

Kafalar Halen Karışık: TTP? HÜS? aHÜS?



*Dr. Serdal KORKMAZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Bölümü
4 Ekim 2016*

MAHA

MAHA denildiğinde eritrositlerin küçük damarlar içerisinde oluşmuş mikrotrombüsün içerisinde geçerken parçalanması ile karakterize bir grup klinik bozukluk anlaşılmalıdır...

+

Trombositopeni



TMA



- 1) Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)
 - a. İdiopatik (edinsel) TTP
 - b. Konjenital TTP (Upshaw-Schulman sendromu)
- 2) Hemolitik Üremik sendrom (HÜS)
 - a. Tipik veya *STEC-HÜS*
 - b. Atipik HÜS
 - i. Sporadik form (%80)
 - ii. Familial form (%20)
- 3) Gebelikle ilişkili TMA
- 4) Solid organ/ hematopoietik kök hücre nakli ile ilişkili TMA
- 5) İlaçlarla ilişkili TMA
- 6) Kanserle ilişkili TMA
- 7) Otoimmün hastalıklarla ilişkili TMA
- 8) Viral enfeksiyonlarla ilişkili TMA

TMA Genel Sınıflama

- **Etyolojinin aydınlatıldığı tipler;**

- ADAMTS13 anormallikleri
 - * *ADAMTS13 eksikliği (mutasyonlara sekonder)*
 - * *Anti-ADAMTS13 Antikorlar*
- Kompleman regülasyon bozuklukları
 - * *Genetik bozukluklar (mutasyonlar)*
 - * *Edinsel bozukluklar (örn; faktör H antikorları)*
- Enfeksiyon ilişkili; STEC, *Streptococcus pneumoniae*
- Defektif kobalamin metabolizması (hiperhomosisteinemi)
- Quinine ilişkili (HÜS like syndrome)

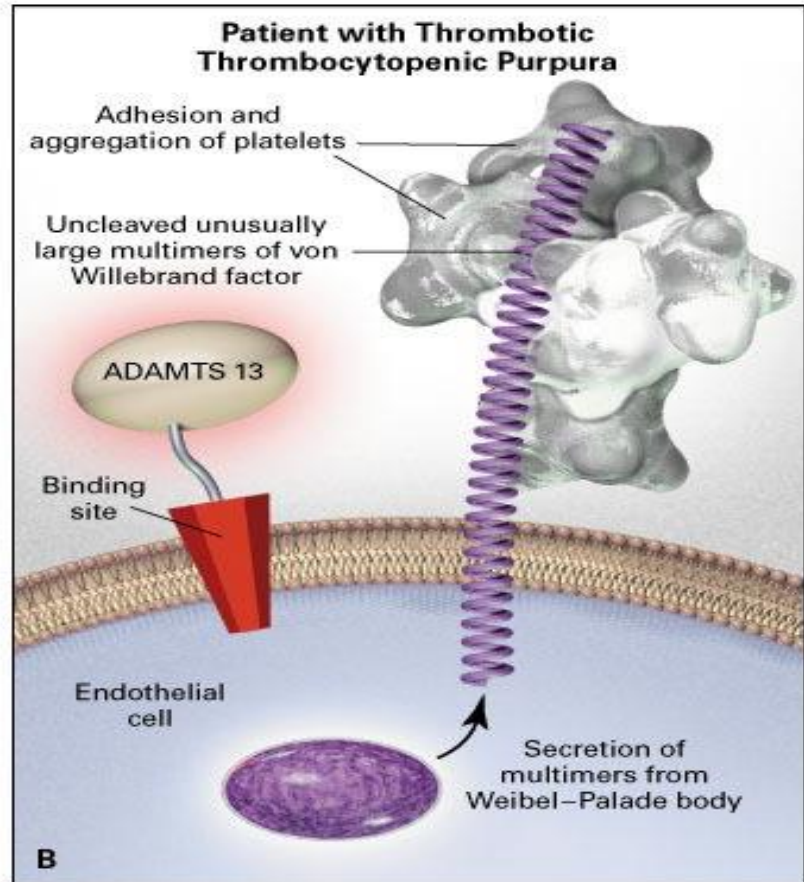
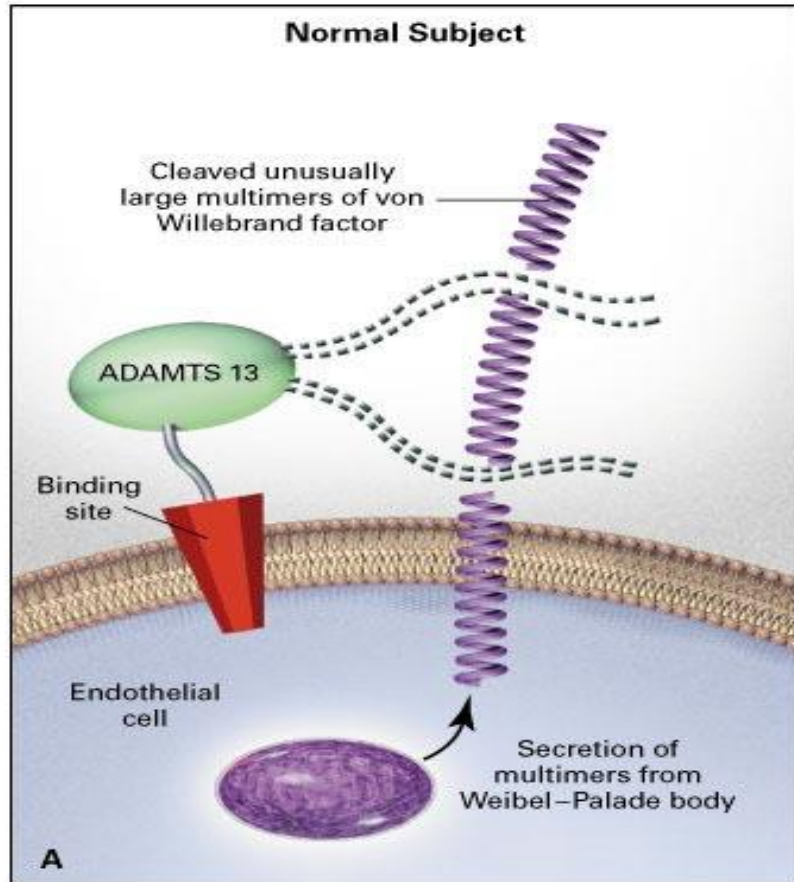
- **Etyolojinin tam bilinmediği tipler;**

