

İmmün Trombositopenili Hastaların Klinik Seyir ve Tedavi Cevabı Yönünden Değerlendirmesi; Tek Merkez Deneyimi

EVALUATION OF CLINICAL PROGRESS AND THERAPY RESPONSE OF PATIENTS WITH IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA; SINGLE CENTER EXPERIENCE

Orhan MALGİR¹, Selda KAHRAMAN², Abdullah KATGI², Özden PİŞKİN²,
Ömür Gökmen SEVİNDİK², Mehmet Ali ÖZCAN², Güner Hayri ÖZSAN², Fatih DEMİRKAN²,
Bülent ÜNDAR²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

ÖZET

Amaç: İmmün Trombositopeni (İTP), trombositlere karşı oluşan otoantikorların trombositlerin yaşam sürelerini kısaltması sonucu gelişen ve trombositopeni ile seyreden edinsel bir hastalıktır. Trombositopeninin derecesine bağlı olmak üzere, sıklıkla, purpurik deri lezyonları, mukozal kanamalar, nadiren iç organ kanamaları gibi hayatı tehdit eden kanamalar gelişir.

Yöntemler: Bu çalışmada 1988 - 2011 yılları arasında tedavi ve takiplerine merkezimizde devam edilen 76 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: 76 hastanın 49'u kadın (%64,5), 27'si erkek (%35,5) olup, ortanca yaş 50,7 (19 - 83 yıl) idi. Olguların 20'si tedavisiz takip edilmiş, tedavi uygulanan 56 olgunun 53'ünde (%92) ise başlangıç tedavisi olarak 1 mg/kg metil prednizolon uygulanmıştı. Bu hastaların 24'ünde (%44,6) tam yanıt, 13'ünde (%23,2) yanıt elde edilmiş ve 17 (%31,5) olguda ise yanıt alınamamıştı. Steroide yanıt vermeyen ya da yanıt sonrası nüks eden hastalara splenektomi uygulanmıştı (37 hasta). Bu hastalardan 33'ünde tam yanıt, 2'sinde yanıt elde edilirken, 2 hastada yanıt alınamadı. Toplamda 8 hastaya Ritüksimab verildi. 3 hastada tam yanıt, 2 hastada yanıt alındı. 3 hastada ise yanıt elde edilemedi.

Sonuç: İTP hastalarında başlangıç prednizolon tedavisi ve splenektomi, olguların çoğunda etkili bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, bu tedavilere cevap vermeyen refrakter İTP olgularında ise ritüksimab kullanımı etkili bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar sözcükler: İmmün trombositopeni, metilprednizolon, splenektomi, immüno-supresif tedavi, ritüksimab

SUMMARY

Objective: Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune thrombocytopenic disease characterized by destruction of platelets mainly at spleen in reticuloendothelial system. The initiation of ITP is mostly insidious, usually defined with mild to moderate history of hemorrhage. Rarely, life threatening bleeding episodes are documented.

Methods: 76 ITP patients diagnosed at Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Hospital from 1988 to 2011 are included in this retrospective study.

Results: 49 of 76 (64.4%) patients were female and 27 patients diagnosed as ITP were male (35,5%) (F/M: 1.81). At diagnosis the median age of patients was 50.7 (Interval; 19

Orhan MALGİR
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
35340 İnciraltı İZMİR

- 83). 20 patients were followed without any treatment. 53 of 56 patients (92%) in treated group received 1 mg/kg methyl prednisolone. 24 patients (44.6%) achieved complete response after initial steroid therapy, 13 patients (23.2%) were followed with partial response and 17 patients (31.5%) had no response. Splenectomy was applied to patients that were not responded or relapsed after steroid treatment. After splenectomy 33 patients achieved complete response, 2 patients achieved partial response and 2 patients were followed as nonresponders to splenectomy. Totally 8 patients received rituximab. 3 of 8 patients (37.5%) were complete responders, 2 of 8 patients (25%) were partial responders on the other hand 3 of 8 patients (37.5%) were nonresponders.

Conclusion: Most of the patients are successfully treated with steroids or splenectomy. Hence, in relapsed and refractory ITP after splenectomy rituximab is an effective treatment option.

