

Uloga splenektomije u liječenju imunotrombocitopenije

Benček, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:988843>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Karla Benček

**Uloga splenektomije u liječenju
imunotrombocitopenije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Zavodu za hematologiju pod vodstvom doc.dr.sc. Ane Boban i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ITP – imunotrombocitopenija

KBC – klinički bolnički centar

BIS – bolnički informacijski sustav

TPO – trombopoetin

SLE – sistemski eritematozni lupus

HIV – virus humane imunodeficijencije

CVID – obična varijabilna imunodeficijencija

HCV – virus hepatitisa C

MKB – međunarodna klasifikacija bolesti

CR – kompletna remisija

PR – parcijalna remisija

NR – nema odgovora na liječenje

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
3.1. Etiologija imunotrombocitopenije.....	1
3.2. Epidemiologija imunotrombocitopenije.....	1
3.3. Patofiziologija imunotrombocitopenije.....	2
3.4. Rizik od krvarenja.....	2
3.5. Dijagnostika imunotrombocitopenije.....	3
3.5.1. Simptomi i klinički znakovi.....	3
3.5.2. Dijagnostička obrada.....	3
3.6. Terapijske opcije.....	4
3.6.1. Prva terapijska linija.....	5
3.6.2. Druga terapijska linija i kasnije terapijske linije.....	6
3.6.3. Intervencije uslijed krvarenja.....	7
3.7. Splenektomija.....	7
3.7.1. Rizici splenektomije.....	8
4. CILJ ISTRAŽIVANJA	9
5. METODE I ISPITANICI	10
6. REZULTATI	12
7. RASPRAVA	18
8. ZAKLJUČAK	21
9. ZAHVALE	22
10. LITERATURA	23
11. ŽIVOTOPIS	25

1. SAŽETAK

Uloga splenektomije u liječenju imunotrombocitopenije

Karla Benček

ITP je stečena bolest koja se definira brojem trombocita $<100 \times 10^9/L$ u perifernoj krvi i uzrokovana je imunološkom destrukcijom trombocita. Postoji nekoliko linija liječenja ITP-a. U prvoj liniji primjenjuju se glukokortikoidi s ili bez imunoglobulina, a u drugoj splenektomija ili TPO agonisti. Rituksimab i ostali imunosupresivi (azatioprin, mikofenolat-mofetil...) preporučaju se u drugoj ili kasnijim linijama liječenja. Cilj ovog retrospektivnog istraživanja je evaluirati učinak splenektomije kao druge linije liječenja ITP-a u pacijenata koji imaju refraktornu ITP ili su imali relaps. Retrospektivno smo analizirali pacijente s dijagnozom ITP-a praćene u KBC-u Zagreb od 2007. do 2017. godine. Izdvojeno je 55 pacijenata koji su splenektomirani. Pacijenti su podijeljeni u grupe ovisno o odgovoru na splenektomiju pri čemu su postigli potpunu remisiju (CR), parcijalnu remisiju (PR) ili nisu odgovorili na liječenje (NR). Među pacijentima koji su odgovorili na splenektomiju njih 41 (91.1%) bilo je u kompletnoj remisiji, a 4 (8.9%) u parcijalnoj remisiji što je određeno temeljem broja trombocita i znakova krvarenja mjesec dana nakon splenektomije. Bez odgovora bilo je 10 (18.2%) pacijenata. Nakon dugotrajnog praćenja 45 pacijenata koji su inicijalno odgovorili na splenektomiju, u 28 (62.2%) pacijenata održana je remisija, dok je kod njih 17 (37.8%) zabilježen relaps bolesti. Medijan praćenja nakon splenektomije bio je 10 (0.5-43) godina. Splenektomija je vrlo učinkovita metoda liječenja ITP i u drugoj i u trećoj liniji liječenja te se dugotrajna remisija postiže se u velikog broja pacijenata.

KLJUČNE RIJEČI: imunotrombocitopenija, refraktorna bolest, relaps, splenektomija

2. SUMMARY

The role of splenectomy in treatment of immune thrombocytopenia

Karla Benček

ITP is an acquired disease defined by a platelet count $<100 \times 10^9/L$ and caused by immune destruction of platelets. ITP can be managed by several lines of treatment. Glucocorticoids with or without intravenous immunoglobulins are recommended as the first line and splenectomy or thrombopoietin receptor agonists as the second line treatment. Rituximab or other immunosuppressive agents are suggested in the second or later treatment lines. The aim of this retrospective study is to evaluate efficacy of splenectomy as the second line treatment in patients with refractory or relapsed ITP. We have retrospectively analysed patients diagnosed with ITP followed at the University Hospital Center Zagreb from 2007 to 2017. We have identified 55 patients that had undergone splenectomy. The response to splenectomy was defined as complete response (CR), partial response (PR) and no response (NR) based on platelet count and signs of bleeding one month after the procedure. Following splenectomy, 41 (91.1%) patients had a complete response and 4 (8.9%) had a partial response. Ten (18.2%) patients did not respond to splenectomy. After the median follow-up of 10 (0.5-43) years, out of 45 (81.8%) patients who initially responded to splenectomy, 28 (62.2%) patients were still in remission and 17 (37.8%) relapsed. Splenectomy is very effective as the second and the third line treatment in patients with ITP and long-term remission is achieved by numerous patients.

