

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

Dr. Aydođan ALBAYRAK(x)
Dr. Mehmet GÜNDOĐDU (xx)
Dr. Cahit KAZAZ (xxx)

ÖZET:

19 yařındaki bir erkek hasta bař ađrısı, sarılık, bulantı-kusma, Őuur bulanıklığı, sađ hemipleji, anuri ve cilt kanamalarından Őikayetle yatırıldı. Klinik olarak TTP dűőünűldű. Koagulasyon testleri DİC'yi tutuyordu. Üresi ve indirekt bilirubini de yűksekti. Hastaya, kortizon, aspirin, taze kan, antibiyotik verildi. Durumu dűzelmedi. Vak'a hastalığın seyrek gűrűlmesi nedeniyle takdim edildi ve ilgili literatűrűn ışığında t.c.r.ıřıldı.

GİRİŐ:

Trombotik trombositopenik purpura, etiyopatogenezi iyi bilinmeyen, nadir rastlanan ve genellikle öldűrűcű olan bir genç eriŐkin hastalığıdır (1) TTP ile, kűcűk çocuklarda gűrűlen hemolitik-űremik sendromun (HUS) kliniko-patolojik yűnden bir grup oluŐturdukları ileri sűrűlmekle birlikte, aralarında bazı belirgin farklar vardır. TTP tanısının temel űçlűsűnű mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve nűrolojik bozukluklar oluŐturur. Bunlara ek olarak sıklıkla renal fonksiyon bozuklukları ve ateŐte vardır ve bűylece hastalığın "Diagnostik beŐli" si meydana gelir.

Patogenez konusunda ileri sűrűlen mikrovaskűler sistemin infeksiyűz veya toksik ajanlarla veya immun bozukluklara bađlı olarak zedelenmesi ve dissemine intravaskűler koagulasyon teorilerinden hiç birinin hastalığı tek baŐına ačıklanmaya yetmiyeceđi ve bunların daima beraber ałıŐtıkları sanılmaktadır.

(x) A.Ü. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı BaŐkanı.

(xx) A.Ü. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Uzmanı.

(xxx) A.Ü. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Asistanı.

VAK'A :

Ş.K., 19 yaşında erkek hasta. Yaklaşık bir ay önce ateş, baş ağrısı ve hafif sarılık başlamış. Son 10 gündür bu şikayetleri artmış ve idrarı azalarak koyulaşmış, ayrıca bulantı- kusma ortaya çıkmış, Hastanemize gelmeden bir gün önce şuur bulanıklığı ve ajitasyonları takiben konuşamaz duruma gelmiş.

Fizik Muayene: Ateş 38,5 °C , belirgin renk solukluğu, sarılık, peteşiler ve ekimozlar var. Şuur kapalı. Babinsky ve klonus çift taraflı pozitif. Ayrıca ense sertliği ve sağ hemipleji mevcut.

Laboratuvar bulgular: İdrarda protein + 4, dansite normal, mikroskopta mebzul lökosit ve eritrosit var. Kan sayımı: Hb: 5, 2-7,4 % gr. arasında; BK: 10,500-11,200 mm³; formülde sola kayma yanında % 6 normoblastla bariz anisositoz, sferositoz, şistositler ve eritrosit fragmanları saptandı. Sedimentasyon. 1. saatte 80,2 saatte 140 mm. Kan kimyası: BUN 72mg %, T. Bilirubin, % 5,8-11,5 mg.; indirekt bilirubin % 5-10 ,9 mg. arasında; SGOT, SGPT, alkalen fosfataz, albumin, globulin, total kolesterol ve lipid normal sınırlarda. Mikrobiyolojik incelemeler: Boğaz kültürü nonspesifik, idrar kültürleri negatif.B.O. S. nda basınç artışı dışında patoloji yok. Sia testi (+) Gruber widal, Brucella aglutinasyonu VDRL kolmer ve Latex fiksasyonu ile L.E. cell(—)

Hastada trombotik trombositopenik purpura tanısı şu kriterlere dayanılarak konuldu:

- 1- Hemolitik ikter.
- 2- Nörolojik belirti ve bulgular (şur kaybı, patolojik refleksler, hemipleji).
- 3- Renal bozukluk (proteinüri, hematüri, azotemi).

