

İdyopatik Trombositopenik Purpurada (ITP) Epstein-Barr virus (EBV) ve Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonlarının rolü

THE ROLE OF THE EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV) AND CYTOMEGALOVIRUS (CMV) IN IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (ITP)

Dr.Fatma GÜMRÜK, Prof.Dr.Şinasi ÖZSOYLU

Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Departmanı, ANKARA

ÖZET

Epstein-Barr (EBV) ve sitomegalovirus (CMV) viral enfeksiyonlarının akut idyopatik trombositopenik purpura (ITP)deki etyopatogenetik rolünü göstermek için planlanan bu çalışmada 20 hastada EBV antikorları 15 hastada CMV antikorları iki haftalık interval ile çalışıldı. EBV ve CMV antikor titrasyonlarında yakın enfeksiyonu gösteren bir antikor değişikliği saptanmadı ancak 20 hastanın 17'sinde daha önce geçirilmiş EBV enfeksiyonuna ait bulgular saptandı. CMV antikor çalışması yapılan 15 hastanın biri 16 aylık bir Infant olmak üzere 14'ünde daha önce geçirilmiş CMV enfeksiyonu bulguları tespit edildi.

Bu bulgularla EBV ve CMV enfeksiyonlarının akut ITP'de etyolojik bir rolü olabileceği gösterilemedi ancak ülkemizde bu viral enfeksiyonların çoğunun iki yaş altında geçirildiğini gösteren bazı deliller tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: İdyopatik trombositopenik purpura (ITP), Epstein-Barrvirus (EBV), Sitomegalovirus (CMV)

TKlin Pediatri 1992, 1:7-10

ITP, platelet yapımında artışa karşın platelet ömrünün kısalığı ile karakterize, çocukluk çağında genellikle akut seyreden, çoğunluğu viral enfeksiyonları takiben ortaya çıkan ve %70'den fazlası (1) kendiliğinden düzelebilen, akut vakaların %10 veya 20'si kronikleşen veya kronik seyreden bir hastalıktır (1,2). ITP'li hastaların çoğunun öykülerinde birkaç gün veya hafta önce geçirilmiş bir viral enfeksiyonun (1,2), 1978 yılında rubella enfeksiyonunun ITP etyopatogenezinde ki yerini işaret etmiş, Epstein-Barr virus (EBV) ve Sitomegalovi-

Geliş Tarihi: 22.1.1992

Kabul Tarihi: 20.3.1992

Yazışma Adresi: Dr.Fatma GÜMRÜK
Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Hematoloji
Departmanı ANKARA

SUMMARY

For the study of etiopathogenetic role of Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) infections in acute idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), antibodies to these viruses were studied in 20 and 15 children with acute ITP, by two weeks intervals, respectively. Although there was no significant alterations in antibody titrations for the above viruses to indicate recent infection, 17 of 20 children over two years of age had some evidences of previous EBV infection. Fourteen of 15 children in whom antibodies to CMV were determined had evidences of previous infection including the 16 month old infant.

In this study etiologic role of EBV and CMV in acute ITP was not shown but some evidences presented that these infections are mostly acquired under 2 years of age in this country.

Key Words: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV)

Anatolian J Pediatr 1992, 1:7-10

rus (CMV) enfeksiyonlarının da araştırılması gerektiğini ileri sürmüştük (3). Bu çalışma ile EBV ve CMV enfeksiyonlarının ITP etyopatogenezindeki rolü gösterilmeye çalışılmıştır.

MATERYEL VE METOD

1983-1984 tarihleri arasında Hacettepe Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Hematoloji Ünitesine başvuran akut ITP'li 20 hasta ile aynı yaşlardaki 20 sağlıklı çocukta viral antikorlar çalışıldı. Akut ITP'li yirmi hastanın 11'i kız 9'u erkek, yaşları 16 ay ile 14 yaş arasında idi ve 17'sinin öykülerinde belirgin bir enfeksiyon bulunamadı. Sadece 3 hastada bir kaç hafta önce geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. Hiçbir hastada trombositopeni yapabilecek ilaç alınımı (aspirin dahil), aşılanma, transfüzyon öyküsü yoktu. Hastaların

