

TROMBOCYTÓZA U DĚTÍ

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., doc. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D., MUDr. Zbyněk Novák

Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

Trombocytózu často odhalíme jako vedlejší laboratorní abnormitu při vyšetření kompletního krevního obrazu, který jsme indikovali z jiného nesouvisejícího medicínského důvodu. Když je nalezena, může způsobit vážnou diagnostickou pochybnost. Trombocytóza je buď reaktivní proces (sekundární trombocytóza), nebo méně často je zapříčiněna klonálním myeloproliferativním onemocněním kostní dřeně. Autoři předkládají současné názory na patogenезi a klinické aspekty primární a sekundární trombocytózy u dětí.

Klíčová slova: primární trombocytóza, esenciální trombocytémie, esenciální trombocytóza, sekundární trombocytóza, reaktivní trombocytóza, trombopoetin, megakaryopoéza, krvácivé a trombotické komplikace.

THROMBOCYTOSIS IN CHILDREN

Thrombocytosis is frequently found as an incidental laboratory abnormality during an examination of complete blood count that was indicated because of another medical nonassociated reason. When it is found, it can cause a serious diagnostic uncertainty. Thrombocytosis is either a reactive process (secondary thrombocytosis) or less frequently it is caused by a clonal (myeloproliferative) disorder of bone marrow. It is usually extremely difficult to differentiate primary thrombocytosis from reactive one on basis of clinical and laboratory finding. Authors present current opinion on pathogenesis and clinical consideration of primary and secondary thrombocytosis in children. **Key words:** primary thrombocytosis, essential thrombocytosis, secondary thrombocytosis, reactive thrombocytosis, thrombocythemia, thrombopoetine, megakaryopoiesis, bleeding and thrombotic complications.

Pediatr. pro Praxi, 2006; 1: 35–39

Úvod

Zatímco primární trombocytóza je v dětském věku vzácná, sekundární trombocytózu můžeme diagnostikovat relativně často (21). Patogeneze esenciální trombocytémie (ET) a reaktivní trombocytózy (RT) byla lépe objasněna až po objevení erythropoetinu (Epo). Proto jsou současné poznatky o patogenезi trombocytózy u dětí i dospělých odvozovány od biologie trombopoetinu (Tpo) a jeho receptoru c-mpl.

Definice trombocytózy v dětském věku

Trombocytóza u dětí je definována jako zvýšený počet krevních destiček. Za normální rozmezí počtu trombocytů novorozenců, kojenců, starších dětí, adolescentů i dospělých se všeobecně považuje počet destiček mezi $150 \times 10^9/l$ a $450 \times 10^9/l$. Definice trombocytózy varíruje mezi $>400 \times 10^9/l$ a $>1\,000 \times 10^9/l$. Za účelem zvážení různých charakteristik a klinických důsledků trombocytózy je v recentních učebnicích trombocytóza arbitrážně dělena na:

- lehkou** s počtem destiček >500 a $<700 \times 10^9/l$
- mírnou** trombocytózu s počtem >700 a $<900 \times 10^9/l$
- těžkou**, když počet trombocytů je $>900 \times 10^9/l$
- extrémně vysokou** trombocytózu s destičkami $>1\,000 \times 10^9/l$ (4).

Klasifikace trombocytózy

Na základě patogenезi můžeme trombocytózu rozdělit na primární (esenciální) a sekundární (reaktivní). **Primární trombocytóza** je myeloproliferativní onemocnění, zapříčiněné monoklonálními nebo polyklonálními změnami hematopoetických buněk nebo změnami v biologii Tpo. **Sekundární trombocytóza** je zapříčiněna aktivovanou megakaryopoézou

v důsledku různých hematologických i nehematologických chorob.

Diagnostická kritéria trombocytózy

U většiny dětí s reaktivní trombocytózou jsou přítomny zřejmé klinické příznaky základního systémového onemocnění. Laboratorní i klinické odlišení RT od ET je mnohdy nelehké. Před stanovením diagnózy primární trombocytózy, která je do značné míry diagnózou, kterou obvykle vylučujeme (diagnosis of exclusion), je nutné provést nezbytné diagnostické testy. Diagnostickým standardem pro ET jsou kritéria Pracovní skupiny pro polycytémii vera (Polycythemia Vera Group), která jsou uvedena v tabulce 1 (17). Kromě morfologických a genetických/cytogenetických vyšetření vzorků kostní dřeně je vhodné analyzovat i další významné znaky, mezi které zahrnujeme kultivaci kolonií megakaryocytů, vyšetření klonality a měření různých růstových faktorů a cytokinů megakaryopoézy.

