

Çocukluk Çağı Akut ve Kronik İTP

A. Emin Kürekçi

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Prof.Dr.

İmmün Trombositopenik Purpura

Giriş

İmmün trombositopenik purpura (İTP), trombositopeni nedeni ile kanamaya yatkınlık, peteşi ve purpura ile karakterize bir klinik sendromdur. İmmün trombositopenik purpura tıp pratiğinde sık karşılaşılan trombositopeni nedenlerinden birisidir. Bu hastalık akut, kronik veya rekürren olabilir. Akut İTP'de trombosit sayısı tanıdan itibaren 6 ay içerisinde normale döner ve tekrarlamaz. Kronik İTP'de trombosit sayısı 6 aydan sonra da düşük olmaya devam eder. Rekürren şeklinde ise trombosit sayısı normalleştikten sonra tekrar düşmeye başlar.

Epidemiyoloji

Yıllık görülme sıklığı 4.8-9.3/100000 arasında değişmektedir (1). Akut şekli 10 yaşından küçük çocuklarda daha sık görülür. Hastalığın en sık görüldüğü yaşlar 3-5 yaşlar arasındadır (pik yaptığı ortalama yaş 5.7 ± 4.1). Bu yaşlar arasında prevalans 1/10000 kadar sık olabilmektedir. Erişkinlerde mevsimsel fark gözlenmezken çocukluk çağı İTP olgularının ilkbahar aylarında daha sık olduğu sonbahar aylarında ise daha az görüldüğü dikkati çekmektedir. Ancak, çocukluk çağındaki olgularda da erişkinlerde olduğu gibi hastalığın görülme sıklığında mevsimsel bir farklılık olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (2, 3). Prevalansın erkek ve kız arasında farklılık göstermediği bilinmesine rağmen son dönemlerde, erkek çocuklarda daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (4).

Patofizyoloji

Trombosit glikoprotein komplekslerine (GP IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V ve IV) karşı oluşan ve genellikle IgG tipinde olan anormal bir otoantikör, bazen IgM yapısında da olabilmektedir, dolaşan trombosit membranlarına bağlanmaktadır. Olguların %75'inde otoantikörler GP IIb/IIIa ve Ib/IX'a karşı oluşmuştur. Bu otoantikörlerin viral veya bakteriyel enfeksiyonlara karşı immün cevap sırasında oluştuğu ve membran glikoproteinleri ile çapraz reaksiyon verdiği düşünülmektedir. Otoantikörler ile bağlanmış trombositler, esas olarak dalakta bulunan makrofajların Fc reseptörleri ile etkileşerek fagositoza uğramakta ve dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır. İmmün trombositopenik purpuranın patofizyolojisinde esas organ dalaktır. Trombosit otoantikörleri beyaz pulpada oluşmakta ve otoantikörler ile kaplanmış trombositler ise kırmızı pulpadaki mononükleer makrofajlar tarafından yok edilmektedir. Düşük afiniteli makrofaj reseptörleri, Fc- γ RIIA ve Fc- γ RIIIA immün komplekse bağlanırlar ve trombosit klerensinde önemli rol oynarlar. Bunun yanı sıra kompleman reseptörleri de (CR1 ve CR3) immün yıkımda görev alırlar.

Son zamanlarda bildirilen raporlarda, genetik faktörlerin İTP'nin gelişimi ve klinik sonuçları üzerinde çok önemli rol oynadıklarından söz edilmektedir. Ayrıca, HLA B8 ve B12 doku gruplarını taşıyan bireylerde, tetiği çeken faktörler ile karşılaştıklarında bu hastalığın meydana gelme olasılığı daha yüksek bulunmuştur.

