

PEDİATRİK TROMBOSİTOPENİLER

Leyla Zümrüt Uysal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Trombositler; trombosit plağının geliştiği hemostazın ilk fazında yer alan çok önemli kan elemanlarıdır. Bu hücrelerin sayıca eksik veya fonksiyonel olarak yetersiz olmaları; peteşi, purpura ekimoz, epistaksis, hematüri, menoraji, gastrointestinal ve girişim yerlerinde kanamalar gibi özellikle deri ve mukozaları ilgilendiren kanamalara yol açar. İntrakranial kanama oldukça nadirdir. Burada çocuk hastalarda trombositlerin sayıca eksikliğine neden olan durumlar neonatal dönem ve sonraki çocukluk dönemi olarak ayrı ayrı, ana hatları ele alınacak, immün trombositopenik purpura, heparinle oluşan trombositopeni/ tromboz hakkında bilgi verilecektir.

Trombositlerin genel özellikleri:

Sayı: 150 000-400 000/ mm³

Büyükçlük: 1-4µm (genç trombositler büyüktür)

Ortalama trombosit hacmi (MPV): 8.9+1.5

Yaşam süresi: 7-10 gün

Dağılım: 1/3'ü dalakta, 2/3'ü dolaşımda

Öncelikle bir hastanın öykü ve fizik muayenesinde hiç deri ve mukoza kanaması olmaksızın laboratuvar sonucunda trombositopeni varsa, gereksiz işlemlerden kaçınmak veya yapılacak cerrahi bir müdahaleyi geciktirmemek için trombositopenisin doğruluğundan emin olunmalıdır. Bu durum yalancı trombositopeni de olabileceği akla getirilmelidir. Antikoagulan karışmamış kandan yapılan periferik kan yaymasında trombositlerin incelenmesi trombositler için en doğru yorumu sağlayacak en değerli tanı yöntemidir. Yalancı trombositopeni nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

Yalancı trombositopeniler:

- 1- Kan alınması sırasındaki trombosit aktivasyonu (tüpte pıhtı)
- 2- Megatrombositlerin cihazda sayılamaması
- 3- EDTA ya bağlı *in-vitro* trombosit aglütinasyonu
- 4- Abciximab, eptifibatide, tirofiban gibi ilaçlar kullanıldığında, trombosit glikoproteinlerine monoklonal antikorların bağlanması

Tablo1. Neonatal trombositopeni nedenleri:

I- Kemik iliğinde normal veya artmış megakaryositler

A- İmmün hastalıklar

1. Otoimmün (trombosit antikorlarının pasif geçişi) (NITP)
(Anne ve bebekte birlikte trombositopeni vardır)

Maternal ITP, maternal ilaç kullanımına bağlı trombositopeni, maternal SLE

2. Alloimmün (NATP) trombositopeni

İzole trombosit antikorlarına bağlı, kan grubu uyumsuzluğuna bağlı

B- Enfeksiyonlar:

Bakteriyel (Gram (-) ve (+) septisemi, listeriosis),
Viral (Sitomegalovirus, rubella, herpes simpleks koksaki),
Protozoal (Tokzoplazmosis), Spiroketal (Sifiliz)

C- İlaçlar:

İmmün: İlaç proteinlerine bağlı (Kinin, kinidin, sedormid,...)
Nonimmün: Tiazid, tolbutamid (anneye verilen)

D- Yaygın damar içi pıhtılaşması

- 1- Prenatal: Preeklampsi ve eklampsi, abrupsiyo plasenta, ikiz fetusun ölümü, amniyotik sıvı embolisi
- 2- İntranatal: Makat doğum, fetal distress
- 3- Postnatal: Enfeksiyonlar, hipoksi, asidoz, respiratuar distress sendr, renal ven tromb, kateter, dev hemanjiom

E- Kalıtsal trombositopeni

Cinsiyete bağlı: İzole, Wiskott-Aldrich sendromu
Otozomal: İzole (dom/res), Bernard-Soulier sendr.,
May Hegglin anomali

II- Kemik iliğinde megakaryositlerde azalma /yoklukla olan neonatal trombositopeniler (amegakaryositik)

- A- İzole megakaryositik hipoplazi, Tar sendromu, Rubella sendromu, Trizomi sendromlar

