



Zespół hemolityczno-mocznicowy

Beata Naumnik

I Klinika Nefrologii i Transplantologii
z Ośrodkiem Dializ UM w Białymstoku



Przypadek

28-letnia kobieta po porodzie drogą cięcia cesarskiego (w 31 tygodniu ciąży z powodu stanu przedrzucawkowego) została przeniesiona do Kliniki Nefrologii z powodu obrzęków podudzi, nadciśnienia tętniczego, nagłego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy oraz białkomoczu (ok. 1-2 g/24 godz) i krwinkomoczu. W wynikach badań laboratoryjnych zwracały uwagę niedokrwistość (HGB 8.7 g/dl) i małopłytkowość (PLT 75 tys/ul).

Od 2 lat kobieta leczyła się z powodu nadciśnienia tętniczego (skuteczna terapia antagonistą kanału wapniowego, a następnie metyldopą). Pierwsza ciąża i poród przebiegły prawidłowo.

Pytanie:

Jakie badania dodatkowe byłyby potrzebne?

- a. Układ krzepnięcia
- b. Stężenie LDH (dehydrogenazy mleczanowej) i bilirubiny (frakcje)
- c. Retikulocytoza i rozmaz krwi obwodowej
- d. Stężenie haptoglobiny i wolnej hemoglobiny we krwi
- e. Wszystkie wyżej wymienione

Przypadek

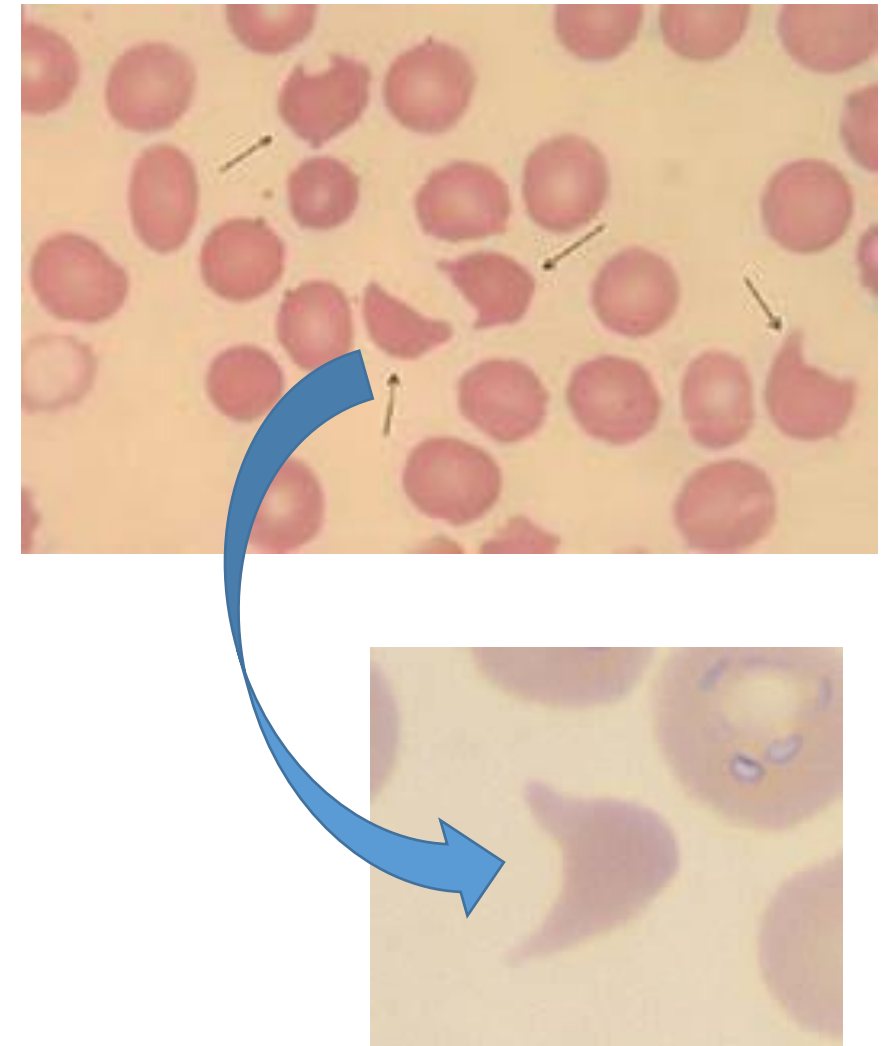
Wyniki badań laboratoryjnych:

retikulocyty	5.12%
LDH	574 j/l
haptoglobina	0.08 g/l
bilirubina pośrednia	podwyższona
układ krzepnięcia	norma
rozmaz krwi obwodowej	2% schistocytów

Pytanie:

Co weźmiesz pod uwagę w rozpoznaniu wstępnym?

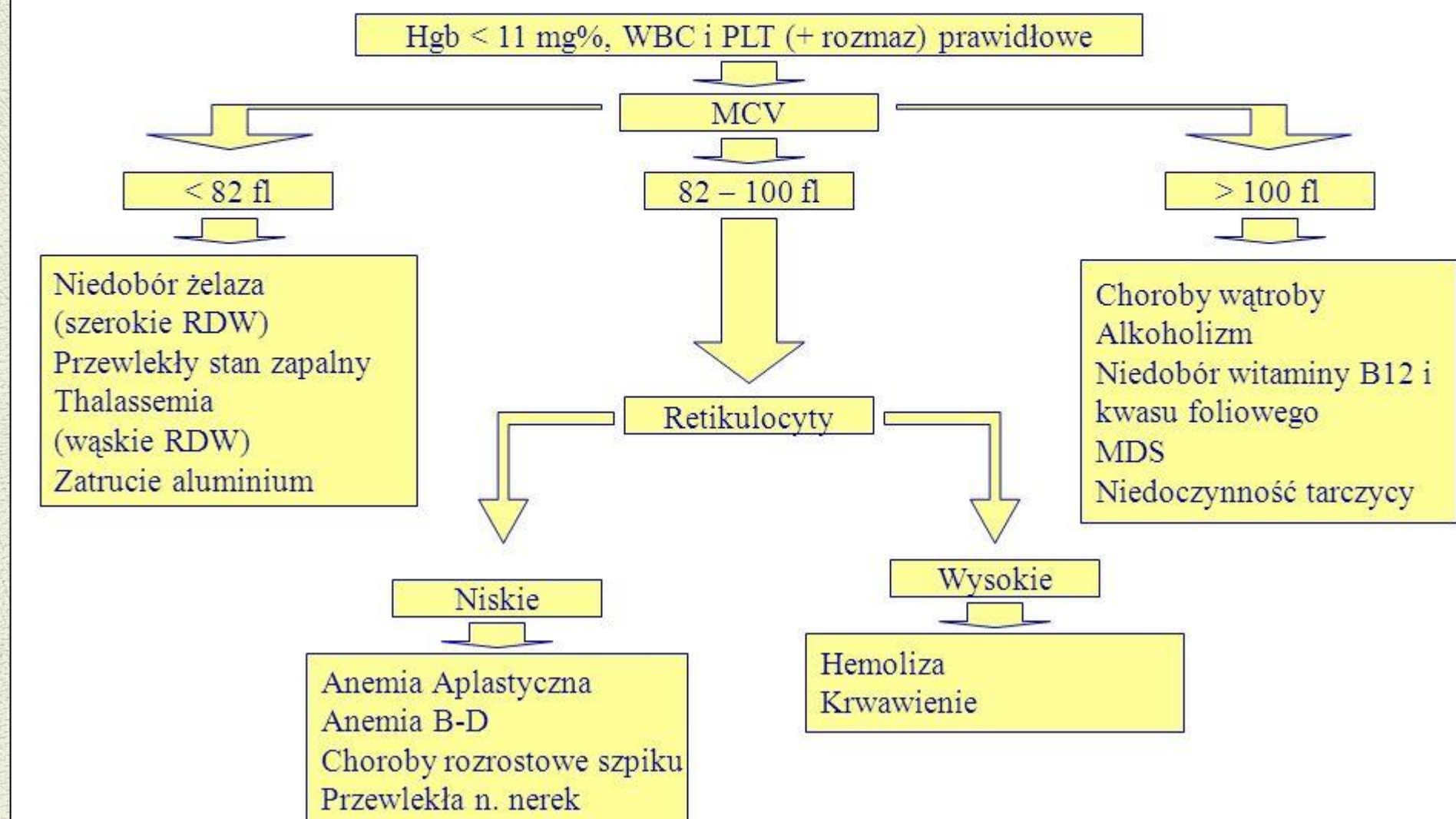
- a. Kłębuszkowe zapalenie nerek
- b. Nefropatię nadciśnieniową
- c. Zespół hemolityczno-mocznicowy
- d. Ostrą przednerkową niewydolność nerek
- e. Sepsę połogową





