

# Σοβαρές αιματολογικές εκδηλώσεις ρευματολογικών νοσημάτων: Θρομβοπενία, TTP

Χαράλαμπος Ποντίκογλου

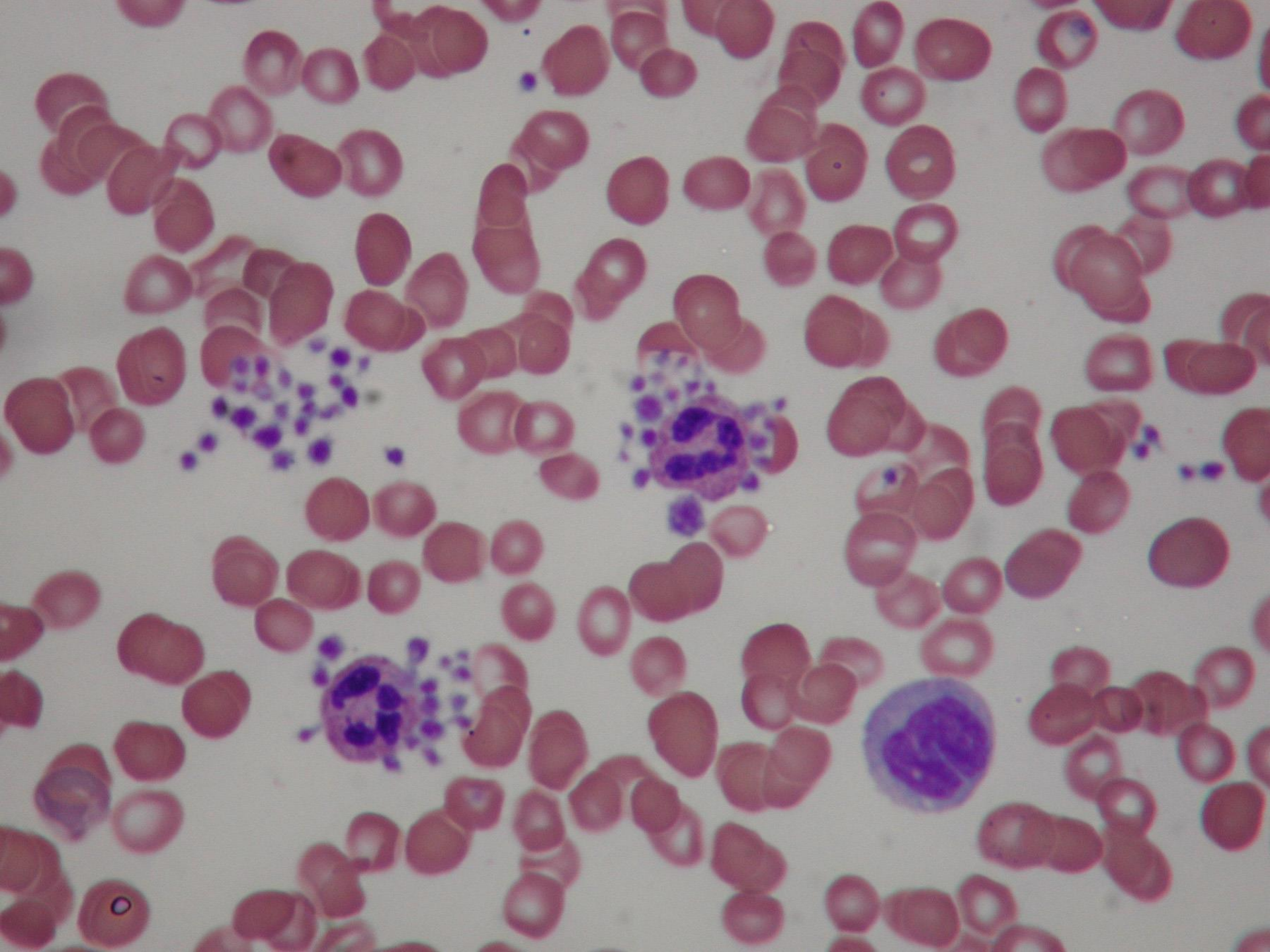


# Περίπτωση ασθενούς Ι (α)

- Γυναίκα 52 ετών παραπέμπεται στο Αιματολογικό Ιατρείο τον Ιανουάριο 2013 λόγω θρομβοπενίας (10000/μl) με συνοδές αυτομάτες πετέχειες και εκχυμώσεις
- Η ασθενής είχε ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό και δεν ανέφερε λήψη φαρμάκων ή πρόσφατη λοίμωξη

# Initial Approach

- When evaluating a patient with thrombocytopenia 3 questions need to be taken into consideration:
  1. Has pseudothrombocytopenia been excluded?
  2. What is the most probable cause
  3. What is the risk of bleeding based the platelet number and the cause of thrombocytopenia



# Initial Approach

- When evaluating a patient with thrombocytopenia 3 questions need to be taken into consideration:
  1. Has pseudothrombocytopenia been excluded?
  2. What is the most probable cause
  3. What is the risk of bleeding based the platelet number and the cause of thrombocytopenia

# Causes of Thrombocytopenia

## Impaired production

### A. Bone marrow Aplasia

- Inherited platelet disorders
- Acquired marrow disorders
  - Idiopathic
  - Secondary
    - ✓ Drugs, chemicals
    - ✓ Infections
    - ✓ Irradiation
    - ✓ Alcohol
    - ✓ Infiltration
    - ✓ Aplastic anemia

### B. Ineffective hematopoiesis

- Nutritional deficiencies
- Myelodysplastic syndromes

## Increased destruction

- Immune mediated
  - Autoimmune (1ry and 2ry)
  - Isoimmune, alloimmune
  - Drug-induced
- Increased consumption
  - Thrombotic microangiopathies
  - Hemangiomas
  - Artificial Surfaces
  - Diffuse intravascular coagulation

## Abnormal distribution

- Hypersplenism

## Hemodilution

# Initial Approach

- When evaluating a patient with thrombocytopenia 3 questions need to be taken into consideration:
  1. Has pseudothrombocytopenia been excluded?
  2. What is the most probable cause
  3. What is the risk of bleeding based on the platelet number and the cause of thrombocytopenia

# Estimation of the bleeding risk based on PLT numbers

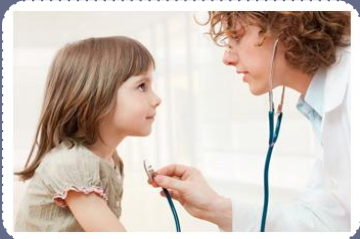
- **150,000 - 50,000/ $\mu$ L**: asymptomatic
- **50,000 - 30,000/ $\mu$ L**: patients rarely present with purpura, although they may have excessive bleeding with trauma
- **30,000-10,000/ $\mu$ L**: spontaneous bruising and purpura; bleeding with minimal trauma
- **<10,000 / $\mu$ L** : significant spontaneous bleeding



# Approach to the patient with thrombocytopenia



**Patient History**



**Physical Examination**



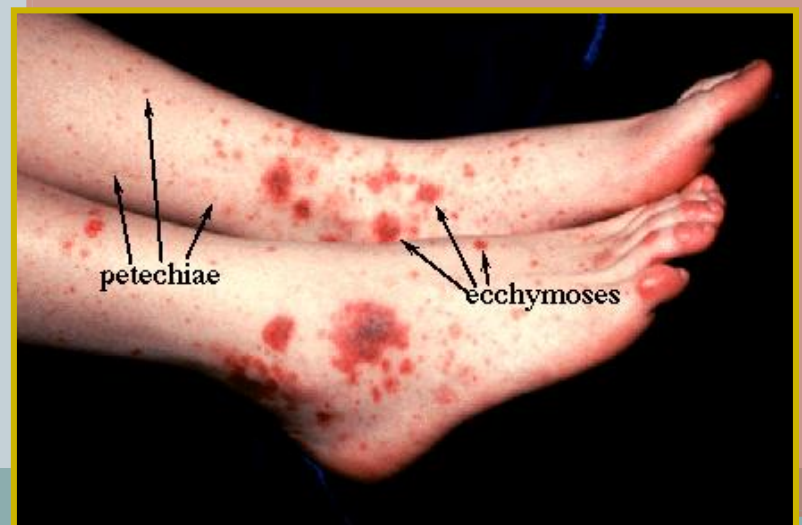
**Complete blood cell count, peripheral blood smear  
Additional investigations**

# Patient History

- Acute or chronic?
- Medication history
- Recent viral and bacterial infections
- Vaccinations
- Recent travels
- Pregnancy
- Medical history
- Dietary habits
- Alcohol consumption
- Symptoms suggestive of malignancy
- Recent transfusion
- Family history of thrombocytopenia

# ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Δέρμα
  - ✦ πετέχειες
  - ✦ εκχυμώσεις
- Βλενογόνοι
  - ✦ ρινορραγία
  - ✦ Αιμορραγία σκληρού χιτώνα
  - ✦ Ουλοραγία
- **Υγρή ή ξηρή πορφύρα?**
- Σπληνομεγαλία
- Ηπατομεγαλία
- Λεμφαδενοπάθεια

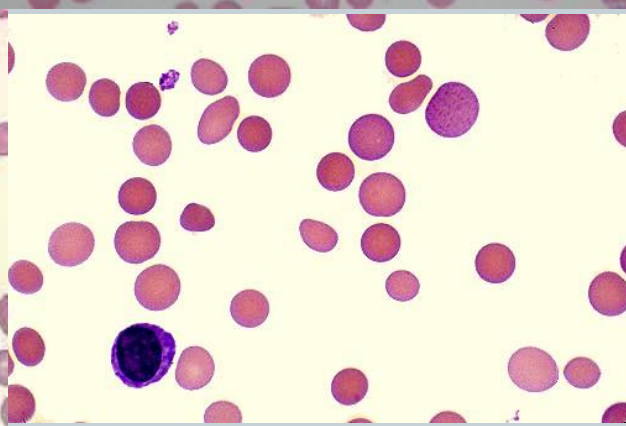
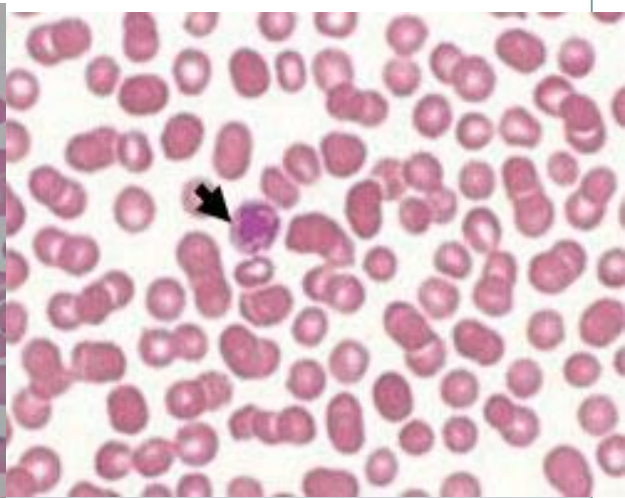
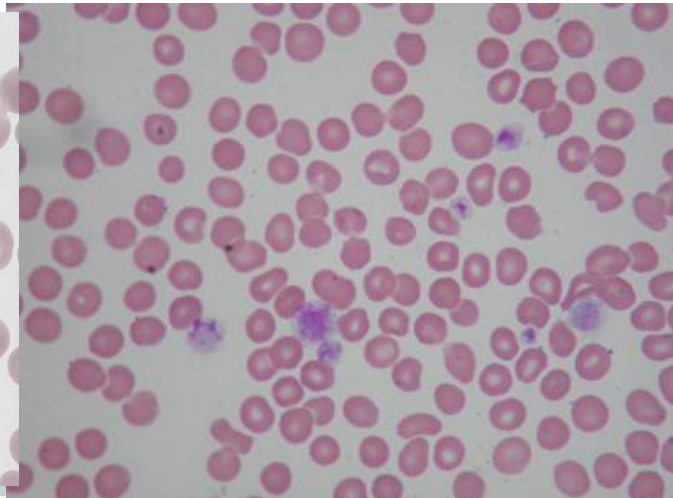
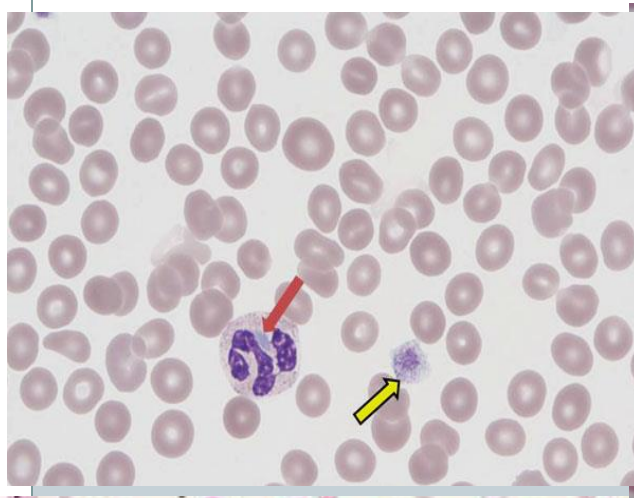


Petechiae

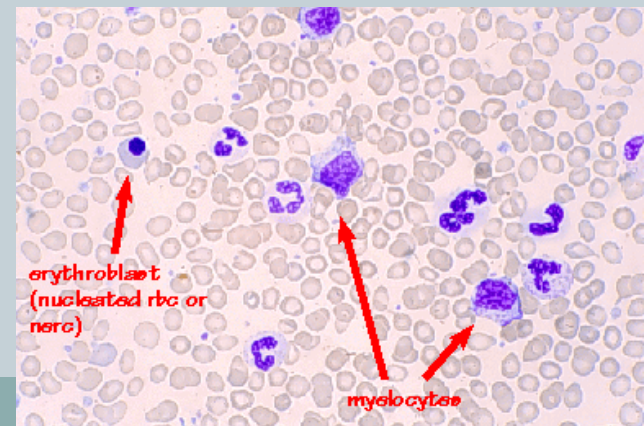
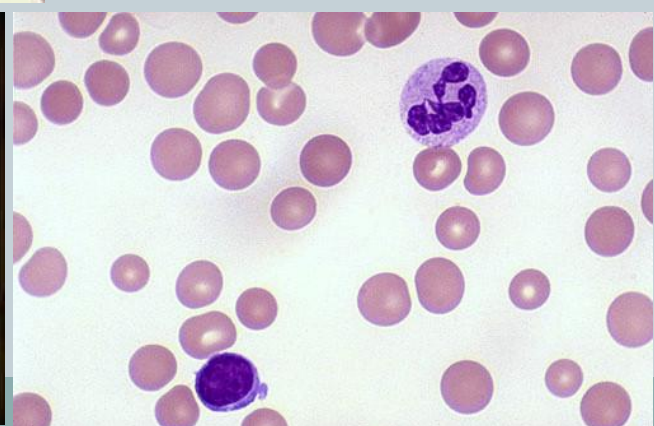
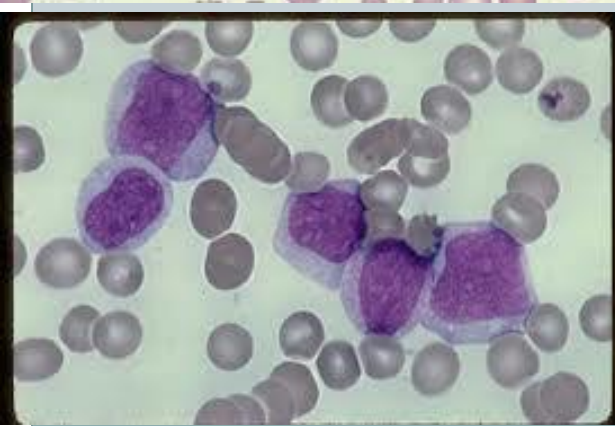


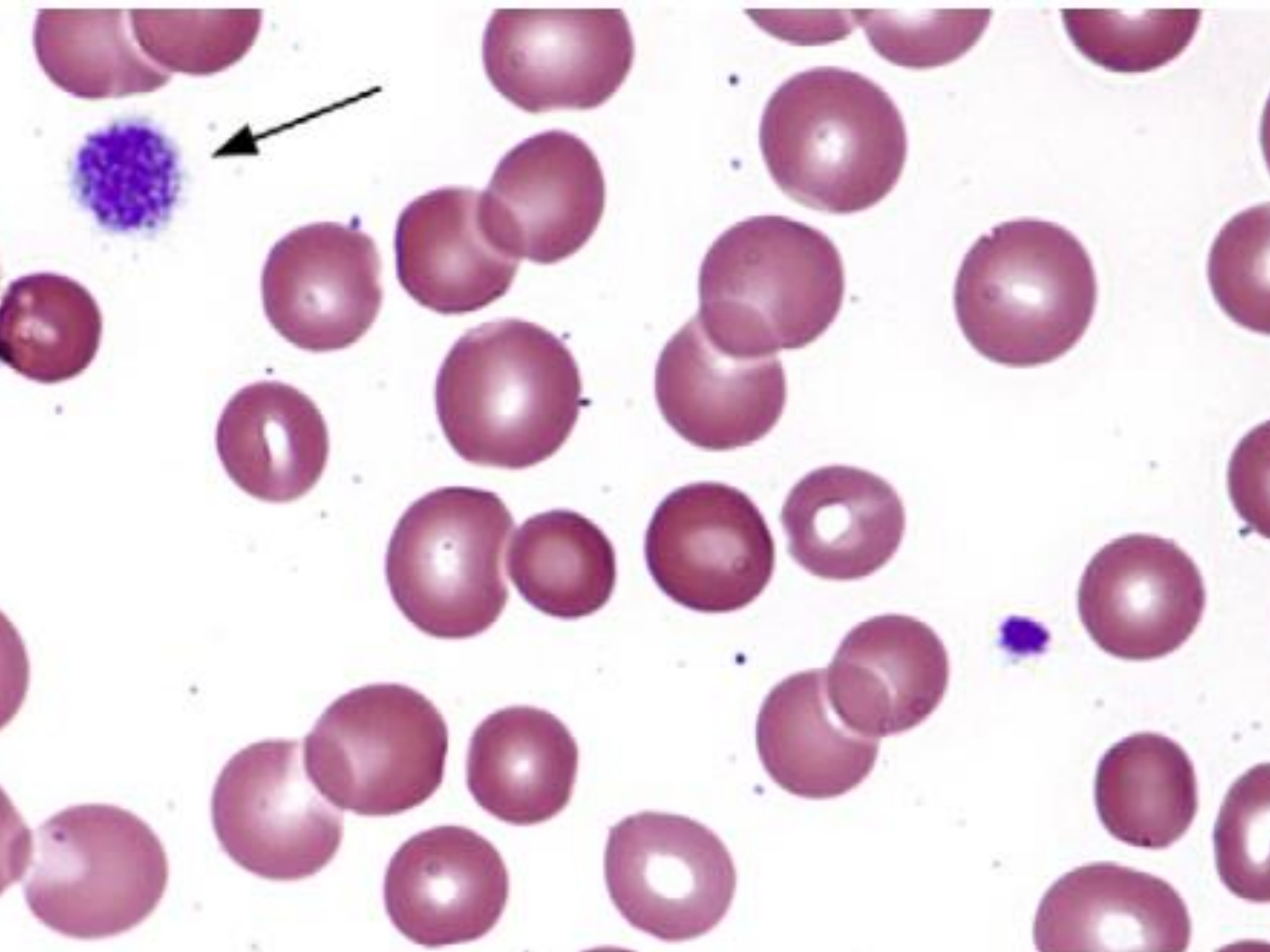
Purpura





# Επίχρισμα αίματος





# Investigation of Thrombocytopenia

- PT/PTT/fibrinogen /D-D (high in MAHA/DIC...liver disease)
- LDH (hemolysis/MAHA)
- Urea/Creatinine (HUS/TTP)
- Liver enzymes, Alb
- Direct antiglobulin test
- HIV(initial disease manifestation in 10%)
- HCV
- ANA if clinical suspicion
- Abdominal U/S
- X Ray
- Bone marrow aspiration

# Investigation of Thrombocytopenia

- PT/PTT/fibrinogen /D-D (high in MAHA/DIC...liver disease)
- LDH (hemolysis/MAHA)
- Urea/Creatinine (HUS/TTP)
- Liver enzymes, Alb
- Direct antiglobulin test
- HIV(initial disease manifestation in 10%)
- HCV
- ANA if clinical suspicion
- Abdominal U/S
- X Ray
- ~~Bone marrow aspiration~~



**Insignificant**



# Causes of Thrombocytopenia

## Impaired production

### A. Bone marrow Aplasia

- Inherited platelet disorders
- Acquired marrow disorders
  - Idiopathic
  - Secondary
    - ✓ Drugs, chemicals
    - ✓ Infections
    - ✓ Irradiation
    - ✓ Alcohol
    - ✓ Infiltration
    - ✓ Aplastic anemia

### B. Ineffective hematopoiesis

- Nutritional deficiencies
- Myelodysplastic syndromes

## Increased destruction

### – Immune mediated

- Autoimmune (1ry and 2ry)
- Isoimmune, alloimmune
- Drug-induced
- Increased consumption
  - Thrombotic microangiopathies
  - Hemangiomas
  - Artificial Surfaces
  - Diffuse intravascular coagulation
  - Pregnancy associated: preeclampsia, HELLP

## Abnormal distribution

- Hypersplenism

## Hemodilution

# Περίπτωση ασθενούς Ι (α)

- Γυναίκα 52 ετών παραπέμπεται στο Αιματολογικό Ιατρείο τον Ιανουάριο 2013 λόγω θρομβοπενίας (10000/μl) με συνοδές αυτομάτες πετέχειες και εκχυμώσεις
- Η ασθενής είχε ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό και δεν ανέφερε λήψη φαρμάκων ή πρόσφατη λοίμωξη. Ο παρακλινικός έλεγχος έλεγχος ήταν (-) ⇒

## **Ιδιοπαθής Αυτοάνοση Θρομβοπενία**

- Έλαβε πρεδνιζόνη 1mg/kg/ημερισίως και γ-σφαιρινη 0,4mg/kg για 5 ημέρες ⇒ PLTs=120x10<sup>3</sup>/μl ⇒ προοδευτική μείωση κορτικοστεροειδών και διακοπή αυτής εντός 3 μηνών
- Τον 5<sup>ο</sup>/2013 η ασθενής υποτροπιάζει. Επιπλέον παραπονιέται για τριχόπτωση, αρθραλγίες και για άφθες στο στόμα.
- Ο εργαστηριακός έλεγχος πέραν της θρομβοπενίας ανέδειξε ANA: 1/160
- Με βάση τα παραπάνω τίθεται η διάγνωση του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ)

# Immune Thrombocytopenia

## Primary

- is an autoimmune disorder characterized by  $PLTs < 100 \times 10^9/L$  in the absence of other causes or disorders that may be associated with thrombocytopenia

# Ενδείξεις χορήγησης Θεραπείας στην ΙΤΡ

- ❑ αιμορραγικές εκδηλώσεις
- ❑ αριθμός αιμοπεταλίων <20000-30000/μL χωρίς αιμορραγικές εκδηλώσεις
- ❑ ενδεχομένως ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων 30000-50000/μL επί:
  - ✓ ατόμων >60 ετών
  - ✓ ιστορικού έλκους, αιμορραγίας, ουρολογικών παθήσεων, τρόπου ζωής με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- ❑ προ της διενέργειας επεμβατικών πράξεων

# Therapy Options for ITP

Clinical Situation	Therapy Options
First line (initial treatment for newly diagnosed ITP)	<p><b>Corticosteroids:</b> dexamethasone, methylprednisolone, prednis(ol)one</p> <p><b>IVIg</b></p>
Second line	<p>Azathioprine</p> <p>Cyclosporin A</p> <p>Cyclophosphamide</p> <p>Danazol</p> <p>Dapsone</p> <p>Mycophenolate mofetil</p> <p>Rituximab</p> <p>Splenectomy</p> <p>TPO receptor agonists (romiplostim and eltrombopag)</p> <p>Vinca alkaloids</p>
Treatment for patients failing first- and second-line therapies	<p>Category A*: TPO receptor agonists</p> <p>Category B†: campath-1 H, combination of first- and second-line therapies, combination chemotherapy, HSCT</p>

\*Sufficient data to support recommendation.

†Minimal data to support recommendation; potential for considerable toxicity.

Provan D, et al. Blood. 2010;115:168-186.

# Περίπτωση ασθενούς Ι (α)

- Γυναίκα 52 ετών παραπέμπεται στο Αιματολογικό Ιατρείο τον Ιανουάριο 2013 λόγω θρομβοπενίας ( $10000/\mu\text{l}$ ) με συνοδές αυτομάτες πετέχειες και εκχυμώσεις
- Η ασθενής είχε ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό και δεν ανέφερε λήψη φαρμάκων ή πρόσφατη λοίμωξη. Ο παρακλινικός έλεγχος έλεγχος ήταν (-)  $\Rightarrow$  **Ιδιοπαθής Αυτοάνοση Θρομβοπενία**
- Έλαβε **πρεδνιζόνη**  $1\text{mg}/\text{kg}/\text{ημερισίως}$  και  **$\gamma$ -σφαιρινη**  $0,4\text{mg}/\text{kg}$  για 5 ημέρες  $\Rightarrow$   $\text{PLTs}=120 \times 10^3/\mu\text{l}$   $\Rightarrow$  προοδευτική μείωση κορτικοστεροειδών και διακοπή αυτών εντός 3 μηνών
- Τον 5<sup>ο</sup>/2013 η ασθενής υποτροπιάζει. Επιπλέον παραπονιέται για τριχόπτωση, αρθραλγίες και για άφθες στο στόμα.
- Ο εργαστηριακός έλεγχος πέραν της θρομβοπενίας ανέδειξε ANA: 1/160
- Με βάση τα παραπάνω τίθεται η **διάγνωση του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ)**

# Investigation of Thrombocytopenia

- PT/PTT/fibrinogen /D-D (high in MAHA/DIC...liver disease)
- LDH (hemolysis/MAHA)
- Urea/Creatinine (HUS/TTP)
- Liver enzymes, Alb
- Direct antiglobulin test
- HIV(initial disease manifestation in 10%)
- HCV
- ANA (+)
- aPL (-)
- Abdominal U/S (-)
- X Ray (-)
- Bone marrow aspiration: consistent with peripheral destruction



**Insignificant**

# ITP in SLE

- The prevalence of ITP in lupus ranges from 7-30%
- It may be the first manifestation of lupus in up to 16% of patients, presenting months or as early as 10 years before diagnosis.
- 3%-15% ITP patients will eventually develop SLE
- Pathogenesis
  - antiplatelet Abs, aPL Abs, lupus anticoagulant, antithrombopoietin Abs
  - drug-induced



# Περίπτωση ασθενούς Ι (β)

- Λαμβάνει 1 gr Solumedrol για 3 ημέρες και γ-σφαιρίνη με πλήρη ανταπόκριση
- Ακολούθως η ασθενής παρακολουθείται στη Ρευματολογική Κλινική
- Για 12 μήνες λαμβάνει Αζαθειοπρίμη 200 mg/d και υδοξυχλωροκίνη 400 mg/d ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση πρεδνιζόνης και διατηρεί PLTs= 80000-100000/μl
- Τον 6<sup>ο</sup> 2014 διακόπτεται η Αζαθειοπρίμη λόγω δυσανεξίας και λοιμώξεων ⇒ υποτροπή ⇒ 1 gr Solumedrol για 3 ημέρες και γ-σφαιρίνη ⇒ βραχείας διάρκειας ανταπόκριση
- 7<sup>ος</sup> 2014 ως 3<sup>ος</sup> 2015: πρεδνιζόνη σε δόση 0,5 mg/kg με προοδευτική μείωση, κυκλοσπορίνη 100-200 mg, Rituximab 1gr κάθε 15 ημέρες (2 φορές) και υδοξυχλωροκίνη 400 mg/d ⇒ PLTs=15000-40000/μl
- 4<sup>ος</sup> 2015 ως 7<sup>ος</sup> 2015 διακοπή κυκλοσπορίνης και έναρξη κυκλοφωσφαμίδης 1300-1750 mg iv ανά 21 ημερες ⇒ PLTs=12000-45000/μl

# Corticosteroids

Prednisone at 1-2 mg/kg/day, then taper

- If no response after 4 weeks then seek for a 2<sup>nd</sup> line treatment
- Arnal et al reported clinical response in 80% of patients with only 22% achieving sustained response

Methylprednisone 500-100 mg for 3 days

- Arnal et al reported clinical response in 60% of patients but no sustained response

Arnal C et al., J Rheumatol. 2002

Hepburn A et al., Rheumatology 2010

Fayyaz A et al., Lupus Science Med 2015

Galanopoulos N et al., Mediterr J Rheumatol 2017

# Intravenous Immunoglobulin

- Used in the bleeding patient with acute and severe SLE-thrombocytopenia
- Dose: 0.4 g/kg/d for 5d
- In a study by Maier et al, patients received IVIG at the usual dose+ maintenance for 1 year
  - ✓ 5/7 SLE patients responded up to day 28
  - ✓ 4/5 responders sustained response for up to 6 months
  - ✓ 1/5 responders sustained response at 1 year
- Most responses are transient
  - Toxicity:
    - ✓ Headache
    - ✓ Positive DAT
    - ✓ Anaphylaxis in IgA-deficient patients
    - ✓ Thrombosis
    - ✓ Renal

# Περίπτωση ασθενούς Ι (β)

- Λαμβάνει 1 gr Solumedrol για 3 ημέρες και γ-σφαιρίνη με πλήρη ανταπόκριση
- Ακολούθως η ασθενής παρακολουθείται στη Ρευματολογική Κλινική
- Για 12 μήνες λαμβάνει **Αζαθειοπρίνη** 100 mg/d και **υδοξυχλωροκίνη** 400 mg/d ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση πρεδνιζόνης και διατηρεί PLTs= 80000-100000/μl
- Τον 6<sup>ο</sup> 2014 διακόπτεται η Αζαθειοπρίνη λόγω δυσανεξίας και λοιμώξεων ⇒ υποτροπή ⇒ 1 gr Solumedrol για 3 ημέρες και γ-σφαιρίνη ⇒ βραχείας διάρκειας ανταπόκριση
- 7<sup>ος</sup> 2014 ως 3<sup>ος</sup> 2015: πρεδνιζόνη σε δόση 0,5 mg/kg με προοδευτική μείωση, κυκλοσπορίνη 100-200 mg, Rituximab 1gr κάθε 15 ημέρες (2 φορές) και υδοξυχλωροκίνη 400 mg/d ⇒ PLTs=15000-40000/μl
- 4<sup>ος</sup> 2015 ως 7<sup>ος</sup> 2015 διακοπή κυκλοσπορίνης και έναρξη κυκλοφωσφαμίδης 1300-1750 mg iv ανά 21 ημερες ⇒ PLTs=12000-45000/μl

# Azathioprine - Hydroxychloroquine

## Azathioprine

- Sparse reports on lupus thrombocytopenia
- Used alone or in combination with CS.
- Administered at a dose of up to 2mg/kg/day.
- If a response occurs, therapy should be continued at full doses for at least 12 months and then tapered gradually.

## Hydroxychloroquine

- In a study by Arnal et al:
  - 7/11 SLE-ITP pts had a sustained response with HCQ + low dose prednisone
- In a study by Khellaf et al
  - 10/12 SL-ITP patients had sustained response

# Περίπτωση ασθενούς Ι (β)

- Λαμβάνει 1 gr Solumedrol για 3 ημέρες και γ-σφαιρίνη με πλήρη ανταπόκριση
- Ακολούθως η ασθενής παρακολουθείται στη Ρευματολογική Κλινική
- Για 12 μήνες λαμβάνει **Αζαθειοπρίνη** 200 mg/d και **υδοξυχλωροκίνη** 400 mg/d ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση πρεδνιζόνης και διατηρεί PLTs= 80000-100000/μl
- Τον 6<sup>ο</sup> 2014 διακόπτεται η Αζαθειοπρίνη λόγω δυσανεξίας και λοιμώξεων ⇒ υποτροπή ⇒ **1 gr Solumedrol για 3 ημέρες και γ-σφαιρίνη** ⇒ βραχείας διάρκειας ανταπόκριση
- 7<sup>ος</sup> 2014 ως 3<sup>ος</sup> 2015: πρεδνιζόνη σε δόση 0,5 mg/kg με προοδευτική μείωση, **κυκλοσπορίνη** 100-200 mg, **Rituximab** 1gr κάθε 15 ημέρες (2 φορές) και **υδοξυχλωροκίνη** 400 mg/d ⇒ PLTs=15000-40000/μl
- 4<sup>ος</sup> 2015 ως 7<sup>ος</sup> 2015 διακοπή κυκλοσπορίνης και έναρξη κυκλοφωσφαμίδης 1300-1750 mg iv ανά 21 ημερες ⇒ PLTs=12000-45000/μl

# Cyclosporine A

	<b>No.</b>	<b>Response</b>	<b>Dose</b>
Sugiyama et al	3	3/3	1 mg/kg
Manger et al	3	3/3	3-5 mg/kg

Time to response 3-4 weeks

Toxicities:

nephrotoxicity, hypertension

tremor, paresthesia

gingival hyperplasia

# Rituximab

Study	No.	Dose	Response (CR/PR)	Time to response (month)	Median response duration (months)	Relapses
Jiang et al	15	200-500 mg qw or q2w x 1-3	40%/33.3%	0.5-3	10.7	20%, 2-8 months
Jiang et al	88	NR	74.4%/13.4%	NR	NR	NR
Jovancevic	13	375mg/m <sup>2</sup> qw x4	OR 77%	1-4	NR	23%, 3-8 months
Jovancevic	55	100 mg qw x4 or 375mg/m <sup>2</sup> qw x 2-4 or 500 mg q2w x3 or 1000mg q2w x 2	78.2%/11%	0.25-3	NR	12%, 9-24 months
Serris	44	375mg/m <sup>2</sup> qw x4 or 1000mg q2w x 2	57%/31%	NR	NR	40%

Jiang B et al., J Clin Rheumatol 2015  
 Jovancevic B et al., Lupus 2013  
 Serris A et al., Am J Hematol 2018



# Περίπτωση ασθενούς Ι (β)

- Λαμβάνει 1 gr Solumedrol για 3 ημέρες και γ-σφαιρίνη με πλήρη ανταπόκριση
- Ακολούθως η ασθενής παρακολουθείται στη Ρευματολογική Κλινική
- Για 12 μήνες λαμβάνει **Αζαθειοπρίνη** 200 mg/d και **υδοξυχλωροκίνη** 400 mg/d ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση πρεδνιζόνης και διατηρεί PLTs= 80000-100000/μl
- Τον 6<sup>ο</sup> 2014 διακόπτεται η Αζαθειοπρίνη λόγω δυσανεξίας και λοιμώξεων ⇒ υποτροπή ⇒ 1 gr Solumedrol για 3 ημέρες και γ-σφαιρίνη ⇒ βραχείας διάρκειας ανταπόκριση
- 7<sup>ος</sup> 2014 ως 3<sup>ος</sup> 2015: πρεδνιζόνη σε δόση 0,5 mg/kg με προοδευτική μείωση, **κυκλοσπορίνη** 100-200 mg, **Rituximab** 1gr κάθε 15 ημέρες (2 φορές) και **υδοξυχλωροκίνη** 400 mg/d ⇒ PLTs=15000-40000/μl
- 4<sup>ος</sup> 2015 ως 7<sup>ος</sup> 2015 διακοπή κυκλοσπορίνης και **έναρξη κυκλοφωσφαμίδης** 1300-1750 mg iv ανά 21 ημερες ⇒ PLTs=12000-45000/μl

# Cyclophosphamide

- In a study by Boumpas et al,
  - 7 pts with SLE and refractory thrombocytopenia were treated with CYC
  - Dose: 0.75–1.0 g/m<sup>2</sup> iv every month for at least 4 months
  - All patients responded within 2-18 weeks
  - Low dose alternate day prednisone was sufficient to sustain remission in 6 pts for a mean of 5.6 years
- In a study by Park et al,
  - 2 SLE pts with refractory thrombocytopenia were treated with 500 mg of CYC every 2 weeks for 3 months
  - Both patients responded and remission was maintained thereafter by a combination of low dose prednisolone with AZA or MMF
- Toxicities:
  - bone marrow suppression, hemorrhagic cystitis
  - infertility, teratogenicity
  - development of secondary malignancy

# Περίπτωση ασθενούς Ι (γ)

- Αποφασίζεται η σπληνεκτομή μετά και από επιθυμία της ασθενούς
- 10<sup>ος</sup> 2015 λαπαροσκοπική σπληνεκτομή⇒ παροδική αύξηση αριθμού PLTs μέχρι 180000/μl και εν συνεχεία προοδευτική πτώση μέχρι 15000/μl
- 12<sup>ος</sup> 2015 συζητείται με την ασθενή το ενδεχόμενο χορήγησης αγωνιστή υποδοχέα θρομβοποιητίνης
- Η ασθενής συναινεί και τίθεται σε Eltrombopag 50 mg ημερισίως και εν συνεχεία σε 75 mg ημερισίως⇒ PLTs=20000-30000/μl
- 1<sup>ος</sup> 2016 προστίθεται και αζαθειοπρίμη (100mg ημερισίως) PLS=145000/μl.
- Τον 3<sup>ο</sup> 2016 διακόπτεται το Eltrombopag⇒ PLTs=22000/μl
- Χορηγείται εκ νέου Eltrombopag σε δόση 50 mg⇒ PLTs=116000/μl
- Οκτώ μήνες αργότερα ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν >100000/μl