Key words: Immune thrombocytopenia, metilprednizolon, splenectomy, immunosuppressive therapy, rituximab

İmmün Trombositopeni (İTP) terimi, açık eksojen faktörlerin bulunmadığı ve sekonder trombositopeniyle ilgili hastalıkların dışlandığı izole trombositopeniyi ifade eder. Sık rastlanan bir kanama bozukluğu olmasına rağmen patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Trombositler başta dalak olmak üzere, retiküloendotelial sistemde Fc Reseptörleri (FcR) aracılığı ile makrofajlarca fagosite edilirler. Geleneksel anlayışta, altta yatan nedenin immunolojik bir sürece dayandırılan artmış trombosit harabiyeti olduğu düşünülse de, aslında İTP bir dışlama tanısıdır (1). Tanı için, kemik iliğinde normal veya artmış sayıda megakaryosit varlığı ek bir kriter olarak kabul edilir. 51 Cr veya 111 İndiyum oksin ile yapılan sintigrafik çalışmalarda, trombositlerin 7-9 gün olan yaşam sürelerinin 1-4 saate kadar kısaldığı gösterilmiştir (2,3). Ancak trombosit antikörlerinin araştırılmasının tanı ve tedavide yeri yoktur.

Biz de merkezimizde izlenen 76 erişkin İTP'li hastanın, tanı sırasındaki özelliklerini, tedavi endikasyonlarını, klinik seyir ve tedavi sonuçlarını inceledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümünde, 1988-2011 yılları arasında immün trombositopeni tanısı alan ve kayıtlarına ulaşılabilen 76 hasta alındı. Tanı, trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$ olması ve bu durumu açıklayacak herhangi başka bir nedenin olmamasıyla konuldu. Hastaların tedaviye yanıt değerlendirmelerinde: Trombositleri son 4 hafta boyunca $30 \times 10^9/L$ 'nin altında olanlar yanıtızsız, $30 \times 10^9/L$

ile $100 \times 10^9/L$ arası olanlar yanıtlı, $100 \times 10^9/L$ üstünde olanlar ise tam yanıtlı olarak değerlendirildi. Üç ay veya daha uzun süre trombosit sayıları, $100 \times 10^9/L$ 'nin üstü olan olgular ise uzun süreli yanıtlı olarak değerlendirildi.

Hastaların, yaş, cinsiyet, detaylı fizik muayeneleri, aldıkları tedaviler ve bu tedavilere yanıtları hasta dosyaları incelenerek kaydedildi. İlaç alım hikâyesi olan ve sekonder trombositopeni düşünülen olgular çalışmaya alınmadı. Veriler SPSS 11 veri tabanına kaydedildi.

SONUÇLAR

Kronik İTP tanısı ile çalışmaya aldığımız 76 hastanın teşhis anında ortanca yaşlar 50,7 yıl (19 - 83 yıl) olup 49'u kadın (%64,5), 27'si erkek (%35,5) idi. (K/E:1,81). Hastaların hiç birinde organomegali veya lenfadenomegali mevcut değildi. 40 yaş üzerindeki tüm hastalara diğer kemik iliği patolojilerini ekarte edebilme amacı ile kemik iliği örnekleme yapılmış olduğu görüldü. Kan biyokimya değerleri, eritrosit sedimentasyon hızı ve idrar tetkiklerinde bir özellik saptanmadı. Olguların başlangıç trombosit değerleri $1 \times 10^9/L$ ile $94 \times 10^9/L$ arasında değişmekteydi (ortalama $30,736 \times 10^9/L$). Tanı sırasında ortalama trombosit değeri kadınlarda: $27,040/mm^3$, erkeklerde ise $37,444/mm^3$ idi. Tedavi verilme endikasyonu gelişen hastalarda ortalama Hb: 12,5 g/dl, WBC: $8,934 \times 10^9/L$, lenfosit: $2,082 \times 10^9/L$ trombosit: $17,710/mm^3$ iken tedavi uygulanmayan grupta ortalama Hb: 13,57 g/dl, WBC: $6,742 \times 10^9/L$, lenfosit: $2,194 \times 10^9/L$, trombosit: $65,789/mm^3$ idi.

Hastaların tanı anındaki kanama bölgeleri ve sıklıkları Tablo I'de belirtilmiştir.