ANEMIA

Algorytm oceny układu czerwonokrwinkowego



Niedokrwistość

↓ HGB

HEMOLIZA

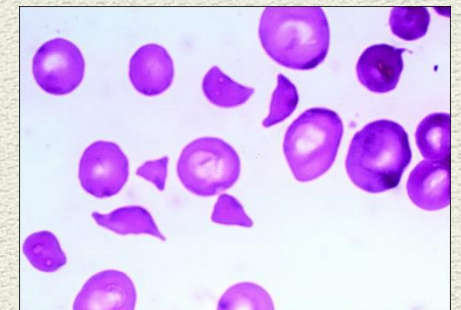
↑LDH, ↑pośr. bil, ↑wolnej HGB, ↓haptoglobiny
(-) odczyn Coombsa

**NIEDOKRWISTOŚĆ
HEMOLITYCZNA**



↓ PLT

SCHISTOCYTY



**MIKROANGIOPATYCZNA
NIEDOKRWISTOŚĆ HEMOLITYCZNA z
TROMBOCYTOPENIĄ (MAHAT)**

+ uszkodzenie nerek (↑Crea)
biegunka

PLT <150 000

ZESPÓŁ

**HEMOLITYCZNO MOCZNICOWY
(HUS) – 90% przypadków**

**MIKROANGIOPATIE ZAKRZEPOWE
(TMA)**

INNE (aHUS)

- TMA zależne od komplementu
- zaburzenie metabolizmu wit. B12
- przyczyny nieznane

+ objawy neurologiczne
gorączka?

PLT < 35 000

**ZAKRZEPOWA PLAMICA
MAŁOPŁYTKOWA
(TTP)**

MIKROANGIOPATIE ZAKRZEPOWE (TMA)

Thrombotic Microangiopathy - przyczyny

TMA Diseases

Primary

Infection-induced (HUS)

- *E coli* Shiga-toxin
- *S pneumoniae*

aHUS

- Complement dysregulation
 - Inherited
 - Acquired
- Metabolic mutations
- Unknown etiology?

Severe ADAMTS13 deficiency (TTP)

- Acquired
- Inherited

Zaburzenia metabolizmu
wit. B12 (niedobór),
mutacja *MMACHC*

Secondary

Malignant hypertension

Drug-induced

- Chemotherapy
- CNIs
- Cocaine
- Chinine

Pregnancy

- HELLP syndrome
- Preeclampsia?

Miscellaneous

- DIC
- BMT
- Malignancy
- HIV

Connective tissue disorders

- SLE
- CREST
- APS



Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)

→ Most common cause of acute renal failure in children

E. coli H7:O157

Shiga-like toxin
(Verotoxin)

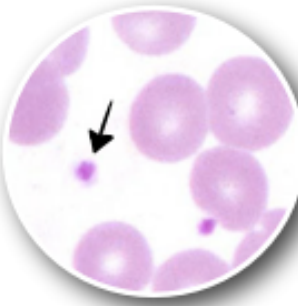
Abdominal Pain
Bloody Diarrhea
Fever
Seizures
Lethargy

Treatment

- Mainly supportive
- Dialysis
- No Antibiotics
- Plasmapheresis/IVIG



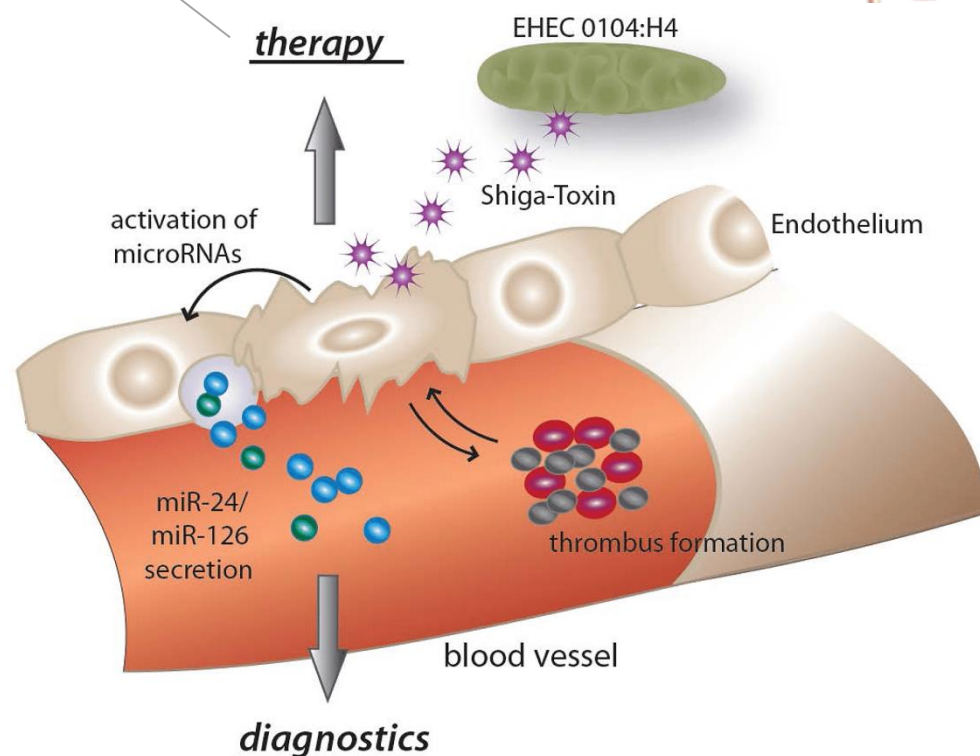
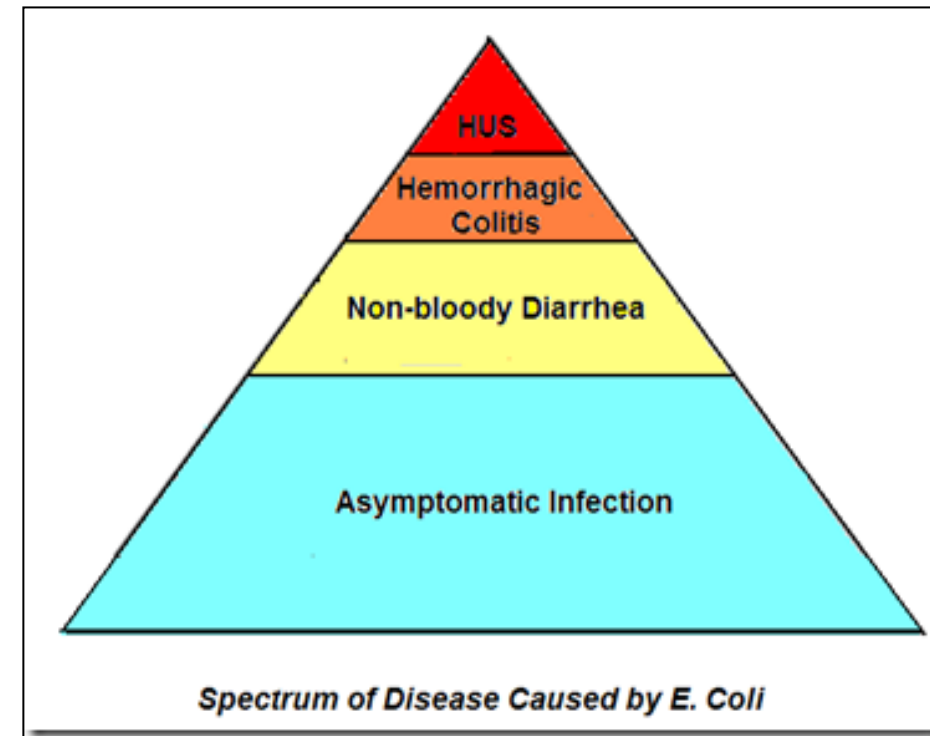
Microangiopathic
hemolytic anemia
(schistocytes)



