

Λοιμώδεις παράγοντες και αυτοάνοση θρομβοπενία

Αργύρης Συμεωνίδης, Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Αυτοάνοση θρομβοπενία μπορεί να παρατηρηθεί κατά την εμφάνιση ή την εξέλιξη ποικίλων λοιμωδών νοσημάτων. Τα συχνότερα αίτια, με τα οποία έχει αναδειχθεί σαφής αιτιοπαθογενετική σχέση είναι το *H.Pylori*, ο ιός της ηπατίτιδας C και ο ιός HIV. Αρκετές αναφορές υπάρχουν και για πολλούς άλλους ιούς όπως ο CMV, ο EBV, ο VZV, ο HTLV-1, το τριπλό εμβόλιο MMR και το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Για αρκετούς ακόμα λοιμώδεις παράγοντες υπάρχουν μόνο περιπτωσιακές αναφορές. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η θρομβοπενία είναι μέτρια ($>30 \times 10^9/l$) και δεν συνοδεύεται από αιμορραγικές εκδηλώσεις. Μολονότι οι τρεις συχνότερα ανευρισκόμενοι λοιμώδεις παράγοντες αφορούν κυρίως ενήλικους, φαίνεται ότι μικρότερο μεν, αλλά ωστόσο σημαντικό ρόλο έχουν και στην παιδική αυτοάνοση θρομβοπενία. Μεταξύ των εμπλεκόμενων παθογενετικών μηχανισμών, έχουν αναφερθεί η άμεση προσβολή των μεγακαρυοκυττάρων από τον λοιμώδη παράγοντα, η ανοσοποίηση εναντίον συστατικών του λοιμώδους παράγοντα, που «εκφράζονται» στην μεμβράνη των αιμοπεταλίων και η επέκταση της ειδικότητας του αντισώματος προς τα δομικά στοιχεία του αιμοπεταλίου, η προσρόφηση ανοσοσυμπλεγμάτων στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και η διασταυρούμενη ειδικότητα των αντισωμάτων έναντι του μικροοργανισμού με επιτόπους γλυκοπρωτεϊνών των αιμοπεταλίων. Η διαίωση της παρουσίας του λοιμώδους παράγοντα εγκαθιστά ανοσολογική μνήμη με ανάπτυξη T- και B-αυτοαντιδρώντων κλώνων, μονιμοποιώντας την αυτοάνοση διαταραχή. Αντιθέτως, όταν δεν έχει εγκατασταθεί τέτοια ανοσολογική μνήμη, η θεραπεία εξάλειψης του *H.Pylori*, η θεραπεία μείωσης του ιικού φορτίου επί HCV λοίμωξης και η πολύ δραστική αντιρετροϊκή θεραπεία επί HIV λοίμωξης, συνήθως συνοδεύονται από βελτίωση ή αποκατάσταση της θρομβοπενίας. Ο παθογενετικός ρόλος του *H.Pylori* σχετίζεται με την έκφραση της πρωτεΐνης CagA, η οποία εμφανίζει μοριακή ομοιότητα με τμήματα της γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa, αλλά στην παθογένεια συμμετέχουν και κυτταροκίνες όπως ο TGFβ, μόρια προσκόλλησης όπως η P-σελεκτίνη και γενετικοί παράγοντες του ξενιστή, όπως ορισμένοι HLA απλότυποι και η έκφραση των αντιγόνων Lewis. Στους θρομβοπενικούς ασθενείς, που είναι εποικισμένοι με *H.Pylori*, σκόπιμο είναι να αξιολογείται πρώτα η ανταπόκριση στην θεραπεία εξάλειψης του ελικοβακτηριδίου και να χορηγείται ανοσοκατασταλτική θεραπεία μόνο στις ανθεκτικές περιπτώσεις. Τέλος, λόγω της αυξημένης συχνότητας αυτών των λοιμωδών παραγόντων, σκόπιμη είναι η διερεύνηση όλων των ασθενών στην φάση της αρχικής διερεύνησης μετά από την διάγνωση μιας θρομβοπενίας για την πιθανή ανάδειξη υποκλινικής λοίμωξης από τους παράγοντες αυτούς.

Haema 2010; 1(2): 146-156 Copyright EAE

Εισαγωγή

Η αυτοάνοση θρομβοπενία (ΑΘ) χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη και κυκλοφορία αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων, τα οποία αυξάνουν τον ρυθμό καταστροφής των αιμοπεταλίων, ενώ στην νόσο συνεισφέρει ενδεχομένως και ελάττωση του ρυθμού παραγωγής τους. Η ανάπτυξη

αντιαιμοπεταλιακών αυτοαντισωμάτων συχνά επάγεται από εξωγενείς παράγοντες, λοιμώδεις ή φαρμακευτικούς. Στις περιπτώσεις αυτές η ΑΘ περιγράφεται σαν «δευτεροπαθής» σε αντιδιαστολή με την «πρωτοπαθή» όπου η επαγωγή του συνδρόμου από πιθανό εξωγενή παράγοντα ή υποκείμενη νόσο δεν προσδιορίζεται. Η επίπτωση της νόσου είναι περίπου 4 νέες περιπτώσεις ανά 100000 πληθυσμού ετησίως, με σαφή επικράτηση των γυναικών και με δικόρυφη ηλικιακή κατανομή, στα 18-20 και τα 75-80 έτη.¹ Χρόνια επίμονη θρομβοπενία μπορεί να συ-

Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Αργύρης Συμεωνίδης, Επίκουρος Καθηγητής
της Αιματολογίας, Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών, E-mail: argiris.symeonidis@yahoo.g

νοδεύει υποκλινική λοίμωξη από ιό ηπατίτιδος C (HCV), ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ή Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. Pylori*), γι' αυτό και πάντοτε θα πρέπει να γίνεται έλεγχος προς αυτή την κατεύθυνση. Σε αρκετές μάλιστα περιπτώσεις η θεραπεία της υποκείμενης λοίμωξης βελτιώνει σημαντικά ή αποκαθιστά την θρομβοπενία. Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει περιγραφή των λοιμωδών παραγόντων που έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη ΑΘ.

Γενικοί παθογενετικοί μηχανισμοί

Ο ρόλος των λοιμωδών παραγόντων στην εμφάνιση ΑΘ είναι σαφέστερος στην παιδικού τύπου νόσο, η εμφάνιση της οποίας συνήθως ακολουθεί ένα εμπύρετο κλινικό σύνδρομο, με ή χωρίς ειδικούς χαρακτήρες, στο 60-70% των περιπτώσεων. Η θρομβοπενία μπορεί να εμφανιστεί και κατά την πορεία του εμπυρέτου ή της κλινικά εμφανούς ιογενούς λοίμωξης. Στις περιπτώσεις αυτές η αιτιολογία μπορεί να είναι πολλαπλή, να συνεισφέρουν δηλαδή αρκετοί παθογενετικοί μηχανισμοί για την δημιουργία της. Τέτοιοι μηχανισμοί μπορεί να είναι, άμεση προσβολή των μεγακαρυοκυττάρων από το λοιμώδες αίτιο, αυξημένη αιμοφαγοκυττάρωση από διέγερση του συστήματος μονοκυττάρων-μακροφάγων, αυξημένος ρυθμός κάθαρσης των αιμοπεταλίων, και αυξημένη κατανάλωση αιμοπεταλίων από υποκλινική ή περιορισμένη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ή/και μικροαγγειοπαθητικού τύπου αίτια. Στους πραγματικά ανοσολογικούς παθογενετικούς μηχανισμούς ανάπτυξης ΑΘ περιλαμβάνονται: (1) Έκφραση αντιγονικών προϊόντων του λοιμώδους παράγοντα στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, το οποίο αποτελεί πιθανώς συνέπεια λοίμωξης των μεγακαρυοκυττάρων και επαγωγή παραγωγής αντισωμάτων. (2) Τυχαία διασταυρούμενη ειδικότητα των παραγόμενων αντισωμάτων έναντι του λοιμώδους παράγοντα με συστατικά της αιμοπεταλιακής μεμβράνης, συνήθως με επιτόπους του γλυκοπρωτεϊνικού συμπλέγματος GPIIb/IIIa (molecular mimicry, μοριακή μίμηση). (3) Ανοσοποίηση εναντίον μεμβρανικών συστατικών των αιμοπεταλίων, στην πορεία μιας λοίμωξης, από επέκταση της ειδικότητας των αντισωμάτων τα οποία καθίστανται δευτεροπαθώς αυτοαντισώματα. (4) Επικάθιση ανοσοσυμπλεγμάτων στην αιμοπεταλιακή μεμβράνη και αυξημένη φαγοκυττάρωση των αιμοπεταλίων.

