



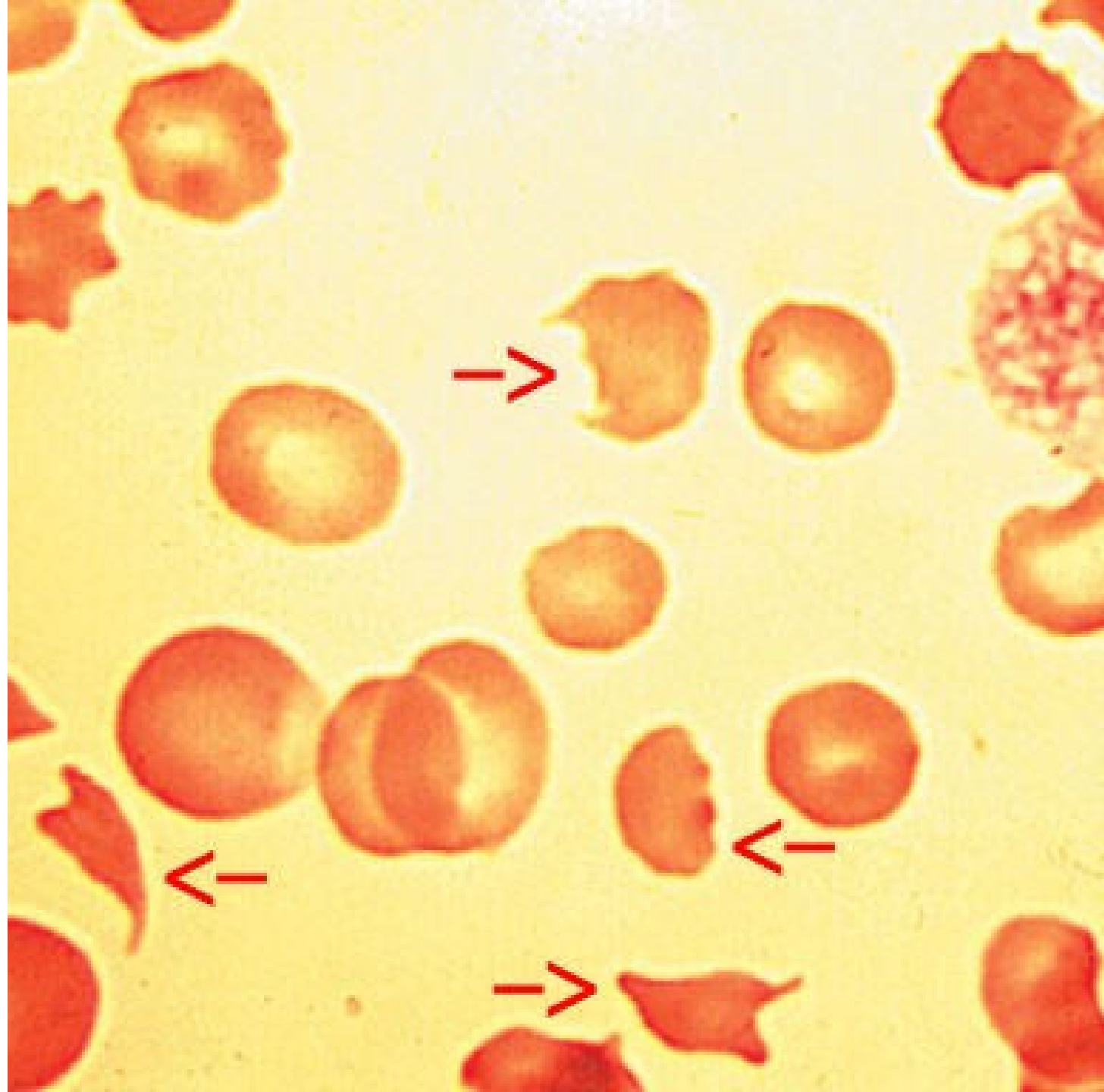
Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi: Ayırıcı tanıyı nasıl yapalım?

