



Jacek Treliński, Krzysztof Chojnowski

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Małopłytkowość w przebiegu infekcji HCV, HIV i *Helicobacter pylori*

Thrombocytopenia associated with HCV, HIV and *Helicobacter pylori* infections

Przedrukowano za zgodą z Hematologia 2011; 2, 4: 339–345

STRESZCZENIE

Infekcje wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV) i *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) należą do najważniejszych i najczęstszych czynników zakaźnych związanych z małopłytkowością u osób dorosłych. Małopłytkowość wywołana tymi infekcjami ma charakter przewlekły bez tendencji do samoistnych remisji, a jej nasilenie może się zwiększać wraz z progresją choroby. Zarówno infekcja HCV, jak i HIV może prowadzić do małopłytkowości poprzez mechanizmy immunologiczne lub nieimmunologiczne. Małopłytkowość immunologiczna (IT) występuje częściej w początkowym okresie choroby i może

być mylona z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP). O związku zakażenia bakterią *H. pylori* z małopłytkowością może świadczyć wzrost liczby płytek krwi u części chorych na przewlekłą ITP po leczeniu eradykacyjnym. Małopłytkowość przebiegająca bez objawów innej choroby jest wskazaniem do przeprowadzenia testów diagnostycznych w kierunku infekcji *H. pylori*, zwłaszcza w krajach z wysokim odsetkiem osób zarażonych w populacji. Według nowych zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia ITP terapia eradykacyjna powinna być zastosowana u wszystkich chorych na ITP, u których stwierdzono zakażenie *H. pylori*.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 1, 10–16
Słowa kluczowe: małopłytkowość, HCV, HIV, *Helicobacter pylori*

ABSTRACT

The most common infections associated with thrombocytopenia in adults are those from hepatitis C virus (HCV), human immunodeficiency virus (HIV), and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Thrombocytopenia connected with these disorders is usually of chronic type, has no tendency to remit spontaneously and can change for the worse with the progression of the infectious disease. Both HCV and HIV infection can lead to thrombocytopenia through immunologic and non-immunologic mechanisms. Immune thrombocytopenia (IT) usually appears in early stages of HCV, HIV infections and may closely

mimic chronic primary immune thrombocytopenia (ITP). Eradication of *H. pylori* can result in platelet responses in patients with chronic ITP, which led to speculation on a causal role of the bacterium in the development of thrombocytopenia. Thrombocytopenia in the absence of other disease symptoms requires screening for *H. pylori*, especially in regions where there is high prevalence of the disease. According to the new guidelines, concerning ITP diagnosis and treatment, eradication therapy should be given to patients with ITP positive for *H. pylori* infection.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, vol. 4, no 1, 10–16
Key words: thrombocytopenia, HCV, HIV, *Helicobacter pylori*

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jacek Treliński,
Katedra i Klinika Hematologii,
Uniwersytet Medyczny,
ul. Ciołkowskiego 2,
93–510 Łódź,
e-mail: jtre2001@yahoo.com

WPROWADZENIE

Małopłytkowość immunologiczna (IT, *immune thrombocytopenia*) jest nabytą chorobą charakteryzującą się zazwyczaj izolowanym zmniejszeniem liczby płytek krwi i objawami skazy krwotocznej lub zwiększonym ryzykiem krwawień. Najczęściej występuje pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *primary immune thrombocytopenia*), w której przyczyna występowania przeciwciał przeciwplatekowych nie jest znana.

Około 20–30% wszystkich przypadków IT stanowi wtórna IT, która może być związana z różnymi przyczynami, takimi jak choroby układowe tkanki łącznej, chłoniaki, infekcje czy leki. Związek małopłytkowości z infekcjami jest znany od dawna. Ostre infekcje wirusowe u dzieci, takie jak: różyczka, mononukleozą zakaźną, nagminne zapalenie przyusznicy, ospa wietrzna, mogą być przyczyną małopłytkowości o różnym stopniu ciężkości, głównie na tle immunologicznym. Wystąpienie IT u dzieci poprzedzają najczęściej objawy infekcji wirusowej. Małopłytkowość zwykle ustępuje samoistnie w czasie 2–8 tygodni.