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός είναι διαφορετικός σε κάθε περίπτωση και εξαρτάται από το είδος του παθογόνου μικροοργανισμού, η γνώση του οποίου έχει μεγάλη σημασία για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής αγωγής. Σε κάθε περίπτωση ΑΘ πάντως, πέραν της ύπαρξης του λοιμώδους ή άλλου εξωγενούς παράγοντος, φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική υποκείμενη διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος. Το προφίλ

κυτταροκινών μετά από διέγερση των T-λεμφοκυττάρων αντανακλά μια Th1 κατεύθυνση ενεργοποίησης, με αυξημένη έκφραση TNFα, και ο λόγος των Th1/Th2 κυτταροκινών έχει συσχετιστεί ανάστροφα με τα επίπεδα των αιμοπεταλίων.³ Στο περιφερικό αίμα υπάρχουν ελαττωμένοι πληθυσμοί Th2 λεμφοκυττάρων και ο αριθμός και η λειτουργικότητα των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων είναι ελαττωμένη.⁴ Τα κύτταρα αυτά παρεμποδίζουν την ανάπτυξη δυνητικά αυτοαντιδρώντων T-λεμφοκυττάρων, που έχουν διαφύγει την καταστροφή στο θύμο. Σε ασθενείς με χρόνια ΑΘ, τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα ευρίσκονται συνήθως ελαττωμένα, αλλά ακόμα και όταν δεν ευρίσκονται, εμφανίζουν έκπτωση των ανοσοκατασταλτικών τους ιδιοτήτων, ώστε οι ασθενείς αυτοί να έχουν επιλεκτική λειτουργική ανεπάρκεια των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων.⁵ Τα παραπάνω συνεισφέρουν στην απώλεια της ανοχής/αναγνώρισης των ιδίων αντιγόνων και την εμφάνιση αυτοανασίας.⁶

Επιπλέον η έκφραση του TGFβ1, που αντικατοπτρίζει ανοσοκατασταλτικό Th3 προφίλ ενεργοποίησης, συσχετίζεται αντίστροφα με την δραστηριότητα της νόσου, και ασθενείς σε ύφεση έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα, σε σχέση με ασθενείς με ενεργό νόσο και υγιείς μάρτυρες. Αντιθέτως, ασθενείς με σταθερή ενεργό νόσο έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα TGFβ1 πλάσματος, από ότι ασθενείς σε ύφεση.⁷

Λοιμώδη αίτια αυτοάνοσης θρομβοπενίας

I. Ιογενείς λοιμώξεις

1. Ιός της Ηπατίτιδας C

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) είναι πιθανώς ο πλέον διαδεδομένος ιός στον κόσμο. Ενδείξεις για παρουσία υποκείμενης λοίμωξης από HCV ευρίσκονται στο 20-30% περίπου των ασθενών με ΑΘ σύμφωνα με μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες.⁸ Επίσης ΑΘ εμφανίζεται συχνότερα του αναμενόμενου σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με HCV λοίμωξη. Έτσι οι φορείς HCV έχουν ένα σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΑΘ (hazard ratio) ίσο με 1.8, σύμφωνα με μεγάλη αναδρομική επιδημιολογική μελέτη.⁹ Η ανάπτυξη ΑΘ δεν έχει συσχετιστεί με την παρουσία συγκεκριμένου γονοτύπου του ιού.¹⁰ Οι ασθενείς είναι συνήθως άνδρες, μεγάλης ηλικίας, και μολονότι δεν εμφανίζουν πολύ σοβαρή θρομβοπενία συχνά έχουν μείζονες αιμορραγικές εκδηλώσεις.¹¹ Οι εμπλεκόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί στην θρομβοπενία αυτή είναι πολλοί. Κατ' αρχήν παρουσία αντιαιμοπεταλιακών αυτοαντισωμάτων διαπιστώνεται πολύ συχνά σε φορείς HCV, ακόμα και χωρίς θρομβοπενία.¹² Αυξημένοι τίτλοι IgG ανοσοσφαιρίνης, επικαθήμενης επί της αιμοπεταλικής μεμβράνης (PAIgG) βρέθηκαν σε όλους τους κίρρωτικούς ασθενείς, και ήταν υψηλότεροι στην κίρρωση

τύπου C, με άθικτο σπλήνα, σε σύγκριση με σπληνεκτομηθέντες ή μη κίρρωτικούς ασθενείς. Η σπληνεκτομή επηρεάζει τις λειτουργίες των T-λεμφοκυττάρων, μειώνει τον λόγο CD4/CD8, και καταστέλλει την παραγωγή PAIgG.¹³ Επίσης στην κυτταρική δεξαμενή μόλυνσης περιλαμβάνονται και τα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα, με αποτέλεσμα πλημμελή παραγωγή αιμοπεταλίων. Πολύ συχνά, αντι-ϊικά αντισώματα εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με την γλυκοπρωτεΐνη GP11a των αιμοπεταλίων, λόγω σημαντικής μοριακής μίμησης, που μπορεί να φτάνει και το 70%.¹⁴ Στα τελικά στάδια της νόσου πιθανότατα διαταράσσεται και η παραγωγή θρομβοποιητίνης. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα συνιστάται να γίνεται έλεγχος για την παρουσία HCV λοίμωξης σε κάθε ασθενή με θρομβοπενία. Η ανταπόκριση στην θεραπεία γενικώς είναι χειρότερη από ότι στην πρωτοπαθή ΑΘ. Η νόσος δεν ανταποκρίνεται συνήθως καλά στα κορτικοειδή, τα οποία αυξάνουν το ιικό φορτίο και επιδεινώνουν την ηπατίτιδα, για τον λόγο αυτό θα πρέπει να αποφεύγονται.^{14,15} Η θεραπεία με ιντερφερόνη συνοδεύεται αρχικά από επιδείνωση της θρομβοπενίας, λόγω καταστολής της παραγωγής αιμοπεταλίων, αλλά μεταγενέστερα από βελτίωση ή πλήρη διόρθωση.^{10,16} Σε ορισμένες ωστόσο περιπτώσεις, αληθής ΑΘ επάγεται από την θεραπεία με ιντερφερόνη-α και ριμπαβιρίνη.¹⁷ Οι ανταποκρίσεις στην χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης είναι βραχυχρόνιες, ενώ σε επιλεγμένες περιπτώσεις η σπληνεκτομή σαν θεραπεία δεύτερης ή τρίτης γραμμής έχει συνοδευτεί από καλές ανταποκρίσεις.¹⁸ Πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα έχουν διαπιστωθεί μετά από θεραπεία με αγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης.¹⁹ Ικανοποιητικά αποτελέσματα επίσης αναφέρθηκαν με την χορήγηση ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερλευκίνης-11, σε μία πιλοτική μελέτη επί 12 ασθενών, όπου διαπιστώθηκε παράλληλη αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και μείωση του ιικού φορτίου, αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σημαντικές.²⁰ Σε κάθε περίπτωση η αντιμετώπιση της ΑΘ που σχετίζεται με παρουσία του ιού HCV, θα πρέπει να περιλαμβάνει και θεραπεία για την HCV λοίμωξη, έστω και όταν λείπουν οι εκδηλώσεις ηπατίτιδος.

