

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

Moschowitz Sendromu

Dr. Alev GARİP ACAR

Tarihçe

- Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ilk olarak Moschowitz tarafından 1924 yılında mikroanjiopatik hemoliz, peteşi, hemiparezi ve ateşin eşlik ettiği genç bir kızın kısa sürede kaybedildiği ve otopsisinde terminal arteriyollerde hyalin trombüsleri gösterilmesiyle tanımlandı.
- Singer ve ark. tarafından 1947 yılında bu bozukluk TTP olarak adlandırıldı.

Epidemiyoloji

- Şüpheli TTP-HUS: 11 olgu/milyon
- İdiyopatik TTP-HUS: 4.5 olgu/milyon
- Ciddi ADAMTS 13 eksikliği: 1.7 olgu/milyon

- 20-40 yaş arasında daha sık
- K/E:3/2
- Obez>fit

Patoloji

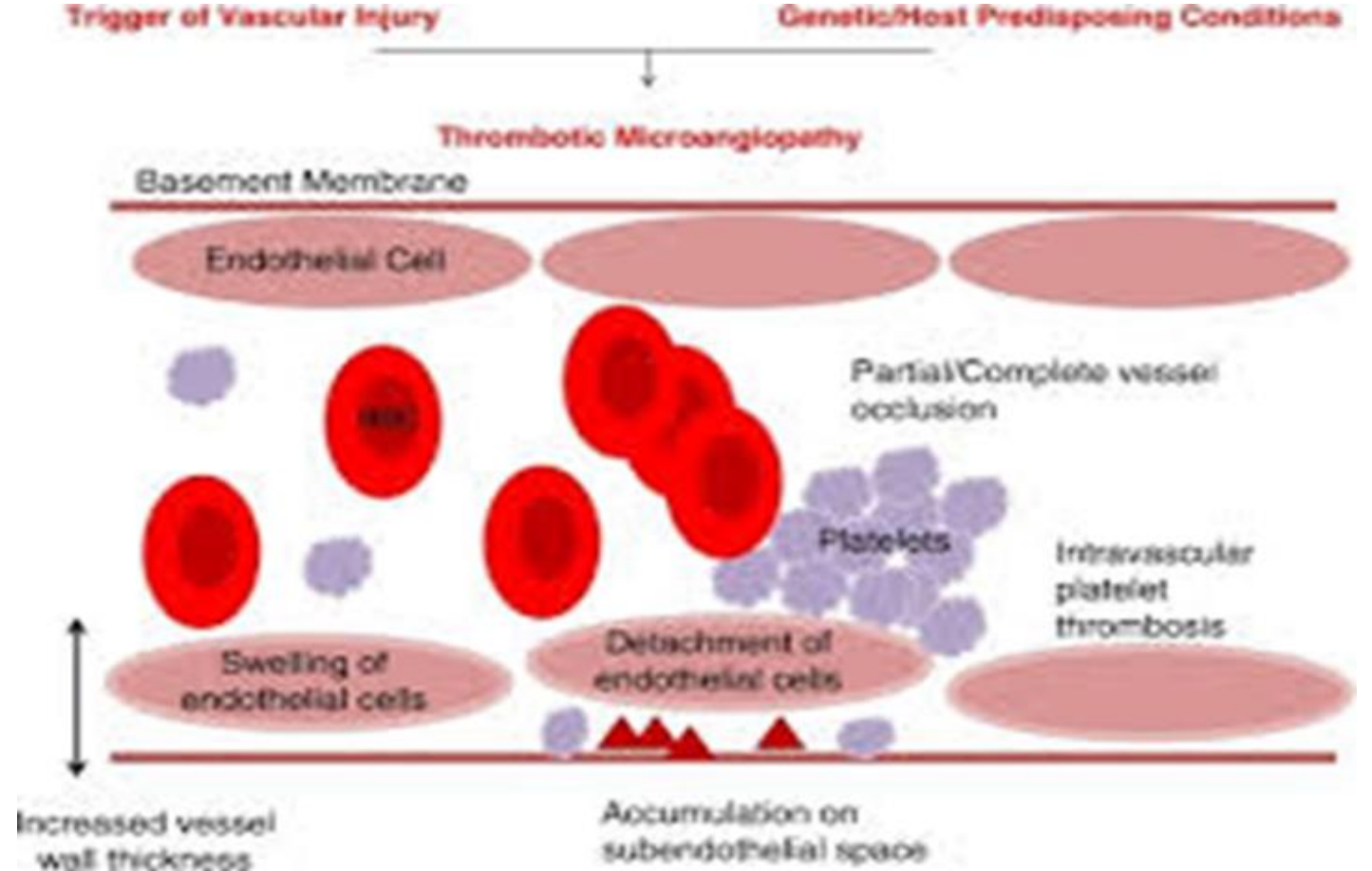
Arteriol ve kapiller duvarlarda kalınlaşma

