

BOLESTI TROMBOCITA U DJECEMILJENKA SMOKVINA¹, SRĐANA ČULIĆ²

Poremećaji trombocita u dječjoj dobi mogu se javljati kao trombocitopenije - sniženi broj trombocita ili trombocitose - povišeni broj trombocita. Uzroci smanjenog broja trombocita nastaju zbog smanjene produkcije, pojačanog razaranja ili poremećaja u distribuciji trombocita. Simptomi trombocitopenije variraju ovisno o brzini nestanka trombocita iz cirkulacije i mogu biti izraženi u raznim stupnjevima hemoragijskih manifestacija od blagih kožnih krvarenja do teških gubitaka krvi gastrointestinalnim traktom, koji su prema epidemiolškim podacima rijetki. Najčešća trombocitopenija u dječjoj dobi je autoimuna trombocitopenija. Antitrombocitna protutijela nastaju 2-3 dana nakon virusne infekcije. Trombociti obloženi protutijelima se uklanjaju iz cirkulacije pomoću monocitno makrofagnog sustava zbog čega kraće žive. U novorođenačkoj dobi javlja se aloimuna trombocitopenija vezana uz prisutnost Pl antigena u majčinoj krvi, koji potiče stvaranje antitrombocitnih antitijela na djetetove trombocite. Moguć je i prijelaz majčinih antitijela kod imunotrombocitopenije u majke. Teške sistemske infekcije neonatusa također mogu uzrokovati smanjeno stvaranje trombocita u novorođenačkoj dobi. Funkcionalni poremećaji trombocita urođeni ili stečeni mogu pojačati sklonost krvarenju.

Deskriptori: BOLESTI TROMBOCITA, DJECA

UVOD

Trombociti se proizvode u koštanoj srži od svojih preteča megakariocita pod utjecajem citokina trombopoetina u sinergizmu s IL-3, IL-6 i GM-CSF (1). Stvaranje trombopoetina povećano je u stanjima trombocitopenije. Megakariocit ima specifičnu morfologiju s mnogo jezgrinih lobusa, velikom citoplazmom i brojnim granulama (Slika 1).

Zreli megakariociti imaju tipičnu morfologiju: veliku citoplazmu s brojnim granulama. Ove granule su predhodnici trombocita, koji kada se formiraju izlaze iz megakariocita u krvotok. Iz jednog megakariocita nastaje 3000-4000 trombocita. Trombocit je stanica bez jezgre

veličine 2-5 u sa brojnim funkcijama. Normalan broj u krvi kreće se od $150-350 \times 10^9/L$. Prosječni volumen je $12 \mu^3$, a smanjuje se sa starošću trombocita. Prosječni život Tr je 2-7 dana, oko 80% nalazi se u cirkulaciji ostali su pohranjeni u slezeni. Kod naglog pada broja Tr u cirkulaciji potrebno je 10 dana da se sazrijevanjem megakariocita nadoknade izgubljeni trombociti. Na površini Tr imaju specifične antigene ABO sustava, HLA razreda I i specifične aloantigene (PL-A1, PL-G) (2).

Antitijela na te antigene glavni su uzrok neonatalne aloimune trombocitopenije, mogu se razviti nakon ponavljanih transfuzija trombocita. Uloga trombocita je kompleksna, osim uloge u hemostazi trombociti zahvaljujući brojnim organelima imaju višestruku zadaću. Ulogu u hemostazi ostvaruju oslobađajući ADP koji izaziva dalju agregaciju trombocita na mjestu oštećenja endotela.

Bolesti trombocita najčešće se dijele prema broju na trombocitopenije, bolesti sa smanjenim brojem trombocita i trombocitose s povećanim brojem trombo-

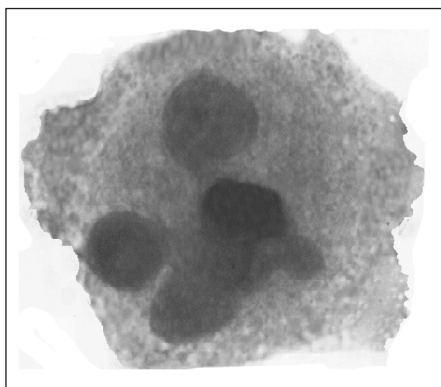
cita. Prema broju trombocita arbitrarno mogu se podijeliti na četiri stupnja:

- Umjerene trombocitopenije (broj Tr od $50-150 \times 10^9/L$)
- Trombocitopenije srednjeg stupnja (broj Tr od $30-50 \times 10^9/L$)
- Teške trombocitopenije (broj Tr od $10-30 \times 10^9/L$)
- Vrlo teške trombocitopenije (broj Tr ispod $10 \times 10^9/L$)

Prema preporukama Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS) u kliničku praksu korisno je uključiti u razmatranje tzv. "bleeding score" (2). Naglašen je značaj promatranja i dinamika znakova krvarenja te kliničko promatranje ispred jednostavnog kvantificiranja broja trombocita. Najčešći simptom trombocitopenije su krvarenja u koži i sluznicama rijeđe u unutarnjim organima.

