

Covid-19 Enfeksiyonu Sonrası İmmün Trombositopeni Tanısı Alan Hastaların Retrospektif Analizi ve Literatür Özeti

Retrospective Analysis of Patients Diagnosed with Immune Thrombocytopenia After Covid-19 Infection and Review of the Literature

Fatih Yaman, Neslihan Andıç, Nur Oğuz Davutoğlu, Hava Üsküdar Teke, Eren Gunduz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Eskişehir,
Türkiye

Özet

İmmün trombositopenik purpura (ITP) olarak bilinen immün trombositopeni, COVID-19'un önemli bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilmektedir. COVID-19 ile ilişkili ITP'yi teşhis etmek için kapsamlı bir yaklaşım gereklidir. Bu çalışmada COVID-19 PCR pozitifliği sonrası ilk 60 gün içinde ITP tanısı alan 7 hasta sunulmuştur. Hastaların tanıdaki medyan trombosit sayısı $16 \times 10^9/L$ 'dir. Şiddetli hayatı tehdit eden kanama yoktu. COVID-19 semptomlarının başlangıcından ITP tanısına kadar geçen medyan gün sayısı 21 gün olarak bulundu. Kemik iliği baskılanması, mikrovasküler trombus nedeniyle trombosit tüketimi veya trombositlerin otoimmün yıkımı gibi çeşitli mekanizmalar COVID-19 ilişkili trombositopeni nedeni olabilir. IVIG tedavisine yanıt alınmıştır ancak IVIG sonrası medyan 13 günde relaps gelişmiştir. Relaps olan hastalarda kortikosteroid kullanılabilir. COVID-19 sonrası hastalarda trombositopeni gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Yeni tanı ITP'li hastalarda COVID-19 testi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, immün trombositopeni, tedavi

Abstract

Immune thrombocytopenia, known as immune thrombocytopenic purpura (ITP), has emerged as a major complication of COVID-19. A comprehensive approach is required to diagnose ITP associated with COVID-19. In this study, 7 patients who were diagnosed with ITP in the first 60 days after COVID-19 PCR positivity were presented. The median platelet count of the patients at diagnosis is $16 \times 10^9/L$. There was no severe life-threatening bleeding. The median day from the onset of COVID-19 symptoms to the diagnosis of ITP was 21 days. Various mechanisms such as bone marrow suppression, platelet consumption due to microvascular thrombus, or autoimmune destruction of platelets may be the cause of COVID-19-associated thrombocytopenia. Response to IVIG treatment was achieved, but relapse developed in a median of 13 days after IVIG. Corticosteroids can be used in patients with relapse. Care should be taken in terms of the development of thrombocytopenia in patients after COVID-19. Patients with newly diagnosed ITP should be tested for COVID-19.

Keywords: COVID-19, immune thrombocytopenia, treatment

Correspondence:

Fatih YAMAN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
Eskişehir, Türkiye
e-mail. ymnfth87@gmail.com

Received 26.06.2022 Accepted 05.09.2022 Online published 04.10.2022

1. Giriş

SARS-CoV-2 başta pnömoni olmak üzere geniş bir hastalık spektrumuna neden olmaktadır.¹ COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda trombositopeni oranı %12-36 arasında bulunmuştur.²⁻³ Hastalık seyri esnasında trombosit sayısının $100-150 \times 10^9/L$ arasında olduğu orta derecede trombositopeni görülebilir ancak ağır trombositopeni nadirdir.⁴ Kemik iliği baskılanması, dissemine intravasküler koagülasyon (DIK), mikrovasküler trombüs nedeniyle trombosit tüketimi veya trombositlerin otoimmün yıkımı COVID-19 ilişkili trombositopeni nedeni olabilir.⁵ Virüs bileşenleri ile trombosit glikoproteinleri arasındaki moleküler benzerlik otoimmün bir süreci tetikleyebilir. Bu etkileşim trombosit yıkımına neden olan otoantikörlerin üretimini başlatabilir.^{6,7} SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında artan sitokinler megakaryopoezi inhibe edebilir. Kemik iliği hücrelerinin veya trombositlerin virüs tarafından (muhtemelen CD-13 reseptörleri yoluyla) doğrudan enfeksiyonu ve işlevsiz kemik iliği mikro-ortamı nedeniyle trombosit sentezinin inhibisyonu trombositopeniye neden olabilir.⁸