KEYWORDS: immune thrombocytopenia, refractory disease, relapse, splenectomy

3. UVOD

3.1. Etiologija imunotrombocitopenije

Imunotrombocitopenija je stečeni poremećaj karakteriziran imunološkom destrukcijom cirkulirajućih trombocita i supresijom proizvodnje istih. Može se javiti kao primarna ili sekundarna ITP. Primarna ITP javlja se bez prilježice osnovne bolesti koja potencijalno dovodi do trombocitopenije. Sekundarna ITP udružena je s prilježicim bolestima poput autoimunih bolesti (SLE, reumatoidni artritis), infekcijom *Helicobacter pylori* ili HIV-om ili kao posljedica COVID-a (3). Uslijed poremećaja dolazi do izoliranog smanjenja broja trombocita ispod $100 \times 10^9/L$ u perifernoj krvi. Prema trajanju, djelimo je na akutni ITP (u trajanju do tri mjeseca nakon postavljanja dijagnoze), perzistentni (tri do dvanaest mjeseci nakon postavljanja dijagnoze) i kronični (traje dulje od dvanaest mjeseci nakon postavljanja dijagnoze) (2).

3.2. Epidemiologija imunotrombocitopenije

ITP zahvaća sve dobne i etničke skupine s incidencijom od 3.3/100 000 odraslih na godinu (2). Češće oboljevaju mlađe žene s omjerom 1.2:1.9 u odnosu na muškarce, no nakon 65 godina razlike između spolova nestaju te incidencija bolesti u muškaraca i žena postaje jednaka (2,3). Djeca također mogu oboljeti od imunotrombocitopenije, no za razliku od odraslih kod kojih je bolest kronična, u djece je samolimitirajuća i spontano regredira. Osobe s dijagnozom primarne imunotrombocitopenije imaju veći rizik krvarenja, veću učestalost tromboembolijskih incidenata, veći rizik infekcija te viši mortalitet u odnosu na opću populaciju (3).

3.3. Patofiziologija imunotrombocitopenije

ITP je autoimuna bolest u kojoj dolazi do sekvestracije i destrukcije opsoniziranih trombocita u slezeni, što daje slezeni ključnu ulogu u patogenezi ITP-a. Uz to, slezena služi i kao rezervoar plazma stanica koje proizvode antitrombocitna protutijela (2). Autoprotutijela su usmjerena na glikoproteine GPIIb/IIIa i GP1b/IX na membrani trombocita te se najčešće radi o IgG tipu protutijela. Kod primarnog ITP-a dolazi još i do iregularne interakcije T i B limfocita, stimulacije poliklonske B-stanične proliferacije te poremećaja produkcije trombocita uvjetovanog promjenama na megakariocitima (2,3). Plazmatski TPO uglavnom je uredan, no može biti i blago povišen (4).

3.4. Rizik od krvarenja

Obzirom na važnost trombocita za održavanje vaskularnog integriteta i sudjelovanja u mehanizmu zgrušavanja krvi jasno je da uslijed imunotrombocitopenije nerijetko dolazi do pojave krvarenja. Budući da uslijed trombocitopenije dolazi prvenstveno do poremećaja primarne hemostaze, u kliničkoj slici će dominirati mukokutana krvarenja. Krvarenje će se manifestirati kao spontana pojava kožnih hematoma koje se još naziva suha purpura. Jednako tako može se javiti kao sluznično krvarenje uglavnom vidljivo na sluznici usne šupljine zvano vlažna purpura. Važno je napomenuti da se purpura ne mora javiti u svih pacijenata s imunotrombocitopenijom, već samo dio bolesnika ima purpuru. Krvarenja mogu biti i vaginalna, gastrointestinalna i intrakranijalna (6). Krvarenje se rijetko javlja ako je broj trombocita u perifernoj krvi veći od $30 \times 10^9/L$, no izvjesno je ako je isti manji od $10 \times 10^9/L$ u perifernoj krvi što je uz višu dob jedan od rizičnih faktora za pojavu krvarenja.

3.5. Dijagnostika imunotrombocitopenije

3.5.1. Simptomi i klinički znakovi

Uzimanjem anamneze i kliničkim pregledom kod pacijenata s ITP-om možemo postaviti sumnju na postojanje bolesti. U kliničkoj slici prevladavat će znakovi krvarenja koja se najčešće prezentiraju kao mukokutana krvarenja. Pacijenti se mogu žaliti na česte epistakse, a žene i na pojavu menoragije (5,8). Također mogu primijetiti pojavu petehija, najčešće na potkoljenicama i mjestima pritiska ili hematoma kože koji nastaju spontano ili nakon manje traume. ITP se može prezentirati i krvarenjem iz gastrointestinalnog sustava. Najopasniji oblik krvarenja u ITP-u svakako je intrakranijsko krvarenje koje uzrokuje najviši morbiditet i mortalitet (3). Detaljnim klinički pregledom također se isključuje ili potvrđuje postojanje limfadenopatije i hepatosplenomegalije (2,3). Važno je napomenuti da pacijenti ne moraju imati nikakve simptome niti kliničke znakove koji bi upućivali na ITP te se bolest može otkriti slučajno tijekom rutinskih određivanja kliničke slike nalazom izolirane trombocitopenije. Uzimanjem anamneze treba isključiti i druge potencijalne uzroke nastanka krvarenja kao što su uzimanje aspirina, ibuprofena, varfarina i gliko bilobe (5).

