



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

TROMBOCITOPENIA AUTOIMUNĂ PRIMARĂ LA ADULT

**Protocol Clinic Național
(ediția III)**

PCN - 189

Chișinău, 2026

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
din 22.12.2025, proces verbal nr. 4
Aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 237 din 26.03.2026 Cu privire la aprobarea
Protocolului clinic național „Trombocitopenia autoimună primară la adult”, ediția III**

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....	4
SUMARUL RECOMANDĂRILOR	4
PREFAȚĂ.....	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	4
A.1. Diagnosticul:	4
A.2. Codul bolii (CIM 10):	4
A.3. Utilizatorii:	4
A.4. Obiectivele protocolului:.....	5
A.5. Elaborat:	5
A.6. Actualizat:	5
A.7. Următoarea revizuire:	5
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:	5
A.9. Definițiile folosite în document.....	6
A.10. Informație epidemiologică.....	6
B. PARTEA GENERALĂ.....	7
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	7
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (hematolog – nivel municipal, republican – centrele consultativ-diagnostice)	8
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată	9
C.1. ALGORITMI DE CONDUCĂRE.....	16
C 1.1. Algoritmul diagnostic în trombocitopenie autoimună primară	16
C 1.2. Algoritmul de tratament al trombocitopeniei autoimune primare.....	17
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	18
C.2.1. Clasificarea.....	18
C.2.2. Factorii de risc.....	18
C.2.3. Profilaxia	18
C.2.3.1. Profilaxia primară.....	18
C.2.3.2. Profilaxia secundară	18
C.2.4. Screening-ul	18
C.2.5. Conduita pacientului cu trombocitopenie autoimună primară.....	18
C.2.5.1. Anamneza	19
C.2.5.2. Examenul fizic (datele obiective).....	19
C.2.5.3. Investigațiile paraclinice	19
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial	20
C.2.5.5. Criteriile de spitalizare	21
C.2.5.6. Tratamentul.....	21
C.2.5.7. Evoluția și prognosticul.....	27
C.2.5.8. Supravegherea pacienților.....	27

C.2.6. Stările de urgență	28
C.2.7. Complicațiile.....	28
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL	29
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară.....	29
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator.....	29
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale, regionale	30
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată.....	30
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	32
ANEXE	33
Anexa 1. Ghidul pacientului cu trombocitopenie autoimună primară	33
Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu trombocitopenie autoimună primară	34
Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii	35
Anexa 4. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare	37
Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora	38
Anexa 6. Alternative pentru transfuzia de componente sangvine	40
BIBLIOGRAFIE.....	42

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	Alaninaminotransferază
AMP	Asistența medicală primară
AMS	Asistența medicală spitalicească
AMSA	Asistența medicală specializată de ambulator
AST	Aspartataminotransferază
MO	Măduva osoasă
TAP	Trombocitopenie autoimună primară

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

1. Evaluarea inițială a pacientului cu suspiciune la diagnosticul de trombocitopenie autoimună primară la adult (acuzelor la apariția sindromului hemoragic cutanat spontan de tip peteșial sau echimotic, hemoragiilor nazale, gingivale, digestive, renale în formă de hematurie).
2. Investigațiile pentru confirmarea diagnosticului de trombocitopenie autoimună primară la adult.
3. Tratamentul trombocitopeniei autoimune primare la adult. Aprecierea necesității efectuării splenectomiei.
4. Protocolul Clinic Național a fost actualizat. Au fost incluse metodele noi contemporane în diagnosticul și tratamentul pacienților cu trombocitopeniei autoimune primare la adult.

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat și actualizat în anul 2026 de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS), constituit din specialiști ai Disciplinei de hematologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și a IMSP Institutul Oncologic.

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind trombocitopenia autoimună primară la adult și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în Protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Trombocitopenia autoimună primară

Exemple de diagnostic clinic:

1. Trombocitopenia autoimună primară acută. D69.3.A.2. (<3 luni de la diagnostic)
2. Trombocitopenia autoimună primară cronică. D69.3.A.3. (>12 luni de la diagnostic)
3. Trombocitopenia autoimună persistentă. (între 3-12 luni de la diagnostic)

A.2. Codul bolii (CIM 10): D 69.3

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (oficiile medicilor de familie: medici de familie și asistente medicale de familie).
- Prestatorii serviciilor de AMSA (centrele consultative raionale, asociațiile medicale teritoriale (medici hematologi, oncologi)
- Prestatorii serviciilor de AMS.

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului:

1. A facilita diagnosticarea pacienților cu TAP.
2. A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu TAP.
3. A reduce rata de complicații ale TAP.
4. A obține remisiune completă continuă neîntreținută.

A.5. Elaborat: 2013

A.6. Actualizat: 2026

A.7. Următoarea revizuire: 2031

A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Prenume, nume	Funcția, instituția
<i>Larisa Musteață</i>	dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Maria Robu</i>	dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Vasile Musteață</i>	dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, specialist în managementul sanitar, Departamentul de Hematologie, IMSP Institutul Oncologic
<i>Stela Pinzari</i>	medic hematolog, șef secția hematologie nr.1, IMSP Institutul Oncologic
<i>Galina Durbailova</i>	medic hematolog, șef secția hematologie nr.3, IMSP Institutul Oncologic

Recenzenți:

Prenumele, numele	Funcția, instituția
<i>Eugen Tcaciuc</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Valentin Țurea</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Clinică Hematologie și Nefrologie pediatrică, Departamentul de Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Structura/instituția	Prenume, nume, funcția
Disciplina de hematologie USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Sanda Buruiană</i> , dr. șt. med., conf. univ., șef Disciplină
Comisia științifico-metodică de profil Medicină internă USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Livi Grib</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte
Catedra de Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră
Comisia de specialitate farmacologie clinică. Catedra de Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră
Catedra de Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră

Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Iuliana Albu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	<i>Valentin Mustea</i> , director
Centrul Național de Transfuzie a Sângelui	<i>Silvia Roșca</i> , director
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte

A.9. Definițiile folosite în document

Trombocitopenia autoimună primară: este o boală a adultului tânăr sau de vârstă medie, cu incidență crescută la femei, cu debutul insidios, evoluție cronică, auto întreținută, care se poate complica imprevizibil cu hemoragii severe amenințătoare pentru viață.

Obligatoriu – poartă un caracter indispensabil, are puterea de a obliga.

Recomandabil: nu are un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

A.10. Informație epidemiologică

Descrierea inițială a TAP la adult este atribuită lui Werlhof. El a comunicat în anul 1735 cazul unei femei tinere cu sângerări apărute spontan sub formă de peteșii, echimoze și sângerări la nivelul mucoaselor, la care s-a obținut o recuperare clinică completă în contrast cu purpurile obișnuite fatale ale acelor ani produse de boli ca tifosul și ciurma. La adult incidența generală a TAP este de 5,8-6,6 la 100.000 locuitori pe an [1, 2, 4, 6, 10, 11, 14, 15]. Din toate cazurile de TAP la adult, 72% sunt reprezentate de persoane de sex feminin în vârstă de peste 10 ani, iar 70% din aceste paciente sunt sub 40 de ani. Raportul bărbați/femei este de 1/3 [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În TAP cauza nu este identificată, de aceea profilaxia primară nu se efectuează [9, 10, 11, 12, 13]	Standard/Obligatori (C/D): Profilaxia primară în TAP nu se efectuează (<i>caseta 3</i>)
1.2. Profilaxia secundară	Infecțiile intercurrente, traumatismul, procedurile medicale invazive, utilizarea alcoolului, medicamentelor care interferează cu funcția trombocitelor pot cauza recidive ale TAP (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 3, 5, 7, 8]	Standard/Obligatori (C/D): Evitarea infecțiilor intercurrente, traumatismelor, a alcoolului, a procedurilor medicale, a medicamentelor care interferează cu funcția trombocitelor (<i>caseta 4</i>)
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de TAP	<i>Anamneza</i> permite suspectarea TAP la persoanele cu prezența semnelor clinice ale sindromului hemoragic de tip peteșial-echimotic fără splenomegalie și hepatomegalie [5, 6, 7, 12]. <i>Analiza generală a sângelui</i> permite determinarea trombocitopeniei.	Standard/Obligatori (D): <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>casetele 8, 9</i>) • Examenul fizic (<i>caseta 10</i>) • Investigațiile paraclinice (<i>caseta 11</i>) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite ✓ Analiza biochimică a sângelui (pentru a exclude caracterul secundar al trombocitopeniei autoimune) ✓ Diagnosticul diferențial (<i>casetele 12, 13</i>)
2.2. Deciderea consultului specialistului (referire la hematolog) și/sau spitalizării	Prezența sindromului hemoragic de tip peteșial-echimotic și a trombocitopeniei în analiza generală a sângelui.	Standard/Obligatori (D): <ul style="list-style-type: none"> • Tuturor pacienților suspecți la TAP, precum și pacienților cu dificultăți în diagnostic li se recomandă consultul medicului hematolog. • Consultul altor specialiști în funcție de necesitate. • Evaluarea de necesitate în spitalizare (<i>caseta 14</i>)

