

Trombotik Mikroanjiyopatiler

(TTP/HÜS)

Genel Yaklaşım

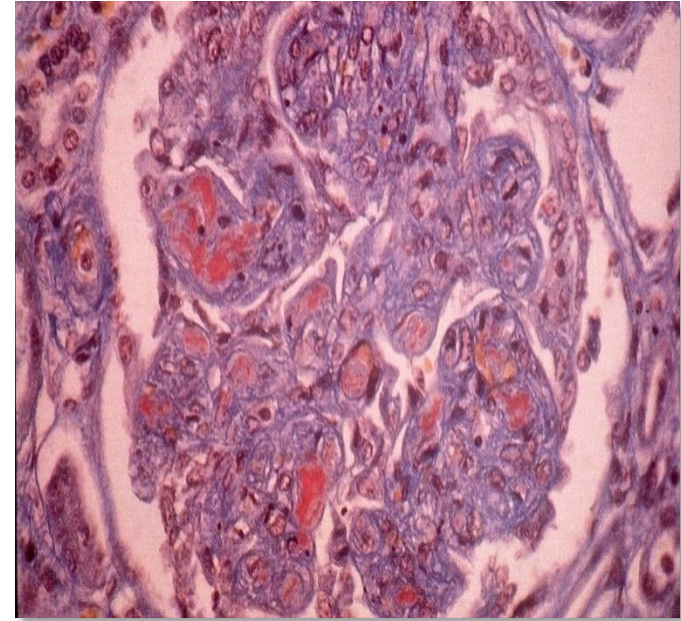
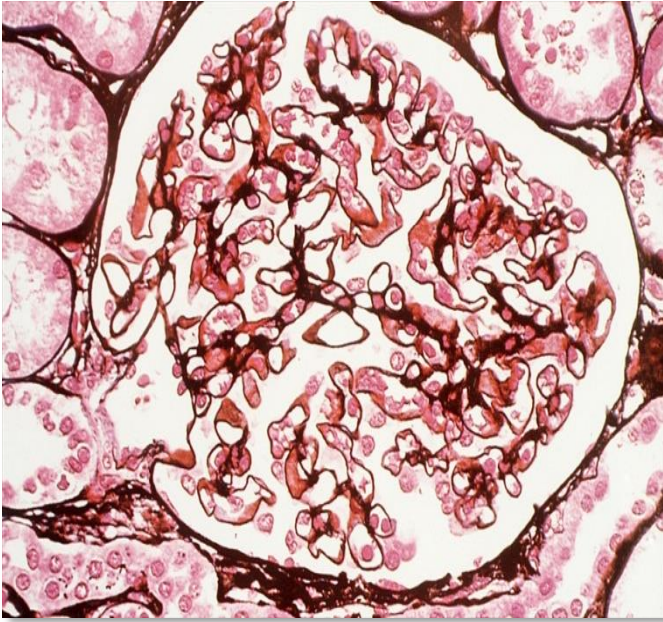
Dr Fehmi Hindilerden

