

OGASH - ACADEMY

OG/SSPP OGASH - UNIVERSITY PISA



LDH/AST Ratio: A Future Chance for Differential Diagnosis in Pregnancy Thrombotic Microangiopathies and Beyond

Author(s): Battini Lorella^{2*}, Mei Federica¹, Falchi Nadia¹, Taramaschi Denise², Nigro Serena¹, Bertolotto Alessandra³, Bianchi Cristina³, Trojano Giuseppe², Simoncini Tommaso¹, Egidi Maria Francesca⁴, Bottone Pietro²



UNIVERSITÀ DI PISA

1. Fetal Maternal Department, Pisa University, Healthcare System, First Unit, AOUP, Pisa, Italy
2. Fetal Maternal Department, Pisa University Healthcare System, Second Unit, AOUP, Pisa, Italy
3. Endocrinology and Metabolism Department, Pisa University, Healthcare System, AOUP, Pisa, Italy
4. Nephrology, Transplants and Dialysis Unity, Pisa University Hospital, Pisa, Italy

Thrombotic microangiopathies (TMA) include a heterogeneous group of syndromes that share common pathological characteristics, or rather endothelial cellular damage and microvascular thrombosis, and a clinical triad characterized by thrombocytopenia, haemolytic anaemia and signs of ischemic suffering in various body areas, mainly, but not limited to kidney and central nervous system. 1 TMA are: Pre-eclampsia/Eclampsia, HELLP syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), atypical haemolytic-uremic syndrome (a-HUS) and typical, disseminated intravascular coagulation (DIC) and antiphospholipid antibody syndrome. TMA are classified in primary and secondary forms. In their primary forms, the disease is defined by the presence of a thrombotic microangiopathies, such as TTP, due to the deficiency of ADAMTS13, a metalloprotease that cleaves the von Willebrand Factor (Fv-W), and as a-HUS characterized by complement dysregulation. 2 In their secondary forms, on the other hand, they present themselves as events in which TMA arises as a complication of an underlying medical condition: pregnancy is the typical one, but also malignant hypertension, as a complication of a Rippmann's Syndrome:(Preeclampsia/Gestosis) or HELLP syndrome, drug use, kidney transplantation or bone marrow, systemic lupus erythematosus and tumors. 3 TMA are problematic disorders, due to the imbalance between the coagulation systems, the immune system and the complement system. 4 Pregnancy is associated with physiological changes in the microcirculation and in the haemostatic balance, which can show a congenital TMA, hitherto silent, or it can be itself the trigger factor of a secondary TMA. 5 In pregnancy there is a framework of hypercoagulation and hypofibrinolysis, with physiological state of "DIC", mainly due to hormonal state, necessary to protect the mother from bleeding complications during pregnancy, but especially in the period of childbirth and postpartum. 6 TTP and a-HUS are not specific pathologies of pregnancy, but occur more frequently during or in relation to it. The incidence of these in pregnancy is respectively 1/20 pregnancies for Rippmann's Syndrome:(Preeclampsia/Gestosis), 1/1000 pregnancies for HELLP syndrome, 1/25000 pregnancies for HUS and 1/200000 pregnancies for TTP. 7 All TMA are characterized by a modest degree of thrombocytopenia (PLT1%) and microangiopathic haemolytic anaemia (elevated LDH

