

## Trombotik Trombositopenik Purpura

Dr. Gürhan DURMUŞ\*  
Dr. Mustafa ÇETİNER\*  
Doç. Dr. Ercüment OVALI\*

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) etyolojisi tam olarak bilinmeyen ciddi trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, yüksek ateş, renal, nörolojik ve çok nadir olarak kardiyak tutulumla karakterize, az rastlanan bir hastalıktır (1-5).

Bu makalede TTP'nin etyopatogenezi, kliniği, laboratuvar bulguları ve tedavi yöntemleri tartışılacaktır.

### ETYOLOJİ

Günümüzde TTP'nin etyolojisinde rol oynayan faktörler tam olarak bilinmemektedir (1-6). Hastalığın etyolojisinde enfeksiyonlar (7,8), multisistemik hastalıklar (9-11), gebelik (12,13), transplantasyon (14) ve bazı ilaçlar ile toksinlerin (15,16) rolü olduğu ileri sürülmektedir. Özellikle son yıllarda hastalığın HIV pozitifliği ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (17).

TTP'nin özellikle sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit vb. kollagen doku hastalıkları ile birlikte sık görülmesi etyolojide immünitenin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (9-11). Hastalığın gebelikte daha sık görüldüğü bilinmektedir ve gebelikte görülen TTP'nin seyri oldukça ağırdır (12,13). Literatürde kinidin, mitomycin gibi ilaçlara bağlı gelişen TTP vakaları mevcuttur (15,16). Hastalığın bazı malignitelerle birlikte görülebileceği de bildirilmektedir (18).

### PATOGENEZ

TTP'in patogenezinde en çok endotel fonksiyonlarındaki bozukluk üzerinde durulmakta ve endotel hücrelerinde toksik değişikliklerin indüklendiği düşünülmektedir (3,4). Patogeneizde endotelial hasar ve trombosit agregasyonunu inhibe eden faktörleri engelleyen bazı maddelerin eksikliğinin sorumlu olduğu ileri sürülmekte ve bunun sonucunda trombosit agregasyonuna eğilim artmaktadır (3,4,19,20).

TTP'li olguların bir bölümünde prostasiklin sentezinin bozuk olduğu ya da prostasiklinin aşırı derecede yıkıldığı gösterilmiştir (21,22). Ayrıca plazmada anormal

bir von Willebrand faktör (vWF)'ün varlığı da saptanmıştır (23,24). Normal koşullarda vasküler endotel hücrelerinde molekül ağırlıklarına göre "büyük" ve "küçük" olmak üzere iki tip vWF peptidi sentezlenir. Büyük moleküller trombosit adhezyon ve agregasyonunda daha aktiftir. Endotel hücrelerinde büyük vWF molekülleri fazladır ve bu moleküller plazmada daha küçük parçalara ayrılmaktadır (2,3). Normalde gözlenenin tersine TTP'da sirküle olan vWF multimerleri anormal büyüktür ve bu multimerler platelet aktivasyonunu normale göre daha belirgin artırır (23,24). Akut TTP'nin başlangıç döneminde ve kronik TTP'nin remisyon fazında yüksek vWF konsantrasyonları saptanmıştır (24,25).

Wada H ve ark (26) tümör nekrotizan faktör, interlökin-1 beta, interlökin-6 ve solubl interlökin-2 reseptörlerinde hastalık sırasında belirgin bir artış olduğunu, komplet remisyondan sonra ise reseptör sayısının azaldığını ortaya koymuşlardır.

Hastalıkta başlıca arteriol ve kapiller lümeninde hınlı yapıda, asidofilik ve PAS + bir maddenin çöktüğü bilinmektedir. Çoğunlukla bu madde intraluminal veya subendotelial lokalizasyonludur (1-3). Elektronmikroskopide biriken mikrotrombüslerin fibrin, trombosit agregatları hatta eritrosit ve lökosit içerdiği gösterilmiştir (1-3). Lezyonların etrafında endotel proliferasyonu da görülebilir. Bu lezyonlar tüm dokularda izlenmekte ve gingival biyopsi %60 tanı koydurmaktadır (1-3,27).