¹KBC Rijeka
Klinika za dječje bolesti "Kantrida"
²Klinička bolnica Split
Klinika za dječje bolesti

Adresa za dopisivanje:
Miljenka Smokvina, dr. med.
KBC Rijeka
Klinika za dječje bolesti
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: miljenka.smokvina@ri.t-com.hr



Slika 1.
Megakariocit

Figure 1
Megakaryocyte

Klinička ocjena krvarenja u dječjoj ITP
prema anamnezi (prethodna 24 sata)
i kliničkom pregledu (3)

Klasifikacija ITP u djece na temelju
kliničkih simptoma:

- Bez simptoma - bez krvarenja, samo snižen broj trombocita u laboratorijskom nalazu
- Blaga ITP - hematomi i petehijalna krvarenja, povremeno blaga epistaksa, veoma slab ili bez utjecaja na kvalitetu života
- Umjerena ITP - ozbiljnije kožne manifestacije, po koja mukozna lezija, značajna epistaksa i menoragija
- Teška ITP - krvarenje (epistaksa, melena i/ili menoragija) koja zahtijevaju hospitalizaciju i/ili transfuziju - ozbiljno narušena kvaliteta života (4)

Klinička ocjena krvarenja u dječjoj ITP
prema anamnezi (prethodna 24 sata)
i kliničkom pregledu (3)

- 1. Stupanj (minor)
 - Koža - moguća po neka nova petehija i hematoma
 - Epistaksa - krv u nosnici ili na jastuku
 - Usna šupljina - petehije na nepcu
 - Općenito - minimalna ili blaga kožna krvarenja bez mukoznih krvarenja

- 2. Stupanj (blagi)
 - Koža - sigurno nove petehije i hematomi
 - Epistaksa - aktivno krvarenje manje od 15 min
 - Usna šupljina - submukozna krvarenja, vezikule, bez aktivnog krvarenja
 - Općenito - umjereno ili teško kožno krvarenje bez mukoznog krvarenja
- 3. Stupanj (umjeren)
 - Koža - brojne petehije i hematomi
 - Epistaksa - aktivno krvarenje više od 15 min
 - Usna šupljina - intermitentno aktivno krvarenje
 - Općenito - mukozno krvarenje koje ne zahtijeva medicinsku intervenciju
- 4. Stupanj (teški)
 - Koža - proširene petehije i hematomi
 - Epistaksa - ponovljeno i kontinuirano krvarenje
 - Usna šupljina - kontinuirano krvarenje
 - Općenito - mukozno krvarenje ili suspektno unutrašnje krvarenje koje zahtijeva medicinsku intervenciju
- 5. Stupanj (po život opasan)
 - Koža - jako izražene petehije i hematomi
 - Epistaksa - jako izražena
 - Usna šupljina - kontinuirano krvarenje
 - Općenito - dokazano CNS krvarenje ili po život opasno krvarenje na bilo kojem mjestu

Normalne vrijednosti broja trombocita u djece iste su kao u odraslih ($150 \times 10^9/L - 350 \times 10^9/L$). Kod normalnog na vrijeme rođenog novorođenčeta vrijednosti trombocita su $120 - 300 \times 10^9/L$, dok prematurusi imaju značajnu trombocitopeniju $< 100 \times 10^9/L$. Smanjenje broja trombocita u djece može se javiti zbog tri glavna uzroka:

- Smanjenog stvaranja u koštanoj srži (kongenitalno ili stečeno)
- Povećanog razaranja trombocita na imunoi ili neimunoi osnovi
- Izdvajanja trombocita u povećanoj slezeni ili organu

