

Çocukluk dönemi akut idyopatik (immün, otoimmün) trombositopenik purpurasının insan parvovirüs B19 virüsü ile ilişkisi

The relation between childhood acute idiopathic (immune, autoimmune) thrombocytopenic purpura and human parvovirus B19

Ahmet Karataş(*), İsmail Kadioğlu(*), Atilla Güray(**), Zeki Şalcıoğlu(*), Haydar Öztürk(*)

Özet

İdyopatik trombositopenik purpuranın oluşmasında immünolojik faktörler en önemli yeri tutmaktadır. Virütik ajanlar da hastalığı bu yolla oluşturmaktadır. İnsan parvovirüs B19 virüsünün viral etyolojik ajan olarak trombositopeni oluşumundaki rolü de gösterilmiştir. Bu çalışmada, 29 idyopatik trombositopenik purpura hastası incelendi. Yirmidokuz hastanın 4'ünde (%13.7) parvovirüs B19 IgM, 13'ünde (%44.8) ise parvovirüs B19 IgG pozitif bulundu. Kontrol grubunda da benzer sıklıkta parvovirüs IgG (+)'liği saptandı (% 43). Parvovirüs B19 IgM (+) bulunan 4 hastada tedavi sonrası nüks ve kronikleşme gözlenmedi. Parvovirüs B19 IgM (-) olan 9 hasta kronikleşti. Tedavi yanıtlarında parvovirüs B19 IgM (+) olanlarda kronikleşme oranı, parvovirüs B19 IgM (-) olan vakalara göre anlamlı derecede daha düşük bulundu. Parvovirüs B19 IgM (+) ve parvovirüs B19 IgM (-) hastalar arasında tedavi süresi bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak çalışmamızda idyopatik trombositopenik purpuralı hastalarımızda elde edilen parvovirüs B19 pozitifliği benzer çalışmalarla korelasyon göstermiş olup, parvovirüs B19'un idyopatik trombositopenik purpura etyolojisindeki rolü ve tedaviye daha iyi cevap verdiği vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: *idyopatik trombositopenik purpura, trombositopeni, parvovirüs B19*

Summary

Immunologic factors play the most important part in idiopathic thrombocytopenic purpura. Viral agents also cause the disease by this way. Human parvovirus B19 has been shown to play a part as a viral etiologic agent in thrombocytopenia. In the present study, 29 idiopathic thrombocytopenic purpura patients were examined. Parvovirus B19 IgM was present in 4 of 29 patients (13.7%) and parvovirus B19 IgG positivity in 13 (44.8%). In the control group parvovirus B19 IgG positivity was 43 %. In 4 patients with parvovirus B19 IgM positivity relapse and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura was not observed after treatment. Nine patients with negative parvovirus B19 IgM developed chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in the follow-up period. With respect to their response to treatment, the rate of development a chronic situation, in patients with parvovirus B19 IgM positivity was significantly less than those with parvovirus B19 IgM negativity. As a result, the positivity of parvovirus B19 observed in our idiopathic thrombocytopenic purpura patients was correlated with similar studies, and it was emphasized that parvovirus B19 had a role 50 that idiopathic thrombocytopenic purpura caused by parvovirus B19 gave better response to treatment.

Key words: *idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia, parvovirus B19*

(*) SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Çocuk Kliniği, Uzm.Dr.

(**) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Uzm.Dr.

Giriş

İdyopatik trombositopenik purpura (ITP) çocukluk döneminde en sık 2-8 yaş arasında görülen bir hastalıktır. Trombositopeni, trombosit yaşam süresinin kısalması, plazmada antitrombosit antikorlarının varlığı, kemik iliğinde megakaryosit artışı ve trombositopeniyi açıklayan başka bir patolojinin olmaması ile karakterizedir. Akut, kronik ve tekrarlayan formu vardır, ancak %80 oranında akut seyirlidir^(1,2).