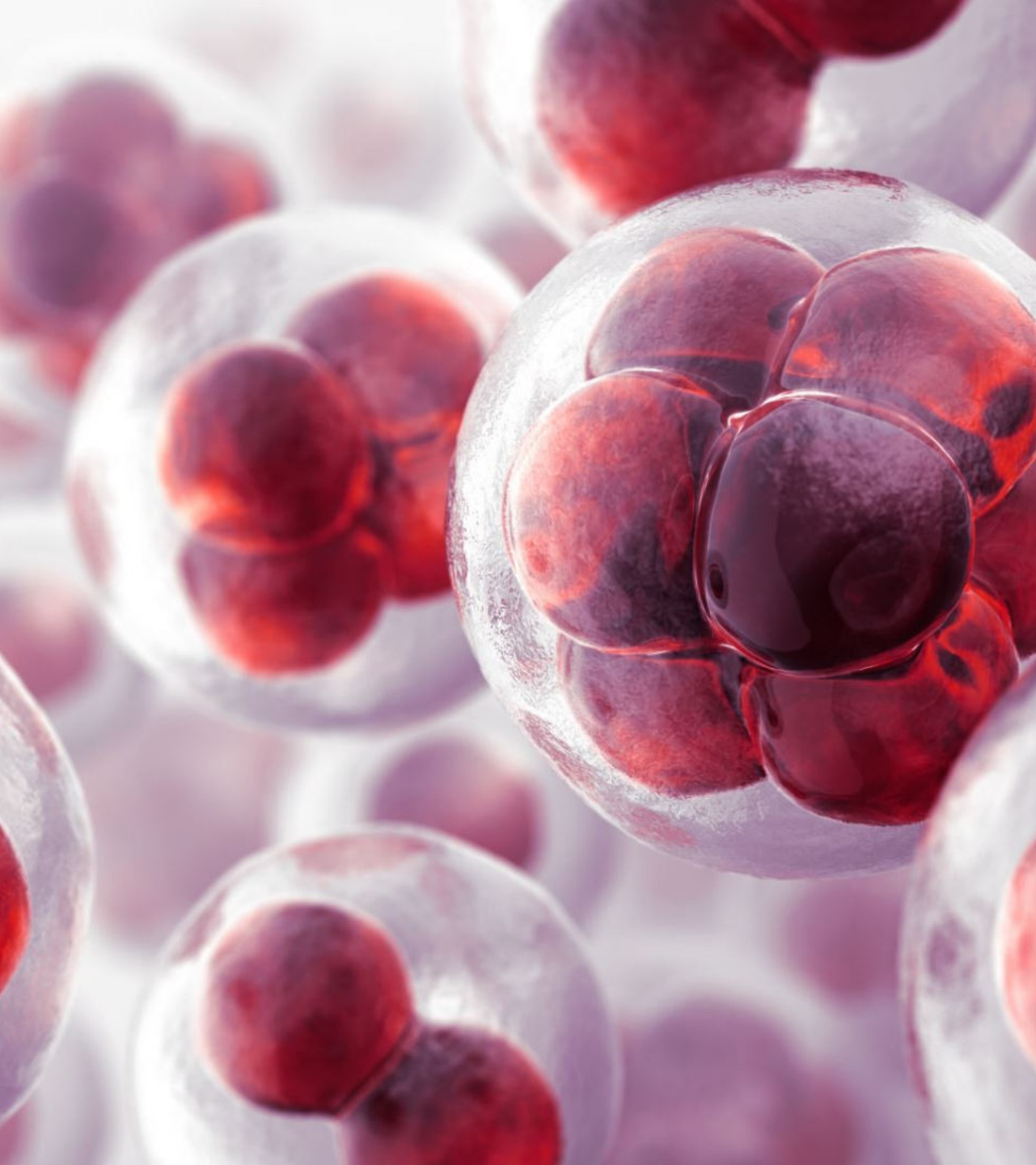
Dr Emine GLTRK

29.04.2023

Mikroanjiyopatik hemolitik anemi nedir?

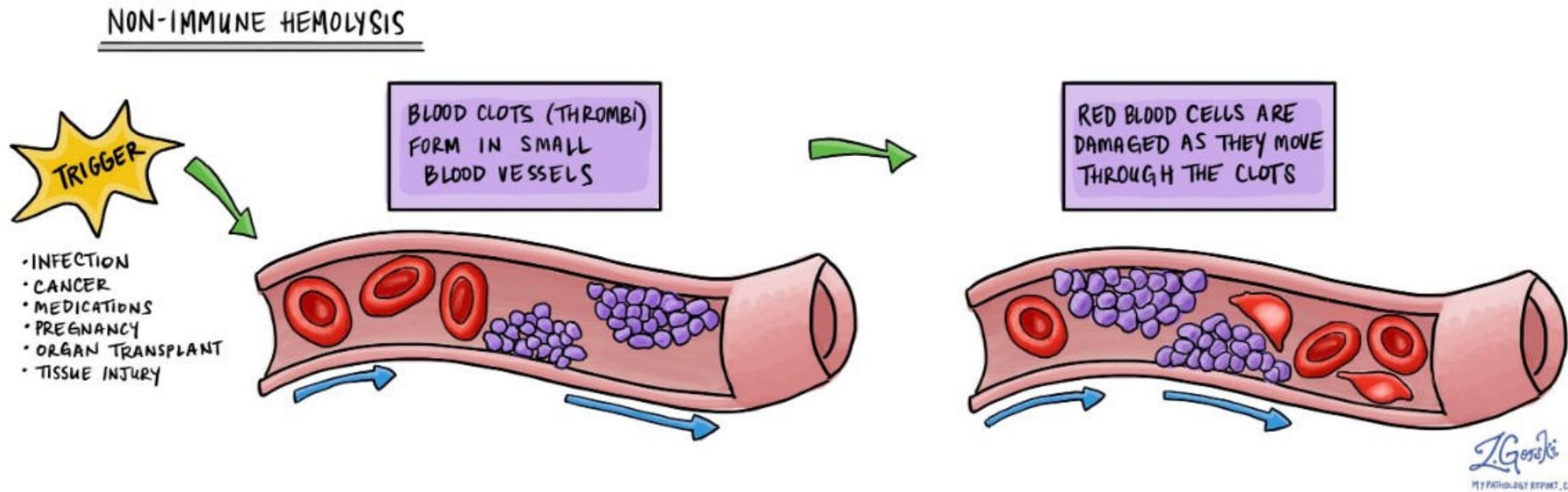
- Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, **arteriyol ve kapillerlerde eritrositin sağlıklı geçişini engelleyerek parçalanmalarına neden olan patolojik oluşumlar veya damar içinde aşırı türbülans** nedeniyle gelişen, **periferik yaymada eritrosit fragmanları ve polikromazi ile karakterize intravasküler hemolitik anemi türüdür.**





- MAHA'da damar içinde immün olmayan eritrosit yıkımı mevcuttur.
- MAHA'nın nedenleri:
 - Eritrositlerin protez kapaklar veya mekanik cihazlarla fiziksel olarak parçalanması.
 - Miktoanjiopatik hemolitik anemi+trombositopeni (MAHA-T)