3.5.2. Dijagnostička obrada

Karakteristično za imunotrombocitopeniju je postojanje izolirane trombocitopenije pri čemu je vrijednost trombocita ispod $100 \times 10^9/L$ u perifernoj krvi. Važno je odrediti i broj leukocita i eritrocita čije su vrijednosti unutar referentnih intervala. Anemija se može javiti ukoliko pacijent znatno krvari (2). Laboratorijskom obradom isključujemo i sekundarne uzroke ITP-a.

Uz navedeno potrebno je provesti još određene dijagnostičke postupke poput citološkog razmaza periferne krvi, direktnog antiglobulinskog testa, određivanje imunoglobulina, određivanje broja retikulocita i testove na *Helicobacter pylori*, HIV te HCV. U perifernom razmazu krvi gledamo morfologiju trombocita pri čemu su oni uredne veličine ili uvećani. Morfologija leukocita i eritrocita također je uredna (2). U osoba u kojih je planirana splenektomija može se učiniti biopsija koštane srži i morfološka analiza iste. Nalaz će kod bolesnika s ITP-om biti uredan obzirom da kod imunotrombocitopenije dolazi do destrukcije trombocita u perifernoj krvi i slezeni, a ne zbog promjena na razini koštane srži (5).

3.6. Terapijske opcije

Cilj liječenja imunotrombocitopenije je spriječiti nastanak i zaustaviti nastalo krvarenje, što se postiže podizanjem broja trombocita. Postoji nekoliko terapijskih opcija, a liječenje je prije svega važno individualno prilagoditi pojedinom pacijentu ovisno o broju trombocita, pridruženim bolestima, obliku krvarenja i životnom stilu. Ako se radi o blagoj imunotrombocitopeniji ponekad je dovoljno redovito praćenje pacijenta i određivanje vrijednosti trombocita te se lijekovi uključuju tek ukoliko dođe do produblivanja trombocitopenije i pojave krvarenja. Djeca često ulaze u remisiju bez potrebe za bilo kakvom terapijom. Kod starijih pacijenata treba uzeti u obzir postojanje komorbiditeta, jednostavnost primjene lijeka i sigurnost određene vrste liječenja. S druge strane kod mlađih pacijenata važno je održati radnu sposobnost, prilagoditi terapiju želji za zasnivanjem obitelji, hobijima i ostalim dnevnim aktivnostima. Pacijente treba upozoriti da izbjegavaju sportove u kojima postoji velika šansa za zadobivanje ozljeda (2). Jednako tako trebalo bi ograničiti unos alkohola koji dovodi do sporijeg stvaranja trombocita i izbjegavati primjenu lijekova poput

aspirina i ibuprofena koji mogu poremetiti funkciju trombocita (5). Uobičajeno je započeti liječenje kada broj trombocita padne ispod $30 \times 10^9/L$ u perifernoj krvi bez obzira javlja li se krvarenje u pacijenta ili ne. Kako je već prije navedeno, uz broj trombocita, važno je uzeti u obzir i druge čimbenike pa je kod nekih pacijenata moguće započeti liječenje i pri višim vrijednostima trombocita ukoliko to njihov životni stil nalaže (ako je pacijent sportaš, fizički radnik ili ima brojne komorbiditete) (2).

3.6.1. Prva terapijska linija

Liječenje imunotrombocitopenije uobičajeno započinje primjenom kortikosteroida koji će smanjiti imunološki odgovor i time povisiti broj trombocita. Primjenjuje se ili prednizon *per os* tijekom 2-4 tjedna ili visoke pulsne doze deksametazona intravenski tijekom 4 dana u 28-dnevnim ciklusima, 4 ciklusa (2). Navedena opcija odabire se ovisno o pacijentu i ranijim uspjesima liječenja. Primjenom kortikosteroida dolazi do relativno brzog oporavka broja trombocita, međutim nakon prekida terapije ili redukcije iste samo dio pacijenata ostaje u remisiji. Ako se razina trombocita podigne na prihvatljivu razinu i pacijent nema znakova krvarenja, nastavlja se praćenje pacijenta i određivanje razine trombocita, a ako navedena terapija ne dovede do odgovora važno je ponovo evaluirati rizike od krvarenja i razmotriti mogućnost postojanja sekundarne imunotrombocitopenije (2). Jednako tako treba razmotriti i ostale terapijske opcije jer zbog razvoja nuspojava poput povećanog rizika od infekcija, katarakte, dijabetesa, pojave kušingoidnog izgleda pacijenta i loše suradljivosti pacijenata kroz protok vremena, ne preporuča se dugotrajno liječenje kortikosteroidima (10). U pacijenata se može razviti i glukokortikoidna ovisnost. Ona je definirana kao potreba za daljnjim liječenjem kortikosteroidima kako bi se održala

razina trombocita iznad $30 \times 10^9/L$ te kako bi se izbjeglo krvarenje (2). Intravenski imunoglobulini također spadaju u prvu terapijsku liniju koji se primjenjuju ukoliko izostane terapijski odgovor na kortikosteroide ili je potrebno brzo povisiti broj trombocita uslijed krvarenja ili prije kirurškog zahvata. Odgovor na terapiju je dobar, no vrijeme trajanja odgovora je kratko (2). Nuspojave koje se mogu javiti kod liječenja intravenskim imunoglobulinima su mučnina, povraćanje, pad krvnog tlaka, glavobolja.