Hastalığın oluşmasında rolü olan çeşitli etkenler üzerinde durulmaktadır. Özellikle immünolojik faktörler en önemli yeri tutmaktadır⁽¹⁾. Çoğunlukla otoimmün durumlar immünolojik mekanizmayı uyandırken kimi zaman da virüsler hastalığı bu yolla oluşturmaktadır⁽¹⁾. Bu yüzden son zamanlarda hastalığın etyolojisinin araştırılmasında virolojik çalışmalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Günümüze kadar yapılan çeşitli araştırmaların sonucunda ITP oluşumunda özellikle Epstein-Barr virüsü, varicella, kızamık, kızamıkçık, sitomegalovirüs, hepatit B virüsünün rolü gözlenmiştir. İnsan Parvovirus B19 virüsünün de ITP etyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Günümüzde bu virüsün çocuklarda eritema enfeksiyozum, hemolitik anemili hastalarda geçici eritroid aplastik kriz, eritoblastozis fetalis ve bazı artropatilerin de kaynağı olduğu düşünülmektedir. Yine son zamanlarda yapılan birçok araştırmada viral etiyolojik ajan olarak trombositopeni oluşumundaki rolü de gösterilmiştir⁽¹⁻³⁾.

Gereç ve Yöntem

Hasta grubunu oluşturan ITP'li olgular 1994-1997 yılları arasında SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği, Hematoloji-Onkoloji Servisi'nde interne edilen 29 hastadan oluşuyordu. Hastaların 14'ü erkek, 15'i kızdı ve yaş ortalaması 5.5 ± 3.0 yaş idi.

Kontrol grubu hastanemiz çocuk kliniğinin büyük çocuk ve süt çocuğu servislerinde konjenital kalp hastalığı, epilepsi ve ilaç intoksikasyonu nedeniyle yatan, hematolojik bir problemi olmayan ve son 3 ayda ateş ya da viral enfeksiyon öyküsü tanımlanmayan hastalardan seçildi. Onaltı kişilik kontrol grubundan 5'i erkek 11'i kızdı ve yaş ortalaması

5.8 ± 1.0 yaş idi.

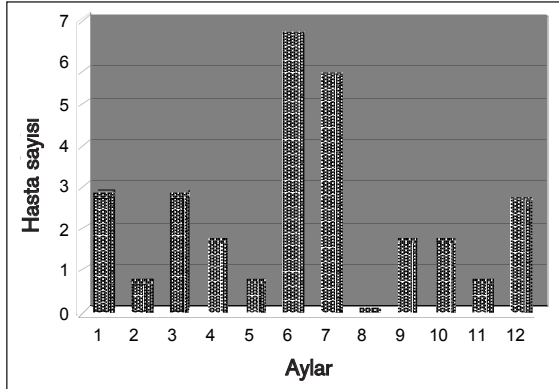
Hastaların tanısı anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı ve kemik iliği aspirasyonu incelemesinden elde edilen bulgulara dayanıyordu. Tüm hastalara tam kan ve retikülosit sayımı, sedimentasyon, antinükleer antikor, romatoid faktör, antistreptolizin O, C-reaktif protein, serum immunglobülinleri, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, direkt Coombs, periferik kan yayması, viral tetkikleri ve kemik iliği aspirasyonu tetkikleri yapıldı. Kemik iliği preparatları hastanemiz çocuk hematologları tarafından değerlendirildi.

Parvovirus B19 antikorları enzim bağlantılı immuno absorban assay yöntemi (ELISA) ile araştırıldı. Hasta grubumuzda parvovirus B19 IgM pozitif bulunan 4 hastanın 3'üne 400 mg/kg/günx5 gün intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi verildi. Parvovirus B19 IgM (+) bulunan diğer hastaya ise 2 mg/kg/gün oral metilprednizolon verildi. Parvovirus B19 IgM (-) olan 25 hastanın 2'si tedavisiz düzeliirken, 7'sine sadece IVIG, 6'sına sadece metilprednizolon, 10 hastaya ise önce metilprednizolon verildi. Ancak yeterli trombosit cevabı alınmadığı için IVIG + metilprednizolon tedavisine geçildi.

