

KONJENİTAL TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILI ÜÇ OLGU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji Onkoloji SUAM



Dilek Kaçar, Tekin Aksu, Pamir Işık, Özlem Arman Bilir, Neşe Yaralı

OLGULAR

1. OLGU	2. OLGU	3. OLGU
Başvuru 2008	Başvuru 2010	Başvuru 2015
6 ay erkek	2 yaş erkek	7 ay kız
Ateş-döküntü	Ateş- döküntü	Sol kol ve bacakta atımlar (sol fokal nöbet)
Tüm vücutta yaygın peteşi Organomegali- lenfadenopati yok	Tüm vücutta yaygın peteşi Organomegali- lenfadenopati yok	Tüm vücutta yaygın peteşi Sol hemipleji Organomegali- lenfadenopati yok

ÖZGEÇMİŞ - SOYGEÇMİŞ

1. OLGU	2. OLGU	3. OLGU
■ Yenidoğan döneminde uzamış sarılık	■ Yenidoğan sarılığı için kan değişimi	■ Yenidoğan sarılığı için 2 kez fototerapi
■ Anne baba arasında ikinci derece akraba evliliği	■ Anne baba arasında birinci derece akraba evliliği ■ Yenidoğan döneminde sarılık sebebi ile ölen bir erkek kardeş	■ Anne baba arasında birinci derece akraba evliliği

LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

1. OLGU	2. OLGU	3. OLGU
Hb:6,3 g/dL MCV:101 fL RDW:% 31,2 WBC:8 600/ mm³ Plt:21 000/ mm³	Hb:6,9 g/dL MCV:94,7 fL RDW:% 34,5 WBC:16 100/ mm³ Plt:15 000/ mm³	Hb:5,4 g/dL MCV:102 fL RDW:% 29,6 WBC:9 700/ mm³ Plt:6 000/ mm³
PY yaygın şistosit atipik hücre/blast Ø	PY polikromazi- şistositler- çekirdekli eritrositler atipik hücre/blast Ø	PY çok sayıda şistosit atipik hücre/blast Ø
Düzeltilmiş ret. %1,2	Düzeltilmiş ret. %17,5	Düzeltilmiş ret. %13,8
DAT: Negatif	DAT: Negatif	DAT: Negatif

LABORATUVAR DEĞERLENDİRME 2

1. OLGU	2. OLGU	3. OLGU
LDH: 760 U/L t/d bil: 2,5/ 0,4 mg/dL	LDH: 2181U/L t/d bil: 1,73/ 0,46 mg/dL	LDH:2132 U/L t/d bil: 3,98/ 0,84 mg/dL
Üre:9 mg/dL Kre:0,4 mg/dL	Üre:12 mg/dL Kre:0,28 mg/dL	Üre:19 mg/dL Kre: 0,31 mg/dL
PT:11 sn aPTT:26 sn INR:0,9	PT:13 sn aPTT:29 sn INR:1,2	PT:13,1 sn aPTT:28,9 sn INR: 1,13

3. OLGU BEYİN MRG

Sağ frontotemporo-parietal bölgede **orta serebral arter sulama alanında enfarkta** bağlı belirgin parankim kaybı

AYIRICI TANI

TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ (destüriktif trombositopeni, dissemine kapiller tromboz, mikroanjyopatik hemolitik anemi)

- Trombotik trombositopenik purpura (TTP) (kazanılmış - herediter)
- Hemolitik üremik sendrom (HÜS) (tipik - atipik)
- Dissemine intravasküler koagülasyon
- Vaskülit
- İlaç ilişkili (siklosporin, takrolimus...)
- Prostetik kalp kapağı
- Endokardit
- Kemik iliğı nakli ilişkili mikroanjyopati

