

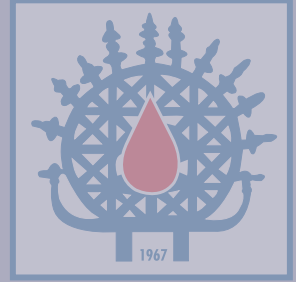
ULUSAL TEDAVİ REHBERİ 2011

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA (TTP) TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Özet

- TTP tanısı için tanımlanmış pentad MAHA, trombositopeni, ateş, nörolojik bozukluk ve böbrek yetersizliğinden oluşur. Tanıda olmazsa olmaz kriterler MAHA ve trombositopenidir.
- İntravasküler hemolizin laboratuvar bulgularına eşlik eden trombositopeni ve çevresel kanda parçalanmış eritrosit varlığı (şistosit) aksi kanıtlanana kadar TTP kabul edilmeli ve tedaviye gecikmeden başlanmalıdır.
- TTP’de tanı, klinik ve laboratuvar bulgulara göre tanı konur. ADAMTS13 aktivitesinin belirlenmesi tedavi kararını vermek için gerekli değildir.
- TTP’de prognoza etkisi gösterilen başlıca tedavi yöntemi plazma değişimidir (PD). PD için önerilen replasman dozu 1-1.5 x plazma hacmidir (40 ile 60 ml/kg). Tüm plazma ürünleri (taze donmuş plazma, plazma kriyosüpernatant, patojen inaktive plazma ürünleri) eşit etkinliktedir. PD’nin hemen yapılamadığı durumlarda plazma infüzyonu (20-40 mL/kg/gün) geçici yarar sağlayabilir.
- Kortikosteroid tedavisinin gerekliliğine karar verirken hastalığın şiddeti dikkate alınmalıdır.
- Trombosit sayısı $50 \times 10^9/l$ ve üzerinde olan hastalarda tromboproflaksi için düşük doz aspirin (80-100 mg/gün) kullanılması önerilir.
- Trombosit transfüzyonu sadece hayatı tehdit eden kanama varlığında endikedir. Kateter takılması gibi girişimsel işlemler çok düşük trombosit sayılarında dahi güvenle uygulanabilir.
- Refrakter ve nüks hastalıkta PD yoğunluğunun artırılması yanında yüksek doz prednizolon (1g/gün-3 gün süreyle), rituksimab ($375 \text{ mg/m}^2/\text{hafta}$ - 4 hafta), immunosupresif ilaçlar (siklosporin, siklofosfamid veya vinkristin [2 mg İV/hafta 2-14 hafta]) yanıt alınamayanlarda ise splenektomi denenebilir.



TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I. GİRİŞ VE TANIM

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile seyreden birden çok organ sistemini etkileyen, kısmen birbirine benzeyen akut sendromlardır (Tablo 1).

- Klasik TTP: Nörolojik semptomlar ön plandadır, akut böbrek yetersizliği yoktur ya da minimaldir.
- HÜS: Akut böbrek yetersizliği ön plandadır.

Bazı hastalarda nöbet, koma gibi ciddi nörolojik bozukluklar ve akut böbrek yetersizliği bulguları bir arada bulunabilir, bu durum TTP-HÜS olarak adlandırılır.

II. TANI

TTP Pentadı

1. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (**MAHA**): Başlıca tanısal özellikler arasında en önemlisi mikroanjiyopatik hemolitik anemidir. MAHA, immun olmayan hemoliz (direkt Coombs testi negatif) ve çevresel kanda eritrosit fragmentasyonu ile karakterizedir. Tipik hemoliz bulguları olarak; serum indirekt bilirubin ve LDH düzeylerinde artma (doku hasarı ve hemolize bağlı) görülür. TTP-HÜS sendromlu hastaların çevresel kan yayması tetkikinde eritrositlerin ortalama % 8'inde (%1-18 arası) eritrosit fragmentasyonuna rastlanır; %1'in üzeri tanıyı düşündürmelidir.

2. **Trombositopeni**: Tanı sırasında trombosit sayısı ortalama $25 \times 10^9/l$ ($5-120 \times 10^9/l$) civarındadır.

3. **Böbrek yetersizliği** görülebilir.

4. **Nörolojik bozukluk**, konfüzyon veya ciddi başağrısı şeklinde olabileceği gibi geçici iskemik atak, nöbet ve koma şeklinde de karşımıza çıkabilir.



5. **Ateş;** yeni olgu serilerinde daha az bildirilmekte olup varlığında sepsis ve YDP sendromu da akla gelmelidir.