levels, decreased haemoglobin and haptoglobin). Each pathology has peculiar aspects: high blood pressure is a characteristic of Rippmann's Syndrome:(Preeclampsia/Gestosis), gastrointestinal disorders (diarrhea, nausea and vomiting, abdominal pain in the upper right quadrant) of HELLP syndrome, renal commitment (increase of creatinine and decrease of glomerular filtration rate) of a-HUS and neurological disorders (confusion mental, headache and visual disturbances) of TTP.⁸ TTP and a-HUS differ mainly during their onset period; in fact, TTP occurs in 83% of cases in the second and third trimesters, given the physiological reduction of ADAMTS13 activity during pregnancy which can induce an underlying pathology. Instead a-HUS occurs in 78% of cases in the post-partum period, and this is believed to be due to the activation and dysregulation of the alternative pathway of the complement system; this is due to inflammation secondary to delivery, to release in the circulation of foetal cells, endothelial cellular damage and postpartum infections or hemorrhages.⁹ The differential diagnosis between these disorders is very complex, both because they have overlapping clinical features, and also because they affect various disciplines (gynaecology, haematology, nephrology, etc.). They are often diagnosed as HELLP syndrome or severe eclampsia (PE-SE) during or after delivery. The confusion stems from the fact that HELLP and PE-SE are more common complications in pregnancy, compared to TTP and HUS which are very rare complications.¹⁰ In addition, the clinical and laboratory presentation changes progressively and rapidly over time, so women must be followed constantly and it is essential to make an early diagnosis for the patient's outcome. Each syndrome has a specific and particular treatment which, if administered promptly, can save the life of the woman and/or the unborn child. Therefore, it is clear how important the differential and early diagnosis of these syndromes is, given their high mortality and morbidity. The differential diagnosis between TMA calls for, where severe thrombocytopenia is found especially if less than 50,000/mm³, the evaluation of blood pressure and proteinuria to make a DD with Rippmann's Syndrome:(Preeclampsia/Gestosis), the search for the presence of schistocytes in the peripheral smear, of the indices haemolysis, haptoglobin and Hb values, assessment of liver function and GI symptoms for DD with HELLP syndrome. In cases where worsening thrombocytopenia occurs, with LDH values greater than 1000IU and Creatinine values greater than 2mg/dl, the dosage of ADAMTS13 functionality is indicated. Values above 10% are strongly indicative for a possible diagnosis of aHUS, values below 10% are diagnostic for TTP.¹⁰ One of the main problems in the Pisa Obstetrics and Gynaecology clinics is the lack of the ADAMTS13 functionality test, that is currently carried out in the Milan laboratories and therefore waiting times are extremely long and unacceptable for a timely diagnosis. It is desirable to start the ADAMTS13 dosage also in Pisa in our local laboratories to make increasingly precise and rapid diagnoses. Furthermore, TMA occur mainly in the peri-partum period, and obviously carrying out an exhaustive diagnosis during such a delicate moment is very difficult, above all because maternal and foetal health worsens rapidly and therefore more than trying to put the diagnosis first, we try to intervene promptly to safeguard maternal and foetal life. Since the differential diagnosis and the moment in which the syndromes occur are very difficult, a scientific study carried out by the Gynaecology and Obstetrics

departments of Los Angeles and New York, conducted by Gupta and Feinberg,¹⁰ based on a systematic review of the scientific literature of recent years, the authors have formulated a diagnostic algorithm, to help address a differential diagnosis between TMA. The authors highlighted a substantial difference between the HELLP syndrome and the a-HUS that could help clinicians orient themselves between the two often nuanced and confusing syndromes; in HELLP syndrome there is a higher increase in the liver damage indices compared to the haemolysis indices, while in the a-HUS the opposite is evident. This difference can be summarized in the LDH/AST ratio, which is always less than 10 in the HELLP syndrome and greater than 10 in the a-HUS. This report could be very useful to our clinicians to guide the diagnosis and exclude one of the two syndromes, together with the laboratory results (ADAMTS13) and the resolution or the continuous deterioration of the patient's clinical picture after the delivery, respectively in the HELLP syndrome and in the a-HUS.

Objective: To evaluate the clinical approach, the diagnostic method and the most appropriate therapeutic management of thrombotic microangiopathies (TMA) in pregnancy, still leading killers in the obstetric area today.