Tablo 1. Hastaların hematolojik bulguları

VAS/ Cinsiyet	Hb g/dl	Hct %	EK mm ³	Ret %	Trombosit	
7/E	11.1	33	10600	4	30.000	
5/K	7.1	23	6100	2	36.000	
14/E	11	33	8300	h	36.000	
2/K	11.5	34	3800	2	36.000	
2.5/E	9.7	30	3200	2	30.000	
6.5/E	7.9	24	5400	4	36.000	
10/E	13.6	39	5500	3	36.000	
13/K	7.8	23	8700	4	52.000	
1.3/K	11.5	34	7200	2	36.000	
6/K	10.9	31	6000	4	36.000	
7/K	10.7	32	5300	4	44.000	
2/K	7.5	31	6400	6	44.000	
B/K	12.5	36	5700	4	36.000	
3/E	13.5	39	8000	6	36.000	
B/E	13.3	39	9000	2	30.000	
2.3/E	7.8	22	5300	3	72.000	
2/K	10.5	32	7000	3	30.000	
5/K	11.2	33	6800	2	30.000	
9/K	14.3	42	7700	6	36.000	
13/E	12	39	7600	6	30.000	
Ort*ma	6.1	10.8	32.5	6880	3.7	37.600
1 SD	3.9	2.2	3.6	1492	1.5	7853
Minimum	1.3	7.1	22	5200	2	30.000
Maksimum	14	14.3	42	10600	6	72.000

fizik incelemelerinde deri ve mukoza kanamaları dışında diğer sistem muayeneleri normal idi ve hepatosplenomegali ile lenfadenopatileri yoktu. Hastalarda ITP tanısı öykü, fizik inceleme de deri ve mukoza kanama bulguları, trombosit sayımının 100.000/mm³'den az, kemik iliğinde megakaryositlerin normal ya da artmış olması ile kondu. Her hastada Lupus hücresi taraması, Coombs testi ve boğaz kültürü yapılarak ikincil trombositopeni nedenleri çalışma dışı bırakıldı. Opsonofagositik aktiviteye dayanan Handin-Stossel (4) yöntemi ile trombosit antikorları çalışıldı. Viral serolojik çalışmalar için kan örnekleri hastaların ilk başvurularında ve iki hafta sonraki takiplerinde alındı. Serum örnekleri hemen ayrıldı ve çalışmalar yapılabildi kadar -20 derecede saklandı. EBV serolojisi için VCA (Viral Capsid Antigen) ve EA (Early Antigen) komponentlerine karşı antikor fitresi indirekt immunofloresan tekniği ile, EBNA (Epstein Barr Nuclear Antigen) karşı antikompleman immunofloresan tekniği ile çalışıldı. Sitomegalovirus total antikorları ise Elisa (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme de student t testi kullanıldı.

Yirmi hastanın yaş ortalaması 6.1 ± 3.9, Hb 10.8 ± 2.2 g/dl, hematocrit %32.5 ± 5.6, trombosit 37.600 ± 9853/mm³, retikulosit %0 3.7 +1.5, beyaz küre 6880 ±

1492/mm³ (Tablo 1). Trombosit sayısı iki hasta dışında (52.000/mm³ ve 72.000/mm³) hepsinde 50.000/mm³ altında idi. Altı hastada kanamalara bağlı olduğunu düşündüğümüz (hemoglobin değerleri 7.19 - 7.99 g/dl arasında) anemi (Hb:<11 g/dl, Hct:<%33) gözlemlendi (Tablo 1). Opsonofagositik aktivite ile NBT'nin 580 nm'de okunan değerleri (0.057 - 0.150) olarak trombosit antikorları her vakada gösterildi (5).

SONUÇLAR

İki hafta aralıklarla alınan iki serum örnekleri arasında EBV ve CMV antikor titrasyonlarında değişiklik saptanmadı (Tablo 2). 20 hastanın 17'si EBV antikorları için seropozitif 3 hasta ise seronegatif olarak bulundu. Seronegatif çocuklar 2 yaştan küçük, seropozitif olanlar ise 2-14 yaş arasında idiler. 1.anti-VCA-IgG düzeyi ortalama 141.5 ± 139.7, 2.anti-VCA-IgG ortalaması 129.5 ± 133.7, anti-(EA) diffuse (D) korporient orta-