Fyziologie megakaryopoézy a tvorby krevních destiček

Regulace trombopoézy je kontrolována rodinou hematopoetických růstových faktorů. Trombopoetin je klíčovým regulátorem megakaryopoézy i tvorby destiček. Trombopoetin a jeho receptor hrají hlavní roli v patogenезi trombocytózy (4, 7, 11, 12). Podílí se při kontrole diferenciaci časných hematopoetických kmenových a progenitorových buněk; stimuluje proliferaci megakaryocytárních progenitorových buněk a diferenciaci megakaryoblastů na megakaryocyty. Tpo rovněž zvyšuje funkci trombocytů v in vitro i v in vivo podmínkách (22). Gen pro Tpo je lokalizován na

dlouhém rameni lidského chromozomu 3, v oblasti 3q26 nebo q27. Hematopoetická aktivita Tpo působí prostřednictvím vazby k jeho specifickým receptorům. Tpo receptor je pojmenován akronymem c-mpl pro buněčný (cellular) homolog retrovirového komplexu navozující myeloproliferativní leukémii. C-mpl je exprimován na CD34+ buňkách, pluripotentních hematopoetických progenitorových buňkách, megakaryocytech, destičkách a endoteliálních buňkách.

Současné znalosti regulace Tpo jsou založené na vztahu mezi genovou expresí Tpo, jeho cirkulující koncentrací a přítomností buněk, které nesou receptor c-mpl. Tpo je exprimován primárně v játrech, v malém množství v ledvinách, kostní dřeni a v některých dalších orgánech. Teorie regulace prostřednictvím úbytku buněk „end-cell-mediated regulation“ byla potvrzena v mnoha studiích zabývajících se koncentrací Tpo, megakaryopoetickou aktivitou, počtem destiček u novorozenců, dětí a dospělých: při trombocytopenii v důsledku redukované megakaryopoézy se cirkulující koncentrace Tpo zvyšuje. Naproti tomu koncentrace Tpo je normální, případně na horní hranici normálních hodnot, když k trombocytopenii dojde rozpadem destiček. Model je založený na množství buněk nesoucích c-mpl a na produkci Tpo v játrech a ledvinách. Tento model je součástí autoregulačního mechanismu zpětné vazby (smyčky): při nízké vazbě Tpo na c-mpl receptory dochází ke zvýšené produkci Tpo, čímž dochází k jeho vazbě na volné receptory c-mpl. Naproti tomu vysoká vazba Tpo na buňky nesoucí receptor c-mpl je příčinou snížené produkce Tpo.

U nezralých novorozenců je přechodná trombocytóza častým náhodným nálezem. Nedávno bylo potvrzeno, že hlavní příčinou je u nich nízká exprese recep-

torů c-mpl na povrchu destiček při narození. Do věku 6 měsíců se exprese receptorů postupně zvyšuje, ale stále zůstává nižší v porovnání s expresí u dospělých. Byl vysloven názor, že nízká exprese receptorů Tpo na destičkách je příčinou snížené clearance Tpo, která udržuje vysokou hladinu volného Tpo v krvi. Následná zvýšená tvorba destiček v kostní dřeni z megakaryocytů nebo z jejich progenitorů zapříčiní trombocytózu nezralých novorozenců (18). Buňky kostní dřene jsou dalším místem tvorby Tpo. Na rozdíl od jater je genová exprese Tpo ve stromálních buňkách zvýšeně stimulována poklesem krevních destiček (vzniklou trombocytopenií). I když zatím nebylo přesně určené místo produkce Tpo, in vitro studie prokázaly, že trombocytární α -granule jsou zahrnuty do těchto regulačních procesů. Nové studie potvrzují, že na regulaci megakaryopoézy se podílejí i prozánětlivé cytokiny interleukin-6 (IL-6), který stimuluje genovou expresi Tpo v hepatocytech. Kromě IL-6 se na stimulaci megakaryopoézy podílejí i další cytokiny a hematopoetické růstové faktory: kolonie granulocytů a makrofágů stimulující faktor (GM-CSF), IL-3, IL-11 a leukémii inhibující faktor. Nejnověji byla v procesu megakaryopoézy popsána i role IL-1. IL-1 β přímo stimuluje formování megakaryocytární kolonie formující jednotky (CFU-Meg).

