

ZESPÓŁ HEMOLITYCZNO - MOCZNICOWY



Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

DEFINICJA

mikroangiopatia zakrzepowa

(w małych naczyniach powstają zakrzepy zbudowane z płytek krwi i czynnika von Willebranda (vWF)
przebiegająca z triadą Gassera:

- **małopłytkowością**
- **niedokrwistością hemolityczną**
- **ostrą niewydolnością nerek**

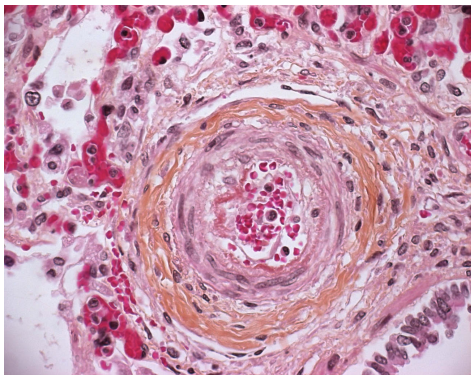
Mikroangiopatie zakrzepowe (*thrombotic microangiopathies – TMA*)

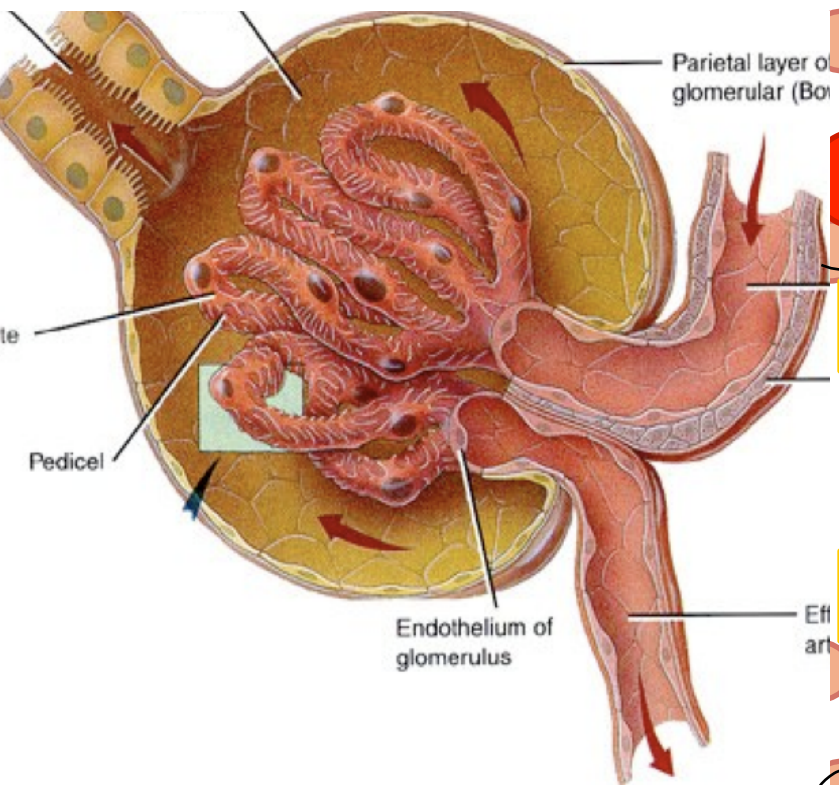
Miejscowy proces zakrzepowy wywołany **uszkodzeniem śródbłónka** drobnych naczyń i kłębuszków, który prowadzi do niedokrwienia i martwicy różnorodnych narządów, głównie nerek i mózgu

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (*thrombotic thrombocytopenic purpura TTP*)