Trombotik mikroanjiopatiler



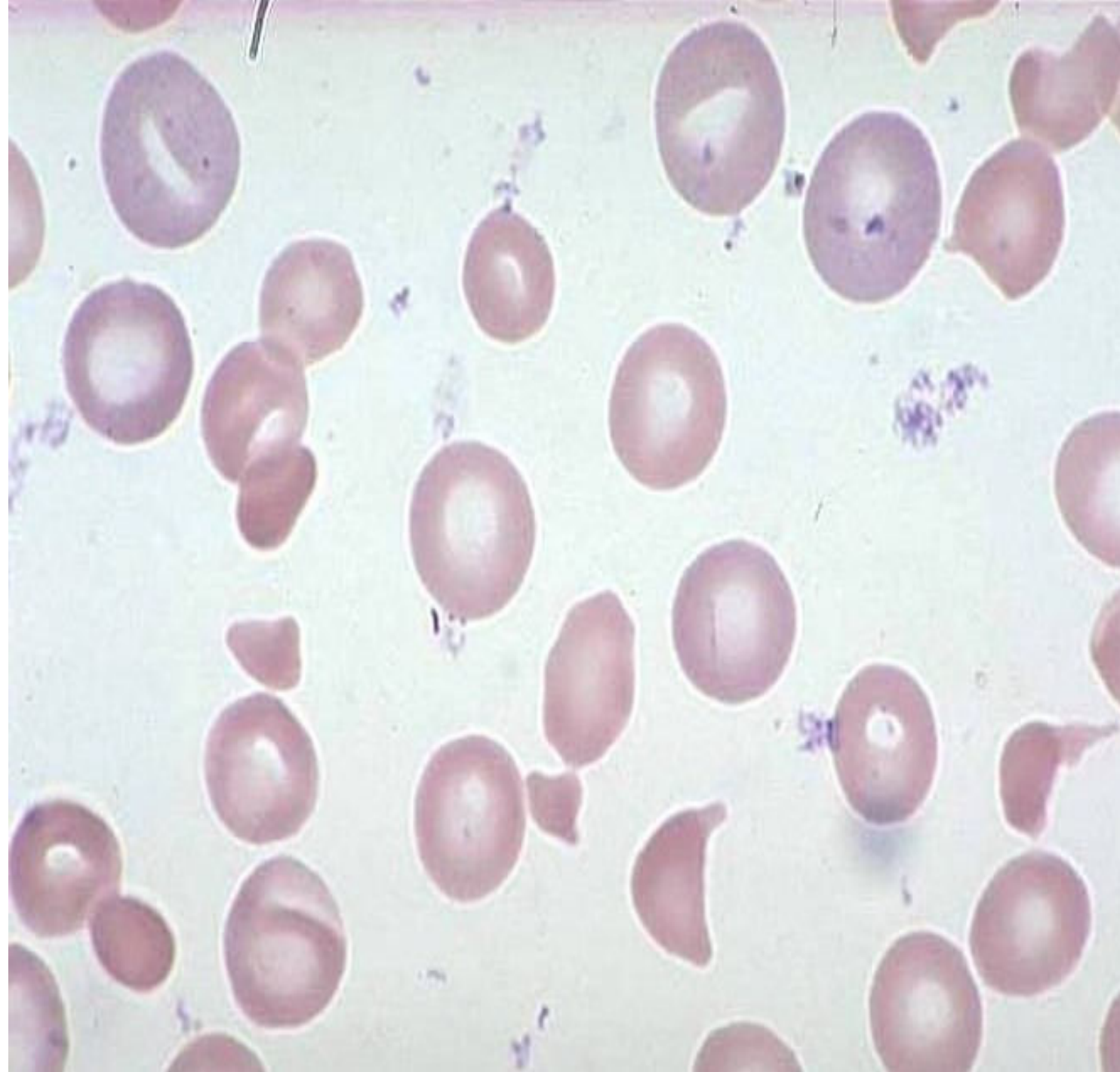
OLGU 1:

- 34 yaşında kadın, yalnız yaşıyor,
- Bir haftadır halsizlik ve rutinden fazla olan menstrüel kanaması olan hasta son 5 saattir gittikçe şiddetlenen baş ağrısı ile acil servise başvuruyor.
- Fizik muayenede alt ekstremitelerde ekimotik lezyonlar mevcut, cilt ve mukozalar soluk,
- KTA 118/R. TA 110/70 mmHg
- Nörolojik muayenesinde ense sertliği yok, Babinski (-), taraf seçen nörolojik bulgu yok
- Sistem muayenelerinde ek özellik yok.



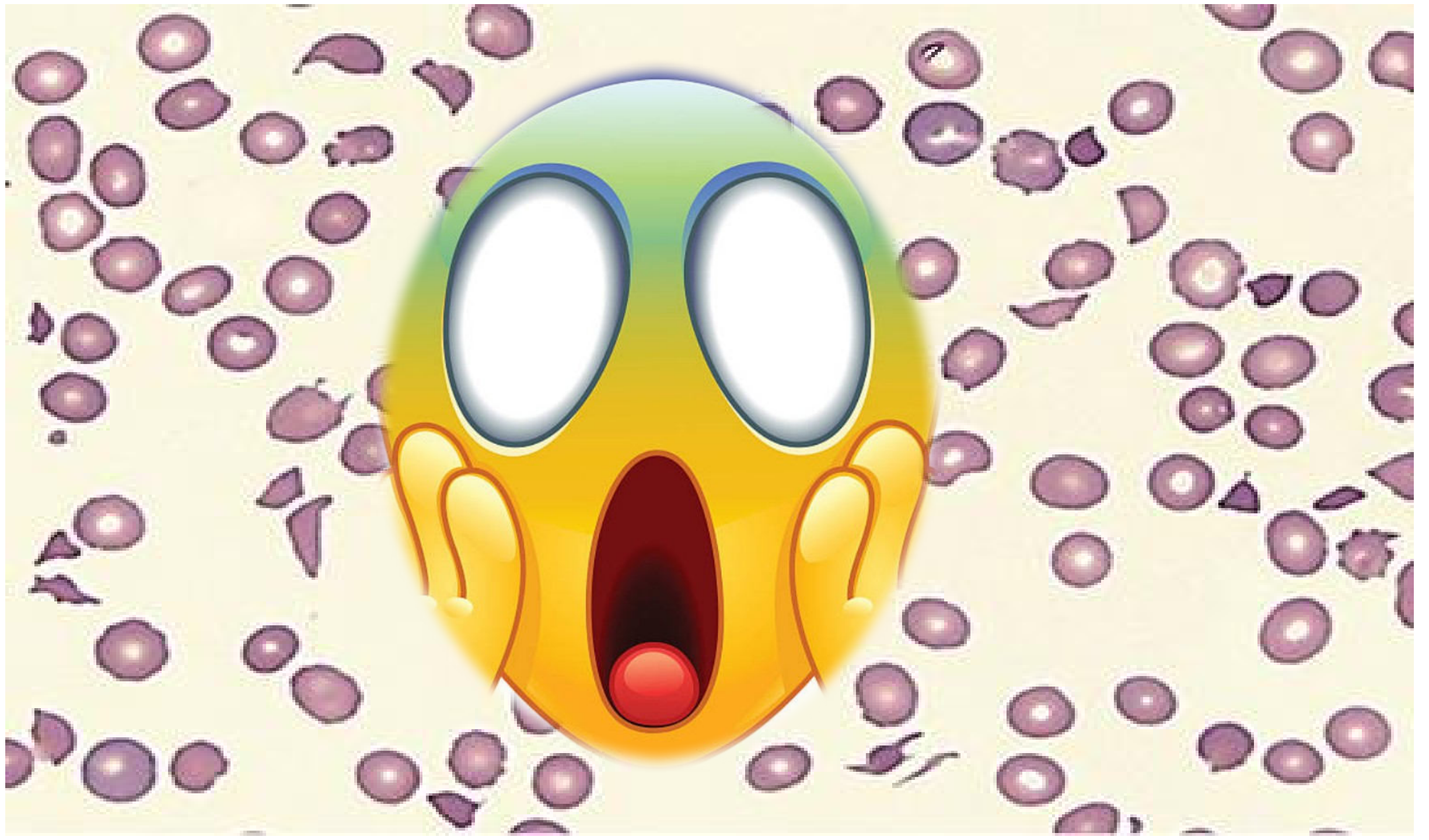
OLGU 1:

- WBC: 7.200/mm³
- ANC: 5200/mm³
- Hb: 7.6 g/dL
- MCV: 89 fL
- Plt: 10.000/mm³
- Üre: 65, kreatinin: 1,3
- Elektrolitler, kan şekeri, AST/ALT, ALP/GGT: normal
- Düz. Retikülosit: %13
- LDH: 1450 U/dL
- D. Ve İ. Coombs: negatif
- Kranyal BT/MR: normal





- TTP ön tanısı ile ADAMTS13 aktivitesi için örnek alınıp
- Plazmaferez, folik asit ve **metil-prednizolon 1 mg/kg/gün** dozundan başlanıyor
- Tedavinin dördüncü günü Plt: 120.000/mm³, LDH 400 U/L, Hb9 g/dL
- **ADAMTS 13 aktivitesi %3 , ADAMTS13 inhibitörü: (+)**
- **İmmun TTP: Steroid 4 haftada azaltılarak kesilir.**
- Plazmaferez tedavisinin 10 günü
- Plt: 240.000/mm³, LDH: 150 U/dL, Hb: 9.3 g/dL



CLINICAL FINDINGS INCLUDE:

NEUROLOGICAL ISSUES:

HEADACHES



MENTAL CHANGES



CONFUSION



SPEECH ABNORMALITIES



PARTIAL PARALYSIS



SEIZURES



COMA



ILK DEGERLENDIRME

Hasta veya yakınından dikkatle anamnez alınır, geçirilmiş hastalıklar, kullandığı ilaçlar, gebelik ve aile öyküsü sorgulanır. Dikkatli fizik muayene ve nörolojik muayene yapılır.

Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, LDH, direkt-indirekt bilirubin testleri değerlendirilen hastada

Anemi, trombositopeni, LDH yüksekliği ve indirekt

Periferik yayma

Klinik özellikler

Trombositopeni

MAHA

Nörolojik anomaliler

Ağır (geçici fokal anomaliler, nöbet, inme, koma)

Minimal (başağrısı, geçici konfüzyon)

Normal

Renal anomaliler

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

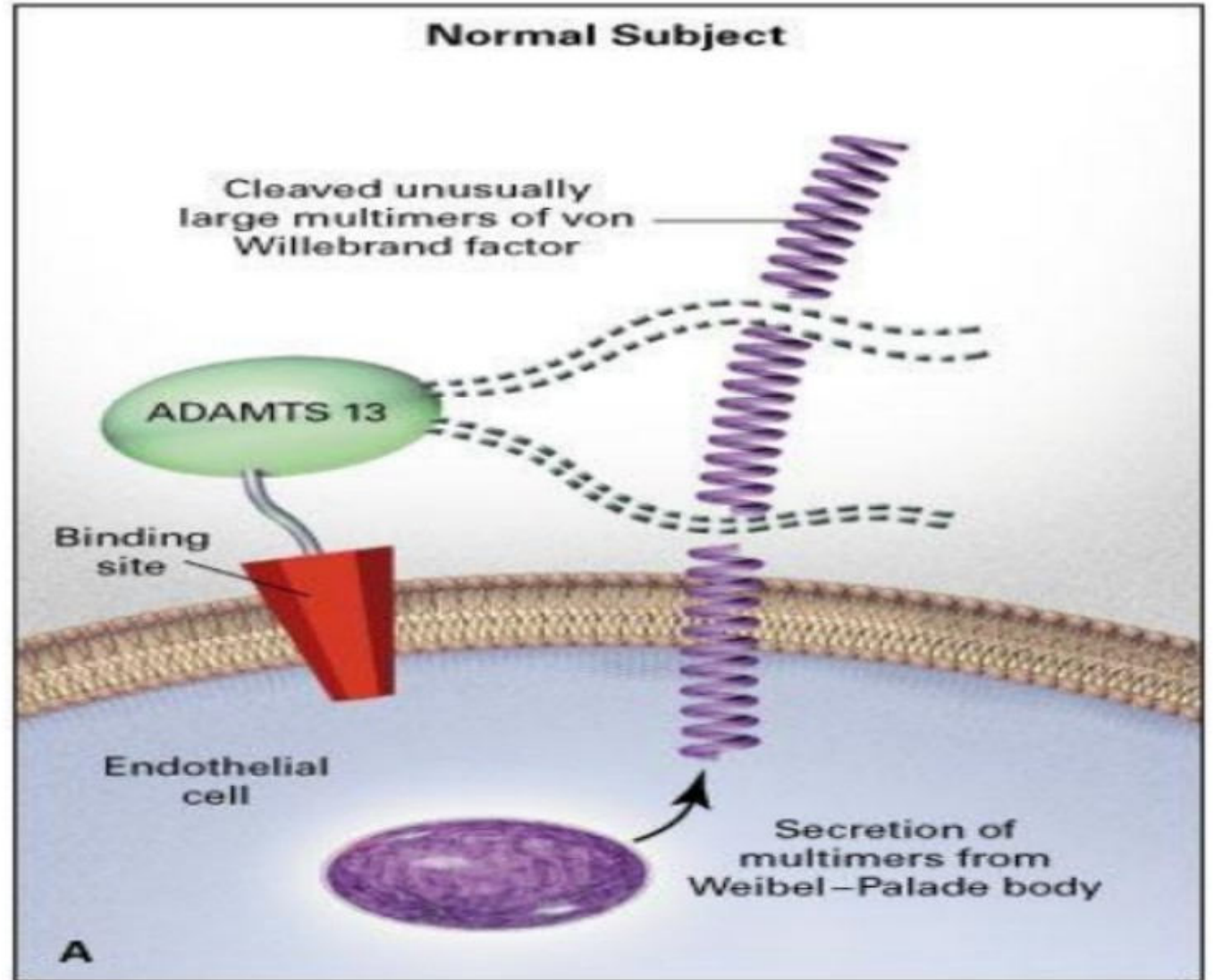
Ateş

Beşli pentad

- Mikroanjiopatik hemolitik anemi+ trombositopeni ve/veya **uç organ hasarı**
- PT, APTT VE FİBRİNOJEN KONTROL ET..... NORMAL
- ADAMTS 13 aktivitesi için örnek gönder

ADAMTS13:

•N Engl J Med 2002; 347:
589-600



TETKİK ADI**SONUÇ****BİRİM****REFERANS ARALIK****ÖNCEKİ SONUÇ****ADAMTS-13 AKTİVİTE**

4.43 ↓

%

40.00

130.0

0.04

IU/mL

0.40

1.30

Laboratuvar kayıtlarımızda hastanın ADAMTS-13 paneli ile takip edildiği dikkat çekmektedir.

