



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

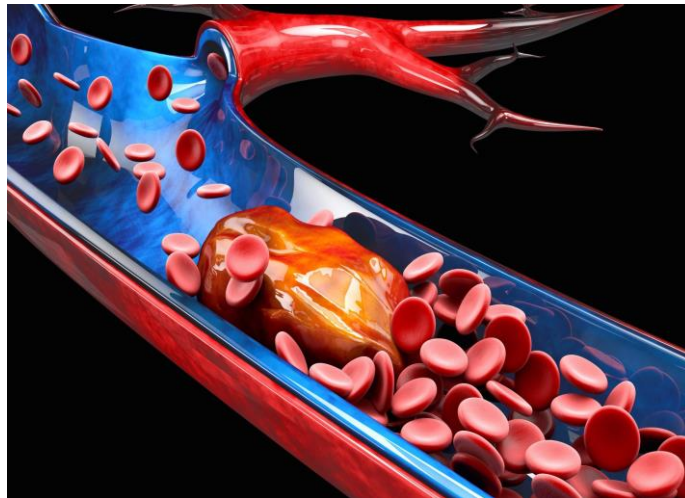


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες μηχανισμοί πρόκλησης
και εργαστηριακή διάγνωση**

POST GRADUATE THESIS

**Thrombotic microangiopathies (TMAs) – Mechanisms of pathogenesis
and laboratory diagnosis**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ
Γαρουνιάτης Σταύρος
Garouniatis Stavros

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ
Αναστάσιος Κριεμπάρδης
Anastasios Kriebardis

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2023



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

**Thrombotic microangiopathies (TMAs) – Mechanisms of pathogenesis
and laboratory diagnosis**

Garouniatis Stavros

DML21005

Dml21005@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

Anastasios Kriebardis

SECOND SUPERVISOR

Sotiris Fortis

THIRD SUPERVISOR

WRITE THE NAME OF THE THIRD SUPERVISOR

AIGALEO 2023

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 07/7/2023

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Αναστάσιος Κριεμπάρδης	
2 ^{ος} Εξεταστής	Σωτήρης Φόρτης	

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Γαρουνιάτης Σταύρος του Κωνσταντίνου , με αριθμό μητρώου DML21005 φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών

Όνομα Γαρουνιάτης Σταύρος

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες για την υποστήριξη και τη βοήθεια που έλαβα κατά τη διάρκεια της μεταπτυχιακής μου εργασίας. Πρώτα από όλα, θέλω να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου για την καθοδήγηση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας μου. Η εμπειρία και ο επαγγελματισμός του μου έδωσαν την αυτοπεποίθηση να αντιμετωπίσω τις προκλήσεις και να αναπτύξω την ιδέα μου με «επιτυχία».

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους μου και τους φίλους που με στήριξαν και με ενέπνευσαν κατά την πορεία αυτής της εργασίας. Οι αμοιβαίες μας συζητήσεις, οι συμβουλές και οι κριτικές αποτέλεσαν ουσιαστικό κομμάτι της διαδικασίας μου και με βοήθησαν να διευρύνω τον κατανοητικό μου ορίζοντα.

Τέλος, δεν μπορώ παρά να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη στήριξη, την αγάπη και την κατανόηση που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια αυτής της πορείας. Η αφοσίωσή τους με έκανε να αισθανθώ σίγουρος και έδωσε σημαντική ώθηση στην προσπάθειά μου.

Ολόκληρη αυτή η εμπειρία της μεταπτυχιακής μου εργασίας αποτέλεσε μια πολύτιμη ευκαιρία για μάθηση και ανάπτυξη, και οφείλω τις επιτυχίες μου σε όλους όσους με στήριξαν. Είμαι βαθύτατα ευγνώμον για όλη την υποστήριξη που έλαβα και θα μείνει αξέχαστη στη μνήμη μου.

Αφιερώσεις

Θα ήθελα να αφιερώσω αυτήν τη μεταπτυχιακή μου εργασία σε αγαπημένα πρόσωπα που με στήριξαν και με εμπνέουν:

Πρώτα από όλα, θα ήθελα να αφιερώσω αυτήν την εργασία στον επιβλέποντα καθηγητή μου, που μου πρόσφερε την ευκαιρία να αναπτύξω τις ιδέες μου και με καθοδήγησε καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας. Η αφοσίωσή του και η εμπειρία του αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης και με κίνησαν να επιδιώξω την αριστεία σε αυτήν την εργασία.

Επιπλέον, θα ήθελα να αφιερώσω αυτήν την εργασία στους συναδέλφους μου και τους φίλους που με στήριξαν κατά τη διάρκεια αυτής της πορείας. Οι συζητήσεις μας, οι συμβουλές και οι ανταλλαγές απόψεων μας με έκαναν να αναπτύξω τις ιδέες μου και να βελτιώσω το έργο μου. Η αμοιβαία συνεργασία και υποστήριξη μας αποτέλεσαν ανεκτίμητο πλούτο για την επιτυχία αυτής της εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω αυτήν την εργασία στην οικογένειά μου και τους αγαπημένους μου.

Περίληψη

Οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες είναι σπάνιες παθήσεις που προκαλούν σοβαρές βλάβες στα μικρά αγγεία του οργανισμού. Οι κύριοι μηχανισμοί που σχετίζονται με την ανάπτυξη των TMA περιλαμβάνουν τη διαταραχή της αιμορραγικής διάθεσης, την ενεργοποίηση του συστήματος πήξης του αίματος και τη βλάβη του ενδοθηλίου. Αυτοί οι μηχανισμοί οδηγούν στην αιμορραγική μικροαγγειοπάθεια και τη δημιουργία μικροθρόμβων στα αιμοφόρα αγγεία.

Η εργαστηριακή διάγνωση των TMA απαιτεί τη χρήση πολλών δοκιμασιών που αξιολογούν την πήξη του αίματος, την κατάσταση των αιμοπεταλίων, τον παράγοντα von Willebrand και άλλες παραμέτρους που σχετίζονται με την αιμορραγική διάθεση και την ενεργοποίηση της πήξης. Επιπλέον, οι εξετάσεις μπορούν να περιλαμβάνουν την ανίχνευση της παρουσίας αντισωμάτων κατά του παράγοντα ADAMTS13, ο οποίος σχετίζεται με την θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.

Η σωστή διάγνωση και η αναγνώριση του τύπου της TMA είναι σημαντικές για την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση. Η αναγνώριση της βασικής αιτίας, είτε αυτή είναι γενετική είτε επίκτητη, μπορεί να καθορίσει τη χορήγηση στοχευμένης θεραπείας, όπως η αντιμετάθεση του παράγοντα ADAMTS13 ή η αποκατάσταση της διαταραγμένης πήξης. Η περαιτέρω έρευνα και η κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στις TMA αναμένεται να βελτιώσουν την αντιμετώπιση και τη θεραπεία αυτών των σπάνιων ασθενειών.

Λέξεις κλειδιά: Adamats13, θρόμβος, μικροαγγειοπάθειες, von Willebrand

Abstract

Thrombotic microangiopathies (TMA) are rare disorders that cause severe damage to the small blood vessels in the body. The main mechanisms involved in the development of TMA include disturbances in blood clotting, activation of the blood coagulation system, and damage to the endothelium. These mechanisms lead to microvascular thrombotic events and the formation of small blood clots in the blood vessels.

The laboratory diagnosis of TMA requires the use of multiple tests that assess blood clotting, platelet function, von Willebrand factor, and other parameters related to blood coagulation and activation. Additionally, examinations may include the detection of antibodies against the ADAMTS13 enzyme, which is associated with thrombotic thrombocytopenic purpura.

Accurate diagnosis and identification of the type of TMA are important for appropriate therapeutic approaches. Recognizing the underlying cause, whether genetic or acquired, can determine targeted treatment options such as ADAMTS13 replacement or restoration of disturbed clotting. Further research and understanding of the mechanisms involved in TMA are expected to improve the management and treatment of these rare diseases.

Key words: TMA, adamts13, Thrombotic, microangiopathies, hus, von Willebrand

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις	vi
Περίληψη	vii
Abstract	viii
Συνομογραφίες	xi
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή στις θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες.....	2
1.1. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΩΝ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΩΝ.....	2
Κεφάλαιο 2. Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο (HUS).....	3
2.1 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟΥ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ.....	4
2.2 ΚΛΑΣΣΙΚΟ HUS (STEC-HUS)	5
2.2 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗΣ ΟΥΡΑΙΜΙΚΗΣ ΕΠΙΠΛΟΚΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ (SP-HUS)	8
2.3 ΑΤΥΠΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (aHUS)	10
2.3.1 ΕΠΙΚΤΗΤΟ aHUS.....	11
2.3.2 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΑΤΥΠΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (aHUS)	17
Κεφάλαιο 3. Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP).....	21
3.1 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ (TTP)	23
3.2 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ (TTP).....	25
Κεφάλαιο 4 Δευτεροπαθής HUS ΚΑΙ ΤΤΡ	33
4.1 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΣΤΗΝ ΚΑΚΟΗΘΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	34
4.2 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	35
4.3 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	36
4.4 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ.....	36
4.5 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ	37
4.6 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΤΜΑ.....	38
Κεφάλαιο 5 Κλινική και Εργαστηριακή διάγνωση του HUS , άτυπο (aHUS) και ΤΤΡ.....	40
5.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	40
5.2 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	41
Συμπεράσματα	42
Βιβλιογραφία.....	44

Πίνακας εικόνων.....	48
----------------------	----

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
MAHA	microangiopathic hemolytic anemias	μικροαγγειοπαθητικές αιμολυτικές αναιμίες
CM-HUS	complement-mediated hemolytic uremic syndrome	αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο που προκαλείται από συμπλήρωμα
LDH	Lactate Dehydrogenase	γαλακτική αφυδρογονάση
PCR	Polymerase Chain Reaction	Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
aHUS	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	Άτυπη Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο
CD46	complement regulatory protein	αναστολέας του συμπληρώματος
C3	Complement Component 3	Πρωτεΐνη συμπληρώματος
VWF	von Willebrand Factor	Παράγοντας von Willebrand
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura	Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
TPE	Therapeutic Plasma Exchange	Θεραπευτική αντικατάσταση πλάσματος
TMA	Thrombotic Microangiopathy	Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες
STEC	Shiga Toxin-producing E. Coli	E. Coli που παράγει τοξίνη Shiga
MCP	Membrane Cofactor Protein	Πρωτεΐνη μεμβράνης συντονιστικού παράγοντα
LDH	Lactate Dehydrogenase	Γαλακτική Αφυδρογονάση
HUS	Hemolytic Uremic Syndrome	Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low	Αιμολυτική αναιμία, αυξημένα επίπεδα ήπατος ενζύμων και χαμηλή μέτρηση αιμοπεταλίων
FFP	Fresh Frozen Plasma	Φρέσκο παγωμένο πλάσμα
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	Έλεγχος με ένζυμο-συνδεδεμένη ανοσοροπίνη
DGKE	Diacyl Glycerol Kinase Epsilon	Κινάση εψιλον διακυλισμένου γλυκερόλης
CRP	C-reactive protein	C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time	Χρόνος Ενεργοποιημένης Μερικής Θρομβοπλαστίνης

ΜΕΘ	Intensive Care Unit	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ADAMTS	A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin	Αρθρωτό αντικεμνοστραφές δυναμικό περιβάλλον εκπαίδευσης

Πρόλογος

Στην παρούσα διπλωματική εργασία θα μελετηθούν οι Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (thrombotic microangiopathies, TMA), συγκεκριμένα στο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (Haemolytic uraemic syndrome, HUS), στη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) καθώς και σε άλλα σπάνια νοσήματα που αφορούν την θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Στα παρακάτω κεφάλαια θα γίνει αναλυτική περιγραφή των νοσημάτων θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, με κλινική παρουσίαση, παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, εργαστηριακή διάγνωση και θεραπεία.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή στις θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες

Ορισμός

Ο όρος θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (ΤΜΑ) αναφέρεται σε μια ομάδα παθήσεων που επηρεάζουν τα μικρά αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Πρόκειται για διαταραχές που προκαλούνται από το σχηματισμό θρόμβων στα μικρά αιμοφόρα αγγεία, τα οποία εμποδίζουν τη ροή του αίματος στον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό. Η κατάσταση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδια εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων, όπως εμφάνιση ελλείψεων στις λειτουργίες του εγκεφάλου, παράλυση, και ανίατη αναπηρία.

Συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί αιμολυτική αναιμία μικροαγγειοπαθητικού τύπου, θρομβοπενία, αρνητική Coombs (τα αντισώματα του ασθενούς δεν αντιδρούν με τα αντίγονα), χαμηλή συγκέντρωση απτοσφαιρίνης (πρωτεΐνη), η έμμεση χολερυθρίνη είναι υψηλή, καθώς η LDH είναι πολύ αυξημένη, περίπου έξι φορές μεγαλύτερη από τη φυσιολογική τιμή, λόγω της απελευθέρωσής της από ισχαιμικές βλάβες[1].

1.1. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΩΝ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΩΝ

Οι βασικές κατηγορίες θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών είναι:

1. **Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS):** κλασική διαταραχή Shiga-τοξίνη και άτυπο HUS
2. **Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP):** έλλειψη της πρωτεΐνης ADAMTS13 (κληρονομική ή επίκτητη)
3. Άλλοι δευτεροπαθής τύποι ΤΜΑ: εδώ κατατάσσονται τα φάρμακα, κύηση, σήψη, αυτοάνοσα, κακοήθης υπέρταση, μεταμόσχευση οργάνων.

Κεφάλαιο 2. Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο (HUS)

Το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο είναι μια σπάνια ασθένεια του αίματος που προκαλεί αναιμία και νεφρική ανεπάρκεια. Αυτή η κατάσταση οφείλεται σε μια γενετική μετάλλαξη που επηρεάζει τα ερυθροκύτταρα. Αποτελεί την πιο συχνή αιτία νεφρικής βλάβης στα παιδιά. Επίσης θα αναφερθούμε και για την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Το συμπληρωματικό σύστημα είναι ένα σημαντικό σύστημα ανοσολογικής άμυνας του ανθρώπινου σώματος, βοηθάει στην αναγνώριση και καταστροφή των μικροοργανισμών και αποτελεί καίριο μέρος της φυσικής ανοσίας του ανθρώπου [2]. Τρεις διαδρομές ενεργοποίησης έχουν χαρακτηριστεί: η κλασική, η λεκτίνη και η εναλλακτική διαδρομή. Η ενεργοποίηση των διαδρομών, κλασικής και λεκτίνης εξαρτάται από την αναγνώριση παθογόνων ή αλλοιωμένων κυττάρων από αντισώματα (κλασική διαδρομή) και μόρια αναγνώρισης μοτίβων (πεντραξίνες και C1q για την κλασική διαδρομή, λεκτίνες και φικολίνες για τη διαδρομή της λεκτίνης)[3].



Εικόνα 1 Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο HUS

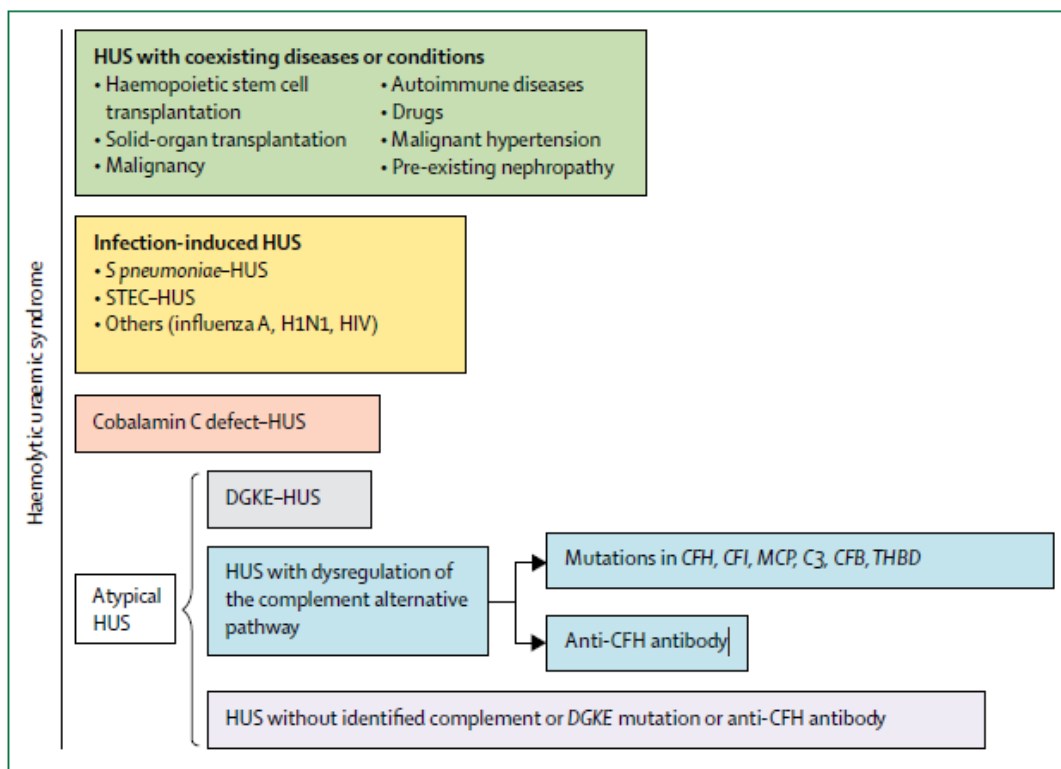
Πηγή:<https://cibum.gr/oikiaka/paidi/paidiatriko-aimolytiko-oyrainiko-syndromo-proliptika-metra-gia-tin-antimetopiston-kindynon-toy-kalokairiou/>

2.1 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟΥ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Οι πιο σημαντικές κατηγορίες είναι:

- Το τυπικό που σχετίζεται με λοίμωξη του γαστρεντερικού, από βακτήρια που παράγουν Τοξίνη-Shiga όπως η E. coli (συνήθως STEC HUS).
- Για το στρεπτόκοκκο πνευμονίας σε HUS (SP-HUS)
- Μια άλλη κατηγορία είναι το άτυπο (aHUS ή atypical HUS) το οποίο σχετίζεται με την υπερβολική ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Έχει παρατηρηθεί σε κλινικά περιστατικά ότι αυτό συμβαίνει λόγω κληρονομικότητας ή επίκτητης διαταραχής του συμπληρώματος.
- Άλλη μορφή του HUS βρίσκει έφορο έδαφος σε προϋπάρχουσες ασθένειες, όπως υπέρταση, λοίμωξη, μεταμόσχευση οργάνων, αυτοάνοσο ή εγκυμοσύνης.