KLİNİK SEYİR

1. OLGU	2. OLGU	3. OLGU
<ul style="list-style-type: none">■ Taze donmuş plazma (TDP) → Genel durum ve laboratuvar bulgularında düzelme	<ul style="list-style-type: none">■ TDP → Genel durum ve laboratuvar bulgularında düzelme	<ul style="list-style-type: none">■ TDP → Genel durum ve laboratuvar bulgularında düzelme
<ul style="list-style-type: none">■ 5 yaşına kadar enfeksiyon dönemlerinde izole trombositopeni atakları → TDP ye çok iyi yanıtli■ 5 yaşından sonra 2-3 haftalık periyodik TDP → tekrar hemolitik atak Ø	<ul style="list-style-type: none">■ 3-4 haftalık periyodik TDP desteği → tekrar hemolitik atak Ø	<ul style="list-style-type: none">■ 2-3 haftalık periyodik TDP desteği → tekrar hemolitik atak Ø

TANISAL TESTLER

	1. OLGU 2013	2. OLGU 2014	3. OLGU 2015
ADAMTS 13 aktivitesi	% 8,7 (50-110)	< % 2 (50-110)	% 0,29 (50-110)
ADAMTS 13 antijeni	0,06 µg/mL (0,50- 1,60)	0,02 µg/mL (0,50- 1,60)	<0,02 µg/mL (0,50- 1,60)
ADAMTS 13 inhibitorü	Negatif	Negatif	Negatif

1. OLGU MOLEKÜLER ANALİZ

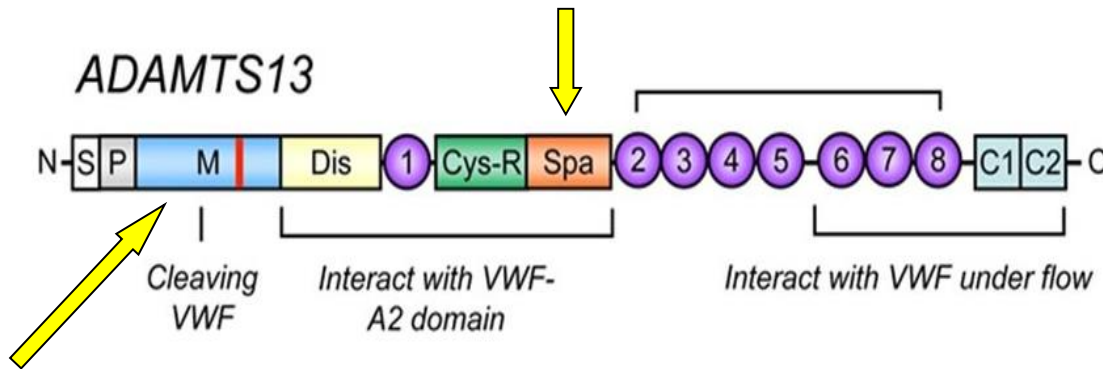
- 2 farklı missense mutasyon, her ikisi de HOMOZİGOT DURUMDA

🌀 Ekson 5'te 496. nükleotidde G→A değişimi (c.496G>A)

metalloproteaz domainde 166. aa aspartik asit → asparajin (p.Asp166Asn)

🌀 Ekson 15'te 1778. nükleotidde C→T değişimi (c.1778C>T)

spacer domainde 593. aa treonin → izolösin (p.Thr593Ile)



- S: sinyal peptid
- P: propeptid
- M: metalloproteaz (çinko bağlayıcı motif mavi çizgi ile belirtilmiş)
- Dis: disintegrin domain
- 1: trombospondin tip 1 (TSP 1)
- Cys-R: sisteinden zengin domain
- Spa: spacer domain
- 2-8: TSP 1 tekrarları
- C1-C2: 2 CUB domaini

*Mutasyon analizleri Prof. Dr. Flora PEYVANDI ile konsültasyonlar doğrultusunda Milano'da Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi'de yapılmıştır.