U osób dorosłych do najważniejszych i najczęstszych czynników infekcyjnych związanych z małopłytkowością należą: wirus zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), ludzki wirus nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) i *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Małopłytkowość związana z tymi czynnikami ma charakter przewlekły bez tendencji do samoistnych remisji, a jej nasilenie może się zwiększać wraz z progresją choroby. Ponieważ małopłytkowość może być jednym z pierwszych objawów choroby, jest często mylona z ITP.

MAŁOPLYTKOWOŚĆ W PRZEBIEGU INFЕКЦИИ HCV

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C należy do ważnych przyczyn małopłytkowości u osób dorosłych, zwłaszcza w krajach o dużej częstości występowania tej choroby. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia około 3% populacji jest zakażona HCV [1]. W Polsce rozpoznaje się około 2000 nowych przypadków w ciągu roku, ale szacunkowa liczba zakażonych jest dużo większa i może przekraczać 700 000 [2]. Małopłytkowość może być jedynym objawem wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu C i często jest błędnie rozpoznawana jako ITP.

Częstość występowania małopłytkowości u chorych na WZW typu C ocenia się na 0,16–45,4%, w zależności od stopnia zaawansowania choroby [3]. Do czynników zwiększających ryzyko małopłytkowości u osób z infekcją HCV należą: płeć męska, wiek powyżej 50 lat, długi czas trwania infekcji HCV, marskość wątroby, współistniejąca infekcja HIV. Z kolei przeciwciała anty-HCV wykrywa się u około 20% chorych z rozpoznaną przewlekłą małopłytkowością immunologiczną [4].

Patogeneza

Infekcja HCV może prowadzić do małopłytkowości poprzez mechanizmy immunologiczne lub nieimmunologiczne [4, 5]. Wirus może się wiązać z błoną płytek krwi i powodować ich fagocytozę po przyłączeniu przeciwciał anty-HCV. Prawdopodobnie infekcja HCV może się przyczyniać do dysregulacji układu odpornościowego i prowadzić do produkcji przeciwciał przeciwko glikoproteinom płytkowym. Ostatnio wykazano, że antygen korony HCV może indukować małopłytkowość na drodze mimikry molekularnej z GPIIIa49-66 [6]. Mechanizmy nieimmunologiczne małopłytkowości wiążą się przede wszystkim z nadciśnieniem wrotnym, wtórnym do pozapalne marskości wątroby i z sekwestracją płytek krwi w powiększonej śledzionie. Uszkodzenie komórki wątrobowej może dodatkowo nasilać małopłytkowość poprzez zmniejszenie produkcji trombopoetyny. Małopłytkowość może być również wywołana supresją szpiku przez HCV lub na skutek podawania interferonu (tab. 1).

Obraz kliniczny małopłytkowości immunologicznej związanej z HCV (HCV-IT) jest podobny do ITP. W badaniach Rajana i wsp.

Tabela 1. Przyczyny małopłytkowości w wirusowym zapaleniu wątroby typu C

Immunologiczne: autoprzeciwciała przeciwplatekowe, kompleksy immunologiczne
Nadciśnienie wrotne z hipersplenizmem i sekwestracją płytek w śledzionie
Zmniejszona produkcja trombopoetyny w wątrobie
Supresja szpiku przez wirus zapalenia wątroby typu C
Leczenie interferonem

[7] u pacjentów z HCV-IT rzadziej stwierdzano ciężką małopłytkowość ($< 10 \times 10^9/l$) w porównaniu z pacjentami z ITP (4% v. 46%). Łagodne krwawienia znamienne częściej występowały u osób z ITP i jednocześnie u większego odsetka pacjentów z HCV-IT nie występowały objawy skazy krwotocznej (38% v. 10%). Mimo większej liczby płytek, duże krwawienia występowały istotnie częściej w grupie pacjentów z HCV-ITP (25% v. 10%). Obserwacje te autorzy próbują tłumaczyć częstym występowaniem krioglobulin w grupie chorych na HCV-IT i związanym z ich obecnością zapaleniem drobnych naczyń. Ponadto autorzy spekulują, że przyczyną skłonności do występowania dużych krwawień mogły być współistniejące zaburzenia czynności płytek, co nie było przedmiotem badań. W badaniach serologicznych nie wykazano różnic w częstości występowania przeciwciał przeciwdrobnych w obu badanych grupach chorych, ale u pacjentów z HCV-IT znamienne częściej występowały krioglobuliny i przeciwciała antykardiolipinowe.

