

İKİ VAKA NEDENİYLE TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA: TWO CASES

Hasan MAĞİN, Murat GÜCÜN, Uğur ERSOY, M.Fatih AKDOĞAN, Fatih PALİT,
Haluk ŞAVLI*

ÖZET

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ; Ateş, akut böbrek yetmezliği, nörolojik bozukluklar, trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi ile seyreden bir sendromdur. Nadir görülen bu hastalık (4-11/1.000.000), klinik olarak dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve Evans sendromu gibi anemi yapan diğer nedenlerle karışabilir. İki vaka nedeniyle, TTP güncel literatür ışığında tekrar gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler:Trombositopeni, Purpura, Plazmaferez

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura is characterized by fever, acute renal failure, thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia and neurological abnormalities. Clinically this rarely seen disease (4-11/1.000.000) can be confused with other diseases that cause anemia such as disseminated intravascular coagulation(DIC), hemolytic uremic syndrome(HUS) and Evans syndrome. Two cases were discussed and literature was reviewed.

Key words:Thrombocytopenia, Purpura, Plasmapheresis

GİRİŞ

Trombotik trombositopenik purpura (TTP); ateş, trombositopeni, böbrek yetmezliği, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve dalgalanmalar gösteren nörolojik bozukluklarla seyreden nadir bir hastalıktır. Klinik bulguları ve ayırıcı tanısı açısından dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi yapan diğer nedenlerle karışabilir. Hastalığın görülme sıklığı 4-11/1.000.000'dur (21). Hastalık, kadınlarda ön planda olup 30 ve 40'lı yaşlarda daha sık görülmektedir.

TTP patogenezindeki trombotik lezyonlar tipik olarak arteri-yolleri ve kapillerleri tutar. Elektron mikroskopisinde kapillerlerde pretrombotik lezyonların varlığı tespit edilmiştir(10). Bu trombüsler başlıca trombositlerden ve fibrinden oluşur. Sıklıkla kapillerlerin subendotelial bölgesine yerleşir ve TTP'nin en karakteristik histopatolojik görünümü olarak kabul edilmektedir (4,10,15). Bu lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde görülmekle birlikte beyin, intra abdominal organlar ve kalp en çok tutulan bölgelerdir. TTP'nin klinik tablosunu meydana getiren bu trombotik lezyonların nedeni hala anlaşılamamış olmakla birlikte bazı araştırmalarda TTP'nin bir immun kompleks hastalığı olduğu ileri sürülmüştür(4,10,15). Ancak bununla ilgili ikna edici kanıtlar mevcut değildir. Fakat bir çeşit vaskülit olduğu düşünülmektedir (20,10,14).

Hastalığın laboratuvar bulguları içinde, hemoglobin ve hematokrit düşüklüğü, trombositopeni, lökositoz, retikülositoz, periferik yaymada şekli bozulmuş, parçalanmış polikromatofilik eritrositler, burr hücreleri ve miğfer hücreleri görülür. TTP hastalarında dolaşımdaki Von Willebrand faktörü parçalayan bir metalloproteinaz olan ADAMTS13(an acronym for a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1 like domains) düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu azalma iki nedenle olur. Birincisi ADAMTS13'e karşı oluşan otoantikör sonucu, ikincisi ise ADAMTS13 genindeki mutasyon nedeniyle oluşur (16,8). Hastalık ile en çok karışan durumlar DİK, hemolitik üremik sendrom(HÜS), Evans sendromu ve paroksizmal noktümal hemoglobinüri (PNH)'dir (10). Hastalığın tedavisinde bugün için fikir birliğine varılan yöntem plazmaferezdir. Bunun yanısıra tartışmalı olmakla birlikte steroidlerin de tedavide yeri mevcuttur (3).

OLGU

Olgu 1: Otuz üç yaşında bayan hasta, ev hanımı; ateş, eklem ağrısı, şuur bulanıklığı ve genel durumunun bozulması üzerine acil servisimize başvurdu. Hastanın yapılan muayenesinde genel durumu kötü, bilinci konfüze, kooperasyonu zayıf, oryantasyon yoktu. Cilt ve sklerada ikter mevcuttu. Ateş 38,3 °C, tansiyon arteriyel 130/60 mmHg, nabız 108/dk, solunum sayı-