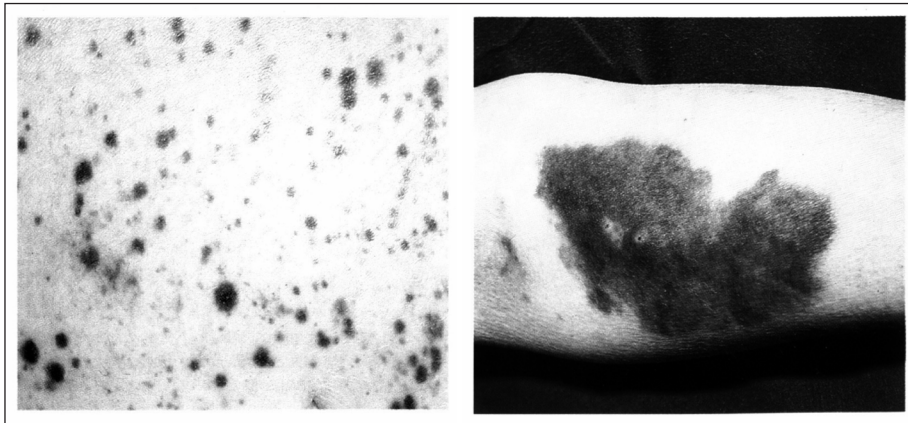
U prva dva slučaja poremećaji mogu biti prirođeni ili stečeni.

Nasljedne trombocitopenije

- Nasljedne trombocitopenije nastale zbog smanjenog stvaranja u koštanoj srži su Fanconijeva anemija sa trombocitopenijom i Wiscott-Aldrich sindrom. One su posljedica nedostatka megakariocita ili njihovog poremećaja sazrijevanja (amegakariocitne trombocitopenije). Smanjeno stvaranje trombocita nalazimo i kod aplazije koštane srži izazvane infekcijom, toksičnim oštećenjem, zloćudnom infiltracijom ili nedostatkom vitamina B 12 ili folne kiseline.
- Trombocitopenije s povećanim razaranjem trombocita u koštanoj srži, kao odgovor na trombocitopeniju u periferiji, imaju povećani broj megakariocita, koji su obično neproduktivni.
- Poremećaj u distribuciji trombocita najčešće se javlja kod splenomegalije, jer se cirkulirajući trombociti zadržavaju i pojačano uništavaju u slezeni.

Autoimuna trombocitopenija

U djece je najčešća autoimuna trombocitopenična purpura (AITP). Javlja se u jednog djeteta od 25000 djece godišnje (5). Kronična AITP u djece javlja se u 0,46 na 100000 djece godišnje (6). Ispitujući morbiditet i mortalitet u odraslih s AITP u grupi od 152 bolesnika u dobi



Slika 2.
Petehijalna krvarenja i hematoma
Figure 2
Petechial bleedings and hematoma

od 15 godina i više Portielje je zaključila da je većina imala dobru prognozu uz rijetke hospitalizacije (7). Dječja AITP se javlja u dva oblika: akutna bolest koja prestaje sama od sebe i kronična bolest s brojem trombocita u perifernoj krvi $<1-50 \times 10^9/L$ duže od 6 mjeseci (8). U oko 20% ispitanika s akutnom AITP bolest će preći u kroničan oblik, a specifični biljezi koji bi ukazivali na mogućnost razvoja kroničnog oblika bolesti, još nam nisu poznati. Bolton-Maggs tvrdi da čak 20-30% djece s AITP ne postiže remisiju nakon 6 mjeseci i to pretežno starija djeca - djevojčice, dok Karpatkin navodi da 7-28% djece razvije kroničnu AITP (9, 10).

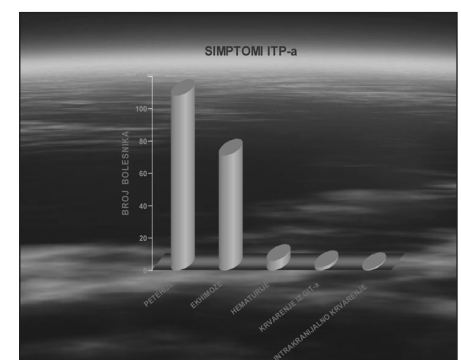
Rezultati analize doktorske disertacije dr. Čulić S. pokazali su da je nakon 6 mjeseci 65,5% djece postiglo remisiju bolesti (11). Većina autora se slaže da je riječ o dobroćudnoj bolesti sa velikom sklonosti ka spontanom oporavku (80%). Ova bolest nastaje zbog patološkog imunološkog odgovora na neke antigene, a naročito viruse. Nastala protutijela vežu se na površinu trombocita, koji bivaju odstranjeni od monocitno makrofagnog sustava i tako kraće žive (12). Različiti patogenetski mehanizmi mogu biti odgovorni za nastanak akutnog ili kroničnog oblika ove bolesti. Jedan od mogućih etioloških čimbenika je poremećaj ravnoteže citokina, koji je zamijećen u tih bolesnika.