Endotel hücrelerinde şişme ve ayrılma

Proteinlerin ve hücre debrislerinin subendotelyal birikimi

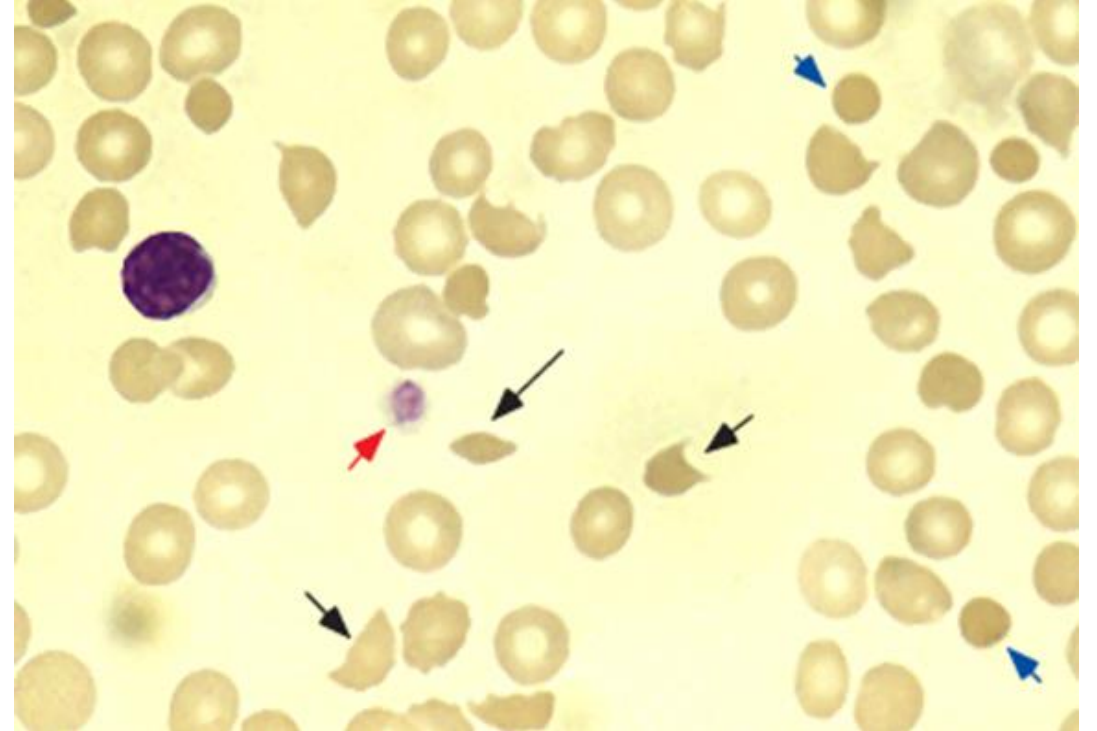


Fibrin ve trombositten zengin trombüsün damar lümenini tıkaması ve doku iskemisi oluşması



Patoloji

- Trombozların bulunduđu damarlardan geçen eritrositler parçalanarak mikroanjiyopatik hemolitik anemi meydana gelir.
- Trombosit tüketiimi sonucu trombositopeni gelişir.