2. Άλλοι ιοί Ηπατίτιδος

ΑΘ έχει περιστασιακά αναφερθεί και κατά την αρχική εμφάνιση ή την πορεία λοίμωξης από άλλους ιούς ηπατίτιδος, καθώς και μετά από εμβολιασμό για ηπατίτιδα Β. Η λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Α (HAV), που συνήθως εμφανίζεται κατά την παιδική ηλικία ή τις πρώτες 10-ετίες της ζωής, πολύ σπάνια μπορεί να επιπλακεί με ΑΘ.²¹ Στις περισσότερες περιπτώσεις αποτελεί αρχική εκδήλωση της ηπατίτιδας, ακόμα και σε ανικτερικές μορφές, και ανταποκρίνεται καλά στα κορτικοειδή.²²

Ο ιός της ηπατίτιδος Β (HBV) έχει συσχετιστεί με εμφάνιση ΑΘ ακόμα σπανιότερα, συνήθως κατά την πρωτο-

μόλυνση ή πολύ πρώιμα.²³ Η παρουσία και κυκλοφορία στον ορό αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων έχει τεκμηριωθεί και σε περιπτώσεις HBV λοίμωξης.²⁴ Άλλοτε, ΑΘ εμφανίζεται κατά την αναζωπύρωση της ηπατίτιδος Β, μετά από ανοσοκατασταλτική ή κυτταροτοξική θεραπεία. Στις περιπτώσεις αυτές η ΑΘ σχετίζεται με την δραστηριότητα του ιικού φορτίου, του οποίου ο περιορισμός ή η εξάλειψη συνοδεύεται από ύφεση και της νόσου.²⁵

Πολύ περισσότερες αναφορές έχουν γίνει για εμφάνιση ΑΘ μετά από εμβολιασμό για ηπατίτιδα Β ή και Α.²⁶ Η νόσος συνήθως εμφανίζεται μετά την χορήγηση της δεύτερης ή τρίτης αναμνηστικής δόσης, αλλά αρκετές περιπτώσεις έχουν περιγραφεί και μετά από την χορήγηση της πρώτης δόσης.²⁷ Αρκετά συχνά επίσης ο εμβολιασμός προκαλεί υποτροπή παλαιάς ΑΘ, οπότε σε αυτές τις περιπτώσεις η παθογένεια σχετίζεται με αναζωπύρωση των αυτοαντιδρώντων Β-λεμφοκυτταρικών κλώνων από τους ανοσοενισχυτικούς παράγοντες του εμβολίου. Η θρομβοπενία συνήθως είναι σοβαρή, συνοδεύεται από αιμορραγικές εκδηλώσεις, και η αντιμετώπιση στηρίζεται στην χορήγηση γ-σφαιρίνης ή/και κορτικοειδών.²⁸ Σοβαρή ΑΘ έχει αναφερθεί και κατά την εμφάνιση οξείας ηπατίτιδος Ε σε τρεις περιπτώσεις.²⁹

3. Κυτταρομεγαλοϊός (CMV)

Θρομβοπενία παρατηρείται συχνά κατά την διάρκεια της λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό. Και εδώ η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει λοίμωξη των αιμοποιητικών κυττάρων και των μεγακαρυοκυττάρων,³⁰ η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή και κυκλοφορία αιματογονίων και μπορεί να μιμείται οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.³¹ Είναι ενδιαφέρον ότι η προσβολή των μεγακαρυοκυττάρων από CMV, με ανάδειξη της παρουσίας του πρώιμου CMV αντιγόνου σε αυτά, δεν συνοδεύεται από καμιά αναγνωρίσιμη αριθμητική ή μορφολογική μεταβολή.³² Άλλοι μηχανισμοί πρόκλησης θρομβοπενίας περιλαμβάνουν καταστολή του μυελοκύτταρου από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, προσβολή των κυττάρων του στρώματος του μυελού, υπερσπληνισμό, και αληθή ΑΘ.³³

ΑΘ, σχετιζόμενη αιτιολογικά με λοίμωξη από CMV παρατηρείται και σε περιπτώσεις επανενεργοποίησης της CMV λοίμωξης, μετά από ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων.³⁴ Η βαρύτητα της θρομβοπενίας μπορεί να είναι σημαντική και να συνοδεύεται από αιμορραγικές εκδηλώσεις. Η θεραπευτική αντιμετώπιση στα παιδιά και σε ασυμπτωματικές πρωτολοιμώξεις σε ενήλικες μπορεί να είναι συντηρητική ή να περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης. Ενίοτε όμως, όταν η ΑΘ χρονίζει, ή όταν υπάρχει υπόστρωμα ανοσοκαταστολής του ασθενούς, απαιτείται θεραπεία μείωσης του

Πίνακας 1. Λοιμώδη αίτια που έχουν συνδεθεί με αυτοάνοση θρομβοπενία

Ιοί	Βακτήρια	Παράσιτα	Άλλα
HCV	Helicobacter Pylorii	Plasmodium vivax	Mycoplasma
HIV	Mycobacterium Tuberculosis	Toxoplasma Gondii	Histoplasma capsulatum
CMV	Brucella species	Leishmania spp	
EBV	Streptococcus pyogenes		
VZV	Escherichia Coli		
HBV	Samonella Typhii		
HEV	Bartonella Henselae		
RSV	Legionella pneumophila		
HHV-6			
HTLV-1			
Mumps			
Rubella			
Dengue-virus			
Rotaviridae			
Coronaviridae			
Influenza-A			
Άλλοι ιοί			

ϊικού φορτίου με ganciclovir.³⁵

4. Ιός Epstein-Barr (EBV)

Ο ιός Epstein-Barr έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ΑΘ αρκετά σπανιότερα από τον CMV, μολονότι ήπια-μέτρια θρομβοπενία μπορεί να παρατηρηθεί συχνότερα κατά την διαδρομή λοιμώδους μονοπυρήνωσης. Οι αναφορές στην βιβλιογραφία είναι περιπτώσιακές, με χαρακτηριστικό γνώρισμα σε πολλές από αυτές την σημαντική βαρύτητα της θρομβοπενίας, η οποία συνοδεύεται από αρκετές αιμορραγικές εκδηλώσεις, που έχουν οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη σε ορισμένες περιπτώσεις.³⁶ Οι υπόλοιπες κλινικές εκδηλώσεις και η ανταπόκριση στην θεραπεία δεν διαφέρουν από την πρωτοπαθή ΑΘ. Σε μία αναδρομική επιδημιολογική μελέτη σε παιδικό πληθυσμό, επί 108 ασθενών με ΑΘ οι 35 (32.4%) είχαν ενδείξεις παλαιάς EBV λοίμωξης. Τα παιδιά με EBV λοίμωξη, μολονότι δεν διέφεραν στην βαρύτητα της θρομβοπενίας ή την ανταπόκριση στην θεραπεία, παρουσίαζαν καθυστερημένη ανταπόκριση, με μέσο χρόνο αποκατάστασης τις 26 ημέρες, έναντι 16 των αντι-EBV αρνητικών παιδιών.³⁷ Οι ασθενείς συνήθως ανταποκρίνονται καλά στην ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη και σπανιότερα απαιτείται χορήγηση κορτικοειδών.³⁸

5. Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Η σχέση της λοίμωξης από τον ιό HIV με την εμφάνι-

ση θρομβοπενίας, έγινε φανερή πριν από την ταυτοποίηση του ιού.³⁹ Η συχνότητα θρομβοπενίας σε φορείς HIV κυμαίνεται από 5-25% σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες. Η βαρύτητα της θρομβοπενίας σχετίζεται σαφώς με το ιικό φορτίο και την συνακόλουθη βαρύτητα της ανοσοανεπάρκειας. Στην μεγαλύτερη μελέτη επί 36515 φορέων-ασθενών, σημαντική θρομβοπενία (αιμοπετάλια $<50 \times 10^9/l$) διαπιστώθηκε στο 3.7%, και ήταν 2.8% μεταξύ των ασθενών με αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων $>700/\mu l$ και 10.8% μεταξύ των ασθενών με αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων $<200/\mu l$.⁴⁰ Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η ηλικία άνω των 45 ετών, η κλινική εκδήλωση συνδρόμου επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, ο απόλυτος αριθμός CD4+ λεμφοκυττάρων $<200/\mu l$, η χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών και η ύπαρξη αναιμίας ή λεμψώματος ήταν παράγοντες που συνδέονταν με αυξημένη συχνότητα θρομβοπενίας.⁴¹

