

İdiopatik Trombositopenik Purpura Tedavisinde Anti-D

Anti-D in the Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Hüseyin Gülen* Demet Uzunkaya** Ayşe Erbay**
Elif Kazancı** Canan Vergin**

* Celal Bayar Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Manisa

** Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji-Onkoloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: İdiopatik trombositopenik purpura (ITP); trombositopeni, trombosit ömründe kısalma, plazmada anti-trombosit antikorların varlığı ve kemik iliğinde megakaryosit sayısında artma ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. ITP'nin tedavisi bireysel temellere ve trombositopeninin derecesine bağlıdır. Anti-D, büyük oranda eritrositlerin Rho (D) antijenine karşı gelişmiş antikorları içeren bir gama globulindir. Klinik çalışmalar, splenektomi yapılmamış, Rh (+) ITP'li hastalarda intravenöz anti-D'nin güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada akut ve kronik ITP'li çocuk hastalarda anti-D tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Hematoloji bölümünde 4-78 aydır izlenen, 2-15 yaş arasındaki, 15 ITP'li hastaya 50 µg/kg dozunda anti-D (WinRhoSDFTM) intravenöz olarak uygulandı. Tedavi öncesi bazal, tedavi sonrası 1., 3. ve 7. gün trombosit sayıları ve hemoglobin değerleri tespit edildi. 7. günde trombosit sayısı >150x10⁹/L tam yanıtli; 20-150x10⁹/L kısmi yanıtli; <20x10⁹/L tedaviye yanıtızsız kabul edildi. Tedavi sonrası 1-53 hafta izlendi. İstatistiksel analizde Fisher-exact test kullanıldı.

Bulgular: Dokuz hastada parsiyel, üç hastada tam yanıt alındı. Tüm olgularda 7. gün trombosit sayısı 79x10⁹/L olup, median 20x10⁹/L'nin üzerinde seyretti. Klinik olarak akut veya kronik seyirli olgularda tedaviye yanıt yönünden istatistiksel fark bulunmadı. Tüm olgularda Hb değerlerinde ortalama 1.2 ± 1.0 gr/dl düşme oldu. Anafaksi gibi ciddi bir yan etki gözlenmedi. Bir olgu eşlik eden gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle transfüze edildi.

Sonuç: Akut ve kronik ITP'li çocuklarda Anti-D, güvenli, kolay ulaşılabilir, ucuz ve etkili bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: İdiopatik trombositopenik purpura, çocuk, anti-D

SUMMARY

Aim: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease characterized by thrombocytopenia because of acceleration in platelet destruction, presence of antiplatelet antibody in the plasma, increased megakaryocytes in the bone marrow. ITP treatment depends on individual basis and degree of thrombocytopenia. Anti-D is a gamma globulin (Ig G) fraction containing a high proportion of antibodies against Rho (D) antigen of the red blood cells. Nowadays clinical studies have shown that intravenous anti-D is a safe and an effective

treatment for Rh positive nonsplenectomized patients with ITP. The aim of this study was to evaluate the efficacy and reliability of intravenous anti-Rho (D) treatment in acute and chronic ITP of children.

Methods: Fifteen pediatric patients with chronic and acute ITP aged between 2-15 years who were followed-up at Izmir Dr. Behcet Uz Children's Hospital Hematology Department were included in the study. Patients were treated by 50 µg/kg/dose anti-D (WinRhoSDFTM). The platelet counts and hemoglobin levels were detected before and after treatment on the first, 3rd and 7th days. Platelet counts > 150x10⁹/L on the 7th day "complete response" 20-150x10⁹/L "partial response" and platelet counts <20x10⁹/L were accepted as "no response". Patients were followed for 1-53 weeks after therapy. For statistical analysis Fisher-exact test was used.

Results: Partial and complete responses were observed in 9 and 3 patients respectively. Median platelet count of all the patients on the 7th day was 79x10⁹/L and the platelet counts of the patients continued to be over 20x10⁹/L for median 3 weeks (0-52 weeks). No statistical difference was found between the chronic and acute ITP patients in terms of response to anti-D therapy. Mean Hb deceleration of 1.2 ± 1.0 gr/dl was observed after therapy within the whole patients and only one patient had to be transfused because of the gastrointestinal bleeding. No serious side effects were seen.

Conclusion: Anti-D is a safe, convenient, inexpensive and effective therapy for childhood ITP.