vs

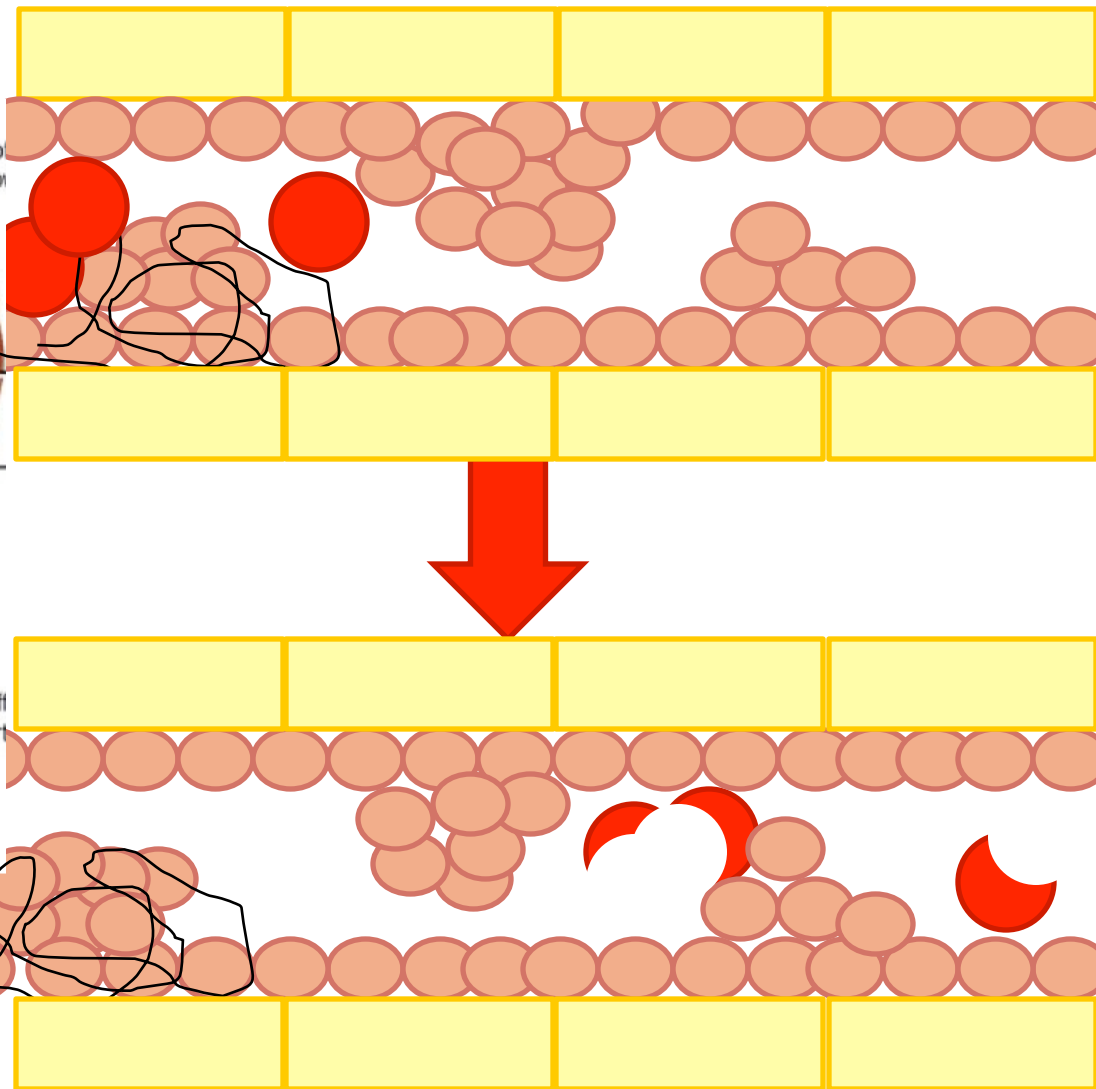
zespół hemolityczno – mocznicowy (*hemolytic uremic syndrome HUS*)





Parietal layer of glomerular (Bo

Eff art



Klasyfikacja - historyczna

- ZHM typowy, tzw pobjegunkowy

ang. diarrhoea (+) = D(+) HUS

częściej u niemowląt i małych dzieci, bez wyraźnej przewagi płci

najczęstsza przyczyna ONN u niemowląt i małych dzieci
związany z kolonizacją bydła domowego

2-7 przypadków/100 000 dzieci 0-5 lat (Europa)