Patofizyoloji

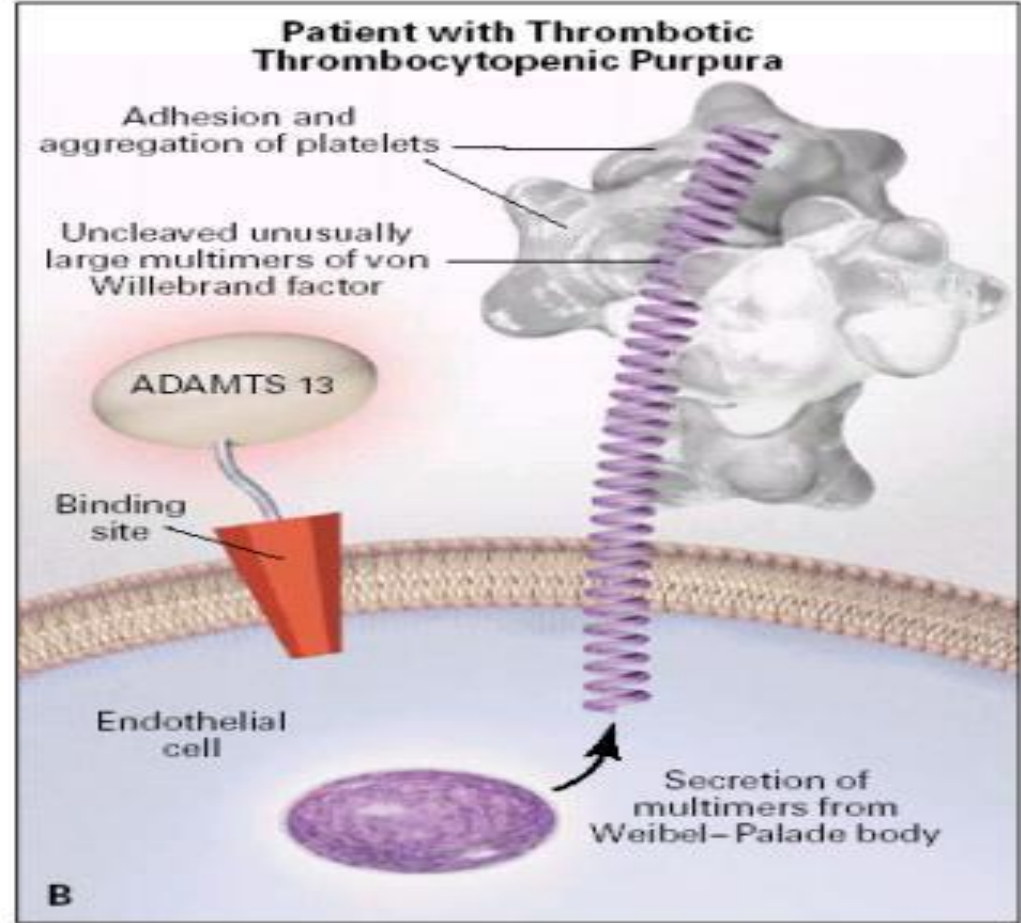
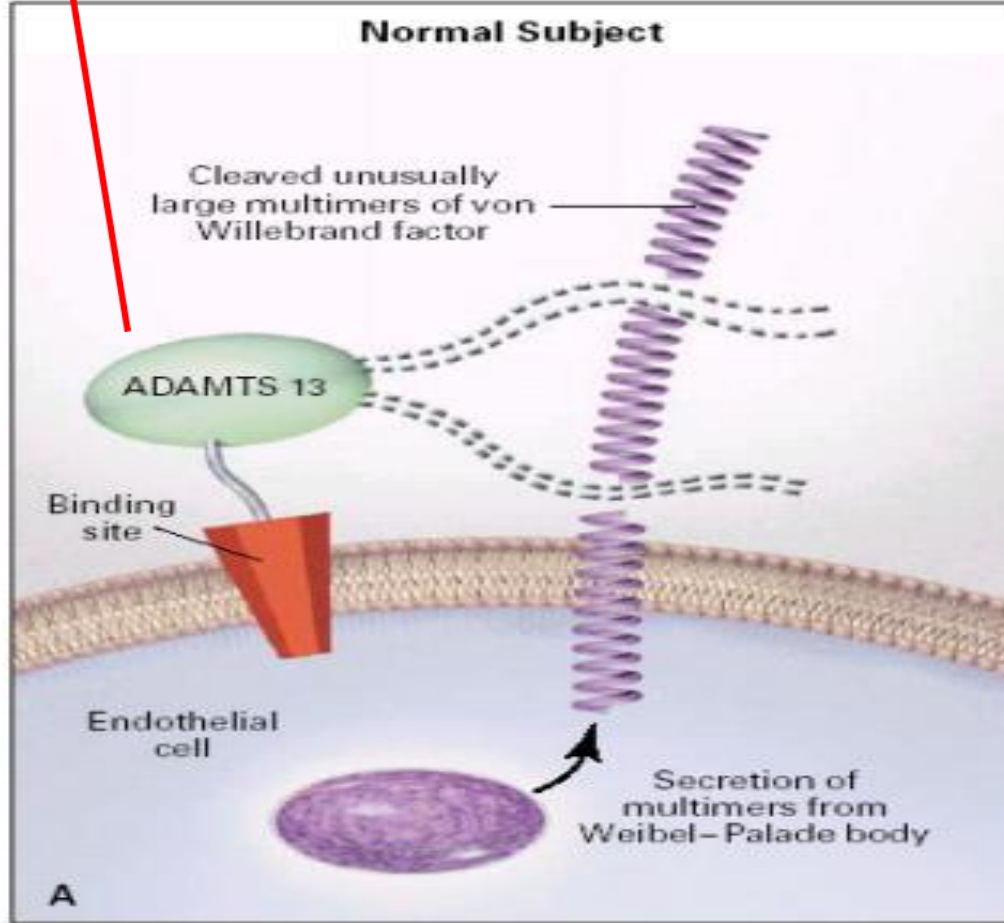
- vWF endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde sentezlenen multimerik bir glikoproteindir.
- Polimerizasyon nedeniyle çok büyük multimerler haline gelir ve alfa granülleri ile Weibel Palade cisimciklerinde depolanır.
- Subendotel vWF özellikle "stress" altında endotel zedelenmesi bölgelerine trombositlerin adezyonu için gereklidir.
- Bu adezyon trombosit GPIb/K reseptörleri ile olmaktadır.
- Plazmaya sekrete edilen vWF kısa süre içinde daha küçük multimerlere yıkılır.
- Çok büyük vWF multimerleri trombositleri direkt olarak agglutine edebilmektedir.

Patofizyoloji

- **Eksik ADAMTS13 aktivitesi**

- ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13, von Willebrand factor-cleaving protease) endotel hücrelerinde sentezlenir, t 1/2: 2-4 gündür.
- Normal koşullarda homeostasisi sağlamak için %5-10'luk seviye yeterlidir.
- Neonatal periyod, 2.-3. trimesterde, kronik inflamatuvar durumlar ve kr. KC hastalığında düzeyleri normalin yarısı kadardır.