ADAMTS-13 aktivite testinde üretici tarafından yapılan kalibratör değişikliği nedeniyle sonuçlar 1 Nisan 2017 itibarı ile çift birim ile rapor edilmeye başlanmıştır.

ADAMTS-13 Aktivitesi referans aralık alt sınırından düşük (<% 40) saptandığında, ADAMTS-13 antijen ve ADAMTS-13 inhibitör testleri ayrıca çalışılıp raporlanmaktadır.

ADAMTS-13 Aktivitesi normal sınırlarda olduğunda ise, ADAMTS-13 antijen ve ADAMTS-13 inhibitör testleri çalışmaya alınmamaktadır.

Plazma örneği uygun koşullarda, arşivde saklanmakta olup klinikten gelen talep doğrultusunda ADAMTS-13 antijen ve inhibitör testleri için çalışma yapılabilir.

ADAMTS-13 ANTİJEN

0.02 ↓

IU/mL

0.19

0.81

ADAMTS-13 antijen testinin referans aralığı, üretici tarafından yapılan kalibratör değişikliği sonrası referans aralık çalışması sonucunda 01 Ağustos 2017 itibarı ile revize edilmiştir.

Test sonuçları değerlendirilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca takipli vakalarda da bu durum dikkate alınmalıdır.

ADAMTS-13 İNHİBİTÖR

10.80

U/mL

<12.00

Değerlendirme:

<12 U/mL Negatif

12-15 U/mL Sınırdaki

>15 U/mL Pozitif

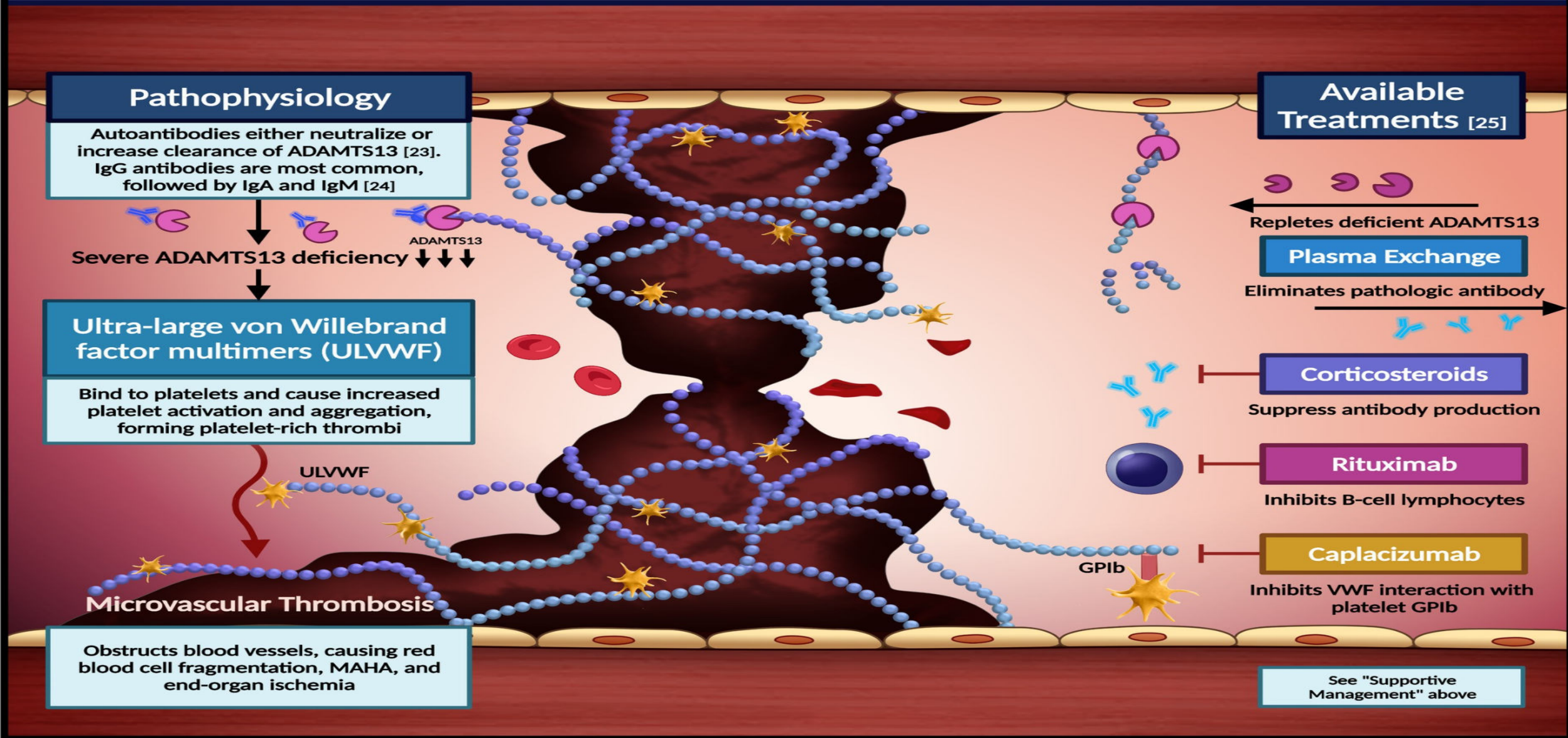
NE Test sonuçları klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir.

ADAMTS-13 aktivitesinin <%5 olması Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) tanısı için kuvvetli bir bulgudur.

ADAMTS-13 inhibitorünün yüksek düzeyde tespiti kazanılmış TTP ile uyumludur.