Thrombocytopenia



Renal Insufficiency

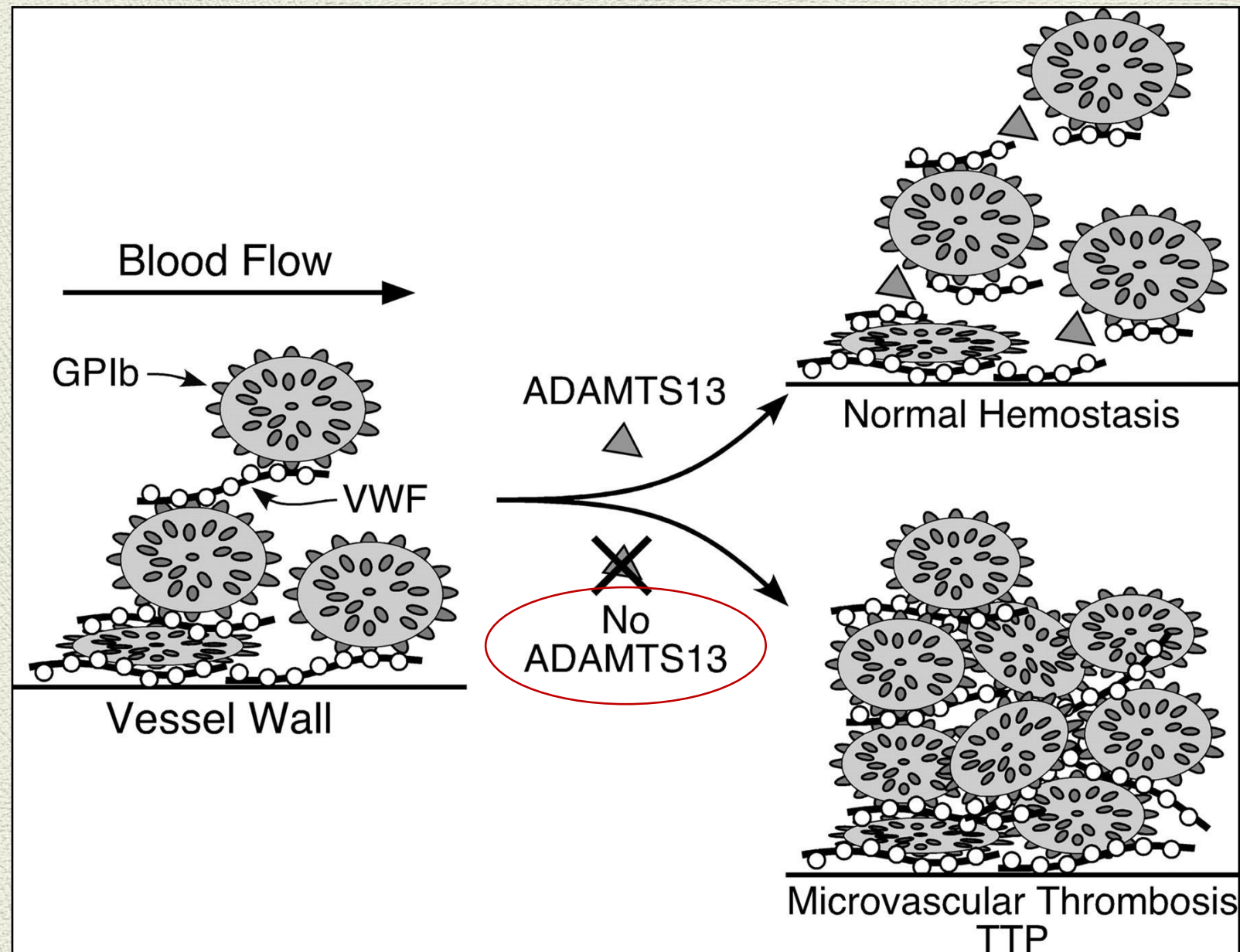


DIAGNOSTYKA

- Posiew kału/wymaz z odbytu w kierunku STEC tylko *E. coli* H7:O157
E. coli nie-O157 (O104:H4)! do 50% przyp.
+
- Badania na obecność toksyny (EIA) wszystkie toksyny Shiga
- PCR dla genu toksyny Shiga 1 (stx1) i genu toksyny Shiga 2 (stx2)

ZAKRZEPOWA PLAMICA MAŁOPŁYTKOWA

thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) - patogeneza



Postać:

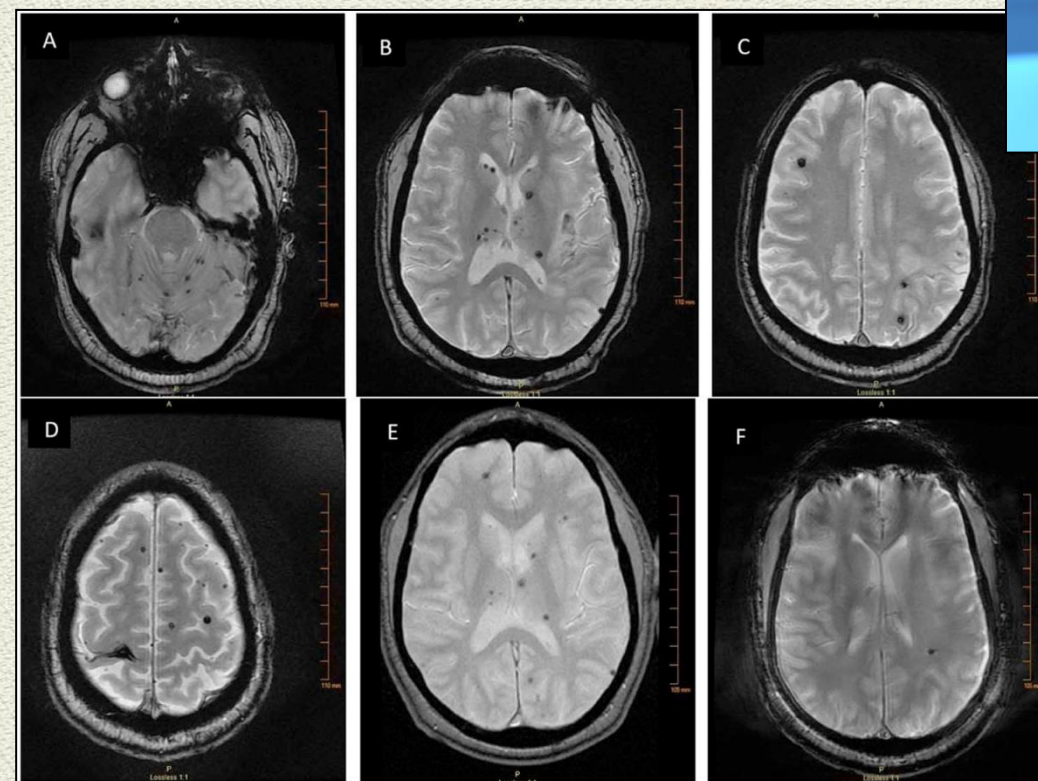
- wrodzona (zespół Upshaw-Shulmana, α -b/aa, 5% TTP)
- nabyta (auto α -b)