3.6.2. Druga terapijska linija i kasnije terapijske linije

Uz splenektomiju koja je već dugi niz godina zlatni standard u liječenju imunotrombocitopenije, u drugoj i kasnijim linijama liječenja koriste se i lijekovi poput TPO agonista, rituksimaba i imunosupresiva (azatioprin i mikofenolat mofetil). TPO agonisti povećavaju produkciju trombocita djelujući na receptore na megakariocitima u koštanoj srži. Predstavnicima su eltrombopag i romiplostim. Koriste se u pacijenata koji ne odgovore ili izgube odgovor na prvu liniju terapije, a nisu suglasni za liječenje splenektomijom, kao i u onih u kojih je splenektomija kontraindicirana. Ako pacijent ima refraktornu bolest ili ako se javi relaps nakon splenektomije, TPO agonisti su također lijek izbora (2,9). Ukoliko pacijent ne odgovori na prvu liniju liječenja ili ako ima refraktornu bolest moguća je i primjena rituksimaba. Rituksimab je anti-CD20 monoklonsko protutijelo. Nuspojave kod primjene TPO agonista su glavobolja arterijska ili venska tromboza, kod nekih pacijenata i fibroza koštane srži, a kod primjene rituksimaba neutropenija te rijetko reaktivacija virusne infekcije (4). Liječenje je, kao i kod primjene lijekova koji su prva terapijska opcija, važno individualno prilagoditi pacijentu sukladno postojećim komorbiditetima i životnom stilu pacijenta (2).

3.6.3. Intervencije uslijed krvarenja

Ukoliko je potrebno brzo povišiti broj trombocita uslijed krvarenja ili ako postoji povećan rizik od krvarenja mogu se primjeniti intravenski imunoglobulini (2). Važna je i njihova primjena prije kirurškog zahvata. Oni će povišiti broj trombocita unutar 24-48 sati. Terapijska opcija mogu biti i visoke doze intravenski primjenjenih kortikosteroida koje će povišiti broj trombocita za 2-5 dana te liječenje transfuzijama koncentrata trombocita koji se primjenjuju u hitnim, po život opasnim stanjima (2).

3.7. Splenektomija

Slezena ima važnu patofiziološku ulogu u imunotrombocitopeniji. U slezeni dolazi do destrukcije trombocita koje je imunološki sustav prepoznao kao strane i iz tog razloga splenektomija, kao druga linija liječenja, dugi je niz godina bila zlatni standard za liječenje imunotrombocitopenije i njome se u velikog broja pacijenata postizala kompletna remisija. Kompletna remisija definirana je kao normalna razina trombocita u perifernoj krvi u pacijenta koji sukladno tome više ne zahtjeva nikakav oblik liječenja. Uz pojavu lijekova, koji uz splenektomiju spadaju u drugu liniju liječenja, pacijenti se sve teže odlučuju na zahvat obzirom da je to operacija, koja kao i svaka druga nosi određene rizike. Splenektomija je rijetko terapija izbora za liječenje imunotrombocitopenije u djece, obzirom da oni često ulaze u kompletnu remisiju bez liječenja. Jednako tako ne bi se trebala razmatrati kao opcija 6-12 mjeseci nakon dijagnoze jer može doći do spontane remisije ili pacijent može odgovoriti na prvu liniju liječenja (2). Iako se splenektomija danas ne koristi tako često, može se primijeniti u pacijenata s refraktornom imunotrombocitopenijom i u onih u kojih se razvila glukokortikoidna ovisnost. Danas se uvelike daje prednost laparoskopskoj splenektomiji obzirom da u usporedbi s laparotomijskom je brži oporavak, manja je

postoperativna bol, pacijent je kraće hospitaliziran i niži je postoperativni mortalitet (12). Važan čimbenik je i dob pri čemu je manji rizik od nastanka komplikacija pri pacijentima koji su mlađi. Za trudnice koje boluju od imunotrombocitopenije najsigurniji način liječenja je splenektomija, obzirom da lijekovi mogu štetno djelovati na fetus (1).

3.7.1. Rizici splenektomije

Najčešći uzrok smrti u postoperativnom razdoblju je krvarenje. Smatra se da će se sigurna hemostaza postoperativno postići ukoliko je broj trombocita viši od $30 \times 10^9/L$ u perifernoj krvi (1). Postoperativno se može javiti i tromboza, a splenektomirane osobe često su podložnije i infekcijama obzirom da je slezena dio imunološkog sustava. Prije zahvata važno je uputiti pacijente na cijepljenje protiv *Streptokoka pneumoniae*, *Hemofilusa influenzae*, a neke i protiv *Meningokoka*. Jednako tako trebali bi se sezonski cijepiti i protiv virusa gripe obzirom da kod njih bolest može trajati duže.

Splenektomijom se uklanja organ koji je zdrav, hematološki i imunološki važan te se ne može znati kako će pacijent odgovoriti na splenektomiju (2).

4. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog retrospektivnog istraživanja je evaluirati učinak splenektomije kao druge ili kasnije linije liječenja ITP-a te prikazati dugotrajne rezultate liječenja kod pacijenata splenektomiranih u KBC-u Zagreb.

