

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

GİRİŞ

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Hemolitik Üremik Sendrom (HUS) mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile seyreden multipl organ sistemini etkileyen akut bir sendromdur.

Klasik TTP: Nörolojik semptomlar ön plandadır, akut böbrek yetmezliği yoktur ya da minimaldir.

HUS: Akut böbrek yetmezliği ön plandadır.

Bazı hastalarda nöbet, koma gibi ciddi nörolojik anormallikler ve akut böbrek yetmezliği bulguları bir arada bulunabilir, bu durum TTP-HUS olarak adlandırılır.

KLİNİK VE LABORATUAR -TTP PENTADI:

1. Mikroanjiopatik hemolitik anemi (**MAHA**): Başlıca tanısal özellikler mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopenidir. MAHA immun olmayan hemoliz (Direkt Coombs Testi negatif) ve periferik kanda eritrosit fragmentasyonu ile karakterizedir. Tipik hemoliz bulguları olarak; serumda indirekt bilirubinde artma, serum LDH düzeyinde artma (doku hasarı ve hemolize bağlı) görülür. TTP-HUS sendromunda eritrosit fragmentasyonuna eritrositlerin ortalama % 8'inde (%1-18 arası) rastlanır. %1'in üzeri tanıyı düşündürür.
2. Trombositopeni: Tanı sırasında ortalama trombosit sayısı mikrolitrede 25.000 (5000-120.000 arası) beklenir.
3. Böbrek yetmezliği görülebilir.
4. Nörolojik bulgular: Konfüzyon, ciddi baş ağrısı şeklinde olabileceği gibi geçici iskemik atak, nöbet ve koma şeklinde karşımıza çıkabilir.
5. Ateş; Yeni olgu serilerinde daha az bildirilmiş olup varlığında sepsis ve DIC akla gelmelidir.

MAHA ve trombositopeni olan her vaka aksi ispatlanana kadar TTP olarak kabul edilmeli, tedaviye derhal başlanmalıdır. Diğer tanılar ekarte edilene kadar tedavi için beklenmemelidir.

TTP VE HUS'DA KLİNİK BULGULAR

	Klinik Tanı	
	TTP	HUS
Olgu sayısı	66	45
Klinik özellikler		
Hemolitik anemi	100	100
Trombositopeni	94	60
Nörolojik bulgular	90	15
Ateş	50	21
Akut anürik böbrek yetmezliği	2	98

TTP-HUS'DA LABORATUAR BULGULARI

Tam Kan Sayımı

Anemi, genellikle normokrom normositerdir.
Trombositopeni (TTP' de şiddetli)
Retikülositoz
Lökosit sayısı Normal/Artmış

Periferik Kan Yayması

Polikromatofilik eritrositler
Fragmente eritrositler
Çekirdekli eritrositler bulunabilir
Lökosit farklılaşması normaldir (immatür granülositler beklenmez)

Koagülasyon ve İmmunohematolojik Testler

PZ : Normal
APTZ: Normal
Fibrinojen : Normal
Direkt Coombs Testi: Negatif

Diğer Laboratuar Testleri

Serum LDH : Artmış
Serum İndirekt Bilirubin: Artmış
Serum Haptoglobulin: Belirgin azalmış
Serum kreatinini artmış

ADAMTS13 aktivitesi: Hastalığın konjenital ve edinsel nedene bağlı patogenezi anlamada önemlidir. Normalin % 20'sinden az olması aktivitenin azaldığını, % 10'dan az olması ciddi azaldığını gösterir. Tedavi öncesi tanı koymada yeri yoktur. Prognostik önemi vardır. Düşük enzim aktivitesi trombosit sayısında düzelmeyi geciktirir, daha yoğun tedavi gereksinimi, daha yüksek relaps riski ve ölüm olasılığı gibi kötü klinik sonucu gösterir. Refrakter olgularda konjenital TMA'ya neden olabilecek ADAMTS13 mutasyonları ve kompleman H mutasyonları taraması gündeme gelmelidir.

