

Nadir görülen bir trombositopeni nedeni: Siklik trombositopeni

A rare cause of thrombocytopenia: Cyclic thrombocytopenia

Burcu Kurt,¹ Yağız Meriç Altun,² Serkan Güvenç,³ Neslihan Uslu,¹ Reyhan Diz-Küçükaya¹

¹*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü DETAE İleri Nörolojik Birimler Doktora Programı, İstanbul, Türkiye*

³*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Siklik trombositopeni (STP), trombosit sayısında periyodik olarak dalgalanma ile seyreden, tipik olarak trombositopeniyi takip eden rebound trombositoz ile karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. İmmün trombositopeni (İTP) ve STP benzer özellikler paylaştığından, STP'li hastalara sıklıkla yanlışlıkla İTP tanısı konulabilmektedir. Bu yazıda, daha önce İTP tanısı konulan ve İTP tedavilerine yanıtız kalınca merkezimize başvuran 45 yaşında bir kadın STP olgusu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Siklik trombositopeni; immün trombositopeni; nötropeni; trombositoz.

ABSTRACT

Cyclic thrombocytopenia (CTP) is a rare disease with periodic fluctuations of platelet counts, which is characterized by a typical thrombocytopenia followed by a rebound thrombocytosis. As immune thrombocytopenia (ITP) and CTP shares similar traits, patients with CTP are often misdiagnosed with ITP. In this paper, we present a 45-year-old female CTP case who was previously diagnosed as ITP and admitted to our center since she had no response to ITP therapies.

Keywords: Cyclic thrombocytopenia; immune thrombocytopenia; neutropenia; thrombocytosis.

Siklik trombositopeni (STP), trombosit düzeyinde periyodik olarak dalgalanma ile seyreden, tipik olarak trombositopeniyi takip eden rebound trombositoz ile karakterize, nadir görülen bir hastalıktır.^[1-3] Bu periyotlar ortalama üç ile beş hafta arasındadır. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir.^[1-3] Hastaların bir kısmında trombositopeni atakları şiddetli değildir ve yalnızca yakın takip yeterlidir. Bazı hastalarda ise tedavi gerektiren ağır trombositopeni olur. Altta yatan patofizyoloji henüz bilinmemektedir. Çoğu idiyopatik olmakla birlikte, miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklarla birlikte görülen STP olguları da bildirilmiştir.^[4,5] Hastalar genellikle mukozal kanamalar (purpura, diş eti kanamaları, burun kanamaları, menoraji veya hematüri) ile

başvururlar. Büyük bir kısmına yanlışlıkla immün trombositopeni (İTP) tanısı konulur ve bu hastalar başta steroid olmak üzere çeşitli toksik tedavilere maruz kalır. İmmün trombositopeni tedavisinde kullanılan ilaçlara yanıtızlık STP'nin tipik özelliğidir.^[1-3]

OLGU SUNUMU

Kırk beş yaşında kadın hastanın öyküsünden; 2014 yılının Ocak ayında vücudunda oluşan ekimozlar nedeniyle bir dış merkeze başvurduğu, fizik muayenesinde organomegali saptanmadığı, periferik yaymada atipik hücre görülmediği, biyokimyasal incelemelerinin normal bulunduğu, İTP tanısı konulduğu ve metilprednizolon başlandığı,

Geliş tarihi: 23 Ocak 2016 **Kabul tarihi:** 28 Ocak 2016

İletişim adresi: Dr. Burcu Kurt, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 34394 Şişli, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0505 - 251 82 71 e-posta: kurt_burcu@yahoo.com

