

Trombotik Mikroanjiopati: Tanıda Güçlükler ve Pratik Çözüm Önerileri



Dr. H. İsmail SARI
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fahri Gökşin Onkoloji Merkezi
Hematoloji BD

TMA: Sıradışı farklı...

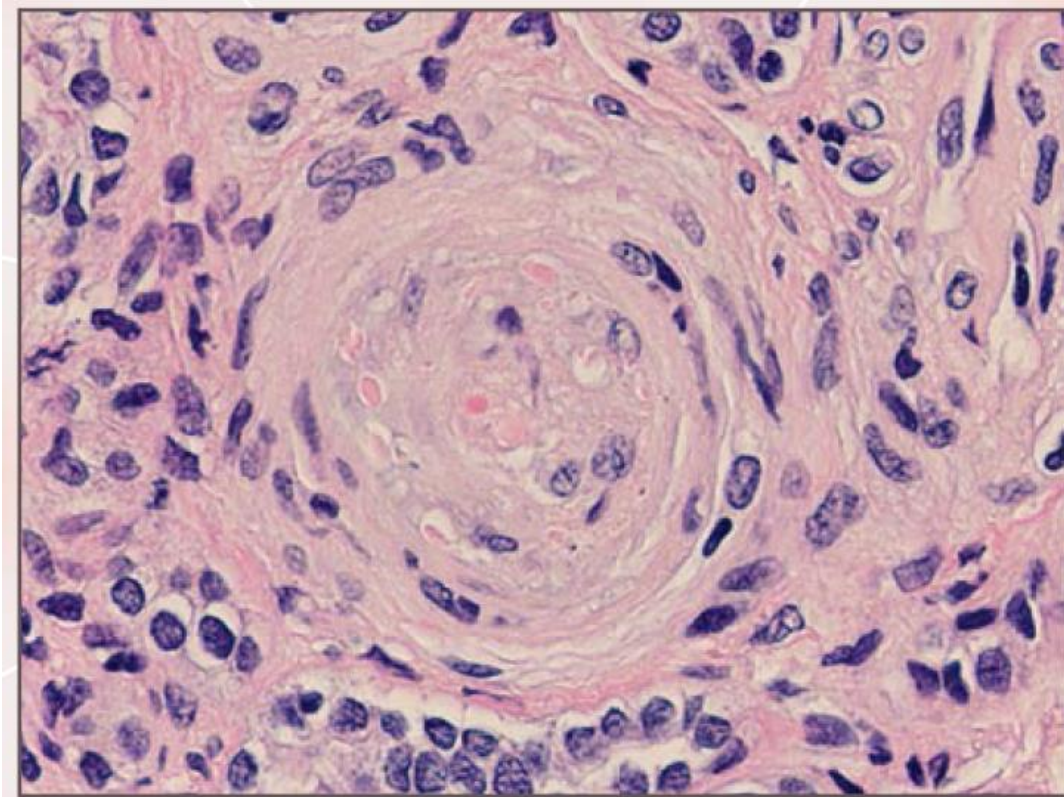
- Heterojen bir hastalık grubu
 - Herediter veya kazanılmış
 - Erişkin ve çocuklarda
 - Ani veya yavaş seyirli

TMA: Ortak klinik ve patolojik özellikler

- Mikroanjiopatik Hemolitik anemi
- Trombositopeni
- Organ hasarı

TMA: Ortak klinik ve patolojik özellikler

- Ateriol ve kapillerlerdeki mikrotrombozlara bağlı meydana gelen organ hasarı



TMA Genişletilmiş Klinik Bulgular

Thrombocytopenia	Epistaxis, bruising, petechiae, gingival bleeding, haematuria, menorrhagia, gastrointestinal bleeding, retinal haemorrhage and haemoptysis
Central neurological – often flitting and variable 70–80%	Confusion, headache, paresis, aphasia, dysarthria, visual problems, encephalopathy, coma (10%)
Fever ($>37.5^{\circ}\text{C}$)	
Non-specific symptoms	Pallor, jaundice, fatigue, arthralgia or myalgia
Jaundice	Resulting from microangiopathic haemolytic anaemia
Renal Impairment	Proteinuria, microhaematuria
Cardiac	Chest pain, heart failure, hypotension
Gastro-intestinal tract	Abdominal pain

TTP tanısı: Klasik pentad yerini iki bulguya bıraktı...