- B- Genel kemik iliği hastalıkları: Osteopetrosis, konjenital lösemi, langerhans hücreli histiositosis, konj nöroblastoma

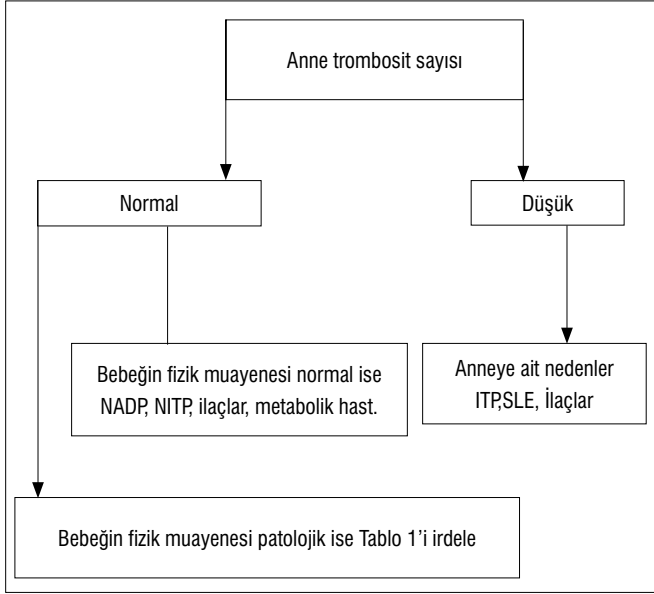
- C- Metabolik nedenler: Hiperglisinemi, metil malonik asidemi, izovalerik asidemi, propiyonik asidemi

- D- Diğer: Maternal hipertroidizm

Neonatal Trombositopeni

Neonatal dönemde trombositopeni ve bunun yol açabileceği intrakranial kanamalar yaşam boyu ciddi kalıcı defektlere yol açacağı için yaşamın diğer dönemlerinden çok daha fazla öneme sahiptir. Çoğu trombositopenik yeni doğan hasta görünüşlü, prematüre ve trombositopeniye neden





Şekil. 1

olan önemli bir hastalığa sahiptir. Böyle bebeklerde trombositopeni insidansı %15 kadardır. Neonatal trombositopeni nedenleri Tablo 1'de yıkım artışı ve yapım eksikliği olarak sıralanmıştır.

Neonatal trombositopeniye tanısal yaklaşım Şekil 1'de görülmektedir.