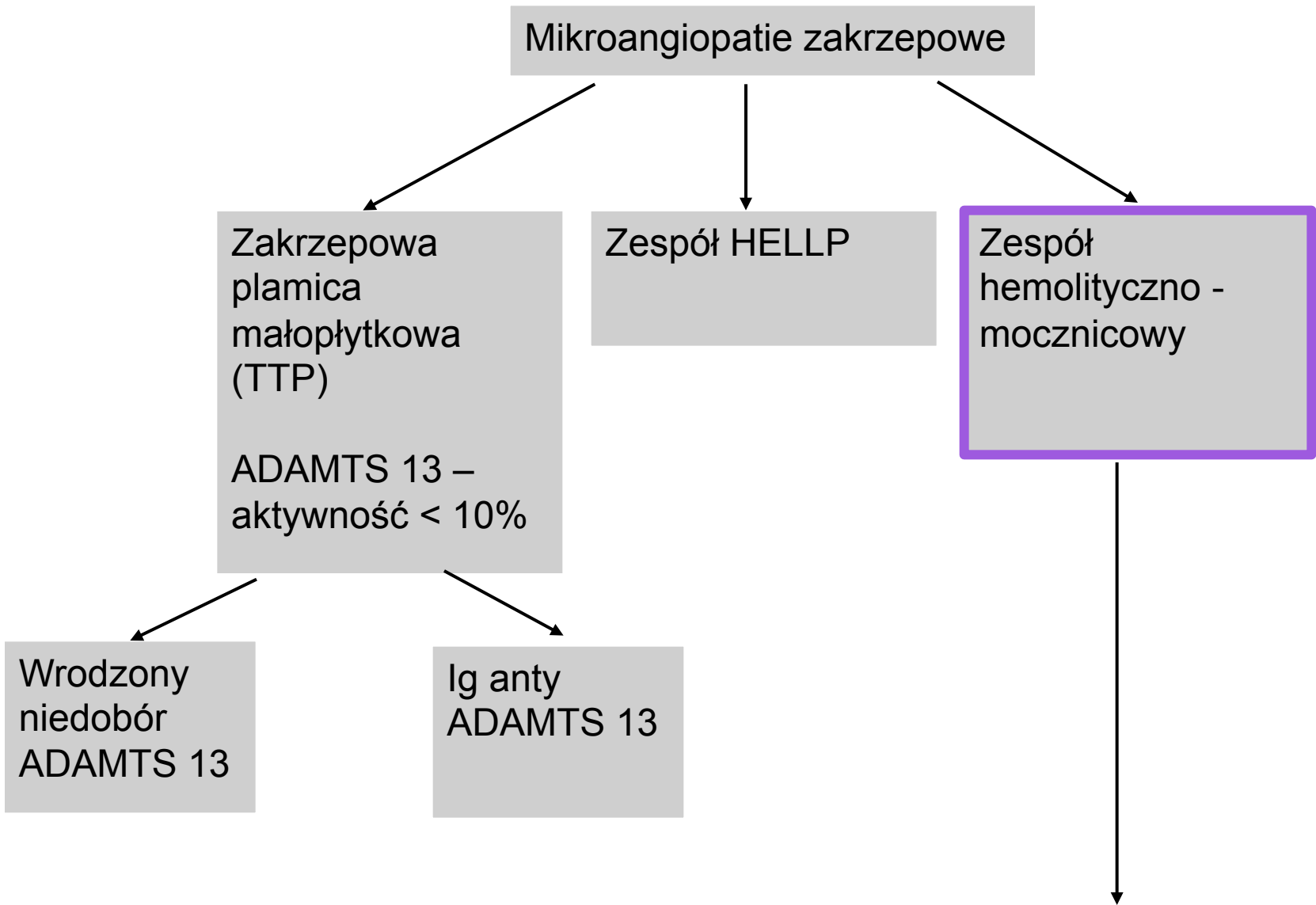
10-21 w Ameryce Płd

- ZHM atypowy, diarrhoea (-) = **D(-) HUS**

może występować rodzinnie

może mieć charakter nawrotowy = **PCHN**

Podział patogenetyczny TMA



Zespół hemolityczno –
mocznicowy (HUS)

HUS towarzyszący innym chorobom:

- Tx szpiku, narządu
- Nowotwór/chemioterapia
- Choroby autoimmunologiczne (SLE, zł antyfosfolipidowy, sklerodermia, dermatomyositis)
- Leki: (inhibitory kalcyneuryny, sirolimus)
- Nadciśnienie złośliwe
- Infekcja HIV

HUS w przebiegu infekcji *S. pneumoniae*
HUS w przebiegu grypy A (H1N1)

STEC - HUS

HUS związany z defektem metabol. wit B12

HUS z mutacją DGKE (kinaza diacyloglicerolu epsilon)

HUS z dysregulacją alternatywnej drogi dopełniacza

Niewyjaśniony HUS

Mutacje CFH, CFI,
MCP, C3, CFB, THBD

Autoprzeciwciała anty
CFH

Patogeneza typowego HUS = STEC HUS

- ***Escherichia coli*** → verotoxyna **VTx** (VTEC)
shiga toxin **STx** (STEC)
- serotyp **0157:H7** (70% przypadków), 0111, 0103
- Po ekspozycji na STEC **38-61%** osób rozwija biegunkę krwotoczną
- **5-15%** osób z biegunką o etiologii E.coli 0157:H7 rozwija HUS