Klinik Bulgular

Ailesi tarafından daha önce sağlıklı olduğu bildirilen bu çocuklarda akut İTP tipik olarak ani başlayan peteşi ve purpura, <20-30000/ μ l trombosit sayısı saptanır. Klinik bulguların ortaya çıkışından 1-4 hafta öncesinde aşı uygulanımı veya enfeksiyon öyküsü alınır. Kanamalar peteşi, purpura, epistaksis, hematüri ve gastrointestinal sistem kanamaları şeklindedir. Kanamaların lokalizasyonu tanıda yol gösterici olabilir. Santral sinir sistemi kanaması en korkulan komplikasyondur ve olguların <%1'nde görülür. Başağrısı olan olgularda mutlaka akla getirilmelidir. Diğer kanamalar nadiren hayatı tehdit edecek boyutlarda olabilir. Kanamalar dışında diğer fizik muayene bulguları normaldir. Olguların yalnızca %10'unda dalak ucu ele gelebilir ancak bu olgularda da ayırıcı tanıları dikkatle araştırılmalıdır. Ciddi bir kanama oluşmadıkça solukluk görülmez. İmmün trombositopenik purpuranın tanısı için yol gösterici ip uçları ve ayırıcı tanı özellikleri Tablo 1'de verilmektedir (5). Olguların % 60'ında bir ay içerisinde, % 90'ında ise 6 ay içinde spontan iyileşme olur. Altıncı aydan sonra spontan remisyon oranı çok azdır. Olguların % 10'unda kronik İTP gelişir.

İki yaşından küçük hastalarda (infantil İTP) klinik özellikler diğer yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin bu hastalarda başlangıç daha hızlı, klinik gidiş daha şiddetli, trombosit sayıları genellikle <20000/ μ l, tedaviye kötü yanıt ve %30 oranında kronikleşme gibi özellikler bulunmaktadır.

Laboratuvar Bulguları

Trombosit sayısı her zaman <100000/ μ l'dir ve şiddetli yaygın kanama bulgularının varlığında sıklıkla <20000/ μ l'dir. Hızlı tüketimin bir işareti olarak ortalama trombosit hacmi (MPV) artmıştır (≥ 11 fl). Periferik yayma normaldir ancak hafif eozinofili bulunabilir. Tanı için anamnez, fizik muayene ve tam kan ve periferik yayma yeterlidir. Ancak, kemik iliği aspirasyonu yapılması gerektiğinde (anamnez ve

fizik muayenede ateş, kilo kaybı, yorgunluk, kemik ağrısı, lenfadenopati, splenomegali gibi anormal bulguların varlığı; periferik yaymada anormal eritrosit ve lökosit sayımları elde edilmesi; tedavide steroid kullanılması düşünülen olgular; tedaviye refrakter olgular), alınan aspirasyon örneğinde megakaryosit sayısının normal veya artmış olduğu ve diğer miyeloid ve eritroid elemanların normal olduğu görülür. Megakaryosit sayısında artışa rağmen kemik iliğinde trombosit üretimi az olabilir. Erişkin İTP’de megakaryositler otoantikörler ile supresyona uğramakta bu da megakaryosit apoptozu ile sonuçlanabilmektedir. Ancak, bu gözlem pediatrik İTP’de gözlenmemiştir.

Günümüzde başlangıç tanı yöntemi olarak antitrombosit antikor testinin yapılması önerilmemektedir. Tanıda kullanılan diğer bir seçenek retiküle trombosit sayımıdır. Trombosit üretimini yansıtan olgunlaşmamış trombositlerdeki rezidüel mRNA’nın akım sitometri yöntemi ile gösterilmesi esasına dayanır. Retiküle trombosit sayısı İTP’de artmış bulunur. Ancak, retiküle trombositler İTP’ye özgün değildir.

Japonya ve İtalya’dan bildirilen çalışmalarda helicobacter pylori (Hp) eradikasyonunun hastalığın remisyonu ile sonuçlandığı bildirilmektedir. Ancak, Amerika Birleşik Devletleri’nde İTP hastalarda Hp görülme sıklığının azlığı nedeni ile rutin test edilmesi önerilmemektedir. Ancak, ülkemizde yapılan çalışmalarda ve özellikle kronik İTP’li olgularda Hp eradikasyonunun hastalığın iyileşmesine neden olduğu gösterilmiştir (6,7).