Neonatal alloimmün (izoimmün) trombositopeni

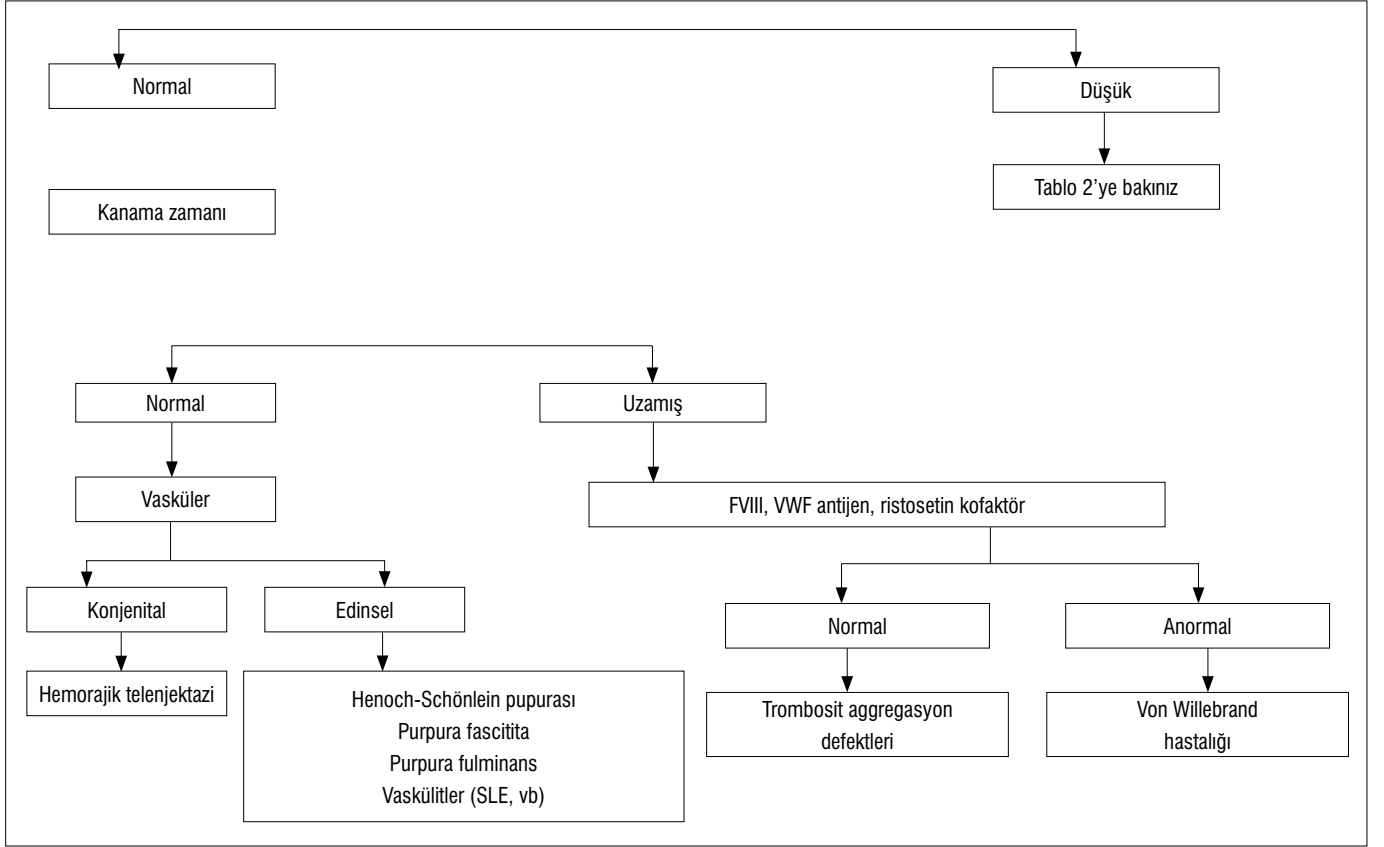
Diğer bakımlarda tamamen sağlıklı görünen trombositopenik bir yeni doğanda anne trombosit sayısı normal ise öncelikle neonatal alloimmün trombositopeni (NATP)düşünülmelidir. NATP 'nın en sık nedeni "trombositte özgü alloantijenlerin" fetomaternal uygunsuzluğudur. Beyaz ırkda serolojik olarak tanımlanan NATP olgularında birinci sıklıkta HPA- 1 (%78) ve ikinci sıklıkta HPA 5 (%19) alloantijen sistemindeki fetomaternal uygunsuzluk olduğu gösterilmiştir. HPA-1a trombosit üzerinde GPIIIa üzerinde bulunur.

NATP'nin en sık nedeni olan HPA-1a da, Rh – annenin Rh + bebeğindeki fizyopatoloji ye benzer şekilde anne HPA-1a negatif, bebek pozitifdir. Annede bebeğinin trombositlerine karşı oluşan antikorların transplental geçişi ve bebeğin trombositlerinin yıkımına neden olması NATP' ya yol açar. Bu bebekler genel olarak peteşi, purpura ve ağır trombositopeni dışında sağlıklıdırlar.

Hipoksi, fizik muayenede ateş, hepatosplenomegali, iskelet anomalileri, annede trombositopeni, geçirilmiş ITP, SLE ve gebelik toksemisi yoksa NATP tanısı kuvvetle düşünülmelidir. Önceki doğumlarda buna benzer bir tablonun olması tanyu kuvvetlendirir.