MAHA ve trombositopeni olan her olgu aksi kanıtlanana kadar TTP olarak kabul edilmeli, tedaviye derhal başlanmalıdır. Diğer tanılar dışlanana kadar tedavi için beklenmemelidir.

Tablo 1. TTP ve HÜS'de klinik bulgular

Klinik Özellikler	Klinik tanı	
	TTP (n=66)	HÜS (n=45)
Hemolitik anemi	100	100
Trombositopeni	94	60
Nörolojik bozukluk	90	15
Ateş	50	21
Akut anürik böbrek yetersizliği	2	98

TTP ve HÜS'de tanıya yardımcı laboratuvar testleri ve bulguları Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir.

Tablo 2. TTP ve HÜS'de laboratuvar bulguları (I)

Tetkik	Bulgular
Tam kan sayımı	Anemi (genellikle normokrom normositer) Retikülositoz Lökosit sayısı normal veya artmış Trombositopeni (TTP'de şiddetli)
Çevresel kan yayması	Polikromatofilik eritrositler Fragmente eritrositler Çekirdekli eritrositler bulunabilir Lökositlerde farklılaşma normaldir (immatür granülositler görülmez)
Koagülasyon ve immunoematolojik testler	PZ : Normal aPTZ: Normal Fibrinojen : Normal Direkt Coombs testi: Negatif
Diğer laboratuvar testleri	LDH : Artmış İndirekt bilirubin: Artmış Haptogloblin: Belirgin olarak azalmış Kreatinin: artmış



ADAMTS13 aktivitesi

ADAMTS13 aktivitesi, hastalığın konjenital ve edinsel nedene bağlı patogenezi anlamada önemlidir. Normalin % 20'sinden az olması aktivitenin azaldığını, % 10'undan az olması ise ciddi eksikliği gösterir. Tedavi öncesi tanı koymada yeri yoktur. Prognostik önemi vardır. Düşük enzim aktivitesi, trombosit sayısında gecikmiş düzelleme, daha yoğun tedavi gereksinimi, daha yüksek nöks riski ve ölüm olasılığı gibi kötü klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Refrakter olgularda konjenital TMA'ya neden olabilecek ADAMTS13 mutasyonları ve kompleman H mutasyonları taraması gündeme gelmelidir.

Tablo 3. TTP ve HÜS'de klinik bulgular (II)

Klinik Özellikler	Klinik tanı	
	TTP (n=66)	HÜS (n=45)
Ortalama trombosit sayısı	35x10 ⁹ /l	95x10 ⁹ /l
Ortalama kreatinin	1.8	4.1
Azalmış proteaz aktivitesi	89	13
Proteaz inhibitör varlığı	51	0

TTP'de tanı, klinik ve laboratuvar bulgulara göre tanı konur. ADAMTS13 aktivitesinin belirlenmesi tedavi kararını vermek için gerekli değildir. Ciddi ADAMTS13 eksikliği saptanan 65 olguda; nörolojik anormallikler % 66, akut böbrek yetersizliği % 6 ve serum kreatinin artışı % 45 oranında saptanmıştır. TMA/MAHA'ya neden olan diğer hastalıklar ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (Tablo 4).

Tablo 4. TTP ayırıcı tanısı

1. Preeklampsi/HELLP sendromu
2. Otoimmün hastalıklar
3. Sistemik infeksiyonlar
4. Sistemik maliniteler
5. Habis hipertansiyon olana dek her gün sonra azaltılarak kesilir



III. TEDAVİ

Tedavi yaklaşımı, komplikasyonları ve takip parametreleri sırasıyla Şekil 1 ve Tablo 5-7'de özetlenmiştir.

Tablo 5. TTP'de tedavi yaklaşımı

Plazma değişimi 1-1.5xplazma volümü/gün
Kortikosteridler (predizolon 1 mg/kg/gün) eklenebilir
Plazma değişimine başlanması > 12 saat gecikecekse plazma infüzyonu başlanmalıdır (20-40 mL/kg/gün)
Aspirin 80 mg/gün (Trombosit sayısı $>50 \times 10^9/l$ olan hastalarda)
Plazma değişimi süresi (Trombosit sayısı üst üste iki gün $>150 \times 10^9/l$ olana dek her gün sonra azaltılarak kesilir

Tablo 6. TTP'de tedavi ile ilişkili komplikasyonlar

Kardiyak aritmi, infarkt
Kateter ilişkili kanama / tromboz / enfeksiyon
Sitrat toksisitesi
Plazma ürünlerine bağlı alerjik reaksiyonlar

Tablo 7. TTP'de takip parametreleri

Nörolojik durum
Hemoglobin ve trombosit sayısı
Çevresel kan yaymasında fragmente eritrositler
LDH
Elektrolitler, kalsiyum
Üre, kreatinin
EKG, kalp enzimleri



