

---

# Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα

Ευστάθιος Παπαβασιλείου

## ***H. pylori* λοίμωξη και αυτοάνοσα νοσήματα**

Η φλεγμονώδης τοπική αντίδραση και η συστηματική ανοσολογική διέγερση του οργανισμού που προκαλεί η *H. pylori* λοίμωξη, σε συνδυασμό με τη χρονιότητα και την αυξημένη της συχνότητα έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον για την πιθανή σύνδεσή της με διάφορα εξωγαστρικά νοσήματα αγνώστου αιτιολογίας. Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται, χωρίς όμως τεκμηρίωση και με αμφιλεγόμενα ευρήματα, για την πρόκληση των εξωγαστρικών νοσημάτων διακρίνονται σε άμεσους και έμμεσους. Στους άμεσους συμπεριλαμβάνονται η επίδραση του λοιμώδους παράγοντα στα τοιχώματα των αγγείων (κάκωση ή δυσλειτουργία του ενδοθηλίου λόγω των κυκλοφορούντων ενδοτοξινών), η υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών και η τοπική φλεγμονή. Στους έμμεσους, που είναι και οι συχνότεροι, συμπεριλαμβάνονται η παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής (φλεγμονώδης, πηκτική και αθηρωματογόνος δράση), οι μεταβολές των παραγόντων κινδύνου (π.χ. για τη στεφανιαία νόσο των λιπιδίων του ορού, της πηκτικότητας, των οξειδωτικών μεταβολιτών, της ομοκυστεΐνης), τα διασταυρούμενα αντισώματα, η δυσσπορρόφηση διατροφικών παραγόντων και βιταμινών, καθώς και μεταβολικοί παράγοντες (υπερπαραγωγή αμμωνίας).<sup>1,2</sup> Ένα από τα εξωγαστρικά αυτά νοσήματα είναι και η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, όπου έχει διαπιστωθεί ότι ένα ποσοστό ασθενών που φθάνει το 60% με χρόνια ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, έχει *H. pylori* λοίμωξη.<sup>3</sup>

## Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα

Η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα ή αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα είναι μια επίκτητη διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων και αιμορραγικές εκδηλώσεις από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Οι υπόλοιπες κυτταρικές σειρές του περιφερικού αίματος και ο μυελός των οστών έχουν φυσιολογικά ευρήματα, ενώ δεν υπάρχουν άλλες καταστάσεις οι οποίες προκαλούν θρομβοπενία. Στην παθογένεσή της ενοχοποιείται καταστροφή των αιμοπεταλίων ή/και αναστολή της παραγωγής τους από τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών, από ειδικά αυτοαντισώματα. Τα αυτοαντισώματα αυτά δεν ανιχνεύονται σε όλους τους ασθενείς, ενώ η ανεύρεσή τους δεν έχει σημαντική κλινική εφαρμογή. Στις περιπτώσεις που δεν ανιχνεύονται αυτοαντισώματα ενοχοποιείται μηχανισμός κυτταροτοξικότητας μέσω των T-λεμφοκυττάρων.<sup>4</sup>