Bakırköy Sadi Konuk EA Hastanesi

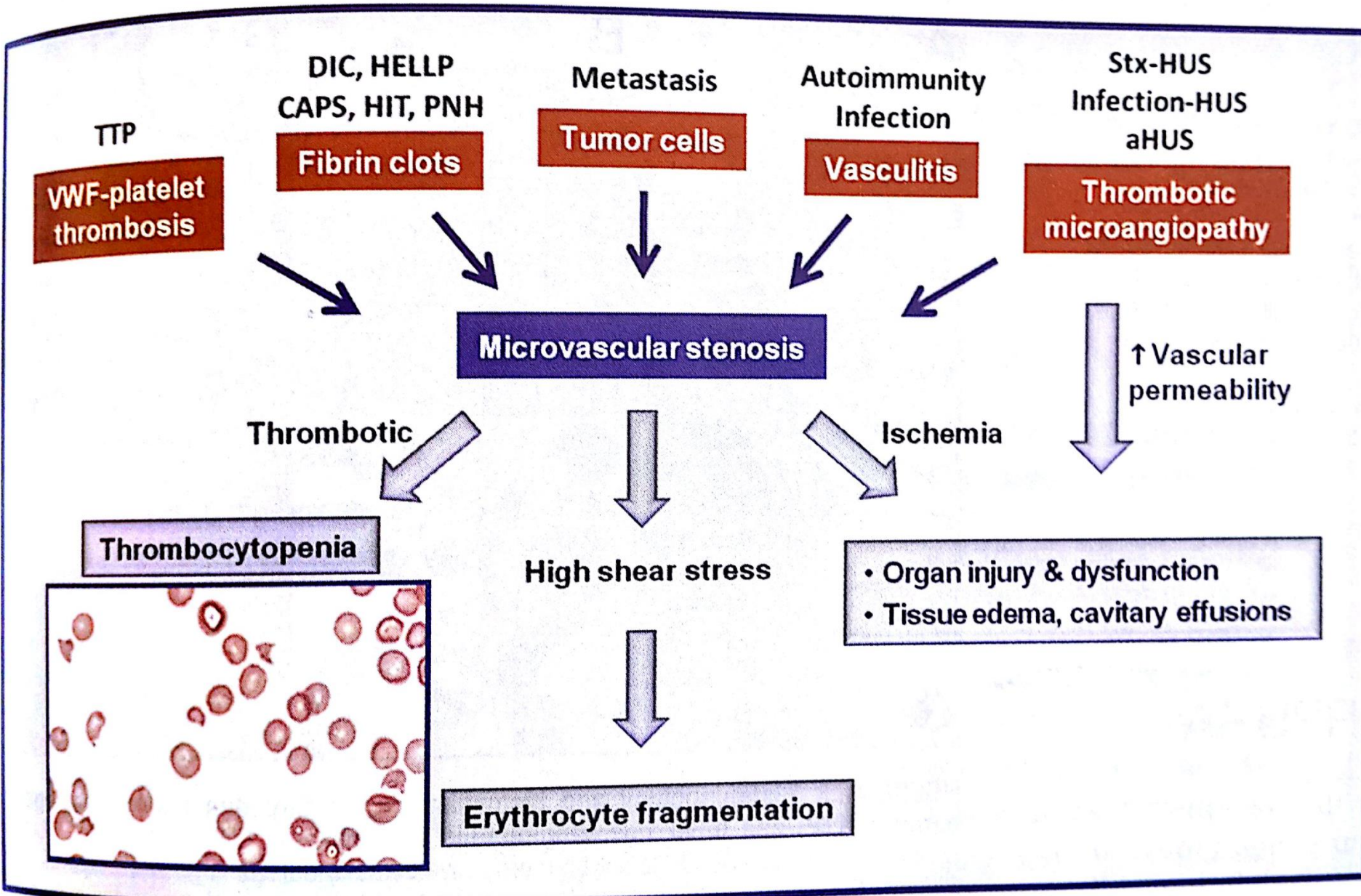
Hematoloji Kliniği

Trombotik Mikroanjiyopati (TMA) sendromları

Trombositopeni ve **hemoliz** varlığında küçük kan damarlarında **enflamasyon** ve **oklüzyon** ile seyreden hastalıklar grubudur.



PATOFIZYOLOJİ



TMA'de olmazsa olmaz: Trombositopeni+MHA

Trombosit:

Ortalama 20 bin (5-120 bin)

TTP: 35 bin, HÜS: 90 bin

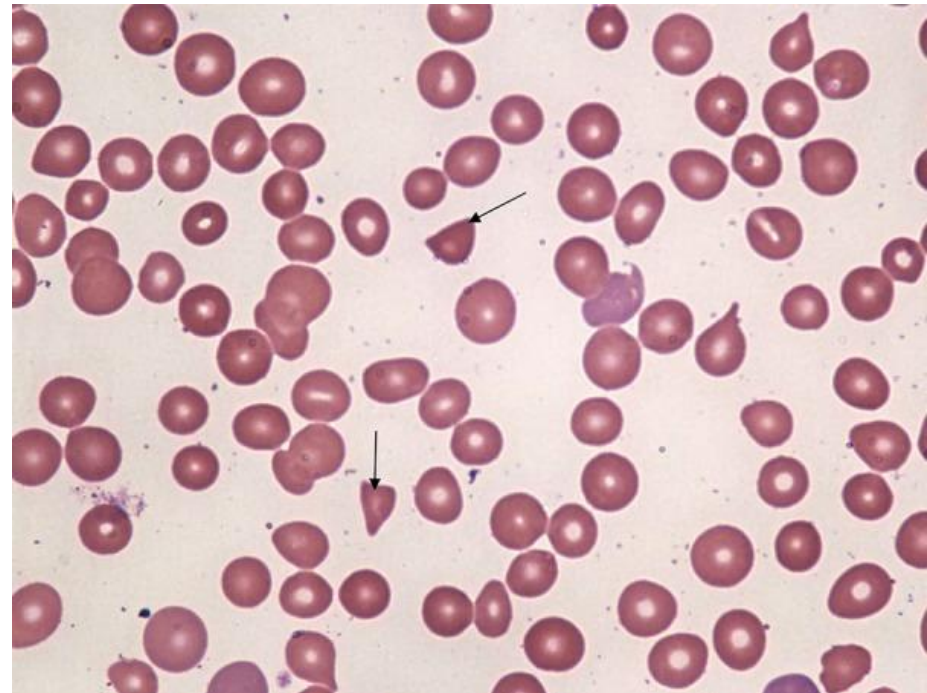
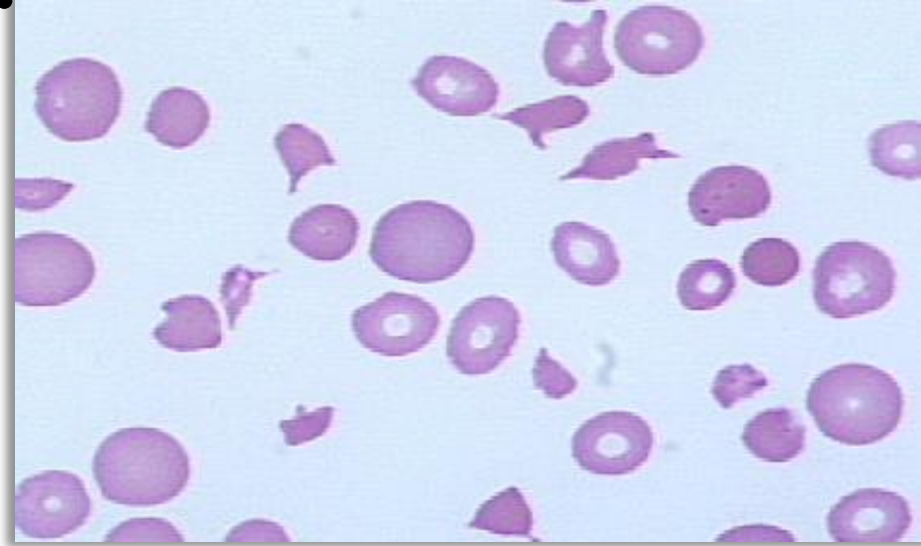
Mikroanjiyopatik Hemoliz (MHA)

İndirekt bilirubin ve LDH ↑

Retikülosit ↑ Haptogloblin ↓

D.Coombs testi: Negatif

Kan yayması: Eritrositlerin
ortalama % 8'inde (%1-18 arası)
eritrosit fragmentasyonu vardır;
Klinik ve laboratuvar şüphe varsa
> %1 tanıyı koydurucudur!



