



**1-3 Kasım 2019**  
**Marriott Hotel Asia, İSTANBUL**

# **OLGULARLA MAHA**

**Dr. Seval Akpınar**  
**03.11.2019-İstanbul**

# TEMEL KAVRAMLAR

- Mikroanjiopatik hemolitik anemi/trombositopeni (MAHAT) kapiller ve arteriol sistemi içindeki mikrotrombüslerden geçen eritrositlerin parçalanmasıyla meydana gelmektedir.
- Patofizyolojisinden sorumlu olan trombositten zengin fibrinin birikimidir, bu nedenle trombotik mikroanjiopatiler (TMA) olarak da adlandırılmaktadır.

- ◆ TMA patolojik bir tanımlamadır
- ◆ MAHAT Coombs negatif hemolitik anemi , trombositopeni ve periferik yaymada şistositlerle seyreden heterojen hastalıklar grubunu içermektedir.
- ◆ Günümüzde MAHAT sınıflaması etyoloji/patofizyoloji zemininde yapılmaktadır
- ◆ TTP, HÜS ve aHÜS TMA başlığında yer alan temel hastalıklardır.
- ◆ Sekonder MAHAT
  - ✓ Preeklampsi, HELLP sendromu
  - ✓ SLE gibi otoimmün hastalıklar,
  - ✓ Sistemik infeksiyonlar,
  - ✓ Maligniteler,
  - ✓ İlaçlar (siklosporin, mitomisin-C )
  - ✓ Solid organ nakilleri ve hematopoetik kök hücre nakli sonrası TMA gelişenler için transplant ilişkili MAHAT terimi kullanılır.
- ◆ TTP, HÜS ve aHÜS ortak noktaları TMA olan, ancak patogenezi ve tedavisi yaklaşımı biri birinden farklı klinik durumlardır.

# Olgu-1

- ✓ 34 yaşında bayan
- ✓ Son 1 haftada ortaya çıkan halsizlik nedeniyle başvurduğu sağlık kuruluşunda normositer anemi saptanmış ve Fe replasmanı başlanmıştır
- ✓ Acil servise 2 saat önce başlayan şuur bulanıklığı nedeniyle yakınları tarafından getirilmiştir

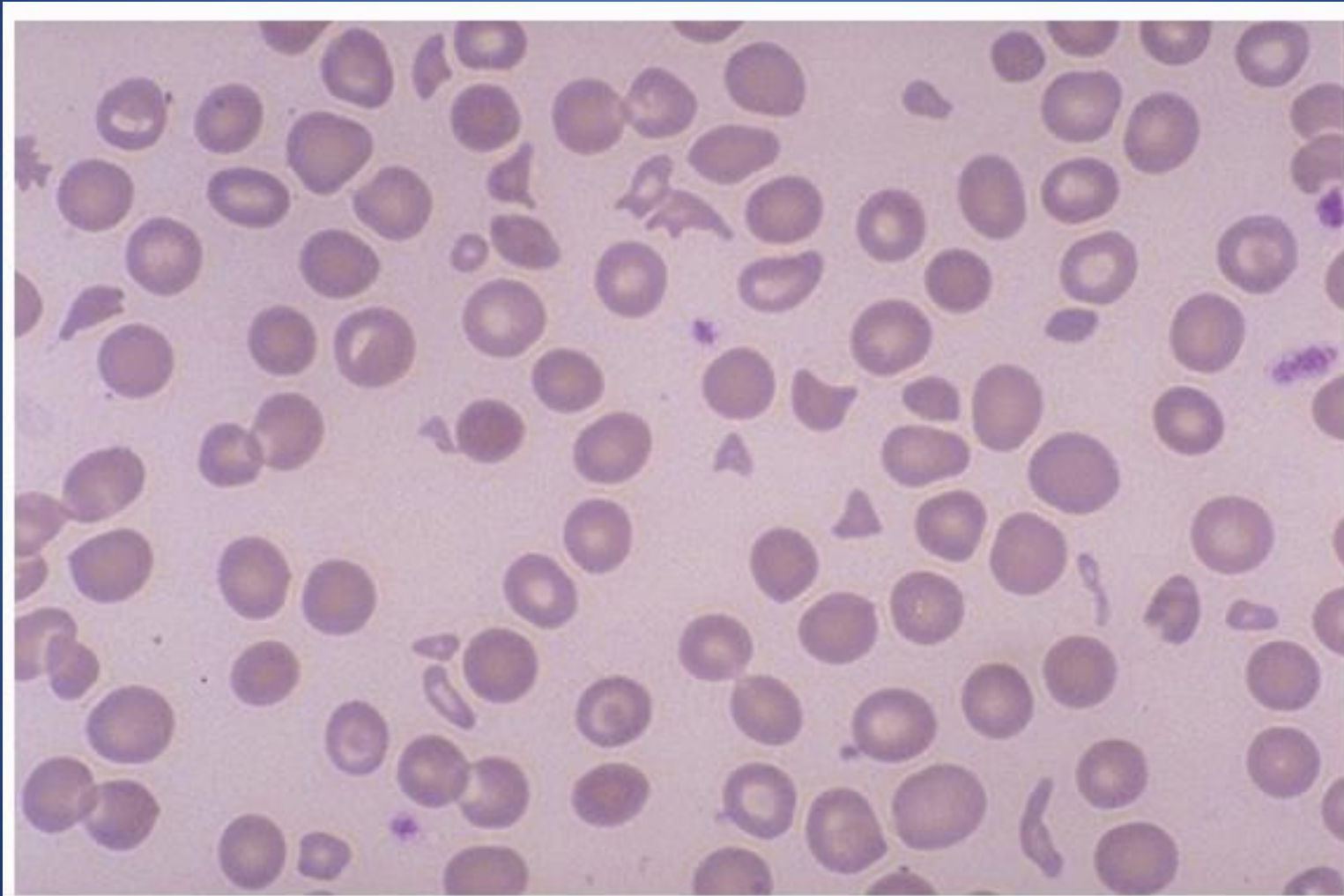
# Acil serviste ilk değerlendirme

- ✓ Genel durumu orta, konfüze
- ✓ Konjunktivalar soluk
- ✓ Ense sertlięi, Babinski (-), taraf seęen nörolojik bulgu yok
- ✓ Hepatosplenomegali, LAP, ateş yok.
- ✓ KTA 118/R. TA 110/70 mmHg
- ✓ Sistem muayenelerinde ek özellik yok.