Leczenie

Okolo 50% pacjentów z HCV-IT, a więc mniej niż z ITP (70–80%), odpowiada zwiększeniem liczby płytek krwi na kortykosteroidy. Należy pamiętać, że leczenie kortykosteroidami może pogorszyć przebieg kliniczny WZW. Obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz, stężenia bilirubiny i liczby kopii wirusa w czasie leczenia prednizonem [7]. Skuteczność dużych dawek dożylnych immunoglobulin (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) jest podobna u osób z HCV-IT i ITP. Leczenie przeciwwirusowe interferonem może prowadzić do zwiększenia liczby płytek, a nawet remisji, zwłaszcza u chorych, u których wyeliminowano wirus. Interferon może jednak nasilić małopłytkowość poprzez supresję hematopoezy. Dlatego znacznie obniżona liczba płytek krwi jest wskazaniem do zmniejszenia dawki leku lub odroczenia terapii. Może to prowadzić do niepowodzenia leczenia WZW typu C.

W małopłytkowości związanej z marskością wątroby w przebiegu infekcji HCV obserwowano dobre wyniki po podaniu agonisty receptora trombopoetyny [8]. W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo stosowano eltrombopag w dawkach 30 mg/d., 50 mg/d. i 75 mg/d. przez 4 tygodnie. Do badania kwalifikowano chorych na WZW typu

C z objawami wyrównanej marskości wątroby i liczbą płytek poniżej $70 \times 10^9/l$. Leczenie przeciwwirusowe włączano przy liczbie płytek wynoszącej co najmniej $70 \times 10^9/l$. Zwiększenie liczby płytek powyżej $100 \times 10^9/l$ stwierdzono u 75%, 79% i 95% pacjentów otrzymujących eltrombopag odpowiednio w dawce 30 mg, 50 mg i 75 mg.

MAŁOPLYTKOWOŚĆ W PRZEBIEGU INFЕКCJI HIV

Związek między małopłytkowością a zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) był już znany przed odkryciem HIV. Na przełomie lat 80. i 90. ubiegłego stulecia, przed wprowadzeniem wysokoaktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART, *highly active antiretroviral therapy*), małopłytkowość wykrywano u 5–30% osób zakażonych HIV [9–12]. Częstość małopłytkowości była większa u chorych z jawnym klinicznie AIDS i/lub z liczbą CD4+ poniżej $200/\mu l$ oraz u narkomanów zakażonych HIV, co było związane z częstszym współistnieniem infekcji HCV w tej grupie chorych [9, 10]. Obecnie częstość występowania małopłytkowości u osób zakażonych HIV zmniejszyła się, ale brakuje dokładnych danych epidemiologicznych na ten temat.

Patogeneza

Patogeneza małopłytkowości w przebiegu infekcji HIV jest wieloczynnikowa i zależy od zaawansowania choroby [4, 5]. Skrócony czas przeżycia płytek może być związany z obecnością kompleksów immunologicznych, przeciwciał przeciwplatek lub przeciwciał anty-HIV krzyżowo reagujących z glikoproteinami płytkowymi (mimikra antygenowa). W zaawansowanej chorobie przyczyną małopłytkowości jest najczęściej upośledzone wytwarzanie płytek w szpiku. Jest ono uwarunkowane bezpośrednim zakażeniem megakariocytów, co prowadzi do ich zwiększonej apoptozy i zaburzenia czynności płytkotwórczej. Małopłytkowość u pacjentów zakażonych HIV może się również wiązać z powikłaniami choroby, takimi jak oportunistyczne infekcje i nowotwory złośliwe oraz ze stosowanymi lekami. Zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy należą do bardzo rzadkich przyczyn małopłytkowości w przebiegu infekcji HIV. Jednak ze względu na ich groźny dla życia przebieg powinny być uwzględnione w diagnostyce

różnicowej małopłytkowości u pacjentów HIV-seropozytywnych.