Ciężki niedobór aktywności ADAMTS13

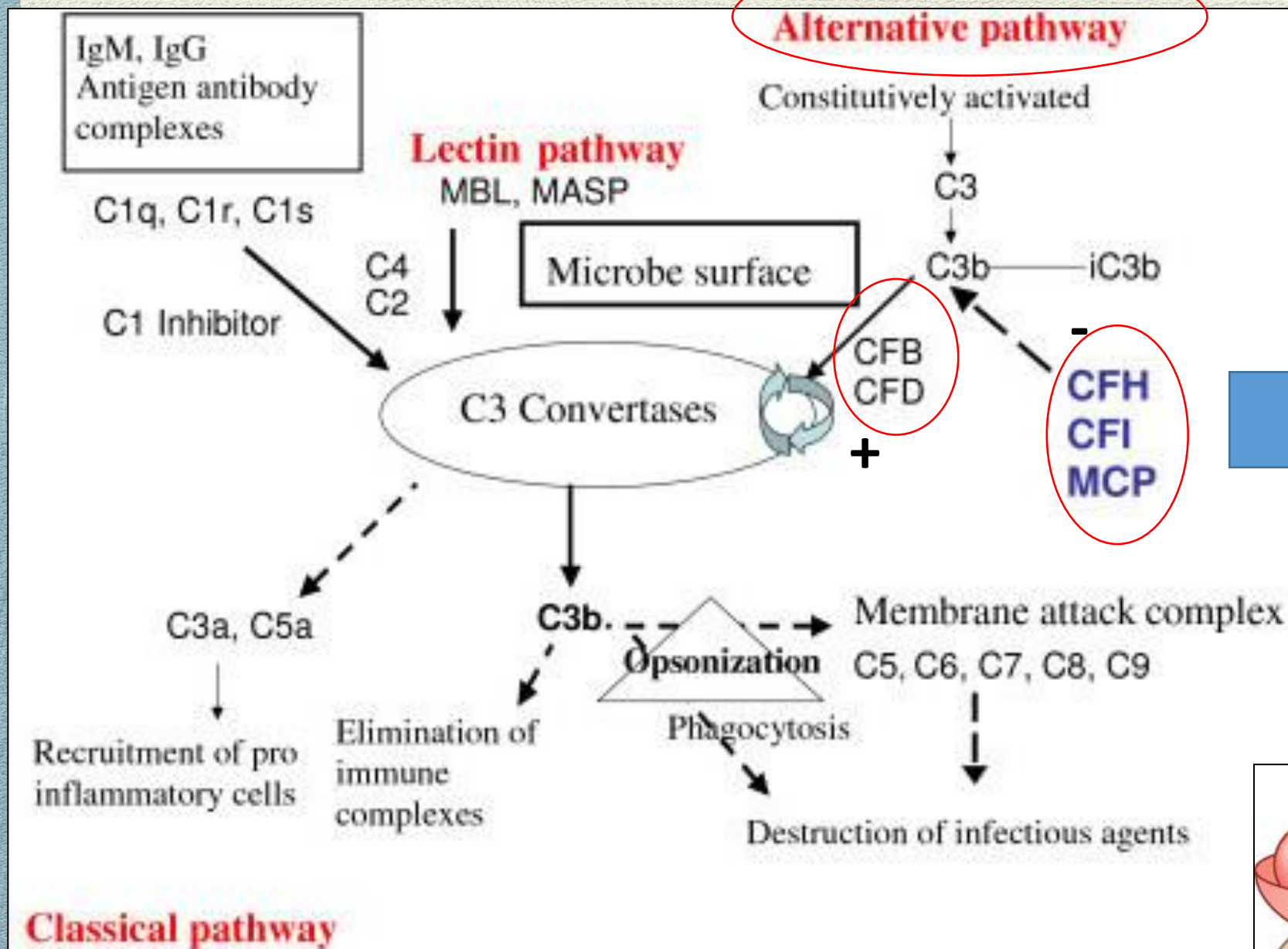
- < 10 % (wg UpToDate)
- ≤ 5 %

ZAKRZEPOWA PLAMICA MAŁOPŁYTKOWA

thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) - objawy



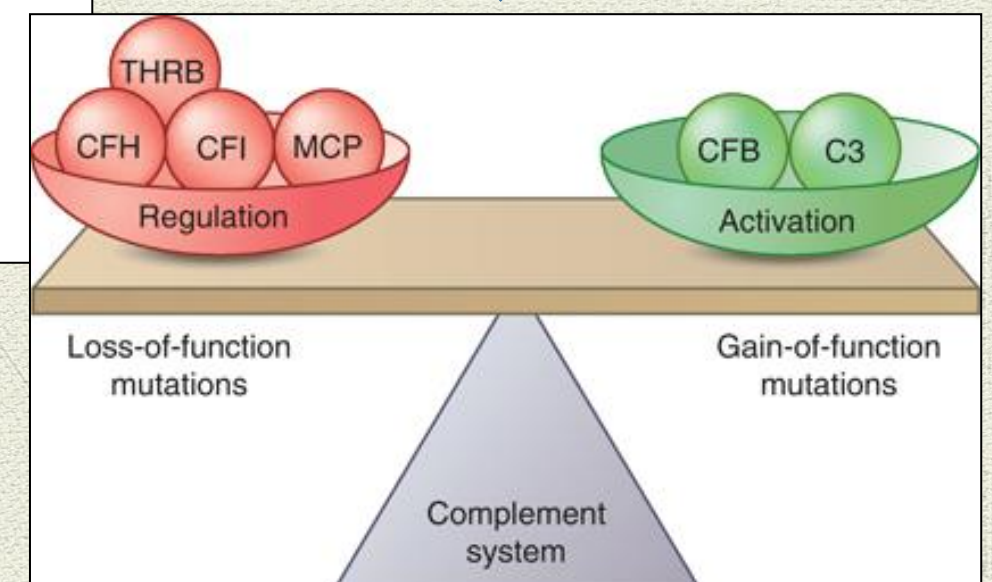
TMA zależna od komplementu - patogeneza



79% chorych umiera lub ma nieodwracalne uszkodzenie nerek w ciągu 3 lat od pierwszego epizodu

Nieodwracane uszkodzenie nerek:

pierwszy rzut – 33-40% chorych
kolejne – 80% chorych



Postać:

- wrodzona (mutacje genów MCP, CFH, CFB, CFI)
- nabyta (auto p/ciała anty CFH, CFI)

Trzy zasadnicze pytania w diagnostyce:

1) Czy to autentyczna mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna z trombocytopenią?