İmmün trombositopeni (İTP), trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin altında ve başka bir nedenle açıklanamayan izole trombositopeni ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Klinik prezentasyon, asemptomatik hastadan hafif mukokutanöz kanamaya ve hatta yaşamı tehdit eden ciddi kanamalara kadar heterojen olabilir.⁹ İTP, primer bir durum olabilir veya diğer hastalıklara, özellikle Hepatit B virüs (HBV), Hepatit C virüs (HCV), sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi viral enfeksiyonlara sekonder olabilir. SARS-Cov-2'ye bağlı İTP tanımlanan vakalar vardır. Bu vakalarda İTP, COVID-19 enfeksiyonu seyri sırasında gelişmiştir.^{10,11} Bizim sunduğumuz vakalar ise COVID-19 enfeksiyonu geçirdikten sonra asemptomatik oldukları dönemde takiplerinde İTP tanısı almışlardır. İmmün trombositopeni genellikle trombositopeninin diğer olası nedenlerinin dışlanmasına ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesine dayanan geriye dönük bir tanıdır. Orta-şiddetli COVID-19 hastalarında İTP teşhisi, Hemafagostik Lenfositosisoz

(HLH), DIK, sepsis, antibiyotik kullanımı, heparin profilaksisi ve tromboembolik olaylar dahil olmak üzere birden fazla eşzamanlı durumun varlığı nedeniyle klinisyenler için önemli bir tanıl ve terapötik zorluk teşkil etmektedir.

Bu vaka serisinde yeni başlangıçlı İTP ile başvuran ve öyküde yakın tarihte geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonu öyküsü olan hastalarının klinik özellikleri, tanı çalışmaları, kan sayımı parametreleri, tedavi stratejileri ve sonuçları analiz edilmiştir. Asemptomatik COVID-19 hastalarında da takiplerinde immün trombositopeni gelişebileceğine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Nisan 2021-Ağustos 2021 arasında İTP tanısı alan hastaların öykülerinde geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonu olan olgular çalışmaya alındı. COVID-19 enfeksiyonu, nazal ve faringeal sürüntü örneklerinin gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) analizinde pozitif sonuç olarak tanımlandı. İTP tanısından önceki 60 gün içinde COVID-19 PCR pozitifliği saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. COVID-19 PCR pozitifliği devam eden hastalar ve COVID-19 aşısı sonrası trombositopeni gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar dışlandıktan sonra İTP tanısı alan 7 hasta bulundu. Trombosit sayısı $<30 \times 10^9/L$ olan hastalara tedavi verildi. Hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

3. Bulgular

Hastaların hepsi Favipravir tedavisi almıştı. Yoğun bakım yatışı gerektiren ağır COVID-19 pnömonisi olan hasta yoktu. Hiçbir hastanın COVID enfeksiyonu esnasında trombositopenisi olmamıştı. İTP tanısı esnasında tüm hastaların COVID-19 PCR testi negatifti. Hiçbir hastada mikroanjiopatik hemoliz saptanmadı ve tanı esnasında ve öncesinde tromboz kliniği yoktu. Hastaların İTP tanısındaki fibrinojen değerleri normaldi. Olgu 2, 6 ve 7'de hafif D-dimer yüksekliği saptandı (Sırasıyla 1,33, 1,1 ve 2.0 mg/L). Merkezimizde D-dimer normal aralığı 0-0,5 mg/L'dir.

Vaka serimizde 6 kadın 1 erkek hasta vardı. Medyan yaş 56 (37-82)'ydi. Medyan trombosit sayısı $16 \times 10^9/L$ ($2 \times 10^9/L$ - $69 \times 10^9/L$) olarak bulundu. Sadece bir hastada tanıda trombosit sayısı $>30 \times 10^9/L$ 'ydi. COVID-19 tanısıyla trombositopeni saptanması arasındaki medyan gün sayısı 21 gündü. Hastalardan biri 52. günde tanı almıştı. intravenöz immunglobulin (IVIg) tedavisi alan 4 hasta oldu. IVIG tedavisine medyan 4.5 günde tüm hastalarda yanıt alındı ancak 4

hasta da 30 gün içinde relaps oldu. IVIG tedavisi sonrası medyan relaps süresi 13 gün olarak bulundu. Relaps olan hastalarda steroid tedavisi verildi. Yedi hastanın 5'i metilprednizolon sonrası remisyonda, 1 hasta ise eltrombopag tedavisi ile remisyondadır. Hastalardan 1'i (olgu 3) tedavisiz izlenmiştir. Hastaların medyan takip süresi 12 aydır. Tablo-1'de hastaların klinik özellikleri görülmektedir.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

