

Immün Trombositopenik Purpura (86 Olgunun İzlem ve Tedavisi)

THERAPEUTIC RESULTS IN CHILDHOOD IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Dr.Duran CANATAN, Dr.Ayhan DAĞDEMİR, Doç.Dr.Sabri KEMAHLI,
Doç.Dr.NeJat AKAR, Prof.Dr.Şükrü CİN, Prof.Dr.Ayten ARCASOY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Pediatrik Hematoloji BD, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmamızda kliniğimize başvuran ve immün trombositopenik purpura (İTP) tanısı alan, 46 akut, 23 kronik, 17 rekürrent olmak üzere toplam 86 hasta klinik özellikleri ve çeşitli tedavilere verdikleri yanıtlar yönünden incelenmiştir. Akut İTP'li 46 hastadan 37'si tedavisiz izlendi. 6'sı standart doz steroid, 3'ü yüksek doz metilprednizolon (YDMP) tedavisi aldı; remisyon oranları sırasıyla %70.2, %83.3 ve %66.6 idi. Kronik İTP'li 23 hastada uygulanan tedaviler ve yanıt oranları şöyledi: 9'u standart doz steroid (yanıt oranı %22.2), 6'sı YDMP+standart doz steroid (%50), 4'ü YDMP (%50), 3'ü İVİG (%66.6). Rekürrent İTP'li hastalardan 12'si steroid (yanıt oranı %58.3), 2'si YDMP+steroid (%100) 2'si standart doz steroid+vinkristin (%50), 1 hasta YDMP (yanıt vermedi) tedavileri aldılar.

Anahtar Kelimeler: Trombositopeni, Immün Trombositopenik purpura, Trombosit

T Klin Pediatri 1992,1:54-57

SUMMARY

Eighty-six immune thrombocytopenic purpura (ITP) cases admitted to our Department during the last 11 years were evaluated according to clinical findings and responses to different treatment regimens. ITP was acute in 53.4%, chronic in 26.8% and recurrent in 19.8%, of cases. Of 46 acute ITP cases 37 were followed without any treatment; 6 received standart dose steroid (STR), 3 received high dose intravenous methylprednisolone (HIVMP); remission rates were 70.2%, 83.3% and 66.6%, respectively. Chronic ITP patients treated with STR (9 patients) had a remission rate of 77.8%; whereas STR+HIVMP (6) and HIVMP only (4) patients had 50% remission rates in both groups and there was remission in 2 of 3 intravenous immune globulin (IVIG) treated cases. Of 17 recurrent ITP cases 12 were treated with steroids (41.7% remission), 2 with HIVMP+STR (100% remission), 2 with STR+vincristine (50% remission), 1 with HIVMP (no remission).

Key Words: Thrombocytopenia, immune Thrombocytopenic purpura, Platelets

Anatolian J Pediatr 1992, 1:54-57

immün trombositopenik purpura (İTP) trombositopeni, trombosit yaşam süresinin kısalması, plazmada antitrombosit antikorların varlığı, kemik iliğinde bol ya da normal megakaryositlerle karakterli bir sendromdur.

Çocukluk çağı İTP'sinde sıklıkla 1-3 hafta önce geçirilmiş bir viral enfeksiyondan sonra akut olarak gelişen peteşi, ekimoz, epistaksis, daha az sıklıkla hematurî, gastrointestinal kanama ile klinik tablo or-

Geliş Tarihi: 24.4.1992

Kabul Tarihi: 7.7.1992

Yazışma Adresi: Dr.DuranCANATAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Pediatrik
Hematoloji BD, ANKARA

taya çıkar. Organ içi ve kafa içi kanamalar seyrek- tir (1-3).

Prognoz oldukça iyidir. Hastaların %80-90'ı ilk birkaç hafta ile bir ay arasında iyileşme gösterir. En önemli komplikasyonu ise trombosit sayısının 20 000/mm³ altında olduğunda intrakranyal kanama riskinin artmasıdır, bunun görülme sıklığı %1'in altındadır. Trombosit sayısının 6-12 aydan uzun süre 100 000/mm³'ün altında sürmesi durumunda kronik İTP'den söz edilir. Rekürrent formda ise trombositopeni düzeldikten sonra bir viral hastalıkla yeniden bir atak gelişebilir. İTP %10-20 oranında kronikleşir ve %1-4 oranında da rekürrens söz konusudur (2-4).