Ryzyko rozwoju HUS po ekspozycji na EHEC

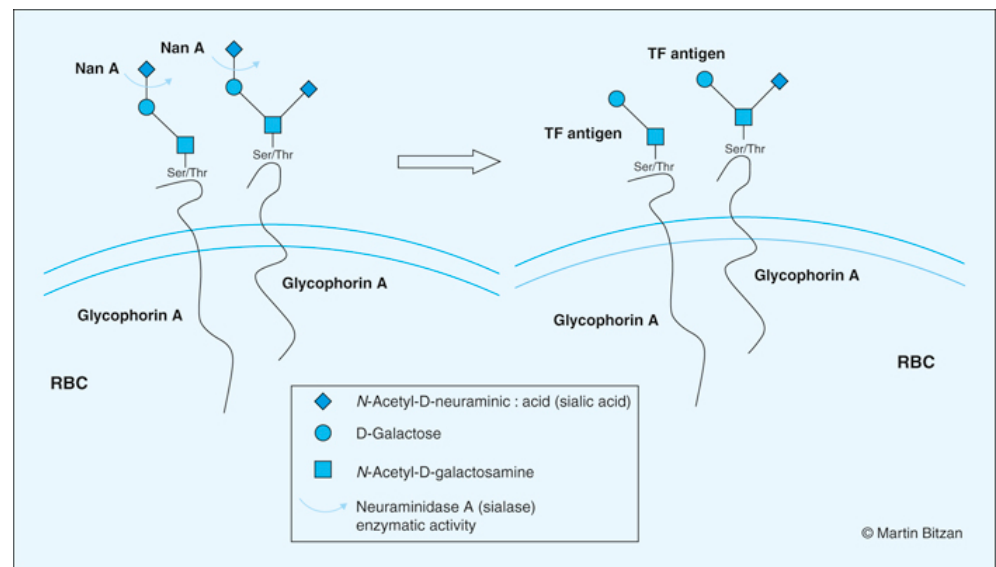
<5 rż	5-9.9 rż	>10 rż
12.9%	6.8%	8.0%



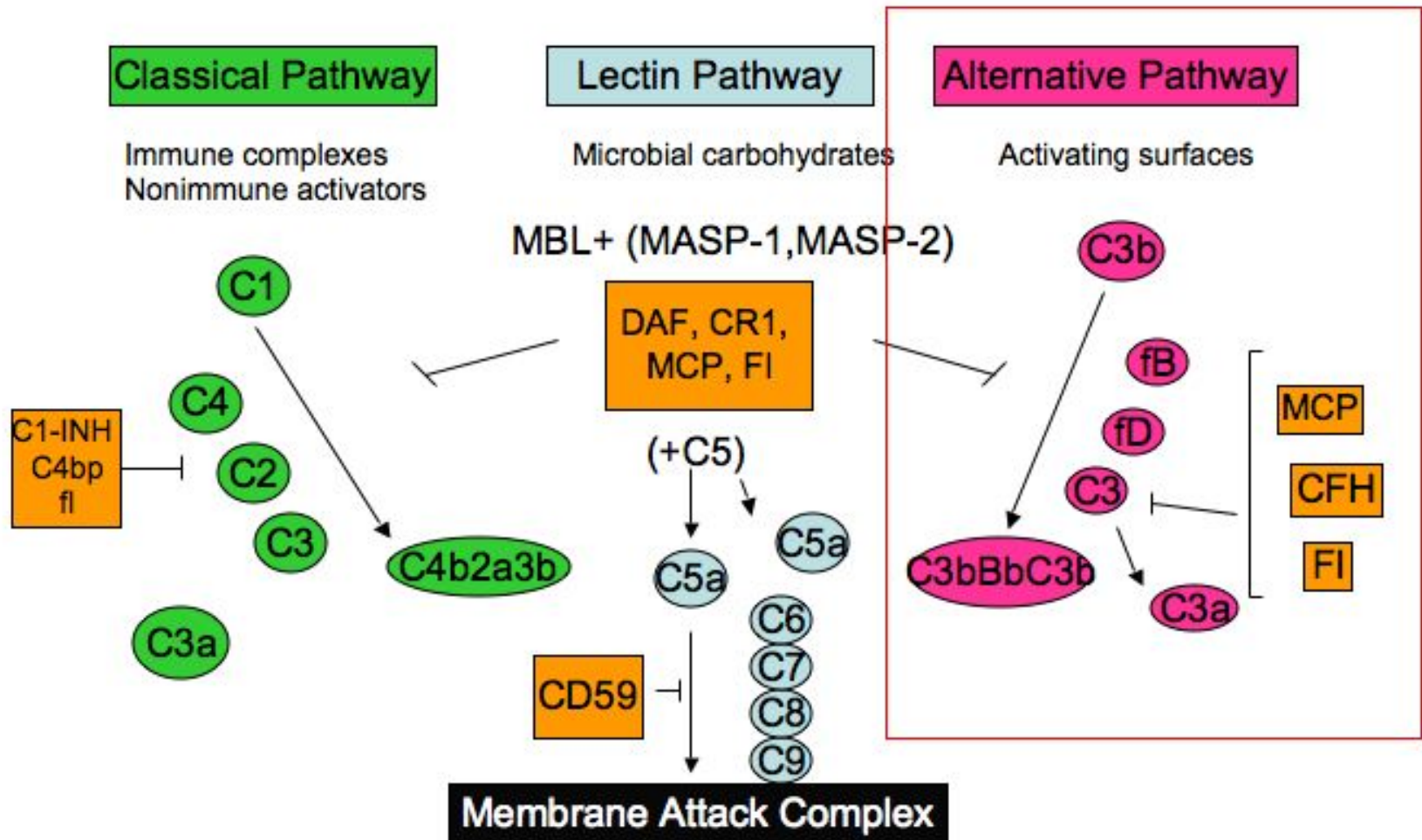
ZHM związany z zakażeniem *S. pneumoniae*

■ Inwazyjne zakażenie *Streptococcus pneumoniae*:

neuraminidaza usuwa kwas neuraminowy z pow. erytrocytów, płytek krwi, kłębuszków nerkowych → odkrycie kryptoantygeny (Thomsena Fredenreicha), które w reakcji z naturalnymi p-ciałami IgM dają w efekcie aglutynację i uszkodzenie błon komórkowych



The complement cascade



Białka kontrolujące układ dopełniacza

Czynniki hamujące i kontrolujące aktywność dopełniacza	Czynniki integrujące prawidłowe działanie dopełniacza
Czynnik H (CFH) Czynnik I (CFI) MCP (CD46) Trombomodulina CD55, CD59	C3 Czynnik B (CFB)

Zapobiegają nadmiernej aktywacji i uszkodzeniu własnych komórek i tkanek

Patogenaza atypowego ZHM 5

- **Niedobór lub nieprawidłowa budowa czynnika H**

(hamuje alternatywną drogę aktywacji dopełniacza) nadmierna aktywacja C3 (odkłada się w błonach, uszkodza komórki śródbłónka) i kaskady dopełniacza

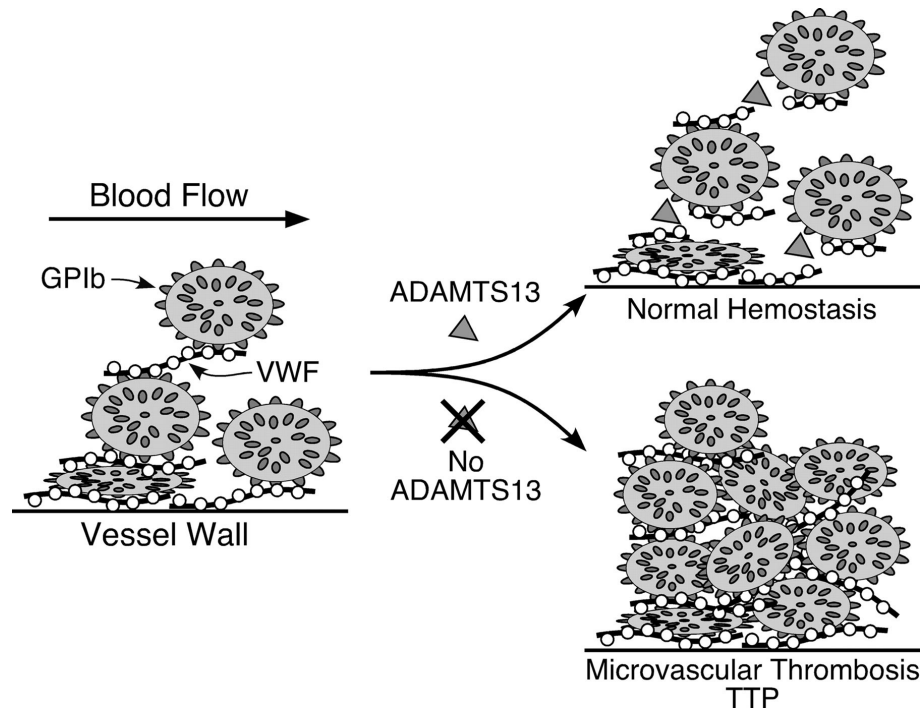
- uszkodzenie błon komórkowych:
- uwolnienie cz. tkankowego, lokalne krzepnięcie
- uwalnianie multimerów cz.vW, endoteliny-1 , PAI-1
(hamuje aktywację plazminogenu)
- wywołuje nawrotowy, rodzinny HUS
(AR lub AD, daje nawroty, w ciąży, przy infekcjach)