### KLİNİK

1960'lı yılların başından beri bilinmekte olan TTP nadir görülen kötü prognozlu, klinik olarak beş ayrı komponenti olan hematolojik bir hastalıktır (Tablo 1). Bu komponentler ciddi trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, nörolojik semptomlar, yüksek ateş ile azotemi, proteinüri, hematüri ile birlikte olan renal tutulumdur (1-6). Ayrıca daha az oranda kardiyak tutulum da görülmektedir (1-6,28).

Trombositopeni tüm vakalarda izlenir ve trombosit sayısı genellikle 8.000-40.000/mm<sup>3</sup> dolayındadır (1-3).

\* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi  
İç Hastalıkları ABD TRABZON

Tablo 1. Trombotik Trombositopenik Purpura'da semptomatoloji

Semptom ve bulgular	Görülme sıklığı %
Trombositopeni	100
Mikroanjiyopatik hemolitik anemi	96
Nörolojik semptomlar	92
Yüksek Ateş	98
Renal bulgular	88

Olguların çoğunda trombositopeniye bağlı yaygın purpuralar mevcuttur (1-3). Ayrıca nadir de olsa özellikle kadınlarda vaginal kanamalar (29), daha nadir olarak gözde retinal ve vitreal kanamalar ortaya çıkabilir (30,31). Bu olgularda trombosit yaşam süreleri de çoğunlukla bir günden daha kısadır (1-3).

Mikroanjiyoplastik hemolitik anemi olguların %96'dan fazlasında izlenir (1-3). Olguların üçte birinde hemoglobin değeri 6 g/dl'nin altında olup anemi semptomları ve iktar sık olarak ortaya çıkar (1-3).

Olguların %98'den fazlasında hipotalamik kaynaklı olabileceği düşünülen yüksek ateş ortaya çıkmaktadır (1-3).

Yaklaşık %88 oranında izlenen renal tutulum genelde siliktir ve nadiren kreatinin değeri 3 mg/dl'nin üzerine çıkmaktadır. Başlangıçta kan üre azotu olguların %50'sinde artmıştır ve çoğu olguda bu değerler daha sonra normale düşer (1-4). Nadir olgularda akut tübül nekroz sonucu end-stage böbrek yetmezliği gelişir ve hemodializ endikasyonu doğabilir (1-4). Proteinüri ve mikroskopik ya da makroskopik hematüri ise hemen daima mevcuttur (1-4).

Nörolojik belirtiler çeşitli derecelerde felç, parestezi, davranış bozukluğu şeklinde ortaya çıkabilir ve koma ile sonuçlanabilir (1-4).

Kardiak bulgular arasında ise kalp iletim sisteminin infarktüsüne bağlı kalp blokları, ani kardiak ölümler ilk sırayı alır. Ayrıca perikardial effüzyon ve nonbakteriyel endokardit otopsielerde saptanabilir (1-4).

Olguların %15'inde lupus eritematosus hücreleri pozitif bulunabilir (1,2). Yine pek çok olguda anti-nükleer antikor düzeyleri yüksek bulunmuştur (1,2,4). Pıhtılaşma testleri genelde normal sınırlarda olup olguların

%25'inde dissémine intravasküler koagülopatiyi destekleyen bulgular görülebilir (1-3). Fibrin yıkım ürünleri ise genellikle artmıştır (1,2).

## AYIRICI TANI

Çoğu olguda klasik bulgular ile TTP tanısı koymak zor olmamaktadır.

Hemolitik üremik sendrom (HUS), TTP'nin bir varyantı olarak değerlendirilmekte birlikte ayırıcı tanıda akla gelmelidir (1-3). Daha çok pediatrik yaş grubu hastalığı olan HUS'da nörolojik bulguların daha hafif, renal bulguların ise daha ağır seyretmesi ve çoğu olgunun hemodialize gereksinim göstermesi tanıya yardımcıdır (1-3).