Tablo I. Tanı anındaki kanama bulguları

Tanı anındaki klinik bulgular	Hasta sayısı (%)
Peteşi	35(46,1)
Ekimoz	33(43,4)
Epistaksis	15(19,7)
Hematüri	3(3,9)
Menometroraji	6(7,9)
GİS kanama	4(5,3)
SSS kanaması	0

Olguların 20'si tedavisiz takip edilmiş olup, trombosit değerleri $34 \times 10^9/L$ ile $94 \times 10^9/L$ arasında değişmekteydi. Bu hastaların 18'inde kanama bulgusu ve hikâyesi yoktu. 2 hastada kanama bulgusu olmasına rağmen (GİS kanaması ve epistaksis) trombosit değerleri $50.000/mm^3$ üstünde olduğundan tedavi verilmemişti. Tedavi almayan hastaların takipleri sırasında da tedavi ihtiyaçları olmamıştı. Herhangi bir kanama bulgusu olmasa da trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ altında olan tüm hastalara tedavi verilmişti. Ayrıca 14 hastaya trombosit değeri $30 \times 10^9/L$ üstünde olmasına rağmen tedavi verildiği görüldü (trombosit değerleri $30 \times 10^9/L$ ile $81 \times 10^9/L$ arasında). Tedavi uygulanan 56 olgunun 53'ünde (%92) başlangıç tedavisi olarak 1 mg/kg dozuyla metil prednizolon (MPRD) başlanmıştı. Tedavi uygulanan hastaların aldıkları ilk sıra tedaviler Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. İlk sıra tedavi

Tedavi	Hasta sayısı (%)
1mg/kg steroid	53 (69,7)
İvig	1 (1,3)
Pulse steroid+oral steroid	1 (1,3)
Danazol	1 (1,3)
Tedavisiz izlem	20 (26,3)
Total	76 (100,0)

Başlangıç tedavisi olarak steroid alan hastaların 24'ünde (%44,6) tam yanıt, 13'ünde (%23,2) yanıt elde edilmiş, ancak 17 (%31,5) olguda yanıt alınamamıştı. Steroid alan hastaların ortalama steroid alma süresi 13,99

hafta idi. Steroidin yan etkileri olarak hastaların 5'inde cushingoid görünüm, 5'inde diyabet, 1 hastada psikoz, 9 hastada myopati, 1 hastada enfeksiyon ve 1 hastada femur başında aseptik nekroz gelişmişti.

İlk sıra tedavi sonrası tekrarlayan olguların (45 hasta) aldıkları tedaviler Tablo III'de belirtilmiştir.

Tablo III. İkinci Sıra tedavi

Tedavi	Hasta sayısı (%)
İvig	21 (46,6)
Anti-D	3 (6,6)
Splenektomi	8 (17,7)
Steroid	13 (28,8)
Total	45 (100,0)

2. sıra tedavi alan hastaların yanıt oranları incelendiğinde: İvig alan 21 hastanın 17'sinde tam yanıt (%80,9), 3'ünde yanıt (%14,3) alınırken, 1 hastada ise yanıt alınmamıştı (%4,8) ve toplam yanıt %95 olarak değerlendirildi. Ancak yanıt sürelerinin kısa olduğu görüldü. 2. sıra tedavide İvig alan 19 hastaya ise splenektomi yapılmıştı. Sonuçlar incelendiğinde İvig daha çok splenektomi öncesi trombosit değerlerini yükseltmek amacıyla verildiği görüldü.

Splenektomi uygulanan hastalar incelendiğinde: Toplam 37 hastaya splenektomi yapılmıştı (8 hasta steroid sonrası 2. sırada, 19 hasta İvig sonrası 3. sırada, 10 hastada ise nüks sonrası yeniden kullanılan steroid tedavisi sonrası 3. sıra olarak). Bu hastalar Prednizolon tedavisine yanıtız (15 hasta) ve başlangıçta steroidden fayda görüp steroid dozun azaltılması veya kesilmesi sonrası nüks gelişen (22 hasta) hastalardı. Splenektomi sonrası 33 (%89,1) hastada tam yanıt, 2 (%5,45) hastada yanıt elde edilmişti. 2 (%5,45) hastada ise sonrası yanıt alınamamıştı.

