

İdiyopatik Trombositopenik Purpura ile Uyumlu Olduğu Düşünülen Bir Olgu: Tanıda Yanılgı mı? Tedaviye Direnç mi?

Emrullah SOLMAZGÜL*, Yalçın ÖNEM*, Servet EMEKSİZ**,
Levent PİRSELİMOĞLU**, Taner DAŞ***

* Hava Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi

** Hava Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi

*** Hava Hastanesi, Patoloji Servisi, ESKİŞEHİR

ÖZET

İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP), platelet yıkımı sonucu trombositopeni ile seyreden bir hastalık olup, spesifik tanısal testi olmadığından tanıda yanılgı olabileceği gibi belirli oranda medikal tedaviye direnç olmaktadır. ITP düşünülen bir olguda, başlangıç tedavide klasik doz ve yüksek doz steroide dirençli olup intravenöz immunoglobulin desteği ve splenektomi ile tam remisyona sağlanan ve birbuçuk yıldır halen remisyonda olan bir ITP olgusu sunuldu. Literatür taramasında tedavilerdeki yüksek direnç oranı ve tanıdaki yanılgılar vurgulanarak ITP konusundaki bazı bilgilerin güncellenmesi amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik trombositopenik purpura, Tanıda yanılgı, Direnç

ABSTRACT

**A Case Thought to be Consistent with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.
Is it Misdiagnosis? or Resistance to Therapy?**

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a disorder which is associated with thrombocytopenia because of platelet destruction. There may be fault in diagnosis because there is no specific diagnostic test, also there is resistance to medical treatment at a determined ratio. Here, a case of thought has been consistent with ITP was presented who was resistant to classic and high dose steroid at initial treatment, complete remission has been achieved with intravenous immunoglobulin support and splenectomy. The case is still at remission since one and half year. Our aim was to update general knowledge about ITP and emphasize the high resistance rates at therapies and diagnostic difficulties as reported in literature.

Key Words: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Misdiagnosis, Resistance

GİRİŞ

İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP), platelet (Plt) yıkımı sonucu trombositopeni ile seyreden, her iki cinste ve her yaşta görülebilen bir kan hastalığıdır (1). ITP için spesifik tanısal bir test yoktur. Platelet yüzey glikoproteinlerine karşı oluşan otoantikörler (özellikle IIb/IIIa) %60-70 oranında saptanır, fakat prognostik önemi olmayıp tanısal test olarak kullanılmaz (2). Hastalığın tanısı; hikaye, fizik muayene, tam kan sayımı ve diğer trombositopeni nedenleri ile ayırıcı tanı yapılarak konur (3). Ayırıcı tanıda yanılma riski ve yetersizlik olması mümkündür (4-6). Özellikle geçmiş yıllarda (belki de halen) bazı merkezlerde steroid tedavisi sonrası iyileşme sağlanmışsa tanı kesinleştirilmektedir (1).

ITP'nin ayırıcı tanısı öncelikle akut lösemi, aplastik anemi, nadiren myelodisplastik sendrom, konjenital trombositopeniler, immün hastalıklar, sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid sendromu ile yapılmalıdır (1). Tanıda şüphe varsa kemik iliği incelemesi mutlaka yapılmalı, ancak tipik olgularda yapılmayabilir (7,8). Kemik iliği incelemesinde megakaryositler normal veya sayıca artmış, diğer seri hücreler normaldir (9). Dalak histopatolojisinde beyaz pulpada reaktif folliküler hiperplazi saptanır (10).

Klinik olarak hafif ITP'li hastalar 6-8 haftada spontan remisyona girer (1). Tedavi gereken olgularda klasik doz oral steroidler, yüksek doz metilprednizolon, yüksek doz deksametazon, intravenöz immünoglobulin (IVIG), siklofosfamid, danazol, siklosporin ve splenektomi sıkça uygulanmaktadır (1,4,9,11-16). Splenektomi öncesi pnömokok aşısı önerilmektedir (17). Dirençli olgularda son yıllarda interferon-alfa, rituksimab, anti-D immünoglobulin ve helikobakter pilori eradikasyonu önerilmektedir (1,9,18,19).