Serumske koncentracije IL-2, TNF- α u djece i IL-10 u odraslih mogu biti niže, a IL-4 u djece i IL-1 α u odraslih više nego u zdrave populacije. Antijela specifična na antigen trombocita prisutna su kod kronične ITP i u manjoj mjeri kod akutne ITP. Kod akutne forme ITP antitijela i imuni kompleksi predstavljaju prolazni imuni odgovor najčešće na virusni infekt. Pažljivom anamnezom, rutinskim pregledom krvne slike i razmaza, većinu tipičnih slučajeva može se jednostavno prepoznati i isključiti ostale uzroke trombocitopenija bez zahtjevnijih dijagnostičkih pretraga. Učestalost ITP procjenjuje se na oko 10 novih slučajeva na 100000 djece u dobi od 1 mj. do 16 godina. Najviša učestalost javlja se u dobi od 2-5 godina, najčešće u rano proljeće ili kasnu jesen, jedan do 4 tjedna nakon izloženosti običnim virusnim infekcijama. Bolest se najčešće klinički prezentira kod inače zdravog djeteta u dobrom općem stanju sa mnoštvom sitnih petehijalnih krvarenja i nešto modrica na ekstremitetima i pritisku izloženim mjestima.

Učestalost simptoma kod ITP prikazala je Smokvina sa suradnicima na međunarodnom kongresu pedijataru u Zagrebu 2004, a rezultati su prikazani u slici 3 (13). AITP se ponekad manifestira i krvarenjem u sluznicama, a ostali klinički nalaz može biti uredan. U odsustvu značajno uvećanih limfnih žlijezda, hepato i splenomegalije mogu se isključiti drugi uzroci trombocitopenije. Postepen početak, bez sigurnog prethodnog

infekta i bez dramatičnih hemoragičnih manifestacija u adolescenata, pretežno djevojčica sugerira mogućnost kronične ITP ili rijetko manifestacije sustavnog lupus eritematodesa (SLE). Broj trombocita može biti jako nizak, ispod $10 \times 10^9/L$, ali su vrijednosti eritrocita i broj leukocita normalni. Hemoglobin može biti snižen u malog djeteta i zbog prateće sideropenične anemije ili kasnije zbog jačih epistaksi ili menoragije. Rijetko je indicirana punkcija koštane srži, a tada se nađu normalni ili umnoženi megakariociti s normalnom granulocitopoezom i eritropoezom, te nešto povišenim brojem eozinofila (14, 15). Nakon prvih 3 do 4 dana stanje djeteta se stabilizira, unatoč niskog broja trombocita ne javljaju se nova krvarenja.

Većina autora se slaže se da su ostali testovi (LE, ANA, Coombsov test) indicirani individualno, onda kada to sugeriraju anamneza i klinička slika (adolescenti), a da je klinička upotrebljivost testa na antitrombocitna antitijela upitna. Pažljivo uzeta anamneza, brižno interpretirani klinički i osnovni laboratorijski nalazi pomoći će u isključivanju diferencijalno dijagnostičkih mogućnosti (prethodno uzimanje toksičnih lijekova, organomegalija, kongenitalne anomalije). Rizik smrtnosti je mali i vezan uz intrakranijalno krvarenje, a učestalost intrakranijalnog krvarenja procjenjuje se manjim od 1%. AITP se može klinički prezentirati kao akutna, rekurentna ili kronična. Klasificiramo je obzirom na dužinu trajanja na:

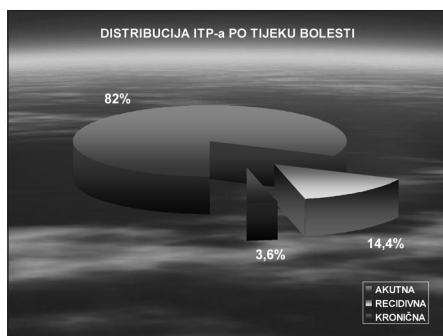


Slika 3.
Učestalost simptoma kod AITP
Figure 3
Symptoms incidence in AITP

- Akutnu AITP sa kompletnom remisijom unutar 6 mjeseci od početka bolesti. Može imati jednu epizodu različite težine ili može biti rekurentna bifazična.
- Kroničnu AITP kada kompletna remisija nije postignuta unutar 6 mjeseci od početka bolesti. Može biti kontinuirana različite težine ili rekurentna multifazična.