Παρακάτω θα αναφερθούμε αναλυτικότερα για τις κατηγορίες του άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου.



Εικόνα 2 Κατηγοριοποίηση των διαφόρων μορφών του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου
Πηγή: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28242109/>

2.2 ΚΛΑΣΣΙΚΟ HUS (STEC-HUS)

Η πλειονότητα των περιστατικών με HUS συνδέεται με μόλυνση από βακτήρια που παράγουν τις τοξίνες Stx1 και Sx2, συνήθως ευθύνεται η *E. coli* με ορότυπο O157:H7. Το τυπικό HUS επηρεάζει κυρίως τα παιδιά έχοντας καλή πρόγνωση.

Τα Stx1 και Stx2 είναι εξωτοξίνες που συνδέονται με το γλοβοτριασοσυλκεραμίδη-υποδοχέα (globotriaosylceramide, Gb3), ο οποίος εκφράζεται έντονα στον εγκέφαλο και στο επιθηλιακό σπείρωμα των νεφρών. Η βεροτοξίνη Shiga-τοξίνη αποτελείται από 1 υπομονάδα την A με μοριακό βάρος 33 kD και 5 υπομονάδες B με μοριακό βάρος 7.7 kD έκα-στος. Η Shiga-τοξίνη δρα εφόσον οι υπομονάδες B συνδεθούν με τον υποδοχέα Gb3[3], [4].

Κλινική Παρουσίαση

Οι ασθενείς με HUS εμφανίζουν θρομβοπενία (μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων), αιμολυτική αναιμία (χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης) και διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας. Η νεφρική δυσλειτουργία περιλαμβάνει πρωτεϊνουρία (πρωτεΐνες στα ούρα), αιματουρία (αίμα στα ούρα) και υπέρταση. Αν και συνήθως η πρωτεϊνουρία είναι ήπιας μορφής, υπάρχουν ελάχιστες περιπτώσεις που φτάνει επίπεδα νεφρωσικού συνδρόμου, όπου εκεί έχουμε μεγάλη διαρροή ποσοτήτων πρωτεΐνης στα ούρα. Μεγάλο μέρος των ασθενών χρειάζεται να κάνουν αιμοκάθαρση. Βέβαια η κατηγοριοποίηση ασθενών με HUS είναι πιο περιπλοκή, καθώς τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν σε μια ευρεία γκάμα κλινικών σεναρίων. Στο 90% των περιπτώσεων συμβαίνει μετά από λοίμωξη με βακτήρια που παράγουν τοξίνη-shiga, είτε είναι εντεροαιμορραγική *Escherichia coli* (STEC). Οι υπόλοιπες 10% των περιπτώσεων έχουν παραδοσιακά χαρακτηριστεί ως άτυπη HUS (aHUS)[1][4].

Στις περισσότερες περιπτώσεις με HUS υπάρχει νεφρική επιβάρυνση, χωρίς αυτό να φτάνει σε ολική νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφρική αποκατάσταση κρατάει 1 με 2 βδομάδες, ανάλογα τον άνθρωπο. Η νευρολογική επιβάρυνση είναι η πιο συχνά αναφερόμενη εξωνεφρική εκδήλωση, με σχεδόν το ένα τρίτο των περιπτώσεων να αναφέρουν σχηματισμό επιληψίας και μείωση του επιπέδου συνείδησης[5].

Εργαστηριακή Διάγνωση

Η επιστημονική εργαστηριακή διάγνωση του κλασσικού STEC-HUS περιλαμβάνει την αξιολόγηση διάφορων παραμέτρων που συνδέονται με την ασθένεια. Οι πιο σημαντικές διαδικασίες διάγνωσης περιλαμβάνουν:

- Παθολογοανατομική εξέταση: Η βιοψία νεφρού αποτελεί κύρια μέθοδο για την αναγνώριση των χαρακτηριστικών βλαβών στα νεφρά που συνδέονται με το STEC-HUS. Η εξέταση του δείγματος περιλαμβάνει αποτύπωση της βλάβης του εσωτερικού της αρτηρίας, κυτταροπάθεια, πληθωρισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και θρόμβωση.
- Ανάλυση αίματος: Περιλαμβάνει τη μέτρηση των αιματολογικών παραμέτρων, όπως η αιματοκρίτης, ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων. Στους ασθενείς με STEC-HUS, συχνά παρατηρείται αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτταροπενία και μεταβολές των αιμοπεταλίων.
- Έλεγχος λειτουργίας νεφρών: Η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας γίνεται μέσω μέτρησης των επιπέδων κρεατινίνης και ουρίας στο αίμα. Οι ασθενείς με STEC-HUS συνήθως παρουσιάζουν αυξημένες τιμές των εν λόγω δεικτών, υποδηλώνοντας περιορισμένη νεφρική λειτουργία.
- Μοριακή ανίχνευση STEC: Η μοριακή ανίχνευση του στελέχους STEC O157:H7 πραγματοποιείται συνήθως με τη χρήση πολυμερούς αλυσίδας αντιδράσεων (PCR). Αυτή η μέθοδος μπορεί να εντοπίσει το γονίδιο *stx1* και *stx2* που σχετίζονται με τον παραγωγό τοξίνης STEC. Η ανίχνευση αυτών των γονιδίων υποδηλώνει την παρουσία του στελέχους STEC O157:H7.

Η παραπάνω εργαστηριακή διάγνωση παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τον κλασσικό τύπο STEC-HUS. Η ακριβής διάγνωση είναι σημαντική για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και την αποτελεσματική διαχείριση των ασθενών με αυτήν τη σοβαρή νόσο. Είναι σημαντικό να έχετε υπόψη ότι η παραπάνω διάγνωση αναφέρεται στον κλασσικό τύπο STEC-HUS και μπορεί να υπάρχουν και άλλες παραλλαγές της ασθένειας που απαιτούν επιπλέον εξετάσεις και αξιολόγηση από εξειδικευμένους επιστήμονες[6].

Παθογένεια

Η Shiga τοξίνη μπορεί να εισχωρήσει στο έντερο υγιών ζώων και να επηρεάσει την αλυσίδα τροφίμων, εάν καταναλωθεί μολυσμένο κρέας ή άλλα τρόφιμα. Η παθογόνα *E. coli* συνδέεται με το βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα και η τοξίνη μετακινείται από το επιθήλιο στην κυκλοφορία, όπου συνδέεται με τα κυκλοφορούντα ερυθροκύτταρα και λευκοκύτταρα.

Η τοξίνη αποτελείται από μία υπομονάδα A και πέντε υπομονάδες B, και συνδέεται με την Gb3 πρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων. Αφού εισέλθει στο κύτταρο, μεταφέρεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Η υπομονάδα A της τοξίνης αναστέλλει τη σύνθεση πρωτεϊνών, δημιουργώντας δυσλειτουργία στα κύτταρα και οδηγώντας τελικά στον θάνατό τους[2], [5], [7].

Διάγνωση και θεραπεία

Σε όλους τους ασθενείς με TMA, προτείνεται η καλλιέργεια κοπράνων, ανεξάρτητα από το αν υπάρχει ιστορικό εντερικής νόσου. Ακόμα και αν η διάρροια έχει ήδη επιλυθεί, μπορεί να εξακριβωθεί η παρουσία βακτηρίων, γι' αυτό απαιτείται η αποστολή δειγμάτων κοπράνων. Επιπλέον, η τεχνική της PCR μπορεί να εφαρμοστεί σε αυτά τα δείγματα για την ανίχνευση των γονιδίων που σχετίζονται με τη Shiga τοξίνη[5].

Μέχρι σήμερα, δεν έχει ανακαλυφθεί καμία θεραπεία για την αντιμετώπιση του STEC HUS εκτός από την υποστηρικτική φροντίδα με χρήση μηχανημάτων όπως η αιμοκάθαρση και η υποστήριξη της αναπνοής. Η θεραπεία με πλάσμα δεν συνιστάται πλέον για την αντιμετώπιση του STEC HUS και μπορεί να είναι πραγματικά επιβλαβής. Ο ρόλος των αντιβιοτικών είναι αμφιλεγόμενος και η χρήση τους έχει περιοριστεί λόγω ανησυχιών ότι μπορεί να προκαλέσει αύξηση στην απελευθέρωση της Shiga τοξίνης, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα και τη σοβαρότητα του STEC HUS. Η αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών φαίνεται να εξαρτάται τόσο από το συγκεκριμένο αντιβιοτικό όσο και από την παρούσα μόλυνση με την *E. Coli*[1], [2], [5], [6].

Αν και οι φθοριοκινολόνες αυξάνουν την παραγωγή της τοξίνης *in vitro*, δεν φαίνεται να επιδεινώνουν την νόσο. Από την άλλη πλευρά, ορισμένα αντιβιοτικά όπως οι

μακρολίδες και η φωσφομυκίνη μειώνουν την παραγωγή της τοξίνης και μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης HUS[5], [6]. Παρόλο που το συμπλήρωμα μπορεί να συμβάλει στην παθολογία του STEC-HUS, σε ορισμένους ασθενείς που ξεκίνησαν έγκαιρα την εκουλιζουμάμπη (Eculizumab) είχαμε σημαντική βελτίωση της ασθένειας. Η εκουλιζουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα, με ειδική δέσμευση στην πρωτεΐνη C5, αναστέλλει την διάσπαση σε C5a και C5b, αποτρέποντας την δημιουργία του C5b-9[5], [7], [8].

2.2 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗΣ ΟΥΡΑΙΜΙΚΗΣ ΕΠΙΠΛΟΚΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ (SP-HUS)

Υπολογίζεται ότι η πνευμοκοκκική HUS (SP-HUS) αποτελεί περίπου το 5% όλων των περιστατικών HUS σε παιδιά, το 38% έως 43% των περιπτώσεων HUS που δεν προκαλούνται από τοξίνη Shiga, πνευμοκοκκική HUS ή HUS που σχετίζεται με στρεπτοκοκκική πνευμονία (SP-HUS), όπου η ετήσια εμφάνισή της ανέρχεται σε περίπου 0,06 ανά 100.000 παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών[2], [9].

Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (HUS) μετά από πνευμονοκοκκικές λοιμώξεις εκτιμάται στο 0,4% έως 0,6%, συχνότερα μετά από πνευμονία επιδεινώνεται με εμπύημα, ή μηνιγγίτιδα. Με την εισαγωγή του εμβολίου PCV7, η ετήσια συχνότητα παρέμεινε η ίδια, αλλά το στέλεχος 19A έγινε το κυρίαρχο συσχετιζόμενο στέλεχος[2], [7], [9].

Κλινική Παρουσίαση

Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται 4 έως 13 ημέρες μετά την έναρξη της πνευμοκοκκικής νόσου, με τους περισσότερους να αναπτύσσονται εντός 6 έως 8 ημερών, που είναι ελαφρώς μεγαλύτερη από την περίοδο καθυστέρησης του STEC-HUS. Σε σύγκριση με το STEC-HUS, τα παιδιά που πλήττονται από το SP-HUS είναι νεότερα με πιο σοβαρή νεφρική αιματολογική νόσο, απαιτούν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και συχνότερα αντιμετωπίζουν μόνιμη νεφρική ανεπάρκεια λόγω νέκρωσης[5], [6], [9].

Η διάγνωση του SP-HUS μπορεί να αποτελέσει πρόκληση για τους κλινικούς, ειδικά δεδομένου της συχνής συνύπαρξής του με διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Το άμεσο τεστ Coombs ανιχνεύει αντισώματα και το συμπλήρωμα που επικαλύπτουν τα ερυθροκύτταρα

και έχει δειχθεί ότι είναι θετικό στο 80% των περιστατικών του SP-HUS. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με το ποσοστό θετικών τεστ Coombs σε πνευμοκοκκικές λοιμώξεις χωρίς HUS.

Εργαστηριακή διάγνωση

Η επιστημονική εργαστηριακή διάγνωση του συνδρόμου αιμολυτικής ουραιμικής επιπλοκής από τον στρεπτόκοκκο πνευμονίας περιλαμβάνει την αξιολόγηση διάφορων παραμέτρων που συνδέονται με την ασθένεια. Οι κύριες διαδικασίες διάγνωσης περιλαμβάνουν:

- **Ανάλυση αίματος:** Περιλαμβάνει τη μέτρηση των αιματολογικών παραμέτρων, όπως ο αιματοκρίτης, ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων. Στους ασθενείς με αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, συχνά παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων και αυξημένα επίπεδα λευκοκυττάρων.
- **Παθολογοανατομική εξέταση:** Η βιοψία νεφρού αποτελεί σημαντικό μέσο διάγνωσης, καθώς επιτρέπει την αναγνώριση των χαρακτηριστικών βλαβών στα νεφρά που συνδέονται με το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο από τον στρεπτόκοκκο πνευμονίας. Η εξέταση του δείγματος περιλαμβάνει αποτύπωση της βλάβης του εσωτερικού της αρτηρίας, κυτταροπάθεια, πληθωρισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και θρόμβωση.
- **Ανάλυση ούρων:** Η αξιολόγηση των ούρων περιλαμβάνει τη μέτρηση της πρωτεΐνης του ούρου, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των λευκοκυττάρων. Στους ασθενείς με αιμολυτική ουραιμική επιπλοκή, μπορεί να παρατηρηθεί παρουσία αίματος, πρωτεΐνης και ερυθρών αιμοσφαιρίων στα ούρα.
- **Μοριακή ανίχνευση του στρεπτόκοκκου πνευμονίας:** Η μοριακή ανίχνευση του στρεπτόκοκκου πνευμονίας γίνεται συνήθως με τη χρήση πολυμερούς αλυσίδας αντιδράσεων (PCR). Αυτή η μέθοδος μπορεί να εντοπίσει το γονίδιο που κωδικοποιεί το υψηλής κυτταροτοξικότητας παράγοντα (highly cytotoxic factor) που σχετίζεται με το στρεπτόκοκκο πνευμονίας. Η ανίχνευση αυτού του γονιδίου

επιβεβαιώνει την παρουσία του στρεπτόκοκκου πνευμονίας ως λόγο της αιμολυτικής ουραιμικής επιπλοκής.

Η παραπάνω εργαστηριακή διάγνωση παρέχει σημαντικές πληροφορίες για το σύνδρομο αιμολυτικής ουραιμικής επιπλοκής από τον στρεπτόκοκκο πνευμονίας. Η ακριβής διάγνωση είναι σημαντική για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και την αποτελεσματική διαχείριση των ασθενών με αυτήν τη σπάνια αλλά σοβαρή ασθένεια[9].

Παθогένεια

Για το SP-HUS παραμένει υποστηρικτική θεραπεία για την αντιμετώπιση της υποκείμενης πνευμοκοκκικής λοίμωξης. Παραμένει παρόμοια με αυτήν του STEC-HUS, με διατήρηση της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών, επαρκή διατροφή και αντικατάσταση νεφρικής λειτουργίας εάν απαιτείται.

Λόγω των ενδείξεων ενεργοποίησης του συμπληρώματος, Η εκουλιζουμάμπη (eculizumab) έχει χρησιμοποιηθεί για θεραπεία σοβαρών περιστατικών του SP-HUS. Ωστόσο, απαιτούνται πολλές ελεγχόμενες μελέτες για να αξιολογηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητά του στην ασθένεια που προκαλείται από το στρεπτόκοκκο[2], [8], [9].

Διάγνωση και θεραπεία

Τα αποτελέσματα της συνδρομής του SP-HUS είναι χειρότερα από εκείνα που σχετίζονται με το STEC-HUS, με μια περίπου 12% θνησιμότητα, ειδικά όταν συνυπάρχει χρόνια μηνιγγίτιδα. Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση του SP-HUS είναι επίσης χειρότερη, με μια μελέτη να αναφέρει ότι το 23% των επιζώντων έχει χρόνια νεφρική νόσο, το 28% πρωτεϊνουρία και το 19% υπέρταση, με συνολικά 26% έως 40% πληθυσμό που επηρεάζεται σε σχέση με περίπου 25% των υποκειμένων στο STEC-HUS[2], [6], [9].

2.3 ΑΤΥΠΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (aHUS)

Το άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS) είναι μια σπάνια μορφή από τις θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες, η οποία προκαλείται από επίκτητη βλάβη στη ρύθμιση του συμπληρώματος, οδηγώντας σε δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και στη δημιουργία μικροαιματικών θρόμβων[10].

Υπάρχουν 3 βασικοί μηχανισμοί δυσλειτουργίας του συμπληρώματος που συνδέονται με την παθογένεια ασθενειών: απώλεια λειτουργίας μεταλλάξεις σε πρωτεΐνες κανονιστικών παραγόντων του συμπληρώματος, όπως η Παράγοντας Η, Παράγοντας Ι, Πρωτεΐνη Καθοδηγητής Μεμβράνης (CD46) και Θρομβομοντουλίνη, η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στην πήξη και στη ρύθμιση του συμπληρώματος[1], [10].