Tablo- 1: Hastanın koagulasyon testleri.

Testler	24.2.1982	26.2.1982
Kanama Zamanı	9 dk	13 dk
Pıhtılaşma Zamanı	5 dk	4 dk
Lacet testi	(—)	(—)
Protrombin zamanı (aktivite)	% 45	%74
PTT	46 sn.	30 sn.
Pıhtı retraksiyonu	24 saat (±)	24 Saat (±).
Faktör -II	%20	%50
Faktör -V	%30	%30
Faktör -VIII	%20	%30
Faktör -VII.	%100	%100
Trombosit (mm3te)	82.000	98 000

4- Klinik ve laboratuvar olarak kanama diatezinin varlığı (peteşiler, ekimozlar, tromositopeni, faktör eksiklikleri).

5- Ateş.

TEDAVİ :

1- İntravenöz sıvı, elektrolit ve i.v. beslenme.

2- Parantral antibiyotik (ampisilin 3 gr/gün),

3- Taze kan tranfüzyonu (2 ünite)

4- Aspirin, 4 X 0,5 gr/gün, gavajla.

5- Prednisolon, 1.5 mg/kg/gün, parenteral.

6- Diazem amp. 5-10 mg. ajitasyon ve konvülsiyon durumuna göre. Bu tedaviye 3 gün devam edildi. Durumunda her hangi bir düzelme olmayan hasta, yaşta şının 4. gün ailenin ısrarı üzerine, haliyle taburcu edildi.

TARTIŞMA :

İlk olarak 1925 te tanımlanmış olan TTP'nin etiyopatogenezi ve en etkin tedavi şekli henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte patolojisi ve kliniği iyi tanımlanmıştır. Hastalığın temel patolojisi; lezyonlar içinde fibrin, eritrositler ve trombositler bulunduran bir vaskülitir. Tüm organlara ait terminal arteriollerde ve kapiller damarlarda oklüzyonlar bulunur.

TTP'de vaskülitin mi, yoksa intravasküler koagülasyon ve ona bağlı oklüzyonların mı primer olduğu konusu aydınlığa kavuşmamıştır. Harkness ve arkadaşlarına göre (2) inisiyal olay vasküler lezyon değil, trombositlerin agregasyonudur. Araştırmacılar TTP'li bir hastaya trombosit tranfüzyonu yaptıktan sonra, çok ağır santral sinir sistemi lezyonlarını takiben öldüğünü görmüşler ve otopside beynin küçük damarlarının yaygın olarak trombosit agregatları ile tıkalı olduğunu saptamışlardır. Bu hastaya ait plazmanın trombositleri agregasyona uğraticı bir etkiye sahip olduğu da aynı araştırmacılar tarafından belirtilmiştir. Remuzzi ve arkadaşlarına göre (3) normal plazmanın prostasiklin sentezini stimüle edici bir etkisi vardır ve meydana gelen prostasiklin de trombosit agregasyonunu önlemektedir. TTP'li hastalarda ise plazma, prostasiklin sentezini stimüle edemez, plazmanın prostasiklin düzeyi çok düşer ve trombositler agregasyona uğrar. Burada Harkness'in kendi hastasında plazmanın trombositleri agregasyona uğraticı bir etkiye sahip olduğunu vurgulayan ifadesi ile Remmuzi'nin normal plazmadaki trombosit agregasyonunu önleyici etkinin TTP de kaybolduğuna dair ifadesi arasında bir benzerlik vardır. Lian ve arkadaşları da (4) TTP'li hastaların plazmasıyla normal trombositleri karşılaştırmışlar ve hasta plazmasının trombositleri agregat edici bir etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu plazmaya normal plazma ilavesiyle agregasyonunun önleniği tesbit edilmiştir. Normal kanın bu özelliğine ve has-