- Mikroanjiopatik Hemolitik anemi
- Trombositopeni

MAHA ve Trombositopeni ayırıcı tanısı

Autoimmune haemolysis/Evans syndrome

Disseminated intravascular coagulation

Pregnancy-associated e.g. HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets), eclampsia, haemolytic uraemic syndrome

Drugs eg quinine, simvastatin, interferon, Calcineurin inhibitors

Malignant hypertension

Infections, typically viral (cytomegalovirus, adenovirus, herpes simplex virus) or severe bacterial (meningococcus, pneumococcus), fungal

Autoimmune disease (lupus nephritis, acute scleroderma)

Vasculitis

Haemolytic uraemic syndrome (diarrhoea positive/negative)

Malignancy

Catastrophic antiphospholipid syndrome

TMA: Tanı anında istenecek testler

For diagnosis

Full blood count and blood film	Anaemia, thrombocytopenia, fragments on film
Reticulocyte count	Raised
Haptoglobin	Reduced
Clotting screen including fibrinogen	Normal
Urea and electrolytes	Renal impairment
Troponin T/Troponin I	For cardiac involvement
Liver function tests	Usually normal
Calcium	May reduce with PEX
Lactate dehydrogenase	Raised due to haemolysis
Urinalysis	For protein
Direct antiglobulin test	Negative
Blood group and antibody screen	To allow provision of blood products
Hepatitis A/B/C and human immunodeficiency virus testing	Pre-blood products and to exclude an underlying viral precipitant

TMA: Tanı anında istenecek testler

Pregnancy test (in women of child-bearing age)

ADAMTS 13 assay (activity/
antigen and inhibitor/antibody
in specialized laboratory)

Do not wait for result before
starting treatment in suspected
TTP

Electrocardiogram/Echocardiogram

To document/monitor cardiac
damage

CT/MRI brain

To determine neurological
involvement*

For possible underlying cause

Thyroid function tests

To exclude Graves Disease

Auto-antibody screen (ANA/RF/
LA/ACLA), including lupus
anticoagulant

Exclude associated autoimmune
disease

Stool culture

For pathogenic *Escherichia coli*
(if diarrhoea)

CT Chest/abdomen/pelvis (if
indicated) ± tumour markers

To look for underlying
malignancy

TMA ayırıcı tanısında yaşanan zorluklar

1. TMA sınıflamasında ve sınıflandırma sonrasında hastalık isimlendirmesinde farklılar mevcut
2. Klinik bulgulara göre ayırıcı tanı hemen hemen mümkün değil
3. TTP ve aHUS ayırımında kullanılan laboratuvar testleri ile net ayırım mümkün değil

TMA Sınıflaması: Ortak Konsensus var mı?

- Ortak konsensus yok
 - TTP/HUS
 - İmmün/non-immün
 - Primer/sekonder
- 2000 yılından itibaren başlayan etiopatogenezdaki ilerlemeler ışığında gelişmeye devam ediyor.

TMA Sınıflaması: İngiliz yaklaşımı

TTP

- Konjenital
- Akut idiopatik
- HIV ilişkili
- Gebelik ilişkili
- İlaç ilişkili
- Transplant ilişkili
- Malignite ilişkili
- Pankreatit ilişkili

HUS

- Diare pozitif
- Diare negatif (aHUS)