- cechy hemolizy,
- PLT,
- schistocyty (rozsmaz ręczny)

tak to jest TMA

2) Czy są możliwe wtórne przyczyny tego stanu?

odp: NIE

to jest pierwotny TMA

3) Czy pacjent ma:

- biegunkę,
- objawy neurologiczne,
- uszkodzenie nerek?

**jaki rodzaj pierwotnego TMA?
(HUS, TTP, inne TMA)**

Diagnostyka różnicowa TMA : aHUS, TTP oraz STEC - HUS

Trombocytopenia

Liczba płytek krwi < 150 000
lub spadek o > 25 %
Od wartości wyjściowej

ORAZ

Hemoliza mikroangiopatyczna

Podwyższona aktywność LHD i/lub
Zmniejszone stężenie haptoglobiny i/lub
Schistocyty i/lub
Zmniejszone stężenie hemoglobiny

występowanie
jednego lub kilku z
poniższych

Objawy neurologiczne

Splątanie i/lub
Objawy nieprawidłowej czynności
mózgu i/lub
Drgawki

Upośledzenie czynności nerek

Podwyższone stężenie kreatyniny
w surowicy i/lub
Spadek eGFR i/lub
Nieprawidłowe wyniki badania
ogólnego moczu i/lub
Zwiększone ciśnienie krwi

Objawy ze strony układu Pokarmowego

Biegunka +/- krwawienie i/lub
Nudności/wymioty i/lub
Zapalenie żołądka i jelit

Oznaczyć aktywność ADAMTS13 i wykonać badanie w kierunku toksyny Shiga / EHEC

Oczekując na wynik oznaczenia aktywności ADAMTS13, stwierdzenie liczby płytek krwi > 30 000/mm³ lub stężenia kreatyniny w surowicy wynoszącego > 150 – 200 μmol/l praktycznie eliminuje diagnozę ciężkiego niedoboru ADAMTS13 (TTP)

Aktywność ADAMTS ≤ 5 %

TTP

Aktywność ADAMTS13 > 5 %

aHUS

Dodatni wynik w kierunku
toksyny Shiga/EHEC

STEC -HUS

DIAGNOSTYKA TMA W POLSCE

- **ADAMTS 13** *Instytut Hematologii i Transfuzjologii Warszawa oraz Szpital Uniwersytecki w Gdańsku*

Oznaczenia aktywności ADAMTS13 met. chromogenną w trybie do 2 dni (od momentu przyjęcia materiału)
cena 780 zł

- **STEC (PCR)** *Państwowy Zakład Higieny w Warszawie*

EB-I.1 Bakteriologiczne badanie kału na obecność pałeczek: Salmonella, Shigella, Yersinia, werotoksynotwórczych E. coli (VTEC), Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas (posiew + PCR)
cena 170 zł

	Aktywność ADAMTS13	Toksyna Shiga / EHEC
Źródło próbki	Krew obwodowa	Stolec / wymaz z odbytu
Objętość próbki	1– 3 ml	1–2 g, 1–2 ml, 1 wymaz
Czas pobierania	Przed zabiegami z osoczem	Natychmiast w przypadku podejrzenia, przed włączeniem antybiotykoterapii
Wymagania dotyczące próbki	Osocze cytrynianowe, zamrożone	Przechowywana w lodówce / chłodzona
Oczekiwany czas otrzymania wyniku	24 – 48 godz.	24 – 48 godz.

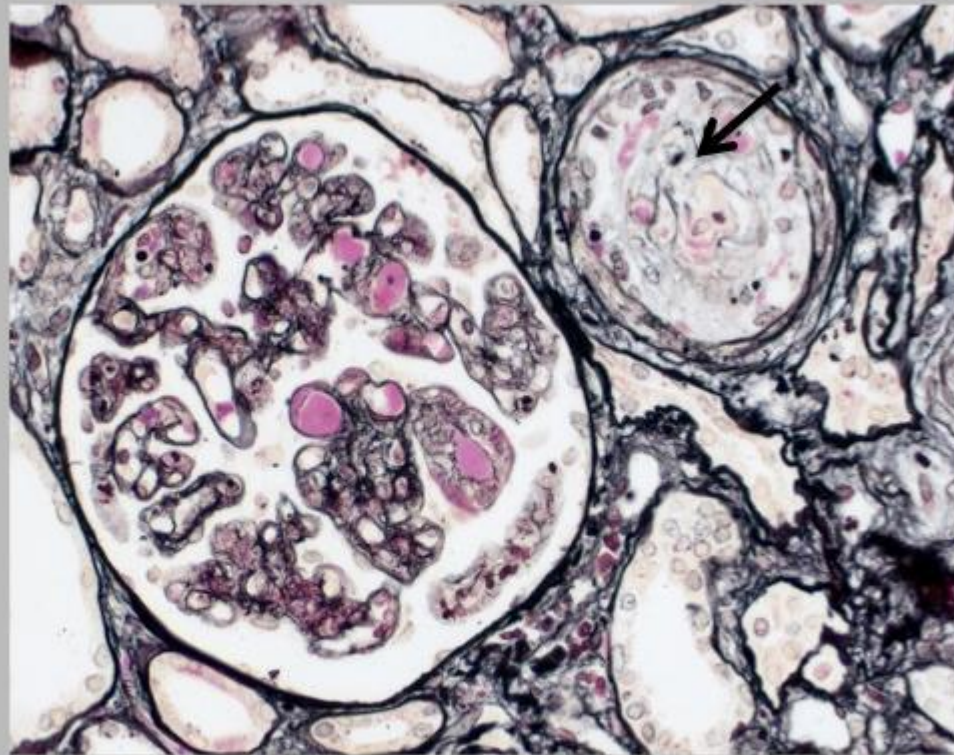
- **Mutacje białek regulatorowych** dopełniacza (C3, C4, CH50) oraz p.ciała anty-H (CFH): *Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego*