Η ύπαρξη σχέσης ανάμεσα στην βαρύτητα της θρομβοπενίας και στην εξέλιξη της νόσου υποδηλώνει πιθανώς κάποιο ρόλο των αιμοπεταλίων στην φυσική ιστορία τη νόσου. Τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στην φλεγμονώδη αντίδραση και αλληλεπιδρούν με πολλά άλλα ανοσοαρμόδια κύτταρα. Αποτελούν φυσική δεξαμενή του ιού HIV και παίζουν ρόλο στην άμυνα του οργανισμού εναντίον του ιού, περιορίζοντας το ιικό φορτίο και πιθανώς αδρανοποιώντας τον ιό, αλλά και στην διαταραχή της λειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου που παρατηρείται στην λοίμωξη από HIV.⁴²

Η αιτιολογία της θρομβοπενίας των ασθενών με HIV λοίμωξη είναι πολλαπλή. Σημαντικός μηχανισμός ανάπτυξης της είναι η επικάλυψη ανοσοσυμπλεγμάτων στην αιμοπεταλιακή μεμβράνη και η αυξημένη κάθαρση των αιμοπεταλίων από τα μακροφάγα.⁴³ Επιπρόσθετοι μηχανισμοί είναι η ανάπτυξη αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων εναντίον του γλυκοπρωτεϊνικού συμπλέγματος GPIIb/IIIa, και η διασταυρούμενη ευαισθησία αντι-HIV αντισωμάτων με συστατικά της αιμοπεταλιακής μεμβράνης.⁴⁴ Τα αντισώματα αυτά κατευθύνονται εναντίον των πρωτεϊνών pef, gag, env και pol του ιού, και επειδή η συχνότητα μεταλλάξεων είναι αυξημένη, παράγονται συνεχώς και καινούργια, κάποια από τα οποία εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με επιτόπους πρωτεϊνών της αιμοπεταλιακής μεμβράνης. Η χαμηλή έως ανύπαρκτη ανοσολογική επιτήρηση επιτρέπει την διαιώνιση της παραγωγής αυτοαντισωμάτων, και την εγκατάσταση χρονιότητας στην ΑΘ.⁴⁵

Η προσβολή των μεγακαρυοκυττάρων από τον ιό, επιτυγχάνεται λόγω της έκφρασης του υποδοχέα CD4, που αποτελεί την μεμβρανική πύλη εισόδου στο μεγακαρυοκύτταρο. Η μόλυνση των μεγακαρυοκυττάρων από HIV τα οδηγεί σε αποπτωτικό θάνατο και πλημμελή ωρίμανση και παραγωγή αιμοπεταλίων, έτσι που είναι αξιοπερίεργο το μάλλον χαμηλό ποσοστό εμφάνισης θρομβοπενίας με βάση τα παραπάνω αναφερθέντα. Ποιός από τους 2 ή περισσότερους εμπλεκόμενους μηχανισμούς επικρατεί σε κάθε περίπτωση δεν είναι εύκολο να αποσαφηνιστεί.⁴⁶ Η πρόωμη πάντως εκδήλωση θρομβοπενίας μετά την αρχική λοίμωξη, συνήθεστερα παριστάνει ΑΘ-αυξημένη περιφερική καταστροφή αιμοπεταλίων, ενώ η θρομβοπενία των ασθενών με κλινική νόσο, σχετίζεται περισσότερο με ελαττωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων και μη αποδοτική αιμοποίηση. Σε όλες τις περιπτώσεις η χορήγηση πολύ δραστηκής αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART) συνοδεύεται από βελτίωση της θρομβοπενίας, ενώ η χορήγηση κλασσικής θεραπείας τύπου ΑΘ δεν αποδίδει σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο.⁴⁷ Η χορήγηση κορτικοειδών οδηγεί συνήθως σε παροδικές μερικές ανταποκρίσεις, που δεν διατηρούνται με την σταδιακή ελάττωση της δόσης. Εξ άλλου η παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοειδή δεν θεωρείται σκόπιμη και θα πρέπει να αποφεύγεται. Σε ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία, η θεραπεία με ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη ή αντι-RhD σφαιρίνη είναι αποτελεσματικές και οδηγούν σε ταχεία αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων, η διάρκεια όμως διατήρησης της ανταπόκρισης είναι μεγαλύτερη με την αντι-RhD σφαιρίνη.⁴⁸ Σε ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα ΑΘ και καλή ρύθμιση της βασικής νόσου έχει δοκιμαστεί η σπληνεκτομή, η οποία στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Ενίοτε μάλιστα ακολουθείται από μια παροδική αύξηση των CD4+ κυττάρων του περιφερικού αίματος λόγω ανακατανομής τους, αλλά αυτό συνοδεύεται και από κλινική βελτίωση.⁴⁹

6. Άλλοι ιοί

Διάφοροι άλλοι ιοί έχουν τυποποιηθεί σαν αίτια αυτοάνοσης θρομβοπενίας σε διάφορες περιπτώσεις. Αρκετές αναφορές υπάρχουν για τον ιό της ανεμευλογιάς-ζωστήρος (VZV), ο οποίος σε ορισμένες περιπτώσεις προκαλεί ΑΘ με σοβαρές επιπλοκές.⁵⁰ Σε μία αναδρομική ανάλυση 10 ετών επί παιδιατρικού πληθυσμού ασθενών, η συχνότητα ΑΘ μετά από ανεμευλογία βρέθηκε στο 1.1% των πασχόντων, ενώ στο σύνολο των ΑΘ προηγηθείσα λοίμωξη από ιό VZV βρέθηκε στο 1.9%. Η βαρύτητα της θρομβοπενίας 10 ασθενών ήταν σημαντική, και η πορεία ήταν οξεία στο 80% των παιδιών, με ναδίρ αιμοπεταλίων 9 ημέρες από την έναρξη της νόσου, και αιμορραγικές εκδηλώσεις σε 3 ασθενείς. Επίσης την ίδια περίοδο 11 νεαροί ασθενείς με ιστορικό ΑΘ ανέπτυξαν ανεμευλογία, αλλά η εκδήλωση της λοίμωξης αυτής δεν συνοδεύτηκε από υποτροπή της πορφύρας σε κανένα ασθενή.⁵¹

Αρκετές αναφορές υπάρχουν επίσης για εκδήλωση ΑΘ κατά την οξεία φάση της λοίμωξης ή αμέσως μετά από παρωτίτιδα.⁵² Πολύ συχνότερη ωστόσο είναι η εμφάνιση συμπτωματικής ΑΘ μετά από τριπλό εμβολιασμό για ιλαρά-ερυθρά και παρωτίτιδα (εμβόλιο MMR). Λόγω του μαζικού εμβολιασμού των παιδιών με το εμβόλιο αυτό, η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια έχει καλώς μελετηθεί. Μεταξύ 506 περιπτώσεων παιδικής ΑΘ, οι 35 παρατηρήθηκαν μετά από κάποιο εμβολιασμό, και από αυτές οι 24 μετά από MMR, διαμορφώνοντας έτσι πιθανότητα ανάπτυξης ΑΘ 1:30,000 εμβολιασμούς.⁵³ Σε πρόσφατη ανασκόπηση του θέματος και μετα-ανάλυση των δημοσιευμένων περιπτώσεων, η μέση επίπτωση ΑΘ μετά από MMR υπολογίστηκε σε 2.6 περιπτώσεις ανά 100,000 εμβολιασμούς, διαπιστώθηκε ότι οι σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις ήταν σπάνιες και στους 6 μήνες μετά την εμφάνιση της θρομβοπενίας είχε αποκατασταθεί το 93% των παιδιών. Ο εμβολιασμός παιδιών με ιστορικό προηγηθείσας ΑΘ δεν οδήγησε σε υποτροπή της νόσου. Με βάση τα παραπάνω ο σχετικός κίνδυνος δεν θεωρείται πολύ αυξημένος και ο εμβολιασμός συνιστάται να γίνεται κανονικά.⁵⁴ Ανάλογες σποραδικές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί και μετά από εμβολιασμό για διάφορα άλλα παθογόνα, όπως ο πνευμονιόκοκκος, ο αιμόφιλος τύπου Β, και ο ιός VZV.

