

Kanlı İshal Sonrası Gelişen Hemolitik Üremik Sendrom-Trombotik Trombositopenik Purpura: Bir Olgu Sunumu

Bloody Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome-Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report

Aşkın Erdoğan¹, Haluk Erdoğan², Uğur Yılmaz¹

¹Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP), klinik özellikleri örtüştüğü için erişkinlerde genellikle HÜS-TTP olarak da adlandırılmaktadır. 42 yaşındaki kadın, iki gündür olan karın ağrısı ve kanlı dışkılama şikayetleriyle başvurdu. Yaklaşık 10 gün önce üst solunum yolu infeksiyonuna yönelik antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Vücut sıcaklığı 36.6°C idi ve karında hassasiyeti vardı. Diğer sistemlerin muayenesi normaldi. Takiplerinde hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği gelişen hastaya HÜS-TTP tanısı konuldu. Dışkı incelemesinde patojen bir mikroorganizma ve verotoksin saptanmadı. Destek tedavisine rağmen klinik tablosunun kötüleşmesi ve laboratuvar testlerinin bozulması üzerine steroid ve plazmaferez uygulandı. Bu tedavi sonrası hasta iyileşti ve böbrek fonksiyonları normal sınıra geldi. Bu yazıda HÜS ve TTP ile ilgili literatür gözden geçirilerek tedavisi semptomatik olan HÜS ile birlikte TTP'li hastalara uygulanan plazmaferez temelli tedavilerin yaşam kurtarıcı olabileceği vurgulanmaktadır. *Klimik Dergisi 2012; 25(1): 38-40.*

Anahtar Sözcükler: İshal, enterohemorajik *Escherichia coli*, hemolitik-üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, plazmaferez.

Abstract

Hemolytic uremic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) are termed HUS-TTP since their clinical features are alike. A 42-year-old female with abdominal pain and bloody diarrhea for two days was admitted to the hospital. She had a history of antibiotic therapy ten days before for upper respiratory tract infection. At physical examination, body temperature was 36.6°C and she had abdominal tenderness, but other systems were normal. During follow up, the patient developed hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure which led to HUS-TTP. Stool examination did not reveal any microorganism or verotoxin. Due to the worsening clinical status and laboratory findings, plasmapheresis was performed. Shortly after plasmapheresis, the patient survived and renal failure resolved completely. Herewith, we have reviewed the relevant literature on HUS-TTP and emphasized that plasmapheresis-based treatment for TTP may be life-saving even though treatment of HUS is symptomatic. *Klimik Dergisi 2012; 25(1): 38-40.*

Key Words: Diarrhea, enterohaemorrhagic *Escherichia coli*, hemolytic-uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, plasmapheresis.

Giriş

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP), trombotik mikroanjyopatinin iki majör sendromudur. Her ikisi de çoğul organ tutulumuyla (nörolojik, böbrek ve gastrointestinal sistem gibi) giden mikroanjyopatik hemolitik anemi ve trombositopeniyle karakterizedir. Nörolojik bozuklukların

baskın ve böbrek tutulumunun minimal olduğu durumlar, TTP; nörolojik bulguların az ve böbrek tutulumunun baskın olduğu durumlar, HÜS olarak da adlandırılmaktadır. Bununla birlikte birçok hastanın ciddi nörolojik bozuklukların (örneğin koma, epileptik nöbet gibi) yanı sıra akut böbrek yetmezliğiyle başvurması bu ayrımı zorlaştırmaktadır. Klinik özellikleri örtüştüğü için erişkinlerde genellikle HÜS-TTP olarak da adlandırılmaktadır (1,2).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Aşkın Erdoğan, Başkent Üniversitesi, Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Alanya, Antalya, Türkiye
Tel./Phone: +90 242 511 25 11 Faks/Fax: +90 242 511 55 63 E-posta/E-mail: erdoganaskin@hotmail.com
(Geliş / Received: 25 Ağustos / August 2011; Kabul / Accepted: 20 Aralık / December 2011)
doi:10.5152/kd.2012.11

Kanlı ishal sonrası görülen tipik HÜS, çocukluk çağındaki HÜS'ün yaklaşık %90'ını oluşturur. Çocukluk çağı akut böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir ve tedavisi konservatiftir. Mortalite hızı, destek tedavisi (kan transfüzyonu, sıvı ve elektrolit dengesi, indikasyon varsa diyaliz, hipertansiyonun kontrolü) ile %5'in altına düşürülmüştür (2,3). Çocuklardaki semptomatik tedavinin aksine, erişkinlerdeki TTP'li tedavisiz olgular %90'ı aşan yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Plazmaferez temelli tedavilerin uygulamaya girilmesiyle dramatik bir gelişme kaydedilmiş ve mortalite hızları %10'lara düşürülmüştür (4).