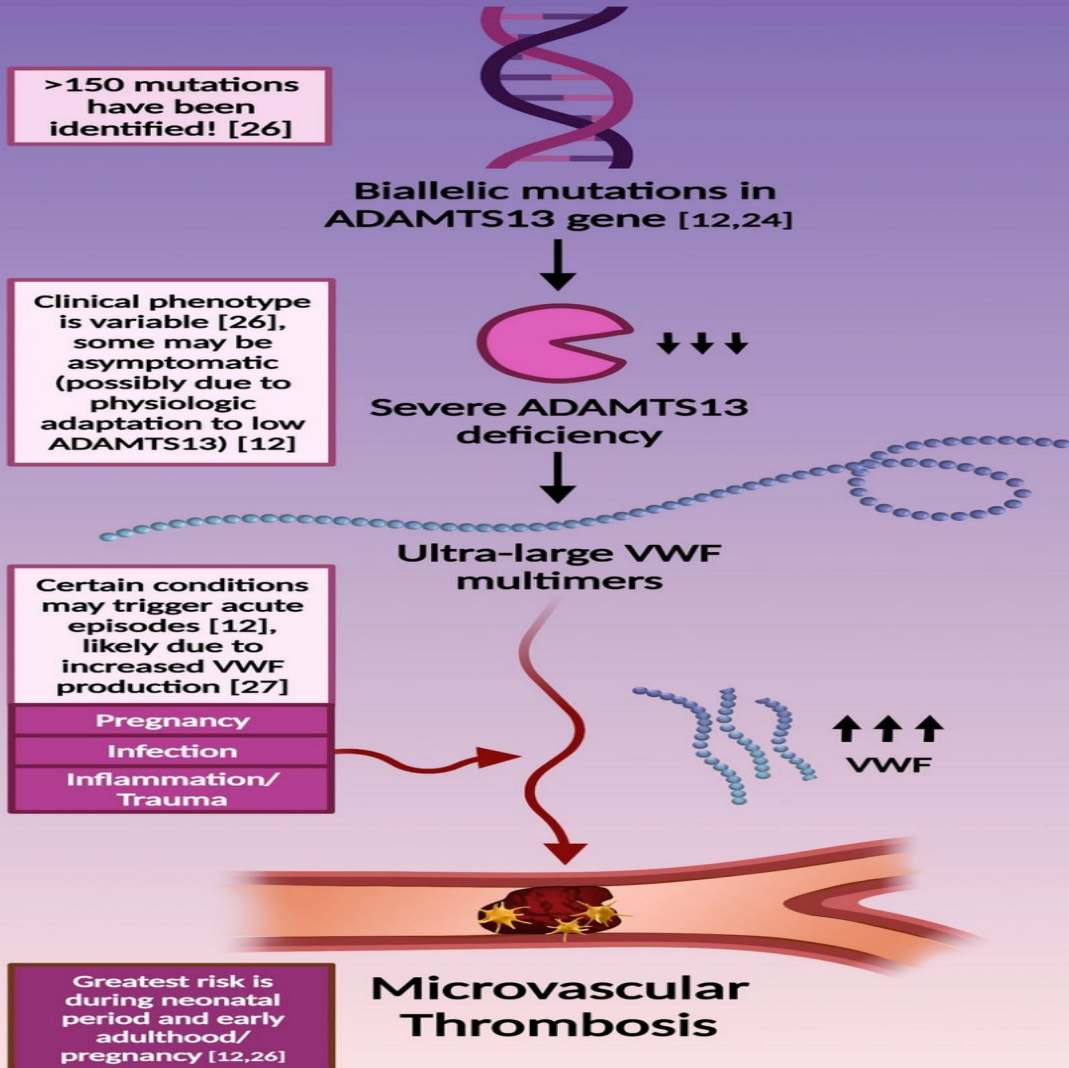
Son 15 gün içindeki plazma değişimi veya transfüzyonu ADAMTS-13 aktivitesinde beklenmeyen değerler elde edilmesine neden olabilir.

Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura



Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Pathophysiology



Treatment



Half-life:
3-8 days [26]

Unlike immune-mediated TTP (iTTP), hereditary TTP can be treated by replenishing deficient ADAMTS13 alone, and its long half-life allows for less frequent replacement.

This can be accomplished with the following modalities:



Plasma Infusion

Plasma infusion is the current standard of care for:

- treating acute episodes
- prophylaxis in those with recurrent symptoms [12]

See "Supportive Management" above



Plasma Exchange

Plasma exchange is considered in severe clinical presentations or in pregnancy [12]. It allows for replenishing larger amounts of ADAMTS13 without causing volume overload.



Recombinant ADAMTS13 (TAK-755)

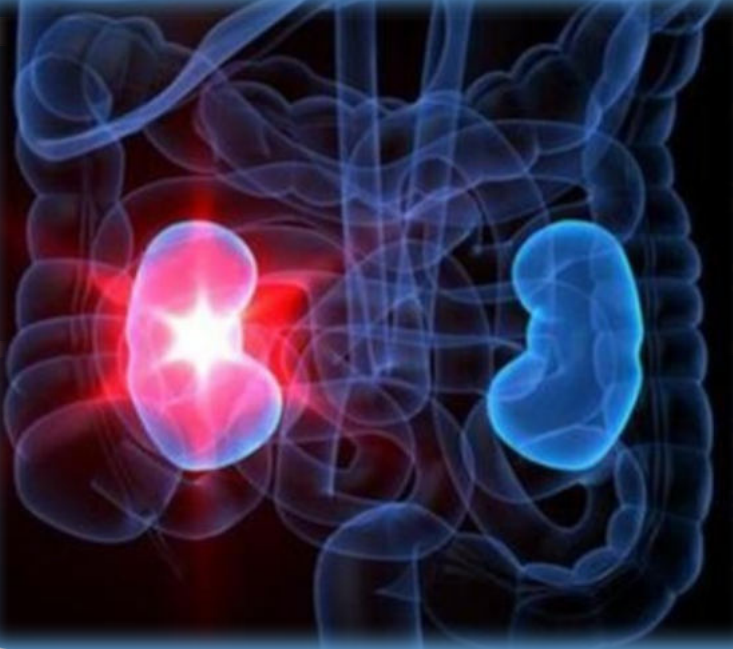
rADAMTS13 is currently undergoing Phase III trials for treatment of hTTP. It offers the advantage of avoiding transfusion reactions such as allergic reactions, TACO, or TRALI seen with FFP, and had no reports of inhibitor development [28].

It is also being investigated for iTTP.

FFP, fresh frozen plasma; TACO, transfusion-associated circulatory overload; TRALI, transfusion-related acute lung injury; VWF, von Willebrand factor

İLK DEĞERLENDİRME

Hasta veya yakınından dikkatle anamnez alınır, geçirilmiş hastalıklar, kullandığı ilaçlar, gebelik ve aile öyküsü sorgulanır. Dikkatli fizik muayene ve nörolojik muayene yapılır.



