

MİKROANJİYOPATİK TROMBOSİTOPENİLER (MT) (Yaygın damar içi pıhtılaşması hariç)

İsmet Aydoğdu

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya

Tanım: Mikroanjiyopatik trombositopeniler; sistemik dolaşımda, böbreklerde ve serebral dolaşımda trombositlerin meydana getirdiği trombozlar ve bunlara bağlı klinik semptomlarla seyreden hastalıklardır. Hastalarda kullanıma bağlı trombositopeni ve trombosit tıkaçlarına bağlı eritrositlerde mekanik hasarlanmaya bağlı şişositler görülür. Hastalarda kanamalardan ziyade tromboz belirtileri ön plandadır. 1924 yılında Moskowitz tarafından tanımlanan Trombotik trombositopenik purpuraya (TTP) yıllarca; ateş, anemi, trombositopeni, böbrek yetmezliği ve nörolojik belirtilerin birlikte olması ile tanı konulmuştur. Plazma değişiminin tedavide kullanılması ile hastalığın seyri değişmiştir.

Mikroanjiyopatik trombositopenilere neden olan hastalıklar:

- 1- Trombotik trombositopenik purpura (TTP)
- 2- Hemolitik üremik sendrom (HÜS)
- 3- Gebelik seyrinde görülen trombositopeniler
- 4- Transplantasyona eşlik eden trombositopeniler
- 5- Yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP)

Bu hastalıkların prototipi TTP'dir. TTP pratik ve anlaşılır şekilde özetlenmiştir. Diğer hastalıklar ve klinik durumlar oturum sırasındaki sunuda detaylı şekilde anlatılacaktır.

Trombotik trombositopenik purpura (TTP)

İlk defa 1924 yılında tanımlanmıştır. Başlangıçta seyrek, gizemli ve öldürücü bir hastalık olarak bilinmiştir. Son 20 yılda tedavide kullanılan plazma değişimi sayesinde sağ kalım %10'dan %75-92'lere yükselmiştir. Uzun dönemli takiplerde nüks ve kronik böbrek yetmezliği sıklığının arttığı gösterilmiştir. Sıklığı artmaktadır. Her yaşta görülebilir. En sık 40 yaşlarında görülmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık görülmektedir.

TTP klasik hematoloji hastalığıdır. 1996 yılında yapılan bir çalışmada; 271 hastanın sonuçlarına göre:

- Ateş (%88-98)
- Trombositopeni

- Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (%93)
- Böbrek bozukluğu
- Nörolojik bozukluklar olarak tanımlanmıştır.

Hastalığın başlangıcından endotel hasarı, apoptozu ve hasara bağlı endotel hücrelerinden dolaşıma salgılanan yüksek moleküler ağırlıklı VWF multimerler sorumludur. Multimerler trombositlerin endotele ve birbirlerine yapışmasına neden olmaktadır. Hastaların kanında multimerleri parçalayan enzim(metalloproteinaz) yoktur. Hastalarda metalloproteinaza karşı inhibitörler bulunmuştur.

Klinik tipleri:

Ailevi: kronik, sık ataklar görülür.

Akut idiyopatik: tek atakla seyreden, nedeni bilinmiyor. Nüks görülüyor.

İntermittan tip: belirlenemeyen zamanlarda tekrarlar.

İlaçlar: mitomycin-c, kinin, oral kontraseptifler, tiklodipin, siklosporin

Gebelik

SLE ve diğer otoimmün hastalıklar

Maligniteler

Kök hücre nakli

İnfeksiyon: HIV, E.Coli-0157:H7, Hastalarda daha çok HÜS görülür. HÜS hastalarında böbrek bozukluğu ön plandadır.

Tanı:

1- Mikroanjiyopatik hemolitik anemi

- Fragmente eritrositler (şişositler)
- Eritrositlerde polikromazi
- Periferik kanda çekirdekli eritrositler
- Retikülosit sayısında artış
- Anemi
- LDH yüksekliği(sadece hemolize bağlı değil, doku iskemisine bağlıda yükselir)
- indirek bilirübinde artış.

2- Trombositopeni

Periferik yaymada dev trombositler görülür.

Eskiden beş bulgu tanı için aranırken bugün sadece mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni tanı için yeterli olmaktadır. Hastalara tanı koymak ve tedaviye başlamak için bu iki bulgu yeterlidir.

Klinik bulgular:

Ateş

Nörolojik bulgular: hastaların bulguları baş ağrısından komaya kadar değişmektedir. Tedavi sırasında hastalığın tekrarına bağlı şuurda dalgalanmalar görülmektedir. Plazmaferezle birlikte hastaların şuru açılmaktadır.