TMA ile seyreden hastalıklar

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

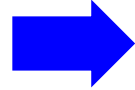
Haemolytic uraemic syndrome (diarrhoea positive/negative)

Malignancy

Catastrophic antiphospholipid syndrome

Trombotik Trombositopenik Purpura

(TTP)



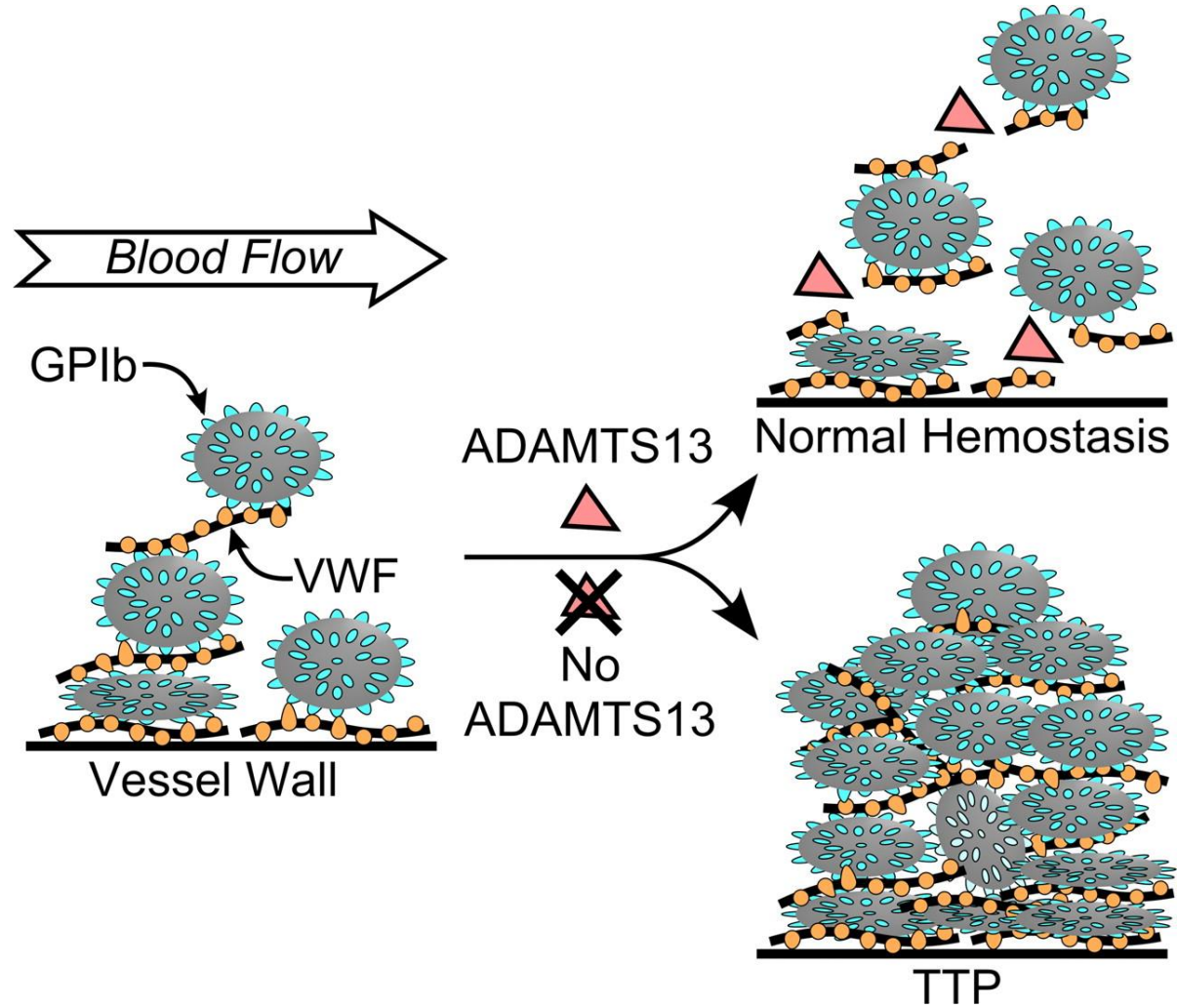
- 1) ATEŞ
- 2) MİKROANJİYOPATİK
HEMOLİTİK ANEMİ
- 3) TROMBOSİTOPENİ
- 4) NÖROLOJİK BELİRTİLER
- 5) BÖBREK YETERSİZLİĞİ

Günümüzde;

TMA ile seyreden hastalıklarda *klinik ve laboratuvar bulguların benzerlik gösterdiği* anlaşılmıştır!