Çalışmada son 11 yılda kliniğimize başvuran ve İTP tanısı alan 86 İTP'li hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

MATERYEL VE METOD

1980-1991 yılları arasında kliniğimize başvuran ve İTP tanısı alan 86 hasta yaş, cins, hastalığın süresi, kanama biçimi, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi şekli ve tedaviye alınan yanıtlar açısından değerlendirildi. Rutin laboratuvar incelemeleri standart yöntemlere göre yapıldı.

BULGULAR

Hastaların 48'i erkek, 38'i kız idi. Yaş dağılımı 2 ay-15 yaş arasında idi; ortalama yaş 7.29±4.1 (X±SD) yaş idi.

Hastaların 46'sı (%53.4) akut, 23'ü (%26.8) kronik, 17'si (%19.8) rekürrent İTP olarak değerlendirildi. Akut İTP'li hastaların 33'ü erkek, 13'ü kız olup yaşları 2 ay-15 yaş arasında değişmekteydi. Kronik İTP'li hastaların 11'i erkek, 12'si kız, yaş dağılımı 2-14 yaş, ortalama 8.2±3.6 yaş idi. Rekürrent İTP'li hastaların 4'ü erkek, 13'ü kız yaş dağılımı 3-14 yaş arasında, ortalama 8.1±4.7 yaş idi (Tablo 1).

İlk başvuru yakınmaları olarak ekimoz %66.2, peteşi %59.3, burun kanaması %32.5, dişeti kanaması %8.1, gastrointestinal kanama %4.6, hematüri %4.6, menstrüel kanama %2.3 ve konjunktival kanama %1.1 olguda vardı.

Fizik muayene bulguları olarak peteşiler %89.5, ekimoz %61.6, burun kanamaları %23.2, dişeti kanaması %10.4, gastrointestinal kanama %6.9, hematüri %4.6, menstrüel kanama %2.3, konjunktival kanama %1.1, karaciğer büyüklüğü %13.9, dalak büyüklüğü %2.3 sıklıkta bulundu (Tablo 2).

Tablo 1. İTP'li hastaların demografik özellikleri

Hastalık Tipi	Cins		Yaş		
	n	%	(E/K)	Ort.	Dağılımı
Akut	46	53.4	33/13	6.6±4.3	2/12-15
Kronik	23	26.8	11/12	8.2±3.6	2-14
Rekürrent	17	19.8	4/13	8.1±4.7	3-14
Toplam	86	100	48/38	7.2±4.1	2/12-15

Tablo 2. Hastaların fizik muayene bulguları

Fizik Bulgu	n	%
Peteşi	77	89.5
Ekimoz	53	61.6
Epistaksis	20	23.2
Dişeti kanaması	9	10.4
GIS kanaması	6	6.9
Hematüri	4	4.6
Menstrüel kanama	2	2.3
Konjunktiva kanaması	1	1.1
Hepatomegali	12	13.9
Splenomegali	2	2.3

Tablo 3. Akut İTP'li hastaların tedavi sonuçları

Tedavi	n(%)	Olumlu		Olumsuz	
		n	%	n	%
Tedavisiz	37(80.4)	26	70.2	11	29.8
Steroid (Standart doz)	6(13.04)	5	83.3	1	16.7
YDMP	3(6.52)	2	66.6	1	33.3

YDMP: Yüksek Doz Metilprednizolon

Tablo 4. Kronik İTP'li hastaların tedavi sonuçları

Tedavi	n(%)	Olumlu		Olumsuz	
		n	%	n	%
Tedavisiz	4(17.4)	—	0	4	100
STR	9(39.1)	2	22.2	7	77.8
YDMP+STR	6(26.1)	3	50	3	50
YDMP	4(17.4)	2	50	2	50
STR+İVİG	1	1			
YDMP+İVİG	1	1			
YDMP+STR+					
VCR+İVİG	1	—		1	
YDMP+STR+VCR	1			1	
STR+VCR	1	—		1	
STR+VCR+AZT	1	—	—	1	

VCR: Vinkristin

AZT: Azatioprin

STR: Standart Doz Steroid

Hastaların ortalama hemoglobin değerleri 11.6±1.9 g/dl, lökosit sayıları 9521.3±557/mm³ ve trombosit sayıları 34 790±26 358/mm³ bulundu. Kemik iliği incelemesi 58(%67.4) hastada yapıldı. Bunların 50'sinde (%86) megakaryositlerde artış ve immatür megakaryositler saptandı, diğerleri normal bulundu.