Primární trombocytóza

Primární trombocytóza/esenciální trombocytémie je klasifikovaná jako chronické myeloproliferativní onemocnění hematopoézy, následkem kterého hlavní hematologickou abnormalitou je nekontrolovatelná tvorba krevních destiček (tabulka 1). Primární trombocytóza může být monoklonální nebo polyklonální onemocnění. Riziko tromboembolických komplikací je vyšší u případů s monoklonalitou (10). ET je v dětském věku extrémně vzácné onemocnění. Hodnota cirkulující koncentrace Tpo je normální nebo lehce zvýšená, i když předpokládáme spíše sníženou hladinu Tpo jako důsledek zvýšeného množství buněk nesoucích c-mpl. Na rozdíl od familiární trombocytózy nebyly u ET nalezeny žádné strukturální defekty Tpo nebo genu c-mpl. Role mikroprostředí kostní dřene v patogenzi ET není dodnes dostatečně objasněna. Ve stromálních buňkách kostní dřene je genová exprese Tpo regulovaná proteiny uvolněnými z destičkových α -granul. Zvýšenou expresi Tpo mRNA speciálně stimuluje i trombocytární růstový faktor (PDGF), růstový faktor-2 pro fibroblasty (FGF-2) a IL-11. Destičkový faktor-4, trombospodin a transformující růstový faktor- β (TGF β) expresi Tpo mRNA tlumí. Stále je nejasné, zda je současně stimulovaná angiogeneze stromy kostní dřene primárním patogenním důsledkem nebo jen sekundárním fenoménem trombocytózy.

Primární trombocytóza je v dětském věku velmi vzácná (19, 21). Podle kritérií Pracovní skupiny pro

Tabulka 1. Diagnostická kritéria pro esenciální trombocytózu/thrombocytémii

A1	počet destiček $>400 \times 10^9/l$; není známa příčina reaktivní trombocytózy
A2	zvýšení počtu a shlukování (clustering) zralých obrovských megakaryocytů s hyperploidním jádrem
A3	není přítomný další (nebo přidružený) podtyp myeloproliferativního onemocnění nebo myelodysplastický syndrom
B1	normální nebo zvýšená alkalická fosfatáza v leukocytech, normální sedimentace krvinek, není přítomná horečka
B2	normální nebo lehce zvýšená buněčnost a žádná nebo minimální retikulární fibróza kostní dřene
B3	splenomegalie při palpaci nebo velikost sleziny >11 cm (pro dětský věk + 2 SD od normy) při diagnostických zobrazovacích procedurách (ultrazvuk)
B4	spontánní tvorba erytroidních a/nebo megakaryocytárních kolonií v in vitro testech s progenitory kostní dřene
SD – směrodatná odchylka	

Tabulka 2. Charakteristické znaky primární (esenciální) a sekundární (reaktivní) trombocytózy u dětí