Yirmidokuz ITP olgusu ve 16 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınarak olgu kontrol yöntemi kullanıldı. Bulgularımız iki ortalamamız arasındaki farkın önemlilik testi olan Mann-Whitney U testi, korelasyon testi, Fischer's exact test, ki kare testi kullanılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza daha önce herhangi bir sağlık sorunu olmayan 29 ITP olgusu ile 16 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Yirmidokuz ITP olgusunun aylara göre dağılımı incelendiğinde en sık haziran ve temmuz aylarında ITP olgusuna rastlandığı görüldü (Şekil 1). Erkek/kız oranı: 0.93 idi. Olguların en sık 3 ve 7 yaşlarında toplandığı görüldü (Şekil 2). Kontrol grubunda erkek/kız oranı 0.45 bulundu. Kontrol grubunun yaş ortalaması hasta grubuna göre anlamlı düzeyde farklı bulunmadı ($p > 0.05$). İdyopatik trombositopenik purpura olgularında erkek/kız oranı kontrol olgularına göre anlamlı dü-

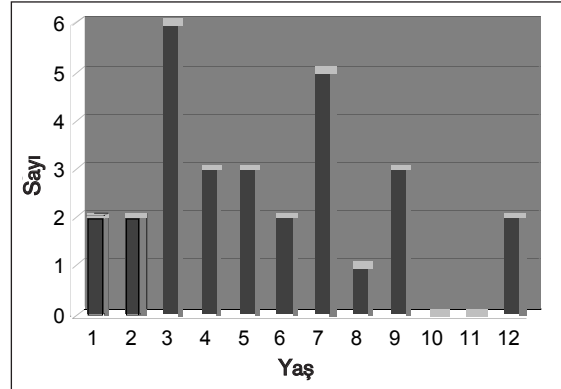


Şekil 1. İdyopatik trombositopenik purpuralı olguların aylara göre dağılımı.

zeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Hasta grubunda hastaneye yattıkları anda bulunan en sık semptom peteşiyal cilt döküntüleri idi (%100). Ayrıca bu hastaların 6'sında (%20) epistaksis ve 10'unda (%34.4) diş eti kanaması vardı. Hastalarımızın hiçbirinde ekimoz görülmedi. İki hastada hepatosplenomegali saptandı. Bu 2 hastada EBV IgM (+) bulundu. Hastaların, hastalık öncesi herhangi bir ilaç kullanmadığı öğrenildi. On beş hastanın (%51) son üç ay içinde ateş, hapşırma, burun akıntısı şeklinde beliren bir viral infeksiyon, 1 hastanın ise son 3 ay içinde kabakulak enfeksiyonu geçirdiği tespit edildi.

Hastaların yatış trombositleri ortalama $13.960 \pm 12.362/\text{mm}^3$ (1.000-45.000/ mm^3) bulundu. Çıkış trombositleri $145.482 \pm 55.530/\text{mm}^3$ (43.000-293.000/ mm^3) saptandı. Hastaların hastaneye giriş hematokrit değerleri ortalama 33 ± 5.6 , hastaneden çıkış hematokritleri ise ortalama 32.2 ± 4.6 bulundu. Hastaların giriş ve çıkış hematokritleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Sekonder sebeplere bağlı trombositopenileri araştırmak amacıyla yapılan antinükleer antikor, romatoid faktör, C-reaktif protein, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve direkt Coombs testleri bütün hastalarda normal bulundu. Hasta grubumuzdaki beş hastanın sedimentasyon hızı yüksek bulunurken bu hastaların tümünde kan lökositlerinin de yüksek olduğu tespit edildi. Parvovirus B19 IgM (+) olan 4 hastadan 1'inde kan sedimentasyon hızı yüksek bulunurken diğer 3'ünde normal tespit edildi. Kemik iliği aspirasyon ma-



Şekil 2. İdyopatik trombositopenik purpuralı olguların yaşlara göre dağılımı

teryalinin incelenmesi tüm hastaların akut ITP ile uyumlu olduğunu gösterdi.