- Malignite
- İlaçlar
- HIV
- Gebelik ve OKS
- SLE ve APA Sendromu

TMA Etyolojik Sınıflama

T T P

TTP Patogenezi ve ADAMTS13



- Sıklık; 4-11 vaka/1 milyon
- Kadınlarda ve 4. dekada en sık, gebelikte 2.-3. trimestırda
- TTP'de olay ADAMTS13 eksikliğidir.
- ADAMTS-13 eksikliği kalıtsal (ADAMTS13 mutasyonları) veya edinsel (anti-ADAMTS13 otoantikörleri) gelişebilir.
- İdiopatik (edinsel) form %96-98, konjenital form (otozomal resesif) %2-4 sıklıkta.

TTP

- Edinsel tipte anti-ADAMTS13 Ab (IgG-**IgG₄** alt tip) çoğu vakada (%84-97) saptanabiliyor.
- Antikorların inhibisyon etkisinden ziyade günümüzde daha çok Ab aracılı klirens suçlanıyor.
- Edinsel tipte tetiği çeken genelde mikrobial ajanlardır.
- MHC class II allel HLA-DRB1*11 overexpresyonu saptanması, ikizlerde görülmesi ve %10-11 oranında ADAMTS13 mutasyonlarının saptanması genetik yatkınlık olabileceğini akla getiriyor.

Ağır ADAMTS13 Eksikliğinde Klinik

Klinik özellikler	Sıklık
<u>Trombositopeni</u>	% 100
<u>MAHA</u>	% 100
Nörolojik anomaliler <ul style="list-style-type: none">- Ağır (geçici fokal anomaliler, nöbet, inme, koma)- Minimal (başağrısı, geçici konfüzyon)- Normal	% 36 % 30 % 34
Renal anomaliler <ul style="list-style-type: none">- Akut renal yetmezlik (ardışık 2 günde kreatinin ≥ 0.5 mg/dl artış veya kreatinin ≥ 4 ve diyaliz)- Renal yetmezlik (kreatinin ≥ 1.5 mg/dl)- Normal	% 9 % 41 % 50
Ateş	% 21
Pentad	% 5

Edinsel TTP

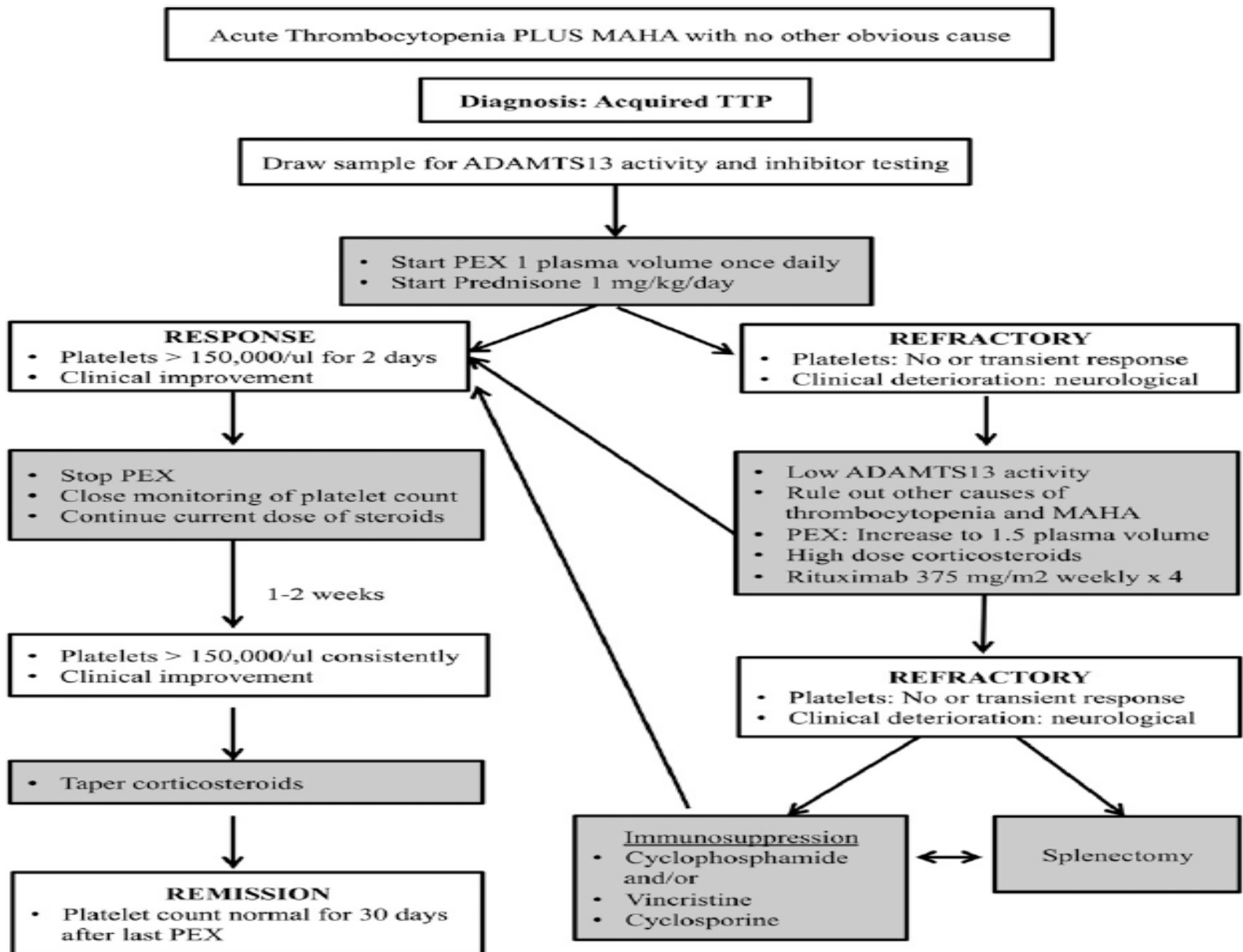
**MAHA + Trombositopeni +
ADAMTS13 aktivitesi < %10 ± anti-ADAMTS13 antikor**