Ritüksimab alan toplam 8 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 7'si steroid ve splenektomi sonrası tekrarlanmış hastalık nedeni ile 3. sırada, diğer hasta ise steroid ve splenektomi ve danazol sonrası 4. sırada Ritüksimab almış hastalardı. Tedavi yanıtları incelendiğinde; 3 hastada tam yanıt, 2 hastada kısmi yanıt elde edilirken, 3 hastada ise

yanıt alınamamıştı (toplam yanıt %62,5).

13 hastada ise, splenektomi öncesi veya sonrası farklı tedaviler kullanılmıştır (Tablo IV).

Tablo IV. Diğer tedavi alternatifleri ve yanıt oranları

	Hasta sayısı	Tam yanıt	Yanıt	Yanıtsız
Danazol	4	1	0	3
Vinkristin	2	0	1	1
Anti-D	4	1	1	2
Azatioprin	2	2	0	0
Eltrombopag	1	0	0	1

TARTIŞMA

Kronik İTP, genellikle deri ve mukozalarda kanama bulguları ile kendini gösteren, sinsi başlangıçlı ve kronik seyirli, sık rastlanan bir kanama bozukluğudur. Travma ya da kanamaya eğilim oluşturan başka nedenler olmadığı sürece yaşamı tehdit eden kanamaların olması beklenmez. Patognomonik bir tanı parametresi yoktur. Diğer trombositopeni yapan nedenler dışlanarak tanıya ulaşılır. Klinik olarak eşlik eden başka bir hastalığın bulunmaması durumunda trombositopeninin saptanması, periferik yaymada trombositopeninin doğrulanması, gerektiğinde yapılacak olan kemik iliği aspirasyonunun normal sonuçlanması ile tanı konur (4).

Erişkinlerde genelde kadınlarda daha sık olarak görülür (5). Farklı serilerdeki oranlar 4:3 ile 3:1 arasında değişir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde kadınlarda daha sık olduğunu gördük (K/E: 1,8/1).

Her yaştan insanı etkilemekle beraber rölatif olarak puberte ile 50 yaş arasında daha yaygındır. Genellikle 40 yaşından önce görülür ve 30 yaş civarında pik yapar (6). Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların ortanca yaşları 50,7 ile literatürle benzerdi.

Kronik İTP'de kanamalar çoğunlukla deri ve mukozalarda sınırlı olmakta, hayatı tehdit edici santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem kanamaları nadir gözlenmektedir. İntrakranial kanama İTP'li hastaların %0,1-1'ni etkiler (7,8).

Bizim hastalarımızda da benzer şekilde yüzeysel kanamalar görülmüş olup, sadece 4 olguda GIS kanama izlenmişti ve intrakranial kanama görülmemişti. 31 hastada ise kanama bulgusu yoktu.

Erişkin İTP'de tedavinin ana hedefi trombosit değerini normal değere getirmek değil, hastada major kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır (9).

Son 3 ay içinde tanı almış ancak tedavi başlanmamış hastalar yeni tanı kronik ITP olarak kabul edilemekte ve başlangıç tedavilerinde standart yaklaşımın Kortikosteroid (KST) olması önerilmektedir (10). Bu tedavi 2-4 hafta 1mg/kg/gün verildikten sonra dozun azaltılarak kesilmesi şeklinde önerilmektedir. Genel olarak başlangıç tedavisiyle tam remisyon oranları %53 ile %75 arasındadır (11). Bizim çalışmamızda ise 1 mg/kg/gün başlangıç prednizolon tedavisi ile olguların %44,6'sında tam remisyon elde edilmiştir ve tam remisyon oranları literatüre göre düşük olarak değerlendirildi ve bu durumun ilaç kullanımına uyumlu ilgili olabileceği düşünüldü.

Kortikosteroid tedavisine yanıtsız olan veya ilaç kesildiğinde tekrarlayan olgularda, ikinci tedavi seçeneği splenektomidir. Splenektomi uygulanan hastalarımızın tamamının, steroide yanıtsız ya da steroid sonrası relaps olan hastalar olduğu görüldü. Olgularımızın splenektomiye toplam yanıt oranı %94,55 (%89,1 tam yanıt, %5,45 yanıt) idi. Bu yanıt oranı literatürde gözlenen yanıtta anlamlı olarak daha yüksekti (12).