# Laboratuvar

- WBC: 7.200/mm<sup>3</sup>
- ANC: 2.500/mm<sup>3</sup>
- Hb: 7.6 g/dL
- MCV: 89 fL
- Plt: 24.000/mm<sup>3</sup>
- Üre, kreatinin, elektrolitler, kan şekeri, T3, T4, TSH, AST/ALT, ALP/GGT: normal
- Retikülosit: 120.000/mm<sup>3</sup>
- LDH: 2.400 U/dL
- D. ve İ. Coombs: negatif
- Kranyal BT/MR: normal

# Periferik yayma



- TTP ön tanısı ile ADAMTS13 aktivitesi için örnek alındıktan sonra 1 hacim/gün PEX + 1 mg/kg metilprednizolon + Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> (PEX sonrası haftada bir, toplam 4 hafta)
- Tedavinin ikinci günü konfüzyonda düzelme
- Tedavinin 6. günü
- ✓ Plt: 120.000/mm<sup>3</sup>, LDH 400 U/L, Hb 9 g/dL
- ✓ ADAMTS13 aktivitesi %3, ADAMTS13 inhibitörü (+): edinsel TTP
- PEX tedavisinin 10 günü
- Plt: 240.000/mm<sup>3</sup>, LDH 150 U/dL, Hb 9.3 g/dL
- Ardışık 2 gün normal trombosit değerinin saptanması ve LDH düzeyinin normale gelmesi sonrası PEX kesiliyor
- Steroid tedavisi 4 haftada azaltılarak kesiliyor



## Olgu-2

- ✓ 21 yaşında erkek
- ✓ Son 2 haftada ortaya çıkan halsizlik, çabuk yorulma, ayaklarda ödem ve baş ağrısı nedeniyle başvurduğu sağlık kuruluşunda hipertansiyon, anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği saptanıyor

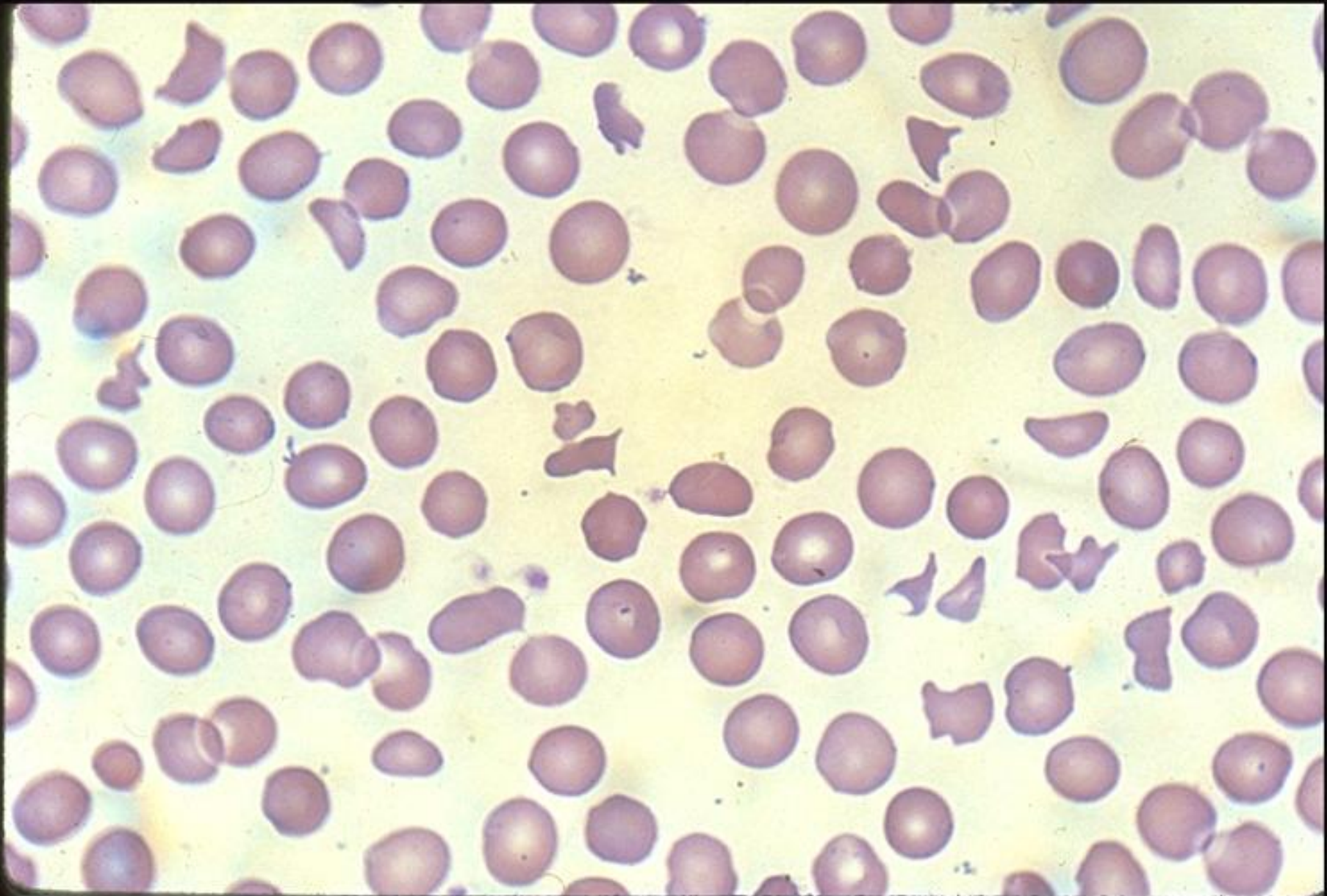
# Poliklinikte ilk değerlendirme

- ✓ Genel durumu iyi, řuuru açık
- ✓ Pretibial ödem (+)
- ✓ Konjunktivalar soluk
- ✓ TA 155/95 mmHg, KTA 96/R
- ✓ Diğer sistem muayenelerinde ek özellik yok.