ΑΘ έχει αναφερθεί και στην πορεία της λοίμωξης από ιό HTLV-1. Σε ανασκόπηση από την Ιαπωνία, όπου η λοίμωξη αυτή είναι ενδημική, μεταξύ 77 νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΑΘ οι 17 (22.1%) είχαν υποκλινική HTLV-1 λοίμωξη, επίπτωση μεγαλύτερη του αναμενόμενου 5-10%. Οι ασθενείς ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και δεν ανταποκρίνονταν καλά στα κορτικοειδή, ενώ 4/5 σπληνεκτομηθέντες και όσοι βρέθηκαν να έχουν συνυπάρχουσα λοίμωξη από H.Pylorii και πήραν θεραπεία εξάλειψης, πέτυχαν πλήρη ύφεση. Ο παθογενετικός μηχανισμός φαίνεται πως αφορά την παραγωγή αντιαιμοπεταλιακών αυτοαντισωμάτων, αν και το ενδεχόμενο προσβολής των μεγακαρυοκυττάρων

δεν μπορεί να αποκλειστεί.⁵⁵

Τέλος ΑΘ έχει αναφερθεί μετά από λοίμωξη από τον ανθρώπινο ερπητοϊό-6 (HHV-6), τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV), τον ιό της ιλαράς, τον Κορονα-ιό που προκαλεί το σύνδρομο οξείας σοβαρής αναπνευστικής δυσπραγίας (SARS), τον Παρνο-ιό B19, rota-ιούς, τον ιό της ερυθράς, τον ιό του Δαγγείου πυρετού, αδενοϊούς, και τον ιό της γρίπης-Α.⁵⁶

II. Βακτηριακές λοιμώξεις

1. Λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (H. Pylorii)

Κλινικά δεδομένα. Το H.Pylorii είναι Gram- μικροαερόφιλο βακτηρίδιο, σπироειδούς σχήματος, το οποίο αποικίζει άνω του 50% του πληθυσμού, ζει και αναπτύσσεται στο όξινο περιβάλλον του στομάχου και προκαλεί χρόνια γαστρίτιδα και έλκη στον γαστρεντερικό σωλήνα. Επιπλέον, αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος και MALT λεμφώματος του στομάχου, χαρακτηριζόμενο ως καρκινογόνο τάξης I από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας. Η λοίμωξη από H.Pylorii έχει επίσης συσχετισθεί με διάφορες αυτοάνοσες διαταραχές, όπως η ρευματοειδής αρθρίτις, το σ. Sjogren και η αυτοάνοση θρομβοπενία. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει συσχέτιση της ΑΘ με ενεργό λοίμωξη από H.Pylorii, ενώ κάποιες άλλες δεν επιβεβαιώνουν την συσχέτιση αυτή. Είναι χαρακτηριστικό ότι η πρώτη ανακοίνωση για την σχέση του H.Pylorii με την ΑΘ δεν είχε υποπτευθεί την ύπαρξή του και αναφέρεται σε ευεργετική δράση της ομεπραζόλης σε ασθενείς με χρόνια ΑΘ.⁵⁷ Εξ άλλου, η θεραπεία εκρίζωσης του H.Pylorii με αναστολέα αντλίας πρωτονίων για 4 εβδομάδες, σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη και κλαριθρομυκίνη για 1-2 εβδομάδες, φαίνεται να ωφελεί την πλειονότητα των ασθενών και ανεβάζει τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Η ανάλυση 25 δημοσιευμένων μελετών και περίπου 750-800 ασθενών, κυρίως από την Ιταλία και την Ιαπωνία, με επίπεδα αιμοπεταλίων συνήθως >30 x 10⁹/l, έδειξε επιτυχή εκρίζωση στο 72% και ανταπόκριση στην θρομβοπενία στο 75-80% εξ αυτών, δηλαδή συνολική ανταπόκριση στο 50-55% των ασθενών. Στην ανάλυση αυτή υπήρχαν λίγοι μόνο ασθενείς με αιμοπετάλια <30 x 10⁹/l. Η θεραπεία αυτή είναι καλά ανεκτή, εμφανίζει ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες-συνήθως κοιλιακό άλγος και διαρροϊκό σύνδρομο, και μικρό μόνο ποσοστό ασθενών, αναγκάζεται να την διακόψει.⁵⁸ Ανάλογα ευεργετικά αποτελέσματα μετά από εκρίζωση του H.Pylorii, το οποίο αποικίζει σε υψηλό ποσοστό και παιδιά, έχουν ανακοινωθεί και για την παιδική ΑΘ⁵⁹ αλλά υπάρχουν και δεδομένα προς την αντίθετη κατεύθυνση.⁶⁰ Είναι αξιοσημείωτο ότι ευνοϊκά αποτελέσματα στην θρομβοπενία μετά από θεραπεία εκρίζωσης έχουν ανακοινωθεί και για ασθενείς αρνητικούς για την παρουσία του

ελικοβακτηριδίου, για ασθενείς ανθεκτικούς στην θεραπεία με γ-σφαιρίνη, κορτικοειδή και σπληνεκτομή, αλλά και για ασθενείς με σημαντική θρομβοπενία πρόσφατης έναρξης,^{61,62} μολονότι βέβαια υπάρχουν και αρκετές αναφορές με αντίθετα αποτελέσματα.⁶³ Ο ρόλος της ηλικίας είναι επίσης αμφιλεγόμενος. Σε μια μελέτη αναφέρεται 100% ποσοστό ανταπόκρισης σε ασθενείς >60 ετών και 22% σε ασθενείς <50 ετών⁶⁴ αλλά σε άλλες η ηλικία δεν είχε προγνωστική σημασία για την ανταπόκριση.^{61,62}

Η διάρκεια διατήρησης της ανταπόκρισης φαίνεται ότι είναι ικανοποιητική. Με μέσο διάστημα παρακολούθησης 5 έτη, 23/34 ασθενείς που είχαν επιτύχει εκρίζωση του H.Pylorii, διατήρησαν την ανταπόκριση στα αιμοπετάλια, με 1 μόνο περίπτωση υποτροπής.⁶⁵

Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί της θρομβοπενίας από H. Pylorii. Η ερμηνεία για την ετερογένεια των ανταποκρίσεων στην θρομβοπενία, μετά από θεραπεία εκρίζωσης είναι αφ' ενός η συνεισφορά σε ποικίλο βαθμό σε κάθε περίπτωση των ποικίλων εμπλεκόμενων ανοσολογικών παθογενετικών μηχανισμών της νόσου ή/και η γενετική ποικιλομορφία του βακτηριδίου.

Πολλές υποθέσεις έχουν διατυπωθεί για να εξηγήσουν την παθογένεια της θρομβοπενίας σε άτομα προσβεβλημένα από H.Pylorii. Σύμφωνα με την επικρατούσα, τα παραγόμενα αντισώματα έναντι των μολυσματικών πρωτεϊνών του βακτηριδίου CagA και VacA, εμφανίζουν διασταυρούμενη ειδικότητα με αντιγόνα των αιμοπεταλίων. Οι δύο αυτές πρωτεΐνες συχνά συνεκφράζονται, και η δεύτερη έχει ιδιότητες κυτταροτοξίνης. Το γονιδιακό σύμπλεγμα της Cag πρωτεΐνης του H.Pylorii περιέχει περίπου 40 γονίδια, και ένα μέρος του συμμετέχει στον σχηματισμό του συμπλέγματος έκκρισης. Το σύμπλεγμα αυτό ελλείπει από ασυμπτωματικούς φορείς του βακτηριδίου. Ο παθογενετικός ρόλος της πρωτεΐνης CagA στην εμφάνιση ΑΘ έχει γίνει φανερός από δύο μελέτες. Στην πρώτη αποδείχθηκε ελάττωση της συνδεδεμένης με αιμοπετάλια IgG μετά από την θεραπεία εκρίζωσης, και μοριακή ομοιότητα μεταξύ των αντισωμάτων αυτών και των αντίστοιχων εναντίον της CagA πρωτεΐνης.⁶¹ Στην δεύτερη αποδείχθηκε ότι τα αντι-CagA αντισώματα εμφανίζουν διασταυρούμενη ευαισθησία με πεπτίδια που εκφράζονται στα αιμοπετάλια σε ασθενείς με ΑΘ.⁶⁶ Οι μεγάλες διακυμάνσεις στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκρίζωσης του H.Pylorii, που έχουν ανακοινωθεί σε διάφορες μελέτες, θα μπορούσαν να αποδοθούν σε διαφορετική έκφραση της πρωτεΐνης CagA, η οποία βρέθηκε να έχει υψηλή έκφραση σε Ιάπωνες ασθενείς.^{67,68}