Materials and methods: A large review of the international literature and available clinical studies has been carried out in order to define the current state of the art regarding TMA in pregnancy. In the light of this, 9 clinical cases, among 152 TMA cases, of pregnant women hospitalized and who gave birth in the Pisa University Hospital O.O. U.U. Gynaecology and Obstetrics 1 and 2 from 2010 to 2019, were identified, analysed and re-discussed.

Results: Analysing the diagnostic method and the medical records, we made a critical review of these 9 cases, accurately analysing the diagnoses made. Among these cases, 6 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP), 2 HELLP Syndrome and 1 Atypical Haemolytic Uremic Syndrome (aHUS) were diagnosed during pregnancy. By analysing the medical records, the diagnostic method and the therapeutic management of these patients, we questioned the diagnoses made. These diagnoses, from our analytical point of view, are partially not corresponding, being 4 cases of TTP and 5 possible cases of a-HUS.

Conclusion: From the review of our case history, in the Pisa Obstetric clinics, it is possible to find an under diagnosis of the a-HUS cases compared to those of TTP and HELLP syndrome, due both to the unavailability of the ADAMTS13 functionality test and to the unused LDH/AST ratio, which in our opinion could represent a future resource in diagnostic approach to thrombotic microangiopathies in pregnancy and beyond. Our next commitment would be to verify if the generalised vasculitis observed in COVID 19 could stand its clinic findings and pathophysiology on a microangiopathy model, both TTP and a-HUS – like, opening the possibility not only to be prevented by low molecular weight heparin and corticosteroids but also treated by plasmapheresis and/or anticomplement drugs in more severe hospitalized patients. From this prospective, obstetric sciences could be a lighthouse to show the escape route from this killer pandemic for human beings, worldwide.

Соотношение ЛДГ / АСТ: будущий шанс для дифференциальной диагностики тромботических микроангиопатий при беременности и не только

*Автор (ы): Баттини Лорелла² *, Мей Федерика¹, Фальчи Надия¹, Тарамаски Дениз², Нигро Серена¹, Бертолотто Алессандра³, Бьянки Кристина³, Трояно Джузеппе², Симончини Томмазо¹, Эгиди Мария Франческа⁴, Боттоне Пьетро²*

Тромботические микроангиопатии (ТМА) включают гетерогенную группу синдромов, которые имеют общие патологические характеристики, или, скорее, повреждение эндотелиальных клеток и микроваскулярный тромбоз, и клиническую триаду, характеризующуюся тромбоцитопенией, гемолитической анемией и признаками ишемического страдания в различных областях тела, в основном, но не ограничиваются почками и центральной нервной системой.

1.ТМА: преэклампсия / эклампсия, HELLP-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (а-HUS) и типичная диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (CID) и антифосфолипидные препараты. синдром антител. ТМА подразделяются на первичные и вторичные формы. В своих первичных формах заболевание определяется наличием тромботических микроангиопатий, таких как ТТП, из-за дефицита ADAMTS13, металлопротеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда (Fv-W), и как а-HUS, характеризующийся нарушением регуляции.

2. В своих вторичных формах, с другой стороны, они представляют себя как события, при которых ТМА возникает как осложнение основного заболевания: беременность является типичной, но также и злокачественная гипертензия как осложнение синдрома Риппмана: (Преэклампсия / гестоз) или HELLP-синдром, употребление наркотиков, трансплантация почки или костного мозга, системная красная волчанка и опухоли.

3. ТМА являются проблемными расстройствами из-за дисбаланса между системами свертывания, иммунной системой и системой комплемента.

4. Беременность связанные с физиологическими изменениями в микроциркуляции и гемостатическом балансе, которые могут указывать на врожденную ТМА, которая до сих пор не проявлялась, или сама по себе может быть триггерным фактором второго гу ТМА.

5. Во время беременности существует структура гиперкоагуляции и гипофибринолиза с физиологическим состоянием «CID», в основном из-за гормонального статуса, необходимого для защиты матери от кровотечений во время беременности, но особенно в период родов и послеродового периода.

