

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura و Immune thrombocytopenic purpura

ITP

پورپورای ترومبوسایتوپنیک ناشناخته^۱ (ITP) به صورت حاد در اطفال و مزمن در بزرگسالان دیده می‌شود. یک اختلال خودایمن است که با افت پلاکت، پورپورا^۲ و خونریزی‌های هرازگاهی دیده می‌شود که علت آن آنتی‌بادی‌های ضدپلاکت است.

آنتی‌بادی‌های خودایمن IgG^۳ به پلاکت‌های در چرخش حساس هستند که موجب افزایش برداشت این سلول‌ها توسط سلول‌های حاوی آنتی‌ژن (بنام ماکروفاژ) موجود در طحال، کبد و سایر سیستم‌های مونوسیت-ماکروفاژ برداشته می‌شوند. مغزاستخوان با افزایش تولید پلاکت، تخریب پلاکت در بدن را جبران می‌کند. ITP اغلب در کودکان و جوانان چند هفته پس از ابتلا به عفونت ویروسی ایجاد می‌شود. معمولا ITP با داروهای سرکوب کننده ایمنی درمان می‌شود. شکل مشابهی از ترومبوسیتوپنی خودایمن می‌تواند با CLL^۴، لیمفوما^۵، SLE، عفونت‌های مونونوکلئوزیس^۶ و سایر عفونت‌های ویروسی و باکتریایی مرتبط باشد. بسیاری از کودکان طی چند هفته تا چندماه بدون نیاز به برداشتن کبد بهبود می‌یابند هرچند جوانان کمتر بهبودی خودبخودی دارند و نیازمند اسپلنکتومی^۷ می‌باشند.

علل:

❖ پورپورای ترومبوسیتوپنیک بدون علت شناخته شده می‌تواند در اثر عوامل زیر ایجاد شود:

¹Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

²Purpura

³IgG autoantibodies

⁴Chronic lymphocytic leukemia

⁵Lymphoma

⁶Mononucleosis

⁷Splenectomy

- ❖ عفونت‌هایی مانند HIV^۸
- ❖ سرطان‌هایی مانند آدنوکارسینوما^۹، لینفوما
- ❖ نقص‌های ایمنی شایع و بیماری‌های خودایمن مانند لوپوس^{۱۰}، هیپاتیت خودایمن و بیماری تیروئید
- ❖ برخی داروها نیز می‌توانند منجر به ترومبوسیتوپنی خودایمن شوند مانند استازولامید، آسپیرین، آمینوسالیسیلیک اسید^{۱۱}، کاربامازپین، دیجوکسین و ...: در این حالت دارو توسط غشاء سلول پلاکت جذب می‌شود. سیستم ایمنی برعلیه مجموعه دارو-پلاکت، آنتی‌بادی می‌سازد که موجب بلعیده شدن پلاکت‌های حساس شده به روش فاگوسیتوز در کبد و طحال می‌شود.
- ❖ طحال محل ساخت اتوآنتی‌بادی می‌باشد. تجزیه آنتی‌بادی‌های IgG ضدپلاکت در پالپ قرمز طحال (محلی که برداشت پلاکت‌های حساس شده به روش فاگوسیتوز^{۱۲} انجام می‌شود) رخ می‌دهد.
- ❖ ترومبوسیتوپنی آلوایمیون نوزادی^{۱۳} ممکن است در زنان بارداری که از نظر آنتی‌ژن پلاکت PL a1^{۱۴} منفی هستند اما در بارداری قبلی با کودکی که PL a1 مثبت بوده است یا با تزریق خون، حساس شده است. این وضعیت، سایر آنتی‌ژن‌های پلاکتی را نیز شامل می‌شود.