Immunologiczna małopłytkowość, która rozwija się we wczesnym okresie zakażenia HIV (HIV-IT), ma zwykle przebieg łagodny, często bezobjawowy, z liczbą płytek powyżej $50 \times 10^9/l$. W grupie pacjentów z HIV-IT rzadko występują niebezpieczne krwawienia. Małopłytkowość może zwiększać ryzyko niebezpiecznych krwawień u chorych na hemofilię zakażonych HIV [13]. W zaawansowanej infekcji HIV ciężkiej małopłytkowości zwykle towarzyszy pancytopenia związana z nieefektywną hematopoezą.

Leczenie

Najważniejsze znaczenie ma leczenie choroby podstawowej. Wykazano, że cytopenie związane z HIV korelują ze stopniem replikacji wirusa, a ich nasilenie zmniejsza się w czasie skutecznej terapii przeciwwirusowej [14]. Zidowudyna w monoterapii zwiększała liczbę płytek u 60–70% pacjentów z małopłytkowością [15–17]. Terapia według protokołów HAART indukuje długotrwałą odpowiedź płytkową z jednoczesną supresją HIV u większości chorych, zarówno wcześniej nieleczonych, jak i opornych na zidowudynę [18–20]. Zwiększenie liczby płytek obserwuje się po kilku tygodniach leczenia przeciwwirusowego. Mniejszy odsetek odpowiedzi w czasie stosowania HAART obserwowano u narkomanów, co może wynikać z częstego współistnienia infekcji HCV i uszkodzenia wątroby. W tej grupie chorych można uzyskać zwiększenie liczby płytek, stosując interferon α [21].

Pacjenci z HIV-IT, którzy wymagają szybkiego zwiększenia liczby płytek, dobrze reagują na leki stosowane w ITP [22]. Lekami pierwszego wyboru są kortykosteroidy. Należy pamiętać, że przedłużone stosowanie leków z tej grupy może być niebezpieczne dla pacjentów z infekcją HIV i dlatego zaleca się jak najszybsze ich odstawienie po uzyskaniu wzrostu liczby płytek. Przed włączeniem kortykosteroidów należy wykluczyć współistniejącą infekcję wirusem cytomegalii, HCV i gruźlicę. W przypadku oporności lub przeciwwskazań do stosowania kortykosteroidów podaje się duże dawki IVIG lub dożylną immunoglobulinę anti-D u osób Rh-dodatnich. Pacjenci oporni na pierwszą linię leczenia, u których ryzyko krwawień jest duże, są kwalifikowani do splenektomii. Splenektomia jest równie skuteczna i bezpieczna, jak u chorych na ITP

bez infekcji HIV. Pacjenci z zaawansowaną chorobą, u których małopłytkowość jest związana z nieefektywną hematopoezą, zwykle nie odpowiadają zwiększeniem liczby płytek na kortykosteroidy, IVIG czy immunoglobulinę anti-D. Również splenektomia jest nieskuteczna w tej grupie chorych. W przypadku istotnych krwawień należy stosować koncentraty krwinek płytkowych.

Małopłytkowość immunologiczna w przebiegu HIV i HCV może być klinicznie nie do odróżnienia od ITP i może wystąpić kilka lat przed pojawieniem się jakichkolwiek innych objawów. Dlatego w nowych zaleceniach dotyczących diagnostyki i leczenia ITP uwzględniono rutynowe wykonywanie badań serologicznych w kierunku HCV i HIV u dorosłych chorych z podejrzeniem ITP [23]. Testy te powinny być przeprowadzone niezależnie od częstości zachorowań w danej populacji i czynników ryzyka występujących u pacjenta. Opanowanie tych infekcji może prowadzić do pełnych remisji hematologicznych.

MAŁOPLYTKOWOŚĆ W PRZEBIEGU INFEKCJI *HELICOBACTER PYLORI*

Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że infekcja bakterią *H. pylori* dotyczy około 70% ludzi w krajach rozwijających się i około 30% w krajach wysoko uprzemysłowionych [24]. W Polsce odsetek zakażonych w populacji osób dorosłych jest bardzo wysoki i wynosi 84% [25]. Zgodnie z wytycznymi trzeciego Konsensusu Gastroenterologicznego z *Maastricht* ITP jest jedną z dwóch chorób spoza przewodu pokarmowego, w których zaleca się badania diagnostyczne w kierunku obecności *H. pylori*, a także postępowanie eradykacyjne zmierzające do całkowitego usunięcia bakterii zagnieżdżonej w błonie śluzowej żołądka [25, 26].