Biz bu yazıda, başlangıç tedavide klasik doz ve yüksek doz steroide dirençli olup IVIG desteği ve splenektomi ile tam remisyona sağlanan ve birbuçuk yıldır halen remisyonda olan bir ITP olgusunu sunduk. Literatür taramasında tedavilerdeki yüksek direnç oranını ve tanıdaki yanılmaları vurgulamayı ve ITP konusundaki bazı bilgilerimizi güncellemeyi istedik.

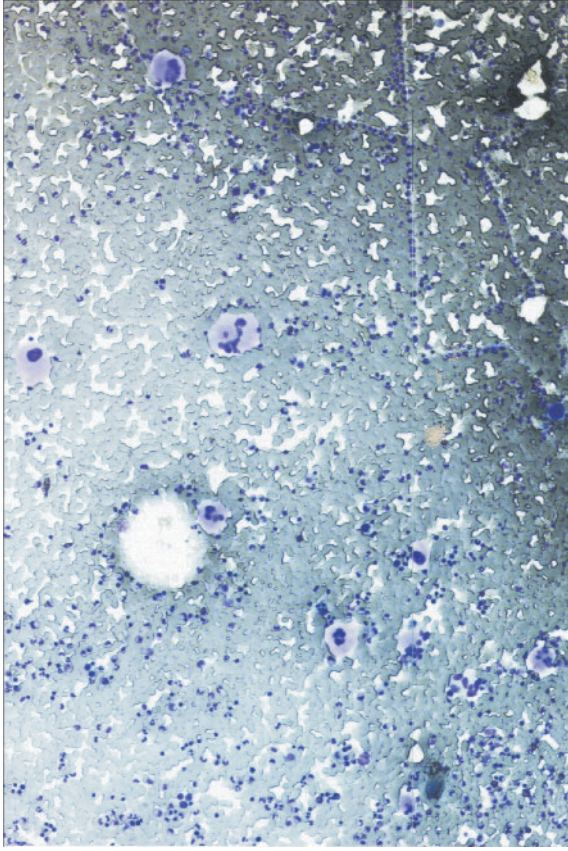
Olgu Sunumu

20 yaşında erkek hasta, vücudunda yaygın, kırmızı-mor renkli, basmakla solmayan döküntü yakınması ile hastanemiz Dahiliye polikliniğine müracaat etti. Yakınmasının yaklaşık 4 yıldır devam ettiği, ekonomik durumunun kötü olduğu ve köyde yaşadığından hayatında hiç doktora gitmediği öğrenildi. Özgeçmişi ve soygeçmişinde özellik olmayıp, ilaç kullanım öyküsü yoktu. Askerlik görevine başladığında birliğinden gönderilen hasta yatırıldı.

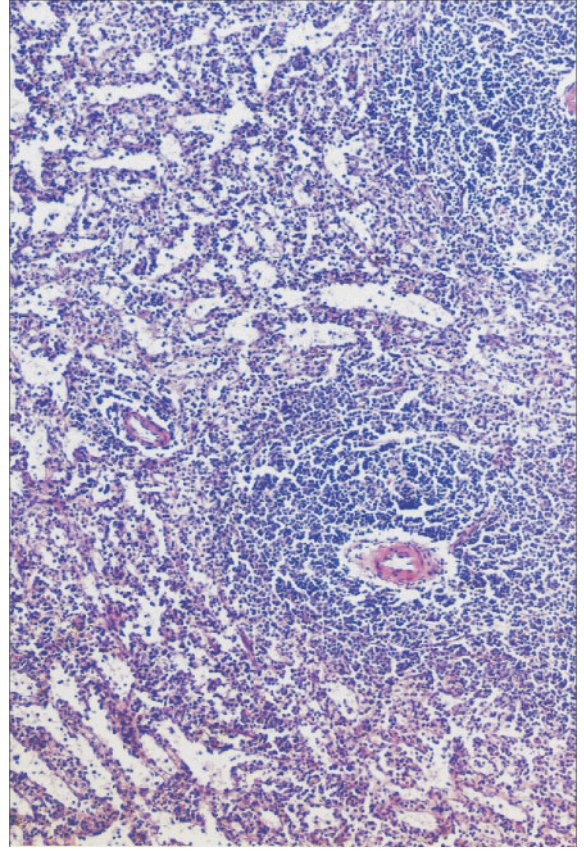
Fizik muayenesinde gövde ve tüm ekstremitelerde yaygın purpura dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Yapılan tetkiklerinde; tam kan sayımında (birkaç kez) Plt: $15-20 \times 10^9/L$, diğer parametreler normaldi. Sedim:13 mm/saat idi. Rutin biyokimyasal testleri, tam idrar tahlili, tüm batın ultrasonu, kanama zamanı, protrombin zamanı, aPTT normaldi. HbsAg, Anti-HCV, antinükleer antikor, antikardiolipin antikorları negatifti. Periferik yaymasında plateletler sayıca azalmış, yer yer 2-3'erli kümeler var, eritrosit ve lökositler normaldi. Yapılan kemik iliği aspirasyonunda megakaryositlerin sayıca artmasından başka değişiklik yoktu (Resim 1).