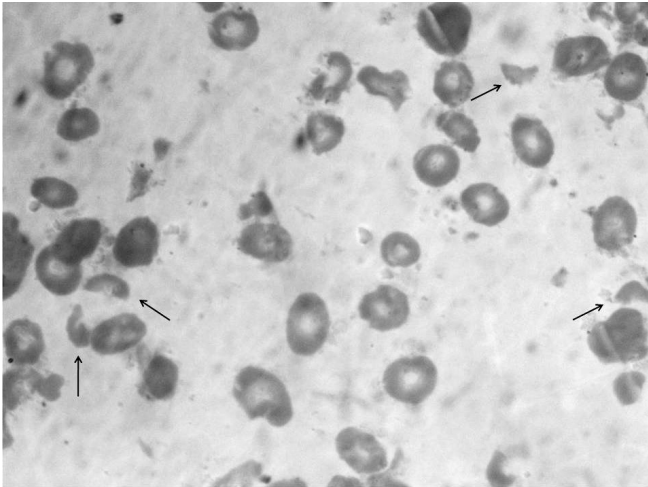
Dergiye geldiği tarih/ Date received: 22.06.2006 - Dergiye kabul edildiği tarih: 06.09.2007

* Haydarpaşa Numune Hastanesi, 4.Dahiliye, İstanbul
(İletişim kurulacak yazar: hmagin@hotmail.com)

sı 15/dk idi. Diğer fizik muayene bulgularında özellik yoktu. Özgeçmişinde diyabetes mellitusu olan hastanın soygeçmişinde bir özelliği yoktu.

Laboratuvar bulgularında, sedimentasyon 82 mm/saat, lökosit 12200/mm³, hemoglobin 10,8gr/dl, hematokrit %30,4 , trombosit 34000/mm³, PT, INR, aPTT normal sınırlarda, ALT 131 IU/L, AST 115 IU/L, total bilirubin 2.46mg/dl, indirekt bilirubin 2.04mg/dl, LDH 2182 IU/L, direkt ve indirekt coombs negatif, BUN 29mg/dl, kreatinin: 0.97mg/dl, retikülosit %10,35 olarak saptandı.

Klinik Seyir: Ateş, şuur bulanıklığı, trombositopeni, LDH ve indirekt bilirubin yüksekliği, coombs negatifliği, periferik yaymada fragmente eritrositlerin görülmesi, (Resim 1) hafif derecede akut renal yetmezlik saptanması üzerine hastaya trombotik trombositopenik purpura tanısı konarak acil plazmafereze alındı ve kortikosteroid tedavisi başlandı. Hastaya toplam 20 kez plazmaferez uygulandı. Takiplerinde progressif olarak trombosit sayıları arttı ve bakılan periferik yaymada bariz düzelme ile birlikte klinik iyileşme görüldü. Mevcut tablosunun düzelmesi ve şikayetlerinin gerilemesi üzerine hasta taburcu edildi.



Resim 1: Periferik yaymada fregmente eritrositler

Olgu 2: Atmışüç yaşında bayan hasta ateş, bulantı, kusma ve şuur bozukluğu olması üzerine acil servisimize başvurdu. Hastanın yapılan muayenesinde genel durumu kötü , oryantasyonu ve kooperasyonu yoktu. Ateş 38,7 oC, tansiyon arteriyel 140/90 mmHg, nabız 92/dk, solunum 18/dakika idi. Cilt turgor-tonusu azalmış, sağ akciğer orta ve bazalde krepitan raller mevcuttu. Her iki ayak distalinde dizden itibaren purpura tespit edildi. Özgeçmişinde diyabetes mellitus ve hipertansiyonu olan hastanın soygeçmişinde bir özelliği yoktu.

Laboratuvar bulgularında, lökosit 8800/mm³, hemoglobin 11,5gr/dl, hematokrit %33,7, trombosit 115000/mm³, kreatinin 2,04 mg/dl, BUN 54 mg/dl , LDH 352 IU/L , direkt ve indirekt Coombs testi negatif, sedimentasyon 52mm/saat, fibrinojen 247,88 ng/dl, d-dimer 2,26 ng/dl olarak saptandı. aPTT, İNR, PT normal sınırlardaydı.

Klinik Seyir: Ateş, akut böbrek yetmezliği, şuurda dalgalanmalar, progresif trombositopeni, direkt ve indirekt Coombs ne-

gatifliği, PT, INR, aPTT normal olması ve bakılan periferik yaymada fragmente eritrositlerin tespit edilmesi üzerine hasta trombotik trombositopenik purpura olarak değerlendirilip, taze donmuş plazma ve eş zamanlı 1mg/kg/gün dozunda prednizolon tedavisine başlandı. Tedavinin devamında hastaya plazmaferez uygulandı. Hastanın yapılan takiplerinde LDH düzeyi, trombosit sayısı ve kliniği uygulanan toplam 10 plazmaferez seansı sonrasında düzeldi. Genel durumu düzelen hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Trombositopeni, nörolojik bulgular (konvülziyon, koma, bilinç bulanıklığı), mikroanjyopatik hemolitik anemi, ateş ve renal fonksiyonlarda bozukluk pentadı ile TTP tanısı konulabilir (4,10,15). Ancak tüm kriterlerin bir arada olması şart değildir. Başka bir sebebe bağlanamayan trombositopeni ve mikroanjyopatik hemolitik anemi bulunması TTP tanısı için yeterlidir. Hastaların başlangıç başvurusu sıklıkla eklem ağrısı, halsizlik, nörolojik bozukluklar ve birlikte görülen böbrek yetmezliğidir (12). Literatürle uyumlu olarak; ilk hastamızda başvuru şikayeti eklem ağrısı, ikinci hastamızda ise bilinçte dalgalanma ile başlayan nörolojik bozukluk idi.