Η γενετική ή επίκτητη δυσλειτουργία της διαδρομής του συμπληρώματος ανιχνεύεται στο 40-60% των ασθενών με άτυπο αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (aHUS), υποδηλώνοντας γενετική προδιάθεση. Αυτή η απορρύθμιση οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες ρυθμιστικών μηχανισμών συμπληρώματος, Factor H (FH), Factor I (FI), πρωτεΐνη-συμπαράγοντα της μεμβράνης (membrane cofactor protein, MCP), συμπλήρωμα 3 (C3), παράγοντα Β (FB) ή θρομβομοντουλίνη (THBD), ή την παρουσία αντι-FH αντισωμάτων που οδηγούν στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος[7], [10].

2.3.1 ΕΠΙΚΤΗΤΟ aHUS

Το επίκτητο άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο είναι μια παθολογική κατάσταση που συνήθως παρουσιάζεται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και που χαρακτηρίζεται από αναιμία και αιμολυτική κρίση.

Στον επίκτητο άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, η αναιμία προκαλείται από την απώλεια ερυθροκυττάρων λόγω αιμόλυσης, δηλαδή της καταστροφής τους. Η αιμολυτική κρίση προκαλείται από την αύξηση της καταβολής ουρικών οξέων στα ιστούς, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αιμολυτική αναιμία και σε κατακράτηση ουρίας.

Οι ασθενείς με επίκτητο άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο απαιτούν αιμοκάθαρση για τη διαχείριση της νεφρικής ανεπάρκειας και της συνεπακόλουθης αιμολυτικής κρίσης. Η θεραπεία περιλαμβάνει επίσης τη διαχείριση της αναιμίας με ερυθροποιητικούς παράγοντες και τη διαχείριση των ουρικών οξέων στο αίμα.

Η ιστορία του HUS ξεκινά τη δεκαετία του 1920, όταν οι γιατροί παρατήρησαν μια σειρά ασθενών με συμπτώματα αιμόλυσης και νεφρικής ανεπάρκειας. Το 1924, οι γιατροί Richard Bright και Alfred Anton Frerichs παρατήρησαν τη σχέση μεταξύ της ουραιμίας και της νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στην κατανόηση ότι η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει ουραιμία. Το 1955, οι γιατροί Gasser, et al. αναγνώρισαν για πρώτη φορά το σύνδρομο και το ονόμασαν

«αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο». Από τότε, η επιστημονική έρευνα συνέβαλε στην κατανόηση και την αντιμετώπιση της νόσου.

Η σχέση μεταξύ χαμηλών επιπέδων Συμπληρώματος C3 στο πλάσμα και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (HUS) περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Cameron JS το 1972. Το 1997, ο Warwicker πρωτοπεριέγραψε μια μετάλλαξη που εμφανίζεται στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα H σε ανθρώπους που πάσχουν από αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (Hemolytic Uremic Syndrome - HUS). Από τότε, έχουν ανακαλυφθεί περισσότερες από 100 μεταλλάξεις του γονιδίου H σε ενήλικες και παιδιά που πάσχουν από HUS [11].

Κλινική Παρουσίαση- Εργαστηριακή Διάγνωση

Περίπου το 70% των ασθενών με άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS) παρουσιάζουν ξαφνικά συμπτώματα, συνήθως με ένα παράγοντα εκκίνησης όπως άνω αναπνευστική λοίμωξη ή γαστρεντερίτιδα, καθιστώντας δύσκολη τη διάκριση από το σύνδρομο HUS που σχετίζεται με την E. coli (STEC-HUS). Το υπόλοιπο 30% των ασθενών μπορεί να έχει μια πιο αργή εμφάνιση των συμπτωμάτων, με υποκλινική αναιμία, και διατηρημένη νεφρική λειτουργία κατά τη διάγνωση [6], [10]. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να έχουν μια ήπια έναρξη χωρίς συμπτώματα, όπως αδυναμία, κόπωση και ανορεξία, καθιστώντας τη διάγνωση δύσκολη. Χαμηλά επίπεδα C3 στον ορό, ενώ τα επίπεδα C4 είναι φυσιολογικά, υποδηλώνουν ενεργοποίηση της εναλλακτικής διαδρομής, αλλά παρατηρούνται μόνο σε περίπου το ένα τρίτο των ασθενών κατά την παρουσίαση [10], [11].

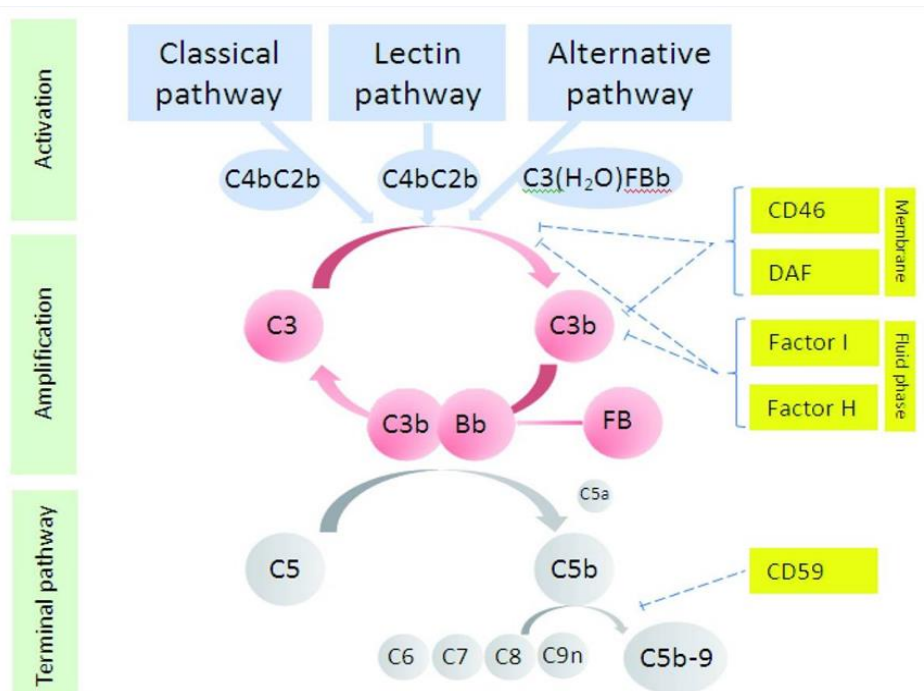
Επιπλέον, παράγοντες που ενεργοποιούν την άτυπη HUS, όπως οι λοιμώξεις, μπορεί να συνεισφέρουν στο συμπτωματικό σύμπλεγμα κατά την παρουσίαση. Η παρουσία διάρροιας, συνεπώς, δεν αποκλείει τη διάγνωση της άτυπης HUS [12]. Παρόλο που προηγούμενες μελέτες υποδείκνυαν ότι η άτυπη HUS λόγω γενετικών μεταλλάξεων των πρωτεϊνών του συμπληρώματος ήταν κυρίως μια παιδιατρική διαταραχή, μια γαλλική έρευνα από 214 ασθενείς ανέφερε ότι το 58% των ασθενών ήταν ενήλικες. Η άτυπη HUS έχει δυσμενή πρόγνωση με πρόοδο σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας στον μισό των ασθενών [12].

Οι νεφρικές εκδηλώσεις της aHUS είναι ποικίλες ανάμεσα στους ασθενείς και μπορεί να περιλαμβάνουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωτικό εύρος πρωτεϊνουρίας

που οφείλεται σε ζημιά της βασικής μεμβράνης του γλομερού, και κακοήθη υπέρταση. Οι εξωνεφρικές εκδηλώσεις συμβαίνουν σε περίπου 20% των ασθενών, με νευρολογικές εκδηλώσεις να είναι η πιο συχνή, εκτιμάται στο 10%, περιλαμβάνοντας ενοχλητικότητα, κατανάλωση, σχηματισμό επιληψίας, διπλωπία, κορτικαλική τύφλωση, ημιπαράλυση ή ημιπληγία, κατασταλτικότητα ή κώμα [2], [12].

Παθογένεια

Το σύστημα του συμπληρώματος αποτελεί ένα σύνθετο δίκτυο από περισσότερες από 40 πρωτεΐνες, το οποίο αποτελεί σημαντικό μέρος του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος και συμβάλλει στον έλεγχο της προσαρμοστικής ανοσιακής απόκρισης [5]. Η ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος συμβαίνει μέσω τριών διακριτών μονοπατιών (Εικόνα 2). Η κλασική διαδρομή του συστήματος συμπληρώματος ενεργοποιείται όταν η C1q συνδέεται με αντισώματα (IgG και IgM) ή άλλα μη-αντισώματα στοιχεία. Η διαδρομή της λεκτίνης ενεργοποιείται όταν αναγνωρίζονται παθογόνα συστατικά που περιέχουν υδατάνθρακες από τη μανόζη-αγκαλακτοσερίνη, τις φικολίνες ή τις κολλεκτίνες. Η εναλλακτική διαδρομή υπάρχει σε μια συνεχή κατάσταση χαμηλού επιπέδου ενεργοποίησης για να ανταποκριθεί γρήγορα σε μια λοίμωξη, αλλά έχει επίσης σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση των κλασικών και λεκτίνης διαδρομών. Όλες οι διαδρομές του συστήματος του συμπληρώματος συγκλίνουν μέσω μιας πρωτεολυτικής κατεύθυνσης του C3, προκαλώντας την παραγωγή των C3a και C3b και εκκινώντας την τελική διαδρομή του συμπληρώματος [5].



Εικόνα 3 Ενεργοποίηση του συμπληρώματος
 Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6764117/>

Η διαχείριση του επικτητού άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου είναι πολύπλοκη και πρέπει να γίνεται από ειδικούς ιατρούς. Η θεραπεία συνήθως περιλαμβάνει τη διαχείριση της νεφρικής ανεπάρκειας, τη διατήρηση της κατάλληλης υδρο-ηλεκτρολυτικής ισορροπίας, την αντιμετώπιση των αναιμικών καταστάσεων με τη χορήγηση επαρκούς ποσότητας σιδήρου και αιμοσφαιρίνης, καθώς και τη διαχείριση των επιπλοκών που μπορεί να συμβούν στο πλαίσιο της νεφρικής ανεπάρκειας. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί η διενέργεια αιμοκάθαρσης ή η αντικατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με μια μεταμόσχευση νεφρού [10]–[12].

Για τη νόσο που προκαλείται από αυτοαντισώματα κατά του παράγοντα Η, υπάρχουν καθορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες για αντιμετώπιση με ανταλλαγή πλάσματος σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, ιδιαίτερα όταν το εκουλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμο, αν και νέα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το εκουλιζουμάμπη είναι εξίσου αποτελεσματικό στην επίτευξη αντιστροφής της νόσου και στην πρόληψη ζωτικών επιπλοκών.

Στον aHUS, το σύστημα συμπληρώματος δεν λειτουργεί σωστά, είτε λόγω γενετικών μεταλλάξεων, είτε λόγω επίκτητων αυτοαντισωμάτων που επιτίθενται στον

παράγοντα Η, ο οποίος ρυθμίζει το σύστημα συμπληρώματος. Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος και την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, καθώς και σε ζημιές σε άλλα οργανικά συστήματα [8], [11].

Η αντιμετώπιση του aHUS περιλαμβάνει συνήθως τη χρήση του φαρμάκου εκουλιζουμάμπη, που αναστέλλει το σύστημα συμπληρώματος και εμποδίζει την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ωστόσο, όταν η εκουλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμο, υπάρχουν καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση της ανταλλαγής πλάσματος σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Τα νέα στοιχεία όμως δείχνουν ότι η εκουλιζουμάμπη είναι εξίσου αποτελεσματικό στην επιτυχή θεραπεία της νόσου και στην πρόληψη ζωτικής σημασίας επιπλοκών [8], [11].

Διάγνωση και Θεραπεία

Η διάγνωση του επίκτητου άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου γίνεται μέσω κλινικής εξέτασης, αιματολογικών εξετάσεων και βιοψίας νεφρού. Στις αιματολογικές εξετάσεις συμπεριλαμβάνονται ο μεταγγιζόμενος πλάσματος, οι μετρήσεις των επιπέδων του συμπληρώματος και του C3, C4 και CH50, καθώς και η μέτρηση της περιεκτικότητας του λαδωμένου σιδήρου στο αίμα. Η βιοψία νεφρού μπορεί να αποκαλύψει την ύπαρξη διασπασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και κυττάρων στα νεφρικά κανάλια [2], [12].

Η θεραπεία του επίκτητου άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου απαιτεί εξειδικευμένη φροντίδα από ειδικούς ιατρούς. Η πρώτη γραμμή θεραπείας είναι η χρήση του φαρμάκου εκουλιζουμάμπη, που αναστέλλει το συμπληρωματικό σύστημα του αίματος. Αυτό εμποδίζει την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων και μειώνει τον κίνδυνο για ζωτικές επιπλοκές όπως η ανεπάρκεια νεφρών. Ωστόσο, η εκουλιζουμάμπη είναι ένα αρκετά δαπανηρό φάρμακο και απαιτεί συνεχή χρήση[2].

Εάν η εκουλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμο ή δεν είναι αποτελεσματικό, η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει πλάσμα αντικατάστασης, συνήθως σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η πλάσμα αντικατάσταση αφαιρεί τα αντισώματα που καταστρέφουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια από τον ασθενή και αντικαθιστά το πλάσμα με φρέσκο πλάσμα από δότη. Η αντιμετώπιση των επιπλοκών του επίκτητου άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου, όπως η ανεπάρκεια νεφρών, απαιτεί ειδική φροντίδα και θεραπεία. Συνεπώς, η θεραπεία αυτή πρέπει να διαχειρίζεται από ειδικούς ιατρούς σε εξειδικευμένα ιατρικά κέντρα [2].

Η πρόγνωση του επίκτητου άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως ο βαθμός της νεφρικής βλάβης, η ηλικία του ασθενούς και η παρουσία επιπλοκών[7].

Στην αρχική φάση της νόσου, οι ασθενείς μπορούν να έχουν σοβαρά συμπτώματα και επιπλοκές, όπως αιμολυτική αναιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και άλλα. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση σε αυτήν τη φάση[10].

Σε πιο μακροπρόθεσμη βάση, η εξέλιξη της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη νεφρική βλάβη και ανεπάρκεια. Η αναγνώριση και θεραπεία των επιπλοκών του επίκτητου άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου είναι σημαντική για τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών[7].

Η κατάλληλη διάρκεια θεραπείας με εκουλιζουμάμπη στον aHUS δεν έχει ακόμα καθοριστεί. Ο Merrill et al χορήγησε θεραπεία με εκουλιζουμάμπη σε 17 ασθενείς με ενεργό aHUS και βρήκε ότι η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 90 ημέρες, πριν τη διακοπή από το γιατρό, όταν ένας ασθενής επέτυχε αντίστροφης εξέλιξης TMA. Τρεις ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή στο πλαίσιο ενεργού νόσου του εντέρου, μη συμμόρφωσης στα αντιυπερτασικά για κακοήγη υπέρταση και μετά από μεταμόσχευση ήπατος με μη συμμόρφωση στη λήψη φαρμάκων. Για τους ασθενείς που επέτυχαν κλινική ύφεση, αξίζει να σημειωθεί ότι μερικοί μετατράπηκαν από θετικούς σε αρνητικούς στον αναλυτή ενεργοποίησης του συμπληρώματος, ενώ άλλοι παρέμειναν συνεχώς θετικοί [13].

Αυτό υποδεικνύει ότι η συνεχιζόμενη ενεργοποίηση του συμπληρώματος δεν απαραίτητα προβλέπει την επανεμφάνιση της νόσου και ότι η εκουλιζουμάμπη μπορεί να διακοπεί με ασφάλεια σε ορισμένους ασθενείς παρά την παρατεινόμενη ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποστηρίζουν μια προσέγγιση πρόωρης έναρξης της εκουλιζουμάμπη και μια δοκιμή διακοπής με τακτική παρακολούθηση όταν οι ασθενείς επιτυγχάνουν κλινική ύφεση[13].

Το κόστος της εκουλιζουμάμπη πρέπει να ληφθεί υπόψη, καθώς είναι πολύ ακριβό παραπάνω από \$ 250,000/έτος θεραπείας και πολλές ασφαλιστικές εταιρείες έχουν περιορισμούς στον προϋπολογισμό. Ο Van den Brand έκανε μια ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας εναλλακτικών θεραπειών για ασθενείς με ESRD και aHUS. Συμπέραναν ότι η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη σε συνδυασμό με μεταμόσχευση νεφρού οδηγεί σε σημαντικό κέρδος σε ετήσια προσαρμοσμένα χρόνια ζωής[14], [15].

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΕ aHUS

Το συμπλήρωμα στο aHUS είναι μια κατάσταση όπου το σώμα παράγει υπερβολικές ποσότητες συμπληρωμάτων του αίματος (C5-9) που μπλοκάρουν τα αιμοφόρα αγγεία και προκαλούν αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS). Κατά τη διάρκεια της aHUS, το αιμοποιητικό σύστημα μπορεί να καταστραφεί, και σε ορισμένες περιπτώσεις, η βλάβη μπορεί να επηρεάσει τον ενδοθήλιο τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ενδοθηλιακή βλάβη, καθώς η παραγωγή του συμπληρώματος στον αιμοποιητικό κύκλο ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα και μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία[16].

Η ενδοθηλιακή βλάβη είναι μια σοβαρή επιπλοκή της aHUS και μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία των αιμοφόρων αγγείων σε διάφορα μέρη του σώματος, όπως τα νεφρά, τον εγκέφαλο, την καρδιά και τα πνευμόνια. Η αντιμετώπιση της ενδοθηλιακής βλάβης συνήθως απαιτεί συντηρητική ή χειρουργική θεραπεία, και η επιλογή της αντιμετώπισης εξαρτάται από τη σοβαρότητα της επιπλοκής και την έκταση της βλάβης [16].

Επιπλέον, στη θεραπεία του aHUS συχνά χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το συμπλήρωμα του αίματος, όπως η εκουλιζουμάμπη (eculizumab) και η ραβουλιζουμάμπη (ravulizumab). Αυτά τα φάρμακα λειτουργούν αναστέλλοντας τη δράση του συμπληρώματος του αίματος, και έχουν βελτιώσει σημαντικά τη θεραπευτική προσέγγιση του aHUS [16].

