

Katater enfeksiyonu olan dirençli trombotik trombositopenik purpura olgusu ve rituksimab deneyimi

Dr.Cenk SUNU

*Sakarya Üniversitesi Eğitim
Araştırma Hastanesi*

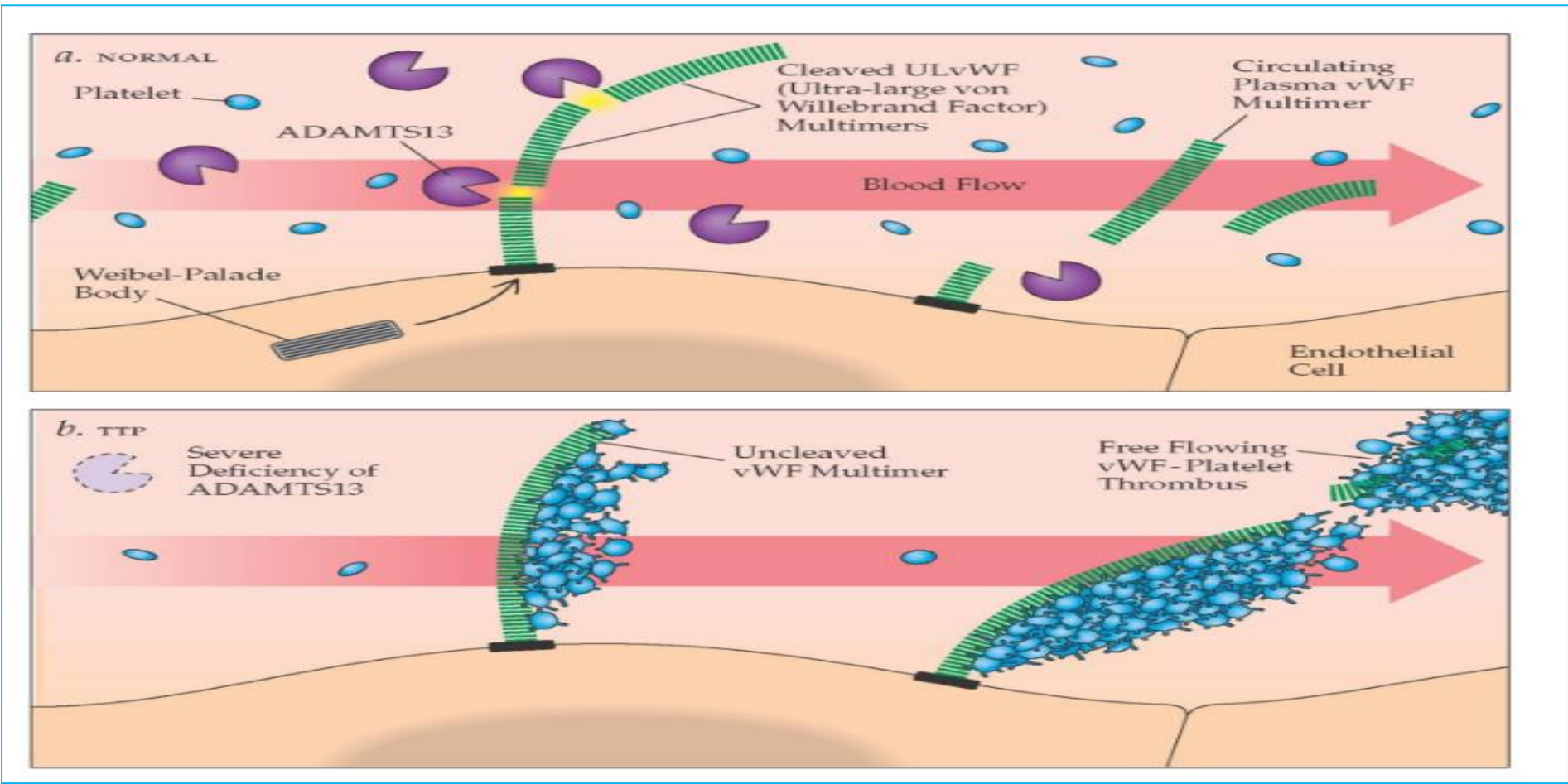
Hematoloji BD

Trombotik trombositopenik purpura (TTP),

- mikroanjiopatik hemolitik anemi,
- trombositopeni,
- ateş,
- nörolojik bulgular ve
- böbrek yetmezliği

ile karakterize hayatı tehdit eden bir durumdur.