Trombositopeni ile birlikte görülen hemolitik anemi de (Ewans sendromu) düşünülmesi gereken diğer bir hastalıktır. Fakat Ewans sendromunda periferik yaymada parçalanmış eritrositlerin izlenmemesi önemlidir (1-3). Hastalığın ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar ve ayırım kriterleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

## TEDAVİ

Uygun tedavi ile olguların %50-60'ın tam remisyona girdiği, yaklaşık %10'unun kronikleştiği ve relapslarla seyrettiği bilinmektedir (1-3).

Tedavide klasik olarak kortikosteroidler (100-2000 mg/gün) kullanılmaktadır (1-3). Son yıllarda günlük dozun 3 grama kadar artırılması ile daha başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (32). Tedaviye kural olarak yüksek doz steroid ile başlanmalı, gerekirse diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilmelidir (1-3,31).

Günde 4-12 ünite taze donmuş plazma infüzyonu yararlılığı bilinen bir başka tedavi yöntemi olup, bu doz günde 30 üniteye kadar artırılabilir (33).

Exchange transfüzyon da TTP'da yıllardan beri kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir (34,35). Exchange transfüzyonun hangi oranda ne kadar süre kullanılacağı olgunun tedaviye yanıtı izlenerek belirlenmelidir.

Plazmaferezis, exchange transfüzyon ve taze donmuş plazma infüzyonuna üstünlüğü kanıtlanmış bir yöntem olup, TTP tedavisinde sık başvurulan bir yöntemdir (36-38).

Vinkristin ve siklofosfamid gibi kemoterapik ajanların etkinliği olmadığı gösterilmiştir (39-40). Buna karşılık

Tablo 2. Trombotik trombositopenik purpura'nın ayırıcı tanısına yardımcı hematolojik parametreler

	KVDH/ES*	DIC**	TTP/HÜS***
Periferik yayma	Mikrosferositoz	Şistositoz	Şistositoz
Retikülosit sayısı	Artmış (+++)	Normal veya artmış (+)	Artmış (+++)
Coombs testi	Pozitif	Negatif	Negatif
Koagülasyon testleri	Normal	Belirgin anormal (+++)	Normal veya anormal (+)

Kollagen-vasküler doku hastalıkları ve Evans sendromu  
Dissémine vasküler koagülasyon  
Trombotik trombositopenik purpura ve Hemolitik-üremik sendrom

diğer tedavilerle yeterli yanıt alınamayan olgularda söz konusu kemoterapötiklerin kombine tedaviye eklenebileceği ve bu yolla tedaviye katkı sağlayabileceğine dan literatür bilgileri mevcuttur (1-3,38).

Relapslarla seyreden ve uygulanan tedavi yöntemlerine yanıt alınamayan kronik olgularda splenektomi yarar sağlayabilmekte, hatta bazen tek tedavi yöntemi olabilmektedir (41).

Son yıllarda alternatif tedavi yöntemleri de tartışılmaktadır. Özellikle immunoglobulin-G (0.4 g/kg/gün) tedavisi ile elde edilen sonuçlar umut vericidir (42-44).

Prostasiklin ve danazol tedavisinin de TTP'de başarılı olduğu ileri sürülüyorsa da (21,45) bu yöntemlerin güvenli olarak uygulanması için daha fazla klinik çalışma ve deneyime ihtiyaç vardır.

Trombosit agregasyonunu inhibe eden asetil salisilik asit (0.6-1.2 g/gün), dipiridamol (400 mg/gün) gibi ilaçlar özellikle mikrotrombüs oluşumunu engellemek amacıyla kullanılmaktadır (1-3,46). Remisyona giren vakalarda antiagregan tedavi en az altı aya kadar uzatılarak relapsların oluşumu önlenmeye çalışılmalıdır (1-3,46).

Sonuçta TTP'de bugün için önerilen tedavi yöntemi yüksek doz steroid VP antiagregan tedavi ile birlikte plazmaferezisin birlikte uygulanmasıdır. Ayrıca exchange transfüzyon, taze donmuş plazma infüzyonu da diğer yardımcı tedavi yöntemleridir. Son yıllarda bu kombinasyonlara immunoglobulin G eklenmesi ile remisyon şansının arttığı üzerinde de durulmaktadır.