kritéria	esenciální trombocytóza (ET)	reaktivní trombocytóza (RT)
výskyt (věková závislost)	většinou 11 let	většinou <2 roky
incidence (za rok)	1/1 000 000	$>600/1\,000\,000$
délka trvání trombocytózy	měsíce, roky nebo permanentně	dny, týdny nebo měsíce, přechodné
splenomegalie	často	vzácně
horečka	málokdy	často
krvácivé choroby a trombóza	často u monoklonální ET, vzácně u familiární trombocytémie	extrémně vzácné
časté laboratorní nálezy	prodloužený čas krvácení, zvýšený PT a ve 20 % PTT; zvýšená prevalence anti-fosfolipidových protilátek	zvýšený vWF, fibrinogen, prozánětlivé cytokiny a CRP, když je RT zapříčiněná infekcí
počet destiček	většinou $>1\,000 \times 10^9/l$	většinou $<800 \times 10^9/l$
morfologie destiček	veliké nebo malé, dysmorfické (konglomeráty, fragmenty megakaryocytů, hypogranularita)	veliké, ale normální morfologie
funkce destiček	porušená	normální
kostní dřeň	zvýšený počet megakaryocytů s abnormální morfologií (veliké megakaryocyty s hyperploidním jádrem); spontánní tvorba hematopoetických a/nebo megakaryocytárních progenitorových buněk; zvýšená angiogeneze stromy.	zvýšený počet megakaryocytů, normální morfologie
patogeneze	klonální defekt v hematopoéze nebo v megakaryopoetických progenitorech, snížená exprese c-mpl a/nebo jeho hyperreaktivita k Tpo	zvýšená produkce Tpo nebo uvolňování megakaryopoetických růstových faktorů, zejména IL-6
Tpo – trombopoetin, vWF – von Willebrandův faktor, PT – parciální protrombinový čas, PTT – parciální tromboplastinový čas, CRP – C-reaktivní protein, IL-6 – interleukin 6		

polycetémii vera bylo v letech 1996–2000 publikováno pouze 75 případů ET. Familiární trombocytóza byla pozorována až u 50 % dětí s ET. Přibližně 2/3 dětí s ET mělo počet destiček $>1\,000 \times 10^9/l$. Průměrný věk dětí s ET je 11 roků. Podobně jako u dospělých asi 30 % dětských pacientů má v době diagnózy tromboembolické nebo krvácivé komplikace; asi u 20 % iniciálně asymptomatických dětí se komplikace vyskytují později. Splenomegalie bývá nalezena u každého druhého dítěte, hepatomegalie u každého čtvrtého. Deset procent pacientů umírá na probíhající onemocnění hematopoézy, u dalších 5 % dětí s ET se vyvíjí myeloproliferativní onemocnění. Mezi morfologické abnormality destiček (obrázek 1) zahrnujeme: obrovské destičky, konglomeráty destiček, bizarní formy, megakaryocytární fragmenty a hypogranularitu. Charakteristickým rysem ET je i snížený počet pseudo-

podíí a α -granul. Mezi charakteristické abnormality kostní dřene zahrnujeme hypercelularitu, často se zvýšeným počtem megakaryocytů. Tyto buňky jsou hyperploidní, dysplastické nebo obrovské velikosti. Histologické kritéria, jakými jsou stimulovaná angiogeneze, redukce exprese c-mpl na megakaryocytech a zvýšená proliferace megakaryocytů, jsou základní kritéria pro odlišení primární od sekundární trombocytózy (tabulka 2). Určení retikulovaných destiček, což jsou nově vyplavené destičky s reziduálním obsahem RNA, se jeví jako vhodné kritérium pro stanovení rychlosti obratu destiček a protrombotického rizika (20). Sérové hladiny prozánětlivých cytokinů nebo CRP u dětí s ET nevybočují z pásma normy. U dětí s familiární trombocytózou je počet destiček menší než u dětí s ET. Splenomegalie je méně častá a nejsou pozorovány trombotické a krvácivé komplikace.

Léčebná strategie je proto daleko konzervativnější než u ET. Familiární formy trombocytózy by měly být odlišeny od hereditárních forem.

Pracovní skupina pro dětskou hematologii v České republice (PSDH ČR) dispenzarizuje celkem 11 dětí s esenciální trombocytózou. Průměrný věk pacientů v čase diagnózy byl 9 let (medián 8 let), převažovaly dívky (64 %), medián počtu krevních destiček byl $1\,616 \times 10^9/l$, mírnou splenomegalii měly pouze dvě děti. Anagrelid byl lékem volby až u 45 % dětí s ET (tabulka 3).