A. Akut atak tedavisi

TTP'de prognoz üzerine belirgin etkisi gösterilmiş seçkin tedavi yöntemi plazma değişimidir (PD); tanı kriterlerini karşılayan tüm erişkin hastalarda PD uygulanmalıdır. Her PD için önerilen replasman dozu **1-1.5 x plazma hacmidir (40 ile 60 ml/kg)**. Tüm plazma ürünleri (taze donmuş plazma, plazma kriyosüpernatant, patojen inaktive plazma ürünleri) eşit etkinliktedir. PD'nin hemen yapılamadığı durumlarda plazma infüzyonu (**20-40 ml/kg/gün**) geçici yarar sağlayabilir.

Plazmafereze bağlı komplikasyonlar Tablo 8'de özetlenmiştir. Ürtiker ve kaşıntı hastaların 1/3-2/3' ünde görülür ve antihistaminiklerle tedavi edilebilir. Yüksek hacimli plazma değişimi metabolik alkaloz ve hipokalsemiye neden olur.

Tablo 8. Plazma değişiminin komplikasyonları (249 hasta)

Komplikasyon	Hasta, n (%)	Açıklama
Ölüm	7 (3)	Bakteriyel sepsis (n:4), kateter giriş yeri kanaması (n:3)
Kalp durması (ölümcül olmayan)	2 (1)	
Kateter giriş yeri komplikasyonları	5 (2)	
Sistemik infeksiyon	29 (12)	
Kateter tıkanıklığı	17 (7)	
Hipotansiyon	7 (3)	
Venöz tromboz	5 (2)	

Plazma değişimine yanıt

Trombosit sayısının $150 \times 10^9/l$ ' nin üzerine çıkana, LDH normale dönene ve fokal olmayan nörolojik bulgular düzelene dek PD tedavisine devam edilmelidir. PD ile birlikte, genellikle ilk 2-3 gün içinde trombosit sayısında artış başlar ve değerler bir hafta içinde normale döner. Nörolojik düzelme klinik yanıtın ilk bulgusudur; koma ve hemiparezi gibi kritik nörolojik bulgularda düzelme görülür. LDH düzeyinde azalma daha az belirleyicidir. Anemi trombositopeniden



daha sonra düzelir. En geç düzelen unsur böbrek yetersizliğidir. İlaça bağlı ya da Shiga toksin ilişkili TTP genellikle PD ile hemen düzelir ve alevlenmeler nadirdir. Etyolojisi saptanamayan hastalar PD'ye yanıt değişkendir.

Trombosit sayısının iki gün üst üste normal değerlerde kaldığının görülmesinden sonra PD hastanın durumuna göre kademeli olarak azaltılarak kesilir. Pek çok olguda yanıt kalıcıdır. PD ile birlikte kortikosteroid tedavisi (prednizolon 1 mg/kg/gün veya eşdeğeri) başlandı ise devam ettirilir ve hasta haftada iki kez 2 hafta boyunca izlenir. Bazı hastalarda plazma değişimine ara verilmesi TTP'nin yeniden alevlenmesine yol açar ve trombositopeni tekrarlar. TTP alevlenmeleri PD'nin kesilmesini takip eden ilk gün içinde olabirse de, genellikle ilk hafta, hemen daima ilk 2 hafta içinde olur.

Hastanın kötüleşmesi ve trombositopenin derinleşmesi durumunda plazma değişim kateterine bağlı sepsis mutlaka dışlanmalıdır. Kateteri çekmeden önce trombosit sayısının 1-2 hafta normal değerlerde kaldığının görülmesi önerilir. Kateter çekildikten sonra eğer PD ile birlikte steroid de başlanmışsa hızla azaltılarak kesilmesi önerilir.

Kortikosteroid tedavisi

PD başladıktan sonra, hastanın klinik durumuna ve/veya tedaviye yanıtına göre hastaya kortikosteroid tedavisi uygulanıp uygulanmayacağına karar verilmelidir. Ciddi böbrek yetersizliği olan, ilaç ya da E. coli ilişkili TTP olgularında steroid önerilmez. Kortikosteroid tedavisinin gerekliliğine karar verirken hastalığın şiddeti dikkate alınmalıdır. Bilinci açık, kliniği rahat hastada steroid (**prednizolon 1 mg/kg/gün** veya eşdeğeri) başlandı ise plazma değişimi boyunca uygulanmalı ve tam yanıt alına hastalarda azaltılarak kesilmelidir. Klinik tablosu ciddi olanlarda başlangıçta yüksek dozda steroid (**prednizolon 1 gram intravenöz -3 gün**) uygulanabilir.