Ένας άλλος μηχανισμός που ερμηνεύει την αποτυχία της θεραπείας εκρίζωσης και την ετερογένεια των ανταποκρίσεων αφορά την εγκατάσταση ανοσολογικής μνήμης στους T- και B-αυτοαντιδρώντες κλώνους. Μη διόρθωση της θρομβοπενίας με την μείωση του αντιγονικού φορτίου του H.Pylorii, υποδηλώνει την ανάπτυξη αυτοαντιδρώντων κλώνων, ανεξάρτητων από την παρου-

σία του βακτηριδίου που τροποποιούν την ισορροπία μεταξύ ενεργοποιητικών και ανασταλτικών Fcγ υποδοχέων των μονοκυττάρων.⁶⁹

Επιπλέον φαίνεται ότι και γενετικοί παράγοντες του ξενιστή επηρεάζουν την παθογένεια της νόσου. Οι ασθενείς με λοίμωξη από *H. Pylori* που εμφανίζουν ΑΘ έχουν διαφορετικό προφίλ HLA αντιγόνων σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν ΑΘ.⁶² Η επαγωγή από το ελικοβακτηρίδιο αδενοκαρκινώματος του στομάχου είναι συχνότερη σε ασθενείς με τον εκκριτικό τύπο του αντιγόνου Lewis. Τα αντιγόνα Lewis προσροφώνται και στην αιμοπεταλιακή μεμβράνη, και συμβάλλουν στην ανοσολογική απορρύθμιση που προκαλείται από το *H. Pylori*. Ορισμένα βακτηριακά στελέχη ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια αυξάνοντας την προσκόλληση του παράγοντα vWF στην γλυκοπρωτεΐνη GPIIb αυξάνοντας τον ρυθμό κατανάλωσής τους. Εξ άλλου πολυμορφισμοί των γονιδίων των κυτταροκινών είναι δυνατόν να εμπλέκονται επίσης. Επιμονή Th1 τύπου ανοσολογικής ενεργοποίησης μετά από θεραπεία εκρίζωσης συνοδεύεται από μη ανταπόκριση στην διόρθωση της θρομβοπενίας.⁶⁸ Πιο πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι το *H. Pylori* επάγει την έκφραση P-σελεκτίνης παρουσία αντι-IgG εναντίον του ελικοβακτηριδίου, η οποία αυξάνει την συγκόλληση μεταξύ αιμοπεταλίων και ελικοβακτηριδίου. Η έκφραση όμως της P-σελεκτίνης ακολουθείται από δημιουργία μηνυμάτων απόπτωσης, εύρημα που πιθανώς υποδηλώνει ότι η P-σελεκτίνη συμβάλλει στη συσσώρευση και καταστροφή των αιμοπεταλίων κατά τη λοίμωξη από *H. Pylori*.⁷⁰

Σε κάθε περίπτωση, επειδή η μέθοδος ανίχνευσης του *H. Pylori* δεν είναι δύσκολη, συνιστάται να γίνεται έλεγχος για την πιθανή παρουσία του βακτηριδίου σε κάθε νεοδιαγνωσθέντα ασθενή με ΑΘ.^{57,71}

2. Αυτοάνοση θρομβοπενία και φυματίωση

ΑΘ έχει αρκετές φορές περιγραφεί να εμφανίζεται στα πλαίσια φυματιώδους λοίμωξης, συνήθως πρωτοπαθούς λεμφαδενικής μορφής, και ενίοτε μάλιστα αποτελεί αρχική εκδήλωση της νόσου. Σποραδικές δημοσιεύσεις υπάρχουν και για σχέση πνευμονικής φυματίωσης και ΑΘ. Οι περισσότερες αναφορές αφορούν παιδιατρικά περιστατικά. Στις περιπτώσεις αυτές η πορφύρα είναι ανθεκτική στα κορτικοειδή και την ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη και υποχωρεί μαζί με την θεραπεία της βασικής υποκείμενης νόσου. Συνεπώς σε περιοχές όπου ενδημεί η φυματίωση, θα πρέπει να διερευνάται και αυτό το ενδεχόμενο σε ασθενείς που εμφανίζονται με ΑΘ.⁷²⁻⁷⁴

3. Αυτοάνοση θρομβοπενία και άλλες βακτηριακές λοιμώξεις

ΑΘ έχει αναφερθεί να εκδηλώνεται κατά την αρχική εμφάνιση ή την πορεία πολλών τύπων βακτηριακών λοι-

μώξεων. Από τους Gram+ κόκκους αξίζει να αναφερθεί ο στρεπτόκοκκος, και μάλιστα χρονίζουσες ή «αλλεργικές» μορφές στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων, όπως η μετα-στρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα, η οστρακιά, και η υποξεία βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα.⁷⁵ Σε ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις έχει αναδειχθεί η παρουσία των αντιαιμοπεταλιακών αυτοαντισωμάτων.⁷⁶

Από τα Gram- βακτηρίδια για αιτιοπαθογενετική σχέση για την ανάπτυξη ΑΘ έχει αποδοθεί σε στελέχη *E. Coli* παράγοντα βεροτοξίνη και στην σαλμονέλλα.^{77,78} Η βρουκέλλωση έχει περισσότερες φορές αναφερθεί να επιπλέκεται με ΑΘ ή σύνδρομο Evans, και μάλιστα και σε παιδιά. Μολονότι μικρής ή μέτριας βαρύτητας θρομβοπενία εμφανίζεται πολύ συχνά στην νόσο, σαν αποτέλεσμα μυελοκαταστολής ή υπερσπληνισμού, μεγάλης βαρύτητας θρομβοπενία, συμβατή με οξεία ΑΘ με αρκετές αιμορραγικές εκδηλώσεις, εκδηλώνεται πολύ σπάνια.⁷⁹ Σε πολλές από τις αναφερθείσες περιπτώσεις η θρομβοπενία διορθώθηκε χωρίς ειδική θεραπεία, μόνο με αντιμετώπιση της υποκείμενης λοίμωξης, ενώ σε άλλες χορηγήθηκε ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη, ή βραχυχρόνια όση κορτικοειδών.⁸⁰

Υπάρχει επίσης μία αναφορά για ΑΘ κατά την διαδρομή λοίμωξης από *Bartonella Henselae*, η οποία ενοχοποιείται για της πρόκληση της νόσου εξ ονύχων γαλής⁸¹ και μία ακόμα για εμφάνιση ΑΘ κατά την διαδρομή πνευμονίας από *Mycoplasma*, που υποχώρησε με την αντιμετώπιση της λοίμωξης.

III. Μυκητιασικές και παρασιτικές λοιμώξεις

ΑΘ έχει αναφερθεί κατά την εμφάνιση ή την πορεία μυκητιασικών λοιμώξεων και μάλιστα από *Histoplasma capsulatum*. Μολονότι αναδείχθηκε η παρουσία IgG επί της αιμοπεταλιακής μεμβράνης, δεν έγινε έλεγχος για αποκλεισμό συνοδού HIV λοίμωξης. Επίσης σε δύο άλλες περιπτώσεις με ταχέως επιθετική και μοιραία πορεία δεν αποκλείστηκαν άλλες αιτίες αυξημένης κατανάλησης αιμοπεταλίων, όπως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.⁸²

Θρομβοπενία ανοσολογικής αρχής έχει αναφερθεί να εμφανίζεται κατά την διάρκεια ελονοσίας από *Plasmodium Vivax*. Στην μία περίπτωση έγινε έγκαιρα η διάγνωση της ελονοσίας και ο ασθενής πήρε ειδική θεραπευτική αγωγή, η οποία συνέτεινε και στην αποκατάσταση της θρομβοπενίας. Σε άλλη περίπτωση ο ασθενής χρειάστηκε θεραπεία με κορτικοειδή.⁸³

Ανάλογες σποραδικές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί κατά την πορεία και τοξοπλάσμωσης.⁸⁴ Τέλος έχουν αναφερθεί σποραδικές περιπτώσεις ΑΘ και συνδρόμου Evans, σαν αρχικές εκδηλώσεις σπλαγγικής λείσημανίας. Τα αυτοάνοσα φαινόμενα υφίστανται συνήθως με την χορήγηση ειδικής θεραπευτικής αγωγής και την ίαση της παρασίτωσης.⁸⁵

Infectious agents in the pathogenesis of immune thrombocytopenia

by Argyris Symeonidis and Alexandra Kouraklis-Symeonidis

Department of Internal Medicine, Haematology Division, University of Patras Medical School, Rion of Patras, Greece.