Léčebné možnosti nefamiliární primární trombocytózy

Léčba mírné (nefamiliární) primární trombocytózy, která je definovaná v anamnéze absencí krvácivých nebo trombotických epizod a počtem destiček $<1\,500 \times 10^9/l$, není doporučována. U pacientů s vysokým rizikem trombotických a krvácivých komplikací je velmi účinným lékem hydroxyurea. Určité riziko leukemické transformace po dlouhotrvajícím podávání hydroxyurey nebylo potvrzené (8). Anagrelid, imidazo-chinazolinový derivát, který redukuje počet destiček potlačením maturace megakaryocytů, může být alternativním lékem pro léčbu ET u dětí. Jeho výhodou je orální aplikace a žádná leukemogenní aktivita. K redukcí agregovaných destiček s opakovanými epizodami trombózy je doporučována nízkodávkovaná acetylsalicylová kyselina. Další látky s redukcí potenciálem, jakými jsou busulfan, interferon- α a dipyridamol, byly použity jen u několika dětských a dospělých pacientů, a proto nejsou všeobecně pro léčbu ET doporučovány. Léčbu ET u dětí zvažujeme zejména v případech opakovaných trombotických a krvácivých komplikací, které jsou větším rizikem než možný leukemogenní, cytoredukční nebo myelosupresivní vedlejší účinek léčby. Zařazení dětí s ET do kontrolovaných studií by zřejmě přispělo k nalezení důkazů pro doporučení vhodného léčebného postupu.

Sekundární trombocytóza Patofyziologie RT

Sekundární (reaktivní) trombocytóza vzniká ze zvýšené megakaryopoézy a trombopoézy, které mohou být stimulovány až desetinásobně. Nejčastější příčinou trombocytózy u dětí je reaktivní proces zapříčiněný infekcí, chronickým zánětem, tkáňovým poškozením (trauma/operace/popálenina) nebo nádorem (16, 23). Typické laboratorní nálezy RT jsou uvedeny v tabulce 2. Vzhledem ke svému dominantnímu postavení v odpovědi akutní fáze zánětu a nádorového onemocnění hraje IL-6 klíčovou roli v patogenezi RT. IL-6 stimuluje megakaryopoézu přímo i nepřímo (stimulací produkce Tpo v jaterní buňce). Efekt IL-6, který je produkován v důsledku probíhajícího onemocnění, může vysvětlit, proč u RT hladina cirkulujícího Tpo ob-

Tabulka 3. Klinická a laboratorní charakteristika dětských pacientů s primární trombocytózou v České republice

Pacient	pohlaví	věk při diagnóze (roky)	příznaky	destičky ($\times 10^9/l$)	splenomegalie	léčba
1	Ž	6	žádné	1456	ne	Anagrelid
2	Ž	1,5	žádné	668	ne	neléčena
3	Ž	11,5	kolapsy	1720	+2 cm	Anagrelid
4	M	6,5	žádné	2428	ne	Anopyrin
5	M	16	žádné	1307	ne	neléčen
6	Ž	15	kefalea	2320	ne	Anagrelid
7	M	8,5	kefalea	1230	+2 cm	Anagrelid
8	M	8	žádné	1616	ne	Anagrelid
9	Ž	10	žádné	2285	ne	hydroxyurea, IFN- α
10	Ž	15	žádné	1374	ne	Anopyrin
11	Ž	8	žádné	1481	ne	IFN- α

ráceně nekoreluje s počtem buněk nesoucích c-mpl. Může to vést k závěru, že ke zvýšené produkci Tpo dochází v důsledku probíhajícího zánětlivého procesu. U nádorů je trombocytóza zapříčiněná zvýšenou produkcí Tpo zejména hepatoblastomem, méně často neuroblastomem, lymfomy a dalšími nádory.

Rozlišení ET od RT je v rutinní klinické praxi velmi důležité. C-reaktivní protein, sedimentace erytrocytů, ale i hladina IL-6 jsou integrální součástí biologické odpovědi akutní fáze zánětu a podílejí se i na patogenezi RT v *in vivo* i v *in vitro* podmínkách (12). Hsu a spol. prokázali, že cirkulující hladina IL-6 je statisticky signifikantně vyšší u pacientů s RT v porovnání s pacienty s ET ($p < 0,001$). Nejistili u nich ale žádné rozdíly v hladinách Tpo, IL-11, IL-3, IL-8 a receptoru pro IL-6.

Klinické charakteristiky RT

Incidence RT je odhadovaná asi na 6–15 % hospitalizovaných dětí. U 72–86 % dětí s RT jsou destičky v rozmezí $500\text{--}700 \times 10^9/l$ (lehká trombocytóza). Mírná trombocytóza (destičky v rozmezí $700\text{--}900 \times 10^9/l$) je přítomna asi u 6–8 % dětí s RT a pouze 0,5–3 % dětí má hodnoty destiček $>1\,000 \times 10^9/l$. Incidence RT do jisté míry ukazuje věkovou závislost.