3. Tratatamentul		
3.1. Tratatamentul medicamentos	Tratatamentul TAP se efectuează de către medicul hematolog sau de medicul de familie / medicul internist conform recomandărilor medicului hematolog (Grad A, Nivel Ia și Ib) [7, 8, 9, 10].	Standard/Obligatoriu (D): Tratatamentul TAP cu glucocorticoizi conform recomandărilor medicului hematolog.
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către medicul hematolog și depistarea precoce a recidivelor.	Standard/Obligatoriu (D): Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite în primii 2-3 ani de remisiune completă, peste fiecare 3 luni, ulterior o dată la 6 luni (<i>caseta 16</i>).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (hematolog – nivel municipal, republican – centrele consultativ-diagnostice)		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În TAP cauza nu este identificată, de aceea profilaxia primară nu se efectuează [9, 10, 11, 12, 13].	Recomandabil: Profilaxia primară în TAP nu se efectuează (<i>caseta 3</i>)
1.2. Profilaxia secundară	Infecții intercurrente, traumatismul, procedurile medicale invazive, utilizarea alcoolului, medicamentelor care interferă cu funcția trombocitelor pot cauza recidive ale TAP (Grad A, Nivel Ia și Ib) [6, 7, 9, 10, 13].	Standard/Obligatoriu (D): Evitarea infecțiilor intercurrente, traumatismelor, a procedurilor medicale, a alcoolului, medicamentelor care interferă cu funcția trombocitelor (<i>caseta 4</i>).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de TAP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Anamneza</i> permite suspectarea TAP la persoanele cu prezența semnelor clinice ale sindromului hemoragic cu caracter de tip peteșial-echimotic fără splenomegalie și hepatomegalie [1, 2, 3, 10, 12]. • Analiza generală a sângelui permite determinarea trombocitopeniei. 	Standard/Obligatoriu (D): <ul style="list-style-type: none"> • <i>Anamneza</i> (<i>casetele 8, 9</i>) • <i>Examenul fizic</i> (<i>caseta 10</i>) • <i>Investigațiile paraclinice</i> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite ✓ Puncția medulară de către medicul hematolog ✓ Investigațiile pentru excluderea caracterului secundar al trombocitopeniei autoimune. • <i>Diagnosticul diferențial</i> (<i>casetele 12, 13</i>) Recomandabil:

		<ul style="list-style-type: none"> Investigațiile suplimentare speciale (indicate de medicul hematolog) (caseta 11)
2.2. Luarea deciziei vizavi de consultul specialistului și/sau spitalizare		<p>Standard/Obligativ (D):</p> <ul style="list-style-type: none"> Recomandarea pacienților cu TAP și cu dificultăți în diagnosticare a consultului medicului hematolog. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Consultul altor specialiști în funcție de necesitate. Evaluarea necesității în spitalizare (caseta 14).
3. Tratatamentul		
3.1. Tratatamentul medicamentos	Tratatamentul TAP constă în obținerea unei remisiuni complete continue neîntreținute (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 9, 11,13].	<p>Standard/Obligativ (D):</p> <ul style="list-style-type: none"> Prednisolonum în doză de 1mg/kg/zi. Dexamethasonum – 40 mg administrate în perfuzie intravenoasă timp de 4 zile. Dacă este și persistă sindromul hemoragic, tratamentul pacienților cu TAP se efectuează în staționar hematologic, doza de glucocorticoizi poate fi majorată de 2-3 ori. După regresia sindromului hemoragic se revine la doza inițială. Tratatamentul decurge 4-5 săptămâni.
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către medicul hematolog și depistarea precoce a recidivelor. Supravegherea se va face în colaborare cu medicul de familie.	<p>Standard/Obligativ (D):</p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza generală a sângelui cu reticulocite și cu trombocite primii 2-3 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, ulterior o dată la 6 luni (caseta 16).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată

Descriere	Motive	Pași
1. Spitalizarea	Tratatamentul corect previne complicațiile TAP [1, 2, 4, 6, 8, 10, 13].	<p>Criteriile de spitalizare în secțiile de profil terapeutic general (raional, municipal):</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacienții cu TAP la recomandarea medicului hematolog. <p>Secții hematologice (nivel republican)</p> <ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu TAP și sindromul hemoragic pronunțat

		<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu TAP care necesită splenectomie • Dificultăți în stabilirea diagnosticului • Pacienții cu TAP refractară (caseta 14).
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de TAP	<p>Anamneza permite de a suspecta TAP la persoane cu prezența semnelor clinice ale sindromului hemoragic cu caracter de tip peteșial-echimotic fără splenomegalie și hepatomegalie [1, 2, 6, 9, 10, 13].</p> <p>Analiza generală a sângelui permite determinarea trombocitopeniei până la trombocite solitare.</p> <p>Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular observă creșterea numărului de megacariocite fără trombocite în jurul lor. La pacienții cu anticorpi nu numai antitrombocitari, dar și la nivelul megacariocitelor are loc micșorarea considerabilă a numărului de megacariocite [1, 4, 10, 12, 13, 14, 15].</p> <p>Test autoimun la anticorpi antitrombocitari în ser permite detectarea IgG și IgM, îndreptați împotriva propriilor antigene trombocitare sau megacariocitare.</p>	<p>Standard/Obligatoriu (D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 8, 9). • Examenul fizic (caseta 10). • Investigațiile paraclinice obligatorii (caseta 11). • Diagnosticul diferențial (casetele 12, 13). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicațiile suplimentare speciale / indicate de medicul hematolog (caseta 11). • Consultul altor specialiști, la necesitate.
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul	<p>Tratamentul constă în obținerea unei remisiuni complete continue neîntreținute (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, 14, 15].</p>	<p>Standard/Obligatoriu (D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul de urgență: ✓ Methylprednisolonum – 500-1000 mg administrate în perfuzie intravenoasă timp de 3 zile. ✓ Dexamethasonum – 40 mg administrate în perfuzie intravenoasă timp de 4 zile. ✓ Immunoglobulinum humanum normal IgG administrată intravenos,

		<p>în doza de 1g/kg/zi, timp de 2 zile în calitate de monoterapie sau împreună cu Methylprednisolonum – 500-1000 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Concentrat de plachete 6-8 U/zi. ✓ Acidum aminocaproicum – 5 g și apoi 1g la 4 ore, administrat intern sau intravenos. ✓ După aplicarea măsurilor menționate mai sus fără eficacitate se efectuează splenectomia de urgență. • Tratamentul pe termen lung: ✓ Prednisolonum în doză de 1-2 mg/kg/zi. Dacă sindromul hemoragic se menține, doza de glucocorticoizi poate fi majorată de 2-3 ori și după micșorarea sindromului hemoragic se revine la doza inițială. Tratamentul decurge 4-5 săptămâni. ✓ Immunoglobulinum humanum normal IgG administrată intravenos, în doza de 1g/kg/zi, timp de 2 zile sau în doza 0,4g/kg/zi, timp de 5 zile singură sau împreună cu Prednisolonum peroral în doze de 1 mg/kg corp. Tratamentul de linia doua: ✓ Rituximabum 375 mg/m²/săptămână, 4 săptămâni. ✓ La pacienții refractari la glucocorticoizi se utilizează Eltrombopagum 50 mg/zi (la pacienții cu patologia ficatului 25 mg/zi) cu administrarea orală fiecare 2 săptămâni până la creșterea numărului de trombocite 250 x 10⁹/l. ✓ În cazurile în care nu se obține o remisiune completă se indică splenectomia. ✓ Toți pacienții trebuie imunizați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de operație cu Vaccin polivalent pneumococic și Vaccin Hemophilus influenzae tip b (Hib)*. Vaccinul pneumococic se va administra repetat la fiecare 5 ani. În cazurile de complicații infecțioase constatate concomitent se indică antibioticoterapia combinată.
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pentru pacienții în vârstă cu risc crescut pentru splenectomie poate fi utilizată iradierea splinei pe o perioadă scurtă (1-6 săptămâni) cu o doză totală de până la 17 Gy. ✓ Danazol[*], în doza de 200 mg de 2-4 ori/zi, în regim de cel puțin odată la 6 luni. ✓ Azathioprinum în doză 2 mg/kg/zi (maxim 150 mg/zi), timp de 4-6 luni. ✓ Dapsonum[*] în doză de 75-100 mg/zi/peroral. Este mai puțin eficient în cazurile severe, în special la pacienții care au avut splenectomie. ✓ Immunoglobulinum anti-D eficientă doar pentru pacienții cu Rh(D) pozitiv fără splenectomie. Doza obișnuită este de 12-25 mg/kg/zi, două zile consecutiv în perfuzie / recomandată ca o alternativă pentru IgG intravenos. • Opțiunile de tratament în TAP refractară: ✓ Înlăturarea infecției <i>Helicobacter pylori</i> în unele cazuri normalizează numărul de trombocite. ✓ La pacienții cu trombocitopenie severă cu sângerări se reia tratamentul cu o doză minimă (10 mg/zi) de Prednisolonum, care poate fi menținută pe termen lung. ✓ Immunoglobulinum humanum normal IgG administrată repetat intravenos este rezervată pentru intervenția în timpul hemoragiei masive. Administrarea repetată IgG constă în introducere inițială intravenos de 400 mg/kg/zi în perfuzie lentă (6-8 ore), 5 zile consecutiv, urmată de un tratament de întreținere cu aceeași doză, săptămânal /1-4 săptămâni/ și ulterior lunar. ✓ Vincristinum câte 1-2 mg în perfuzii, odată în săptămână, timp de 4-6 săptămâni sau Vinblastinum[*] câte 5-10 mg intravenos odată în săptămână, timp de 4-6 săptămâni.
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cyclophosphamidum se poate administra pe cale orală (doza zilnică de 2-4 mg/kg) sau intravenos (300 mg/m²-600 mg/m²) la interval de 3 săptămâni (6-8 g la o cură). ✓ Cyclosporinum în doza de 2,5-5 mg/kg/zi (după posibilități). ✓ Mycophenolatum mofetilum în doza de 1,5-2,0 g/zi. ✓ Anticorpi monoclonali anti-CD 20 (Rituximabum) 375 mg/m², odată în săptămână, timp de 4 săptămâni. ✓ Methylprednisolonum – 500-1000 mg administrate în perfuzie intravenoasă timp de 3 zile • Modalități de tratament al TAP la femeile gravide: ✓ În primele luni de sarcină se recomandă Prednisolonum în cazurile simptomatice cu trombocitopenie severă (<30,0 x 10³/μL). Se administrează în doze de 20 mg zilnic, care pot menține numărul de trombocite la niveluri de siguranță pentru hemostază. ✓ În caz de trombocitopenie severă cu sângerări în mucoase și lipsa de răspuns la glucocorticoizi se poate administra periodic Immunoglobulinum humanum normal IgG, intravenos (0,4-1g/kg/zi) în puls. ✓ În situații extreme, când viața mamei este în pericol, se practică splenectomia. Momentul optim pentru intervenția chirurgicală este la începutul celui de-al doilea trimestru. ✓ Medicația imunosupresivă la femeile gravide este contraindicată din cauza efectului teratogen. ✓ În ultimele 3-4 săptămâni de sarcină, indiferent de numărul de trombocite, se administrează Prednisolonum 20-30 mg/zi. La gravidele la care numărul de trombocite <50,0 x10³/μL se introduce IgG intravenos cu 24-48 ore înainte de data planificată pentru naștere.
--	--	--