# Laboratuvar

- WBC: 4600/mm<sup>3</sup>
- ANC: 1750/mm<sup>3</sup>
- Hb: 8.5 g/dL
- MCV: 92 fL
- Plt: 56000/mm<sup>3</sup>
- Üre: 94, kreatinin: 4.7
- Retikülosit: 112000/mm<sup>3</sup>
- LDH:750 U/dL
- D. ve İ. Coombs: negatif
- TİT: proteinüri (+)

# Periferik yayma



# Klinik seyir

- TMA ön tanısı ile ADAMTS13 aktivitesi için örnek alındıktan sonra 1 hacim/gün PEX + 1 mg/kg Metilprednizolon + Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> (PEX sonrası haftada bir, toplam 4 hafta)
- Tedavinin 6. günü: yanıtız
- ✓ Plt: 48.000/mm<sup>3</sup>, LDH 810 U/L, Hb 8 g/dL, kreatinin 5 mg/dL
- ✓ ADAMTS13 aktivitesi %86, ADAMTS13 inhibitörü (-), sekonder TMA nedenleri dışlanmış: aHÜS
- Eculizumab ekleniyor, PEX kesiliyor, steroid azaltılarak kesiliyor
- Eculizumab tedavisinin 3. haftası
- Plt: 210.000/mm<sup>3</sup>, LDH 250 U/dL, Hb 9.3 g/dL, kreatinin 0.83 mg/dL

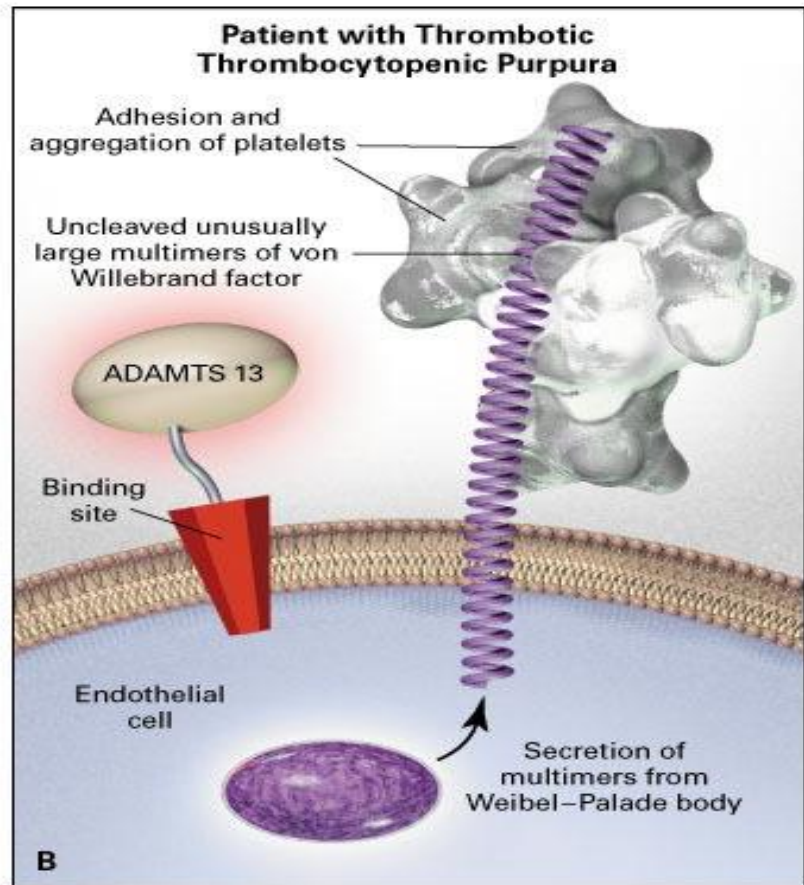
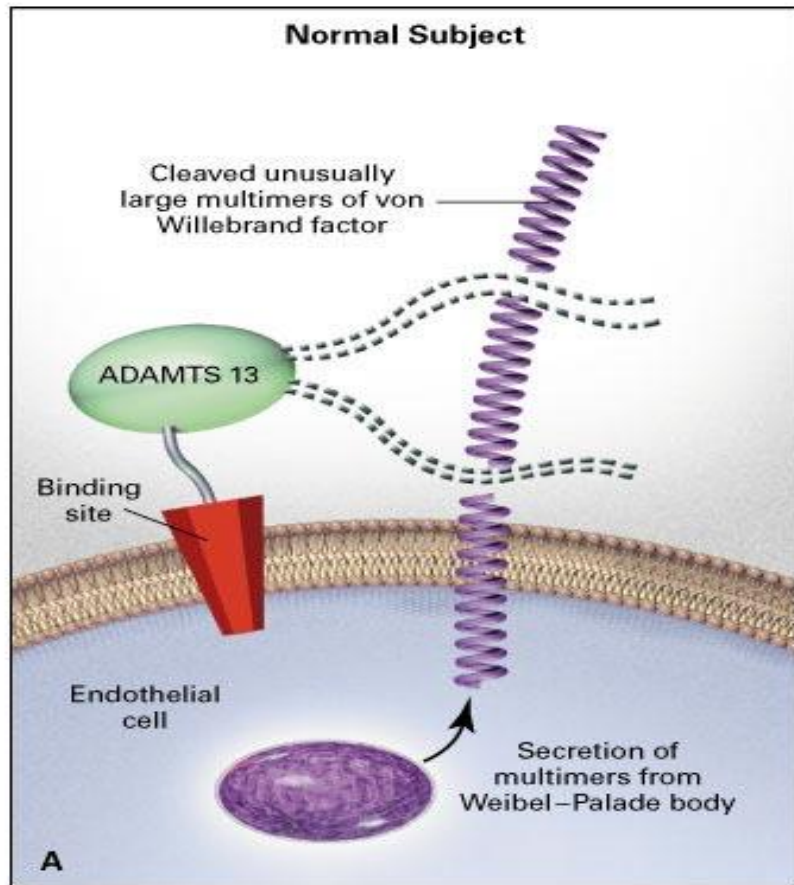
## Klinik özellikler zemininde tanımlar

Tanım	Klinik özellikler
Edinsel TTP	Erişkinler ( $\pm$ nörolojik/renal anomali) Çocuklar (renal anomali yok; nörolojik $\pm$ ) Çocuklarda nadir
Hereditör TTP (Upshaw-Schulman sendromu)	Nadir ADAMSTS13 gen mutasyonu: enzim aktivitesi $\downarrow\downarrow$
Tipik HUS	Çocuklarda HUS olgularının % 90-95'i E.Coli O157:H7 ile oluşan kanlı diyare
aHUS	Kompleman regülasyonunda anomali olan çocuk/erişkinleri tanımlamakta kullanılır Çocuklarda HUS olgularının % 5-10'u Çocuklarda diyarenin eşlik etmediği renal yetmezlik aHUS tanılı çocukların %10'unda birden çok aile üyesi etkilenir