	Klinik Tanı	
	TTP	HUS
Olgu Sayısı	66	45
Laboratuar Bulguları		
Ortalama trombosit sayısı (uL)	35.000	95.000
Ortalama kreatinin	1.8	4.1
Azalmış proteaz aktivitesi	89	13
Proteaz inhibitör varlığı	51	0

TANI

Klinik ve laboratuar bulgulara göre tanı konur. ADAMTS13 aktivitesinin belirlenmesi tedavi kararını vermek için gerekli değildir. Ciddi ADAMTS13 eksikliği saptanan 65 olguda;
Nörolojik anormallikler % 66
Akut Böbrek Yetmezliği % 6
Serum kreatinin artışı % 45 saptanmıştır.

AYIRICI TANI

1. Preeklamsi/HELLP sendromu
2. Otoimmün Hastalıklar
3. Sistemik enfeksiyonlar
4. Sistemik maligniteler
5. Malign Hipertansiyon

TTP' DE TEDAVİ YAKLAŞIMI

- Plazma değişimi 1-1.5 plazma volümü/gün
- Glukokortikoidler (predison 1 mg/kg/gün) eklenebilir
- Şayet plazma değişimi 12 saatten uzun süre gecikecekse, plazma infüzyonu 20-40 mL/kg/gün bu geçici süre içinde hastaya verilebilir
- Aspirin 80 mg/gün- Trombosit sayısı 50.000/uL' yi geçince
- Plazma değişimi süresi - Trombosit sayısı iki gün 150.000/uL' nin üzerinde ise sıklığı azaltılarak kesilir.

TTP' DE TAKİP

- Nörolojik durum
- Hemoglobin ve trombosit sayısı
- Periferik yaymada fragmente eritrositler
- LDH
- Serum elektrolitler, kalsiyum
- Üre, kreatinin
- EKG, Kardiyak enzimler

SIK GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

- Kardiyak aritmi, infakt
- Kateter ilişkili kanama / tromboz / enfeksiyon
- Sitrat toksisitesi
- Plazmaya karşı gelişen alerjik reaksiyonlar

TTP' de GENEL ÖNLEMLER

Plazma değişimi için kateter takılmalıdır.

Hasta nörolojik ve kardiyak bulgular açısından yakından izlenmelidir.

AKUT ATAK TEDAVİSİ

TTP tanı kriterlerini karşılayan tüm erişkin hastalarda **Plazma değişimi(PD)** uygulanmalıdır. **Bir ile birbuçuk plazma volümü (40 ile 60 ml/kg) ile replasman** uygulanmalı. Tüm plazma ürünleri (taze donmuş plazma, plazma cryosupernatant, patojen inaktive plazma ürünleri) eşit etkinliktedir. Plazma infüzyonu (**20-40 mL/kg/gün**), plazma değişimi uygulanana kadar geçici yarar sağlayabilir.

Plazma Değişiminin komplikasyonları: (n: 249)

Komplikasyon	N (%)	Açıklama
Ölüm	7 (3)	Bakteriyel sepsis (n:4), kateter giriş yeri kanaması (n:3)
Kardiyak arrest (non-fatal)	2 (1)	
Kateter giriş yeri kompl.	5 (2)	
Sistemik infeksiyon	29 (12)	
Kateter tıkanıklığı	17 (7)	
Hipotansiyon	7 (3)	
Venöz tromboz	5 (2)	

Ürtiker ve kaşıntı hastaların 1/3-2/3' ünde görülür ve antihistaminiklerle tedavi edilebilir. Yüksek volüm plazma değişimi metabolik alkaloz ve hipokalsemiye neden olur.

Plazma değişimine yanıt:

Plazma değişimi trombosit sayısının 150.000/uL' den büyük, LDH normal ve fokal olmayan nörolojik bulgular düzeline, yani hastada tam yanıt gözlenene kadar devam etmelidir.

İkinci ya da üçüncü gün tedavi sonrası trombosit sayısında artış ve bir hafta içinde normal trombosit sayısı elde edilir. Nörolojik düzelme klinik yanıtın ilk bulgusudur ve koma ve hemiparezi gibi kritik nörolojik bulgularda düzelme görülür. LDH düzeyinde azalma daha az belirleyicidir. Anemi trombositopeniden daha geç düzeler. Böbrek yetmezliği düzelen son anormalliktir. İlaça bağlı ya da Shiga toksin ilişkili TTP genellikle hemen düzeler ve alevlenmeler nadirdir. Etyolojisi bilinmeyen hastalar plazma değişimine yanıt vermeyebilir.