talarda uğradığı değişikliğe Pisciotta ve arkadaşları da (5) değinmişlerdir. Sims ve arkadaşları (6) bir TTP vak'asında tedaviden önce trombositlerdeki I gG yapısında olan antikor miktarını ölçmüşler ve normalde 0-3, 5fg/hücre olarak yani normalin en az 50 misli yüksek bulmuşlardı. Morrison ve arkadaşları ise 50 misli yüksek bulmuşlardır. Morrison ve arkadaşları ise (7) bir başka TTP vak'asında, splenektomiyi de içeren bir tedaviden sonra bu antikor düzeyini 3.762 fg/hücre olarak tesbit etmişlerdir. Araştırmacılara göre olayın bir immun kompleks hastalığı şeklinde başlama ihtimali vardır. Kanda IgG ile (yani antikorla) birleşen antijenler bir antijen-antikor kompleksi oluşturur. Bundan sonra IgG'nin Fc porsiyonu değişikliğe uğrar ve komplekste trombosit üzerine yapışma affinitesi gelişir. Kompleks trombosit yüzeyine yapışınca trombosit membranı bozulur; ADP, serotonin ve vazoaaktif aminler ortaya çıkar. Bunlar da trombosit agregasyonuna, vazospazma ve vasküler lezyonlara yol açarlar. Jaffe ve arkadaşları (8) ise 12 TTP vak'asını DIC yönünden incelemişler; vak'aların 3 tanesinde DIC'ye uyan bariz, 3 tanesinde de minimal bozukluklar saptamışlar, 6 tanesini ise normal bulmuşlardır. DIC'ye uyan vak'alarda klinik bulguların şiddeti ile koagülasyon bozukluklarının şiddeti arasında bir paralelizm bulunamamış, klinik bulguların daha ziyade hemolizin derecesi ile uygunluk gösterdiği bildirilmiştir. Araştırmacılar DIC düşünülen vak'alardan dördünde heparin tedavisi uygulamalarına rağmen düzelmeye sağlayamamışlardır. Bütün bu gözlemlere dayanılarak TTP de DIC, hemolitik aneminin sebebi olarak değil, sonuç olarak düşünölmek istenmiştir.

Metler HUS'luların ve TTP'luların eritrositlerinden bir "Mikrotatobiot" ürettiğini ileri sürmüş ve aynen Bartonella organizmasının oraya hummasına sebep olmasındaki gibi bu organizma ile HUS ve TTP arasında etiyolojik bir ilişki olabileceğini düşünmüştür (5)..

TTP'nin lupus eritematozus ve toksik guatr gibi bazı immunolojik hastalıkların seyri sırasında veya influenza aşısını takiben gelişebilmesi, trombositlere bağlanan Ig G miktarının artması ve vasküler lezyonlarda immunoglobulinlerin ve kompleman birikiminin saptanması hastalığın patogeneğinde immun faktörlerin de önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (12).

Hastalığın kesin etiyopatogenezi her ne kadar bilinmiyor ise de ister primer olsun, isterse vasküler zedelenmeye bağlı olarak sekonder olsun patogeneğinde anormal trombosit agregasyonun en önemli rolü oynadığı sanılmaktadır. Hasta dokularda patolojik olarak subendotelial ve intraluminal "hyalin materyal depozisyonunun görülmesi, elektron mikroskopu ile yapılan incelemede bu materyalin trombosit" agregatları ile, az miktarda intermediyet fibrinden ibaret olduğunu saptanması ve trombosit kinetiğinin incelenmesinde bu hücrelerin ömür sürelerinin kısalmış bulunması yukarıdaki fikri açıkça desteklemektedir.

