

Mikroanjiopatik Hemolitik Anemiler

Doç. Dr. Sema Karakuş

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

Mikroanjiopatik hemolitik anemiler (MAHA) kapiller ve arteriol sistem içinde bulunan mikrotrombüsteki trombosit-fibrin ağı içinden geçen eritrositlerde yıkım ile karakterize bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır. Patofizyolojiden esas sorumlu trombosit zengin fibrinin birikimi olduğundan trombotik mikroanjiopatiler (TMA) olarak ta adlandırılabilirler.

Damar sistemi içinde oluşan trombüsteki fibrin bağlanan eritrositler yüksek kan akım hızında parçalanmış şekilde tekrar kan akımına geçer. Eritrositlerin parçalanması *-fragmantasyonu-* sadece vasküler yataktaki trombosit-fibrin birikimleri ile etkileşimden değil, genç eritrositlerdeki integrinlerin vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi endotel hücreleri tarafından ifade edilen adezyon moleküllerine bağlanmasından da kaynaklanabilmektedir. Bir diğer mekanizma büyük von Willebrand faktör (vWF) multimerlerinin hem genç eritrositler hem de endotel yüzeyinde bulunan integrinler arasında köprü oluşturarak etkileşim sağlamasıdır. Altta yatan nedene bağlı olarak MAHA'leri Tablo-1'deki gibi sınıflandırabiliriz.

I- Trombotik Trombositopenik Purpura

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ilk olarak Moschowitz tarafından 1925 yılında mikroanjiopatik hemoliz, peteşi, hemiparezi ve ateşin eşlik ettiği bir kliniğe sahip genç bir kızın kısa sürede kaybedildiği ve otopsisinde terminal arteriyollerde hyalin trombüsleri göstermesiyle tanımlandı. Singer ve ark. 1947 tarihinde bu bozukluğu TTP olarak adlandırdı. Gasser ise coombs negatif hemolitik anemi, trombositopeni ve renal yetmezlikten oluşan tabloyu hemolitik üremik sendrom (HÜS) olarak tanımladı.

TTP esas olarak erişkinlerde görülürken; çocuklarda ise daha çok HÜS tablosu izlenir. TTP ve HÜS'te klinik ve patolojik bulgular sıklıkla benzer olmakla birlikte vWF'ü yıkan bir metalloproteaz olan ADAMTS13 düzeylerinde ciddi eksiklik (< %5 aktivite) TTP hastalarında mevcutken, HÜS hastalarında gösterilememiştir. Benzer şekilde kompleman düzenleyici proteinlerin eksikliği (özellikle faktör H ve membran kofaktör protein) bazı familial ve sporadik HÜS hastalarında saptanmıştır. TTP ve HÜS aynı organ sistemlerini etkilemekle birlikte histopatolojik bulgular farklıdır. TTP'de subendotelial alanda vWF ve trombosit zengin, fibrinden fakir hyalin materyal bulunurken, HÜS'te fibrinden zengin vWF'den zayıftır. TTP'de en çok etkilenen organlar beyin, pankreas, kalp, adrenal bezlerdir. HÜS'te renal tutulum önceliklidir. Dalak, gingiva, kemik iliği ve ciltte tutulabilir. Plazma değişimi idiopatik TTP tedavisinde oldukça etkili iken, nadiren sporadik HÜS'te ve Escherichia coli (E. Coli) verotoksini ile birlikte olan HÜS'te etkilidir.

TTP patogenezinde; endotelden salınan çok büyük vWF multimerleri endotel hücre yüzeyinde bağlı kalıp trombositlerin adezyonuna veya kan akımına geçtiğinde trombositlerin agregasyonuna neden olmaktadır. Bu multimeri parçalayan proteaz ADAMTS13'ün konjenital eksikliğinde familial TTP görülürken, idiopatik TTP olgularının hemen hepsinde ADAMTS13'e karşı gelişmiş IgG tipi otoantikorlar sorumludur. Bu proteazın düzeyleri bazı idiopatik TTP hastalarında normal bulunabilir. ADAMTS13 eksikliği dışında endotel hasarı, trombosit aktivasyonu, kan pıhtılaşma sistemindeki değişikliklerin de katkısı olduğu gösterilmiştir.