Hastaların çoğunda bu metalloproteaza karşı otoantikor vardır ya da proteaz doğuştan eksiktir.



Laboratuvar-I

Hemogramda:

Anemi (mikroanjiopatik hemolitik anemi)

Trombositopeni

Retikülositoz

WBC (normal ya da artmış)

İmmatür granülosit yok

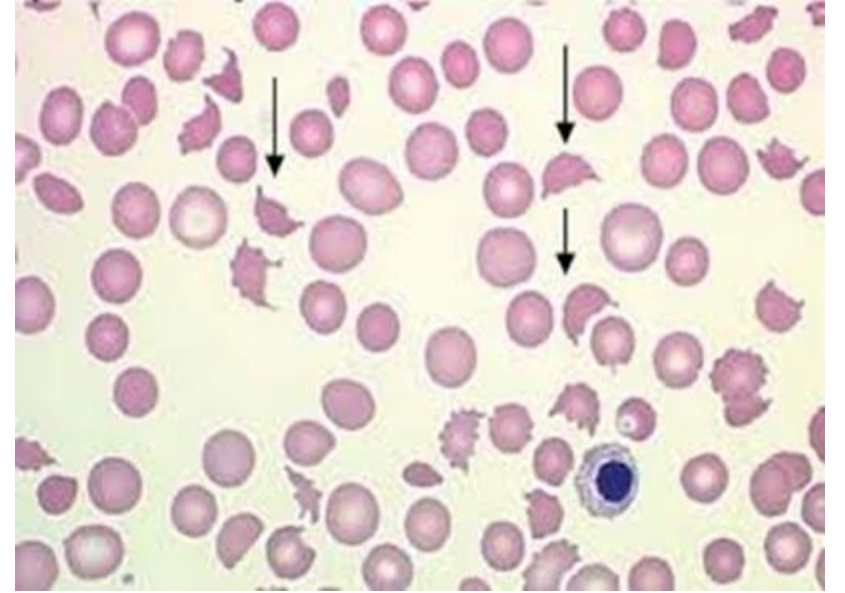
PY

Polikromatofilik RBC (retikülositoz)

Fragmente RBC (şistosit, helmet hücreleri)

Normoblast olabilir (ancak sayıca az olmalı)

Lökositlerde farklılaşma normaldir



Laboratuvar-II

- Koagulasyon ve immünohematolojik çalışmalar

PT, aPTT normal

Fibrinojen normal

FDP artmaz

(★ Tipik olarak DİK yok. Fakat yaygın doku iskemisi varsa görülebilir.)

Direkt coombs testi negatif

- Diğer lab bulguları

Anlamli LDH yüksekliđi

ind bil artışı

Haptoglobin azalmış ya da yok

Serum kreatinin artabilir



- Yukarıdaki lab bulgularından hepsinin olması beklenebilir
- Ancak

**Nedeni açıklanamayan
MAHA ve Trombositopeni**



TTP'den şüphelenilmeli !

Semptom ve bulgular

- Mikroanjiyopatik hemolitik anemi
- Trombositopeni
- Nörolojik bozukluk
- Böbrek fonksiyon bozukluğu
- Ateş

	Hastaların yüzdesi		
	1925-64	1964-80	1982-89
MAHA	96	98	100
Trombositopeni	96	96	100
Nörolojik semptomlar	92	84	63
Böbrek hastalığı	88	76	59
Ateş	98	59	24

- **Etkilenen başlıca organlar:**

Beyin: baş ağrısı, ajitasyon, koma, afazi, hemi-sensorimotor bulgular, ani görme kaybı, nöbet

Böbrekler: azalmış GFR, HT, anormal idrar analizi

Kalp: CM, akut iskemik sendromlar, bradikardi, taşiaritmi, nöbet sırasında olabilecek kardiyak arrest