- ADAMTS13 enzim aktivitesinin doğru tayini için kan örneğinin PE/PI yapılmadan önce alınması gerekmektedir.
- ADAMTS13 aktivitesi < %10 baz alınırsa spesifite ve sensitivite %100 iken,
- ADAMTS13 aktivitesi < %5 baz alınırsa spesifite %100 iken sensitivite %95'e iner.
- ADAMTS13 testinin sonuçları beklenirken, **sCr ≤ 2.25 mg/dL ya da trombosit sayısının < 30,000/mm3** bulunması ADAMTS13 yetersizliği açısından prediktiftir.

LDH / AST > 22.12 ise TTP lehinedir...*

- Dializ gerektiren renal bozukluk <%10 vakada
- Mortalite %10-20 (tedavi edilmeyenlerde %80-90)
- Relaps oranı %30-50
- Relaps riski ADAMTS13 aktivite azlığı veya antikor düzeylerinin yüksekliği ile korele...

TTP ve seyir...



TTP: tedavi yanıt tanımları

Kavram	Tanım
Tedaviye yanıt	Stabil/düzelme eğiliminde olan nörolojik semptomlar ve normal/düşme eğiliminde LDH varlığında trombosit sayısının ardışık iki gün $> 150.000/\text{mm}^3$ olması
Süregen tedavi yanıtı	PE kesildikten sonra en az 30 gün süren yanıt hali
Alevlenme	Tedaviye yanıt alındıktan sonra 30 gün içinde hastalığın tekrarlaması
Nüks	Tedaviye yanıt alındıktan sonra (≥ 31 gün sonra) hastalığın tekrarlaması
Dirençli hastalık	30 günde tedaviye yanıt olmaması ve/veya 60 günde süregen tedavi yanıtı olmaması

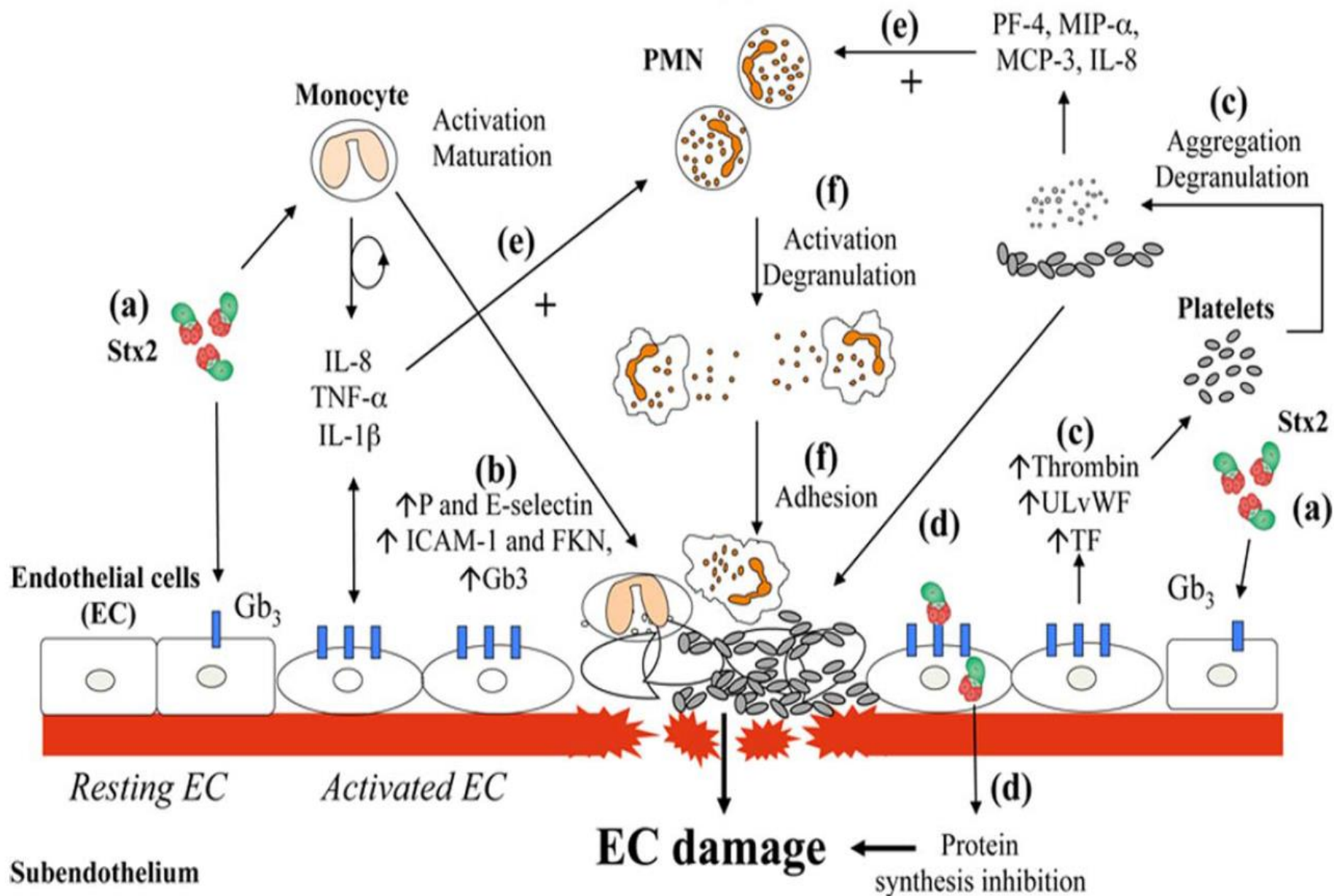
STEC-HÜS
(Tıpik HÜS)
(Diare ilişkili HÜS)
(D⁺ HÜS)

- Tüm HÜS vakalarının %90-95'i
- STEC vakalarının sadece %8'inde HÜS gelişiyor...
- 2011 Almanya salgınında STEC ile enfekte hastaların %19'da STEC-HÜS gelişmiş..
- En sık etmenler kontamine su ve gıdalar yolu ile alınan bakteri (EHEC, Shigella, S. pnömonia)
- HÜS gelişiminde daha çok suçlanan bakterinin virölansı.. Maruz kalınan Stx1 ve Stx2 miktarı arttıkça klinik ve laboratuvar tablo ağırlaşıyor..