Tedavi

1. Akut İmmün Trombositopenik Purpura

Mukozalardan kanama yoksa ve yalnızca nadir peteşiler ve yüzeysel morarma var ise hasta izlemi ve aktivite kısıtlaması önerilir. Genellikle tedaviye gerek yoktur. Tedavi kararı tek başına trombosit sayısına göre değil hastanın kliniğine göre verilmelidir. Bilinçli ve hastaneye ulaşımı süratli olacak ailelere evde izlem yapılması ve bir kanama oluşur ise derhal hastaneye gelmeleri önerilir. Tüm çocuklarda yakın temas gerektiren sporların yasaklanması, muko-kutan kanaması olanlara tırmanma ve bisiklete binmenin yasaklan-

Tablo 1. İmmün Trombositopenik Purpuranın Tanısında Temel Elemanlar

<p>Öykü</p> <p>Tipik</p> <p>Trombositopeniye ait bulguların ani olarak başlaması, veya daha önceki trombosit sayısının normal olması</p> <p>Son zamanlarda geçirilmiş viral enfeksiyon veya canlı viral aşılardan immünizasyon</p> <p>Atipik</p> <p>Ateş, tekrarlayan enfeksiyonlar, kilo kaybı, halsizlik, kemik ve eklem ağrıları veya döküntü (malignite, plastik anemi, sistemik otoimmün hastalık)</p> <p>Trombositopeni yapabilen ilaç kullanımı</p> <p>Trombosit sayısı düşük veya böbrek hastalığı olan aile bireyi, sağırılık, katarakt, fiziksel anormallikler, veya lösemi-mielodisplastik sendrom (kalıtsal trombositopeniler)</p> <p>Ekzema veya immün yetmezlik şikayetleri (Wiskott-Aldrich sendromu, HIV)</p> <p>Fizik muayene</p> <p>Tipik</p> <p>Peteşi, morarma, kanama</p> <p>Atipik</p> <p>Hepatosplenomegali, lenfadenopati, solukluk</p> <p>Sarılık</p> <p>Ekzema</p> <p>Café au lait lekeleri, kısa boy, anormal parmaklar, anormal yüz (Fanconi anemisi)</p> <p>Retiküler hipopigmentasyon, tırnak anormallikleri, lökoplaki (diskeratozis konjenita)</p> <p>İskelet anormallikleri (radyus yokluğu ile trombositopeni, Fanconi anemisi)</p> <p>Kalpde üfürüm, nörolojik anormallikler, anormal özellikler (Paris-Trousseau, Down, DiGeorge, Noonan sendromu)</p> <p>Periferik yayma</p> <p>Tipik</p> <p>Bir kısım trombositleri büyük olan izole trombositopeni</p> <p>Atipik</p> <p>Dev trombositler, özellikle trombositlerin >%20’sinin çaplarının >4 µm (yaklaşık 1/2 eritrosit büyüklüğü) ve >%3’ünün ise >8 µm olması (MYH9-ilişkili hastalık, Bernard-Soulier sendromu)</p> <p>Küçük trombositler (Wiskott-Aldrich sendromu, X’e bağlı trombositopeni)</p> <p>Soluk dev trombositler (gri trombosit sendromu)</p> <p>Dev trombosit granülleri (Paris-Trousseau sendromu)</p> <p>Nötrofillerde Döhle-benzeri cisimcikler (MYH9’la ilişkili hastalık)</p> <p>Eritrositlerde anizopoikilositoz (talasemi ile X’e bağlı trombositopeni, diseritropetik anemi ile trombositopeni)</p> <p>Makrositoz veya nötropeni ile başlayan kemik iliği yetmezliği (konjenital amegakaryositik trombositopeni, Fanconi anemisi, diskleratozis konjenita)</p>
--