Key Words: Idiopathic thrombocytopenic purpura, childhood, anti-D

Başvuru tarihi: 15.09.2005

İzmir Tepecik Hast Derg 2005;15(3):163-167

İdiopatik trombositopenik purpura (ITP), trombositopeni, trombosit ömründe kısalma, plazmada antitrombosit antikorlarının varlığı ve kemik iliğinde genellikle artmış megakaryosit sayısı ile karakterizedir. Trombositopeniye bağlı olarak özellikle, deri ve mukozalardan olan kanamaların (purpura, epistaksis) yanısıra daha nadir olarak hayatı tehdit edebilen kanamalara (serebrovasküler kanamalar) neden olabilir. Klinik olarak akut ve kronik seyir gösterebilmektedir. Küçük yaş grubunda çoğunlukla kendi kendini sınırlayan akut formu daha yaygındır. Yaklaşık %20 hastada 6 ay-1 yıldan uzun süren kronik gidiş gözlenebilir. ITP'nin tedavisinde farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Tedavi kararı hastanın özelliklerine, trombositopeninin derece ve belirtilerine bağlıdır. Tedavide steroidler ve/veya intravenöz immunglobulin (IVIG), anti-D, splenektomi ve daha az sıklıkla diğer immun modülatör ajanlar (vinka alkaloidleri, danazol, azotioprin, siklosporin) kullanılmaktadır (1,2). Anti-D, yüksek titrede Rho (D) antikorları içeren bir gama globulindir. Splenektomi yapılmamış kronik ITP'li hastalarda anti-D'nin güvenli ve etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir (3,4). Bu çalışmada da akut ve kronik ITP'li çocuk yaş grubundaki hastalarda anti-D'nin etkinliği ve yan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada, hastanemiz Hematoloji Bölümünde 4-78 aydır takipte olan 2-15 yaşlarındaki onu kız, beşi erkek on beş İTP'li hastada (10 kronik, 5 akut) 50 µg/kg dozunda intravenöz infüzyonla (5 dakika üzerinde) Anti-D (WinRhoSDFTM) tedavisi uygulandı. Anti-D uygulanan hastaların tümü daha önceden kortikosteroid ve/veya intravenöz immünoglobülin tedavileri almışlardı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 3. ve 7. günde hemogram, retikülosit, D.Coombs, idrar kontrolleri alınarak, olgular yan etkiler açısından izlendi.

Yedinci gün alınan hemogram kontrolünde trombosit sayısı >150x10⁹/L olan hastalar anti-D'ye tam yanıtlı; 20-150x10⁹/L arasında olanlar kısmi yanıtlı; <20x10⁹/L altında olanlar ise yanıtız kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 for Windows programı kullanıldı. Grup oranlarının karşılaştırılmasında Fischer exact test kullanıldı, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm hastalarda 7. günde trombosit sayısı ortalama 129x10⁹/L'ye (median 79 x10⁹/L, 3-516x10⁹/L) yükseldi. Olguların 3 (%20)'ünde anti-D'ye yanıt alınamadı. 9 (%60)

olguda kısmi, 3 (%20) olguda tam yanıt gözlemlendi (Tablo 1). Tedavinin etkili olduğu süre ortalama 8.9 ± 16.7 (0-52 hafta, median 3) hafta idi. Anti-D tedavisi sonrası kısmi veya tam yanıt hastalarda, trombosit sayıları $< 20 \times 10^9/L$ olan veya klinik kanama bulguları gözlenen (peteşi, ekimoz, mukozal kanamalar vb.) 6 hastaya anti-D tedavisi tekrar verildi (5 hastaya 2 kür, 1 hastaya 1 kür). Akut ve kronik İTP'li olgularda anti-D tedavisine yanıt veren (kısmi + tam yanıt) ve vermeyen olgular açısından farklılık gözlenmedi (Fisher exact test p:0.7). Beş kür bir haftalık yüksek doz metil prednisolon tedavisi almış kısmi yanıtli kronik İTP'li bir hastada Anti-D tedavisiyle tam yanıt elde edildi.

Tablo 1. Olguların Anti-D tedavisine yanıtları.

	Akut İTP		Kronik İTP (%)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Tam Yanıt	1	(20)	2	(20)	3	(20)
Kısmi Yanıt	3	(60)	6	(60)	9	(60)
Yanıtsız	1	(20)	2	(20)	3	(20)
Toplam	5	(100)	10	(100)	15	(100)

Anafilaksi gibi ciddi bir yan etki hiçbir hastada gözlenmezken, hemoglobin değerlerinde 1.2 ± 1.0 g/dl (0.2-4.7 g/dl, median 1.1 g/dl) düşme gözlemlendi. Kısmi yanıtli bir ve yanıtsız bir hastada sarılık, retikülositoz, D.Coombs pozitifliği, idrarda ürobilinojen artışı ile birlikte belirgin hemoliz bulguları gözlemlendi. Hemoliz bulguları spontan olarak düzeldi. Sadece bir hastaya eşlik eden gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle eritrosit süspansiyonu verildi.