TMA Sınıflaması: NEJM 2014

Name	Cause	Clinical Features	Initial Management
Hereditary disorders			
ADAMTS13 deficiency–mediated TMA (also called TTP)	Homozygous or compound heterozygous <i>ADAMTS13</i> mutations	Initial presentation is typically in children but may also be in adults; possible evidence of ischemic organ injury; acute kidney injury is uncommon; patients with heterozygous mutations are asymptomatic.	Plasma infusion
Complement-mediated TMA	Mutations in <i>CFH</i> , <i>CFI</i> , <i>CFB</i> , <i>C3</i> , <i>CD46</i> , and other complement genes causing uncontrolled activation of the alternative pathway of complement	Initial presentation is often in children but may also be in adults; acute kidney injury is common; patients with heterozygous mutations may be symptomatic.	Plasma infusion or exchange, anti-complement agent
Metabolism-mediated TMA	Homozygous mutations in <i>MMACHC</i> (encoding methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein)	Initial presentation is typically in children <1 year of age; also reported in one young adult with hypertension and acute kidney injury.	Vitamin B ₁₂ , betaine, folinic acid
Coagulation-mediated TMA	Homozygous mutations in <i>DGKE</i> ; mutations in <i>PLG</i> and <i>THBD</i> also implicated	Initial presentation with acute kidney injury is typically in children <1 year of age with <i>DGKE</i> mutations; clinical features of disorders associated with other mutations have not been described.	Plasma infusion

TMA Sınıflaması: Yeni yaklaşım

Acquired disorders

ADAMTS13 deficiency–mediated TMA (also called TTP)	Autoantibody inhibition of ADAMTS13 activity	Initial presentation is uncommon in children; often presents with evidence of ischemic organ injury; acute kidney injury is uncommon.	Plasma exchange, immunosuppression
Shiga toxin–mediated TMA (also called ST-HUS)	Enteric infection with a Shiga toxin–secreting strain of <i>Escherichia coli</i> or <i>Shigella dysenteriae</i>	Initial presentation is more common in young children, typically with acute kidney injury; most cases are sporadic; large outbreaks also occur.	Supportive care
Drug-mediated TMA (immune reaction)	Quinine and possibly other drugs, with multiple cells affected by drug-dependent antibodies	Initial presentation is a sudden onset of severe systemic symptoms with anuric acute kidney injury.	Removal of drug, supportive care
Drug-mediated TMA (toxic dose–related reaction)	Multiple potential mechanisms (e.g., VEGF inhibition)	Gradual onset of renal failure occurs over weeks or months.	Removal of drug, supportive care
Complement-mediated TMA	Antibody inhibition of complement factor H activity	Initial presentation is acute kidney injury in children or adults.	Plasma exchange, immunosuppression, anticomplement agent

TMA Sınıflaması: NEJM 2014

Tedavi altta yatan hastalığa yönelik

Table 2. Common Disorders Associated with Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia.*

Systemic infection

Systemic cancer

Severe preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome

Severe hypertension

Autoimmune disorders (e.g., systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, antiphospholipid syndrome)

Hematopoietic stem-cell or organ transplantation

TMA Sınıflaması

Table 1 Classification of thrombotic microangiopathy

Autoimmune	Nonautoimmune or toxic
<ul style="list-style-type: none">A. ADAMTS-13 autoantibody (TTP)<ul style="list-style-type: none">a. Idiopathicb. Drug induced—TiclopidineB. Complement factor H autoantibody (aHUS)C. Systemic lupus erythematosusD. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome	<ul style="list-style-type: none">A. Congenital<ul style="list-style-type: none">a. <i>ADAMTS-13</i> gene defect (TTP)b. Complement factor gene defects (aHUS)B. Acquired<ul style="list-style-type: none">a. Shiga toxin-mediated HUSb. Neuraminidase-mediated HUSc. Disseminated intravascular coagulationd. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndromee. Hematopoietic stem cell transplantationf. Drugs: gemcitabine, calcineurin inhibitors, mitomycin Cg. Malignant hypertension



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres



Review Article

The complex differential diagnosis between thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory weapons and their impact on treatment choice and monitoring

P.M. Mannucci ^{a,*}, M. Cugno ^b

^a Scientific Direction and A. Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

^b Internal Medicine, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

TMA: Klinik olarak ayırıcı tanı mümkün mü?

- MAHA ve trombositopeniye ateş, böbrek yetmezliği ve nörolojik bozukluklardan biri veya birkaçı eşlik edebilir.
- Başvuru anında çoğu olguda ikincil TMA olasılığı dışlanamaz
- Ateş, böbrek yetmezliği ve nörolojik bozukluklar TTP, HÜS ve aHÜS olgularında değişen oranlarda izlenebildiğinden sadece klinik özellikler zemininde ayırıcı tanı yapmak güç ve çoğu zaman imkansızdır.