Hastalığın klasik pentadı hastaların sadece %5'inde görülür.



Von Willebrand faktörü parçalayan bir metalloproteinaz olan **ADAMTS-13**'deki eksiklik veya disfonksiyon sonucu meydana gelen küçük damarlarda artmış trombosit adezyonu ve trombüs formasyonu sonucu oluşur.

- Trombotik trombositopenik purpuranın standart tedavisi plazma değişimi ve kortikosteroidlerdir ancak birçok hasta ek immünsüpresyona ihtiyaç duyar.
- Rituksimabın etkinliği, B lenfositleri üzerinde bulunan CD20 antijenine yönelik bir kimerik monoklonal antikoru, CD20+ lenfoproliferatif bozuklukların tedavisi ve bazı otoimmün hastalıklarda kanıtlanmıştır.

- Rituksimab anti-ADAMTS-13 antikorlarla ilişkili akut refrakter ve kronik tekrarlayıcı TTP hastalarında umut verici bir ilk basamak immünsüpresif tedavi yöntemidir.
- Tedavi sırasında enfeksiyonlarında olabileceği unutulmamalıdır.

OLGU

42 yaşında erkek hasta

Bilinen kronik bir hastalık öyküsü yok

Son üç gündür olan karın ağrısı ve kabızlık şikayetleriyle acil servise başvurmuş.

Acilde yapılan tetkiklerinde:

- lökosit: $8.2 \times 10^3/\mu\text{L}$,
- hemoglobin: 15.1 gr/dL,
- trombosit: $183 \times 10^3/\mu\text{L}$,
- üre- kreatinin- aspartat aminotransferaz (AST)- alanin aminotransferaz (ALT)- sodyum- potasyum- kalsiyum- C-reaktif protein (CRP)- prokalsitonin- total protein- albumin- total bilirubin değerleri normal,
- laktat dehidrojenez (LDH): 312 U/L.

Hastaya karın ağrısına yönelik tetkikleri yapılarak taburcu edilmiş.

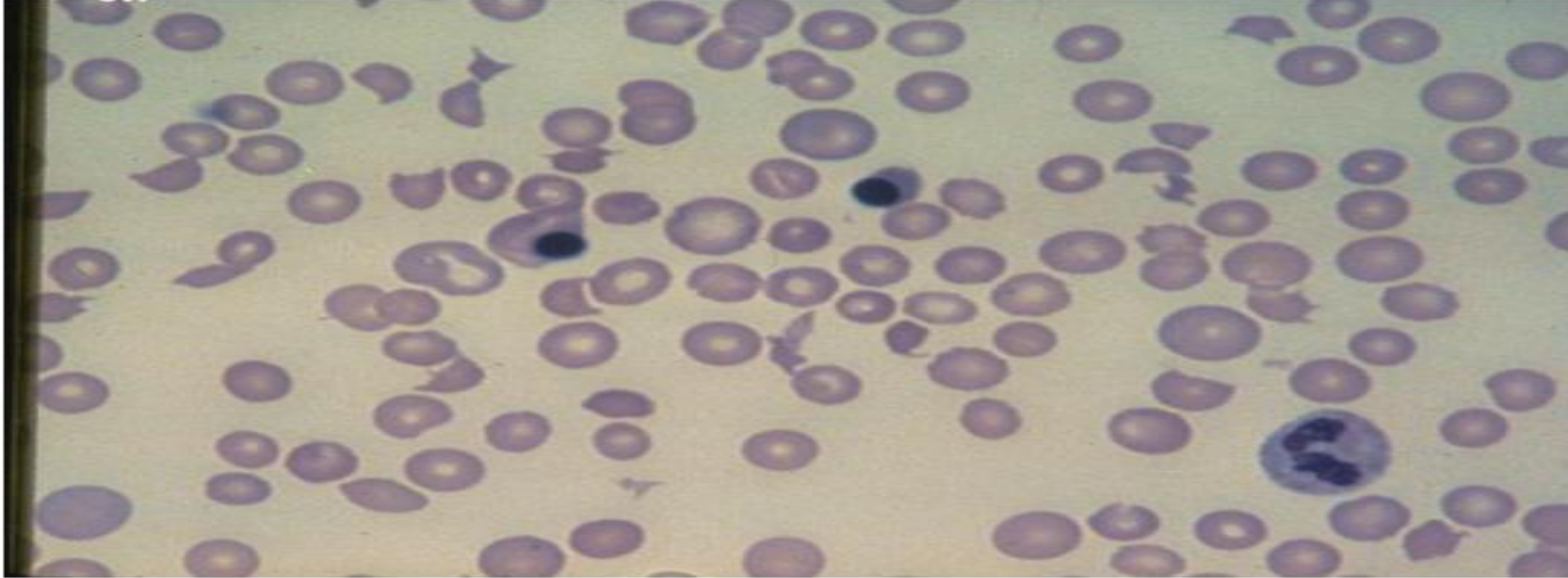
Hasta ertesi ve bir sonraki gün aynı şikayetler ile acile tekrar başvurduğunda trombosit değerlerinde düşüş olması üzerine hematoloji konsültasyonu istendi.