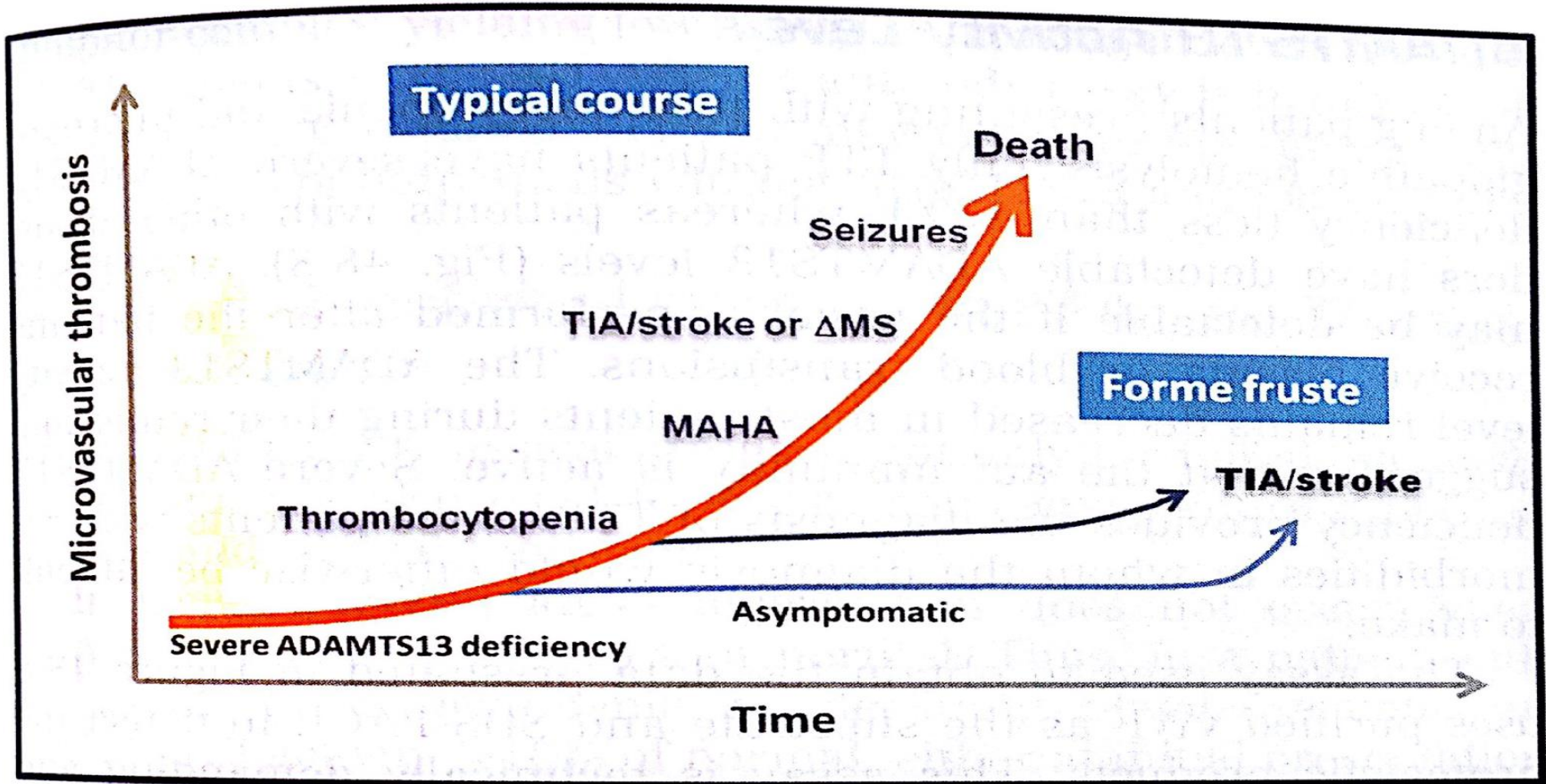
Sağlıklı ayırıcı tanı için ileri testlerin yapılması şarttır!

İdiopatik TTP'de ADAMTS13 işlev eksikliği ile ilişkili patogenez



TMA klinik bulguları

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 ($>37.5^{\circ}\text{C}$)	→ İhtiyatla yaklaş! DİK ve infeksiyon dışı
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



TMA'de klinik prezentasyon ve laboratuvar testlerinin seyri paralellik göstermeyebilir!

Tanıdaki akış şeması

- Kan sayımı ve rutin biokimya **MHA** düşündürdüyse (**Anemi, trombositopeni, LDH yüksek, indirekt hiperbilirubinemi**) öncelikle **hemoliz** ayırıcı tanısı yapılmalıdır!

- Periferik yayma
- Koagülometre
- Retikülosit
- Haptoglobin
- D.Coombs testi

İstenmelidir!

- **MHA konfirme edilirse TMA açısından organ hasarı taranmalı!**

KCFT ve BFT

Kardiyak enzimler

İdrar tahlili

- **Hepatit A/B/C ve HIV kontrol edilmeli**

TMA ayırıcı tanısı için istenmesi gerekenler

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

ADAMTS13

Örnek Hazırlanması ve Gönderimi İçin Kullanılması Gereken Tüpler

2 adet
Mavi kapaklı tüp
(2 ml'lik sitratlı tüp)



Kan alımı ve santrifüj için

2 adet
Kırmızı kapaklı tüp
(-80° ısıya dayanıklı tüp)



veya



2 adet
Eppendorf tüp
(-80° ısıya dayanıklı tüp)

Örneklerin taşınması için

1. Hastadan 2 ml'lik mavi kapaklı sitratlı tüplerin her birine 1.8 ml kan alınır (0.2 ml sitrat ve 1.8 ml kan).
2. Tüp yavaşça 5-6 kez alt üst edilerek karıştırılır. Kesinlikle çalkalanmamalıdır. Etiket üzerine örnek alınıp saati not edilmelidir.
3. 2.500 rpm'de ve oda sıcaklığında 10 dk. boyunca santrifüj edilir.
4. Santrifüj sonrası ayrılan plazma, dikkatli bir şekilde 2 adet (-80°'ye dayanıklı) kırmızı kapaklı veya eppendorf tüplere eşit ölçüde paylaşılır.
5. Tüplerin kapakları kapatıldıktan sonra bekletmeden -80°'lik soğutucuda dondurulur.
6. Dondurulmuş örnekler soğuk zincir koşullarına uygun olarak analizin yapılacağı laboratuvara gönderilir.



- Kan örneği, alındıktan en geç 2 saat içinde santrifüj edilmelidir.
- Örnekler plazmaferez/plazma infüzyonu (PE/PI) öncesi alınmalıdır.