DIAGNOSTYKA TMA – biopsja nerki

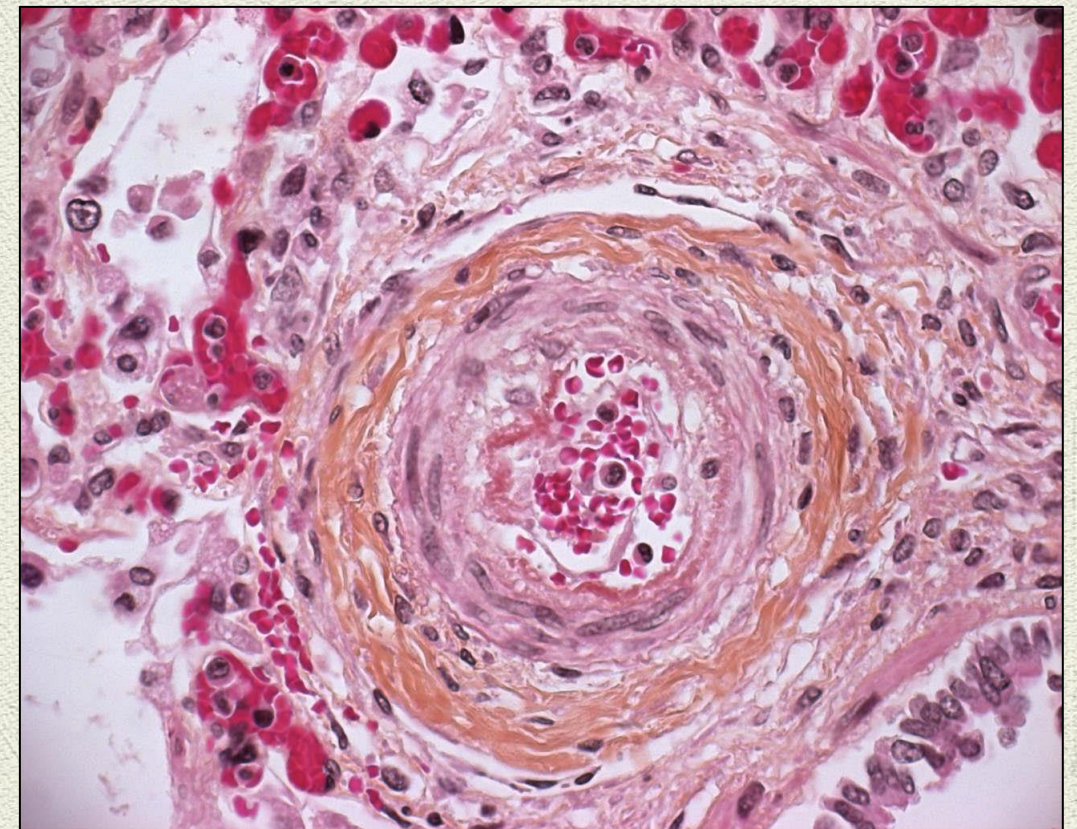
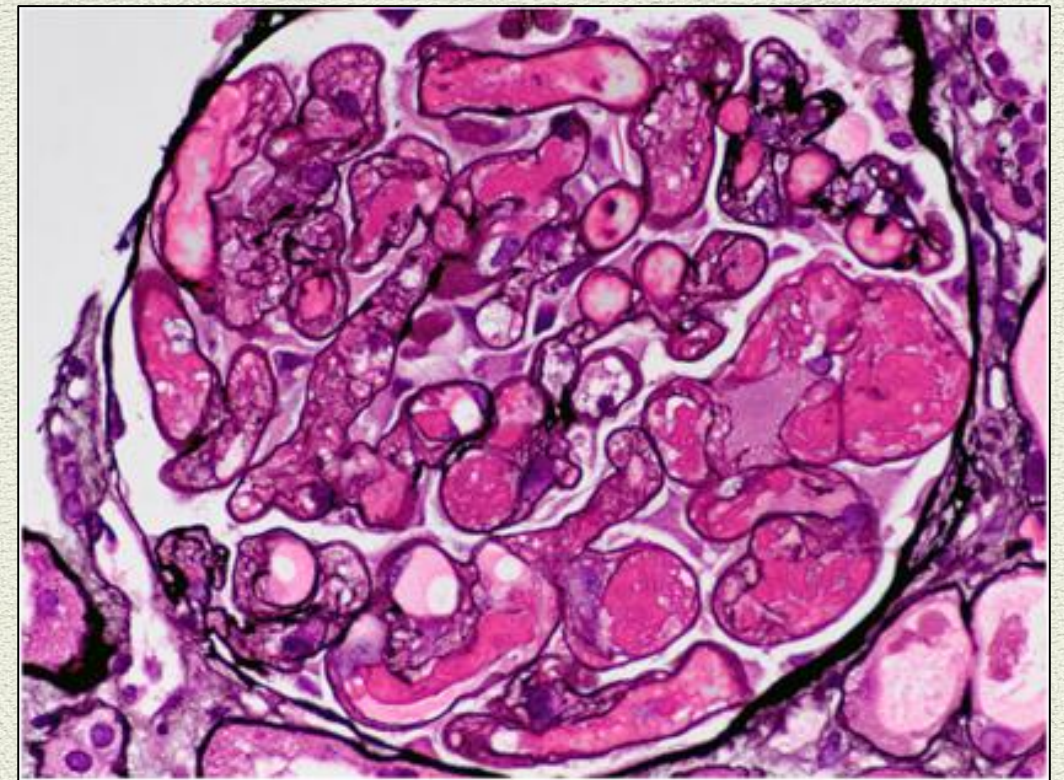


Thrombotic Microangiopathy TMA

Glomerulus and arteriole



Glomerulus with fibrin thrombi (red) and basement membrane irregularities. Arteriole with wall thickening and cellular intimal infiltrates (remnant lumen arrow)



TERAPIA TMA

Podstawowe pytania:

1. Czy konieczna jest natychmiastowa wymiana osocza?
2. Czy konieczna jest terapia ukierunkowana na składowe komplementu?
3. Czy możliwe są jakiegokolwiek inne opcje terapii?

Ad.1

TTP



natychmiastowa wymiana osocza (PE) !!!!! + GKs

90% śmiertelność w erze przed terapią PE

Reakcja anafilaktyczna po PE
Świadkowie Jehowy



koncentrat czynnika VIII (dużo ADAMTS13!) + afereza



GKs (intensywna terapia) + afereza

Koniec terapii – normalizacja ilości płytek (2 dni stabilne, prawidłowe wartości w morfologii krwi obwodowej)

TERAPIA TMA cd.

Podstawowe pytania:

2. Czy konieczna jest terapia ukierunkowana na składowe komplementu?

Ad.2

Jeżeli za najbardziej prawdopodobne uznajemy rozpoznanie TMA zależnej od komplementu terapia **EKULIZUMABEM** powinna być wdrożona w ciągu 24-48 godz

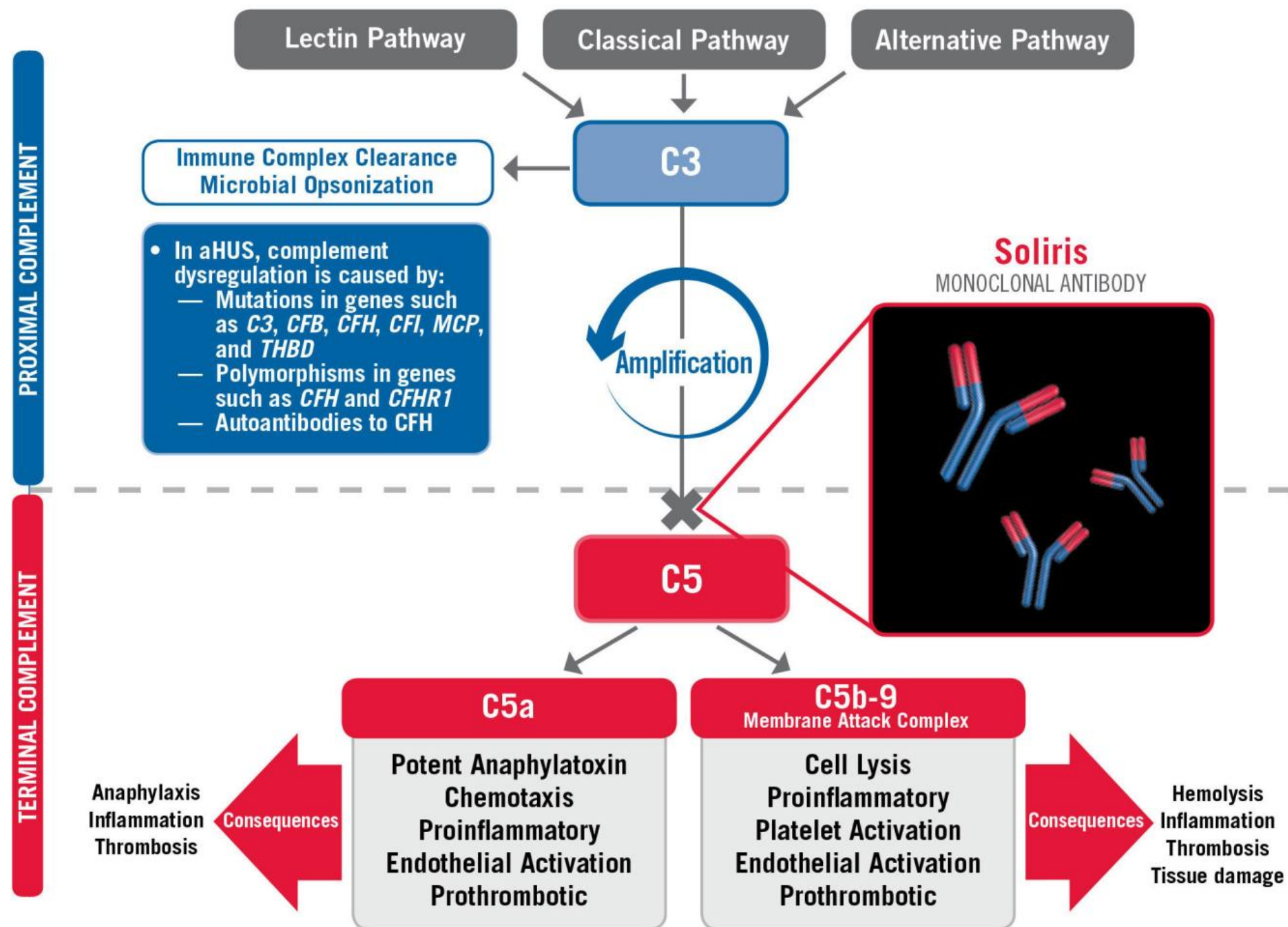
Racjonalizm wyboru terapii początkowej:

- Dzieci z MAHAT bez biegunki – powinna to być TERAPIA Z WYBORU
- Położnice z MAHAT – jw. (ryzyko SNN bardzo duże!); weryfikacja po uzyskaniu wyników
- Dorośli – zaczynamy od PE i weryfikujemy terapię po uzyskaniu wyników

UWAGA:

Zwiększone ryzyko infekcji *MENINGOKOKAMI (Neisseria meningitidis)*

- Szczepienie przed rozpoczęciem terapii Ekulizumabem
- antybiotykoterapia profilaktyczna przynajmniej przez 2 tygodnie w trakcie terapii



Jak długo leczyć? Koszt terapii !!!!

Zasady stosowania Eculizumabu

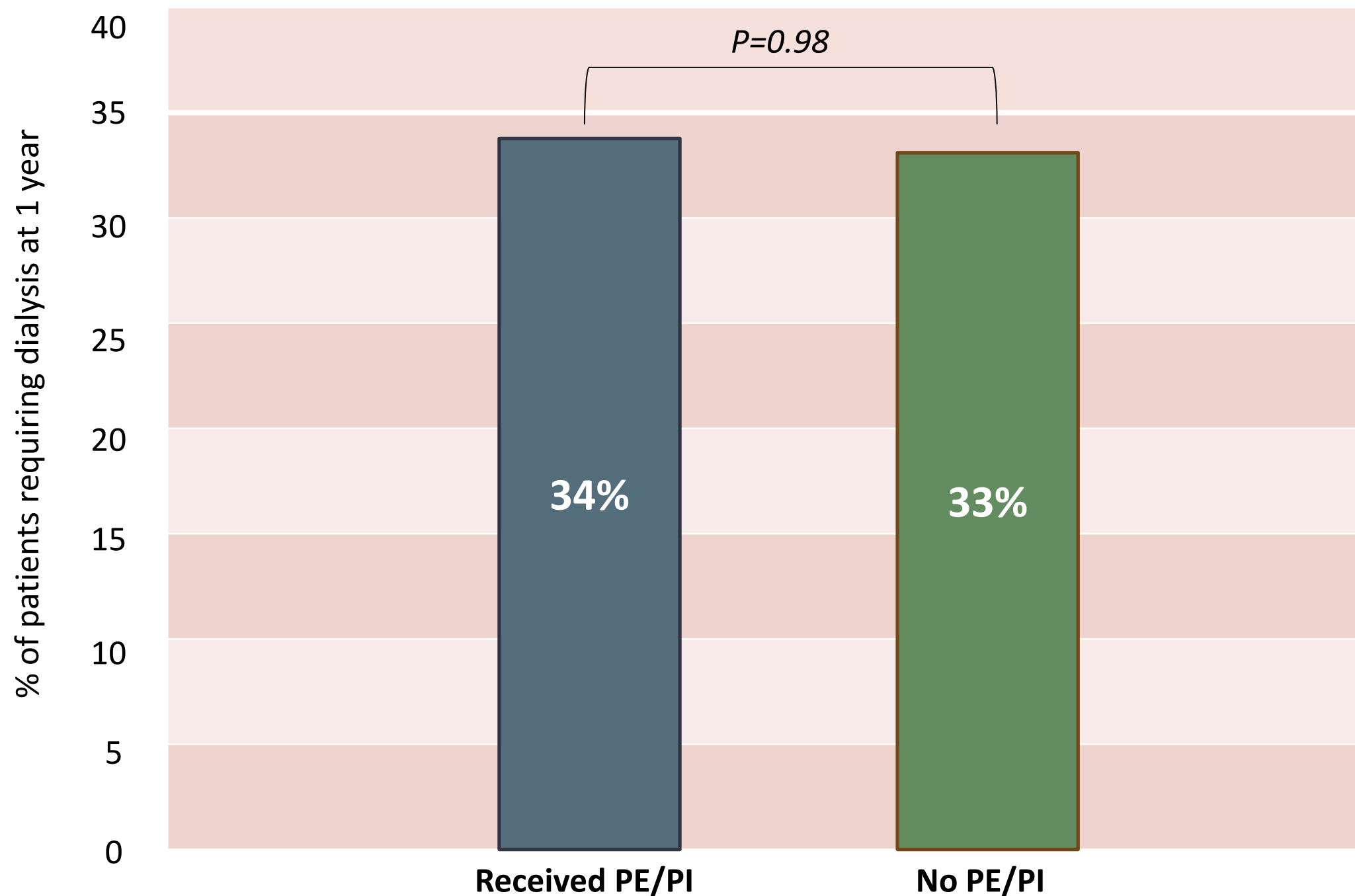
Wiek	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego
≥ 18 lat	900 mg iv 1 x tydzień (4 tygodnie)	1200 mg iv w 5-tym tygodniu, następnie co 2. tygodnie

Rodzaje leczenia z zastosowaniem osocza	Ostatnia dawka produktu Soliris	Uzupełniająca dawka produktu Soliris przy każdym leczeniu z zastosowaniem osocza	Czas podania uzupełniającej dawki produktu Soliris
Plazmafereza lub przetoczenie osocza	300 mg	300 mg na każdą sesję plazmaferezy lub przetoczenia osocza	W ciągu 60 minut po każdej plazmaferezie lub po przetoczeniu osocza
	≥ 600 mg	600 mg na każdą sesję plazmaferezy lub przetoczenia osocza	
Infuzja świeżego, mrożonego osocza	≥ 300 mg	300 mg na każdą infuzję świeżego, mrożonego osocza	60 minut przed infuzją świeżego, mrożonego osocza