Bu çalışmada kanlı ishal sonrası HÜS-TTP tanısı konulan 42 yaşındaki bir kadın hasta sunulmuş ve ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Olgu

Kırk iki yaşındaki kadın hasta, iki gündür olan karın ağrısı ve günde 8-10 kez olan gözle görülür kanlı dışkılama şikayetleriyle Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi Acil Servisi'ne başvurdu. Hastanın yaklaşık 10 gün önce üst solunum yolu infeksiyonuna yönelik antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde ateş 36.6°C, nabız 92/dakika ve tansiyon arteriyel 100/60 mmHg idi. Karında yaygın hassasiyeti vardı. Diğer sistemlerin muayenesi normaldi. Özgeçmişinden tiroidektomi geçirdiği ve tiroksin sodyum kullandığı öğrenildi. Lökosit 16 000/mm³, hemoglobin 11.3 mg/dl, trombosit 304 000/mm³, kan üre azotu (BUN) 30 mg/dl, kreatinin 1.19 mg/dl, AST 17 İÜ/lit, ALT 13 İÜ/lit bulundu. Dışkının boyasız mikroskopik incelemesinde 8-10 lökosit ve bol eritrosit saptandı. Abdominal bilgisayarlı tomografide perikolonik alanda transvers kolonu, inen kolonu ve sigmoid kolonu etkileyen hafif düzeyde ödem ve inflamatuvar değişikliklerin eşlik ettiği difüz duvar kalınlaşması tespit edildi.

Hemorajik kolit ön tanısıyla hastane yatırılan hastanın oral alımı kesildi, İV hidrasyonun yanı sıra metronidazol 4x500 mg İV tedavisine başlandı. Dışkıda amip antijen testi ve *Clostridium difficile* toksini negatif bulundu. *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* yönünden yapılan dışkı kültüründe üreme saptanmadı. Yatışının beşinci günü dışkı *E. coli* O157:H7 kültürü için enterik patojenler için referans laboratuvarı olan Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi'ne gönderildi. Hem kültür plağındaki suşlarda hem de dışkıda Shiga toksini negatif olarak bil-

dirildi. Takiplerinde karın ağrısı ve ishali azalmasına rağmen hemoglobin ve trombosit sayısında progresif bir azalma, BUN ve kreatinin düzeylerinde artış görüldü (Tablo 1). HÜS tanısı konulan hastanın antibiyotiği kesildi ve eritrosit replasmanı yapıldı. Taze donmuş plazma verildi; 2 mg/kg/gün prednizolon tedavisine başlandı. Hastanın yatışının yedinci günündeki kontrol kan tetkiklerinde hemoglobin 9.14 mg/dl, trombosit 58 200/mm³, BUN 52 mg/dl, kreatinin 3.11 mg/dl, LDH 2355 İÜ/lit, total bilirubin 2.56 mg/dl, indirekt bilirubin 1.65 mg/dl, protrombin zamanı 17.2 saniye, INR 1.46, fibrinojen 2.79 gr/lit, D-dimer 1.35 µg/ml, fibrinojen yıkım ürünü >5 µg/ml olarak bulundu. Direkt Coombs testi negatifti. Periferik yaymasında parçalı eritrositler görüldü. Proteinüri (++) pozitif saptandı. Takiplerinde nörolojik bir patoloji saptanmadı. Hastanemizde plazmaferez yapılamadığı için, başka bir merkeze plazmaferez yapılmak üzere gönderildi. Plazmaferez sonrası takip eden günlerde hasta iyileşti ve şikayetleri kayboldu. Yaklaşık 5 ay sonraki kontrolünde hemoglobin 13 900/mg/dl, trombosit 312 000/mm³, BUN 13 mg/dl, kreatinin 0.93 mg/dl idi.

İrdeleme

Erişkinlerde HÜS-TTP yıllık insidansı milyonda 3.7 olgu olup, kadınlarda ve dördüncü dekada sık saptanır (4). Olgumuz 42 yaşında kadın olup akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi, trombositopeni, yüksek serum LDH seviyesi ve periferik yaymada parçalanmış eritrositlerin görülmesiyle HÜS-TTP tanısı almıştır.