		<p>✓ Tipul de naștere la femeile cu TAP se va alege în funcție de indicațiile medicului obstetrician. Nașterea se va face prin cezariană doar la indicația medicului obstetrician. În acest caz pacienta are nevoie de:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Methylprednisolonum administrat intravenos dacă numărul de trombocite este între $30,0-50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. 2. Immunoglobulinum humanum normal IgG și corticosteroizi administrați intravenos dacă numărul de trombocite este $<30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. 3. Immunoglobulinum humanum normal IgG și Methylprednisolonum administrați intravenos plus concentrat trombocitar dacă numărul de trombocite este $<10,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. <p>✓ Numărul de trombocite peste $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ permite naștere sigură prin cezariană cu anestezie generală, însă nu anestezie epidurală.</p> <p>✓ Pacienții care preferă analgezia epidurală trebuie internați în spital mai devreme pentru a face infuzia cu Immunoglobulinum humanum normal IgG intravenos în vederea majorării numărului de trombocite până la un nivel de siguranță de $> 80,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. Dacă numărul de trombocite este sub $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ și pacienta necesită nașterea imediată prin cezariană, se administrează Immunoglobulinum humanum normal IgG și Methylprednisolonum, transfuzia de concentrat de plachete chiar înainte de operație.</p> <p>Tratamentul hemostatic la pacienții cu TAP:</p> <p>✓ Preparate angioprotectoare (până la suprimarea sindromului hemoragic): Etamsylatum 0,25 – 2 comprimate x 3 ori/zi; Acidum ascorbicum + Rutosidum – 2 comprimate x 3 ori/zi; sol. Etamsylatum – 12,5% - 2-4ml x 2-3 ori/zi, în fiecare 8-12 ore; sol</p>
--	--	---

		<p>Acidum ascorbicum – 10% - 5-10 ml, intravenos, în fiecare 12 ore.</p> <p>✓ Preparate antifibrinolitice: sol. Acidum aminocaproicum 5% - 100 ml, peroral sau intravenos. sol. Acidum tranexamicum 1 g (un flacon a 100 ml sau 2 flacoane a 50 ml), administrat prin perfuzare intravenoasă lentă (= 10 ml/minut), la fiecare 6 până la 8 ore, echivalent cu 15 mg/kg masă corporală (MC).</p> <p>✓ Tratamentul local – aplicații locale (epistaxis, gingivoragii) utilizând sol. Trombinum (125-250 UI) + sol. Acidum aminocapronicum 5%/100 ml + sol. Epinephrinum 0,1%/1 ml sau administrări perorale (hemoragii gastrointestinale) cu sol. Trombinum (125-250 UI) + sol. Acidum aminocapronicum 5%/100 ml + sol. Epinephrinum 0,1%/1 ml.</p>
<p>4. Externare, nivelul de asistență medicală primară: continuarea tratamentului și supraveghere</p>	<p>La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ diagnosticul exact detaliat; ➤ rezultatele investigațiilor ➤ tratamentul efectuat; ➤ recomandările explicite pentru pacient; ➤ recomandările pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C 1.1. Algoritm diagnostic în trombocitopenie autoimună primară

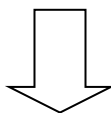
I. Suspiciunea clinică a TAP

Sindromul hemoragic cu caracter de tip peteșial-echimotic (peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- și metroragii etc.).

Verificarea prezenței semnelor de urgențe medicale.

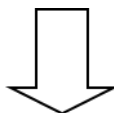
Lipsa semnelor clinice ale splenomegaliei și hepatomegaliei.

Lipsa semnelor clinice ale maladii de bază (determinarea cauzalității morbide secundare), care s-a complicat cu trombocitopenie autoimună primară.



II. Confirmarea biologică a TAP

1. Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite (*trombocitopenie*).
2. Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular (*creșterea numărului de megacariocite fără trombocite în jurul lor; la pacienții cu anticorpi nu numai antitrombocitari dar și la nivelul megacariocitelor are loc micșorarea considerabilă a numărului de megacariocite*).
3. Test autoimun la anticorpi antitrombocitari în ser: IgG, IgM.
4. Efectuarea investigațiilor pentru excluderea formelor secundare ale trombocitopeniei autoimune.
5. Evaluarea gradului de severitate a TAP.



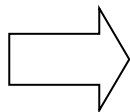
III. Decizie de trimitere/spitalizare

1. Secțiile hematologice, staționar de zi hematologic (*nivele de asistență medicală specializată de ambulator și spitalicească*).
2. Centrele consultativ-diagnostice și asociațiile medicale teritoriale (*în caz de confirmarea formelor secundare*).

C 1.2. Algoritmul de tratament al trombocitopeniei autoimune primare

I etapă

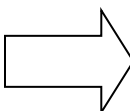
Scopul
De a micșora producerea anticorpilor antitrombocitari sau antimegacariocitari și de a supresa funcția macrofagelor. Obținerea unei remisiuni complete. Managementul urgențelor hemoragice.



Metoda de tratament
Pacienți în starea somatică stabilă - fără hemoragie severă:
Prednisolonum 1-2 mg/kg/zi
Dexamethasonum – 40 mg administrate în perfuzie intravenoasă timp de 4 zile.
Pacienți cu urgențe hemoragice:
la tratament medicamentos se asociază terapia hemostatică, transfuzii de concentrat de plachete.

II etapă

Scopul
Obținerea unei remisiuni complete. Splina participă la sinteza anticorpilor și în procesul de distrucție a trombocitelor sau megacariocitelor. Stimularea proliferării liniei megacariocitare contribuie la depășirea procesului de distrucție a trombocitelor de procesul de formare a acestora.

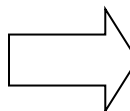


Metoda de tratament (pacient cu răspuns parțial, recidivă / TAP refractară)
Anticorpi monoclonali anti-CD20;
Splenectomia;
Eltrombopagum.



III etapă

Scopul
Inhibarea producerii de anticorpi



Metoda de tratament
Profilaxia secundară
Terapia imunosupresivă (pacienți cu recidivă / TAP refractară)

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. *Clasificarea TAP*

În funcție de evoluția clinică

- acută (<3 luni de la diagnostic).
- cronică (>12 luni de la diagnostic).
- persistentă (între 3-12 luni de la diagnostic).

C.2.2. Factorii de risc

Caseta 2. *Factorii de risc*

- În TAP factorii de risc nu sunt identificați.

C.2.3. Profilaxia

C.2.3.1. Profilaxia primară

Caseta 3. *Profilaxia primară*

- Profilaxia primară la TAP nu există.

C.2.3.2. Profilaxia secundară

Caseta 4. *Profilaxia secundară în TAP*

- Evitarea infecțiilor intercurrente, traumatismelor, a procedurilor medicale invazive, a alcoolului, a medicamentelor care interferează cu funcția trombocitelor.

C.2.4. Screening-ul

Caseta 5. *Grupul de risc în dezvoltarea TAP*

- În TAP grupul de risc nu este identificat.

C.2.5. Conduita pacientului cu TAP

Caseta 6. *Obiectivele procedurilor de diagnosticare în TAP*

- Confirmarea sindromului hemoragic
- Evaluarea
- Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite
- Determinarea în aspiratul MO a celularității polimorfe cu insuficiența sau lipsa megacariocitelor și trombocitelor

Caseta 7. *Procedurile de diagnosticare în TAP*

- Anamnezic
- Examenul clinic

- Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite
- Puncția MO cu examenul citologic

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 8. Aspecte ce trebuie examinate la suspecția TAP

Depistarea semnelor clinice ale sindromului hemoragic cu caracter de tip peteșial-echimotic (peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- și metroragii etc.)
Lipsa semnelor clinice ale splenomegaliei și hepatomegaliei

Caseta 9. Recomandări pentru excluderea altor cauze de trombocitopeniei

Precizarea lipsei existenței uneia dintre maladiile ce se complică cu trombocitopenie autoimună primară.
Leucemia limfocitară cronică
Limfoamele non-Hodgkin
Microfibroza primară
Lupusul eritematos de sistem
Hepatita cronică
Ciroza hepatică
Tumori maligne, etc.

C.2.5.2. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 10. Datele obiective în TAP

Semne clinice ale sindromului hemoragic cu caracter de tip peteșial-echimotic
Lipsa semnelor clinice ale splenomegaliei și hepatomegaliei
Lipsa semnelor clinice ale maladii de bază care s-a complicat cu trombocitopenie autoimună primară

C.2.5.3. Investigațiile paraclinice

Caseta 11. Investigațiile în TAP

Investigațiile pentru confirmarea TAP (investigații obligatorii)

Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite
Puncția MO cu examenul citologic

Investigațiile pentru determinarea cauzei trombocitopeniei autoimune primare, care permit de a stabili forma primară sau cea secundară:

- ✓ Determinarea aminotransferazelor
- ✓ Determinarea antigenelor hepatitelor virale B, C și D
- ✓ Examinarea la HIV/SIDA
- ✓ Determinarea anticorpilor, anti-ADN, latex, Woler Rose, anticorpilor antimitocondriali
- ✓ Determinarea antistreptolizinei-O, factorului reumatic, PCR

Examinarea radiologică sau endoscopică a tractului gastrointestinal
Ultrasonografia organelor cavității abdominale
Consultul ginecologului (pentru femei)

Investigațiile recomandabile:

Analiza biochimică a sângelui: ureea, creatinina, fracțiile bilirubinei, fracțiile proteice, ionii Na, K, glucoza în sânge

Analiza generală a urinei

Coagulograma: indexul protrombinic, timpul tromboplastinei parțial activate, D-dimerii, fibrinogen, timpul trombinei, timpul protrombinei

Radiografia în ansamblu a toracelui

Apartenența de grup sanguin în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop

Investigațiile suplimentare speciale (pentru medicii hematologi):

Puncția măduvei osoase prin examen citologic

În cazurile cu indicații pentru splenectomie:

- ✓ Electrocardiografia
- ✓ Spirografia
- ✓ Proba Zimnițki
- ✓ Radiografia în ansamblu a toracelui
- ✓ Coagulograma
- ✓ Consultul anesteziologului

Analiza generală a sângelui depistează trombocitopenia. Numărul de trombocite în majoritatea cazurilor scade până la trombocite solitare [14, 15, 16].