Splenektomiye bağlı mortalite ve morbidite oranı, uygulanan cerrahi teknik, hastanın yaşı, preoperatif trombosit sayısı gibi faktörlere bağlı olarak değişmekle beraber, değişik serilerde mortalite %0,2-1, morbidite ise %9-12 arasında değişmektedir (12). Bizim hastalarımızda ise operasyon sırasında ve ya sonrasında ciddi komplikasyon gözlenmedi.

Son yıllarda refrakter İTP olgularında, interferon- α , dapson, stafilokokkal protein A ile immunoadsorbsiyon, siklosporin-A, askorbik asid, kolşisin, plazmaferez ve rituksimab (anti-CD20 monoklonal antikoru) tedavileri ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır (13-19).

Ritüksimab, şu ana kadarki deneyimlere göre, kullanılan bu yeni ajanlar içerisinde, splenektomi yapılmayan

ya da splenektomi sonrası nüks eden kronik İTP'li hastalarda iyi bir alternatif olarak göze çarpmaktadır. Bizim hasta grubumuzda splenektomi sonrası nüks eden toplam 8 hastaya ritüksimab verilmiştir. Hasta sayısı az olmakla birlikte, 3 hastada tam yanıt ve 2 hastada yanıt elde edilirken, 3 hastada ise yanıt alınamamıştır. Tanıdan ritüksimab verilmesine kadar geçen süre ortalama 103 aydı (32-270 ay). Hastalar ortalama 3.2 kür ritüksimab almıştı (2-4 kür arası). Ritüksimab tedavisine başlarken ortalama trombosit sayısı $10.125/mm^3$ iken ritüksimab tedavisinden sonra ortalama trombosit sayısının $104.875/mm^3$ olduğu görüldü. Ritüksimab sonrası ortalama izlem süresi 22 ay, RFS 12 ay, TFS 21 ay olarak bulundu. Vaka sayımız az olmakla birlikte, yanıt oranının literatürdekine benzer olduğu görülmüştür (20).

Sonuç olarak olgu sayımız çok fazla olmamakla beraber, İTP hastalarında tedavide başlangıç prednizolon tedavisi ve splenektomi olguların çoğunda etkili bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, bu tedavilere cevap vermeyen refrakter İTP olgularında ise ritüksimab kullanımı etkili bir tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

1. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann NY Acad Sci* 1965; 124:499-542.
2. Balem PJ, Segal GM, Stratton JM, et al. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence for both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987;80: 33-40
3. Schmidt KG, Ramussen JW. Kinetics and distribution *in vivo* of ^{111}In -labeled autologous platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Scand J Hematol* 1985;34: 47-56.
4. Woods VL Jr, Kurata Y, Montgomery RR, et al. Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib and IIb/IIIa complex in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1984; 64: 156-160.
5. 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* 1996; 88: 3-40.
6. 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* 2002; 81: 436-440.
7. Lacey JV, Penner JA. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. *Semin Thromb Hemost* 1977; 3: 160-174.
8. Schattner E, Bussel J. Mortality in immunethrombocytopenic purpura: Report of seven cases and consideration of prognostic indicators. *American Journal of Hematology*, 1994; 46:120-126.
9. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386.
10. Takahasi K, Hakozaki H, Terashima K, et al. Two distinctive types of lipid histiocytes appearing in the spleen of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Pathol Jpn* 1977; 27: 447-462.
11. The American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of Hematology. *Ann Intern Med* 1997; 126: 319-326.
12. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623.
13. Synder HW, Cochran SK, et al. Experience with protein A immunoadsorption in treatment-resistant adult immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992;79:2237-2245.
14. Emillia G, Messori C, Longo G, et al. Long-term salvage treatment by cyclosporine in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 1996;93:341-344.
15. Godeau B, Bierling P. Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with ascorbate. *Br J Haematol* 1990;75:289-290.
16. Strother SV, Zuckerman KS, LoBuglio AF. Colchicine therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic

- purpura. Arch Intern Med 1984;144:2198-2200.
17. Bussel JB, Saal S, Gordon B. Combined plasma exchange and intravenous gammaglobulin in the treatment of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. Transfusion 1988; 28:38-41
 18. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2001;98:952-957.
 19. Narang M, Penner JA, Williams D. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura: Responses to treatment with recombinant antibody to lymphocyte membrane antigen CD20 (Rituximab). Am J Hematol 2003;74:263-267.
 20. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 2008;112:999.