



Titel:	Primær immun trombocytopeni; persisterende og kronisk forløb
Forfattergruppe:	Niels Clausen, Henrik Hasle, Birgitte Lausen, Pernille Wendtland Edslev, Mimi Kjærsgaard, Peder Skov Wehner, Malgorzata Pulczynska Wason og Henrik Birgens
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Hæmatologi Onkologi udvalget
Tovholders navn og mail:	Steen Rosthøj steen.rosthøj@rn.dk

Primær immun trombocytopeni; persisterende og kronisk forløb

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse	1
Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	1
Mild kronisk ITP	2
Kronisk symptomgivende ITP	2
Differentialdiagnoser	2
Undersøgelser	2
Behandling	2
Mild kronisk ITP	2
Kronisk symptomgivende ITP	3
Monitorering	4
Referencer	5

Resume

Vedvarende trombocytopeni efter 3 eller 12 måneder betragtes som hhv. persisterende eller kronisk ITP. Det kliniske forløb varierer. Hos de fleste stabiliserer trombocytallet sig med tiden over $20 \times 10^9/l$ og senere over $50 \times 10^9/l$ [1-4]. Forløbet er mildt med få eller ingen. Ved traumer kan der være excessiv blødning, og hos store piger kan menstruationer være kraftige.

Hos en mindre del forbliver trombocytallet $<20 \times 10^9/l$, og enkelte, men **ikke** alle har svært symptomatisk ITP med hyppige og betydende blødningsepisoder. Det kan være relevant at genoverveje diagnosen og supplere udredningen. Monitorering af børn med persisterende eller kronisk ITP bør være kombineret klinisk og paraklinisk. Hyppigheden individualiseres afhængig af symptomgrad og familiens situation.

Baggrund

En tredjedel af børnene, som får ITP, har fortsat trombocytopeni tre måneder efter diagnosen (persisterende ITP), og af disse må godt halvdelen forventes at have ITP der varer mere end et år (kronisk ITP). Kronisk ITP er ikke permanent: omkring 40% remitterer spontant inden fem år, og selv efter mere end 10 år forekommer spontane remissioner stadig [5].

Symptomer og objektive fund

Trombocytallet er ikke en god indikator for blødningsgrad. Kun enkelte med vedvarende svær trombocytopeni vil have kronisk symptomgivende ITP. Trods dette, forekommer svære spontane blødninger kun meget sjældent, når trombocytallet har stabiliseret sig over $20 \times 10^9/l$, og når det har stabiliseret over $50 \times 10^9/l$ er traumer sjældent forbundet med excessiv blødning [3-5].

Hjerneblødning er næsten udelukkende forekommet hos børn med trombocytal under $20 \times 10^9/l$ [6].

Mild kronisk ITP

Forløb: Børn uden særlig blødningstendens, dvs. oftest isoleret øget tendens til blå mærker. Få vil opleve frisk slimhindeblødning og oftest som kortvarig epistaxis.

Infektioner kan undertiden give kortvarigt yderligere fald i trombocytal og familien ser opblussen i hudblødningerne, men etablering af et isolationsregime er unødvendig overbeskyttelse. Ligeledes kan det sædvanlige vaccinationsprogram følges og fuldføres.

Kronisk symptomgivende ITP

Forløb: Børn med vedvarende eller intermitterende betydende blødningstendens. Børnene vil have udtalt tendens til petekier og blå mærker. Recidiverende epistaxis og menorrhagi kan også ses. Uprovokeret hæmaturi, hamatokesi og hæmatemese er sjældent. Det samme gælder muskel og ledblødning, med mindre der er relevant traume. Disse sjældne blødninger bør give anledning til lidt øget opmærksomhed da risikoen for alvorligere formentlig er øget i forlængelse heraf [6].

Differentialdiagnoser

Anden trombocytosygdom eller autoimmun sygdom, hvor trombocytopeni også ses f.eks.

- Autoimmun sygdom (SLE, Evans, autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS), antifosfolipid-syndrom)
- Arvet trombocytopeni (TAR, Wiskott-Aldrich, CAMT, Bernard-Soulier, MYH-9)
- Tilgrundliggende kronisk infektion (Helicobacter pylori, HIV, HCV)
- Marvsygdom (MDS, Fanconi, aplastisk anæmi)
- Andre enkelt-gen mutationer

Diagnosen bør overvejes ved vedvarende trombocytopeni og altid ved kronisk symptomgivende ITP – se under undersøgelser. Afhængig af symptomgrad kan det være indiceret at udrede for mindre kendte enkelt-gen trombotopeni former.