## Sekonder MAHAT Etyolojisi

Hastalık	Örnekler
Gebelik komplikasyonları	Preeklampsi, HELLP
Otoimmün hastalıklar	SLE, APAS
Sistemik enfeksiyonlar	Sepsis (Bakteriler, viruslar, mantarlar)
Sistemik maliniteler	
Malign hipertansiyon	
İlaçlar	Tiklopidin, siklosporin, gempitabin, kinin
allo-HCT ilişkili TMA	
HIV ilişkili TMA	
Renal transplant ilişkili TMA	
Kardiyovasküler cerrahi ilişkili TMA	

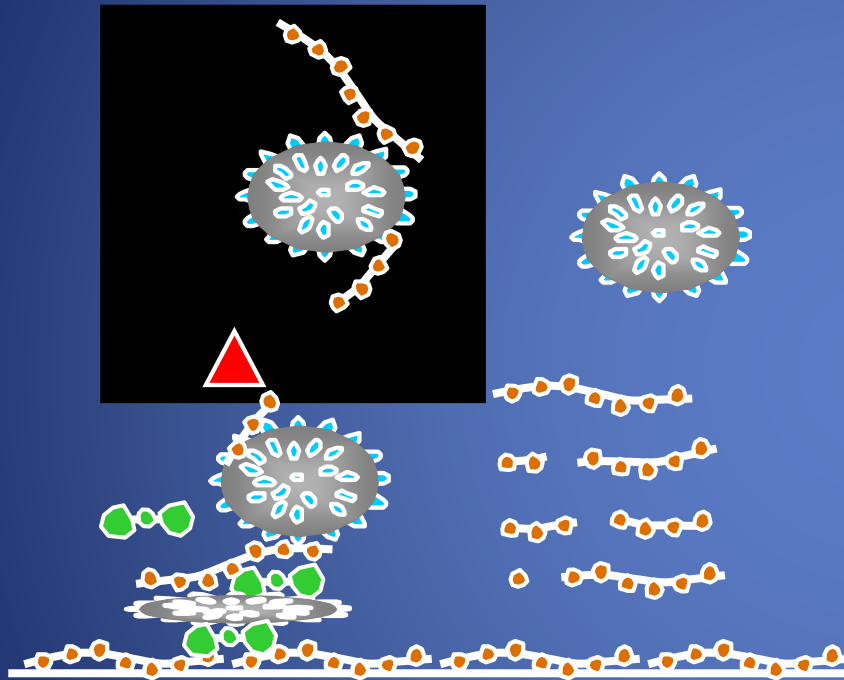
# TTP Patogenezi ve ADAMTS13





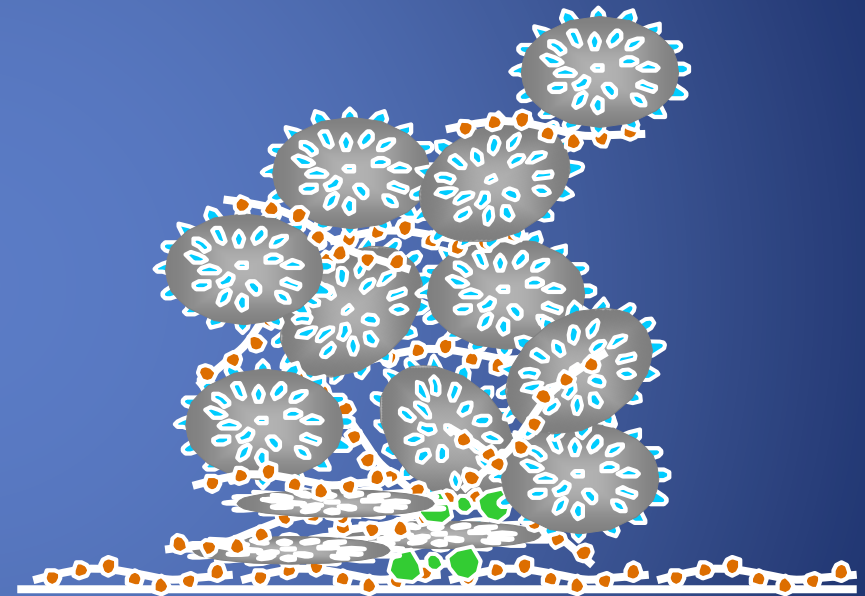
# VWF, ADAMTS13 and Trombosit Adezyonu

ADAMTS13 (+)



Normal VWF multimerleri  
Normal Hemostaz

ADAMTS13 (-)