STEC-HÜS

Inflammatory cascade

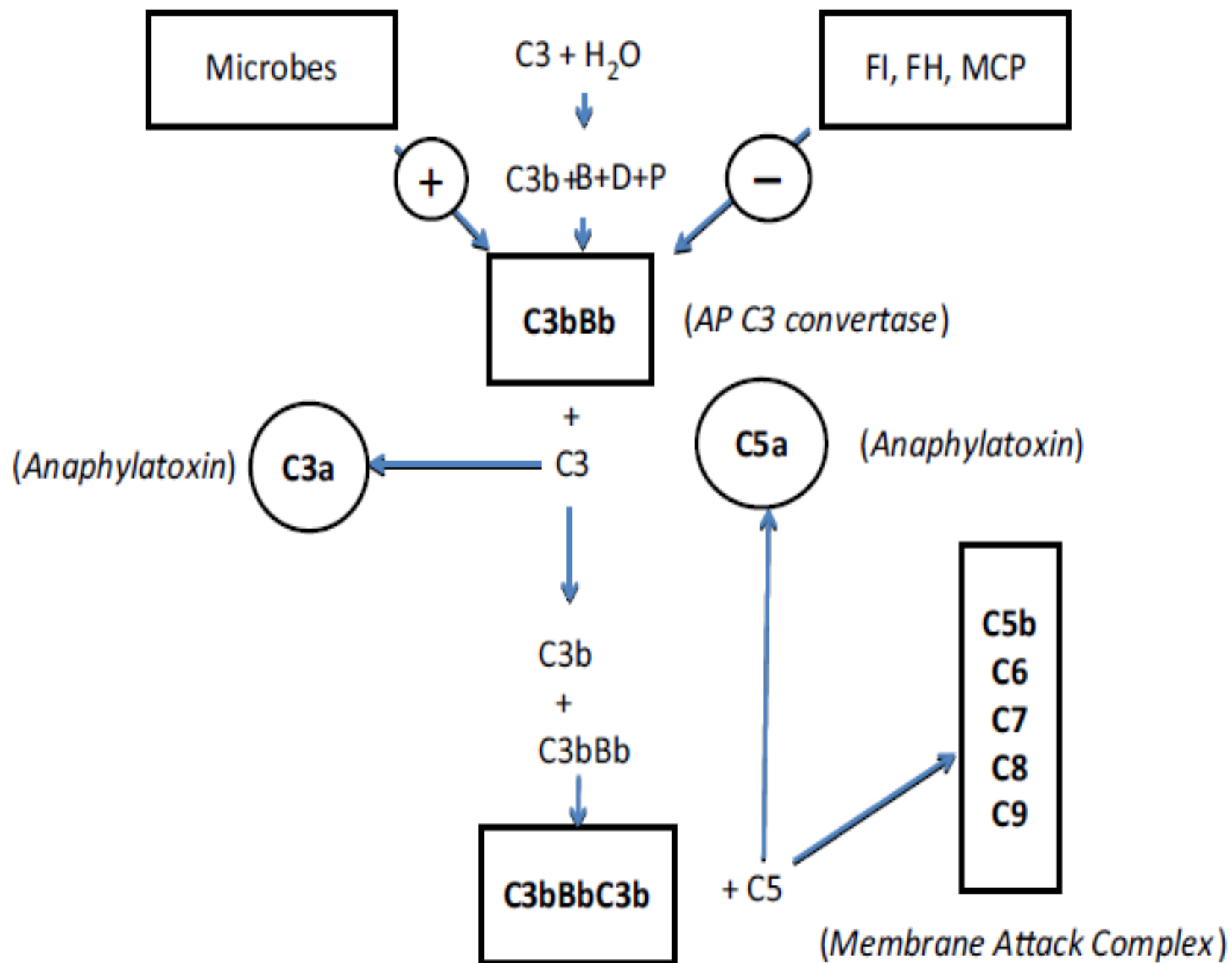
Thrombotic cascade



- Klinik; MAHA + Trombositopeni + Akut böbrek hasarı
- Tedavi; sıvı-elektrolit dengesi ve gereğinde diyaliz
- Antibiotikler kontrendike !!!
- Çocuklarda destek tedavi ile tamamen düzelirken (mortalite %1-5); özellikle 65 yaş üzeri vakalarda oldukça mortal (\approx %50)
- SDBY ve ölüm oranı %12

STEC-HÜS

aHÜS



Kompleman aktivasyonunu inhibe / kontrol eder

Komplemanın normal fonksiyon görmesini sağlar

Faktör H (CFH)

C3

Faktör I (CFI)

Faktör B (CFB)

MCP (CD46)

Trombomodulin

CD55, CD59

Watson R et al. Autoantibodies to CD59, CD55, CD46 or CD35 are not associated with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). Mol Immunol. 2015;63(2):287-96.

aHÜS ve Kompleman sistemi



Epidemiyoloji

- aHÜS hem çocukların hem de erişkinlerin hastalığıdır.
- Görülme Yaşı: 1. gün ile 83 yaş^{1,2}
- ABD ve Avrupa verileri → 1-2/ 1 milyon sıklıkta
- Post-partum daha sık
- Tüm HÜS vakalarının %5'ini aHÜS oluşturmakta
- aHÜS olarak adlandırılan bu grupta mortalite %25, SDBY %50 civarındadır.
- aHÜS olgularının familyal ve sporadik formları tanımlanmıştır.

