. Cytokiny

Makrofágy: viz. Monocyty

Mnohočetná rezistence (necitlivost) na léky: Vlastnost některých buněk, které neodpovídají na terapii určitými druhy léků. Existuje více druhů této rezistence.

Monocyty (makrofágy): Typ bílých krvinek zastoupený ve zdravé lidské krvi asi z 5-10 %. Monocyty a neutrofilů jsou dva hlavní typy buněk pohlcujících mikroby. Když monocyty opustí krev a vcestují do tkání, přeměňují se na makrofágy. Makrofág je aktivní typ monocyty, který bojuje s infekcí ve tkáních, pohlcuje mrtvé buňky a pomáhá lymfocytům s jejich imunologickými funkcemi. Monocyty se někdy nazývají uklízející buňky.

Monoklonální: Populace buněk pocházející z jediné původní buňky. Téměř všechna zhoubná onemocnění pocházejí z jediné buňky s poškozenou DNA (mutované

buňky), jsou tedy klonální. Mutovaná buňka má změněnou část své DNA tvořící tzv. onkogen. Dochází k množení buněk se stejnou mutací. Leukémie, lymfom a myelom jsou příklady onemocnění způsobených jedinou abnormální buňkou.

Monoklonální protilátky: Protilátky produkované buňkami jediného klonu. Tyto vysoce specifické proteiny lze připravit i laboratorně. V diagnostice jsou velmi důležitým nástrojem pro odhalení typu buněk při imunofenotypizaci a klasifikaci chorob. V léčbě se využívají samotné díky aktivitě proti strukturám na povrchu buněk lymfomu nebo leukémie, dále pro značené zavádění jiných léků (včetně radioaktivních) do leukemických či lymfomových buněk a mohou být použity k oddělení kmenových buněk krvetvorby.

Mutace: Změna genu způsobená porušením DNA buňky. Mutace zárodečné buňky je přítomna už ve vajíčku nebo spermii a přenáší se z rodiče na potomka. Somatická mutace se objevuje v buňce tkáně a může vést k její nádorové přeměně. U leukémie, myelomu a lymfomu prodělá primitivní buňka kostní dřené mutaci/e (změnu DNA, tudíž změnu genu), která/é vede/ou k tvorbě tumoru. V takovém případě jsou nádory obvykle rozesety po těle a postihují kostní dřeň a lymfatické uzliny na více místech těla.

Neutrofil: Hlavní fagocyty (mikroby pohlcující buňky) krve. Je to hlavní typ leukocytů bojující s infekcí. U pacientů s akutní leukémií nebo po chemoterapii jsou jejich počty často nedostatečné. Závažný nedostatek neutrofilů zvyšuje pacientovu náchylnost k infekcím. Neutrofil se může nazývat „poly“ (polymorfonukleární neutrofil, polymorfonukleár) nebo „seg“ (segmentární neutrofil), protože jeho jádro má několik segmentů (části).

Neutropenie: Pokles počtu neutrofilů pod hranici normy.

Pancytopenie: Pokles počtu erytrocytů, bílých krvinek a destiček pod hranici normy.

PCR – polymerázová řetězová reakce: Technika, která znásobuje minimální množství DNA nebo RNA, je užitečná při detekci malého množství zbytkových leukemických či lymfomových buněk, které nelze odhalit pod mikroskopem. Dokáže odhalit jedinou leukemickou buňku mezi 500 000 až milionem zdravých lymfocytů. Pro provedení PCR je nezbytná znalost specifického markeru leukemických či lymfomových buněk, aby bylo možno identifikovat zbylé abnormální buňky.

Petechie: Tečkovité krvácení do kůže. Je způsobeno nízkým počtem destiček. Často

se nachází na nohách, chodidlech, trupu a pažích. Mění se z červené barvy na hnědou a časem vymizí. Zvýšení množství destiček zabrání jejich další tvorbě.

Protilátky: Bílkoviny uvolňované plazmatickými buňkami, které rozpoznávají cizí látky zvané antigeny a mají schopnost se na ně navazovat. Plazmatické buňky vznikají z B lymfocytů. Protilátky mohou obalovat, označovat ke zničení nebo inaktivovat cizí částice, jakými jsou bakterie, viry nebo některé chemikálie (např. škodlivé toxiny). Protilátky mohou být vytvořeny v laboratoři. Může se jednat o polyklonální protilátky (produkované více druhy B lymfocytů) nebo monoklonální protilátky (produkované jediným typem B lymfocytů). Monoklonální protilátky produkované v laboratoři lze použít k označení a zničení specifických druhů zhoubných buněk.

Průtoková cytometrie: Metoda, která umožňuje identifikaci typu buněk ve vzorku. Může být použita k vyšetření krevních buněk, buněk dřeně nebo buněk z biopsie. Naředěná suspenze buněk z výše zmíněných míst může být označena protilátkou proti specifickému proteinu na povrchu buněk. Tato protilátka má na sobě navázanou chemickou látku, která při ozáření laserem vypouští světlo. Buňky protékají cytometrem, a pokud mají na svém povrchu komplex se značenou protilátkou, při ozáření laserem svítí a lze je spočítat.

Cytometrii lze použít k určení typu a zastoupení buněk ve vzorku. To umožní lékařům například stanovit, o jaký typ zhoubného onemocnění se jedná.

