

## Kronik rekürren ITP ve Crohn Hastalığı birlikteliği olan bir olgu

The association of chronic recurrent immune thrombocytopenic purpura and crohn's disease:  
A case report

Zarife KULOĞLU<sup>1</sup>, Aydan KANSU<sup>1</sup>, Fulya DEMİRÇEKEN<sup>1</sup>, Talia İLERİ<sup>2</sup>, Mehmet ERTEM<sup>2</sup>, Nurten GİRGIN<sup>1</sup>

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, Hematoloji Bilim Dalı<sup>2</sup>, Ankara

İnflamatuvar barsak hastalığı ve immün trombositopenik purpura (ITP) birlikteliği çok nadir bildirilmiştir. Kronik ITP tanısı alan ve izlemde Crohn hastalığı gelişen bir hasta sunuyoruz. Beşbuçuk yaşındaki erkek hasta bir yıldır devam eden karın ağrısı, günde 7-10 kez sulu, mukuslu dışkılama, kendiliğinden geçen artrit, kilo kaybı yakınması ile kliniğimize başvurdu. Radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulguları Crohn hastalığı ile uyumlu bulundu ve steroid ve mesalamin tedavisine başlandı. Bir yıl sonra bacaklarda morarma nedeni ile ikinci kez yatırıldı. Trombositopeni, kemik iliğinde megakaryosit artışı ile ITP rekürrensi olarak değerlendirildi, metilprednizolon, IVIG, anti D globülin verildi. Medikal tedaviye dirençli ITP nedeni ile splenektomi planlandı. Hasta halen mesalamin tedavisi almaktadır ve ITP ataklarının olduğu dönemde Crohn hastalığı kontrol altındadır. İnflamatuvar barsak hastalığı ile ITP patogenezinde immün disregülasyon rol oynamaktaysa da immunolojik hipotezler iki hastalık arasındaki ilişkiyi açıklamada yetersiz kalmaktadır. ITP'li hastalarda tekrarlayan ishal, artrit ve demir eksikliği anemisi, uzamış rektal kanamanın inflamatuvar barsak hastalığı açısından uyarıcı olması gerektiğini vurgulamak istedik.

**Anahtar sözcükler:** İmmün trombositopenik purpura, inflamatuvar barsak hastalığı, Crohn hastalığı, çocukluk çağı

### GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) sıklıkla diğer organ ve sistemlerin de etkilendiği gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Ekstraintestinal bulguların spektrumu oldukça geniştir; göz, eklem, hematolojik sistem tutulumu başta olmak üzere, kemik, renal, hepatobiliyer sisteme kadar birçok sistemi kapsamaktadır (1). İnflamatuvar barsak hastalığının ekstraintestinal bulgularından birisi de hematolojik bozukluklardır (1). En sık görülen hematolojik bozukluklar anemi, lökositoz ve trombositoz ile kullanılan ilaçlara bağlı myelosüpresyondur (2). İnflamatuvar barsak hastalığı ve immün trombositopenik purpura (ITP) birlikteliği çok nadir bildirilmiştir (1, 2). Burada kronik ITP tanısı alan ve izlemde Crohn hastalığı gelişen bir hasta sunuyoruz.

The association of immune thrombocytopenic purpura (ITP) and inflammatory bowel disease (IBD) is rarely reported. Here we describe a case who was previously diagnosed as ITP and developed Crohn's disease thereafter. A 5.5-year-old-boy was admitted to our hospital with a one-year history of abdominal pain, watery diarrhea, weight loss and spontaneously recovered arthritis. He was diagnosed as Crohn's disease based on radiological, endoscopic and histological findings and treatment was started with steroid and mesalamine. One year after his initial presentation, he was hospitalized again with purpura on his lower extremities. It was regarded as recurrent ITP with thrombocytopenia and increased megakaryocytes in bone marrow aspiration; splenectomy was planned due to refractory thrombocytopenia. Further studies are required to discover pathogenesis of this association. We emphasize that recurrent diarrhea, arthritis and iron deficiency anemia should raise suspicion of IBD in a patient with ITP.