Anti-D uygulanan kronik İTP'li hastalardan daha sonra üçüne trombositopenilerinin devam etmesi nedeniyle anti-D uygulamasından bir ay, iki ay ve dokuz ay sonra splenektomi uygulandı. Olguların özellikleri ve tedavi sonuçları Tablo 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

İTP'de tedavinin hedefi hayatı tehdit eden kanamaları önlemektir ve temel tedavi yaklaşımları kortikosteroidler ve intravenöz immünoglobülinlerdir. Ancak çocukluk çağında kronik İTP tedavisinde immun modülatör ajanların kullanımı, çocukların fiziksel aktivitesinin kısıtlanması,

Tablo 2. Anti-D uygulanan İTP'li hastaların özellikleri.

Olgular	Yaş/Cins	Hastalık Süresi	Anti-D öncesi tedaviler	Anti-D	Yanıt	Δ Hb (g/dl)	Etki Süresi
Akut İTP							
1	11/K	5 ay	PMP(1)	1 kür	Tam	0.2	12 ay
2	8/E	4 ay	PMP(1), *IVIG(1)	1 kür	Yok	0.4	Etkisiz
3	2/E	6 ay	PMP(2), IVIG(2)	1 kür	Kısmi	1.2	3 hafta
4	4/K	5 ay	PMP(1), IVIG(1)	1 kür	Kısmi	0.9	13 ay
5	14/K	4 ay	PMP(1)	1 kür	Kısmi	1.2	1 hafta
Kronik İTP							
1	6/K	19 ay	PMP(5), IVIG(6)	2 kür	Kısmi	1.1	6 hafta
2	7/K	28 ay	PMP(4), IVIG(3)	1 kür	Kısmi	1.3	2 hafta
3	3/E	15 ay	PMP(3)	1 kür	Tam	1.2	4 hafta
4	8/K	28 ay	PMP(4), IVIG(8)	3 kür	Kısmi	1.2	4 hafta
5	5/E	28 ay	PMP(6), IVIG(1)	3 kür	Yok	0.2	Etkisiz
6	10/K	33 ay	PMP(4), IVIG(1)	3 kür	Kısmi	4.7	2 hafta
7	15/K	24 ay	PMP(3), IVIG(1)	1 kür	Kısmi	0.8	4 hafta
8	4/K	25 ay	PMP(5)	1 kür	Tam	0.4	5 hafta
9	10/K	78 ay	PMP(7)	3 kür	Kısmi	0.6	3 hafta
10	6/E	17 ay	PMP(3), IVIG(2)	3 kür	Yok	2	Etkisiz

*IVIG: İntravenöz immünglobulin, PMP: Pulse metilprednisolon, Δ Hb: Anti-D öncesi -sonrası hemoglobin değişimi.

Tablo 3. Anti-D uygulanan Kronik İTP'li hastaların özellikleri.

Olgu	Yaş/Cins	Hastalık Süresi	Steroid	IVIG	Anti-D	Yanıt	Hb'de Düşme (g/dl)	Etki Süresi
1	6/K	19 ay	5 kür	6 kür	2 kür	Kısmi	1.1	6 hafta
2	7/K	28 ay	4 kür	3 kür	1 kür	Kısmi	1.3	2 hafta
3	3/E	15 ay	3 kür	-	1 kür	Tam	1.2	4 hafta
4	8/K	28 ay	4 kür	8 kür	3 kür	Kısmi	1.2	4 hafta
5	5/E	28 ay	6 kür	1 kür	3 kür	Yok	0.2	Etkisiz
6	10/K	33 ay	4 kür	1 kür	3 kür	Kısmi	4.7	2 hafta
7	15/K	24 ay	3 kür	1 kür	1 kür	Kısmi	0.8	4 hafta
8	4/K	25 ay	5 kür	-	1 kür	Tam	0.4	5 hafta
9	10/K	78 ay	7 kür	-	3 kür	Kısmi	0.6	3 hafta
10	6/E	17 ay	3 kür	2 kür	3 kür	Yok	2	Etkisiz

splenektomi kararının verilmesi, çözülmesi gereken belli başlı problemlerdir. Splenektomiye yanıt oranı değişkenlik göstermekte ve %50-70 arasında bildirilmektedir, ayrıca postsplenektomik sepsis riski de önemli bir problemdir (5). Kronik İTP'de IVIG kullanımının da, etkisinin kısa süreli olması ve remisyon için tekrarlanan infüzyonlar gerektirmesi nedeniyle oldukça pahalı bir yöntem olduğu bilinmektedir (6).