TTP – thrombotic thrombocytopenic purpura

Zakrzepowa plamica małopłytkowa

- ***Niedobór lub zmniejszenie aktywności metaloproteiny (ADAMTS 13)**
- proteaza, która rozcina multimery złożone z czynnika von Willebrandta.

- Defekt genetyczny
- Obecność autop-ciał.
- Zmniejszona ilość



Diagnostyka różnicowa mikroangiopatii zakrzepowych: aHUS, TTP oraz STEC-HUS

Trombocytopenia:

Plt < 150 000/uL lub spadek o >25% od wartości wyjściowej

Hemoliza mikroangiopatyczna:

↑ LDH i/lub ↓ haptoglobina i/lub schistocyty i/lub ↓ stęż. Hb

ORAZ
1 z

poniższych

Objawy neurologiczne:

splątanie i /lub obj.
Nieprawidłowej czynności
OUN i/lub drgawki

Upośledzenie czynności nerek:

↑
stęż. kreatyniny i/lub ↓ GFR
i/lub nieprawidłowe bad.
Ogólne moczu i/lub NT

Objawy ze str. p pok:

biegunka i/lub krwawienie i/
lub nudności/wymioty i/lub
ból brzucha i/lub zapalenie
żołądka i jelit

Oznaczyć aktywność ADAMTS 13, wykonać badanie w kierunku toksyny EHEC

aktywność ADAMTS 13
≤ 5%

TTP

aktywność ADAMTS 13
> 5%

aHUS

Wynik (+) w kierunku
toksyny EHEC

STEC-HUS

Rozpoznanie HUS

- mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna z wysoką retikulocytozą i schizocytozą
- małopłytkowość
- ostra niewydolność nerek
- objawy ze strony OUN
- gorączka

Obraz kliniczny – STEC-HUS

- objawy prodromalne, zwykle o lekkim nasileniu: gorączka, bóle głowy, brak apetytu, złe samopoczucie
- **Ostra infekcja żołądkowo – jelitowa** (3 - 7 dni po ekspozycji):
 1. Silne bóle brzucha
 2. wymioty
 3. biegunka - wodnista, następnie krwista



po 1-15 dniach

- Nagłe pogorszenie stanu: bladość, osłabienie, apatia lub drażliwość, oliguria, ciemny mocz, obrzęki, wybroczyny
- hepatosplenomegalia, skaza krwotoczna, żółtaczka

Niedokrwistość hemolityczna

- Występuje u wszystkich chorych
- Gwałtowne obniżenie stężenia hemoglobiny (często do ok.6g/dl)
- obecność schizocytów (2-10%krwinek czerwonych o nieprawidłowym kształcie (uszkodzenie i fragmentacja erytrocytów)
- wzrost retikulocytozy
- Odczyn Coombsa ujemny (hemoliza nieimmunologiczna) dodatni w ZHM w infekcji pneumokokowej
- podwyższony poziom bilirubiny

Ostra niewydolność nerek

- skąpomocz lub bezmocz (od 1 doby do kilku tygodni)
- nadciśnienie tętnicze
przejściowe związane z przewodnieniem
trwałe związane z uszkodzeniem tętnic kłębkowych
przełomy nadciśnieniowe, niewydolność krążenia,
obrzęk płuc
- Podwyższone stężenia mocznika, kreatyniny
- Hiperkaliemia, kwasica metaboliczna
- Krwinkomocz (lub krwiomocz) z białkomoczem o różnym nasileniu

Skaza krwotoczna

■ klinicznie:

- ◆ krwiste lub smoliste stolce, fusowate wymioty, często bóle brzucha
- ◆ krwawienia ze śluzówek nosa
- ◆ sińce, petocje, podbiegnięcia krwawe

■ badania laboratoryjne:

- ◆ spadek płytek krwi
- ◆ zmniejszenie stężenia fibrynogenu
- ◆ wzrost produkcji degradacji fibrynogenu