Tablo 1: Mikroanjiyotik hemolitik anemilerin sınıflandırılması

| |
|---|
| Primer |
| • Trombotik trombositopenik purpura |
| • Hemolitik üremik sendrom |
| Sekonder |
| • Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (YDPS) |
| • Hipertansiyona eşlik eden MAHA |
| • Maliniteye eşlik eden MAHA |
| • İlaç/radyasyona bağlı gelişen MAHA |
| • İmmünolojik hastalıklarla birlikte görülen MAHA |
| • Konjenital malformasyonlarla birlikte MAHA |

Klinik bulgularda klasik pentad (MAHA, trombositopeni, nörolojik semptomlar, ateş, renal bozukluk) hastaların %40'ında mevcutken, olguların %75'inde MAHA, nörolojik semptomlar, trombositopeni görülmektedir. Erken tanı nedeniyle ateş sıklığı azalırken, renal fonksiyon bozukluğu da hafif düzeylerde görülmektedir. Amerika'da insidans 4-11 olgu/milyon'dur. En sık dördüncü dekatta görülen TTP'de, kadın/erkek oranı 3/2'dir. Tanıdan önce %10-40 hastada üst solunum yolu infeksiyon semptomları ile başlayarak, sonrasında nörolojik semptomlar baş ağrısından, konfüzyon, afazi, konvülsiyon ve komaya kadar çok farklı klinik tabloda olabilir. Bu nörolojik tablo mikrovasküler sistem içindeki trombüsün kaybolması ile dalgalanmalar gösterebilir. Trombositopeni %25 olguda 20.000/ μ L'nin altında seyrederek. Hastaların %90'ında mukokutanöz kanama semptomları vardır. Koagülasyon ve fibrinolitik sistem aktivasyonu gözlenir. Renal tutulumla ilgili hematüri, proteinüri, granüler veya eritrosit kaskları, hafif azotemi vardır. Ancak tanı anında anüri ve renal yetmezlik beklenen bir bulgu değildir. Periferik yaymada MAHA'nın en tipik bulgusu olarak şistositler izlenir. Ayrıca normoblastların sayısı da artmıştır. Plazma laktik dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde belirgin artış, yaygın doku iskemisi ve hemolizin sonucudur. Direk coombs testi nadir durumlar dışında negatiftir. Eğer hastada MAHA ve trombositopeninin açıklanabilir alternatif bir nedeni bulunamıyorsa idiopatik TTP tanısı düşünülerek bir an önce tedavi başlanmalıdır.

Trombotik mikroanjiyopatileri, sistemik lupus eritematozise (SLE) bağlı vasküler hasar, skleroderma, septik veya tümör embolisi, immün-kompleks aracılıklı vaskülit, malign hipertansiyon, kriyoglobulinemi, riketsiyal veya viral infeksiyonlar gibi pek çok patoloji taklit edebilir. Ayrıca, TMA altta yatan Antifosfolipid sendrom veya SLE gibi immün vaskülitlere eklenebilir. Malinite veya sepsis varlığında gelişen YDPS primer TMA ile karışabilir.

Renal transplant hastalarında allograft rejeksiyonunu veya altta yatan renal vasküler bozukluğun TMA'dan ayırt edilmesi için biyopsi gerekebilir. ADAMTS13 düzeylerinin kök hücre veya organ nakline, kanser, infeksiyon, malign hipertansiyon veya ilaçlara bağlı gelişen TMA'lerde normal olması idiopatik TTP'den ayırt etmede yardımcıdır.

Erken tanı konup tedavi başlanmadığı takdirde %90 ölümlü sonuçlanabilen bu hastalıkta en önemli tedavi yaklaşımı plazma değişimidir. Başlangıçta genellikle 1-1.5 (40-60 ml/kg) plazma volümü günlük değiştirilmelidir. En hızlı nörolojik iyileşme olur. Serum LDH düzeyleri tipik olarak yanıt veren hastalarda 3 gün içinde %50 azalır. Hastaların %85-90'ını plazma değişimine klinik ve laboratuvar olarak 3 hafta içinde yanıt verir. Hastaların %30'u bir veya daha fazla tekrarlar gösterir. Taze donmuş plazma ile yapılan plazma değişimine 10-14 günlük tedaviye rağmen yanıt alınmazsa kriyosüpernatant kullanılabilir. Remisyon sonrası plazma değişiminin ne zaman kesileceği konusu tartışmalıdır. Tedavinin başlangıcında veya plazma kökenli tedaviye yanıt alınmayan hastalarda antiinflamatuvar ve immünsupresif etkisinden faydalanmak için kortikosteroid başlanması önerilmektedir. Yüksek volümlü plazma değişimi veya immünsupresif tedaviye dirençli olgularda splenektomi yapılabilir. İntravenöz immünglobulin, vinkristin ve rituksimab plazma değişimine yanıt alınmayan hastalarda kullanılabilecek diğer tedavi yaklaşımlarıdır.