تشخیص:

۱. سابقه شروع ناگهانی پتیشیا یا خونریزی

⁸ Human immunodeficiency virus

⁹ Adenocarcinoma

¹⁰ Systemic lupus erythematosus

¹¹ Aminosalicylic acid

¹² Phagocytosis

¹³ Neonatal alloimmune thrombocytopenia

¹⁴ Platelet antigen PL a1

۲. علائم خونریزی: خونریزی از بینی، خونریزی گوارشی یا خونریزی از لثه، خون در ادرار یا افزایش خونریزی قاعدگی، در موارد نادر خونریزی داخل مغزی¹⁵ (سردرد، تهوع، استفراغ، خواب آلودگی، بی حالی، تحریک پذیری، کاهش هوشیاری یا علائم عصبی

۳. سابقه عفونت ویروسی یا واکسن ویروس زنده مانند MMR

علائم هشدار:

- (a) درد استخوانی، لنگیدن¹⁶، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، زردی، تب، تعریق یا علائم عفونت
- (b) دانه قرمز، درد مفاصل، درد عضلانی، قرمزی چشم‌ها، زخم‌های دهانی، عفونت یا تب اخیر
- (c) سابقه فردی یا خانوادگی از اختلالات خونریزی
- (d) مصرف اخیر داروهایی مانند NSAIDs، داروهای ضدانعقاد و ضدپلاکت

۴. تست‌های آزمایشگاهی مانند:

- i. کاهش پلاکت، پلاکت کمتر از ۴۰ هزار طی ۳ ماه
- ii. Blood film: که نشان‌دهنده پلاکت‌های بزرگ و قطعات پلاکت است.
- iii. آزمایشات مغزاستخوان: نشان‌دهنده افزایش مگاکاریوسیت¹⁷ است.
- iv. آزمایش کومبیز پلاکت¹⁸: آنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی چسبیده به پلاکت بیمار را نشان می‌دهد.
- v. سایر تست‌های متنوع دیگر برای یافتن آنتی‌بادی‌های ضد پلاکت

درمان:

تلاش برای حفظ پلاکت در محدوده طبیعی

¹⁵ Intracranial haemorrhage

¹⁶ Limp

¹⁷ Megakaryocyte

¹⁸ Platelet Coomb's test

درمان حاد فقط در صورتیکه دچار خونریزی فعال باشد انجام می‌گیرد.

بسیاری از کودکان بدون پیامد ناگواری بهبود می‌یابند. در موارد شدید درمان انتخابی تزریق ایمونوگلوبولین تزریقی (IV IgG) است که به مدت ۵ روز به میزان 400 mg/kg/d داده می‌شود. در ۷۰٪ موارد طی روزهای ۱-۴ پاسخ می‌دهد اما برای مدت زمان کوتاهی است و نیاز به دوره‌های مجدد می‌باشد.

بیماران با خونریزی فعال نیازمند دریافت کورتیکواستروئید به منظور جلوگیری از تخریب بیشتر پلاکت می‌باشند (حدود ۶۰٪ بیماران طی ۲ هفته به خوبی جواب می‌دهند).

بیمارانی که با وجود دریافت کورتیکواستروئید، به خوبی جواب نداده‌اند و همچنان خونریزی فعال دارند پس از یکماه نیازمند برداشتن طحال (پس از دریافت ایمونوگلوبولین تزریقی جهت افزایش پلاکت قبل از عمل) می‌باشند. بنابراین برداشتن طحال درمان انتخابی بزرگسالان ITP است که ترومبوسیتوپنی پایدار علامت‌دار دارند.

در بالغین مبتلا به ITP درمان ترجیحی، prednisone 1 to 2 mg/kg/d می‌باشد.

پلاسمافرز^{۱۹} (تعویض پلاسما) برای ITP شدید و ناگهانی در نظر گرفته می‌شود.

ترومبوسیتوپنی نوزادی با ایمونوگلوبولین تزریقی درمان می‌شود. در صورت عدم درمان، پلاکت ۳ ماه پس از تولد افزایش می‌یابد زیرا آنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی مادری تجزیه می‌شوند و از بین می‌روند.

در صورت عدم پاسخ به برداشتن طحال، به بیماران بزرگسال وین کریستین^{۲۰} تزریق می‌شود.

داروی زیدوودین^{۲۱} در افزایش پلاکت بیمارانی که ITP آنها به بیماری HIV است موثر می‌باشد.