Trombosit sayısı iki gün normal ise plazma değişimi hastanın durumuna göre dereceli kesilir. Pek çok olguda yanıt kalıcıdır. Kortikosteroid tedavisi (prednizolon 1 mg/kg/gün veya eşdeğeri) başlandı ise devam ettirilir ve hasta haftada iki kez 2 hafta değerlendirilir. Bazı hastalarda plazma değişimi kesilince TTP aktif hale gelir ve trombositopeni tekrarlar. TTP alevlenmeleri plazma değişimi kesildikten sonra bir gün içinde olabilir, genellikle ilk hafta, hemen daima ilk 2 hafta içinde olur.

Hastanın kötüleşmesi ve trombositopeninin derinleşmesi durumunda plazma değişim kateterine bağlı sepsis mutlaka dışlanmalıdır. **Trombosit sayısı 1-2 hafta normal ise kateter çekilir ve prednizolon hızla azaltılarak kesilir.**

KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ

Plazma değişimi başladıktan sonra, hastanın klinik durumuna ve/veya tedaviye cevabına göre hastaya kortikosteroid tedavisi uygulanıp uygulanmayacağına karar verilmelidir.

Ciddi böbrek yetmezliği olan, ilaç ya da E. coli ilişkili TTP olgularına steroid önerilmez.

Kortikosteroid tedavisinin hastalığın şiddetine göre uygulanması yerinde olur. Şuur açık, kliniği rahat hastada başlandı ise **prednizolon 1 mg/kg/gün** veya eşdeğeri plazma değişimi boyunca uygulanmalı ve azaltılarak kesilmelidir. Klinik tablosu ciddi olanlarda başlangıçta yüksek dozda uygulama yapılabilir (**prednizolon 1 gram intravenöz -3 gün**).

ANTIAGREGAN İLAÇLAR

Yararları tartışmalıdır. TTP seyrini değiştirmezler. Trombosit sayısı 50.000/uL üzeri hastalarda tromboproflaksi için düşük doz aspirin (80-100 mg/gün) önerilir.

TROMBOSİT TRANSFÜZYONU

Genellikle kontendikedir. Sadece **hayatı tehdit eden kanama durumlarında uygulanabilir**. Kateter takılması gibi girişimsel işlemler çok düşük trombosit sayılarında dahi emniyetle uygulanabilir.

REFRAKTER VE RELAPS HASTALIKTA TEDAVİ

Bazı hastalarda 4-7 günlük plazma değişimine rağmen **trombosit sayısı artmayabilir** ya da sürekli plazma değişimine rağmen **başlangıçta artan trombosit sayısı tekrar düşebilir**. Bazen tabloya **yeni nörolojik anormallikler, hayati organlara ait iskemi gibi yeni klinik bulgular** eklenebilir. Bu durumlarda hastalığın şiddetine göre tedavi yoğunluğunu arttırmak gerekebilir. **Yüksek dozda prednizolon 1gr/gün-3 gün** süreyle verilebilir. **Rituksimab 375 mg/m² /hafta- 4 hafta** uygulanabilir. **Refrakter** ya da **kritik hastalığı olanlarda günde iki kez plazma değişimi** -her defasında bir plazma volümü olacak şekilde- yararlı olabilir. Klinik bulgular düzelir ve trombosit sayısı artmaya başlarsa günde bir kez plazma değişimine geçilebilir.

Plazma değişimine refrakter olgular immunsupresif tedaviye yanıt verebilir. İmmunsupresif tedavi **siklofosamid** veya **vinkristin (2 mg IV/hafta 2-14 hafta)** şeklinde uygulanabilir.

