

İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURADA İVİG SONRASI PULMONER TROMBOEMBOLİ GELİŞEN OLGUDA TROMBOLİTİK TEDAVİ KULLANIMI

THROMBOLYTIC TREATMENT IN A CASE OF PULMONARY THROMBOEMBOLISM SUBSEQUENT TO IVIG THERAPY FOR IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Ebru ÇAKIR EDİS¹ Özlem YILDIZ¹ Muzaffer DEMİR² Tuncay ÇAĞLAR¹

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne

¹Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Hematoloji Bilim Dalı

Anahtar sözcükler: İmmun trombositopenik purpura; intravenöz immunglobulin; pulmoner emboli; trombolitik tedavi

Key words: Immune thrombocytopenic purpura; intravenous immunoglobuline, pulmonary embolism, thrombolytic therapy

Geliş tarihi: 01 / 03 / 2010

Kabul tarihi: 12 / 04 / 2010

ÖZET

İmmun trombositopenik purpura (İTP), glikoprotein IIb/IIIa'ya karşı gelişen antikorla kaplı trombositlerin retikülo-endotelial sistemde yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. İntravenöz immunglobulin (İVİG); yaşamı tehlikeye sokan kanamalı kronik İTP'de, etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak bilinmesine rağmen literatürde tedavi sonrası tromboz gelişen olgular bildirilmektedir. Kronik İTP tanısı ile takipli, bir ay önce İVİG uygulanmış 62 yaşında kadın hasta, alt ekstremitede şişlik ve nefes darlığı ile başvurdu. Alt ekstremitte doppler ultrasonografisinde sol popliteal-femoral vende trombus ve toraks tomografisinde bilateral pulmoner arterlerde trombus izlendi. Hemodinamisi bozulan hastaya trombolitik tedavi yapma kararı verildi ancak trombositopenisi ($38.000/mm^3$) mevcuttu. Trombosit transfüzyonu ile beraber rekombinan doku plazminojen aktivatör (t-PA 100mg) uygulandı. Komplikasyon

SUMMARY

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an otoimmune disease, characterised by the demolition of thrombocytes coated with antibodies against glycoprotein IIb/IIIa. Intravenous immunoglobulin (IVIG), is known to be an effective and reliable therapy in cases of life endangering, bleeding, chronic ITP, however here are few cases of thrombosis reported in literature after use of this therapy approach. 62 year old female patient, with a history of chronic ITP and IVIG treatment a month ago, presented with swelling in lower extremities and difficulty in breathing. Doppler ultrasonography of lower extremities showed thrombus in left popliteal femoral vein and thorax tomography revealed several thrombuses in bilateral pulmonary arteries. Thrombolytic therapy is planned to the patient with hemodynamic instability but the patient had thrombocytopenia ($38.000/mm^3$).

gelişmeyen hastada tromboz etiyojisine yönelik yapılan edinsel ve kalıtsal testlerde bir patoloji saptanmadı. Yalnızca etiyojik ajan olarak İVİG kullanımı vardı. Olgumuz; İTP'da İVİG tedavisi ve tromboz birlikteliğine dikkat çekmek, yaşamı tehdit eden masif pulmoner tromboemboli durumunda kanama diyatezi açısından gerekli destek tedavi yapılarak trombolitik tedavi uygulanabileceğini vurgulamak amacıyla literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

GİRİŞ

İmmun trombositopenik purpura (İTP), sıklıkla glikoprotein IIb/IIIa'ya (GP IIb/IIIa) karşı gelişen antikörlerle kaplı trombositlerin retikulo-endotelyal sistemde yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı hastalıkların (Sistemik Lupus Eritematozis, AIDS, lenfoproliferatif hastalıklar) seyrinde de ortaya çıkabilir. Kronik İTP tedavisinde kortikosteroid, intravenöz immunglobulin (İVİG), anti D immunglobulin, splenektomi ve son yıllarda rituximab kullanılmaktadır. Yaşamı tehdit eden kanama durumunda İVİG ile birlikte trombosit süspansiyonu kullanılır (1). İVİG, İTP'da etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak bilinmesine rağmen literatürde tedavi sonrası tromboz gelişen olgular bildirilmiş ancak İTP'da trombolitik tedavi uygulanmasına rastlanmamıştır (2). İTP olgusunda İVİG sonrası masif pulmoner tromboemboli gelişen ve trombolitik tedavi ile başarı sağlanan olguyu literatür bilgileri eşliğinde sunmak istedik.