Hasta grubunda 4 hastada (%13.7) parvovirus B19 IgM (+) olarak bulundu. Bu hastaların kronolojik yaş ortalaması 6 ± 1 yaş idi. Yirmibeş ITP hastasında (%86.3) ise parvovirus B19 IgM (-) bulundu. Bu hastaların kronolojik yaş ortalaması 5.5 ± 3.6 yaş bulundu. İki grup arasında kronolojik yaş ortalaması bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Kontrol hastalarının tümünde parvovirus IgM (-) olarak bulundu. Kontrol ve ITP hasta grupları arasında parvovirus B19 IgM pozitifliği bakımından anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

Yirmidokuz ITP olgusunun 13'ünde (%44.8) parvovirus B19 IgG pozitif olarak bulundu. Bu hastaların 7'si erkek, 6'sı kızdı. Onaltı kontrol olgusunun 7'sinde (%43) parvovirus B19 IgG pozitif bulundu. Bu kontrol vakalarından 2'si erkek, 5'i kızdı. Kontrol ve ITP hasta grupları arasında parvovirus B19 IgG pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0.05$).

İdyopatik trombositopenik purpura olgularından parvovirus B19 IgM (+) olan 4 olgunun kan trombosit değer ortalaması $11.500 \pm 280/\text{mm}^3$ bulundu. Parvovirus B19 IgM (-) olan 25 hastanın trombosit ortalaması ise $11.685 \pm 350/\text{mm}^3$ bulundu. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

İdyopatik trombositopenik purpura olgularından parvovirus B19 IgM (+) olan 4 hastanın kan lökosit ortalaması $9.200 \pm 150/\text{mm}^3$ parvovirus B19 IgM (-) olan hastaların kan lökosit ortalaması $8.900 \pm 212/\text{mm}^3$ bulunmuştur. İki grup arasında

anlamli fark yoktur ($p>0.05$).

Çalışmamızda 29 hastanın 8'inde orta derecede anemi tespit edildi. Parvovirüs B19 IgM (+) olan hastalarda anemi mevcut değildi ve bu hastaların kan hemoglobin ortalaması 12.3 ± 0.5 gr/dl, parvovirus B19 IgM (-) olan 25 hastanın kan hemoglobin ortalaması 12.4 ± 1.6 gr/dl bulundu. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Yirmidokuz ITP hastasının tümü hastanede yatarak tedavi gördü. Bizim hasta grubumuzda parvovirüs B19 IgM pozitif bulunan 4 hastanın 3'üne 400 mg/kg/gün x 5 gün IVIG tedavisi verildi. Parvovirus B19 IgM (+) bulunan diğer hastaya ise 2 mg/kg/gün oral metilprednizolon verildi. Dört hasta da tedaviye iyi cevap verdi. Trombosit sayıları üçüncü günde 50.000/mm³'ün, 8.5 ± 3.5 günde 100.000/mm³'ün üstüne çıktı. Hastaların takibinde nüks ve kronikleşme gözlenmedi.

Parvovirus B19 IgM (-) olan 25 hastanın 2'si tedavisiz düzeldi. Yedi hastaya sadece IVIG, 6'sına sadece metilprednizolon, 10 hastaya ise önce metilprednizolon verildi. Ancak yeterli trombosit cevabı alınamadığı için IVIG + metilprednizolon tedavisine geçildi. Tedavi sonrası trombosit sayılarının 100.000/mm³'ün üstüne çıkması sadece metilprednizolon alan olgularda 5.4 ± 2.2 günde, sadece IVIG alan olgularda 5.2 ± 2.4 günde, IVIG + metilprednizolon alan olgularda 9.7 ± 2.5 günde gerçekleşti. Parvovirus B19 IgM (+) ile parvovirus B19 IgM (-) hastalar arasında tedavi süresi bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p> 0.05$)

Parvovirus B19 IgM (-) olan grupta 9 hasta kronikleşti (%31). Kronikleşen hastaların 4'üne splenektomi uygulandı. Parvovirus B19 IgM (+) olan grupta nüks ve kronikleşme gözlenmedi. Tedavi yanıtlarında parvovirus B19 IgM (+) olan olgularda kronikleşme oranı, parvovirus B19 IgM (-) olan olgulara göre anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p<0.05$).