5. METODE I ISPITANICI

U istraživanje su retrospektivno uključeni svi pacijenti s imunotrombocitopenijom koji su praćeni i liječeni u Dnevnoj bolnici Zavoda za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 2007. do 2017. godine. Pacijenti su izdvojeni pretragom BIS-a prema dijagnozi imunotrombocitopenije (MKB D69.3) i pregledom arhive Dnevne bolnice. Pacijenti sa sekundarnom imunotrombocitopenijom bili su izuzeti iz istraživanja. Kao odgovor na splenektomiju uzimali su se slijedeći kriteriji: kompletna remisija (broj trombocita $> 100 \times 10^9/L$, uz povlačenje krvarenja), parcijalna remisija (broj trombocita $30 - 100 \times 10^9/L$ uz barem dvostruki porast broja trombocita u odnosu na početnu vrijednost, bez znakova krvarenja) i bez odgovora (broj trombocita $< 30 \times 10^9/L$ ili porast trombocita manji nego dvostruko u odnosu na početnu vrijednost ili perzistiranje znakova krvarenja). Iz medicinske dokumentacije su za splenektomirane pacijente tablično bilježeni slijedeći podaci: dob, spol, datum dijagnoze, dob kod dijagnoze, broj linija terapije do splenektomije (prva linija – kortikosteroidi i intravenski imunoglobulini, druga i kasnije linije terapije – rituksimab, azatioprin ili neki drugi lijek), vrijeme od dijagnoze do splenektomije, datum splenektomije, broj trombocita mjesec dana nakon splenektomije, pojava krvarenja nakon splenektomije, odgovor na splenektomiju, relaps nakon splenektomije, datum zadnje kontrole, vrijeme od splenektomije do zadnje kontrole, broj trombocita kod zadnje kontrole, trenutna terapija i trenutni status bolesti. Odgovor na splenektomiju procijenjen je mjesec dana nakon zahvata temeljem broja trombocita i znakova krvarenja te ponovo prema istim kriterijima na zadnjoj kontroli. Također je pregledana medicinska dokumentacija kako bi se zabilježio relaps bolesti i nova linija terapije. Rezultati splenektomije su posebno analizirani ovisno o broju

linija liječenja koju su bolesnici prethodno primili. Za prikaz podataka korištene su deskriptivne statističke metode.

6. REZULTATI

Pretragom je u navedenom razdoblju u KBC Zagreb identificirano 174 pacijenta s ITP-om od kojih je bilo 106 (60.9%) žena i 68 (39.1%) muškaraca, medijana dobi 60 (raspon 23-96) godina. Zasebno su izdvojeni splenektomirani pacijenti kojih je bilo 55 (31.6%), od čega 38 (69.1%) žena i 17 (30.9%) muškaraca, medijana dobi 57 (raspon 27 do 79) godina. Medijan dobi kod postavljanja dijagnoze ITP-a je 33 (3-71) godine. Splenektomije su učinjene od 1976. do 2016. godine pri čemu je medijan vremena od dijagnoze ITP-a do splenektomije 3 (0.33-40) godine. Medijan dobi kod splenektomije je 40 (5-68) godina. Prema terapiji koja je prethodila splenektomiji, prvu liniju liječenja (kortikosteroidi +/- intravenski imunoglobulini) primilo je 45 (81.8%) pacijenata, a drugu liniju (rituksimab, azatioprin) 10 (18.2%) pacijenata. Medijan praćenja koje je trajalo od splenektomije do zadnje kontrole ili verificiranog relapsa je 10 (0.5-43) godina. (Tablica 1.)

Tablica 1. Karakteristike bolesnika.

Broj bolesnika, n	55
Spol, ž/m	38 (69.1%) / 17 (30.9%)
Dob kod dijagnoze, medijan (raspon), godina	33 (3-71)
Trajanje bolesti, medijan (raspon), godina	3 (0.33-40)
Dob kod splenektomije, medijan (raspon), godina	40 (5-68)
Ranija terapija	
prva linija	45 (81.8%)
druga i kasnije linije	10 (18.2%)
Praćenje, medijan (raspon), godina	10 (0.5-43)

Dobar odgovor na splenektomiju procijenjen mjesec dana nakon zahvata imalo je 45 (81.8%) pacijenata, a bez odgovora bilo je 10 (18.2%) pacijenata. (Tablica 2.) Praćenjem 45 pacijenata koji su inicijalno odgovorili na splenektomiju dobiveno je da je u 28 (62.2%) održana remisija, dok se kod 17 (37.8%) pacijenata javio relaps bolesti. Medijan vremena od splenektomije do relapsa bio je 12 (1-31) godina. (Tablica 3.)

Tablica 2. Odgovor na splenektomiju.

Broj bolesnika, n	55
Kompletan odgovor, n (%)	41 (74,5%)
Parcijalni odgovor, n (%)	4 (7,3%)
Bez odgovora, n (%)	10 (18,2%)