1. OLGU MOLEKÜLER ANALİZ

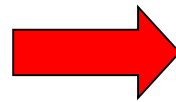
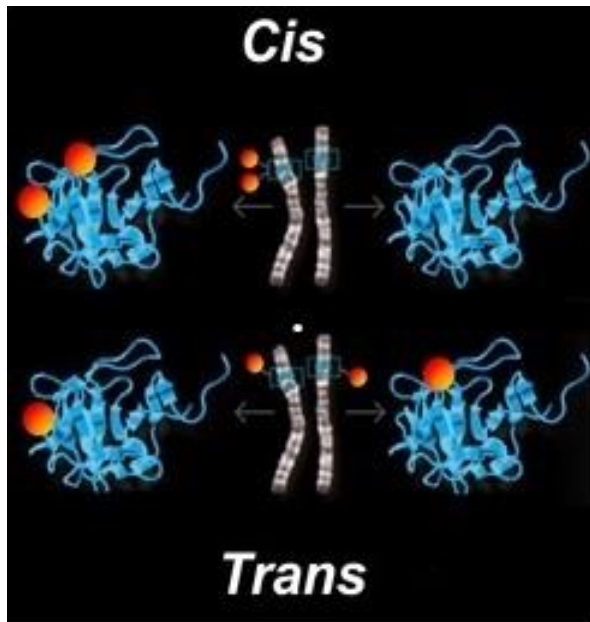
- Daha önce bildirilmemiş mutasyonlar
- Protein üzerindeki etkileri bilinmiyor

- Anne
Baba
Kız kardeş
- her iki mutasyon
HEREROZİGOT DURUMDA
SAĞLIKLI

- Erkek kardeşte mutasyon Ø

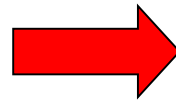
CIS-TRANS HETEROZİGOSİTE

- **CIS:** İki mutasyon aynı homolog kromozom üzerinde
- **TRANS:** Mutasyonlar ayrı homologlar üzerinde



1 mutant gen ürünü
1 vahşi tip gen ürünü

normal fenotip



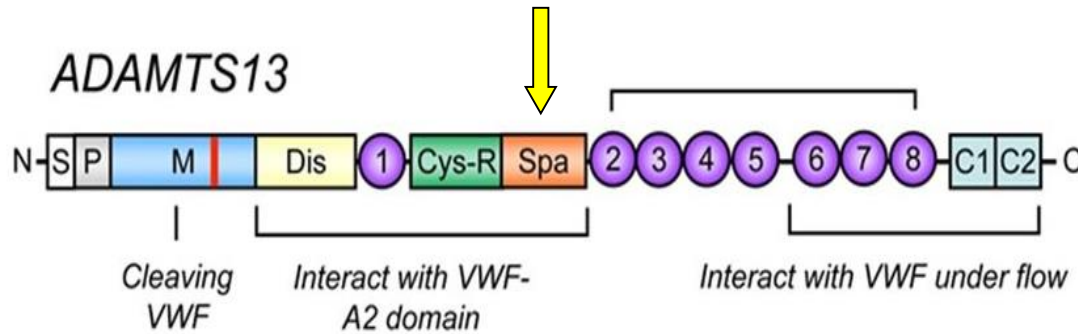
2 mutant gen ürünü

HASTA

2. OLGU MOLEKÜLER ANALİZ

- Frameshift mutasyon HOMOZİGOT DURUMDA
 - 🌀 Ekson 16'da 1854. nükleotidde C delesyonu (c.1854delC)
 - Spacer domainde 619. aa serin →prolin (p.Ser619fsX79)

↓
prematür stop kodonu



- S: sinyal peptid
- P: propeptid
- M: metalloproteaz (çinko bağlayıcı motif mavi çizgi ile belirtilmiş)
- Dis: disintegrin domain
- 1: trombospondin tip 1 (TSP 1)
- Cys-R: sisteinden zengin domain
- Spa: spacer domain
- 2-8: TSP 1 tekrarları
- C1-C2: 2 CUB domaini