آموزش به بیمار:

¹⁹ Plasmapheresis

²⁰ Vincristine

²¹ Zidovudine

ارائه پمفلتهای آموزشی

- محدود کردن فعالیت برای کاهش خطر صدمه به سر:
- اجتناب از ورزش‌های تماسی (مانند فوتبال، فوتبال امریکایی^{۲۲}، هاکی^{۲۳} و هنرهای رزمی)
- محدود کردن فعالیت‌هایی که خطر صدمه به فرد دارد (مانند اسب سواری، اسکوتر^{۲۴}، اسکیت^{۲۵}، دوچرخه سواری)

اجتناب از داروهای ضدانعقاد، ضدپلاکت و غیراستروئید. اجتناب از تزریق عضلانی

پایش علائم خونریزی واضح در بیمار و مراجعه فوری به اتفاقات در صورت بروز این علائم

پایش علائم ICH و مراجعه فوری به اتفاقات در صورت بروز این علائم

TTP

پورپورای ترومبوسایتوپنی ناشی از ترومبوز (Thrombotic thrombocytopenic purpura) یا TTP یک آنمی ناشی از لیز (تجزیه شدن خون^{۲۶}) در عروق آسیب دیده کوچک^{۲۷} است که مشخصا ۵ ویژگی دارد: تب، آنمی ناشی از همولیز^{۲۸}، افت پلاکت^{۲۹}، اختلال عملکرد کلیوی و اختلال عملکرد عصبی. TTP در نتیجه کمبود/عدم وجود مادرزادی و یا کمبود/عدم وجود اکتسابی ADAMTS13³⁰ پروتئاز شکافنده فاکتور ون ویلبرانت^{۳۱} رخ می‌دهد.

²² rugby

²³ hockey

²⁴ riding a scooter

²⁵ skate-board

²⁶ hemolytic

²⁷ microangiopathic

²⁸ hemolytic anemia

²⁹ thrombocytopenia

³⁰ a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13

³¹ von Willebrand factor-cleaving protease

در این حالت ADAMTS13، نمی‌تواند ون ویلبرانت بزرگ چند رشته‌ای (مولتیمر^{۳۲}) را غیرفعال کند. این امر برای پیشگیری از لخته خودبخودی الزامی است. مولتیمرها بزرگ در صورتیکه کنترل نشوند تمایل بسیار زیادی به اتصال به پلاکت دارند که تشکیل لخته را آغاز می‌کند. سیستم عصب مرکزی و کلیه‌ها دو عضو هستند که بیش از سایرین تحت تاثیر TTP قرار می‌گیرد. تشخیص به موقع اهمیت فراوانی دارد زیرا TTP یک اورژانس پزشکی است که در صورت عدم درمان، مرگ و میر ۹۰ درصدی دارد. حدود ۸۰٪ بیماران به درمان اولیه پاسخ می‌دهند و پس از درمان، مرگ ۱۵-۱۰٪ کاهش می‌یابد.

علل:

TTP در نتیجه کاهش یا عدم فعالیت آنزیم ADAMTS13 ایجاد می‌شود که می‌تواند مادرزادی یا اکتسابی باشد. نوع اکتسابی شایع‌تر از مادرزادی است و به علت آنتی‌بادی‌های خودایمنی که ADAMTS13 را هدف قرار می‌دهند ایجاد می‌شود. داروهای ضد پلاکت، داروهای سرکوب کننده ایمنی، بیماری HIV، قرص‌های جلوگیری از بارداری حاوی استروژن و بارداری مواردی هستند که تشکیل آنتی‌بادی‌های خودایمن ضد ADAMTS13 را فعال کرده موجب TTP اکتسابی می‌شوند. نوع کمتر شایع TTP در اثر جهش در ADAMTS13 رخ می‌دهد. افرادی که نقص مادرزادی ADAMTS13 دارند تا وقوع یک حادثه مانند بارداری یا عفونت، بدون علامت می‌مانند. شیوع TTP در زنان ۲ برابر مردان است.