Češća je akutna forma bolesti i to u dobi od 2-6 godine života, dok kronična forma češće zahvaća stariju djecu i odrasle (1). Danas se većina autora slaže da je liječenje (intravenozni imunoglobulin "IVIG" 0,8-1 g/kg/dan kroz dva dana, kortikosteroidi 1-4 mg/kg/dan) opravdano samo u slučajevima težih hemoragičnih manifestacija, pada hemoglobina, zbog jakih epistaksi, menoragije, gastrointestinalnog ili CNS krvarenja (4). U slučaju težih krvarenja koja ne reagiraju na standardnu terapiju može se primjeniti rekombinantni faktor VIIa (rFVIIa, Novoseven) (16).

Zapaženo je da mnoga djeca s kroničnom ITP vrlo dobro toleriraju niske vrijednosti trombocita i nemaju jako izražene hemoragične manifestacije te da provode normalan životni stil kao i njihovi vršnjaci (17). Splenektomiju je moguće kada je bolesnik dobro upoznat sa prirodom svoje bolesti kada su manifestacije blage unatoč niskog broja trombocita i kada nije znatno poremećena kvaliteta života. Opisani su spontani oporavci i nakon 3-5 godina u 50-60% djece sa dugotrajnom ITP. Distribuciju AITP po tijeku bolesti kod AITP prikazala je Smo-



Slika 4.
Distribucija AITP po tijeku bolesti

Figure 4
Distribution of AITP according to course

kvina sa suradnicima na međunarodnom kongresu pedijataru u Zagrebu 2004. a rezultati su prikazani u slici 4.

Mikroangiopatske bolesti s trombocitopenijom

Hemolitičko-uremički sindrom

Ovaj sindrom obilježava akutno zatajenje bubrega, mikroangiopatska normocitna normokromna hemolitička anemija s visokim brojem retikulocita, dok u razmazu periferne krvi nalazimo shistocite ili burr stanice, a vrijednosti trombocita se kreću ispod $100 \times 10^9/L$. Značajno su povišeni urea i kreatinin u serumu. Predhodi mu infekcija, najčešće s E. coli, shigelom ili pneumokokom (18). Povišene su vrijednosti retikulocita, serumske laktične dehidrogenaze, nekonjugiranog bilirubina i feritina, a vrijednosti haptoglobina snižene. Nastaje akutno i ima visoki postotak smrtnosti.

Difuzna intravaskularna koagulacija (DIK)

Nastaje zbog oštećenja endotela kapilara, nakon čega dolazi do taloženja fibrina, utroška koagulacionih faktora, trombocita i leukocita pri stvaranju mikrotromba u mikrocirkulaciji. Javlja se i trombocitopenija i leukopenija zbog utroška trombocita i leukocita pri nastanku mikrotromba. Aktivira se i proces fibrinolize radi rastvaranja ugrušaka. Stvaraju se degradacijski produkti fibrina. Nedaostatak koagulacijskih faktora i trombocitopenije i aktiviranje fibrinolitičkog sustava dovodi do pojačane sklonosti krvarenju. Posljedica difuznih mikrotromboza je ishemično oštećenje tkiva i organa. Klinički se manifestira difuznim krvarenjem i disfunkcijom parenhimnih organa. U regionalnoj patologiji čest uzrok DIK-a je sindrom oštećenja hladnoćom koji nastaje zbog podhlađenost novorođenčadi i dojenčadi (19).

Trombotična trombocitopenična purpura

Ovu akutnu bolest karakterizira oštećenje endotela krvnih žila, adhezije i agregacije trombocita i difuznog stvaranja mikrotromba. Posljedično zbog ishemije nastaju oštećenja različitih organa.

Smanjeno ili nefektivno stvaranje trombocita

Može nastati kod idiopatske aplastične anemije, neoplastične infiltracije koštane srži (leukemije, metastatski tumori), mijelosupresije (infekciozni, kemijski ili fizikalni agensi) ili neefektivne trombopoeze (deficit željeza ili megaloblastična anemija).