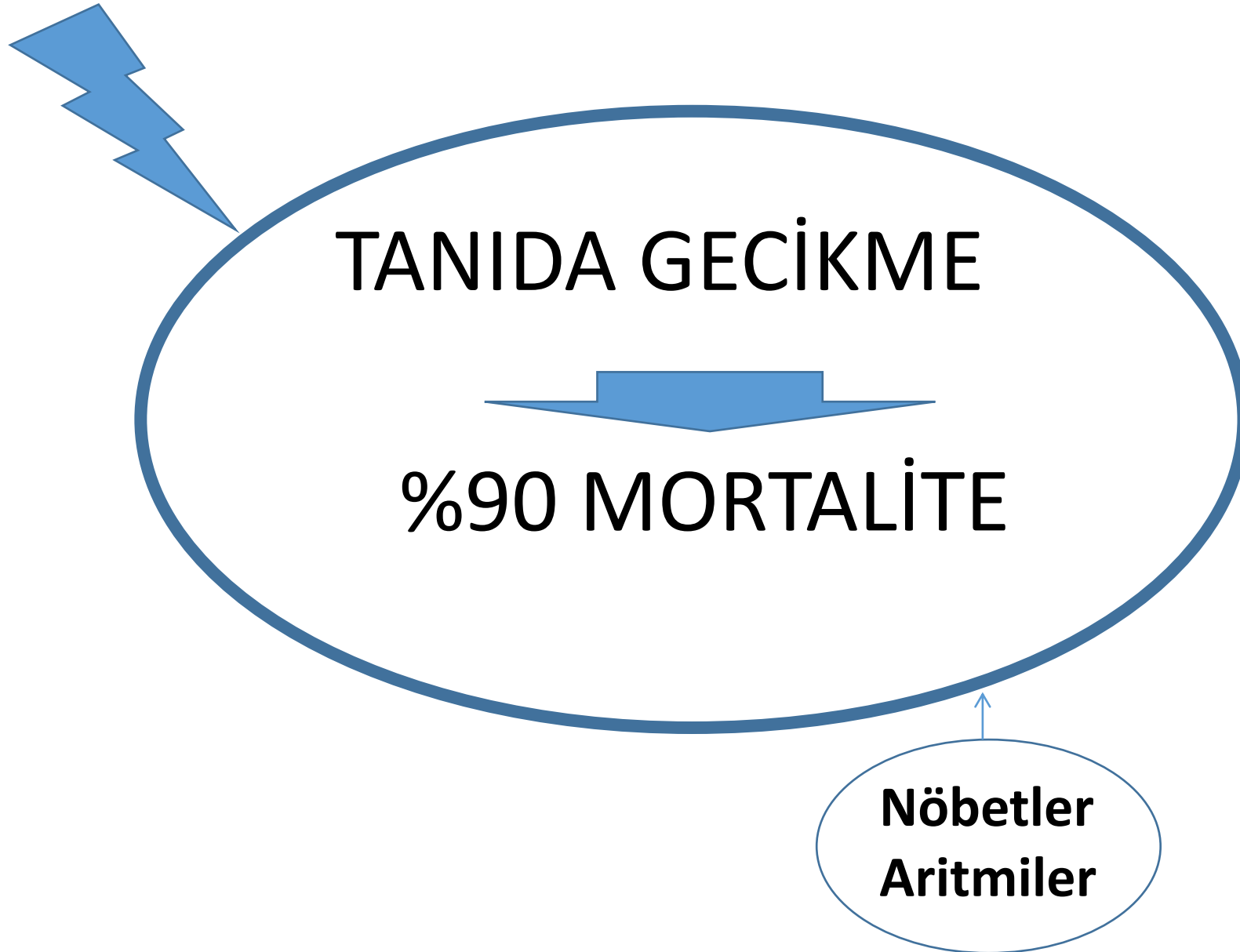
Nadiren **akciğerler:** ARDS benzeri

Otopsi olgularında mikrovasküler trombüsler sıklıkla yaygındır.

Edinsel TTP

- Şiddetli ve ani başlar.
- Enfeksiyon, gebelik tetikleyici rol üstlenebilir.
- Trombositopeni ve hemoliz şiddetlidir. Diyaliz gerektiren renal yetmezlik nadirdir.
- 1/3'ü yıllar içinde nüks olur (özellikle de ilk ortaya çıkıştan hemen sonra)
- Bazılarında kalıcı kognitif ve santral nörolojik bozukluklar gelişebilir
- Olguların %5-10'unda ileride SLE geliştirdikleri görülmüş.

TTP otoimmün bir hastalık mı?



Konjenital TTP-Upshaw-Schulman sendromu

- Daha nadirdir. 0.05-0.4/100.000
- Upshaw tarafından tanımlanmış olup OR geçişlidir.
- Çocukluk döneminde prezente olur.
- Erişkin dönemde prezente olanlar hafif klinik bulgular gösterebilirler