Renal bozukluklar çok ağır olmayıp mikrotrombüslerin renal ve glomerüler alanda birikimine bağlı olup, HÜS' den farklı değildir. Hematüri, proteinüri ve azotemi ile kendini belli eder(12). Hemodiyaliz tedavisi gerektirecek derecede bir renal yetmezlik genellikle oluşmamaktadır. İki vakamızda da hafif bir renal yetmezlik mevcut olup hemodiyaliz tedavisi gerektirmemiştir. Takipleri sırasında BUN ve kreatinin değerleri normale dönmüştür.

TTP'de purpura ve sarılık görülebilir. İkinci vakamızda da başvuru sırasında alt extremitede purpura mevcuttu. Purpura'nın, endotelial bölgede biriken mikrotrombüslere bağlı olduğu ifade edilmektedir (4,10,15).

Ayrıcı tanıda DİK, maligniteler, HÜS, PNH, Evans sendromu düşünülmelidir (6). TTP'yi HÜS'den ayıran en önemli özellik nörolojik bulguların ön planda olmasıdır (3). DİK ise çeşitli hastalıkların seyrinde ortaya çıkabileceği için TTP ile sık karışır. Ancak TTP'de PT, INR, aPTT, d-dimer, fibrinojen değerleri normal olup, DİK ile ayırıcı tanıda kolaylık sağlar (2). Evans sendromu, periferik yaymada fragmente eritrositlerin görülmemesi, direkt Coombs pozitifliği ve diğer organ tutulumunun olmaması ile TTP'den ayrılır (5). PNH ise DAF (Decay Accelerated Factor) ve MRL (Mucosal Inhibits Reactive Lysis) (CD55 ve CD59) varlığı ile TTP den ayrılır.TTP'de ayırıcı tanıda yanısıra ilaçlar (kinin, tiklopidine, mitomisine, pentostatine, gemsitabine, siklosporine), preeklampsi-eklampsi, malign hipertansiyon, heparin induced trombositopeni, dissemine maligniteler (pankreatik tm, akciğer tm, akut lenfositik lösemi), otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematosus, skleroderma, antifosfolipid sendrom), sepsis (dissemine aspergilosis,sitomegalovirus enfeksiyonu) de bulunmaktadır (8)

TTP'de etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemi plazmaferezdir (11,18). Plazmaferez tedavisinin, dolaşımdaki ADAMTS 13 otoantikörlerinin temizlenmesini ve ADAMTS 13 aktivitesinin normale dönmesini sağladığı öne sürülmüştür (5,11,18). Yapılan çalışmalarda tahmin edilen plazma volümünün 1-1,5

katının değiştirildiği plazmaferez tedavisinin erken ve geç dönemde plazma infüzyonuna göre yaşam oranını artırdığı gösterilmiştir. Plazma infüzyonu plazmaferezin yapılamadığı yada gecikebildiği durumlarda başlangıç için uygun bir tedavi yöntemidir (11). Literatürde plazmaferezin plazma infüzyonundan daha efektif olduğu ve plazmaferez grubunda mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir (19). Takipte özellikle trombosit sayısı ve doku iskemisini, hemoliz kadar iyi gösteren LDH düzeyi kullanılır (17,18,11). TTP'li olgulara ne sıklıkla ve ne kadar süre ile plazmaferez uygulanacağı konusunda net bir veri bulunmamaktadır (20). Ancak trombosit sayısı normale gelinceye kadar plazmaferez yapılması, trombosit sayısının stabilleştiği görüldükten sonra bir süre daha (en az 2 gün) plazmafereze devam edilerek stoplanması önerilmektedir (1). Trombosit süpsansiyonu transfüzyonu ise yararlı görülmemiş hatta tromboza eğilimi arttırmıştır (19,13). Literatürde TDP ve plazmaferez tedavileri ile yaşam oranı %80'lere kadar çıkmaktadır (17,18).