Związek między zakażeniem bakterią *H. pylori* a małopłytkowością został po raz pierwszy opisany w 1998 roku przez Gasbarriniego i wsp. [27], którzy stwierdzili znaczący wzrost liczby płytek krwi u 8 spośród 11 chorych z IT poddanych skutecznej terapii eradykacyjnej. Jednak sprzeczne wyniki kolejnych badań, niewielkie grupy chorych, a także brak badań z randomizacją powodują, że rola terapii eradykacyjnej u chorych z IT wymaga dalszego wyjaśnienia.

Patogeneza

U podłoża powstawania małopłytkowości zależnych od infekcji *H. pylori* może leżeć kil-

ka mechanizmów. Hipoteza molekularnej mimikry zakłada, że przeciwciała skierowane przeciwko białkom błonowym bakterii mogą reagować krzyżowo z glikoproteinami płytek krwi. Białkiem najczęściej wymienianym w tym kontekście jest toksyna cytotoksyczna, kodowana w genie (Cag-A), obecna w około 70% szczepów bakterii *H. pylori* [28–30]. Do innych białek sprzyjających powstaniu przeciwciał reagujących z receptorami płytek krwi należą ureaza B oraz antygeny grupowe krwi Lewisa [31, 32]. Małopłytkowość może być także skutkiem zwiększonej fagocytozy płytek krwi zachodzącej przy udziale lipopolisacharydu obecnego w błonie zewnętrznej *H. pylori*, a także zwiększonej agregacji płytek krwi indukowanej wiązaniem *H. pylori* z czynnikiem von Willebranda [33, 34].

Leczenie

W zdecydowanej większości przypadków w terapii eradykacyjnej stosowano kombinację trzech leków, w tym inhibitora pompy protonowej, klarytromycyny i amoksyliny, podawanych przez 7–14 dni. W 2009 roku opublikowano wyniki metaanalizy 25 badań, w których oceniano wpływ leczenia eradykacyjnego na liczbę płytek krwi u 696 dorosłych chorych na małopłytkowość uwarunkowaną immunologicznie [35]. Większość badań przeprowadzono w Japonii, gdzie odsetek zakażenia *H. pylori* w populacji przekracza 70% [36]. Całkowitą odpowiedź (zwiększenie liczby płytek $> 100 \times 10^9/l$) stwierdzono u 42,7% chorych, natomiast u 50,3% badanych liczba płytek krwi zwiększyła się do wartości przekraczającej $30 \times 10^9/l$ i przynajmniej 2-krotnie przekroczyła wartości wyjściowe. Odsetek odpowiedzi wśród chorych z ciężką małopłytkowością (liczba płytek $< 30 \times 10^9/l$) wyniósł odpowiednio 20,1% i 35,2%. Do czynników wpływających na wyższy odsetek odpowiedzi na terapię eradykacyjną należały: łagodniejszy stopień małopłytkowości oraz większa częstość występowania *H. pylori* w populacji danego kraju (np. Japonia v. Stany Zjednoczone) (tab. 2). Natomiast dłuższy czas trwania ITP wiązał się z mniejszą skutecznością leczenia.

Wydaje się, że wzrost liczby płytek po leczeniu eradykacyjnym wiąże się raczej z całkowitym lub częściowym usunięciem bakterii niż z innymi mechanizmami niezależnymi od *H. pylori*. Wskazują na to wyniki 6 badań, w których leczeniu eradykacyjnemu poddano

Tabela 2. Odsetek odpowiedzi na terapię eradykacyjną *Helicobacter pylori* w wybranych badaniach

Badanie	Odsetek odpowiedzi
Ahn i wsp. (2006), Stany Zjednoczone	7%
Jarque i wsp. (2001), Hiszpania	13%
Michel i wsp. (2004), Stany Zjednoczone	29%
Stasi i wsp. (2005), Włochy/Wielka Brytania	31%
Fujimura i wsp. (2005), Japonia	55%
Kodama i wsp. (2007), Japonia	61%
Emilia i wsp. (2007), Włochy	74%
Nomura i wsp. (2004), Japonia	100%

łącznie 41 chorych bez infekcji *H. pylori* i nie odnotowano zwiększenia liczby płytek w żadnego z pacjentów [37–42]. Jednak w innym badaniu odsetek odpowiedzi wyniósł 36% mimo niepowodzenia terapii eradykacyjnej [43]. Można to tłumaczyć zmniejszeniem liczby bakterii lub efektem bakteriostatycznym samego leczenia [42].