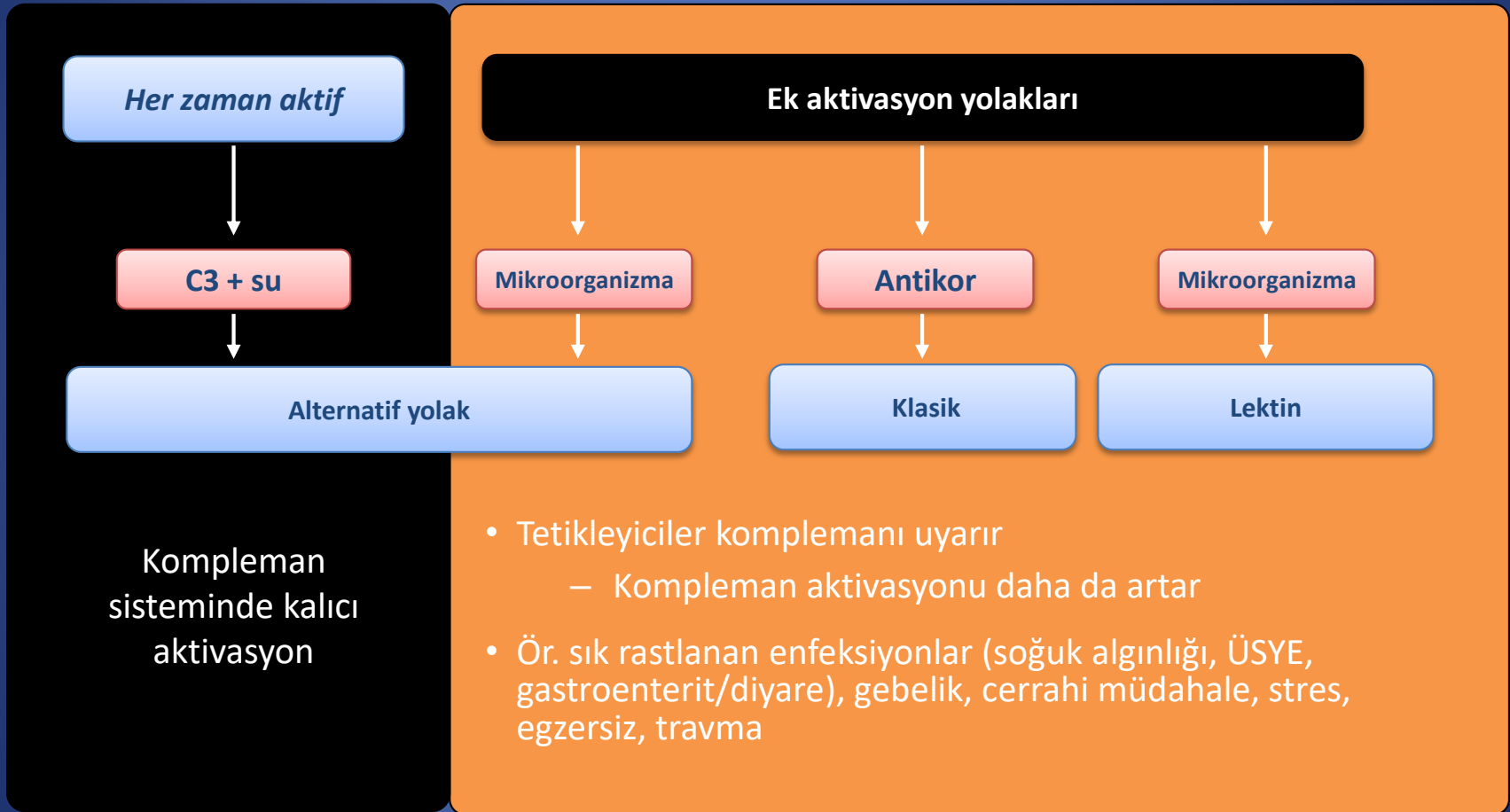


Ultralarge VWF Multimerleri  
Mikrovasküler Tromboz  
(TTP)

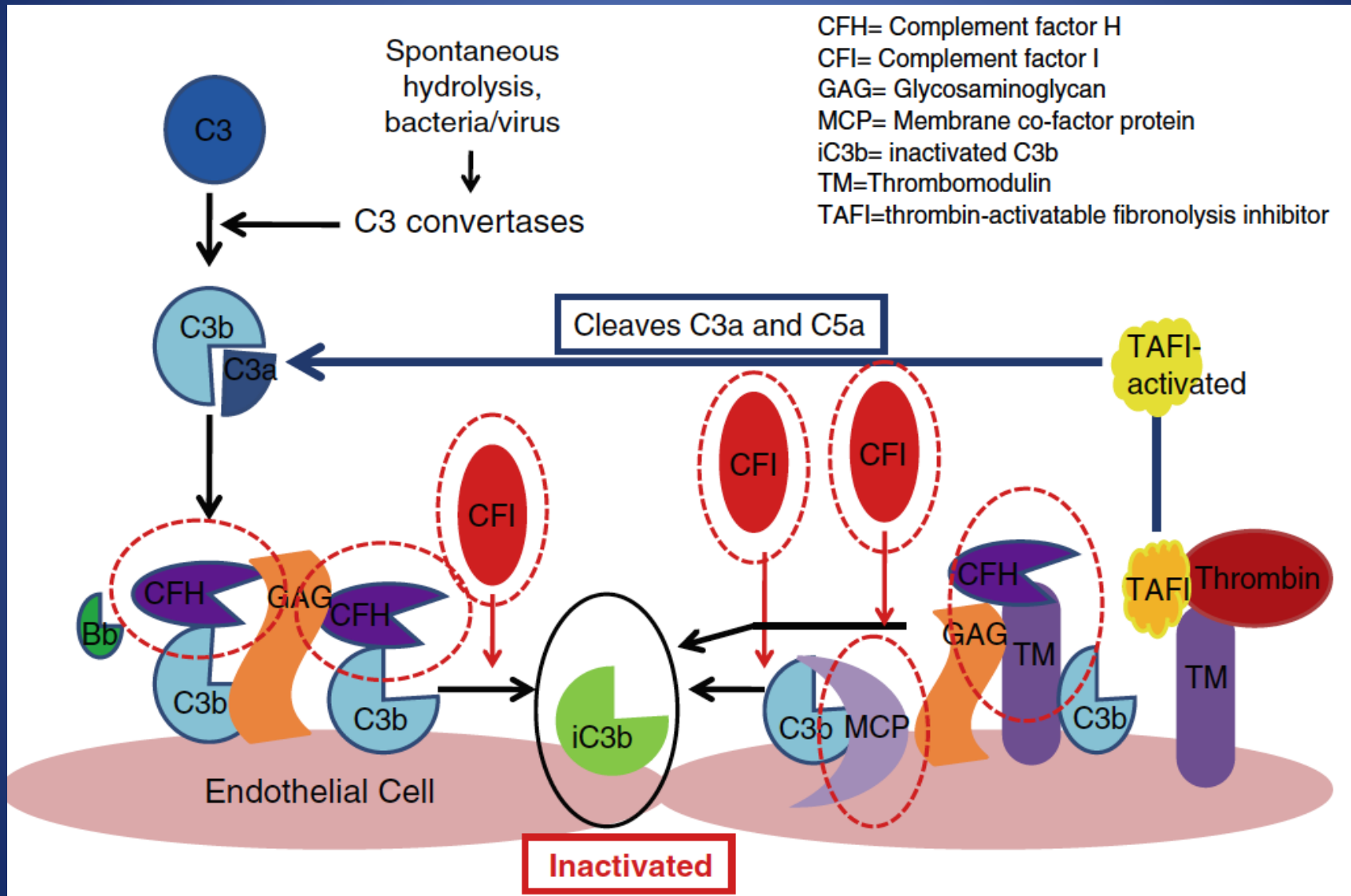
# Ağır ADAMTS13 Eksikliđinde Klinik

Klinik zellikler	Sıklık
Trombositopeni	% 100
MAHA	% 100
Nörolojik anomaliler	
Ağır (geçici fokal anomaliler, nöbet, inme, koma)	% 36
Minimal (başağrısı, geçici konfüzyon)	% 30
Normal	% 34
Renal anomaliler	
Akut renal yetmezlik (ardışık 2 günde kreatinin $\geq$ 0.5 mg/dl artış veya kreatinin $\geq$ 4 ve diyaliz)	% 9
Renal yetmezlik (kreatinin $\geq$ 1.5 mg/dl)	% 41
Normal	% 50
Ateş	% 21
Beřli pentad	% 4