Çocuklardaki HÜS'ün yaklaşık %90'ı diyare sonrası gelişmekte ve etyolojisinde sıklıkla Shiga toksini üreten *Escherichia coli* (STEC) sorumlu tutulmaktadır (2,5). STEC erişkinlerde nadiren HÜS'e yol açar. Almanya'da Mayıs ve Haziran 2011 tarihleri arasında çıkan STEC salgınında semptomatik olguların yaklaşık dörtte birinde HÜS gelişmiş ve olguların %89'unu erişkinler oluşturmuştur. Bundan da Shiga toksini üreten enteroagregatif *E. coli* O104: H4 gibi farklı bir suş sorumlu tutulmuştur (6). Karpac ve arkadaşları (7)'nin çalışmasında, TTP-HÜS tanısı alan 322 erişkin olgu incelenmiş ve bunların 21 (%6.5)'i kanlı ishal şikayetiyle başvurmuşlardır. Kanlı ishali olan olguların beşinde *E. coli* O157:H7 izole edilmiştir. STEC'in neden olduğu ishale genellikle karın ağrısı ve gözle görülür kanlı dışkılama olup yüksek ateş klinik tabloya çoğunlukla eşlik etmez. Almanya'daki salgında HÜS

Tablo 1. Hastanın Yattığı Günlere Göre Laboratuvar Değerleri ve Tedavileri

Gün	Hemoglobin (mg/dl)	Trombosit (/mm ³)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Tedavi
1. Gün	13	418 000	30	1.19	150 ml/saat İV hidrasyon ve metronidazol 4x500 mg
3. Gün	10.3	85 600	45	1.96	
4. Gün	8.4	38 800			Eritrosit replasmanı ve metilprednizolon 2 mg/kg/gün İV
5. Gün	11.5	55 600	58	2.71	
6. Gün	11.2	54 800	57	2.87	
7. Gün	9.14	58 200	52	3.11	Taze donmuş plazma
8. Gün	8.14	82 200	46	2.61	Taze donmuş plazma
9. Gün	7.59	128 000	49	3.28	Eritrosit replasmanı
10. Gün	7.88	142 000	54	2.99	Plazmaferez
5. Ay	13.9	312 000	13	0.93	Kontrol

gelişen olguların sadece %16'sı başvuru sırasında HÜS kriterlerini taşımaktaydı (6). Olgumuzda da kanlı ishal ve karın ağrısı olup ateş saptanmadı.

STEC izolasyon oranı hastalığın başlangıcında en yüksek olup, takip eden günlerde giderek azalmaktadır. Ülkemizdeki laboratuvarların çok az kısmında rutin dışı kültüründe *E. coli* O157:H7 bakılmaktadır (8). Bu nedenle STEC düşünülen olgularda *E. coli* O157:H7'nin spesifik kültürü ve toksin tayini için laboratuvar mutlaka uyarılmalıdır. Olgumuzun dışı incelemesinde herhangi bir enterik patojen gösterilememiştir. STEC ve Shiga toksini araştırılması yatışın beşinci günü çalışılabilmiş ve negatif olarak saptanmıştır. STEC infeksiyonunda bakteriyemi çok nadirdir ve sistemik komplikasyonlar Shiga toksininin etkisine bağlıdır. Bazı yayınlarda antibiyotik tedavisinin STEC infeksiyonlarında HÜS riskini artırdığı bildirilmiştir (9). Bu nedenle hemorajik koliti olan olgularda antibiyotik kullanırken STEC mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Olgumuzda hemorajik kolite yönelik antibiyotik tedavisi başlanmış, fakat HÜS-TTP tanısı konulunca kesilmiştir. Olgumuzun çevresinde ishal şikayeti olan benzer başka bir olgu saptanmamıştır.

TTP ve HÜS aynı organları etkilemekle birlikte histopatolojik bulguları farklıdır. TTP ciddi mikrovasküler darlığa neden olur. Trombosit agregasyonu kısmen kapanmış küçük damarlardaki kan akışının türbülansı nedeniyle eritrosit parçalanması (fragmentasyonu) ve mikroanjyopatik hemolitik anemi gelişir. Beyin ve gastrointestinal sistemde darlığa bağlı iskemi siktir, renal disfonksiyonlar da görülebilir. Hemoliz ve dokulardaki iskemi sonucu serum laktat dehidrojenaz seviyesi artar. Kanama parametreleri genellikle normaldir. TTP kanlı dışkılama sonrası gelişebileceği gibi hastalığın seyri sırasında gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı iskemi sonucu kanlı dışkılama görülebilir. Tanıdan önce hastaların %10-40'ında üst solunum yolu infeksiyonu şikayetleriyle başlar (1,4,10). Olgumuzda, şikayetlerin üst solunum yolu semptomlarını izlemesi ve STEC gösterilememesi TTP'yi desteklemektedir. Son zamanlarda TTP'li hastalarda von Willebrand faktörünü yıkan bir metalloproteaz olan ADAMTS13 seviyelerinde ciddi eksiklik gösterilmiş ve bunun HÜS ile ayırıcı tanısında yol gösterici olabileceği vurgulanmıştır. Çeşitli çalışmalarda ADAMTS13 seviyesinin <%5 olmasının TTP tanısı için spesifik olduğu bildirilmiştir. ADAMTS13 seviyesinin <%5 olduğu 18 hastanın irdelendiği bir çalışmada, başvuru sırasında hastaların altısında karın ağrısı, beşinde bulantı, kusma ve ishal, beşinde minör nörolojik anormallikler, üçünde ciddi nörolojik anormallikler olup sadece üç hastada yüksek ateş bildirilmiştir. Hastaların 17'sinde minör veya normal böbrek fonksiyonları saptanmıştır (1). Olgumuzda da ADAMTS13 seviyelerinde ciddi eksikliği olan hastalara benzer şekilde başlangıçta karın ağrısı, kanlı ishal şikayeti olup yüksek ateş saptanmamıştır. Bu olgularda ciddi nörolojik bulguların olmayabileceği, minör bulguların ise kolaylıkla gözden kaçabileceği akılda tutulmalıdır. Bizim olgumuzda ise ADAMTS13 seviyesine bakılmamıştır.