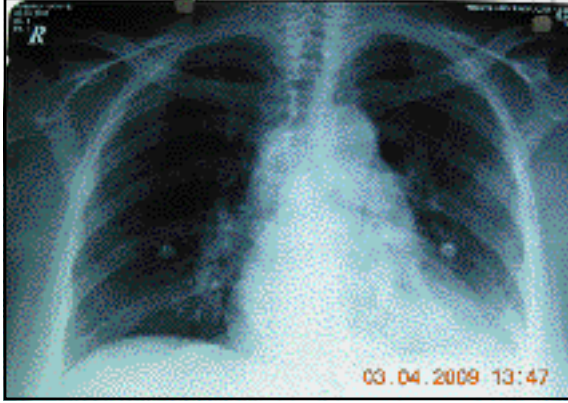
OLGU

62 yaşında kadın hasta, nefes darlığı ile acil servise başvurdu. Özgeçmişinde kronik İTP ve hipertansiyon olan hasta kalsiyum kanal blokeri ve metilprednisolon kullanmaktaydı. Metilprednisolon tedavisi altında derin trombositopeninin devam etmesi nedeniyle bir

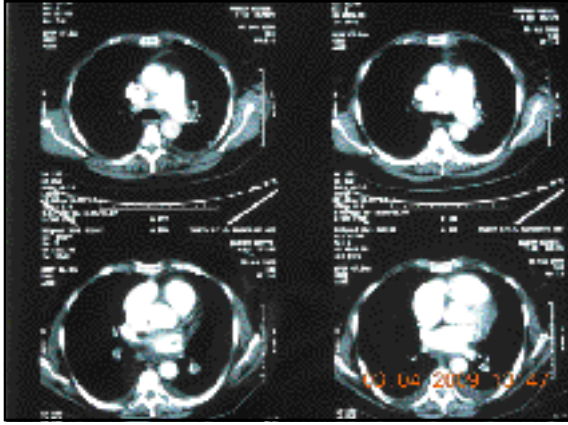
Trombocyte transfusion combined with tissue plasminogen activator (t-PA) was chosen as the therapy approach. No complication occurred and no pathology showed at acquired and genetic test results. Etiologic agent was only IVIG treatment. Our case is presented along with medical literature to take attention at the association of IVIG therapy for ITP and thrombosis occurrence and to highlight the use of support therapy with thrombolytic agents in such cases.

ay önce İVİG uygulandığı; İVİG tedavisinden iki hafta sonra sol alt ekstremitede derin ven trombozu geliştiği; düşük molekül ağırlıklı heparin (Enoxaparin 60mg/0.6ml, günde iki kez, subkutan) önerildiği ancak hastanın tedaviye uyumsuz olduğu öğrenildi.

Fizik bakıda ateş: 36°C, nabız: 120/dakika, solunum sayısı: 30/dakika, arteryel tansiyonu: 80/50 mmHg, sol akciğer alt zonda inspiratuar ral, sol alt ekstremitede ısı ve çap artışı saptandı. Diğer sistem bakıları doğaldı; herhangi bir kanama odağı yoktu. Laboratuvarında Hb: 11.2 gr/dl, MVC: 80 f/L, lökosit: 7100/mm³, trombosit: 38.000/mm³, protrombin zamanı: 13.7 sn, aktivite: %95, INR: 1, aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 26 sn, LDH: 905 Ü/L, di-dimer: 2.85 mg/ml ve diğer biyokimyasal tetkikleri normaldi. Arteryal kan gazında (O₂'siz) pH: 7.45, PO₂: 50, PCO₂: 31.3, HCO₃: 21.5, SaO₂: %85.3; EKG'de S1Q3 paterni mevcuttu. Akciğer grafisinde solda belirgin bilateral pleural sıvı izlendi (Şekil 1). Pulmoner emboli düşünülen hastaya bilgisayarlı toraks tomografisi (BT) çekildi. Bilateral ana pulmoner arterlerde trombüs ve pleural sıvı saptandı (Şekil 2). Alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografide (USG) sol ana femoral vende parsiyel trombüs ve sol popliteal vende lümeni dolduran trombüs izlendi. Trombositopeni açısından periferik yayma yapıldı ve gerçek trombositopeni saptandı.