Tablo 2. Trombositopeninin fizyopatolojik sınıflandırılması

I-	Trombosit yıkımında artma (kemik iliğinde megakaryositler sayıca normal veya artmış)
A.	İmmün trombositopeniler
a-	İmmün trombositopenik purpura
a-	a- İdiopatik
b-	Sekonder
a.	Enfeksiyonla birliktelik (viral- HIV, CMV, EBV, varisella, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca, hepatit, parvovirus B19; bakteriyel- tüberküloz, tifo)
b.	İlaçla birliktelik
c.	Posttransfüzyon purpura
d.	Otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu)
e.	Sistemik lupus eritematosus
f.	Hipertiroidizm
g.	Lenfoproliferatif hastalıklar
B.	Nonimmün trombositopeniler
a-	Artmış tüketime bağlı
a.	Mikroanjyopatik hemolitik anemi: Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, hematopoetik kök hücre nakli sonrası mikroanjyopati
b.	Yaygın damar içi pıhtılaşması
c.	Viruse bağlı hemofagositik sendrom
d.	Kasabach-Merritt sendromu (dev hemanjiom)
e.	Siyanotik kalp hastalıkları
b-	Trombosit yıkımına bağlı
a.	İlaçlar (ristosetin, protamin sülfat, bleomisin)
b.	Enfeksiyonlar
c.	Kardiyak (yapay kalp kapakları, intrakardiyak defekterin onarımı, sol ventrikül çıkış yolunda darlık)
d.	Malign hipertansiyon
II-	Trombosit yapımında azalma – yetersiz trombosit yapımına bağlı trombositopeniler (kemik iliğinde megakaryositler sayıca azalmış veya yok)
A-	Megakaryosit yapımının baskılanması veya hipoplazisi
1.	İlaçlar (klorotiazidler, östrojenik hormonlar, etanol, tolbutamid)
2.	Yapısal
a-	Trombositopeni absent radii – TAR sendromu
b-	Konjenital amegakaryositik trombositopeni
c-	Radio-ulnar sinostozis ile birliktelik gösteren amegakaryositik trombositopeni
d-	Korpus callosum agenizisi sendromu ve trombositopeni birlikteliği
e-	Paris-Trosseau sendromu
f-	Rubella sendromu
g-	Trizomi 13, 18
3.	İneffektif tromboipoesis
a-	Megaloblastik anemi (folik asit ve vitamin B12 eksikliği)
b-	Ciddi demir eksikliği anemisi
c-	Ailesel trombositopeni
d-	Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
4.	Kontrol mekanizması bozukluğu Trombopoetin eksikliği, tıdal trombosit disgenезisi, siklik trombositopeni
5.	Metabolik hastalıklar Metil malonik asidemi, Ketotik glisinemi, Holokarboksilaz sentetaz eksikliği, İsovalerik asidemi, Hipotiroidik anne bebeği,
6.	Kalıtısal trombosit hastalıkları
a-	Bernard-Soulier sendromu
b-	May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 gen hastalıkları
c-	Wiskott-Aldrich sendromu
d-	Sadece sekse bağlı geçiş gösteren trombositopeni
e-	Mediterranean trombositopenisi
7.	Edinsel trombosit hastalıkları
a-	İdiopatik
b-	İlaçla tetiklenen (doza bağlı olarak: antineoplastik ilaçlar, benzen, organik ve inorganik arsenik, mesantoin, tridion, anti-tiroid ilaçlar, anti-diabetikler, antihistaminikler, fenilbutazon, insektisitler, altın türevleri; idiosenkrazik olarak: kloramfenikol)
c-	Radyasyon, Viral enfeksiyonlar (hepatit, HIV, EBV)
B-	Kemik iliği infiltrasyonu
1-	Benign : Osteopetrosis, depo hastalıkları
2-	Malign: De novo – lösemi, myelofibrosis, Langerhans cell histiositosis, histiyositik medüller retikülozis), Sekonder – lenfoma, nöroblastoma, diğer solid tümör metatazları
III-	Trombosit dağılımında bozukluk
A.	Hipersplenizm (portal hipertansiyon, Gaucher sendromu, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, neoplasm, enfeksiyon) Hipotermi, ağır yanıklar



Şekil 2

Tedavi edilmeyen olgularda trombosit sayısı ilk birkaç gün düşmeye devam eder, 3-4 hafta içinde kendiliğinden normale döner. NATP intrauterin ve perinatal dönemde kanama komplikasyonlarına yol açabilir. Bunların arasında en önemli olan kanama yaklaşık bu bebeklerin %15'inde görülebilen intraserebral kanamalardır.

Çocukluk Döneminde Trombositopeniler

Deri ve mukoza kanama şikayeti ile getirilen bir çocukta ayırtıcı bir öykü ve fizik muayeneyi takiben trombosit sayısı gerçekten düşük olduğunda Şekil 2'deki algoritmanın sol tarafından Tablo 2'deki hastalıklar düşünülmeli ve ayırıcı tanıları yapılmalıdır.

