

## Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας

Βασίλης Περιφάνης, Βασιλεία Γαρυπίδου

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με την ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα (ΙΘΠ), ή ιδιοπαθή αυτοάνοση θρομβοπενία, είναι σημαντικά για την κατανόηση της συχνότητας και των επιπλοκών αυτής της διαταραχής η οποία είναι σπάνια και εντάσσεται στα ορφανά νοσήματα. Αν και η έλλειψη σαφούς κλινικής ορολογίας και χρήσης κοινών κριτηρίων διάγνωσης στις διάφορες μελέτες δημιουργεί προβλήματα στην εκτίμηση των δεδομένων, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η ετήσια επίπτωση της ΙΘΠ υπολογίζεται σε περίπου δύο έως έξη περιπτώσεις ανά 100000 πληθυσμού. Για τα παιδιά η πιθανότερη προσέγγιση της επίπτωσης της οξείας ΙΘΠ είναι μεταξύ 1,9 και 6,4 ανά 100000/έτος. Για τους ενήλικες οι εκτιμήσεις για την επίπτωση βασίζονται κυρίως σε μελέτες από τη Δανία (2,7 ανά 100000/έτος), το Ηνωμένο Βασίλειο (1,6 - 3,9 ανά 100000/έτος), και τις Ηνωμένες Πολιτείες (επιπολασμός 9,5 ανά 100000 πληθυσμού). Η επίπτωση της ΙΘΠ αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας, με μέση ηλικία των ενηλίκων κατά τη διάγνωση στην Ευρώπη τα 56 έτη. Η υπεροχή των γυναικών εμφανίζεται κατά κύριο λόγο στις μέσες ηλικίες και δεν είναι εμφανής σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών. Η ΙΘΠ των ενηλίκων έχει συνήθως χρόνια πορεία αντίθετα από την ΙΘΠ των παιδιών, ενώ αυτόματες υφέσεις αναφέρονται σε 5-11% των ενηλίκων ασθενών έναντι του 70-85% των παιδιών. Μελλοντικές μελέτες με σαφώς καθορισμένα χαρακτηριστικά για τη διάγνωση της ΙΘΠ και σταθερά κριτήρια ένταξης, σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες αντιπροσωπευτικές του παγκόσμιου πληθυσμού, είναι απαραίτητες για την κατανόηση της φυσικής ιστορίας και του μεγέθους του προβλήματος αυτής της διαταραχής.

Haema 2010; 1(2): 121-128 Copyright EAE

---

### Ορισμοί

Η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα (ΙΘΠ) (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, ITP), όπως παλιά την ονομάζαμε, ή ιδιοπαθής αυτοάνοση θρομβοπενία (Immune ThrombocytoPenia) όπως σήμερα προσδιορίζεται σωστότερα, χαρακτηρίζεται από αυξημένη καταστροφή των αιμοπεταλίων λόγω αυτοαντισωμάτων, αλλά και από ελαττωμένη παραγωγή στο μυελό, η οποία συνοδεύεται από αιμορραγική διάθεση στις σοβαρές της μορφές. Παρά τη σημαντική πρόοδο παραμένουν βασικά ερωτήματα τόσο για την παθοφυσιολογία όσο και την αντιμετώπιση της νόσου, η οποία μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής σε υποκείμενο νόσημα και να εμφανίζεται ως οξεία

ή χρόνια μορφή.<sup>1,2</sup> Η νόσος διακρίνεται επίσης σε ΙΘΠ ενηλίκων και ΙΘΠ παιδιών με διαφορές στην κλινική εικόνα και την πρόγνωση. Στους ενήλικες η νόσος είναι συχνά χρόνια, με ασαφή έναρξη<sup>3,4</sup> και συχνότερη εμφάνιση στις γυναίκες ηλικίας 30-60 ετών<sup>2,6</sup>, ενώ η ΙΘΠ των παιδιών είναι τις περισσότερες φορές καλοήθης και αυτοπεριοριζόμενη διαταραχή με εξαιρετικά καλή πρόγνωση.<sup>5,6</sup>

Η ΙΘΠ αποτελεί σπάνια διαταραχή που υπολογίζεται ότι προσβάλλει 50000-80000 ενήλικες στην Ευρωπαϊκή Ένωση και 60000-200000 στις Ηνωμένες Πολιτείες.<sup>7-9</sup> Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τα ορφανά φαρμακευτικά προϊόντα, η οποία ορίζει ως ορφανή νόσο αυτή που προσβάλλει όχι περισσότερους από 5 στους 10000 Ευρωπαίους<sup>10</sup> η ΙΘΠ εντάσσεται στα ορφανά νοσήματα και έχει αναγνωρισθεί ως ορφανή νόσος από το European Medicines Agency (EMEA) και το Food & Drug Administration (FDA). Παρά τη σχετική σπανιότητα η νόσος απασχολεί έντονα γιατρούς και ασθενείς γιατί και θεραπευτικά διλλήματα παραμένουν αλλά και

---

Αιματολογικό Τμήμα, Β' Προπαιδευτική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης  
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Βασιλεία Γαρυπίδου, Καθηγήτρια Αιματολογίας ΑΠΘ, Αιματολογικό Τμήμα, Β' Προπαιδευτική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, E-mail: vgarypid@auth.gr

η ποιότητα ζωής των ασθενών επηρεάζεται σημαντικά.