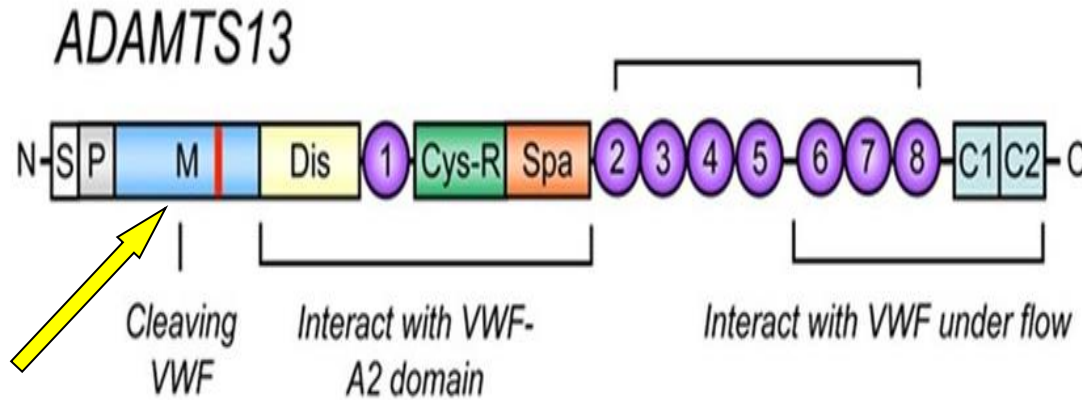
*Mutasyon analizleri Prof. Dr. Flora PEYVANDI ile konsültasyonlar doğrultusunda Milano'da Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi'de yapılmıştır.

2. OLGU MOLEKÜLER ANALİZ

- Daha önce bildirilmemiş bir mutasyon
- Protein üzerindeki fonksiyonel etkileri bilinmiyor
- Anne HETEROZİGOT (baba ex)

3. OLGU MOLEKÜLER ANALİZ

- Splice bölge mutasyonu HOMOZİGOT DURUMDA
 - 🌀 İtron 7'nin 1. nükleotidinde G→A değişimi
[c.824+1G>A (IVS7+1G>A)] **metalloproteaz domainde**



- S: sinyal peptid
- P: propeptid
- M: metalloproteaz (çinko bağlayıcı motif mavi çizgi ile belirtilmiş)
- Dis: disintegrin domain
- 1: trombospondin tip 1 (TSP 1)
- Cys-R: sisteinden zengin domain
- Spa: spacer domain
- 2-8: TSP 1 tekrarları
- C1-C2: 2 CUB domaini

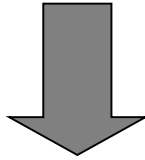
*Mutasyon analizleri Prof. Dr. Flora PEYVANDI ile konsültasyonlar doğrultusunda Milano'da Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi'de yapılmıştır.

3. OLGU MOLEKÜLER ANALİZ

- Daha önce bildirilmemiş bir mutasyon
- Protein üzerindeki fonksiyonel etkileri bilinmiyor
- Splice bölgeyi tamamen ortadan kaldırıyor olabilir
- Anne ve baba HETEROZİGOT

KONJENİTAL TTP (UPSHAW-SCHULMAN SENDROMU)