Antiagregan ilaçlar

Yararları tartışmalıdır. TTP seyrini değiştirmezler. Trombosit sayısı $50 \times 10^9/l$ ve üzerinde olan hastalarda tromboproflaksi için düşük doz aspirin (80-100 mg/gün) kullanılması önerilir.



Trombosit transfüzyonu

Genellikle kontrendikedir. Sadece **hayatı tehdit eden kanama varlığında uygulanabilir**. Kateter takılması gibi girişimsel işlemler çok düşük trombosit sayılarında dahi güvenle uygulanabilir.

B. Refrakter ve nüks hastalıkta tedavi

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 bozukluklar, yaşamsal organlara ait iskemi gibi yeni klinik bulgular eklenebilir. Bu durumlarda hastalığın şiddetine göre tedavi yoğunluğunu artırmak gerekebilir. Ek olarak yüksek doz prednizolon 1g/gün-3 gün süreyle verilebilir. Rituksimab 375mg/m²/hafta- 4 hafta diğer bir seçenektir. Refrakter ya da kritik hastalığı olanlarda günde iki kez plazma değişimi (her defasında bir plazma volümü olacak şekilde) yararlı olabilir. Bu uygulama ile klinik bulgular düzeler ve trombosit sayısı artmaya başlarsa PD sıklığı yeniden günde bire düşürülebilir.

Plazma değişimine dirençli olgular immunosupresif tedaviye yanıt verebilir. İmmunosupresif tedavi siklofosamid veya vinkristin (2mg İV/hafta 2-14 hafta) şeklinde uygulanabilir. Siklosporin tedavisi diğer tedavilere yanıt alınamayan olgularda uygulanabilecek bir diğer seçenektir.

Splenektomi

Plazma değişimi ve immunosupresif tedaviye dirençli olgularda kalıcı remisyon sağlamak ya da nüks sıklığını azaltmak amacıyla splenektomi yapılabilir. Laparoskopik splenektomi trombosit sayısına bakılmaksızın güvenle uygulanabilen bir yöntemdir.

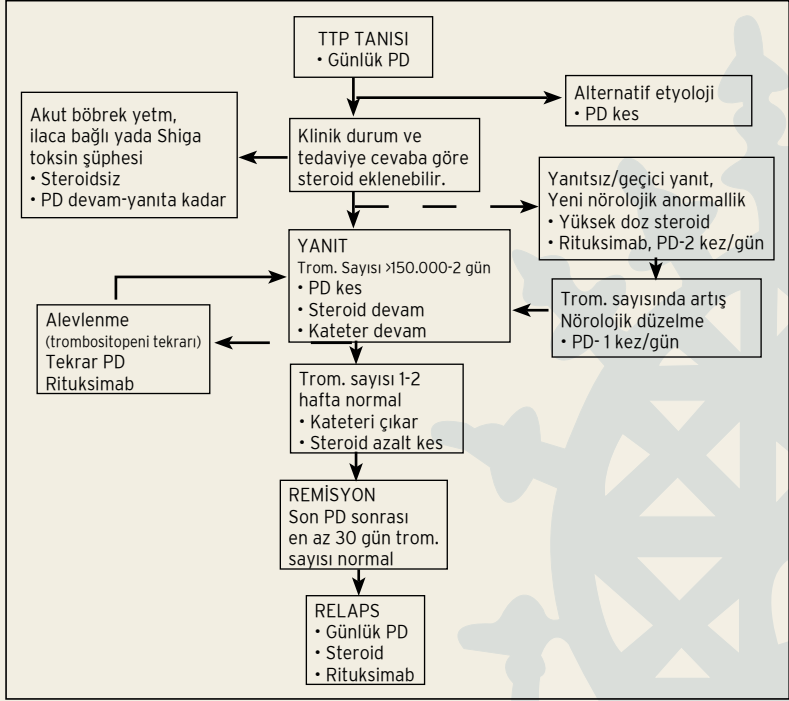
İyileşme sonrası izlem

İlk ay haftalık, sonrasında ayda bir kez hemogram ve LDH kontrolü 1 yıl süre ile yapılmalıdır. Herhangi bir yakınma/belirti gelişirse kontrol zamanı beklenmeden trombosit sayısına bakılmalıdır.

TTP öyküsü olan kişilerde infeksiyon, cerrahi, aşılama ve ilaç kullanımı gibi durumlar yakın izlem gerekir.



Gebelik ilişkili TTP'de sonraki gebelikler alevlenme olasılığı açısından yakından izlenmelidir.



Şekil 1. TTP'de tedavi yaklaşımı



Yararlanılan 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.