Inne objawy

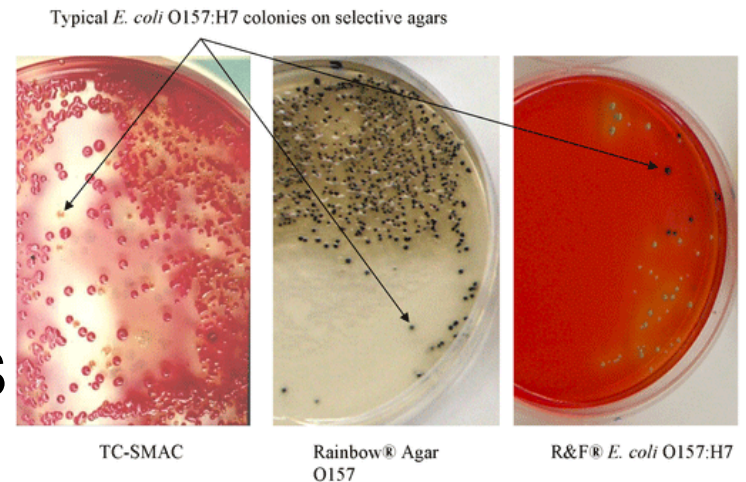
-   LDH koreluje z aktywnością choroby
- podwyższenie transaminaz
- wzrost aktywność enzymów trzustkowych (lipazy, amylazy, hiperglikemia)
- objawy neurologiczne
 - ◆ senność
 - ◆ niepokój
 - ◆ drżenie kończyn
 - ◆ drgawki
 - ◆ pobudzenie

Postać atypowa

- często o nawrotowym charakterze, rodzinna
- zazwyczaj bez poprzedzającej biegunki, infekcji układu oddechowego
- Każdy kolejny rzut pogarsza funkcje nerek aż do jej utraty

Rozpoznanie infekcji EHEC

- Metody mikrobiologiczne: posiew kału w pierwszych dniach biegunki (specjalne podłoże z sorbitolem – McConkeya dla szczepów O157: H7)
- PCR na obecność genów kodujących Stx
- Immunologiczne testy na obecność Stx lub antygeny O157 LPS
- Badania w surowicy Ig anty LPS dla najczęstszych grup serologicznych STEC



Rozpoznanie infekcji *S. pneumoniae*

- Obraz kliniczny: zapalenie płuc, posocznica, zapalenie opon mózgowo – rdzeniowych
- Bezpośredni odczyn Coombsa (+)
- Badanie mikrobiologiczne (posiew krwi, płynu z opłucnej, płynu mózgowo – rdzeniowego)
- Rozpuszczalny antygen polisacharydowy *S. pneumoniae* w moczu lub płynie mózgowo – rdzeniowym
- PCR – 16s rybosomalny RNA w płynie mózgowo – rdzeniowym lub moczu

aHUS – badania dodatkowe

- C3, C4 składowe dopełniacza (obniżone u 30-40% chorych z mutacjami w układzie dopełniacza, ale czasami ↓ w infekcji STEC i S. pneumoniae)
- CFH, CFI, CFB (nie są powszechnie dostępne)
- MCP (CD46) na leukocytach (FACS)
- P-ciała anty H (nie dostępne)

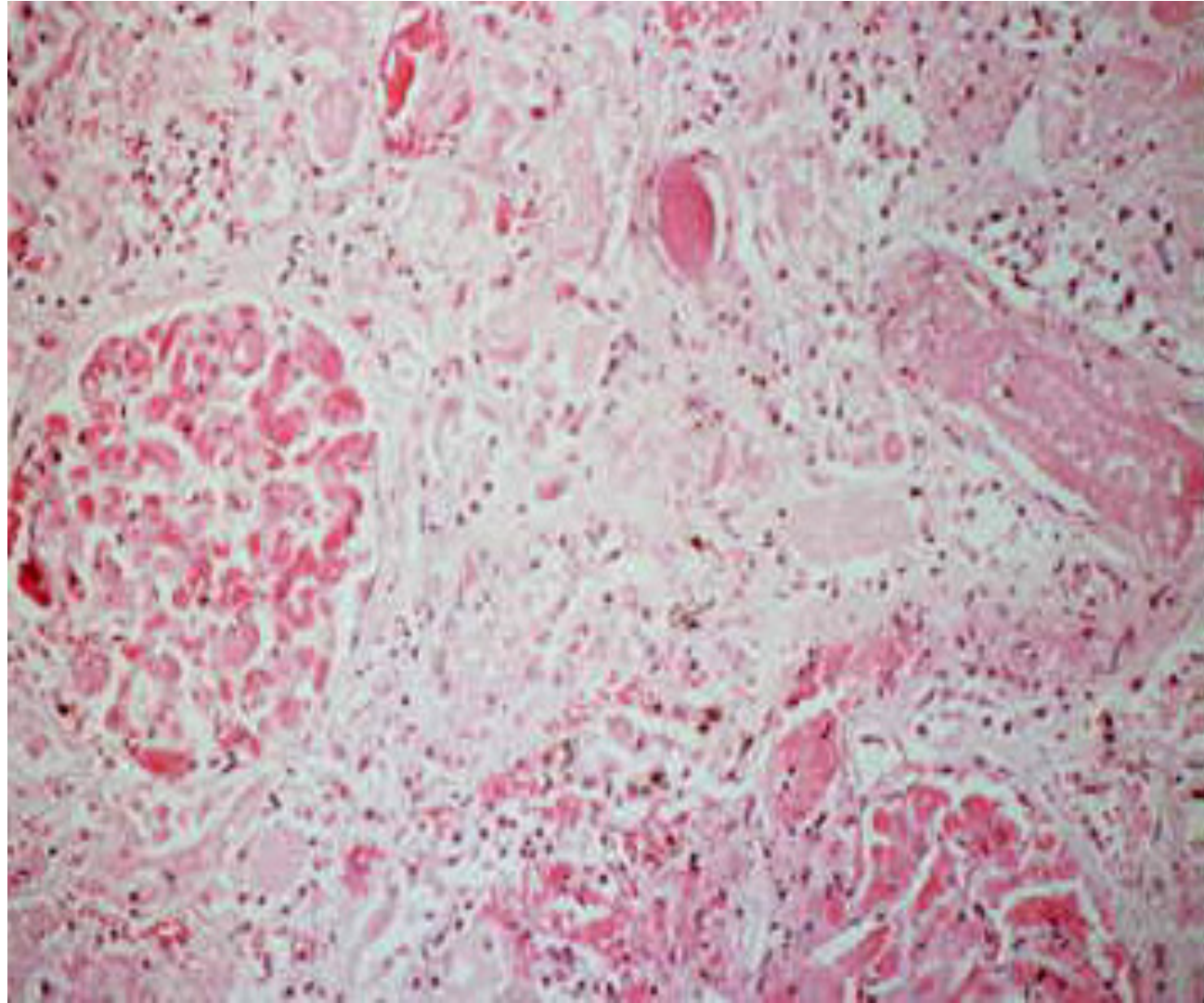
Należy jednak zabezpieczyć osocze chorych na te badania!