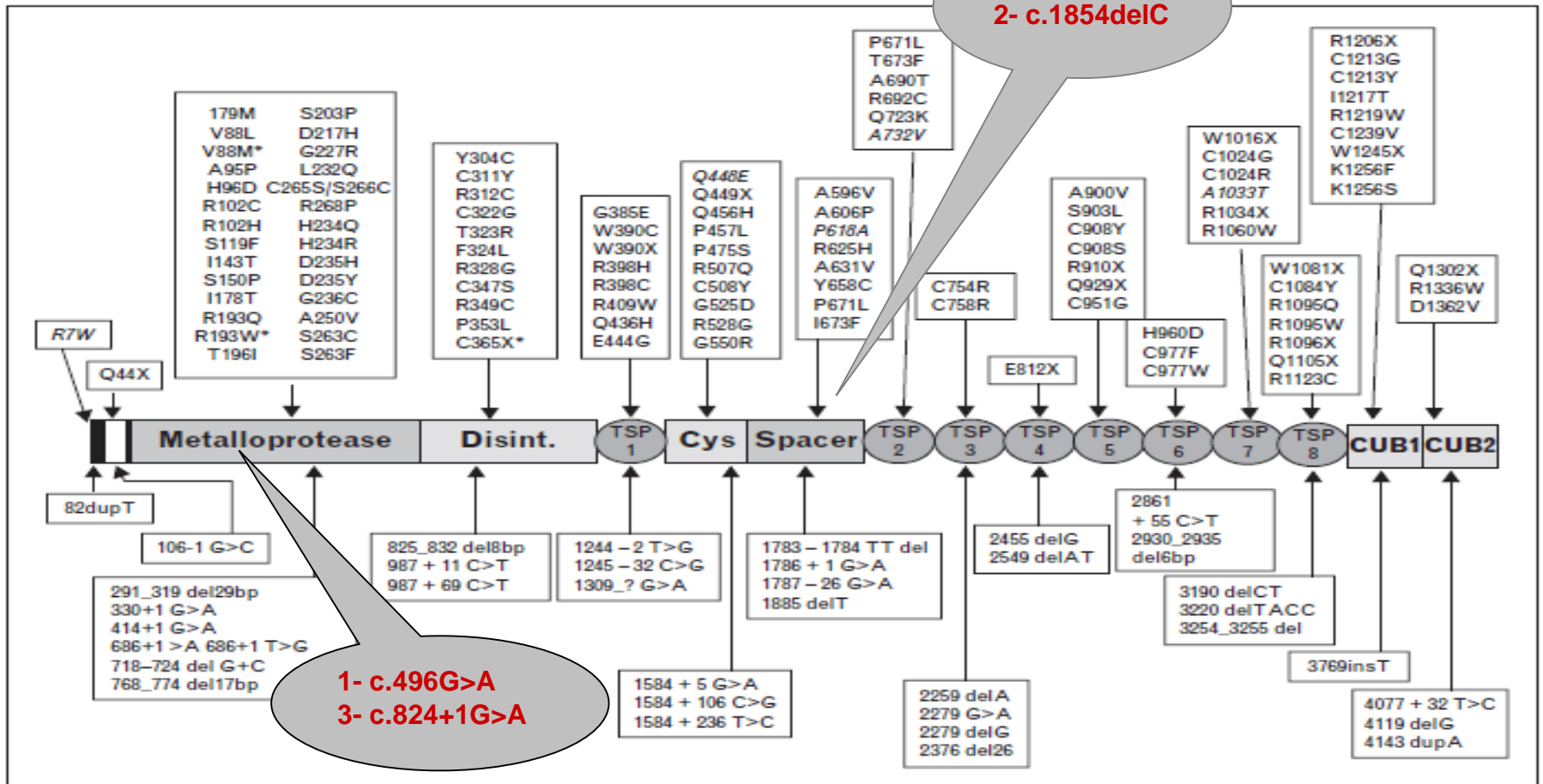
- ADAMTS 13 genindeki mutasyonlar → plazma VWF parçalayıcı aktivite düşük



- ⊗ Rekürren trombositopeni atakları
 - ⊗ Mikroanjiopatik hemolitik anemi
 - ⊗ Mikrovasküler tromboz
- Otozomal resesif kalıtım
(homozigot-birleşik heterozigot)

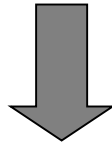
ADAMTS 13

- ADAMTS 13 geninde tüm domainleri kapsayan yaklaşık 150 mutasyon



ADAMTS 13

- N-terminal domainler (metalloproteazdan spacer) ADAMTS 13 aktivitesi için gerekli
- Missense mutasyonların çoğunluğu N-terminal bölgede ve ağır klinik seyirli
- C-terminal kısımdaki mutasyonlarda daha hafif klinik
- ADAMTS 13 mutasyonlarını homozigot olarak taşıyan vakalar az
- İn vitro ekspresyon çalışmaları az



Konjenital TTP için genotip – fenotip korelasyonu net değil



TEŞEKKÜRLER...