Hasta No:	Yaş	Cinsiyet	COVID tanısıyla trombositopeni saptanması arasındaki gün sayısı	Tanıda trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)	IVIg Tedavi başlangıcından sonraki yanıt günü	IVIg sonrası relaps zamanı	Metilprednizolon tedavi başlangıcından sonraki yanıt günü	Son trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)	Son takibi ile COVID tanısı arasında geçen süre (ay)
1	38	K	21	3	+ / 3	10. gün	+ / 5	144	3
2	61	K	20	2	+ / 3	25.gün	+ / 5	272	6
3	82	E	24	69	-		-	95	12
4	58	K	52	16	-		+ / 4	58	13
5*	37	K	10	22	+ / 6	5. gün	+ / 9	98	13
6*	58	K	15	9	+ / 6	7.gün	+ / 3	327	12
7	56	K	30	19	-		+ / 3	187	3

* Eski ITP (immün trombositopeni) tanılı hastalar

IVIg dozu: 400 mg/kg/gün/5 gün, metil prednizolon dozu: 1mg/kg/gün

Olgu 1

38 yaşında kadın hasta, bacaklarda peteşi ve ekimozlar ile acil servise başvurdu. Bilinen sistemik hastalığı olmayan hastanın fizik muayenesinde peteşi ve ekimozlar dışında özellik yoktu. Tetkiklerinde izole trombositopeni saptandı ($3 \times 10^9/L$). 21 gün önce COVID-19 PCR pozitifliği saptanan hasta tedavi almış ve 15 gün önce normal trombosit sayımı ile taburcu olmuştu. Hastaya immün trombositopeni (ITP) tanısı ile IVIG 400mg/kg/gün, 5 gün verildi. Viral ve otoimmün belirteçlerde özellik yoktu. IVIG sonrası trombosit sayısı $114 \times 10^9/L$ olan hasta taburcu edildi. 10 gün sonra trombosit $28 \times 10^9/L$ olan hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Metilprednizolon 32 mg başlandı. Aspirasyonda ve biyopside patoloji saptanmadı. Takiplerinde 4 hafta sonra trombosit sayısı $103 \times 10^9/L$ olan hastanın steroid tedavisi azaltılarak kesildi.

Olgu 2

61 yaşında kadın hasta, COVID-19 PCR pozitifliğinin 20. gününde trombosit $2 \times 10^9/L$ saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Bilinen sistemik hastalığı yoktu. Fizik muayenede bacaklarda peteşiler dışında özellik saptanmadı. Viral ve otoimmün belirteçlerde özellik yoktu. Hastaya ITP tanısı ile IVIG 400mg/kg/gün/5 gün verildi. IVIG sonrası trombosit sayısı $85 \times 10^9/L$ oldu. 25 gün sonra trombosit sayısı $21 \times 10^9/L$ olan hastaya metilprednizolon 32 mg başlandı. 2 hafta sonra trombosit $15 \times 10^9/L$ olunca metilprednizolon 1 mg/kg/gün'e çıkıldı. Kemik iliği biyopsisinde patoloji saptanmadı. 1 ay sonra trombosit $136 \times 10^9/L$ olan hastanın tedavisi azaltılarak kesildi.

Olgu 3

82 yaş erkek hasta, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, benign prostat hiperplazisi tanıları olan hasta. COVID-19 PCR pozitifliği ile tedavi başlanmasından 24 gün sonra trombosit $69 \times 10^9/L$ saptandı. Fizik muayenede özellik yoktu. Viral belirteçler negatif saptandı. İlaçsız takip edilen hastanın 10 gün sonraki takiplerinde trombosit sayısı $150 \times 10^9/L$ saptandı. 1 ay sonraki takiplerinde trombosit sayısı $64 \times 10^9/L$ olan hasta ilaçsız olarak takip ediliyor.

