



Mikroanjyopatik Hemolitik Anemi Ayırıcı Tanısında Altın Standart Nedir? ADAMTS13 Aktivitesi mi, Trombosit Sayısı mı, Serum Kreatinin Düzeyi mi?

Hava Üsküdar Teke¹, Gülsüm Akyol², Neslihan Andıç¹, İlter Bozacı³, Döndü Üsküdar Cansu⁴, Eren Gündüz¹, Büşra Emir⁵, Olga Meltem Akay¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir

⁵Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir

Özet

Giriş ve Amaç: Çalışmamızın amacı, trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendromun (HÜS) tanısı sırasında, ADAMTS13 düzeylerini ve diğer hemoliz parametrelerini değerlendirmek ve sonuçlarla ayırıcı tanıya varabilmektedir.

Yöntem ve Gereçler: 2014-2016 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde mikroanjyopatik hemolitik anemi (MAHA) kliniği ile başvuran ve tedavileri yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. ADAMTS13 aktivitesi ve diğer laboratuvar testleri TTP (n=6), HÜS (n=5) ve diğer MAHA'li (n=8) hastalarda çalışıldı.

Bulgular: HÜS ve diğer MAHA grupları ile karşılaştırıldığında TTP hastalarında, hem ADAMTS13 aktivitesi hem de trombosit sayıları istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük saptandı (p=0.014, p=0.028). ADAMTS13 aktivitesi ile tanı öncesi trombosit sayısı (p=0.001, r=0.693) ve serum kreatinin (p=0.008, r=0.589) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. ADAMTS13 aktivitesi TTP grubunda en düşük düzeylerde, HÜS ve diğer grubunda ise orta-yüksek düzeylerde saptandı (p=0.048).

Tartışma ve Sonuç: MAHA tanısı sırasında ciddi trombositopeni ve çok düşük ADAMTS13 aktivite düzeylerinin varlığı HÜS tanısı için bir bulgu değilken, TTP tanısını işaret etmektedir. İlimli bir trombositopeni, normal veya hafif/orta düzeyde azalmış ADAMTS13 aktivite düzeyleri ve artmış serum kreatinin düzeylerinin varlığı ise HÜS tanısını desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: ADAMTS13; hemolitik üremik sendrom; trombotik trombositopenik purpura.

İletişim (Correspondence): Dr. Hava Üsküdar Teke. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Telefon (Phone): +90 222 2392979-3854 **E-Posta (E-mail):** havaus@yahoo.com

Başvuru Tarihi (Submitted Date): 26.12.2016 **Kabul Tarihi (Accepted Date):** 23.01.2017



What is the Gold Standard in the Differential Diagnosis of Microangiopathic Hemolytic Anemia? Is it ADAMTS13 Activity, Platelet Count, or Serum Creatinine Level?

Abstract

Introduction: The aim of this study was to analyze the value of ADAMTS13 measurement and other hemolysis tests in the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS).

Methods: Data of patients with microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) at presentation who were treated at the Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Internal Medicine Department from 2014 to 2016 were analyzed retrospectively. ADAMTS13 activity and other laboratory tests were examined in TTP (n=6), HUS (n=5), and other MAHA (n=8) patients.

Results: ADAMTS13 activity and platelet count level were significantly lower in TTP patients compared with the HUS and other MAHA patients groups (p=0.014, p=0.028, respectively). There was a significant correlation between ADAMTS13 activity level, platelet count (p=0.001; r=0.693), and serum creatinine level (p=0.008; r=0.589) in diagnosis. A severely decreased ADAMTS13 activity level was significant in the TTP group compared with the HUS and other MAHA patients groups (p=0.048).

Discussion and Conclusion: Severe thrombocytopenia and severe ADAMTS13 activity deficiency upon diagnosis of MAHA is not present in HUS disease, but is present in TTP. Mild thrombocytopenia, normal or mild/moderate decrease in ADAMTS13 activity level, and increased serum creatinine level are present in HUS.

Keywords: ADAMTS13; hemolytic uremic syndrome; thrombotic thrombocytopenic purpura.

