

# Çocukluk çağında esansiyel trombositoz olgu bildirisi

## Essential thrombocytosis in childhood, case report

Kaan Demirören(\*), Ümran Çalışkan(\*\*), Melike Keser(\*\*\*)

### Özet

Esansiyel trombositoz multipotent bir kök hücreden kaynaklanan kronik myeloproliferatif bir bozukluk olup trombosit sayısının başka herhangi bir nedene bağlı olmaksızın artması durumudur. Sıklıkla 5-6. dekadlarda görülmesine karşılık çocukluk çağında oldukça nadirdir. Sunulan olgu karında ağrı ve şişkinlik şikayetleriyle getirilen on beş yaşında bir kız hasta idi. Hastada ileri derecede bir splenomegali mevcut olup kan tablosunda trombositoz dışında bir özellik yoktu. Trombosit sayısı yattığı dönem boyunca 625000 ile 1128000/mm<sup>3</sup> değerleri arasında seyretti. Görüntüleme çalışmaları ile portal ve splenik venlerde trombozun varlığı ortaya kondu. Hastada trombositoz ve tromboza yolaçabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra esansiyel trombositoz ve buna bağlı splenoportal trombozis tanısı düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Kronik myeloproliferatif bozukluk, esansiyel trombositoz, tromboz, çocukluk çağı

### Summary

Essential thrombocytosis, a chronic myeloproliferative disorder originating from a multipotent stem cell is defined as a markedly elevated platelet count without secondary causes. It is usually seen in 5th and 6th decades, and considerably rare in childhood. We report a fifteen years old girl complaining about abdominal distention and pain, having splenomegaly and normal blood count except the elevated platelet count. Her platelet count varied from 624000 to 1128000 per microliter in the hospitalization period. Imaging studies revealed the presence of thrombosis in portal and splenic veins. Excluding the other causes of thrombocytosis and thrombosis, the diagnosis of essential thrombocytosis resulting with splenoportal thrombosis was considered.

**Key words:** Chronic myeloproliferative disorder, essential thrombocytosis, thrombosis, childhood

### Giriş

Esansiyel trombositoz (ET) kronik myeloproliferatif bozukluklardan biri olup çocukluk çağında oldukça nadirdir. Kanama veya tromboz ile kendini gösterebileceği gibi tesadüfen de tanısı konabilir (1-4). Bu yazıda splenoportal trombozise bağlı olarak klinik veren bir çocukluk çağı ET olgusu sunulmaktadır. ET ve buna bağlı splenoportal trombozis çocukluk çağında oldukça nadir olduğu için

literatür bilgileri gözden geçirilerek olgunun sunulması düşünüldü.

### Olgu bildirisi

Olgu karında ağrı, şişkinlik, iştahsızlık ve kilo kaybı şikayetleriyle getirilen on beş yaşında bir kız hasta idi. Şikayetlerinin bir aydır mevcut olduğu ve bir ayda beş kilogram kaybettiği öğrenildi. Son beş ayda birkaç kez dış eti kanaması olmuştu. Daha

(\* ) Çumra Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzm. Dr.

(\*\*) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr.

(\*\*\*) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Dr.

**Yazışma adresi:** Dr. Kaan Demirören, Çumra Devlet Hastanesi, Çumra/KONYA, E-mail: kaandem@hotmail.com  
Cep: 0532 742 69 64, İş: 0332 447 62 51, Faks: 0332 447 62 53