Nejvyšší incidence RT je pozorována do věku 2 let. U novorozenců po narození prokazujeme trombocytózu $>500 \times 10^9/l$ asi u 13 %. V průběhu prvního měsíce je trombocytóza pozorována až u 36 % novorozenců (mnozí z nich měli nízkou porodní hmotnost $<2\,500$ g a/nebo byli léčeni pro infekci). V tomto věku asi 10 % studovaných novorozenců má počet destiček $600\text{--}700 \times 10^9/l$, 4 % hodnotu $>700 \times 10^9/l$. Ve druhém měsíci života mívá 8 % kojenců počet destiček $>700 \times 10^9/l$. Asi u 13 % kojenců se přechodná trombocytóza upraví mezi 6.–11. měsícem věku. Vysoká náchylnost k trombocytóze u novorozenců a kojenců je vysvětlována různými fyziologickými fenomény:

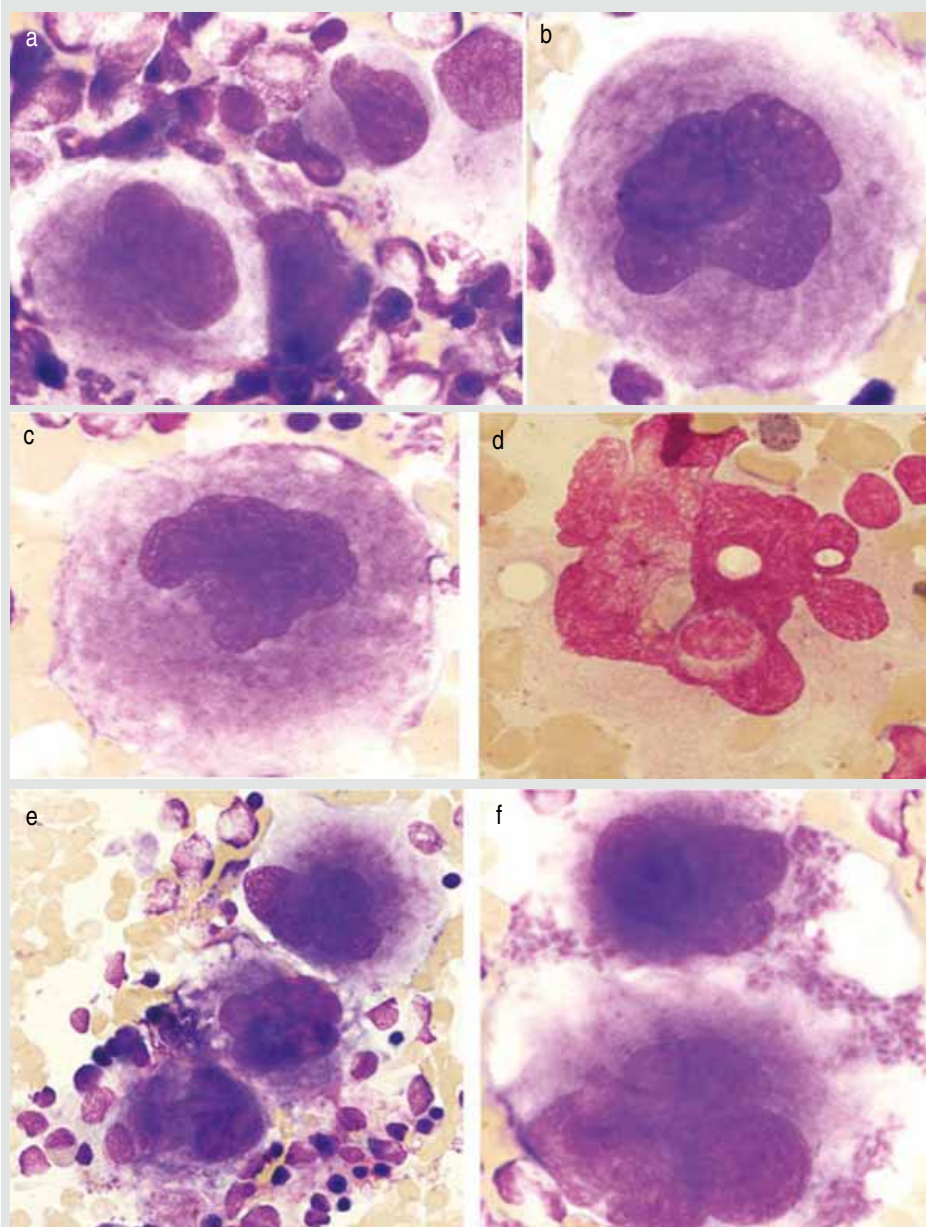
- vysokou expresí Tpo genu v kostní dřeni v průběhu ontogeneze medulární hematopoézy
- vyšší koncentrací cirkulujícího Tpo u plodu a novorozence než u dětí a dospělých a
- zvýšenou senzitivitou megakaryocytárních progenitorových buněk na Tpo.