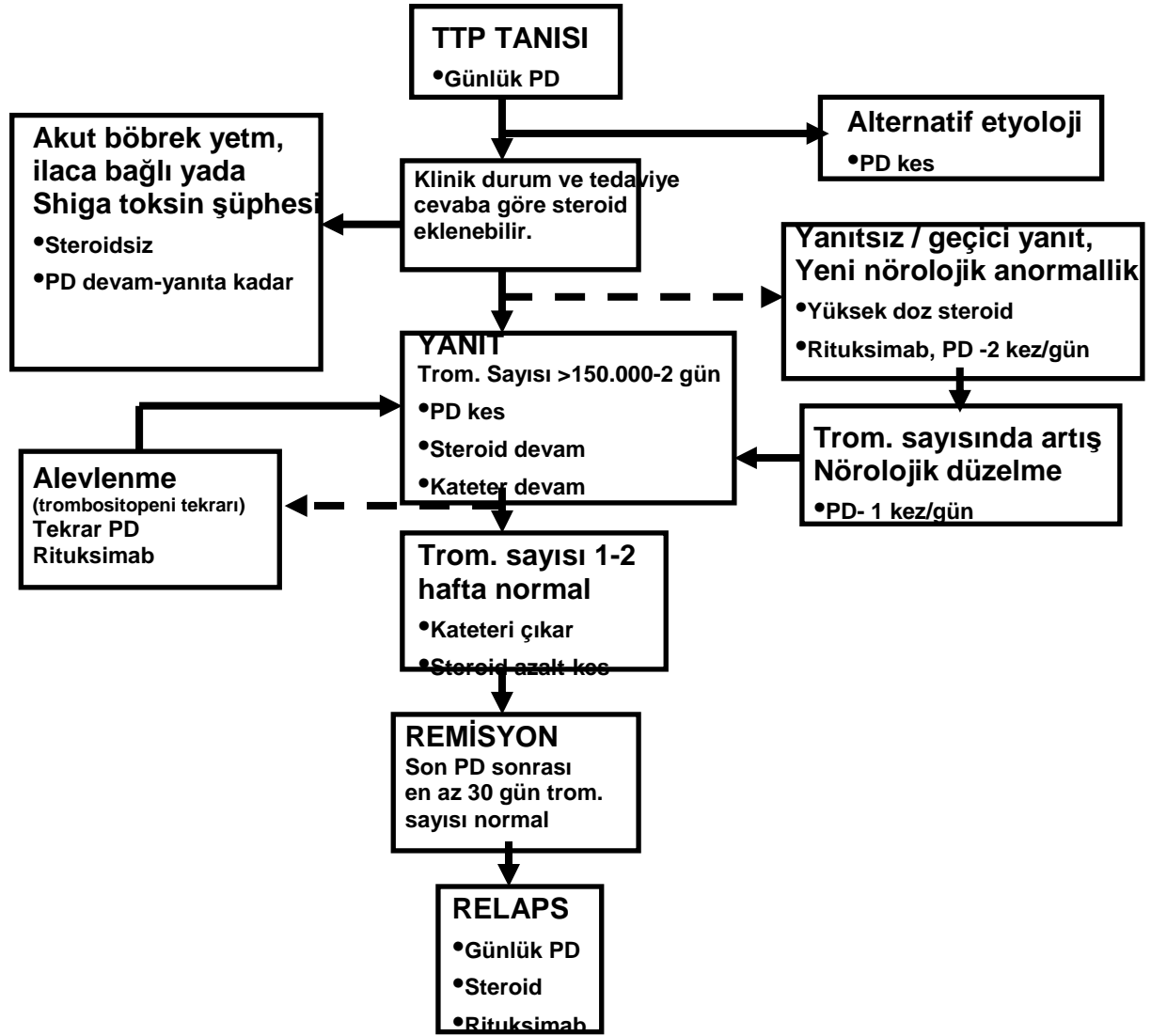
Siklosporin tedavisi diğer tedavilere yanıt alınamayan olgularda uygulanabilir.

SPLENEKTOMİ

Plazma değişimi ve immunsupresif tedaviye dirençli olgularda kalıcı remisyon sağlama ya da relaps sıklığını azaltmada önerilmektedir. Pek çok olguda laparoskopik splenektomi trombosit sayısına bakılmaksızın güvenle uygulanabilir.

İYİLEŞME SONRASI İZLEM

- **İlk ay haftalık Hemogram, LDH kontrolü, sonrasında ayda bir kez kontrol-1 yıl süre ile yapılmalıdır.** Herhangi bir semptom gelişirse hemen trombosit sayımı bakılmalıdır.
- **İnfeksiyon, cerrahi, aşılama, ilaç kullanımı gibi durumlarda yakın izlem gerekir.**
- **Sonraki gebelikte TTP olasılığı?**



Kaynaklar

1. George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2010; 116 :4060
2. Kaplan A. A., George James. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults. Uptodate review version Sept 2010.
3. Hoving J.A. Vesely S.K, Terrell DR. Et al. Survival and relapse in patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2010; 115:1500.
4. George JN, Woodson RD, Kiss JE et al. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: J Clin Apher 2006; 21:49.