2.3.2 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΑΤΥΠΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (aHUS)

Κλινική Παρουσίαση

Οι παράγοντες του συμπληρώματος του αίματος που σχετίζονται με το aHUS είναι οι C3, CFB, CFH, CFI και CD46. Κληρονομικές μεταλλάξεις σε αυτούς τους παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος του αίματος και στην υπερακτινοποίηση του, η οποία στη συνέχεια οδηγεί στην καταστροφή των ερυθροκυττάρων, των αιμοπεταλίων και των νεφρικών κυττάρων, προκαλώντας την εμφάνιση των συμπτωμάτων του aHUS.

Το γονίδιο που κωδικοποιούν αυτούς τους παράγοντες μπορεί να υποστούν κληρονομικές μεταλλάξεις, όπως διαγραφές στο DNA τους, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία τους και να οδηγήσουν στην ανάπτυξη του aHUS.

Οι κληρονομικές μεταλλάξεις σε αυτούς τους παράγοντες μπορεί να διαφέρουν στη συχνότητα, την τοποθεσία και τη φύση τους, μερικές φορές μπορεί να είναι και καινούργιες μεταλλάξεις. Η ανίχνευση αυτών των μεταλλάξεων μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση του aHUS και να καθοδηγήσει τη θεραπεία του.

Στο aHUS, έχουν αναφερθεί μεταλλάξεις σε πέντε κεντρικά πρωτεΐνες του συμπλέγματος του αναλογικού δρόμου. Οι περισσότερες από αυτές τις μεταλλάξεις οδηγούν σε επηρεασμένη ρύθμιση της εναλλακτικής διαδρομής ενεργοποίησης. Ορισμένες δυσφορούν την αναγνώριση του C3b από τον παράγοντα H, τον παράγοντα I ή το CD46, ορισμένες την αναγνώριση αυτοκυττάρων επιφανείας, όπως το σιαλικό οξύ ή οι γλυκοζαμινογλυκάνες από τον παράγοντα H, ενώ ορισμένες μεταλλάξεις στο C3 ή στον παράγοντα B επιμηκύνουν τον χρόνο ημιζωής του C3 κονβερτάση ή εμποδίζουν την εξάλειψή του [16].

Επιπλέον, οι αυτοαντισώματα κατά του παράγοντα H μπορούν να επηρεάσουν τον έλεγχο με τρόπο παρόμοιο με τις μεταλλάξεις. Η κοινή χαρακτηριστική γνώρισμα για τις μεταλλάξεις και τα αυτοαντισώματα είναι η ανεπαρκής ρύθμιση της εναλλακτικής διαδρομής του συμπληρώματος στις επιφάνειες των κυττάρων του ίδιου του σώματος.

Παθογένεια

Για τη διάγνωση της γενετικής aHUS σε ένα άτομο με αυτή την πάθηση, ανιχνεύονται μια ή περισσότερες παθογόνες μεταλλάξεις σε ένα ή περισσότερα γνωστά γονίδια που συσχετίζονται με τη γενετική aHUS. Αυτά τα γονίδια περιλαμβάνουν το C3, το CD46 (MCP), το CFB, το CFH, το CFHR1, το CFHR3, το CFHR4, το CFHR5, το CFI, το DGKE, το THBD και το VTN [16].

Διάγνωση και θεραπεία

Η διάγνωση του γενετικού aHUS καθιερώνεται σε ένα άτομο με aHUS μέσω της αναγνώρισης μιας παθογόνου μετάλλαξης ή περισσότερων στα γονίδια που σχετίζονται με το γενετικό aHUS[17].

Η γενετική προδιάθεση για το aHUS συνήθως μεταβιβάζεται αυτοσωματικά κυρίαρχα, με την παρουσία μιας παθολόγου μετάλλαξης σε ένα μόνο γονίδιο, που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη διείσδυση. Σπάνια, η κληρονομικότητα μπορεί να είναι πολυγονική, δηλαδή να συμπεριλαμβάνει περισσότερα από ένα γονίδια. Μέχρι τώρα, έχουν ανακαλυφθεί οι ακόλουθες μηχανισμοί:

- Ετερόζυγοι για παθολογικό αλληλόμορφο στο C3, CD46, CFB, CFH, CFI ή στη THBD.
- Ομόζυγοι ή συνδυασμένη ετεροζυγωτία για παθολογικά αλληλόμορφα σε DGKE.
- Διαταραχές του συστήματος της αγγειοποιητικής ανάπτυξης: Μεταλλάξεις στο γονίδιο VWF.
- Ομόζυγη έλλειψη του CFHR1 και ένα επιπρόσθετο παθολογικό αλληλόμορφο στο C3, CD46, CFH ή CFI.

Οι τροποποιητές που επηρεάζουν τη διείσδυση και/ή τη σοβαρότητα του aHUS μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης aHUS, αλλά δεν προκαλούν αυτόματα την ανάπτυξή του όταν δεν υπάρχει μια από τις γνωστές μοριακές αιτίες της νόσου.:

- Διαταραχές του συστήματος της αγγειοποιητικής ανάπτυξης: Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου CFH, που αλλάζουν τη δομή των πρωτεϊνών Factor H, επηρεάζοντας τη δραστηριότητα του συστήματος καμπτάζ.
- Αναπτυξιακές ανωμαλίες: Η ύπαρξη μιας ανωμαλίας στην ανάπτυξη του νεφρού, όπως η υπο-δυσπλασία του νεφρού ή η υπο-αγεντική διακλάδωση της κεντρικής αρτηρίας του νεφρού, μπορεί να αυξήσει τη διείσδυση του aHUS σε άτομα που είναι επηρεασμένα από μια παθολόγου μετάλλαξη σε ένα από τα γνωστά γονίδια.
- Λοιμωξιολογικοί παράγοντες: Η λοίμωξη από συγκεκριμένους μικροοργανισμούς, όπως η νόσος των σπειροχαιτών, μπορεί να αυξήσει τη διείσδυση του aHUS σε άτομα που είναι επηρεασμένα από μια παθολόγου μετάλλαξη [17].

Οι προσεγγίσεις των μοριακών εξετάσεων μπορούν να περιλαμβάνουν:

- Σε περιπτώσεις όπου ασθενείς με aHUS εμφανίζονται πριν από την ηλικία του ενός έτους, ιδιαίτερα εάν υπάρχει οικογενειακή ιστορία συγγένειας ή ενδείξεις αυτοσωματικής υπολειπόμενης κληρονομικότητας, θα πρέπει να διενεργηθεί μονογονιδιακό τεστ. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ανάλυση της αλληλουχίας του γονιδίου DGKE θα πρέπει να γίνει πρώτα. Εάν η ανάλυση της αλληλουχίας του

DGKE δεν ανιχνεύσει διαδοχικές παθογόνες μεταλλάξεις, τότε θα πρέπει να γίνει μια πολυγονιδιακή εξέταση πάνελ που περιλαμβάνει πολλά γονίδια.

- Ένα πολυγονιδιακό πάνελ που περιλαμβάνει τα εξής γονίδια , CD46, C3, CFB, CFHR5, CFI, DGKE, CFH και τη THBD. Θα πρέπει επίσης να γίνεται σε άτομα με aHUS που εμφανίζεται μετά την ηλικία του ενός έτους. Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ένας σχεδιασμός εξέτασης που είναι ειδικά σχεδιασμένος για να ανιχνεύει τα υβριδικά γονίδια CFH/CFHR1 και CFHR1/CFH, καθώς και τις διαγραφές των γονιδίων CFHR1/CFHR4 [17].

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ aHUS ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ Η

Το Συμπληρωματικός Παράγοντας-Η σχετιζόμενο με την πρωτεΐνη 5 (Complement Factor-H related protein 5, FHR5) είναι ικανό να συνδέεται και να λειτουργεί ως συν-παράγοντας για τον Παράγοντα Ι, έχει δραστηριότητα αύξησης ταχύτητας αποσύνθεσης και είναι σε θέση να συνδέεται κατά προτίμηση με C3b στην επιφάνεια του κυττάρου του οικοδεσπότη.

Ο Παράγοντας Η είναι μια υψηλά γλυκοσυλιωμένο πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 155 kDa. Το Short Consensus Repeat (SCR) αποτελείται από 20 επαναλαμβανόμενες μονάδες περίπου των 60 αμινοξέων και αποτελεί μια ευέλικτη δομή. Οι θέσεις αλληλεπίδρασης μεταξύ του Παράγοντα Η και των διάφορων λιγντών του είναι ευρέως γνωστές. Δύο θέσεις παίζουν καθοριστικό ρόλο στη σύνδεση με τη C3b (SCR 1-4 και SCR 19-20). Το SCR 7, 19-20 συνδέεται με μόρια πρωτεϊνών στην επιφάνεια του κυττάρου.

Ο παράγοντας Η επηρεάζει τη σταδιακή διακοπή του συμπληρώματος με διάφορους τρόπους. Αποκλείει την κονβερτάση του C3 και προάγει την αποσύνθεσή του. Επίσης, μπορεί να δρά ως συν-παράγοντας του Παράγοντα Ι, προκαλώντας προστασία της πρωτεΐνης C3b και δημιουργώντας το ανενεργό C3b (iC3b). Επιπλέον, μπορεί να συνδεθεί με μόρια στην επιφάνεια του κυττάρου και να δρά ως αναστολέας. Η μεμβρανική πρωτεΐνη παράγοντα (MCP / CD46) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται αποκλειστικά στην επιφάνεια του κυττάρου. Η MCP / CD46 λειτουργεί ως συν-παράγοντας για τον Παράγοντα Ι. Αυτή η πρωτεΐνη εκφράζεται έντονα σε όλα τα κύτταρα, εκτός από τα ερυθροκύτταρα. [11].

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ aHUS ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ Ι

Ο Παράγοντας Ι είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 88-kDa που ανήκει στην οικογένεια των σερίνη πρωτεασών (Ser). Η κύρια λειτουργία του είναι να κόβει την αλυσίδα άλφα της πρωτεΐνης C3b, δημιουργώντας ένα ανενεργό απόσπασμα (iC3b) που δεν μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Έχουν αναγνωρισθεί περίπου 40 διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον Παράγοντα Ι. Η εμφάνιση αυτών των μεταλλάξεων σε ασθενείς με αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο κυμαίνεται από 4% έως 10%. Φαίνεται ότι το 30% των ασθενών που έχουν ήδη κάποιο είδος μετάλλαξης στον παράγοντα Ι (Factor Ι), έχουν επίσης μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια που ελέγχουν το σύστημα του συμπληρώματος[11].

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ aHUS ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ MCP

Η πρωτεΐνη MCP/CD46 είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται αποκλειστικά στην επιφάνεια των κυττάρων, όπου λειτουργεί ως συν-παράγοντας για τον παράγοντα Ι. Σε ασθενείς με αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS) και αναστολή του συμπληρώματος, έχουν αναγνωρισθεί περισσότερες από 40 μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την MCP. Οι μεταλλάξεις αυτές συνήθως εντοπίζονται μεταξύ των εξονίων 1 και 6 (EXON 1 και EXON 6). Οι μεταλλαγμένες MCP δεν συνδέονται αποτελεσματικά με το C3b και δεν έχουν δραστηριότητα ως συν-παράγοντες. Έχουν επίσης αναγνωρισθεί ομόζυγες μεταλλάξεις που οδηγούν σε πλήρη έλλειψη CD46 και ημιζυγείς μεταλλάξεις που προκαλούν μερική έλλειψη CD46. Η MCP/CD46 εκφράζεται έντονα στην επιφάνεια όλων των κυττάρων, εκτός από τα ερυθροκύτταρα[11].

Κεφάλαιο 3. Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP)

Ορισμός

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) είναι μια συστηματική νόσος του σώματος, καθώς τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται σε διάφορα σημεία του μικροκυκλοφορικού συστήματος και δημιουργούν θρόμβους, προκαλώντας την απόφραξη των μικρών αιμοφόρων αγγείων σε όλο το σώμα. Αυτή η νόσος συνδέεται στενά και επικαλύπτεται με το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS) μέσα στο ευρύτερο πλαίσιο των διαταραχών με

αιματολογική αιτιολογία. Ιστορικά, η θνησιμότητα της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας ήταν τόσο υψηλή όσο 90% όταν δεν αντιμετωπιζόταν [1].

Ιστορική Αναδρομή

Το 1924, ο Moschcowitz περιέγραψε την πρώτη περίπτωση θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας σε μια 16χρονη κοπέλα. Η νεαρή ασθενής παρουσίασε ξαφνική αδυναμία, πόνο, αναιμία, πυρετό και πετέχιες. Μετά από λίγες ημέρες, εμφάνισε νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως ημιπαράλυση και παράλυση, προχώρησε σε κώμα και αργότερα απεβίωσε. Η νεκροτομή αποκάλυψε την παρουσία διασπορέντων υαλινωδών θρόμβων στη μικροκυκλοφορία, επηρεάζοντας την καρδιά, τα νεφρά, τη σπλήνα και το ήπαρ.

Το 1982, ο Moake απέδειξε ότι οι ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα παρουσιάζουν υπερκόλληση των υπερμεγεθών πολυμερών του παράγοντα von Willebrand (VWF) στα αιμοπετάλια του πλάσματος, υποδεικνύοντας το ρόλο του VWF στην παθοφυσιολογία της ΤΤΡ. Το 1985, μέσω ιστοπαθολογικών μελετών, ανακαλύφθηκε ότι οι οργανικοί μικροθρόμβοι που παρουσιάζονται στη θρομβωτική θρομβοπενικής πορφύρας είναι πλούσιοι σε αιμοπετάλες-πηκτίνες του παράγοντα Von Willebrand (VWF) και όχι σε φιβρινογόνο. Το 1996, μια πρωτεάση ικανή να κόβει ειδικά το VWF απομονώθηκε από ανθρώπινο πλάσμα. Το 1997, επιβεβαιώθηκε η σχέση ανάμεσα στην παθοφυσιολογία της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (ΤΤΡ) και μιας σοβαρής έλλειψης αυτής της πρωτεΐνης στους ασθενείς με ΤΤΡ [18].

Το 2001, μια μεταλλοπρωτεάση του VWF αναγνωρίστηκε ως ο 13ος μέλος της οικογένειας των πρωτεϊνών ADAMTS και κλωνοποιήθηκε ως ADAMTS13 και αυτή η ανακάλυψη άλλαξε οριστικά τα έννοια του ΤΤΡ και του ΤΜΑ καθώς η σοβαρή έλλειψη ADAMTS13 συνδέεται ειδικά με το ΤΤΡ [19].

Κλινική Παρουσίαση

Η εμφάνιση της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας είναι περίπου 3,7 περιστατικά ανά εκατομμύριο ανθρώπων, με επικράτηση στο θηλυκό φύλο και συνήθως συμβαίνει στην τέταρτη δεκαετία της ζωής. Αν και ο χρόνος εμφάνισης μπορεί να διαφέρει, η έναρξη της νόσου συνήθως είναι απότομη και μπορεί να προηγηθεί από περιόδους προδρομικών συμπτωμάτων που μοιάζουν με γρίπη. Το κλασικό «πεντάδα» του πυρετού, της

αιμολυτικής αναιμίας, της θρομβοκυτταροπενίας, της νεφρικής βλάβης και των νευρολογικών εκδηλώσεων δεν είναι πανταχού παρών, υπογραμμίζοντας τη σημασία μιας υψηλής κλινικής επαγρύπνησης στην αναγνώριση και αντιμετώπιση αυτής της νόσου[1].

Η κλινική παρουσίαση της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP) είναι συνήθως ασαφής και ποικίλει ανάλογα με την τοποθεσία των μικροαγγειακών θρομβων. Οι κύριες ενδείξεις περιλαμβάνουν αναιμία και θρομβοκυτταροπενία, ενώ συχνά συνοδεύονται από πυρετό διάφορου βαθμού, διαταραχές των νεφρών ή νευρολογικά ελλείμματα. Οι ασθενείς συνήθως έχουν πολλαπλές πετέχιες αιμορραγίες σε όλο το δέρμα τους, συνήθως στα κάτω άκρα ή στην πλάτη, αλλά σπάνια εμφανίζουν ενεργή αιμορραγία παρά το χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (περίπου $G200 \pm 109/L$). Πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν αναιμία και η εργαστηριακή εξέταση αποκαλύπτει αναιμία με επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω από 10 g/dL στο 99% των περιπτώσεων[20].

Οι νευρολογικές ανωμαλίες κυμαίνονται από παροδική σύγχυση μέχρι κρίσεις ή κώμα, ενώ μπορεί να μην υπάρχουν καθόλου. Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) παρουσιάζει συνήθως ασαφή κλινική εικόνα και εμφανίζει μεγάλη ποικιλία στα συμπτώματα, ανάλογα με την τοποθεσία των μικροαγγειακών θρομβων. Οι κύριες ενδείξεις περιλαμβάνουν αναιμία και θρομβοκυτταροπενία, ενώ συχνά συνοδεύονται από πυρετό διάφορου βαθμού, διαταραχές στη λειτουργία των νεφρών ή νευρολογικά ελλείμματα [20].

3.1 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ (TTP)

Σύνδρομο Upshaw-schulman

Η κληρονομική TTP, η οποία ονομάζεται επίσης σύνδρομο Upshaw-Schulman (USS, OMIM 604.134), είναι μια σπάνια νόσος, σχετιζόμενη με υποδομές διλληματικών μεταλλάξεων του γονιδίου ADAMTS13 (ομοζυγώτες ή σύνθετες ητεροζυγώτες μεταλλάξεις του γονιδίου ADAMTS13).