1. Noris M et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1844-59;

2. Sellier-Leclerc A-L et al. J Am Soc Nephrol 2007;18:2392-400

MAHA + Trombositopeni + Akut oligo/anürik diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği...

MSS

- Konfüzyon
- Nöbet
- İnme
- Ensefalopati
- Diffüz serebral disfonksiyon

Renal

- Artmış kreatinin
- Ödem
- Malign HT
- Renal yetmezlik
- Diyaliz
- Transplantasyon

Solunum

- Dispne
- Pulmoner hemoraji
- Pulmoner ödem

Hematolojik

- Hemoliz
- Azalmış trombosit sayısı

Kardiyovasküler

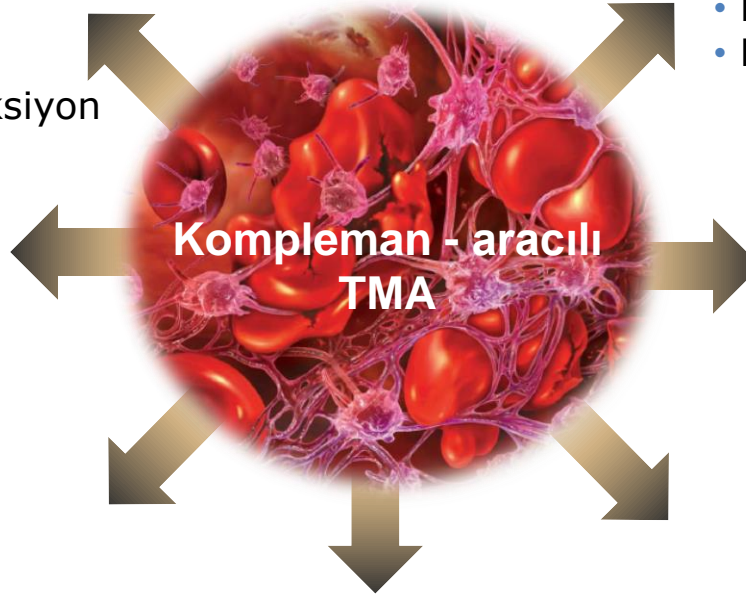
- Miyokard Enfarktüsü
- Tromboemboli
- Kardiyomiyopati
- Diffüz vaskülopati

Gastrointestinal

- Karaciğer nekrozu
- Pankreatit
- Diyabet
- Kolit
- Diyare (≠ %30 vakada)
- Bulantı & kusma
- Abdominal ağrı

Bozulmuş Yaşam Kalitesi

- Yorgunluk
- Ağrı ve anksiyete
- Mobilitenin azalması



DIŞLAMA KRİTERLERİ

- **Shiga toxin-associated HUS**
- Secondary causes
 - Drugs
 - Infection (HIV, Streptococcus pneumonia)
 - Transplantation (bone marrow, liver, lung, cardiac but not de novo renal)
 - Cobalamin deficiency
 - Systemic lupus erythematosus
 - Antiphospholipid syndrome
 - Scleroderma
 - **ADAMTS13 antibodies or deficiency**

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Renal biopsy showing a TMA
and/or
- The classic triad of microangiopathic haemolytic anaemia, thrombocytopenia, renal failure

aHUS Rare Disease Group (RDG)

aHÜS'ün Tanı Testleri

Shiga toksin testi

Gastrointestinal öyküsü/semptomları olan hastalarda ¹

ADAMTS13 testi

aHÜS'ü TTP'den ayırmak için ADAMTS13 aktivitesi mutlaka bakılmalıdır ²

Kompleman Düzeyi Testi

aHÜS hastalarının pek çoğunda kompleman düzeyleri normal sınırlarda seyrettiğinden kompleman düzeyi bakılmasına gerek yoktur.

Genetik ve antikor tarama

aHÜS'ün tedavisi öncesinde bakılması önerilir. Ancak, tedaviye başlamak için sonuçların beklenmesi doğru değildir.

ADAMTS13 testinin sonuçları beklenirken;

sCr > 2.25 mg/dL ya da trombosit sayısının >30,000/mm³

ölçülmesi halinde ADAMTS13 yetersizliği olmadığı düşünülebilir.

1. Ariceta G et al. Pediatr Nephrol 2009;24:687-96;

2. Taylor CM et al. Br J Haematol 2009;148:37-47

aHÜS tedavi seçenekleri

- Ampirik plazma tedavisi (PE/PI)
- Hemodializ
- Böbrek transplantasyonu
- Karaciğer veya karaciğer-böbrek (kombine) nakli
- Hedefe yönelik tedavi (Eculizumab)

**Peki kafalar
neden
karışıyor?**

- Yaş; TMA'nın ayırıcı tanısına götüren güvenilir bir belirteç değildir...
- TTP 4. dekatta, STEC-HÜS çocuklarda sık ancak aHÜS her yaşta görülebiliyor...
- Ancak, STEC-HÜS erişkinlerde de tanı alıyor (salgınlar)

YAŞ

- Ateş, böbrek yetmezliği ve nörolojik bozukluklar TTP, STEC-HÜS ve aHÜS olgularında değişen oranlarda izlenebildiğinden sadece klinik özellikler zemininde ayırıcı tanı yapmak güç ve çoğu zaman imkansızdır.
- aHÜS'de nörolojik disfonksiyon %48, TTP'de böbrek yetmezliği %47 oranında..
- Kardiyak semptomların sıklığı da benzer..

KLİNİK

- Diarenin olup olmaması da aHÜS ile STEC-HÜS açısından belirleyici değil...
- Diare STEC-HÜS vakalarında yaygın iken (diare tariflemeyen vakalar da mevcut); aHÜS vakalarının da %30'da (+)
- Diare haricinde multisistemik tutulum hem STEC-HÜS hem de aHÜS vakalarında ortaktır..
- TTP hastalarında mikrovasküler trombüslere sekonder barsak iskemisi sonucu kanlı diare oluşabilmektedir...