Η αιτιολογία της δεν είναι πλήρως γνωστή και φαίνεται ότι εμπλέκονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Σε μια μελέτη, όπου σαν όριο του αριθμού των αιμοπεταλίων ήταν τα 50000/μL, η συχνότητά της υπολογίσθηκε σε 32 ανά 1000000 πληθυσμού ανά έτος.<sup>5</sup> Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι υπολογισμοί αυτοί αφορούν σε συμπτωματικούς ασθενείς και ότι αιμορραγικές εκδηλώσεις αναμένονται σε αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο των 10000/μL. Η συχνότητά της γενικά εκτιμάται σε 100 περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμού ανά έτος με τις μισές από τις περιπτώσεις αυτές να αφορούν τα παιδιά, στα οποία η κλινική εμφάνιση και πορεία είναι διαφορετική από τους ενήλικες και συνήθως καλοήγησ. Στους ενήλικες αυξημένη συχνότητα υπάρχει στις γυναίκες τις μικρότερες των 40 ετών.<sup>3</sup> Η εμφάνισή της μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια και στη βαρύτητα των αιμορραγικών εκδηλώσεων, πλην του αριθμού των αιμοπεταλίων, εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες σημαντικότερος των οποίων είναι η ύπαρξη αυτοαντισώματος έναντι της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων (GP) IIb/IIIa, με αποτέλεσμα τη διαταραχή και της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Στη διαφορική διαγνωστική θα πρέπει να αποκλεισθούν οι καταστάσεις που προκαλούν δευτεροπαθή θρομβοπενική πορφύρα όπως η κύηση, τα φάρμακα (ηπαρίνη, κινιδίνη, κινίνη, σουλφοναμίδες, χρυσός), ο υπερσπληνισμός, οι λοιμώξεις (HIV, λοιμώδης μονοκυρήνωση, ηπατίτιδες, πιθανόν το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού), η μυελοδυσπλασία, η επίκτητη απλασία των μεγακαρυοκυττάρων, οι συγγενείς θρομβοπενίες, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα-ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο και η χρόνια διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη.

Πριν την έναρξη της διερεύνησης θα πρέπει να αποκλεισθεί η ύπαρξη ψευδούς θρομβοπενίας λόγω σχηματισμού σωρών αιμοπεταλίων (EDTA-depending agglutinins) ή μεγακαρυοκυττάρων. Θα πρέπει να τονισθεί επίσης η διαφορά μεταξύ των αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων και των IgG αντισωμάτων που ανιχνεύονται σε αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (platelet-associated IgG).<sup>6</sup> Θεωρείται πάντως σήμερα ότι η ανίχνευση αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων για τη διάκριση πρωτοπαθούς

(αυτοάνοσης) και δευτεροπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας δεν είναι αναγκαία, αφού με τις σημερινές δοκιμασίες τα αρνητικά ευρήματα δεν αποκλείουν τη διάγνωση της ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας.<sup>3</sup>

Κύριος στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση ικανού αριθμού αιμοπεταλίων ώστε να προλαμβάνονται αιμορραγικά επεισόδια παρά να αντιμετωπίζεται η υποκείμενη διαταραχή και έχει θέση όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων κυμαίνεται από 30000–50000/μL, αφού η αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία είναι αμφιλεγόμενη και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων στις περιπτώσεις αυτές προκαλούν περισσότερα προβλήματα παρά αυτή καθ' εαυτή η νόσος.<sup>4</sup> Η εξέλιξη της νόσου είναι διαφορετική στα παιδιά, όπου χωρίς ειδική θεραπεία στο 80-90% των περιπτώσεων υπάρχει πλήρης ύφεση σε 2-8 εβδομάδες. Δεν είναι βέβαια γνωστό εάν η πρώιμη χορήγηση ειδικής θεραπείας θα ελαττώσει τη βαρύτητα των αιμορραγικών επεισοδίων ή θα αυξήσει τη συχνότητα των υφέσεων.<sup>7</sup> Αντίθετα στους ενήλικες οι αυτόματες υφέσεις είναι ασυνήθεις και απαιτείται θεραπεία.

Η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει γλυκοκορτικοειδή, ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών (iv immune globulin, anti-D immune globulin) και σε περιπτώσεις αποτυχίας θέση έχει η σπληνεκτομή. Σε περιπτώσεις χρόνιας ανθεκτικής ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας (η νόσος επιμένει για περισσότερο από τρεις μήνες, έχει γίνει σπληνεκτομή και τα αιμοπετάλια είναι <50000 μL) χορηγούνται γλυκοκορτικοειδή, ανδρογόνα (danazol) και ανοσοκατασταλτικά (rituximab, cyclophosphamide, azathioprine, vincristine, vinblastine). Μεταξύ των άλλων θεραπειών που ευρίσκονται υπό διερεύνηση ξεχωρίζουν η αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και η θεραπεία εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.

