

İmmün Trombositopenik Purpuraya Bağlı Akkiz Glanzmann Trombastenisi

Abdullah ALTINTAŞ*, Orhan AYYILDIZ*, Murat SÖKER**, Ekrem MÜFTÜOĞLU*

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-Hematoloji Bilim dalı ve

** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim dalı.Diyarbakır

ÖZET

Glanzmann trombastenisi nadir rastlanan, trombosit sayı ve morfolojisinin normal olduğu, makroskopik platelet agregasyonunun gözlenmediği, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Trombosit yüzeyinde fibrinojen ve vWF için reseptör görevi yapan GPIIb-IIIa proteinlerinde kalitatif veya kantitatif anormallik vardır. Özellikle çocukluk çağında başlayan mukokutanöz kanamalar, epistaksis, gingival kanamalar ve menoraji göze çarpar. Hastalık nadiren akkiz olarak meydana gelmektedir. GPIIb-IIIa reseptörlerine karşı otoantikolar immün trombositopenik purpura başta olmak üzere non- Hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı, multipl myeloma ve immün supresif tedavi altındaki hastalarda olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Burada kliniğimize başvuran 42 yaşındaki, şikayetleri 5 yıldır başlamış olan immün trombositopeniye bağlı Glanzmann trombastenisi tanısı koyduğumuz olgu takdim edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Akkiz Glanzmann trombastenisi, İmmün trombositopenik purpura

ABSTRACT

Acquired Glanzmann Thrombastenia Due to Immune Thrombocytopenic Purpura

Glanzmann thrombastenia is a rare otosomal ressesive disease which has normal platelet count and morphology, and impairment of platelet aggregation. There is qualitative or quantitative abnormality in GPIIb-IIIa proteins that have a function of receptor to fibrinogen and Von-Willebrand Factor. Mucocutenous hemorrhage, epistaxis, gingival hemorrhage, and hemorrhage were seen especially in young age. The disease may occur rarely as an acquired. Autoantibodies developed in the course of some disease such as Non-hodgkin's lymphoma, Hodgkin disease, multiple myeloma, in patients who are taking immunosuppressive drugs, and particularly in immune thrombocytopenic purpura. We report here, a patient 42 years-old female, who is diagnosed as Acquired Glanzmann thrombastenia due to immune thrombocytopenia.

Key Words: Acquired Glanzmann thrombastenia, Immune thrombocytopenic purpura

GİRİŞ

Glanzmann trombastenisi nadir rastlanan, trombosit sayı ve morfolojisinin normal olduğu, makroskopik platelet agregasyonunun gözlenmediği, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1). Trombosit yüzeyinde fibrinojen ve vWF için reseptör görevi yapan GPIIb-IIIa proteinlerinde kalitatif veya kantitatif anormallik vardır (2-3). Reseptör proteinlerde defekte neden olan 50'den fazla mutasyon bildirilmiştir (4). Klinik olarak özellikle çocukluk çağında başlayan mukokutanöz kanamalar, epistaksis, gingival kanamalar ve menoraji göze çarpar. Menstrüel kanamalar transfüzyon gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Hastalarda kanamaların şiddeti önceden kestirilemez. Variant tip trombastenik hastaların plateletlerinde normale yakın glikoprotein ekspresyonu olmasına rağmen fonksiyonel olarak defektif olduklarından dolayı şiddetli kanamalar olabilir. Buna karşın %5'ten az glikoprotein ekspresyonu olan kardeşler arasında da kanamaların şiddetinde farklılıklar gözlenmiştir (1,3). Hastalık nadiren akiz olarak meydana gelmektedir. GPIIb-IIIa reseptörlerine karşı otoantikörler immün trombositopenik purpura (5) başta olmak üzere non-Hodgkin lenfoma (6), Hodgkin hastalığı (7), multipl myeloma (8) ve immün supresif tedavi altındaki hastalarda (9) olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Burada kliniğimize başvuran 42 yaşındaki, şikayetleri 5 yıldır başlamış olan immün trombositopeniye bağlı Glanzmann trombastenisi tanısı koyduğumuz olgu literatür eşliğinde tartışılacaktır.