Anemia se poate dezvolta ca rezultat al hemoragiilor repetate, îndeosebi a metroragiilor. Numărul de leucocite și formula leucocitară nu se schimbă. Timpul de sângerare este prelungit. Retracția cheagului este redusă. Timpul de coagulare și alte probe de laborator ce caracterizează hemostaza secundară sunt normale.

În medulograma numărul de megacariocite este mărit. În jurul megacariocitelor trombocitele nu se observă, deoarece ele sunt repede distruse de anticorpi. La pacienții cu anticorpi nu numai împotriva trombocitelor, dar și la nivelul megacariocitelor are loc micșorarea considerabilă a numărului de megacariocite în măduva osoasă. Probele imunologice de depistare a anticorpilor antitrombocitari [14, 15, 16, 17] sunt complicate și inaccesibile în prezent pentru a fi implementate pe larg în instituțiile medicale. Caracterul autoimun al trombocitopeniei se confirmă prin normalizarea numărului de trombocite după tratamentul cu corticosteroizi.

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 12. Diagnosticul diferențial al TAP de alte patologii care pot evolua cu trombocitopenie

Anemia aplastică

Maladia Marchiafava-Micheli

Metastaze canceroase în măduva oaselor

Anemia B₁₂-deficitară

Leucemia acută

Caseta 13. Momente-cheie în diagnosticul diferențial

Anemia aplastică:

Manifestările clinice includ cele trei sindroame de bază – anemic, hemoragic și de complicații infecțioase

În analiza generală a sângelui periferic se observă pancitopenia. În formula leucocitară se depistează neutropenia și limfocitoză. Numărul de trombocite poate fi micșorat până la trombocite solitare. Numărul de reticulocite este redus.

Măduva osoasă obținută prin puncție poate fi moderat celulară sau cu puține celule hematopoietice. Se depistează neutropenia și limfocitoza.

Trepanobiopsia măduvei osoase denotă reducerea hematopoiezei și predominarea celulelor adipoase, care substituie celule hematopoietice.

Maladia Marchiafava-Micheli:

La pacienții cu maladia Marchiafava-Micheli în tabloul clinic sunt prezente sindromul anemic și hemolitic. Are loc hemoliza intravasculară însoțită de hemoglobinemie și hemoglobinurie. Urina în perioada crizelor hemolitice este de culoare „neagră”.

În analiza sângelui periferic se depistează pancitopenia. Anemia este normo- sau hipocromă, fiind asociată cu reticulocitoză.

În mielogramă se observă hiperplazia rândului eritrocariocitar fără particularități morfologice. Conținutul bilirubinei este sporit din contul fracției indirecte. Are loc hemoglobinemia, în precipitatul de urină – hemosiderina.

Testul Ham și proba cu zaharoză pozitive.

Citometria în flux pentru determinarea CD55, CD59 în leucocite și eritrocite.

Metastaze canceroase în măduva oaselor:

La pacienții cu metastaze canceroase în măduva oaselor trombocitopenia nu este unicul semn hematologic.

Pe baza analizei sângelui periferic, punctatului medular și a trepanobiopsiei osului iliacal diagnosticul diferențial nu prezintă dificultăți.

Anemia B₁₂-deficitară:

Anemia B₁₂-deficitară se deosebește de TAP prin lipsa sindromului hemoragic, prin prezența sindromului neurologic și a hemopoiezei megaloblastice.

Este scăzută concentrația plasmatică a vit. B₁₂.

Leucemia acută:

Manifestările clinice includ patru sindroame de bază – anemic, hemoragic, hiperplastic și complicații infecțioase.

În analiza generală a sângelui periferic se observă anemia, trombocitopenia. Numărul de leucocite poate fi în limitele normei, crescute sau uneori depistăm scăzute. Diagnosticul de leucemie acută se stabilește pe baza depistării celulelor blastice. În mielogramă procentul celulelor blastice variază de la 20% și mai mult.

C.2.5.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 14. Criteriile de spitalizare a pacienților cu TAP

Toți pacienții cu TAP și sindromul hemoragic pronunțat

Pacienții cu TAP care necesită splenectomie

Dificultăți în stabilirea diagnosticului

Pacienții cu TAP refractară

C.2.5.6. Tratamentul

Caseta 15. Principiile de tratament TAP

Tratamentul pacienților cu TAP se efectuează de către medici hematologi sau conform recomandărilor lor.

Scopul tratamentului este obținerea unei remisii complete continue neîntreținute [5, 13, 14, 15, 16, 17]. Criteriile de aplicare a răspunsului sunt: 1) răspuns complet – tratamentul duce la creșterea numărului de trombocite la valori normale ($150,0-400,0 \times 10^3/\mu\text{L}$); 2) răspunsul parțial – tratamentul duce la creșterea numărului de trombocite peste $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$; 3) fără răspuns – tratamentul nu produce o creștere a numărului de trombocite sau creșterea este sub $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. Răspunsul poate fi constant cu sau fără tratament de întreținere sau poate fi tranzitoriu în pofida tratamentului.

Metodele de tratament pot fi divizate în: tratament de urgență și tratament pe termen lung.

La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentilor sanguini în anexa nr. 5. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr. 6), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.

Tratamentul de urgență. Pacienții cu sângerări mucoase active (epistaxis, sângerări gastrointestinale, genitouretrale), cu suspiciune de sângerare în sistemul nervos central sau cu numărul extrem de scăzut de trombocite ($<5,0-10,0 \times 10^3/\mu\text{L}$) trebuie spitalizați și tratați de urgență.

Tratamentul de urgență include transfuziile de concentrat de plachete, doze mari de glucocorticoizi administrați parenteral și imunoglobulinele, fie separat, fie în combinație cu glucocorticoizi.

Doze foarte mari de glucocorticoizi (500-1000 mg de Methylprednisolonum) se administrează în perfuzie intravenoasă (în 30 minute) timp de 3 zile și produc o oprire rapidă a sângerării.

Immunoglobulinum humanum normal IgG pentru administrare intravenoasă. Immunoglobulinum humanum normal IgG administrată intravenos singură în doza de 1g/kg/zi, timp de 2 zile, duce la creșterea numărului de trombocite într-un interval de 3 zile.

Transfuziile de concentrat de plachete: 6-8 U de concentrat de plachete sau 1U/10 kg masă corporală, se efectuează în situație de hemoragie, care prezintă pericol pentru viață sau trombocitopenie severă $<10,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ și pacientul urmează să suporte o intervenție chirurgicală.

Glucocorticoizi în doze mari administrați intravenos și Immunoglobulinum humanum normal IgG intravenoasă pot fi efectuate împreună pentru a crește numărul de trombocite și a opri hemoragia.

Supraviețuirea plachetară este sporită dacă trombocitele sunt supuse transfuziei imediat după infuzia Immunoglobulinum humanum normal IgG.

Acidum aminocaproicum (5 g și apoi 1g la 4 ore, administrat oral sau intravenos) s-a dovedit eficient în tratamentul sângerărilor acute, severe, după răspunsul insuficient la Prednisolonum oral și transfuzii de concentrat de plachete.

Plasmafereza curativă cu schimb de plasma (3 litri/zi, 3-5 zile) poate fi utilizată în cazuri speciale, deși este dificil de realizat tehnic la pacienții cu trombocitopenie severă.

Splenectomia de urgență este indicată după aplicarea măsurilor menționate mai sus și când numărul de trombocite nu crește până la un nivel sigur, adică peste $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Dacă se suspectează o sângerare în sistemul nervos central trebuie efectuată o tomografie computerizată pentru a preciza localizarea sângerării. O sângerare în compartimentul posterior indică splenectomie de urgență urmată de craniotomie. Intervenția chirurgicală se practică după administrarea de Immunoglobulinum humanum normal IgG intravenoasă și concentrat de plachete timp de cel puțin 7 zile pentru a obține o creștere a numărului de trombocite peste $100,0 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Dacă sângerarea este localizată în regiunea emisferelor cerebrale, intervenția chirurgicală va depinde de starea neurologică și răspunsul la tratament.

Tratamentul de termen lung. Obiectivul tratamentului este obținerea unei remisii complete neîntreținute. La pacienții cu TAP refractară, terapia trebuie să mențină numărul de trombocite la un nivel de siguranță pentru hemostază ($>30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$) cu efecte secundare minime.

Pacienții cu numărul trombocitelor peste $30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ nu necesită tratament. Tratamentul se efectuează atunci când pacientul este simptomatic sau are numărul de trombocite sub $30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$, cu excepția cazului când acesta este supus procedurilor chirurgicale.