ADAMTS 13 RAPOR

Hematoloji

Sonuç

Referans Değer

ADAMTS 13

ADAMTS 13 (von Willebrand Factor
Splitting Protease)

ADAMTS 13 Aktivite

40 - 130

%

ADAMTS 13 Antijen

0.50 - 1.60

ug/mL

ADAMTS 13 İnhibitör Test

<15

U/mL

TTP

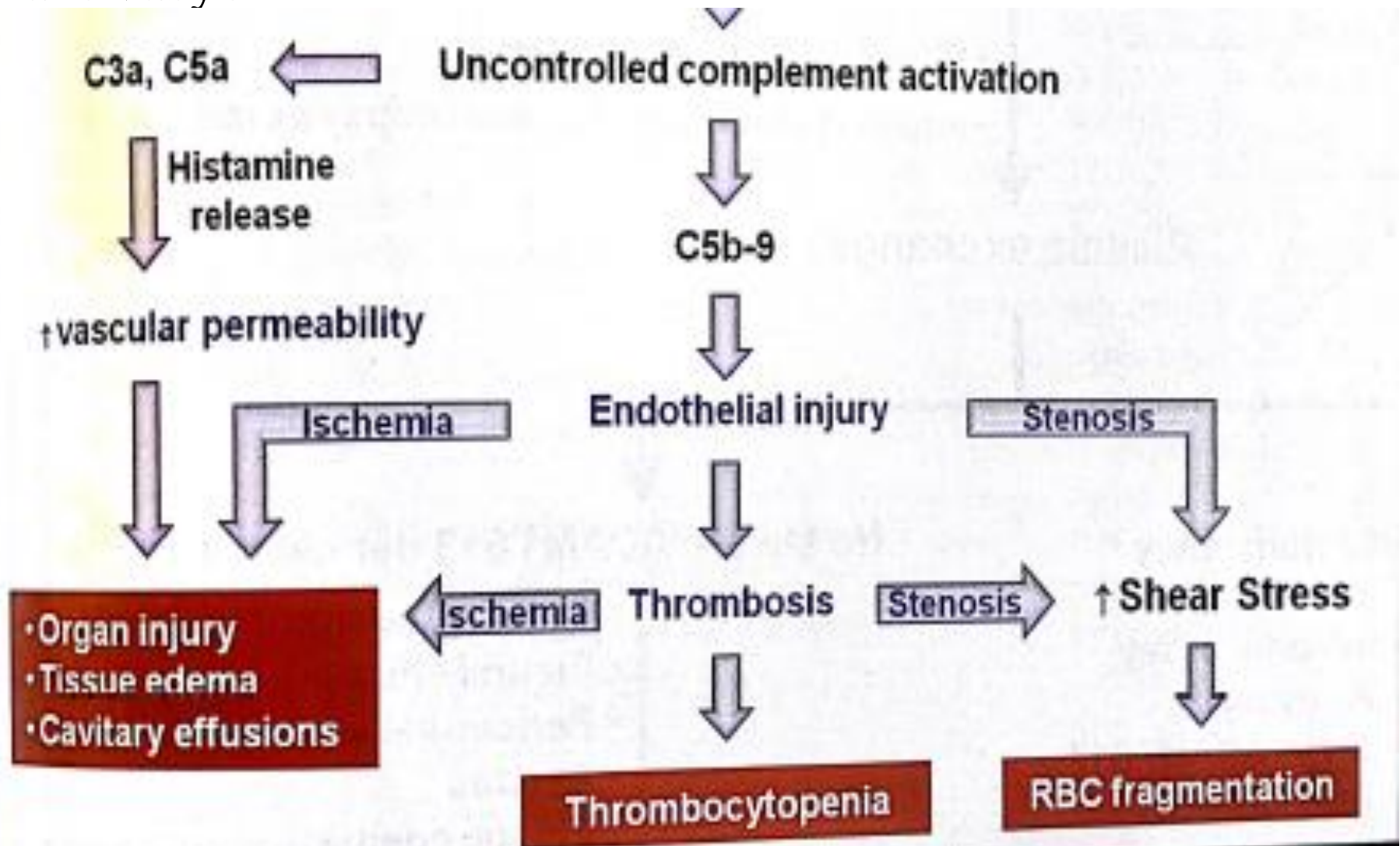
- **İdiyopatik TTP : ADAMTS13 antijen ve aktivite < %5 ve ADAMTS13 antikoru var.**
- **Sekonder TTP:** ilaca bağlı, kanser, transplantasyon
ADAMTS13 antijen ve aktivitesi normaldir.

Konjenital TTP

- **Konjenital TTP:** Genetik mutasyona bağlı **ADAMTS13 aktivitesi <%5** ancak **ADAMTS13 antikor negatif.**
- Neonatal dönem, çocukluk ağı ve yetişkinlerde ortaya çıkabilir
- **Genetik mutasyonun tipi, hastalık şiddetini ve ortaya çıkma zamanını belirler.**
- **Tetikleyen faktörler:** Hamilelik, enfeksiyonlar, dezmopressin uygulanması

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom (aHüs)