## Η ιδιαιτερότητα των επιδημιολογικών μελετών στην ΙΘΠ

Οι επιδημιολογικές μελέτες στην ΙΘΠ προέρχονται κυρίως από χώρες με καλά αναπτυγμένες υπηρεσίες καταγραφής νοσημάτων όπως αυτές της Βόρειας Ευρώπης και οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ). Παρόλα αυτά ο ακριβής αριθμός των πασχόντων από τη νόσο πιθανότατα είναι υψηλότερος του καταγραφόμενου αφού ασθενείς με θρομβοπενία μόνο χωρίς αιμορραγική διάθεση, μπορεί να διαλάθουν. Στις υπάρχουσες επιδημιολογικές μελέτες περιλαμβάνονται μελέτες που καθορίζουν την επίπτωση (incidence), νέες δηλαδή περιπτώσεις ΙΘΠ σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (συνήθως έτος) όσο και αυτές που προσδιορίζουν τον επιπολασμό (prevalence), που περιλαμβάνει συνολικά και τις επίμονες ή χρόνιες περιπτώσεις σε συγκεκριμένο πληθυσμό τη χρονική περίοδο της μελέτης (και είναι βέβαια μεγαλύτερος από την επίπτωση)<sup>11</sup>. Στην ανάλυση των διαθέσιμων μελετών απαιτείται προσεκτική εξέταση των ορισμών, δεδομένου ότι υπάρχουν διαφορετικά κριτήρια ταυτοποίησης και κατάταξης της νόσου ανάλογα με τον χρόνο διεξαγωγής της μελέτης. Για παράδειγμα ο αριθμός αιμοπεταλίων που απαιτείται πλέον για τη διάγνωση της νόσου ορίζεται ως  $<100 \times 10^9/L$ , ενώ παλαιότερα ως θρομβοπενία στην ΙΘΠ εκλαμβάνονταν οι τιμές αιμοπεταλίων κάτω από  $150 \times 10^9/L$ .<sup>16</sup> Επίσης μέχρι πολύ πρόσφατα, η «χρόνια» ΙΘΠ απαιτούσε εμμονή της θρομβοπενίας για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την αρχική διάγνωση<sup>6</sup> ενώ στη νεώτερη ορολογία η νόσος θεωρείται χρόνια όταν παραμένει για τουλάχιστον 12 μήνες<sup>1</sup> και οι περιπτώσεις ΙΘΠ με θρομβοπενία διάρκειας 3 έως 12 μήνες μετά την αρχική διάγνωση, αναφέρονται ως «εμμένουσες»<sup>1</sup>. Είναι προφανές ότι μερικές παλαιότερες μελέτες μπορεί να καταγράφουν υψηλότερο αριθμό «χρόνιων» ΙΘΠ. Τέλος δεν πρέπει να λησμονείται ότι η διάγνωση της ΙΘΠ είναι μια διάγνωση εξ αποκλεισμού και ακόμη ότι ο κωδικός ICD-9 CM 287.3 (International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> Revision, Clinical Modification) που αντιστοιχεί στην πρωτοπαθή θρομβοπενία και είναι αυτός που κατά κανόνα καταγράφεται στα μητρώα εισαγωγής ασθενών στα νοσοκομεία ή στα περιφερειακά ιατρεία, περιλαμβάνει και άλλες καταστάσεις (όπως τη συγγενή και κληρονομική θρομβοπενία, την υποπλασία των μεγακαρυοκυττάρων ή και το σύνδρομο Evans) με αποτέλεσμα πιθανότατα να υπερεκτιμάται ο αριθμός των ασθενών με ΙΘΠ, εφόσον συλλέγονται στοιχεία με βάση αυτή την καταχώρηση<sup>12</sup> όπως πράγματι έγινε σε ορισμένες μελέτες. Για τον λόγο αυτό η νέα αναθεώρηση αυτής της ταξινόμησης (ICD-10<sup>th</sup> Revision CM) αποδίδει συγκεκριμένο κωδικό αποκλειστικά στην ΙΘΠ.<sup>13</sup>

## Χαρακτηριστικά εμφάνισης

Με δεδομένους τους παραπάνω περιορισμούς, η υπολογιζόμενη ως ετήσια επίπτωση της ΙΘΠ κυμαίνεται από 2 έως 9 περιπτώσεις στα 100000 άτομα ή περίπου 100 νέες περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος, οι μισές από τις οποίες αφορούν παιδιά.<sup>12,14-16</sup> Διαφορές στην εμφάνισή της ΙΘΠ ανάλογα με εθνικά ή φυλετικά χαρακτηριστικά δεν υπάρχουν, παρόλο που έχουν αναφερθεί αντίστοιχες διαφορές στις φυσιολογικές τιμές του αριθμού των αιμοπεταλίων.<sup>17-19</sup> Η νόσος προσβάλλει όλες τις ηλικίες αλλά η συχνότητα και η βαρύτητα εμφάνισης αυξάνεται με την ηλικία.<sup>14,15</sup> Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου υπολογίζεται περί τα 56 έτη.<sup>14,15</sup> Είναι χαρακτηριστικό ότι με εξαίρεση τη μελέτη των Segal και συν.,<sup>12</sup> που είχε ανώτερο όριο ηλικίας τα 64 έτη και μέσο όρο ηλικίας εμφάνισης τα 49 έτη, όλες οι υπόλοιπες μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες (χωρίς ανώτατο όριο ηλικίας) είχαν παρόμοια μέση ηλικία εμφάνισης κυμαινόμενη από 55,6 έως 59,9 έτη.<sup>14-16</sup> Στους ενήλικες η νόσος εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες με μία αναλογία Γυναίκες/Ανδρες (Γ/Α): 2 - 3/1,<sup>20</sup> γεγονός που δεν παρατηρείται στα παιδιά. Νεώτερες μελέτες<sup>12,13,16,25</sup> ελαττώνουν την αναλογία Γ/Α σε 1,2- 1,9/1.