Tablo 2. Epstein - Barr virus ve sitomegalovirus serolojik çalışması bulguları

		ven*	0	***	B	tas***		
1	7 yeS	I	160	<10	<10	20	I. Se™	0.684
		ü	"0	I	<10		:i H**	
2	S FW	II	40	<10	<10	m	I.	0.390
		II	40	<10	<10	m	II.	0.334
3	H y«	t	320	<10	<10	sa	I.	1.031
		II	160	<10	<10	T~ 80	1 n	O H
4	2 >«	I	<10	<10	<10	<2	I.	0.557
		a	<10	<10	<10	<2	I.	0.608
1	z.i m	i	163	<10	<10	lu	I.	0.366
		II	160	<10	<10	10	II.	0.362
1	ö.S «as	I	160	<10	<10	20	I.	0.435
		II	160	<10	<10		II.	0.304
	lo m	I	160	<10	<10	160	I.	0.331
		II	m	<10	<10	160	II.	0.449
i	13 iti	I	40	<10	<10	10	I.	0.562
		II	40	<10	<10	10	II.	0.682
1	i-)	I	<10	<10	<10	<2	I.	0.464
		II	<10	<10	<10	<2	II.	0.201
W	«/M	I	10	<10	<10	160	I.	0.3«
		II	160	<10	<10	160	II.	0.3»
1)	l y«f	I	so	<10	<10	20	I.	0.557
		II	m	<10	<10	20	II.	0.608
12	2 y>»	I	160	<10	<10	20	I.	
		II	160	<10	<10	20	II.	
11	a yat	I	160	<10	<10	20	I.	0.312
		II	160	<10	<10	20	II.	0.236 j
14	3 y »	I	160	<10	<10	20	I.	0.087
		II	160	<10	<10	20	II.	0.054
15	17 >«	I	160	<10	<10	m	I.	0.312
		II	«	<10	<10	m	II.	0.335
16	2.6 ya,	I	640	<10	<10	so		
		II	640	<10	<10	80		
11	2 y »	I	<10	<10	<10	<2		
	V. >	II	<10	<10	<10	<2		
18	5 y «	I	160	<10	<10	80		
		II	160	<10	<10	80		
19	9 ya*	I	80	<10	<10	160		
		II	80	<10	<10			
20	13 y u	I	80	<10	<10	20		0.605
		II	80	<10	<10	20	i.	t 0.505

- = VCA Viral Capsit Antijeni
- EA: Early Antijen D ve R Komponenti
- = EBNA Epstein-Barr Nükleer Antijen
- CMV Sitomegalovirus Toplam Antikor Miktarı

laması 10 ± 0 , 2.anti-EA(D) ortalama düzey $10.0 + 0$, 2anti-EA-(R) ortalama düzey 10.0 ± 0 . Anti-EBNA IgG 1. ortalama düzeyi 44.4 ± 49.6 , Anti-EBNA-IgG 2. ortalama düzeyi 44.4 ± 49.6 'dır. Anti-VCA, Anti-EA(D), Anti-EA(R) ve Anti-EBNA'nın 1. ile 2. serum örnekleri düzeyleri arasında ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. CMV antikor titrasyonları ise ancak 15 hastada (Tablo 2) çalışılabilmiş iki serum örneği arasında yakın bir enfeksiyonu işaret edebilecek bir farklılık gösterilememiştir. Sadece 3 yaşında bir hasta seronegatif, diğer hastalar ise seropozitif bulundu. İlk total CMV antikor (IgG+IgM) titrasyonu ortalaması 0.450 ± 0.231 , 2. CMV ortalama antikor titrasyonu 0.446 ± 0.234 olarak bulunmuş ve bu iki düzey arasında ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Çocukluk çağı akut ITP'lerinin genellikle viral olmak üzere bir enfeksiyonu takiben ortaya çıktıkları kabul edilmektedir (1-3). Etyopatogeneizde virüsün direkt olarak trombosit agregasyonu ve lizisi yaptığı (6) ya da kemik iliğinde megakaryositlerin trombosit üretimini bozduğu ileri sürülmüşse de (7), enfeksiyonun akut safhası için geçerli olabilirse de, trombositopeninin geliştiği ve virüsün kandan temizlendiği platelet antikorlarının maksimum çıktığı safhada pek geçerli olmamaktadır (3,6,7). Virüsün trombosit antijenlerindeki yaptığı değişiklik sonucu trombositlere karşı antikorların oluştuğu; virus antijen-antikor kompleksinin immun kompleksi yapımını başlattığı ve bu immun komplekslerin (8) trombosit absorbe olarak aksesuar sistem hücreleri tarafından erken yıkıma yol açtığı düşünülmektedir (4,7,9). Trombositopeni ile trombosit antikorları arasındaki korelasyon da bizlerin çalışması ile (1,5) gösterilmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalar ile Herpes grubu viral (6) enfeksiyonların (EBV dahil) seyirinde trombosit antikorlarının gelişebileceği gösterilmiştir (6). Sitomegalovirus enfeksiyonunda da trombositopeni ve platelet antikorlarının geliştiği bildirilmiştir (6,10). Enfeksiyöz mononükleoz ve CMV enfeksiyonlarında T lenfosit subpopulasyonlarında değişiklik olduğu da gösterilmiştir (11,12). Yapılan diğer çalışmalarla da trombosit antikorlarının oluşmasında T lenfosit subpopulasyonundaki değişiklik sorumlu tutulmuşsa da ancak bu değişikliğin olaydan ne derecede sorumlu olduğu tartışmalıdır (13-16).