ması, belirgin peteşi ve purpura (trombosit sayısı <50000/μl) ev dışı aktivitelerin kısıtlanması, belirgin müköz membran kanaması olanlara kesin kısıtlama yapılması önerilir. Antikoagülan ve anti-trombosit ilaç alımından kaçınılmalıdır. Şiddetli olgularda hergün, hafiflerde haftada bir platelet sayımı yapılmalıdır. Başlangıç tedavide steroid veya IVIG'in ilk ilaç olarak kullanımı ile ilgili açık kriterler yoktur. Her iki ilaç da kullanıldığında 24-72 saat içinde trombosit sayısında 20000/μl'lik artış sağlar. Ancak British Society of Haematology (BSH) İTP klavuzuna (www.bcshguidelines.com) göre kanamalı İTP olgularında birinci sıra tedavi oral kortikosteroid kullanımıdır (8).

a. Steroid: Oral veya intravenöz yoldan en çok tercih edilen tedavi şeklidir. İntravenöz gama globuline göre çok daha ucuzdur ve uygulama kolaylığı vardır. Ancak, tedaviye başlanmadan önce lösemiye ayırt etmek için kemik iliği aspirasyonu yapılarak kemik iliği mutlaka değerlendirilmelidir. 3 farklı mekanizma ile etkisini gösterir: (1) antikor ile kaplı trombositlerin dalakta fagositozunu önler ve trombosit yaşamını uzatır; (2) kapiller direnci artırır, vasküler stabiliteyi sağlar (trombosit sayısı artmadan kanamanın durması bu olayın kanıtıdır); (3) trombosit antikorunu sentezini engeller. Bu amaç ile prednizon:

2 mg/kg/gün	14-21 gün
60 mg/m ² /gün	21 gün (14 günde azaltma yapılır)
4 mg/kg/gün	7 gün şeklinde uygulanabilir.

Özsoyulu ve Ertürk ise megadoz oral metilprednizolon (3 gün 30 mg/kg/gün sonra 4 gün 20 mg/kg/gün; toplam 7 gün) tedavisinin oldukça başarılı ve yan etkisi çok az bir tedavi seçeneği olduğunu göstermişlerdir (9). Yüksek doz deksametazon tedavisi İTP'de birinci sıra tedavi olarak önerilmemektedir.

b. İntravenöz gamaglobulin (IVIG): 4 mekanizma ile etkisini göstermektedir: (1) retikuloendotelial Fc reseptör blokajı; (2) otoantikör sentezinde azalma; (3) trombositler ve/veya megakaryositlerin trombosit antikorlarından korunması; (4) spesifik antikor infüzyonu ile persistan viral enfeksiyonun temizlenmesi. Bu amaç ile intravenöz immünglobulin:

0.8 g/kg/gün	1 gün
1 g/kg/gün	2 gün
400 mg/kg/gün	2 gün
500 mg/kg/gün	2 gün
0.4g/kg/gün	5 gün şeklinde uygulanabilir.

En önemli yan etkisi baş ağrısı ve kusmadır. Bu yan etkilerden korunmak için hasta hidrate edilerek IVIG infüzyonu 18-24 saatlik bir sürede yapılmalıdır. Diğer bir gözlem ise infüzyon sonrası 48 saatten sonra düzelen geçici nötropenidir ve bu gözlem nedeni ile hastaya kemik iliği aspirasyonu yapılmamalıdır.

c. Anti-D immünglobulin: Rh D-pozitif eritrositlere sahip hastalarda intravenöz anti-D immünglobulin uygulaması retikuloendotelial hücrelerin Fc reseptörlerinde (FcγIIIR) blokaja neden olmakta ve trombosit yaşam süresi uzamaktadır. Buradaki mekanizmada Rh pozitif eritrositler anti-D globulin ile immün kompleks yapmakta, bu kompleks makrofaj yüzeyinde Fc reseptörlerine bağlanarak reseptörleri doldurmakta ve böylece trombositlerin yıkımının önlenildiği düşünülmektedir. Trombosit sayısı bu uygulamadan 48 saat sonra artmaktadır. Bu nedenle acil tedavide anti-D'nin yeri yoktur. İntravenöz anti-D immünglobulin tedavisine yanıt splenektomi yapılmamış hastalarda splenektomili hastalara göre daha iyi olmaktadır. Anti-D immünglobulin 50-75 μg/kg dozunda 3-5 dakika içerisinde Rh pozitif hastalara verilmelidir. Trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyleri yaklaşık 1 hafta sonra kontrol edilmelidir. Kontrolde trombosit sayısı yükselmiş ise, trombosit sayısı yeniden <30000/μl olduğunda hasta aynı yöntemle tekrar tedavi edilebilir. Her 3 tedavi rejiminin karşılaştırılması Tablo 2'de görülmektedir.