## Οι πρώτες επιδημιολογικές αναφορές

Σε αναδρομική πληθυσμιακή μελέτη, από τις πρώτες που δημοσιεύθηκαν, καταγράφηκαν όλες οι περιπτώσεις ΙΘΠ που διαγνώστηκαν μεταξύ 1973 και 1995 στην κομητεία του Funen στη Δανία, μια κοινότητα με σταθερό πληθυσμό 370000 ατόμων, ηλικίας άνω των 15 ετών.<sup>14</sup> Χρησιμοποιώντας αυστηρά διαγνωστικά κριτήρια, οι συγγραφείς βρήκαν την επίπτωση της νόσου μεταξύ 2,25 και 2,68 ανά 100000 πληθυσμού ανά έτος (ανάλογα με τον μέγιστο απαιτούμενο αριθμό αιμοπεταλίων για τη διάγνωση:  $50 \times 10^9/L$  έναντι  $100 \times 10^9/L$ ), αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης με την πρόοδο της ηλικίας, ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα στις γυναίκες, και ίδιες αναλογίες ανδρών-γυναικών στους ηλικιωμένους ασθενείς. Αύξηση της επίπτωσης της νόσου στο 3,3 παρατηρήθηκε μετά το 1985, και ίσως σχετίζεται με την ευκολότερη ανίχνευση των ασθενών με την εισαγωγή των αυτόματων αναλυτών στην καθημερινή πρακτική των εργαστηρίων.<sup>42</sup>

Σε άλλη προοπτική μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο, συγκεντρώθηκαν στοιχεία από νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες ασθενείς με ΙΘΠ μεταξύ των ετών 1993 και 1999 στη Βόρεια Περιφέρεια Υγείας της Αγγλίας, η οποία έχει πληθυσμό τριών εκατομμυρίων ατόμων. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ετήσια επίπτωση της ΙΘΠ 1,6 ανά 100000 πληθυσμού. Δεν βρέθηκε καμία διαφορά μεταξύ των φύλων σε όλες τις ηλικίες, εκτός από την ηλικιακή ομάδα των 45-59 ετών, όπου η επίπτωση ήταν υψηλότερη στις γυναίκες.<sup>15</sup> Στη μελέτη αυτή 25% των ασθενών μετέπε-

σαν σε «χρονιότητα» μετά από 6 μήνες (τιμές αιμοπεταλίων  $<50 \times 10^9/L$ ), ενώ ποσοστό 11,1% οδηγήθηκε σε αυτόματη ύφεση.

Όσον αφορά στην ΙΘΠ των παιδιών η προοπτική, πληθυσμιακή μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στη Νορβηγία τα έτη 1996 και 1997, κατέγραψε επίπτωση 5,3 ανά 100000 παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών. Η αναλογία κοριτσιών:αγοριών ήταν 1.2:1.<sup>1</sup> Σε άλλη πληθυσμιακή μελέτη με βάση τα μητρώα των ετών 1998 - 2000 σε πέντε Σκανδιναβικές χώρες, υπολογίστηκε η συχνότητα εμφάνισης παιδικής ΙΘΠ σε 4,8 ασθενείς ανά 100000 παιδιά ανά έτος. Το 25% αυτών των περιπτώσεων μετέπεσε σε «χρόνια» ΙΘΠ.<sup>22</sup> Το διεθνές μητρώο παιδικής ΙΘΠ (με δεδομένα από 136 νοσοκομεία σε 38 χώρες παγκοσμίως) αναφέρει μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου τα 5,7±4,1 έτη και εποχιακή διακύμανση της εμφάνισης των κρουσμάτων.<sup>5</sup> Εποχιακή διακύμανση δεν παρατηρήθηκε στην αναδρομική μελέτη του Watts το 2004, που κατέγραψε 409 παιδιά με ΙΘΠ που νοσηλεύθηκαν σε ένα νοσοκομείο, από τα οποία 24% μετέπεσαν σε χρονιότητα (εμμονή θρομβοπενίας >6 μήνες) και 9% ήταν ανθεκτικά στη θεραπεία.<sup>23</sup> Στις διάφορες μελέτες<sup>5,6,26</sup> τα ποσοστά αυτόματης ύφεσης της ΙΘΠ παιδικής ηλικίας κυμαίνονται από 68-85%. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση όλων των μελετών που αναφέρονται σε παιδιά, οι Terrell και συν. εκτιμούν την επίπτωση της οξείας ΙΘΠ της παιδικής ηλικίας σε 1,9 έως 6,4/100000 παιδιά/έτος.<sup>42</sup>