Η συχνότητα εμφάνισής της είναι λιγότερο από 1 περίπτωση ανά εκατομμύριο άτομα, αλλά έχουν αναφερθεί υψηλές επιδημιολογικές εκδηλώσεις στην κεντρική Νορβηγία. Η κληρονομική TTP χαρακτηρίζεται από κλινική, φαινοτυπική και γενοτυπική ανομοιογένεια. Η ηλικία έναρξης της συγγενούς TTP καθορίζει δύο διακριτές οντότητες

όσον αφορά την κλινική παρουσίαση και την προφυλακτική αγωγή, καθώς και μια μεταβλητή διεύθυνση των παραλλαγών στην αλληλουχία του γονιδίου ADAMTS13 [19].

Η κληρονομική TTP συνήθως ξεκινά στη νεογνική περίοδο με αιματολογικά χαρακτηριστικά και σοβαρή κίτρινη χρωματική αλλαγή που απαιτεί μερική αντικατάσταση αίματος. Το φαινότυπο της κληρονομικής θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP) είναι επίσης μεταβλητό. Στις χρόνιες μορφές της ασθένειας, απαιτείται πλασμαθεραπεία με παρακολούθηση κάθε 3-4 εβδομάδες, ενώ στις λιγότερο σοβαρές μορφές παρατηρούνται περίοδοι ανάπαυσης διάρκειας αρκετών ετών και δεν απαιτείται πλασμαθεραπεία. Εμβολιασμοί, μολύνσεις, χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να είναι εκδορές για επεισόδια TTP. Η κληρονομική TTP που εμφανίζεται κατά την ενηλικίωση συνήθως παραμένει ασυμπτωματική κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και αποκαλύπτεται συνήθως κατά την πρώτη εγκυμοσύνη σε γυναίκες[19].

Η μετασηματισμένη μορφή του ADAMTS13 στη κληρονομική TTP

Χρησιμοποιώντας αρχικές δοκιμές ELISA για να διακρίνουμε τη μετασηματισμένη μορφή του ADAMTS13 (διπλωμένο έναντι ανοιχτού) , έχει μελετηθεί η μετασηματισμένη μορφή του ADAMTS13 σε ασθενείς με συγγενή TTP, τόσο παιδιά όσο και ενήλικες . Πρόσφατα, η ομάδα μας σε συνεργασία με το εργαστήριο του K. Vanhoorelbeke απέδειξε ότι ο ADAMTS13 υιοθετεί διάφορα προφίλ μετασηματισμού που υποδηλώνουν ότι οι παραλλαγές της αλληλουχίας του ADAMTS13 τροποποιούν τη μετασηματισμένη του μορφή.

Θεραπεία κληρονομικής Θρομβωτικής Θρομβοπενικής Πορφύρας

Η θεραπεία της κληρονομικής TTP είναι η πλάσμα ανταλλαγή (plasma exchange ,PE) με φρέσκο παγωμένο πλάσμα (fresh frozen plasma, FFP), η οποία μειώνει σημαντικά την νοσηρότητα και θνητότητα. Η επιβίωση είναι περίπου 80% έως 90% μόνο με το PE και 50% έως 65% μόνο με FFP.

3.2 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ (TTP)

Η επίκτητη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή νόσος αίματος που χαρακτηρίζεται από την αιφνίδια ανάπτυξη θρόμβων στα μικρά αγγεία του σώματος, η οποία οδηγεί σε θρομβοκυτταροπενία (μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων) και πορφύρα (μωβ κηλίδες στο δέρμα).

Η νόσος είναι συνήθως προκαλείται από αυτοαντισώματα κατά της πρωτεάσης ADAMTS13, μιας ένζυμου που διαλύει τον παράγοντα von Willebrand, ο οποίος είναι απαραίτητος για τη σωστή λειτουργία των αιμοπεταλίων. Η έλλειψη της ADAMTS13 οδηγεί στη συσσώρευση μεγάλων ποσοτήτων από τον παράγοντα von Willebrand και τη σχηματοποίηση μικροθρομβών στα μικρά αγγεία του σώματος, επηρεάζοντας τη λειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος και των οργάνων.

Κλινική Παρουσίαση

Η συσσώρευση ασυνήθιστα μεγάλων πολυμερών του VWF κατά τη διάρκεια επεισοδίων της επίκτητης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη δραστηριότητας του VWF πρωτεάσης. Το 1998, αυτή η υπόθεση υποστηρίχθηκε από τα αποτελέσματα δύο μεγάλων αναδρομικών μελετών, οι οποίες έδειξαν ταυτόχρονα μια έλλειψη δραστηριότητας του VWF πρωτεάσης σε ασθενείς με επίκτητη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, αλλά όχι σε αυτούς με HUS. Στην επίκτητη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, αυτή η έλλειψη συνδεόταν με ένα IgG αντίσωμα κατά της VWF πρωτεάσης [21].

Η επίκτητη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της ενηλικίωσης σε περίπου 90% των περιστατικών TTP, ενώ περίπου 10% των περιστατικών εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας [19].

Επιπλέον, περίπου το 50% όλων των περιστατικών TTP μπορεί να παρουσιάσει άλλη κλινική κατάσταση προϋπάρχουσα ή συνυπάρχουσα με το επεισόδιο TTP, όπως σοβαρή λοίμωξη, αυτοάνοσες ασθένειες (κυρίως SLE, αλλά και σύνδρομο αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων, σύνδρομο Gougerot-Sjögren), εγκυμοσύνη, HIV και σπάνια φάρμακα (κυκλοσπορίνη A, κινίνη, κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη), νεοπλασία και μεταμόσχευση αιματοποιητικών βλαστικών κυττάρων ή οργάνων [19], [21].

Εργαστηριακή Διάγνωση

Η αρχική διάγνωση του TTP και άλλων θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών (TM) εξαρτάται από την αιματολογική εικόνα. Με βάση τον ορισμό του συνδρόμου, οι ασθενείς είναι “θρομβοκυτταραιμικοί” δηλαδή οι ασθενείς έχουν μειωμένο αριθμό θρομβοκυττάρων, λόγω της αυτόματης συσσώρευσης των πλακοκυττάρων και της τοποθέτησής τους σε βλαβερές ενδοθηλιακές επιφάνειες. Ο αριθμός των πλακοκυττάρων μπορεί να κυμαίνεται από 80.000/μL σε ελαφριές περιπτώσεις TTP έως κάτω από 1000/μL σε σοβαρές περιπτώσεις. Ο μέσος αριθμός πλακοκυττάρων κυμαίνεται συνήθως από 10.000 έως 30.000/μL. Σε ελαφριές περιπτώσεις TTP, η θρομβοκυτταραιμία συχνά παρατηρείται ως αποτέλεσμα άλλων αιτιών και η διάγνωση καθυστερεί.

Η λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι ανασταλτική λόγω της συνεχούς ενεργοποίησής τους. Ακόμη κι αν υπάρχει μια αρκετά επαρκής ποσότητα αιμοπεταλίων που κυκλοφορούν, αυτά δεν είναι σε θέση να υποστηρίξουν την αιμοστάση, με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται συχνά κλινικά σημαντικές αιμορραγίες με αριθμό αιμοπεταλίων που δεν μειώνεται δραματικά. Ο αιματοκρίτης στο TTP είναι χαμηλός λόγω της αιμόλυσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι ασθενείς έχουν κλινικές εξετάσεις που είναι συνεπείς με ενδοαγγειακή αιμόλυση: αυξημένα ΔΕΚ, LDH, έμμεση χολερυθρίνη και χαμηλή απτοσφαιρίνη.

Δύο είδη τεστ Coombs είναι διαθέσιμα, το άμεσο (direct) και το έμμεσο (indirect). Το άμεσο τεστ Coombs δείχνει εάν τα κόκκινα αιμοσφαίρια του ασθενούς έχουν δεχθεί επίθεση από αντισώματα στο αίμα. Για να πραγματοποιηθεί αυτό το τεστ, χρειάζεται ένα διάλυμα που ονομάζεται Coombs ορός αναμειγνύεται με τα κόκκινα αιμοσφαίρια του ασθενούς. Το μείγμα Coombs περιέχει αντισώματα για την σφαιρινή (πρωτεΐνη του πλάσματος). Εάν τα κόκκινα αιμοσφαίρια έχουν αντισώματα σε αυτά, τότε παρατηρείται συσσώρευση ή συμπύκνωση. Όσο περισσότερα αντισώματα υπάρχουν, τόσο μεγαλύτερη είναι η συσσώρευση. Εάν δεν παρατηρείται συσσώρευση, το τεστ θεωρείται αρνητικό. Οι κλινικοί πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά την αποτύπωση για κομμάτια ερυθρών αιμοσφαιρίων [22].

Αναλυτικότερα παρατηρείται:

Νεφρική ανεπάρκεια: οι ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα συχνά παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια και, αντίθετα με το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο,

σπάνια εμφανίζουν νεφρική ανεπάρκεια. Το επίπεδο της κρεατινίνης συνήθως αυξάνεται μόνο ελαφρώς έως μέτρια. Συχνά η ουράναυση δείχνει ημοσφαιρινουρία και ελαφρά πρωτεϊνουρία.

- Γαστρεντερικές παρενέργειες: οι πιο συχνές γαστρεντερικές παρενέργειες είναι ναυτία, κοιλιακός πόνος και διάρροια, οι οποίες είναι παρόντες σε περισσότερο από τον μισό των ασθενών κατά την παρουσίαση. Οι ασθενείς σπάνια παρουσιάζουν έμφραγμα και εμφανή νέκρωση του εντέρου από ισχαιμία. Πολύ σπάνια παρατηρείται παγκρεατίτιδα που προκαλείται από μικροαγγειακό κλείσιμο και έντερο νέκρωση.
- Καρδιακή ανεπάρκεια: Οι ασθενείς συχνά έχουν ενδείξεις καρδιακής αισθητηριακότητας, συμπεριλαμβανομένων των αρρυθμιών που προκαλούνται από μικροισχαιμικά επεισόδια στο μυοκάρδιο. Πολλοί ασθενείς που πεθαίνουν από TTP έχουν απότομο θάνατο, υποδεικνύοντας ότι η καρδιακή ισχαιμία/έμφραγμα μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στις θανατηφόρες περιπτώσεις [6].

Αντι- ADAMTS13 IgG αντισώματα και επίκτητη TTP

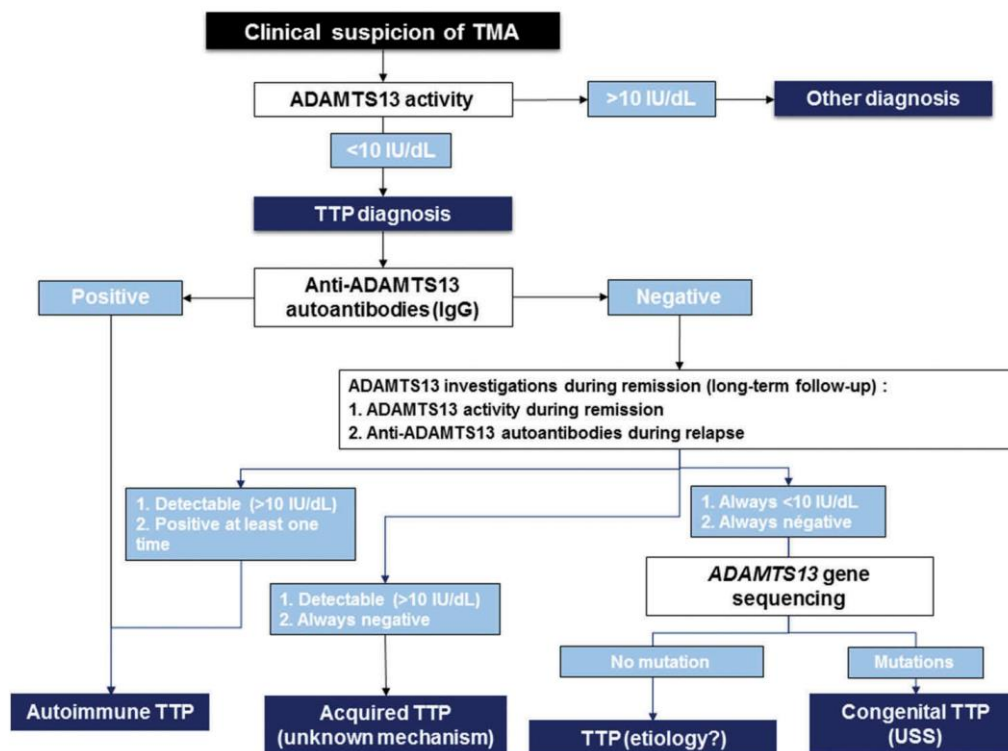
Η επίκτητη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα οφείλεται σε μια απώλεια αυτοανοχής του ανοσοποιητικού συστήματος προς το ADAMTS13, κυρίως σχετιζόμενη με την παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά του ADAMTS13. Η επίκτητη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα σχετίζεται κυρίως με αυτοαντισώματα κατά του ADAMTS13, κυρίως του IgG, περιστασιακά του IgA και του IgM.

Οι πιο συχνές υποκλάσεις των IgG είναι οι IgG1 και IgG4. Τα αντισώματα IgA και IgG1 συσχετίζονται με μεγαλύτερο ποσοστό θανατηφόρων επεισοδίων, ενώ τα IgG4 με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής. Τα αντι-ADAMTS13 IgG έχουν διπλή δράση: αντι-ενζυματική δράση και δράση στη διάσπαση της ADAMTS13. Από τη μια πλευρά, αναστέλλουν την καταλυτική δραστηριότητα της ADAMTS13, εμποδίζοντας τη διάσπαση του παράγοντα von Willebrand και οδηγώντας έτσι σε αυξημένη πρόσκλιση πλάκας. Από την άλλη πλευρά, συμμετέχουν σε μια διαδικασία που οδηγεί στη διάσπαση της ίδιας της ADAMTS13 και επιταχύνει τη διαδικασία απομάκρυνσής της από την κυκλοφορία του αίματος.

Η αυτοάνοση απόκριση κατά της ADAMTS13 εμφανίζεται με ποικίλη κλωνικότητα, και σε περίπου 95% των περιπτώσεων τα αντι-ADAMTS13 αυτοαντισώματα είναι κατευθυνόμενα κατά συγκεκριμένης περιοχής της ADAMTS13. Οι ασθενείς με TTP με αυτοάνοση μορφή της νόσου είχαν ένα αυτοαντιδραστικό σύνολο B-κυττάρων . Οι CD4+ T-κύτταροι συμμετέχουν επίσης στην παθογένεια της επίκτητης TTP μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τα B-κύτταρα και της ρύθμισης της παραγωγής αντισωμάτων.

Η ανοιχτή μορφή του ADAMTS13 είναι συγκεκριμένη για την οξεία επίκτητη θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (acquired TTP). Κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης, το ADAMTS13 λαμβάνει μια ανοιχτή μορφή και επανακτά μια πτυσσόμενη μορφή κατά τη ρημάδα. Αυτή η αλλαγή μορφής επιβεβαιώνεται περαιτέρω στην περίπτωση αποτελεσματικής προληπτικής θεραπείας με ριτουξιμάμπη [19], [21], [23].

Διάγνωση και θεραπεία

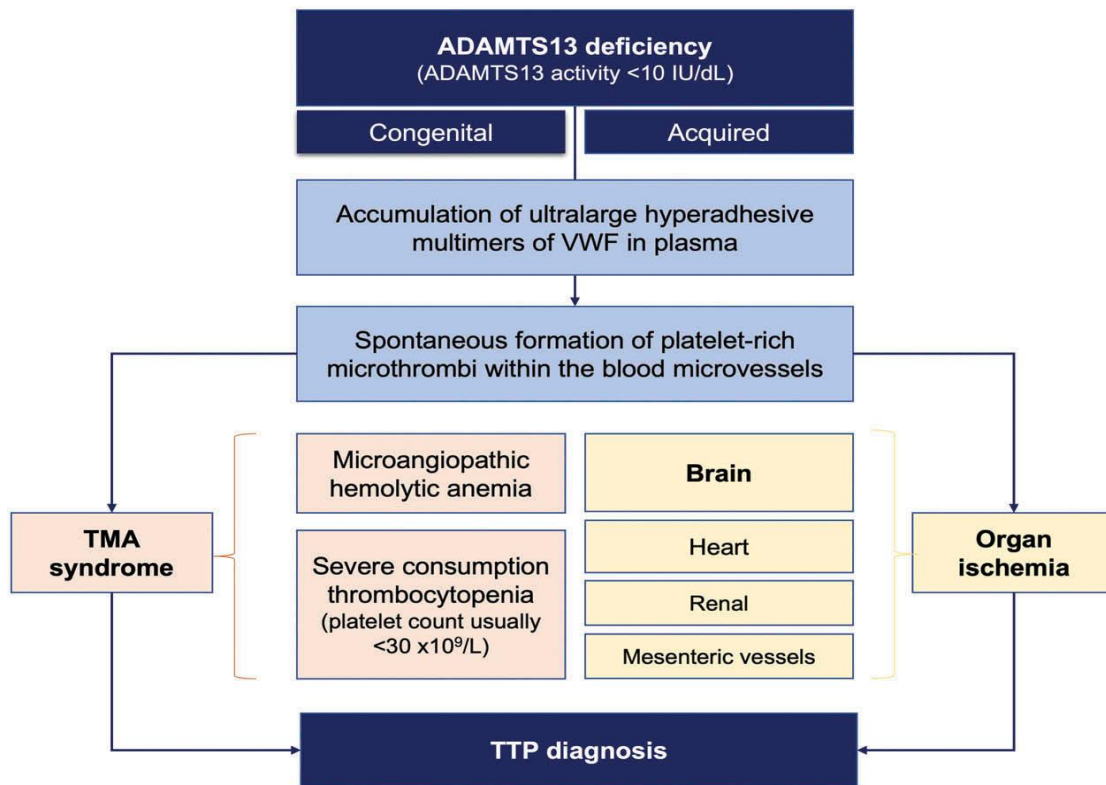


Εικόνα 4 Η έρευνα για τον ADAMTS13 στη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα είναι απαραίτητη. Η μέτρηση της δραστηριότητας του ADAMTS13 είναι ο πρώτος έλεγχος που πρέπει να πραγματοποιηθεί. Εάν η δραστηριότητα του ADAMTS13 είναι μικρότερη από 10 IU/dL, επιβεβαιώνεται η κλινική υποψία για TTP. Πραγματοποιούνται εξετάσεις ανίχνευσης και τιτράρισμα του αντι-ADAMTS13 IgG για την καταγραφή του μηχανισμού της σοβαρής έλλειψης του ADAMTS13. Η αλληλουχία του γονιδίου ADAMTS13 περιορίζεται σε επιλεγμένες ενδείξεις. Η παρακολούθηση της δραστηριότητας του ADAMTS13 κατά την αποτελεσματική αντιμετώπιση και την εξέλιξη είναι επίσης σημαντική για την διευκρίνιση του μηχανισμού της σοβαρής έλλειψης του ADAMTS13. Σε σχεδόν όλες τις περιπτώσεις, αυτές οι έρευνες μας επιτρέπουν να ανιχνεύσουμε την αποκτηθείσα TTP, την αποκτηθείσα TTP μη γνωστού μηχανισμού και την

Το ADAMTS13 είναι το μοναδικός βιολογικός δείκτης της TTP και η έρευνα του ADAMTS13 απαιτείται για τη διάγνωση της TTP. Συμπτώματα που σχετίζονται με αναιμία και θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα είναι συχνά παρόντα. Ωστόσο, συμπτώματα που σχετίζονται με ισχαιμία οργάνων μπορεί επίσης να παρουσιαστούν κατά την πρώιμη διάγνωση της επίκτητης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP). Η ισχαιμία των οργάνων σχετίζεται με τους ευρέως διαδεδομένους μικροθρόμβους και εμπλέκει τον εγκέφαλο, την καρδιά και, λιγότερο συχνά, τους αγγειακούς λειμώνες του εντέρου και του νεφρού.