Şekil 1. PA akciğer grafisinde solda belirgin bilateral plevral sıvı.



Şekil 2. Toraks BT'de bilateral ana pulmoner arter segment dallarında trombüs ve plevral sıvı.

Nasal O₂ desteği ile hipoksisi devam eden ve hipotansif olan hasta masif pulmoner tromboemboli olarak değerlendirildi. Trombositopeni nedeniyle acil 2 ünite trombosit aferezi verildi. Trombosit sayısı 104.000/mm³ olan hastaya trombolitik tedavi (t-PA 100 mg) uygulandı. Sonrasında protrombin zamanı, fibrinojen, hemogram takibi yapılarak trombosit sayısı 50.000/mm³ üzerinde olacak şekilde 2 ünite trombosit aferezi, 1 ünite kryopresipitat verildi. Ekstremitelerde peteşiler dışında komplikasyon gelişmedi. İTP nedeniyle warfarin verilmedi ve idame tedaviye düşük molekül ağırlıklı heparin ile devam

edildi. Akut dönem geçtikten sonra hastada tromboza eğilim açısından antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematosus başta olmak üzere otoimmün hastalıklar (ANA, ANCA, AMA, RF, Antids-DNA, ENA profili, antikardiyolipin antikor, C3, C4, lupus antikoagulanı, antihistonlar, antinükleozomlar) faktör V Leiden, protrombin mutasyonu, protein C ve S, antitrombin III eksikliği, disfibrinojenemi, homosisteinemi araştırıldı ve negatif bulundu. Edinsel risk faktörleri açısından İVİG kullanımı dışında etken saptanmadı.

TARTIŞMA

İVİG, sağlıklı vericilerden alınan plazmaların havuzlanması ile elde edilen insan IgG preparatıdır. İVİG, önceleri birincil ve ikincil immün yetersizliklerde düşük dozda yerine koyma tedavisi olarak kullanılmaktayken günümüzde birçok otoimmün ve sistemik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde yüksek dozda kullanılmaktadır (3). İlk defa 1981'de Imbach ve ark. (4) tarafından, çocukluk çağı İTP'de yüksek doz İVİG kullanılmış ve trombosit sayısında artış sağlanmıştır. Steroide yanıtız İTP olgularında İVİG etkin bir tedavi yöntemidir. 1 gr/kg/ gün dozunda iki gün ardışık olarak uygulanması önerilmektedir (5). Genel olarak güvenli bir tedavi olmasına rağmen %10'un altında hafif ve geçici yan etkiler görülebilir. Bunlar; baş ağrısı, ateş, miyalji, döküntü, halsizlik, bulantı, kusma, hipotansiyon, taşikardidir (6,7). Hafif yan etkiler olduğunda antipiretik, antihistaminik, antiemetik kullanımı ve infüzyon hızının azaltılması yarar sağlar. Nadiren akut böbrek yetersizliği, inme, miyokard enfarktüsü, aseptik menenjit, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli gibi ciddi yan etkiler de bildirilmiştir (8). İVİG tedavisi ile ilişkili tromboembolik olay ilk kez Woodruff ve ark. (9) tarafından bildirilmiştir. Paran ve ark. (10) tarafından 1966-2004 yılları arasında İVİG

ilişkili 65 tromboz olgusu saptanmıştır. Bunlardan 50 olguda arteriyel tromboz, miyokard enfarktüsü, iskemik inme; 13 olguda venöz tromboz ve pulmoner emboli, retinal ven trombozu, 2 olguda hem arter hem venöz tromboz saptanmıştır. Literatürde farklı hastalıklarda kullanılan İVİG tedavisi sonrası tromboz %3-5 olarak bildirilmektedir (11,12). Bu durum çoğunlukla tedavi sonrası 24 saatte ve bir kısmı da tedavi sonrası 2-4 hafta içinde ortaya çıkmaktadır (9-12). Etiyolojide İVİG sonrası artan hiperviskosite suçlanmaktadır. İVİG, trombosit ve kompleman aktivasyonu ile birlikte fibrinojen seviyelerini yükseltmekte, vasokonstrüksiyona neden olan sitokin salımını arttırmaktadır (13). Yüksek doz tedavi ve tekrarlayan uygulamalar sonrası risk daha da artmaktadır. Literatürde trombotik komplikasyonlar, ileri yaş, ateroskleroz, hipertansiyon, hareketsizlik, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık öyküsü gibi risk faktörü olanlarda bildirilmiştir (11, 14,15). Bizim olgumuzda İVİG kullanımı dışında tromboza eğilim oluşturacak altta yatan bir hastalık yoktu. Hipertansiyon dışında risk faktörü saptanmadı.