Hastalık tedavi edilmediğinde, hızla ilerler ve vak'aların % 80'i tanıyı izleyen ilk üç ay içinde ölürler (8). Bugüne kadar uygulanan çeşitli tedavi metodlarının

büyük bir başarı sağladıklarını söylemek zordur. Eckel ve arkadaşları iki vak'a-da prednisolon ile birlikte, antitrombosit ajan olarak aspirin, dipyradomale ve ve sulfinpyrazone kullanmışlar ve cevap elde etmişlerdir (9). Harker ve Slichter günde 400 mg. dipyradomale ile trombosit ömrünün iki misli uzadığı bir vak'a bildirmişlerdir (10). Stern ve arkadaşları (11) çeşitli tedavi uygulamalarıyla saptanan başarının % 30 dolaylarında olduğuna değinmişler ve tüm vak'alar için geçerli olmamakla birlikte plazma infuzyonunun yararlı olabileceğini söylemişlerdir. Gundiack ve Tarnasky bir vak'ada günde 3600 mg. aspirin ve 400 mg. dipyridomole kullanarak şifa elde ettiklerini yazmışlardır (12). Buna karşılık Myers ve arkadaşları hemoterapi ve aspirin-dipyridomole kombinasyonu şeklinde antitrombosit ajanlarla tedavi ettikleri 8 hastadan 7'sinde cevap elde ettiklerini, bu tedaviye cevap vermeyen 8. hastanın ise kortikosteroid ve splenektomi ile düzeldiğini rapor etmişlerdir (13). Hemoterapi olarak exchange plazmaferez, plazma tranfüzyonu veya tam kanla exchange tranfüzyon uygulamışlardır. Pisciotta TTP de plazmaferez'in tek başına veya heparin kortikosteroidler, dipiridamole, siklofosamid dextran gibi ilaçlarla birlikte kullanılabilirliğini ileri sürmektedir (5). Aşağıdaki tablo-2: de çeşitli tedaviler uygulanmış toplam 50 vak'aya ait sonuçları göstermektedir. Burada şifa şansının yaklaşık % 70 dolaylarında olduğu belirtilmekle birlikte, bunun gerçeği yansıttığı şüphelidir; çünkü tedavide başarı elde edilememiş bir kısım vak'anın rapor edilmediği sık rastlanan bir durumdur.

Tablo-2: TTP'DE ÇEŞİTLİ TEDAVİLER VE ETKİNLİK DURUMLARI

Tedavi Şekli	Tedavi Uygulanan Vak'a sayısı.	iyi olan Vak'a sayısı	Kaynaklar
1- Heparin	4	0	1
2- Aspirin + (Dipyridamole)	1	1	4
3- Plazmaferez	9	7	6
4- Prednisolan Splenektomi	1	1	5
5- Prednisolon Dipyridamol Sulfinpyerazone	2	2	2
6- Plazmaferez Aspirin Dipyridamol	8	7	5
7- Predrisone Dextran-70 Splenektomi	12	9	14
8- Exchange tranfüzyon, tam kan.	13	7	15
TOPLAM	50	34	
%	100	68	

Bu bilgilerin ışığında TTP tedavisinde kullanılacak metodların ve ilaçların şu şekilde özetlenmesi mümkündür.

1- Antiagregan tedavi: Aspirin, dipyridomal, sulfinpyrozone, dextran (genellikle kombine).

2- Hemoterapi: Tam kanla exchange tranfüzyon, exchange plazmaferez, plazma transfüzyonu.

3- Antikoagulan tedavi: Heparin

4- İmmunosupressif tedavi: Kortikosteroid, siklofosamid.

5- Cerrahi tedavi: Splenektomi.

Son zamanlarda yayınlar özellikle antiagregan tedaviye optimal olarak 6 ile 12 ay bir süre devam edilmesi gerektiği şeklindedir (5).

Bu tedavi metodlarından hangisinin en etkin olduğu henüz kesinleşmemiş ise de mevcut yayınlar plazmaferez'in tek başına veya antiagregan ilaçlarla birlikte, diğer metodlara göre daha üstün olduğunu ima etmektedir.