Undersøgelser

Da primær ITP er en udelukkelsesdiagnose, kan det være relevant at revidere diagnosen, når tilstanden persisterer eller bliver kronisk. Det er vigtigt i det videre forløb at være opmærksom på, om der dukker tegn op til alternativ diagnose. Ved blødning og behandling der ikke er effektiv, kan det også være relevant med supplerende udredning, da f.eks. immunsuppression ikke har effekt på de kendte arvede former for trombocytopeni. Trombocytopenien kan være udtryk for de ovenfor nævnte diagnoser, og listen er ikke udtømmende.

Supplerende udredning må bestemmes af klinikken i de individuelle tilfælde. Måling af Middel Plade Volumen (MPV, normalt 6-12 fL), der som regel er høj ved ITP, kan være nyttig. Værdien af immature platelet fraction, som diagnostisk værktøj, er også undersøgt de senere år.

Knoglemarvsundersøgelse bør overvejes, men kan undlades hvis fund og forløb har været typiske.

Behandling

Mild kronisk ITP

Generelt behøver børnene ingen behandling, spontan remission kan forventes.

Aktiviteter: Hos de fleste er særlige restriktioner i daglige aktiviteter ikke påkrævet. For små børn i ”tumble”-alderen med hyppige hæmatomer i pande/nakke kan en hjelm undertiden være tryghedsskabende men er ikke vist at beskytte mod alvorlig blødning. Det er heller ikke forbud mod pasning i almindeligt dagtilbud. Der kan være behov for lidt øget opsyn, hvilket må være en vurdering fra barn til barn. Så længe trombocytallet er under $50 \times 10^9/l$, frarådes sport med høj

traumerisiko (ridning, håndbold, hockey o.lig). Ved tilskadekomst er hurtig henvendelse til afdelingen nødvendig. En form for oplysning om ITP-diagnosen kan være hensigtsmæssig.

Rejser: Der er intet i vejen for at foretage udlandsrejser. Flyrejse er ikke forbundet med nogen speciel risiko ved trombocytopeni, men af forsikringsmæssige årsager, stilles der jævntlig krav til trombocytal.

I særlige tilfælde, hvor der ønskes ”sikre” trombocytal i nogle uger, kan barnet behandles med f.eks. IVIG eller s.c. anti-D forud for rejsen. Alternativt kan steroid-tabletter medbringes til en kortvarig kur ved problemer.

Operation: Ved operative procedurer bør trombocytallet bringes over $>50 \times 10^9/l$ eller evt. højere, hvis operationen er forbundet med en vis risiko for kraftig blødning eller efterblødning (tonsillektomi f.eks.). Der kan gives en IVIG-infusion 3-5 dage præoperativt; trombocytrespons kontrolleres dagen før operationen, evt. også blødningstid. Alternativt kan per oral kortvarig steroid også bruges hos nogen.

Kronisk symptomgivende ITP

Håndtering og behandling må skræddersys til det enkelte barn og familie, og der må tages højde for de psykosociale omstændigheder. Eventuel behandling bør opfylde *tre krav*: at den er effektiv, at barnets livskvalitet bedres, og at behandlingen ikke er forbundet med større risiko end sygdommen. Risiko for livstruende blødning er formentlig proportional med varigheden af svær trombocytopeni, men den er lille.

Blødningsepisoder kan behandles som for nydiagnosticeret ITP med steroid, IVIG eller anti- D. Behandling kan også gives profylaktisk forud for særlige aktiviteter (lejerskole, ferierejser). Hvis blødningsepisoderne er hyppige og i væsentlig grad forringer barnets livskvalitet må forsøg på at inducere stabil og varig remission overvejes.

Specialiseret medikamentiel behandling

I tilfælde med symptomer, som fører til overvejelser om splenektomi, er det berettiget først at prøve at opnå remission med medikamentiel behandling. Komplet remission opnås kun hos omkring 20%-25%, men en del konverterer til mildere grader af trombocytopeni med færre symptomer.

- **Puls-steroid:** Tre-dages intravenøse metylprednisolon-pulse har været benyttet. Mere praktisk er fire-dages kure med peroral dexametason 20 mg/m^2 , givet seks gange med fire ugers interval [7]. Hver kur giver som regel trombocytstigning, og i nogle tilfælde opnås stabilisering. Hos nogle må behandlingen seponeres pga bivirkninger.
- **Rituximab** (monoklonalt anti-CD20): En infusion 375 mg/m^2 fire gange med en uges interval bevirker depletering af modne, antistofproducerende CD20-positive B-celler. Tæt på en tredjedel responderer med trombocytstigning efter 2-3 måneder, og efter et år er omkring en fjerdedel i stabil og komplet remission [8]. Den inducerede hypogammaglobulinæmi medfører kun lille risiko for infektioner. Infusionsreaktioner er relativt hyppige.
- **TPO mimetics:** Er godkendt til behandling af kronisk ITP hos børn. Er i tablet form. Der ses markant reduktion af blødningsepisoder sammenlignet med placebo behandling og stigning i trombocytallet. Bivirkningerne er få. Primært ses øvre luftvejsgener. Af alvorlige bivirkninger er der rapporteret få tilfælde af beskeden forhøjelse af transaminaser, som har været reversible under dosis reduktion eller pausering. Samlet synes behandling med TPO at være med beskedne bivirkninger. Behandlingen skal forsøges stoppet med intervaller, f.eks. initialt efter 6 måneder [9].