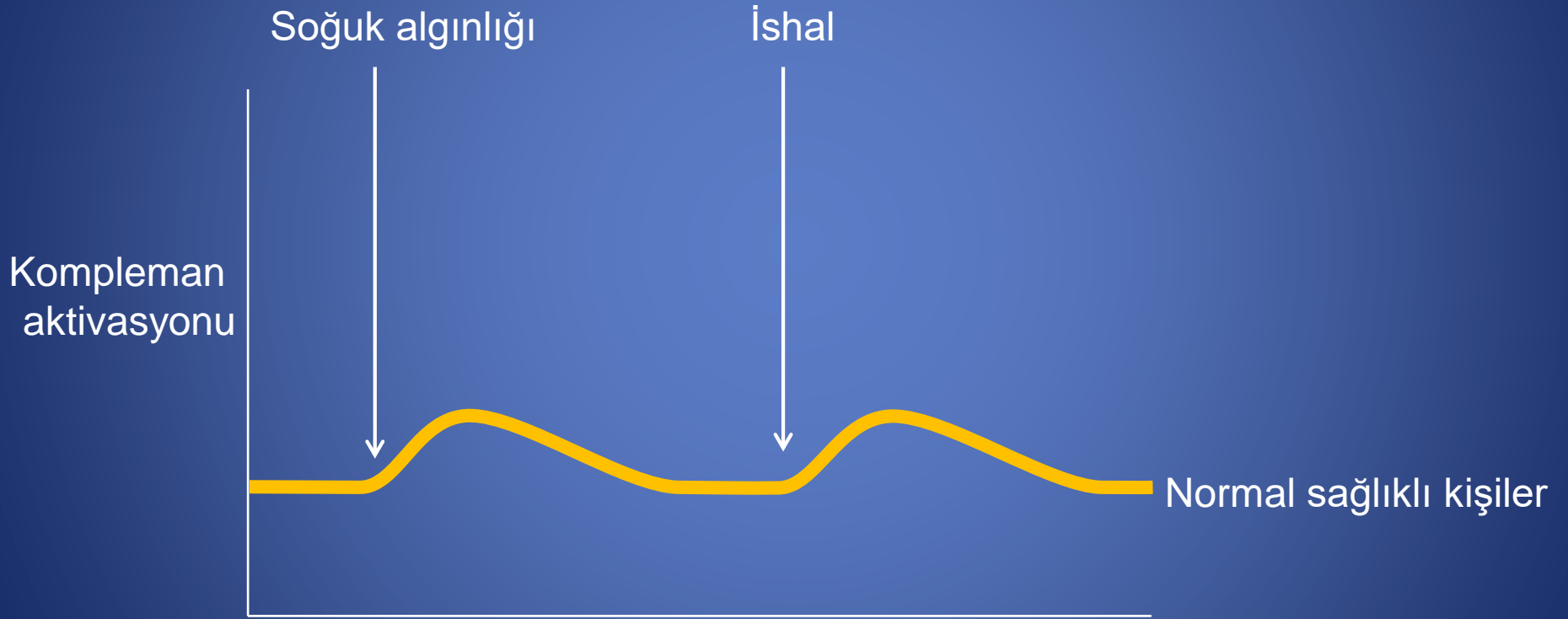
# aHÜS patogenezi ve kompleman sistemi



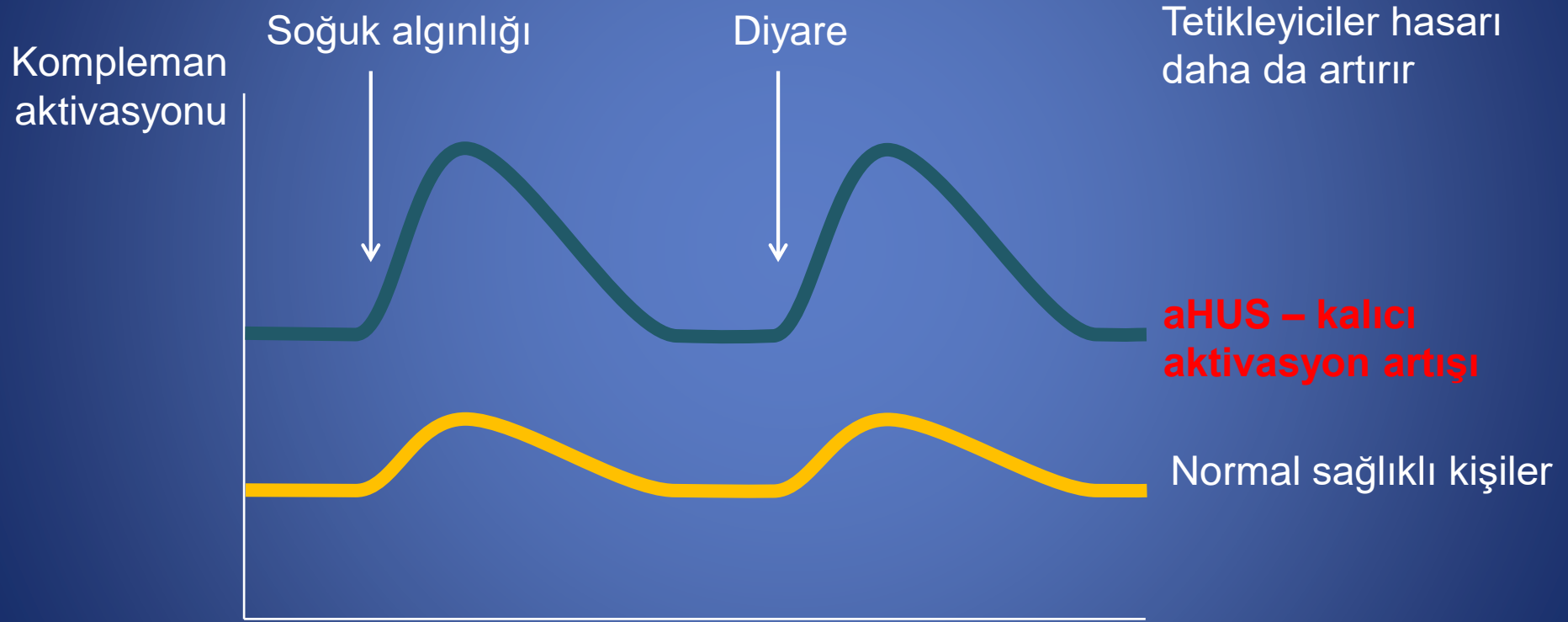
# Kompleman sisteminin düzenleyici proteinleri