Προηγουμένως, η TTP ορίζονταν από μια κλινική πεντάδα που αποτελούνταν από πυρετό, μικροαγγειακή επιθετική αναιμία, θρομβωτικής θρομβοκυτταρικής πορφύρας, νευρολογικές δυσλειτουργίες και νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, η πεντάδα αυτή αναφέρθηκε σε μια εποχή πριν από την εδραίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας βάσει πλάσματος στην αντιμετώπιση της TTP. Σήμερα, η παρουσία θρομβωτικής θρομβοκυτταρικής πορφύρας, χωρίς εναλλακτική εξήγηση, θα πρέπει να ενθαρρύνει τη σοβαρή εξέταση της διάγνωσης της TTP ή μιας άλλης μικροαγγειακής αναιμίας.

Μεγάλες μελέτες σε διάφορους καταλόγους παγκοσμίως δείχνουν ότι λιγότερο από το 10% των ασθενών με TTP παρουσιάζουν όλα τα πέντε συμπτώματα. Στην πραγματικότητα, οι κλινικές εκδηλώσεις της TTP μπορούν να είναι εξαιρετικά ποικίλες και απαιτείται υψηλό βαθμός υποψίας για τη διάγνωση της TTP και την άμεση έναρξη κατάλληλης θεραπείας. Σε ασθενείς με εγκυμοσύνη, πρέπει να εξαιρεθεί το σύνδρομο HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet) και η προεκλαμψία πριν αξιολογηθούν για άλλες καταστάσεις, όπως η iTTP, η cTTP ή το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο που προκαλείται από συμπλήρωμα (complement-mediated hemolytic uremic syndrome, CM-HUS)[23].



Εικόνα 5 Παθοφυσιολογία της θρομβωτικής θρομβοκυτταρικής πορφύρας.
 Πηγή: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107120/>

Θεραπεία πλασμαφαίρεσης (plasma replacement therapy)

Από τις αρχές της δεκαετίας του '90, η θεραπεία με πλασμαφαίρεση βελτίωσε την πρόγνωση της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP) με 85% επιβίωση. Η πρώτη γραμμή θεραπείας για την οξεία TTP βασίζεται σε καθημερινές αιμοκαθάρσεις δια μέσου προσθήκης πλάσματος (TPE) ή μετάγγιση πλάσματος (κυρίως σε παιδιά), προσφέροντας το απαιτούμενο ADAMTS13 που λείπει, για να επιτευχθεί πλήρης ανταπόκριση. Αυτή η θεραπεία πρέπει να εφαρμοστεί το συντομότερο δυνατό μετά την υποψία διάγνωσης TTP.

Κληρονομική TTP

Συνήθως, οι μεταγγίσεις πλάσματος είναι αρκετές για να αντιμετωπίσουν την οξεία φάση της TTP. Ορισμένοι ασθενείς χρειάζονται προληπτικές μεταγγίσεις πλάσματος κάθε 2 ή 3 εβδομάδες για να αποφευχθούν επεισόδια TTP και να προστατευθούν τα όργανα από ισχαιμία και επιπλοκές. Οι μεταγγίσεις πλάσματος είναι απαραίτητες για την αντιμετώπιση λοιμώξεων, χειρουργικών επεμβάσεων και εμβολιασμών, που είναι οι πιο

συχνές αιτίες επιδείνωσης της TTP. Στην εμφάνιση της συγγενούς TTP σε ενήλικες, η θεραπεία με πλάσμα χρησιμοποιείται επίσης για τη διαχείριση της εγκυμοσύνης[21].

Επίκτητη TTP

Η TPE μπορεί επίσης να προκαλέσει κορεσμό των αυτοαντισωμάτων κατά της αντι-ADAMTS13. Σε περιπτώσεις ανθεκτικής ή μη ανταποκρινόμενης TTP, πρέπει να ληφθεί υπόψη η διπλή ημερήσια TPE[21].

Εργαστηριακά τροποποιημένο ADAMTS13

Η αιμοκάθαρση δια μέσου προσθήκης πλάσματος και η ανοσοκαταστολή για τη θεραπεία ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) έχουν κάποιες παρενέργειες. Ως εκ τούτου, απαιτούνται νέες στοχευμένες προσεγγίσεις που εκμεταλλεύονται την κατανόησή μας για την υποκείμενη παθοφυσιολογία. Ο χαρακτηρισμός, η κλωνοποίηση και η έκφραση του ανασυνδυσασμένου ADAMTS13 (rADAMTS13) έχει βοηθήσει μελέτες αντικατάστασης θεραπείας. Η αντικατάσταση του rADAMTS13 σε εργαστηριακό επίπεδο έχει επιτύχως αποκατάσταση τη δραστηριότητα του VWF στο πλάσμα ασθενών με συγγενή και επίκτητη TTP. Πρόσφατα, οι Schiviz et al. δημιούργησαν ένα ποντικίσιο μοντέλο TTP εισάγοντας σε ποντίκια το ανασυνδυσασμένο ADAMTS13 από ανθρώπινο VWF που περιείχε μόρια ULVWF. Το ανασυνδυσασμένο ADAMTS13 προστατεύει το ποντίκι από το να εμφανίσει TTP[24].

Ανοσοτροποποίηση στην επίκτητη TTP

Στεροειδή

Λόγω του αυτοάνοσου χαρακτήρα της επίκτητης TTP, τα στεροειδή (συγκεκριμένα με δοσολογία 1,5 mg/kg/ημέρα) χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία στη θεραπεία πλάσματος (TPE) για να προκαλέσουν γρήγορη ανοσοκαταστολή.. Η υψηλή δόση μεθυλπρεδνιζολόνη (10 mg/kg/ημέρα για 3 ημέρες και στη συνέχεια 2,5 mg/kg/ημέρα) μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική από την τυπική δόση (1 mg/kg/ημέρα) [25] .

Ριτουξιμάμπη

Η ριτουξιμάμπη, είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CD20, λαμβάνεται υπόψη στην επίκτητη ΤΤΡ. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με μη βέλτιστη ανταπόκριση στην ΤΡΕ, σε ανθεκτική ΤΤΡ και για επιδείνωση της νόσου. Μια βρετανική ομάδα επιδείξαν ότι η θεραπεία με ριτουξιμάμπη στην πρώτη γραμμή οδήγησε σε μικρότερη νοσηλεία και λιγότερες επαναλήψεις σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου και αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από το Γαλλικό Δίκτυο Αναφοράς Κέντρου ΤΜΑ και το Μητρώο ΤΤΡ της Οκλαχόμα[26], [27].

Η ριτουξιμάμπη (Rituximab) είναι συνήθως αποτελεσματική δύο εβδομάδες μετά την πρώτη μετάγγιση και συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη θεραπεία μετάγγισης πλάσματος (ΤΡΕ). Οι μεταγγίσεις ριτουξιμάμπης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων, αλλά οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις που αναφέρονται είναι σπάνιες και μπορούν να διαχειριστούν αποτελεσματικά[26], [27].

Άλλα ναρκωτικά

Η βινκριστίνη χρησιμοποιήθηκε σε ανθεκτικούς ασθενείς πριν από την εποχή της ριτουξιμάμπης, αλλά σήμερα προτιμάται περισσότερη η ριτουξιμάμπη λόγω αποτελεσματικότητας της. Η σπληνεκτομή έχει αναφερθεί επίσης ότι μειώνει τη συχνότητα επανεμφάνισης της ΤΤΡ. Η βινκριστίνη, η κυκλοσπορίνη Α, η κυκλοφωσφαμίδη και η σπληνεκτομή μπορεί να ληφθούν υπόψη σε ανθεκτική ή ανεπανόρθωτη ΤΤΡ[25].

Σπληνεκτομή

Σε μια σειρά περιστατικών 6 ασθενών με ΤΤΡ που υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή, 1 ασθενής πέθανε αμέσως μετά τη σπληνεκτομή, ενώ οι 5 εμφάνισαν περίπλοκη κλινική πορεία, συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης του αιματοκρίτη, της θρομβοκυτταροπενίας και ακόμα και του κώματος. Από την άλλη πλευρά, σε μια διαφορετική σειρά περιστατικών 6 ασθενών με ΤΤΡ, η σπληνεκτομή προκάλεσε αντίθετα αποτελέσματα εντός 6 ημερών ή λιγότερο σε κάθε ασθενή[24].

Όταν λαμβάνετε υπόψη τη σπληνεκτομή, οι αρχικοί κίνδυνοι της χειρουργικής επέμβασης και οι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι μόλυνσης πρέπει να ζυγίζονται έναντι των

δυναμικών οφελών στην κλινική κατάσταση. Με νεότερες μεθόδους ανοσοκαταστολής που εμφανίζουν δυναμική υπόσχεση στη διαχείριση της TTP, η σπληνεκτομή μπορεί να αποτελέσει μια λιγότερο ευνοϊκή επιλογή στο μέλλον[24].

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη είναι ένα φάρμακο που επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και εμποδίζοντας έτσι την έκφραση του υποδοχέα της ιντερλευκίνη-2. Στη μελέτη των Cataland SR et al που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της ανταλλαγής αφαιρούμενου πλάσματος (PEX) και της κυκλοσπορίνης στη θεραπεία της TTP (συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων ανεπαρκούς ανταπόκρισης), επιτεύχθηκε ανάγνωση σε 89% όλων των ασθενών. Αν και αυτή η μελέτη έδειξε βελτίωση στη δραστηριότητα του ADAMTS13 και στην καταπίεση των αναστολέων του ADAMTS13, το ποσοστό απόκρισης ήταν παρόμοιες με αυτές που επιτεύχθηκαν με τη μόνη χρήση της ανταλλαγής αφαιρούμενου πλάσματος[24].

Κεφάλαιο 4 Δευτεροπαθής HUS ΚΑΙ TTP

Οι λοιμώδεις αιτίες δευτεροπαθών θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών αναφέρονται σε μια ομάδα παθολογικών καταστάσεων όπου η λοίμωξη προκαλεί αυξημένη πιθανότητα για αιμοπεταλιακή αγγειοπάθεια και θρόμβωση στα μικρά αγγεία. Αυτό σημαίνει ότι οι λοιμώδεις αιτίες προκαλούν την εμφάνιση θρομβωτικών παθολογικών καταστάσεων σε μικρά αγγεία, όπως αρτηριόλες και βλεννογόνια .

Ο μηχανισμός πρόκλησης των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών από λοιμώδεις αιτίες δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως, αλλά υπάρχουν διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην εμφάνισή τους. Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς είναι η απελευθέρωση κυτοκινών και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών κατά τη διάρκεια της λοίμωξης. Οι λοιμωδείς παθογόνοι μικροοργανισμοί, όπως βακτήρια, ιοί, παράσιτα και μύκητες, μπορούν να εισβάλλουν στον οργανισμό και να προκαλέσουν αντιδράσεις από το ανοσοποιητικό σύστημα[11], [28] .

Κατά τη διάρκεια της λοίμωξης, η απελευθέρωση των κυτοκινών προκαλεί φλεγμονώδη απόκριση, η οποία μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι κυτοκίνες ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια και

προωθούν την αγγειοσύσπαση, την αύξηση της περιφερικής αντίστασης και την αιμοπεταλιακή θρόμβωση. Επιπλέον, η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει αποθεραπεία και βλάβη του ενδοθηλίου, το οποίο μπορεί να ενεργοποιήσει την πήξη του αίματος και να οδηγήσει στην αιμοπεταλιακή θρόμβωση[10], [11].

Η εργαστηριακή διάγνωση των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών που σχετίζονται με λοιμώδεις αιτίες συνήθως βασίζεται στην αξιολόγηση των κλινικών συμπτωμάτων, της ιστορίας του ασθενούς και των εργαστηριακών ευρημάτων. Μπορεί να γίνει αναζήτηση λοιμώξεων, όπως HIV, ιού της ηπατίτιδας C, λοίμωξης με παρασιτικούς παράγοντες ή άλλες λοιμώξεις που είναι γνωστό ότι συσχετίζονται με θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες. Επίσης, μπορεί να γίνει έλεγχος των αιμοπεταλιακών λειτουργιών, των επιπέδων φλεγμονωδών δεικτών και των βιοχημικών παραμέτρων για να εκτιμηθεί η παρουσία και η σοβαρότητα της αιμοπεταλιακής αγγειοπάθειας .

Γενικά, η παθοφυσιολογία των λοιμώδων αιτιών δευτεροπαθών θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών παραμένει αντικείμενο έρευνας και η εργαστηριακή διάγνωση εξαρτάται από την αναγνώριση της συγκεκριμένης λοίμωξης που συνδέεται με την εμφάνιση των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών[29].

4.1 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΣΤΗΝ ΚΑΚΟΗΘΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Ο δευτεροπαθής τύπος μικροαγγειακής θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (ΤΜΑ) συνδέεται με την κακοήθη υπέρταση, η οποία αποτελεί μια επιπλοκή της υπέρτασης και εμφανίζεται σε περίπου 1-5% των ασθενών με υπέρταση. Αυτή η κατάσταση χαρακτηρίζεται από την υποτροπή ή επανεμφάνιση της υπέρτασης σε συνδυασμό με σημαντική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, η οποία επηρεάζει κυρίως τον εγκέφαλο, τους νεφρούς και τα μάτια.

Ο μηχανισμός πρόκλησης της δευτεροπαθούς ΤΜΑ στην κακοήθη υπέρταση δεν έχει ακόμη εξηγηθεί πλήρως, αλλά πιστεύεται ότι συμβάλλουν πολλοί παράγοντες[30]. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση προκαλεί μηχανική βλάβη και διαταραχή της λειτουργίας των αγγείων, ιδίως των μικροαιμοφόρων αγγείων. Η αύξηση της πίεσης μπορεί να προκαλέσει αποφρακτικές αλλαγές στον εσωτερικό τοιχώμα των αγγείων και να περιορίσει τη ροή του αίματος, με αποτέλεσμα την υποξία και την ανάπτυξη θρόμβων.

Επιπλέον, η κακοήθης υπέρταση μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του ενδοθηλίου, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση της αγγειακής λειτουργίας και την αντιπήξη του

αίματος. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μπορεί να οδηγήσει στην απελευθέρωση παραγόντων που προωθούν την αιμοπεταλιακή αγγειοπάθεια και την αιμοπεταλιακή θρόμβωση[30].

Η διάγνωση της δευτεροπαθούς TMA στην κακοήθη υπέρταση βασίζεται στα κλινικά συμπτώματα, την κλινική ιστορία του ασθενούς και τα εργαστηριακά ευρήματα. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν έντονη υπέρταση, οπτική απώλεια, εγκεφαλικές βλάβες, νεφρική δυσλειτουργία και άλλα συμπτώματα που σχετίζονται με τη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Η εργαστηριακή αξιολόγηση μπορεί να περιλαμβάνει τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, ανάλυση αίματος και ούρων, μέτρηση των επιπέδων φλεγμονωδών δεικτών και άλλων βιοχημικών παραμέτρων[30], [31].

Η δευτεροπαθής TMA στην κακοήθη υπέρταση αποτελεί μια σοβαρή κατάσταση που απαιτεί άμεση αντιμετώπιση. Η θεραπεία περιλαμβάνει τον έλεγχο της υπέρτασης με φαρμακευτική αγωγή, συνήθως με συνδυασμό αντιυπερτασικών φαρμάκων. Επιπλέον, η διαχείριση των θρομβωτικών επιπλοκών μπορεί να περιλαμβάνει τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, αντιπηκτικής θεραπείας και άλλων αντιπηκτικών μέτρων.

Συνολικά, η δευτεροπαθής TMA στην κακοήθη υπέρταση αποτελεί μια σπάνια, αλλά σοβαρή επιπλοκή της υπέρτασης. Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της και η έγκαιρη διάγνωση είναι κρίσιμες για την αντιμετώπιση και την πρόληψη επιπλοκών[32], [33].