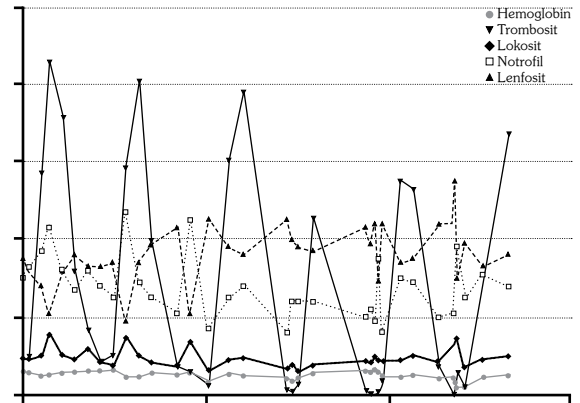
hemogram takibi ile birlikte doz değişimi düzenlendiği, ve takiben trombosit sayısında düzelme olduğu, ancak sonra tekrar trombositopeni geliştiği, bu nedenle uzun süre değişen dozlarda metilprednizolon kullanmak zorunda kaldığı öğrenildi. Daha sonra Kasım 2014'te yapılan hemogramında trombosit sayısını $971 \times 10^3/\text{mm}^3$ görülünce metilprednizolon kesildiği, asetilsalisilik asit başlandığı, ancak trombosit sayısının tekrar düştüğü, ancak steroid başlandığı halde anlamlı bir yükselme olmadığı, kendisine steroidde yanıtız ITP tanısı ile splenektomi önerilince, öneriyi reddettiği ve ikinci fikir için kliniğimize başvurduğu öğrenildi. 03 Şubat 2105 tarihinde hastanın herhangi bir yakınması yoktu, fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Hemogramda trombosit sayısı $92 \times 10^3/\text{mm}^3$, lökosit $9440/\text{mm}^3$, nötrofil: $5990/\text{mm}^3$, monosit: $670/\text{mm}^3$, lenfosit $2990/\text{mm}^3$, hemoglobin 11.6 gr/dL ve hematokrit %36.4 bulundu. Periferik yaymada trombosit sayısının hemogram sonucuyla uyumlu olduğu görüldü, trombosit morfolojisi normal idi, eritrosit ve lökositlerde bir anormallik görülmedi. Biyokimyasal incelemelerde laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST)/alanin transaminaz (ALT), bilirubinler, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reactive protein (CRP), protein elektroforezi, serum immünooglobulin düzeyleri normal sonuçlandı. Hepatit B, hepatit C ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) testleri; antifosfolipid sendrom ve sistemik lupus eritematozusa yönelik serolojik testler negatif sonuçlandı. Yapılan tüm batın ultrasonografisinde hepatomegali, splenomegali veya lenfadenomegali lehine herhangi bir bulgu saptanmadı. Hasta yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş hasta onamı alındı.

Hafif trombositopeni dışında herhangi bir belirti ve bulgu olmadığı için hasta yakın izleme alındı. İki hafta boyunca takip edilen hastanın haftalık hemogramlarında trombosit sayıları normalin altında seyretti ($89-92 \times 10^3/\text{mm}^3$). Ardından hastanın trombosit sayısı aniden $8 \times 10^3/\text{mm}^3$ değerine geriledi. Bu süreçte sadece mukozal kanamalar için tranekzaminik asit kullanıldı. Trombosit sayısı yakın takip edilen hastada kortikosteroid kullanılmamasına rağmen, trombosit sayısının hızla arttığı dikkati çekti ($568 \times 10^3/\text{mm}^3$). Düşük ve yüksek trombosit değerleri yaklaşık beş haftalık periyotlar halinde

birbirini izledi (Şekil 1). Bu durum STP tanısını doğruladı.

Siklik trombositopeni etyolojisinde miyeloproliferatif neoplaziler bildirildiğinden, periferik kandan BCR-ABL, JAK2 V617F, MPL W515L/K ve kalretikülin mutasyonları bakıldı, hepsi negatif sonuçlandı. Takipleri süresince trombositopenik dönemde seyrek peteşileri oldu. Trombosit sayısındaki döngü hastanın menstrüel periyoduyla uyumlu değildi, ancak trombositopeni menstrüel kanama dönemiyle çakıştığına hemoglobin değerinde 2-3 gr/dL azalmaya neden olan ciddi kanamalar olmaktadır. Bu nedenle Kadın Hastalıkları ve Doğum doktoru ile görüşülerek hormonlu rahim içi araç takıldı. Menstrüel kanamaları belirgin azaldı.

Hastanın hemogram parametreleri incelendiğinde 4-5 haftada bir trombosit sayısının $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ altına indiği (minimum: $3 \times 10^3/\text{mm}^3$) ve ortalama beş günde trombosit sayısının arttığı (maksimum: $1200 \times 10^3/\text{mm}^3$) izlendi (Şekil 1). Diğer hemogram parametrelerine bakıldığında lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısında trombosit sayısının değişimiyle senkronize olarak siklik bir değişim olduğu anlaşıldı (Şekil 1). İlginç olarak lökosit ve nötrofil sayısı trombosit sayısı ile birlikte artmakta, lenfosit sayısı azalmaktaydı. Hemoglobin değeri ise hastanın kanama bulguları ile ilişkili olarak değişmekte ve siklik bir patern göstermemekteydi.



Şekil 1. Hastanın kan değerlerinin gün cinsinden zamana göre değişimi. Hastanın trombosit sayısı siklik bir patern göstermektedir. Ayrıca nötrofil ve lenfosit sayıları da siklik paterni izlemektedir.