### Πρόσφατες μελέτες σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες

Τα τελευταία χρόνια εμφανίζονται στη βιβλιογραφία επιδημιολογικές μελέτες που εξετάζουν την επίπτωση της ΙΘΠ σε μεγαλύτερες πληθυσμιακές ομάδες. Η Αμερικανική μελέτη των Segal και συν.<sup>12</sup> εκτίμησε την επίπτωση της ΙΘΠ σε 3,7 εκ. άτομα, ηλικίας κάτω των 65 ετών, στην πολιτεία του Maryland. Περιλαμβάνει συνολικά 454 περιπτώσεις που καταγράφηκαν στις κατά τόπους υγειονομικές αρχές με τον κωδικό ICD-9 CM 287.3, τουλάχιστον 2 φορές με μεσοδιάστημα ενός μήνα. Ο συνολικός επιπολασμός ήταν 9,5 ανά 100000 άτομα, με υπεροχή των αρρένων στην παιδική ηλικία και των θηλέων στους μεσήλικες και συνολική επικράτηση των γυναικών με αναλογία της τάξης του 1,9/1. Ειδικότερα για την παιδική ηλικία ο επιπολασμός ήταν 9,3, 7,3 και 4,1 ανά 100000 άτομα στις ηλικίες 1-5, 6-10 και 11-14 αντίστοιχα, που είναι σύμφωνο και με τα ευρωπαϊκά δεδομένα. Είναι ενδιαφέρον ότι η ταυτόχρονη διάγνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας στη μελέτη αυτή ήταν 25 φορές πιο συχνή από ό, τι αναμενόταν.<sup>12</sup> Στην περίπου αντίστοιχη Βρετανική μελέτη<sup>16</sup> των Schoonen και συν. σε πληθυσμό 3,4 εκατομμυρίων εγγεγραμμένων στην GPRD (General Practitioner Registry Database), δημοσιευμένη το 2009,

καταμετρήθηκαν 1145 ασθενείς με ΙΘΠ σε διάστημα 15ετίας (ο μεγαλύτερος καταγεγραμμένος αριθμός). Η επίπτωση της ΙΘΠ ήταν 3,9 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη. Το συνολικό μέσο ποσοστό εμφάνισης για τις γυναίκες (4,4 ανά 100000 ανθρωπο-έτη), ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο από εκείνο των ανδρών (3,4 ανά 100000 ανθρωπο-έτη). Η συχνότητα εμφάνισης της ΙΘΠ σε σχέση με την ηλικία, φάνηκε να έχει δικόρυσφη κατανομή για τους άνδρες, με τη πρώτη αιχμή στα αγόρια κάτω των 18 ετών και τη δεύτερη στους άνδρες ηλικίας 75-84 ετών. Για τις γυναίκες, τα ποσοστά εμφάνισης παρέμειναν σταθερά από την παιδική ηλικία μέχρι περίπου τα 60 έτη, ενώ στη συνέχεια η συχνότητα αυξάνονταν παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας. Αν αφαιρεθούν οι 100 περιπτώσεις που καταγράφηκαν με συν-νοσηρότητα σχετιζόμενη με ΙΘΠ (στο προηγούμενο και στο επόμενο από τη διάγνωση εξάμηνο) η επίπτωση ελαττώνεται σε 3,6 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη.<sup>42</sup>

Στο μεσογειακό χώρο σε μια πρόσφατη Ιταλική μελέτη<sup>24</sup> εκτιμήθηκαν οι εισαγωγές με την ένδειξη «θρομβοπενία» και τον κωδικό ICD-9 CM 287.3 σε 3 μεγάλα νοσοκομεία στη διάρκεια 3 ετών. Καταγράφηκαν 120 ασθενείς με ΙΘΠ (108 πρωτοπαθή και 12 δευτεροπαθή) σε 285383 συνολικές εισαγωγές (αποκλείστηκαν οι ασθενείς ηλικίας <16 ετών). Οι συγγραφείς διαπίστωσαν υψηλότερη συχνότητα εισαγωγών γυναικών (74 έναντι 46 ανδρών) επιβεβαιώνοντας την ανάλογη προηγηθείσα βιβλιογραφία αλλά επισημαίνουν ότι, σε αντίθεση με τις αναφορές για υπεροχή γυναικών στις ηλικίες από 45-59 έτη, από τα δικά τους στοιχεία προκύπτει μεγαλύτερη συχνότητα γυναικών στις ηλικίες 16-39 και >64 έτη. Τέλος τον μεγαλύτερο μέχρι τώρα επιπολασμό αναφέρει η μελέτη των Feudjo-Terrie και συν.<sup>25</sup> Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν το Integrated Healthcare Information System database που περιλαμβάνει στοιχεία από 45 αμερικανικές πολιτείες την τετραετία 2002-2006 και αναφέρουν επιπολασμό της τάξης του 23,6 ανά 100000 στους ενήλικες άνω των 18 ετών και 20,3 στο σύνολο του πληθυσμού.<sup>25</sup> Και στη μελέτη αυτή όπως και στην προηγηθείσα Αμερικανική των Segal και συν.<sup>12</sup> απαιτήθηκαν 2 ξεχωρές διαγνώσεις ICD-9 CM 287-3 για την ΙΘΠ με μεσοδιάστημα 6 μηνών<sup>25</sup> και ενός μηνός<sup>12</sup> αντίστοιχα ώστε να αποκλειστούν οι οξείες περιπτώσεις και να βελτιώσουν την ειδικότητα της ICD-9 CM 287.3 καταγραφής.<sup>13</sup> Παρόλα αυτά και σε αυτές τις μεγάλες μελέτες η αντιπροσώπευση του δείγματος προφανώς δεν είναι ιδανική αφού άλλες μελέτες περιλαμβάνουν μόνο ασφαλισμένους σε ιδιωτικές ασφάλειες<sup>12</sup>, άλλες μόνον εργαζόμενους ασφαλισμένους (και άρα όχι υπερήλικες)<sup>25</sup> και άλλες απαιτούσαν και μυελόγραμμα για τη διάγνωση<sup>15</sup> με κίνδυνο πιθανής υποεκτίμησης των ηπιότερων περιπτώσεων. Στην προσπάθεια ανεύρεσης πιο αντιπροσωπευτικού δείγματος οι Terrell και συν. σε πρόσφατη ανακοίνωση στο ASH του 2008, απευθύνοντας ερωτηματολόγιο στους 93 αιματολόγους