Urođene trombocitopenične purpure

Smanjeno stvaranje trombocita

Fanconijeva anemija

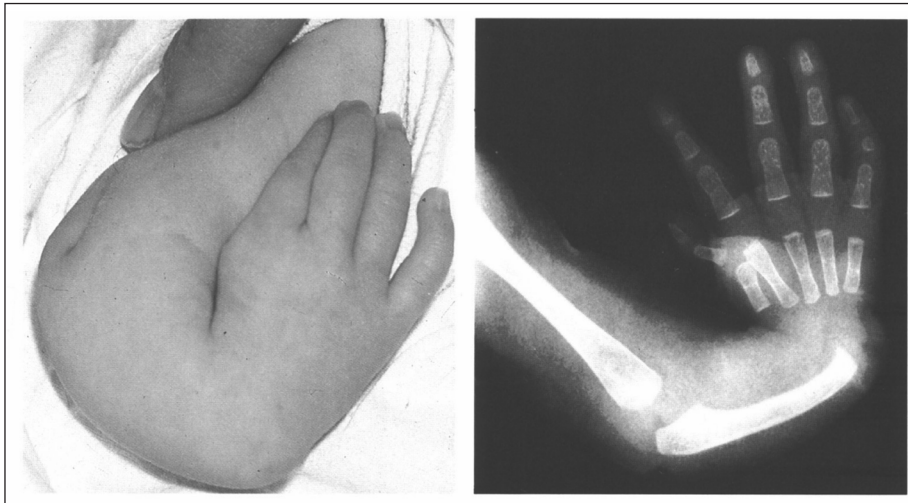
Fankonijeva anemija je autosomno recesivna bolest, karakterizirana aplazijom koštane srži, hiperpigmentacijom kože, poremećajem staturoponderalnog razvoja, hipogenitalizmom, multiplim koštanim, srčanim i bubrežnim anomalijama. U kariogramu se nalaze promjene na kromosomima. Smrtnost velika je velika, a jedino pravo liječenje je transplantacija krvotvornih matičnih stanica.

Trombocitopenija sa sindromom nedostatka radiusa - sindrom Tar

Sindrom Tar je nasljedno autosomno recesivno oboljenje, koje se manifestira trombocitopenijom s rijetkim nezrelim megakariocitima u koštanoj srži i nedostatkom radijusa. Izražena je malformacija ekstremiteta, a mogu biti prisutne i druge skeletne ili srčane malformacije. Sklonost krvarenju je najveća u prvih pet godina života, a kasnije se smanjuje (Slika 5).

Wiskott-Aldrich syndrome

Prenosi se recesivno spolno vezano uz muški spol. Karakteriziraju ga ekcem po koži, trombocitopatija i učestale infekcije zbog miješanog imunog deficita. Trombociti su maleni, kraće žive, funkcija im je poremećena, a trombocitopenija je jako izražena. Česta je smrt prije pete godine života zbog rekurentnih infekcija i teških krvarenja.



Slika 5.
Tar sindrom

Figure 5
Tar syndrome thrombocytopenia with absent radii syndrome

Bolesti sa velikim trombocitima

May-Hegglinova anomalija

To je autosomno dominantna bolest karakterizirana gigantskim trombocitima sa bazofilnim inkluzijama (Döhleova tjelešca) u leukocitima (neutrofilima i monocitima). Može ostati asimptomatska.

Bernard-Soulier syndrom

Urođena je bolest karakterizirana produženim vremenom krvarenja, gigantskim trombocitima i defektom prihvaćanjem protrombina. Hemoragije mogu biti blage do teške i u 16% slučajeva završavaju smrtno. Membrana megakariocita je promijenjena, a funkcionalni trombocitni testovi su patološki.

Trombocitni tip von Willebrandova sindroma

To je trombocitopenična trombotopatija udružena sa patološkim von Willebrandovim faktorom. Smatra se da se naslijeđuje autosomno dominantno. Dominiraju krvarenja u sluznicama različitog intenziteta, a katkada mogu biti i teške. Trombociti su uvećani, a vrijednosti von Willebrandova faktora (vWF) u plazmi su snižene.

2b von Willebrandov sindrom

Ovaj sindrom karakterizira veći afinitet vWF-a prema trombocitima nego što je to normalno, a njegova koncentracija u plazmi je snižena. Trombociti mogu biti sniženi, ali su normalne veličine.

Sindrom sivih trombocita

Ovaj sindrom karakterizira blaža trombocitopenija sa nešto većim trombocitima i morfološkim abnormalnostima megakariocita.

Neonatalna trombocitopenična purpura

Neonatalna trombocitopenična purpura može biti prirođena ili stečena i može nastati zbog povećanog razaranja ili smanjenog stvaranja trombocita. Faktori od strane majke mogu uzrokovati dva glavna tipa bolesti s manifestnom trombocitopenijom: imunološke trombocitopenije uzrokovane majčinih izoantitijelima ili autoantitijelima, te kongenitalne infekcije.