Trombosit sayısı ve kanama zamanına göre peteşi, purpura ve mukoz membran kanamalarının klinik değerlendirilmesi

Çocuklarda immün trombositopeniler

İmmün trombositopenilerin nedeni; trombositlerin membranlarındaki antijenlere karşı yapılan otoantikörler, alloantikörler veya ilaca bağlı antikörler gibi antikörler nedeniyle, başlıca dalakta olmak üzere retikuloendotelial sistemde harabedilmesidir. Trombositlerin antikör aracılıklı immün yıkımı ya trombositlerin üzerindeki antijenlere doğrudan

yönelik ya da trombositlerin üzerindeki Fc reseptörlerine bağlanan immün kompleksler aracılığı ile olur.

Trombosit antijenleri iki sınıfa ayrılırlar. Trombositte özgül antijenler ve trombositte özgül olmayan antijenler. Trombositte özgül antijenler; sadece trombosit membranı üzerinde olan glukoprotein yapısında GPIIb-IIIa veya GPIb-IX-V gibi komplekslerdir. Trombosit membranındaki glukoproteinlerdeki genetik yapısal farklılıklar ise trombosit alloantijenlerini ortaya çıkarır.

Giderek artan sayıdaki trombosit alloantijenlerinin adlandırılmasındaki karışıklığı önlemek amacıyla HLA sistemine benzer olarak HPA (Human Platelet Alloantigen) numaralandırma sistemi kullanılmaya başlanmıştır. Trombosit alloantijenleri "Human Platelet Antigens (HPA)" sistemine göre sınıflandırılırlar. Serolojik olarak tanımlanmış alloantijenler 14 tanesi (HPA-1, -2, -3, -4, -5, -6 ve -15) gruplandırılmıştır. Trombositte özgü alloantijenler trombosit glikoproteinleri üzerinde bulunur. Neonatal alloimmün (izoimmün) trombositopeninin (NATP) nedeni olan HPA-1a ve klinik olarak pek çok önemli alloantijen GPIIb-IIIa üzerinde lokalizedir.

Trombositte özgül olmaya antijenler ise trombositte olduğu gibi lokosit ve diğer hücre tiplerinde de olan HLA class I ve ABH kan grubu antijenleridir.



Hangi antijen grubuna karşı antikor yapılırsa yapılsın trombositlerin yıkımı ile sonuçlanan otoimmün trombositopeni, neonatal alloimmün trombositopeni, posttransfüzyon purpura, trombosit transfüzyonuna dirençlilik gibi klinik sendromlar ortaya çıkar.

İmmün trombositopenik purpurada en çok GPIIb-IIIa'ya karşı daha az da GPIb veya GPIX' ya karşı otoantikorlar olduğu raporlanmıştır.

Trombosit transfüzyon direncini oluşturan ise trombosit üzerinde çok iyi eksprese edilmiş olan HLA class I antijenlerinden özellikle HLA-A ve HLA-B karşı yapılan alloantikorlardır. Bu antikorlar çok transfüzyon alan kişilerde ve multipar kadınlarda gelişir. İlaçlarla olan trombositopenilerde (Tablo 3) otoantikorların ITP' deki gibi çok sık olarak GPIIb-IIIa ya karşı, nadiren de GPIb veya GPIX'a oldukları görülmektedir.

Çocuklarda immün (veya İdiopatik) trombositopenik purpura (ITP)

İmmün (veya İdiopatik) trombositopenik purpura (ITP) daha önce tamamen sağlıklı bir çocukta aniden morarmalar, peteşi ve purpuralarla kendini gösteren, fizik muayenede kanama bulguları dışında patolojik bulgunun olmadığı, trombositopeni dışında diğer kan elemanlarının normal olduğu, diğer trombositopeni nedenlerinin ekarte edildiği, genellikle bir viral enfeksiyondan veya aşılardan 1-4 hafta sonra başlayan ve %80 kendiliğinden tamamen iyileştiği bilinen bir hastalıktır.

ITP patogeneğinde trombositlerin ve megakaryositlerin membran glukoproteinlerine karşı yapılan otoantikorlar rol oynamaktadır. Bu antikorlar trombosit fagositoz-yıkımını artırırken aynı zamanda kemik iliğinde megakaryositlerden trombosit yapımını da etkileyebilirler. Otoantikor yapımında neyin tetik ettiği tam olarak bilinmemektedir.