# Splenectomy

Study	No.	Outcome	Comments
Coon	18	78% response, 6% relapse, 10% durable remission, 12 months median follow-up	
Gruenberg	12	50% response, 17% durable remission, 73.2 months median follow-up	
Hall	14	21% response, 79% relapse, 14% durable remission, 21.6 months median follow-up	
Arnal	17	65% response, 55.2 months median follow-up	1 splenectomised pt died of sepsis
Rivero	15	More deaths, cutaneous vasculitis, immunosuppression and infections	Pts with SLE and cytopenias undergoing splenectomy were compared to non splenectomised matched patients
Li	11	81.9% response, 18.2% relapse, 9% durable remission, 36 months median follow-up	No perioperative morbidity or mortality or increased disease activity
Zhou	20	85% response, 15% relapse, 42 months median follow-up	None of the patients experienced any postoperative infection, bleeding or thrombotic events or increased disease activity
You	25	64% response, 36% relapse, 32% durable remission	Mortality 0; morbidity 24%

# Splenectomy

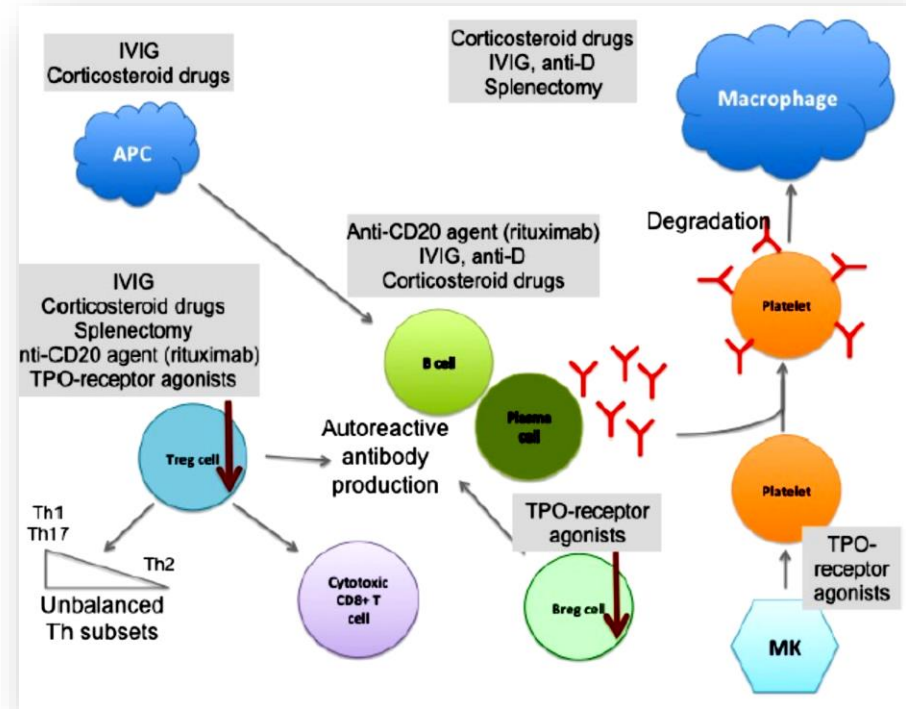
Study	No.	Outcome	Comments
Coon	18	78% response, 6% relapse, 10% durable remission, 12 months median follow-up	
Gruenberg	12	50% response, 17% durable remission, 73.2 months median follow-up	
Hall	14	21% response, 79% relapse, 14% durable remission, 21.6 months median follow-up	
Arnal	17	65% response, 55.2 months median follow-up	1 splenectomised pt died of sepsis
Rivero	15	More deaths, cutaneous vasculitis, immunosuppression and infections	Pts with SLE and cytopenias undergoing splenectomy were compared to non splenectomised matched patients
Li	11	81.9% response, 18.2% relapse, 9% durable remission, 36 months median follow-up	No perioperative morbidity or mortality or increased disease activity
Zhou	20	85% response, 15% relapse, 42 months median follow-up	None of the patients experienced any postoperative infection, bleeding or thrombotic events or increased disease activity
You	25	64% response, 36% relapse, 32% durable remission	Mortality 0; morbidity 24%

# Περίπτωση ασθενούς Ι (γ)

- Αποφασίζεται η σπληνεκτομή μετά και από επιθυμία της ασθενούς
- 10<sup>ος</sup> 2015 **λαπαροσκοπική σπληνεκτομή** ⇒ παροδική αύξηση αριθμού PLTs μέχρι 180000/μl και εν συνεχεία προοδευτική πτώση μέχρι 15000/μl
- 12<sup>ος</sup> 2015 συζητείται με την ασθενή το ενδεχόμενο χορήγησης **αγωνιστή υποδοχέα θρομβοποιητίνης**
- Η ασθενής συναινεί και τίθεται σε Eltrombopag 50 mg ημερισίως και εν συνεχεία σε 75 mg ημερισίως ⇒ PLTs=20000-30000/μl
- 1<sup>ος</sup> 2016 προστίθεται και αζαθειοπρίμη (100mg ημερισίως) PLS=145000/μl.
- Τον 3<sup>ο</sup> 2016 διακόπτεται το Eltrombopag ⇒ PLTs=22000/μl
- Χορηγείται εκ νέου Eltrombopag σε δόση 50 mg ⇒ PLTs=116000/μl
- Οκτώ μήνες αργότερα ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν >100000/μl

# TPO-receptor agonists

- increase platelet production and proliferation
- improve Treg function
- increase Breg numbers in non-splenectomised patients
- modulation of the expression of the activator and inhibitor FcγRs on monocytes

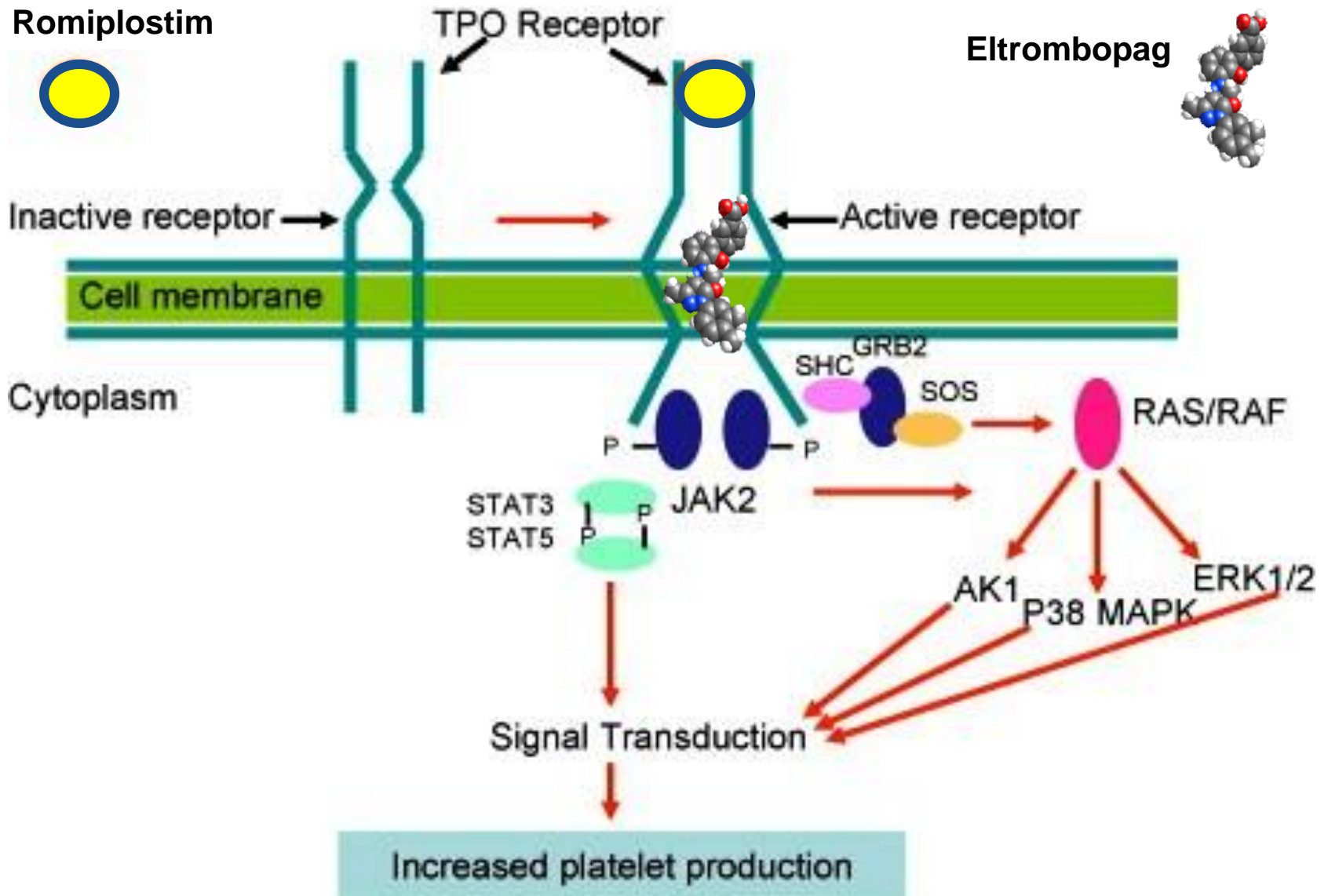
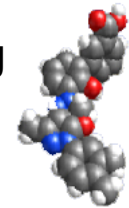


# Thrombopoietin Receptor Agonists

Romiplostim



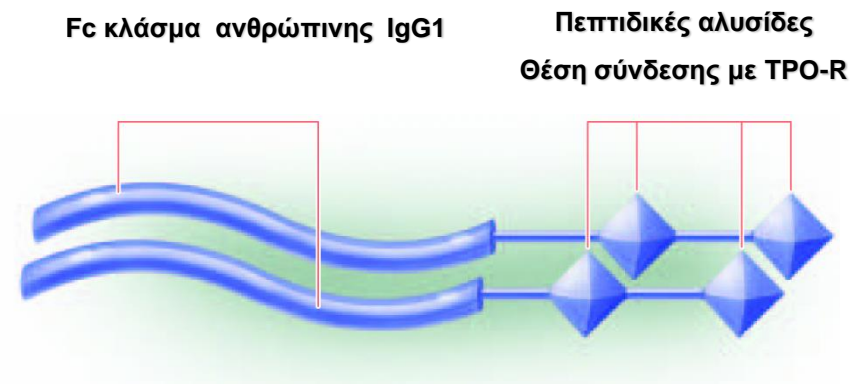
Eltrombopag





# AMG 531 (Romiplostim)

- Πρωτεϊνικό μόριο χωρίς ομολογία με την ενδογενή ΤΡΟ.
- Προϊόν σύντηξης Fc και πεπτιδίων ανάλογων της ΤΡΟ.
- Συνδέεται στον υποδοχέα στην ίδια θέση με την ενδογενής ΤΡΟ.
- Χορηγείται υποδορίως μία φορά την εβδομάδα.

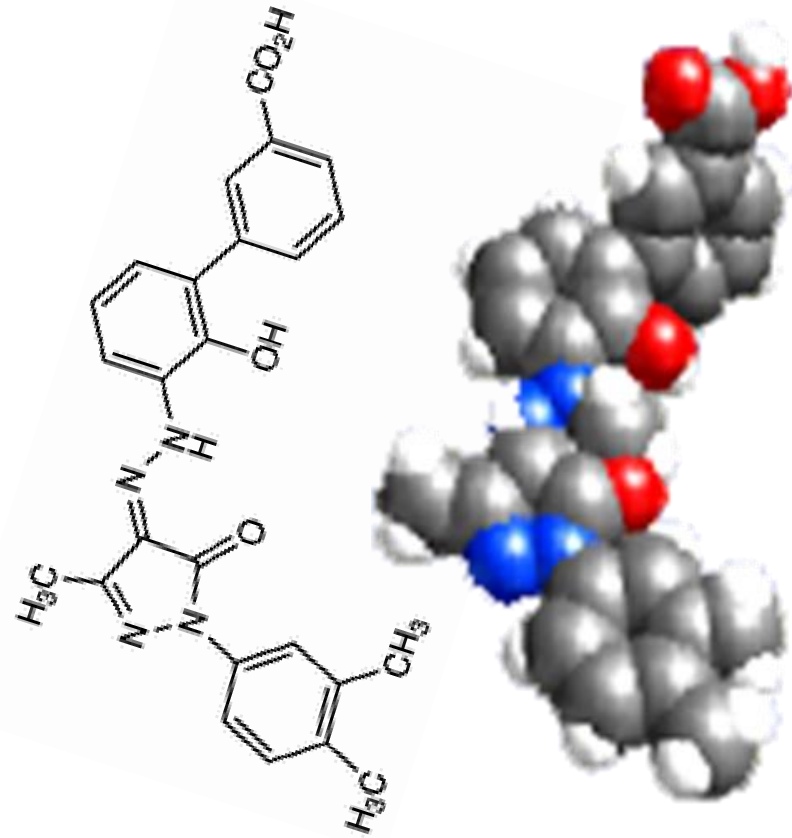


# Eltrombopag (SB497115, Promacta)

- Πρόκειται για μη-πεπτιδικό μικρό μόριο (MW=442 Da) που διεγείρει τον TPO-R.
- Συνδέεται με τη διαμεμβρανική περιοχή του TPO-R σε θέση διαφορετική από αυτή της TPO.
- Δεν ανταγωνίζονται την TPO, αλλά ασκούν αθροιστική δράση.
- Χορηγείται από το στόμα.

Συγκέντρωση στο πλάσμα ↓ 70% με πολυδύναμα κατίοντα (Ca<sup>++</sup>, αντιόξινα)

Αναστέλλει το OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide); αλληλεπιδρά με στατίνες.



# TPO-receptor agonists

Study	No.	No of prior treatments	TPO--R	Respose	Comments
Terriou	13	median 5.5	Romiplostim 36%, eltrombopag 28%, both 36%	OR: 93%	Thrombotic events 3 pts: Arterial TEs in 2 patients with a history of APS; 2 Venous TEs in a patient treated with Romiplostim
Maroun	3	2-5	Romiplostim 1 pt, eltrombopag 1pt, both 1pt	OR: 100%	No thromboses, no flares. 1 pt maintained response for at least 6 months following eltrombopag discontinuation
Lusa	4	median 3.5	Romiplostim 4 pts, eltrombopag & romiplostim 1 pt	OR: 75%	No response in a patient with APS. No flares, no thromboses no bleeding
Mangano	2	median 4.5	Romiplostim 1 pt, eltrombopag 1pt	OR: 100%	No adverse events
Alkaabi	1	4	Eltrombopag →NR then romiplostim		No adverse events
Tomov	1	3	Romiplostim		Renal thrombotic microangiopathy

Terriou L et al., Blood 2016; Maroun MC et al., Lupus 2014  
Lusa A et al., Lupus 2018; Mangano et al., J Rheumatol 2014  
Alkaabi JK et al., Lupus 2012; Tomov Lupus 2013

## Original article

**Risk of thrombosis with anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus treated with thrombopoietin-receptor agonists**

- 18 pts with SLE-ITP treated with TPO-Ras were included in the study
- 10(55%) had +ve aPL and 5 (27%) definitive APS
- 6 pts received romiplostim, 5 pts eltrombopag and 7 pts both
- After a median follow-up of 14 months:
  - 94% OR, 61% CR
  - 2 pts relapsed following CR
- Median time to response: romiplostim 30 days, eltrombopag 17.5 days
- Adverse events:
  - 2 pts arthralgia, 1 pt elevated liver enzymes
  - 5 pts developed thromboembolic events:
    - 4 arterial TEs in 4 pts with APS or +ve aPL
    - 2 venous TEs in 1 pt w/o APS

# Περίπτωση ασθενούς Ι (γ)

- Αποφασίζεται η σπληνεκτομή μετά και από επιθυμία της ασθενούς
- 10<sup>ος</sup> 2015 λαπαροσκοπική σπληνεκτομή⇒ παροδική αύξηση αριθμού PLTs μέχρι 180000/μl και εν συνεχεία προοδευτική πτώση μέχρι 15000/μl
- 12<sup>ος</sup> 2015 συζητείται με την ασθενή το ενδεχόμενο χορήγησης αγωνιστή υποδοχέα θρομβοποιητίνης
- Η ασθενής συναινεί και τίθεται σε Eltrombopag 50 mg ημερησίως και εν συνεχεία σε 75 mg ημερησίως⇒ PLTs=20000-30000/μl
- 1<sup>ος</sup> 2016 προστίθεται και αζαθειοπρίνη (100mg ημερησίως) PLS=145000/μl.
- Τον 3<sup>ο</sup> 2016 διακόπτεται το Eltrombopag⇒ PLTs=22000/μl
- Χορηγείται εκ νέου Eltrombopag σε δόση 50 mg⇒ PLTs=116000/μl
- Οκτώ μήνες αργότερα ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν >100000/μl

# Therapy Options for ITP

Clinical Situation	Therapy Options
First line (initial treatment for newly diagnosed ITP)	<p><b>Corticosteroids:</b> dexamethasone, methylprednisolone, prednis(ol)one</p> <p><b>IVIg</b></p>
Second line	<p><b>Azathioprine</b></p> <p><b>Cyclosporin A</b></p> <p><b>Cyclophosphamide</b></p> <p>Danazol</p> <p>Dapsone</p> <p>Mycophenolate mofetil</p> <p><b>Rituximab</b></p> <p><b>Splenectomy</b></p> <p><b>TPO receptor agonists (romiplostim and eltrombopag)</b></p> <p>Vinca alkaloids</p>
Treatment for patients failing first- and second-line therapies	<p>Category A*: TPO receptor agonists</p> <p>Category B†: campath-1 H, combination of first- and second-line therapies, combination chemotherapy, HSCT</p>

\*Sufficient data to support recommendation.

†Minimal data to support recommendation; potential for considerable toxicity.

Provan D, et al. Blood. 2010;115:168-186.

# Mucophenolate Mofetil

- There are case reports on the successful use of MMF in SLE patients with refractory thrombocytopenia
- MMF has been administered both as treatment of severe resistant thrombocytopenia and as maintenance
- Dose: 500-1000mg daily
- Toxicities:
  - Headache, diarrhea, nausea, anorexia, infection, liver function test abnormalities

# Danazol

- ↓ Fc-γ receptor expression on monocytes ⇒ ↓ in platelet phagocytosis.
- ↓ the proliferation of lymphocytes upon stimulation with mitogens
- ↓ the production of pro-inflammatory cytokines, while ↑ anti-inflammatory cytokines
- promotes lymphocyte differentiation into T-regs that could lead to a decrease in platelet phagocytosis

Author	No.	Design	Remission (%)	Dose	Duration	Comment
Marino <sup>76</sup>	3	Series	3 (100%)	200–600	Prolonged	Failed intravenous Ig, intravenous glucocorticoids and splenectomy
Agnello <sup>77</sup>	3	RBPCT	3 (100%)	600	1 month	Mild SLE, 7 patients in trial, 3 with low platelets
West <sup>79</sup>	6	Series	6 (100%)	800	1 year	All failed glucocorticoids, 4/6 failed splenectomy
Blanco <sup>78</sup>	4	Series	4 (100%)	400–800	18–36 months	All failed glucocorticoids and at least one other drug
Cervera <sup>80</sup>	16	Series†	16 (100%)	200‡	2–49 months	All failed glucocorticoids, 5 failed splenectomy
Amal <sup>74</sup>	18	Series	9 (50%)	400–600	28 months	All treated with glucocorticoids

Dose is given as milligram per day.  
 †This was a consecutive series of patients with SLE with thrombocytopenia and bleeding.  
 ‡200 mg/day initially, then increasing 200 mg each week until a response was noted.  
 RBPCT, randomised blinded placebo-controlled trial.

- Side effects/Cautions
  - Transaminitis, liver cancer
  - Thrombosis, bronchopulmonary fibrosis
  - Virilization, amenorrhea
  - Measure PSA levels before starting therapy



# Περίπτωση ασθενούς ΙΙ (α)

- A 24 year female presented to the emergency department because of epigastralgia which had started two days earlier. The patient had been diagnosed with SLE four years earlier and was treated with prednisone and hydroxychloroquine
- At the ER the clinical examination was insignificant. The blood tests showed anemia, increased reticulocytes and LDH, elevated total and indirect bilirubin, with normal liver and renal function tests. ECG, chest X-ray and abdominal ultrasound were normal.
- Because of hematologic and biochemical abnormalities suggestive of hemolytic anemia the patient was admitted and treated with an increase in the usual dose of prednisone
- On the following day anemia worsened and thrombocytopenia developed. The patient presented a sudden neurological language deficit and loss of strength in her right hand, which fully recovered after a few hours.
- A cerebro-vascular MRI revealed multiple acute lacunar infarcts in the right cerebellar and left frontal hemisphere

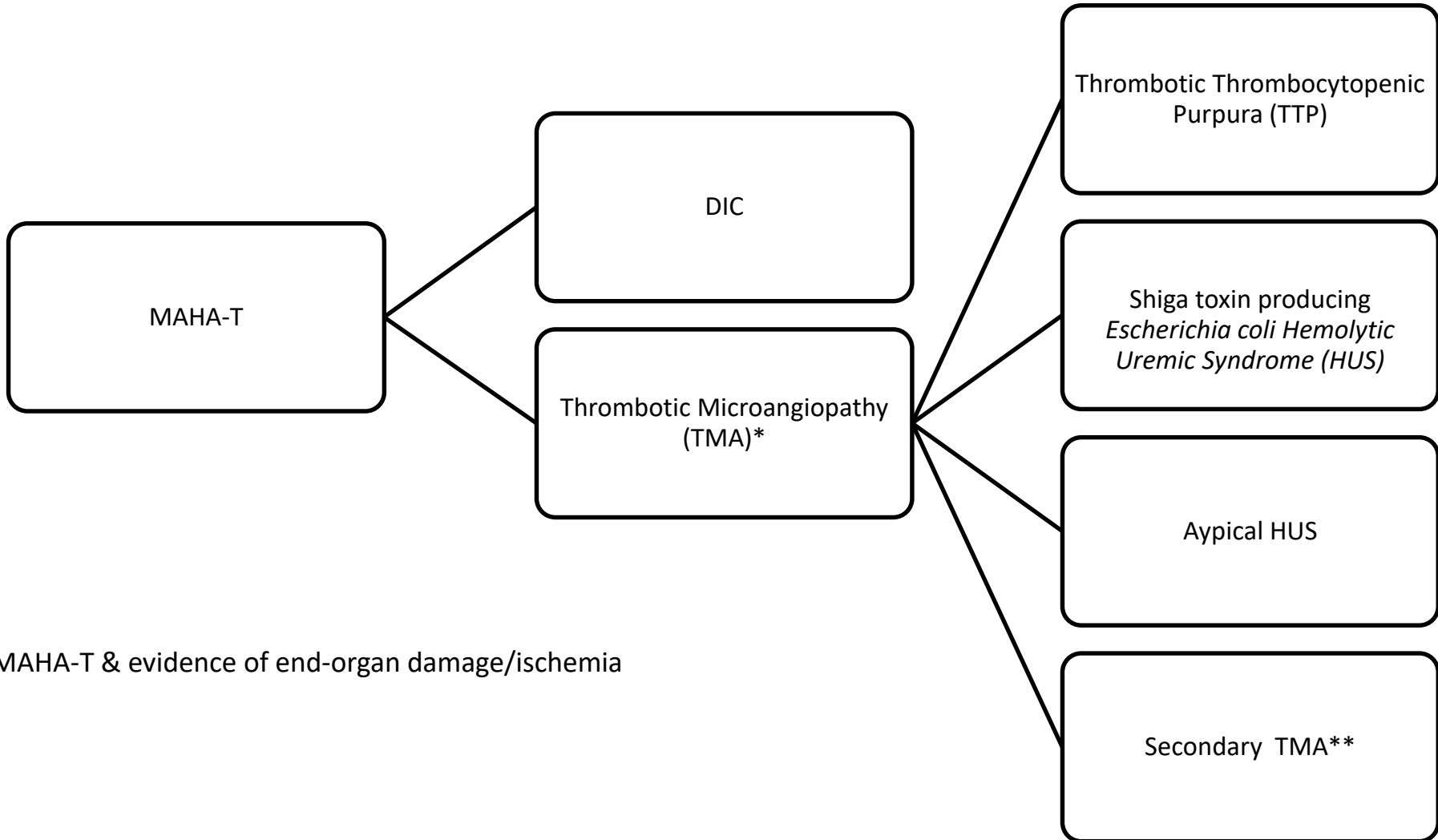
# Περίπτωση ασθενούς ΙΙ (β)

- No PT, aPTT prolongation; normal D-dimers and fibrinogen
- Comb's test was negative, haptoglobin levels were low and ANA was positive
- Creatine and urea levels were slightly increased and urinalysis revealed proteinuria, microscopic hematuria, white and red blood cells



Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia

# Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia (MAHA-T)



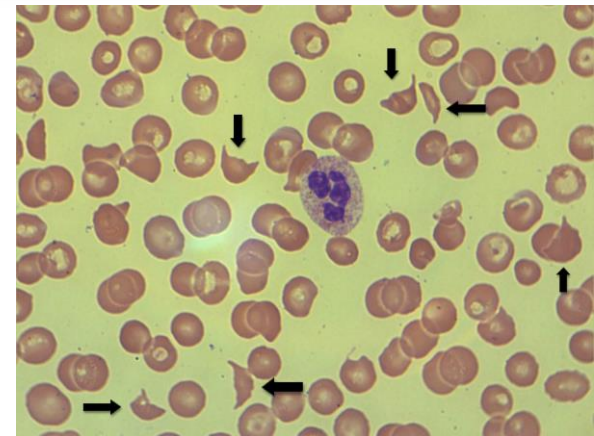
\*MAHA-T & evidence of end-organ damage/ischemia

\*Autoimmune disease, Drugs, Infections, Cancer, Malignant Hypertension, Pregnancy, Transplantation

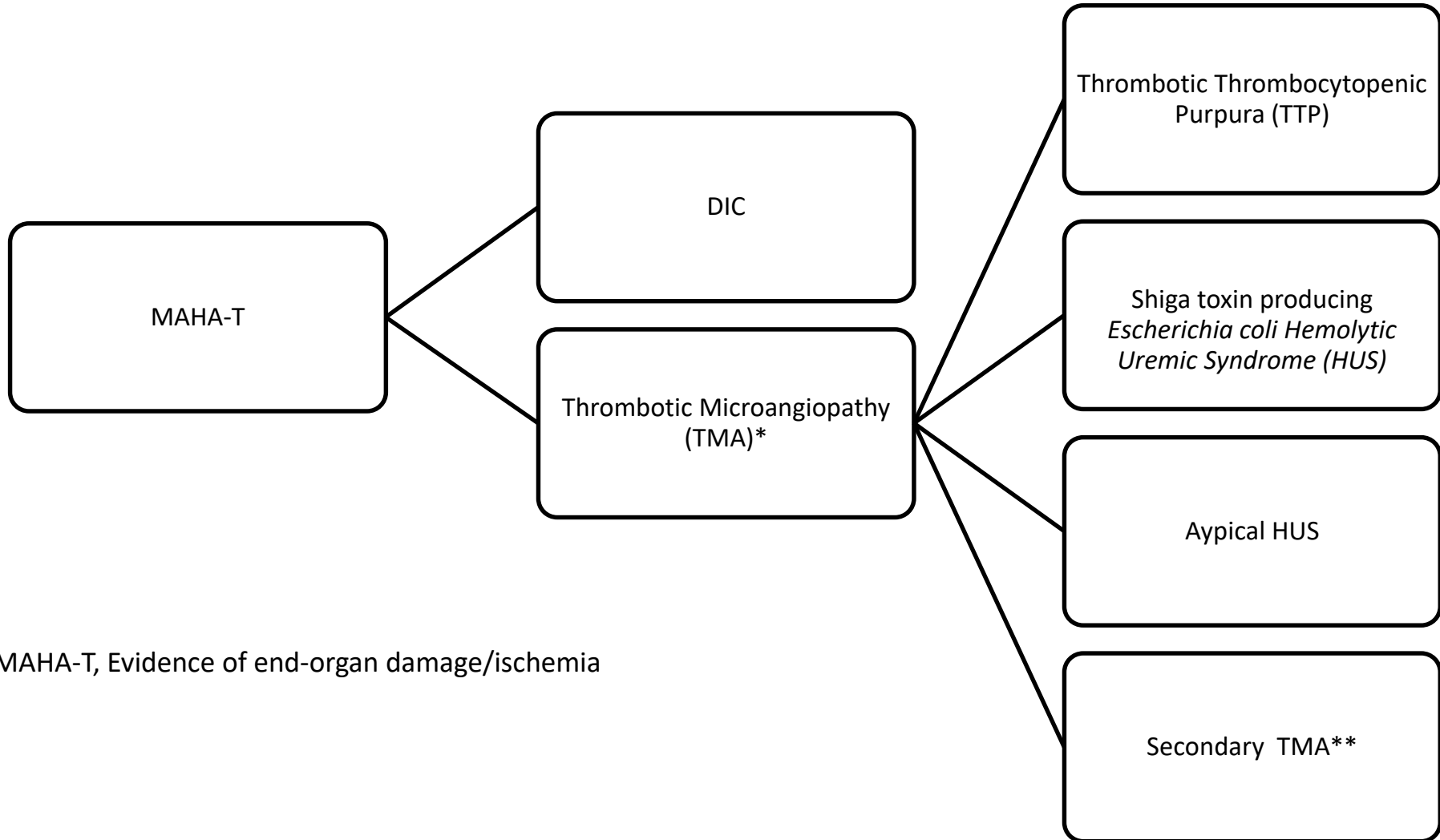
# Thrombotic Microangiopathy

- Heterogeneous group of disorders
- Common clinical and laboratory findings
- Microvascular thrombosis or occlusion of endothelium leading to organ ischemia

Laboratory features	Microangiopathic hemolytic anemia Anemia Fragmented red blood cells (schistocytes) Decreased haptoglobin Thrombocytopenia Evidence of end-organ damage/ischemia Elevated lactate dehydrogenase levels
Clinical features	Evidence of end-organ damage/ischemia Brain, neurologic dysfunction Kidneys, elevated creatinine/renal failure Fever



# Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia (MAHA-T)



\*MAHA-T, Evidence of end-organ damage/ischemia

\*Autoimmune disease, Drugs, Infections, Cancer, Malignant Hypertension, Pregnancy, Transplantation

# Comparison between DIC and TMA

Variables	DIC	TTP
Platelets	Low	Extremely low
Anemia	MAHA	MAHA
Schistocytes	Usually	Always
INR/PT	Normal or prolonged	Normal
aPTT	Normal or prolonged	Normal
Thrombin time	Prolonged	Normal
Fibrinogen	Low	Normal
FDP	Elevated	Normal
Liver enzymes	Normal or slightly elevated	Normal
Underlying disorders	Sepsis	Usually idiopathic
	Malignancy	Rarely pregnancy
	Obstetric complications	Medication
LDH	Elevated	Markedly elevated
Fever	Present; may be high	If present, low grade
Associated features <sup>4</sup>		Diarrhea, renal failure, neurologic symptoms

# MAHA-T: Investigation

For diagnosis	
Full blood count and blood film	Anaemia, thrombocytopenia, fragments on film
Reticulocyte count	Raised
Haptoglobin	Reduced
Clotting screen including fibrinogen	Normal
Urea and electrolytes	Renal impairment
Troponin T/Troponin I	For cardiac involvement
Liver function tests	Usually normal
Calcium	May reduce with PEX
Lactate dehydrogenase	Raised due to haemolysis
Urinalysis	For protein
Direct antiglobulin test	Negative
Blood group and antibody screen	To allow provision of blood products
Hepatitis A/B/C and human immunodeficiency virus testing	Pre-blood products and to exclude an underlying viral precipitant
Pregnancy test (in women of child-bearing age)	
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 <i>Escherichia coli</i> (if diarrhoea)
CT Chest/abdomen/pelvis (if indicated) ± tumour markers	To look for underlying malignancy

PEX, plasma exchange; CT, computerized tomography; MRI, magnetic resonance imaging; ANA, antinuclear antibody; RF, rheumatoid factor; LA, lupus antibody; ACLA, anticardiolipin antibodies; TTP, thrombotic thrombocytopenia purpura.

\*Brain scanning on admission should not interrupt PEX therapy.

# Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

- **Thrombocytopenia**
- **Microangiopathic hemolytic anemia**
- Neurological deficits
- Renal Dysfunction
- Fever

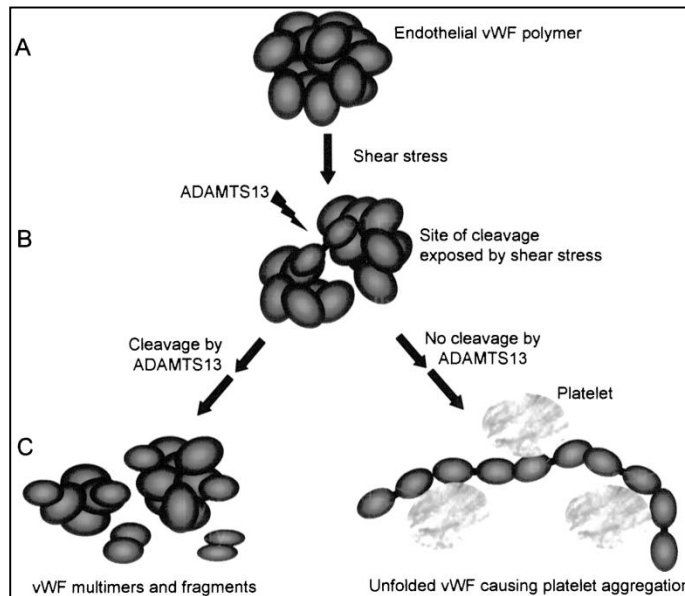
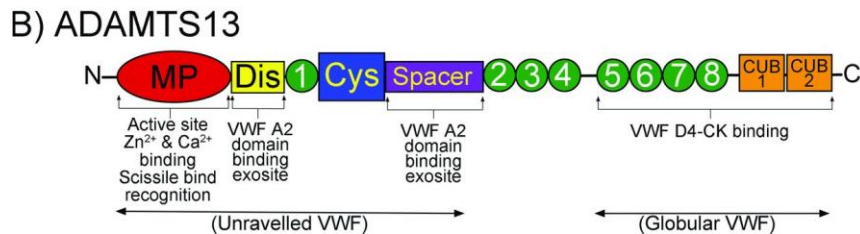
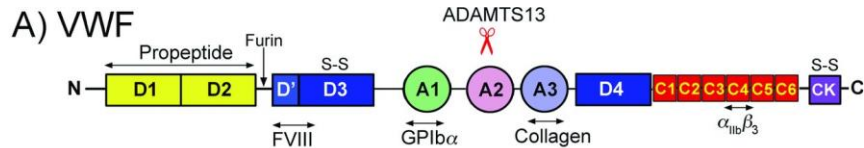


# SLE-TTP

## Pathogenesis

- ✓ 1-4% of SLE pts develop TTP
- ✓ Mortality rate: 12.4%-62.5%
- ✓ Challenging diagnosis as SLE and TTP share elements of the classic pentad
- ✓ Pathogenesis:
  - endothelial cell activation
  - complement activation
  - 2ndary APL: imbalance in thrombin production and fibrinolysis
  - resistance of vWF to cleavage by ADAMTS13
  - decreased ADAMTS13 activity

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα Παθογένεια



- Ο παράγων von Willebrand συντίθεται στα μεγακαρυοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Διαμεσολαβεί τη δέσμευση PLTs στην περιοχή της αγγειακής βλάβης
- Συντίθεται με τη μορφή μονομερών που στη συνέχεια διμερίζονται και ακολούθως πολυμερίζονται
- Τα υπερμεγέθη (UL) πολυμερή του vWF είναι ιδιαίτερα ενεργά από αιμοστατικής άποψης
- Τα πολυμερή αυτά διασπώνται φυσιολογικά, συνθήκες στροβιλώδους ροής, από την ADAMTS 13
- Ανεπάρκεια ADMTS 13 λόγω αυτοαντισωμάτων → Παρουσία και παραμονή στο πλάσμα υπερμεγέθων πολυμερών vWF

**Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011**

Honghao Jiang · Xiangjie An · Ya Li · Yi Sun ·  
Guanxin Shen · Yating Tu · Juan Tao

- The onset of SLE preceded, coincided or followed TTP onset in 50.5%, 45.7% and 3.8%, respectively
- Neurological symptoms occurred in 76.2% of cases
- Renal impairment occurred in 83.8% of cases
- Thrombocytopenia, anemia and ↑LDH occurred in 100%, 92.4% and 81.9% of cases. Schistocytes were present in 100% of cases
- Severe ADAMTS13 deficiency was detected in 40.5% of pts
- +ve Coomb's test in 22.5% of cases

## Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011

Honghao Jiang · Xiangjie An · Ya Li · Yi Sun ·  
 Guanxin Shen · Yating Tu · Juan Tao

Various therapies	Total utilization rate ( <i>N</i> =105) <i>n</i> (%)	Remission rate <i>n</i> (%)	Refractory rate <i>n</i> (%)	Gain remission by additional therapy <sup>a</sup> <i>n</i> (%)	Total per mortality <i>n</i> (%)	Cause of death
PE alone <sup>b</sup>	6 (6.7)	3/6 (50)	3/6 (50)	2/6 (33.3)	1/6 (16.7)	sTTP
ST and (or) cytotoxics without PE <sup>c</sup>	10 (9.5)	4/10 (40)	6/10 (60)	3/10 (30)	3/10 (30)	sTTP (single organ failure)
PE + ST <sup>d</sup>	35(33.3)	23/35 (65.7)	12/35 (34.3)	8/35 (22.9)	4/35 (11.4)	Overwhelming infection/sTTP (multiple organ failure)
PE + cytotoxics	3 (2.9)	3/3 (100)	0	0	0	No
PE + ST + cytotoxics <sup>c</sup>	52 (49.5)	47/52 (90.4)	5/52 (9.6)	0	5/52 (9.6)	Refractory sTTP/overwhelming infection
Rituximab + PE with or without ST (or cytotoxics)	11 (10.5)	10/11 (90.9)	1/11 (9.1)	1/11 (9.1)	0	No
Others	2 (2.9)	2/2 (100)	0	0	0	No

*PE* plasma exchange and(or) hemodialysis and(or) plasma infusion, *ST* steroids (glucocorticoids), mostly pulse methylprednisolone therapy, *cytotoxics* including cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, vincristine, cyclosporine A, and methotrexate, *others* including rTM (recombinant human soluble thrombomodulin) in one and bilateral nephrectomy in the other

Θνητότητα 12,3%

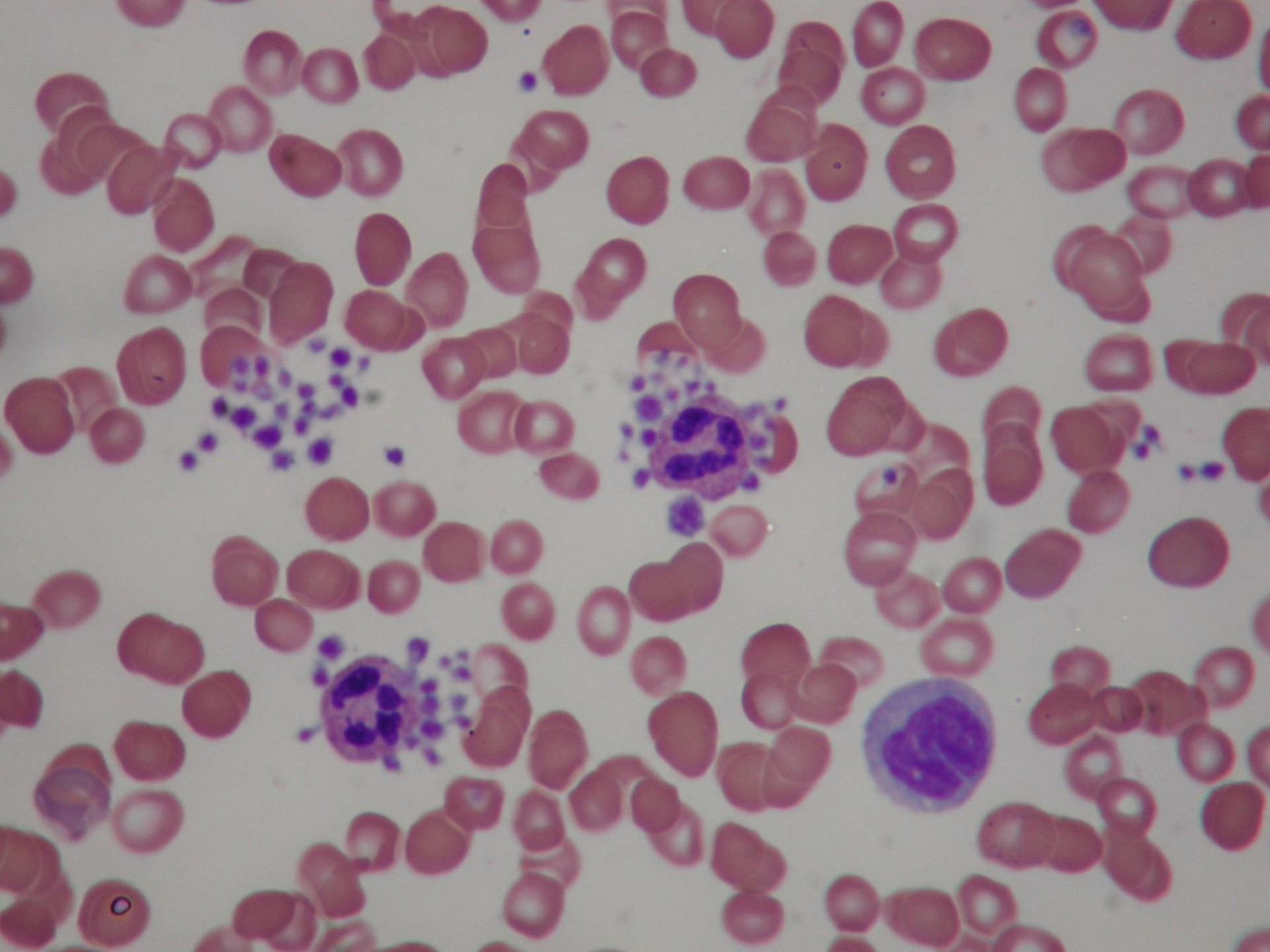
# Περίπτωση ασθενούς ΙΙ (γ)

- Microangiopathic anemia along with thrombocytopenia renal and neurological deficits was suggestive of TTP/TTP-like
- Plasma exchange and steroid increase were initiated
- After three plasma exchange sessions, platelet counts and LDH levels were normalized, but two days later these parameters declined
- Pulse IV cyclophosphamide was administered and two days later platelet counts and LDH levels normalized and Hgb levels were increased.
- Plasma exchange was suspended after a total of 21 sessions and the pattern of steroids were reduced
- At 3 years after discharge she remains in complete hematologic remission requiring no treatment other than low-dose prednisone.



# Initial Approach

- When evaluating a patient with thrombocytopenia 3 questions need to be taken into consideration:
  1. Has pseudothrombocytopenia been excluded?
  2. What is the most probable cause
  3. What is the risk of bleeding based the platelet number and the cause of thrombocytopenia





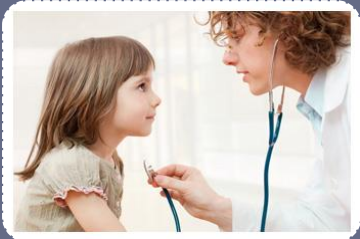
# Estimation of the bleeding risk based on PLT numbers

- 150,000 - 50,000/ $\mu\text{L}$ : asymptomatic
- 50,000 - 30,000/ $\mu\text{L}$ : patients rarely present with purpura, although they may have excessive bleeding with trauma
- 30,000-10,000/ $\mu\text{L}$ : spontaneous bruising and purpura; bleeding with minimal trauma
- <10,000 / $\mu\text{L}$  : significant spontaneous bleeding

# Approach to the patient with thrombocytopenia



**Patient History**



**Physical Examination**



**Complete blood cell count, peripheral blood smear  
Additional investigations**

# Patient History

- Acute or chronic?
- Medication history
- Recent viral and bacterial infections
- Vaccinations
- Recent travels
- Pregnancy
- Medical history
- Dietary habits
- Alcohol consumption
- Symptoms suggestive of malignancy
- Recent transfusion
- Family history of thrombocytopenia

## Impaired production

### A. Bone marrow Aplasia

- Inherited platelet disorders
- Acquired marrow disorders
  - Idiopathic
  - Secondary
    - ✓ Drugs, chemicals
    - ✓ Infections
    - ✓ Irradiation
    - ✓ Alcohol
    - ✓ Infiltration
    - ✓ Aplastic anemia

### B. Ineffective hematopoiesis

- Nutritional deficiencies
- Myelodysplastic syndromes

## Increased destruction

- Immune mediated
  - Autoimmune (1ry and 2ry)
  - Isoimmune, alloimmune
  - Drug-induced
- Increased consumption
  - Thrombotic microangiopathies
  - Hemangiomas
  - Artificial Surfaces
  - Diffuse intravascular coagulation
  - Pregnancy associated: preeclampsia, HELLP

## Abnormal distribution

- Hypersplenism

## Hemodilution

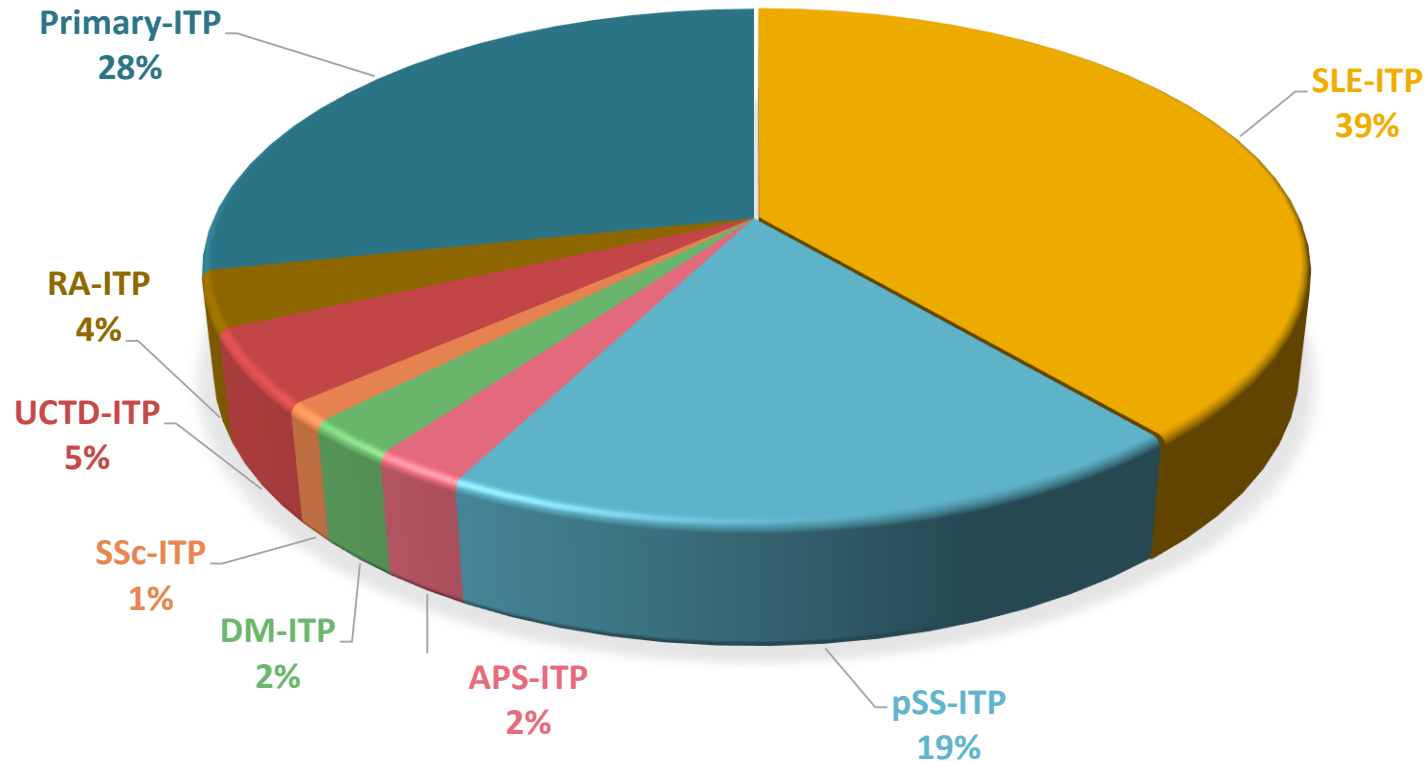
# SLE-Thrombocytopenia Causes

- Immune-mediated
  - antiplatelet Abs, aPL Abs, lupus anticoagulant, antithrombopoietin Abs
  - drug-induced
- Nonimmune drug-induced
- Splenomegaly
- Thrombotic microangiopathy
- APS

- Thrombocytopenia ( $<100 \times 10^9/L$ ) has been reported in 20%-40% of SLE patients
- It may be the first manifestation of lupus in up to 16% of patients, presenting months or as early as 10 years before diagnosis.
- 3%-15% ITP patients will eventually develop SLE

## Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease

A retrospective study



APS=primary antiphospholipid syndrome, DM=dermatomyositis, ITP=immune thrombocytopenia, pSS=primary Sjogren syndrome, RA=rheumatoid arthritis, SLE=systemic lupus erythematosus, SSc=systemic sclerosis, UCTD=undifferentiated connective tissue disease.

## Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease

A retrospective study

Clinical characteristics in SLE-ITP, pSS-ITP, and pITP patients.

	SLE-ITP	pSS-ITP	pITP	P1	P2	P3
Subjects, n	33	16	43			
Age, y	34.79±2.11	49.13±3.68	37.38±2.47	0.023*	0.523	0.092
Gender, F/M	29/4	14/2	37/6	1.000	1.000	1.243
Arthritis	10/33 (30.3%)	7/16 (43.8%)	0/43 (0%)	0.776	0.000*	0.000*
Dry mouth	6/33 (18.2%)	10/16 (62.5%)	0/43 (0%)	0.035*	0.018*	0.000*
Dry eye	3/33 (9.1%)	5/16 (31.3%)	0/43 (0%)	0.333	0.138	0.008*
Fever	6/33 (18.2%)	1/16 (6.3%)	2/43 (4.7%)	0.685	0.131	1.211
Skin rash	12/33 (36.4%)	1/16 (6.3%)	0/43 (0%)	0.189	0.000*	0.779
Oral ulcers	2/33 (6.1%)	0/16 (0%)	1/43 (2.3%)	1.022	0.662	1.179
Serositis	6/33 (18.2%)	1/16 (6.3%)	1/43 (2.3%)	0.711	0.076	0.804
Raynaud phenomenon	1/33 (3.0%)	0/16 (0%)	0/43 (0%)	1.070	0.540	—
Swelling	1/33 (3.0%)	0/16 (0%)	0/43 (0%)	1.045	0.525	—
Weakness	3/33 (9.1%)	0/16 (0%)	1/43 (2.3%)	0.754	0.409	1.15
Hemorrhagic symptoms	18/33 (54.5%)	8/16 (50.0%)	36/43 (83.7%)	1.150	0.029*	0.074
ILD	7/33 (21.20%)	3/16 (18.80%)	4/43 (9.30%)	1.095	0.269	0.750
Renal disease	7/33 (21.2%)	0/16 (0%)	0/43 (0%)	0.307	0.010*	—
Thyroid abnormalities	4/33 (12.1%)	3/16 (18.8%)	1/43 (2.3%)	0.83	0.23	0.187
PLT, ×10 <sup>9</sup> /L	50.60±6.53	40.19±7.73	33.42±4.79	0.654	0.069	0.819
WBC, ×10 <sup>9</sup> /L	5.73±0.56	7.46±1.06	8.19±0.62	0.368	0.018*	0.866
NE, ×10 <sup>9</sup> /L	4.27±0.33	4.97±1.04	6.03±0.57	0.777	0.071	0.773
Mo, ×10 <sup>9</sup> /L	0.38±0.05	0.53±0.09	0.50±0.05	0.365	0.161	1.044
Lo, ×10 <sup>9</sup> /L	1.01±0.12	1.51±0.23	1.47±0.13	0.170	0.033*	1.114
Eo, ×10 <sup>9</sup> /L	0.02±0.01	0.05±0.04	0.08±0.02	0.692	0.081	0.884
BA, ×10 <sup>9</sup> /L	0.01±0.01	0.08±0.06	0.01±0.01	0.675	0.841	0.743
HGB, g/L	101.36±5.03	108.19±5.28	112.74±4.83	0.665	0.170	0.858
ALB, g/L	35.34±1.46	37.75±1.6	39.98±0.59	0.680	0.020*	0.362
GLO, g/L	33.39±2.24	38.05±3.05	29.79±1.03	0.568	0.190	0.096



## Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease

A retrospective study

Immunological characteristics in SLE-ITP, pSS-ITP, and pITP patients.

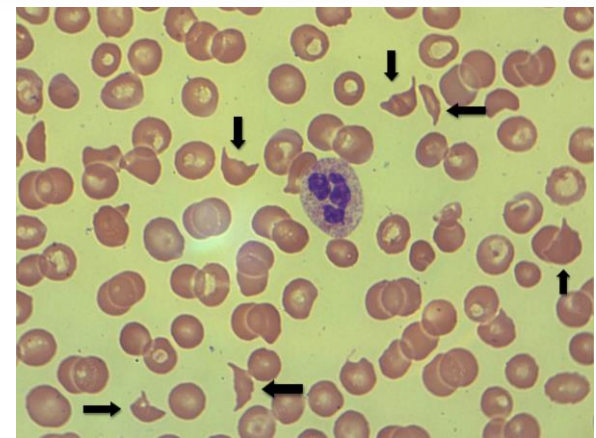
	SLE-ITP	pSS-ITP	pITP	P1	P2	P3
Subjects, n	33	16	43			
PAIG	14/18 (77.8%)	6/10 (60.0%)	25/36 (69.4%)	0.736	0.819	0.955
ANA	28/33 (84.8%)	14/16 (87.5%)	22/43 (51.2%)	1.179	0.014*	0.077
Ds-DNA	10/33 (30.3%)	0/16 (0%)	1/43 (2.3%)	0.131	0.008*	1.122
SSA	20/33 (60.6%)	15/16 (93.8%)	13/43 (30.2%)	0.146	0.03*	0.000*
SSB	2/33 (6.1%)	9/16 (56.3%)	2/43 (4.7%)	0.000*	1.022	0.000*
Ro-52	18/33 (54.5%)	12/16 (75%)	9/43 (20.9%)	0.593	0.015*	0.000
RNP	12/33 (36.4%)	0/16 (0%)	3/43 (7.0%)	0.046*	0.013*	0.853
Sm	3/33 (9.1%)	0/16 (0%)	0/43 (0%)	0.778	0.133	—
RIB	7/33 (21.2%)	1/16 (6.3%)	0/43 (0%)	0.626	0.013*	0.733
AHA	7/33 (21.2%)	1/16 (6.3%)	0 (0%)	0.593	0.012*	0.693
Anua	10/33 (30.3%)	1/16 (2.3%)	1/43 (2.3%)	0.318	0.009*	0.775
CENPB	4/33 (12.1%)	1/16 (6.3%)	0/43 (0%)	1.122	0.07*	0.656
ACA	4/33 (12.1%)	2/11 (18.2%)	6/38 (15.8%)	0.805	0.832	1.095
β2-GP1	7/33 (21.2%)	3/11 (27.3%)	6/38 (15.8%)	0.838	0.812	0.767
IgG, g/L	17.73 ± 1.91	19.89 ± 1.95	14.31 ± 0.66	0.768	0.157	0.081
IgA, g/L	2.74 ± 0.23	3.62 ± 0.60	2.08 ± 0.13	0.555	0.033*	0.096
IgM, g/L	1.46 ± 0.21	1.64 ± 0.24	1.19 ± 0.10	0.795	0.287	0.142
CRP, g/L	18.54 ± 12.62	6.94 ± 2.59	5.59 ± 1.73	0.736	0.405	0.955
Low C3	31/33 (93.9%)	10/15 (66.7%)	21/43 (48.8%)	0.138	0.000*	0.769
Low C4	17/33 (51.5%)	1/15 (6.7%)	1/43 (2.3%)	0.046*	0.000*	0.835

In SLE-ITP patients ↓ baseline C3 levels correlate with ↑ risk of thrombocytopenia relapse

(Ziakas PD et al Ann Rheum Dis 2007)

- Ετερογενής ομάδα διαταραχών
- Common clinical and laboratory findings
- Microvascular thrombosis or occlusion of endothelium leading to organ ischemia

Laboratory features	Microangiopathic hemolytic anemia Anemia Fragmented red blood cells (schistocytes) Decreased haptoglobin Thrombocytopenia Evidence of end-organ damage/ischemia Elevated lactate dehydrogenase levels
Clinical features	Evidence of end-organ damage/ischemia Brain, neurologic dysfunction Kidneys, elevated creatinine/renal failure Fever



# Thrombotic Microangiopathy (TMA) in SLE

- ✓ Renal-limited TMA
- ✓ Thrombotic-thrombocytopenic purpura-like
- ✓ TTP with +ve aPL

# Thrombotic Microangiopathy (TMA) in SLE

## ✓ Renal-limited TMA

- In 1 study TMA lesions were seen in 24% cases of lupus nephritis
- Pathophysiology:
  - activation of the classic and alternate complement pathway

# Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

- **Thrombocytopenia**
- **Microangiopathic hemolytic anemia**
- Neurological deficits
- Renal Dysfunction
- Fever

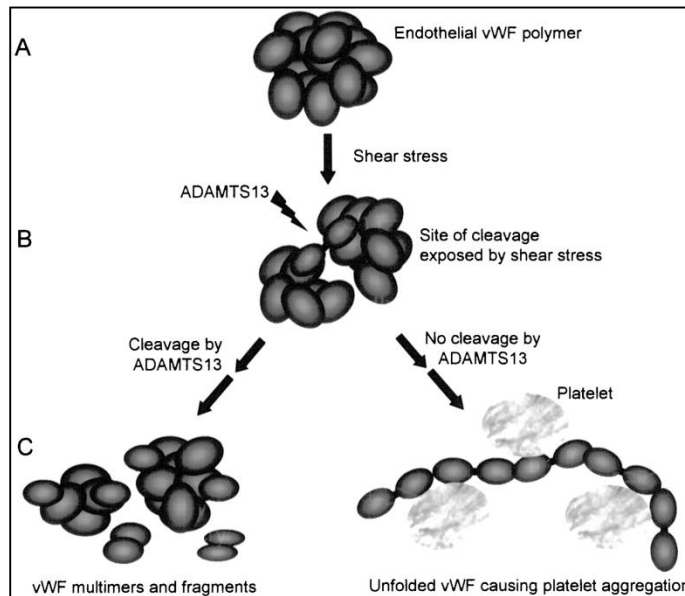
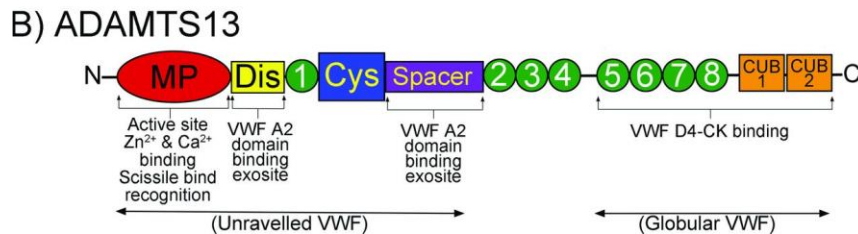
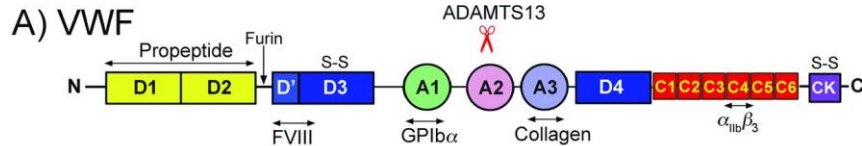
# Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

## Pathogenesis

- ✓ 1-4% of SLE pts develop TTP
- ✓ Mortality rate: 12.4%-62.5%
- ✓ Challenging diagnosis as SLE and TTP share elements of the classic pentad
- ✓ Pathogenesis:
  - endothelial cell activation
  - complement activation
  - 2ndary APL: imbalance in thrombin production and fibrinolysis
  - resistance of vWF to cleavage by ADAMTS13
  - decreased ADAMTS13 activity

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Παθογένεια



- Ο παράγων von Willebrand συντίθεται στα μεγακαρυοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Διαμεσολαβεί τη δέσμευση PLTs στην περιοχή της αγγειακής βλάβης
- Συντίθεται με τη μορφή μονομερών που στη συνέχεια διμερίζονται και ακολούθως πολυμερίζονται
- Τα υπερμεγέθη (UL) πολυμερή του vWF είναι ιδιαίτερα ενεργά από αιμοστατικής άποψης
- Τα πολυμερή αυτά διασπώνται φυσιολογικά, συνθήκες στροβιλώδους ροής, από την ADAMTS 13
- Ανεπάρκεια ADMTS 13 λόγω αυτοαντισωμάτων → Παρουσία και παραμονή στο πλάσμα υπερμεγέθων πολυμερών vWF

**Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011**

Honghao Jiang · Xiangjie An · Ya Li · Yi Sun ·  
Guanxin Shen · Yating Tu · Juan Tao

- The onset of SLE preceded, coincided or followed TTP onset in 50.5%, 45.7% and 3.8%, respectively
- Neurological symptoms occurred in 76.2% of cases
- Renal impairment occurred in 83.8% of cases
- Thrombocytopenia, anemia and ↑LDH occurred in 100%, 92.4% and 81.9% of cases. Schistocytes were present in 100% of cases
- Severe ADAMTS13 deficiency was detected in 40.5% of pts
- +ve Coomb's test in 22.5% of cases



## Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011

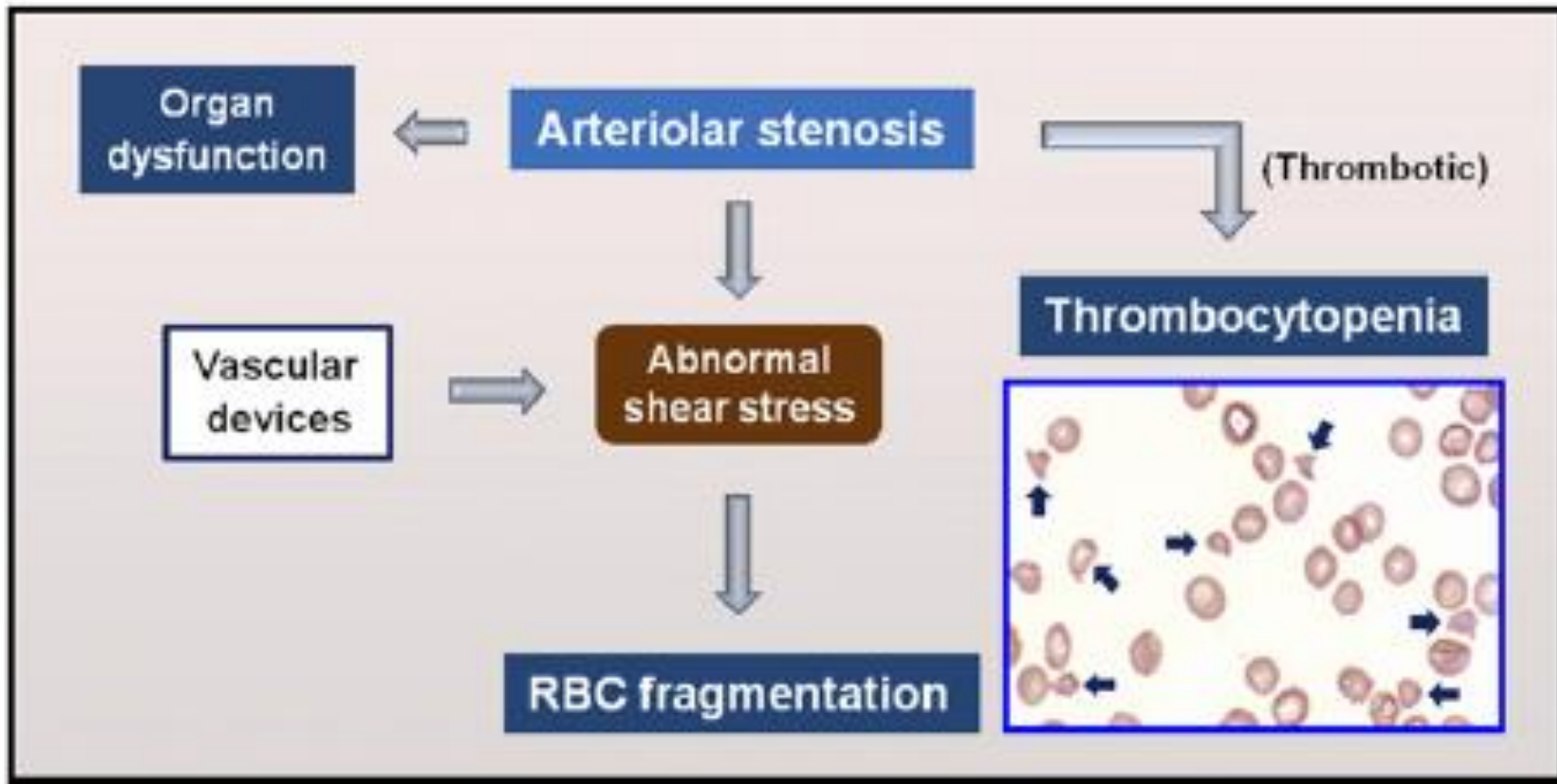
Honghao Jiang · Xiangjie An · Ya Li · Yi Sun ·  
 Guanxin Shen · Yating Tu · Juan Tao

Various therapies	Total utilization rate ( <i>N</i> =105) <i>n</i> (%)	Remission rate <i>n</i> (%)	Refractory rate <i>n</i> (%)	Gain remission by additional therapy <sup>a</sup> <i>n</i> (%)	Total per mortality <i>n</i> (%)	Cause of death
PE alone <sup>b</sup>	6 (6.7)	3/6 (50)	3/6 (50)	2/6 (33.3)	1/6 (16.7)	sTTP
ST and (or) cytotoxics without PE <sup>c</sup>	10 (9.5)	4/10 (40)	6/10 (60)	3/10 (30)	3/10 (30)	sTTP (single organ failure)
PE + ST <sup>d</sup>	35(33.3)	23/35 (65.7)	12/35 (34.3)	8/35 (22.9)	4/35 (11.4)	Overwhelming infection/sTTP (multiple organ failure)
PE + cytotoxics	3 (2.9)	3/3 (100)	0	0	0	No
PE + ST + cytotoxics <sup>c</sup>	52 (49.5)	47/52 (90.4)	5/52 (9.6)	0	5/52 (9.6)	Refractory sTTP/overwhelming infection
Rituximab + PE with or without ST (or cytotoxics)	11 (10.5)	10/11 (90.9)	1/11 (9.1)	1/11 (9.1)	0	No
Others	2 (2.9)	2/2 (100)	0	0	0	No

*PE* plasma exchange and(or) hematodialysis and(or) plasma infusion, *ST* steroids (glucocorticoids), mostly pulse methylprednisolone therapy, *cytotoxics* including cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, vincristine, cyclosporine A, and methotrexate, *others* including rTM (recombinant human soluble thrombomodulin) in one and bilateral nephrectomy in the other

Θνητότητα 12,3%

# Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία Παθογένεια

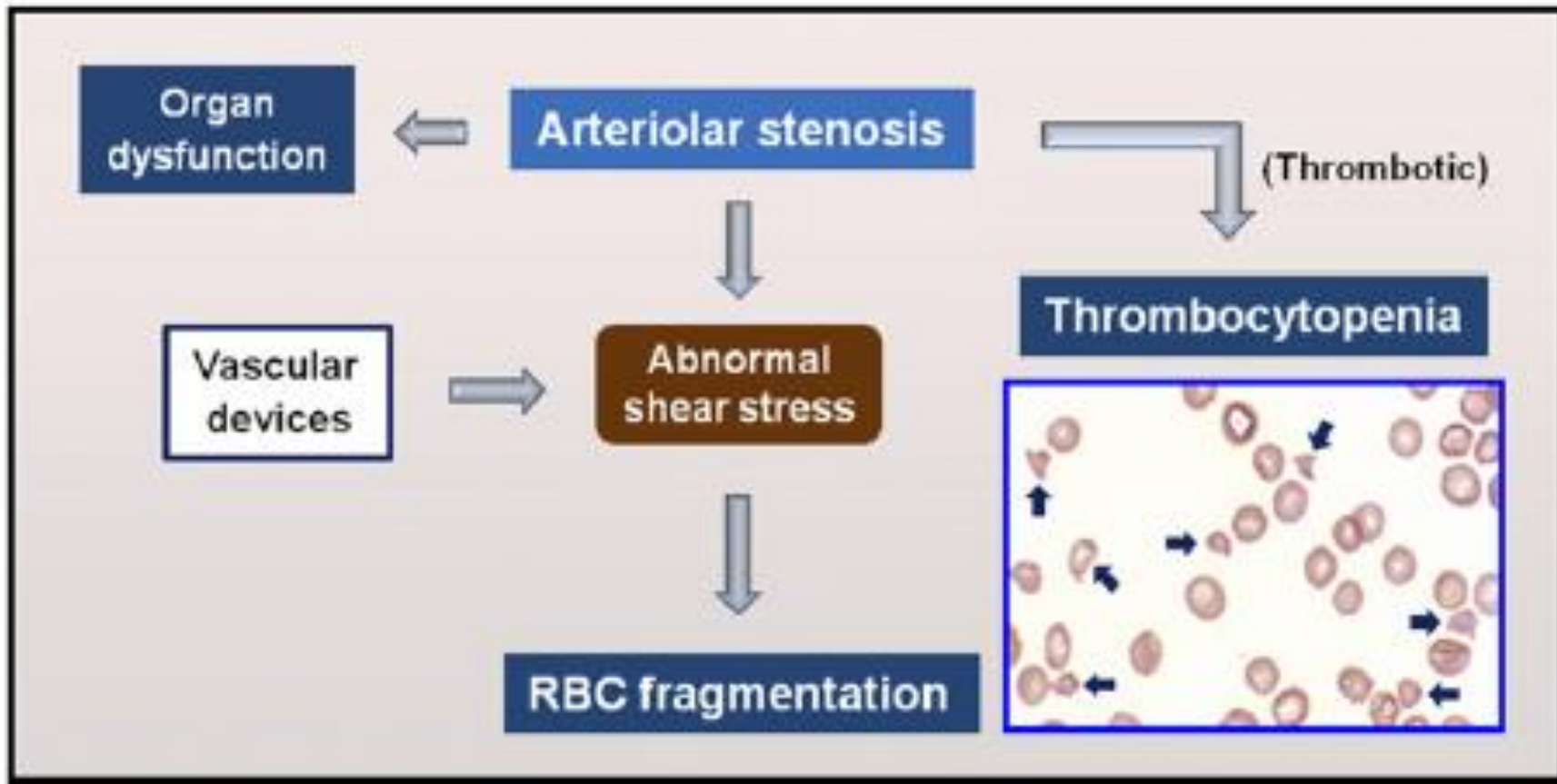


# Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία

## Μηχανικός τραυματισμός ερυθροκυττάρων

- Προσθετικές Βαλβίδες
  - στροβιλώδης ροή, παραβαλβιδική παλινδρόμηση και μηχανική καταπόνηση
- Αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες
- Αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις
- Έντονη σωματική καταπόνηση (δρομείς μεγάλων αποστάσεων)

# Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία Παθογένεια



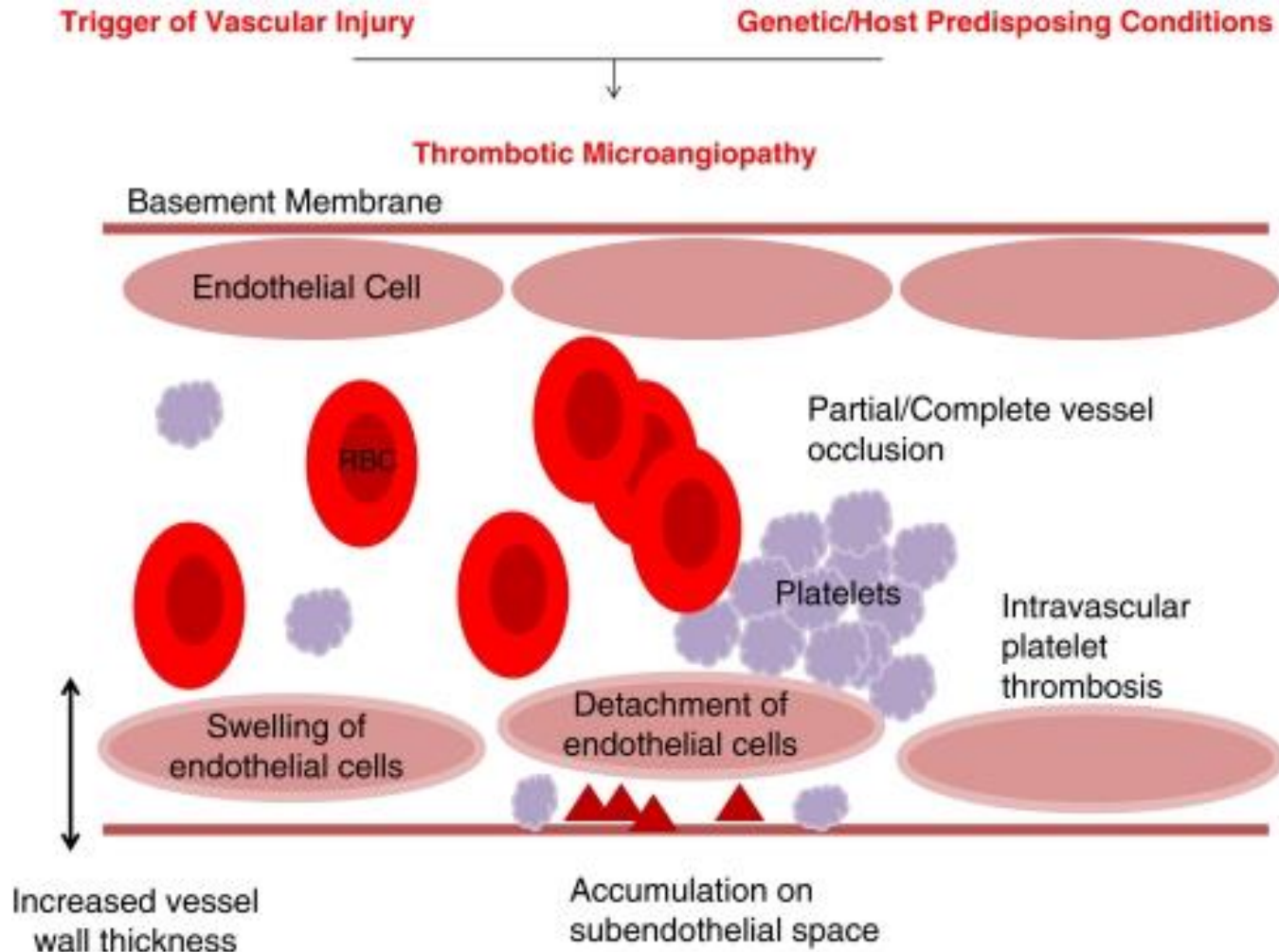
# Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία

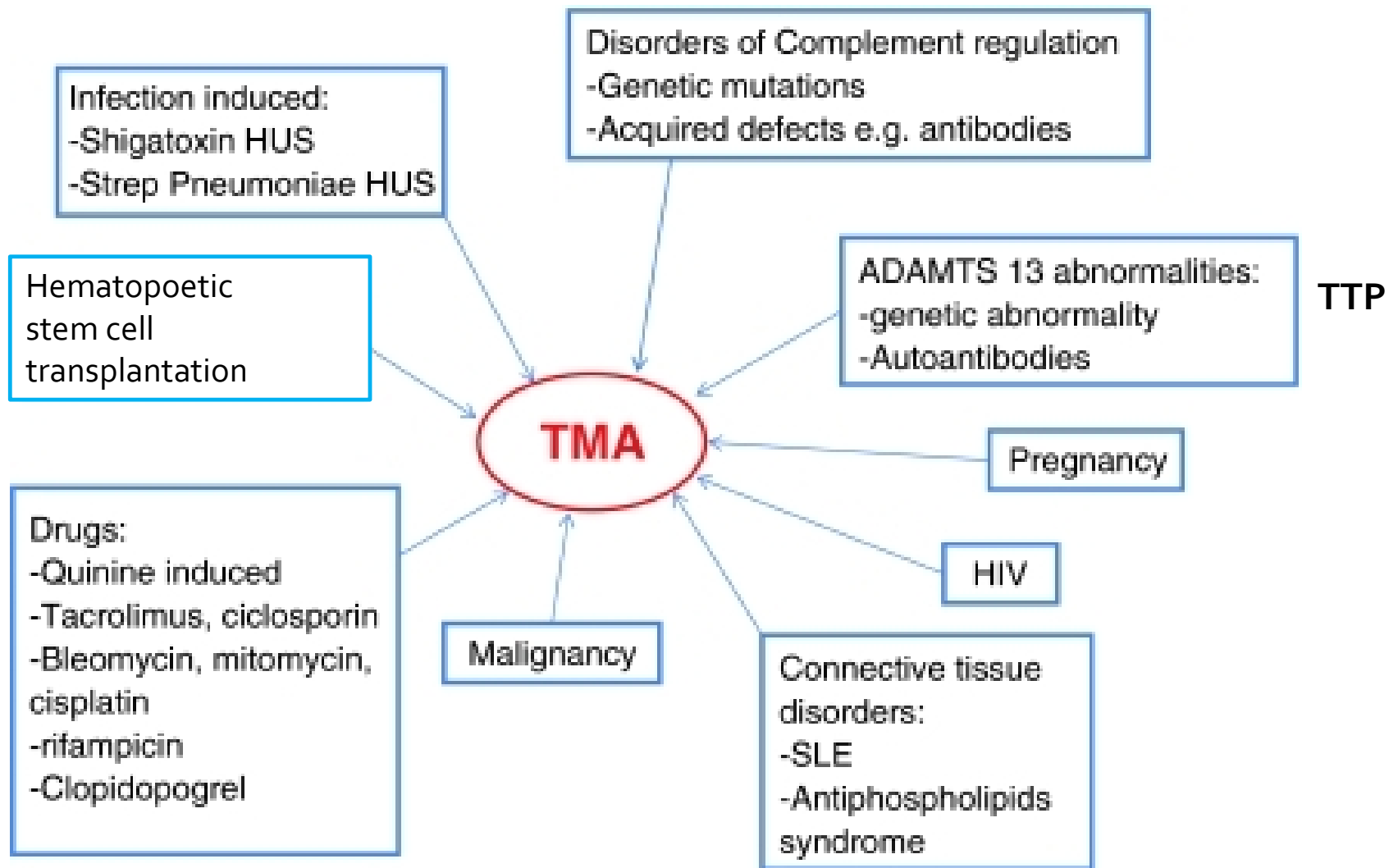
## Παθολογοανατομικά Σύνδρομα

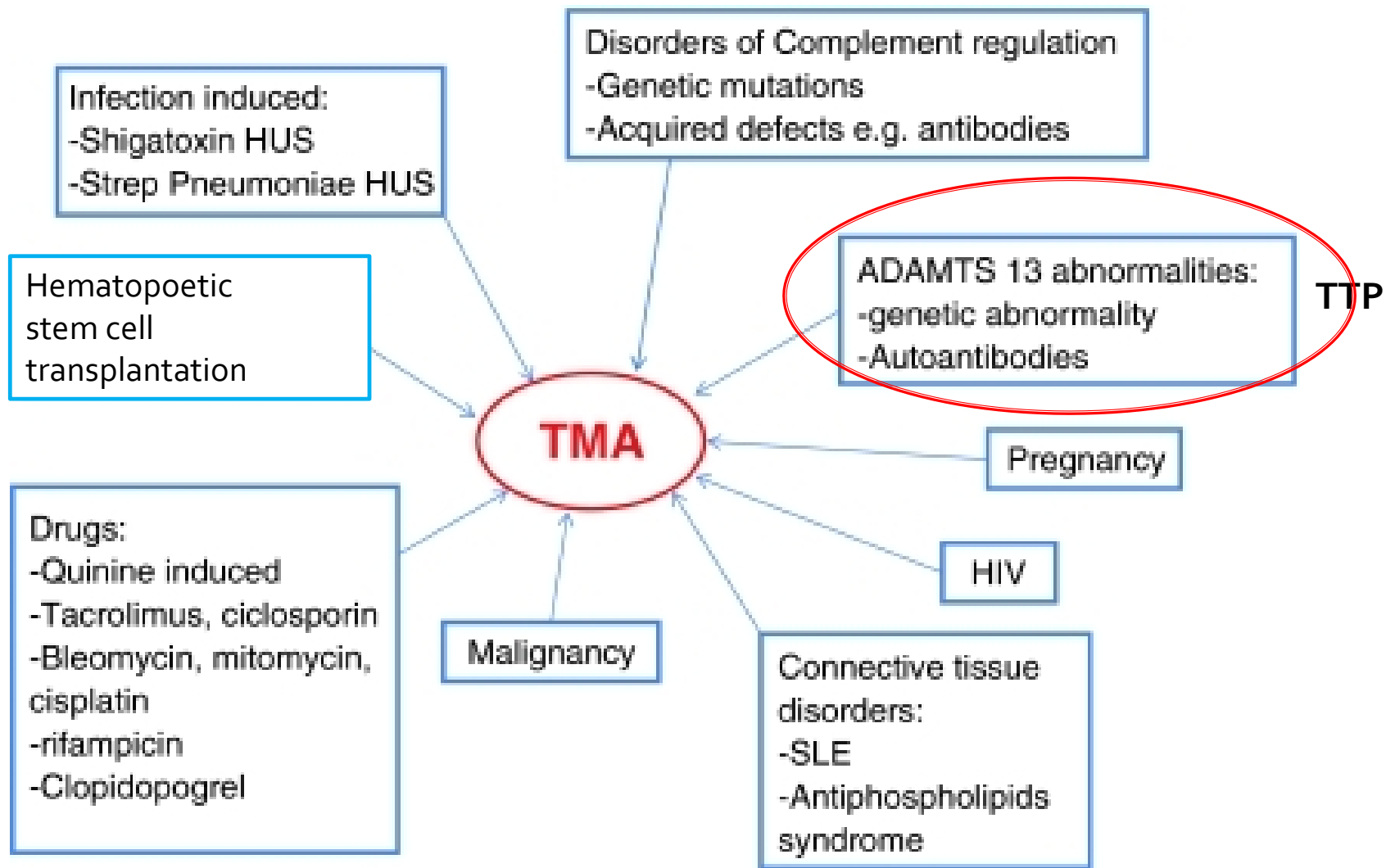
Pathology	Key Features	Examples
VWF-platelet thrombosis	Thrombus with VWF and platelets Endothelium and vessel wall are intact	Thrombotic thrombocytopenic purpura
Fibrin-platelet thrombosis	Thrombus with fibrin and platelets Endothelium and vessel wall are intact	Disseminated intravascular coagulopathy, heparin-induced thrombocytopenia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, catastrophic antiphospholipid antibody syndrome, HELLP syndrome
Microvascular cancer cells Vasculitis	Intravascular clusters of cancer cells Inflammatory cell infiltration Fibrinoid necrosis Fibrous proliferation Disruption of internal elastic lamina	Metastatic neoplasm Autoimmune diseases, certain infections
Thrombotic microangiopathy	Endothelial swelling or disruption Subendothelial expansion/cell proliferation Thrombosis present or absent Internal elastic membrane is intact Interstitial edema Cavitary fluid accumulation	Atypical hemolytic uremic syndrome, hemolytic uremic syndrome due to shiga toxins or microbial neuraminidases, catastrophic antiphospholipid antibody syndrome, drugs*

# Θρομβωτική Μικροαγγειοπάθεια (ΤΜΑ)

## Παθολογοανατομικά Ευρήματα









# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Ταξινόμηση

### ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ

- Σποραδική:
  - IgG (σπανιότερα IgA/IgM) Abs έναντι ADAMTS13
- Οικογενής
  - Μεταλλάξεις της ADAMTS13

### ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ

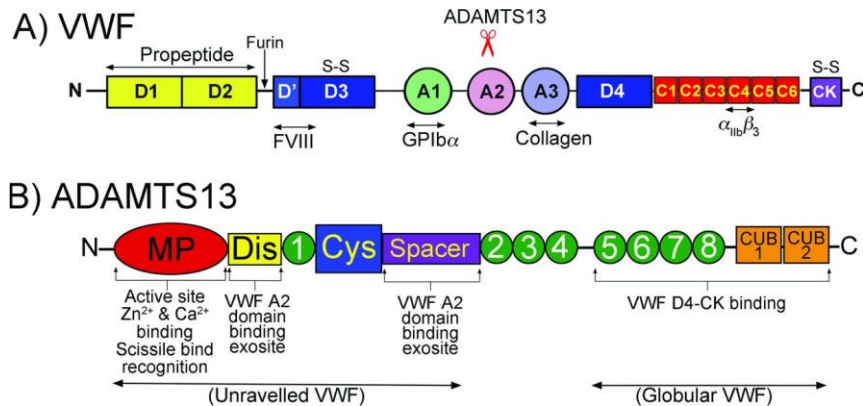
- Φάρμακα:
  - Τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη
  - Κινίνη, Σιμβαστατίνη
  - Τριμεθοπρίμη, Pegylated IFN
- HIV
- Κύηση-Λοχεία
- Αυτοάνοσα Νοσήματα

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα Ταξινόμηση

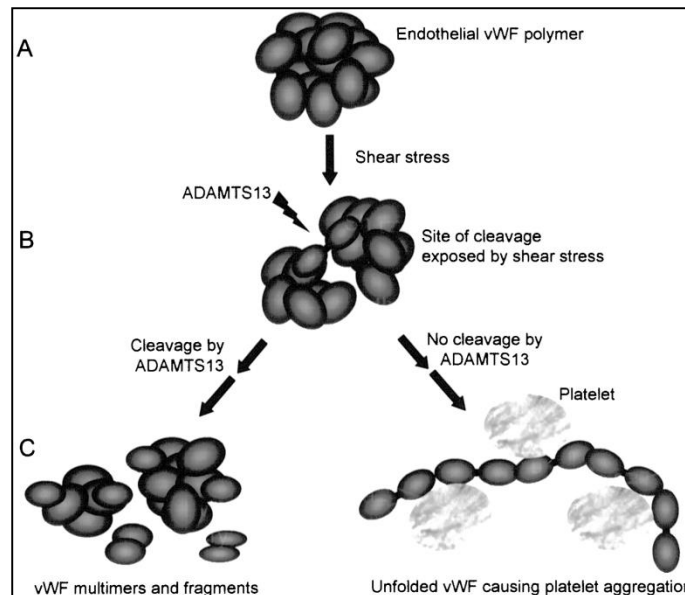
## ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ

- Σποραδική:
  - IgG (σπανιότερα IgA/IgM) Abs  
έναντι ADAMTS13
- Οικογενής
  - Μεταλλάξεις της ADAMTS13

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα Παθογένεια



- Ο παράγων von Willebrand συντίθεται στα μεγακαρυοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Διαμεσολαβεί τη δέσμευση PLTs στην περιοχή της αγγειακής βλάβης
- Συντίθεται με τη μορφή μονομερών που στη συνέχεια διμερίζονται και ακολούθως πολυμερίζονται
- Τα πολυμερή αποθηκεύονται στα σωμάτια Weber-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων ή στα σωμάτια α των PLTs
- Τα υπερμεγέθη (UL) πολυμερή του vWF είναι ιδιαίτερα ενεργά από αιμοστατικής άποψης
- Τα πολυμερή αυτά διασπώνται φυσιολογικά, συνθήκες στροβιλώδους ροής, από την ADAMTS 13



# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Ειδικότητα αυτό-Abs και γενετικές μεταλλάξεις

### Congenital TTP (5% of cases)

Deletions (10%)

Insertions (5%)

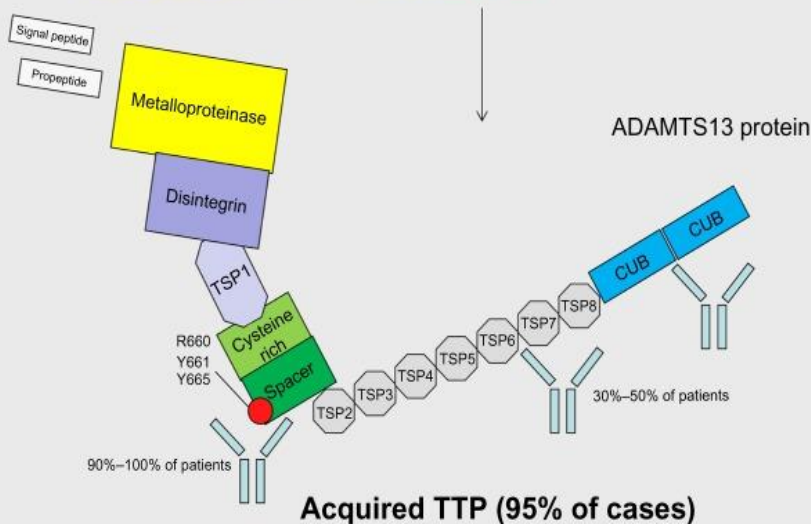
Nonsense mutations (15%)

Missense mutations (60%)

Intronic splice site mutations (10%)

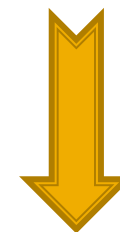
### ADAMTS13 gene (exon number)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29



## ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ADAMTS13

- Αυτό-αντισώματα



Παρουσία και παραμονή στο πλάσμα υπερμεγέθων πολυμερών vWF

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Επιδημιολογία

- Ετήσια επίπτωση: 0,4-0,6 περιπτώσεις /100000 πληθυσμού
- Εμφανίζεται κυρίως την 4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής, συχνότερα σε γυναίκες
- Οικογενής μορφή:
  - μπορεί να εκδηλωθεί σε κάθε ηλικία
  - σε ασθενείς με μεγάλη έλλειψη ADAMTS 13 η νόσος εκδηλώνεται σε νεογνική ή πρώιμη παιδική ηλικία
  - ενίοτε η νόσος εκδηλώνεται σε μεγαλύτερη ηλικία και σε συνδυασμό με έτερο εκλυτικό παράγοντα (κύηση, λοίμωξη, φάρμακα)

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Κλινική Εικόνα

- Θρομβοπενία (PLTs 10000-30000/ $\mu$ l)
- Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (Hgb=8-10 g/dl)
- Νευρολογικές διαταραχές (κυμαινόμενες)
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Πυρετός

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Δοκιμασίες για εκτίμηση ανεπάρκειας ADAMTS13

- Προσδιορισμός ενζυμικής ενεργότητας ADAMTS 13:
  - Σε TTP ενεργότητα ADAMTS13 <5% (90% ειδικότητα)
  - Ενεργότητα ADAMTS13 >5% και <40% σε κύηση, μετεγχειρητικά, φλεγμονή, ουραιμία
- Αν ενεργότητα ADAMTS13<10%:
  - Έλεγχος αυτο Abs
  - Αν αυτοAbs (-) τότε sequencing

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Παρακλινικός Έλεγχος

### For diagnosis

Full blood count and blood film	Anaemia, thrombocytopenia, fragments on film
Reticulocyte count	Raised
Haptoglobin	Reduced
Clotting screen including fibrinogen	Normal
Urea and electrolytes	Renal impairment
Troponin T/Troponin I	For cardiac involvement
Liver function tests	Usually normal
Calcium	May reduce with PEX
Lactate dehydrogenase	Raised due to haemolysis
Urinalysis	For protein
Direct antiglobulin test	Negative
Blood group and antibody screen	To allow provision of blood products
Hepatitis A/B/C and human immunodeficiency virus testing	Pre-blood products and to exclude an underlying viral precipitant
Pregnancy test (in women of child-bearing age)	
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 <i>Escherichia coli</i> (if diarrhoea)
CT Chest/abdomen/pelvis (if indicated) ± tumour markers	To look for underlying malignancy

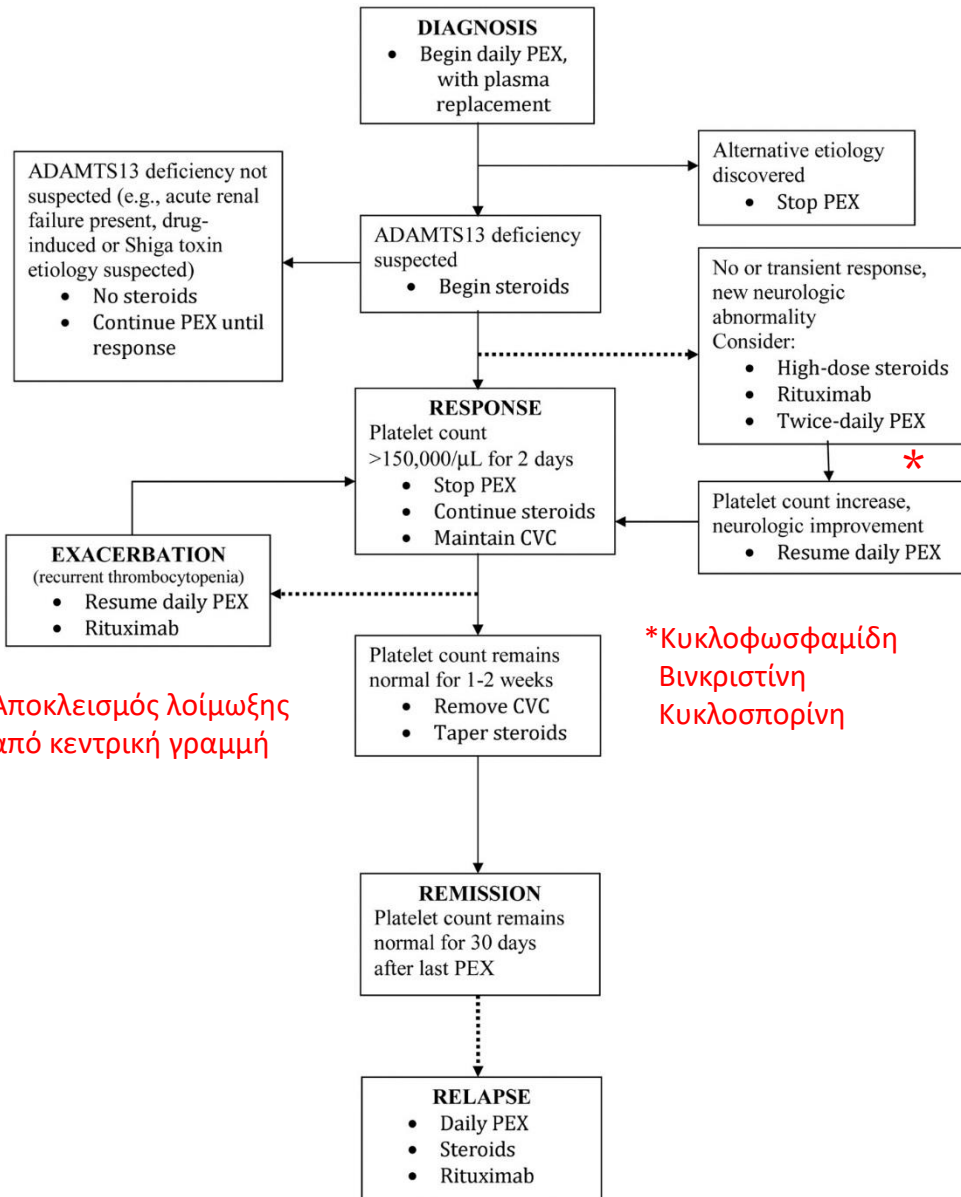
PEX, plasma exchange; CT, computerized tomography; MRI, magnetic resonance imaging; ANA, antinuclear antibody; RF, rheumatoid factor; LA, lupus antibody; ACLA, anticardiolipin antibodies; TTP, thrombotic thrombocytopenia purpura.

\*Brain scanning on admission should not interrupt PEX therapy.



# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Περιληπτικό Θεραπευτικό Πρωτόκολλο



Αποκλεισμός λοίμωξης από κεντρική γραμμή

\*Κυκλοφωσφamide  
Βινκριτίνη  
Κυκλοσπορίνη

### Ανταπόκριση στην πλασμαφαίρεση

- Αμεση ανταπόκριση νευρολογικής συνδρομής
- Αύξηση στις τιμές PLTs παρατηρείται μετά 2<sup>η</sup>-3<sup>η</sup> συνεδρία
- Αποκατάσταση αριθμού PLTs σε 1 εβδομάδα
- Τα επίπεδα LDH ελαττώνονται μετά την πλασμαφαίρεση, αλλά η ομαλοποίησή τους είναι απρόβλεπτη
- Η αναιμία αποκαθίσταται μετά τη θρομβοπενία
- Τελευταία αποκαθίσταται η νεφρική λειτουργία
- 90% των ασθενών ανταποκρίνονται πλήρως σε διάστημα 3 εβδομάδων

*George JN Blood 2010  
Scully M et al BJH 2012  
Crawley J et al Hematology 2013  
Blombery P et al J Blood Med 2014*

# Συγγενής Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Θεραπεία

- ✓ Αρχική θεραπεία με πλασμαφαίρεση/ χορήγηση πλάσματος
- ✓ Ανοσοκατασταλτική αγωγή/ Rituximab δεν έχουν θέση
- ✓ Αφού επιτευχθεί ύφεση συνεχίζεται η χορήγηση πλάσματος, σε συχνότητα που υπαγορεύεται από το φαινότυπο ενός εκάστου ασθενή

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Συμπληρωματική Αγωγή

- Χαμηλή δόση ασπιρίνης (80 mg), σχετίζεται με μικρή αύξηση της επιβίωσης
- Προφύλαξη για DVT
- Φυλικό οξύ
- Μεταγγίσεις ΣΕ
- Μεταγγίσεις PLTs μόνο επί απειλητικής, για τη ζωή, αιμορραγίας

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

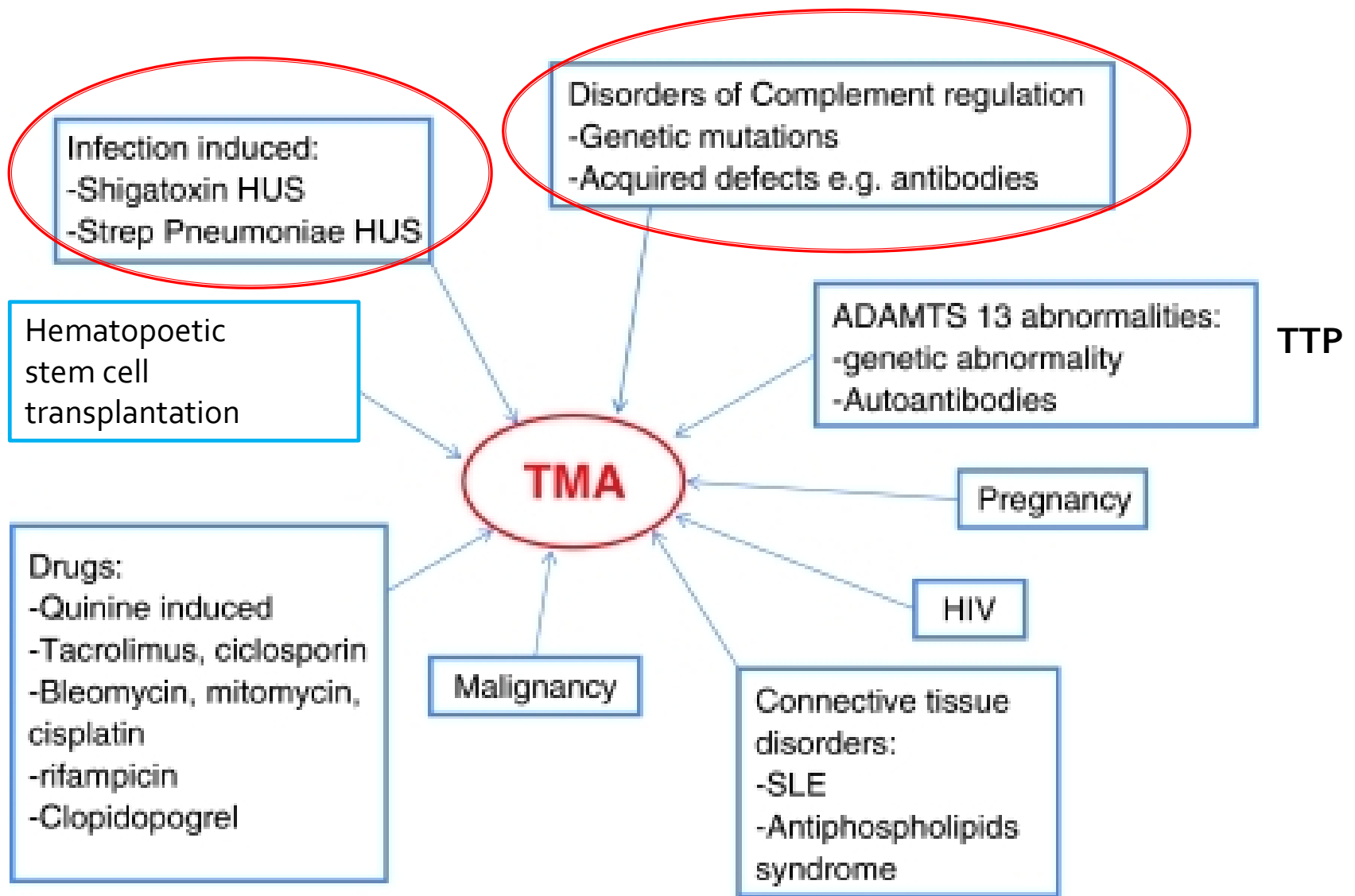
## Πρόγνωση-Παρακολούθηση ασθενών

- Χωρίς θεραπεία η θνητότητα της TTP  $\approx$  90%
- Στο 75-90% των ασθενών επιτυγχάνεται πλήρης ύφεση με θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής βασιζόμενη σε πλασμαφαίρεση
- 30-60% των ανταποκρινόμενων ασθενών εμφανίζει υποτροπές εβδομάδες ως και έτη μετά την αρχική ύφεση
- Η πλειοψηφία ασθενών σε ύφεση έχουν σημαντικά μειωμένο τίτλο αυτό-Abs έναντι της ADAMTS13 και φυσιολογική ενεργότητα ADAMTS 13. Εκ νέου μείωση της ενζυμικής ενεργότητας θεωρείται έμμεσος δείκτης πιθανής υποτροπής ( επιλεκτική θεραπεία;)

# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Μελλοντικές Προοπτικές

- Ανασυνδυασμένη ADAMTS 13: βρίσκεται υπό δοκιμή
- anti-vWF nanobody:
  - Πρωτεΐνη που προέρχεται από τις μεταβλητές περιοχές των βαρέων αλυσίδων των ανσοσοφαιρινών
  - Θετικά αποτελέσματα σε μοντέλα ζώων & αποδεκτό προφίλ ασφάλειας στον άνθρωπο
- N-ακέτυλο κυστεΐνη:
  - Αναστέλλει συσσώρευση αιμοπεταλίων και μειώνει μέγεθος πολυμερών vWF in vitro
- Eculizumab?
  - Ενδείξεις ενεργοποίησης του συμπληρώματος (μέχρι και το C5b-C9 σύμπλοκο
  - 1 Ασθενής με ανθετική TTP σημείωσε ύφεση της νόσου όταν έλαβε Eculizumab



# Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο (HUS)

## Ταξινόμηση

- HUS infection-induced
  - Shiga-toxin producing E.coli
  - Shigella Dysenteriae type 1
  - Steptococcus Pneumoniae
- Due to complement deregulation
- Malignancy, Cancer Chemotherapy, Ionizing Radiation
- Drug-induced
- Transplantation
- Pregnancy. HELLP syndrome
- Autoimmune Disorders:
  - SLE
  - Antiphospholipid antibody syndrome
- Glomerulopathy
- Defective cobalamin metabolism

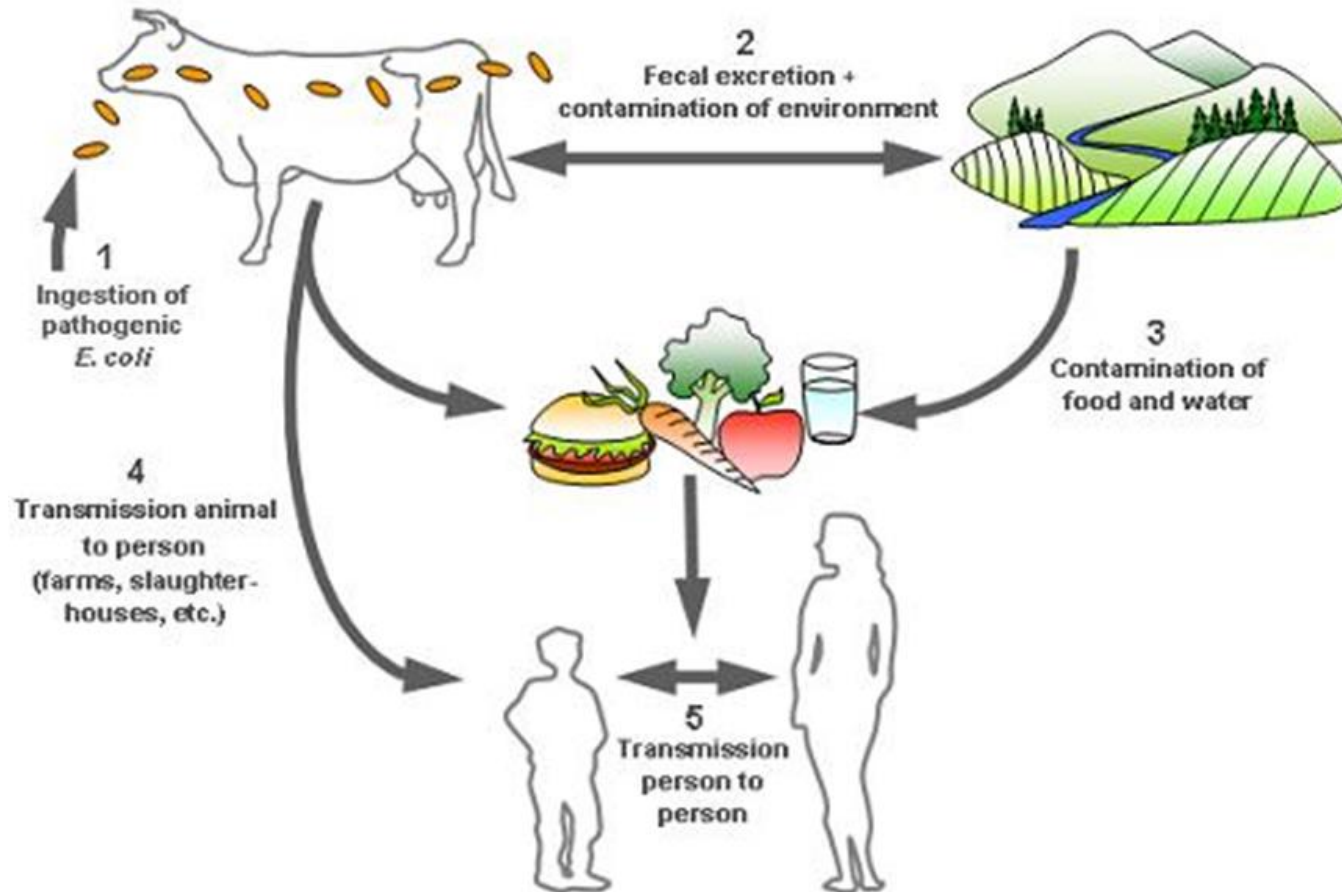
# HUS σχετιζόμενο με διάρροια

## Επιδημιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά

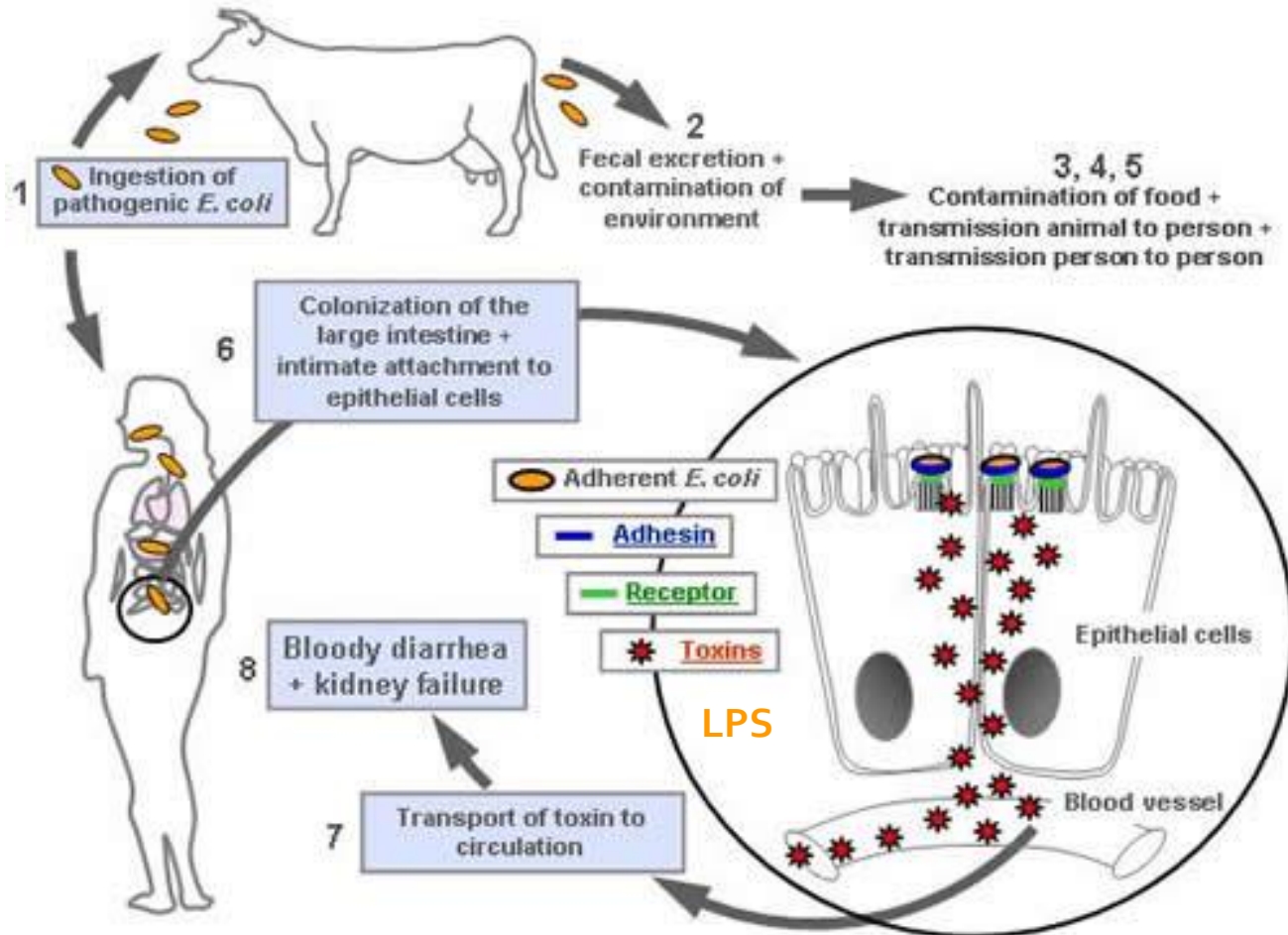
- Οφείλεται κυρίως σε *E.coli* (90% περιπτώσεων HUS σε παιδιά) και λιγότερο σε *Shigella dysenteriae* (παραγωγή τοξίνης shiga)
- Ο ορότυπος O15:H7 της *E.coli* είναι η συχνότερα αιτία HUS σε Β. Αμερική και Δυτική Ευρώπη
- Ετήσια επίπτωση HUS λόγω O15:H7: 2/100000 παιδιά ηλικίας <5 έτη
- Διάρροια αρχικά υδαρής και ακολούθως αιμορραγική με κοιλιακό άλγος παρουσιάζονται μετά από 3-8 ημέρες επώασης
- Τριάδα HUS: μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, οξεία νεφρική βλάβη (50% ασθενών απαιτεί αιμοκάθαρση)
- Το HUS επιπλέκει το 15% περιπτώσεων αιμορραγικής διάρροιας λόγω *E.coli*, 5-10 ημέρες μετά την έναρξή της
- Συχνά αυτόματη ανάκαμψη, αλλά ο κίνδυνος θανάτου ή νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου είναι 12%
- Εξωνεφρικές εκδηλώσεις σε ποσοστό 10%-50% κυρίως από ΚΝΣ, αλλά και γαστρεντερικό και μυοκάρδιο