Izoimuna neonatalna trombocitopenična purpura

To je stečena hemoragična bolest novorođenčeta, kod koje majčina IgG izoantitijela uništavaju fetalne trombocite, a prošla su placentarnu barijeru. Javlja se u 50% slučajeva, čak i bez predhodne sen-

zibilizacije krvnim produktima. Simptomi su isti kao i kod AITP. Izoimuna purpura je u principu benigna bolest, koja nestaje spontano nakon nekoliko tjedana ili sigurno kroz prva tri mjeseca života. Nakon poroda novorođenče može imati sasvim blagu trombocitopeniju, bez simptoma ili može imati tešku purpuru. Intrakranijalno krvarenje je komplikacija opasna po život, sa mortalitetom oko 12%.

Trombocitopenija uzrokovana majčinih autoantitijelima

Nastaje ako majka boluje od akutne ili kronične AITP. Majčina IgG autoantitijela prelaze placentarnu barijeru, a 80% majki s AITP rađaju trombocitopeničnu djecu. Oko 20% majki koje su imale AITP i splenektomirane su, a sada imaju normalan broj trombocita, mogu također roditi trombocitopenično dijete. Majku prije poroda možemo liječiti s intravenoznom infuzijom visokih doza imunoglobulina.

Kvalitativne bolesti trombocita

Kod ovih bolesti broj trombocita je normalan ali je njihova funkcija oštećena funkcija. Produženo vrijeme krvarenja kod osoba sa normalnim brojem trombocita ukazuje na poremećaj u njihovoj funkciji. Bilo koju kvalitativnu bolest trombocita nazivamo trombotopatijom. Mogu biti klasificirane kao urođene i stečene ili vezano uz defekte pojedine funkcionalne faze trombocita kao što su faza adhezije, prva faza i druga faza agregacije (bolest depoa za pohranjivanje; engl. storage pool disease) ili vezano uz defekte otpuštanja. Smanjenu količinu ADP-a kao defekt depoa granula ispunjenih ADP-om, naći ćemo kod bolesti depoa za pohranjivanje, dok je kod primarnog defekta u reakciji oslobađanja, količina ADP i ATP normalna, ali je mehanizam za njihovo oslobađanje poremećen. Test koji nam govori o kvalitativnim osobinama trombocita je test inducirane agregacije trombocita (IAT) fotometrijskom metodom po Bornu (20). Da bi stimulirali in vitro agregaciju trombocita dodajemo agregirajuće agense (ADP, Adrenalin, Kolagen, Ristocetin), u različitim koncentracijama,

citriranoj plazmi bogatoj trombocitima i ispitujemo odgovor trombocita na indukciju agregacije. Kada se plazmi bogatoj trombocitima doda agregirajući agens dolazi do prve faze agregacije i prvog agregacijskog vala. Drugi agregacijski val, u drugoj fazi agregacije nastaje nakon oslobađanja endogenog ADP-a. Ako je funkcija trombocita oštećena izostaju pojedine faze agregacije.

Stečeni poremećaji funkcije trombocita

Inducirani lijekovima

Aspirin i ostali inhibitori ciklooksigenaze inhibiraju drugu fazu agregacije trombocita i reakcije otpuštanja ADP-a, pa je vrijeme krvarenja produženo. Djeca koja već imaju neku hemoragijsku bolest kao što je hemofilija ili djece koja primaju kemoterapiju nesmiju uzimati aspirin, isto tako i djeca koja se pripremaju za operativni zahvat. Inhibicija ciklooksigenaze aspirinom je ireverzibilna za razliku od indometacina gdje je prolazna. Defekte u funkciji trombocita mogu izazvati neki antihistaminici, nitrofurantoin, heparin, dibenzazepini, halotan, kao i alkohol.

Udruženi sa sistemskim bolestima

Kod uremičnih bolesnika abnormalni metaboliti oštećuju funkciju trombocita, što se popravljaju nakon dijalize. Oštećenu funkciju trombocita nalazimo kod velikog broja bolesnika od AITP, leukemije, perniciozne anemije, hepatične ciroze, kongenitalnih posebno cijanotičkih srčanih grešaka i bolesti glikogena.

Urođeni poremećaji funkcije trombocita

Bernard-Soulierov sindrom

Ovaj sindrom karakterizira defekt u adhezivnosti trombocita, koji uz snižene vrijednosti trombocita može rezultirati značajnom sklonosti krvarenju.

Glanzmanova bolest

To je rijetka autosomno recesivna hemoragijska bolest karakterizirana kroničnom netrombocitopeničnom purpustom, kod koje je jako oštećena prva

faza agregacije trombocita. Trombociti ne odgovaraju na indukciju agregacije ADP-om bez obzira na koncentraciju.