Diare

- aHÜS olgularında her zaman kompleman sisteminin sistemik aktivasyonu olmayabilir *
- Ayrıca, aHÜS olgularında henüz tanımlanmamış mutasyonlar olabileceği gibi, bu hastaların bir kısmında kompleman inhibitor proteinlerine karşı otoantikör gelişimi veya henüz tanımlanamamış farklı bir patogeneze söz konusu olabilir.

***Jean-Claude Davin and Nicole C. A. J. van de Kar. Advances and challenges in the management of complement-mediated thrombotic microangiopathies. Ther Adv Hematol. 2015; 6(4): 171–185.**

aHÜS patogenezi

- STEC (Shiga toxin producing Escherichia coli) için testler;
 - Gaitada STEC belirlenmesi (kültür)
 - Gaitada Shiga toksin testi (Vero cell assay)
 - Shiga toksin geni (PCR)
 - Serumda, EHEC'e karşı IgG ya da IgM belirlenmesi (ELISA)

NOT: Shiga toksini analizi çoğu merkezde yapılamayan ve referans merkezler dışında günlük pratikte uygulanmayan bir testtir ..

Shiga Toksin testi ve aHÜS

- ADAMTS13 aktivitesi
 - Normal aktivite %60-150 arasındadır
- TTP'de ADAMTS13 aktivitesi < %10
- aHÜS olgularında \geq %10
- Ağır ADAMTS13 enzim aktivitesi sekonder TMA olgularında da gözlenebilmektedir.
- PE işlemi üzerinden 3 gün geçmesine rağmen ADAMTS13 aktivitesi hastaların %78'inde halen < %10 bulunabilir...

ADAMTS13 (\leq %5 ? vs < %10 ?)

- aHÜS hastalarının çoğunda (tanımlanmış mutasyonu olan hastalar dahil) ***C3 ve C4 düzeyleri normaldir.***
 - Serum C3 – hastaların \geq %80'inde normal¹⁻³
 - Serum C4 – hastaların \geq %93'ünde normal²

Kompleman Analizi ve aHÜS

Table 1: Genetic abnormalities and clinical outcome in patients with aHUS.

Complement abnormality	Main effect	Frequency, %	Death or ESRD within one year of first presentation, %	TMA post-transplantation, %
Factor H mutations	Increased activity of C3 convertase (decreased inhibition)	20–30	50–60	75–90
Factor I mutations	Decreased C3b inactivation	2–12	42–50	45–80
C3 mutations	C3 convertase resistant to inhibition	5–10	43–63	40–70
Factor B mutations	C3 convertase stabilisation (increased activity)	1–2	50	100
Thrombomodulin (THBD) mutations	Reduced C3b inactivation	0–5	50	1/1
Membrane cofactor Protein (MCP) mutations	Increased activity of C3 convertase (decreased inhibition)	3–15	0–63	≤20

* aHÜS hastalarının %30 – 50’sinde herhangi bir genetik mutasyon saptanamaz.

* Genetik analizlerin sonuçlanması genellikle haftalar hatta aylar sürer.

- TTP ve STEC-HÜS ekarte edildikten sonra diğer sekonder TMA nedenleri dışlanması gerekli... ㄿ
- *STEC enfeksiyonu bazı aHÜS vakalarında tetiği çeken etmen olabilir... !!!*
- aHÜS vakalarında kompleman düzeylerinin çoğu zaman normal bulunması ve genetik mutasyonların sadece %50 vakada saptanıyor olması aHÜS'ü sekonder TMA'lardan net ayırmak açısından daha definitif belirteçlere ihtiyaç olduğunu düşündürmekte...

Esas problem aHÜS diyebilmekte...

- Genetik mutasyonlar başlangıç tedavisi açısından bir anlam ifade etmiyor...
- ***Ancak, hastanın prognozu ve gelecek tedavi açısından önemli..***
- Örneğin; MCP (CD46) mutasyonu (+) aHUS vakalarında relaps oranı diğerlerine nazaran daha sık fakat spontan düzelme daha fazla ve SDBY riski daha düşük..
- Belçika'da eculizumab geri ödemesi için kompleman sistem anormalliğininin gösterilmesi gerekiymiş...

Esas problem aHÜS diyebilmekte...

TTP değil mi acaba?

1. ADAMTS13 yetersizliği olmayan hastalar ($>\%10$) veya tanı anında anti-ADAMTS13 antikoru gösterilememiş vakalar
2. PE'den sonraki ilk 5 gün içerisinde yanıt alınamaması (trombosit sayısı ve LDH düzeyleri normale dönmemiş ya da $sCr \geq \%25$ azalmamış)
3. PE sonrası, TMA'nın devam ettiğine dair klinik bulgular (örneğin nedeni tam açıklanamayan anemi ya da artmış hipertansif ilaç ihtiyacı)
4. Antikor gelişmeden rituksimab tedavisine ihtiyaç duyan hastalar
5. Böbrek yetmezliği devam eden ya da kötüleşen hastalar
6. Ailesinde TMA öyküsü olan hastalar

.... aHÜS ? veya sekonder TMA ? açısından tekrar

değerlendirilmelidir...

- It has been suggested that there are cases of normal ADAMTS13 activity in TTP, but in our experience, these have turned out to be other diagnosis such as aHUS, mainly associated with CD46 mutations.
- The only subgroup of TTP with ADAMTS13 activity that is not low ($<10\%$) is pancreatitis-associated TTP (McDonald et al, 2009).

Marie Scully and Tim Goodship. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. British Journal of Haematology 2014;164: 759–766.

- The finding of nondeficient ADAMTS13 activity ($>10\%$) in a patient responding to PE would not be typical for the diagnosis of TTP, and would support a diagnosis of aHUS that was responsive to PE therapy.
- In these cases, complement mutation studies should be obtained which could confirm the diagnosis of aHUS.