Farklı tedavi yaklaşımları arasında kortikosteroidler genellikle ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. Kronik İTP'de tek kürler veya aylık uygulamalar şeklinde oral yoldan yüksek doz deksametazon veya metilprednizolon uygulamaları ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (7-10). Ancak yeterli yanıt alınamayan ve uzun süreli yüksek doz kullanımın gerektiği olgularda ciddi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Yüksek titrede D antikorları içeren ve plazma kökenli bir hiperimmünglobulin olan Anti-D kısa süreli infüzyonlarla uygulanabilen alternatif tedavi metotlarından biridir. Rh(+) bireylerde eritrositlerin yüzeyini kaplayıp RES'den uzaklaştırılmalarına neden olmakta ve böylece antikorlarla kaplı trombositlerin yıkımını dolaylı yoldan azaltmaktadır (2, 3,11-13).

Andrew ve ark. (4) splenektomiyi ertelemek için İTP'li hastalarda Anti-D'yi uygulamışlar ve başlangıçta %92 oranında yanıt bildirmişlerdir. Tekrarlayan tedavilerde yanıt oranlarının düştüğü gösterilmiştir (4,14).

Çalışmamızda 15 İTP'li hastanın 12'sinde yanıt alınmıştır (9 parsiyel, 3 tam yanıt). Scaradavou

ve ark. (15)'nin 1987-1994 yılları arasında 261 hastada (124 çocuk, 137 erişkin; 75 akut, 186 kronik vaka) yaptıkları çalışmada 20-60 µg/kg/doz Anti-D uygulanmış, doz sınırlayıcı toksitesinin hemoliz ve tüm grup için hemoglobin değerinde 7. gün ortalama 0.8 g/dl düşme olduğu gösterilmiştir. Diğer yan etkiler ise (baş ağrısı, soğuk algınlığı, kusma, hematüri ve cilt rengi değişiklikleri) %1 olarak saptanmıştır. Hastalarımızda anti-D sonrası hemoglobin değerlerinde ortalama 1.2 g/dl düşme gözlemlendi. Sadece iki hastada 1 g/dl'den fazla düşme ile hemoliz bulguları görüldü. Hiçbir hastada anti-D tedavisi sonrası gelişen hemoliz nedeniyle transfüzyon ihtiyacı olmadı. Ancak bu hastalardan biri eşlik eden gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle transfüze edildi. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde diğer ciddi yan etkiler gözlenmedi. İzlemede yanıt alınamayan üç hastaya splenektomi yapıldı.

Sonuç olarak; yan etkilerinin hafif, IVIG'e göre ucuz ve uygulama süresinin kısa olması, steroid tedavisinin yan etkilerini içermemesi nedeniyle Anti-D, özellikle kronik ve rekürren İTP'li çocuklarda, splenektomi öncesi kullanılabilir alternatif bir tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P (ed.) Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 4th ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005. pp.250-63.
2. Bussel JB. Recent advances in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: The anti-D clinical experience. *Semin Hematol* 1998;35:14-22.

3. Tarantino MD. Treatment options for chronic ITP in children. *Semin Hematol* 2000;37:35-41.
4. Andrew M, Blanchette VS, Adams M, et al. A multi-center study of the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D. *J Pediatr* 1992;120:522-7.
5. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:757-72
6. Blanchette VS, Kirby MA, Turner C. Role of intravenous immunoglobulin G in autoimmune hematologic disorders. *Semin Hematol* 1992;29:72-82.
7. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, Nobili B, Amendola G, De Stefano P, Maccario R, Locatelli F. A trial of high-dose dexamethasone therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *J Pediatr* 1997;130:13-6.
8. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1560-4.
9. Künhe T, Freedman J, Semple JW, Doyle J, Butchart S, Blanchette VS. Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1997;130:17-24.
10. Özer EA, Yaprak I, Atabay B, Türker M, Akşit S, Saroğlu B. Oral cyclic megadose methyl prednisolone therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Eur J Haematol* 2000;64:411-5.
11. Ware RE, Zimmerman SA. Anti-D: Mechanism of action. *Semin Hematol* 1998;35(1):14-22.
12. Gringeri A, Cattaneo M, Santagostino E, Mannucci PM. Intramuscular anti-D immunoglobulins for home treatment of chronic ITP. *Br J Hematol* 1992;80:337-40.
13. Scaradavou A, Bussel JB. Clinical experience with anti-D in the treatment of ITP. *Semin Hematol* 1998;35:52-7.
14. George JN. Treatment options for chronic ITP. *Semin Hematol* 2000;37(1):31-4.
15. Scaradavou A. Splenectomy-sparing long-term maintenance with anti-D for choronic ITP: the New York Hospital experience. *Semin Hematol* 2000;37:42-4.

Yazışma adresi:

Dr. Demet UZUNKAYA
 İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
 Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
 Konak, İzmir
 Tel. : 0 232 489 56 56 - 3204
 GSM: 0542 835 93 03
 Faks : 0 232 489 23 15
 E-mail: medworkscmmunity@hotmail.com