İmmünohematoloji testleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, LDH, direkt-indirekt bilirubin testleri değerlendirilen hastada

İmmünohematoloji testleri,
indirekt bilirubinemi

Periferik yayma

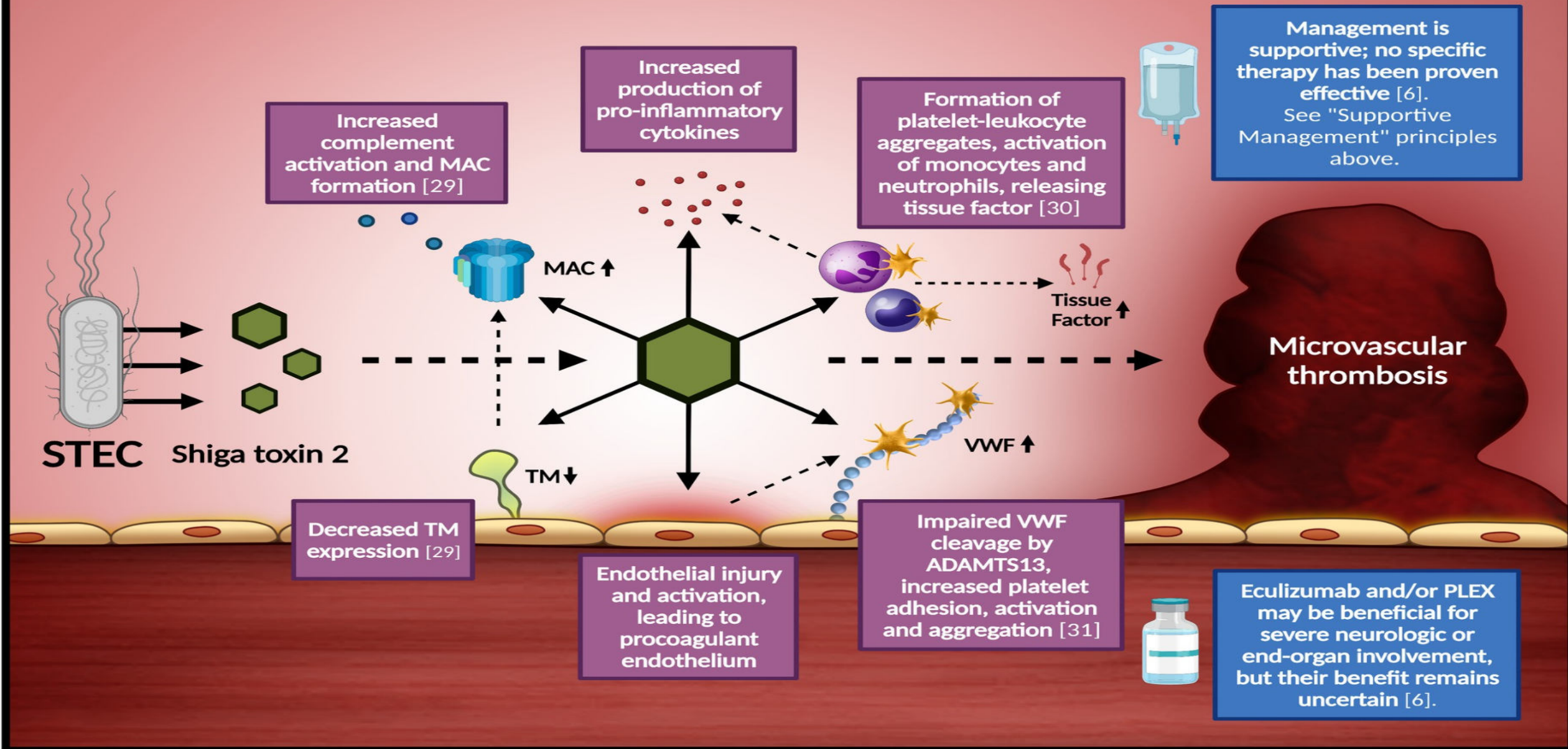
Mikroanjiopatik hemolitik anemi+ trombositopeni ve/veya uç organ hasarı

ADAMTS 13 AKTİVİTESİ NORMAL

HASTANIN İSHAL ÖYKÜSÜ VAR

SHİGATOXİN GÖNDER POZİTİF İSE HÜS

STEC-Associated Hemolytic Uremic Syndrome



OLGU 2:aHÜS

- 20 yaşında kadın hasta
- Boğaz ağrısı ve ateş ile başvuruyor. Fizik muayenesinde membranöz tonsillit saptanıyor. Tam kan sayımında lökositoz dışında özellik yok.
- Üç gün sonra nefes darlığı, bilinç bulanıklığı ile tekrar başvuruyor. Akut böbrek yetersizliği ve trombositopeni saptanan hastanın periferik yaymasında fragmente eritrositleri görülüyor. ADAMTS 13 gönderiliyor. Kranial görüntülemesinde özellik yok, PA grafide kardiyomegali saptanıyor.
- Hızlı bir şekilde plazmafereze başlanan hastada 3. gün yanıt alınamıyor. ADAMTS 13 aktivitesi normal saptanması üzerine HÜS?, aHÜS ön tanılarını le plazmaferez sonlandırılıyor. Mekanik ventilasyon desteğinde ve hızlıca multiorgan disfonksiyonuna giden hastaya aHÜS ön tanısı ile Eculizumab başlanıyor.
- Hastadan kompleman mutasyonu ve kompleman faktör H antikor çalışması için örnek gönderiliyor.

MSS^{1,2,3,4,5}

- Konfüzyon %48
- Nöbetler
- İnme
- Ensefalopati

Kardiyovasküler^{2,3,4,6}

- Myokard enfarktüsü
- Tromboemboli
- Kardiyomyopati
- Diffüz vaskülopati
- Hipertansiyon %43

Pulmoner¹

- Dispne
- Pulmoner ödem
- PE

KRONİK KONTROLSÜZ KOMPLEMAN AKTİVASYONU

Kompleman aracılı trombotik mikroanjyopati

Renal^{7,8,9,11,12}

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

%95

Gastrointestinal^{2,3,5,10,11,12}

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

%28

Kan¹¹

- 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. Norris 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. Saltee 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