Trombocitoze

U djece su najčešće reaktivne vezano uz neko drugo stanje i rijetko uzrokuju komplikacije. Najčešći uzrok su infekcije, zatim anemija zbog nedostatka željeza, hemolitička anemija, deficit E vitamina, hemoragije, bolesti vezivnog tkiva, nefrotski sindrom, Kawasaki sindrom, nakon splenektomije, traume, postoperativnih stanja, histiocitoze nekih tumora. Morfologija trombocita je uredna, kao i vrijeme krvarenja. Najčešće se javlja kod djece, koja imaju sideropeniju i sideropeničnu anemiju kada vrijednosti mogu biti i od $500 \times 10^9/L$ do $1000 \times 10^9/L$.

LITERATURA

1. Čulić S. Bolesti trombocita u djece. Paediatr Croat 1999; 43 (Supl 1): 145-51.
2. Buchanan GR. Bleeding signs in Children With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. J Paediatr Hematol Oncol 2003; 25 (Supl 1): 42-6, 74-6.
3. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Paediatr 2002; 141: 683-8.
4. Bolton-Maggs PHB, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood ITP against published guidelines. Lancet 1997; 350: 620-3.
5. Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1999; 105: 871-5.
6. Reid MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment, and outcome. Arch Dis Child 1995; 72: 125-8.
7. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2001; 97: 2549-54.
8. Blanchette V, Carcao M. Approach to the Investigation and Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. Semin Hematol 2000; 37: 299-314.
9. Bolton-Maggs PH. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Dis Child 2000; 83: 220-2.
10. Karpatkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Lancet 1997; 349: 1531-6.
11. Čulić S. Serumski citokini u djece i odraslih s autoimunom trombocitopenijom, Doktorska

disertacija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2004.

12. Winarsky J. Mechanisms in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Acta Paediatr 1998; 424 (Suppl): 54-6.
13. Smokvina M, Krička O. Prirodni tijek ITP u djece. Priopćenje na međunarodnom kongresu pedijataru Zagreb 2004.
14. Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. J Paediatr 1998; 133 (3): 334-9.
15. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia. Arch Paediatr Adolesc Med 1998; 152 (4): 345-7.
16. Čulić S. Recombinant Factor VIIa for Refractive Haemorrhage in Autoimmune Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. BJH 2003; 120: 909-10.
17. Tamary HL. Chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: long term follow up. ActPaediatr 1994; 83 (9): 931-4.
18. Morabito S, Karch H, Mariani-Kurkdjian P, Schmidt H, Minelli F, Bingen E, Caprioli A. Enteroggregative, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O111: H2 associated with an outbreak of hemolytic-uremic syndrome. J Clin Microb 1998; 36 (3): 840-2.
19. Culic S. Cold injury syndrome and neurodevelopmental changes in survivors. Arch Med Res 2005; 36 (5): 532-8.
20. Culic S, Jakl R, Metlicic V, Paukovic-Sekulic B, Resic B, Culic V, Kuljis D, Primorac D. Platelet function analysis in children with Schönlein-Henoch syndrome. Arch Med Res 2001; 32 (4): 268-72.

Summary

PLATELET DISORDERS IN CHILDREN

M. Smokvina, S. Čulić

Platelet disorders in childhood can appear as thrombocytopenia - lowered number of platelets or thrombocytosis - elevated number of platelets. Decreased production, enhanced destruction or disorders of distribution are the main causes of thrombocytopenia. The symptoms of thrombocytopenia can be variable depending on the speed of disappearing of platelets from circulation and can be expressed as various degrees of hemorrhagic manifestations; from mild cutaneous bleedings to heavy loss through gastrointestinal tract. According to epidemiological data heavy bleedings appear rarely. The most common thrombocytopenia in childhood is acute autoimmune thrombocytopenia. Antiplatelet antibodies are produced 2-3 weeks after viral infection. Antibody coated platelets are removed from circulation by the monocytic-phygocytic system, resulted in a shortened platelet survival. In neonatal period infants from mothers with active ITP can result in transplacental transfer of antiplatelet antibodies and cause TP in infant. Production of alloantibodies in PLA-1 antigen positive infant can induce sufficient production of antibodies to induce thrombocytopenia in infant. In neonatal period severe systemic infections can cause decreased production and accelerated destruction of platelets. Functional platelet disorders, congenital or aquired can aggravate bleeding tendency.

Descriptors: THROMBOCYTIC DISORDERS, CHILDREN