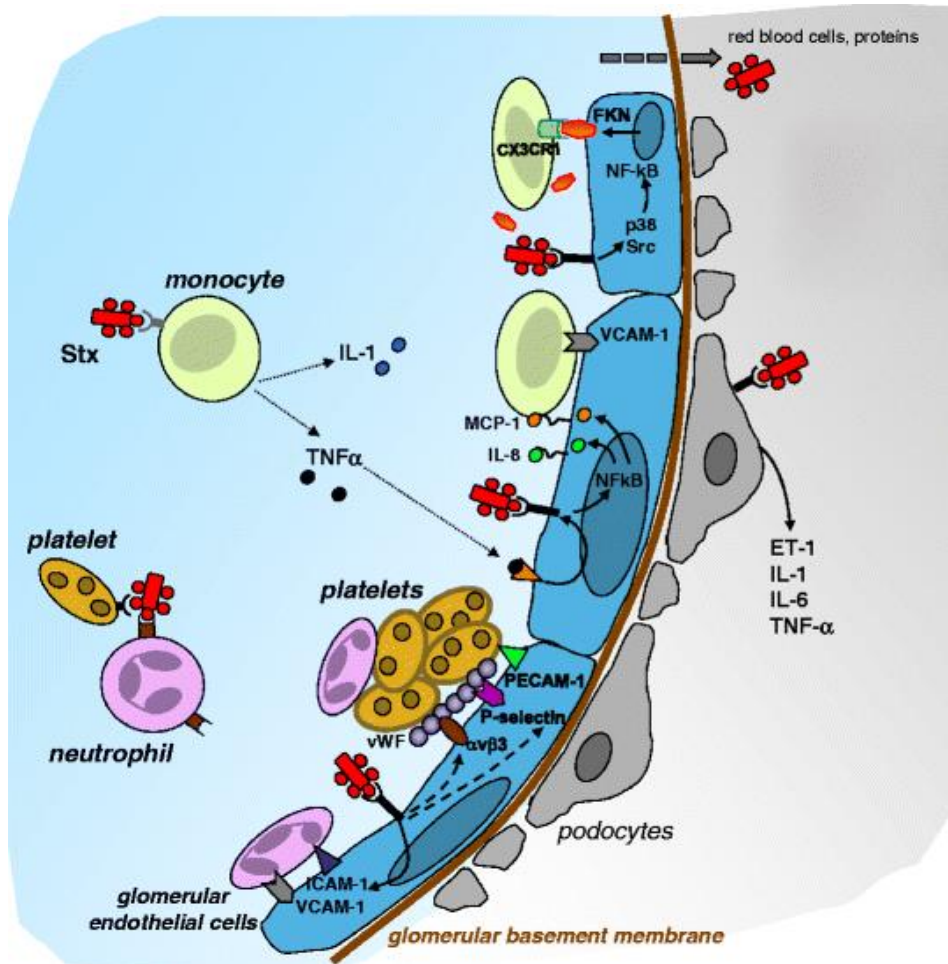
# Παθогένεια HUS σχετιζόμενου με E. Coli O157:H7



# Παθogenεία HUS σχετιζόμενου με E. Coli O157:H7

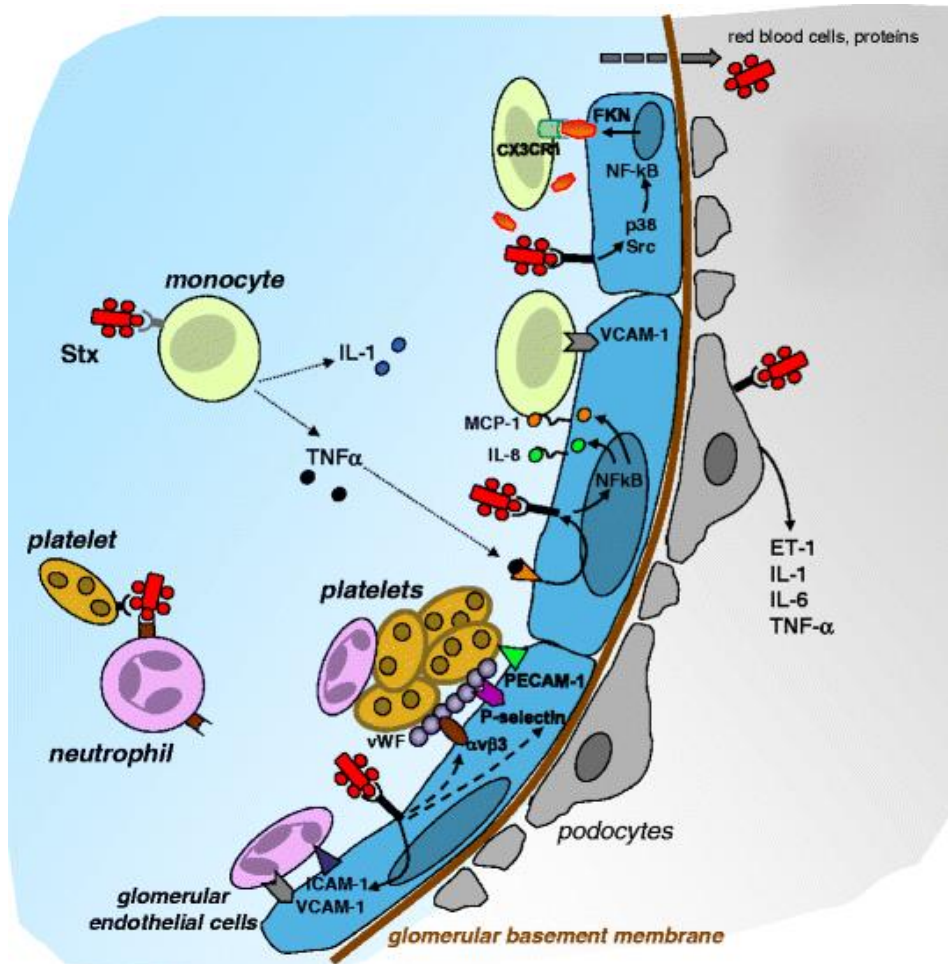


# Παθогένεια HUS σχετιζόμενου με E. Coli O157:H7



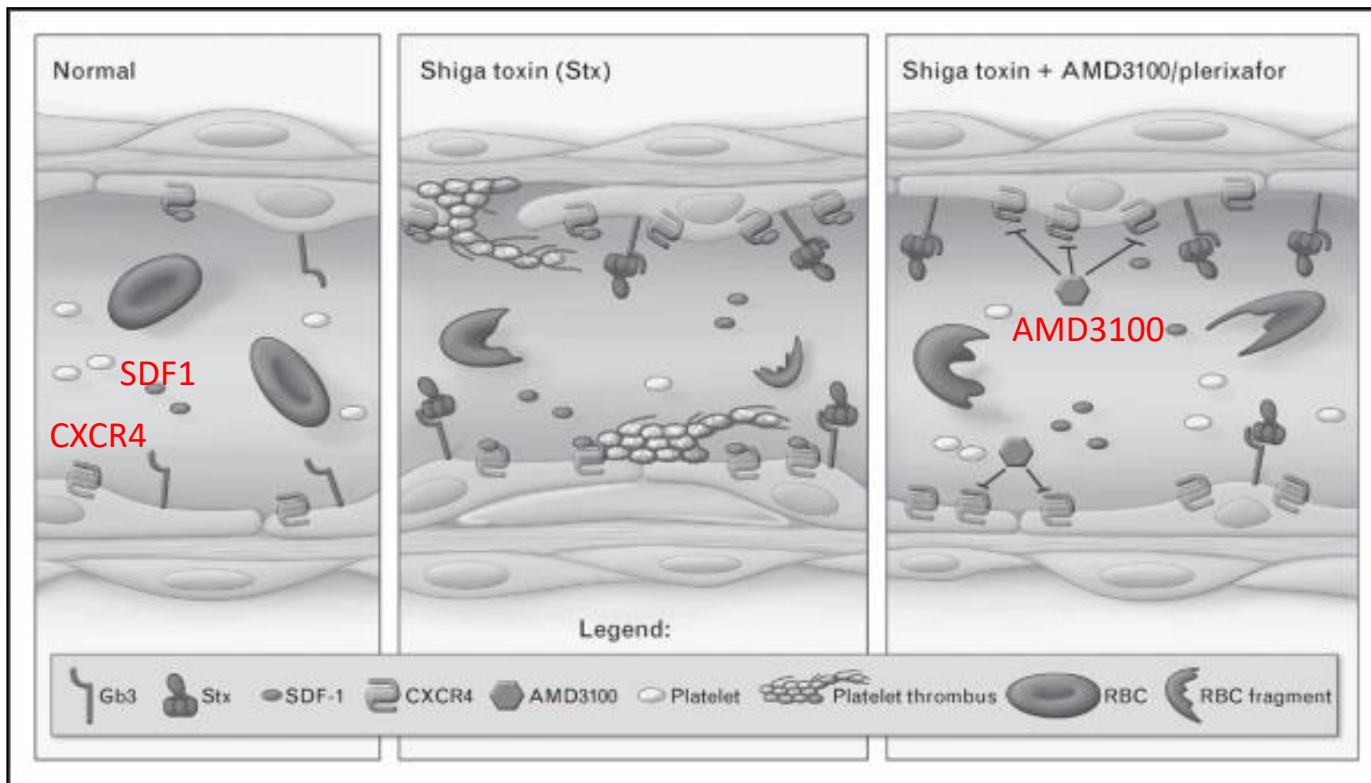
- Η σύνδεση Stx με ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγεί σε ανατολή πρωτεϊνικής σύνθεσης και απόπτωση
- Σύνδεση Stx με μονοκύτταρα οδηγεί σε παραγωγή TNFα με αποτέλεσμα την αύξηση του υποδοχέα Gb3Cer
- Η σύνδεση Stx με ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγεί σε παραγωγή κυτταροκινών, χυμοκινών και μορίων προσκόλλησης με αποτέλεσμα την συσσώρευση και προσκόλληση των κυττάρων της κοκκιώδους σειράς στο ενδοθήλιο

# Παθогένεια HUS σχετιζόμενου με E. Coli O157:H7



- Η σύνδεση Stx με ενδοθηλιακά κύτταρα τα ενεργοποιεί και τα καθιστά προθρομβωτικά
- ο θρόμβος ως απάντηση στην Stx εξαρτάται από την αλληλεπίδραση α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> ιντεγκρίνης, P-selectin και PECAM-1 με τον παράγοντα vWF
- υπάρχουν ενδείξεις ενεργοποίησης του συμπληρώματος και ειδικότερα του εναλλακτικού μονοπατιού, αλλά ο ρόλος στη θρόμβωση είναι ασαφής

# Παθογένεια HUS σχετιζόμενου με E. Coli O157:H7



*Petruzzello-Pellegrini T et al  
Curr Opin Nephrol Hypertens  
2012,*

- ↑CXCR4, SDF-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα ζώων που είχαν εκτεθεί σε Stx
- ↑SDF-1 στο αίμα ζώων που είχαν εκτεθεί σε Stx
- ↑SDF-1 στο αίμα ασθενών με λοίμωξη από E. Coli O157:H7
- Σε ζώα που είχαν εκτεθεί σε Stx, χορήγηση AMD3100 βελτίωσε νεφρική βλάβη και αριθμό PLTs

# HUS σχετιζόμενο με διάρροια

## Θεραπεία

- Υποστηρικτική αγωγή για αντιμετώπιση:
  - ✓ Αναιμίας
  - ✓ Θρομβοπενίας
  - ✓ Διαταραχών ύδατος και ηλεκτρολυτών
  - ✓ Οξείας νεφρικής βλάβης
  - ✓ Υπέρτασης
  - ✓ Νευρολογικών διαταραχών
  - ✓ Βλαβών σε άλλα όργανα
  
- Χορήγηση πλάσματος/πλασμαφαίρεση (;)
  
- Eculizumab

# HUS σχετιζόμενο με E. Coli O157:H7

## Πρόγνωση

- ❑ Υποχώρηση αιματολογικών εκδηλώσεων εντός 1-2 εβδομάδων
- ❑ Ευνοϊκή πρόγνωση για νεφρική λειτουργία, 5% ανεπάρκεια τελικού σταδίου
- ❑ Θνητότητα 5%

# Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο (HUS)

## Ταξινόμηση

- HUS infection-induced
  - Shiga-toxin producing E.coli
  - Shigella Dysenteriae type 1
  - Streptococcus Pneumoniae
- Due to complement deregulation
- Malignancy, Cancer Chemotherapy, Ionizing Radiation
- Drug-induced
- Transplantation
- Pregnancy. HELLP syndrome
- Autoimmune Disorders:
  - SLE
  - Antiphospholipid antibody syndrome
- Glomerulopathy
- Defective cobalamin metabolism



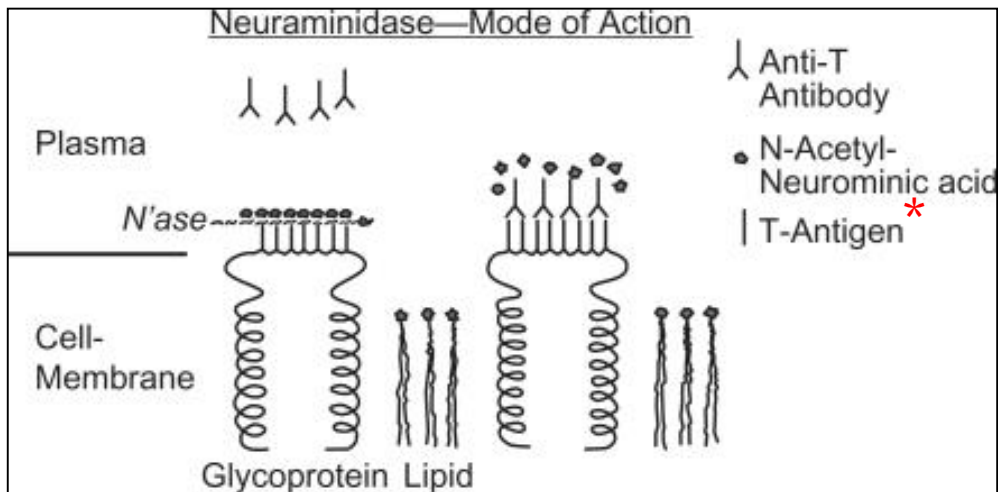
# HUS σχετιζόμενο με *Str. pneumoniae*

## Επιδημιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά

- Αφορά στο 5%-15% παιδιών με HUS και >40% περιπτώσεων HUS μη σχετιζόμενων με *E.coli* που παράγει shiga toxin
- Επίπτωση HUS μετά από λοίμωξη με *Str. Pneumoniae*: 0,5%
- Τυπικά οι ασθενείς παρουσιάζουν πνευμονία (70 %) που συνήθως επιπλέκεται με εμπύημα ή συλλογή)
- Μηνιγγίτιδα παρουσιάζει το 20%-30% των ασθενών
- Άλλες λοιμώξεις από πνευμονιόκοκκο που σχετίζονται με HUS περιλαμβάνουν βακτηραιμία, κολπίτιδα, μέση ωτίτιδα.
- Ασθενείς με *Str. pneumoniae* σχετιζόμενο HUS είναι νεώτεροι και έχουν βαρύτερη κλινική εικόνα από ασθενείς με HUS σχετιζόμενο με *E. coli* παράγει τοξίνη shiga
- Σε 2 σειρές ασθενών 70%-80% χρειάστηκαν αιμοκάθαρση
- Συχνές εξω-νεφρικές επιπλοκές που περιλαμβάνουν παγκρεατίτιδα, χολοκυστίτιδα, καρδιακή δυσλειτουργία και απώλεια ακοής

# HUS σχετιζόμενο με *Str. pneumoniae*

## Παθογένεια Έκβαση και Θεραπεία



\*Thomsen–Friedenreich (TF) κρυπτο-αντιγόνο

### Εκβαση

- Μέση θνητότητα: 12%
- 10% ασθενών ανέπτυξε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου
- 16% ασθενών ανέπτυξαν χρόνια νεφρική νόσο

### Θεραπεία

- Υποστηρικτική αγωγή (χορήγηση πλυμένων παραγώγων αίματος)
- Αντιβιοτική κάλυψη
- Θεραπεία με πλάσμα (;)

# Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο (HUS)

## Ταξινόμηση

- HUS infection-induced
  - Shiga-toxin producing E.coli
  - Shigella Dysenteriae type 1
  - Steptococcus Pneumoniae
- Due to complement deregulation (aHUS)
- Malignancy, Cancer Chemotherapy, Ionizing Radiation
- Drug-induced
- Transplantation
- Pregnancy. HELLP syndrome
- Autoimmune Disorders:
  - SLE
  - Antiphospholipid antibody syndrome
- Glomerulopathy
- Defective cobalamin metabolism

# Ατυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο

## Επιδημιολογία-Κλινική Εικόνα

- ❑ Άγνωστη η ακριβής επίπτωση του aHUS
- ❑ Σε παιδιά: A/Θ= 1:1, σε ενήλικες Θ>A
- ❑ Εμφανίζεται σε κάθε ηλικία. Σε παιδιά 70% περιπτώσεων < 2 έτη
- ❑ Αιφνίδια έναρξη (80%)
- ❑ Γενικά συμπτώματα
- ❑ Τριάδα HUS: αναιμία, θρομβοπενία, νεφρική ανεπάρκεια
- ❑ Αρτηριακή Υπέρταση
- ❑ Εξωνεφρικές εκδηλώσεις (20%): ΚΝΣ, Καρδιοαγγειακό
- ❑ Προοδευτική έναρξη (20%)

### Classical pathway

IgM, IgG,  
Immune complexes

C1q, C1r, C1s



C4bC2a

C3 convertase

↓

C3

↓ → C3a

↓

C3b

↓

C4bC2aC3b

C5 convertase

→ C5 ←

↓ → C5a

↓

C5b

↓

C5b-9 (MAC)

### Lectin pathway

Mannose  
residues

MBL, MASPs



C4bC2a

C3 convertase

↓

C3

↓ → C3a

↓

C3b

↓

C4bC2aC3b

C5 convertase

→ C5 ←

↓ → C5a

↓

C5b

↓

C5b-9 (MAC)

### Alternative pathway

Gram+, Gram-, bacteria,  
bacterial toxins (LPS)

C3

↓ → C3a

↓

C3b

Factor B → ↓ ← Factor H

↓

C3bB

Factor D → ↓ ← Factor H

↓

C3bBb

↓

C3

↓ → C3a

↓

C3b

↓

C3bBbC3b

↓

C3bBbC3b

↓

C3bBbC3b

↓

C3bBbC3b

↓

C3bBbC3b

↓

C3bBbC3b

↓

C3bBbC3b

↓

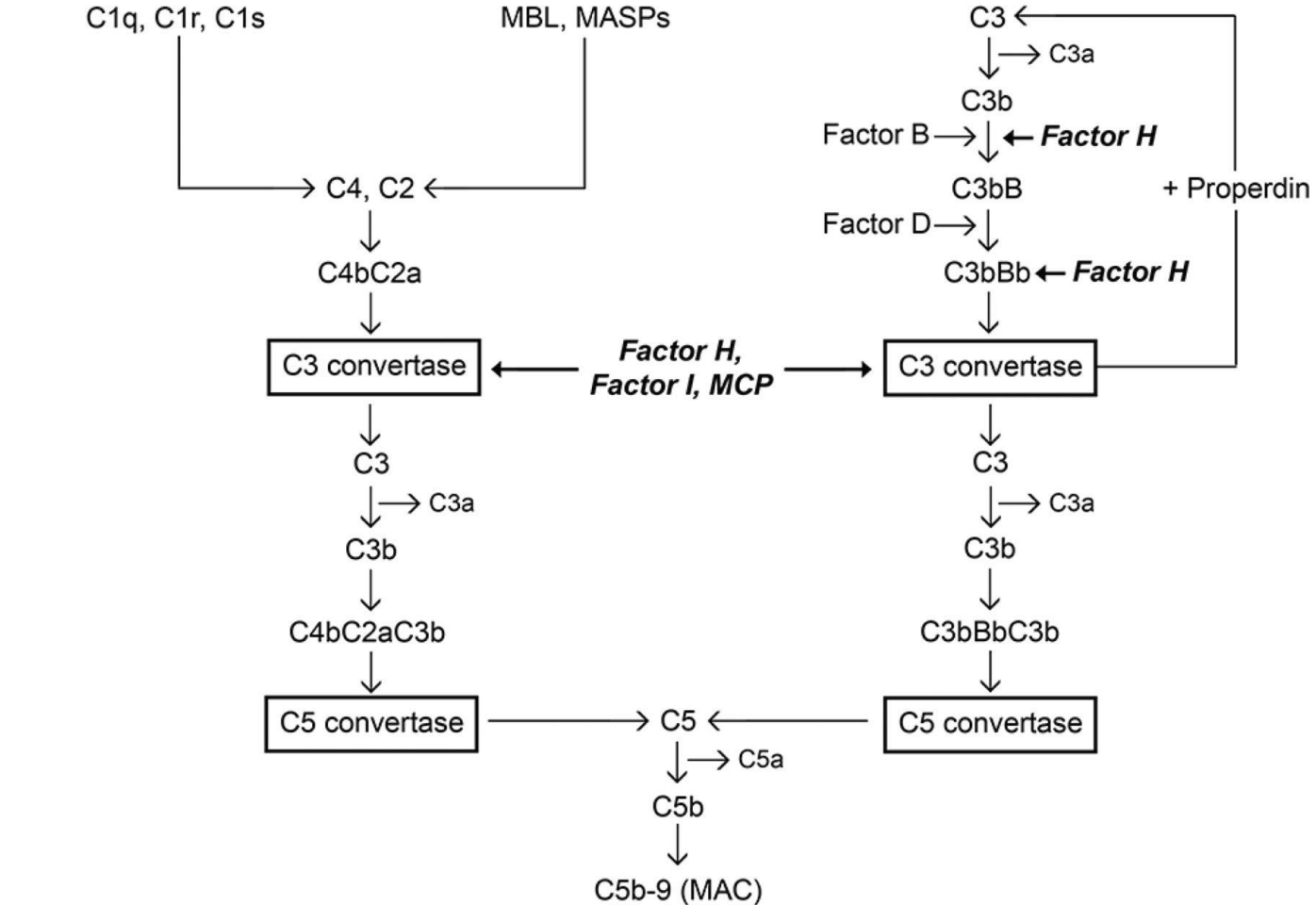
C3bBbC3b

↓

C3bBbC3b

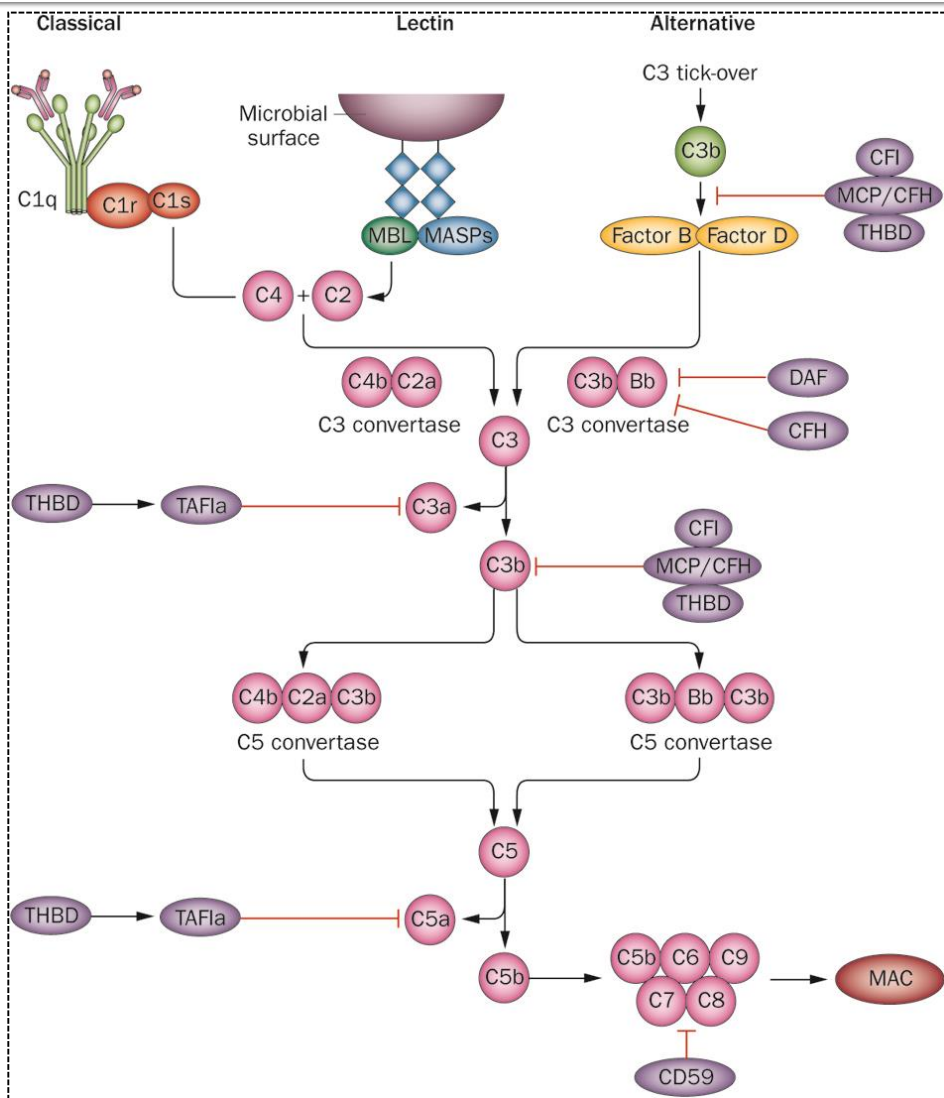
+ Properdin

Factor H,  
Factor I, MCP



# Ατυπο Αιμολυτικό-Ουραιμικό Σύνδρομο

## Γενετικές Μεταλλάξεις



### ■ Inactivating mutations:

- complement factor H (CFH)
- membrane cofactor protein (MCP)
- complement factor I (CFI)
- Thrombomodulin (THBD)

### ■ Gain-of-function mutations:

- C3
- Complement factor B (CFB)

### ■ Αυτο-αντισώματα:

- CFH

# Γενετικοί Προδιαθεσικοί Παράγοντες

	Σχετικός Κίνδυνος
CFH	X 2-4
MCP	X 2-3
CD4b binding protein	
CFHR1	

# Ατυπο Αιμολυτικό-Ουραιμικό Σύνδρομο

## Μειωμένη Διεισδυτικότητα (Penetrance)

- ❑ Διεισδυτικότητα: <50% σε φέροντες μεταλλάξεις στα γονίδια CFH, CFI. MCP,CFB και ακόμα μικρότερη σε μεταλλάξεις στο C3
- ❑ Θεωρείται ότι SNPs, μεταλλάξεις και ανασταλτικά αυτοαντισώματα δρουν αθροιστικά για να αυξήσουν τη διεισδυτικότητα
- ❑ Ωστόσο, ακόμα και επί παρουσίας πολλών γενετικών προδιαθεσικών παραγόντων, η νόσος μπορεί να πρωτοεμφανιστεί στη μέση ηλικία.
- ❑ Ενδεχομένως κάποιο περιβαλλοντικό ερέθισμα πυροδοτεί τη νόσο:
  - λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού
  - πυρετός
  - Κύηση
  - φάρμακα
  - διαρροϊκά σύνδρομα μη οφειλόμενα σε *E.coli*



**Table 3 Main clinical characteristics of patients with atypical hemolytic uremic syndrome according to complement abnormality**

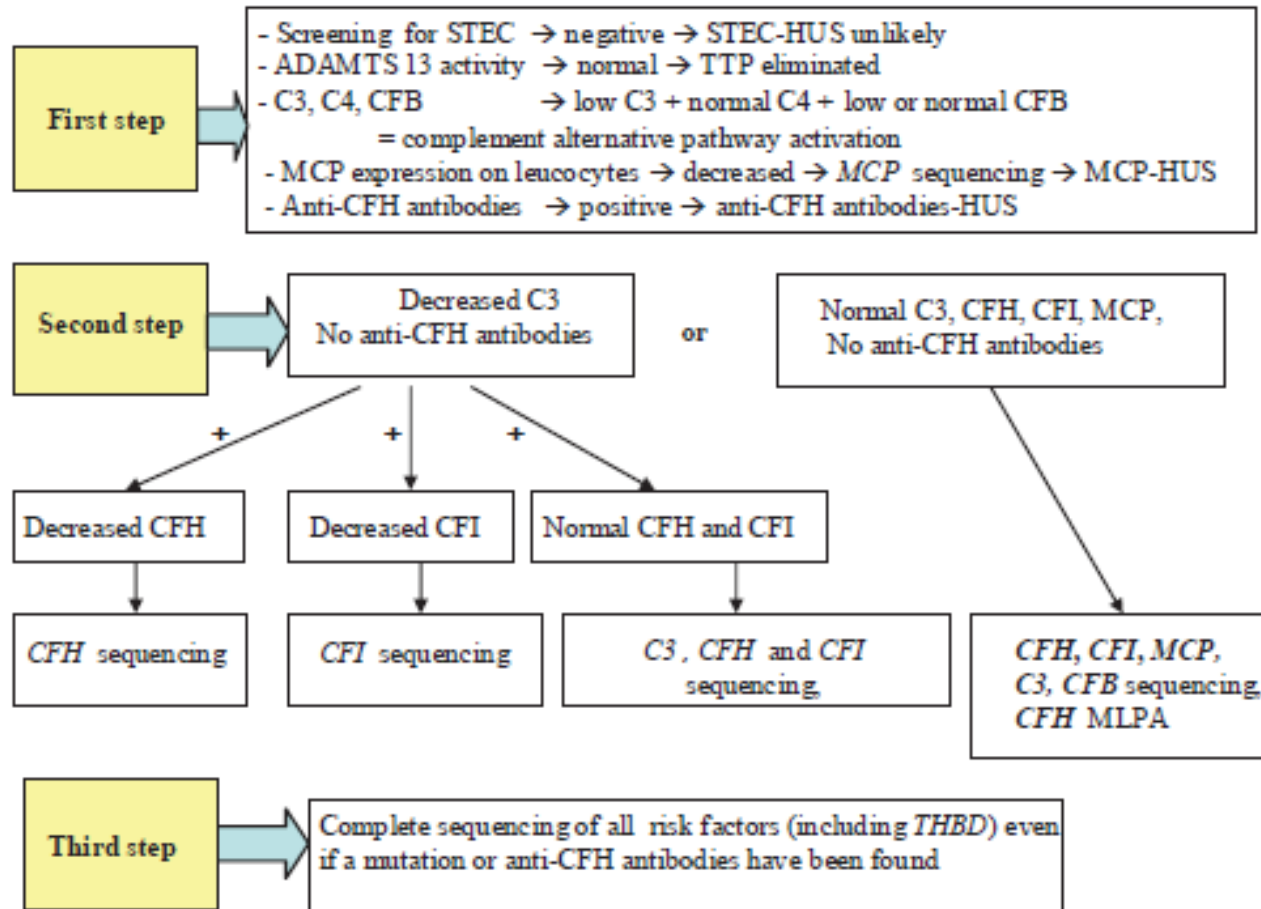
Gene or subgroup	Frequency in aHUS	Minimal age at onset		Risk of death or ESRD at 1 <sup>st</sup> episode or within < 1 y	Risk of relapses	Risk of recurrence after renal transplantation	Plasma therapy indicated
		Children	Adults				
<i>CFH</i>	20-30%	Birth	any age	50-70%	50%	75-90%	Yes
<i>CFI</i>	4 -10%	Birth	any age	50%	10-30%	45-80%	Yes
<i>MCP</i>	5 -15%	> 1 y	any age	0-6%	70-90%	< 20%	Questionable
<i>C3</i>	2 -10%	7 m	any age	60%	50%	40-70%	Yes
<i>CFB</i>	1-4%	1 m	any age	50%	3/3 not in ESRD	100%	Yes
<i>THBD</i>	3 -5%	6 m	rare	50%	30%	1 patient	Yes
<b>Anti-CFH Ab</b>	6%	Mostly 7-11 y		30-40%	40-60%	Yes if high Ab titer	Yes (+ IS)

CFH: factor H; CFI: factor I; MCP: membrane cofactor protein; CFB: factor B; THBD: thrombomodulin; Ab, antibodies; ESRD: end stage renal disease; IS: immunosuppressive treatment.