Bizim vak'amız klinik ve laboratuvar özellikleri ile kesin bir TTP vak'asıdır. Koagülasyon testleri bir tüketim koagülopatisini kuvvetle düşündürmesine rağmen hastaya heparin tedavisi uygulanmış; temel tedavi olarak sağlanabildiği kadar taze tam kan tranfüzyonu (2 şişe), aspirin (2 gram/gün) prednisolon ve antibiyotik uygulaması ile yetinilmiştir.

SUMMARY

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.

A 19 year old male patient was admitted with the complaints of headache, nausea, vomiting, semiunconsciousness, right sided hemiplegia, anuria and skin bleedings. TTP was suggested clinically and Coagulation work-up was consistent With DIC. Also BUN and unconjugated bilirubin levels were high. He was administered aspirin, prednisolone, fresh whole blood, and antibiotics. No improvement was obtained. Since it is a disease seen unfrequently, the case was presented and discussed under the light of related literature.

KAYNAKLAR

- 1- Wintrobe, M.M., Clinical Hematology Trombotic trombocytopenic purpura Lea and Febiger Philadelphia. Ninth. Ed. 1976, P 943-945.
- 2- Donald R. Harness, John J. Byrnes, Eric C. Lian William D. Williams George T. Hensley: Hazard of platelet tranfusion in Thrombotic Thrombocytopenic purpura JAMA, October 23/30, 1981.

- 3- Remuzzi G. Misliani, R., Marchesi, D. et al: Hemeolytic uremic syndrome: Deficiency of plasma factor (5) regulating prostacyclin activity LANCET-1978, 2:871-2.
- 4- Lian, E.C.Y., Harkness, D.R., Byrne J.J., Wallach, H. and Nunez, R, Presence of a platelet aggregating factor in the plasma of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and its inhibition by normal plasma, Blood. 1979. 53-333-8.
- 5- Anthony V. Pisciotto: Thrombotic Thrombocytopenic purpura Annals of internal Medicine, vol 92, No:2 (part 1,) Feb. 1980.
- 6- P.J. Sims E.B. Boswel. Elevated platelet-bound IgG associated with an episode of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, vol. 58, No: 4, october, 1981.
- 7- Morrison, J., Mc Millan R.: Elevated platelet-associated IgG in thrombotic thrombocytopenic purpura JAMA, vol 238, No: 18 October 31, 1977.
- 8- Erich A. Jaffe, Ralph L. Nachman and Clarence Merksey: Thrombotic thrombocytopenic purpura- Coagulation parameters in twelve patient Blood. The Journal of Hematology. Vol. XIII. No:4 october-1973.
- 9- Robert H. Eckel, Edward B. Crowell, J.r., Blake E. Water-House, Marek J. Platelet-inhibiting drugs in thrombotic thrombocytopenic purpura, Arch. Intern Med, vol 137, June 1977.
- 10- Harker L.A., Slichter S.J.: Platelet and fibrinogen consumption in man, N. Eng. J. Med. 1972. 287-999-1005.
- 11- Ronald stern, Cornelius J. Cornell, Jr. Robert Beck, Robert, E. Smith: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Failure of plasma infusion and antiplatelet agents. Annals of internal Medicine, June, 1979.
- 12- William J. Gundiach, Ralph Tarnasky: TTP and antiplatelet therapy. Blood, Vol 53, No: 4 (april), 1979.
- 13- Thomas J. Myers Vhristopher J. Wakem. Edward D. Ball and Stephen J. Tremont: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Combined treatment plasmapheresis and antiplatelet agents: Annals of internal Medicine, vol 92, No, 2 (part 1), February, 1980.
- 14 Cutthen.: Splenectomy, steroids and dextran 70 in thrombotic thrombocytopenic purpura. JAMA, 227:397-402, 1974.
- 15- Bulkowski, R.M., Hewlett, J.S., Harris, J.W. et al: Exchange transfusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin. Hematol, 13: 219-232, 1976.