II- Hemolitik Üremik Sendrom

Genellikle altta yatan neden ve klinik seyir olarak farklı iki şekilde görülür. Sporadik HÜS sistemik TMA'nın bir formu olup, tetikleyen bir faktör olmadan renal yetmezlikle karakterizedir. Bu form erişkin veya atipik HÜS olarak adlandırılır. Çocuklukta %10 oranında görülen bu forma kanlı diyare eşlik etmediğinden D(-) HÜS'te denebilir. Diğer HÜS formu ise epidemik, tipik veya çocukluk HÜS'ü olarak adlandırılmakta olup, verotoksin üreten E. Coli infeksiyonu ile birlikte seyretmektedir. Bazı D(+)HÜS olguları sporadik ve erişkinlerde görülebilir. Sporadik olgular birden fazla aile üyesinde görülebilen otozomal dominant veya resesif geçiş gösterebilen faktör H mutasyonu ile birlikte görülebilir.

Sporadik HÜS olgularında üst solunum yolu infeksiyonu veya halsizlik gibi özgül olmayan semptomlar olabilir; ancak, tipik HÜS'de görülen ciddi karın ağrısı, kanlı diyare görülmez. Nörolojik semptomlar daha nadir olup, TTP'den daha ağır

seyreder. Retikülosit, LDH artışı ve MAHA vardır. Ciddi trombositopeni TTP'den daha az sıklıkta görülür. Renal tutulum TTP'den daha ağır seyirli olup, %60 olguda diyaliz tedavisi gerektirir. Belirgin sporadik HÜS yaşlı ve ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kötü prognozudur. Mortalite %25-50 olup, sağ kalan hastalarda kronik renal yetmezlik gelişir. Plazma değişim tedavisine yanıt TTP'ye göre oldukça azdır.

D(+)HÜS 5 yaş altındaki çocuklarda en sık olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Verotoksin üreten özellikle E. Coli O157:H7 ile gelişen bu patolojide kaynak koyun, keçi, at, köpek ve kuşlar olup, insanlara bu kaynaklardan yeterince pişmemiş et, peynir veya bulaşın olduğu sebzelerin tüketilmesi ile bulaşmaktadır. Daha sıklıkla gastroenterit, daha az oranda idrar yolu veya cilt infeksiyonlarından sonra gelişir. Toksinle maruziyetten 1-9 gün sonra karın ağrısı, sulu diyare ile başlayıp, ikinci gün kanlı diyareye dönüşür. Ateş yoktur veya hafiftir. Kolonoskopi ödemli kolon mukozası, yeryer ülserasyon ve psödomembran görüntüsü gösterir. Kanlı diyareden 5-6 gün sonra oligüri ve böbrek yetmezliği gelişir. Eşlik eden MAHA %75 olguda eritrosit transfüzyonu gerektirir. Trombositopeni sık olup ortalama 30.000/ μ L'dir. %25 olguda nörolojik bulgular huzursuzluk, uykuya meyil, daha az sıklıkla konfüzyon, konvülsiyon ve parezi şeklinde eşlik edebilir.

Tedavide, başlangıçta çocukların %60'ı diyaliz ihtiyacı duyarken hastalık çoğunlukla kendi kendini sınırlar özelliindedir. Uygun destek tedavisi ile mortalite %5'e inmiştir. Genellikle renal yetmezlik 2-3 haftada düzelirken bazen birkaç ayı bulabilir. Olguların %50-60'ında tam düzelme izlenir. Çocukluk D(+)HÜS'ünde plazma değişiminin bir faydası yoktur. Erişkinlerde ise plazma değişimi klinik seyri düzeltmektedir. Heparin, ürokiaz, aspirin, dipiridamol kullanımının bir yararı gösterilememiştir.

III- Yaygın Damariçi Pıhtılaşma Sendromu

Yaygın damariçi pıhtılaşma sendromu damar sistemi içinde yaygın mikrotrombüs oluşumu ve pıhtılaşma faktörleri, fibrinojen, trombositlerin tüketimi ile ikincil fibrinolyze bağlı çoğunlukla kanamalarla seyreden bir klinikopatolojik tablodur. Bu olayı başlatan en önemli neden doku faktörünün çeşitli nedenlere bağlı olarak kana geçmesidir. Doku faktörü sistemik inflamasyona (infeksiyonlar, fungemi, yanık ve ciddi travmalar) bir yanıt olarak monosit ve endotel hücrelerinden

üretimleri artabileceği gibi yabancı hücrelerin yüzeyinde bulunan (malign hücreler, plasenta gibi) doku faktöründe YDPS'nu başlatabilir. Laboratuvar bulgusu olarak trombositopeni, fibrinojen düşüklüğü, D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinde artış, uzamış protrombin, aktive parsiyel tromboplastin ve trombin zamanı saptanır. YDPS'nun erken tesbit edilmesi ve altta yatan nedene yönelik hızlı tedavi başlanması yaşam oranını arttırmaktadır. Ancak hasta klinik olarak kanyorsa kan komponentleri ile tedavi (trombosit, taze donmuş plazma, kriopresipitat...) desteklenmelidir. Trombozun ağırlıkta olduğu bazı durumlarda heparin tedavisi verilmesi gündeme gelebilmektedir.