Odsetek dzieci zarażonych *H. pylori* waha się od 0% w populacji fińskiej do 40,9% na Tajwanie, zaś w Polsce wynosi 33% [44, 45]. Dane z piśmiennictwa dotyczące infekcji *H. pylori* u dzieci z ITP ograniczają się do kilku opisów przypadków i jednego prospektywnego badania wieloośrodkowego. W 2010 roku Russo i wsp. [44] przedstawili wyniki leczenia eradykacyjnego u 37 spośród 50 dzieci z ITP, u których stwierdzono infekcję *H. pylori*. Odsetek odpowiedzi (zwiększenie liczby płytek $> 50 \times 10^9/l$) po leczeniu eradykacyjnym wyniósł 39,49%, natomiast spontaniczną remisję choroby obserwowano jedynie u 10% dzieci, u których wynik badania pod kątem obecności *H. pylori* był ujemny ($p < 0,005$). Autorzy sugerują rozważenie badania dzieci z ITP po kątem infekcji *H. pylori* i leczenie eradykacyjne w przypadku dodatniego wyniku.

Według aktualnych zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego, dotyczących diagnostyki i leczenia ITP u dorosłych pacjentów, w procesie diagnostycznym należy rozważyć wykrycie zakażenia *H. pylori*, najlepiej za pomocą mocznikowego testu oddechowego lub badania na obecność antygenu w kale, a w przypadku dodatniego wyniku należy zastosować leczenie eradykacyjne. Oprócz rejonów o wysokiej częstości występowania infekcji *H. pylori* nie zaleca się rutynowego ba-

dania dzieci z ITP w kierunku zakażenia tą bakterią [46].

Ze względu na wysoki odsetek zakażeń *H. pylori* w populacji polskiej, zwłaszcza wśród osób dorosłych, wskazane jest przeprowadzenie dobrze zaplanowanych badań służących ocenie skuteczności terapii eradykacyjnej w leczeniu ITP. Ich wyniki mogą pomóc w opracowaniu polskich zaleceń postępowania u pacjentów z ITP zakażonych *H. pylori*.

1. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J. Viral Hepat.* 1999; 6: 35–47.
2. Juszczyk J. Hepatitis C: to, co najważniejsze. *Przew. Lek.* 2004; 10: 74–79.
3. Louie K.S., Micallef J., Pimenta J. i wsp. Prevalence of thrombocytopenia among patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *J. Viral Hepat.* 2011; 18: 1–7.
4. Liebman H.A. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2008: 212–218.
5. Stasi R., Willis F., Shannon M. i wsp. Infectious causes of chronic immune thrombocytopenia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2009; 23: 1275–1297.
6. Zhang W., Nardi M., Borkowsky W. i wsp. Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIb in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 2009; 113: 4086–4093.
7. Rajan S., Espina B., Liebman H. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2005; 129: 818–824.
8. McHutchison J., Dusheiko G., Shiffman M. i wsp. Etlrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2227–2236.
9. Kaslow R., Phair J., Friedman H. i wsp. Infection with the human immunodeficiency virus: clinical manifestations and their relationship to immune deficiency. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 474–480.
10. Sloand E., Klein H., Banks S. i wsp. Epidemiology of thrombocytopenia in HIV infection. *Eur. J. Haematol.* 1992; 48: 168–172.
11. Sullivan P., Hanson D., Chu S. i wsp. 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.
12. Mientjes G., van Ameijden E., Mulder J. i wsp. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. *Br. J. Haematol.* 1992; 82: 615–619.
13. Ragni M., Bontempo F., Myers D. i wsp. Hemorrhagic sequelae of immune thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *Blood* 1990; 75: 1267–1272.
14. Servais J., Nkoghe D., Schmit J. i wsp. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2001; 28: 221–225.
15. Landonio G., Cinque P., Nosari A. i wsp. Comparison of two dose regimens of zidovudine in an open, randomized, multicentre study for severe HIV-related thrombocytopenia. *AIDS* 1993; 7: 209–212.
16. Oksenhendler E., Bierling P., Ferchal F. i wsp. Zidovudine for thrombocytopenic purpura related to human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110: 365–368.
17. Cinque P., Landonio G., Lazzarin A. i wsp. Long-term treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus (HIV)-associated thrombocytopenia: modes of response and correlation with markers of HIV replication. *Eur. J. Haematol.* 1993; 50: 17–21.
18. Abouafia D., Bundow D., Waide S. i wsp. Initial observations on the efficacy of highly active antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated autoimmune thrombocytopenia. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 320: 117–123.
19. Carbonara S., Fiorentino G., Serio G. i wsp. Response of severe HIV-associated thrombocytopenia to highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors. *J. Infect.* 2001; 42: 251–256.
20. Miguez M.J., Burbano X., Archer H. i wsp. Limited impact of highly active antiretroviral therapy in thrombocytopenia. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002; 30: 260–261.
21. Marroni M., Gresele P., Landonio G. i wsp. Interferon alpha is effective in the treatment of HIV-1-related, severe, zidovudine-resistant thrombocytopenia. A prospective, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 423–429.
22. Stasi R. Therapeutic strategies for hepatitis- and other infection-related immune thrombocytopenias. *Semin. Hematol.* 2009; 46 (supl. 2): 15–25.
23. Provan D., Stasi R., Newland A. i wsp. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–186.
24. Bartnik W. W sprawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczących „Postępowania w zakażeniu *Helicobacter pylori* (rok 2004)”. *Med. Prakt.* 2004; 11: 159–161.
25. Dzieniszewski J., Jarosz M. i wsp. Ustalenia Grupy Roboczej PTG-E dotyczące postępowania w zakażeniu *Helicobacter pylori* — consensus 2008. *Gastroenterol. Pol.* 2008; 15: 323–331.