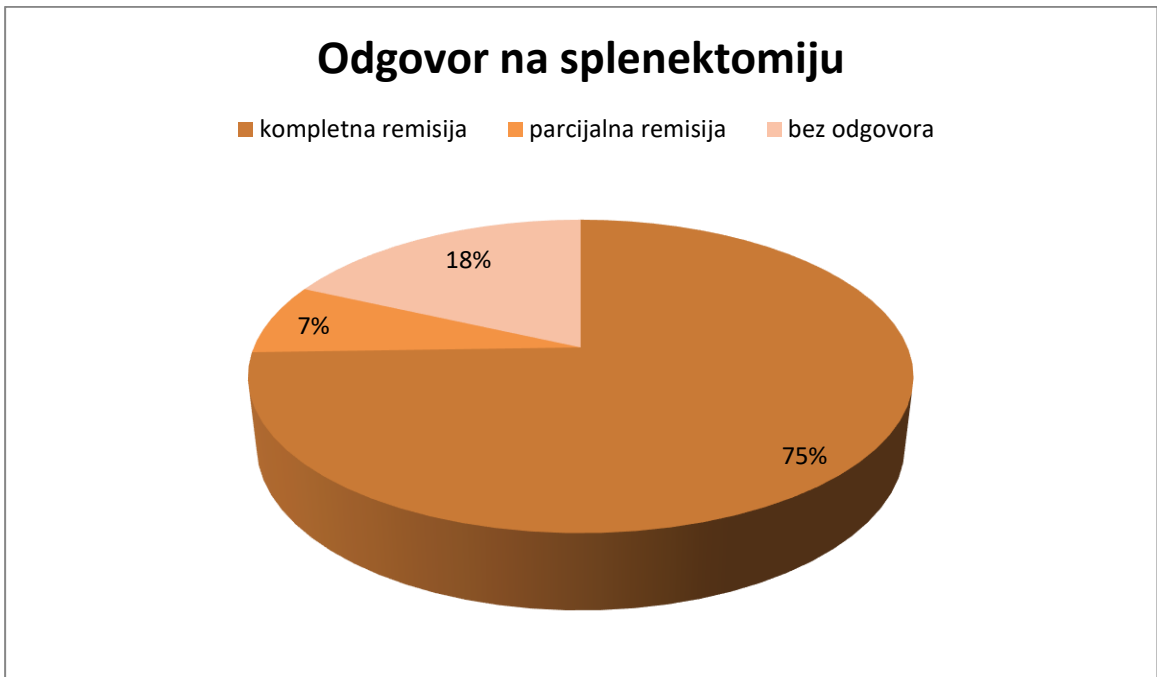
Tablica 3. Dugotrajno praćenje bolesnika koji su inicijalno odgovorili na splenektomiju.

Broj bolesnika, n	45
Održana remisija, n (%)	28 (62,2%)
Relaps, n (%)	17 (37,8%)
Vrijeme do relapsa, medijan (raspon), godine	12 (1-31)

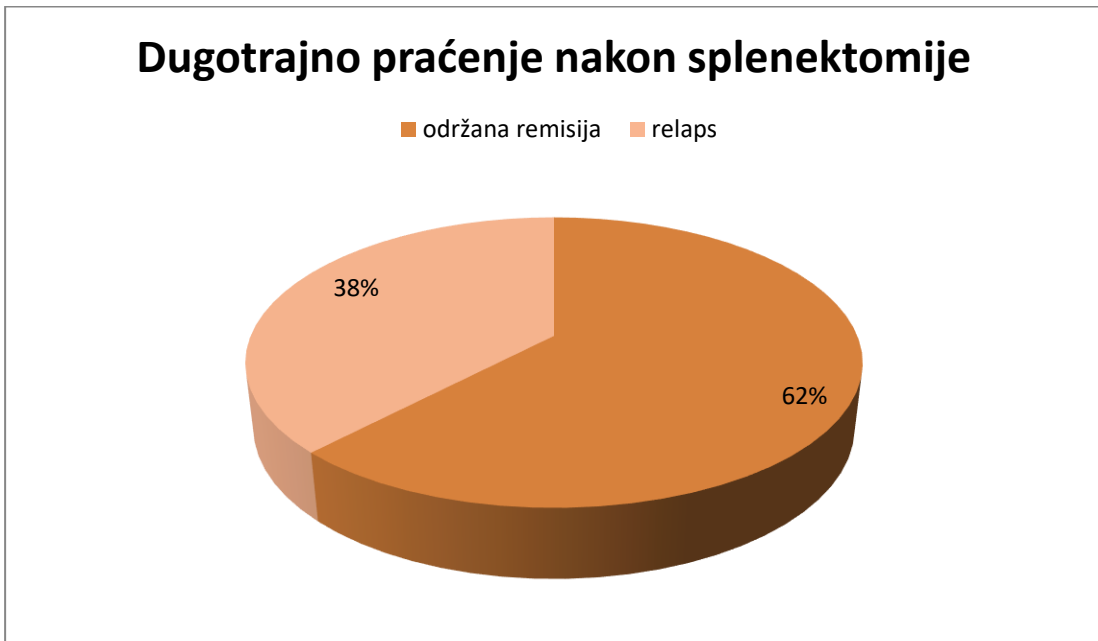
Analiza učinkovitosti splenektomije ovisno o prethodnim linijama liječenja pokazala je da između 45 pacijenata kojima je splenektomija bila 2. linija liječenja njih 35 (77.8%) postiglo je kompletanu remisiju, 3 (6.7%) parcijalnu remisiju, dok 7 (15.5%) pacijenata nije odgovorilo. Među 10 pacijenata kojima je splenektomija bila 3. linija liječenja njih 6 (60%) bilo je u kompletnoj remisiji, 1 (10%) u parcijalnoj, a 3 (30%) bez odgovora na splenektomiju. (Tablica 4.)

Tablica 4. Odgovor na splenektomiju ovisno o prethodnim terapijama.