που εξήτασαν άνω του 92% των ασθενών, εκτιμούν τον επιπολασμό της ΙΘΠ στην Οκλαχόμα (ΗΠΑ) σε 11,2 ανά 100000 πληθυσμού.<sup>27</sup> Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση<sup>42</sup> από την ίδια ομάδα των Terrell και συν, η μελέτη των Frederiksen και συν<sup>14</sup> για τους ενήλικες, φαίνεται να είναι αυτή που έχει την πλέον ασφαλή στατιστική σημασία δίνοντας μία επίπτωση μετά το 1985 της τάξης του 3,3/100000 άτομα/έτος.

Τα επιμέρους χαρακτηριστικά των πλέον αντιπροσωπευτικών επιδημιολογικών μελετών της ΙΘΠ της παιδικής ηλικίας είναι συγκεντρωμένα στον Πίνακα 1 και τα αντίστοιχα για μελέτες σε ενήλικες στον Πίνακα 2.

## Η νοσηρότητα και θνητότητα στην ΙΘΠ

Τόσο η νοσηρότητα όσο και η θνητότητα στην ΙΘΠ προέρχονται όχι μόνο από τη νόσο αλλά, συχνότερα ίσως, από τις εφαρμοζόμενες θεραπείες. Οι πλέον πρόσφατες αναφορές υπολογίζουν κατά 30-50% αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας στην ομάδα των ασθενών με ΙΘΠ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.<sup>16</sup> Ασθενείς με βαρεία/ανθεκτική νόσο έχουν σημαντική νοσηρότητα, και θνητότητα που φτάνει ή ξεπερνά το 4%.<sup>7</sup> Η συχνότητα και η βαρύτητα των αιμορραγικών επιπλοκών διαφέρει στις διάφορες μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ΙΘΠ, αλλά σε όλες διαπιστώνεται σταθερά στενή συσχέτιση μεταξύ της θνησιμότητας από αιμορραγία και του βαθμού της θρομβοπενίας.<sup>29-31</sup> Στη μελέτη των Portielje και συν.<sup>28</sup> με 152 ασθενείς με ΙΘΠ, οι ασθενείς με σταθερά χαμηλά αιμοπετάλια  $<30 \times 10^9/L$  είχαν 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από αυτούς χωρίς θρομβοπενία. Στην ίδια μελέτη το μεγάλο ποσοστό (85%) των ασθενών με αιμοπετάλια  $>30 \times 10^9/L$  στα δύο έτη μετά τη διάγνωση εμφανίζει θνητότητα ανάλογη του γενικού πληθυσμού.<sup>28</sup> Στη Βρετανική μελέτη<sup>16</sup> των Schoonen και συν. μόνο το 13% των θανάτων στη δεκαπενταετία αποδόθηκε σε αιμορραγία ενώ το 19% σε λοιμώδη αίτια. Εκατό ασθενείς (8,7%) από την ίδια μελέτη είχαν συν-νοσηρότητα σχετιζόμενη με θρομβοπενία που διαγνώστηκε στους προηγούμενους ή στους επόμενους 6 μήνες από τη διάγνωση.<sup>42</sup> Οι McMillan και συν αναφέρουν<sup>30</sup> θνητότητα 16% (κύρια αιμορραγικής αιτιολογίας) σε 105 ασθενείς που παρέμειναν με αιμοπετάλια  $<30 \times 10^9/L$  παρά την προηγούμενη σπληνεκτομή. Στη μελέτη των Bourgeois και συν αναλύονται 47 ανθεκτικοί ασθενείς που παρακολούθηθηκαν για 5-15 έτη, από ένα σύνολο 183 σπληνεκτομηθέντων.<sup>31</sup> Τρεις από τους 40 ενήλικες και ένα από τα 7 παιδιά πέθαναν από αιμορραγία (θνησιμότητα 9%). Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση 17 κλινικών μελετών<sup>32</sup>, που συμπεριλαμβάνουν άνω των 1.800 ενήλικες ασθενείς με μετρίως σοβαρή έως σοβαρή χρόνια ΙΘΠ (αιμοπετάλια  $<30 \times 10^9/L$  τουλάχιστον 1 χρόνο μετά τη διάγνωση), η