OLGU

Kırkiki yaşında bayan hasta. Yaklaşık 5 yıl önce özellikle hafif travmalardan sonra vücudunda morarma ve diş fırçalamayı takiben diş etlerinden sızıntı tarzında kanama şikayetleri başlamış. Bu şikayetleri takiben hamile kalan hasta doğum sonrası kanamasının önceki doğumlarına göre uzun sürdüğünü belirtiyor. Sık tekrarlayan burun kanamalarının olması ve vücudundaki morlukların artması üzerine kliniğimize başvuran hasta soluk, anemik görünümlüydü. Ekstremitelerde ve gövdede yaygın, boyutları 7-8 santimetreyi bulan ekimozlar saptandı. Lökosit: 4500/mm³, Hemogloblin: 5.9

g/dl, Hematokrit: %18.4, Trombosit: 41.900/mm³ ve Sedimantasyon: 14/saat bulundu. Periferik yaymada trombositler tekliydi, dev trombositler gözlendi. Otoimmün antikor paneli negatif bulundu. Compleman 3:111 mg/dl, Compleman 4: 19.98'di. Kanama zamanı: > 20 dakika. Protrombin zamanı : 12.6 sn, aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı: 26.1sn, vWF düzeyi: 131.44 (normal) idi. Batın ultrasonografisinde dalak normalden hafif büyük saptandı (132 mm). Flow sitometrik analizde CD41, CD61 normal bulundu. Trombosit fonksiyon testlerinde agregasyon defekti saptandı ve glanzmann trombastenisi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Sık tekrarlayan burun kanamaları ve yaygın ekimotik lezyonlarla iki kez kliniğimize yatırılan hasta steroid tedavisinden fayda gördü. Trombosit sayısı 116.000/mm³'e çıktı. Steroid dozunun düşürülmesini takiben trombositleri tekrar 45.000/mm³'e inen hastanın şikayetleri tekrar arttı. Takiben haftada bir kez toplam dört doz Anti CD20 antikoruna Rituksimab uygulandı. Trombosit sayısı 90.000/mm³ civarına yükselen hastanın şikayetlerinde azalma oldu. Daha sonra diş çekimi amacıyla kliniğimize tekrar başvuran hastanın 3 adet diş kanama komplikasyonu olmaksızın çekildi.

TARTIŞMA

İdyopatik otoimmün trombositopenik purpura (İTP), trombositlere karşı antikor üretimi ile karakterize olan bir hastalıktır. Tanı için spesifik kriterler olmayıp, diğer olası nedenlerin ekarte edilmesi ile konur. Hafif bir splenomegali bulunabilir. Hızlanmış trombosit üretimine bağlı olarak periferik yaymada genellikle dev trombositler gözlenir. Günümüzde çoğu olgu rutin kan sayımları esnasında rastlantısal olarak tanı almaktadır. Trombosit sayısı 30.000/mm³'ün altına düşmeden klinik olarak önemli kanama epizodları pek gözlenmez ve tedavi ihtiyacı olmaz. Trombositopeninin derecesine göre kanama zamanı beklenenden daha kısa olabilir. Bu durum yeni üretilen trombositlerin normalden daha büyük ve genç olmasına bağlanmaktadır. Bununla birlikte trombosit GPIIb-IIIa ve GPIb/IX reseptörlerine karşı antikor sentezi olduğunda trombosit fonksiyonları da bozulabilir (10,11). Trombosit GPIIb-IIIa reseptörlerine karşı

otoantikörlerin en sık gözleendiği hastalık İTP'dir (5). Bununla birlikte non- Hodgkin ve Hodgkin lenfoma, multipl myeloma ve uzun süreli immün süpresif tedavi altındaki hastalarda blokan otoantikör sentezi olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir (6-9). Akkiz Glanzmann hastalığı tanısını koyarken karıştırma çalışmaları yapılmaktadır. Hasta plazması ile normal trombositler karıştırıldığında sağlıklı trombositlerde de fonksiyon bozukluğu gözlenir (12).

Hereditör glanzmann hastalığında trombositlerin sayısı ve morfolojisi normaldir. Mukokutanöz kanamalar, epistaksis olguların çoğunda doğumdan sonra başlar. Kanama epizodlarının tedavisinde steroidlerin yeri yoktur (3).