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikrovasküler trombosit adezyonu/agregasyonu ile karakterize trombotik mikroanjyopati sınıfındaki hastalıklardır. Hastalar bazen fatal sonuçları olabilen, hızlı seyirli dramatik kliniklerle başvurabilir. Sıklıkla beyin, böbrekler, kalp etkilenir [1,2]. TTP'nin patofizyolojisinde büyük von Willebrand faktör (vWF) polimerazları yer almaktadır. vWF multimerleri vWF metalloproteaz tarafından parçalanır. vWF metalloproteaz, yapısal olarak büyük bir enzim olan ADAMTS (disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type-1) olarak adlandırılan enzim ailesinin 13.üyesi olarak adlandırılır. TTP'de büyük vWF multimerleri ADAMTS13 eksikliği nedeni ile parçalanamaz ve mikrosirkülasyonda kan pıhtıları oluşur [3]. TTP'nin en sık görülen formu kazanılmış formdur ve patofizyolojisinde en sık ADAMTS13'e karşı gelişen otoantikörler yer almaktadır. Akut idiyopatik TTP klinik pratikte en sık görülen TTP tipidir [3,4]. TTP, nadir görülmesi ve spesifik bir klinik/laboratuvar bulgusu veya semptomu olmaması nedeni ile klinisyenler için en zor tanı konulan hastalıklar arasında yer almaktadır. TTP ve HÜS overlap olabilir. Çünkü TTP'de şiddetli renal tutulum görülebilirken HÜS'de de ekstrarenal bulgular görülebilmektedir. ADAMTS13 aktivitesi halen hem TTP hem de HÜS'ün tanısında tartışmalı bir konudur. ADAMTS13 aktivite düzeyleri TTP'de çok düşük beklenirken, HÜS'de normal veya hafif düzeyde düşüktür. [5,6].

Bu çalışmadaki amacımız acil servis veya iç hastalıkları poliklinik/kliniklerine başvuran ve trombotik mikroanjyopati kliniği ve laboratuvar bulguları olan hastalarda ADAMTS13 aktivitesi, Ag düzeyleri ve tanı anındaki laboratuvar sonuçlarının bu hastalık grubundaki hastalıkların ayırıcı tanısındaki yerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları (Hematoloji, Nefroloji ve Romatoloji) kliniğinde 2014-2016 tarihleri arasında, takip ve tedavisi yapılan, hemoliz parametreleri çalışılmış ve mikroanjyopatik hemolitik anemi tanısı konulan ve tanı anında ADAMTS13 aktivitesi çalışılmış olan hastalar alındı. ADAMTS13 aktivitesi bakılmamış MAHA'si olan tüm hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Klinik/laboratuvar bulguları ve ADAMTS13 düzeyleri kaydedildi. Hastalar 3 gruba ayrıldı: Grup1 trombotik trombositopenik purpura tanılı hastalar, grup 2 hemolitik üremik sendrom tanılı hastalar ve grup 3 ise grup 1 ve grup 2 dışındaki mikroanjyopatik hemolitik anemili hastalardan oluştu. Grup 1'de 6 hasta, grup 2'de 5 hasta, grup 3'te ise 8 hasta yer almış olup ADAMTS13 aktivitesi bakılmamış olan hastalar çalışma dışı bırakıldığı için toplam hasta sayısı 19'dur.

İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesi için "SPSS for Windows" sürüm 22.0 kullanıldı. p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Normallik varsayımları Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım verilerine parametrik, normal dağılım göstermeyen verilere non-parametrik testler uygulandı. Normal dağılmayan veriler median ve 25-75. persentil olarak verildi. Cinsiyet ve grup değişkeni arasındaki farklılığı incelemede kıkare analizi kullanıldı. Diğer değişkenlerin gruplara göre farklılığının analizinde Kruskal Wallis analizi kullanıldı. Korelasyon analizi için spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Tablo 1. Tanı öncesi döneme ait laboratuvar ve klinik bulguların 3 grup (TTP, HÜS, Diğer) arasındaki karşılaştırması