Akut ITP etyopatogenezinde EBV ve CMV enfeksiyonlarının rolü yapılan bu çalışma ile ilk defa sistemik olarak araştırılmış ancak gösterilememiştir. Bu nedenle daha önce EBV ve CMV'ye bağlı olduğu düşünülen ITP vakalarında bu viral enfeksiyonların assosiyasyonu düşünülmektedir (17-19). EBV ve CMV için bulduğumuz

seropozitiflik ülkemizde bu viruslarla küçük yaşlarda enfekte olduğumuz bilgilerini desteklemektedir.

Teşekkür: EBV antikorlarını çalışan Dr.Klein'e (Stockholm) ve CMV antikorlarını çalışan DR.Ustaçelebi'nin emekleri ile bu araştırma gerçekleştirilmiştir. Şükranlarımızı arz ederiz.

KAYNAKLAR

1. Özsoylu Ş, İrken G, Karabent A. High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Eur J Hematol 1989; 42:431-5.
2. Stuart MJ, Kelton JG. The Platelet Quantitative and Qualitative Abnormalities. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: WB Saunders 1987: 1351-73.
3. Özsoylu S, Kanra G, Savas G. Thrombocytopenic purpura related to Rubella Infection. Pediatr 1978; 62:567-9.
4. Handin RI, Stossel TP, Phagocytosis of antibody coated platelets by human granulocytes. N Eng J Med 1974; 290:989-93.
5. Özsoylu Ş, Karabent A, İrken G, Tuncer M. Antiplatelet antibodies in childhood thrombocytopenic purpura (ITP). Am J Hematol 1991; 36:82-5.
6. Kahane S, Dvilansky A, Estok L, Nathan I, Zolotov Z, Sarov I. Detection of anti platelet antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic (ITP) and in patients with rubella and herpes group viral infections. Clin Exp Immun 1981; 44:49-56.
7. Scott S, Reimers HJ, Chernesky MA, Greenberg JP, Kinlough-Rathbone RL, Packham MA, Mustard JF. Effect of viruses on platelet aggregation and platelet survival in rabbits. Blood 1978; 52:47-55.
8. Özsoylu Ş, Öztürk M, Bakkaloğlu A. Circulating immun complexes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) Turkish J Med Sciences 1988; 6:335-7.
9. Ughtsey AL, Koenig HM, McMillan R, Stone JR. Platelet associated immunoglobulin G in childhood Idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr 1979; 94:201-4.
10. Monto Ho. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: John Willey and Sons, 1985: 960-82.
11. Carney WP, Rubin RH et al, Analysis of T lymphocyte subsets in cytomegalovirus mononucleosis. J Immun 1981; 126:2114-7.
12. De Waele M, Thielemans C, Van Camp BKG. Characterization of immunoregulatory T cells in EBV induced infectious mononucleosis by monoclonal antibodies. N Eng J Med 1981; 304:460-2.
13. Wybran J, Fudenberg HH, Cellular immunity in idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 1972; 40:856-61.

14. Shannon KM, Buchanon GR et al. Lymphocyte population in childhood idiopathic purpura. *Amer J Dis Child* 1984; 138:64-5.
15. Scott CS, Wheeler R et al. T lymphocyte subpopulation in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Scand J Haematol* 1983; 30:401-6.
16. Tuncer MA, Özsoylu S, Ersoy F, Yeniay I. The effects of glucocorticoids on lymphocyte numbers. *Immunology Today* 1991; 12:207.
17. McClure PD. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in children Diagnosis and Management. *Pediatrics* 1975; 55:68-74.
18. Radell EG, Schorr JB. Thrombocytopenic purpura with infectious mononucleosis. *J Pediatr* 1963; 63:46-60.
19. Clarke BF, Davies SH. Severe thrombocytopenia in infectious mononucleosis. *Amer J Med Sci* 1964; 248:115/713 - 120/708.