Çocukluk ITP'sinde erişkinden farklı olarak cinsiyet farkı yoktur, aniden başlar, hafif bir enfeksiyon prodromu vardır ve kronikleşme oranı %20' nin altındadır.

Çocuklarda tipik klinik bulgularla kendini gösteren ITP'de hastalık benignedir ve çoğu zaman hiç tedavi gerektirmeden kendiliğinden iyileşir. Tedavide hasta sadece gözlenecek, immün globulin kullanılacak, steroid kullanılmıyacaksa kemik iliği yapmanın gerekli olmadığı konusunda kesin bir görüş birliği vardır. İlaç tedavisinde amaç yaşamı tehdit edecek kanama riski varlığında (intrakranial kanama insidansı %0.1-0.5) bunu önlemektir.

İlaç tedavisi olarak; antikorla kaplı trombositlerin fagositozunu ve antikor yapımını inhibe eden aynı zamanda trom-

bosit yapımını da artıran kortikosteroidler, retiküloendotelial sistem hücrelerde Fc reseptör blokajı yaparak fagositik aktiviteyi baskılayıp antikorla kaplı trombositlerin dolaşımdan temizlenmesini azaltan intravenöz immün globulin (IVIg) çeşitli dozlarda ve modellerde kullanılabilir. Hiçbir medikal tedavinin hastalığın doğal gidişini, ve kronikleşme oranını etkilemediği kesin olarak bilinmektedir. Acil durumlarda ve bazen kanama riski taşıyan medikal tedaviye yanıt vermeyen kronik hastaları splenektomiye verirken steroid ve IVIG birlikte de kullanılabilir.

Tedavisiz izleme, tedavi seçimi hekimin deneyimini gerektirir. Amaç asla trombosit sayısını tedavi etmek olmamalı, kanama riskini belirlemek ve hastayı tedavi etmek olmalıdır. Periferik yaymasında iri ve aktif trombositlerin görüldüğü ITP'li bir hastanın trombosit fonksiyonlarını bozan ilaç almıyor, travmaya uğramaz ve yapısal olarak bir damar anomalisine sahip değilse kanamayacağı bilinmelidir.

Kronik pediatrik ITP'de trombositlerin yıkıldığı ve antikorların da başlıca yapım yeri olan dalağın tamamen çıkarılması % 50-70 oranda kür sağlayan bir tedavi şeklidir. Kronik kanamalı ITP' lerde; anti-D immunoglobulin, anti CD-20 monoklonal antikor (Rituximab) kullanılabilir tedavi seçenekleridir.

Tanıda özellikle kronikleşen olgularda ITP gibi başlayan immün yetmezlikleri, hodgkin ve otoimmün lenfoproliferatif sendromları (ALPS) , SLE gibi kollajen vasküler hastalıkları ve lösemileri düşünmek ve tedavi öncesi ayırıcı tanı yapmak gereklidir.

İlaça bağlı trombositopeniler

Bazı ilaçlar trombosit membran glukoproteinlerine bağlanıp hapten rolü oynayarak, bazıları otoantikorlar oluşturarak, bazıları trombosit membran glukoproteinlerinde yapısal değişiklik yaparak trombositopeniye neden olurlar. Daha önce sensitize olmamış çocukta genellikle 1 hafta sonra, sensitize olmuş çocukta ilacın alındığı gün trombositopeni ortaya çıkar. İlaç kestikten sonra genellikle trombosit sayısı 1 haftada normale döner. Bazen kanamalar ciddi olabilir ve tedavi gerektirebilir. Duyarlı olduğu belirlenmiş çocuk hayat boyu o ilacı almamalıdır.

Heparinle Oluşan Trombositopeni/ Trombosis (HIT)

Yenidoğan dönemi de dahil olmak üzere çocukların tromboembolilerinin profilaksi ve tedavisinde heparin yaygın olarak kullanılmaktadır. Heparinle birbirinden tamamen farklı iki tip trombositopeni oluşmaktadır. HIT tip I oldukça selim, HIT tip II (HITT) ise trombositopeni ile birlikte, bir antikoagu-

lan olmasına rağmen paradoksal olarak heparinle başlatılan akut, immunolojik, protrombotik ve bir durumdur.