4.2 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ TMA ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Σε γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη που παρουσιάζουν έντονη θρομβοκυτταραιμία στο πρώτο μισό της εγκυμοσύνης, πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα για TTP, διότι η προεκλαμψία και η HELLP είναι απίθανες. Η υποψία για TTP πρέπει επίσης να είναι υψηλή σε αυτές με επίκτητο ή οικογενειακό ιστορικό TTP. Σε γυναίκες που παρουσιάζουν αιμολυτική αναιμία και βαθιά θρομβοκυτταραιμία στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης ή μετά τον τοκετό, πρέπει να αποσταλεί δείγμα για τον προσδιορισμό της επίπεδης δραστηριότητας του ADAMTS13 προκειμένου να εξαιρεθεί η TTP. Αυτό είναι κρίσιμο διότι η μετάγγιση αιμοπλάσματος μπορεί να επιδεινώσει την υποκείμενη νόσο στην TTP και να αυξήσει τον κίνδυνο για νευρολογικά ή καρδιαγγειακά επεισόδια ή θάνατο. Αντ' αυτού, η

κύρια θεραπεία είναι η ανταλλαγή αιμοπλάσματος, η οποία αφαιρεί τον αναστολέα του ADAMTS13 από την κυκλοφορία[28].

Η ιστορική συσχέτιση μεταξύ της Θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP) και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (HUS) έχει οδηγήσει σε σύγχυση και καθυστέρηση στη διάγνωση της TTP. Οι γυναίκες με TTP δεν αναγκαστικό να παρουσιάζουν το ιστορικό πεντάδας της θρομβοκυτταροπενίας, της αιμολυτικής αναιμίας, της οξείας νεφρικής βλάβης, του πυρετού και της αλλαγμένης ψυχικής κατάστασης[28].

4.3 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Στο σύνδρομο αντιφωσfolιπιδικής αντισωματικής παράλυσης, η αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση συμβαίνει σε νεαρούς ασθενείς, συχνά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο Χρόνος Ενεργοποιημένης Μερικής Θρομβοπλαστίνης (aPTT) και η ανίχνευση αντισωμάτων κατά φωσfolιπιδόσυνδετικών πρωτεϊνών είναι χαρακτηριστικά. Η ανεξέλεγκτη θρόμβωση στον ονομαζόμενο ως καταστροφικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο έχει χαρακτηριστικά της μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας. Ορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν επίσης μια μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση της κλασικής διαδρομής του συμπλέγματος με δυνητική αποτελεσματικότητα των αναστολέων του συμπλέγματος. Οι νεφρικές νόσοι που συνδέονται με αγγειίτιδα, όπως η μεσαγγειοπρολιφερατική νεφροπάθεια σπειραματονεφρίτιδα/C3 γλομερουλοπάθεια και τα αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα (ANCA), μπορεί επίσης να συνδέονται με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και πρέπει να διαγνωσθούν με σερολογικές και βιοψιακές μεθόδους[33].

4.4 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ

Παθοφυσιολογία

Ο μηχανισμός της νόσου περιλαμβάνει την απομάκρυνση του σιαλικού οξέος από τις επιφάνειες των κυττάρων μέσω ενός κυκλοφορούντα νευραμινιδάση που παράγεται από την *S. Pneumoniae* πνευμονία, με αποτέλεσμα την έκθεση του κρυπτοαντιγόνου Thomsen-Friedenreich (T-αντιγόνου). Τα αντισώματα IgM κατά του T-αντιγόνου αντιδρούν στα ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά κύτταρα, ως αποτέλεσμα την

συσσώρευση κυττάρων στη μικροκυκλοφορία και στην ανάπτυξη της θρομβομβοκυτταροπάθειας (TMA). Ορισμένα πνευμοκοκκικά στελέχη (στελέχη 2 και 3) έχουν επίσης εμφανίσει άμεση δεσμευτική ικανότητα του παράγοντα Η από βακτήρια, εκφραζόμενα από πρωτεΐνες όπως η Hic και η πρωτεΐνη μεμβράνης C, οι οποίες μπορεί να αναστείλουν την δράση του[2].

Επιδημιολογία

Η συχνότητα εμφάνισης του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (HUS) μετά από επεμβατικές πνευμοκοκκικές λοιμώξεις εκτιμάται ότι κυμαίνεται από περίπου 0,4% έως 0,6%. Αυτό συμβαίνει συχνότερα μετά από πνευμονία, ειδικά όταν συνυπάρχουν εμπυήματα, μη-νιγγίτιδα και σηψαιμία. Η θνησιμότητα με HUS λόγω πνευμονιοκόκκου είναι ιδιαίτερα αυξημένη 30% με 50%. Ασθενείς που δείχνουν ανάκαμψη από το σύνδρομο συχνά εμφανίζουν νεφρική ανεπάρκεια[2], [5].

Διάγνωση Θεραπεία

Λόγω των αποδεικτικών στοιχείων ενεργοποίησης του συμπληρώματος, έχει χρησιμοποιηθεί το eculizumab για τη θεραπεία σοβαρών περιστατικών SP-HUS, με βελτίωση των αιμοπεταλιακών μετρήσεων και υποκειμενική βελτίωση της ερεθιστικότητας. Ωστόσο, απαιτούνται τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ελέγχου για να αξιολογηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητά του στην ασθένεια που προκαλείται από τη στρεπτόκοκκο[2].

4.5 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

HUS συνήθως εμφανίζεται μετά από μεταμόσχευση ήπατος, νεφρού, καρδιάς και μυελού των οστών. Τόσο το de novo HUS όσο και το υποτροπιάζον παρατηρούνται μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Παθοφυσιολογικά, φαίνεται να εμπλέκεται η ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Σε πολλούς ασθενείς, ο ρόλος του HUS οφείλεται στη χρήση αναστολέων της καλκινευρίνης που πιστεύεται ότι προκαλείται από aHUS μέσω άμεσης βλάβης στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι αναστολείς του mTOR συχνά χρησιμοποιούνται για να αποφευχθεί αυτή η επιπλοκή, αλλά και αυτά τα φάρμακα μπορεί, επίσης, να προκαλέσουν aHUS μέσω αναστολής του VEGF[34].

4.6 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΤΜΑ

Κλινική εικόνα

Η ΤΜΑ που προκαλείται από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (Transplantation-associated thrombotic microangiopathy-TA-TMA) έχει μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα. Χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία-εξαρτώμενη από μεταγγίσεις-νεφρική και νευρολογική δυσλειτουργία και θρομβοπενία. Επηρεάζει κυρίως τους νεφρούς, καταλήγει σε αναιμία εξαρτώμενη από μεταγγίσεις και θρομβοπενία. Επίσης, μπορεί να εκδηλωθεί ως πολυοργανική διαταραχή με πνευμονική υπέρταση, ΤΜΑ του γαστρεντερικού, πολυορογονίτιδα και ανεξέλεγκτη υπέρταση που οδηγεί στο σύνδρομο PRESS (posterior reversible encephalopathy syndrome). Οι ασθενείς που παρουσιάζονται με οξεία πολυοργανική ανεπάρκεια, η οποία συμβαίνει νωρίς μετά τη μεταμόσχευση (εντός 20-60 ημερών) έχουν συνήθως μοιραία κατάληξη[35], [36].

Παθοφυσιολογία

Στα αίτια πιθανόν συμπεριλαμβάνονται η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η ενδοθηλιακή βλάβη λόγω απελευθέρωσης κυτοκινών, της χρήσης των φαρμάκων για τη μεταμόσχευση (π.χ. αναστολείς καλσινευρίνης), της χρόνιας αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft-versus-host-GvHD) και των λοιμώξεων, ενώ τα επίπεδα της ADAMTS13 παραμένουν ανεπηρεάστα.

Τα υψηλά επίπεδα των NETs στον ορό τα οποία μετρήθηκαν με ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) είτε τέσσερις εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, είτε την ίδια την ημέρα της μεταμόσχευσης σχετίστηκαν με υψηλό κίνδυνο TA-TMA. Η TA-TMA, όπως και το aHUS, σχετίστηκε με γενετικές μεταλλάξεις στο σύστημα του συμπληρώματος στο 65% των ασθενών με πιο συχνές στα αλληλόμορφα γονίδια CFHR3-CFHR1 και την επίκτητη δημιουργία αυτοαντισωμάτων έναντι του παράγοντα H.

Η πολυοργανική ανεπάρκεια των ασθενών με TA-TMA έχει συσχετιστεί με σοβαρή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Οι ασθενείς με συστηματική λοίμωξη CMV μπορεί να εκδηλώσουν HUS, το οποίο σχετίζεται με προσβολή των αγγείων από τον κυτταρομεγαλοϊό. Η TA-TMA που σχετίζεται με τις συνθήκες της θεραπείας που

χρησιμοποιείται στο πρωτόκολλο μεταμόσχευσης, μπορεί να συμβεί έξι μήνες (ή και περισσότερο) μετά την ολόσωμη ακτινοβολήση του ασθενούς και συνδέεται με νεφρική δυσλειτουργία.

Διάγνωση και θεραπεία

Η διάγνωση είναι πολύπλοκη καθώς δεν υπάρχει ειδική εξέταση για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της TMA και επιπλέον άλλες επιπλοκές της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων, όπως π.χ. GvHD, σήψη, ιαμία από κυτταρομεγαλοϊό, μπορεί να έχουν παρόμοια κλινική εικόνα.

Στα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν δημοσιευτεί περιλαμβάνονται: η υπέρταση (πιο σοβαρή από την αναμενόμενη, λόγω θεραπείας με αναστολείς καλσινευρίνης ή στεροειδή, απαιτώντας πάνω από δύο αντιυπερτασικά φάρμακα), η πρωτεϊνουρία (σε τυχαίο δείγμα ούρων η συγκέντρωση πρωτεΐνης να είναι >30mg/dl) και η άνοδος της LDH. Οι ασθενείς με αυξημένο το sC5b-9 (Serum Complement Membrane Attack Complex) και πρωτεϊνουρία κατά τη διάγνωση είχαν χειρότερη έκβαση (84% θνητότητα μέσα σε ένα χρόνο από τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, σε σύγκριση με την πλήρη ανάκαμψη των ασθενών χωρίς αυτούς τους δείκτες). Επίσης, συστήνεται η μέτρηση της δραστικότητας της ADAMTS13 για τον αποκλεισμό της διάγνωσης της επίκτητης TTP.

Η θεραπεία της TA-TMA παραμένει υποστηρικτική. Όταν είναι εφικτό, συστήνεται η διακοπή των φαρμάκων που σχετίζονται με TMA, όπως οι αναστολείς καλσινευρίνης, με ανταπόκριση που ποικίλει ανά ασθενή. Επίσης, συστήνεται η επιθετική αντιμετώπιση του GvHD και τυχόν συνυπαρχουσών λοιμώξεων. Η εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης έχει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, με ποσοστό ανταπόκρισης κάτω από 50% και θνητότητας πάνω από 80%. Έχει φανεί ότι η εκουλιζουμάμπη αναστρέφει τις βλάβες στα όργανα-στόχους και αποκαθιστά τις αιματολογικές παραμέτρους σε παιδιά και ενήλικες, χωρίς να αυξάνει την επίπτωση των βακτηριακών λοιμώξεων, με αρκετές ωστόσο απορίες σχετικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια για αυτήν την off-label χορήγησή της. Θα ήταν λογικό να σκεφτούμε τη χρήση της εκουλιζουμάμπης, λόγω έλλειψης άλλων θεραπευτικών επιλογών, σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία και αυξημένα επίπεδα sC5b-9 κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Μικρές σειρές μελετών έχουν αξιολογήσει το ρόλο της ριτουξιμάμπης και της βινκριστίνης, ενώ παράλληλα έχουν γίνει μεμονωμένες αναφορές για τη defibrotide και την παραβαστατίνη με ποικίλα αποτελέσματα[35], [36].

Κεφάλαιο 5 Κλινική και Εργαστηριακή διάγνωση του HUS , άτυπο (aHUS) και TTP

5.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Το aHUS είναι κλινικά παρόμοιο με άλλες θρομβωτικές μικροαγγειοπαθειές. Παρόλο που η επιβάρυνση των νεφρών είναι συχνή, παρατηρούνται επίσης νευρολογικά ή καρδιακά συμπτώματα. Τα νευρολογικά συμπτώματα είναι πιο κοινά στην θρομβωτική θρομβοπενικής πορφύρας (TTP), εκδηλώνονται με διάφορους τρόπους. Η αντιανοσιακή λοίμωξη με εμφανή αυτόματη κατάλυση του συμπληρώματος είναι συχνό στα παιδιά, αλλά αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει σε ομάδες ενηλίκων με γενετική προδιάθεση για την ασθένεια. Οι παράγοντες που προκαλούν την νόσο είναι συχνά μια μολυσματική νόσος ή μια κοινή γαστρεντερίτιδα, αν και σπάνια διάρροια αιμορραγικής προέλευσης. Η έναρξη είναι συχνά αργή και η ασθένεια επαναλαμβάνεται συχνά, ενώ συχνή είναι και η εμφάνιση της νόσου σε συγγενείς.

Στα παιδιά, αλλά όχι τόσο στους ενήλικες, το οικογενειακό ιστορικό, η κλινική εικόνα καθώς και η εργαστηριακή διάγνωση αποτελούν χρήσιμα στοιχεία για μια ακριβή κλινική διάγνωση, παρόλα αυτά είναι δυνατή η αναγνώριση του υποτύπου HUS. Σε νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω από 6 μηνών, η πιο πιθανή διάγνωση είναι η σύνδρομο της αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (Hemolytic Uremic Syndrome - HUS), λόγω των συγγενών ανωμαλιών στο σύστημα του συμπληρώματος. Ωστόσο, είναι επίσης δυνατόν να προκληθεί και από την ανάπτυξη του συνδρόμου SPA-HUS. Πρέπει να ληφθούν υπόψη οι συγγενής TTP (σύνδρομο Urshaw-Schulman) και η Μεθυλμανολική Οξυουρία στη διαφορική διάγνωση[37].

Σε παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως πέντε ετών, κυριαρχεί η μεταδιαρροϊκή STEC-HUS, αλλά είναι επίσης δυνατή η εμφάνιση HUS σχετιζόμενης με το συμπλήρωμα. Σε εφήβους και προεφηβικούς ασθενείς, η κυρίαρχη μορφή του aHUS λόγω ανωμαλιών του συμπληρώματος είναι προκαλούμενη κυρίως από μεταλλαγές στο γονίδιο του MCP και αντι-παράγοντα Η αντισωμάτων. Αντίθετα, η TTP που οφείλεται σε αυτοαντισώματα κατά του ADAMTS13 είναι συνηθέστερη σε αυτές τις ηλικίες[37].

Στους ενήλικες, η διάγνωση μπορεί να είναι πιο προκλητική καθώς μπορεί να παρουσιάζονται επιπλέον παράγοντες που καθιστούν δυσκολότερη την αναγνώριση. Οι ενήλικες μπορεί επίσης να αναπτύξουν δευτερογενές aHUS ή TTP, που μπορεί να προκληθούν ή να επιδεινωθούν από αυτοάνοσες νόσους. Συχνές αιτίες δευτερογενούς

aHUS σε ενήλικες περιλαμβάνουν την εγκυμοσύνη, τη μεταμόσχευση και τη χρήση ορισμένων φαρμάκων.

Σε ασθενείς με θρομβοκυτταροπενία και μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση που παρουσιάζουν νευρολογικά συμπτώματα, προβλήματα με τα νεφρά και εμπλοκή του γαστρεντερικού συστήματος, είναι αναγκαίο να γίνει αξιολόγηση του ADAMTS13 και έλεγχος για την παρουσία της τοξίνης Shiga/STEC. Όταν η δραστηριότητα του ADAMTS13 είναι κάτω από 5%, η πιο πιθανή διάγνωση είναι η TTP. Εάν ο έλεγχος για τοξίνη Shiga/STEC είναι θετικός, τότε η πιο πιθανή διάγνωση είναι η STEC-HUS. Αντίθετα, εάν η δραστηριότητα του ADAMTS13 είναι πάνω από 5% και ο έλεγχος για τοξίνη Shiga/STEC είναι αρνητικός, τότε απαιτείται διαφορική διάγνωση μεταξύ aHUS και δευτερογενούς HUS[11], [19].

5.2 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Όταν ένας ασθενής εμφανίζει HUS, θρομβοκυτταροπενία και νεφρική ανεπάρκεια, έχοντας προηγηθεί κοιλιακός πόνος και διάρροια, συνήθως θεωρείται διάγνωση με τον όρο «HUS που σχετίζεται με τοξίνη Shiga». Αυτή η παρουσίαση είναι υπεύθυνη για το 80% των περιπτώσεων HUS σε παιδιά. Τα συμπτώματα που συνήθως παρουσιάζονται είναι η αιματώδης διάρροια και ο κοιλιακός πόνος, που οφείλονται στην αιμορραγική εντεροκολίτιδα που προκαλείται από βακτήρια που παράγουν τη Shiga τοξίνη, συνήθως το *Escherichia coli* O157:H7[38], [39].

Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών με HUS όπου δεν παρατηρείται ξεκάθαρη προδιάθεση για διάρροια. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με άτυπη HUS συχνά εμφανίζουν κοιλιακό πόνο και διάρροια, η οποία μπορεί να αρχίσει ημέρες ή εβδομάδες πριν οι ασθενείς αναζητήσουν ιατρική περίθαλψη, δημιουργώντας έτσι την εντύπωση μιας HUS που συνδέεται με διάρροια. Η διάρροια, είτε με παρουσία αίματος είτε χωρίς, εντοπίζεται περίπου σε 30% των ασθενών με άτυπη HUS κατά την έναρξη της νόσου λόγω της ενδεχόμενης επηρεασμένης εντερικής περιοχής. Για αυτό το λόγο, η κατηγοριοποίηση του HUS ανάλογα με την κλινική παρουσίαση ως θετική ή αρνητική για διάρροια είναι ακατάλληλη [38].