	Grup 1 (TTP)	Grup 2 (HÜS)	Grup 3 (Diğer)	p
Yaş/yıl	55 (24.25-68)	38 (29-65.5)	38 (27-54.5)	=0.483
Cinsiyet (E/K)	1/5	¼	3/5	=0.635
Hb (g/dl)	8 (7.17-8.62)	10.3 (7.35-11.7)	10.3 (8.17-13.5)	=0.174
Hct (%)	23.4 (20.6-25.5)	30.7 (22-35.5)	31.6 (24.6-40.7)	=0.124
MCV (/fL)	85.9 (85.1-88.1)	86 (82.4-88.6)	91.3 (85.2-97.6)	=0.214
MCH (pg)	29.8 (28.9-30.9)	28.2 (28-29.2)	30.4 (28.6-32.7)	=0.163
RDW (%)	34.1 (33.7-35.1)	33.5 (32-34.6)	33.4 (32.9-33.8)	=0.836
Plt (/mm ³)	16500 (13000-38500)	44000 (24000-68500)	77000 (51250-101000)	=0.014
MPV (/fL)	9.6 (8.3-10.5)	8.8 (8.1-9.4)	9.1 (8.4-9.9)	=0.421
PDW (%)	17.5 (17.3-18)	18.6 (17.5-19.3)	17.9 (16.6-18.7)	=0.301
Lökosit (/mm ³)	8200 (6425-12125)	6800 (4750-10950)	9250 (6450-13175)	=0.880
ANS (/mm ³)	5850 (4475-8250)	4100 (1650-7000)	7250 (5350-11275)	=0.108
ALS (/mm ³)	1850 (1075-3175)	600 (400-1450)	1000 (800-1000)	=0.066
AMS (/mm ³)	600 (400-1325)	500 (400-550)	700 (500-950)	=0.324
AES (/mm ³)	100 (0-200)	0 (0-50)	50 (0-175)	=0.302
Retikülosit indeksi (%)	4.1 (0-5.02)	1.6 (0.46-3.8)	2.2 (1.24-2.8)	=0.653
Haptogloblin (mg/dl)	30.3 (4.37-44.8)	76.1 (18.4-384)	28.4 (14.1-54.1)	=0.436
LDH (U/L)	721 (286.2-1972)	1516 (703-2985)	635 (404-1109)	=0.356
T.Bil. (mg/dl)	1.34 (0.89-1.69)	1.76 (0.89-3.34)	0.94 (0.4-3.6)	=0.681
D.Bil. (mg/dl)	0.43 (0.32-0.58)	0.61 (0.34-1.78)	0.31 (0.16-1.14)	=0.573
BUN (mg/dl)	20.5 (8.75-82.6)	52 (29.6-70.1)	56.7 (17.7 (83.7)	=0.470
Cr (mg/dl)	1.15 (0.85-2.41)	3.04 (2.2-5.07)	3.79 (1.03-12.18)	=0.176
AST (U/L)	28.5 (18.7-77.7)	82 (35.5-104.5)	34.5 (18.7-68.2)	=0.195
ALT (U/L)	37.5 (17.2-78.2)	53 (19.5-117)	19 (13.5-31.5)	=0.345
PT (sn)	11.9 (10.9-12.8)	12.1 (11.5-13.1)	13.2 (10.9-15.7)	=0.617
aPTT (sn)	27.4 (26.3-30.5)	32.8 (28-35)	30.7 (25.8-41.5)	=0.550
INR	1.05 (0.98-1.13)	1.05 (1.01-1.15)	1.15 (0.98-1.36)	=0.684
Fibrinojen (mg/dl)	393 (349-672.5)	384 (260-518.5)	407.5 (345.7-426.5)	=0.626
Ürik asit (mg/dl)	3.5 (2.77-7.35)	8.1 (5.25-11.5)	6.3 (3.45-9.5)	=0.169
Ca (mg/dl)	8.5 (7.87-8.82)	8.3 (8.06-8.53)	8.06 (7.46-8.75)	=0.562
P (mg/dl)	3.22 (2.04-3.9)	2.98 (2.1-4.62)	4.72 (2.07-6.95)	=0.440
CRP (mg/dl)	4.16 (0.65-15.6)	4.54 (1.14-11.65)	5.21 (1.14-7.93)	=0.948
ESH (mm/h)	23.5 (6-73.2)	39 (23.5-102.5)	62.5 (12.2-87.7)	=0.539
ADAMTS13 Ag (µg/ml)	0.46 (0.20-1.32)	0.90 (0.68-2.36)	0.57 (0.40-0.785)	=0.212
ADAMTS13 aktivite (%)	2 (1.55-26.9)	65.8 (38.8-79.8)	48.1 (30.2-74)	=0.028
ADAMTS13 inhibitör (U/ml)	51.45 (0.97-126.2)	3 (1-8.17)	5.34 (1.25-7.6)	=0.271