ετήσια επίπτωση των θανατηφόρων αιμορραγιών ήταν 1,6- 3,9 περιπτώσεις ανά 100 έτη ασθενών, με αυξανόμενα ανάλογα με την ηλικία επεισόδια αιμορραγιών (0,4% και 13% ανά έτος σε ασθενείς κάτω των 40 και άνω των 60 ετών αντίστοιχα). Στην ανάλυση αυτή, το ποσοστό των μη θανατηφόρων αιμορραγιών στους ασθενείς με αιμοπετάλια  $<30 \times 10^9/L$ , βρέθηκε πολύ υψηλότερο, και συγκεκριμένα 3% και 71% ανά έτος σε ασθενείς κάτω των 40 και άνω των 60 ετών, αντίστοιχα.

Στα παιδιά η επίπτωση εγκεφαλικής αιμορραγίας είναι κατώτερη της τάξης του 0,5-1%.<sup>33,34</sup> Στη Σκανδιναβική μελέτη των Zeller και συν.<sup>22</sup> το 97% των 423 παιδιών με ΙΘΠ που παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες παρουσίασε αιμορραγικές εκδηλώσεις μόνο ήπιας ή μέσης βαρύτητας και κανένα θάνατο. Η ελληνική εμπειρία προέρχεται από το Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία». Σε μελέτη 450 παιδιών με ΙΘΠ στη 17ετία 1975-1992 αναφέρουν 1% ενδοκρανιακή αιμορραγία και 1% θνητότητα λόγω σπληναιμίας μετά σπληνεκτομή.<sup>35</sup> Σε πιο πρόσφατη δημοσίευση η ίδια ομάδα αναφέρει 1 περιστατικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε 48 υποτροπές από τις συνολικά 795 περιπτώσεις<sup>36</sup> που έχει καταγράψει μέχρι το 2008.

Τέλος παρότι γενικά «καλοήθης»<sup>37</sup> νόσος, η ΙΘΠ φαίνεται ότι επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.<sup>38</sup> Στις σχετικές μελέτες<sup>39-41</sup> ο φόβος της αιμορραγίας, η διαταραγμένη «εικόνα» του σώματος, η «απώλεια» του σπληνός και οι παρενέργειες της θεραπείας επισημαίνονται από την πλειοψηφία των ασθενών (93%) και συχνά δημιουργούν αρνητικό ψυχολογικό υπόβαθρο. Παράλληλα με την εργαστηριακή εκτίμηση των αιμοπεταλίων και την κλινική εκτίμηση των αιμορραγικών εκδηλώσεων τα ερωτηματολόγια που εκτιμούν ποσοτικά παραμέτρους ποιότητας ζωής μπορούν να βοηθήσουν στην επιλογή του καταλληλότερου θεραπευτικού σχήματος και να βελτιώσουν ουσιαστικά τη συνεργασία ασθενή και θεράποντα.

## Επίκριση

Είναι προφανές ότι ιδανικές επιδημιολογικές μελέτες, δεν υπάρχουν διαθέσιμες για την ΙΘΠ, ιδιαίτερα αυτή των ενηλίκων. Τέτοιες μελέτες σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες, αντιπροσωπευτικές του παγκόσμιου πληθυσμού, με σαφή καταγραφή ασθενών και σαφή διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο και τις κλινικές υποκατηγορίες της, είναι απαραίτητες για την ασφαλή εκτίμηση της επίπτωσης και του επιπολασμού του νοσήματος. Επιπλέον μελέτες σε ικανοποιητικό βάθος χρόνου, θα μπορούσαν να υπολογίσουν τα ποσοστά της απάντησης στη θεραπεία και τον απαιτούμενο χρόνο για την επίτευξη, την εξέλιξη σε χρονιότητα και τις υποτροπές, στοιχεία όλα απαραίτητα για την εκτίμηση του μεγέθους του προβλήματος που προκύπτει από αυτή τη διαταραχή.