Olgu 4

58 yaş kadın hasta, COVID-19 PCR pozitifliğinden 52 gün sonra bacaklarda peteşiler ile geldi. Trombosit sayısı $16 \times 10^9/L$ saptandı. HT dışında sistemik hastalık yoktu. Fizik muayenede peteşiler dışında özellik yoktu. Viral ve otoimmün belirteçlerde özellik yoktu. Hastaya ITP tanısıyla metilprednizolon 1mg/kg/gün başlandı. 4 gün sonra trombosit sayısı $145 \times 10^9/L$ 'e yükseldi. Takiplerinde metilprednizolon dozu azaltılarak kesildi.

Olgu 5

37 kadın hasta, geçirilmiş ITP, pulmoner tromboemboli, sinüs ven trombozu tanıları ile varfarin tedavisi alıyordu. COVID-19 PCR pozitifliği saptandığında alınan kan sayımındaki trombosit sayımı $350 \times 10^9/L$ idi. Enfeksiyondan 10 gün sonra burun kanaması ile başvurdu. Trombosit $22 \times 10^9/L$ saptandı. Fizik muayenede bacaklarda peteşiler dışında özellik yoktu. IVIG $400 \text{mg/kg/gün/5 gün}$ verildi. Tedavi sonrası trombosit sayısı $40 \times 10^9/L$ olan hasta taburcu edildi. 5 gün sonra göğüste ve ekstremitelerde peteşiler ile tekrar yatırıldı. Trombosit $4 \times 10^9/L$ olan hastaya metilprednizolon 1mg/kg/gün ve eltrombopag $1 \times 50 \text{mg}$ başlandı. Yatışının 9. gününde trombosit $29 \times 10^9/L$ ile taburcu edildi. Takiplerinde prednizolon azaltılarak kesildi. Eltrombopag $1 \times 25 \text{mg/gün}$ ile tedaviye devam edilmektedir.

Olgu 6

58 yaş kadın hasta, ITP ve JAK-2 negatif polisitemi ile takipliydi. COVID-19 PCR pozitifliği sırasında alınan hemogramdaki trombosit sayımı normaldi. 15 gün sonra

ekstremitelerde ve ağız mukozasında peteşiler, sağ bacakta ekimoz şikayetleri ile başvurdu. Trombosit sayısı $9 \times 10^9/L$ olması üzerine ITP relaps düşünülerek IVIG $400 \text{mg/kg/gün/5 gün}$ verildi. IVIG sonrası trombosit $50 \times 10^9/L$ olan hasta taburcu edildi. 1 hafta sonra trombosit sayısı $1 \times 10^9/L$ ile gelen hastaya 1mg/kg/gün dozunda metilprednizolon başlandı. Viral belirteçler negatif saptandı. Kemik ilgi aspirasyon ve biyopsisinde özellik saptanmadı. Anti nükleer antikor (ANA) $3+$ nükleer boyanması olması nedeniyle romatolojiye danışılan hastaya sitemik lupus eritematozus (SLE) tanısı konularak hidroklorokin tedavisi başlandı. Takiplerinde steroid dozu azaltılarak kesildi.

Olgu 7

56 yaşında atriyal fibrilasyon tanılı kadın hasta COVID-19 PCR pozitifliğinden 30 gün sonra bacaklarda peteşiler ile acile başvurdu. Trombosit sayısı $19 \times 10^9/L$ saptandı. Viral ve otoimmün belirteçlerde özellik yoktu. Hastaya ITP tanısıyla metilprednizolon 1mg/kg/gün başlandı. 3 gün sonra trombosit sayısı $49 \times 10^9/L$ oldu. Takiplerinde metilprednizolon dozu azaltılarak kesildi.

4. Tartışma ve Sonuç

COVID-19 seyrinde trombositopeni insidansı bir çalışmada %11,8 olarak bulunmuştur ve ağır trombositopeni kötü prognostik faktör olarak bilinmektedir.¹² Mikrovasküler trombüs ağır vakalarda trombosit tüketiminden sorumlu olabilir. ITP tüketim trombositopenisinden farklı bir antite olarak hastalığın farklı evrelerinde gelişebilir. Bugüne kadar sık bildirilmemesine rağmen, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sekonder ITP ile ilişkilendirilebilir. SARS-CoV-2'nin otoreaktif B hücrelerini uyarması ve ardından trombosit glikoproteinlerine karşı otoantikor gelişmesi ITP gelişimine neden olabilir.¹³ Literatürdeki COVID-19 ilişkili trombositopeni vakalarının çoğunda trombositopeni; COVID-19 PCR pozitifliği saptandıktan sonraki ilk 10 günde veya ağır COVID-19 enfeksiyonu seyrinde görülmüştür.¹⁴ COVID-19 PCR testinin negatifleşmesi sonrası ITP gelişen çok az vaka vardır.¹⁵ S Bhattacharjee ve arkadaşları literatürde COVID-19 sonrası ITP geliştiği bildirilen 39 hastanın verilerini incelemişlerdir. COVID-19 semptomlarının