Tartışma

Bu çalışmada ITP etyolojisinde parvovirus B19 enfeksiyonunun rolü araştırılmıştır. İdyopatik trombositopenik purpura akut ve kronik şekilleri ile karşımıza çıkabilen ve çoğu zaman klinik olarak yalnız peteşiyal cilt döküntüleri ile kendini gösteren bir hastalıktır. Hastalık bazen tedavisiz bile birkaç gün

içinde gerileyebilir, fakat bazen gastrointestinal ve intrakranyal kanama ile karşımıza çıkabilir.

İnsan parvovirus B19 keşfedildikten yaklaşık 20 yıl sonra insan DNA virüsünün en küçüklerinden olduğu ve geniş bir hastalık spektrumu bildirilmiştir⁽⁴⁾. Bunlar beşinci hastalık, poliartropati sendromu, geçici aplastik kriz, hidrops fetalis, konjenital anemi, persistan anemi ve vaskülitir. Parvovirus B19'un trombositopeni yaptığına dair az sayıda çalışma vardır^(5,6).

Van Elsacker ve ark.'nın⁽⁶⁾ yaptığı çalışmada akut ve kronik ITP'nin parvovirus B19 ile ilişkisi araştırılmış ve 60 yetişkin hastanın sadece birinde parvovirus B19 IgM (+) (%1.7) bulunmuştur. Böylece erişkinde ITP etyolojisinde insan parvovirus B19'un sık bir neden olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda ITP'li hastaların 4'ünde (%13.7) parvovirus B19 IgM (+) bulunmuştur. Kontrol hastalarının hiç birinde parvovirus B19 IgM (+) bulunmamıştır. Çalışmamız ile çocuklarda yapılan diğer çalışmalar arasında parvovirus B19 IgM pozitifliği bakımından korelasyon saptanmıştır^(3,5).

Lim ve ark.⁽⁷⁾ kan donörleri üzerinde yaptıkları geniş kapsamlı bir çalışmada sağlıklı insanların %60'ında parvovirus B19 IgG'yi (+) bulmuşlardır. Bizim ITP hasta grubumuzda 13 hastada (%44.8), kontrol grubumuzda ise 7 hastada (%43) parvovirus B19 IgG (+) bulunmuştur. Her iki çalışma arasında korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki ITP hastalarının geçirilmiş viral enfeksiyon yönünden sorgulamasında 29 ITP hastasının 13'ünde son üç ayda viral enfeksiyon şikayetlerinin olduğu görülmüş, bu hastaların birinde parvovirus B19 IgM (+) bulunmuştur. Aynı 13 hastanın 8'inde serumda parvovirus B19 IgG (+) bulunmuştur. Hasta grubumuzdaki hastaların tümüne hastaneye yattıklarında kan sedimantasyon hızına bakılmıştır. Beş hastanın sedimantasyon hızı yüksek bulunurken bu hastaların tümünde kan lökositlerinin de yüksek olduğu tespit edilmiştir. Parvovirus B19 IgM (+) olan 4 hastadan 1'inde kan sedimantasyon hızı yüksek bulunurken diğer 3'ünde normal tespit edilmiştir. Murray ve ark.⁽³⁾ otuzbeş ITP hastasını incelemeye aldıklarında, hastaların kan sedimentasyonlarını 8 vakada yüksek bulmuşlardır. Bu 8 vakanın 5'inde lökositler yüksek bulunmuştur. Sekiz vakanın 4'ünde parvovirus B19 IgM tespit edilmiş olup bizim yapmış olduğumuz çalışmadaki

değerlerle korele bulunmuştur. Yine Murray ve ark.⁽³⁾ bu hastaların kan hemoglobin düzeylerini ölçmüşlerdir. Yedi olguda orta derecede anemi (Hb 10-11 gr/dl arasında) bulmuşlardır. Parvovirus B19 IgM (+) olan hastaların ise yalnız ikisinde anemi tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 29 hastanın 8'inde orta derecede anemi tespit edildi. Parvovirus B19 IgM (+) olan hastalarda anemi mevcut değildi. İki grup arasında korelasyon saptanmadı.