**Πίνακας 1.** Επιδημιολογικές μελέτες παιδιών με ΙΤΡ

Μελέτη - Έτη συλλογής στοιχείων	Αριθμός ασθενών	Τύπος μελέτης Χώρα	Πληθυσμός Ηλικία	Κριτήρια εισόδου	Αναλογία Κορίτσια/Αγόρια	Επίπτωση	Παρατηρήσεις
22. Zeller 1998-2000	506	Αρχείο Πληθυσμού Σκανδιναβία	Ηλικίες <14 έτη	Θρομβοπενία <30.000 μl	Αγόρια > Κορίτσια	4,8/10 <sup>5</sup> /έτος	25% Χρόνιες ΙΤΡ
23. Watts 1993-2003	409	Αναδρομική ΗΠΑ	Ηλικίες <18 έτη	ICD-9 287.3	51% Κορίτσια	4,0/10 <sup>5</sup> /έτος	Όχι εποχιακή διακύμανση 24% Χρόνιες ΙΤΡ
21. Zeller 1996-1997	92	Αρχείο Πληθυσμού Νορβηγία	Ηλικίες <14 έτη	Παιδιατρική διάγνωση	1,2/1	5,3/10 <sup>5</sup> /έτος	Νοσηλευθέντες ασθενείς
12. Segal 2002	454	Αναδρομική Cross-sectional ΗΠΑ	Ασφαλισμένοι Μέγυλαντ Όλες οι ηλικίες ≤64 έτη	ICD-9 287.3 2 καταγραφές ≥1 μήνα	Αγόρια > Κορίτσια	Επιπολασμός (ηλικιακά 1-14) 7,2/10 <sup>5</sup>	Επιπολασμός στις ηλικίες 1-5: 9,3, 6-10: 7,3, 11-14: 4,1
5. Kuhne 1997-2000	1496	Προοπτική Παγκόσμια	ICIS (136 νοσοκομεία σε 38 χώρες)		Μέση ηλικία διάγνωσης: 5,7±4,1 έτη		Εποχιακή διακύμανση
34. Sutor 1996-1997	323	Προοπτική/Αναδρομική Γερμανία	Ηλικίες <16 έτη	Θρομβοπενία <30.000 μl και αιμορραγικά συμπτώματα		2,16/10 <sup>5</sup> /έτος	Επίπτωση: 5,8 (αγόρια) και 3,42 κορίτσια <2 ετών
16. Schoonen 1990-2005	257 (Σύνολο 1145)	Αναδρομική Βρετανία	GPRD Ηλικία <18 ετών	Κωδικός OMIS: θρομβοπενία	Αγόρια > Κορίτσια	4,2/10 <sup>5</sup> /έτος	

Συντομώσεις: GPRD: General Practice Research Database, OMIS: Oxford Medical Information System, ICD-9: international Classification of Diseases 9<sup>th</sup> Edition, ICIS: Intercontinental Childhood ITP Study Group.

**Πίνακας 2. Επιδημιολογικές μελέτες ενηλίκων με ΙΤΡ.**

Μελέτη - Έτη συλλογής στοιχείων	Αριθμός ασθενών	Τύπος μελέτης Χώρα	Πληθυσμός ηλικία	Κριτήρια εισόδου	Αναλογία Γυναίκες/Άνδρες	Επίπτωση	Παρατηρήσεις
14. Frederiksen 1973-1995 1985-1995	221 Δεν αναφέρεται	Αναδρομική Δανία	368491 Κάτοικοι ηλικίες > 16 έτη	Θρομβοπενία <100.000 μl	1,7	2,68/10 <sup>5</sup> /έτος 3,3/10 <sup>5</sup> /έτος	2,25/10 <sup>5</sup> /έτος αν θρομβοπενία <50.000 μl, 100% αύξηση επίπτωσης >60
15. Neylon 1993-1999	245	Προοπτική Βρετανία	3 ΕΚ Βόρεια Αγγλία ηλικίες > 16 έτη	Θρομβοπενία <50.000 μl Απαραίτητο μυελόγραμμα	1,2 Υπεροχή στις ηλικίες 45-59	1,6/10 <sup>5</sup> /έτος	Αύξηση επίπτωσης >60 έτη, 25% χρόνια ΙΤΡ
24. Cirasino 2000-2002	120	Αναδρομική Ιταλία	285383 νοσηλευθέντες >16 έτη	ICD-9 287.3	1,6	---	Υψηλότερη αναλογία γυναικών στο 16-39 έτη
12. Segal 2002	454	Αναδρομική Cross-Sectional ΗΠΑ	Ασφαλισμένοι Μέφυλαντ 3,7 εκ. όλες οι ηλικίες ≤64 έτη	ICD-9 287.3 2 καταγραφές ≥1 μήνα	>1,9 (Υψηλότερος επιπολασμός στις ενήλικες γυναίκες)	Επιπολασμός (ηλικιακά προσαρμοσμένος) 9,5/10 <sup>5</sup>	Επιπολασμός 15-18: 5,6, 19-24: 4,1, 25-34: 9,3, 35-54: 11, 55-64: 16
25. Feudjo-Tapie 2005	4943	Αναδρομική Cross-Sectional ΗΠΑ	Εργαζόμενοι ασφαλισμένοι IGHIS από 45 πολιτείες (ΗΠΑ) Ηλικίες > 18 έτη	ICD-9 287.3 2 καταγραφές ≥6 μήνες	1,8	Επιπολασμός 20,3/10 <sup>5</sup>	Επιπολασμός χρόνιας ΙΤΡ: 23,6/10 <sup>5</sup> Υψηλός επιπολασμός στις μέσες ηλικίες
13. Abrahamson 1992-2005	840	Αναδρομική Βρετανία	GPRD Ηλικίες > 18 έτη	Κωδικός OMIS: Θρομβοπενία	1,4	3,9/10 <sup>5</sup> /έτος	
16. Schoonen 1990-2005	888 (Σύνολο 1145)	Αναδρομική Βρετανία	GPRD Ηλικίες > 18 έτη	Κωδικός OMIS: Θρομβοπενία	1,3	3,8/10 <sup>5</sup> /έτος	Επίπτωση Γυναίκες: 4,4, άνδρες 3,1

Συντομώσεις: GPRD: General Practice Research Database, OMIS : Oxford Medical Information System, ICD-9: International Classification of Diseases 9<sup>th</sup> Edition, IGHIS: Integrated Healthcare Information System