Tetkiklerinde:

- lökosit: $9.1 \times 10^3/\mu\text{L}$,
- hemoglobin: 14.3 gr/dL,
- trombosit: $18 \times 10^3/\text{UL}$,
- LDH: 1232 U/L.
- Düzeltilmiş retkülosit sayısı: 2.89,
- coombs testleri ve aPTT, INR değerleri normal.

Kreatinin değerleri normal olan hastada nörolojik bulgu ve ateş yoktu.

Periferik yaymasında yaygın şistosit görüldü.



Hastadan ADAMTS-13 tetkiki için kan örneği alındı

40 mg/kg dozunda 14 IU taze donmuş plazma (TDP) eşliğinde plazmaferez ve 1 mg/kg dozunda metil prednizolon tedavisine başlandı.

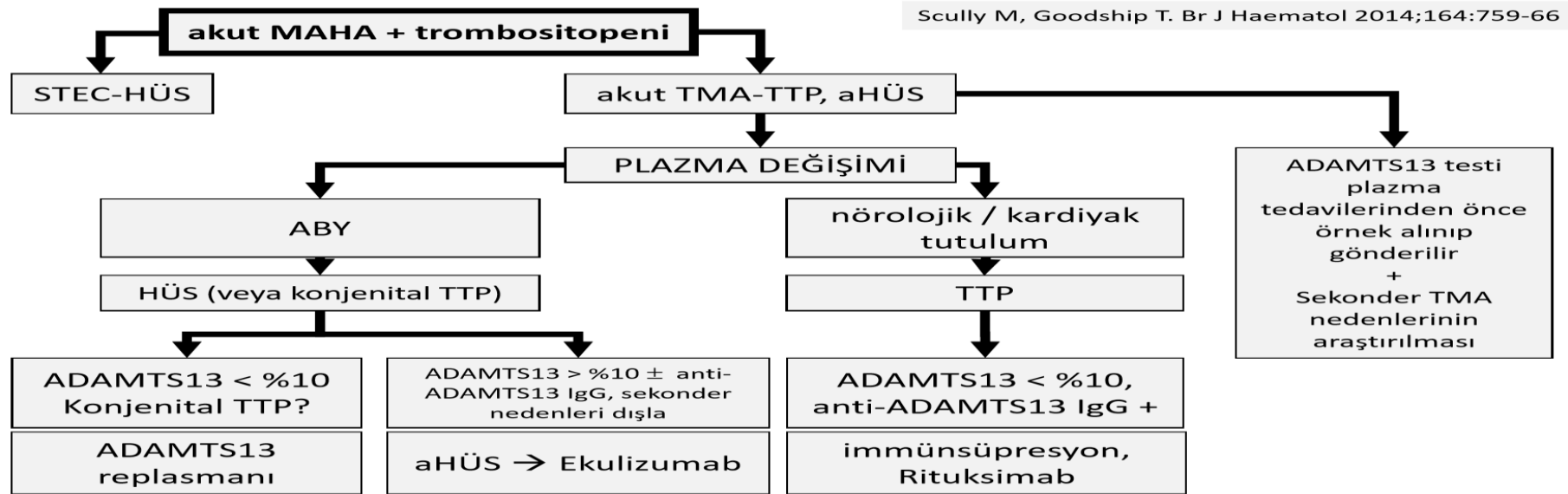
Her gün 1x1 14 IU TDP eşliğinde plazmaferez yapıldı. Prednol tedavisine devam edildi.

Hastaya günlük LDH, bilirubin, hemogram takibi yapıldı.