Příčiny RT

Bakteriální a virové infekce jsou nejčastější příčinou RT ve všech věkových kategoriích dětí. Nejčastější příčinou RT je respirační infekce (6). Častou příčinou je i infekce gastrointestinálního a urogenitálního traktu. Garoufi a spol. zaznamenali RT až u 74 % dětí s pyelonefritidou, ale jen ve 14 % u dětí s infekcí dolních močových cest (9). U dětí s bakteriální meningitidou se trombocytóza vyskytuje až u 49 % pacientů (13). RT je často pozorována i po splenektomii (odstranění zásobní rezervy destiček; vyjmutí retikulo-endoteliálního systému).

Různé typy anémie se podílejí až na 6–12 % RT v dětském věku. Nejčastější výskyt RT pozorujeme u hemolytických anémií a u anémií z nedostatku železa. I když vysvětlení příčiny RT u sideropenické anémie nebylo zatím objasněné, zdá se, že nedostatek železa hraje v rozvoji RT klíčovou roli. Po zahájení léčby preparáty železa se hodnoty destiček i erytrocytů velmi rychle normalizují (1, 5). Nedostatek železa v dětském věku lze tak považovat za jednu z nejčastějších příčin reaktivní trombocytózy. Trombocytóza byla pozorována i u kojenců s krvácivými chorobami nebo s krvácením z nedostatku K vitamínu. Autoimunitní choroby (idiopatická juvenilní artritida, nespecifické střevní záněty, polyarteritida nodosa, Kawasakiho nemoc) jsou uváděny jako příčina RT až u 4–11 % dětí (14). U dětí s Henochovou-Schönleinovou purpurou pozorujeme obvykle jen lehké formy trombocytózy. Zvýšená hladina cirkulujícího Tpo, které je příčinou RT, je nejčastěji popisována u nádorů jater (hepatoblastom). Méně často, asi

Obrázek 1. Kostní dřeň u dítěte (pacient č. 4) s esenciální trombocytózou: je patrný zvýšený počet megakaryocytů s abnormální morfologií (veliké megakaryocyty s hyperploidním jádrem – a, b, c, d) a shlukování (clustering) zralých obrovských megakaryocytů s hyperploidním jádrem (e, f)



u 3% dětí, je RT spojena s akutní lymfoblastickou leukémií (2).

RT může být zapříčiněná i různými léky. Adrenalin, kortikosteroidy, cyklosporin, vinca-alkaloidy, mikonazol, penicilamin, imipenem a meropenem jsou považovány za možnou příčinu trombocytózy u dětí (15). Adrenalin a stres ale působí i na uvolnění zásob destiček ze sleziny do cirkulace. RT se u dětí ale může vyvinout i u dalších onemocnění: alergie, metabolické nemoci, myopatie nebo neurofibromatóza. Patogenní mechanismus, který vede k rozvoji trombocytózy u těchto onemocnění, zatím vysvětlen nebyl.

Komplikace RT

V průběhu RT se u dětí většinou žádné tromboembolické ani krvácivé komplikace nevyskytují. Tromboembolismus byl opakovaně popsán u dětí s talasémií. Děti mívají zvýšenou reaktivitu destiček, nízkou hladinu proteinu C a antitrombinu nebo bývají postiženy dalšími důsledky talasémie, jako je kardiomyopatie, diabetes mellitus, hepatopatie nebo portální hypertenze (3).