2. Kronik İmmün Trombositopenik Purpura

Trombosit sayılarının hematolojik olarak "güvenli" (>20000/μl) bir düzeyde seyretmesi durumunda hastalar yalnızca izleme alınabilir. Çünkü, kronik İTP'li bu hastaların her yıl yaklaşık yarısı spontan remisyona girebilmektedir. Bu hastalarda tedavi morarmada artış, menoraji veya uzamış epistaksis gibi kanama işaretlerinin varlığında önerilmektedir. Kronik İTP tedavisinde de aynı akut İTP'de olduğu gibi yıllardır kortikosteroidler, IVIG ve anti-D globulin kullanılmaktadır. Buna ek olarak vinkristin (0.02 mg/kg/doz, en fazla 2 mg/doz, IV haftada 1 kez, 4 hafta süre ile), danazol (300-400 mg/m²/gün, PO 2-3 ay süre ile), siklosporin A (5 mg/kg/gün, PO birkaç ay) kullanılabilir. Diğer bir seçenek splenektomidir.

Splenektomi

Bir yıldan uzun süreli trombositopeni ve yaşamı tehdit eden trombositopenisi olan, diğer tedavilere yanıt vermeyen olgularda splenektomi, çocuk hastalarda %75-85 oranında başarı sağlamaktadır. Ancak, bu girişimin geri dönüşümsüz olması ve düşük de olsa (%3) sep-

Tablo 2. Çocuklarda Akut İmmün Trombositopenik Purpura Tedavi Rejimlerinin Karşılaştırılması

Tedavi Yanıtı	Prednizon (4 mg/kg/gün 1-7 gün, maksimum 60 mg)	IV İmmünglobulin (1-2 g/kg)	Anti-D İmmünglobulin (75 μg/kg)
48 saatte yanıt >20000/μl	Hastaların %60-70'i	Hastaların %70-80'i	Hastaların %77'si
Yan etkiler	Kilo artışı, iritabilite, hipertansiyon, mide ağrısı, hiperglisemi	İnfüzyon sonrası baş ağrısı, kusma, alerjik reaksiyonlar, ateş, titreme	Hemoliz, titreme, ateş, baş ağrısı
Nadir fakat şiddetli reaksiyonlar	Ülser, reflü, kanama, hipertansiyonun tetiklediği intrakranyal hemoraji	Anafilaksi, aseptik menenjit, böbrek yetmezliği	Bel ağrısı ile birlikte masif hemoliz, myalji, anemi
Başlangıç yanıt süresi (günler)	İlacın kesilmeye başlanmasından sonra geniş bir aralıkta	21-72 gün (>20000/μl)	21-48 gün

sis riskinde artış ciddi kanamalı hastalar dışında önerilmemektedir. Tanıdan itibaren 2 yıl sonrasına kadar nadiren splenektomi gereksinimi doğmaktadır. Splenektomi, kanama şikayetleri olan kronik purpuralı veya trombosit sayıları devamlı <30000/μl olan ve birkaç yıldır tıbbi tedaviye yanıt vermeyen olgularda da uygulanabilir. Çok aktif, travmaya maruz kalma riski yüksek olan çocuklarda yaşam kalitesini artırmak amacı ile splenektomi biraz daha erken dönemde yapılabilir. Tüm hastalarda splenektomi öncesi aksesuar dalak varlığının araştırılması önerilir. Splenektomi yapılacak olgularda In111 ile işaretlenmiş trombosit sintigrafisi ile trombositlerin yıkım yerinin dalak olup olmadığı gösterilebilir. Bununla birlikte, IVIG uygulaması ile trombosit sayılarında önemli artış veya normale geliş gözlenen olgularda splenektominin yararlı oldukça olabildiği (%96) gösterilmiştir. Ancak, IVIG uygulaması ile yeterli artış sağlanamaması splenektominin başarısız olacağını göstermemektedir.