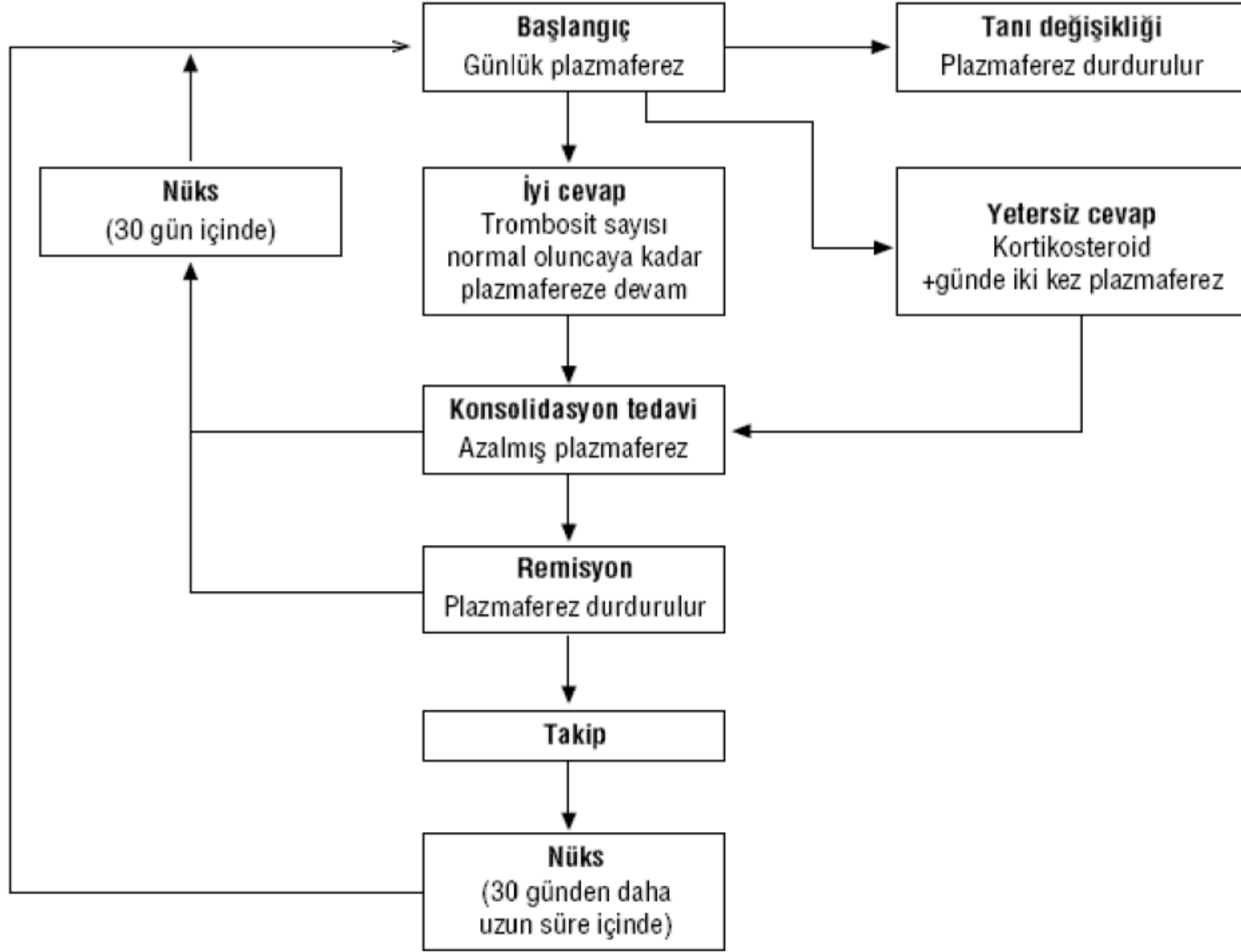
Sekonder

- **i.** İlaclar: Tiklopidin, clopidogrel siklosporin A, mitomisin C, alfa interferon, yüksek doz kemoterapi, kinin, kinidin, oral kontraseptif, pentostatin, gempitabin, sisplatin, bleomisin)
- **ii.** Post transplant (kemik iliği, solid organ)
- **iii.** Neoplastik hastalıklar seyrinde (adenokarsinoma, lenfoma)
- **iv.** Gebelik ilişkili
- **v.** Enfeksiyon (HIV, hepatit, E coli 0157:H7, Shigella)
- **vi.** İmmunolojik bozukluklar (SLE, PAN, Crohn, Graves, tiroidit)
- **Vii.** Şiddetli pulmoner ve sistemik hipertansiyon

Tedavi

Plazmaferez

- Tedavisiz olgular hemen daima fatal seyreder.
- Yaklaşık % 80 yanıt alınmaktadır.
- Günlük 1-1.5 plazma volümü ile (40 - 60 ml / kg) yapılabilir.
- İlk hafta günde bir kez plazma değişimine yanıt yoksa 2. hafta günde iki kez yapılması yararlı olabilir.
- LDH düzeyi ve trombosit sayısı 2 gün süre ile normal sınırlara gelen ve klinik tamamen düzelen hastalarda plazma değişimi azaltılarak kesilebilir.
- % 20 kadar olguda ise plazma değişimine yeterli yanıt alınmayabilir.
- 14 gün süre ile günde 2 kez yapılan plazma değişimine yanıt yoksa diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir.



- Plazma değişiminden sonra ilk 4 haftada hastalık aktivitesinin tekrarlaması alevlenme, 4 haftadan sonra tekrarlaması ise relaps olarak değerlendirilmektedir.
- Yeterli tedavi yapılan olgularda bile % 30-50 relaps görülebilir.
- Relapslar genellikle ilk yılda görülmekle birlikte 10 yıl sonra da olabilir.
- Bu olgularda tekrar plazma değişimine başlanmalıdır.
- Nükslü hastalarda immünsüpresif denenebilir.
- Konjenital TTP olgularında düzenli aralıklarla (21-28 gün) plazma infüzyonu çoğu kez atakları önlemektedir.