Léčba RT

I při hodnotách krevních destiček $>1000 \times 10^9/l$ u dětí s RT profylaktickou léčbu antikoagulanty nebo inhibitory agregace destiček nezahajujeme. Ani u asymptomatických dětí s RT nebyl totiž doposud podán žádný důkaz účinné profylaxe proti tromboembolickým komplikacím. Individuálně vedená profylaxe by měla být ale zvažována při přítomnosti dalších rizikových faktorů trombózy. V případě, že se krvácivé nebo trombotické komplikace již vyskytly, je redukce agregace destiček i počtu trombocytů žádoucí a oprávněná.

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

Dětská klinika, LF a FN, Puškinova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: mihalv@fnol.cz

Literatura

1. Akan H, Güven N, et al. Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Haematol* 2000; 103: 152–156.
2. Blatt J, Penchansky L, Horn M. Thrombocytosis as a presenting feature of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Am J Hematol* 1989; 31: 46–49.
3. Borgna PC, Carnelli V, Caruso V, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 1988; 99: 76–79.
4. Dame Ch, Sutor AH. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol* 2005; 129: 165–177.
5. Diagne I, Sall MG, Camara B, et al. Major thrombocytosis associated with severe anemia in children. *Diagnosis of 9 cases. Dakar Med* 2002; 47: 52–56.
6. Dodig S, Raos M, Kovac K, et al. Thrombopoietin and interleukin-6 in children with pneumonia-associated thrombocytosis. *Arch Med Research* 2005; 36: 124–128.
7. Espanol I, Hernandez A, Cortes M, et al. Patients with thrombocytosis have normal or slightly elevated thrombopoietin. *Haematologica* 1999; 84: 312–316.
8. Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2000; 96: 4261–4266.
9. Garoufi A, Voutsioti K, Tsapra H, et al. Reactive thrombocytosis in children with upper urinary tract infections. *Acta Paediatr* 2001; 90: 448–449.
10. Harrison CN, Gale RE, Machin SJ, Linch DC. A large proportion of patients with a diagnosis of essential thrombocythemia do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. *Blood* 1999; 93: 417–424.
11. Hasle H. Incidence of essential thrombocythaemia in children. *Br J Haematol* 2000; 110: 751.
12. Hsu HC, Tsai WH, Jiang ML, et al. Circulating levels of thrombopoietic and inflammatory cytokines in patients with clonal and reactive thrombocytosis. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 392–397.
13. Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, et al. Thrombocytosis and thrombocytopenia in childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 456–460.
14. Kiraz S, Ertenli I, Öztürk MA, et al. Bloodstream thrombopoietin in rheumatoid arthritis with thrombocytosis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 453–456.
15. Koksai N, Hacimustafaoglu M, Bagci S, Celebi S. Meropenem in neonatal severe infection due to multiresistant gram-negative bacteria. *Ind J Pediatr* 2001; 68: 15–19.
16. Komura E, Matsumura T, Kato T, et al. Thrombopoietin in patients with hepatoblastoma. *Stem Cells* 1998; 16: 329–333.
17. Michiels JJ. Aspirin and platelet-lowering agents for the prevention of vascular complications in essential thrombocythemia. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1999; 5: 247–251.
18. Nakayama H, Ihara K, Hikino S, et al. Thrombocytosis in preterm infants: a possible involvement of thrombopoietin receptor gene expression. *J Mol Med* 2005; 83: 316–320.
19. O'Shea J, Sherlock M, Philip R. Thrombocytosis in childhood. *Acta Haematol* 2005; 113: 212.
20. Rinder HM, Schuster JE, Rinder CS, et al. Correlation of thrombosis with increased platelet turnover in thrombocytosis. *Blood* 1998; 91: 1288–1294.
21. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1211–1219.
22. Uppenkamp M, Makarova E, Petrasch S, Brittinger G. Thrombopoietin serum concentration in patients with reactive and myeloproliferative thrombocytosis. *Ann Hematol* 1998; 77: 217–223.
23. Valade N, Decailliot F, Rébutfat Y, et al. Thrombocytosis after trauma: incidence, aetiology, and clinical significance. *Br J Anaesth* 2005; 94: 18–23.