علائم و نشانه‌ها:

در مقایسه با سایر مواردی که موجب لخته‌های ریز در عروق کوچک می‌شوند، اختلالات کلیوی در TTP کمتر است. علائم عصبی ویژگی غالب در TTP هستند: سردرد، نقص‌های عصبی موضعی، تشنج، گیجی و سرگیجه.

علائم اولیه در TTP: خستگی، تنگی نفس، پتیشیا یا خونریزی. در افرادی که TTP با علت ناشناخته^{۳۳} دارند شکایات عصبی شایع تر است (۴۴٪) و شایع ترین علامت گزارش شده دل درد است (۲۳.۵٪). کمتر از ۱۰٪ بیماران خونریزی ناشی از افت پلاکت را به عنوان علائم اولیه گزارش کرده اند. درگیری کلیه و ریه نادر است.

نظواهرات بالینی: علائم گوارشی، خستگی، خونریزی یا پورپورا، علائم عصبی عمده (کوما، سکته، تشنج، اختلالات موضعی گذرا)، علائم عصبی مختصر (سردرد، گیجی)، تب و لرز، ۵ علائم کلاسیک (آنمی همولیتیک، ترمبوسیتوپنی، تب، آسیب حاد کلیه^{۳۴} و یافته های عصبی شدید)

تشخیص:

۱. نمره ³⁵PLASMIC:

نمره پلاسمیک با استفاده از یافته های دیده شده در زمان بروز بیماری محاسبه می شود. به هریک از موارد زیر ۱ امتیاز تعلق می گیرد:

- پلاکت کمتر از ۳۰۰۰۰
- وجود همولیز (شمارش رتیکولوسیت^{۳۶} بیش از ۲.۵٪، هاپتوگلوبولین^{۳۷} غیرقابل تشخیص و بیلی روبین غیرمستقیم^{۳۸} بالای ۲)
- ^{۳۹}MCV کمتر از ۹۰
- ^{۴۰}INR کمتر از ۱.۵
- کراتینین کمتر از ۲

³³ Idiopathic TTP

³⁴ Acute kidney injury

³⁵ PLASMIC Score

³⁶ Reticulocyte count

³⁷ Haptoglobin

³⁸ Indirect bilirubin

³⁹ Mean corpuscular volume

⁴⁰ International normalized ratio

➤ نداشتن سرطان

➤ عدم پیوند عضو یا سلول‌های بنیادی

هرچه نمره بالاتر احتمال TTP بیشتر است. نمره بالاتر از ۵ احتمال بالای TTP پایین‌تر از ۵ احتمال پایین‌تر
.TTP

آزمایش فعالیت ADAMTS13، فعالیت پروتئاز را به صورت درصدی از وضعیت نرمال گزارش می‌کند. سطح
فعالیت کمتر از ۱۰٪ تشخیص TTP را در بیمارانی که دچار همولیز و ترومبوسیتوپنی هستند را تایید می‌کند.

درمان:

درمان آغازین و اصلی تعویض پلاسما^{۴۱} همراه با کورتیکواستروئید با دوز بالا است.

در بیمارانی که برای بار نخست دچار TTP می‌شوند، علاوه بر تعویض پلاسما و کورتیکواستروئید، ریتوکسی‌مپ^{۴۲}
هم جهت پیشگیری از عود بیماری توصیه می‌شود.

در بیمارانی که دچار عود TTP شده‌اند علاوه بر تعویض پلاسما، کورتیکواستروئید و ریتوکسی‌مپ، کاپلاسیزومپ^{۴۳}
نیز توصیه می‌شود.

بیمارانی که در مرحله خاموشی TTP هستند اما هنوز فعالیت پلاسمایی ADAMTS13 اندکی دارند و علائم و
نشانه‌های بالینی ندارند، تزریق ریتوکسی‌مپ به عنوان پیشگیری توصیه می‌شود.

برای بیماران باردار که فعالیت پلاسمایی ADAMTS13 اندکی دارند اما علائم بالینی ندارند تزریق فرآورده‌های
پلاسمایی توصیه می‌گردد.

⁴¹ plasma exchange (PEX)

⁴² rituximab

⁴³ caplacizumab