## PROGNOZ

Gelişen tedavi yöntemlerine rağmen hastalığın tam remisyon oranı %50-60 arasındadır (1-4). Hâlâ hastaların önemli bir kısmı çeşitli nedenlerle kaybedilmektedir. Mortalitenin özellikle malign durumlarda, kollagen doku hastalığı olanlarda ve gebelerde daha fazla olduğu bilinmektedir (1-3,10-13). Gebelikte prognozun belirgin kötü oluşu oldukça dikkat çekicidir (1-3,12,13). Olguların çoğu kanama, nörolojik semptomların ağırlığı ve sepsis nedeniyle kaybedilmektedir (1-3). TTP'de hâlâ süren bu yüksek mortalite hastalığın etyopatogenez ve tedavisinde yeni yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

## KAYNAKLAR

- Shuman M. Hemorrhagic disorders: Abnormalities of platelet and vascular function. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, eds. Cecil Textbook Medicine. Philadelphia: Saunders Company, 1992:987-9.
- Handin RI. Disorders of the platelet and vessel wall. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, eds. Harrison's Principal of Internal Medicine. McGraw-Hill Inc, 1991:1500-5.
- Jandl JH. Blood Textbook of Hematology. Little Brown and Company, 1987:1067.
- Bradfield V. Thrombotic thrombocytopenic purpura. J Intraven Nurs 1991; 14:271-3.
- Neubauer RL. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Alaska Med 1989; 31:57-61.
- Saleem S, Saleem A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Tex Med 1989; 85:46-9.
- Bullorsky ED, Shanley C, Napoli J, Stemmelin G, Emery J, Lajous JR. Thrombotic thrombocytopenic purpura and human acquired immunodeficiency virus seropositivity. Medicine 1991; 51:241-3.
- Routy JP, Beaulieu R, Monte M, Saint-Louis J, Sauvageau G, Toma E. Immunologic thrombocytopenia followed by thrombotic thrombocytopenic purpura in two HIV 1 patients. Am J Hematol 1991; 38:327-8.
- Ellingson TL, Wilske K, Aboulafia DM. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with polymyositis. Am J Med Sci 1992; 303:407-10.
- Asherson RA, Khamashta MA, Hughes GR. Lupus, thrombotic thrombocytopenic purpura and antiphospholipid antibodies. Ann Neurol 1989; 25:312-3.
- Obeso Fernandez G, Prieto Parega E, Villalobos Martines E, Bosch Benitez JM, Escudero Soto A, Paniagua Garcia J. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with systemic lupus erithematosa systemica. Sangre 1987; 32:83-7 (abs.).
- Wiznitzer A, Mazor M, Leiberman JR, Bar-levie Y, Gurman G, Glezerman M. Familial occurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura in two sisters during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 166:20-1.
- Ezra Y, Mordel N, Sadousky E, Schenker JG, Eldor A. Succesful pregnancies of two patients with relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Int J Gynecol Obstet 1989; 29:359-63.
- Cohen H, Bull HA, Seddon A, Hill FG, Wolff N, Mahin S.J. Vascular endothelial cell function and ultrastructural in thrombotic microangiopathy following allogenic bone marrow transplantation. Eur J Haematol 1989; 43:207-14.
- Durant JM, Lefeure P. Mitomycine-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. Haematologica 1991; 76:421-3.
- Nieminen U, Kekomaki R. Quinidine-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1992; 80:77-82.
- Leaf AN, Laubenstein U, Raphael B, Hochster H, Baez L, Karpotkin S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. Am Intern Med 1988; 109:194-7.
- Cherin P, Brivet F, Tertian G, Dreyfus M, Barthelemy P, Dermond J, et al. Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura associated to prostatic cancer. Press Med 1991; 20:1073-7.
- Takahashi H, Honono M, Wada K, Tatewaki W, Niweno H, Tsubovchi J. Circulating trombomoduline in thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 1991; 38:174-7.