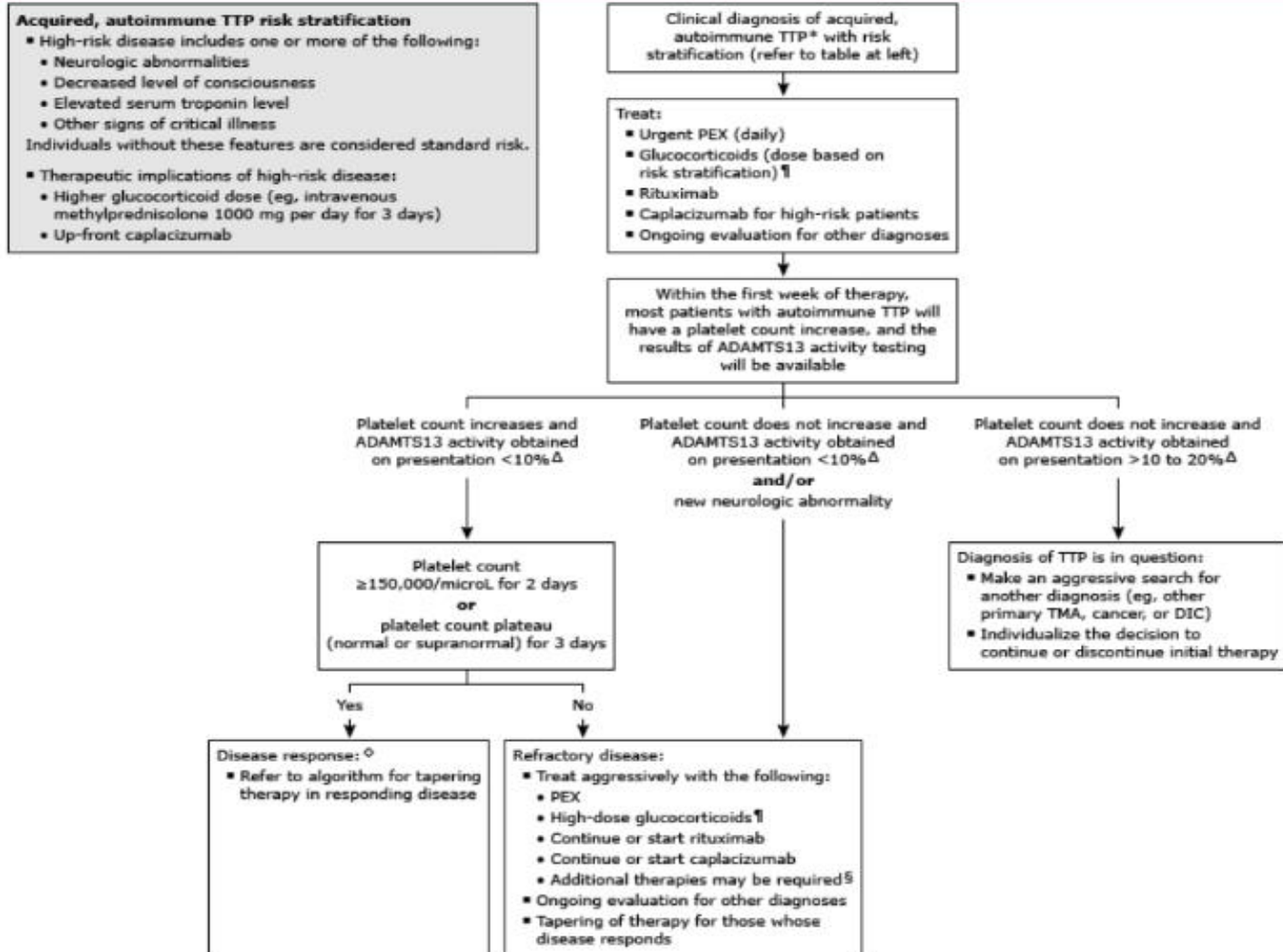
3.gün sonunda hastanın trombosit değerlerinde artış izlendi.

Gönderilen ADAMS-T13 tetkikleri sonuçlandı.

- ADAMTS-13 aktivite: %0.2 - 0 IU/ml,
- ADAMST-13 inhibitör: 61,02 IU/ml



Algorithm for the initial treatment of acquired, autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)



1.haftanın sonunda LDH değeri gerileyen, trombosit değerlerinde artış izlenen hastanın 8., 9. günlerde trombosit değerlerinde düşüş izlendi, periferik yaymasında trombosit değerleri uyumlu ve her alanda ortalama 5-6 şiştosit görüldü.