**Key words:** Immune thrombocytopenic purpura, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, children

### OLGU

Beş buçuk yaşındaki erkek hasta bir yıldır devam eden karın ağrısı, günde 7-10 kez kansız, sulu-mukuslu dışkılama, ayak bileklerinde kendiliğinden geçen artrit, kilo kaybı yakınması ile kliniğimize başvurdu. Vücut ağırlığı 14.5 kg (%3-10), boyu 114 cm (%75) idi, halsiz, soluk görünümünde fizik inceleme bulguları normaldi. Öz geçmişi iki yıl önce, 3.5 yaşında iken bacaklarında morarma yakınması ile bir başka merkeze başvurduğu, trombositopeni saptanarak kemik iliği aspirasyonu yapıldığı, ITP tanısı ile bir yıl kortikosteroid tedavisi verildiği öğrenildi. Rekürren ITP tanısı ile izlenen hastanın bir yıldır herhangi bir tedavi almadığı bildirildi. Soygeçmişinde annesinde bronşial astım vardı. Yatışının ikinci gününde 39°C'ye yükselen ateş yüksekliği, sağ ayak bileğinde artrit ortaya çıktı. Laboratuvar incelemelerinde; Hb 7.8 g/dl, Htc %24.6, MCV 62 fl, be-

yaz küre 11,600/mm<sup>3</sup>, trombosit 503,000/mm<sup>3</sup>, periferik yaymada parçalı hakimiyeti, mikrositoz, hipokromi, anizositoz, serum protein ve albümin düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyi normal, serum demir 16 µg/dl, TDBK 181µg/dl, transferrin saturasyonu % 8.8, sedimantasyonu 60 mm/saat, CRP 3 mg/dl (normal; 0-0.8 mg/dl), fibrinojen 602 mg/dl (normal, 150-300 mg/dl), ANA (-), anti-ds DNA (-), dışkı mikroskopisinde bol lökosit ve dışkıda gizli kan negatif saptandı. P-ANCA, c-ANCA (-) idi. İnce barsak grafisinde ileal segmentlerde ve ileoçekal bölgede mukozal düzensizlik ve nodüler görünüm, terminal ileumda spiküle görünüm, kolon grafisinde çıkan kolondan sigmoid kolon distaline kadar uzanan bölgede mukozal granülarite ve düzensiz görünüm, saptandı. Abdominal USG'de periportal, perirenal retrokaval en büyüğü 2 cm boyutunda LAP, üst GİS endoskopisinde özofagusta hiperemi, antral nodülarite, rektosigmoidoskopide ise mukozal hiperemi, kaldırım taşı görünümü vardı, sigmoid bölgeden alınan biopsi inflamasyon, yer yer erozyon, rejenerasyon, kript apsisi ile uyumlu bulundu.

Radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulguları ile Crohn hastalığı tanısı aldı. Oftalmolojik incelemesi normal idi. Hastanın doku grubu HLA A11, A 32, B18, B49, CW6, CW7, BW4, BW6, DR 7, DR 53 olarak saptandı. Kortikosteroid tedavisi (2 mg/kg/gün ) ve total parenteral nutrisyon başlandı. Tedavinin 8. gününde ateşi düştü, ishali azaldı ve artriti düzeldi. Steroid tedavisi iki ay içinde azaltılarak kesilirken mesalamin (25 mg/kg/ gün) tedavisine başlandı. Altı ay sonra ishal yakınmasının devam etmesi üzerine mesalamin dozu 40 mg/kg/güne artırıldı. Bu tedavi ile ishali kayboldu, üç ay içinde 12.5 kg kilo alan ve hiçbir yakınması kalmayan hasta bir yıl sonra bacaklarda morarma nedeni ile ikinci kez yatırıldı. Fizik incelemede purpura, oral mukozada peteşi, laboratuvar incelemelerinde trombositopeni, kemik iliğinde megakaryosit artışı ile ITP rekürrensi olarak değerlendirildi, yüksek doz metilprednizolon, IVIG ve anti D globülin verildi. Trombositopenisinin tekrarlaması üzerine splenektomi planlandı. Hasta halen 40 mg/kg/gün mesalamin tedavisi almaktadır ve ITP ataklarının olduğu dönemde Crohn hastalığı kontrol altındadır.

## TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıkları, intestinal inflamasyonla karakterize, idiopatik kronik barsak

hastalığıdır (1). İnflamatuvar barsak hastalıklarının %20'si çocuk ve adolesan yaşlarda başlar, hastaların %5'inden azında beş yaş altında ortaya çıkar (3). Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik, çevresel ve bazı eksojen ve endojen faktörlerin hastalık oluşumunda rolü olduğu düşünülmekte, patogenezinde mukozal immün yanıtta primer bozukluğun rol oynadığı ileri sürülmektedir (3, 4). İBH olan hastaların önde gelen yakınması karın ağrısı ve kronik ishaldir (3, 4). Hastaların %25-35'inde göz, kemik, eklem, renal, vasküler, hepatobiliyer, hematolojik sistem ile ilgili ekstra-intestinal bulgular görülür (3, 4).