UWAGA: przed podaniem osocza lub wykonaniem plazmaferezy

- Badania genetyczne : poszukiwanie mutacji CFH, CFI, MCP, C3, CFB, THBD

Patomorfologia

- zmiany zakrzepowo-martwicze w drobnych naczyniach tętniczych i kłębuszkach
 - zakrzepy zawierające vWF + płytki + fragmenty erytrocytów + włóknik
 - błona wewnętrzna naczyń – pogrubienie, zwężenie światła
 - uszkodzenie cewek nerkowych, marwica kory
- rzadziej: CUN, trzustka, skóra, przewód pokarmowy



LECZENIE

1. W lżejszych przypadkach zachowawcze:

- ◆ prawidłowe nawadnianie i utrzymanie równowagi elektrolitowej i kwasowo-zasadowej
bilans płynów ! waga 2 x dobę!
- ◆ przetaczanie KKCz (gdy Ht <20%, Hb<7g%)
- ◆ przetaczanie masy płytkowej
(gdy występuje krwawienie, konieczność interwencji chirurgicznej)
- ◆ leczenie nadciśnienia tętniczego
- ◆ skaza krwotoczna – przetoczenie osocza świeżo mrożonego

2. U 50% dzieci konieczność leczenia dializacyjnego

Leczenie żywieniowe



stan hiperkataboliczny



- Żywienie doustne, przez sondę (100% zapotrzebowania kalorycznego i białkowego)
- Truności (wymioty, ciężkie enterocolitis z powikłaniami) → pozajelitowo

Wskazania do dializy:

- bezmocz trwający ponad dobę
- drgawki
- przewodnienie
- szybkie narastanie poziomu mocznika
- nie poddająca się leczeniu kwasica, hiperkaliemia

Dializoterapia

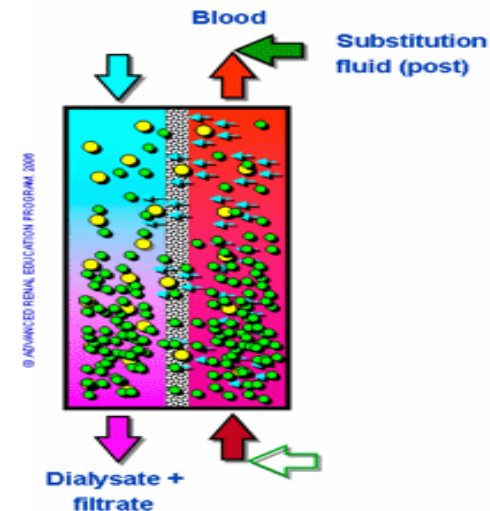
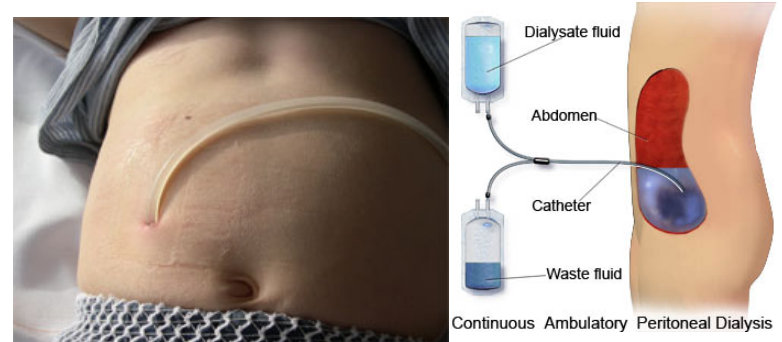
- Pozwala na:
 - ◆ przetrwanie fazy bezmoczu lub skąpomoczu
 - ◆ opanowanie przewodnienia, kwasicy metabolicznej, hiperkaliemii
 - ◆ zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaburzeń hemodynamicznych
 - ◆ przetoczenie odpowiedniej ilości krwi i osocza
 - ◆ ułatwienie leczenia nadciśnienia tętniczego
 - ◆ stosowanie odpowiedniej diety