Ritüksimab

Ritüksimab CD20'ye özgün kimerik bir monoklonal antikordur. B hücrelerin hızla azalmasına neden olur ve etki 6-12 ay kadar sürer. Ritüksimab CD20 pozitif B lenfositlerin yüzeyine bağlanır ve kompleman sisteminin aktivasyonu ile hücre lizise uğrar (10). Ek olarak, ritüksimab Fc reseptör bağlama yolu ile antikor bağımlı hücresel sitotoksisteye de aracılık etmektedir. Bununla birlikte, bu etkiler tek başına ritüksimabın etkisini izah etmemektedir. Örneğin, olgun B lenfositlerin (plazma hücreleri) yüzeylerinde CD20 bulunmaktadır. Diğer bir mekanizma IVIG'de olduğu gibi makrofajların Fc reseptörlerinin blokajıdır. 375 mg/m² dozunda 4 haftada bir uygulanarak 4-30 hafta süre ile olguların yarısında tam remisyon sağlandığı bildirilmiştir (11).

Rekombinan faktör VIIa

Rekombinan faktör VIIa (rFVIIa) kullanımı ile klasik tedaviye dirençli şiddetli kanamalı akut veya kronik İTP'li olgularda umut veren başarılı sonuçlar bildirilmektedir (12,13). Bu olgularda rFVIIa hemostatik etkisini FVIIa/doku faktörü kompleksinin oluşması ve aktif trombosit yüzeyindeki faktör IX ve X'un direk aktivasyonuna yol açarak daha hızlı ve daha yüksek trombin oluşumuna neden olmak sureti ile gerçekleştirmektedir.

Trombosit transfüzyonu

Yalnızca intrakraniyal kanamayı işaret eden aktif nörolojik bulguların varlığında trombosit suspansiyonu transfüzyonu endikasyonu vardır.

Kaynaklar

1. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:515-519.
2. Atay AA, Kesik V, Candemir G, Kürekçi AE, Sarıcı SÜ, Özcan O, Gökçay E. Akut immün trombositopenik purpuralı olgularımızın retrospektif analizi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47:272-274.
3. Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43:691-702.
4. Segal JB, Powe NR. Prevalance of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4:2377-2383.
5. Geddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol* 2007;14:520-525.
6. Sayan O, Akyol Erikci A, Öztürk A. The Efficacy of Helicobacter pylori eradication in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura-the first study in Turkey. *Acta Haematol* 2006;116(2): 146-9.
7. Kurekci AE, Atay AA, Sarıcı SU, Ozcan O. Complete platelet recovery after treatment of Helicobacter pylori infection in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura: a case report. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21(7):593-6.
8. Tarantino MD, Bolton-Maggs PHB. Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol* 2007;14:526-534.
9. Özsoylu Ş, Ertürk G. Oral megadose methylprednisolone for childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77(8):1856-7.
10. Tamminga RYJ, Bruin MCA. Rituximab treatment for symptomatic chronic ITP. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:714-716.
11. Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: Assessment of Rituximab treatment. *J Pediatr* 2005;146:217-21.
12. Culic S. Recombinant factor VIIa for refractive haemorrhage in autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Hematol* 2003;120:909-10.
13. Wrobel G, Dobaczewski G, Patkowski D, Sokol A, Grotthus E. Experiences with recombinant factor VI in the treatment of severe refractory thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47 (5 suppl):729-30.