Piśmiennictwo

26. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection — summary of the Maastricht-3 2005 consensus report. www.touchbriefings.com
27. Gasbarrini A., Franceschi F., Tartaglione R. i wsp. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878.
28. Takahashi T., Yujiri T., Shinohara K. i wsp. 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.
29. Franceschi F., Christodoulides N., Kroll M.H. i wsp. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 766–767.
30. Kodama M., Kitadai Y., Ito M. i wsp. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2007; 12: 36–42.
31. Bai Y., Wang Z., Bai X. i wsp. Cross-reaction of antibody against *Helicobacter pylori* urease B with platelet glycoprotein IIIa and its significance in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Int. J. Hematol.* 2009; 89: 142–149.
32. Gerhard M., Rad R., Prinz C. i wsp. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002; 7 (supl. 1): 17–23.
33. Semple J.W., Aslam R., Kim M. i wsp. Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG-opsonized platelets. *Blood* 2007; 109: 4803–4805.
34. Byrne M.F., Kerrigan S.W., Corcoran P.A. i wsp. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003; 124: 1846–1854.
35. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B. i wsp. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231–1240.
36. Graham D.Y., Kimura K., Shimoyama T. i wsp. *Helicobacter pylori* infection in Japan: current status and future options. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1994; 6 (supl. 1): 1–4.
37. Hino M., Yamane T., Park K. i wsp. Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Hematol.* 2003; 82: 30–32.
38. Michel M., Cooper N., Jean C. i wsp. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood* 2004; 103: 890–896.
39. Takahashi T., Yujiri T., Shinohara K. i wsp. 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.
40. Ando T., Tsuzuki T., Mizuno T. i wsp. 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.
41. Inaba T., Mizuno M., Take S. i wsp. Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35: 214–219.
42. Asahi A., Kuwana M., Suzuki H. i wsp. Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2006; 91: 1436–1437.
43. Fujimura K., Kuwana M., Kurata Y. i wsp. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic PIT cases in Japan. *Int. J. Hematol.* 2005; 81: 162–168.
44. Russo G., Miraglia V., Branciforte F. i wsp.; AIEOP-PIT Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr. Blood Cancer* 2011; 56: 273–278.
45. Iwańczak F., Maciorkowska E., Kaczmarski M. i wsp. Badania epidemiologiczne częstości występowania zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci w Polsce. *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka* 2004; 6: 345–350.
46. Neunert C., Lim W., Crowther M. i wsp. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190–4207.