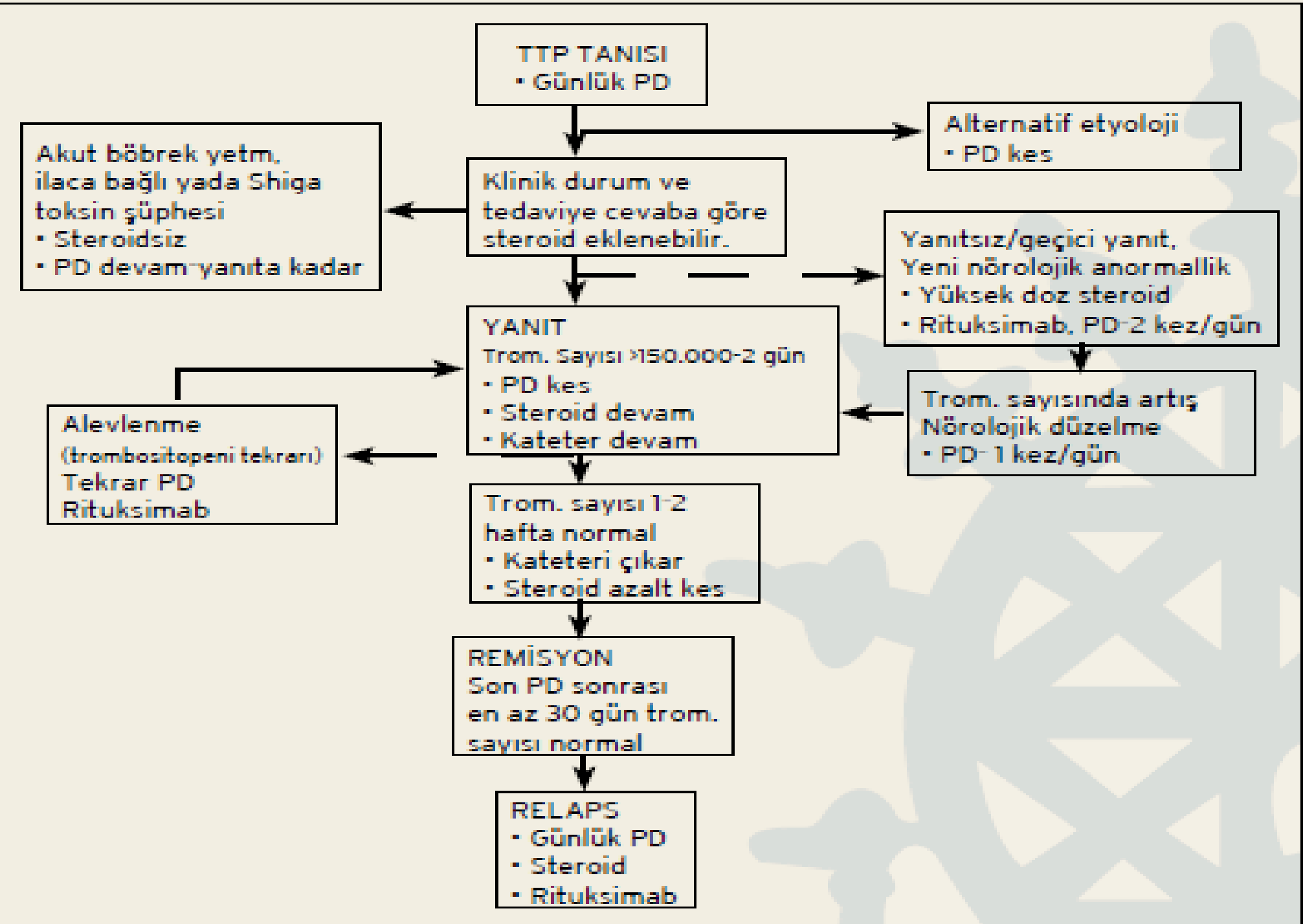
Steroidler

- Akut olgularda etkili bulunmamıştır.
- Nörolojik semptomları olmayan hafif olgularda 200 mg/ gün prednizolon ile % 30 yanıt bildirilmiştir.
- Plazma değişimine yetersiz yanıt varsa veya tedavi sırasında yeni atak görülüyorsa mutlaka verilmelidir. (1 mg/kg/g, ağır olgularda 1 gr/g 3 gün süreyle)

Splenektomi

- Genellikle dirençli olgularda yapılmakta ve etkili olmaktadır.
- Nüksü önlemek için remisyon sırasında önerenler vardır.
- Bazı hastalarda plazma tedavisine yanıtı arttırabilir.

- Relaps riskini önlemede aspirin, dipiridamol, clopidogrel kullanılabilir.
- Tiklopidin ve clopidogrel kendileri TTP benzeri sendroma neden olabilmektedir.
- Dirençli olgularda İntravenöz immün globülin (400 mg / kg 5 gün), vinkristin (2mg/hf, 2-14 hf), azatiopurin, siklofosfamid (pulse uygulanabilir) siklosporin A kullanılmış ve yanıt alınmış olgular bildirilmiştir.
- Kombine kemoterapi (CHOP), rituximab 375 mg/hf 4 hf, periferik kök hücre nakli diğer tedavilere dirençli olgularda denenebilir.
- Mikofenolat mofetilin relaps/refrakter TTP' de kullanımı ile ilgili vaka düzeyinde yayınlar vardır.
- Folik asit desteği yararlı olabilir.
- Tüm hastalara hepatit B aşısı yapılmalıdır.