6. ТТП и а-ГУС не являются специфическими патологиями беременности, но чаще возникают во время или в связи с ней. Частота этих беременностей составляет соответственно 1/20 беременностей с синдромом Риппмана: (преэклампсия / гестоз), 1/1000 беременностей с синдромом HELLP, 1/25000 беременностей с HUS и 1/200000 беременностей с ТТР.

7. Все ТМА характеризуются умеренная степень тромбоцитопении (PLT1%) и микроангиопатической гемолитической анемии (повышенный уровень ЛДГ, пониженный гемоглобин и гаптоглобин). Каждая патология имеет свои особенности: высокое кровяное давление характерно для синдрома Риппмана: (преэклампсия / гестоз), желудочно-кишечных расстройств (диарея, тошнота и рвота, боли в животе в правом верхнем квадранте) синдрома HELLP, почечная приверженность (повышение креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации) а-HUS и неврологические расстройства (спутанность сознания, головная боль и расстройства зрения) ТТР.

8. ТТР и а-HUS различаются в основном в период их возникновения; Фактически, ТТР встречается в 83% случаев во втором и третьем триместрах, учитывая физиологическое снижение активности ADAMTS13 во время беременности, которое может вызвать основную патологию. Вместо этого а-HUS возникает в 78% случаев в послеродовой период, и считается, что это связано с активацией и дисрегуляцией альтернативного пути системы комплемента; это происходит из-за воспаления, вторичного по отношению к родам, с выбросом в кровотоки эмбриональных клеток, повреждением эндотелиальных клеток и послеродовыми инфекциями или кровотечениями.

9. Дифференциальный диагноз между этими расстройствами очень сложен как потому, что они имеют частично совпадающие клинические признаки, так и потому, что они влияют на различные дисциплины (гинекология, гематология, нефрология и др.). Их часто диагностируют как HELLP-синдром или тяжелую эклампсию (PE-SE) во время или после родов. Путаница возникает из-за того, что HELLP и PE-SE являются более частыми осложнениями во время беременности по сравнению с ТТР и HUS, которые являются очень редкими осложнениями.

10. Кроме того, клинические и лабораторные проявления меняются постепенно и быстро с течением времени, поэтому женщины должны быть постоянно наблюдаются, и важно поставить ранний диагноз для пациента.

У каждого синдрома есть конкретное и конкретное лечение, которое, если его вводить Журнал труда и родов РАСШИРЕННЫЙ РЕЗЮМЕ 5-я ежегодная конференция по заболеваниям мозга, неврологии и терапии 14-15 сентября 2020 г. | Токио, Япония 2018 | Том 1 Выпуск 4 в кратчайшие сроки может спасти жизнь женщины и / или будущего ребенка. Таким образом, очевидно, насколько важна дифференциальная и ранняя диагностика этих синдромов, учитывая их высокую