öncesine ait bir kanama diatezi anamnezi verilmedi. Fizik muayenesinde inguinal bölgeye kadar palpe edilebilen dalağı mevcuttu. Hepatomegali, lenfadenopati, batında asit yoktu. Peteşi, purpura ya da ekimoz görülmedi. Diğer sistemik muayenesi ile vital bulguları normaldi. Tam kan sayımında lökosit sayısı 6560/mm<sup>3</sup>, hemoglobin (Hb) değeri 13 g/dl, trombosit sayısı 787000/mm<sup>3</sup> idi. Periferik yaymasında %88 nötrofil ve %12 lenfosit izlenirken trombositler bol miktarda ve bol kümeli, eritrositler normokromik ve normositerdi. Eritrosit sedimentasyon hızı 8 mm/saat idi. Kan biyokimyasında AST 77 IU/L, ALT 38 IU/L iken diğer parametreler, PT, PTT ve tam idrar tetkiki normal bulundu. Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde granülositik ve megakaryositik hiperplazi, normoblastik eritropoez izlendi. Myeloid/eritroid oranı 13/1 idi. Trombositlerin oldukça bol kümeli, megakaryositlerin ise artmış ve oldukça değişik maturasyon basamaklarında olduğu görüldü. Megakaryositlerin bazıları mikro, bazıları makro boyuttaydı ve değişik kan hücrelerini fagosite etmekteydi. Bu görünüm yalnızca megakaryositer seride mevcuttu. Kemik iliği biyopsisi incelemesi normal olarak değerlendirildi ve kollajen fibrozis izlenmedi. Hepatit A, B, C markırları, antiHIV ve antiCMV antikorları, monotest, salmonella ve brucella aglütinasyon testleri negatif sonuç verdi. PPD 13x13 mm olarak bulunurken BCG skarı mevcuttu. Demir 110 mcg/dl (Normali: 49-167), demir bağlama kapasitesi 267 mcg/dl (Normali: 155-300), ferritin 65.1 ng/ml (Normali: 9-120) bulundu. Vitamin B12, folik asit, şeker-su testi, kan ve idrar aminoasitleri normal sonuç verdi. Protein C ve S, ATIII, protein elektroforezi, antikardiyolipin IgM ve IgG antikorları, faktör V Leiden ile faktör II mutasyonları, protrombin 620210A için yapılan tetkikler normal bulundu. Hb elektroforezi normaldi. ANA, antiDNA, direkt coombs negatif idi. Lökosit alkalin fosfatazı %270 bulundu. Kemik iliğinden alınan numunenin sitogenetik incelemesinde Philadelphia kromozomuna veya başka bir kromozom anomalisine rastlanmadı. Göğüs filmi normaldi. Batının ultrasonografi, doppler ultrasonografi ve tomografik incelemeleri ile portal ve splenik venlerde tromboz, genişlemiş damarsal yapılar ve kollateraller tespit edildi. Özofagus, mide ve duodenumun baryumlu incelemesinde bir patoloji görülmedi. Göz dibi

muayenesi arterlerde hafif dolgunluk artışı dışında normal olarak değerlendirildi. Kardiyolojik açıdan yapılan tetkiklerde bir patoloji saptanmadı. Trombozun sebebini aydınlatmaya yönelik yapılan tetkiklerin netice vermemesi, takiplerde trombosit sayısının 625000 ile 1128000/mm<sup>3</sup> arasında seyretmesi ve trombosit yüksekliğini açıklayıcı başka bir bulgunun olmaması, bununla birlikte splenomegalinin varlığı, periferik yayma ve kemik iliği bulguları ile hastada esansiyel trombositozla bağlı tromboz düşünüldü. Trombozun tedavisine yönelik olarak LHW heparin (fraxiparine) 0.1 mg/kg ve asetil salisilik asit 100 mg/gün başlandı. Daha sonra kumadin başlanarak heparin kesildi.

### Tartışma

Esansiyel trombositoz multipotent bir kök hücreden kaynaklanan, klonal bir kronik myeloproliferatif bozukluktur. Trombosit sayısı genellikle 1000x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>'den fazladır. Trombositlerin fonksiyonları genellikle bozuktur ve spontan agregasyon yaparlar (1-4). Trombositozun nedenleri üç grupta incelenebilir. İlki primer veya esansiyel olarak adlandırabilecek myeloproliferatif veya displastik bir sendrom, ikincisi herhangi bir başka hastalığa sekonder ya da reaktif olarak gelişen trombositoz, üçüncüsü ise yine splenik havuzdan periferik dolaşıma geçiş ile gerçekleşen sekonder bir durumdur (1-4).

