

# Erişkin Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpuralı 18 Olgunun Tedavi Sonuçları

İmdat Dilek, Rafet Mete, Reha Erkoç, Kürşat Türkdöğün, Cevat Topal, Hüseyin Yıldırım, Süreyya Altun, Ahmet Durmuş, Halis Aksoy

**Özet:** İdiyopatik trombositopenik purpura (İTP) izole trombositopeni, normal kemik iliği ve trombositopeniye yol açacak diğer nedenlerin olmaması ile karakterize bir hastalıktır. Bu çalışmada, 1995 ve 1998 yılları arasında İTP tanısı alarak tedavi ve takip edilen 18 hastanın sonuçları değerlendirildi. Tanı zamanı yaş ortalaması 31.6 (15-66) olan olgular ortalama 12 (2-40) ay takip edildi. Tanı zamanı trombosit sayıları ortalama  $10 \times 10^9/L$  ( $2-26 \times 10^9/L$ ) idi. Trombosit sayısı  $50 \times 10^9/L$  altında olan 16 olguya tedavi verildi. Bu hastalardan 15'ine başlangıç tedavisi olarak 1 mg/kg prednizon 1 ay süreyle verildi ve daha sonra doz azaltıldı, bir olguya ise 1 gr/m<sup>2</sup> 5 gün oral metilprednizon verildi. Trombositlerin  $50 \times 10^9/L$  üzerine çıkması kısmi yanıt, trombosit sayısının tedavisiz en az üç ay  $100 \times 10^9/L$  üzerinde olması tam yanıt olarak değerlendirildi. Prednizona kısa ve uzun süreli yanıt sırasıyla % 68.7 (11/16) ve % 31 (5/16) bulundu. Prednizona bağlı ciddi bir yan etki görülmedi. Splenektomiye verilen altı olgunun dördünde tam yanıt alınırken, birinde kısmi yanıt alındı, diğer olgu ise splenektomi sonrası trombositopeniye bağlı kanama ile kaybedildi. Biri ilk basamak tedavisi olmak üzere yüksek doz metilprednizon verilen üç olgudan ikisinde tam yanıt alınırken, biri tedaviye yanıtızsı. Tedavisiz izlenen iki olgudan birinde spontan remisyon gözlemlendi. Sonuç olarak, olgu sayısı az olmakla birlikte, erişkin İTP olgularında prednizon ve splenektomi ile olguların çoğunda yanıt alındığı, ve yüksek doz metilprednizonun ilk basamak tedavisinde olduğu gibi nüks bazı olgularda da etkili olabileceği kanaatine varıldı.

**Anahtar kelimeler:** İdiyopatik trombositopenik purpura, Erişkin, Tedavi

İdiyopatik (immün) trombositopenik purpura (İTP) izole trombositopeni, normal kemik iliği ve trombositopeniye yol açacak diğer nedenlerin olmaması ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. İTP'de trombosit membran glikoproteinlerine (GP) karşı oluşan otoantikörler ve antitrombosit antikörleri nedeniyle trombositler başta dalak olmak üzere retikuloendotelial sistemde tutulurlar (1,2). Trombositleri  $50 \times 10^9/L$  üstünde olan İTP hastalarında kanama semptomu olmazken, ağır trombositopeni ve trombositleri  $50 \times 10^9/L$  altında olan olgularda peteşi, purpura, mukozal kanamalar ve nadiren de hayatı tehdit eden kanamalar görülmektedir (3-6). İTP olgularında trombositler  $30 \times 10^9/L$  altına inmiş veya kanama varsa tedavi verilmelidir. İTP'de kemik iliğinde megakaryositler normal veya artmıştır ve periferde iri trombositler sıklıkla görülmektedir. Ancak periferde dev trombosit görülmesi herediter trombositopenileri akla getirmelidir. Sıklıkla orta yaş kadınlarda görülen İTP'ler kronik seyirli olup nadiren spontan remisyon gözlenmektedir. İTP'nin başlangıç tedavisi kortikosteroidleri içermekte, bu tedaviye yanıt alınamayan olgularda splenektomi gerekli olmaktadır.

Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Van  
Yazışma adresi: İmdat DİLEK

Hematoloji BD, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Maraş caddesi, 65300, VAN

Kortikosteroid ve splenektomi ile İTP olgularının %75 kadarında uzun süreli yanıt alınırken, geri kalan kısmı bu tedavilere refrakter kalmaktadır (7-23). Refrakter grupta ölüm oranı ilk grup ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranlardadır (4). Refrakter İTP'lerde bir çok alternatif ilaç kullanılmaktadır (7-21,23). Ancak refrakter İTP olgularında bu ilaçlardan biri ile uzun süreli yanıt elde edilme oranları düşüktür. Bu çalışmada İTP tanısı ile tedavi ve takip edilen 18 hasta değerlendirilerek sonuçlar tartışıldı.

## Hastalar ve Yöntem

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD'nda 1995 ve 1998 yılları arasında İTP tanısı konan (viral enfeksiyonu, kollajen vasküler hastalığı, malignitesi, ilaç anamnezi, morfolojik olarak megakaryosit artışı dışında normal kemik iliği ve splenomegalisi olmayan) 18 hastanın tedavi ve izlem sonuçları değerlendirildi. Kanama semptomu ve trombosit sayısı  $30 \times 10^9/L$  altında olan 16 hastaya tedavi verildi. Tedaviye kısmi yanıt olarak trombositlerin  $50 \times 10^9/L$  ve tam yanıt olarak da  $100 \times 10^9/L$  üstüne çıkması kabul edildi. Trombositlerin başlangıç değerinin iki katına veya  $30 \times 10^9/L$  üstüne çıkmaması durumu tedaviye yanıtızsız olarak değerlendirildi. Üç ay veya daha uzun süre trombosit sayıları  $100 \times 10^9/L$  üzerinde

olan olgular uzun süreli yanıt olarak değerlendirildi.

Tablo I. İTP tanısı ile tedavi edilen 18 olgunun özellikleri.

Hasta No	Cinsiyet Yaş	Başlangıç bulguları	Trombositx 10 <sup>9</sup> /L	Başlangıç tedavi	ikinci seçenek tedavi	Son durum	Takip süresi
1	K/25	Ept, Mrj	5	PDN	Splenektomi	Tam yanıt	19 ay
2	E/66	Pt-Pr	26	PDN	-	Tam yanıt	7 ay
3	E/27	Pr-Pr, Ek	13	PDN	-	Tam yanıt	11 ay
4	K/26	Pr-Pr, Ept	10	PDN	-	Kısmi yanıt	15 ay
5	K/18	Pt-Pr, Mrj	3	PDN, i.v İgG	Splenektomi	Tam yanıt	24ay
6	E/66	Pt-Pr	25	PDN		Tam yanıt	10ay
7	K/18	Pt-Pr, Ept	4	PDN	YDOMP (nüks)	Tam yanıt	30 ay
8	K/30	Pt-Pr, Mrj	6	YDOMP	-	Tam yanıt	4ay
9	K/20	Trv.Ek	59	Tedavisiz	-	Haliyle	3ay
10	E/32	Ept	10	PDN	-	Kısmi yanıt	22ay
11	K/43	Dek, Ek	6	PDN	Splenektomi	Tam yanıt	7 ay
12	K/40	Pt-Pr	6	PDN	-	Tam yanıt	19ay
13	K/17	Pt-Pr, Mrj	2	PDN	Splenektomi	Nüks	30 ay
14	E/64	Pt, Ept	2	PDN		Tam yanıt	40 ay
15	K/15	Pt-Pr, Ept	21	Tedavisiz	-	Spontan rem	7 ay
16	K/24	Dek	15	PDN, i.v.İgG	Splenektomi	Tam yanıt	7 ay
17	E/20	Ek, Ept, Dek, Hü, Mel	2	PDN	Nüks, YDOMP, İgG, Splenektomi	Eksitus (splenektomi sonrası)	38 ay
18	E/18	Hü	3	PDN		Tam yanıt	2 ay

Pt=Peteşi, Pr=Purpura, Ept=Epistaksis, Mrj=Menoraji, Dek=Dişeti kanaması, Ek=Ekimoz, Trv=Travma, Hü=Hematüri, Mel=Melana, PDN=Prednizon, YDOMP=Yüksek doz oral metilprednizon