Akut İTP'li hastaların 37'si (%80.4) tedavisiz izlendi; bunların %70.2'si remisyona girdi. Altı hastaya (%17.4) klasik doz steroid tedavisi (1-2 mg/kg/gün, ağızdan, 4 hafta süreyle) uygulandı, remisyon oranı %83.3 bulundu. Hastalardan 3'üne (%6.5) yüksek doz metilprednizolon (YDMP) tedavisi (3 gün 30mg/kg, 4 gün 20 mg/kg, İV, 2-5 dakikada bolus biçiminde) verildi; 2 hasta (%66.6) remisyona girdi (Tablo 3).

Kronik İTP'li hastaların 4'ü daha önce başka hastanelerde değişik tedaviler aldığından yalnız destek tedavisi ile izlendiler, ancak daha sonra takibe gelmediler. Geri kalan 19 hastadan yalnız klasik doz steroid uygulanan 9'unda remisyon oranı %22.4, yalnız YDMP uygulanan 4'ünde (%17.4) yanıt %50, YDMP+steroid uygulanan 6'sında (%26.1) remisyon oranı %50 idi. Bu tedavilere yanıt vermeyen 3 hastaya intravenöz immün globulin (İVİG) (0.4 g/kg/gün, İV, 5 gün) uygulandı; %66.6 oranında yanıt alındı. Vinkristin uygulanan 4, azatioprin uygulanan 1 hastada ise remisyon sağlanamadı (Tablo 4).

Tablo 5. Rekürrent İTP'li hastaların tedavi sonuçları

Tedavi	n(%)	Olumlu n	Olumsuz n	%
STR	12(70.6)	7	5	58.3
YDMP+STR	2(11.8)	2	—	100
STR+VCR	2(11.8)	1	1	50
YDMP	1(5.8)	—	1	100

Rekürrens gösteren hastaların 12'si (%70.5) klasik steroid tedavisi aldı, yanıt oranı %58.1 idi; 2 hasta (%11.6) YDMP+steroid aldı, ikisi de remisyona girdi; 2 hasta steroid+vinkristin aldı, 1'i yanıt verdi; yalnız YDMP alan 1 hastada (%5.8) ise remisyon sağlanamadı (Tablo 5).

Hastaların izlem süreleri akut İTP'de ortalama 2 ± 1.4 ay (1-6 ay), kronik İTP'de 27.7 ± 14.2 ay (1-10 yıl), rekürrent İTP'de 31.4 ± 25.7 ay (2 ay-8 yıl)'dir.

TARTIŞMA

Çocukluk çağı İTP'si genellikle bir vüral enfeksiyondan sonra gelişen immünglobulin G yapısındaki antikorlarla trombositlerin retikuloendotelial sistem hücreleri tarafından erken yıkımı sonucunda ortaya çıkar. Hastalığın immün patogenezi anlaşıldıktan sonra bugün hastalık için "idyopatik trombositopenik purpura" yerine "immün trombositopenik purpura" ya da "otoimmün trombositopenik purpura" terimleri kullanılmaktadır (2,3).

Klinik olarak semptomatik İTP'nin yıllık insidansı çocukluk çağında 4/100 000'dir. En yüksek sıklık 2-5 yaş arasındadır. Akut İTP'de kız:erkek oranı 1:3'tür (4). Serimizde ise akut olgularda kız:erkek oranı 1:3, kroniklerde eşittir.