İVİG tedavisi sonrası artan tromboz riski nedeniyle her olgu tedavi gereksinimi, tedavinin riskleri, eşlik eden hastalıklar açısından iyi değerlendirilmelidir. Tedavi sonrası bu hastalar iyi takip edilmeli hatta öncesinde alt ekstremité Doppler USG yapılmalı ve hiperviskosite açısından sorgulanmalıdır. Gerekirse düşük doz İVİG veya yavaş infüzyon hızı önerilmektedir (16).

Literatürde, İVİG sonrası tromboz gelişen olguların tedavisinde heparin kullanılmış, trombolitik tedavi kullanımına ilişkin bilgiye rastlanmamıştır. Olgumuz; yaşamı tehdit eden hiperkoagülopati durumunda zamanında yapılan trombolitik tedavi ile başarı sağlanabileceğini göstermiştir. Trombolitik tedavi kanama açısından risk oluşturmakla birlikte masif pulmoner tromboembolide hayat kurtarıcı olmaktadır. Bu nedenle kontrol altına alınmamış hipertansiyon, kanama diyatezi gibi rölatif kontrendikasyon durumlarında hastanın durumuna, yarar-zarar oranına göre tedavi kararı verilmelidir. Bizim olgumuzda olduğu gibi hayati tehdit eden masif pulmoner tromboemboli durumunda kanama diyatezi açısından gerekli destek tedavi yapılarak trombolitik tedavi uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. BC Douglas, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2002; 346: 995-1008.
2. Lee YJ, Shin JU, Lee J, Kim K, Kim WS, Ahn JS, Jung CW, Kang WK. A case of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism after intravenous immunoglobulin therapy. J Korean Med 2007; 22: 758-61.
3. Negi VS, Elluru S, Siberil S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. J Clin Immunol 2007; 27: 233-45.
4. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, Rossi E, Schoni M, Vest M, Wagner HP. High-dose intravenous gamma-globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981; 1: 1228-31.
5. Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, Huebsch L, Hume H, McLeod A, Meyer R, Moltzan C, Nahiriak S, Nantel S, Pineo G, Rock G. Guidelines on the use of intravenous immunoglobulin for hematologic conditions. Transfus Med Rev. 2007; 21: 9-56.
6. Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. Autoimmun Rev. 2007; 6(4): 257-9.
7. L. Ross Pierce, Nisha J. Risks associated with intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev 2003; 17: 241-51.

8. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 535-42.
9. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986; 2: 217-8.
10. Paran D, Herishanu Y, Elkayam O, Shopin L, Ben-Ami R. Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 313-8.
11. Elkayam O, Paran D, Milo R, Davidovitz Y, Almozni-Sarafian D, Zeltser D, Yaron M, Caspi D. Acute myocardial infarction associated with high dose intravenous immunoglobulin infusion for autoimmune disorders. A study of four cases. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 77-80.
12. Emerson GG, Herndon CN, Sreih AG. Thrombotic complications after intravenous immunoglobulin therapy in two patients. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1638-41.
13. Dalakas MC. High dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994; 44: 223-6.
14. Hefer D, Jaloudi M. Thromboembolic events as an emerging adverse effect during high dose intravenous immunoglobulin therapy in elderly patients: a case report and discussion of the relevant literature. *Ann Hematol* 2004; 83: 661-5.
15. Alexandrescu DT, Dutcher JP, Hughes Jt, Kaplan J, Wiernik PH. Strokes after intravenous gamma globulin: thrombotic phenomenon in patients with risk factors or just coincidence? *Am J Hematol* 2005; 78: 216-20.
16. Sorensen R. Expert opinion regarding clinical and other outcome considerations in the formulary review of immune globulin. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 278-83.

Yazışma Adresi:

Dr. Ebru ÇAKIR EDİS
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, EDİRNE
Tel : 0 284 235 76 41
e-posta: ebruckr@yahoo.com