Refrakterní (na terapii neodpovídající) choroba: Choroba, která po prvním cyklu terapie nereaguje, nebo se nezlepší dostatečně.

Relaps: Návrat choroby poté, co vymizela, nebo se výrazně zlepšila, tedy návrat po dosažení kompletní nebo částečné remise.

Remise: Vymizení choroby, obvykle vlivem terapie. Termíny částečná a kompletní upřesňují míru zlepšení. Kompletní remise znamená, že zmizely všechny známky nemoci. Částečná remise naznačuje, že projevy onemocnění se výrazně zlepšily, ale zůstává přítomna minimální zbytková nemoc (MRN).

Rezistence na léčbu: Buňky neodpovídají na terapii. Schopnost buněk přežívat a dále se dělit je nezměněna navzdory proběhlé terapii, která obvykle buňky zabíjí, nebo brání v jejich růstu. V důsledku toho vzniká refrakterní (na terapii nereagující) choroba, kdy část abnormálních buněk na terapii neodpovídá. Existuje několik způsobů, kterými zhoubné buňky vyvíjejí svou rezistenci (necitlivost na léky).

Růstové faktory: viz. Cytokiny

Slezina: Orgán v levé horní části břicha pod levou částí bránice. Obsahuje shluky lymfocytů a vychytává z krve staré a poškozené krevní buňky. Často je postižena u leukémie (obzvláště lymfocytární leukémie), nehodgkinského a Hodgkinova lymfomu. V případě ITP je hlavním místem produkce protilátek proti destičkám a obvykle hlavním místem zanikání destiček. Zvětšení sleziny se nazývá splenomegalie. Chirurgické odstranění sleziny je tzv. splenektomie a používá se k terapii některých chorob, své místo má i v léčbě imunitní trombocytopenie. Většina funkcí sleziny může být nahrazena funkcí jiných orgánů, např. lymfatických uzlin a jater.

Somatická mutace: Změna v genu tkáňové buňky. Pokud tato změna nastane v genu, který normálně řídí růst buňky, nebo její předpokládanou délku života, mutovaný gen se může stát příčinou rozvoje zhoubného onemocnění. Tato změna se nazývá somatická z důvodu jejího odlišení od změny zárodečné = germinální, která se předává od rodičů dětem. Většina případů leukémie je způsobena somatickou mutací primitivní, nezralé krevní buňky. Pokud mutace vznikla v důsledku velké chromozomální změny, např. translokace, lze ji odhalit cytogenetickým vyšetřením. Často je ale změna malá a pro její odhalení jsou nutné speciální citlivé metody.

Splenektomie: Odstranění sleziny. Obvykle se provádí chirurgickou metodou, buďto otevřením břišní dutiny řezem v levém podžebří nebo laparoskopickou metodou. Pokud by byla chirurgická splenektomie příliš riziková, je možno provést tzv. nekrvavou splenektomii ozářením (iradiací) sleziny. Efekt nekrvavé splenektomie není ještě dobře zhodnocen.

Transfuze destiček: Transfuze dárcovských destiček je často nezbytná u pacientů s hematologickými zhoubnými chorobami, méně se podává u imunitní trombocytopenie (ITP). Destičky mohou být získány od více dárců. S použitím aferézy [viz: Hemaferéza (aferéza)] lze získat dostatečné množství destiček od jediného dárce. Hlavním důvodem podání destiček u ITP je těžké a život ohrožující krvácení před úpravou počtu destiček imunosupresivní léčbou. Díky protilátkám je však životnost a účinnost převedených destiček u ITP krátká.

Translokace: Chromozomální změna (chyba) v buňkách, která nastává, když se část raménka chromozomu odlomí a připojí k raménku jiného chromozomu. V balancované translokaci se odlomí části ramének obou zúčastněných chromozomů a genetický materiál se vymění. Když nastane takováto translokace, gen, ve kterém nastal zlom, se změní. Toto je druh somatické mutace, která může přetvořit gen v onkogen.

Trombocytopenie:

Pokles počtu destiček (trombocytů) pod hranici normy. Většinou $< 100 \times 10^9/l$.

Zavedení katetru do centrální žíly:

Pro pacienty léčené chemoterapií nebo na nutriční podpoře (umělé výživě) existuje celá řada katetrů pro aplikaci výše zmíněných látek.

Takovýto katetr je speciální trubička zavedená do velké žíly obvykle na horní části hrudníku (cestou podklíčkové nebo krční žíly). Zevním koncem katetru se podávají léky, tekutiny nebo krevní produkty, případně se tudy odebírají vzorky krve. S odpovídající péčí může takovýto katetr zůstat zaveden i několik týdnů.

A man in a blue shirt and jeans is carrying a woman in a pink top on his shoulders. They are standing in a lush green field with rolling hills in the background under a blue sky with light clouds. The woman has her arms raised in the air.

Trombocytopenie.cz

➤ Hledáte novinky a další informace o onemocnění trombocytopenií?

➤ Chcete se zeptat odborníka, či se podělit s ostatními čtenáři o své zkušenosti, nebo naopak potřebujete sami praktickou radu?

➤ Zkuste www.trombocytopenie.cz

Naleznete zde:

- možnost diskuse / chatu s odborníky on-line
- aktuality
- nejčastější otázky
- informace spjaté s diagnózou
- edukační články pro vás
- kontakty na hematologická centra