TARTIŞMA

Siklik trombositopeni nadir görülen bir trombositopeni nedenidir. Ağır trombositopeni ve buna bağlı kanamalar ile prezante olduğundan, genellikle İTP zannedilmekte, hastalar gereksiz yere İTP tedavisinde kullanılan ilaçlara maruz kalmaktadır. Olguların çoğunun kadın olması, STP'nin menstrüel döngüde görev alan hormonlarla ilişkili bir süreç olduğunu düşündürmüştür.^[6] Ancak STP erkek hastalarda, menopoz döneminde veya histerektomi yapılmış kadınlarda da tanımlandığı için bu teorinin gerçekliği kanıtlanamamıştır.^[1-3] Bizim olgumuzda da döngü, menstrüel siklus ile uyumlu bulunmadı. Hastaların bir kısmında trombopoietin hormonunda ve retiküle trombosit düzeylerinde de siklik değişim olduğunun gösterilmesi, olgularda trombosit yapımını uyarıcı endojen bir faktörün bulunduğunu düşündürmektedir.^[7,8]

Bizim hastamızda trombosit sayısı ile birlikte nötrofil ve dolayısıyla lökosit sayısında da bir siklik değişim olduğu dikkati çekmekteydi; lenfosit sayısı ise trombosit ve nötrofilin düşük olduğu dönemde artmaktadır.

Hastamızda nötropeni semptomatik değildi, eşlik eden enfeksiyon atağı olmadı. Maksimum nötrofil değeri %76.6 iken minimum değeri %36.7 idi. Lökosit sayısının maksimum değeri 15240/mm³, minimum değeri ise 6050/mm³ bulundu. Literatürde siklik trombositopeni ile birlikte siklik nötropeni gelişen bir olguda semptomatik bisitopeni ateş, miyalji ve gastrointestinal semptomların bir arada seyrettiği bildirilmiştir.^[9]

Siklik trombositopeni tedavisinde semptomatik yaklaşım tercih edilir. Ağır trombositopeni döneminde mukozal kanamaları azaltmak için Tranekzaminik asit, topikal kanama durdurucular, kadın hastalarda menstrüel kanamaları engelleyen hormon preparatları kullanılmaktadır.^[1-3] Trombositopeni döneminde, özellikle hastada tromboz açısından risk faktörleri varsa veya daha önce geçirilmiş tromboz öyküsü varsa geçici olarak asetil salisilik asit kullanılabilir. Hastanın yaklaşık trombosit döngüsünü bilmek önemlidir, asetil salisilik asitin uzun etki süresi de hesaplanarak kaç gün kullanılacağı hesaplanmalıdır. Bu olgularda trombopoietin-mimetik ilaçların kullanımını ile ilgili az sayıda olgu sunumu bildirilmiştir.^[10]

Sonuç olarak, trombositopeni ile başvuran erişkin hastalarda klasik İTP tedavisine yanıt alınmadığında, STP olasılığı akla gelmelidir. Bu hastaların trombosit sayısında bir döngü olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Balduini CL, Stella CC, Rosti V, Bertolino G, Noris P, Ascari E. Acquired cyclic thrombocytopenia-thrombocytosis with periodic defect of platelet function. *Br J Haematol* 1993;85:718-22.
- Go RS. Idiopathic cyclic thrombocytopenia. *Blood Rev* 2005;19:53-9.
- Şumnu A, Diz-Küçükaya R. Cyclic thrombocytopenia: A case report. *Turk J Hematol* 2010;27:196-9.
- Kojima K, Fujii N, Omoto E, Nose S, Yoneyama M, Sugii Y, et al. Cyclic thrombocytopenia and polycythemia vera. *Ann Hematol* 2003;82:61-3.
- Fogarty PF, Stetler-Stevenson M, Pereira A, Dunbar CE. Large granular lymphocytic proliferation-associated cyclic thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2005;79:334-6.
- Chen G, Chen L, Qin X, Xie X, Li G, Xu B. Cyclic thrombocytopenia related to menstrual cycle: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:3595-8.
- Connor DE, Joseph JE. Cyclic thrombocytopenia associated with marked rebound thrombocytosis and fluctuating levels of endogenous thrombopoietin and reticulated platelets: a case report. *Am J Hematol* 2012;87:120-2.
- Yujiri T, Tanaka Y, Tanaka M, Tanizawa Y. Fluctuations in thrombopoietin, immature platelet fraction, and glycolaldehyde levels in a patient with cyclic thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2009;90:429-30.
- Tefferi A, Solberg LA Jr, Pettitt RM, Willis LG. Adult-onset cyclic bicytopenia: a case report and review of treatment of cyclic hematopoiesis. *Am J Hematol* 1989;30:181-5.
- Bose P, Hussein KK, Terrell DR, Berger D, Rice L, George JN. Successful treatment of cyclic thrombocytopenia with thrombopoietin-mimetic agents: a report of two patients. *Am J Hematol* 2009;84:459-61.