Pragurile „sigure” ale nivelului trombocitelor pentru aplicarea procedurilor

Numărul de trombocite considerat „sigur” la adulții care fac următoarele proceduri:

Stomatologie $>10,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Extractii $>30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Bloc regional dental $>30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Operație minoră $>50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Operație majoră $>80,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Managementul stratificat al pacienților cu TAP:

- 1. Conduita standard (aplicabilă curent în toate nivelurile relevante)**
 - terapie cu glucocorticoizi (Prednisolonum, Dexamethasonum)
 - monitorizare clinică și paraclinică
 - criterii de referire și supraveghere
- 2. Intervenții specifice centrelor specializate / staționarului hematologic**
 - administrare IVIG
 - Rituximabum
 - splenectomie
 - managementul urgențelor hemoragice
- 3. Opțiuni alternative / pentru cazuri refractare**
 - terapii imunosupresoare suplimentare
 - tratamente neînregistrate sau cu disponibilitate limitată în țară

Tratamentul de linia I

Prednisolonum în doza de 1-2 mg/kg/zi. Dacă sindromul hemoragic se menține ori se intensifică, doza corticosteroizilor poate fi majorată de 2-3 ori și după micșorarea sindromului hemoragic se revină la doza inițială. Tratamentul decurge 4-5 săptămâni, când la majoritatea pacienților se normalizează numărul de trombocite după ce doza de Prednisolonum se micșorează treptat până la suspendare. „Lipsa de răspuns la „Prednisolonum” este etichetată dacă în 3 săptămâni de la începerea tratamentului, trombocite rămân sub $30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ sau dacă în 6 săptămâni nu se obține nici un răspuns. Tratamentul descris asigură eficacitatea clinico-hematologică în circa 90% din cazuri, însă remisiunea completă se induce numai la 10% din pacienți. În celelalte cazuri se dezvoltă recidive. Dexamethasonum – 40 mg administrate în perfuzie intravenoasă timp de 4 zile, cu posibilitatea repetării curei la 2 săptămâni (max 4 cicluri).

Terapia cu glucocorticoizi se administrează sub monitorizare strictă a glicemiei, tensiunii arteriale, statutului psihic, DMO (densitatea minerala osoasa).

Immunoglobulinum humanum normal IgG administrată intravenos este eficientă în creșterea numărului de trombocite la 75% din pacienți, 50% din care vor atinge nivelul normal de trombocite.

Cu toate acestea răspunsul este temporar, între 3 și 4 săptămâni. Combinația Immunoglobulinum humanum normal IgG intravenos/Prednisolonum prin calea orală este mai eficientă decât

Methylprednisolonum intravenos/Prednisolonum prin calea orală la adulții cu TAP severă. Nu există nici o diferență între a administra Immunoglobulinum humanum normal IgG intravenos 0,4 g/kg/zi timp de 5 zile și 1g/kg/zi pentru două zile. Immunoglobulinum humanum normal IgG administrată intravenos are de obicei efecte adverse, însă acestea apar în general în formă ușoară: febră, răceală, frisoane, migrenă, lumbago.

Totodată, Immunoglobulinum humanum normal IgG intravenos este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală acută sau severă, se administrează cu precauție la pacienții cu risc de tromboză, necesită ajustarea perfuziei la pacienții vârstnici sau cu insuficiență cardiacă.

Methylprednisolonum administrat intravenos (30 mg/kg masă corporală/zi cu doza maximă zilnică totală de 1g la 3 zile) este o alternativă pentru Prednisolonum intern, care necesită un răspuns mai rapid.

Immunoglobulinum humanum normal IgG administrată intravenos (1g/kg masă corporală pentru 2 zile sau 0,4 g/kg/zi pentru 5 zile) este utilă pentru TAP severă care necesită creșterea rapidă a numărului de trombocite.

Tratamentul de linia II

Rituximabum 375 mg/m² / săptămână, 4 săptămâni. Totodată, luând în considerație risc de reactivare a HBV, este necesar screening obligatoriu la HBsAg, anti-HBc, HBV-DNA.

În cazurile în care nu se obține o remisiune completă se indică splenectomia. Intervenția chirurgicală induce o remisiune completă în 71-96% din cazuri. La ceilalți pacienți numărul de trombocite va înregistra o creștere mai redusă sau se va normaliza doar temporar. Majoritatea recidivelor survin în primele 6 luni postsplenectomie; totuși un număr redus de pacienți prezintă recidive și după această perioadă.

Criteriile pentru un prognostic favorabil după splenectomie sunt: 1) vârsta pacientului sub 60 de ani; 2) răspunsul bun la glucocorticoizi; 3) numărul maxim de trombocite în ziua a 7-a și a 10-a postoperator peste 500,0 x 10³/μL.

Rata mortalității după operații este sub 2%.

Totodată Ghidurile contemporane ASH recomandă amânarea splenectomiei pe o perioadă de ≥ 12 luni deoarece:

1/3 dintre pacienți intră în remisiune spontană;

splenectomia este asociată cu riscul unor septicemii bacteriene severe. Toți pacienții trebuie imunizați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de operație cu Vaccin polivalent pneumococic și Vaccin Hemophilus influenzae tip b (Hib)*. Vaccinul pneumococic se va administra repetat fiecare 5 ani. Infecțiile bacteriene în special cu pneumococi necesită terapie rapid instituită cu

Benzylpenicillinum* în doze terapeutice maxime (6-12 g zilnic), în perfuzii intravenoase.

Pentru pacienții în vârstă, cu risc operator crescut pot fi utilizate iradierea splinei pe o perioadă scurtă (1-6 săptămâni) cu doza totală până la 17 Gy, care duce la creșterea numărului de trombocite.

Eltrombopagum 50 mg/zi (la pacienții cu patologia ficatului 25 mg/zi) cu administrarea orală fiecare 2 săptămâni până la creșterea numărului de trombocite 250x10⁹/l.

Azathioprinum Aproximativ 20% din pacienți pot avea o sensibilitate completă susținută la acest agent, în timp ce 30-40% pot prezenta o sensibilitate parțială. Doza recomandată pentru TAP este de 2mg/kg/zi, de obicei până la maxim de 150 mg/zi. Tratamentul trebuie continuat încă 4-6 luni până ce pacientul va fi considerat fără sensibilitate în acest sens. Azathioprinum este asociată cu câteva efecte adverse, chiar și la utilizarea prelungită: o leucopenie reversibilă și transaminaze crescute. S-au înregistrat tumori maligne secundare și sindromul mielodisplastic.

Immunoglobulinum humanum anti-D este eficientă doar pentru pacienții cu Rh(D) pozitiv fără splenectomie, cu rata de sensibilitate de 75-90% din adulții cu TAP. Efectul durează mai mult de 3 săptămâni la 50% din respondenți. Doza obișnuită este de 12-25 mg/kg/zi, două zile consecutiv. Temporar scade ușor hemoglobina (< 2 g/dL), crește bilirubina și testul antiglobulinic (Coombs) direct devine pozitiv. Perfuzia cu ser anti-Rh(D) este recomandată ca o alternativă pentru IgG intravenoasă.

Opțiuni de tratament TAP refractară

TAP refractară este definită prin lipsa unui răspuns la tratamentul de linia unu sau doi. În acest grup se încadrează 5,6% din toți pacienții cu TAP. Managementul TAP refractare presupune creșterea

numărului de trombocite la un nivel normal de peste $30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$, ținând seama de factorii de risc coexistenți de apariție a hemoragiei, nivelul până la care pacientul poate accepta schimbarea stilului său de viață, toleranța sau lipsa de toleranță la tratament și posibil efecte toxice ale fiecărei intervenții. La pacienții cu numărul de trombocite între $10,0-30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ care nu prezintă alți factori de risc de hemoragie, tratamentul nu este indicat cu excepția cazului când este planificată o intervenție chirurgicală.

Modalitățile de tratament includ înlăturarea infecției *Helicobacter pylori*, Immunoglobulinum humanum normal IgG administrată intravenos, Methylprednisolonum în doză mare, Cyclosporinum, Mycophenolatum mofetilum, Rituximabum și chimioterapia combinată.

După înlăturarea infecției cu *Helicobacter pylori* s-a înregistrat regresia TAP.

La pacienții cu trombocitopenie severă cu sângerări se reia tratamentul cu corticosteroizi cu o doză minimă de Prednisolonum (10 mg/zi), care poate fi menținută pe termen lung fără efecte secundare notabile.

Eltrombopagum 50 mg/zi (la pacienții cu patologia ficatului 25 mg/zi) cu administrarea orală fiecare 2 săptămâni până la creșterea numărului de trombocite $250 \times 10^9/\mu\text{L}$.

Immunoglobulinum humanum normal IgG administrată intravenos. Administrarea repetată a Immunoglobulinum humanum normal IgG intravenos este rezervată pentru intervenție în timpul hemoragiei masive și pentru a spori numărul de trombocite înainte de operație. Administrarea repetată a IgG constă în introducerea inițială intravenos de 400 mg /kg/zi în perfuzie lentă (6-8 ore), 5 zile consecutiv urmată de un tratament de întreținere cu aceeași doză, săptămânal (1-4 săptămâni) și ulterior lunar. Reprezintă adesea un colac de salvare, însă nu exclude dezvoltarea caracterului refractar. La pacienții în vârstă au fost comunicate accidente trombocite fatale (infarct miocardic, ictus cerebral) survenite în perioada de creștere rapidă a trombocitelor.

În general răspunsul la alcaloizii Vinca se înregistrează la 50% din pacienții splenectomizați. Ei pot cauza sporirea temporară a numărului de trombocite la două treimi din pacienții tratați (între 1 și 3 săptămâni). Doza de trombostinum este de 1 mg (uneori de 2 mg administrată în perfuzie) sau Vinblastinum* de $5-10 \text{ mg}$ pe săptămână timp de 4-6 săptămâni.

Administrarea unei doze mari de Methylprednisolonum este eficientă pentru tratamentul pacienților cu TAP refractară.

Cyclophosphamidum, cel mai imunosupresiv din agenții alkilanți a indus remisiune completă la 23-25% din pacienții cu TAP refractară. Răspunsurile cele mai bune au apărut după splenectomie.

Cyclophosphamidum se administrează pe calea orală (doza zilnică de $2-4 \text{ mg/kg}$) sau intravenos ($300-600 \text{ mg/m}^2$) la 3 săptămâni interval (6-8 g la o cură). Răspunsul apare după 2-12 săptămâni și tratamentul trebuie continuat 6 săptămâni după obținerea răspunsului maxim.