TTP'de steroid tedavisi tartışmalı olmakla birlikte bazı hastalarda remisyon sağladığı bildirilmektedir (21). Bizim de iki vakamızda steroid tedavisi kullanılmıştır. İdiyopatik TTP'li hastalarda plazmaferez stoplanması ya da remisyon sonrası relapslarda, plazmafereze ilave olarak prednisone 1-2 mg /kg/gün ya da metilprednisolon 1 gr puls şeklinde üç gün verilebilir (1). Steroid tedavisinin gerekçesi, otoimmün kabul edilen TTP'de plazmaferezin geçici fayda sağladığı, ek olarak verilecek immünesupresif tedavinin daha kalıcı bir cevap oluşturacağı düşüncesidir. Ancak glukokortikoid kullanımı tamamen klinik deneyim ve vaka serilerine dayanmaktadır. Bazı vaka serilerinde plazmafereze ilave glukokortikoid kullanımı ile kullanılmaması arasında sonuçların farklı olmadığı ifade edilmektedir (7). Remisyon sağlanması için ek tedavi gereken hastalarda, rituximab, siklofosfamid, vincristine veya siklosporin ile daha yoğun immünesupresyon tedavisinin yarar sağladığı, bazı küçük vaka serilerinde gösterilmiştir. İmmünesupresiflerin kullanımı ile ilgili yapılan klinik çalışmalar henüz yetersizdir (11).

Relaps TTP'de nadir olup daha çok, ciddi ADAMTS 13 aktivite eksikliği olanlarda görülür. İlk yılda relaps daha siktir (20). Küçük bir seride splenektomi yapılan ya da rituximab kullanan hastalarda relaps oranının daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Ancak bunun nedeninin uygulanan tedavi yöntemlerinden mi yoksa hastalığın tabiatından mı kaynaklandığı netliğe kavuşmamıştır (11). İlk vakamızın yapılan takiplerinde iki ay sonra relaps geliştiği görüldü. Tekrar hastaneye yatırılarak yedi kez plazmaferez uygulanan hastada tam remisyon sağlandı. İkinci vakamız ise İstanbul dışında yaşadığından dolayı takipleri yapılamadı.

Sonuç olarak iki olgumuzun takdimindeki amaç, görülme sıklığı giderek artan TTP'nin düşünülmesi halinde, plazmaferezin hayat kurtarıcı bir tedavi olmasından dolayı, hastaların erkenden bu işlemin yapılabileceği bir merkeze yönlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktır.

KAYNAKLAR

1. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machine S. Guidelines on the diag-

- nosis and management of the thrombotic microangiopathic hemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003;120:556-573.
2. Carmichael DS, Medley DRK. Heparin in thrombotic microangiopathy. *Lancet* 1966;1:1421-1424.
3. Current concepts in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2006; 57: 419-436.
4. Del Zoppo, G.J.: Antiplatelet therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematology* 1987; 24:32.
5. Elliot MA, Nichols, WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1154-1162.
6. Feldman JD, Mardiney MR, Unanue ER, Cutting H. The vascular pathology of thrombotic thrombocytopenic purpura. An immunohistochemical and ultra structural study. *Lab Invest* 1966;15:927-946.
7. GA Rock, KH Shumak, NA Buskard, VS Blanchette, JG Kelton, RC Nair and RA Spasoff. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis study group. *N Eng J Med* 1991;325:393-397.
8. James N. George. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;96:1223-1229.
9. George JN, Gilcher RO, Smith JW, Chandler L, Duvall D. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – Hemolytic Uremic Syndrome : diagnosis and management. *J Clin Apheresis* 1998;13:120-125.
10. Havens, P.L., O'Rourke P.P., Hahn, J., Higgins, J., Walker, A.M.: Laboratory and clinical variables to predict outcome in hemolytic-uremic syndrome. *AJDC* 1988;142:961.
11. James N. George, Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 2006;354:1927-3195.
12. Kennedy SS, Zacharsky LR, Beck JR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of 48 unselected cases. *Semin Thromb Hemost* 1980;6:341-349.
13. Kutell MA, Alfrey CP, Hettig RA. TTP treatment. *N Eng J Med* 1971;285:971-972.
14. Melnyk, A.M.S., Solez K., Kjellstrand, C.M.: Hemolytic uremic syndrome in adults. *Arch Intern Med* 1995;155:2077.
15. Miller, J.M., Pastorek, J.G.: Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:41.
16. Neame PB. Immunologic and other factors in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Semin Thromb Hemost* 1980;6:416-429.
17. Ponticelli, C., Rivolta, E., Imbasciati, E., Rossi, E., Mannucci, P.M.: Hemolytic uremic syndrome. *Arch Intern Med* 1980;140:335.
18. Rock, G.A., Shumak, K.H., Buskard, N.A.: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of TTP. *N Eng J Med* 1991;325:326.
19. Rock G, Porta C, Bobbio-Pallavicini E. Thrombotic thrombocytopenic purpura treatment in year 2000. *Haematologica* 2000; 85:410-419.
20. Sadler JE, Moake JL. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *American Society of Hematology*, 2004; 407-423.
21. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lammler B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Hemost* 2005; 3:1432-1436.
22. Weinstein, L.: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:159.