Εάν ένας ασθενής που εμφανίζει διάρροια, η shiga τοξίνη οπου είναι συνδεόμενη HUS μπορεί εύκολα να διαφοροποιηθεί με την παρουσία shiga τοξίνης στα κόπρανα (με

την χρήση κύτταρα Vero). Υπάρχει μια άλλη μορφή λοιμώδους HUS που συμβαίνει με την ενεργοποίηση του αντιγόνου T σε συνδυασμό με πνευμοκοκκική σηψία, και αυτό μπορεί επίσης να διαφοροποιηθεί εύκολα από την άτυπη HUS [38], [40].

Αν και η διάκριση της HUS από την TTP είναι σχετικά εύκολη σε παιδιά με προηγηθείσα διάρροια ή εντομοκοκκική νόσο, η διάκριση της aHUS από την TTP ή άλλες μικροαγγειακές διαταραχές μπορεί να αποτελέσει μεγάλη διαγνωστική πρόκληση σε ενήλικες. Οι ενήλικες παρουσιάζουν συχνά μια πιο σύνθετη κλινική εικόνα, η οποία δυσκολεύει την ακριβή διάγνωση χωρίς τις ειδικές δοκιμές ADAMTS13[37], [38].

Η πλειοψηφία των κλινικών πρακτικών διαθέτουν πλέον ευρέως τις δοκιμές ADAMTS13 για τη διάγνωση. Αντιθέτως, οι δοκιμές ανίχνευσης μεταλλάξεων που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της aHUS εφαρμόζονται κυρίως σε ερευνητικά εργαστήρια. Παράλληλα, πολλές περιπτώσεις της aHUS παραμένουν άγνωστες όσον αφορά τις μοριακές ανωμαλίες. Για ασθενείς με συμπτώματα θρομβοκυτταροπενίας και μικροαγγειακής αιμολυτικής αναιμίας, η ανάλυση του ADAMTS13 αποτελεί αυτήν τη στιγμή την πλέον ενημερωτική διαγνωστική δοκιμή για να διακρίνουμε τη θρομβοτική πορφύρα, τη συγγενή θρομβοτική πορφύρα και το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο[37], [39].

Η πλασμαφαίρεση θα πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό σε οποιονδήποτε ασθενή παρουσιάζει μικροαγγειακή αιμολυτική αναιμία και θρομβοκυτταροπενία, χωρίς να περιμένει τα αποτελέσματα άλλων διαγνωστικών εξετάσεων[37], [39], [40].

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία, μελετήσαμε τους μηχανισμούς πρόκλησης και την εργαστηριακή διάγνωση των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών. Μέσω ανασκόπησης της τρέχουσας βιβλιογραφίας και ανάλυσης ερευνητικών μελετών, κατανοήσαμε τη σύνθεση και τη λειτουργία των θρόμβων, καθώς και τους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη αυτών των παθήσεων.

Οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες αποτελούν μια ομάδα παθήσεων που προκαλούνται από τον σχηματισμό θρόμβων στα μικρά αγγεία του οργανισμού, όπως οι αρτηρίες και οι φλέβες. Οι παθήσεις αυτές περιλαμβάνουν την θρόμβωση, τον εμβολισμό

και τη μικροαγγειοπάθεια. Η κατανόηση των μηχανισμών πρόκλησης αυτών των παθήσεων είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία τους. Κατά τη διάρκεια της έρευνάς μας, αναλύσαμε τους βασικούς παράγοντες που επηρεάζουν τον σχηματισμό θρόμβων, όπως η αιμορρολογία, η αιμοπεταλιακή λειτουργία, οι παράγοντες πήξης και η αντίδραση φλεβών. Επίσης, μελετήσαμε τους γενετικούς παράγοντες που συνδέονται με την προδιάθεση για θρόμβωση και τις επιδράσεις τους στην εμφάνιση των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών.

Επιπλέον, εξετάσαμε τις μεθόδους εργαστηριακής διάγνωσης που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση και την αξιολόγηση των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών. Αυτές περιλαμβάνουν τις αιμορρολογικές δοκιμές, τις αναλύσεις πήξης, τις γενετικές εξετάσεις και την εικονογράφιση από την απεικόνιση των αγγείων. Η ορθή και ακριβής διάγνωση αυτών των παθήσεων είναι ουσιώδης για την θεραπεία και την παρακολούθηση των ασθενών.

Συνοψίζοντας, η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία επικεντρώθηκε στη μελέτη των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών, αναδεικνύοντας τους μηχανισμούς πρόκλησης και τη σημασία της εργαστηριακής διάγνωσης. Οι ευρήματα αυτής της έρευνας μας βοηθούν να κατανοήσουμε καλύτερα τη φύση αυτών των παθήσεων και να αναπτύξουμε αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης, διάγνωσης και θεραπείας τους.

Το έργο αυτό ανοίγει τον δρόμο για περαιτέρω έρευνα και ανάπτυξη στον τομέα των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών. Είναι σημαντικό να συνεχίσουμε την εξέταση των παραγόντων που επηρεάζουν την ανάπτυξη των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών, καθώς και να επεκτείνουμε τις μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας που είναι διαθέσιμες. Μόνο με την συνεχή πρόοδο σε αυτόν τον τομέα μπορούμε να ελπίζουμε σε μια καλύτερη πρόληψη και διαχείριση αυτών των σοβαρών παθήσεων[41]–[43].

Βιβλιογραφία

- [1] S. Kappler, S. Ronan-Bentle, and A. Graham, “Thrombotic Microangiopathies (TTP, HUS, HELLP),” *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 31, no. 6. W.B. Saunders, pp. 1081–1103, Dec. 01, 2017. doi: 10.1016/j.hoc.2017.08.010.
- [2] E. M. Cody and B. P. Dixon, “Hemolytic Uremic Syndrome,” *Pediatric Clinics of North America*, vol. 66, no. 1. W.B. Saunders, pp. 235–246, Feb. 01, 2019. doi: 10.1016/j.pcl.2018.09.011.
- [3] M. Noris, F. Mescia, and G. Remuzzi, “STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation,” *Nature Reviews Nephrology*, vol. 8, no. 11. pp. 622–633, Nov. 2012. doi: 10.1038/nrneph.2012.195.
- [4] N. S. Sheerin and E. Glover, “Haemolytic uremic syndrome: Diagnosis and management [version 1; peer review: 3 approved],” *F1000Research*, vol. 8. F1000 Research Ltd, 2019. doi: 10.12688/f1000research.19957.1.
- [5] N. S. Sheerin and E. Glover, “Haemolytic uremic syndrome: Diagnosis and management [version 1; peer review: 3 approved],” *F1000Research*, vol. 8. F1000 Research Ltd, 2019. doi: 10.12688/f1000research.19957.1.
- [6] J. J. Shatzel and J. A. Taylor, “Syndromes of Thrombotic Microangiopathy,” *Medical Clinics of North America*, vol. 101, no. 2. W.B. Saunders, pp. 395–415, Mar. 01, 2017. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.010.
- [7] F. Fakhouri, J. Zuber, V. Frémeaux-Bacchi, and C. Loirat, “Haemolytic uraemic syndrome,” *The Lancet*, vol. 390, no. 10095. Lancet Publishing Group, pp. 681–696, Aug. 12, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.
- [8] G. Ariceta *et al.*, “The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment,” *Kidney Int*, vol. 100, no. 1, pp. 225–237, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.kint.2020.10.046.
- [9] H. S. Agarwal and S. Q. Latifi, “Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome in the era of pneumococcal vaccine,” *Pathogens*, vol. 10, no. 6. MDPI AG, Jun. 01, 2021. doi: 10.3390/pathogens10060727.
- [10] R. Raina *et al.*, “Atypical hemolytic-uremic syndrome: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment Running title Update on atypical hemolytic uremic syndrome”, doi: 10.1111/tap.12763.
- [11] M. Salvadori, “Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations,” *World J Nephrol*, vol. 2, no. 3, p. 56, 2013, doi: 10.5527/wjn.v2.i3.56.

- [12] K. Zhang, Y. Lu, K. T. Harley, and M. H. Tran, "Atypical hemolytic uremic syndrome: A brief review," *Hematology Reports*, vol. 9, no. 2. Page Press Publications, pp. 62–67, Jun. 01, 2017. doi: 10.4081/hr.2017.7053.
- [13] S. A. Merrill, Z. D. Brittingham, X. Yuan, A. R. Moliterno, C. J. Sperati, and R. A. Brodsky, "Eculizumab cessation in atypical hemolytic uremic syndrome," *Blood*, vol. 130, no. 3. American Society of Hematology, pp. 368–372, Jul. 20, 2017. doi: 10.1182/blood-2017-02-770214.
- [14] J. A. J. G. van den Brand, J. C. Verhave, E. M. Adang, and J. F. M. Wetzels, "Cost-effectiveness of eculizumab treatment after kidney transplantation in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 32, pp. 1115–1122, Jan. 2017, doi: 10.1093/ndt/gfw353.
- [15] P. Gatault *et al.*, "Therapeutic drug monitoring of eculizumab: Rationale for an individualized dosing schedule," *MAbs*, vol. 7, no. 6, pp. 1205–1211, 2015, doi: 10.1080/19420862.2015.1086049.
- [16] T. Sakari Jokiranta, "HUS and atypical HUS," *Blood*, vol. 129, no. 21. American Society of Hematology, pp. 2847–2856, May 25, 2017. doi: 10.1182/blood-2016-11-709865.
- [17] M. Noris, E. Bresin, C. Mele, and G. Remuzzi, *Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome*. 1993.
- [18] C. K. R. J. H. T. M. J. W. N. M. C. J. A. R. H. S. S. L. H. D. D. J L Moake, "Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura".
- [19] B. S. Joly, P. Coppo, and A. Veyradier, "An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura," *Expert Review of Hematology*, vol. 12, no. 6. Taylor and Francis Ltd, pp. 383–395, Jun. 03, 2019. doi: 10.1080/17474086.2019.1611423.
- [20] A. Koyfman, E. Brém, and V. W. Chiang, "Thrombotic Thrombocytopenic Purpura," 2011. [Online]. Available: www.pec-online.com
- [21] H. Yarranton and S. J. Machin, "An update on the pathogenesis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura," *Curr Opin Neurol*, vol. 16, no. 3, pp. 367–373, Jun. 2003, doi: 10.1097/01.wco.0000073939.19076.78.
- [22] J. Matthews and S. Newton, "The Coombs test," *Clin J Oncol Nurs*, vol. 14, no. 2, pp. 143–145, Apr. 2010, doi: 10.1188/10.CJON.143-145.
- [23] S. Sukumar, B. Lämmle, and S. R. Cataland, "Thrombotic thrombocytopenic purpura: Pathophysiology, diagnosis, and management," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 10, no. 3. MDPI, pp. 1–24, Feb. 01, 2021. doi: 10.3390/jcm10030536.

- [24] F. A. Sayani and C. S. Abrams, "How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura," *Blood*, vol. 125, no. 25, pp. 3860–3867, Jun. 2015, doi: 10.1182/blood-2014-11-551580.
- [25] B. S. Joly, K. Vanhoorelbeke, and A. Veyradier, "Understanding therapeutic targets in thrombotic thrombocytopenic purpura," *Intensive Care Med*, vol. 43, no. 9, pp. 1398–1400, Sep. 2017, doi: 10.1007/s00134-016-4662-3.
- [26] M. Scully *et al.*, "A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura," *Blood*, vol. 118, no. 7, pp. 1746–1753, Aug. 2011, doi: 10.1182/blood-2011-03-341131.
- [27] M. Hie *et al.*, "Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura," *Blood*, vol. 124, no. 2, pp. 204–210, Jul. 2014, doi: 10.1182/blood-2014-01-550244.
- [28] M. Gupta, B. B. Feinberg, and R. M. Burwick, "Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis," *Pregnancy Hypertension*, vol. 12. Elsevier B.V., pp. 29–34, Apr. 01, 2018. doi: 10.1016/j.preghy.2018.02.007.
- [29] T. Abe, A. Sasaki, T. Ueda, Y. Miyakawa, and H. Ochiai, "Complement-mediated thrombotic microangiopathy secondary to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation successfully treated with eculizumab a case report," *Medicine (United States)*, vol. 96, no. 6, 2017, doi: 10.1097/MD.00000000000006056.
- [30] H. Abdalla, M. Alfishawy, M. Babigumira, and T. Bashir, "Malignant hypertension and thrombotic thrombocytopenic purpura: False friends," *American Journal of Case Reports*, vol. 16, pp. 374–376, Jun. 2015, doi: 10.12659/AJCR.892787.
- [31] H. M. Tsai, "Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Beyond Hemolysis and Uremia," *American Journal of Medicine*, vol. 132, no. 2. Elsevier Inc., pp. 161–167, Feb. 01, 2019. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.08.011.
- [32] C. Masias, S. Vasu, and S. R. Cataland, "None of the above: Thrombotic microangiopathy beyond TTP and HUS," *Blood*, vol. 129, no. 21. American Society of Hematology, pp. 2857–2863, May 25, 2017. doi: 10.1182/blood-2016-11-743104.
- [33] M. Bommer, M. Wölfle-Guter, S. Bohl, and F. Kuchenbauer, "Differenzialdiagnose und Therapie thrombotischer Mikroangiopathien," *Deutsches Arzteblatt International*, vol. 115, no. 19. Deutscher Arzte-Verlag GmbH, pp. 327–334, May 11, 2018. doi: 10.3238/arztebl.2018.0327.
- [34] M. Bommer, M. Wölfle-Guter, S. Bohl, and F. Kuchenbauer, "Differenzialdiagnose und Therapie thrombotischer Mikroangiopathien," *Deutsches Arzteblatt International*, vol. 115, no. 19. Deutscher Arzte-Verlag GmbH, pp. 327–334, May 11, 2018. doi: 10.3238/arztebl.2018.0327.

- [35] J. J. Shatzel and J. A. Taylor, "Syndromes of Thrombotic Microangiopathy," *Medical Clinics of North America*, vol. 101, no. 2. W.B. Saunders, pp. 395–415, Mar. 01, 2017. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.010.
- [36] C. Masias, S. Vasu, and S. R. Cataland, "None of the above: Thrombotic microangiopathy beyond TTP and HUS," *Blood*, vol. 129, no. 21. American Society of Hematology, pp. 2857–2863, May 25, 2017. doi: 10.1182/blood-2016-11-743104.
- [37] C. Loirat, J. P. Girma, C. Desconclois, P. Coppo, and A. Veyradier, "Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children," *Pediatric Nephrology*, vol. 24, no. 1. pp. 19–29, 2009. doi: 10.1007/s00467-008-0863-5.
- [38] M. N. Yenerel, "Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Differential Diagnosis from TTP/HUS and Management.," *Turk J Haematol*, vol. 31, no. 3, pp. 216–25, Sep. 2014, doi: 10.4274/tjh.2013.0374.
- [39] A.-L. Sellier-Leclerc *et al.*, "Differential Impact of Complement Mutations on Clinical Characteristics in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 18, no. 8, pp. 2392–2400, Aug. 2007, doi: 10.1681/ASN.2006080811.
- [40] A. Gerber, H. Karch, F. Allerberger, H. M. Verweyen, and L. B. Zimmerhackl, "Clinical Course and the Role of Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* Infection in the Hemolytic-Uremic Syndrome in Pediatric Patients, 1997–2000, in Germany and Austria: A Prospective Study," *J Infect Dis*, vol. 186, no. 4, pp. 493–500, Aug. 2002, doi: 10.1086/341940.
- [41] D. Pugh, E. D. O’Sullivan, F. A. I. Duthie, P. Masson, and D. Kavanagh, "Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2021, no. 3. John Wiley and Sons Ltd, Mar. 23, 2021. doi: 10.1002/14651858.CD012862.pub2.
- [42] T. H. J. Goodship *et al.*, "Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a ‘Kidney Disease: Improving Global Outcomes’ (KDIGO) Controversies Conference," in *Kidney International*, Elsevier B.V., Mar. 2017, pp. 539–551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005.
- [43] J. Menne *et al.*, "Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study," *BMC Nephrol*, vol. 20, no. 1, Apr. 2019, doi: 10.1186/s12882-019-1314-1.

Πίνακας εικόνων

Εικόνα 1 Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο HUS	
Πηγή: https://cibum.gr/oikiaka/paidi/paidiatriko-aimolytiko-oyraimiko-syndromo-proliptika-metra-gia-tin-antimetopisi-ton-kindynon-toy-kalokairioy/	3
Εικόνα 2 Κατηγοριοποίηση των διαφόρων μορφών του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου	4
Εικόνα 3 Ενεργοποίηση του συμπληρώματος	Πηγή:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6764117/	14
Εικόνα 4 Η έρευνα για τον ADAMTS13 στη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα είναι απαραίτητη. Η μέτρηση της δραστηριότητας του ADAMTS13 είναι ο πρώτος έλεγχος που πρέπει να πραγματοποιηθεί. Εάν η δραστηριότητα του ADAMTS13 είναι μικρότερη από 10 IU/dL, επιβεβαιώνεται η κλινική υποψία για TTP. Πραγματοποιούνται εξετάσεις ανίχνευσης και τιτράρισμα του αντι-ADAMTS13 IgG για την καταγραφή του μηχανισμού της σοβαρής έλλειψης του ADAMTS13. Η αλληλουχία του γονιδίου ADAMTS13 περιορίζεται σε επιλεγμένες ενδείξεις. Η παρακολούθηση της δραστηριότητας του ADAMTS13 κατά την αποτελεσματική αντιμετώπιση και την εξέλιξη είναι επίσης σημαντική για την διευκρίνιση του μηχανισμού της σοβαρής έλλειψης του ADAMTS13. Σε σχεδόν όλες τις περιπτώσεις, αυτές οι έρευνες μας επιτρέπουν να ανιχνεύσουμε την αποκτηθείσα TTP, την αποκτηθείσα TTP μη γνωστού μηχανισμού και την κληρονομική TTP. Πηγή: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107120/	28
Εικόνα 5 Παθοφυσιολογία της θρομβωτικής θρομβοκυτταρικής πορφύρας.....	30