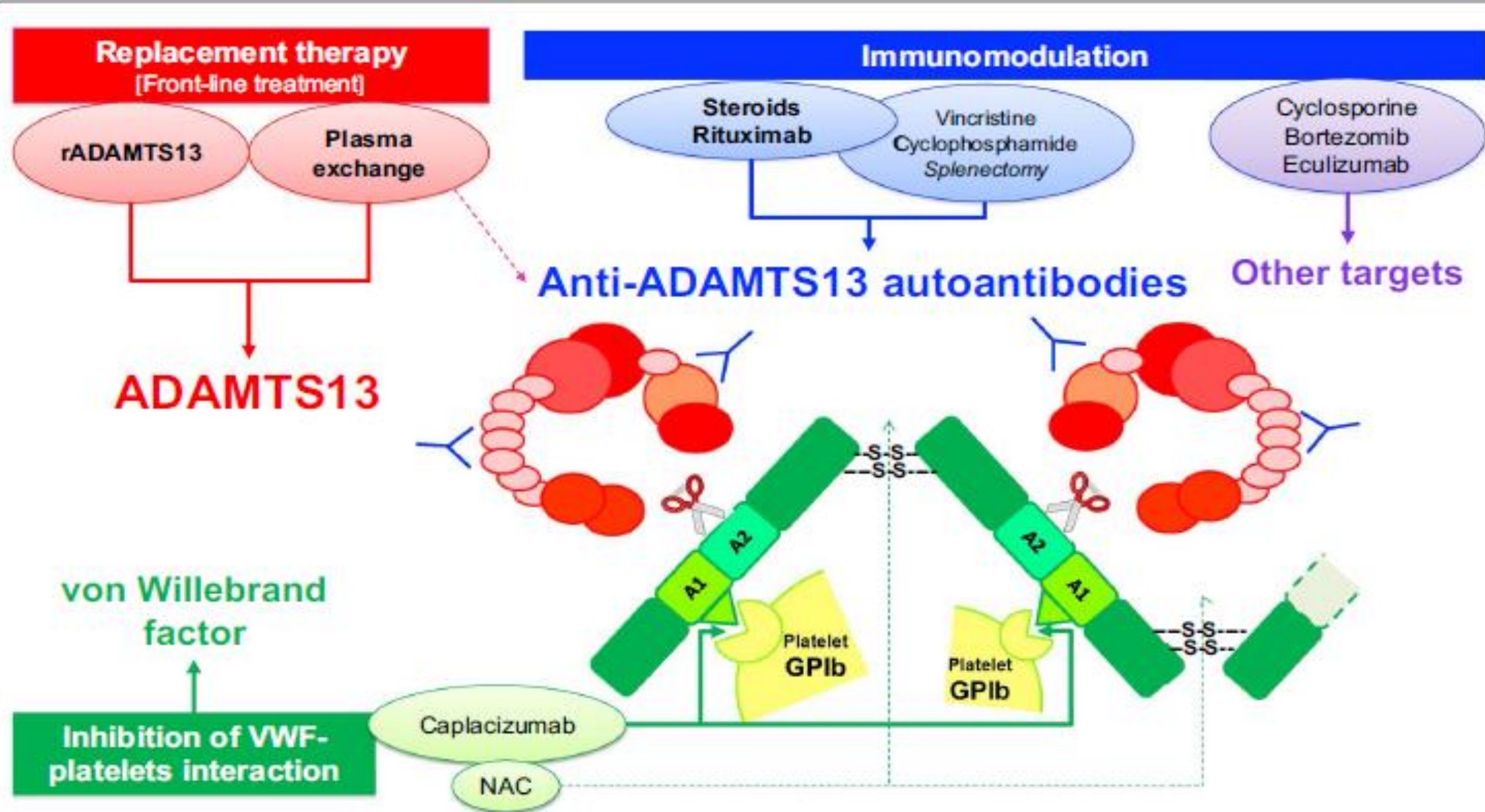


Fig. 1 Therapeutic targets in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). ADAMTS13 is represented in red, anti-ADAMTS13 autoantibodies in blue and von Willebrand factor (VWF) monomers connected in multimers by disulfide-bonds in green. Replacement therapies include plasma exchange and recombinant ADAMTS13 (*rADAMTS13*). Immunomodulation drugs are based on steroids and rituximab, and less frequently on vincristine and cyclophosphamide; splenectomy is indicated in italics because it is a surgical procedure. Other drugs are either historical such as cyclosporine, or emerging such as bortezomib and eculizumab. Caplacizumab and *N*-acetylcysteine (NAC) are promising therapies

Hastaların İzlenmesi

- Plazma değişimi kesildikten sonra ilk ay haftalık tam kan sayısı ve LDH düzeyleri izlenmeli, trombosit sayısında azalma veya LDH yükselmesi durumunda tekrar plazmafereze başlanmalıdır.
- Dört haftalık stabil dönemden sonra aylık kontroller yeterli olabilir.
- Enfeksiyon, cerrahi, aşılama ve ilaç kullanımı gibi durumlar yakın izlem gerekir.

TEŞEKKÜRLER