Patogenez : Kompleman yolağındaki kontrolsüz aktivasyon



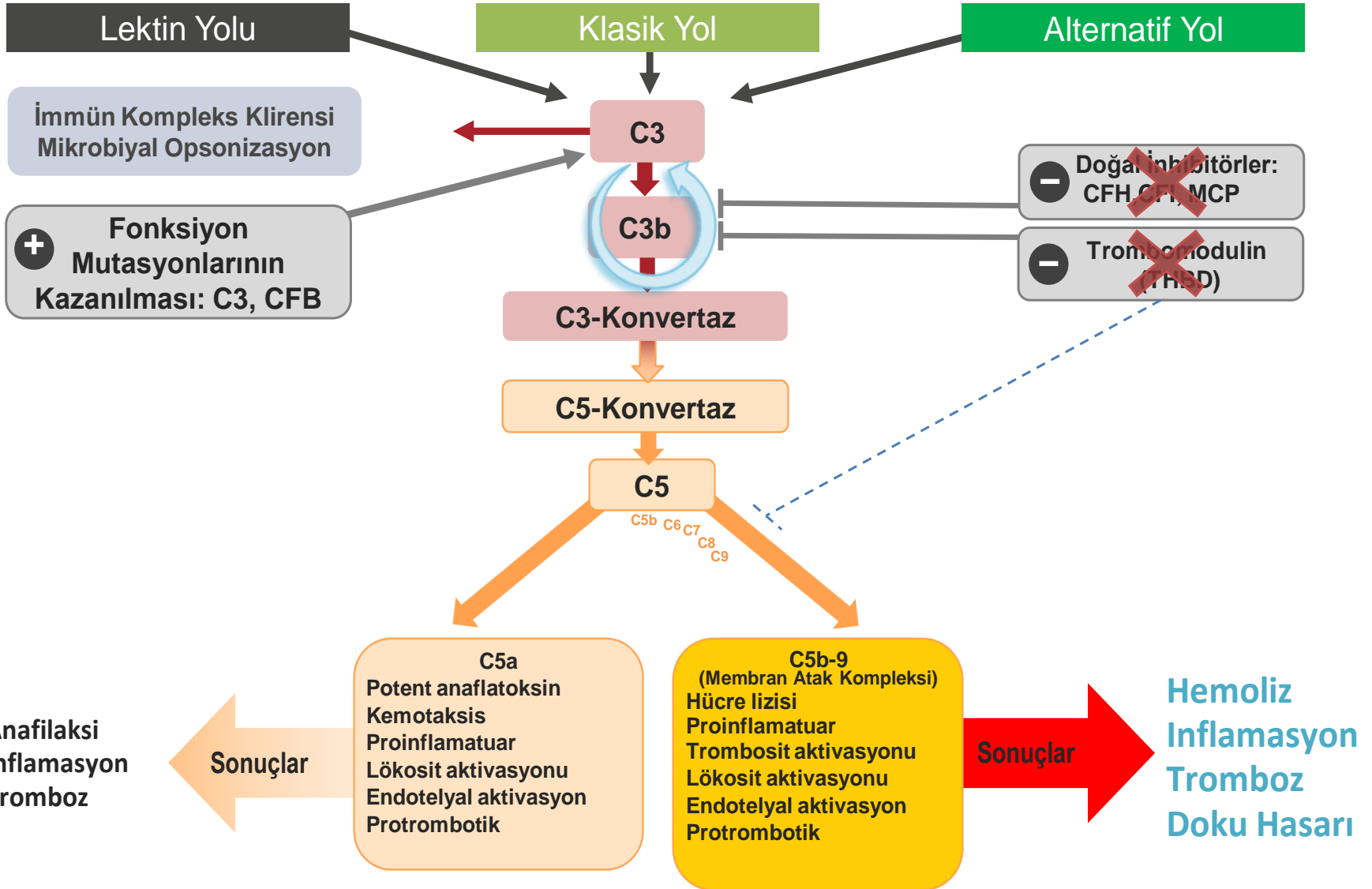


Table I. aHUS diagnostic criteria.

Exclusion

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

Syndrome

Scleroderma

ADAMTS13 antibodies or deficiency



ADAMTS 13
Antijen : >%5

Inclusion

Renal biopsy showing a TMA

And/or

The classic triad of microangiopathic haemolytic anaemia, thrombocytopenia, renal failure

ADAMTS 13
antikor: yok

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom (aHüs)

Böbrek tutulumu ön plandadır (Bazı serilerde %98)

Sadece böbrek hastalığı değildir! Neredeyse **tüm** olgularda **çoklu organ tutulumu** vardır.

Böbrek yetersizliği her zaman ilk bulgu olmayabilir!

%15'inde nörolojik semptomlar görülür

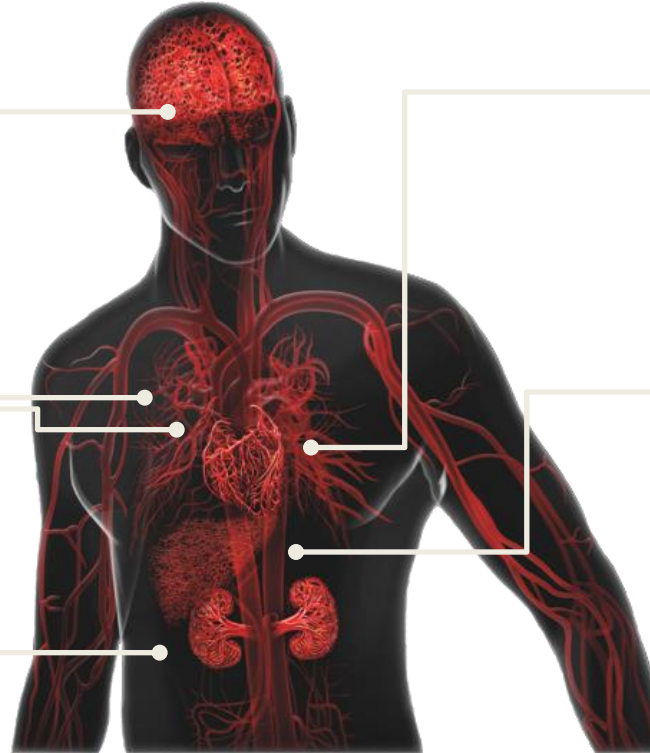
- Ensefalopati
- Konfüzyon
- İnme
- Nöbet

%46'sında pulmoner semptomlar görülür

- Dispne
- Pulmoner hemoraji
- Pulmoner ödem

%50'sinden fazlası son dönem böbrek hastalığına ilerler

- Artmış kreatinin
- Ödem, malign hipertansiyon
- Proteinüri



%43'ünde kardiyoasküler semptomlar görülür

- Miyokardiyal infarktüs
- Kardiyomiopati
- Kalp Yetmezliği
- Diffüz vaskülopati
- Hipertansiyon

%37'sinde GI semptomlar görülür

- Kolit
- Abdominal ağrı
- Pankreatit
- Bulantı/Kusma
- Gastroenterit
- Karaciğer nekrozu
- Diyare

aHÜS anahtar noktalar

➤ **Nörolojik bozukluk, aHÜS'te de olur!**

TTP'ye özgü değildir!