Çocukluk çağı ITP'si, sıklıkla 4-8 yaş arasındaki daha önceden sağlıklı çocuklarda ortaya çıkan ve genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır (1). Kronik ve akut formlarda ortaya çıkar. Kronik ITP çocukluk çağı ITP'nin %10-20'sini oluşturmaktadır ve relapslarla seyreder (5). Hastalık hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati olmaksızın görülen peteşi ve purpuralar ile karakterizedir (1, 5). Gastrointestinal ve renal kanamalar görülebilir, santral sinir sistemi kanamaları nadirdir (5). Laboratuvar incelemelerde trombositopeni dışında bir patoloji bulunmaz, kemik iliği incelemesinde artmış megakaryositlerin gösterilmesi tanı koydurucudur (5). Antitrombosit antikorlar (PA-IgG) pozitif olabilir, ancak tanı için mutlak gerekli değildir (1). Spesifik tedavide ilk seçenek glukokortikoidlerdir (5). Steroide dirençli olgularda gamma globulin tedavisi düşünülebilir (1, 5). Gerekirse riskli durumlarda trombosit süpsansiyonu verilebilir (5). Medikal tedaviye yanıt vermeyen ITP'de ise splenektomi önerilmektedir (5).

İnflamatuvar barsak hastalığına eşlik eden en sık hematolojik bozukluk anemidir. (1). Diğer hematolojik bulgular lökositoz, trombositoz, tedaviye (özellikle sulfasalazin ve immunsüpresifler) sekonder lökopeni ve trombositopenidir (2). İBH olan hastalarda sporadik olarak ITP geliştiği bildirilmiştir (6). Crohn hastalığı ve immün trombositopeni birlikteliği ise çok nadir olarak bildirilmiştir (1, 2-10). Bu hastaların çoğu on yaş üzerindedir (1, 2-10). Hastamızda hem Crohn hastalığı hem de ITP-Crohn hastalığı birlikteliği oldukça küçük yaşta ortaya çıkmıştır.

Crohn hastalığı ve ITP patogenezinde immün disregülasyon rol oynamaktaysa da immunolojik hipotezler iki hastalık arasındaki ilişkiyi açıklamada yetersiz kalmaktadır (1, 3). Trombosit yüzey antijenlerinin bazı bakteri glikoproteinleri ile

benzer peptid dizilimine sahip olduğu bilinmekte, bu antijenik benzerliğin trombositopeni gelişiminde esas rol oynadığı ileri sürülmektedir (2). İntestinal geçirgenliğin artmasıyla bu bakteriyel antijenlerin kolon mukozasında antijen sunan hücrelerle (makrofajlar) temas ettiği, bu hücreler tarafından hazırlanıp MHC sınıf II reseptörleri aracılığı ile antijen spesifik T Helper hücrelerine sunulduğu, aktive T Helper hücrelerinde sitokin ve antikor yapımını uyardığı, antijenik benzerlik nedeni ile oluşan antikorların trombosit antijenleri ile çapraz reaksiyona girerek trombositopeni gelişimine neden olabileceği ileri sürülmektedir (1, 2). Ayrıca hem Crohn hastalığında hem de ITP'de interlökin-2, interferon -gamma, tümör nekrozis faktör-alfa gibi T Helper-1 tipinde mukozal proinflamatuvar sitokin yapımının artmış olduğunun gösterilmesi her iki hastalığın patogenezinde benzer immünolojik mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir (1, 4).