Hastada ITP düşünülüp başlangıç tedavide oral metilprednizolon (1 mg/kg/gün, 2 hafta) uygulandı. Tedavi sonunda Plt sayısı ve klinik durumda değişme olmadı. Bunun üzerine dirençli olgularda önerildiği şekilde yüksek doz metilprednizolon (15 mg/kg/gün, 5 gün süreyle) intravenöz olarak uygulandı (11). Ama yine sonuç alınamadı, Plt sayısı $17 \times 10^9/L$ idi.

Bu aşamada ITP tanısı gözden geçirildi ama mevcut tüm bulgular ITP ile uyumluydu. Bu nedenle dirençli bir olgu olduğu düşünülerek IVIG desteğinde splenektomi yapılmasına karar verildi. Splenektomi öncesi pnömokok aşısı (Pneumo-23,) yapıp, IVIG (1 g/kg/gün İV, 2 gün) uygulandı. IVIG tedavisi ile Plt sayısı $112 \times 10^9/L$ oldu. Plt süspansiyonu transfüzyonuna hiç gereksinim olmadı. Ardından splenektomi uygulandı ve dalak histopatolojisi ITP ile uyumluydu (Resim 2). Splenektomiden hemen sonra Plt sayısı $350 \times 10^9/L$ idi ve yaklaşık birbuçuk yıllık takibinde hasta halen remisyonda olup klinik herhangi bir yakınması yoktur.



Resim 1. Kemik iliği yaymasında artmış sayıda megakaryosit izleniyor. Diğer seri hücreler normal. (Giemsa, X100).



Resim 2. Beyaz pulpada lenfoid dokuda hiperplazi ve sinüzoidlerde dilatasyon mevcut. (H&E, X 100).

TARTIŞMA

Bir hastalığın tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyuluyorsa; tanıda yanılı ve tedavide direnç ön plandadır. ITP de, bu tip hastalıklardan biridir. ITP tanısında yanılmanın en önemli nedenleri spesifik bir tanısal testin olmayışı ve dışlama tanısı yapmanın zorluğudur.

Portielje ve arkadaşlarının rapor ettiği bir çalışmaya göre başlangıçta ITP olarak tedavi edilen 152 hastanın 12'sinin ITP olmadığı anlaşılmıştır (6). Pamuk ve arkadaşlarının 1984-2000 arası yılları kapsayan retrospektif çalışmasında 321 kişilik serilerinde 171 hasta takibi bırakmış, başlangıçta ITP tanısı alan hastalardan 4'ünün sistemik lupus eritematozus, 2'sinin ise myelodisplastik sendrom olduğu anlaşılmıştır (4). Bader-Meunier ve arkadaşlarının rapor ettiği bir çalışmada ise 1990-2000 arasında ITP düşünülüp steroid veya IVIG tedavisi

verilen 7 hastada kalıtsal trombositopeni olduğu görülmüştür (5).