**Risk of graft failure following relapse: 80-90%**

# Ατυπο Αιμολυτικό-Ουραιμικό Σύνδρομο

## Διαγνωστικός Αλγόριθμος



# Θεραπεία aHUS

- ❑ Συνιστάται έναρξη θεραπείας με πλάσμα εντός του πρώτου 24ωρου από την πιθανή διάγνωση aHUS
- ❑ Συνιστάται ανταλλαγή 1.5 όγκου πλάσματος έναντι απλής χορήγησης πλάσματος
- ❑ Καθημερινή ανταλλαγή πλάσματος μέχρις ότου Hgb, PLTs και LDH κφ και νεφρική λειτουργία βαίνει σταθερά βελτιούμενη
- ❑ Αν μετά από 3-5 ημέρες η αιμόλυση εμμένει ή/και ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν βελτιώνεται: αποτυχία θεραπείας
- ❑ Επί ανταπόκρισης, ακολουθεί προοδευτική αραίωση των συνεδριών ανταλλαγής πλάσματος, κατά περίπτωση
- ❑ Σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου: μεταμόσχευση νεφρού

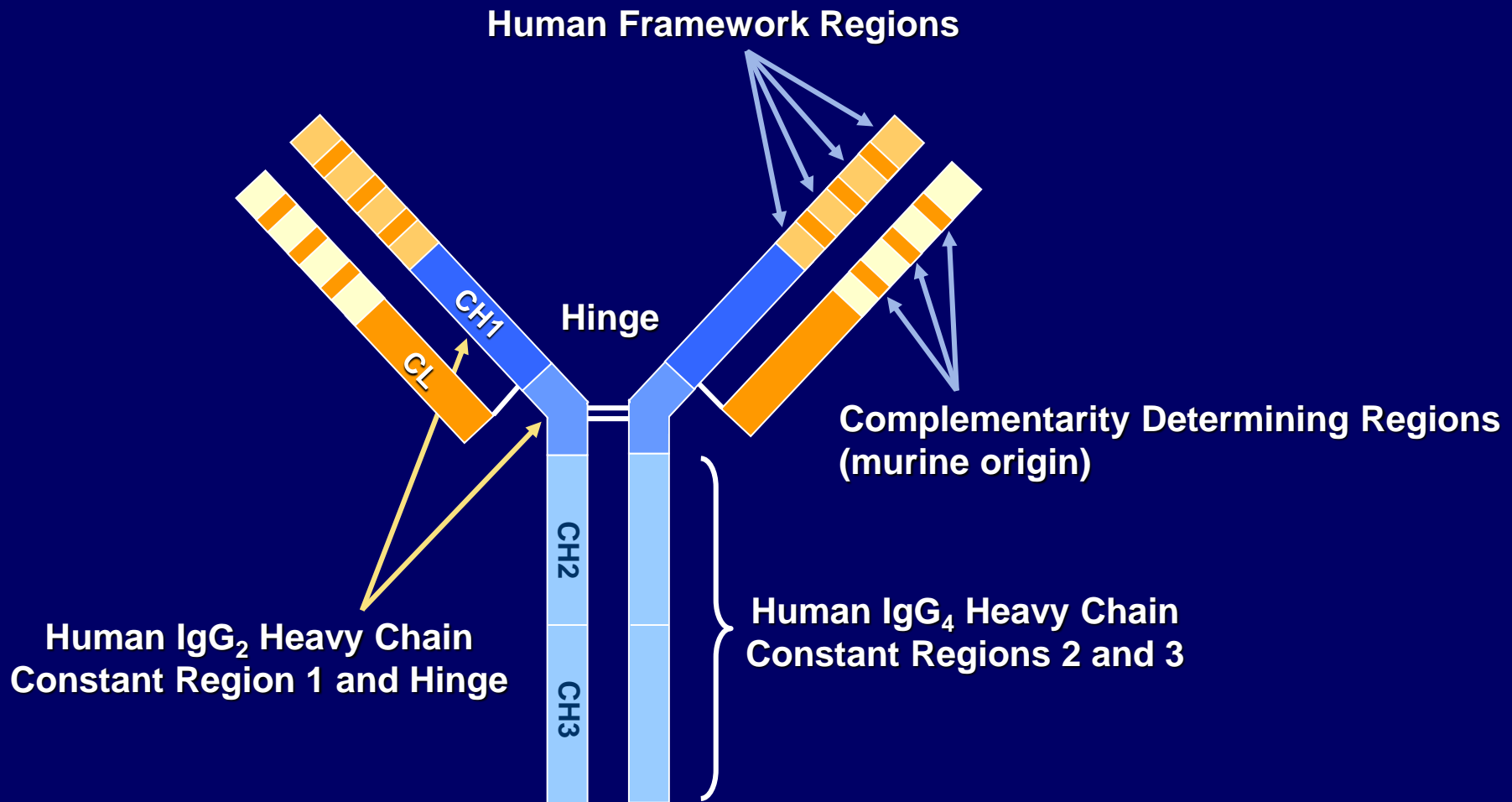
**Table 3 Main clinical characteristics of patients with atypical hemolytic uremic syndrome according to complement abnormality**

Gene or subgroup	Frequency in aHUS	Minimal age at onset		Risk of death or ESRD at 1 <sup>st</sup> episode or within < 1 y	Risk of relapses	Risk of recurrence after renal transplantation	Plasma therapy indicated
		Children	Adults				
<i>CFH</i>	20-30%	Birth	any age	50-70%	50%	75-90%	Yes
<i>CFI</i>	4 -10%	Birth	any age	50%	10-30%	45-80%	Yes
<i>MCP</i>	5 -15%	> 1 y	any age	0-6%	70-90%	< 20%	Questionable
<i>C3</i>	2 -10%	7 m	any age	60%	50%	40-70%	Yes
<i>CFB</i>	1-4%	1 m	any age	50%	3/3 not in ESRD	100%	Yes
<i>THBD</i>	3 -5%	6 m	rare	50%	30%	1 patient	Yes
<b>Anti-CFH Ab</b>	6%	Mostly 7-11 y		30-40%	40-60%	Yes if high Ab titer	Yes (+ IS)

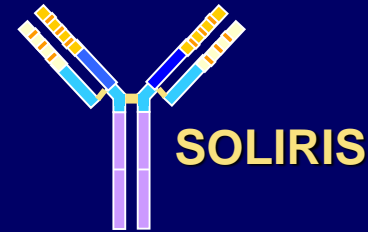
CFH: factor H; CFI: factor I; MCP: membrane cofactor protein; CFB: factor B; THBD: thrombomodulin; Ab, antibodies; ESRD: end stage renal disease; IS: immunosuppressive treatment.

**Risk of graft failure following relapse: 80-90%**

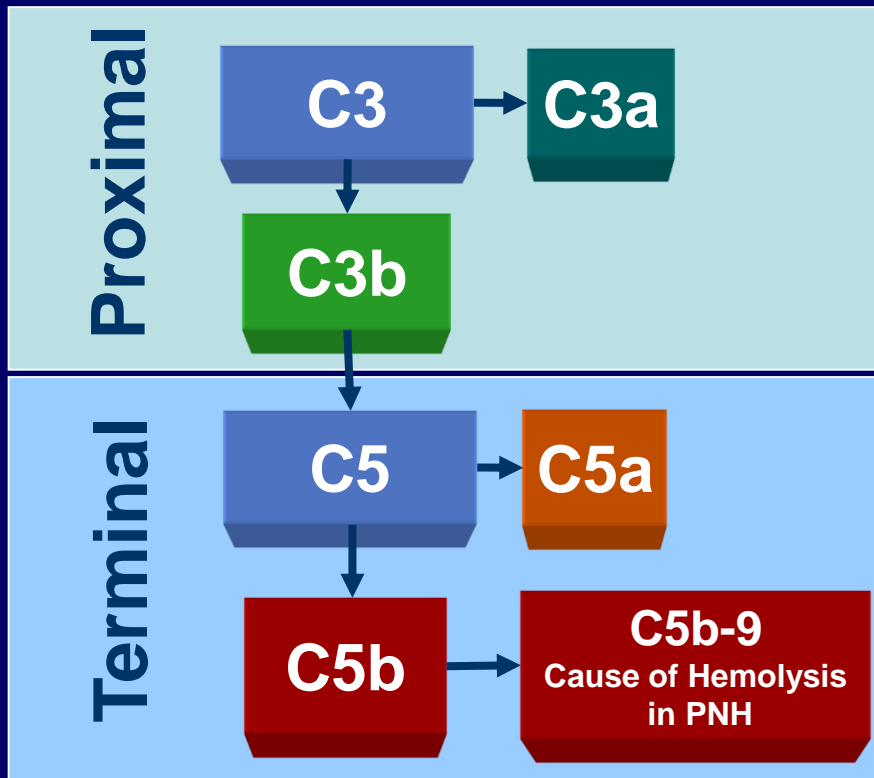
# SOLIRIS® (eculizumab) Humanized First in Class Anti - C5 Antibody



# SOLIRIS® Blocks Terminal Complement



## Complement Cascade



- SOLIRIS binds with high affinity to C5
- Terminal complement activity is blocked
- Proximal functions of complement remain intact
  - Weak anaphylatoxin
  - Immune complex clearance
  - Microbial opsonization

Figuroa, et al. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4:359-395.

Walport. *N Engl J Med.* 2001;344:1058.

SOLIRIS® (eculizumab) [package insert]. Alexion Pharmaceuticals; 2007.

ORIGINAL ARTICLE

# Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome

C.M. Legendre, C. Licht, P. Muus, L.A. Greenbaum, S. Babu, C. Bedrosian,  
C. Bingham, D.J. Cohen, Y. Delmas, K. Douglas, F. Eitner, T. Feldkamp,  
D. Fouque, R.R. Furman, O. Gaber, M. Herthelius, M. Hourmant, D. Karpman,  
Y. Lebranchu, C. Mariat, J. Menne, B. Moulin, J. Nürnberger, M. Ogawa,  
G. Remuzzi, T. Richard, R. Sberro-Soussan, B. Severino, N.S. Sheerin, A. Trivelli,  
L.B. Zimmerhackl,\* T. Goodship, and C. Loirat

**Table 1** Efficacy results of prospective studies C08-002 and C08-003 by week 26

Outcomes	C08-002 (n=17)	C08-003 (n=20)
Change in platelet count from baseline through Week 26 ( $\times 10^9/L$ ), point estimate (95% CI)	73 (40 to 105) p=0.0001	5 (-17.5 to 28) p=0.64
Normalisation of platelet count		
All patients, n (%) (95% CI)	14 (82) (57 to 96)	18 (90) (68 to 99)
Patients with abnormal baseline, n (%)	13/15 (87%)	3/20 (15%)
TMA event-free status*, n (%) (95% CI)	15 (88) (64 to 99)	16 (80) (56 to 94)
TMA intervention rate†		
Daily pre-eculizumab rate, median (minimum, maximum)	0.88 (0.04, 1.59)	0.23 (0.05, 1.09)
Daily posteculizumab rate, median (minimum, maximum)	0 (0, 0.31)	0
p Value	p<0.0001	p<0.0001
CKD improvement by $\geq 1$ stage, n (%) (95% CI)	10 (59) (33 to 82)	7 (35) (15 to 59)
eGFR change mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , median (range) at 26 weeks	20 (-1 to 98)	5 (-1 to 20)
eGFR improvement $\geq 15$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , n (%) (95% CI)	9 (53) (28 to 77)	1 (5) (0 to 25)
Change in Hb $>20$ g/L, n (%) (95% CI)	11 (65) (38 to 86)	9 (45) (23 to 68)
Haematological normalisation‡, n (%) (95% CI)	13 (76) (50 to 93)	18 (90) (68 to 99)
Complete TMA response§, n (%) (95% CI)	11 (65) (38 to 86)	5 (25) (9 to 49)
Death	0	0

\*TMA event-free status is  $\geq 12$  weeks of stable platelet count, no PE/PI and no new dialysis.

†TMA intervention rate is the number of PE or PI interventions and number of new dialyses required per patient per day.

‡Haematological normalisation is the normal platelet and lactate dehydrogenase levels,  $\geq 2$  consecutive measurements and  $\geq 4$  weeks apart.

§Complete TMA response is haematological normalisation plus at least a 25% reduction in serum creatinine for a minimum of 4 weeks.

Source: Electronic Medicines Compendium.<sup>31</sup>

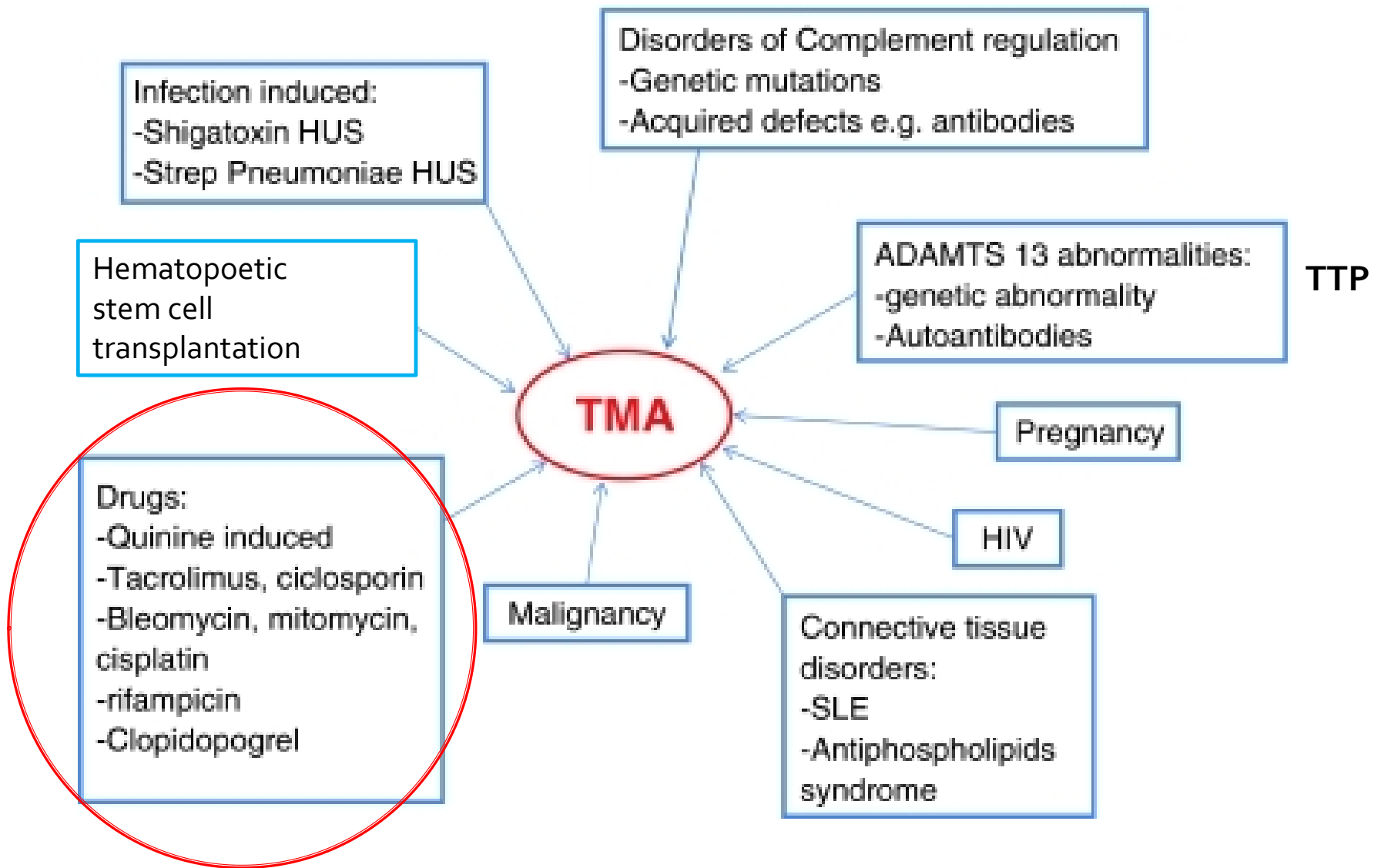
CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Hb, haemoglobin; PE, plasma exchange; PI, plasma infusion; TMA, thrombotic microangiopathy.

	week 100	week 114
TMA event-free status	88%	95%
CKD improvement by $\geq 1$ stage	71%	60%
Haematological Normalisation	88%	ND



# Eculizumab και aHUS

- Εναρξη Eculizumab το συντομότερο δυνατό, οπωσδήποτε ωστόσο μετά τον αποκλεισμό TMA λόγω έλλειψης ADAMTS13 και Stx-HUS
- Απαιτείται εμβολιασμός για μηνιγγιτιδόκοκο προ της χορήγησης Eculizumab.
- Χορήγηση προφυλακτικής αντιβίωσης στους εμβολιασθέντες ασθενείς, ώστε να μην καθυστερήσει η αγωγή με Eculizumab
- Δεν είναι ξεκάθαρο πώς θα ελέγχεται η ανταπόκριση στη θεραπεία
- Δεν είναι ξεκάθαρο πόσο θα πρέπει να διαρκεί η θεραπεία
- Το Eculizumab φαίνεται να έχει θέση ως προφυλακτική αγωγή προ της μεταμόσχευσης και μετά από αυτή



**Drugs that have been associated with thrombotic microangiopathy (TMA) in the Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989–2009.**

Mechanism	Number
<i>Acute, immune-mediated</i>	
Quinine	25
<i>Dose-dependent toxicity</i>	
Chemotherapeutic agents	
Mitomycin C	11
Gemcitabine	4
Carmustine	1
Pentostatin	1
Calcineurin inhibitor	
Cyclosporine	3
<i>Association with TTP uncertain and pathogenesis unknown</i>	
Alendronate	1
Clopidogrel	1
Cocaine	1
Ticlopidine	2
Trimethoprim-sulfamethoxazole	1
Vancomycin	1

Επί συνόλου 398 περιπτώσεων TMA, 52 (13%) συσχετίστηκαν με φάρμακα.

# Θρομβωτική Μικρο-αγγειοπάθεια

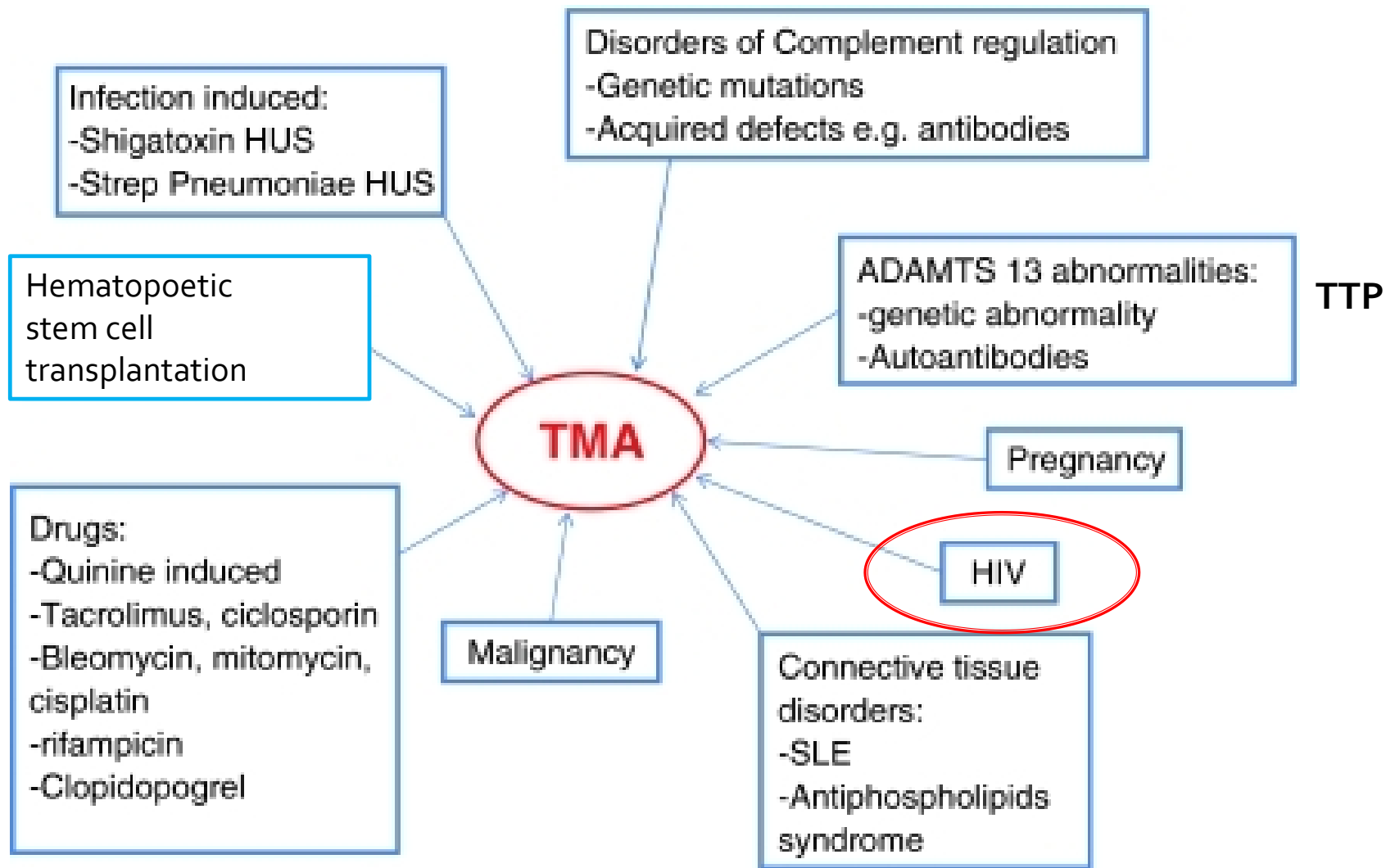
## Σχετιζόμενη με φάρμακα-Παθοφυσιολογία

- **Ανοσολογικός μηχανισμός (κινίνη):**
  - Οξεία, δραματική εκδήλωση θρομβωτικής μικρο-αγγειοπάθειας
  - Φαρμακο-εξαρτώμενα Abs έναντι αιμοπεταλίων (και ενδοθηλίου και ουδετερόφιλων)
- **Τοξικός μηχανισμός (μιτομυκίνη C, κυκλοσπορίνη, tacrolimus)**
  - Δοσο-εξαρτώμενη νεφρική τοξικότητα
  - Προοδευτική εμφάνιση θρομβωτικής μικρο-αγγειοπάθειας
  - Ενδοθηλιακή βλάβη και συσσώρευση PLTs, πιθανά μέσω αναστολής προστακυκλίνης
  - Αναστολη του VEGF

# Θρομβωτική Μικρο-αγγειοπάθεια

## Σχετιζόμενη με φάρμακα-Θεραπεία

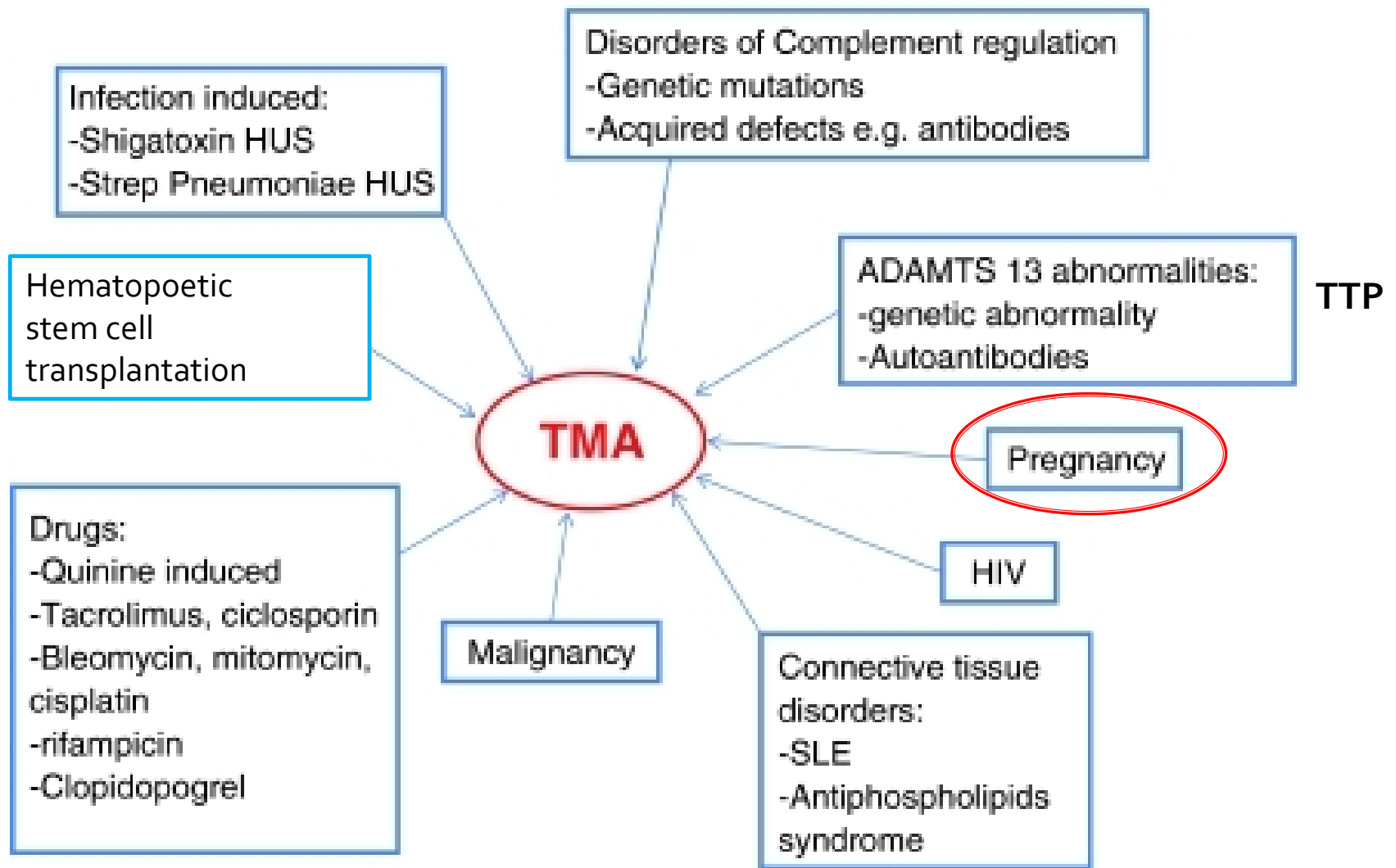
- ❑ Ανοσολογικός μηχανισμός ή οξεία έναρξη ΤΜΑ
  - ✓ Πλασμαφαίρεση
  - ✓ Διακοπή χορήγησης του θεωρούμενου ως εμπλεκόμενου φαρμάκου
  
- ❑ Προοδευτική εμφάνιση ΤΜΑ (calcineurin inhibitors, mitomycin C)
  - ✓ Διακοπή ή ελάττωση της δόσης χορήγησης του θεωρούμενου ως εμπλεκόμενου φαρμάκου



# Θρομβωτική Μικρο-αγγειοπάθεια

## Σχετιζόμενη με λοίμωξη HIV

- Επίπτωση HIV :15%-50% σε ασθενείς με TTP
- Ο ιός HIV μπορεί ν' αποτελεί εκλυτικό παράγοντα για οξύ επεισόδιο TTP
- Ο ιός HIV σχετίζεται άμεσα με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και εναπόθεση θρόμβων στη μικροκυκλοφορία
- Οπορτουνιστικές λοιμώξεις (CMV, HHV8) μπορεί να σχετίζονται με ανάπτυξη TMA στο πλαίσιο λοίμωξης με HIV
- Αντιμετώπιση:
  - Αντιρετροϊκή αγωγή ( HIV-σχετιζόμενη TMA)
  - Αντιρετροϊκή αγωγή και πλασμαφαίρεση (HIV-σχετιζόμενη TTP)

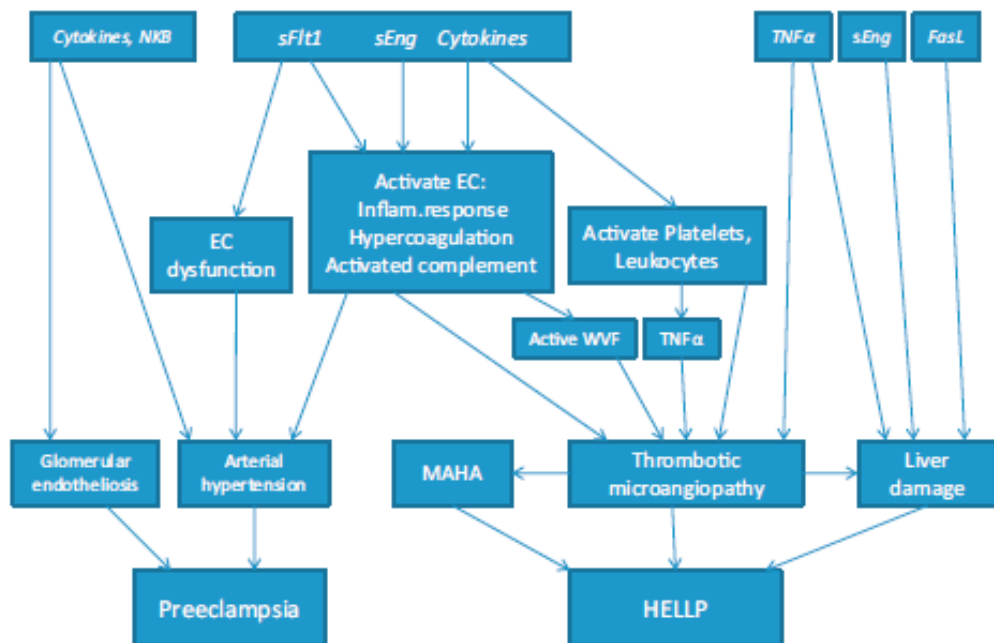




# Θρομβωτική Μικροαγγειοπάθεια σχετιζόμενη με κύηση

## Σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low PLT count)

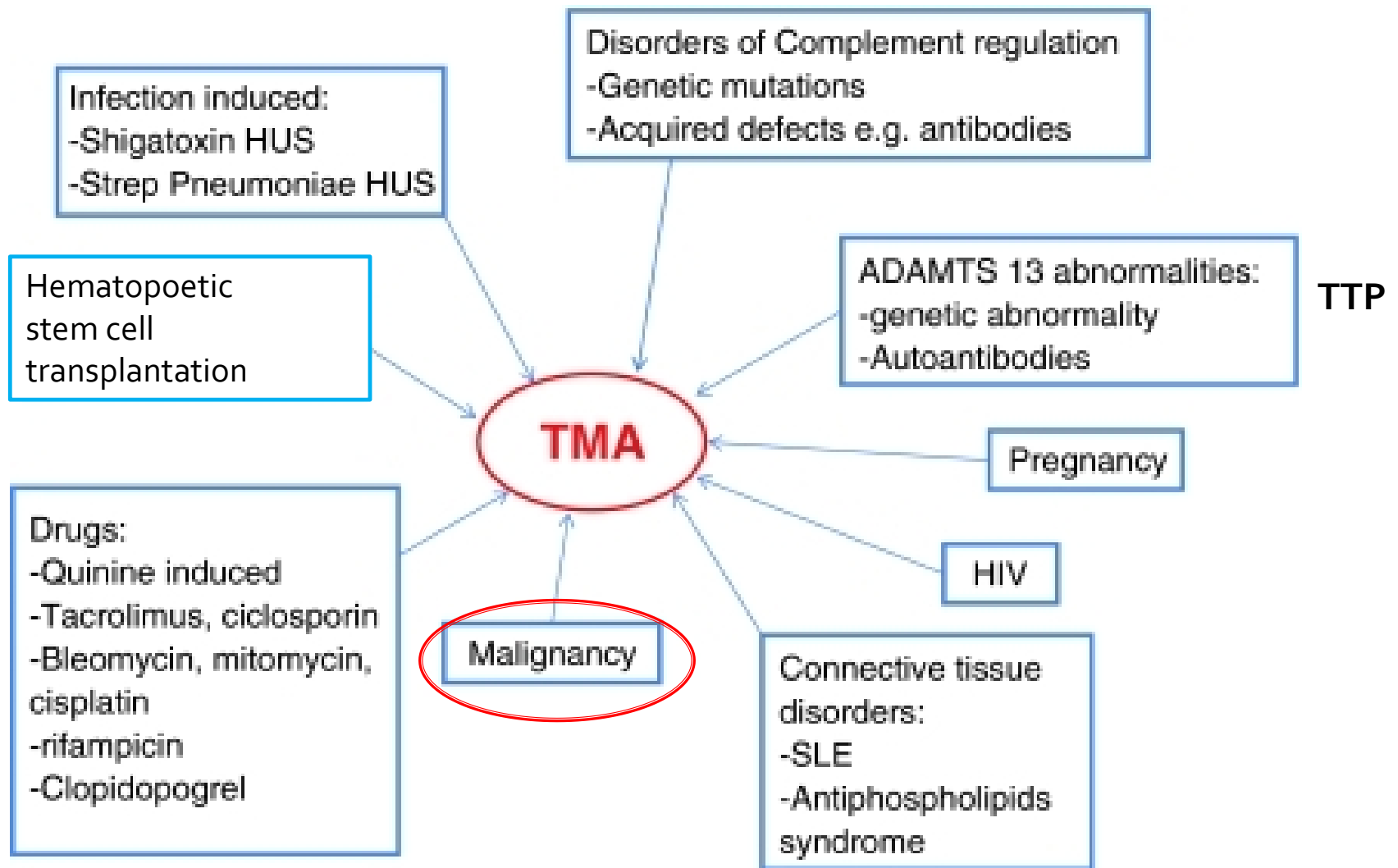
- ΜΑΙΗΑ με:
  - LDH > 600 U/L
  - Ολική χολερυθρίνη > 1,2 mg/dl
  - SGOT > 70 U/L
  - PLTs < 100000/μl
- Εμφανίζεται στο 10-20% των γυναικών με προεκλαμψία
- Αντιμετώπιση:
  - Άμεση διενέργεια τοκετού
  - Κορτικοστεροειδή (;)



# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Σχετιζόμενη με κύηση

- ❑ Η κύηση αποτελεί εκλυτικό παράγοντα για 5%-25% περιπτώσεων TTP
- ❑ Πρόκειται για όψιμη έναρξη συγγενούς TTP ή ιδιοπαθή TTP
- ❑ Η TTP στην κύηση σχετίζεται με σημαντική θνητότητα/νοσηρότητα μητέρας και εμβρύου
- ❑ Υπάρχει συνεχής κίνδυνος υποτροπής σε επόμενες εγκυμοσύνες για περιπτώσεις συγγενούς TTP
- ❑ Αντιμετώπιση
  - Συγγενής TTP: χορήγηση πλάσματος
  - Επίκτητη TTP: πλασμαφαίρεση
  - Η διενέργεια άμεσου τοκετού δεν φαίνεται να επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου



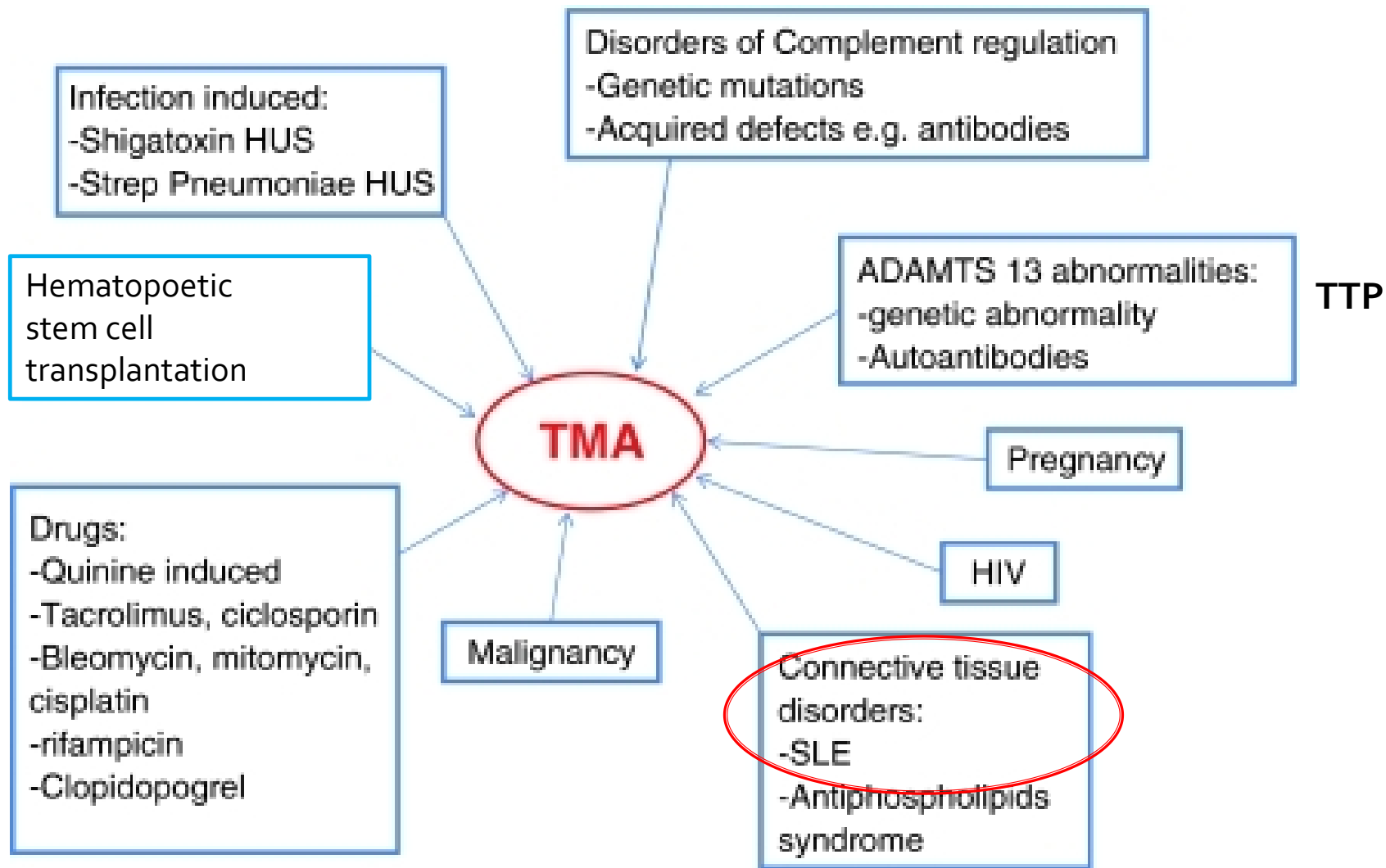
# Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία & Θρομβοπενία Σχετιζόμενη με νεοπλασία

- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Σχετιζόμενη με χημειοθεραπεία
- Απότοκος της νεοπλασίας:
  - κυρίως αδenoκαρκινώματα
  - συνήθως γενικευμένη νόσος
  - κατά κανόνα μετάσταση στο οστό/ μυελό των οστών
  - απόφραξη αγγείων λόγω εμβόλων από νεοπλασματικά κύτταρα ή θρόμβων ινικής

**Table 3** Comparison of cases of cancer-associated microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia (CA-MHA) with acute immune-mediated ADAMTS13-deficient TTP