ABSTRACT: Immune thrombocytopenia (ITP), manifested at the time of initial diagnosis or during disease progression, may accompany various infectious diseases. Infectious agents, which have been pathogenetically associated with ITP are *H. Pylorii*, Hepatitis C virus and HIV. There are many reports for various other agents, such as CMV, EBV, VZV, HTLV-1, MMR triple vaccine and mycobacterium Tuberculosis. For many additional infectious agents there are only occasional case reports in the literature. In the majority of cases thrombocytopenia is moderately severe (plt count $>30 \times 10^9/l$) and is rarely accompanied by hemorrhagic episodes. Although the three most common infectious agents have most commonly been associated with adult ITP, a possible contribution in the ITP of childhood has also been postulated. Among the suggested pathogenetic mechanisms, direct infection of the megakaryocytes by the causative agent, immune reaction against proteinic material of the infectious agent, “expressed” on the platelet membrane and extension of the specificity of the antibodies against structural parts of the platelet membrane, adhesion of immune complexes on platelets and increased platelet phagocytosis, and finally cross-reactivity of antigenic determinants of the infectious agent with glycoprotein epitopes of the platelet membrane, are included. The continuous presence of the infectious agent can establish immunologic memory and specificity of the reaction, and generate specific T- and B-autoreactive clones, perpetuating the autoimmune response. Conversely, when immunologic memory has not been established, elimination treatment of *H. Pylorii*, shrinkage of hepatitis C viral load, and Highly Active Antiretroviral Treatment for HIV disease are followed by an improvement or restoration of platelet count to normal levels. The pathogenetic role of *H. Pylorii* has been linked to the expression of a core protein CagA, which shares substantial molecular mimicry with parts of the GPIIb/IIIa complex. Other contributing factors are cytokines such as TGF β , adhesion molecules, such as P-selectin, and genetic factors of the host, such as HLA haplotypes and Lewis antigen expression. For thrombocytopenic patients who are *H. Pylorii* carriers, response to Helicobacter elimination treatment should initially be evaluated, before any form of immunosuppressive treatment will be administered. It is evident, that screening all thrombocytopenic patients at initial presentation for the three most common infectious agents is mandatory.

Βιβλιογραφία

1. Schoonen MW, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database Brit. J. Haematol. 2009; 145: 235-244.
2. Liebman HA: Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. Hematology (ASH Educational program). 2008; 212-218.
3. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. Blood. 2004; 103:2645-2647.
4. Ling Y, Cao X, Yu Z, Ruan C. Circulating dendritic cells subsets and CD4+Foxp3+ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone. Eur J Haematol. 2007; 79:310-316.
5. Yu J, Heck S, Patel V, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2008; 112:1325-1328.
6. Semple JW. Infections, antigen-presenting cells, T cells and immune tolerance: their role in the pathogenesis of immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009; 23(6):1177-1192.
7. Andersson PO, Stockelberg D, Jacobsson S, Wadenvik H. A transforming growth factor-beta1-mediated bystander immune suppression could be associated with remission of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol. 2000; 79:507-513.
8. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. Curr Opin Hematol. 2007; 14:557-573.
9. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, Pietz K, Henderson L, Giordano TP, Landgren O. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US Veterans with hepatitis C virus infection. Arch Intern Med. 2009; 169(4): 357-363.
10. de Almeida AJ, Campos-de-Magalhães M, Antonietti CL, et al. Autoimmune thrombocytopenia related to chronic hepatitis C virus infection. Hematology. 2009; 14(1):49-58.
11. Rajan SK, Espina BM, Liebman HA. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics

- compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005; 129:818-824.
12. Aref S, Sleem T, El Menshawy N, et al. Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. *Hematology.* 2009; 14(5):277-281.
 13. Sekiguchi T, Nagamine T, Takagi H, Mori M. Autoimmune thrombocytopenia in response to splenectomy in cirrhotic patients with accompanying hepatitis C *World J Gastroenterol.* 2006; 12(8):1205-1210.
 14. Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, Karparkin S: Role of molecular mimicry of hepatitis C virus (HCV) protein with platelet GPIIIa in hepatitis-C related immunologic thrombocytopenia. *Blood.* 2009; 113: 4086-4093.
 15. Sakuyara M, Murakami H, Uchiumi H, et al. Steroid-refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura associated with hepatitis C virus infection. *Eur J Haematol.* 2002; 68: 48-53.
 16. Magrin S, Craxi A, Fabiano C, Simonetti RG, Fiorentino G, Marino L. Hepatitis C viremia in chronic liver disease: Relationship to interferon alpha or corticosteroid treatment. *Hepatology.* 1994; 19:273-279.
 17. Demirturk N, Cevik F, Demirdal T, Aykin N, Aslan V. Autoimmune thrombocytopenia induced by PEG-IFN-alpha plus ribavirin in hepatitis C. *Platelets.* 2006; 17(5):340-343.
 18. Dufour JF, Pradat P, Ruivard M, et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naive hepatitis C virus infection: clinical description of 16 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21(3):245-253.
 19. Dusheiko G. Thrombopoietin agonists for the treatment of thrombocytopenia in liver disease and hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2009; 13(3):487-501.
 20. Fontana V, Dudkiewicz P, Jy W, Horstman L, Ahn YS. Interleukin-11 for treatment of hepatitis C-associated ITP. *Acta Haematol.* 2008; 119(2):126-132.
 21. Tanir G, Aydem C, Nilden Tuygun N, Kaya O, Yarali N. Immune thrombocytopenic purpura as sole manifestation in a case of acute hepatitis A. *Turk J Gastroenterol.* 2005; 16(4):217-219.
 22. Shenoy R, Nair S, Kamath N. Thrombocytopenia in hepatitis A-an atypical presentation. *J Trop Pediatr.* 2004; 50(4):241-242.
 23. Korman SH. Thrombocytopenic purpura during the incubation of hepatitis B. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 80(10):975-976.
 24. Doi T, Homma H, Mezawa S, et al. Mechanisms for increment of platelet associated IgG and platelet surface IgG and their implications in immune thrombocytopenia associated with chronic viral liver disease. *Hepatology Res.* 2002; 24(1):23.
 25. Allegra A, Penna G, Alonci A, Granata A, D'Angelo A, Musolino C. Exacerbation of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura following reactivation of an occult hepatitis B. *Med Oncol.* 2009 Sep 23. [Epub ahead of print]
 26. Meyboom RHB, Fucik H, Edwards IR. Thrombocytopenia reported in association with hepatitis B and A vaccines. *Lancet.* 1995; 345:1683.
 27. Ronchi F, Cecchi P, Falcioni F, et al. Thrombocytopenic purpura as adverse reaction to recombinant hepatitis B vaccine. *Arch Dis Child.* 1998; 78:273-274.
 28. Conesa V, Nupez MF, Navarro JF, Mompel A, Ruiz J, Gómez A. Thrombocytopenic Purpura after Recombinant Hepatitis B Vaccine. A rare association. *Haematologica.* 2001; 86(3):E09.
 29. Colson P, Payraudeau E, Leonnet C, et al. Severe thrombocytopenia associated with acute hepatitis E virus infection. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(7):2450-2452.
 30. Xiao Y, Lin W, Liu Q, Jin R, Fei H. Direct infection of colony forming unit-megakaryocyte by human cytomegalovirus contributes the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* 2006; 26(5):555-557.
 31. Fisgin T, Yarali N, Duru F, Kara A. CMV-induced immune thrombocytopenia and excessive hematogones mimicking an acute B-precursor lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2003; 27(2):193-196.
 32. Ding Y, Zhao L, Mei H, Zhang SL, Huang ZH. Role of myeloid human cytomegalovirus infection in children's idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 24(3):179-188.
 33. Levy AS, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura: investigation of the role of cytomegalovirus infection. *Brit J Haematol.* 2004; 126:622-624.
 34. Wei SH, Ho MC, Ni YH, Lin DT, Lee PH. Cytomegalovirus-associated immune thrombocytopenic purpura after liver transplantation. *J Formos Med Assoc.* 2007; 106(4):327-329.
 35. DiMaggio D, Anderson A, Bussel J. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *British Journal of Haematology.* 2009; 146:104-112.
 36. Likic R, Kuzmanic D. Severe thrombocytopenia as a complication of acute Epstein-Barr virus infection. *Wien Klin Wochenschr.* 2004; 116(1-2):47-50.
 37. Hsiao CC. Epstein-Barr virus associated with immune thrombocytopenic purpura in childhood: a retrospective study. *J Paediatr Child Health.* 2000; 36(5):445-448.
 38. Tavit B, Unal S, Aytan-Elmas S, Yetgin S. Weekly long-term intravenous immunoglobulin for refractory parvovirus B19 and EBV-induced immune thrombocytopenic purpura. *Turk J Pediatr.* 2008; 50(1):74-77.
 39. Morris L, Distenfeld A, Amorosi E, Karparkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura in homosexual men. *Ann Intern Med.* 1982; 96:714-717.
 40. Sloand EM, Klein HG, Banks SM, Vareldzis B, Merritt S, Pierce P. Epidemiology of thrombocytopenia in HIV infection. *Eur J Haematol.* 1992; 48:168-172.
 41. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ciesielski CA. Surveillance for thrombocytopenia in persons infected with HIV: results from the Multistate Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997; 14:374-379.
 42. Torre D, Pugliese A. Platelets and HIV-1 infection: old and new aspects. *Curr HIV Res.* 2008; 6(5):411-418.
 43. Karparkin S, Nardi M, Lennette ET, Byrne B, Poesz