Akut İTP'de tedavinin amacı kanama riskini azaltmak, trombosit sayısını normale döndürmektir. Kronik ve rekürrent İTP'de ise trombosit sayısı kadar hattâ ondan daha fazla trombosit işlevlerinin normal olması önemlidir. Bunun için de hastalarda kanama zamanının izlenmesi önerilmektedir. Hastanın trombosit sayısı normal sınırlara yakın ya da içinde olsa bile kanama zamanı uzun ise tedavi edilmesi gerekmektedir (3).

Akut İTP'de tedavisiz izleme yanında standart ya da yüksek dozda steroid, İVİG ve kimi olgularda splenektomi yapılmaktadır. Kronik ve rekürrent İTP'de ise standart ve yüksek doz steroid, İVİG, splenektomi, antimetabolitler, plazma infüzyonu ve plazmaferez gibi tedaviler uygulanmaktadır (3).

İlk başvuruda akut İTP olarak değerlendirilen 46 hastanın 37'si (%80.4) tedavisiz izlendi, remisyon oranı %70.2 idi. Başka bir seride ise remisyon %70.6 olarak bildirilmiştir (5). Kanama riski taşıyan gruba klasik oral steroid ve YDMP tedavisi verildi. Klasik steroid tedavisi değişik yayınlarda %8-80 hastaya uygulanmıştır (1). Serimizde %13 hastaya uygulanmıştır; yanıt %83.3'tür.

YDMP tedavisi serimizde 3(%6.5) hastaya uygulanmış olup yanıt oranı %66.6'dır. Bu tedavi ile %100 yanıt alınan çalışmalar bildirilmektedir (5-7). YDMP yanında megadazol oral ve intravenöz metilprednizolon ile %75-86 başarı elde edilmiştir (8). İVİG ve YDMP karşılaştırılarak, kanama riski olan grupta hangisinin yeğlenmesi gerektiği konusunda yapılan bir çalışmada her iki tedavi şeklinin de klasik steroide göre üstün olduğu, aralarında bir fark olmadığı, ancak maliyet açısından düşünüldüğünde YDMP'un seçilmesi gerektiği bildirilmektedir (7).

Hastalarımızın %26.8'inin kronik İTP olduğu görülmüştür. Bu hastalar daha önce başka hastanelerde izlenmiş ve bize kronik İTP olarak başvurmuşlardır. Kronik İTP oranındaki yükseklik buna bağlı olabilir.

Kronik İTP'li hastalarda eskiden klasik oral steroid tedavisi uygulanmakta, yanıt alınamayanlara splenektomi yapılmakta, buna da yanıt yoksa, immünoşüpressif tedavi yapılmaktaydı. Bugün splenektomi, komplikasyonları nedeniyle, daha sonraki tedaviler arasına girmiş, YDMP ve İVİG tedavileri ön plana çıkmıştır (3,5,7-11). Kronik İTP'de YDMP ile alınan yanıt %47'ye kadar ulaşmakta (5), YDMP sonrası oral steroid tedavisi de önerilmektedir (6). İVİG ile alınan yanıt %80-90 dolayındadır ama bunların ancak %50-60 kadarı remisyonunu korumaktadır; 2-4 hafta sonra uygulanan rapel dozlar yanıt oranını artırabilmektedir (7,9,10). Ayrıca anti-D immünglobulin de kullanılmaktadır (12). Kronik İTP'de splenektomiye yanıt oranının %65-88 arasında olduğu yayınlanmışsa da, daha sonra gelişebilen komplikasyonları nedeniyle tercih edilmemektedir. Kronik İTP'de immünoşüpressif ilaçlardan azatioprin, 6-merkaptopürin, siklofosfamid, vinkristin ve vinblastin kullanılmaktadır. Bunlar splenektomiye yanıt vermeyen çocuklarda önerilmektedir (3,13,14). Danazol ile yapılan çalışmalarda %50'ye yakın remisyon sağlanmıştır (15,16). Son zamanlarda refrakter olgularda askorbik asit ile ancak uzun süre izlemede iyi yanıt alındığını gösteren çalışmalar vardır (17).