Cyclosporinum poate fi utilizată ca monoterapie sau în combinație cu glucocorticoizi. În general răspunsul la Cyclosporinum se înregistrează la 50-80% din pacienți. Doza de Cyclosporinum variază între $2,5-5 \text{ mg/kg}$ pe zi administrându-se separat. Pacientul trebuie să urmeze tratamentul cel puțin 4 săptămâni înainte de apariția semnelor de răspuns. Efectele adverse pot limita utilizarea practică răspândită.

Mycophenolatum mofetilum s-a dovedit a fi eficient la unii pacienți cu citopenii autoimune, inclusiv TAP refractară cu răspunsul general de 62%. Doza este de $1,5-2,0 \text{ g/zi}$. Efectele adverse secundare pot fi tolerate, fiind mai des senzații ușoare de vomă și diaree.

Rata generală a răspunsului raportat la anticorpii monoclonali anti-CD 20 (Rituximabum) variază între 40-50%. Din ei 28% vor prezenta răspuns susținut cu o durată de peste 6 luni. Doza recomandată este 375 mg/m^2 de Rituximabum în fiecare săptămână cu durata de 4 săptămâni.

Chimioterapia combinată care include Cyclophosphamidum, Vincristinum, Etoposidum, Procarbazine* și Prednisolonum a prezentat un răspuns de 80% cu efectul susținut prelungit.

Efectele secundare include mielosupresia și riscul evoluțiilor maligne secundare ale bolii, astfel că se va utiliza cu atenție.

Alte modalități de tratament includ Doxorubicinum liposomale, Anticorpi anti-CD 52 și imunoabsorbția proteinei A. Transplantul măduvei osoase trebuie analizat doar în context experimental până la realizarea unei analize clinice de dimensiuni mai mari care să dovedească eficiența acestei proceduri.

Modalități de tratament al TAP la gravide

Sarcina nu este interzisă pacienților cu TAP preexistentă. Totodată pot apărea complicații maternale și fetale. De aceea, pentru a asigura o naștere reușită este necesară colaborarea strânsă între medicul hematolog, obstetrician, neonatolog și anesteziolog.

Numărul de trombocite la femeile cu TAP poate scădea pe măsura evoluției sarcinii, deci va trebui monitorizat după cum urmează:

de la trimestrul 1 la 2 – lunar;

trimestrul 3 – de 2 ori pe săptămână;

după nașterea copilului la termen – săptămânal.

Tratamentul este, de regulă, conservator. În primele luni de sarcină se recomandă glucocorticoizi în cazurile simptomatice cu trombocitopenie severă ($< 30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$). Se administrează dozele mici care pot menține numărul de trombocite la niveluri de siguranță pentru hemostază. Glucocorticoizii cresc incidența hipertensiunii arteriale, a eclampsiei și psihozei la gravidă și produc supresia suprarenalelor la făt.

În caz de trombocitopenie severă cu sângerări mucoase și lipsa de răspuns la glucocorticoizi se pot administra periodic Immunoglobulinum humanum normal IgG, intravenos ($0,4\text{-}1 \text{ g/kg/zi}$) în plus.

Recomandări:

evitarea de Methylprednisolonum în ultimul trimestru (risc de afectare fetală),

evitarea de Immunoglobulinum humanum normal IgG intravenos din cauza riscului crescut de tromboze la gravide;

medicația imunosupresivă (Cyclophosphamidum, Mycophenolatum mofetilum, Rituximabum) este contraindicată datorită efectului teratogen-este în protocol această propoziție

Splenectomia trebuie să se practice numai în situații extreme, când viața mamei este în pericol.

Momentul optim pentru splenectomie este la începutul celui de-al doilea trimestru, înainte ca creșterea în dimensiuni a uterului să devină o problemă tehnică. Intervenția chirurgicală se însoțește frecvent de moartea fătului în uter sau de travaliu precoce.

Medicația imunosupresivă este contraindicată datorită efectului teratogen.

Tratamentul gravidei înainte de naștere: în ultimele 3-4 săptămâni de sarcină, indiferent de numărul de trombocite, se administrează doze mici de glucocorticoizi (Prednisolonum $20\text{-}30 \text{ mg/zi}$). La gravidele la care numărul de trombocite $< 50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ se introduc IgG intravenos cu 24-48 de ore înainte de data planificată pentru naștere.

Tipul de naștere la femeile cu TAP se va alege în funcție de indicațiile medicului obstetrician.

Nașterea se va face prin cezariană doar la indicația medicului obstetrician. În acest caz pacienta va avea nevoie de:

Glucocorticoizii administrați intravenos dacă numărul de trombocite este între $30,0$ și $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Immunoglobulinum humanum normal IgG și glucocorticoizi administrați intravenos dacă numărul de trombocite este $< 30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Immunoglobulinum humanum normal IgG și glucocorticoizi administrați intravenos, plus transfuzie parchetară dacă numărul de trombocite este $< 10,0 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Numărul de trombocite peste $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ permite naștere sigură prin cezariană cu anestezie generală, însă nu anestezie epidurală. Anestezia epidurală se va evita pe cât de mult posibil din cauza existenței riscului de hematom epidural și compresiune a măduvei spinării. Totuși, pacientele care

preferă analgezia epidurală trebuie internate în spital mai devreme pentru a face perfuzia cu Immunoglobulinum humanum normal IgG intravenos în vederea sporirii numărului de trombocite până la un nivel de siguranță de $>80,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. Dacă numărul de trombocite este sub $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ și pacienta necesită nașterea imediată prin cezariană, se administrează Immunoglobulinum humanum normal IgG și Methylprednisolonum, transfuzia concentrat de plachete chiar înainte de operație. În lipsa unei numărători de trombocite fetale, operația cezariană se recomandă în următoarele situații: a) dacă gravida a născut anterior un copil cu trombocitopenie severă; b) la pacientele cu TAP severă, refractară la tratament; c) la pacientele cu TAP splenectomizate, indiferent de numărul de trombocite.

Pacientele cu TAP în remisiune după splenectomie pot naște copii cu trombocitopenie neonatală. Mama splenectomizată prezintă o stare de trombocitopenie compensată în care producția de trombocite depășește distrucția. Anticorpii materni trec transplacentar și produc trombocitopenie la făt care are splină (teritoriu de macrofage).

Pragurile „sigure” ale nivelului plachetar pentru naștere

Naștere naturală $>30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Operația cezariană $>50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Anestezie epidurală $>80,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Tratamentul hemostatic la pacienții cu TAP:

Preparate angioprotectoare (până la suprimarea sindromului hemoragic): Etamsylatum 0,25 – câte 2 comprimate de 3 ori/zi; sol. Etamsylatum 12,5% - 2-4 ml de 2-3 ori/zi, în fiecare 8-12 ore; sol.

Acidum ascorbicum 10% - 5-10 ml, i.v., în fiecare 12 ore.

Preparate antifibrinolitice: sol. Acidum aminocaproicum 5% - 100 ml, peroral sau i.v.; sol. Acidum tranexamicum 1 g (un flacon a 100 ml sau 2 flacoane a 50 ml), administrat prin perfuzare intravenoasă lentă (= 10 ml/minut), la fiecare 6 până la 8 ore, echivalent cu 15 mg/kg masă corporală (MC).

Tratamentul local – aplicații locale (epistaxis, gingivoragii) utilizând sol. Trombinum 125-250 UI + sol. Acidum aminocaproicum 5% 100 ml + sol. Epinephrinum 0,1% - 1ml sau administrarea perorală (hemoragii gastrointestinale) de Trombinum 125-250 UI + sol. Acidum aminocaproicum 5% 100 ml + sol. Epinephrinum 0,1% - 1ml.

Notă: * În prezent nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor și pot fi utilizate în calitate de tratament de alternativă în formele recidivante și/sau refractare ale maladiei.

C.2.5.7. Evoluția și prognosticul

Evoluția TAP poate fi acută și cronică.

Prognosticul TAP primare este rezervat (după tratamentul cu corticosteroizi se vindecă 10% pacienți, după splenectomie 71-96%).

C.2.5.8. Supravegherea pacienților

Caseta 16. Supravegherea pacienților cu TAP

Pacienții cu TAP necesită o supraveghere a medicului hematolog din centrele consultativ-diagnostice, precum și a medicului de familie.

Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite, la pacienții cu remisiuni complete, se va efectua în primii 2-3 ani peste fiecare 3 luni, ulterior o dată la 6 luni.

Profilaxia antivirală la pacienții anti-HBc pozitivi.

C.2.6. Stările de urgență

Caseta 17. Stările de urgență în TAP

- Sindromul hemoragic pronunțat cu hemoragii gastrointestinale, genitouretrale, intracerebrale, nazale, gingivale, pe piele în regiunea feței și hemoragii în sclere, hemoptizie.