TMA'da klinik olarak ayırıcı tanı mümkün mü?

Kanlı diyare

- Kanlı diyare prodromu özellikle çocuk yaş grubunda HÜS olgularını tanımlamakta kullanılan bir özellik olmakla birlikte HÜS'e özgün değildir.
- TTP hastalarında mikrovasküler trombüslere sekonder barsak iskemisi sonucu kanlı ishal oluşabilmektedir.
- Shiga toksini analizi çoğu merkezde yapılamayan ve referans merkezler dışında günlük pratikte uygulanmayan bir testtir.

TTP tanısını koymada basit laboratuvar testleri

Fransız TMA Referans Merkezi Analizi

Ağır ADAMTS13 eksikliğininin ($< \%5$) tahmini:

➤ Trombosit sayısı $< 30000/\text{mm}^3$

➤ Serum kreatinin $\leq 2.25 \text{ mg/dL}$

Ağır ADAMTS13 aktivitesi tanımı değişken

		ağır eksiklik (+)		ağır eksiklik (-)	
Kaynak	ADAMTS13 eşik değeri (%)	Plt	Crea	Plt	Crea
1	15	13	1.2	44	2.7
2, 3	5	17	1.3	67	5.1
4	10	11	1.6	22	4.6
5	10	12	1.7	66	6.7
6	15	16	1.1	64	3.5

¹Transfusion 2004; 44(2): 146-50

²Medicine 2004; 83(4): 233-44

³PLoS One 2010; 5(4): e10208

⁴Blood 2010; 115(8): 1500-11

⁵Br J Haematol 2012; 157(4): 501-3

⁶Transfusion 2010; 50(8): 1654-64

TTP tanısında ADAMTS13 düzeyi düşüklüğü: Yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik

- TTP hematolojik bir acil olduğundan, enzim aktivitesinin tayini başlangıçta PEX tedavisi kararını vermekte kullanılamaz.
- ADAMTS13 enzim aktivitesinin doğru tayini için kan örneğinin PEX veya plazma infüzyonu yapılmadan önce alınması gerekmektedir.
- ADAMTS13 aktivitesinin ölçülebilir düzeyde olduğu tek durum atipik HUS değildir.
 - Sekonder nedenler mutlaka dışlanmalıdır.

TTP tanısında ADAMTS13 düzeyi düşüklüğü: Yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik

- Ağır ADAMTS13 enzim aktivitesi sekonder TMA olgularında da gözlenebilmektedir
 - Sepsis
 - Malignite
 - Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu
 - HIV ilişkili TMA

aHÜS/TTP ayırımında C3, C4 düzeyleri

- aHÜS: C3↓; C4 (N) olması beklenir
- Kompleman sisteminde mutasyonu kanıtlanmış olguların yarısında beklenen C3/C4 düzeyi izlenmiyor^{1,2}
- ADAMTS13- eksik TTP: kompleman aktivasyonu (+)³⁻⁵

Ayırıcı tanıda C3/C4 düzeyleri güvenilir değil

1Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5(10): 1844-59

2Clin J Am Soc Nephrol 2013; 24(3): 475-86

3J Throm Haemost 2012; 10(5): 791-8

4J Throm Haemost 2013; 11(10): 1925-27

5Nat Rev Nephrol 2012; 8(11): 622-33

aHÜS/TTP ayırımında kompleman mutasyonları

- ❖ PEX kompleman mutasyonu olan bazı olgularda da etkili olabilir
 - ✓ CFH: %63
 - ✓ CFI: %25
 - ✓ C3: %57
 - ✓ Trombomodulin: %88
 - ✓ Anti-CFH antikor (+): %75
 - ✓ Mutasyon (-): %69
- ❖ MCP mutasyonunda PEX ile remisyon^{1,2}: %97