Böbrek yetmezliği: akut yetmezliğe bağlı genellikle kreatinin değerleri yüksektir. Bazı hastalarda hemodiyaliz endikasyonu konularak diyaliz programına alınmaktadır. Plazmaferez tedavisi başladıktan hastaların böbrek bozukluğu da düzelmektedir.

Ayırıcı tanı:

- 1- Sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşması
- 2- Bakteriyel endokardit
- 3- Evans sendromu
- 4- Sistemik lupus eritematazus (SLE)
- 5- Antifosfolipid sendromu
- 6- Gebelik komplikasyonları

Tedavi:**1- Plazma değişimi(plazmaferez):**

En önemli tedavidir. Tedaviye hemen başlamak önemlidir. Amaç zararlı olan büyük multimerlerin ve inhibitörlerin kaldırılması, eksik olan komponentlerin yerine konulmasıdır. Günlük, 40 ml/kg plazma değişimi hasta cevap verinceye kadar devam edilir. Cevap olarak böbrek ve nörolojik bozuklukların düzelmesi, LDH seviyelerinin normal veya normale yakın olması ve trombosit sayılarının yükselmesi kabul edilmektedir. Cevap 1 haftada görülür, tam iyileşme 3 haftada tamamlanmaktadır. 1. haftada düzelme olmazsa plazmaferez günlük 2 defa yapılabilir. Cevap elde edildikten sonra nöksleri önlemek için plazmafereze 1-2 hafta daha devam edilmelidir. Böbrek bozuklukları hematolojik ve nörolojik bozukluklara göre daha yavaş düzelmektedir.

2- Steroidler:

%10 hastada düzelme sağlanmıştır. 200 mg/gün, nörolojik bozuklukları olmayan ve ılımlı semptomları olan hastalarda faydalı olabilir.

3- Antitrombosit ilaçlar:

Geçici serebral iskemisi olan hastalarda trombositopeni düzeldikten sonra aspirin tedavisi verilebilir. Kanama riski mevcuttur.

4- Splenektomi: Tarihi bir tedavi olarak kalmıştır.**5- İVİG, vinkristin, siklofosfamid, azathiopürin gibi immün sistemi baskılayan ilaçlar:**

Diğer immün sistemi baskılayan ilaçlar ve İVİG kullanılmasına rağmen hiçbirinin plazmafereze alternatif olabileceği veya üstünlüğü gösterilememiştir.

Komplikasyonlar:

- Hastalığa ait ölümler
- Tromboz
- Allerji, cilt reaksiyonları
- Volüme ait komplikasyonlar

Hastalığın seyri ve prognoz: Plazmaferezle hastalığın seyri değişmiştir. Ölümler daha sıklıkla tedavi başlangıcında görülmektedir. Nüksler görülür. ¼ hastada kronik böbrek yetmezliği görülmektedir.

Mikroanjiyopatik trombositopeni düşünülen hastada neler planlıyım?

a- Tam kan sayımı: trombositopeni için, bazen fragmente eritrositlere bağlı yüksek olabilir. Anemi başlangıçta görülmeyebilir

b- Retikülosit

c- Periferik yayma: eritrosit morfolojisi, trombositopeniyi teyit için

d- Koagülasyon testleri: YDP'dan ayırım için

e- Biyokimya: BUN, Kreatinin, Karaciğer fonksiyon testleri, LDH, Bilürübin

f- Kan grubu: acil, plazma temini için

g- Seroloji ve kültür: Antikardiyolipin antikorlar, FR, ANA, otoimmün hastalıklar için, hastada diyare mevcutsa kültür ve serolojik testler, ateş mevcutsa kan, idrar, gaita kültürleri

h- Virüs testleri

i- EKG: aritmi, kardiyak iskemi için

k- Gebelik testi

l- VWF:ag, multimerler: araştırma ve uzun süreli takip için

KAYNAKLAR

1. Altuntas F, Aydogdu I, Kabukcu S, Kocyigit I, Cikim K, Sari I, Erkut MA, Eser B, Ozturk A, Kaya E, Cetin M, Keskin A, Unal A. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. Transfus Apher Sci. 2007 Feb;36(1):57-67. Epub 2007 Jan 19.
2. İsmet Aydoğdu. Trombotik trombositopenik purpurada afez uygulamaları, 1. Ulusal Hemaferaz Kongresi, 9-10 Ekim 2003, İstanbul.