ET abbreviations son derece nadir, genç ve orta yaşlılarda nadir, 5-6. dekadlarda siktir (1). Buss ve arkadaşları 280 trombositozlu hasta izlediklerini, bunlardan 82'sinin 20 yaşın altında olduklarını ve yalnızca ikisinin ET tanısı aldığını bildirmiştir (5).

Çocukluk çağında trombositoz denilebilmesi için net bir standart yoksa da 500-700x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> hafif, 700-900x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> orta, 900-1000x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> şiddetli, 1000x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>'den fazlası son derece yüksek trombosit değerleri olarak kabul edilmektedir (1).

ET klinik olarak kendisini tekrarlayan mukokutanöz kanamalar, minör cerrahi sonrasında durmayan kanama, aspirin tedavisi esnasında kanama, mikrovasküler bozukluk neticesi akrosiyanoz, tromboz, myokard infarktüsü, geçici iskemik atak gibi durumlarla gösterir. Bazen tanı konduktan sonra 10 yıl süre boyunca semptom vermeyebilir (1).

ET'un tanısı trombositlerin yükselmesine sebep olabilecek başka bir nedenin olmadığı gösterilmesi esasına dayanır. Diğer tanı kriterleri ise trombosit sayısının  $600000/\text{mm}^3$ 'den fazla olması, hemoglobinin  $13 \text{ g/dl}$ 'den fazla olmaması, eritrosit kitlesinin normal olması, kemik iliğinde boyanabilir demirin varlığı, kemik iliğinde kollajen fibrozun yokluğu, Philadelphia kromozomunun yokluğu, anormal trombosit fonksiyon testleridir (2,4).

ET'un sekonder veya reaktif trombositozdan (RT) farklı özellikleri daha ileri yaşlarda görülmesi (özellikle 40 yaşından sonra), daha uzun süre devam etmesi (iki yıldan fazla), mikrovasküler semptomların, trombozun, kanamanın ve splenomegalinin sık görülmesi, trombosit sayısının  $1000 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'den fazla olması, trombosit morfolojisinin büyük ve düzensiz olması ve demir depolarının normal olmasıdır. RT'da primer sebebe dönük bulguların varlığı tanıya katkıda bulunur. Kemik iliğinde megakaryositler hem ET'da, hem de RT'da artar. Ancak ET'da megakaryositler daha dismorfiktir. Abondan trombosit kümeleri görülür. RT'un muhtemel sebepleri akut veya kronik infeksiyonlar, hipoksemi, cerrahi girişim, travma, malinite, hemoraji, demir eksikliği, vitamin E eksikliği, megaloblastik anemi, kanama, splenektomi, kortikosteroid, adrenalın gibi bazı ilaçlar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid hastalık, poliarteritis nodoza gibi patolojik tablolardır (1,2).

Hastamızda portal ve splenik venlerde tromboz saptanması üzerine buna sebep olabilecek hastalıklar araştırıldı. Bu amaçla bakılan protein C ve S, ATIII, protein elektroforezi, antikardiyolipin IgM ve IgG antikorları, fibrinojen, kardiyolojik inceleme normaldi. Trombosit sayısı değişik ölçümlerde  $625000$  ile  $1128000/\text{mm}^3$  arasında izlenince trombozun buna bağlı olabileceği düşünüldü. Trombositozu sebep olabilecek patolojik durumlar araştırıldı. Demir eksikliği anemisi, megaloblastik anemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve kollagen doku hastalığının olmadığı gösterildi. Philadelphia kromozomunun olmayışı ve diğer bulgular ile kronik myelositer lösemi ekarte edildi. Hastada herhangi bir infeksiyona ait klinik ya da laboratuvar bulgusu yoktu. ET'un tanı kriterlerinden olan trombosit sayısının  $600000/\text{mm}^3$ 'den fazla olması, Hb'in  $13 \text{ g/dl}$ 'den fazla olmaması, eritrosit kitlesinin ve demir düzeylerinin normal oluşu, kemik ili-