## ***H. pylori* λοίμωξη και ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα**

Παρατηρήθηκε ότι μετά την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε μερικούς ασθενείς υπήρχε αύξηση των αιμοπεταλίων. Οι βραχυχρόνιες όμως αυτές ανταποκρίσεις στην αγωγή εκρίζωσης εμφανίζουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των διαφόρων σειρών από διαφορετικές χώρες, με τα καλύτερα αποτελέσματα να προέρχονται από ιαπωνικές και ιταλικές μελέτες.<sup>8-12</sup> Σε μια ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών,<sup>13</sup> στις οποίες έγινε αγωγή εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε 193 ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, η συνολική θετική απάντηση ήταν 52%. Παρόμοια αποτελέσματα δίνει και άλλη ανασκόπηση<sup>14</sup> σε 306 ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη από σύνολο 524 ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, όπου στις μισές περιπτώσεις υπήρξε αύξηση των αιμοπεταλίων μετά την αγωγή εκρίζωσης.

Δεν υπάρχει τεκμηριωμένη ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτών και έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες όπως η μοριακή μίμηση, η συσσώρευση αιμοπεταλίων και οι

ανοσορρυθμιστικές δράσεις των μακρολιδών. Ενδιαφέροντα πειραματικά δεδομένα αποτελούν εξ' άλλου η επαγωγή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από ορισμένα στελέχη του *H. pylori*<sup>15</sup> και η διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ της ανοσοσφαιρίνης IgG που συνδέεται με τα αιμοπετάλια και της κυτταροτοξίνης του *H. pylori* που συνδέεται με τη πρωτεΐνη το γονιδίου A (CagA).<sup>16</sup>

Σε μια ιαπωνική μελέτη,<sup>17</sup> που περιελάμβανε 36 ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, οι 25 (69,4%) είχαν *H. pylori* λοίμωξη και ταξινομήθηκαν σε αυτούς που θα λάβουν αγωγή εκρίζωσης (13 ασθενείς) και σε αυτούς που δεν θα λάβουν (12 ασθενείς). Η αγωγή εκρίζωσης ήταν επιτυχής στο 84,6%. Η αύξηση των αιμοπεταλίων ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ της ομάδας των ασθενών με επιτυχή αγωγή εκρίζωσης (42,6%) και της ομάδας των ασθενών που δεν έλαβαν αγωγή εκρίζωσης (0%). Οι τίτλοι των anti-CagA αντισωμάτων στην ομάδα των ασθενών με επιτυχή εκρίζωση ήταν σημαντικά υψηλότεροι από την ομάδα που δεν έλαβε εκρίζωση ( $p=0,04$ ).

Σε μια άλλη προοπτική μελέτη από τις ΗΠΑ<sup>10</sup> συμπεριλήφθηκαν 74 ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, με μέση ηλικία 41 ετών και αριθμό αιμοπεταλίων <60000  $\mu\text{L}$ . *H. pylori* λοίμωξη ανευρέθηκε στο 22%. Στους 15 από τους 16 ασθενείς χορηγήθηκε αγωγή εκρίζωσης η οποία ήταν επιτυχής στο 93%. Μετά από 3 μήνες μόνο σε έναν υπήρχε σημαντική αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων (>50000  $\mu\text{L}$  και διπλασιασμός του αρχικού αριθμού). Μετά από παρακολούθηση 11,5 μηνών κατά μέσο όρο, κανένας από τους 14 ασθενείς δεν έδωσε θετική απάντηση. Δέκα ασθενείς έλαβαν την ίδια αγωγή εκρίζωσης και δεν αύξησαν τον αριθμό των αιμοπεταλίων.