Kronik İTP tanısı almış 23 hastanın 9'unda standart doz steroid tedavisine yanıt %22.2'dir. YDMP uygulanan 4 hastanın 2'sinde, YDMP+steroid- uygulanan 6 hastanın 3'ünde yanıt alınmıştır. Diğer 3 hastada ise İVİG'e yanıt %66.6'dır. Vinkristin ve azatioprin tedavileri ise etkisiz kalmıştır. Bu durumda YDMP ile İVİG daha etkili gibi görünmektedir.

Rekürrent İTP'nin tedavisi kronik İTP gibidir. Splenektomi yapılan kimi olgularda rölaps olması aksesuar dalak dokusunun hipertrofisine bağlı olabilir. Bu olgularda aksesuar dalak dokusunun saptanması ve çıkarılmasının remisyonu sağladığı bildirilmektedir (3). Serimizdeki 17 rekürrent İTP'li hastanın 12'sine steroid uygulanarak %58.3'ü 2'sine YDMP ve steroid uygulama-

arak %100'ü ve 2'sine steroid ve vinkristin uygulanarak %50'si remisyona girmiştir. Yalnız YDMP uygulanan 1 hasta remisyona girmemiştir.

Akut olgularda ilk hafta içinde trombosit sayısı 20 000/mm³ üzerinde ise ve mukoza kanamaları yoksa 4-8 hafta izleyerek trombositopeninin düzelmesini beklemeyi, bu sürenin sonunda trombositopeni ve klinik bulgular sürüyorsa YDMP ve/veya steroid uygulanmasını önermekteyiz. Kronik ve rekürrent olgularda ise ilk olarak YDMP ya da İVİG uygulanmalı, bunlara yanıt vermeyen olgularda öteki tedavi seçenekleri denemelidir.

KAYNAKLAR

- Belluci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G. Low doses & conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura: Results of a randomized clinical trial in 160 children. 223 adults. *Blood* 1988; 71:1165-69.
- Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1985; 22:260-88.
- Stuart MJ, Kelton JG. The platelet quantitative and qualitative abnormalities. In: Nathan DG and Oski FA, ed. *Hematology of Infancy and Childhood*. WB Saunders Company 1987; 1343-1428.
- Walker RW, Walker W. Idiopathic thrombocytopenia. Initial illness and long term follow up. *Arch Disease Childhood* 1984; 59:316-22.
- Özsoylu Ş. High dose intravenous methylprednisolone (HIVMP) in haematologic disorders. *Hematology Reviews* 1990;4:197-207.
- Hoff JV, Ritchey AK. pulse methylprednisolone therapy for acute childhood thrombocytopenic purpura, *J Pediatrics* 1988; 113:563-6.
- Vondemborne AEGKR, Jevos J, Pegels JG, Thomas LLM, Vanderlille H. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J* 1988; 296:249-50.
- Ozsoylu S, Ertürk G. Oral megadose methylprednisolone for childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 4:1856.
- Gutteridge CN, Veys P, Newland AC. Safety of intravenous immunoglobulin for treatment of autoimmune thrombocytopenia *Acta Haemat* 1988; 79:88-90.
- Blerling P, Divine M, Farcet JP, Wallet P, Duedari N. Persistent remission of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura after treatment with high dose intravenous immunoglobulin. *Am J Hematol* 1987; 25:271-5.
- Ozsoylu S. About the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Hematol Oncol* 1991;8:83-4.
- Contreras M, Mollison PL. Anti-Rh(D) Immunoglobulin for Immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1986; 5:49.
- Manoharan A. Vincristine for childhood Immune thrombocytopenia. *Lancet* 1986; 5:810.
- Porter CC, Ruley EJ, Luban NC, Philips TM, Bock GH, Salcedo JR, Fivush BA. Accelerated recovery from immune mediated thrombocytopenia with plasmapheresis. *Am J iMed* 1985; 79:768.
- Buell M, Cortelazzo S, Viero P, Minetti B, Comotti B, Basan R, Barbui T. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haemat* 1985; 74:97-8.
- Mcverry BA, Auger M, Beillingham AJ. The use of danazol in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haemat* 1985; 61:145-8.
- Brox AG, Howson-Jan K, Fauser AA. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with ascorbate. *Br J Haematol* 1988; 70:341-4.