# Kompleman sisteminin süregen bazal aktivitesi

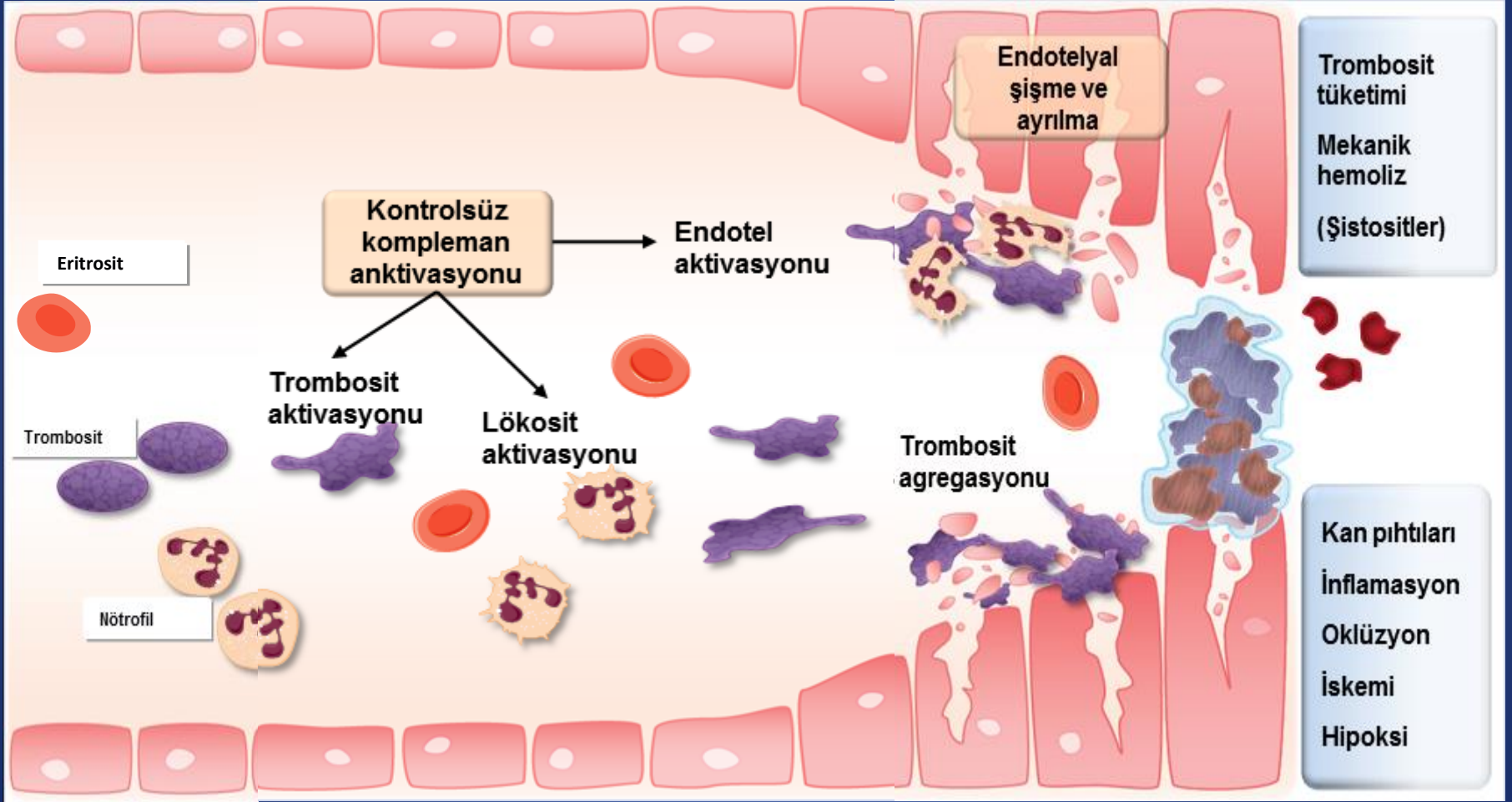


# Kronik kontrolsüz kompleman aktivasyonu



Kompleman aktivasyonunun şematik gösterimi

# Kronik kontrolsüz kompleman sistemi aktivasyonunun sonuçları



# aHUS: kompleman sistemi genlerinde mutasyonlar

aHUS Hastalığında, Kompleman Düzenleyici Proteinlerde Tanımlanan Genetik Anomaliler			
Gen	Etkilenen Protein	KontROLSÜZ kompleman aktivasyonunun sebebi	Sıklık (%)
Tanımlanan mutasyon yok	Saptanabilir değil	Saptanabilir değil	%30 – 50
CFH	Faktör H	Endotele bağlanarak endoteli koruyamaz, C3b inaktivasyonunda azalma	%20–30
CFHR1/3	Faktör HR1, R3	Anti faktör H antikörlerinin gelişimi ile ilişkili	%6
MCP (CD46)	Membran kofaktör proteini	Hücre yüzeyinde mevcut değildir	%6
CFI	Faktör I	Diğer kompleman inhibitörlerinin esansiyel bir kofaktörü olarak fonksiyon göstermez	%4–10
CFB	Faktör B	Daha stabil ve daha aktif bir C3 konvertaz oluşur	%1–2
C3	Kompleman C3	İnaktivasyona dirençli bir C3 formu	%5–10
THBD	Trombomodulin	C3b inaktivasyonunda azalma	%5



# aHUS yalnızca böbrekleri etkileyen bir hastalık değildir

## KRONİK KONTROLSÜZ KOMPLEMAN AKTİVASYONU



### Kompleman aracılı trombotik mikroanjyopati

#### MSS<sup>1,2,3,4,5</sup>

- Konfüzyon
- Nöbetler
- İnme
- Ensefalopati

#### Kardiyovasküler<sup>2,3,4,6</sup>

- Myokard enfarktüsü
- Tromboemboli
- Kardiyomyopati
- Diffüz vaskülopati
- Hipertansiyon