IV- Kanser

Yaygın kanseri olan hastaların %5'inde MAHA vardır. Trombositopeni, sola kayma ile birlikte lökositoz, periferik yaymada normoblastlar izlenebilir. Malign hücrelerin damara yayılması, sitokin salınımı ve damar sistemi içinde fibrin birikimi MAHA'ya yol açmaktadır. Özellikle müsin salgılayan tümörler doku faktörü salınımı ve direkt faktör X'u aktive ederek yaygın damariçi pıhtılaşmaya yol açabilirler.

V- Gebelik

Preeklampsi, eklampsi, abrabsiyo plasenta gibi gebelik sorunlarında damariçi pıhtılaşma yoluyla MAHA gelişebilir. Özellikle HELLP sendromunda hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeni eşlik etmektedir. Eritrositlerdeki parçalanmanın nedeni eşlik eden malign hipertansiyonda olabilir. Öncelikli böbrek ve karaciğerdeki arteriyollerde fibrin birikimi MAHA'ya yol açmaktadır.

VI- İlaçlar

Özellikle antikanser ilaçlar içinde yer alan mitomisin daha çok HÜS, daha az sıklıkla TTP'ye yol açabilir. İlaç kesilmesinden birkaç hafta ile ay sonra bile HÜS tablosu gelişebilir. Stafilokokal protein A kolonlarıyla ekstrakorporeal immünadsorbsiyon ile hastalar fayda görebilirler. Bleomisin, daunorubisin+sitozin arabinosid, cisplatin gibi ajanlarda HÜS gelişimine neden olabilmektedir. Tiklopidin kullanımı sırasında TTP gelişebilir. Plazma değişimi ölüm oranını azaltır.

VII- Transplantasyon

Karaciğer ve böbrek nakli yapılan hastalarda MAHA, trombositopeni ve renal fonksiyon bozukluğu ile karakterize HÜS gelişebilir. Patogeneizde

doku reddine bağlı damar hasarı, immün kompleks oluşumu, siklosporin başta olmak üzere immünsupresif ilaçların kullanımı yer almaktadır. Siklosporin dozunu azaltmak veya kesimin ardından plazma değişimi tabloyu geriye döndürebilmektedir. Otolog ve allogeneik kemik iliği naklinden sonrada kemoterapiden ziyade tüm vücut ışınlanması HÜS gelişimine neden olabilmektedir.

VII- Vaskülitler

Otoimmün hastalıklarla seyreden vaskülitlerde (SLE, poliarteritis nodoza, skleroderma, Wegener granülomatosisi) immün komplekslerin arteriyoller sistemde yerleşmesine ve koagülasyon aktivasyonu ile fibrin birikimine neden olarak MAHA'e yol açar.

VIII- Lokalize Vasküler Anomaliler

Kutanöz kavernoöz hemanjiom, karaciğer hemanjiyoendotelyoması, YDPS'la birlikte MAHA gelişimine neden olabilir.

Kaynaklar

1. Kwaan HC. Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987;24:141-147.
2. Doll DC, Yarbro JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1992;19:580-596.
3. Schriber JR, Herzig GP. Transplantation associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34:126-133.
4. Martinez J. Microangiopathic hemolytic anemia. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, eds. *Hematology*. Sixth ed. NewYork: McGraw-Hill, 2004, 623-625.
5. Keith R. McCrae, Evan Sadler J, Douglas J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. In: Hoffman R, Benz E.J, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, McGlave P. *Hoffman's Hematology Basic Principles and Practice*, fourth Ed., Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005, 2287-2300.
6. Moake J. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
7. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001;98:1662-1666.
8. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in the member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488-494.
9. Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, et al. The United State National Progressive hemolytic uremic syndrome Study: Microbiologic, serologic, clinical and epidemiological findings. *J Infect Dis* 2001;183:1063-1070.
10. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;96:1223-1229.
11. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001;60:831-846.
12. George J. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927-1935.