Prethodna terapija	broj bolesnika, n (%)	Odgovor	broj bolesnika, n(%)
1. linija	45 (81.8%)	kompletna remisija parcijalna remisija bez odgovora	35 (77.8%) 3 (6.7%) 7 (15.5%)
2. linija	10 (18.2%)	kompletna remisija parcijalna remisija bez odgovora	6 (60%) 1 (10%) 3 (30%)

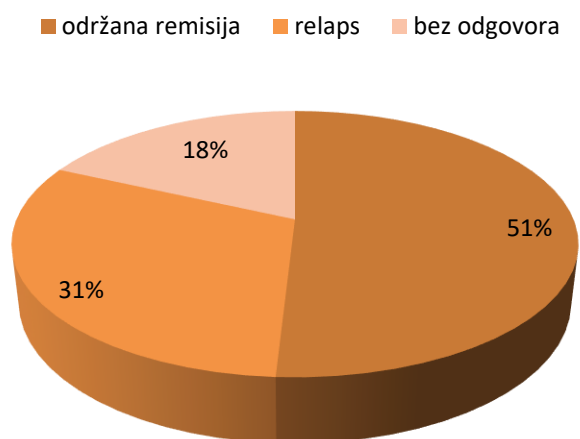


Slika 1. Inicijalni odgovor na splenektomiju.



Slika 2. Rezultati nakon dugotrajnog praćenja pacijenata koji su inicijalno odgovorili na splenektomiju.

Dugotrajno praćenje nakon splenektomije, svi splenektomirani



Slika 3. Rezultati nakon dugotrajnog praćenja svih splenektomiranih pacijenata.

7. RASPRAVA

Trombocitopenija u ITP-u uzrokovana je ubrzanom destrukcijom i smanjenom proizvodnjom trombocita. Stoga se liječenje ITP-a temelji na smanjenju destrukcije trombocita, kao kod primjene kortikosteroida, intravenskih imunoglobulina, rituksimaba ili splenektomijom, odnosno poticanju otpuštanja trombocita, kao kod TPO agonista.

Splenektomija je već više od 100 godina metoda liječenja ITP-a, a indicirana je kod prezistentnog, kroničnog ili refraktornog ITP-a. Preporučuje se i u pacijenata koji su razvili kortikosteroidnu ovisnost. Splenektomijom je najizvjesnije postizanje brzog inicijalnog odgovora kod 80-85% pacijenata (2,11). Jednak uspjeh pokazali smo i našom studijom u kojoj smo analizirali bolesnike s ITP-om liječene splenektomijom koji su u KBC-u Zagreb praćeni od 2007. do 2017. godine, a splenektomirani u razdoblju od 1974. do 2016. godine. Naši rezultati pokazali su da je 81.8% pacijenata inicijalno odgovorilo na splenektomiju. Također smo potvrdili da splenektomija ima i višegodišnji uspjeh održavanja dugotrajnih remisija. Dugotrajne remisije se prema literaturnim podacima postižu u 60% pacijenata što se podudara s našim rezultatima (10). Dugotrajna remisija nakon medijana praćenja od 10 (0.5-43) godina pacijenata koji su inicijalno odgovorili na splenektomiju bila je održana u 28 (62.2%) bolesnika našeg centra, međutim od ukupnog broja splenektomiranih dugotrajna remisija je postignuta u nešto više od 50% pacijenata. Splenektomija se koristila kao prva linija liječenja '50.-ih godina prošlog stoljeća (10). Danas se preporučuje u 2. liniji liječenja te minimalno 6-12 mjeseci nakon dijagnoze obzirom da pacijenti mogu postići zadovoljavajući terapijski odgovor na prvu ili drugu farmakoterapijsku liniju te čak postići spontanu remisiju (2). U pacijenata liječenih na KBC-u Zagreb medijan vremena od postavljanja dijagnoze do splenektomije bio je 3

(0.33-40) godine te je splenektomija kod većine bolesnika (81,8%) korištena kao druga linija liječenja. Kada smo usporedili rezultate splenektomije ovisno o broju prethodnih linija liječenja, pokazali smo sličnu stopu odgovora, 84.5% naspram 70%, kod bolesnika s prethodnom jednom i dvije ili više linija terapije. Uloga splenektomije, iako je to vrlo učinkovita metoda liječenja ITP-a obzirom na broj postignutih dugotrajnih remisija, danas se sve više dovodi u pitanje. Splenektomija je zahvat koji nosi određene rizike, invazivna je metoda liječenja i ireverzibilna. Javljuju se perioperativne i postoperativne komplikacije poput krvarenja koje je najčešći uzrok smrti u postoperativnom razdoblju, infekcije, tromboze, subfrenični apsces pa i smrt. Smrtnost zbog splenektomije iznosi 1% kod laparotomijskog zahvata, no kod starijih ta brojka raste i nadmašuje smrtnost od same bolesti (2). Pacijente koji će biti splenektomirani potrebno je cijepiti protiv *Streptokoka pneumoniae*, *Hemofilusa influenzae*, a neke i protiv *Meningokoka* pa su uklanjanjem tog zdravog i imunološki važnog organa kasnije skloniji razvoju infekcija. Također se ishod i učinkovitost samog zahvata ne mogu procijeniti i ne može se znati da li će određeni pacijent odgovoriti na splenektomiju, no važno je pacijenta pripremiti za zahvat, postići odgovarajući broj trombocita za sigurnu splenektomiju što može biti jedan od prediktivnih faktora za uspjeh splenektomije (12). Još jedan nedostatak splenektomije je pojava kasnih relapsa koji se mogu javiti i nakon 17 godina potpune remisije (7). Nakon medijana praćenja od 12 godina, kod 17 (30.9%) bolesnika iz naše skupine došlo je do relapsa bolesti. Dakle, od ukupnog broja bolesnika koji su bili splenektomirani, dugotrajnu remisiju postiglo je njih 28 (50.9%).

Važno je napomenuti da splenektomija nije kontraindikacija za kasniju primjenu lijekova poput rituksimaba i TPO agonista.