Hasta özellikleri ve verilen tedaviler tablo I'de verilmiştir. Onsekiz hastanın 11'i kadın, yedisi erkekti ve yaş ortalamaları 31.6 (15-66) idi. Hastalarda görülen kanamalar sıklık sırasına göre peteşi, purpura, epistaksis, dişeti kanaması, meno-metroraji, ekimoz, hematüri ve GİS kanamasıydı. Trombositleri 59x10<sup>9</sup>/L olan bir kadın hastada ise travmayla gelişen ekimoz vardı. Tedavi verilen 16 hastadan 15'ine başlangıç tedavisi olarak standart doz prednizon (1 mg/kg), birine ise 1gr/m<sup>2</sup> 5 gün oral metilprednizon verildi. Nüks eden iki olguya yüksek doz oral metil prednizon (YDOMP) verildi. İki hastaya ise herhangi bir tedavi verilmedi. Tedavi verilenlerde tedavi öncesi trombosit sayısı ortalama 10x10<sup>9</sup>/L (2-26x10<sup>9</sup>/L) idi.

### Sonuçlar

Tedavi verilen 16 hastanın 11'inde (%68.7) tedaviye kısa dönem yanıt alınırken uzun dönem yanıt alınan olgu sayısı beşti (%31). Başlangıç prednizon tedavisine yanıtız olan beş ve nüks eden bir olmak üzere toplam altı hastaya splenektomi yapıldı. Bunlardan dördünde uzun süreli yanıt alınırken, birinde splenektomi sonrası

geçici yanıt alındı ve biri de splenektomi sonrası yedinci günde trombositopeniye bağlı kanama sonucu kaybedildi. YDOMP verilen üç olgunun ikisinde uzun süreli yanıt alınırken, nüks olan diğer olguda ise yanıt alınamadı (Bu splenektomi sonrası yedinci günde kaybedilen hastaydı). Splenektomi olguların üçünde İgG desteği ve üçünde ise trombosit süspaniyonu + İgG desteği ile yapıldı. Standart doz ve yüksek doz steroid verilen hastaların hiç birinde ciddi yan etki görülmedi. Glikoz intoleransı gelişen beş olguda (AKŞ 170-300) kan şekeri insülin ile normal düzeylere indi. Diğer yan etkiler arasında epigastrik yanma, ekşime ve birinde ise kramp şeklinde karın ağrısı görüldü. YDOMP verilen üç hastanın birinde epigastrik ağrı ve yanma gelişirken diğer iki olguda yan etki gözlenmedi. Başlangıç trombosit sayısı 59x10<sup>9</sup>/L olan bir hasta tedavisiz ve semptomsuz olarak dört aydır trombosit sayısı aynı düzeyde izlenirken, başlangıç trombosit sayısı 21x10<sup>9</sup>/L olan bir hastada ise spontan remisyona gözlandı. Ortalama 12 ay (2-40) izlenen hastaların biri splenektomi sonrası trombositopeniye bağlı kanamayla kaybedildi.

## Tartışma

Bu çalışmada 18 İTP olgusundan tedavi edilen 16 hastanın 11'inde başlangıç prednizon tedavisine yanıt alınırken, uzun süreli yanıt beş hastada elde edildi. Prednizon ve splenektomi ile hastalardan 11'inde (%68.7) uzun süreli yanıt alındı. Tedavisiz izlenen iki olgudan birinde spontan remisyon görülürken, bir olgu ise splenektomi sonrası trombositopeniye bağlı kanama ile kaybedildi.

Semptomsuz ve hafif veya orta derecede trombositopeni ile seyreden kronik İTP olguları tedavisiz izlenebilir. Trombosit sayısı  $30-50 \times 10^9/L$  olan İTP olguları ciddi majör kanama olmaksızın yıllarca izlenebilirler. Kanama semptomu veya trombosit sayısı  $30 \times 10^9/L$  altında olan hastalar tedavi edilmelidir (1-3,5,6). Olgularımızın çoğunda olduğu gibi İTP'de kanamalar daha çok peteşi-purpura, menoraji, epistaksis, ve dişeti kanamaları şeklinde olmaktadır. İki olguda gördüğümüz ciddi hematüri ve bir olguda gördüğümüz GİS kanaması İTP hasatalarında sık değildir. (1,2,23,24). Başlangıç trombosit sayısı  $59 \times 10^9/L$  olan bir olgu dört aydır semptomsuz izlenirken, hafif peteşi-purpuraları ve başlangıç trombosit sayısı  $21 \times 10^9/L$  olan bir hastada spontan düzelmeye görüldü. Kronik İTP olgularında spontan remisyonun %5-9 oranında görülebildiği bildirilmektedir (1,4,6).