Ο πιθανός ρόλος των CagA-θετικών στελεχών στην αιτιοπαθογένεια της ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας υποστηρίζεται από δύο πρόσφατες μελέτες. Στη μία<sup>16</sup> που συμπεριλάμβανε 20 Ιάπωνες ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα ανευρέθηκε *H. pylori* λοίμωξη σε 15 (75%). Διαπιστώθηκε μείωση της ανοσοσφαιρίνης IgG, που συνδέεται με τα αιμοπετάλια σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα μετά την αγωγή εκρίζωσης, καθώς και ύπαρξη μοριακού μιμητισμού (διασταυρούμενη αντίδραση) μεταξύ της ανοσοσφαιρίνης IgG και της πρωτεΐνης CagA. Στην άλλη<sup>18</sup> μελέτη διαπιστώθηκε ότι υπάρχει μια χρονική ταύτιση μεταξύ της εξαφάνισης των CagA αντισωμάτων του ορού και της ύφεσης της ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας. Επιπλέον, τα anti-CagA αντισώματα αναγνωρίζουν δύο αντιγόνα στα αιμοπετάλια ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα αλλά μόνο ένα σε φυσιολογικούς μάρτυρες. Υποστηρίζεται δε ότι τα anti-CagA αντισώματα θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ελαττωμένη επιβίωση των αιμοπεταλίων μόνο σε ασθενείς που εκφράζουν το αντιγόνο 55-kDa στα αιμοπετάλιά τους. Η μοριακή μίμηση φαίνεται ότι είναι πολύ συνηθισμένος τρόπος με τον οποίο το *H. pylori* ασκεί την παθογόνο δράση.<sup>19</sup> Μια τέτοια αυτοάνοσης αιτιολογίας βλάβη είναι η τοπική βλεννογονική ανοσολογική απάντηση στο *H. pylori* καθώς και τα αντισώματα εναντίον της γαστρικής H+-K+-

ATPase τα οποία παράγονται με μηχανισμούς μοριακής μίμησης που προκαλούνται από το Ελικοβακτηρίδιο.<sup>20</sup> Επιπλέον η αυτοάνοση δραστηριότητα του Ελικοβακτηριδίου ενισχύεται με την ανεύρεση σε υψηλότερα ποσοστά αντισωμάτων έναντι των τοιχωματικών κυττάρων, έναντι του ενδογενούς παράγοντα του στομάχου, καθώς και αντιμικροσωμιακών και αντινησιδιακών αντισωμάτων.<sup>21</sup>

Συμπερασματικά, η συνολική εμπειρία είναι ότι, ενώ η εκρίζωση του *Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού* είναι μια άποψη που πρέπει να διερευνηθεί, τα αποτελέσματα είναι μη συμβατά και με οριακό όφελος. Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση δεν μπορεί να συσταθεί για ασθενείς με ασταθή νόσο ή σοβαρή θρομβοπενία (π.χ. αιμοπετάλια <10000/μL).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Realdi G, Dore MP, Fastame L. Extradigestive manifestations of *H. pylori* infection. Fact and fiction. *Dig Dis Sci* 1999;44:229-236.
2. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Non gastrointestinal tract associations of *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 1999;159:925-940.
3. Cines DB,Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 2002;346:995-1008.
4. George JN, Woolf SH, Rascob GE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
5. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-913.
6. George JN. Platelet immunoglobulin G: its significance for the evaluation of thrombocytopenia and for understanding the origin of alpha-granule proteins. *Blood* 1990;76:859-870.
7. Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999;105:871-875.
8. Jarque I, Andreu R, Llopis I, et al. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;115:1002-1003.
9. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* 2005;81:162-168.
10. Michel M, Cooper N, Jean C, et al. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura?. *Blood* 2004;103:890-896.
11. Sato R, Murakami K, Watanabe K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 2004;164:1904-1907.

12. Stasi R, Rossi Z, Stipa E, et al. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2005;118:414-419.
13. Jackson S, Beck PL, Pineo GF, Poon, MC. *Helicobacter pylori* eradication: Novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am J Hematol* 2005;78:142-150.
14. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Recenti Prog Med* 2005;96:151-154.
15. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, et al. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003;124:1846-1854.
16. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;124:91-96.
17. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura-A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1265-1270.
18. Franceschi F, Christodoulides N, Kroll MH, et al. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2004;140:766-767.
19. Gasbarrini A, Franceschi F. Does *H. pylori* infection play a role in idiopathic thrombocytopenic purpura and in other autoimmune diseases ? *Am J Gastroenterol* 2005;100:1271-1273.
20. Negrini R, Savio A, Poiesi C, et al. Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1996;111:655-665.
21. Guariso G, Brotto F, Basso D, et al. Organ-specific autoantibodies in children with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004;9:622-628.