Erişkin HÜS'lü 55 olgunun irdelendiği bir çalışmada, 40 olguda altta yatan bir neden (18'inde HIV infeksiyonu, 10'unda nefropati, 7'sinde allotransplantasyon, 5'inde malign hastalık) gösterilmiştir (11). Sepsis ve klasik disemine intravasküler koagülapati gibi koagülasyon bozukluğuna neden olabilecek diğer sebepler, fibrinojen konsantrasyonunun normal, protrombin zamanının ise hafif yüksek olmasıyla dışlanmıştır. Olgumuzda östrojen kullanımı, gebelik (özellik-

le postpartum), malign hipertansiyonun komplikasyonu veya organ transplantı gibi HÜS nedeni olabilecek başka bir faktör de gösterilememiştir (10). HIV testi yapılmamıştır.

Erişkinlerde tedavisiz bırakılan TTP'li olgularda mortalite %90'ı aşmaktadır. Plazma infüzyonu ve taze donmuş plazmayla plazma değişimi TTP tedavisinde kullanılan yöntemlerdir. Kriyosüpernatant plazma, solvent ve deterjanla muamele edilmiş plazma bazı TTP'li hastalarda kullanılmış diğer seçeneklerdir. Son zamanlarda steroidler, vinkristin gibi immüno-supresif ajanlar, antiplatelet ve trombolitik ajanlar tedavide denenmiş ve farklı sonuçlar bildirilmiştir (4). Olgumuzda destek tedavisi ve eritrosit replasmanının yanı sıra steroid tedavisine başlanmıştır. Olgumuza başka bir merkezde plazmaferez yapılmıştır. Mevcut tedaviler sonrasında olgumuz iyileşmiş ve böbrek fonksiyonları normal sınırlara gelmiştir.

Sonuç olarak, kanlı ishalle başvuran hastalar HÜS-TTP açısından dikkatli takip edilmelidir. Erişkinlerde HÜS-TTP'li olgularda plazma temelli tedavilerle yüksek mortalitenin azaltılabileceği akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (Experience of The Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007). *Kidney Int [Suppl.]*. 2009; 112: S8-10. [\[CrossRef\]](#)
- Tarr PI. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: distinct mechanisms of pathogenesis. *Kidney Int [Suppl.]*. 2009; (112): S29-32. [\[CrossRef\]](#)
- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2005; 365(9464): 1073-86. [\[CrossRef\]](#)
- Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1): CD003595.
- Erdoğan H, Erdoğan A, Levent B, Kayali R, Arslan H. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7: case report. *Turk J Pediatr*. 2008; 50(5): 488-91.
- Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med*. 2011; 365(19): 1771-80. [\[CrossRef\]](#)
- Karpac CA, Li X, Terrell DR, et al. Sporadic bloody diarrhoea-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uraemic syndrome: an adult and paediatric comparison. *Br J Haematol*. 2008; 141(5): 696-707. [\[CrossRef\]](#)
- Erdoğan H, Levent B, Erdoğan A, Güleşen R, Arslan H. Gastroenteritli olgularda verotoksijenik *Escherichia coli* O157:H7 insidansının araştırılması. *Mikrobiyol Bül*. 2011; 45(3): 519-25.
- Panos GZ, Betsi GI, Falagas ME. Systematic review: are antibiotics detrimental or beneficial for the treatment of patients with *Escherichia coli* O157:H7 infection? *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24(5): 731-42. [\[CrossRef\]](#)
- Shibagaki Y, Fujita T. Thrombotic microangiopathy in malignant hypertension and hemolytic uremic syndrome (HUS)/thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): can we differentiate one from the other? *Hypertens Res*. 2005; 28(1): 89-95. [\[CrossRef\]](#)
- Tostivint I, Mougnot B, Flahault A, et al. Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(7): 1228-34. [\[CrossRef\]](#)