Hastalarımızda parvovirus B19 IgM (-) olan hastalar ile Parvovirus B19 IgM (+) olan hastalar arasında trombosit sayısı bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Buchanan ve ark.'nın⁽⁶⁾ 28 ITP olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada parvovirus B19 IgM (+) olan hastalarda ortalama trombosit sayısını 9.000/mm³ olarak tespit etmişlerdir. Parvovirus B19 IgM (-) olan hastalarda ise trombosit ortalaması 10.500/mm³ olarak bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0.05$).

Bizim hasta grubumuzda parvovirus B19 IgM pozitif bulunan 4 hastanın 3'üne 400 mg/kg/gün x 5 gün IVIG tedavisi verildi. Parvovirus B19 IgM (+) bulunan diğer hastaya ise 2 mg/kg/gün oral metilprednizolon verildi. Dört hasta da tedaviye iyi cevap verdi. Trombosit sayıları üçüncü gün 50.000/mm³'ü, 8.5±3.5 beş günde trombosit sayısı 100.000/mm³'ün üstüne çıktı. Hastaların yapılan takiplerinde nöks ve kronikleşme gözlenmedi. Parvovirus B19 IgM (-) olan 25 hastanın 7'sine sadece IVIG, 6'sına sadece metilprednizolon, 10 hastaya ise önce metilprednizolon verildi. Ancak yeterli trombosit cevabı alınmadığı için IVIG+metil prednizolon tedavisine geçildi. İki hasta tedavisiz düzeldi. Tedavi sonrası trombosit sayılarının 100.000/mm³'ün üstüne çıkması, sadece metilprednizolon alan olgularda 5.4 ± 2.2 günde, sadece IVIG alan olgularda 5.2 ± 2.4 günde, IVIG+metilprednizolon alan olgularda 9.7 ± 2.5 günde gerçekleşti. Parvovirus B19 IgM (+) ve parvovirus B19 IgM (-) hastalar arasında tedavi süresi bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$)

Parvovirus B19 IgM (-) olan grupta 9 hasta kronik-

leşti (%31). Kronikleşen hastaların 4'üne splenektomi uygulandı. Parvovirus B19 IgM (+) olan grupta nöks ve kronikleşme gözlenmedi. Tedavi yanıtlarında parvovirus B19 IgM (+) olan olgularda kronikleşme oranı, parvovirus B19 IgM (-) olan olgulara göre anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak, yapmış olduğumuz bu çalışma diğer çalışmalardaki gibi ITP'li parvovirus B19 virüsünün anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi. Bu virüsün genel popülasyonda görülme sıklığı, ITP ve diğer hastalıklar üzerindeki etkisinin araştırılması için daha geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Beardsyl DS, Nathan DG. Platelet abnormalities in infancy and childhood. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5th edition, USA, WB Saunders Company, 1998; 1590-8.
2. Ağaoğlu L, Gündüz G, Devocioğlu Ö. İdiopatik trombositopenik purpura. In: Neyzi O, Ertuğrul T. (eds). Pediatri, Cilt 2, 1990; 1116-20.
3. Murray JC, Kelley PK, Hogrefe WR, McClain KL. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: Association with human parvovirus B19 infection. Am J Pediatr Hematol/Oncol 1994; 16: 314-9.
4. Brown KE, Young NS. Parvovirus B19 in human disease. Ann Rev Med 1997; 48:59-67.
5. Timur Ç, Kılıçaslan S ve ark. Çocukluk çağı idiyopatik purpurasının insan parvovirus B19 ile ilişkisi. 24. Ulusal Hematoloji Kongresi. 11-14 Nisan 1996; 76.
6. van Elsacker MW, Niele H. Parvovirus B19 infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol 1996; 72:141-4.
7. Lim WL, Wong KF, Lau CS. Parvovirus B19 infection in Hong Kong. J Infect 1997; 11:55-75.
8. Buchanan GR, de Alarcon PA, Feig SA, et al. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura management in childhood. Blood 1997;89: 1464-5.