Patient features	CA-MHA	Autoimmune-TTP	P-value
Age	58 (48–85)	44 (24–67)	0.05
Gender M:F	1 : 6	2 : 5	0.55
Bone pain	5/7	0	0.002
Neurologic symptoms	5/7 (71%)	5/7 (71%)	
Respiratory compromise	5/7 (71%)	0	0.002
Hemoglobin	6.9 (5.3–8.4)	7.4 (6.3–9.2)	0.26
Platelet count	18 (4–68)	9 (6–33)	0.19
Reticulocyte count	101.4 (32.9–252)	113 (75.7–492.1)	0.31
Nucleated rbc	3 (0–72)	7 (0–40)	0.99
Metamyelocytes	1 (0–2)	2 (0–3)	0.3
Myelocytes	2 (2–5)	4 (1–5)	0.63
Fibrinogen (175–430 mg/dL)	291 (172–405)	243 (191–455)	0.5
PT (8.4–12.0 s)	11.1 (9.7–14.9)	9.9 (9.1–12.7)	0.38
APTT (21–33 s)	26 (22–43)	26 (20–30)	0.38
Positive D-dimer assay	7/7	5/5	
D-dimer (<301 ng/dL)	2000 (350–2000)	500 (500–2000)	0.30
Positive SFM	1/7 (14%)	3/5 (60%)	0.11
LDH (122–222 U/L)	802 (228–1761)	700 (511–8149)	0.26
Creatinine (0.8–1.3 mg/dL)	1.2 (0.8–3.6)	1.5 (0.8–3.3)	0.74
ADAMTS13% (≥67%)	73% (16–100)	<5 (<5–26%) <sup>1</sup>	0.04
Inhibitor titer	0	1.4 (1.1–>8)	
Response to PE	1/7 (14%)	6/7 (86%)	0.004
Mortality at 30 d	5/7 (71%)	1/7 (14%)	0.03

Θεραπεία: Χορήγηση ΧΜΘ



# Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία Σχετιζόμενη με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο

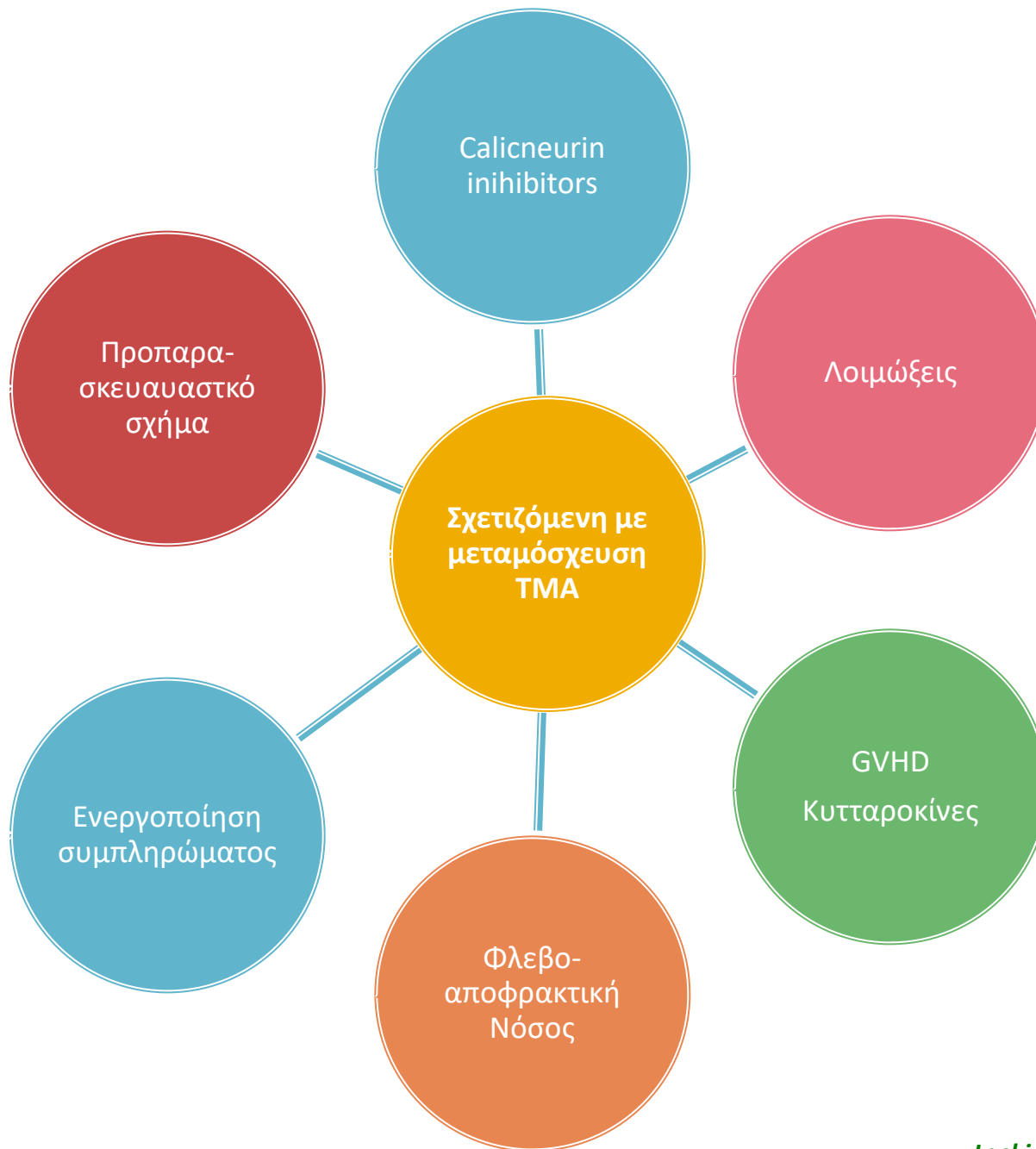
- ❑ Ενδοθηλιακή βλάβη (αγγειίτις, φλεγμονή):
  - ↓ σύνθεση προαστακυκλίνης
- ❑ Αντι-φωσφολιπιδικό Σύνδρομο
- ❑ Φαρμακευτική
- ❑ Ομοιάζουσα με θρομβωτική-θρομβωτική πορφύρα
  - Αντισώματα έναντι ενδοθηλίου, αιμοπεταλίων
  - Αντισώματα έναντι ADAMTS13

**Table 4** Various therapies and their recorded outcome in 105 sTTP cases

Various therapies	Total utilization rate (N=105) n (%)	Remission rate n (%)	Refractory rate n (%)	Gain remission by additional therapy <sup>a</sup> n (%)	Total per mortality n (%)	Cause of death
PE alone <sup>b</sup>	6 (6.7)	3/6 (50)	3/6 (50)	2/6 (33.3)	1/6 (16.7)	sTTP
ST and (or) cytotoxics without PE <sup>c</sup>	10 (9.5)	4/10 (40)	6/10 (60)	3/10 (30)	3/10 (30)	sTTP (single organ failure)
PE + ST <sup>d</sup>	35(33.3)	23/35 (65.7)	12/35 (34.3)	8/35 (22.9)	4/35 (11.4)	Overwhelming infection/sTTP (multiple organ failure)
PE + cytotoxics	3 (2.9)	3/3 (100)	0	0	0	No
PE + ST + cytotoxics <sup>e</sup>	52 (49.5)	47/52 (90.4)	5/52 (9.6)	0	5/52 (9.6)	Refractory sTTP/ overwhelming infection
Rituximab + PE with or without ST (or cytotoxics)	11 (10.5)	10/11 (90.9)	1/11 (9.1)	1/11 (9.1)	0	No
Others	2 (2.9)	2/2 (100)	0	0	0	No

Θνητότητα 12,3%-65%





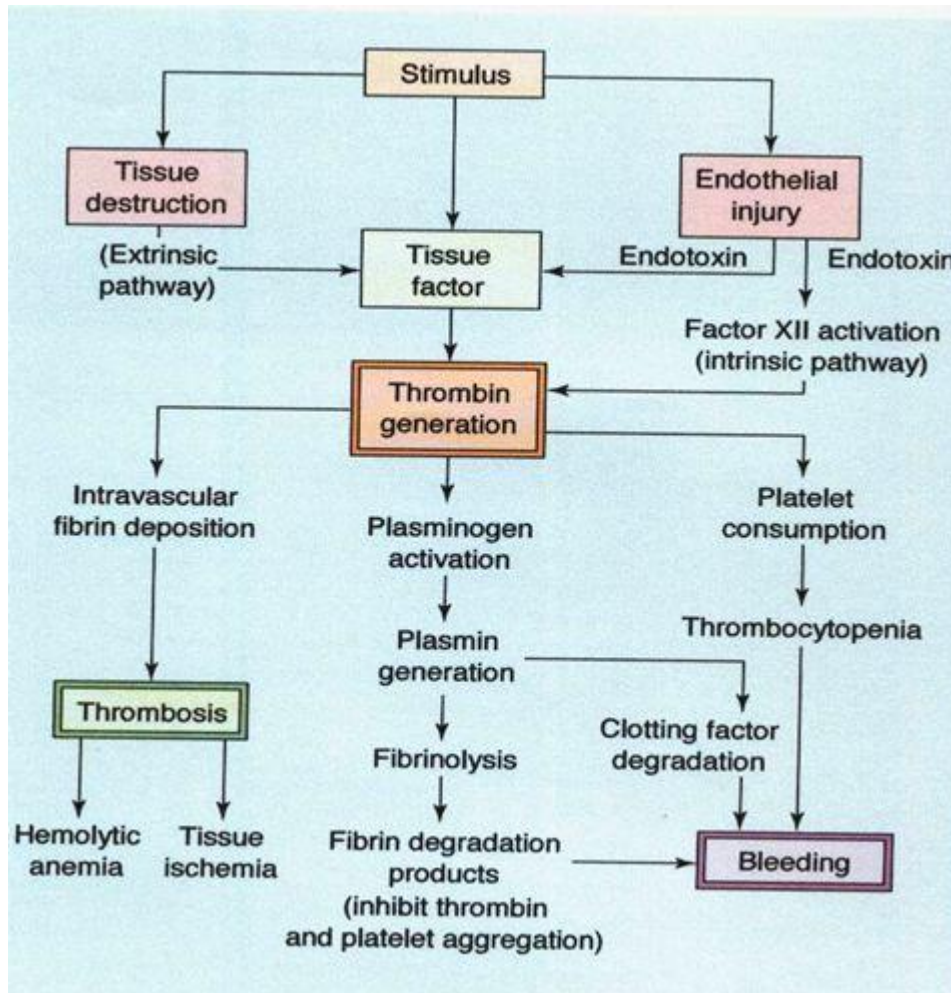
# Θρομβωτική Μικρο-αγγειοπάθεια

## Σχετιζόμενη με μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

- Μέση επίπτωση: 10%-25%
- Δυσμενής έκβαση με υψηλή θνητότητα
- Αντιμετώπιση:
  - Πλασμαφαίρεση
  - Αντιμετώπιση λοιμώξεων
  - Τροποποίηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής για θεραπεία & πρόληψη GVHD
  - Rituximab

# Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη

## Παθοφυσιολογία



## Πίνακας 2. Συχνές καταστάσεις που συνδέονται με ΔΕΠ.

### Λοιμώξεις

Βακτήρια [Gram (-) σήψη]  
Ιοί [Ebola]  
Άλλα [Ελονοσία, Ρικέτσιες]

### Κακοήθεια

Συμπαγείς όγκοι  
Αδενοκαρκίνωμα - παγκρέατος  
- προστάτη  
Αιματολογικές κακοήθειες  
Οξεία λευχαιμία  
Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα

### Μαιευτικές επιπλοκές

Εμβολή αμνιακού υγρού  
Αποκόλληση πλακούντα

### Τραύμα / Σοβαρή ιστική βλάβη

Έγκαυμα  
Κρανιοεγκεφαλική κάκωση  
Εμβολή λίπους

### Διαταραχές αγγείων

Γιγάντιο αιμαγγείωμα  
Kasabach-Merritt syndrome  
Ανεύρυσμα αορτής

### Αντίδραση σε τοξικούς παράγοντες

Φάρμακα  
Δήγμα αράχνης -φιδιού

### Ανοσολογικές διαταραχές

Σοβαρή αλλεργική αντίδραση  
Απόρριψη μοσχεύματος

## Comparison of DIC, TTP-HUS, and HELLP Syndromes

Variables	DIC	TTP-HUS	HELLP
Platelets	Low	Extremely low	Low to extremely low
Anemia	MAHA	MAHA	MAHA
Schistocytes	Usually	Always	Always
INR/PT	Normal or prolonged	Normal	Normal
aPTT	Normal or prolonged	Normal	Normal
Thrombin time	Prolonged	Normal	Normal
Fibrinogen	Low	Normal	Normal
FDP	Elevated	Normal	Normal
Liver enzymes	Normal or slightly elevated	Normal	Elevated
Underlying disorders	Sepsis	Usually idiopathic	Always pregnancy or postpartum
	Malignancy	Rarely pregnancy	
	Obstetric complications	Medication	
LDH	Elevated	Markedly elevated	Elevated
Fever	Present; may be high	If present, low grade	Variable
Associated features <sup>4</sup>		Diarrhea, renal failure, neurologic symptoms	Proteinuria hypertension

# Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη Θεραπεία

- Αντιμετώπιση υποκείμενου νοσήματος ή εκλυτικού παράγοντα
- Μετάγγιση PLTs επί εντόνου αιμορραγικής διάθεσης και εφόσον ο αριθμός τους  $< 50000/\mu\text{l}$
- Χορήγηση FFP επί αιμορραγίας εφόσον PT & APTT  $> \times 1,5$  Α.Φ.Τ.
- Κρυσταλλοειδή επί αιμορραγίας και επίπεδα ινωδογόνου  $< 150 \text{ mg/dl}$
- Ηπαρίνη επί αρτηριακής ή φλεβικής θρόμβωσης (κεραυνοβόλος πορφύρα, σύνδρομο νεκρού εμβρύου)
- Ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C επί σήψης

**Table 8 Investigations recommended in patients identified as having atypical hemolytic uremic syndrome, adapted from [90]**

Investigations		Stx country
<b>Table 8 Investigations recommended in patients identified as having atypical hemolytic uremic syndrome, adapted from [90]</b>		
Investigations		
1. STEC infection	Stool or rectal swab: culture for STEC (Mac Conkey for O157:H7); PCR for Stx Serum: anti-LPS antibodies against the most common serotypes in the local country	by FACS)
2. Disorders of complement regulation	C3, C4 (plasma/serum) Factor H, Factor I, Factor B (plasma/serum) Anti-factor H autoantibodies MCP (surface expression on leucocytes (polynuclear or mononuclear leucocytes by FACS) Gene mutation analysis in factor H, factor I, MCP, C3, factor B	organic acid
3. ADAMTS13 deficiency inherited or acquired classification	Plasma ADAMTS13 activity or dosage (Elixa) ± inhibitor	
4. Cobalamin metabolism/methyl malonic aciduria	Plasma amino-acid chromatography (high homocysteine, low methionine); urine organic acid chromatography (methyl-malonic aciduria) ± mutation analysis in <i>MMACHC</i> gene	
5. HIV	Serology	
6. Pregnancy, HELLP syndrome	Pregnancy test, liver enzymes. Investigate as in 2 and 3	
7. Miscellaneous	Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, anti-phospholipid antibodies	inase with a t; MCP: membrane

STEC: Shiga-toxin producing *Escherichia coli*; Stx: Shiga-like toxin; PCR: polymerase chain reaction; ADAMTS13: A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13; HIV: human immunodeficiency virus; HELLP: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count; MCP: membrane cofactor protein; FACS: fluorescence-activated cell sorter; MMAHC: methylmalonic aciduria and homocystinuria;

Classification (see boxes 1 and 2)	Investigation
1.ii. Disorders of complement regulation	C3 (plasma/serum) <sup>1</sup> Factor H and factor I concentration (plasma/serum) <sup>2</sup> Factor H autoantibody MCP (CD46) (surface expression on mononuclear leukocytes by FACS) Gene mutation analysis in factor H, factor I, MCP, factor B and C3 <sup>3</sup>
1.iii. ADAMTS13 (vWFcp) deficiency inherited or acquired classification	Plasma vWF protease (ADAMTS13) activity ± inhibitor (plasma) <sup>4</sup> . <i>Measure in acute phase of illness. Significant if activity &lt;10% of normal. If low, check for autoantibody inhibitor. Repeat in remission. If persistently low activity in absence of inhibitor, inherited deficiency likely. Genetic confirmation optional at specialized genetic laboratories</i>
1.iv. Cobalamin metabolism	Homocysteine, methylmalonic acid (plasma and urine) ± mutation analysis in MMACHC gene
2.i. HIV	Serology
2.iv. Pregnancy HELLP syndrome	Pregnancy test, liver enzymes. <i>Always consider pregnancy in teenage girl with HUS or TTP. Investigate as in 1.ii. and 1.iii. above</i>
2.v. Miscellaneous	Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, anti-phospholipid antibodies



**Table 8 Investigations recommended in patients identified as having atypical hemolytic uremic syndrome, adapted from [90]**

	Investigations
1. STEC infection	Stool or rectal swab: culture for STEC (Mac Conkey for 0157:H7); PCR for Stx Serum: anti-LPS antibodies against the most common serotypes in the local country
2. Disorders of complement regulation	C3, C4 (plasma/serum) Factor H, Factor I, Factor B (plasma/serum) Anti-factor H autoantibodies MCP (surface expression on leucocytes (polynuclear or mononuclear leucocytes by FACS) Gene mutation analysis in factor H, factor I, MCP, C3, factor B
3. ADAMTS13 deficiency inherited or acquired classification	Plasma ADAMTS13 activity or dosage (Elisa) ± inhibitor
4. Cobalamin metabolism:methyl malonic aciduria	Plasma amino-acid chromatography (high homocysteine, low methionine); urine organic acid chromatography (methyl-malonic aciduria) ± mutation analysis in <i>MMACHC</i> gene
5. HIV	Serology
6. Pregnancy, HELLP syndrome	Pregnancy test, liver enzymes. Investigate as in 2 and 3
7. Miscellaneous	Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, anti-phospholipid antibodies

STEC: Shiga-toxin producing *Escherichia coli*; Stx: Shiga-like toxin; PCR: polymerase chain reaction; ADAMTS13: A Desintegrin And Metalloproteinase with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13; HIV: human immunodeficiency virus; HELLP: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count; MCP: membrane cofactor protein; FACS: fluorescence-activated cell sorter; MMACHC: methylmalonic aciduria and homocystinuria;

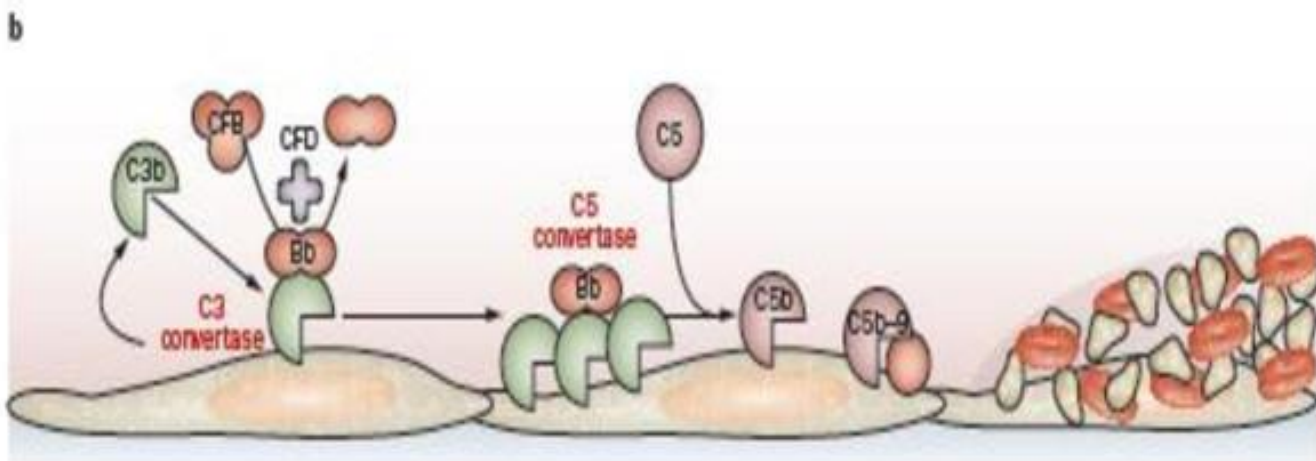
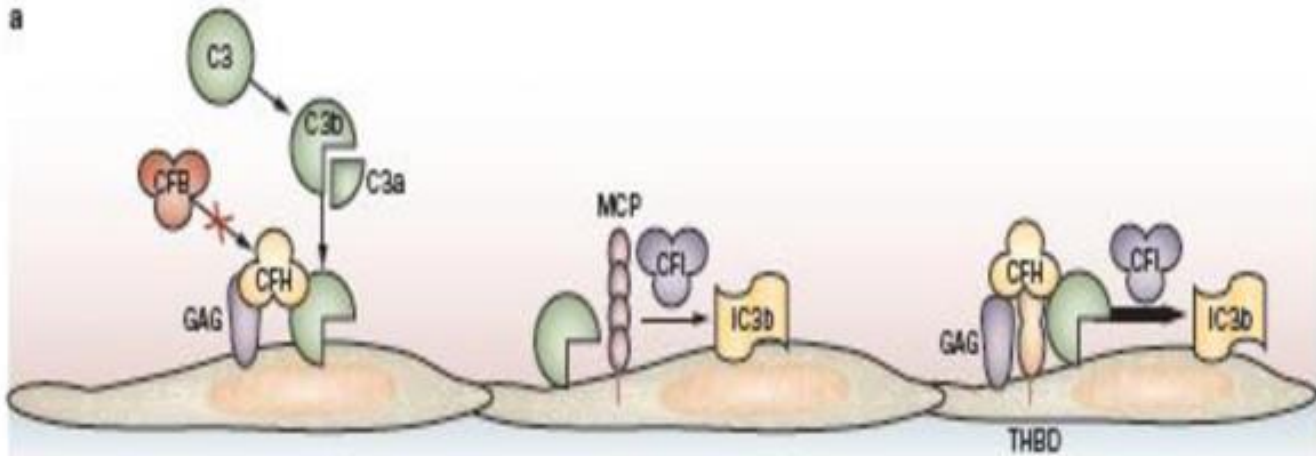
**Table 3** Classification of Comorbid Conditions in Patients With Microangiopathic Hemolytic Anemia but without Severe ADAMTS13

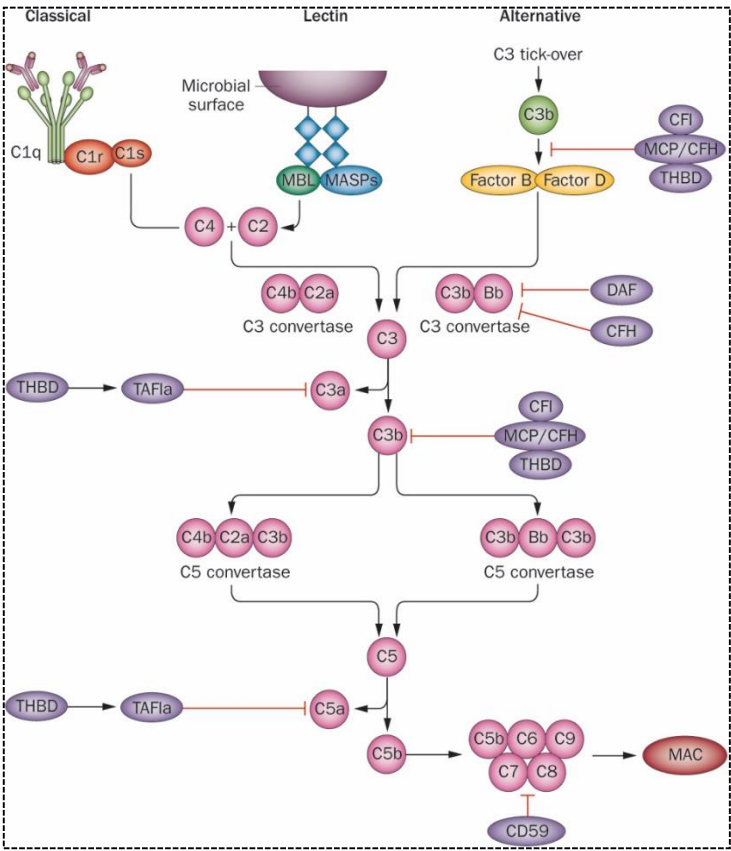
Group	Role	Examples
I	None	Idiopathic atypical hemolytic uremic syndrome
II	Trigger of complement activation	Pregnancy, surgery, infection, inflammation, pancreatitis
III	Acquired complement dysregulation*	HIV infection, hematopoietic stem cell therapy, autoimmune diseases (eg, lupus, renal scleroderma, catastrophic antiphospholipid antibody syndrome), drugs
IVa	Thrombotic microangiopathy via other mechanisms	Shiga toxin associated hemolytic uremic syndrome Pneumococcal hemolytic uremic syndrome HIV infection, hematopoietic stem cell therapy, autoimmune diseases (eg, lupus, renal scleroderma, catastrophic antiphospholipid antibody syndrome), drugs
IVb	Other types of pathology	Severe hypertension† Fibrin thrombosis Disseminated intravascular coagulopathy, catastrophic antiphospholipid antibody syndrome, hemolysis with elevated liver enzymes and low platelet syndrome of pregnancy, heparin-induced thrombocytopenia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Microvascular cancer cells Vasculitis, autoimmune or infectious
V	Unrelated	Miscellaneous

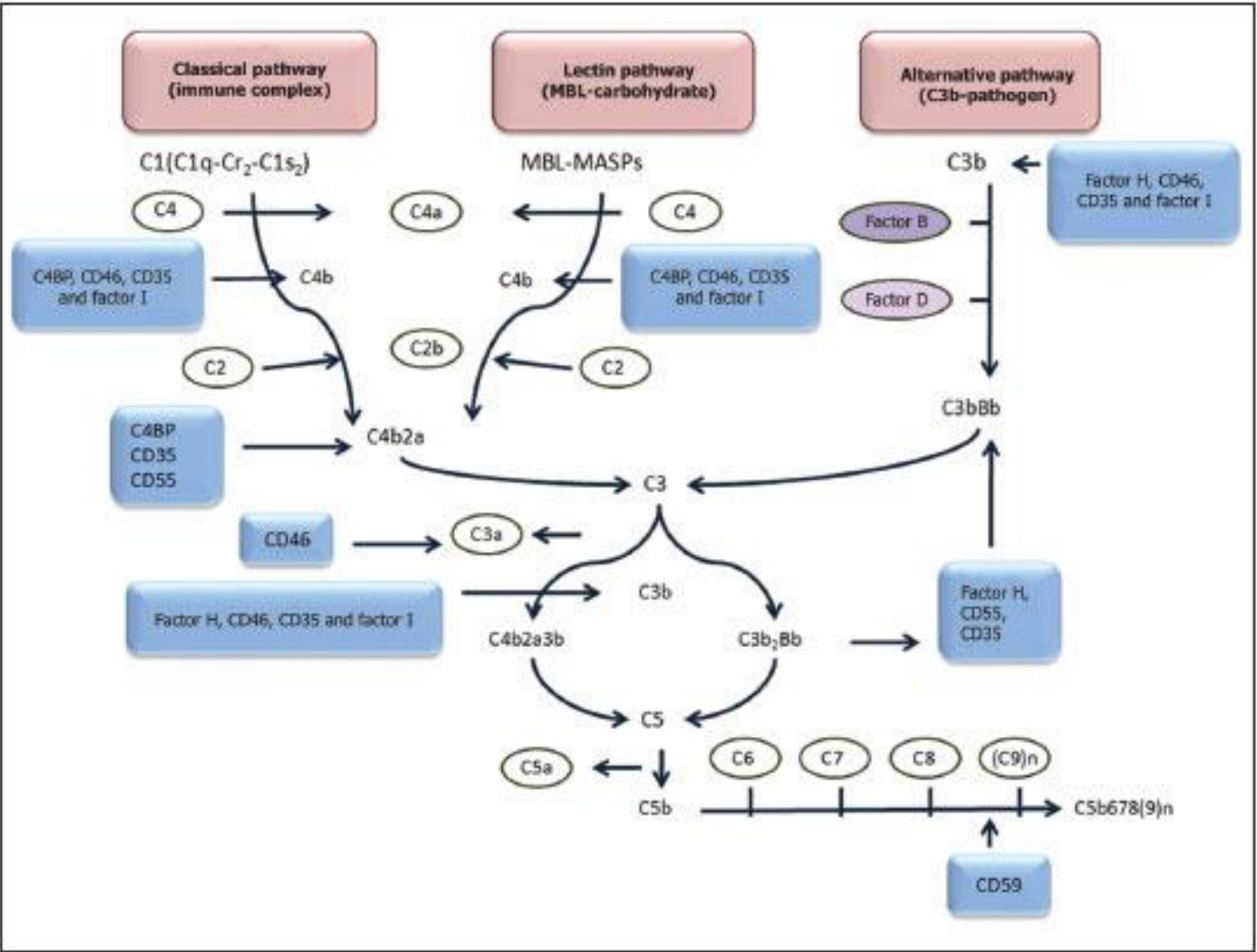
HIV – human immunodeficiency virus.

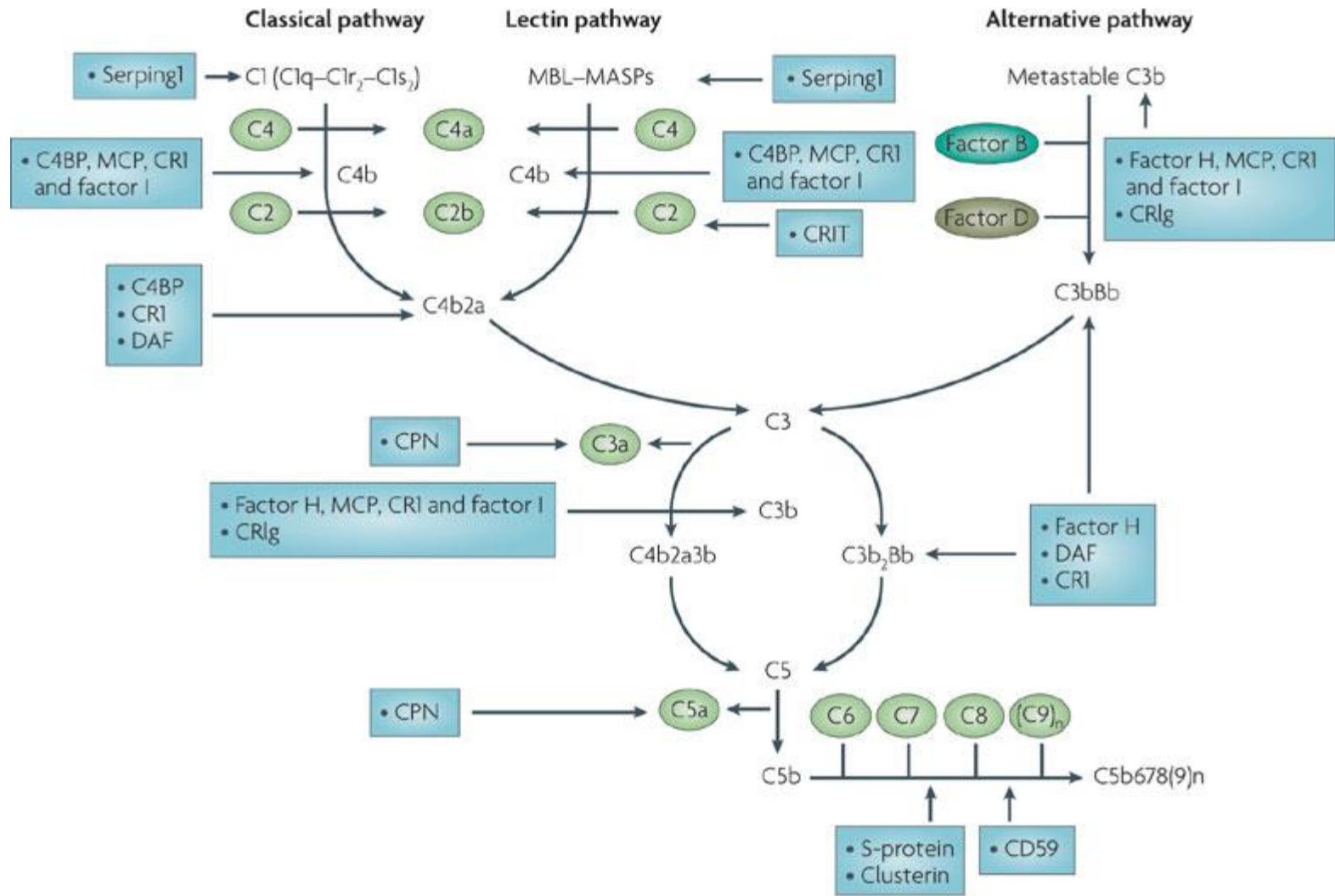
\*Except for hematopoietic stem cell therapy, there is no direct evidence as yet that acquired complement dysregulation underlies the thrombotic microangiopathy in patients with HIV infection, autoimmune diseases, or catastrophic antiphospholipid syndrome, or taking drugs (eg, gemcitabine, mitomycin, calcineurin inhibitors, quinine, cocaine, bevacizumab).

†Severe hypertension may be the manifestation of forme fruste atypical hemolytic uremic syndrome rather than a cause of microangiopathic hemolytic anemia.

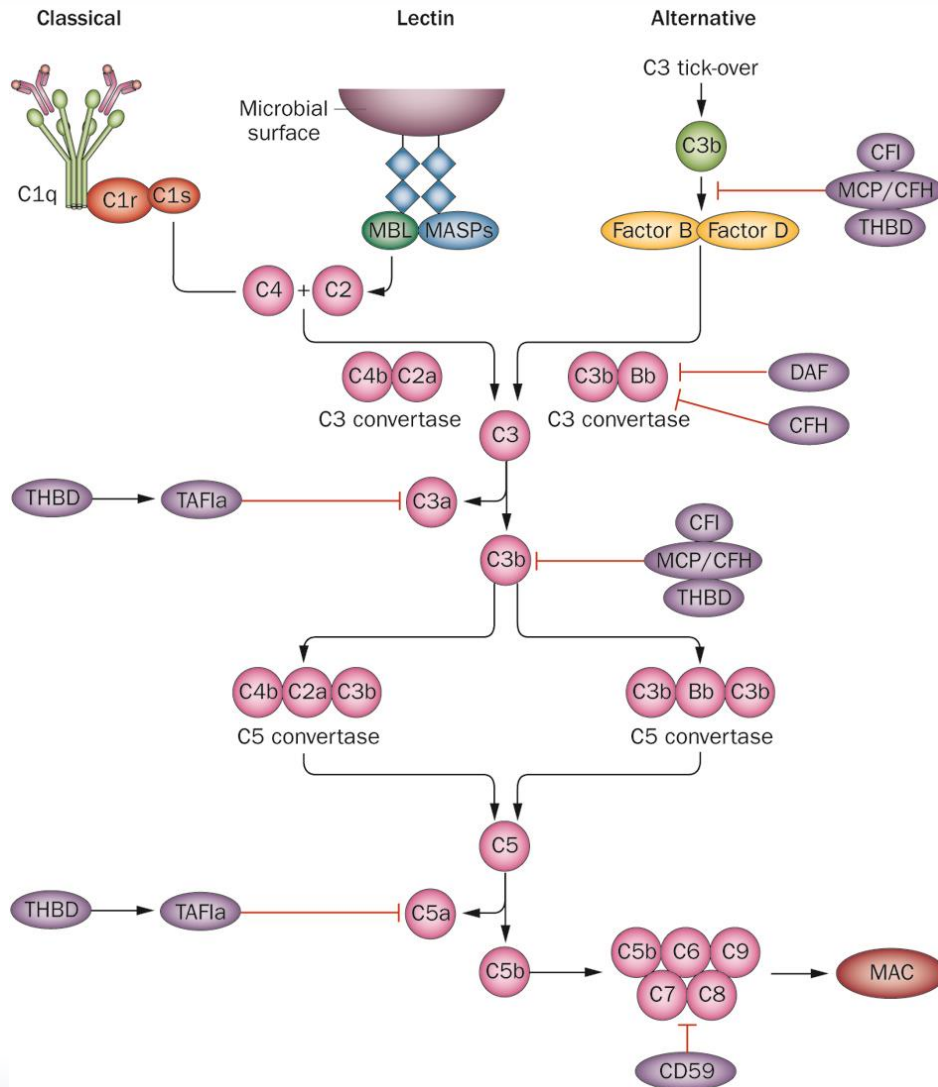








**Figure 1** Representation of the classical, lectin and alternative pathways of complement activation, including regulatory molecules



Noris, M. *et al.* (2012) STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation  
*Nat. Rev. Nephrol.* doi:10.1038/nrneph.2012.195





**Table 2. Genetic Abnormalities and Clinical Outcome in Patients with Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome.\***

Gene	Protein Affected	Main Effect	Frequency %	Response to Short-Term Plasma Therapy†	Long-Term Outcome‡	Outcome of Kidney Transplantation
<i>CFH</i>	Factor H	No binding to endothelium	20–30	Rate of remission: 60% (dose and timing dependent)	Rate of death or ESRD: 70–80%	Rate of recurrence: 80–90%§
<i>CFHR1/3</i>	Factor HR1, R3	Anti-factor H antibodies	6	Rate of remission: 70–80% (plasma exchange combined with immunosuppression)	Rate of ESRD: 30–40%	Rate of recurrence: 20%¶
<i>MCP</i>	Membrane cofactor protein	No surface expression	10–15	No definitive indication for therapy	Rate of death or ESRD: <20%	Rate of recurrence: 15–20%¶
<i>CFI</i>	Factor I	Low level or low cofactor activity	4–10	Rate of remission: 30–40%	Rate of death or ESRD: 60–70%	Rate of recurrence: 70–80%§
<i>CFB</i>	Factor B	C3 convertase stabilization	1–2	Rate of remission: 30%	Rate of death or ESRD: 70%	Recurrence in one case
<i>C3</i>	Complement C3	Resistance to C3b inactivation	5–10	Rate of remission: 40–50%	Rate of death or ESRD: 60%	Rate of recurrence: 40–50%
<i>THBD</i>	Thrombomodulin	Reduced C3b inactivation	5	Rate of remission: 60%	Rate of death or ESRD: 60%	Recurrence in one case

\* ESRD denotes end-stage renal disease.