- B. Antihuman immunodeficiency virus type 1 antibody complexes on platelets of seropositive thrombocytopenic homosexuals and narcotic addicts. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1988; 85:9763-9767.
44. Koefoed K, Ditzel HJ. Identification of talin head domain as an immunodominant epitope of the antiplatelet antibody response in patients with HIV-1-associated thrombocytopenia. *Blood.* 2004; 104:4054-4062.
45. Li Z, Nardi MA, Karpatkin S. Role of molecular mimicry to HIV-1 peptides in HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *Blood.* 2005; 106:572-576.
46. Najean Y, Rain JD. The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV infection. *J Lab Clin Med.* 1994; 123:415-420.
47. Aboulafia DM, Bundow D, Waide S, Bennet C, Kerr D. Initial observations on the efficacy of highly active antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated autoimmune thrombocytopenia. *Am J Med Sci.* 2000; 320(2):117-123.
48. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood.* 1997; 89:2689-2700.
49. Oksenhendler E, Bierling P, Chevret S, et al. Splenectomy is safe and effective in human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenia. *Blood* 1993; 82:29-32.
50. Umstatt L, Reichenberg JS. Varicella pneumonia with immune thrombocytopenic purpura: a patient with multiple complications. *Cutis.* 2008; 82(6):399-402.
51. Amir A, Gilad O, Yacobovich J, Scheuerman O, Tamary H, Garty BZ. Post-varicella thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr.* 2010 Apr 27. [Epub ahead of print]
52. Unal S, Yetgin S, Kara A, Kanra G. Autoimmune thrombocytopenic purpura after mumps infection. *Turk J Pediatr.* 2005; 47(3):270-271.
53. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S, NOPHO ITP working group and five national study groups. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine.* 2007; 25(10):1838-1840.
54. Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. *J Pediatr.* 2010; 156(4):623-628.
55. Matsushita K, Ozaki A, Arima N, Tei C. Human T-lymphotropic virus type I infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology.* 2005; 10(2):95-99.
56. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci.* 1998; 19(3):253-259.
57. Akiyama H, Onozawa Y. Effect of omeprazole in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 1998; 57:91-92.
58. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008; 99:4-13.
59. Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chiu CH, Chang KW. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr.* 2003; 92:1153-1157.
60. Michel M, Cooper N, Jean C, et al. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood* 2004; 103:890-895.
61. 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.
62. Veneri D, Franchini M, Gottardi M, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2002; 87:1177-1179.
63. 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.
64. Ando T, Tsuzuki T, Mizuno T, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and the effect of *H. pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter.* 2004; 9:443-452.
65. Emilia G, Luppi M, Zucchini P, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood.* 2007; 110:3833-3841.
66. Franceschi F, Christodoulides N, Kroll MH, Genta RM. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2004; 140:766-767.
67. Maeda S, Ogura K, Yoshida H, et al. Major virulence factors, VacA and CagA, are commonly positive in *Helicobacter pylori* isolates in Japan. *Gut.* 1998; 42:338-343.
68. Takahashi T, Yujiri T, Tanizawa Y. *Helicobacter pylori* and chronic ITP: the discrepancy in the clinical responses to eradication therapy might be due to differences in the bacterial strains. *Blood.* 2004; 104:594.
69. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte FcγRIIB balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J Clin Invest.* 2008; 118:2939-2949.
70. Yeh JJ, Tsai S, Wu DC, Wu JY, Liu TC, Chen A. P-selectin-dependent platelet aggregation and apoptosis may explain the decrease in platelet count during *Helicobacter pylori* infection. *Blood.* 2010; 115:4247-4253
71. Stasi R, Willis F, Shannon MS, Gordon-Smith EC. Infectious causes of chronic immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009; 23:1275-1297.
72. Krishnamurthy S, Yadav S. Immune thrombocytopenic purpura as a presentation of childhood tuberculosis. *Indian J Pediatr.* 2007; 74(9):853-85
73. Akyildiz B, Uzel N, Yanni D, Cıtak A, Karaböcöğlü M, Uçsel R. Immune thrombocytopenic purpura associated with pulmonary tuberculosis. *Turk J Pediatr.* 2009; 51(3):271-274.
74. Ursavas A, Ediger D, Ali R, et al. Immune thrombocytopenia associated with pulmonary tuberculosis. *J Infect Chemother.* 2010 Epub Jan 7.

75. Castagnola E, Dufour C, Timitilli A, Giacchino R. Idiopathic thrombocytopenic purpura associated with scarlet fever. *Arch Dis Child*. 1994; 70(2):164.
76. Muguruma T, Koyama T, Kanadani T, Furujo M, Shiraga H, Ichiba Y. Acute thrombocytopenia associated with post-streptococcal acute glomerulonephritis. *J Paediatr Child Health*. 2000; 36(4):401-402.
77. Blecker U, Vandenplas Y. Verotoxin-producing *Escherichia coli* in "idiopathic" thrombocytopenic purpura. *Clin Pediatr (Phila)*. 1994; 33(6):383.
78. Mittal S, Saxena A, Garg P. Unusual presentations of *Salmonella Typhi* infections in children. *Trop Doct*. 2009; 39(1):27-28.
79. Pappas G, Kitsanou M, Christou L, Tsianos E. Immune thrombocytopenia attributed to brucellosis and other mechanisms of *Brucella*-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2004; 75(3):139-141.
80. Tsirka A, Markesinis I, Getsi V, Chaloulou S. Severe thrombocytopenic purpura due to brucellosis. *Scand J Infect Dis*. 2002; 34(7):535-536.
81. Palumbo E, Sodini F, Boscarelli G, Nasca G, Branchi M, Pellegrini G. Immune thrombocytopenic purpura as a complication of *Bartonella henselae* infection. *Le Infezioni in Medicina*. 2008; 2:99-102.
82. Kucera JC, Davis RB. Thrombocytopenia associated with histoplasmosis and an elevated platelet associated IgG. *Am J Clin Pathol*. 1983; 79(5):644-646.
83. Lacerda MV, Alexandre MA, Santos PD, Arcanjo AR, Alecrim WD, Alecrim MG. Idiopathic thrombocytopenic purpura due to vivax malaria in the Brazilian Amazon. *Acta Trop*. 2004; 90(2):187-190.
84. Lepilleur B, Schoeny M, Melin P, Screve C. A propos d'un cas de purpura thrombopinique autoimmun chronique, associée à une toxoplasmose. *Annales de Biologie Clinique* 2001; 59(4):493-496.
85. Alioglu B, Avci Z, Ozyurek E, Ozbek N. Visceral leishmaniasis presented with Evans syndrome: A case report. *Am J Hematol*. 2007; 82(11):1030-1031.