ğinde kollajen fibrozun yokluğu, Philadelphia kromozomunun negatif oluşu, trombositozu sebep olabilecek reaktif bir durumun olmayışı hastamızın bulguları ile uyum göstermekteydi. ET'da lökosit alkalen fosfatazı olguların %70'inde normal, %20'sinde yüksek, %10'unda düşük bulunabilir (2). Hastamızda yüksek olarak bulunmuştur.

Hastanın geliş şikayetleri ve klinik tablosu da ET'da olağandır (1-6). ET'da splenik ve portal venlerde trombozun varlığı bildirilmektedir (1,2,7,8). Randi ve arkadaşlarının yayınladığı bir raporda (9) tanı esnasındaki trombosit sayımları  $900000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan, 4'ü kız, ortalama 89 aylık 5 olgu bildirilmektedir. Bu olguların 2'si tanı esnasında asemptomatik iken, 2'sinde baş ağrısı şikayeti mevcutmuş ve bir hastada inferior vena kavada tromboz tespit edilmiştir. Diğer bir makalede (10) ise pediatrik 11 olgu birarada değerlendirilerek ortalama trombosit sayımlarının  $1000000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğu, 9'unda hastamızda olduğu gibi splenomegalinin varlığı, 8'inde trombohemorajik bulguların varlığı (2'sinde geçici nörolojik iskemi, 6'sında hastamızda olduğu gibi tekrarlayan mukokutanöz kanama, birinde priapizm) bildirilmiştir. Trombosit sayımlarının  $1000000/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu hiç bir çocuk hastada mikrosirküler bozukluğun görülmeyeceği ifade edilmiştir. Bizim olgumuzda da trombosit sayısı dönem dönem  $1000000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde bulunmaktaydı. ET'da dikkati çeken bir semptom olan baş ağrısının başka bir nörolojik bulgu olmadan bulunabileceği bildirilmektedir (11). Bilinen en küçük ET'lu hasta 5 aylık bir infanttır ve 4.5 yıllık izlem boyunca asemptomatik kalmıştır (12). Bunun yanısıra ET'un otozomal dominant kalıtılan bir tipinden de bahsedilmektedir (13). Genç erişkin olgulara dair değişik yayınların birinde (14) 56 ET'lu hastanın 24'ünde tromboz olduğu, bunların 2'sinde miyokardiyal ve birinde beyinde infarkt geliştiği, bunların ölümle sonuçlanmadığı ve en sık vazookluziv semptomun 12 olgudaki migren baş ağrısı olduğu; bir diğerinde (15) 21'i kız 36 hastanın %33'ünde tanı esnasında, %36'sında takiplerde trombohemorajik semptomun varlığı, trombotik olayların hem tanıda (%65), hem takipte (%52) en sık semptom olduğu, lösemiye dönüşümün ya da ölümün olmadığı; bir başkasında (16) 68 hastanın 15'inde çoğu tanı esnasında mevcut olan major trombozis olduğu ve bunların 1/3'ünün venöz tromboz olduğu bildirilmektedir. Bu geniş olgu seri-

lerinde ET'lu hastaların en sık geliş sebebinin tromboz oluşu ve lösemiye dönüşümün ya da ölümün genellikle bildirilmemiş olması görülmektedir. Bu da ET'un diğer kronik myeloproliferatif bozukluklara göre daha iyi prognoza, fakat daha fazla trombotik komplikasyona sahip olduğunu gösterir. Geliş semptomlarından biri olan başağrısı herhangi başka bir sebep bulunamayan hastalarda ET'u da düşünmek gerektiğini işaret etmektedir. ET'lu hastalardaki tromboz riski nedeniyle her semptom üzerinde titizlikle durulmalı ve olası bir trombotik hadise araştırılmalıdır. ET'lu hastalar uzun süre asemptomatik kalsalar da takipten uzak kalmamalıdır.