† Remission was defined as either complete remission or partial remission (i.e., hematologic remission with renal sequelae).

‡ The long-term outcome was defined as the outcome 5 to 10 years after onset.

§ Patients in this category were eligible for combined liver and kidney transplantation.

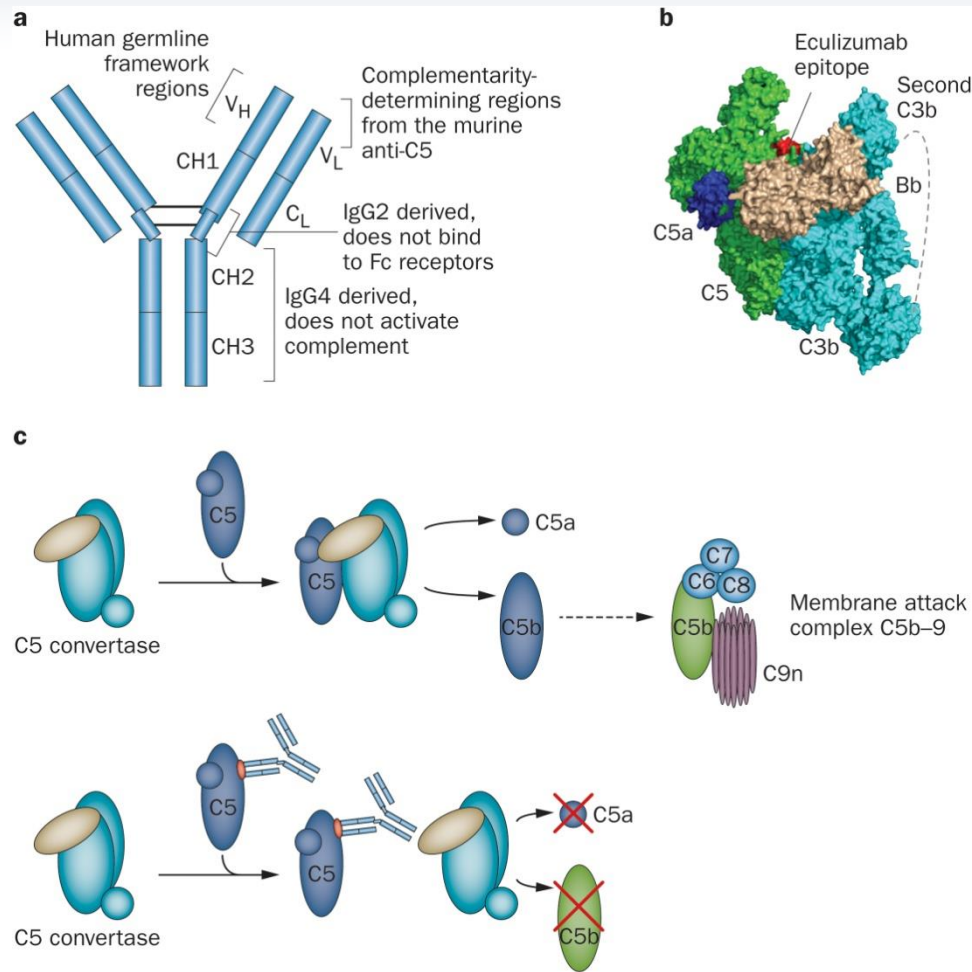
¶ Patients in this category were eligible for single kidney transplantation.

- Συνιστάται έναρξη

**Table 2. Presentation of aHUS from the largest European cohort<sup>4</sup>**

Pediatric (<18 y)	152	59%
Adult (>18 y; n = 256)	104	41%
Male/female (n = 245)	125/120	51%/49%
<b>Trigger/associated finding (n = 191)</b>		
Diarrhea	45	24%
Respiratory infection	35	18%
Pregnancy	13	7%-20% <sup>2</sup>
<b>Extrarenal manifestations (n = 211)</b>		
Multiorgan	12	6%
Cardiovascular only	7	3%
CNS only	23	11%

# Figure 1 Eculizumab: molecular structure and mode of action



Zuber, J. *et al.* (2012) Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies  
*Nat. Rev. Nephrol.* doi:10.1038/nrneph.2012.214

Trigger of Vascular Injury

Genetic/Host Predisposing Conditions



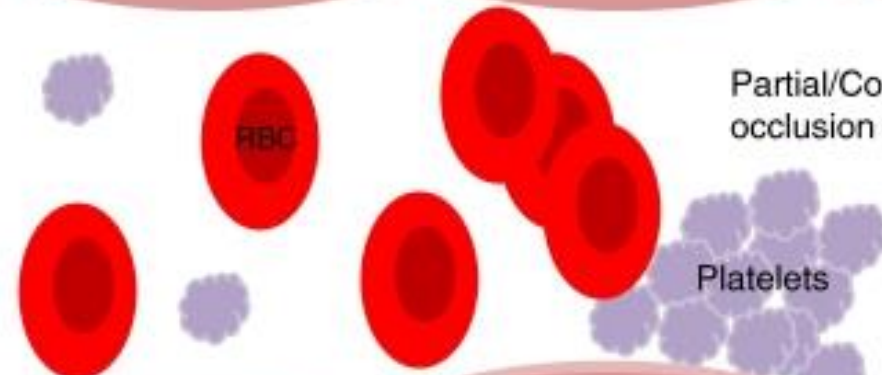
**Thrombotic Microangiopathy**

Basement Membrane

Endothelial Cell



Partial/Complete vessel occlusion



Intravascular platelet thrombosis

Swelling of endothelial cells

Detachment of endothelial cells



Increased vessel wall thickness

Accumulation on subendothelial space



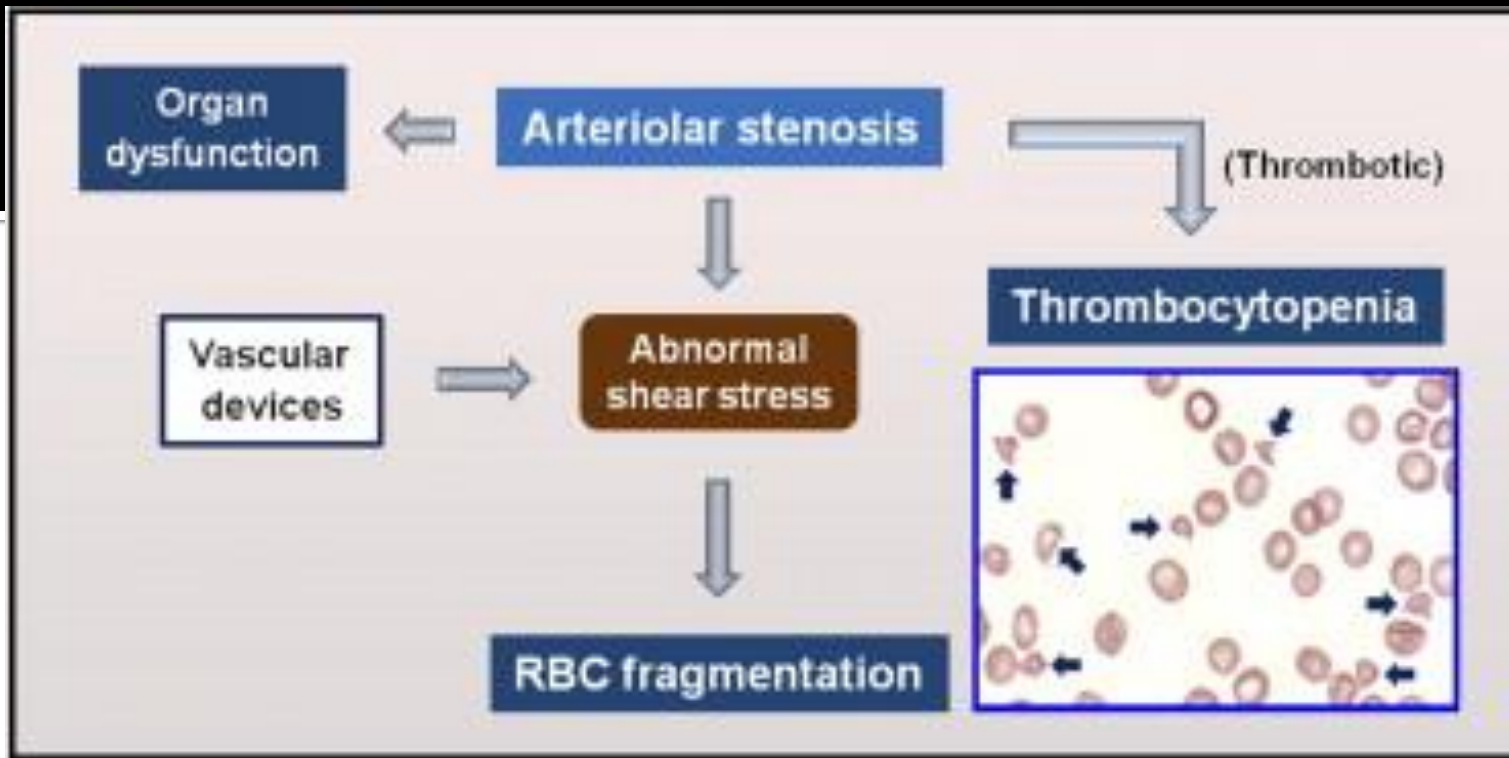


Figure 1 Pathogenesis of microangiopathic hemolytic anemia. Abnormally high levels of shear stress, created by vascular devices (eg, left ventricular assist device, extracorporeal membrane oxygenator, or prosthetic heart valves) or arteriolar stenosis, may...

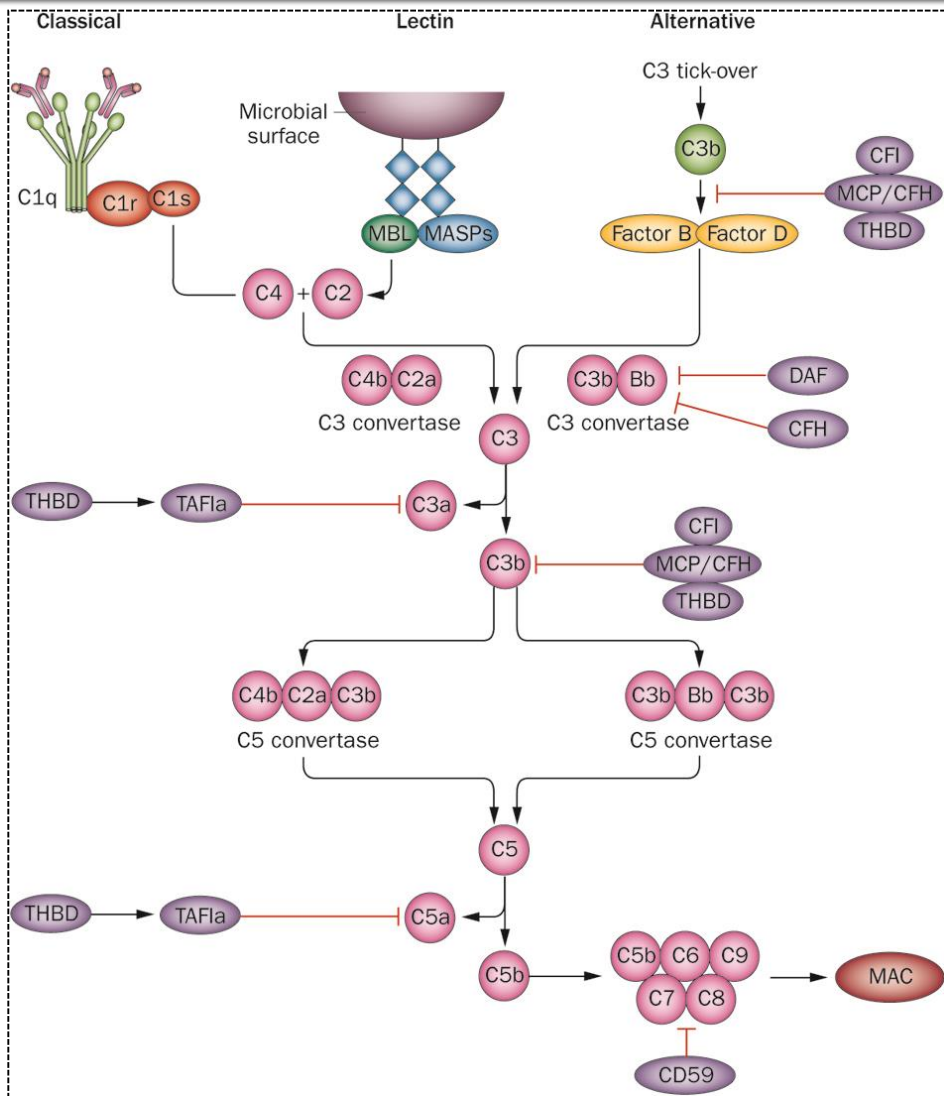
Han-Mou Tsai

### Untying the Knot of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

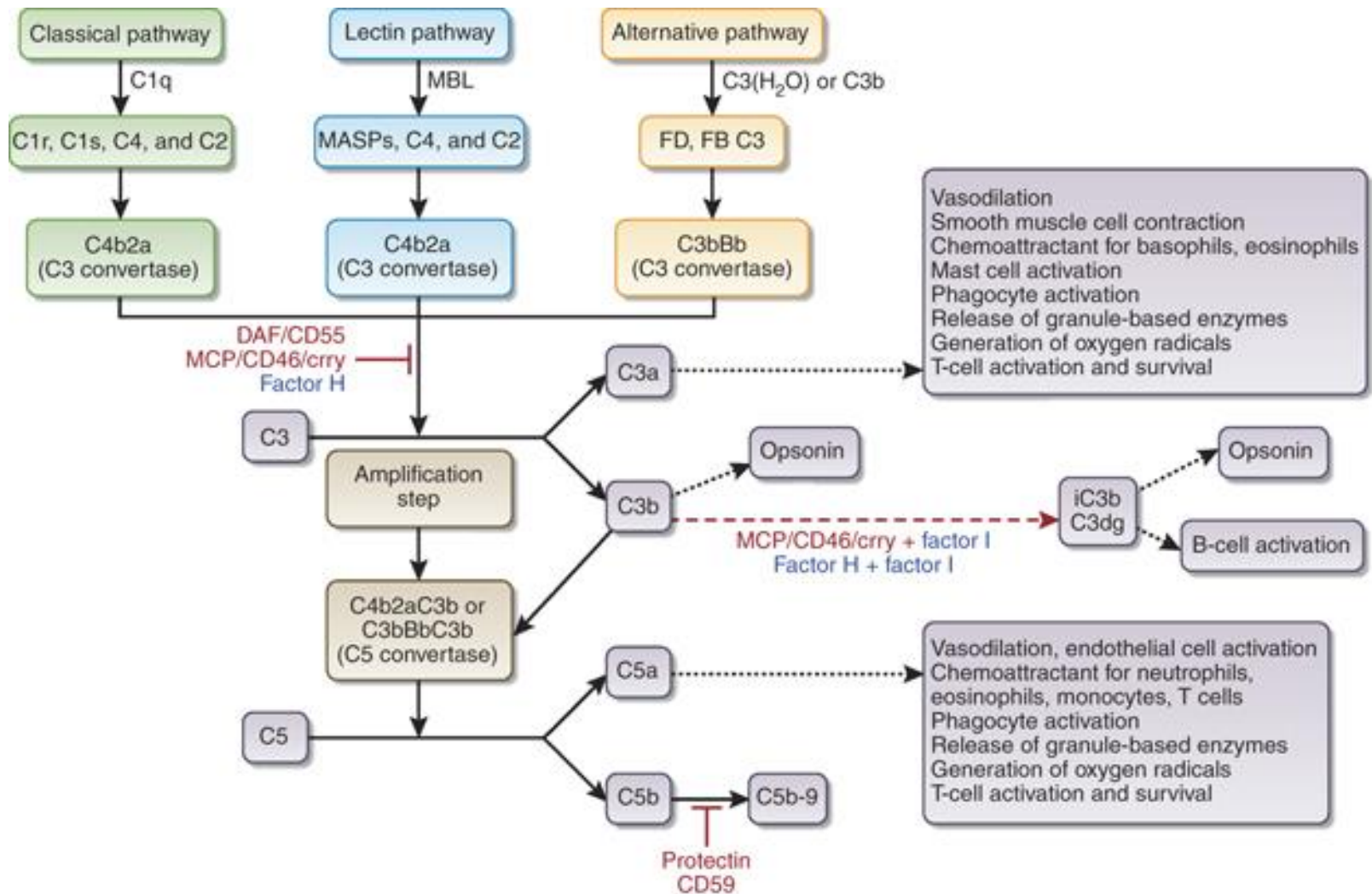
The American Journal of Medicine, Volume 126, Issue 3, 2013, 200 - 209

<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.09.006>

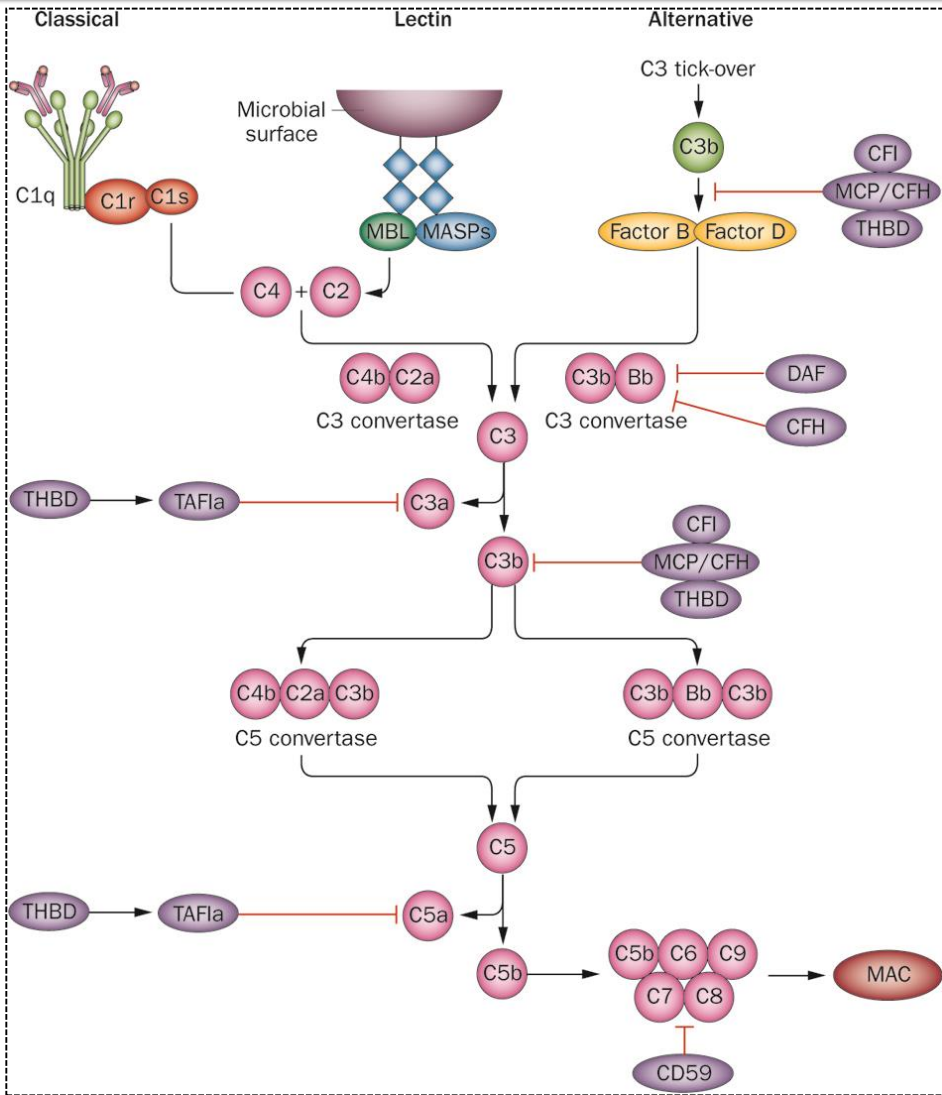
# Παράγοντας Η



- Μεταλλάξεις απαντώνται στο 10-20% aHUS?
- Δρα ως:
  - ανταγωνιστής του παράγοντα B
  - συμπαράγοντας του παράγοντα I
  - επιταχυντής της διάσπασης της C3 κονβερτάσης
- Μεταλλάξεις απαντώνται στο 25% περιπτώσεων aHUS?







■ Inactivating mutations:

- complement factor H (CFH)
- membrane cofactor protein (MCP)
- complement factor I (CFI)
- Thrombomodulin (THBD)

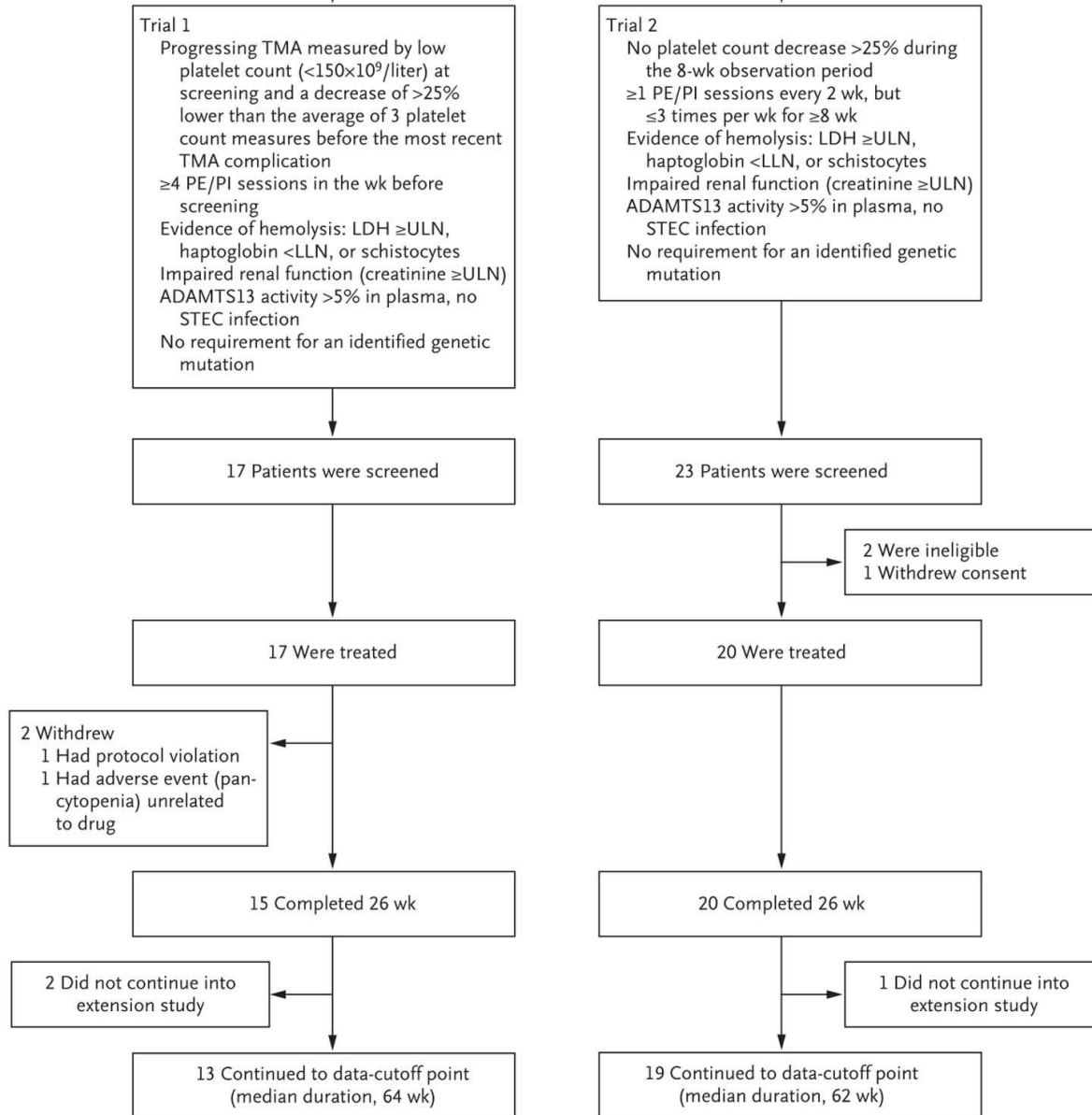
■ Gain-of-function mutations:

- C3
- Complement factor B (CFB)

■ Αυτο-αντισώματα:

- CFH

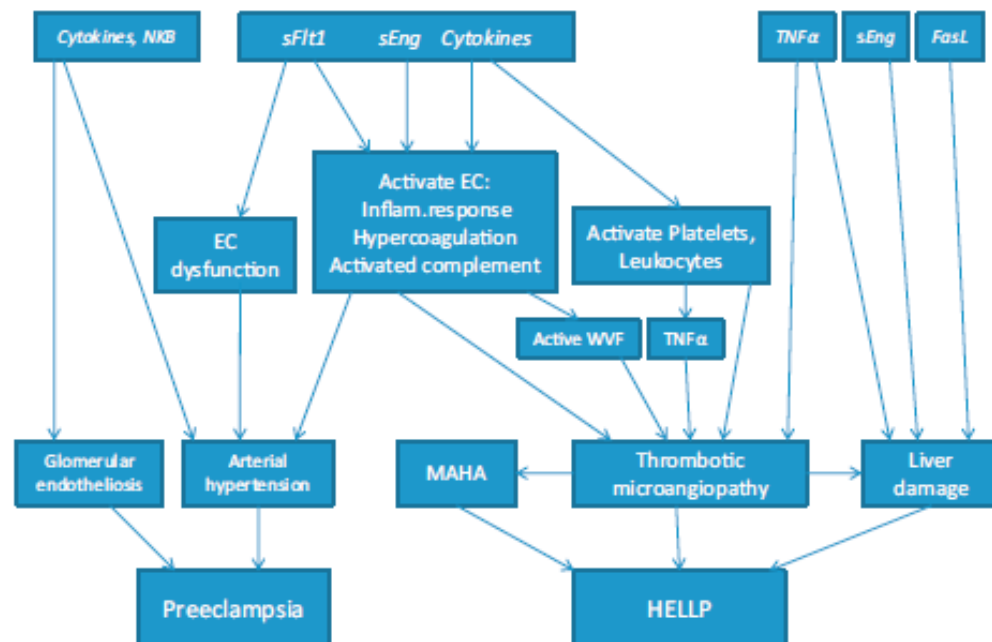
Clinical diagnosis of atypical HUS



# Θρομβωτική Μικροαγγειοπάθεια σχετιζόμενη με κύηση

## Σύνδρομο HELLP

- ΜΑΙΗΑ με:
  - LDH > 600 U/L
  - Ολική χολερυθρίνη > 1,2 mg/dl
  - SGOT > 70 U/L
  - PLTs < 100000/μl
- Εμφανίζεται στο 10-20% των γυναικών με προεκλαμψία
- Αντιμετώπιση:
  - Άμεση διενέργεια τοκετού
  - Κορτικοστεροειδή (;)



# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Περιληπτικό Θεραπευτικό Πρωτόκολλο

### Suspected TTP

- Suspect TTP if patient has MAHA and thrombocytopenia in absence of other identifiable cause
- Start treatment immediately if TTP is suspected and refer urgently for specialist advice and PEX
- See Tables I, II and IV

### Investigations

- Take blood before starting PEX: FBC, blood film, reticulocytes, clotting, fibrinogen, U+E, Troponin I/Troponin T, LFTs, Amylase, TFTs, calcium, LDH, pregnancy test, DAT, blood group with antibody screen, ADAMTS13, Hepatitis A/B/C, HIV serology and autoantibody screen
- See Table III

### Further Investigations

- Other investigations should be performed promptly but can be delayed until after starting PEX: urinalysis, stool culture (if diarrhoea), echocardiogram, CT brain (if neurological signs), and CT chest/abdomen/pelvis to check for underlying malignancy (if indicated)
- See Table III

### Blood Products

- Request S/D FFP. If any delay in starting PEX then give FFP infusion (watch for fluid overload)
- Use standard FFP if S/D unavailable
- Transfuse packed red cells when necessary to correct anaemia
- Platelet transfusions are contraindicated unless bleeding is life-threatening

### URGENT treatment

- Start PEX with S/D FFP as soon as possible
- 1-5 plasma volumes x 3, then 1 plasma volume/day with stabilization of condition

### Start immediately after PEX

- Give steroids; either IV methylprednisolone (1 g/day for 3 days) or oral prednisolone (e.g. 1 mg/kg/day) with an oral proton pump inhibitor
- Give oral folic acid 5 mg OD

### Suspected TTP

- Suspect TTP if patient has MAHA and thrombocytopenia
- Start treatment immediately if TTP is suspected and refer
- See Tables I, II and IV

### Investigations

- Take blood before starting PEX: FBC, blood film, reticulocyte count, Troponin I/Troponin T, LFTs, Amylase, TFTs, calcium, with antibody screen, ADAMTS13, Hepatitis A/B/C, HIV
- See Table III

### Further Investigations

- Other investigations should be performed promptly but can wait until after PEX: urinalysis, stool culture (if diarrhoea), echocardiogram, CXR, chest/abdomen/pelvis to check for underlying malignancy
- See Table III

### Blood Products

- Request S/D FFP. If any delay in starting PEX then give standard FFP
- Use standard FFP if S/D unavailable
- Transfuse packed red cells when necessary to correct anaemia
- Platelet transfusions are contraindicated unless bleeding

### URGENT treatment

- Start PEX with S/D FFP as soon as possible
- 1-5 plasma volumes x 3, then 1 plasma volume/day with PEX

### Start immediately after PEX

- Give steroids; either IV methylprednisolone (1 g/day for 3 days) or oral prednisolone (1 mg/kg/day) with an oral proton pump inhibitor
- Give oral folic acid 5 mg OD

### Special cases

- If HIV-positive, start HAART immediately
- If neurological or cardiac involvement, start rituximab
- See Section 3.7.2

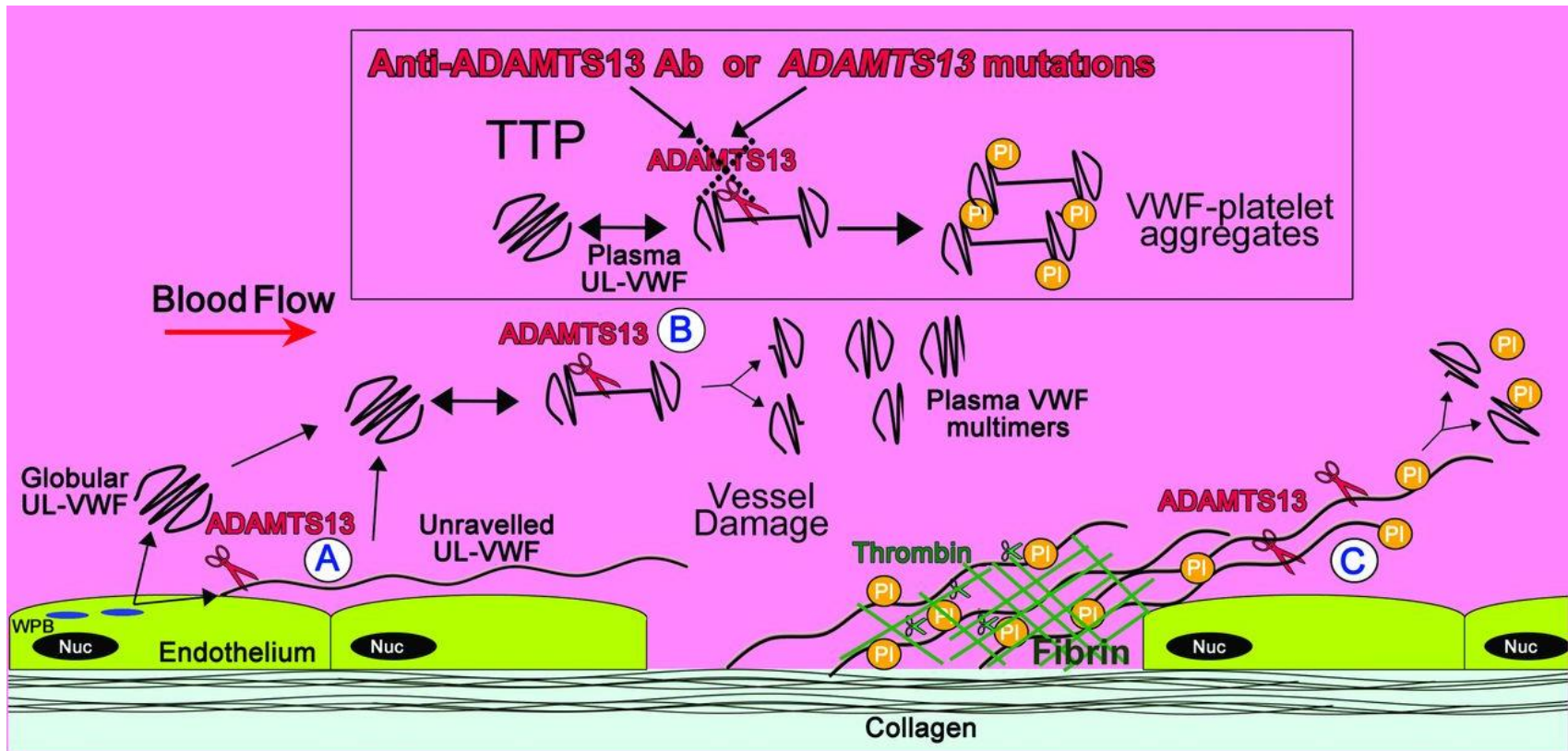
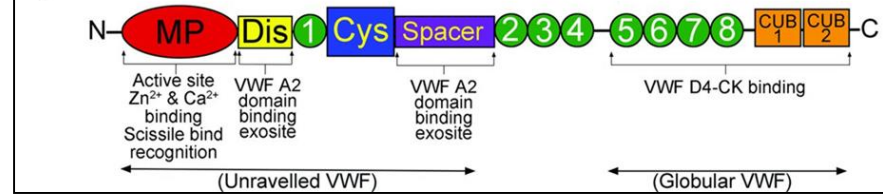
### Prevent thrombosis

- When platelet count  $>50 \times 10^9/l$ , start low molecular weight aspirin 75 mg OD

### Treatment Success?

- Continue daily PEX for a minimum of 2 d after platelet count normal
- If progressive symptoms, refractory disease or early relapse, consider rituximab

## B) ADAMTS13



# Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

## Σχετιζόμενη με κύηση

- ❑ Η κύηση αποτελεί εκλυτικό παράγοντα για 5%-25% περιπτώσεων TTP
- ❑ Πρόκειται για όψιμη έναρξης συγγενούς TTP ή ιδιοπαθή TTP
- ❑ Η TTP στην κύηση σχετίζεται με σημαντική θνητότητα/ νοσηρότητα μητέρας και εμβρύου
- ❑ Υπάρχει συνεχής κίνδυνος υποτροπής σε επόμενες εγκυμοσύνες για περιπτώσεις συγγενούς TTP
- ❑ Αντιμετώπιση
  - Συγγενής TTP: χορήγηση πλάσματος
  - Επίκτητη TTP: πλασμαφαίρεση
  - Η διενέργεια άμεσου τοκετού δεν φαίνεται να επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου

# Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία

## Μοριακή Βάση

1. Διαταραχή της ρύθμισης του παράγοντα von Willebrand λόγω ανεπάρκειας της μεταλλοπρωτεΐνης ADAMTS13:

Θρομβωτική Θρομβοπενική πορφύρα (TTP)

2. Διαταραχή της ρύθμισης του συμπληρώματος λόγω αυτό-Abs, ή μεταλλάξεων σε ενεργοποιητές ή ρυθμιστές του συμπληρώματος:

Άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο (aHUS)