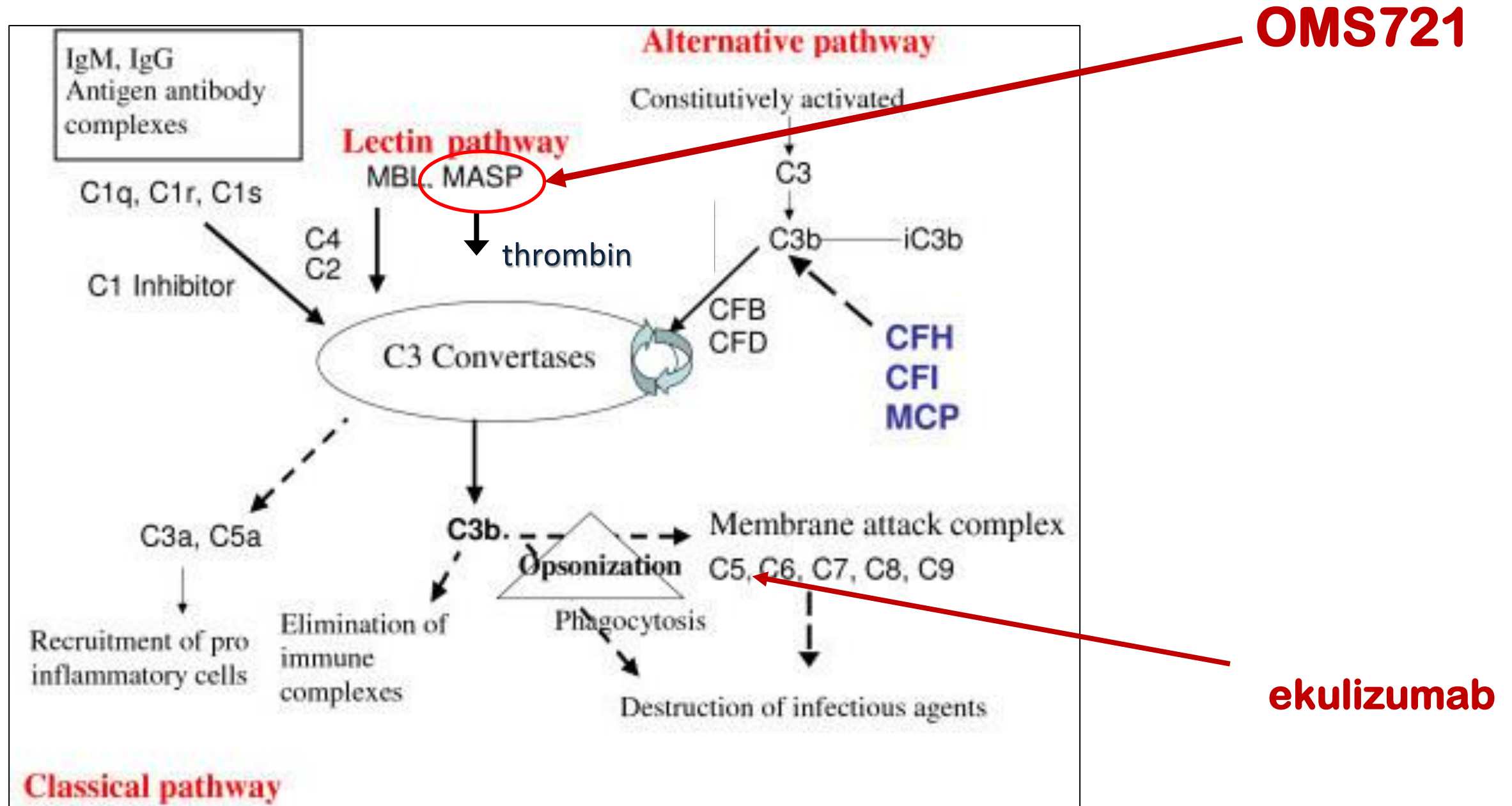
ECULIZUMAB - badania kliniczne

	C04 - 001			C04 - 002	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	P	Soliris N = 97	P
→ Odsetek pacjentów ze stabilnym stężeniem hemoglobiny pod koniec badania	0	49	< 0.001	N/A	
Przetoczenie masy erytrocytarnej w czasie leczenia (mediana)	10	0	< 0.001	0	< 0.001
→ Unikanie przetoczeń w czasie leczenia (%)	0	51	< 0.001	51	< 0.001
→ Aktywność LHD pod koniec badania (mediana, j./l)	2,167	239	< 0.001	269	< 0.001
AUC dla LHD pod koniec leczenia (mediana, j./l x dzień)	411,822	58,587	< 0.001	- 632,264	< 0.001
Stężenie wolnej hemoglobiny pod koniec badania (mediana, mg/dl)	62	5	< 0.001	5	< 0.001
Przemęczenie w skali FACIT (nasilenie efektu)		1.12	0.001	1.14	< 0.001

PE/PI nie redukuje ryzyka SNN w aHUS (N=99)



Omeros: OMS721, monoklonalne ludzkie IgG4 anty MASP-2



Benefit:

- brak wpływu na drogę klasyczną, niezaburzona odpowiedź na otoczkowe bakterie (*meningokoki, pneumokoki, Haemophilus influenzae*),
- podskórna droga podania leku.

Czy lepsza skuteczność?

TERAPIA TMA cd.

Podstawowe pytania:

3. Czy istnieje jakakolwiek inna opcja terapii?

Ad.3 Odpowiedź:



⇒ **Terapia dodatkowa/RATUNKOWA:**

- KKCz – ciężka, objawowa klinicznie niedokrwistość
- KKP – liczna płytek < 20 000/mikroL (< 50 000 przy krwawieniu)
- HD – jeżeli SNN

⇒ • Tx nerki (HUS zależny od komplementu):

Mutacja genu MCP lub CFH + anty-CFH: ryzyko nawrotu w graficie <20% - **Tx nerki możliwy!!! ale konieczna terapia sekwencyjna PE !**

Mutacje genów dla czynników H, B, I (CHH, CFB, CFI): ryzyko nawrotu 80-90%!!! – **Tx tylko z terapią ekulizumabem!!!! lub tx nerka+wątroba** (jednoczasowa lub sekwencyjnie)

Podsumowanie:

- ◆ Niedokrwistość normocytarna z retikulocytozą bez cech krwawienia - **pomyśl o HEMOLIZIE!**
- ◆ Sprawdź ilość płytek i rozmaz krwi obwodowej - **MIKROANGIOPATIA!**
- ◆ Wyklucz wtórne przyczyny mikroangiopatii i rozważ konieczność pilnego wdrożenia **PLAZMAFEREZY!**
- ◆ W przypadku **biegunki** - wykonaj posiew/wymaz z odbytu w kierunku STEC i sprawdź obecność toksyny *Shiga*, w przypadku potwierdzenia infekcji - **nie stosuj antybiotyku!**
- ◆ Pamiętaj o odstawieniu wszystkich leków mogących powodować hemolizę!
- ◆ Zwróć uwagę na wykładniki uszkodzenia nerek - skontaktuj się z **NEFROLOGIEM (DIALIZA?)**
- ◆ W PRZYPADKU PODEJRZENIA **HUS ZALEŻNEGO OD KOMPLEMENTU** - SKONTAKTUJ SIĘ z I KLINIKĄ NEFROLOGII w Białymstoku



Dziękuję

DIAGNOSTYKA TMA W POLSCE

Jeżeli:

aktywność ADAMTS13 $\geq 10\%$ i

posiew stolca na EHEC (-), EIA toksyny Shiga (-) i brak genu toksyn (stx 1 i 2)

to obowiązuje:

wykluczenie TMA zależnego od niedoboru kobalaminy (wit. B12)



- stężenie w surowicy homocysteiny i kwasu metylomalonowego (MMA)
- *bad. genetyczne - mutacja MMACHC (rzadko?)*

↑ stężenie



Terapia: hydroksykobalamina + betaina

Figure 1: The Biochemical Role of Cobalamin