başlangıcından ITP tanısına kadar geçen medyan gün 13 gün bulunmuştur ve çoğunluğu ikinci ve üçüncü haftada rapor edilmiştir. Medyan en düşük trombosit sayısı $5 \times 10^9/L$ idi; sadece 7 hastada (%15,5) en düşük sayı $20 \times 10^9/L$ 'den fazlaydı. ITP tanısı alanların %71'i 50 yaş üstüydü ve %75 orta-ağır COVID-19 enfeksiyonu geçirmişti. ¹⁶ Glukokortikoid ve IVIG tedavilerine iyi yanıt alındığı görülmüştür. Tanı anında vakaların %31'inde herhangi bir kanama belirtisi bildirilmemiştir. Hastaların 4'ünde 60 günlük takipte relaps gelişmiştir.

Bizim hastalarımızda medyan trombosit sayısı $16 \times 10^9/L$ olarak bulunmuştur. COVID-19 semptomlarının başlangıcından ITP tanısına kadar geçen medyan gün 21 gün bulunmuştur. Literatürdeki vakalar ile uyumludur. IVIG tedavisine yanıt alınmıştır ancak IVIG sonrası medyan 13 günde relaps gelişmiştir. Relaps olan hastalarda kortikosteroid kullanılmıştır. IVIG, hızlı yanıt alınmak istenen vakalarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Yanıt alınmayan vakalarda kortikosteroidler ve trombopoetin reseptör agonistleri kullanılabilir. Literatürdeki vakalarda yalnızca ağır trombositopenisi olan vakalar bildirildiğinden orta derecede

trombositopenisi olan ITP hastalarının oranı yeterince temsil edilmemektedir. Bizim 7 hastamızın birinde hafif trombositopeni görülmüştür. Tüm vakaların takip süresi, tedavi yanıtının devamlılığı hakkında yorum yapmak için yeterli değildir. Bu nedenle, tekrarlama/relaps verileri gerçek verileri tam olarak yansıtmayabilir.

Hastaların trombositopeniye neden olabilecek komorbid hastalıkları açısından dikkatlice değerlendirilmesi gereklidir. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı trombositopeni gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. COVID-19 sonrası gelişen ITP ile ilgili veriler sınırlıdır. Hastaların takiplerinde trombositopeni gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. ITP ile takipli hastalarda relaps gelişebileceği akılda bulundurulmalıdır. Asemptomatik COVID-19 hastalarında bildirilen ITP vakaları, pandemi sırasında COVID-19 semptomlarından bağımsız olarak yeni tanı almış ITP'li hastalarda COVID-19 testi ihtiyacının altını çizmektedir. COVID-19 sonrası trombositopeni ile ilgili hafif trombositopeni gelişen hastaların da değerlendirildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

REFERENCES

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497- 506.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395: 507- 13.
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1708– 20.
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *AJH*. 2020; 95:131.
- Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020; 99:1-4
- Audia S, Mahévas M, Samson M, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2017;16:620–32,
- Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, et al. Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C– related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 2009;113:4086–93,
- Zhang y , Zeng X, Jiao Y, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thrombosis research* 2020;193:110-5
- Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190–207,
- Zulfiqar A-A, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, et al. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382:18
- S. Humbert, J. Razanamahery, C. Payet-Revest et al. COVID-19 as a cause of immune thrombocytopenia. *Méd Mal Infect*. 2020;50:459–60
- Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18:1469-72.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel

- coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2027-34
14. Murt A, Eskazan AE, Yılmaz U, Ozkan T, Ar MC. COVID-19 presenting with immune thrombocytopenia: A case report and review of the literature. *J Med Virol*. 2021;93:43-45.
 15. Chen W, Yang B, Li Z, et al.. Sudden severe thrombocytopenia in a patient in the recovery stage of COVID-19. *Lancet Hematol*. 2020;7:624
 16. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a systematic review. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020; 2:2048–58