ET'da yaşam beklentisi erişkin hastalarda 1-5 yıldır. Yaş ne kadar küçükse prognoz o kadar iyi olmaktadır. Kanama ve trombozun prognozu etkilemediği bildirilmektedir (4). Akut lösemiye dönüşüm olabilmektedir (1-4).

ET'un tedavisinde antitrombosit ajanlar (asetilsalisilik asit, dipiridamol), trombosit sayısını düşürücü ilaçlar (hidroksiüre, anagrelid, alfa interferon) kullanılmaktadır (2). Bununla birlikte son verilere göre hidroksiürenin lökomojenik etkisi nedeniyle özellikle tromboz riski az olan genç erişkinlerde kullanılması, daha güvenli olan anagrelid ve alfa interferon ile iyi sonuçlar alınmaya başlanmasıyla çocukluk ET'unda iyi bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmektedir (10,17). Düşük doz aspirin ise trombotik komplikasyonları önlemede faydalıdır (17).

#### Kaynaklar

1. Sutor A. Thrombocytosis. In: Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS (eds). *Pediatric Hematology*, second edition. London: Churchill Livingstone, 1999: 455-64.
2. Lanzkowsky MB. *Pediatric Hematology and Oncology*, third edition. San Diego: Academic Press, 2000: 231-85.
3. Grier HE, Civin CI. Myeloid leukemias, myelodisplasia, and myeloproliferative diseases in children. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 1286-1321.
4. Pereira IT. Chronic myeloproliferative disorders. In: Stiene-Martin EA, Lotspeich-Steininger CA. *Clinical Hematology Principles, Procedures, Correlations*. Philadelphia: Lippincott, 1998: 455-72.
5. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards FH, Case LD. Occurrence, etiology and clinical significance of extreme thrombocytosis: A study of 280 cases. *Am J Med* 1994; 96: 247-53.
6. Williams LS, Garg BP, Cohen M, Fleck JD, Biller J. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology* 1997; 6: 1541-5.
7. Jimenez Saenz JM. Splenoportal thrombosis: form of presentation of essential thrombocythemia. *An Med Interna* 1998; 15(11): 594-6.
8. Carvajal S. Portal vein thrombosis associated with essential thrombocytosis. Clinical cases and review of the literature. *Rev Med Chil* 1996; 124(3): 353-8.
9. Randi ML, Putti MC, Fabris F, Sainati L, Zanacco L, Girolami A. Features of essential thrombocythaemia in childhood: a study of five children. *Br J Haematol* 2000; 108(1): 86-9.
10. Michiels JJ, Van Genderen PJ. Essential thrombocythemia in childhood. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23(3): 295-301.
11. Bieniaszewska M, Balon J, Hellmann A. Essential thrombocythemia as a cause of headache in young woman *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 8(49): 479-80.
12. Kapoor G, Correa H, Yu LC. Essential thrombocythemia in an infant. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18(4): 381-3.
13. Eyster ME, Saletan SL, Rabellino EM, et al. Familial essential thrombocythemia. *Am J Med* 1986; 80(3): 497-502.
14. McIntyre KJ, Hoagland HC, Silverstein MN, Pettitt RM. Essential thrombocythemia in young adults. *Mayo Clin Proc* 1991; 66(2): 149-54.
15. Frezzato M, Ruggeri M, Castaman G, Rodeghiero F. Polycythemia vera and essential thrombocythemia in young patients. *Haematologica* 1993; 78(6 Suppl 2): 11-7.
16. Randi ML, Rossi C, Fabris F, Girolami A. Essential thrombocythemia in young adults: major thrombotic complications and complications during pregnancy--a follow-up study in 68 patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6(1): 31-5.
17. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2000; 109(2): 141-9.