Başlangıç tedavisine direnç de tanıda önemli bir yanılı sebebidir. Pamuk ve arkadaşlarının çalışmasında başlangıç tedavisinde standart ve yüksek doz steroid kullanımında tam remisyon oranı %51.9 olup, splenektomi ile tam remisyon oranı %68.4'dür (4). Benzer oranlar Gadenstatter ve arkadaşlarının çalışmasında da vardır. Bu çalışmada medikal tedavi ile splenektomi kıyaslanmış; medikal tedavide tam veya parsiyel remisyon oranı %30 iken, splenektomide bu oran %92 olarak verilerek splenektominin üstünlüğü vurgulanmıştır (14).

Direnç oranının en düşük olduğu çalışma Andres ve arkadaşlarının çalışmasıdır (15). 1985-1994 yılları arasında tedavi edilen 139 hastada steroid ile başlangıç remisyon oranı %83, splenektomi ile

%87, danazol ile %72 olarak bildirilmiştir. George'un yayınladığı bir yazıda başlangıç steroid tedavisine cevap alınmamışsa, splenektomi uygun bir seçenek olup kalıcı remisyon oranı %66'dan fazladır (16).

Bizim olgumuzda da görüldüğü gibi başlangıç tedavide de klasik ve yüksek doz steroide direnç olabilir. Böylesi durumlarda IVIG desteği ile splenektomi yapılması iyi bir seçenektir. ITP tedavisi yapılırken medikal tedavilerdeki yüksek direnç oranı gözardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Bolton-Maggs PH. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Dis Child 83: 220-222, 2000.
2. Taub JW, Warrier I, Holtkamp C, et al. Characterization of autoantibodies against the platelet glycoprotein antigens IIb/IIIa in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 48: 104-107, 1995.
3. Yokoyama K, Ikeda Y. The diagnosis of ITP. Nippon Rinsho 61: 558-562, 2003.
4. Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. Ann Hematol 81: 436-440, 2002.
5. Bader-Meunier B, Proulle V, Trichet C, et al. Misdiagnosis of chronic thrombocytopenia in childhood. J Pediatr Hematol Oncol 25: 548-552, 2003.
6. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 97: 2549-2554, 2001.
7. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow examination needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? Arch Pediatr Adolesc Med 152: 345-347, 1998.
8. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 88: 3-40, 1996.
9. Nomura S. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Nippon Rinsho 61: 552-557, 2003.
10. Burke JS. The spleen. in: Diagnostic Surgical Pathology. Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA (eds). Volume 1. Second edition. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven, 1996: 735-757.
11. Godeau B, Zini JM, Schaeffer A, Bierling P. High-dose methylprednisolone is an alternative treatment for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura refractor intravenous immunoglobulins and oral corticosteroids. Am J Hematol 48: 282-284, 1995.
12. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. N Engl J Med 349: 831-836, 2003.
13. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. Lancet 5; 359(9300): 23-29, 2002.
14. Gadenstatter M, Lamprecht B, Klingler A, et al. Splenectomy versus medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Surg 184: 606-609, 2002.
15. Andres E, Zimmer J, Noel E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis in 139 patients of the influence of age on the response to corticosteroids, splenectomy and danazol. Drugs Aging 20: 841-846, 2003.
16. George JN. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current issues for pathogenesis, diagnosis, and management in children and adults. Curr Hematol Rep 2: 381-387, 2003.
17. van Dijk GW, van Leeuwen HJ, van Gijn J, Hoepelman IM. Missing spleen: indication for pneumococcal vaccination. Ned Tijdschr Geneesk 147: 425-428, 2003.
18. Dikici B, Bosnak M, Kara IH, et al. Interferon-alpha therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatr Int 43: 577-580, 2001.
19. Riksen NP, Keuning JJ, Vreugdenhil G. Rituximab in the treatment of relapsing idiopathic thrombocytopenic purpura. Neth J Med 61: 262-265, 2003.

Yazışma Adresi:

Dr. Emrullah SOLMAZGÜL
Hava Hastanesi
ESKİŞEHİR

Tlf:0-222-2204530 (dahili:4145)

Fax:0-222-2303433

e-mail:emsolmaz@yahoo.com