TTP: Trombotik trombositopenik purpura; HÜS: Hemolitik üremik sendrom; Hb: Hemoglobin; Hct: Hematocrit; MCV: Ortalama eritrosit volümü; MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini; RDW: Eritrosit dağılım aralığı; Plt: Platelet; MPV: Ortalama trombosit volümü; PDW: Trombosit dağılım aralığı; ANS: Absolü nötrofil sayısı; ALS: Absolü lenfosit sayısı; AMS: Absolü monosit sayısı; AES: Absolü eozinofil sayısı; LDH: Laktat dehidrogenaz; T.Bil.: Total bilirubin; D.Bil.: Direkt bilirubin; BUN: Kan-üre azotu; Cr: Kreatinin; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; PT: Protrombin zamanı; aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; INR: Uluslararası normalizasyon oranı; Ca: Kalsiyum; P: Fosfor; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı.

Bulgular

Hastalar TTP (n=6), HÜS (n=5) ve diğer (n=8) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Diğer grubundaki 8 hastadan; 1'ine malign hipertansiyon, 1'ine disemine intravasküler koagülopati, 1'ine feokromasitoma-atak hemoliz, 1'ine sistemik lupus eritematozus, 1'ine antifosfolipid sendrom-heparine bağlı trombositopeni ve 3'üne de kronik renal yetmezlik tanısı konuldu. 3 grup arasındaki ADAMTS13 antijen, aktivite ve

inhibitor düzeyleri, demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı.

3 grup arasında, hem ADAMTS13 aktivitesi hem de trombosit sayıları istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı saptandı (p=0.014, p=0.028).

3 grup arasında laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, retikülosit indeksi ve diğer laboratuvar değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). 3 grup arasındaki

Tablo 2. ADAMTS13 aktivite sınıflamasının 3 grup arasındaki farkı

	TTP (n)	HÜS (n)	Diğer (n)	Toplam
ADAMTS13 düşük	4 (%100)	0	0	4
ADAMTS13 orta	1 (%16.7)	1 (%16.7)	4 (%66.6)	6
ADAMTS13 yüksek	1 (%11.1)	4 (%44.4)	4 (%44.4)	9
Toplam	6	5	8	19

tanı öncesi değerler ve karşılaştırma Tablo 1’de verilmiştir.

ADAMTS13 aktivitesi ile tanı öncesi trombosit sayısı ve serum kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırası ile $p=0.001$, $r=0.693$; $p=0.008$, $r=0.589$). ADAMTS13 aktivitesi ile tanı öncesindeki diğer laboratuvar parametreleri arasında korelasyon saptanmadı.

ADAMTS13 aktivitesi düzeyleri; düşük (<%6), orta (%6-46) ve yüksek (>%46) olarak sınıflandırıldığında ADAMTS13 aktivite sınıfı ile TTP, HÜS ve diğer gruplarımız arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ADAMTS13 aktivitesinin TTP grubunda en düşük düzeylerde olduğu, HÜS ve diğer grubunda orta-yüksek düzeylerde olduğu saptandı (Kikare testi ile $p=0.048$) (Tablo 2).