➤ **aHÜS yalnızca çocukları etkilemez**

Olguların %40'ı 18 yaş üstü

➤ **Diyare, aHÜS tanısını dışlamaz!**

aHÜS olgularının %30'unda diyare bildirilmiştir.

STEC-HÜS hastalarında da kompleman mutasyonları bildirilmiştir.

aHÜS Tanı Testleri

Shiga toksin testi

Gastrointestinal semptom ve MHA bulguları varsa aHÜS ve SHEC-HÜS ayrımı için Shiga toksin testi yapılmalıdır.

Kompleman Düzeyi Testi

Kompleman düzeyleri genellikle normaldir.

Genetik ve antikor tarama

aHÜS tanısı için genetik mutasyon veya kompleman inhibitörüne karşı antikor gösterilmesi gerekli değildir. Olguların %30–50'sinde genetik mutasyon gösterilememiştir.

Ülkemizde Kompleman faktör H ve I mutasyonları bakılabilmektedir.

Kompleman inhibitörüne karşı antikor bakılamamaktadır.

TMA'da TEDAVİ PRENSİBİ

- İvedilikle **DİK**, **malign hipertansiyon**, **ciddi preeklampsi**, **sepsis** gibi sekonder etyolojiler ekarte edilmelidir.
- Trombositopeni + MHA olan her olgu aksi ispat edilene kadar **TTP kabul edilmeli** ve hemen **plazma değişimi/infüzyonu** tedavisine başlanmalıdır.

TTP Tedavi

- **Plazma değişimi (PD):** 40-60 ml/kg TDP ile
 Amaç: İnhibitör antikorları uzaklaştırmak ve donör plazması ile ADAMTS13'ü yerine koymak
- **Santral venöz kateter (SVK)** gereklidir. Düşük trombosit değerlerinde dahi güvenle takılır.
- **Plazma infüzyonu:** PD, 12 saatten fazla gecikecekse 15-20 mL/kg/gün TDP hastaya verilebilir (4 saat aralıkla)

Yüklenme açısından dikkat!

1 TDP: 200 ml

- **PD sırasında hipokalsemi semptomları açısından dikkat!**
- **PD sonrası PT, aPTT, İNR kontrolü gerekli!**

Ek tedaviler:

- **Metilprednisolon** (1 mg/kg/gün veya yüksek doz): PD ile eş zamanlı başlanmalıdır.
- **Folik asit**
- **Asetilsalisilik asit:** Tedavi altında trombosit ≥ 50 bin olursa eklenmelidir

PD tedavisinin takibi

- **PD**, trombosit ve LDH normale dönene kadar günlük devam edilir.
- **2 gün boyunca trombosit sayısı >150 bin ve LDH normal** saptanırsa PD sıklığı azaltılmaya başlanır. Steroide devam edilir.
- **TTP'de hastalık alevlenmesi** hemen daima PD'nin azaltılmasını takip eden **ilk 2 hafta** içinde olur!
- **Hasta 2 hafta daha yatırılarak haftada iki kez MHA bulguları** açısından takip gerekir. PD sıklığı azaltılmaya devam edilir.
- **2 hafta sonunda** trombosit ve LDH normal seyrederse **kateter çıkarılır**.

TTP Tedavisi

- **Kateter çıkarıldıktan sonra steroid azaltılmaya başlanır.**
- **Ortalama 7-16 seans PD gereklidir.**
- **Hastada klinik kötüleşme ve trombositopenide derinleşme gözlenirse katetere bağlı sepsis dışlanmalıdır**

- **İyileşme sonrası izlem:** İlk yıl 1.ay haftada bir, sonra ayda bir kez hemogram ve LDH kontrolü yapılmalıdır.
- **Nüks veya tedaviye direnç:** 4-7 gün PD'ne rağmen trombositte artış olmaması veya sürekli PD'ne rağmen başlangıçta artan trombositin tekrar düşmesi.
- **Dirençli olgularda** günde iki kez PD yararlı olabilir. Bulgular düzeliş trombosit artarsa PD sıklığı yeniden günde bire düşürülebilir.
- **Dirençli hasta: İmmünsupresifler** (Rituksimab, vinkristin) ve **splenektomi**

TTP tedavi prensipleri

- **Konjenital TTP:**

Plazma infüzyonu akut semptomları olanlar için etkindir.