Leczenie



Dializoterapia

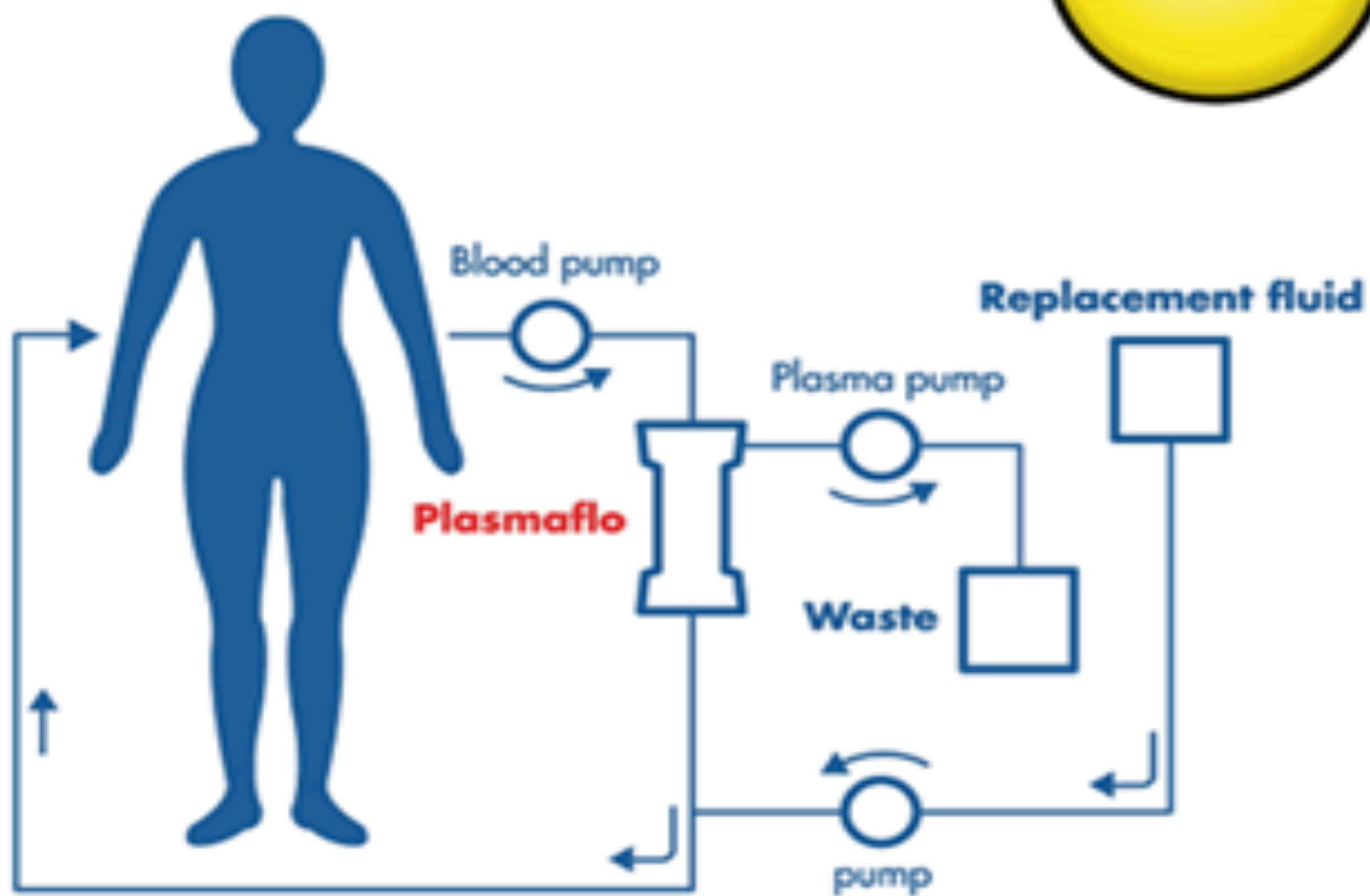
- Anuria/ oliguria
- 50% przypadków!
- DO- dializa otrzewnowa
- HD or hemodiafiltracja
jeśli przeciwwskazania
chirurgiczne



Leczenie w atypowym ZHM

- Leczenie jak w typowym ZHM
 - EKULIZUMAB – przeciwciało monoklonalne p/w C5 – leczenie 1 rzutu w przypadku dysregulacji układu dopełniacza
 - Alternatywa - wlewy świeżo mrożonego osocza (źródło ADAMTS 13 i czynników których niedobór wywołuje nadmierną aktywację dopełniacza)
 - Plazmaferezy :
 - wymiana osocza – usuwanie multimerów vWF, p-ciał p/ADAMTS 13 zwłaszcza w nawrotach i zaostrzeniach zespołu, których zapowiedzią jest spadek liczby płytek poprzedzony wzrostem stężenia LDH
- Leczenie immunosupresyjne gdy występuje produkcja autoprzeciwciał

PE



ROKOWANIE

a/ wczesne

- ◆ czas trwania bezmocz u lub skąpomocz u
skąpomocz < 7 dni - lepsze rokowanie
bezmocz > 2 tygodni - gorsze rokowanie
- ◆ utrzymujące się nadciśnienie
(trwałe uszkodzenie naczyń kłębka)
- ◆ obecność zmian pozanerkowych - większa śmiertelność

ROKOWANIE

- b/ późne - poważne
 - ◆ upośledzenie funkcji nerek i nadciśnienie tętnicze bezpośrednio po ostrej fazie choroby
 - ◆ PNN i/lub nadciśnienie tętnicze mogą wystąpić po pewnym czasie