Kronik İTP olgularında başlangıç tedavide standart yaklaşım 1-1.5 mg/kg prednizon 2-4 hafta verildikten sonra doz azaltılması ile yapılmaktadır (1-3). Bu tedavi ile hastaların %75 kadarında cevap elde edilebilmekte ve trombositler 1-4 hafta içinde  $100 \times 10^9/L$  üzerine çıkabilmektedirler. Bununla birlikte bu hastaların ancak %10-20 kadarı steroid kesildikten sonra uzun süreli remisyonda kalabilmektedirler. Başlangıç prednizon verilen olguların 11'sinde kısa süreli yanıt alınırken bu hastalardan ancak beşinde (%31) uzun dönem yanıt alındı. Bu hastalardan biri YDOMP alan hastaydı. İTP olgularında yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile tam yanıt oranının %60-65 olduğu bildirilmektedir (4). Başlangıç tedavisi olarak YDOMP verdiğimiz bir olguda tam yanıt alındı.

Kortikosteroidlere yanıt vermeyen İTP olgularında splenektomi yapılmaktadır (1-6). Splenektomi yapılan olguların %75 kadarında uzun dönem tam yanıt elde edilebilmektedir. (1-3). Geri kalan kısmında splenektomiyi takiben diğer tedavi seçeneklerinden birine gereksinim doğmaktadır (7-23). Splenektomi prosedürüne bağlı ölüm oranı %0.2 olarak bildirilmektedir (3).

Başlangıç prednizon tedavisine yanıt vermeyen beş ve nüks eden bir olmak üzere splenektomiye verilen toplam altı olgunun dördünde (%66.6) uzun dönem yanıt alınırken, birinde geçici yanıt alındı. Diğer olgu ise splenektomi sonrası trombositopeniye bağlı kanama nedeniyle kaybedildi.

Refrakter İTP benign bir hastalık olmayıp ölüm oranı %5 civarındadır (4). Kronik refrakter İTP'li hastalar klinik olarak heterojen bir grup olup hastaların çoğunda aralıklı minör purpuralar olurken az kısmında tekrarlayan şiddetli kanamalar olmaktadır (3). Başlangıç prednizon tedavisi ve splenektomiye refrakter İTP olgularında siklofosamid (11), danazol (12), vinka alkaloidleri (13), İgG (9,14), askorbik asit (15) (vit C), yüksek doz kortikosteroid (9,16,23), siklosporin A (17), dapson (18), interferon (19), kolşisin (20) ve azatiopurin (21) gibi diğer alternatif ilaçlardan biri ile yanıt alınabileceği bildirilmektedir. Ancak sonuçlar tatmin edici düzeyde değildir. Başlangıç prednizon tedavisi sonrası nüks eden iki olguya YDOMP verildi. Bunlardan birinde tedaviye yanıt alınırken diğer olguda yanıt alınmadı. Bu olguda İgG ve splenektomiye de yanıt alınmadı ve splenektomi sonrası kaybedildi.

Sonuç olarak, olgu sayısı az olmakla birlikte, bu çalışma başlangıç prednizon tedavisi ve splenektominin İTP olgularının çoğunda etkili olduğu, YDOMP tedavisinin başlangıç tedavisinde etkili olduğu gibi refrakter İTP olgularında da etkili olabileceği kanısına varıldı.

## Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults: Results of 18 Cases

**Abstract:** *Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is defined by a low platelet count, normal bone marrow, and the absence of other causes of thrombocytopenia. In this paper, we analyzed 18 adults patients with ITP diagnosed in our department between 1995 and 1998. Median patient age was 31.6 years at the time of diagnosis. Length of follow-up was median 12 months. Median platelet count was  $10 \times 10^9/L$  (range  $2-26 \times 10^9/L$ ) at the time of diagnosis. 16 of 18 patients with less than  $30 \times 10^9/L$  platelet count received an initial treatment. Fifteen patients were given 1 mg/kg oral prednisone (PDN) for 1 month, and then PDN is tapered, while one patient was treated with high-dose ( $1gr/m^2$ ) oral methylprednisone (HDOMP) for 5 days. Partial response to treatment was an increase in platelet count to above  $50 \times 10^9/L$ . Complete response was defined as any platelet count higher than  $100 \times 10^9/L$  lasting for 3 months or longer without treatment. Short-term and long-term responses to PDN were obtained in 68.7% and 31% respectively. No severe*

*side effects of PDN were observed. Six patients underwent splenectomy. Four had a complete response, one case attained partial remission, and the other case died related to thrombocytopenia after splenectomy. HDOMP therapy was used to three patients (initial therapy for one case). Two patients achieved a complete response while other patient failed to respond. Spontaneous remission can be observed in a one case of untreated two patients. In conclusion, this analysis of ITP in adults suggests that prednisone and splenectomy remains effective treatment, and HDOMP therapy seems to be beneficial in some cases of refractory ITP as well initial therapy.*

**Key words: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Treatment, Adults**

#### Kaynaklar

- George JN, El-Harake MA, Aster RH. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In: Williams Hematology. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS and Kipps TJ (eds). Fifth edition, McGraw-Hill, New York, 1995, p1315-1355.
- George JN, Woolf SH, Roskob GE, et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology. Blood 88(1):3-40, 1996.
- George JN, El-Harake MA and Roskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 331(18):1207-1211, 1994.
- Gillis S. The Thrombocytopenic Purpura. Drugs 51(6):942-953, 1996.
- Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 98(5):436-442, 1995.
- Schiavotto C, Rodeghiero F. Twenty years experience with treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in a single department: results in 490 cases. Haematologica 78(Suppl 2):22-28, 1993.
- Reiner A, Gernsheimer T, and Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. Blood 85(2):351-358, 1995.
- Caulier MT, Rose C, Roussel MT, Huart C, Bauters F and Fenaux P. Pulse high-dose dexamethasone in refractory chronic thrombocytopenic purpura: a report on 10 cases. Br J Haematol 91:477-479, 1995.
- Godeau B, Zini JM, Schaeffer A, Bierling P. High-dose methylprednisolone is an alternative treatment for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to intravenous immunoglobulins and oral corticosteroids. Am J Hematol 48(4):282-284, 1995.
- Anderson JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. N Engl J Med 330:1560-1564, 1994.
- Srichaikul T, Boonpucknavig S, Archararit N, et al. Chronic immunologic thrombocytopenic purpura. Results of cyclophosphamide therapy before splenectomy. Arch Intern Med 140:636-638, 1980.
- Mc-Verry BA, Auger M, Bellingham AJ. The use of danazol in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 61:145-148, 1985.
- Facon T, Caulier MT, Wattel E, et al. A randomized trial comparing vinblastine in slow infusion and by bolus i.v. injection in idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 42 patients. Br J Haematol 86:678-680, 1994.
- Godeau B, Lesage S, Divine M, et al. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. Blood 82:1415-1421, 1993.
- Jubelirer SJ. Pilot study of ascorbic acid for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 43:44-46, 1993.
- Caulier MT, Rose C, Roussel MT, et al. Pulsed high-dose dexamethasone in refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 10 cases. Br J Haematol 91:477-479, 1995.
- Schultz KR, Strahlendorf C. Cyclosporin A therapy of immune-mediated thrombocytopenia in children. Blood 85:1406-1408, 1995.
- Godeau B, Oksenhendler E, Bierling P. Dapsone for autoimmune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 44:70-72, 1993.
- Kumakura S, Ishikura H, Tsumura H, et al. A favorable effect of long-term alpha-interferon therapy in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 10 cases. Br J Haematol 85:805-807, 1993.
- Strother SV, Zuckerman KS, LoBuglio AF. Colchicine therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Intern Med 144:2198-2200, 1984.
- Bouroncle BA, Doan CA. Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura treated with azathioprine. N Engl J Med 275:630, 1966.
- Mc Millan R. Therapy for adults with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. Ann Int Med 126:307-314, 1997.
- Tsiara S, Kaiafas P, Kapsali H, Christou L, Bourantas KL. Pulsed high-dose dexamethasone therapy in patients with chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Haema 1(1):48-51, 1998.