HIT tip I immünolojik bir olay değildir ve tedavinin ilk gününde heparin trombosit ilişkisi ile hafif bir trombositopeni şeklinde kendini gösterir. Heparine devam edilse bile bir süre sonra trombosit sayısı kendiliğinden düzeleceği için tedavi kesimini gerektirmez. Diğer nedenler ekarte edilerek tanı konulmaktadır.

HITT daha önce (son 100 gün içinde) heparin almış çocukta ilk 48 saat içinde, ilk kez heparin alan çocukta heparine başladıktan sonra 5-10 gün içinde ortaya çıkan immüno-lojik çok kompleks bir tablodur. Trombosit sayısı genellikle 150 000/ mm³ altındadır ve %50 den fazla azalır. Etkilenen çocukta venöz ve arterial tromboz riski artar. Heparin kullanılan erişkin hastaların %1-5 inde olduğu gibi son yıllarda çocuklarda da benzer sıklıkta görüldüğü raporlanmaktadır. Tedavi dozlarından daha fazla profilaktik dozlarda, sığır heparini ile domuz heparininden daha fazla, klasik heparinle düşük moleküler ağırlıklı heparinden daha fazla görülür.

HITT' te olayın patofizyolojisinde trombosit faktör 4 (PF4)'e karşı gelişen otoimmün bir cevap söz konusudur. Trombositlerin alfa granüllerinde depolanan ve trombosit aktivasyonu ile az miktarda salınan PF4'e endotel yüzeyinde bağlanan heparin PF4 te yapısal değişikliğe yol açar. PF4 te oluşan yeni epitoplara karşı oluşan özellikle Ig G tipi antikorlar heparin-PF4 kompleksine bağlanırlar. Bu bağlanma trombosit yüzeyindeki FcγIIa reseptörleri aracılığı ile olur. Bu durum trombosit aktivasyonuna, prokoagulan trombosit mikropartikül oluşumuna, trombin yapımında artmaya yol açar. İn vitro çalışmalarda HITT antikorlarının aynı zamanda yüzeysel heparin-PF4 komplekslerine bağlanarak endotel hücre aktivasyonu da yaptığını göstermektedir. Bu durum ayrıca endotel hücrelerde doku faktörünü açığa çıkararak çok daha fazla trombin oluşumuna yol açar. Monosit aktivasyonu da trombin yapımını artırır. Bu arada salınan proinf-

lamatuvar sitokinler de prokoagulan durumu güçlenmesi klinikopatolojik tabloyu oluşturur.

HITT olasılığını belirlemek için Warkentin ve Heddle tarafında hazırlanan skorlama sisteminden yararlanılmaktadır. 4 T'ler skorlama sistemine göre Trombosit sayısı, trombosit düşüş zamanı 'Timing', Tromboz, diğer trombositopeni nedenlerinin ekarte edilmesi 'Other' verilerine dayanılarak hazırlanan bir tablodan hastalara puan verilerek bulgular standardize edilir. Hastanın puanı ve HIT antikor testi ile hasta değerlendirilir. HIT tanısı konulan çocuk hastalarda tedavi daha çok erişkin deneyimlerinden yararlanılarak yapılmaktadır. Hastada heparin derhal kesilip, tedavi dozlarında FXa yı inhibe eden danaparoid, trombin inhibitörleri olan rekombinan hirudin türevi lepuridin ve sentetik L-arginin türevi argatroban (Novastan) gibi heparin olmayan antikoagulanların başlanması önerilir.

Trombosit sayısı normale gelmeden kumadin başlanması kontrendikedir. HITT riskini azaltmak için yeni doğanlarda ve çocuklarda klasik heparin yerine LMWH kullanımı, kate-terlerin bakımında daha az heparin kullanılması önerilmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi HIT'in ağır komplikasyonlarından koruyucu olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P: Manual of Pedriatrik Hematoloji and Onkoloji , Fourt Ed. Disorders of Platelets, 250-290, 2005.
2. Wilson DB: Acquired Platelet Defects, Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 1597-1615, sixth ed. 2003.
3. Warkentin TE: Think of HIT, American Society of Hematology Education Program Book, 402-414, 2006.
4. Risch L, Huber AR, Schmutz M: Diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia in neonates and children, Trombosis Research (2006) 118, 123-135.
5. Newal F, Barnes C, Ignjatovic V, Monagle P: Heparin-induced thrombocytopenia in children, J Pediatr. Child Health (2003) 39,289-292.