Herudover findes en lang række medikamentelle behandlinger, som er afprøvet i enkelte tilfælde og i små serier med vekslende success (cyklosporin, interferon, dapson, vitamin C). Cytostatisk behandling (Vincristin, Cyklofosamid) med potentielle senfølger (carcinogenese, fertilitet) bør som hovedregel helt undgås. I særligt udvalgte tilfælde – herunder børn som ikke har responderet på splenektomi og fortsat har symptomer - kan **azathioprin** (Imurel) eller **merkaptopurin**

(Purinethol) være berettiget; effekten indtræder langsomt i løbet af 2-4 måneder. Det fremgår, at alle behandlinger har bivirkninger. Det er derfor afgørende nødvendigt at sikre, at behandlingen ikke er forbundet med større risiko end tilstanden selv.

Splenektomi er den klassiske løsning. Operationen foretages formentlig bedst ved laparoskopi (hurtigere restitution). Fjernelse af milten er imidlertid behæftet med en række problemer:

- Der er en risiko for operative komplikationer (blødning, infektion)
- Succesraten er ca 80%, således at 20% ikke går i remission efter indgrebet. Endvidere får nogle respondere recidiv senere, men sjældent af svær trombocytopeni. Nyttens af præoperativ trombocytscintigrafi mhp at dokumentere, at fagocytosen hovedsageligt sker i milten, er omdiskuteret.
- Indgrebet medfører en livslang risiko for fulminant sepsis med kapselbærende bakterier, specielt pneumokokker. Adækvat præoperativ vaccination (13 og 23-valent pneumokokvaccine, HIB) er påkrævet, og efterfølgende er livalang intermitterende penicillinprofylakse ved feber nødvendig. Husk splenektomi-kort (se vejledning for sfærecytose).
- Efter splenektomi er risiko for trombose og kardiovaskulære sygdomme senere i livet øget.

Splenektomi bør derfor kun udføres på tvingende indikation, hvor tilstanden er socialt invaliderende, hvor andre forsøg på at opnå remission (se nedenfor) ikke er lykkedes, og hvor der er gået mindst to år efter diagnose idet raten for spontan remission er faldende over tid. Mortaliteten for kronisk ITP, også ved langvarigt forløb, er ganske lav, og i de fleste tilfælde indtræder remission før eller senere.

Monitorering

Opfølgning bør være kombineret klinisk og paraklinisk. Det har ingen plads alene at måle trombocytaltal med fast interval hos børn med ITP.

Hvor ofte det enkelte barn ses ambulant afhænger af barnet og familien; der må tages højde for de psykosociale omstændigheder, samt graden af blødningssymptomer. Ud over regelmæssige ambulante vurderinger skal ITP børn og familier have mulighed for at henvende sig direkte til en børneafdeling ved tiltagende blødningssymptomer eller traumer.

Hovedformålet med blodprøve-monitorering er at sikre, at der ikke tilkommer tegn til dysplasi eller aplasi. Klinisk set er fortsat purpura som regel udtryk for, at trombocytaltallet er under $20 \times 10^9/l$.

Årlige klinisk vurdering og blodprøver kan være tilstrækkeligt.

Referencer

1. British Committee for standards in general haematology task force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-96
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86
3. Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, Elinder G, Wesenberg F, Henter JI, on behalf of the NOPHO ITP Working Group and five national study groups. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr* 2003;143:302-07.
4. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter JI, Elinder G, Rosthøj S et al. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child* 2007;92:704-07.
5. Rosthøj S, Rajantie J, Treutiger I, Zeller B, Tedgård U, Henter JI; NOPHO ITP Working Group Duration and morbidity of chronic immune thrombocytopenic purpura in children: five-year follow-up of a Nordic cohort. *Acta Paediatr.* 2012;10:761-6.
6. Psaila B1, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases *Blood.* 2009;114: 4777-83. British Committee for standards in general haematology task force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-96.
7. Kühne T, Freedman J, Semple JW, Doyle J, Butchart S, Blanchette VS. Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 1997;130:17-24.
8. Mueller BU1, Bennett CM, Feldman HA, Bussel JB, Abshire TC, Moore TB et al. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:259-62.
9. John D. Grainger & Sharon Thind (2017) A practical guide to the use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia, *Pediatric Hematology and Oncology* 34; 2: 73-89.