C.2.7. Complicațiile

Caseta 18. Complicațiile

- Hemoragia intracerebrală
- Hemoragiile gastrointestinale
- Hemoragiile genitouretrale
- Hemoptizie

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicală de familie • medic în laborator și/sau laborant cu studii medii
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • laborator clinic standard pentru efectuarea analizei generale a sângelui cu trombocite și reticulocite (centrele medicilor de familie în cadrul asociațiilor medicale teritoriale) • laborator biochimic pentru determinarea bilirubinei totale și fracțiilor ei, ALT, AST, fosfatazei alcaline (centrele medicilor de familie în cadrul asociațiilor medicale teritoriale)
	<p>Medicamente pentru prescriere (centrele medicilor de familie în cadrul asociațiilor medicale teritoriale):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoizi: Prednisolonum • Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> - Etamsylatum - Acidum ascorbicum + Rutosidum
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medic internist • medic în laborator clinic și biochimic • medic imagist • medic ginecolog • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • cabinet radiologic • laborator clinic standard pentru realizare de: analiză generală a sângelui cu trombocite și reticulocite • laborator biochimic pentru determinare de bilirubină totală și fracțiile ei, ALT, AST, fosfatază alcalină, glucoza, uree, creatinină.
	<p>Medicamente pentru prescriere:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoizi: Prednisolonum • Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> - Etamsylatum - Acidum ascorbicum + Rutosidum • Preparate antifibrinolitice: <ul style="list-style-type: none"> - Acidum aminocaproicum

<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale, regionale</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic internist • medici în laborator clinic și biochimic • medici imagist • medic ginecolog • asistente medicale • laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic <p>Aparate, utilaj (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • cabinet radiologic • laborator clinic standard pentru realizare de: analiză generală a sângelui cu trombocite și reticulocite • laborator biochimic pentru determinarea indicilor biochimici <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoizi: Prednisolonum • Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> - Etamsylatum - Acidum ascorbicum + Rutosidum • Preparate antifibrinolitice: <ul style="list-style-type: none"> - Acidum aminocaproicum - Acidum tranexamicum
<p>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată</p>	<p>Personal:</p> <p>medici hematologi medici în laborator specialiști în hematologie medici în laborator specialiști în biochimie medici imagiști medic ginecologi asistente medicale laborant cu studii medii în laboratorul hematologic laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic medici specialiști în diagnostic funcțional chirurghi-gastrologi</p> <p>Aparate, utilaj (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ac pentru puncție sternală • ac pentru trepanobiopsie • tonometru • fonendoscop • ultrasonograf • cabinet radiologic • cabinet endoscopic • laborator hematologic <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glucocorticoizi:

	<p>Prednisolonum, Methylprednisolonum, Dexamethasonum</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunoglobulinum humanum normal IgG - Anticorpi monoclonali anti-CD20, anti-CD 52: Rituximabum - Eltrombopagum - Vaccin pneumococic - Vaccin Hemophilus influenzae tip b (Hib)* - Preparate imunosupresoare Azathioprinum, Cyclosporinum, Mycophenolatum mofetilum - Immunoglobulinum humanum anti-D - Preparate imunosupresoare citostatice: Cyclophosphamidum, Vincristinum*, Etoposidum, Procarbazine*, Doxorubicinum liposomale, - Trombinum - Preparate angioprotectoare: Etamsylatum, Acidum ascorbicum + Rutosidum - Preparate antifibrinolitice: Acidum aminocaproicum, Acidum tranexamicum - Epinephrinum - Componente sangvinice: Plasma proaspăt congelată, Concentrat de plachete

Notă: * În prezent nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor și pot fi utilizate în calitate de tratament de alternativă în formele recidivante și/sau refractare ale maladei

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Indicatorul atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A facilita diagnosticarea pacienților cu TAP	Proporția pacienților suspecți la TAP, la care diagnosticul a fost confirmat, pe parcursul unui an	1.1. Numărul pacienților cu TAP confirmată pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți suspecți la TAP care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu TAP	Proporția pacienților cu TAP la care s-a efectuat tratamentul conform recomandărilor din protocolul clinic național „Trombocitopenia autoimună primară”, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu TAP cărora li s-a efectuat un tratament conform recomandărilor din protocolul clinic național „Trombocitopenia autoimună primară”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu TAP care se află la evidența medicului specialist și medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A reduce rata de complicații ale TAP	3.1. Proporția pacienților cu TAP la care s-au dezvoltat complicații pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu TAP la care s-au dezvoltat complicații pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu TAP care se află la evidența medicului specialist și a medicului de familie pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Ghidul pacientului cu trombocitopenie autoimună primară

Introducere

Acest ghid include informații despre asistența medicală și tratamentul persoanelor cu trombocitopenie autoimună primară în cadrul Serviciului de Sănătate din Republica Moldova și este destinat persoanelor cu trombocitopenie autoimună primară, dar poate fi util și pentru familiile acestora, și pentru cei care doresc să afle mai multe informații despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de conduită și de tratament, disponibile în Serviciul de Sănătate.

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

- modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană are trombocitopenie autoimună primară;
- opțiunile curative în tratamentul trombocitopeniei autoimune primare;
- modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu trombocitopenie autoimună primară;

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să fie în deplin volum. Aveți dreptul să fiți informat pe deplin și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop cadrele medicale trebuie să vă ofere informații accesibile și relevante, pentru starea dvs. Toate cadrele medicale trebuie să se trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice pe înțeles ce este trombocitopenia autoimună primară și care este tratamentul care vi se recomandă.

Trombocitopenia autoimună primară

Trombocitopenia autoimună primară este o afecțiune care se caracterizează prin micșorarea numărului de trombocite ca rezultat al patologiei sistemului imun, care produc anticorpi împotriva antigenilor normali ale membranei celulelor hematopoietice. Trombocitopenia autoimună primară ocupă primul loc după frecvență în grupul diatezelor hemoragice. Se dezvoltă în toate grupurile de vârstă, preponderent afectează sexul feminin.

Cauzele trombocitopeniei autoimune primare nu sunt cunoscute.

Manifestările clinice ale trombocitopeniei autoimune primare

Trombocitopenia autoimună primară se manifestă prin hemoragii cutanate spontane de tip peteșial sau eschimotic. Ele pot fi localizate la nivelul zonelor de presiune și fricțiune sau generalizate. Pot fi observate la nivel cutanat și al mucoaselor. Se observă hemoragii nazale, gingivale. În formele severe pot avea loc hemoragiile meningeocerebrale, retiniene, digestive, renale în formă de hematurie.

Diagnosticul de trombocitopenie autoimună primară se stabilește în baza anamnezei, manifestărilor clinice și este confirmat prin examenul de laborator: analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite, punctatul medular. Este necesar de inclus în planul de investigare și cercetările pentru determinarea trombocitopeniei autoimune primare sau simptomatice.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate, medicul va discuta cu pacientul rezultatele și va prezenta opțiunile de tratament.

Tratamentul

Se indică tratamentul cu Prednisolonum 1-2 mg/kg/zi. În cazurile severe, doza de Prednisolonum se mărește până la 80-150 mg/zi și după micșorarea sindromului hemoragic se revine la doza inițială. Tratamentul cu corticosteroizi de obicei decurge 4-5 săptămâni, când la majoritatea pacienților se normalizează numărul de trombocite, după ce doza de Prednisolonum se micșorează treptat până la suspendare.

Dexamethasonum – 40 mg administrate în perfuzie intravenoasă timp de 4 zile, cu posibilitatea repetării curei la 2 săptămâni (max 4 cicluri).

Apariția primei recidive este considerată ca indicație pentru medicație cu anticorpi monoclonali sau splenectomie. În cazurile de lipsă a eficacității după splenectomie se administrează Eltrombopagum, terapia imunosupresivă (Vincristinum, Vinblastinum*, Azathioprinum, Cyclophosphamidum, Cyclosporinum).

Tratamentul de urgență include transfuziile de concentrat de plachete, dozele mari de glucocorticoizi administrați parenteral și imunoglobulinele.

Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu trombocitopenie autoimună primară

1. Considerăm necesară implementarea obligatorie la nivelul medicului de familie și medicilor interniști a screeningului cu analiza generală desfășurată a sângelui cu trombocite și reticulocite pentru depistarea precoce a TAP.
2. Considerăm necesară aprovizionarea pacienților cu TAP cu medicația imunosupresivă convențională (Prednisolonum, Methylprednisolonum), Eltrombopagum, componenții sangvini (concentrat eritrocitar, concentrat de plachete, plasma proaspăt congelată).
3. Considerăm necesară asigurarea bolnavilor de TAP recidivantă sau refractară cu medicația imunosupresivă (Immunoglobulinum humanum normal IgG intravenos, Immunoglobulinum humanum anti-D, Rituximabum, Cyclosporinum), fiind metoda curativă de elecție în cazurile de recidivă sau lipsa răspunsului la tratamentul imunosupresiv convențional (cu sau fără splenectomie) și în absența contraindicațiilor.
4. Recomandăm efectuarea splenectomiei la pacienții cu TAP în cazurile cu recidiva sau lipsa răspunsului la tratamentul imunosupresiv convențional și anticorpi monoclonali.

Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical bazată pe criterii

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN TROMBOCITOPENIA AUTOIMUNĂ PRIMARĂ LA ADULT		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
4	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
5	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2
6	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
INTERNAREA		
7	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; instituție medicală privată = 4; staționar = 5; adresare directă = 6; alte instituții = 7; necunoscut = 9
8	Numărul internărilor	primară = 1; secundară = 2; mai mult de două ori = 3;
9	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA:); ora (00:00); necunoscut = 9
10	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9
11	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; terapie intensivă = 2; alte secții = 3; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
12	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
DIAGNOSTICUL		
13	Forma TAP la pacient/a la internare	acută = 1; cronică = 2; recidivă = 3; necunoscut = 9
14	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului în SP și MO	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
15	Efectuarea metodelor pentru determinarea cauzei TAP	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
16	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
17	Consultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
18	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR		
19	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă = 1; screening = 2; centrul consultativ = 3; spitalul raional = 4; hematologul municipal = 6; necunoscut = 9
20	Efectuarea profilaxiei secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9

21	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 1; tardivă = 2; necunoscut = 9
22	Managementul stărilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
23	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
	TRATAMENTUL	
24	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 1; secția consultativă = 2; staționar = 3; instituție medicală privată = 4; alte instituții = 5; la domiciliu = 6; necunoscut = 9
25	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; corticosteroidoterapie = 2; splenectomie = 3; terapie imunosupresivă = 4; necunoscut = 9
26	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
27	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
28	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
29	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
30	Rezultatele tratamentului	remisiune completă = 1; remisiune parțială = 2; ameliorare clinico-hematologică = 3; recidivă = 4; progresare = 5; complicații = 6; necunoscut = 9
31	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
32	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; recomandări = 2; consilierea pacientei/lui = 3; consilierea rudelor = 4; necunoscut = 9
33	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; hematologul municipal = 3; Institutul Oncologic = 4; centrele consultativ-diagnostice = 5; necunoscut = 9
34	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9

Anexa 4. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare

Grade de recomandare și nivele ale dovezilor pentru PCN Trombocitopenia autoimună primară la adult

Puterea aplicată	Cerințe
Standard (obligatoriu)	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare (recomandabil)	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune (opțional)	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul că sunt posibile mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Gradul	Cerințe	Corespundere
Grad A	În baza a cel puțin unui studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi I a sau I b
Grad B	În baza unor studii clinice bine controlate, dar non-randomizate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi II a, II b sau III
Grad C	În baza unor dovezi obținute din rapoarte sau din opinii ale unor comitete de experți, sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu, atunci când lipsesc studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.	Nivel de dovezi IV
Grad D	În baza unor recomandări bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid sau protocol.	Nivel de dovezi V

Nivele de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/ de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel I a	Dovezi obținute din meta-analiza unor revii sistematice, studii randomizate și controlate.
Nivel I b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II a	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute, cu metodologie riguroasă, studii comparative, de corelație și caz-control.

Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora

Nr. d/o	Denumire	Proprietăți
1. Componente sanguine eritrocitare		
<p>1.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, RhD, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea soluției de anticoagulant, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.</p>		
1.2 Proprietăți specifice:		
1.2.1	Concentrat eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrat eritrocitar cu soluție aditivă (CEAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 330±50 gr.
1.2.3	Concentrat eritrocitar deleucocitat (CEDL)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 sau 0,50-0,70, Hb un minim de 40g-43g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 ⁹ sau 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.4	Concentrat eritrocitar deleucocitat cu soluție aditivă (CEDLAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5-0,7 și Hb un minim de 43 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 ⁹ sau 1,0x10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat (CEA)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0x10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat cu soluție aditivă (CEAAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 40 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0x10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmalizat (CED)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține eritrocite din unitatea de sânge din care a fost produsă iar conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0x10 ⁶ celule/unitate. Greutate 200±50 gr.
2. Componente sanguine plachetare		
<p>2.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența</p>		

<p>grupului sanguin după sistemul ABO (RhD și Kell pentru CPL standard), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.</p>		
<p>2.2 Proprietăți specifice:</p>		
2.2.1	Concentrat de plachete doza standard (CPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite cuprins între $45 - 85 \times 10^9$, mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite este de până la $0,05 \times 10^9$ și de eritrocite de până la $0,2 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze este de 50 ± 5 gr. O doză terapeutică includ 6-8 doze standard.
2.2.2	Concentrat de plachete de afereză (CPLA)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^9 , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $0,3 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind soluția aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.4	Amestec de concentrat de plachete (ACPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
2.2.5	Amestec de concentrat de plachete deleucocitat (ACPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
<p>3. Componente sanguine plasmatic</p>		
<p>3.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea „validat”.</p>		
<p>3.2 Proprietăți specifice:</p>		
3.2.1	Plasmă proaspăt congelată (PPC)	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatic normale, factori stabili de coagulare, albumina și imunoglobuline, în mediu, nu mai puțin de 50g/l din concentrația totală de proteine. 100 gr de produs conține nu mai puțin de 70 UI de factor VIII și cantități cel puțin similare de alți factori de coagulare, precum și inhibitori naturali prezenți. Greutate 300 ± 50 gr.
3.2.2	Crioprecipitat (CPF8)	O unitate (doză) de produs conține cea mai mare parte din factorul VIII, factorul Willebrand, fibrinogen, factorul XIII și fibronectină, prezente în plasma proaspăt prelevată și/sau separată. Fiecare unitate conține factorul VIII nu mai puțin de 70 UI la unitate și fibrinogen nu mai puțin de 140 mg la unitate. Cantitatea unei doze este de $10-20 \pm 5$ gr.

Anexa 6. Alternative pentru transfuzia de componente sangvine

A) Componente eritrocitare

Informație despre pacient	Componente eritrocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă							
	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a	a 5-a	a 6-a	a 7-a	a 8-a
AB0/Rh/Kell pacient								
0 Rh pozitiv Kell negativ/positiv	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg						
0 Rh negativ Kell negativ/positiv	0 Rh neg Kell neg	0 Rhpoz*						
A Rh pozitiv Kell negativ/positiv	A Rh poz Kell neg	A Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
A Rh negativ Kell negativ/positiv	A Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	A Rhpoz*	0 Rhpoz*				
B Rh pozitiv Kell negativ/positiv	B Rh poz Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
B Rh negativ Kell negativ/positiv	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	B Rhpoz*	0 Rhpoz*				
AB Rh pozitiv Kell negativ/positiv	AB Rh poz Kell neg	A Rh poz Kell neg	B Rh poz Kell neg	AB Rh neg Kell neg	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg		
AB Rh negativ Kell negativ/positiv	AB Rh neg Kell neg	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	AB Rhpoz*	A Rhpoz*	B Rhpoz*	0 Rhpoz* Kell neg

Consultați directorul medical sau persoana autorizată în acest scop

* În situații care pun în pericol viața pacientului, la decizia medicul/clinician autorizat unitatea de component eritrocitar Rh pozitiv poate fi eliberat pacienților de Rh negativ.

* Rolul directorului medical este să se discute cu medicul/clinician autorizat pentru a determina dacă este nevoie să se administreze imunoglobulina umană anti Rhesus.

B) Componente plasmatică, inclusiv crioprecipitat

Informație despre pacient	Componente plasmatică și crioprecipitat și gradul de prioritate în aplicarea alternativă	
	1-a	a 2-a
AB0 pacient		

0	0	AB
A	A	AB
B	B	AB
AB	AB	

C) Componente plachetare

Informație despre pacient	Componente de plachete și gradul de prioritate în aplicarea alternativă			
<i>Concentrat de plachete doza standard</i>				
<i>ABO/Rh/Kell pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0 Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	0 Rh pozitiv Kell negativ	0 Rh negativ Kell negativ		
0 Rh negativ Kell pozitiv/negativ	0 Rh negativ Kell negativ			
A Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	A Rh pozitiv Kell negativ	A Rh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	A Rh negativ Kell negativ			
B Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	B Rh pozitiv Kell negativ	B Rh negativ Kell negativ		
B Rh negativ Kell pozitiv/negativ	B Rh negativ Kell negativ			
AB Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	AB Rh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell pozitiv/negativ	AB Rh negativ Kell negativ			
<i>Concentratul de plachete de afereză în plasmă sau amestecul de concentrat de plachete în plasma *</i>				
<i>ABO pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB		
A	A	AB		
B	B	AB		
AB	AB			
<i>Concentratul plachetar de afereză în soluție aditivă sau amestecul de concentrate de plachete în soluție de aditiv *</i>				
<i>ABO pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB	A	B
A	A	AB	B	0
B	B	AB	A	0
AB	AB	A	B	0

*Nu se va lua în considerație apartenența de grup sanguin după sistemul Rhesus și Kell.

BIBLIOGRAFIE

1. Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. International Consensus Report on the investigation and management of primary thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2), 168-186.
2. Neunert C., Lim W., Crowther M. et al. The American Society of Hematology 2011 evidence based practice guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16), 4190-4207.
3. Scully M., Cataland F., Coppo P. et al. Thrombocytopenia. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related microangiopathies. In Rodgers G.P., Joung N.S. *The Bethesda Hand book of Clinical Hematology* 4th ed. Cap. 19. Wolter Kluwers, 2019.
4. Ursuleac I. Trombocitopeniile imune și microangiopatiile trombotice. Sub cord. Coriu D. *Hematologie clinică în practica medicală*. EDITURA MEDICALĂ, București, 2021, 287 P.
5. Lambert M.P., Gernsheimer T.B. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017; 129(21): 2829-2835.
6. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H., et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy. *Oncol. Res. Treat.* 2018; 41(suppl 5): 1-30.
7. Swinkels A.M., Rijkers M., Voorberg J. et al. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front. Immunol.* 2018; 9 (880): 1-15.
8. Lakhwany S., Lopez-Las Heras A., Rodriguez-Garcia P. et al. Intramuscular Anti-D Treatment for immune Thrombocytopenia. A single centre experience. *Br. J. Haematol.* 2022; 145(2): 221-228.
9. Kim D.S. Recent advances in treatment of adult immune thrombocytopenia. *Blood Res.* 2022; 57(S1); 112-119.
10. Bussel J. B., Garcia C. A. Diagnosis of immune thrombocytopenia, including secondary, and selection of second-line treatment. *Haematologica.* 2022; 107(9): 2018-2036.
11. Zitek T., Weber L., Pinzon D., Warren N. Assessment and Management of Immune Thrombocytopenia in the Emergency Department: Current Perspectives. *Open Access Emerg. Med.* 2022; 14: 25-34.
12. Angel A., Justiz V., Gupta N. ITP – Immune Thrombocytopenic Purpura (Archived). 2024.
13. Podstawka J., Wall E., Bolster L. et al. Treatment patterns and outcomes of second – line Rituximabum and thrombopoietin receptor agonists in adult immune thrombocytopenia. A Canadian retrospective study. *Tromb. Res.* 2022; 220: 5-11.
14. Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera Á, Dasí MA, Sastre A, Berrueco R, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria: PTI-2018. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 91: 127.
15. Coriu D. *Hematologie clinică în practica medicală*. EDITURA MEDICALĂ, București, 2024. ISBN 978-973-39-0967-5
16. Centrul de Hematologie si Transplant Medular Institutul Clinic Fundeni. Protocol de diagnostic, tratament si monitorizare pentru purpura trombocitopenica imuna a adultului – P-HTM-09. https://app.srh.org.ro/fisiere_ghid/document_24.pdf
17. Neunert C.E., Arnold D.M., Grace R.F. et al. The 2022 review of the 2019 American Society of Hematology guidelines on immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2024; 8 (13): 3578-3582. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012541.