ITP-Crohn hastalığı birlikteliğinde ITP-Crohn hastalığından önce, sonra ya da Crohn hastalığı ile aynı zamanda görülebilir (1). Literatürde bildirilen hastaların ikisi önce ITP daha sonra Crohn hastalığı tanısı almıştır (1, 9). Bizim olgumuzda da ITP, Crohn hastalığından önce ortaya çıkmıştır. Hastamızda, subklinik zedelenmeye bağlı olarak barsak mukozasındaki geçirgenliğin artmasına ikincil olarak, bakteriyel antijenler ile trombosit antijenleri arasındaki benzerlik nedeniyle anti-trombosit antikor yapımının uyarıldığını ve buna bağlı olarak da ITP'nin Crohn hastalığından önce gelişmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca Crohn hastalığı tanısı aldıktan sonra hastamızda ITP'nin nüks etmesi her iki hastalığın birbiri ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Literatürde bildirilen önce ITP, daha sonra Crohn hastalığı gelişen iki hastadan birisi 5 yaşında olup, rektal kanama önde gelen klinik bulgudur. (1). Olgumuz yaş ve klinik özellikleri açısından bu olguya benzemekle birlikte rektal kanaması-

nın olmaması, kolit tablosunun medikal tedavi ile kontrol altında olması ile farklılık göstermektedir.

İnflamatuvar barsak hastalığı olan bir hastada trombositopeni durumunda tedavide kullanılan ilaçların da trombositopeniye neden olabileceği düşünülmelidir (1, 2, 6, ). ITP-ilaç süpresyonunun ayırıcı tanısında kemik iliği aspirasyonu yol göstericidir (1). Bizim hastamız Crohn hastalığı ortaya çıkmadan önce ITP tanısı almasına rağmen, Crohn hastalığına yönelik tedavi alırken ortaya çıkan ikinci ITP atağı ilaç süpresyonunu akla getirmekle beraber, kemik iliği incelemesinin ITP ile uyumlu olması ile ilaç süpresyonu olasılığı elimine edilmiştir.

İnflamatuvar barsak hastalığı ve ITP birlikteliğinde çeşitli tedavi şekilleri kullanılmaktadır (6). Kısa süreli steroid tedavisi her iki hastalığı kontrol altına almada etkili olabilir, daha sonra 5-ASA bileşikleriyle remisyon sürdürülebilir (2). Dirençli trombositopeni durumunda yüksek doz prednizon, IVIG veya splenektomi planlanabilir (2, 6). ITP ve inflamatuvar barsak hastalığının her ikisi de kontrol altına alınamıyorsa ilk olarak immünsüpresif tedavinin tercih edilmesi, böylece splenektomiye gerek kalmayabileceği bildirilmiştir (2). Hastamızda, ITP nüksü sırasında aktif kolit bulgularının olmaması, ancak steroid ve IVIG tedavisine dirençli trombositopenisinin olması nedeni ile splenektomi planlanmıştır.

Sonuç olarak ITP ve İBH birlikteliği temelinde immünolojik mekanizmaların rol oynadığını, patogenezin aydınlatılması için başka çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz. İBH için nadir görülen bir yaş grubunda olsa bile; çocuklarda tekrarlayan ishal, artrit ve demir eksikliği anemisi inflamatuvar barsak hastalığı açısından uyarıcı olmalıdır. Ayrıca trombositopeni gelişen İBH'lı olgularda ilaç yan etkisi yanısıra ITP'nin da ayırıcı tanıda akla gelmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

## KAYNAKLAR

1. Higuchi LM, Joffe S, Neufeld EJ, et al. Inflammatory bowel disease associated with immune thrombocytopenic purpura in children. *JPGN* 2001; 33: 582-587.
2. Zlatanic J, Korelitz BK, Wisch N, et al. Inflammatory bowel disease and immune thrombocytopenic purpura: Is there a correlation? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2285-2288.
3. Hyams J. Inflammatory bowel disease *Pediatrics in Review* 2000; 9: 291-295.
4. Sartor R. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 475-507.
5. Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatric Annals* 2001; 30: 527-533.
6. Bauer WM, Litchin A, Lashner BA. Can colectomy cure immune thrombocytopenic purpura in a patient with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2330-2333.

## ITP ve Crohn Hastalığı

7. Boyne Ms, Dye KR. *Crohn's colitis and idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Prostrgrad Med J* 2000; 76: 299-300.
8. Baduard M, Molina T, Benfiguig K, et al. *Idiopathic thrombocytopenic purpura associated with Crohn's disease*. *Haematologica* 1998; 83: 92-3.
9. Manzano ML, Yela C, Castellano G, et al. *Idiopathic thrombocytopenic purpura and pancytopenia in a patient with Crohn's disease: a new association*. *Am J Gastroenterol* 1996; 8: 1678-9.
10. Arruda VR, Montes CG, Seva-Pereira A, et al. *Association of severe autoimmune thrombocytopenic purpura and Crohn's disease*. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1948-1949.