Danas se manje od 25% pacijenata odlučuje na splenektomiju, što je uz navedene rizike dijelom uvjetovano i dostupnošću novih lijekova koji se mogu koristiti umjesto splenektomije u 2. liniji liječenja ITP-a (3). Jedan od njih je rituksimab, anti-CD20 monoklonsko protutijelo. Inicijalni odgovor nakon primjene standardnih doza rituksimaba bio je 40-60% (3). Gledajući dugotrajnu remisiju odgovor nije tako dobar kao kod splenektomiranih pacijenata pri čemu dugotrajnu remisiju nakon primjene rituksimaba zadržava tek 20% pacijenata (2). Jedna od rijetkih, ali mogućih nuspojava prilikom primjene rituksimaba je multifokalna leukoencefalopatija koja može dovesti do smrtnog ishoda (10). Nedavno predstavljeni TPO agonisti eltrombopag i romiplostim također su jedna od opcija liječenja u 2. liniji kao alternativa splenektomiji. TPO agonisti djeluju na receptore na megakariocitima u koštanoj srži čime povećavaju broj trombocita. Indicirani su osobito ukoliko se javi relaps nakon splenektomije ili ako je u pacijenta splenektomija kontraindicirana. Njihova primjena je sigurnija u odnosu na rituksimab i splenektomiju (10). Dugotrajna remisija prema dosadašnjim istraživanjima postiže se u više od 60% pacijenata, no primjena TPO agonista mora biti kontinuirana pa čak i cijeloživotna (2,4). U pacijenata koji primjenjuju TPO agoniste može se javiti odlaganje retikulinskih vlakana u koštanoj srži, a potrebno je i provesti daljnja istraživanja kako bi se točno definirala uloga navedenih lijekova u liječenju ITP-a.

8. ZAKLJUČAK

Navedeni rezultati dobiveni analizom bolesnika s ITP-om liječenih u KBC-u Zagreb potvrđuju da je splenektomija vrlo učinkovita u liječenju ITP i u drugoj i u trećoj liniji liječenja. Dugotrajna remisija postiže se u velikog broja pacijenata, štoviše u većeg broja nego pri primjeni rituksimaba iako je inicijalni odgovor na oba liječenja približno jednak. Usporedba inicijalnog odgovora na splenektomiju i TPO agoniste je također približno jednaka, dok nam za usporedbu dugotrajnih remisija nedostaju podaci za TPO agoniste jer je njihova klinička primjena relativno kratka. Rituksimab i TPO agonisti mogu se sigurno primjenjivati i u splenektomiranih pacijenata, pri čemu se postavlja pitanje mogu li pacijenti bolje odgovoriti na navedenu farmakoterapiju nakon splenektomije. Bez obzira na navedene potencijalne perioperativne rizike i komplikacije, iste se u praksi pojavljuju rijetko i prihvatljive su u odnosu na korist koju donosi zahvat.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Ani Boban, što mi je svojim znanjem i savjetima te ukazanim strpljenjem pomogla pri pisanju ovog diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima, Ivanu i baki na neizmjerne podršci i razumijevanju tijekom cijelog studiranja.

10. LITERATURA

1. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for Immune Thrombocytopenia: Down but not out. *Blood*. 2018Mar 15;131(11):1172-1182;
2. Zupančić-Šalek S, Pulanić D. Smjernice za dijagnostiku i liječenje primarne imunosne trombocitopenije u odraslih. *Liječ Vjesn*. 2017;139:192–8.
3. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2829-2835.
4. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immunethrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012 Aug 2;120(5):960-9.
5. Mayo Clinic Staff; Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Mayo Clinic. [Internet] 2017 Aug 09.[pristupljeno 28.4.2018.]
Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/idiopathic-thrombocytopenic-purpura/diagnosis-treatment/drc-20352330>
6. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *ASH Educ Progr B*. 2015;237–42.
7. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, Stasi R, Joelsson J, Johansson E, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: A retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica*. 2013;98(6):875–80.
8. Longmore, Murray...[et al]. *Oxford handbook of clinical medicine*. Oxford University Press, 2014. Str. 338.-339.

9. Mitchell WB, Pinheiro MP, Boulad N, Kaplan D, Edison MN, Psaila B, et al. Effect of thrombopoietin receptor agonists on the apoptotic profile of platelets in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2014;89(12):E228–34.
10. George JN. Sequence of treatments for adults with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2012May;87 Suppl 1:S12-5.;
11. Schwartz J, Leber MD, Gillis S, Giunta A, Eldor A, Bussel JB. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol.* 2003 Feb; 72(2):94-8;
12. Duperier T, Brody F, Felsher J, Walsh RM, Rosen M, Ponsky J, et al. Predictive Factors for Successful Laparoscopic Splenectomy in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura. *Arch Surg.* 2004;139(1).

11. ŽIVOTOPIS

Zovem se Karla Benček. Rođena sam 16.11.1993. u Zagrebu. Osnovnu školu pohađala sam u Ivancu (OŠ Ivana Kukuljevića Sakcinskog, 2001.-2008.) gdje i živim. Srednju školu (SŠ Ivanec, smjer gimnazija) također sam pohađala u Ivancu (2008.-2012.). Nakon završene gimnazije 2012. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studiranja bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju. Ujedno od 2. mjeseca 2017. godine radim kao transplantacijski koordinator Ministarstva zdravstva. Govorim tečno engleski i njemački jezik, a služim se i španjolskim jezikom.