Spero R. Cataland and Haifeng M. Wu How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Blood 2014 123: 2478-2484

- PE ile normal kompleman proteinleri (CFH, CFI, CFB ve C3) sağlanırken; mutant CFH, CFI, CFB, C3 ile birlikte anti-CFH antikorlar dolaşımdan uzaklaştırılır.
- aHÜS olgularının bir kısmının başlangıçta PE tedavisine iyi yanıt verdiği bilinmektedir.
- Bazı TTP olguları PE tedavisine yanıt vermez veya tedavi sürecinde PE tedavisine direnç geliştirebilir.
- PE tedavisine yanıtı bir TMA olgusu TTP veya PE yanıtı aHÜS olabileceği gibi,
- PE tedavisine yanıtsız bir olguda dirençli TTP veya aHÜS olabilir...

PE Tedavisi

- MCP (CD46) dolaşımda bulunan bir protein değildir. Ayrıca, MCP mutasyonlu vakaların %90'ı PE uygulansın veya uygulanmasın spontan remisyona girmektedir.
- Vaka serilerine bakıldığında PE işlemi CFI, CFB, C3 veya THBD mutasyonlu vakalarda etkili görünmektedir.
- Anti-CFH antikoru vakalarda PE + immünsüpresyon etkili tedavi yaklaşımıdır (steroid veya mikofenolat mofetil veya azatiopürin)
- CFH mutasyonlu vakalarda yıllarca PE kullanımı rapor edilmiş. Ancak, çoğu akut alevlenmelerde kaybedilmiş veya SDBY kaçınılmaz hale gelmiş..
- Sonuç olarak; Kontrolsüz kompleman aktivasyonunu ve hastalık ilişkili komplikasyonları PE / PI ile engellemek pek mümkün görünmemektedir.
- Bu arada PE işleminin komplikasyonları da göz ardı edilmemelidir.

aHÜS ve PE / PI

1. Noris M, Remuzzi G. N Engl J Med 2009;361:1676-87;
2. Ståhl AL et al. Blood 2008;111:5307-15;
3. Licht C et al. Blood 2009;114:4538-45;
4. Zuber J et al. Nat Rev Nephrol 2012; Oct 2 (epub ahead of print);
5. Caprioli J et al. Blood 2006;108:1267-72;

ASFA 2016

C

G

Thrombotic microangiopathy, coagulation mediated	TPE	<i>THBD</i> mutation	III	2C	317
Thrombotic microangiopathy, complement mediated	TPE	Complement factor gene mutations	III	2C	319
	TPE	Factor H autoantibodies	I	2C	
	TPE	MCP mutations	III	1C	
Thrombotic microangiopathy, drug associated	TPE	Ticlopidine	I	2B	321
	TPE	Clopidogrel	III	2B	
	TPE	Calcineurin inhibitors	III	2C	
	TPE	Gemcitabine	IV	2C	
	TPE	Quinine	IV	2C	
Thrombotic microangiopathy, hematopoietic stem cell transplantation associated	TPE		III	2C	323
Thrombotic microangiopathy, Shiga toxin mediated	TPE/IA	Severe neurological symptoms	III	2C	325
	TPE	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	III	2C	
	TPE	Absence of severe neurological symptoms	IV	1C	
Thrombotic thrombocytopenic purpura	TPE		I	1A	327

- Diyaliz, kontrolsüz kompleman aktivasyonunu baskılayamaz ya da devam eden TMA üzerinde net bir etki göstermez.
- Uzun süreli diyaliz hastalarında morbidite ve mortalite yüksektir²⁻⁴
 - Herhangi bir nedene bağlı SDBY olan hastalarda, TMA tanısından sonra 1 yıllık sağ kalım %58'dir. ⁵
 - Tüm diyaliz hastaları için 5 yıllık sağ kalım yalnızca %35'dir. ⁶

aHÜS ve Diyaliz

1. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Orphanet J Rare Dis 2011;6:60;
2. Collins AJ et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(Suppl 1):S5-11;
3. Rizzo MA et al. J Nephrol 2012;25:170-82;
4. Ritz E, Bommer J. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(Suppl 1):S71-8;
5. Perkins RM et al. Nephrol Dial Transplant 2006;21:191-6;
6. DeAngelis RA et al. Immunobiology 2012;217:1097-105

- aHÜS gelişen hastalarda %80'e varan oranında SDBY görülür¹
- Nakil bekleyen SDBY olan aHÜS hastalarında mortalite riski yüksektir²
- Greft reddi riski bazı mutasyonlarda daha yüksek
- Nakil yapılan hastaların ~ %50'sinde TMA devam eder

aHÜS ve Böbrek Transplantasyonu

1. Noris M, Remuzzi G. N Engl J Med 2009;361:1676-87;
2. aHUS Action 2012;
3. Saland JM et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:201-6;
4. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Orphanet J Rare Dis 2011;6:60;
5. Davin JC et al. Pediatr Nephrol 2009;24:1757-60;
6. Dorrestijn EM et al. Pediatr Nephrol 2012;27:1193-5;
7. Gruppo RA, Rother RP. N Engl J Med 2009;360:544-6

* Karaciğer transplantasyonu, karaciğerden kaynaklanan kompleman faktörleri kusurları olan hastalarda fonksiyonel bir kompleman protein kaynağı sağlar ?

* Kombine karaciğer-böbrek transplantasyonu, böbrek fonksiyonunu restore eder ve fonksiyonel kompleman kaynağı sağlar ?

- Ancak, ilk deneyimler düş kırıklığına uğraticıdır²
(3 transplant alıcısı da ölmüştür)

aHÜS ve Karaciğer veya Karaciğer - Böbrek (kombine) Transplantasyonu

- Eculizumabın yıllık maliyeti yaklaşık 400.000 euro..
- Eculizumaba ulaşım imkanı yoksa PE/PI devam..!
- PE yanıtızsızlık (+) → Eculizumab ⌋
- Eculizumab tedavisi için optimal kullanım süresi?
- Eculizumab tedavisi kesilebilir mi? ⌋
- Hasta ilk zamanlar cevap verdikten sonra idame tedavi altında relaps olursa ?
- Uzun süreli kullanımda eculizumab kullanan vakalarda antikor gelişimi..