Tartışma

MAHA ile başvuran hastalarda ilk düşünülmesi gereken hastalıklar TTP ve HÜS’dür. Bunun dışında ayırıcı tanıda maligniteler, dissemine intravasküler koagülopati gibi hastalıklar da düşünülmalıdır. MAHA tanısı konulur konulmaz TTP düşünülmediği takdirde de en kısa sürede plazma değişimine başlanmalıdır. HÜS’de renal fonksiyonlar bozuk ve trombosit düzeyleri daha yüksek iken, TTP’de ciddi trombositopeni ve aşırı bir hemoliz vardır. TTP ve HÜS ayırımında en önemli laboratuvar parametresi ise ADAMTS13 aktivitesidir. Ayrıca trombosit sayısı ve kreatinin düzeyleri de ayırıcı tanının yapılmasında yer alan önemli laboratuvar parametreleridir [7,8]. Azalmış ADAMTS13 aktivitesi ile idiyopatik TTP arasında pozitif korelasyon, ADAMTS13 aktivitesi düşük olanlarla retikulosit indeksi ve yüksek LDH arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır [6]. Biz de çalışmamızda TTP hasta grubunda trombosit düzeylerini hem HÜS hem de diğer MAHA grubundan belirgin olarak daha düşük saptadık. Fakat diğer çalışmalardan farklı olarak LDH, retikulosit ve kreatinin düzeylerini 3 grup arasında istatistiksel anlamlı olacak şekilde farklı saptamadık.

Yapılan çalışmalarda ADAMTS13 aktivitesi yüksekliği olan hastalar ile HÜS tanısı ve trombosit yüksekliği arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır [6]. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde ADAMTS13 aktivitesi ile trombosit sayısı ve kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

MAHA tablosu ile başvuran bir hastada serum kreatinin yüksekliğinin olması ve beraberinde de ılımlı bir trombositopeninin varlığı akla ilk olarak HÜS veya TTP dışındaki diğer MAHA nedenlerini getirmelidir.

ADAMTS13 düzeyleri TTP tanısı ile HÜS ayırımında yardımcı olabilir. TTP’de ADAMTS13 aktivitesi genellikle <%10 beklenmekle birlikte [9] bazı çalışmalarda ise bazı idiyopatik TTP olgularında normal, bazı HÜS’lü olgularda ise düşük saptanmıştır [2]. Bizim çalışmamızda da en düşük ADAMTS13 aktivitesi TTP grubunda olup, en yüksek ADAMTS13 aktivitesi ise HÜS’lü hastalarda saptandı. ADAMTS13 aktivitesi ile tanı öncesi trombosit sayısı ile serum kreatinin düzeyleri arasında da pozitif korelasyon saptandı. Çalışmalardan farklı olarak ADAMTS13 aktivitesi ile tanı öncesindeki diğer laboratuvar parametreleri arasında korelasyon saptamadık. MAHA’li hastalardan plazma değişimi öncesi alınan ve çalışılan ADAMTS13 aktivite düzeyi normal düzeylerde veya hafif/orta düzeylerde düşük ise TTP ön tanısından uzaklaşıp HÜS veya diğer MAHA tanılarını gözden geçirmek gerekir.

Etik Komite Onayı: Alınmamıştır, retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept: H.Ü.T.; Dizayn: H.Ü.T, N.A, D.Ü.C.; Veri Toplama veya İşleme: H.Ü.T., G.A., İ.B.; Analiz ve Yorumlama; H.Ü.T., B.E.; Literatür Arama: H.Ü.T., E.G., O.M.A.; Yazan; H.Ü.T.

Kaynaklar

1. Mannucci PM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome: much progress and many remaining issues. *Haematologica* 2007;92:878–80.
2. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001;98:1765–72.
3. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:11–8.
4. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585–94.
5. Loof AH, van Vliet HH, Kappers-Klunne MC. Low activity of von Willebrand factor-cleaving protease is not restricted to patients suffering from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;112:1087–8.

6. Vucelić D, Miković D, Rajić Z, Savić N, Budisin Z, Antonijević NM, et al. Diagnostic relevance of ADAMTS13 activity: evaluation of 28 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura - hemolytic uremic syndrome clinical diagnosis. *Srp Arh Celok Lek* 2013;141:466–74.
7. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;96:1223–9.
8. Myers L. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: pathophysiology and management. *Nephrol Nurs J* 2002;29:171–80.
9. Peyvandi F, Ferrari S, Lavoretano S, Canciani MT, Mannucci PM. von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) and ADAMTS-13 neutralizing autoantibodies in 100 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;127:433–9.