¹Blood 2006; 108(4): 1267-79

²Kidney Int 2010; 77(4): 339-49

aHÜS/TTP ayırımında kompleman mutasyonları

Complement factor	Function	Frequency of gene mutations
CFH	<ul style="list-style-type: none"> • Mediates cofactor activity for CFI • Directly accelerates the decay of C3-convertase 	20–30
CFI	<ul style="list-style-type: none"> • Cleaves C3b into inactive C3b 	4–10
C3	<ul style="list-style-type: none"> • Its activation is required for the activation of both classical and alternative complement • Its proteolytic cleavage produces C3a and C3b. C3a is an anaphylatoxin and the precursor of some cytokines, C3b serves as an opsonizing agent 	5–10
Thrombomodulin	<ul style="list-style-type: none"> • Transmembrane protein involved in the generation of TAFI, which cleaves C3 and C5a 	5
CFB	<ul style="list-style-type: none"> • Its proteolytic cleavage produces the noncatalytic chain Ba and the catalytic subunit Bb, that associates with C3b to form the alternative pathway C3 convertase • Bb is involved in the proliferation of preactivated B lymphocytes, while Ba inhibits their proliferation 	1–2
MCP	<ul style="list-style-type: none"> • Binds C3b and acts as a cofactor for CFI 	10–15
CFH autoantibodies	<ul style="list-style-type: none"> • Neutralize factor H 	3–6

aHÜS/TTP ayırımında kompleman mutasyonları

- aHÜS olgularında kompleman inhibitör proteinlerde mutasyon olguların ancak yarısında gösterilebilmektedir ve mutasyon analizleri ancak referans merkezlerde yapılabilen özel testlerdir.
- Kompleman inhibitor protein mutasyonu saptanamayan aHÜS olgularında henüz tanımlanmamış mutasyonlar olabileceği gibi, bu hastaların bir kısmında TTP'dekine benzer şekilde kompleman inhibitor proteinlerine karşı otoantikör gelişimi veya henüz tanımlanamamış farklı bir patogeneze söz konusu olabilir.

¹Blood 2006; 108(4): 1267-79

²Kidney Int 2010; 77(4): 339-49

aHÜS/TTP ayırımında Ham testi

- Daha önce PNH'de kullanılan HAM testinin modifikasyonu
- PIG-A gen mutasyonu taşıyan hücreler aHUS hastalarının serumuna daha duyarlı
- Özelleşmemiş laboratuvarlar için halen çok kompleks
- İleri çalışmalara ihtiyaç var.

Coombs negatif mikroanjiopatik hemolitik anemi + trombositopeni



Sekonder etyolojileri değerlendir-ADAMTS13 aktivitesi/antikor tayini için örnek al
5 gün süreyle 1.5 hacim PEX + 1 mg/kg prednizolon



6. gün değerlendirme

Sekonder TMA

Yanıtlı

Yanıtsız

Çocuk yaş grubu, kanlı
ishal sonrası, böbrek
yetmezliği ön planda
tipik HÜS düşün

ADAMTS13 <
%10 ise TTP
düşün

ADAMTS13 \geq %10 ise aHÜS
olabilir
kompleman mutasyon analizi

ADAMTS13 \geq %10 ise veya
kreatininin > 2.25 mg/dL ve trombosit $>$
30000/mm³ ise aHÜS düşün

ADAMTS13 < %10 ise veya
kreatininin ≤ 2.25 mg/dL ve trombosit $<$
30000/mm³ ise dirençli TTP düşün

Eve götürülecek mesajlar

- İsimlendirmelerde kafa karışıklığı olmakla birlikte TTP ve HUS etyopatogenezindeki ilerlemeler ayırıcı tanının belirlenmesinde önemli
- Ağır ADAMTS13 enzim aktivitesinin eksikliği TTP tanısında önemli
 - Buna ek olarak plt ve Cr düzeyi tanıyı desteklemede önemli
- ADAMTS13 enzim aktivitesi normal olgularda atipik HÜS tanısı konmadan önce hastanın kliniği ve sekonder nedenler mutlaka değerlendirilmeli



SHERLOCK HOLMES

A GAME OF SHADOWS

DECEMBER 16