#### Pulmoner<sup>1</sup>

- Dispne
- Pulmoner ödem
- PE

#### Düşük yaşam kalitesi<sup>1</sup>

- Bitkinlik
- Ağrı/anksiyete
- Hareket azalması

#### Renal<sup>7,8,9,11,12</sup>

- Yüksek kreatinin
- Ödem, malign hipertansiyon
- Böbrek yetmezliği
- Diyaliz, transplantasyon

#### Gastrointestinal<sup>2,3,5,10,11,12</sup>

- Karaciğer nekrozu
- Pankreatit
- Kolit, diyare
- Bulantı, kusma
- Abdominal ağrı

#### Kan<sup>11</sup>

- Hemoliz
- Trombositopeni
- Bitkinlik
- Transfüzyonlar

1. George et al. *Blood* 2010;116(20):4060-69

2. Hosler et al. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127 (7):834-39

3. Noris M, et al. *CJASN* 2010;10(5):1844-59

4. Neuhaus et al. *Arch Dis Child*. 1997;76(6):518-21.

5. Vesely et al *Blood* 2003; 102(1):60-8

6. Sallee et al. *Nephron Dial Trans* 2010; 25(6):2028-32

7. Kose et al. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(6):669-72

8. Davin et al *Am J Kid Dis* 2010;55(4):708-77

9. Caprioli et al *Blood* 2006; 108(4):1267-7

10. Dragon-Durey et al. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(12):2180-87

11. Loirat et al. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(11) 1957-72

12. Stahl et al *Blood* 2008; 111(11):5307-15

# Ağır ADAMTS13 eksikliği öngörülebilir mi?

	PLASMIC score	French score, points	Bentley score, points
<b>Component of score</b>			
Platelet count	<30 × 10 <sup>9</sup> /L: 1 point	≤30 × 10 <sup>9</sup> /L: 1 point	>35 × 10 <sup>9</sup> /L: -30 points
Creatinine level	<2 mg/dL: 1 point	≤2.26 mg/dL: 1 point	>2 mg/dL: -11.5 points
Parameters of hemolysis	Reticulocyte count >2.5%: 1 point	—	Reticulocyte: >3% +21 points Indirect bilirubin >1.5 mg/dL: +20.5 points
Associated conditions	Haptoglobin undetectable: 1 point		
	Indirect bilirubin >2 mg/dL: 1 point		
	No active cancer: 1 point	—	—
	No history of solid-organ or hematopoietic stem cell transplant: 1 point		
MCV	<90 fL: 1 point	—	—
INR	<1.5: 1 point	—	—
ANA	—	Positive: 1 point	—
D-dimer	—	—	>4 mcg/mL: -10 points
<b>Interpretation</b>			
Risk category, total score			
Low	0-4	0	<20
Intermediate	5	1	20-30
High	6-7	2-3	>30

# MAHAT AYIRICI TANISINDA SORUNLAR-I

- Başvuru anında çoğu olguda ikincil MAHAT nedenlerini kesin olarak belirlemek mümkün değildir.
- Belirti/bulgular özgün değil. Klinik özellikler zemininde ayırıcı tanı güç ve çoğu zaman imkansızdır.
- PEX tedavisi acil koşullarda ADAMTS13 enzim aktivitesi sonuçları olmaksızın başlanmaktadır.
- TTP'de acil PEX hayat kurtarır. PEX tedavisinden fayda görmesi beklenmeyen olgularda plazma değişimi faydadan çok zarar getirebilir.

# PEX masum bir tedavi değil!

**Table 6. Major complications of plasma exchange treatment for TTP or HUS: experience of the Oklahoma TTP-HUS Registry with 249 consecutive patients treated for a diagnosis of TTP or HUS (1996-2008)**

Complication	No. (%)	Comments (no. of patients)
Death	7 (3)	Bacterial sepsis (n = 4); hemorrhage from catheter insertion (n = 3)
Nonfatal cardiac arrest	2 (1)	Right ventricle perforation by catheter insertion guide wire with cardiac tamponade (n = 1); plasma allergic reaction (n = 1)
Catheter insertion complications	5 (2)	Pulmonary (n = 2) and retroperitoneal (n = 1) hemorrhage requiring transfusion; pneumothorax requiring chest tube (n = 2)
Systemic infection	29 (12)	Documented bacteremia (n = 24) or fungemia (n = 2); suspected bacteremia treated with systemic antibiotics (n = 3)
Catheter obstruction	17 (7)	Requiring catheter removal and insertion of a new catheter
Hypotension	7 (3)	Requiring vasopressor treatment
Venous thrombosis	5 (2)	Requiring anticoagulant treatment

# MAHAT AYIRICI TANISINDA SORUNLAR-II

- Ağır ADAMTS13 enzim aktivitesi TTP dışında kök hücre nakli, gebelik, kanlı diyare prodromu, otoimmün hastalıklar, sepsis ve malignite gibi durumlarda da gözlenebilmektedir
- Kompleman inhibitör proteinlerde mutasyon olguların yarısında gösterilebilmektedir ve mutasyon analizleri ancak referans merkezlerde yapılabilen özel testlerdir.

# MAHAT AYIRICI TANISINDA SORUNLAR-III

- aHÜS olgularının bir kısmının başlangıçta PEX tedavisine iyi yanıt verdiği bilinmektedir. Öte yandan bazı TTP olguları PEX tedavisine yanıt vermez veya tedavi sürecinde PEX tedavisine direnç geliştirebilir.
- PEX tedavisine yanıtı bir TMA olgusu TTP veya PEX yanıtı aHÜS olabileceği gibi, PEX tedavisine yanıtı bir olguda dirençli TTP ve aHÜS olasılıkları değerlendirilmelidir
- 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.

Coombs negatif mikroanjiopatik hemolitik anemi + trombositopeni

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

6. gün değerlendirme

Sekonder TMA

Yanıtli

Yanıtsız

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

ADAMTS13 < %10  
ise TTP düşün

ADAMTS13 ≥ %10 ise aHÜS olabilir  
kompleman mutasyon analizi

ADAMTS13 ≥ %10 ise veya  
kreatininin > 2.25 mg/dL ve trombosit > 30000/mm<sup>3</sup> ise aHÜS düşün

ADAMTS13 < %10 ise veya  
kreatininin ≤ 2.25 mg/dL ve trombosit < 30000/mm<sup>3</sup> ise dirençli TTP düşün