Table 3. Comparison of pretreatment complement biomarkers obtained from 19 patients with clinically diagnosed aHUS vs a cohort of 38 patients with ADAMTS13-deficient TTP

Clinical diagnosis	Complement biomarkers (ng/mL)				
	Factor Bb (244.3-960.8)	C4d (278.5-1845.9)	C5b-9 (33.9-238.2)	C5a (18.6-47.9)	C3a (6.9-242.3)
Acquired TTP ^{*6} (n = 38)	2153 (343-5448)	3534 (458-7450)	585 (210-1924)	75 (29-210)	777 (128-4782)
aHUS [*] (n = 19)	7386 (603-30 610)	2914 (1394-15 210)	1098 (422-4840)	115 (55-280)	1237 (79-13 730)
P value†	.063	.706	< .0001	.004	.031

**TAKE HOME
MESSAGES**

TMA'ların Ayırıcı Tanısı: aHÜS, TTP & STEC-HÜS

Trombositopeni

Trombosit sayısı $<100,000$ ya da başlangıça oranla %25'in üzerinde azalma¹



Mikroanjiyopatik Hemoliz

Şistositler^{2,3} ve /veya artmış LDH² ve /veya azalmış haptoglobin²

Ek olarak aşağıdakilerden en az biri

Nörolojik semptomlar

Konfüzyon ve / veya nöbetler

Renal yetmezlik

Artmış kreatinin ve / veya azalmış eGFR ve / veya artmış kan basıncı ve / veya anormal idrar bulguları

Gastrointestinal semptomlar

Diyare ve / veya bulantı / kusma ve / veya karın ağrısı ve / veya gastroenterit

Değerlendirmede kullanılması gerekenler:
ADAMTS13 aktivitesi ve Shiga toksin / EHEC testi

**Shiga toksin / EHEC testi, gastrointestinal semptom öyküsü / varlığı olan hastalarda yapılmalıdır.*

ADAMTS13 aktivitesi $< \%10$

TTP

ADAMTS13 aktivitesi $\geq \%10$

aHÜS

Sekonder TMA

Shiga Toksin / EHEC pozitif

STEC-HÜS

Mikroanjiopatik hemolitik anemi + trombositopeni

Sekonder etyolojileri değerlendir-ADAMTS13 aktivitesi/antikor tayini için örnek al
5 gün süreyle 1.0 hacim PE + 1 mg/kg prednizolon

6. gün değerlendirme

Sekonder TMA ?

Yanıtlı

Yanıtsız

ADAMTS13 < %10
TTP düşün !

ADAMTS13 ≥ %10 ise aHÜS ?
Kompleman mutasyon analizi

Kanlı ishal sonrası, böbrek
yetmezliği ön planda ise
STEC-HÜS düşün !

Destek tedavisi
±
Dializ

ADAMTS13 ≥ %10 ise veya
kreatininin > 2.25 mg/dL ve trombosit > 30000/mm³
Sekonder TMA Ø
aHÜS düşün !

Eculizumab
Kompleman mutasyon analizi

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

PEx1.5 V ± Yüksek doz MP ± Rituximab ±
splenektomi ± CyA/Cy/Vin

A Multicenter Experience of Thrombotic Microangiopathies in Turkey: The ThREG-TMA01 Study

Emre Tekgündüz¹, Mehmet Yılmaz², Mehmet Ali Erkurt³, İlhami Kiki⁴, Ali Hakan Kaya¹, Leylagül Kaynar⁵, İnci Alacacioglu⁶, Güven Çetin⁷, İbrahim Ozarslan², İrfan Kuku³, Gülden Sincan⁴, Ozan Salim⁸, Sinem Namdaroğlu⁹, Abdullah Karakuş¹⁰, Volkan Karakuş¹¹, GülsümEmel Pamuk¹², Fevzi Altuntaş¹, İsmail Sarı¹³, Gülsüm Özet¹⁴, İsmet Aydoğdu¹⁵, Vahap Okan², Emin Kaya³, Rahşan Yıldırım⁴, EsraYıldızhan⁵, Gökhan Özgür¹⁶, Osman İlhami Özcebe¹⁷, Bahriye Payzın¹⁸, Seval Akpınar¹⁹, Fatih Demirkan⁶ **on behalf of Turkish Hematology Research and Education Group (ThREG).**

TMA (n:159)

Coombs (-) MAHA and thrombocytopenia (Plt < 100000/mm³)

- HÜS/aHÜS grubunda 10 hastada diare (+)
- Tüm grupta ateş %48.4; nörolojik disfonksiyon %62.9 ve böbrek yetmezliği %50.3
- TTP pentadı %20.1
- PE işlem sayısı median 17 (1-75) ve median süre 14 gün (1-74)
- %53.5 hasta PE ile eş zamanlı steroid almış
- %63.6 hasta PE'e yanıtı
- %36.4 PE refrakter
- 20 (%14) PE refrakter vaka exitus
- 32 PE refrakter vakanın 10'u eculizumab, 3'ü rituximab almış
- Ayırıcı tanının zorluğu vurgulanmış...

Diarrhea prodrom (-) (n: 25)

- Kompleman dediğin sıra sıra inciler, bir de bakmışsın yan yana dizilmişler...
- Sferosit dolunaya, şistosit ben diyeyim ayın ilk dördüne sen de son dördüne benzer. ..
- Aşkı bitiren kavuşmak, TTP'i bitiren ayırmaktır...
- Görevimiz tehlike.. Kod adı 'Aferez'.. Kimin elinde kalırsa ihyası ondandır. ..
- Kompleman sistemi, pıhtılaşma kaskadı ve hücre içi sinyal yolları, Brezilya dizilerine benzer... Kimin eli kimin cebinde anlayamazsın...
- Nükleotidler DNA'ı, DNA genleri, genler de hayatı kodlar...
- Zarda bir delik açmak, savaşı kazanmak demektir...
- R.E.S., gurmelerin efendisidir...
- Gebe bir kadın HELLP diye bağıırıyorsa, Alo hematolog hattını acilen arayınız!

Baran Serdal KORKMAZ

*Kafası karışık olanların kafa karışıklığını giderebildiysem ...

Ne mutlu bana...

TEŞEKKÜRLER...