20. Uan EC. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Rev Med* 39:203-12.
21. Tardy B, Page Y, Conted C, Tardy-Pancet B, Zern F. Intravenous prostacyclin in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Intern Med* 1991; 230:279-82.
22. Tsai AL, Manner CE, Rudersdorf T, Wu KK. Quantitation of serum prostacyclin-binding in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Intern Med* 1991; 230:279-82.
23. Saitoh M, Wada H, Tanigawa M, Tamaki S, Masuga M, Minami N. The changes in von Willebrand factor multimer in a course of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Rinsho Ketsueki* 1991; 32:1006-8 (abs.).
24. Moake JL, Mc Pherson PD. Abnormalities of von Willebrand factor multimers in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *Am J Med* 1989; 87:9-15.
25. Chintagumpala MM, Hurwitz RL, Moake JL, Mahoney DH, Steuber CP. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in infants with large von Willebrand factor multimers during remission. *J Pediatr* 1992; 120:49-53.
26. Wada H, Kaneko T, Ohiwa M, Tanigawa M, Tanaki S, Minami N. Plasma cytokine levels in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1992; 40:167-70.
27. Nishioka GJ, Chilcoat CC, Augdemorte TB, Clare N. The gingival biopsy in the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65:580-5.
28. Siersema PD, Kros JM, Van den Berg B. Cardiac manifestations of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neth J Med* 1989; 35:100-7.
29. Gallup DC, Nolan TE, Martin D. Thrombotic thrombocytopenic purpura first seen as massive vaginal necrosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:413-5.
30. Black RL, Terry JE. Ocular manifestations of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Optom Assoc* 1991; 62:457-61.
31. Gum KB, Carter KD, Vine AK. Massive bilateral retinal vascular occlusion secondary to thrombotic thrombocytopenic purpura. *Retina* 1988; 8:185-7.
32. Özsoylu S. Intravenous high dose metilprednisolone for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1988; 28:128-9.
33. Cuesta B, Hernandez M, Viteni C, Gomez C, Rocha E. Thrombotic thrombocytopenic purpura treatment with plasmapheresis. *Rev Med Univ Navarra* 1987; 31:45-7.
34. Shepard KV, Tishleder A, Lucas FV, Goormastie M, Bukowski RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura treated with plasma exchange or exchange transfusions. *West J Med* 1991; 154:410-3.
35. Shepard KV, Bukowski RM. The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with exchange transfusions, plasma infusions and plasma exchange. *Semin Hematol* 1987; 24:178-93.
36. Douzinas EE, Markakis K, Karabinis A, Mandelaki T, Bilalis D, Fessas P. Early plasmapheresis in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Crit Care Med* 1992; 20:57-61.
37. Sulek K, Ostrowska G. Use of plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pol Tyglek* 1989; 44:887-8 (abs).
38. Lichtin AE, Schreiber AD, Silberstein LE. Efficacy of intensive plasmapheresis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1987; 147:2122-6.
39. O'Conner NT, O'Shea MJ, Hill LF. Vincristine for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1992; 340:490.
40. O'Conner NT, Bruce-Jones P, Hill LF. Vincristine therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1992; 39:234-6.
41. Wells AD, Majumder G, Slatter NG, Young AE. Role of splenectomy a savage procedure in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Surg* 1991; 78:1389-90.
42. Castaman G, Rodeghiero F, Ruggeri M, Di Bona G, Dini E. Long-lasting remission after high dose intravenous immunoglobulins in a case of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 1991; 76:511-2 (abs.).
43. Kondo H. Thrombotic thrombocytopenic purpura-remission following treatment with high-dose immunoglobulin. *Rinsho Ketsueki* 1991; 32:1564-8 (abs.).
44. Finn NG, Wang JC, Hong KJ. High-dose intravenous gamma globulin infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1987; 147:2165-7.
45. Kondo H, Iseki T, Goto S, Takaso T, Ohto M, Okuda K. Danazol therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 1992; 55:293-300.
46. del Zoppo GJ. Antiplatelet therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1987; 24:130-9.