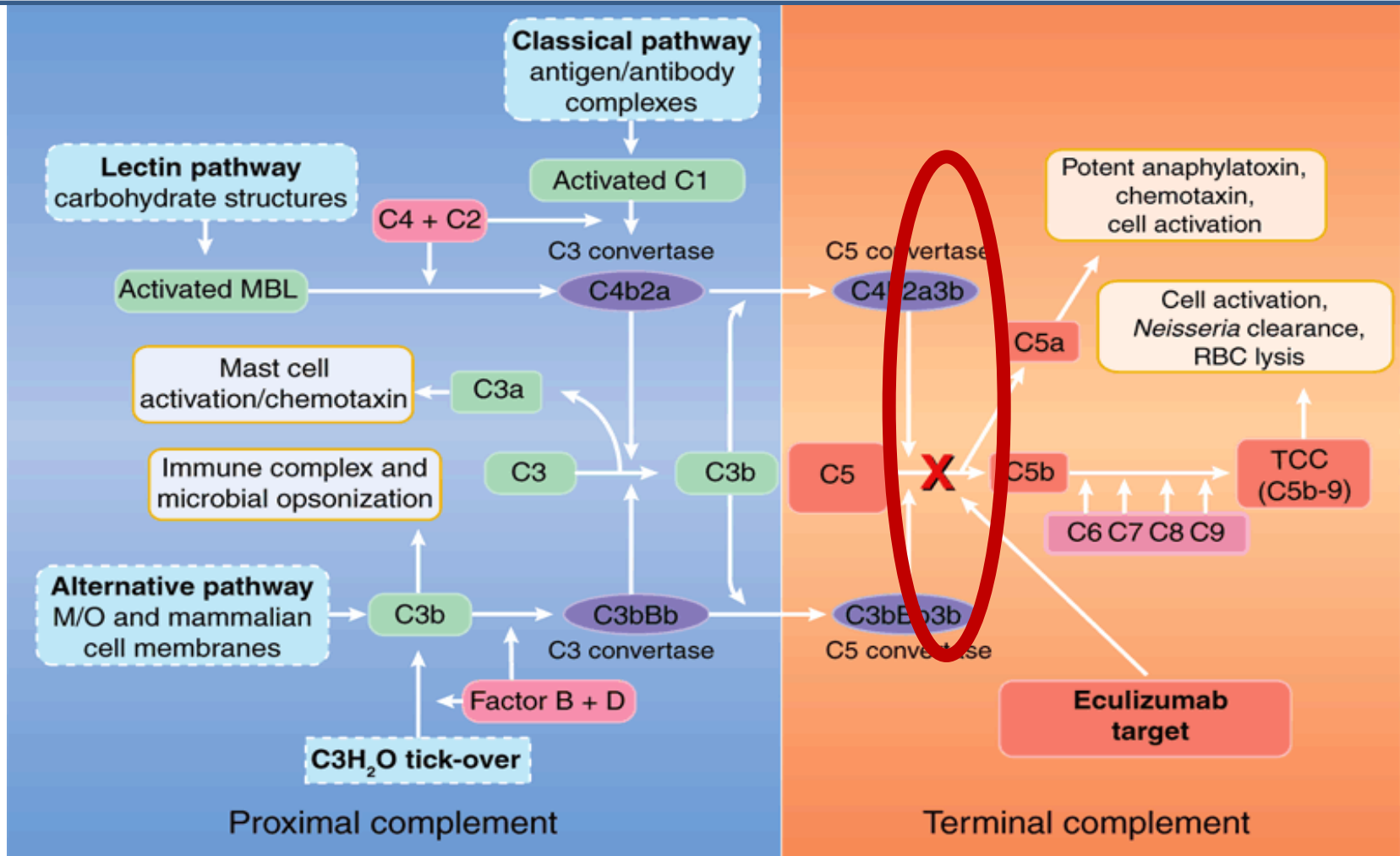
Böbrek yetersizliği veya sıvı fazlası varsa PD yapılır.

Çoğu hastada **2-3 haftada bir plazma infüzyonu yapılması** akut krizi, inme ve böbrek yetersizliğini önler

aHÜS tedavi prensipleri

- **TTP dışlanana kadar tedavi PD'dir!**
- **Bazı olgularda (özellikle kompleman inhibitörü eksik olanlar veya kompleman inhibitörüne karşı antikoru olanlarda) PD ile tam yanıt sağlanabilir!**

CD5; Proinflammatuar ve protrombotik olaylardan sorumlu C5 inhibisyonu (Eculizumab); hemolizin önlenmesi



Eculizimab

- Bir veya iki doz sonrası trombositopeni ve mental durumda düzelme olur.
- Böbrek fonksiyonundaki düzelme daha yavaştır.
- Tedavi öncesinde **meningokok, hemofius ve pnömokok aşısı** yapılmalıdır. Eş zamanlı **penisilin profilaksisi** başlanır.
- **Eculizumab** kesilecekse organ hasarı takibi yapılmalı. **aHÜS**'te **nüks potansiyeli** fazladır!
 - **Uç organ hasarı takibi yapılmalı ve MHA bulguları izlenmelidir.**

MHA'da özel durumlar

- **HIV ilişkili TTP:** HIV, TTP ile prezente olabilir. ADAMTS 13 düzeyleri değişkenlik gösterir. Antiretroviral tedavi esastır.
- **İlaç ilişkili TTP:** <%15 olguda ilaç sorumlu olur. En sık ilaçlar **kinin, tiklodipin, TMP-SMX, statin, peg-interferon, OKS, siklosporin.**
- **Transplant ilişkili TTP:** Kemoterapi, enfeksiyon, immünsupresif ilaç, GVHH gibi durumların tetiklediği endotel hasarı

Klasik TTP'den farklı olarak nörolojik semptom yoktur.

PD genellikle yanıtıdır.

MHA'da özel durumlar

- **Malinite ilişkili TTP: Özellikle adenokarsinom ile birliktelik gösterir. ADAMSTS 13 aktivitesi belirgin düşük değildir.**
- **Pankreatit ilişkili TTP: ADAMSTS 13 aktivitesi hafif düşüktür. Düzeylerin TTP veya pankreatit şiddeti ile ilgisi yoktur. PD ve steroid ile tedavi edilir.**

GEBE

TMA AYIRICI TANISI

	MAHA	Thrombo cytopenia	Coagulo pathy	HBP	Abdominal symptoms	Renal Impairment	Neurological symptoms
PET	+	+	±	+++	±	±	++
HELLP	+	++	±	+	+++	+	±
TTP	++	+++	–	±	+	++	+++
HUS	+	++	±	++	+	+++	±
AFLP	±	+	++++	+	+++	++	+
SLE	+	+	±	+	±	++	+
APLS	+	++	±	±	±	±	±

PET, pre-eclampsia; HELLP, haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets; TTP, thrombotic thrombocytopenia purpura; HUS, haemolytic-uraemic syndrome; AFLP: acute fatty liver of pregnancy; SLE, systemic lupus erythematosus; APLS, Antiphospholipid syndrome (catastrophic), MAHA, microangiopathic haemolytic anaemia; HBP, hypertension.