смертность и заболеваемость. Дифференциальный диагноз между ТМА требует, когда обнаруживается тяжелая тромбоцитопения, особенно если менее 50000 / мм³, оценка артериального давления и протеинурии для проведения DD с синдромом Риппмана: (преэклампсия / гестоз), поиск наличия шистоцитов в мазок периферической крови, показатели гемолиза, гаптоглобина и гемоглобина, оценка функции печени и желудочно-кишечных симптомов при DD с HELLP-синдромом. В тех случаях, когда происходит обострение тромбоцитопении, когда значения ЛДГ превышают 1000 МЕ и значения креатинина больше 2 мг / дл, указывается дозировка функциональности ADAMTS13. Значения выше 10% явно указывают на возможный диагноз аГУС, значения ниже 10% являются диагностическими для ТТП.¹⁰ Одной из основных проблем в клиниках акушерства и гинекологии Пизы является отсутствие теста функциональности ADAMTS13, который в настоящее время проводится в лабораториях Милана, поэтому время ожидания чрезвычайно велико и неприемлемо для своевременной диагностики. Желательно начать дозировку ADAMTS13 также в Пизе в наших местных лабораториях, чтобы ставить точные и быстрые диагнозы. Кроме того, ТМА возникают в основном в перинатальном периоде, и, очевидно, провести исчерпывающий диагноз в такой деликатный момент очень сложно, прежде всего потому, что здоровье матери и плода быстро ухудшается, и поэтому мы стараемся не только ставить диагноз, незамедлительно вмешаться, чтобы защитить жизнь матери и плода. Поскольку дифференциальный диагноз и момент возникновения синдромов очень сложны, научное исследование, проведенное отделениями гинекологии и акушерства Лос-Анджелеса и Нью-Йорка, проведено Гуптой и Файнбергом, ¹⁰ на основе систематического обзора научной литературы. В последние годы авторы сформулировали диагностический алгоритм, чтобы помочь решить дифференциальный диагноз между ТМА. Авторы подчеркнули существенную разницу между HELLP-синдромом и а-HUS, которая может помочь клиницистам сориентироваться между двумя часто нюансированными и сбивающими с толку синдромами; при HELLP-синдроме наблюдается большее увеличение показателей поражения печени по сравнению с показателями гемолиза, тогда как при а-HUS наблюдается обратное. Эту разницу можно резюмировать в отношении ЛДГ / АСТ, которое всегда меньше 10 при синдроме HELLP и больше 10 при а-HUS. Этот отчет может быть очень полезен нашим клиницистам для определения диагноза и исключения одного из двух синдромов вместе с результатами лабораторных исследований (ADAMTS13) и разрешением или постоянным ухудшением клинической картины пациента после родов, соответственно при синдроме HELLP и в а-HUS. Цель: оценить клинический подход, метод диагностики и наиболее подходящее терапевтическое лечение тромботических микроангиопатий (ТМА) у беременных, которые по-прежнему являются ведущими убийцами в акушерской сфере. Материалы и методы. Был проведен обширный обзор международной литературы и доступных клинических исследований, чтобы определить текущее состояние дел в отношении ТМА у беременных. В свете этого, 9 клинических

случаев из 152 случаев ТМА беременных женщин, госпитализированных и родивших в Университетской больнице Пизы О.О. U.U. Гинекология и акушерство 1 и 2 с 2010 по 2019 годы были определены, проанализированы и повторно обсуждены. Результаты. Проанализировав метод диагностики и медицинские записи, мы провели критический анализ этих 9 случаев, точно проанализировав поставленные диагнозы. Среди этих случаев во время беременности были диагностированы 6 случаев тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), 2 синдрома HELLP и 1 атипичный гемолитико-уремический синдром (аHUS). Анализируя медицинские записи, методы диагностики и терапевтическое лечение этих пациентов, мы поставили под сомнение поставленные диагнозы. Эти диагнозы, с нашей аналитической точки зрения, частично не соответствуют: 4 случая ТТП и 5 возможных случаев а-HUS. Заключение: Из обзора нашей истории болезни в Пизанской акушерской клинике можно обнаружить недостаточный диагноз случаев а-HUS по сравнению с случаями ТТП и HELLP-синдрома, как из-за недоступности теста функциональности ADAMTS13, так и к неиспользованному соотношению ЛДГ / АСТ, которое, по нашему мнению, может представлять собой будущий ресурс в диагностическом подходе к тромботическим микроангиопатиям во время беременности и после нее. Нашим следующим обязательством будет проверка того, может ли генерализованный васкулит, наблюдаемый при COVID 19, соответствовать своим клиническим данным и патофизиологии на модели микроангиопатии, как ТТП, так и а-HUS, что открывает возможность не только для предотвращения низкомолекулярного гепарина и кортикостероидами, но также лечится плазмаферезом и / или антикомплементарными препаратами у более тяжелых госпитализированных пациентов. С этой точки зрения акушерские науки могут стать маяком, указывающим путь выхода из этой смертоносной пандемии для людей во всем мире.