## Epidemiology of the primary immune thrombocytopenia

by Vasileios Perifanis, Vasileia Garypidou

*Haematology Section, Second Propedeutic, Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokratia General Hospital, Thessaloniki, Greece.*

**ABSTRACT:** Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an unusual disease, with an annual incidence approximately two to six cases per 100,000 population. Due to a lack of standardised criteria for definition, outcome and terminology, it has been difficult to draw conclusive data on the incidence and prevalence of ITP. The current strongest estimate of the incidence of acute ITP in children is between 1.9 and 6.4 per 100,000 children/year. Estimates of the incidence of adult ITP are based primarily on studies from Denmark (2.7 per 100,000), the United Kingdom (1.6 to 3.9 per 100,000), and the United States (prevalence 9.5 per 100,000). The mean age of adults at diagnosis in Europe is 56 yrs and the incidence of ITP increases with age. Female predominance is seen primarily in middle-aged adults and is not evident in patients older than 60 years of age. Adult ITP is more likely to present a chronic course, compared to the childhood ITP. Spontaneous remissions continue to be reported in 5–11% of adult patients. In order to improve the understanding of the disease burden of ITP, future studies should include a clearly defined definition of ITP and focus on well-described source populations that are geographically and ethnically diverse.

### Βιβλιογραφία

- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11):2386–93.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168–186
- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002; 346:995-1008.
- British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003; 120:574–96.
- Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*. 2001; 358:2122–2125.
- Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14:515–9.
- McMillan R. Therapy for Adults with Refractory Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Ann Intern Med*. 1997; 126:307-314.
- George JN. Challenges and priorities for patients with immune thrombocytopenic purpura and their physicians. *Pharmaceuticals Policy and Law*. 11(2009):299–305
- Pruemer J. Epidemiology, pathophysiology, and initial management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66(Suppl2):S4-10.
- Br J Clin Pharmacol*. 2006 September 1; 62(3):264–271. (Primary source- 2005 [13 December 2005]. Regulation (EC) no. 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on Orphan Medicinal Products.
- Fogarty P. Chronic Immune Thrombocytopenia in Adults: Epidemiology and Clinical Presentation. *Hematol Oncol Clin N Am*. 23(2009):1213–1221
- Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006; 4:2377–83
- Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol*. 2009 Aug; 83(2):83-9.
- Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999; 94:909–13.
- Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR, On behalf of the Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966–74.
- Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009 Apr; 145(2):235-44.
- Segal JB, Moliterno AR. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Ann Epidemiol*. 2006; 16:123–30
- Terrel DR, Johnson KK, Vesely SK, George JN. Is immune thrombocytopenic purpura less common among black Americans? *Blood*. 2005; 105:1368–9.
- Landgren O, Gridley G, Fears TR, Caporaso N. Immune

- thrombocytopenic purpura does not exhibit a disparity in prevalence between African American and white veterans. *Blood*. 2006; 108:1111–2.
20. Psaila B, Bussel JB. Immune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21:743–59, vii.
  21. Zeller B, Helgestad J, Hellebostad M, et al. Immune thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: A prospective, population-based registration. *Pediatric Hematol Oncol*. 17 (2000):551–558.
  22. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr*. 94(2005):178–184.
  23. Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. *Clin Pediatr. (Phila)* 2004; 43:691–702.
  24. Cirasino L, Robino AM, Cattaneo M, et al. Appropriate hospital management of adult immune thrombocytopenic purpura patients in major Italian institutions in 2000–2002: a retrospective analysis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2010; 21:77–84.
  25. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J Thromb Haemost*. 2008; 6:711–2.
  26. Bennett CM, Tarantino M. Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: Epidemiology and Clinical Presentation. *Hematol Oncol Clin N Am*. 23(2009):1223–1238
  27. Terrell DR, Beebe LA, George JN, Neas BR, Vesely SK, Segal JB. The Prevalence of Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *Blood*. 112(2008):462a
  28. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 97(9):2549–54.
  29. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol*. 2006; 76:210–216.
  30. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood*. 2004; 104:956–960.
  31. Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, et al. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol*. 2003; 120:1079–1088.
  32. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamaï-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000; 160(11):1630–8.
  33. Rodeghiero F. Idiopathic thrombocytopenic purpura: an old disease revisited in the era of evidence-based medicine. *Haematologica*. 2003; 88:1081–1087.
  34. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost*. 2001 Jun; 27(3):253–67
  35. Aronis S, Platokouki H, Mitsika A, Haidas S, Constantinopoulos A. Seventeen years of experience with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children: is therapy always better? *Pediatr Hematol Oncol*. 1994; 11:487.
  36. Vranou M, Platokouki H, Pergantou H, Aronis S. Recurrent Idiopathic Thrombopenic Purpura in childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(2):261–4.
  37. Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haem*. 2008; S69:3–8.
  38. Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: Epidemiology and implications for patients. *Eur J Haem*. 2009; 82(71):3–7.
  39. Barnard D, Woloski M, Feeny D, et al. Development of disease-specific health-related quality-of-life instruments for children with immune thrombocytopenic purpura and their parents. *J Pediat Hematol/Oncol*. 25(2003):56–62.
  40. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura on health-related quality of life a conceptual model starting with the patient perspective. *Health and Quality of Life Outcomes*. 6(2008):13.
  41. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008; 83(2):150–154.
  42. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The Incidence of Immune Thrombocytopenic Purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010; 85:174–180.