Bizim olgumuzda başvuru esnasında trombosit sayısı $42.000/mm^3$ civarındayken anamnezinde şiddetli epistaksis mevcuttu. Fizik muayenede yaygın, boyları 6-7 santimetreyi bulan ekimozları tespit edildi. Periferik yayma değerlendirildiğinde tekli dev trombositler gözleendi. Beş yıl öncesinde kanama diyatezine ait olabilecek bir bulgu yoktu. Trombosit sayısı ve mukokutanöz lezyonlar steroid tedavisine cevap verdi. Steroid dozunun düşürülmesini takiben klinik bulgularda şiddetlenme ve trombosit sayısında düşme gözleniyordu. Trombosit fonksiyon testlerinde agregasyon defekti saptandı ve glanzmann trombastenisi olarak değerlendirildi. Akkiz glanzmann trombastenisinde otoantikörlerin blokajına bağlı olarak ticari olarak hazırlanmış kitlerle glikoprotein reseptör ekspresyonu azalmış olarak bulunabilir (9). Bizim olgumuzda ise yaptığımız flow sitometrik analizde glikoprotein reseptör ekspresyonu %95 bulundu. Bahsettiğimiz, otoantikörlere bağlı blokaj sonucu glikoprotein ekspresyonunda azalmanın gözlenmemesi flow sitometrik analizi steroid tedavisi sonrasında yapmış olmamıza bağlı olabilir. Daha sonra hastamıza $375 mg/m^2$ dört doz rituksimab kullanıldı (13). Yaklaşık 3 ay sonra trombosit sayıları $90.000/mm^3$ civarında stabil seyrederken komplikasyonsuz olarak 3 dişi çekildi.

Sonuç olarak; İTP'de $30.000/mm^3$ 'ün üzerinde trombosit sayıları varken klinik olarak önemli kanamalar nadirdir. Olguların tedaviye ihtiyaçları pek olmaz. Trombosit sayıları $30.000/mm^3$ 'ün üzerindeyken şiddetli kanama epizotları olan olgu-

larda trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olan glikoprotein reseptörlerine karşı blokan tipte otoantikörlerin varlığı düşünülmelidir. Karıştırma çalışmaları ile yapılan testler tanısız olarak yol göstericidir. Ayrıca trombositopeni ve periferik yaymada dev trombositlerin gözlenmesi, hikayede hereditör olguları çağrıştıracak çocukluk çağına ait bulguların olmaması akkiz Glanzmann trombastenisi gibi trombosit fonksiyon bozukluğu yapan nedenleri akla getirmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kato A. The biologic and clinical spectrum of Glanzmann's Thrombasthenia: implications of integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ for its pathogenesis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 26: 1-23, 1997.
2. French DL, Coller BS. Hematologically important mutations: Glanzmann Thrombasthenia. *Blood Cells Mol Dis* 23(3): 39-51, 1997.
3. Bennett JS. Hereditary disorders of platelet function. In: *Hematology Basic Principles and Practice*. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al(eds) 4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2327-2345.
4. Levine PS. Qualitative Disorders of Platelet Function In: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Greer JB, Foerster J, Lukens JN, et al (eds) 11th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1603-1618.
5. Clemetson KJ. Platelet glycoproteins and their role in diseases. *Transfus Clin Biol* 8: 155-162, 2001.
6. Kubota T, Murohashi I, Nara N, et al. Autoantibody against platelet glycoprotein IIb/IIIa in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Thromb Res* 53: 379-386, 1989.
7. Malik U, Dutcher JP, Oleksowicz L. Acquired Glanzmann's thrombasthenia associated with Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 82: 1764-1768, 1998.
8. DiMinno G, Coraggio F, Cerbone AM, et al. A myeloma paraprotein with specificity for platelet glycoprotein IIIa in a patient with a fatal bleeding disorder. *J Clin Invest* 77: 157-164, 1986.
9. Rawal A, Sarode R, Curtis BR, et al. Acquired Glanzmann's thrombasthenia as part of multiple-autoantibody syndrome in a pediatric heart transplant patient. *J Pediatr* 144: 672-674, 2004.

10. Levine SP. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction. In: Wintrobe's Clinical Hematology. Greer JB, Foerster J, Lukens JN, et al (eds) 11th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1533-1554.
11. George JN, Rıızvı M. Thrombocytopenia. In: Beutler E, Lichtman A, Coller BS. et al (eds) 6th ed. McGraw-Hill Companies, 2001: 1495-1539.
12. Coole B, French DL. Hereditary qualitative platelet disorders. In: Beutler E, Lichtman A, Coller BS. et al (eds) 6th ed. McGraw-Hill Companies, 2001: 1551-1581.
13. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 98: 952-957, 2001.

Yazışma Adresi

Yard. Doç. Dr. Abdullah Altıntaş
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları-Hematoloji Bilim dalı
21280, DİYARBAKIR

Tel: (0.412) 248 82 33

e-mail: draaltintas@dicle.edu.tr