Plazmaferez dozu 60 mg/kg'a çıkıldı ve endikasyon dışı onay alınarak rituximab 375 mg/m² dozunda haftada bir - 4 hafta planlanarak başlandı.

Relaps olarak değerlendirilen hastada bağ dokusu ve tümör belirteçleri negatif saptandı.

Torako-abdominal bilgisayarlı tomografisinde herhangi bir patoloji saptanmadı.

2.doz rituximab tedavisi sonrası

- LDH: 227 U/L,
- trombosit: $158 \times 10^3/\mu\text{L}$

saptanan hastanın plazmaferez tedavisi 3 kez gūnaşırı yapılarak tamamlandı, hasta takibe alındı.

2 gün sonra hastanın ateşi oldu ve katater yerinde hematoma gelişti.

Alınan kan ve katater kültüründe gram + üreme saptandı.

Hastaya vancomisin 2x1 gr başlandı.

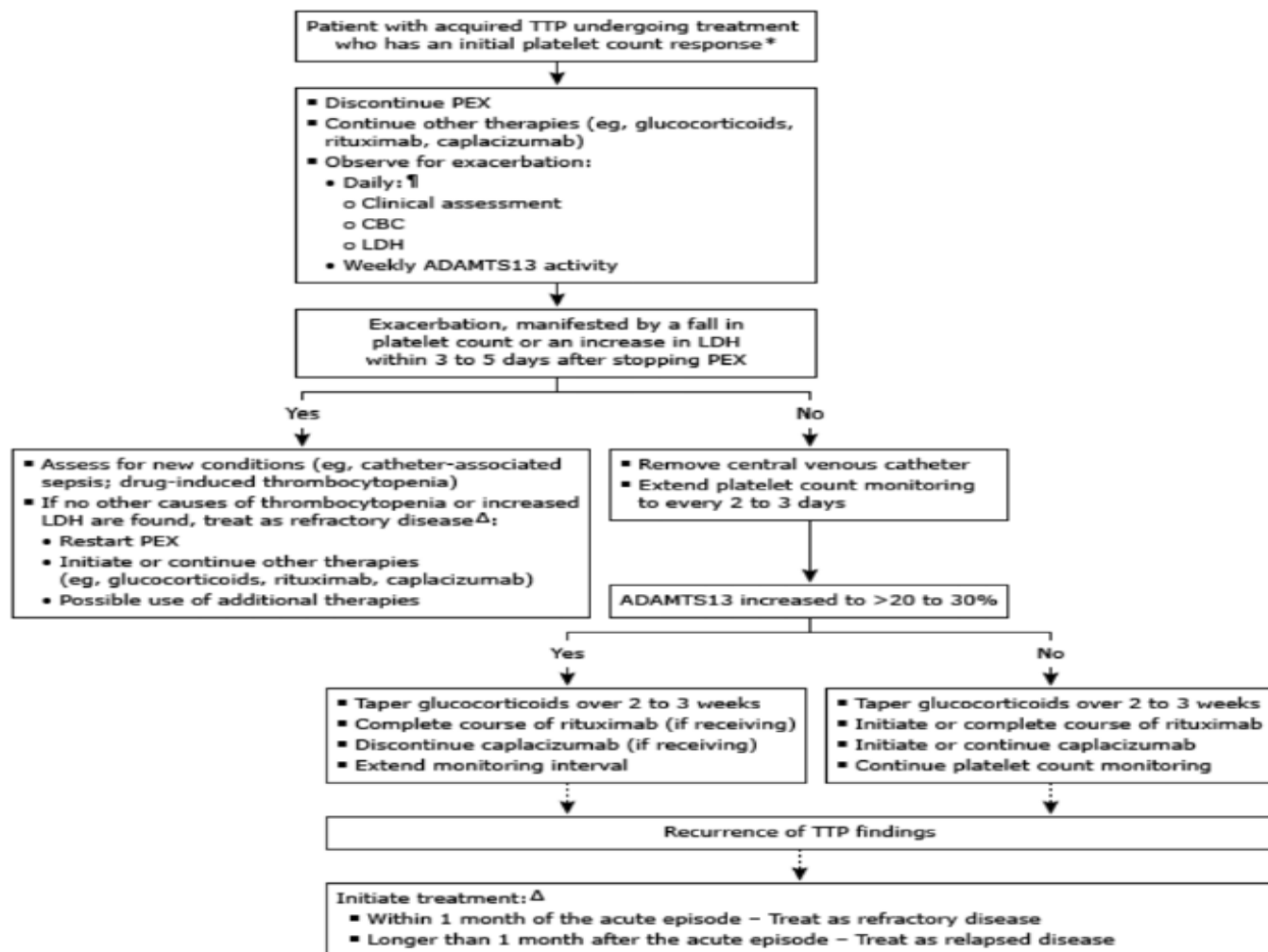
- aPTT: 43 sn,
- INR: 2.9
- fibrinojen: 89 mg/dl,
- hemoglobin: 9.8gr/dL,
- trombosit: $51 \times 10^3/\mu\text{L}$,
- CRP: 238 mg/dL, prokalsitonin: 20 ng/mL saptandı.

Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) düşünülerek hastaya 15-20 mg/kg'dan TDP verildi.

Antibiyotik tedavisiyle 3 gün içinde hastanın değerlerinde düzelme izlendi.

Vancomisin tedavisi 14 güne tamamlandı.

Algorithm for tapering therapy after an initial response in a patient with acquired, autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)



3. ve 4. hafta rituximab tedavileri verildi.

4.dozdan sonra kontrol ADAMS-T3 gönderildi.

- ADAMTS-13 aktivite: %92.34 – 0.92 IU/ml,
- ADAMST-13 inhibitör: 3.96 IU/ml olarak raporlandı.

Hastanın steroid tedavisi azaltılarak kesilmekte ve stabil olarak polikliniğimizde takip edilmektedir.

TARTIŞMA

- Günlük plazma değişimi TTP tedavisinin temelidir ve mortalite oranlarını %90'lardan %10-20'lere düşürür.
- Plazma değişiminin başarısı dolaşan anti-ADAMSTS-13 antikorlarını temizlemesine ve ADAMSTS-13 aktivitesini artırmasına bağlıdır.
- Ancak TTP hastalarının %10-20'sinde günlük plazma değişimine kısmi ya da tam yanıtızsızlık gelişir veya refrakterdir ve %20-50'sinde tam remisyon sonrasında relaps gelişir.

- Günlük plazma değişimi ve steroid tedavisine yanıtı olursa rituksimab immün TTP tedavisinde başarılıdır.
- İngiliz Hematoloji Standartları Komitesi TTP tanı ve yönetimi ile ilgili yayınladığı kılavuzda refrakter ya da tekrarlayan immün TTP olgularında 375 mg/m² haftalık dozda dört hafta boyunca rituksimab tedavisi önermektedir.
- TTP'de CD20+ B hücre yükü lenfomada olduğundan daha düşük olduğu için 100 mg gibi daha düşük dozların da etkili olduğunu destekleyen veriler vardır.
- Bu veriler ışığında TTP hastalarında rituksimabın standart dozu konusunda net bir görüş birliği yoktur.

- Biz de olgumuzda bir haftalık plazma değişimi ve steroid tedavisine başlangıçta yanıt alınmasına rağmen takibinde relaps gelişmesi üzerine 375 mg/m² haftalık dozda dört hafta boyunca rituksimab tedavisi uyguladık.
- Tedavinin birinci haftasında hastanın trombosit ve LDH değerleri düzelmeye başladı.
- Ancak bizim olgumuzda 2.doz rituximab sonrasında katater enfeksiyonuna bağlı DIC gelişti.

- TTP olgularında plazmaferez için hastaya santral veya periferik katater takılmaktadır.
- Bu hastalarda tedavi sırasında, steroid kullanımınınnda sebep olabileceği katater enfeksiyonuna bağlı bakteriyemi ve DIC sık karşılaştığımız sorunlardır.
- Oklahoma TTP-HÜS Registry'de takip edilen 415 hastanın 31'de (%7) sistemik enfeksiyon görüldüğü ve TTP'yi taklit ettiği raporlanmıştır.
- Bu vakalarda enfeksiyon tedavisiyle semptomlar gerilemiştir.

- Relaps-refrakter vakalarda infeksiyon, malignite ve ilaca bağı TTP aklımıza gelmelidir.
- Bizim olgumuzda infeksiyon tedavisi sonrasında rituximab tedavisi 4 haftaya tamamlandı ve poliklinik takiplerinde stabil seyretmektedir.



TEŞEKKÜRLER