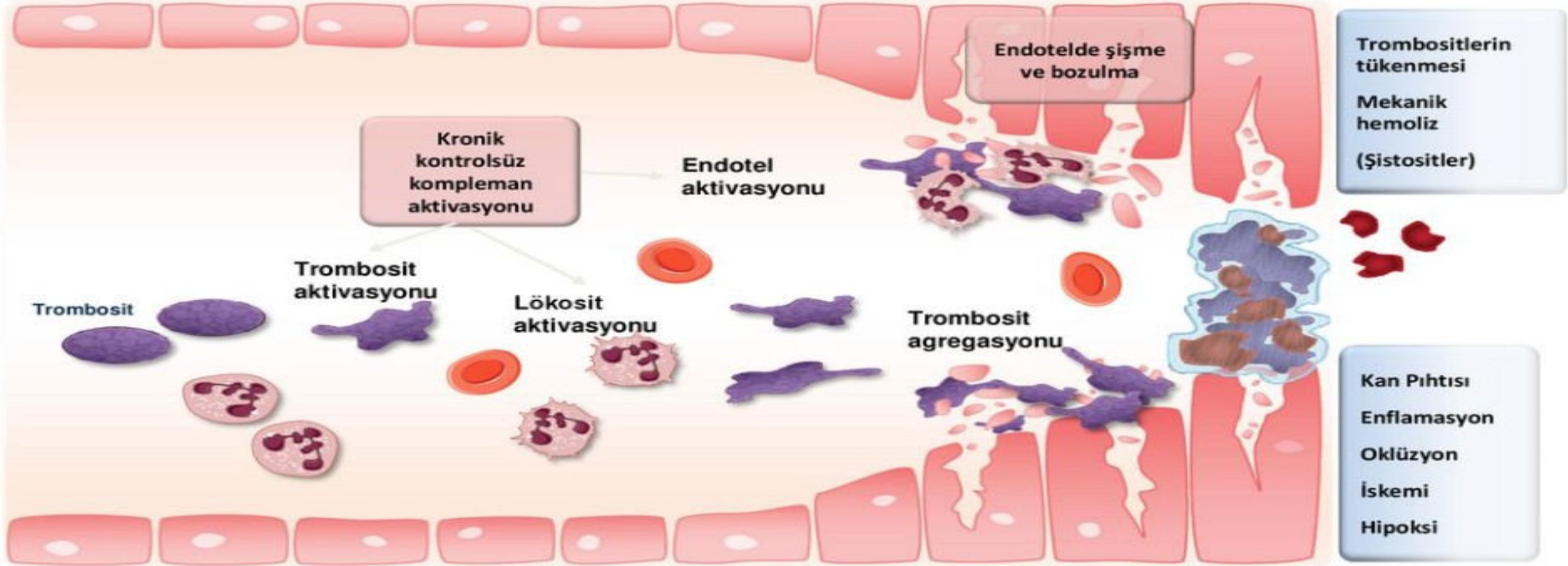
Hastalık	Örnekler
Gebelik komplikasyonları	Preeklampsi, HELLP
Otoimmün hastalıklar	SLE, APAS
Sistemik enfeksiyonlar	Sepsis (Bakteriler, viruslar, mantarlar)
Sistemik maliniteler	
Malign hipertansiyon	
İlaçlar	Tiklopidin, siklosporin, gempitabin, kinin
allo-HCT ilişkili TMA	
HIV ilişkili TMA	
Renal transplant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

Mikroanjiopatik hemolitik anemi+ trombositopeni ve/veya uç organ hasarı

ADAMTS 13 AKTİVİTESİ NORMAL

SHİGATOXİN negatif **SEKONDER TMA NEDENLERİNİ DIŞLA**

aHÜS'ün Patolojisinin Altta Yatan Nedeni Kontrolsüz Kompleman Aktivasyonudur ¹⁻³



İLK DEĞERLENDİRME

Hasta veya yakınından dikkatle anamnez alınır, geçirilmiş hastalıklar, kullandığı ilaçlar, gebelik ve aile öyküsü sorgulanır. Dikkatli fizik muayene ve nörolojik muayene yapılır.

Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, LDH, direkt-indirekt bilirubin testleri değerlendirilen hastada

Anemi, trombositopeni, LDH yüksekliği ve indirekt hiperbilirubinemi

Periferik yayma

Mikroanjiopatik hemolitik anemi+ trombositopeni ve/veya uç organ hasarı
PT,APTT VE FİBRİNOJEN KONTROL ET.....PT-APTT UZAMIŞ, FİBRİNOJEN
DÜŞÜK İSE DİC ETYOLOJİSİ ARAŞTIR.

Thrombotic Microangiopathy

identified based on presence of MAHA,
thrombocytopenia +/- end-organ involvement*

- Send ADAMTS13 activity

TTP

PLASMIC score

A score of ≥ 6 confers high pre-test probability of TTP [13]. It takes into account:

Kidney injury is mild or absent, vs other TMAs (severe)

Coagulopathic findings are absent, their presence may suggest DIC

ADAMTS13 activity

Severe deficiencies (<10%) are characteristic of TTP [14]

Mild/moderate deficiencies can be seen in other TMAs

ADAMTS13 inhibitor or antibody

A positive test highly suggests immune TTP

Genetic testing

evaluates for hereditary TTP

STEC-HUS

Stool shiga-toxin

confirms diagnosis

Other infections, such as **Streptococcus Pneumoniae** can cause infection-induced HUS

CM-HUS

Clinical diagnosis of exclusion

Genetic Testing

(*CFH, CFI, CFB, MCP, C3*) evaluates for hereditary causes

CFH antibody

may identify autoimmune cause when suspected. CFI antibodies have been reported, but their significance is unclear [15]

Serum complement levels (*CH50, C5b-9 C3, C4*) are neither sensitive nor specific

TA-TMA

- Hypertension is a common presenting finding

- Kidney involvement is a hallmark of TA-TMA, other organs may be involved

- TMA may be focal (absent peripheral MAHA) [16], and may overlap with DI-TMA

Clinical diagnosis

Several **diagnostic criteria** have been developed to aid in diagnosis [16,17], as well as a recently developed **prognostic model** [18]

DI-TMA

Clinical Diagnosis

- Based on clinical features and temporal relationship with known causative drug, after excluding other causes

- Certain drugs may cause iTTP [20-22], which may be confused with DI-TMA. In DI-TMA, severe ADAMTS13 deficiency is absent.

Immune

- Onset is usually acute [19]
- **Drug-dependent antibody** testing may help identify culprit drug, but does not rule out diagnosis [1]

Non-immune

- Onset is usually gradual and dose-dependent [1]

Other TMAs

The following diseases and syndromes can cause TMA:

- DIC
- Hypertensive Crisis
- Infections (e.g. HIV, HCV, CMV, COVID19)
- Neoplastic (e.g. MDS, PCD, solid tumors)
- Rheumatologic (e.g. antiphospholipid syndrome, SLE, systemic sclerosis, vasculitis, connective tissue disease)
- Pregnancy-associated (e.g. preeclampsia, HELLP)
- Metabolism-mediated TMA (e.g. defective B12 metabolism, due to *MMACHC* gene mutation)
- Coagulation-mediated TMA (e.g. genetic mutations in DGKE, thrombomodulin, plasminogen)

TEŞEKKÜR EDERİM

