

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΕΣ (ΤΜΑ)



Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα
(Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP)

άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο
(atypical Haemolytic Uraemic Syndrome, aHUS)

ΕΥΔΟΚΙΑ ΜΑΝΔΑΛΑ

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας ΑΠΘ
Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2017

Θρομβωτική Μικροαγγειοπάθεια

Χαρακτηρίζεται από:

- Μικροαγγειακή θρόμβωση με συστηματική συσσώρευση αιμοπεταλίων
- Θρομβοπενία
- Ενδοαγγειακή αιμόλυση από μηχανικό κατακερματισμό ερυθροκυττάρων (σχιστοκύτταρα κατά τη διέλευσή από μερικώς αποφραγμένα αρτηρίδια & τριχοειδή)
- Ισχαιμία κυττάρων (υψηλή LDH) με προσβολή πολλών οργάνων

NEJM, 2002

Θρομβωτική Μικροαγγειοπάθεια



Τι είναι η ΤΜΑ;

- **Θρόμβωση**, φλεγμονή και απόφραξη των μικρών αγγείων (αρτηρίες, φλέβες και τριχοειδή)
- **Μικροαγγειοπάθεια**, νόσος των μικρών αγγείων, **συστηματική** με προσβολή των αγγείων ζωτικών οργάνων σε όλο το σώμα (εγκέφαλο, νεφρούς, καρδιά, όργανα ΓΕΣ, πνεύμονες)

Tsai 2006, Benz 2010, Taylor 2010

Θρομβωτική Μικροαγγειοπάθεια



Τύποι

- **Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα**
 - **επίκτητη ιδιοπαθής**, η πιο συχνή μορφή, αυτοάνοσο νόσημα από ανάπτυξη ανασταλτικών αυτοαντισωμάτων εναντίον μιας μεταλλοπρωτεΐνης, της ADAMTS13.
 - **οικογενής ή κληρονομική**, έλλειψη ADAMTS13 από μετάλλαξη στο γονίδιό της (σύνδρομο Upshaw-Schulman)
- **Τυπικό HUS** μετά από διάρροια, αίτιο η εντεροαιμορραγική μορφή *E.coli* ορότυπου O157:H7, που παράγει τοξίνη Shiga
- **Άτυπο HUS** από ενεργοποίηση εναλλακτικής οδού από μεταλλάξεις που προκαλούν απώλεια ή λειτουργική ανεπάρκεια των ρυθμιστικών πρωτεϊνών του συμπληρώματος

Εισαγωγή ΤΜΑ



- TTP και aHUS, οξείες, σπάνιες, απειλητικές για τη ζωή θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες, απαιτούν γρήγορη διάγνωση και επείγουσα αντιμετώπιση.
- Χαρακτηρίζονται από MAHA και θρομβοπενία, με προεξάρχουσα τη νευρολογική σημειολογία στην TTP και προσβολή των νεφρών στο aHUS.
- Την τελευταία 10ετία, μεγάλες πρόοδοι στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας ΤΜΑs

Εισαγωγή ΤΜΑ



- Για πολλά χρόνια, TTP και aHUS θεωρούνταν ως η ίδια νόσος, αλλά, σήμερα γνωρίζουμε ότι τόσο η παθοφυσιολογία όσο και οι θεραπείες, είναι τελείως διαφορετικά.
- Ωστόσο, και στις δύο διαταραχές επιπλέον *περιβαλλοντικοί*, και πιθανόν, *γενετικοί* παράγοντες είναι απαραίτητοι για την εκδήλωση της νόσου.

Thrombotic microangiopathies (TMAs)

TMA = a syndrome

There is not one TMA, but many forms of TMA

- Microangiopathic hemolytic anemia
- Peripheral thrombocytopenia
- Multiorgan failure of variable severity

TTP

- Acquired
- Congenital

4 cases/million/year

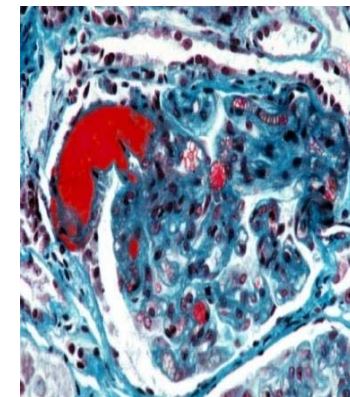
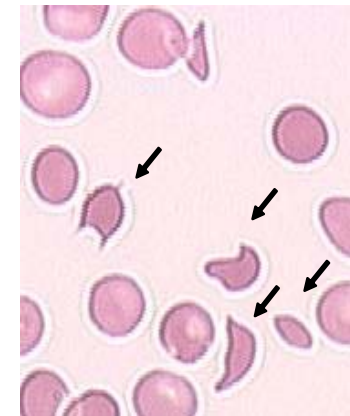
HUS

- STEC
- Atypical

2 – 4 cases/million/year

Other entities

- HELLP syndrome
- CAPS
- Malignant HT
- Cancers
- Transplantation



CAPS, catastrophic antiphospholipid syndrome

HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

HUS, hemolytic uremic syndrome, HT, hypertension

TMA, thrombotic microangiopathy STEC, Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*

TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura

Noris & Remuzzi, N Engl J Med 2009,

Coppo et al, PLoS One 2010, Sadler, Blood 2008

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

Παθοφυσιολογία



- Η ADAMTS13 διασπά τα παθολογικά (αφύσικα) μεγάλα πολυμερή παρ. von Willebrand (Ultra Large, UL-VWF), μόλις βγουν από τα ενδοθηλιακά κύτταρα στο πλάσμα, μετά από βλάβη ενδοθηλίου (από τοξίνες, φάρμακα, κ.λ.π.), αναστέλλοντας έτσι την ενεργοποίηση, προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων.
- Αφύσικα μεγάλα πολυμερή VWF, συντίθενται στα μεγακαρυοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.
- Αποθηκεύονται στα α-κοκκία αιμοπεταλίων και τα σωματίδια Weibel-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων, αντίστοιχα.
- Τα πολυμερή VWF προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα ή στα ινίδια κολλαγόνου του αγγειακού τοιχώματος αφενός, και στα αιμοπετάλια αφετέρου, προκαλώντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

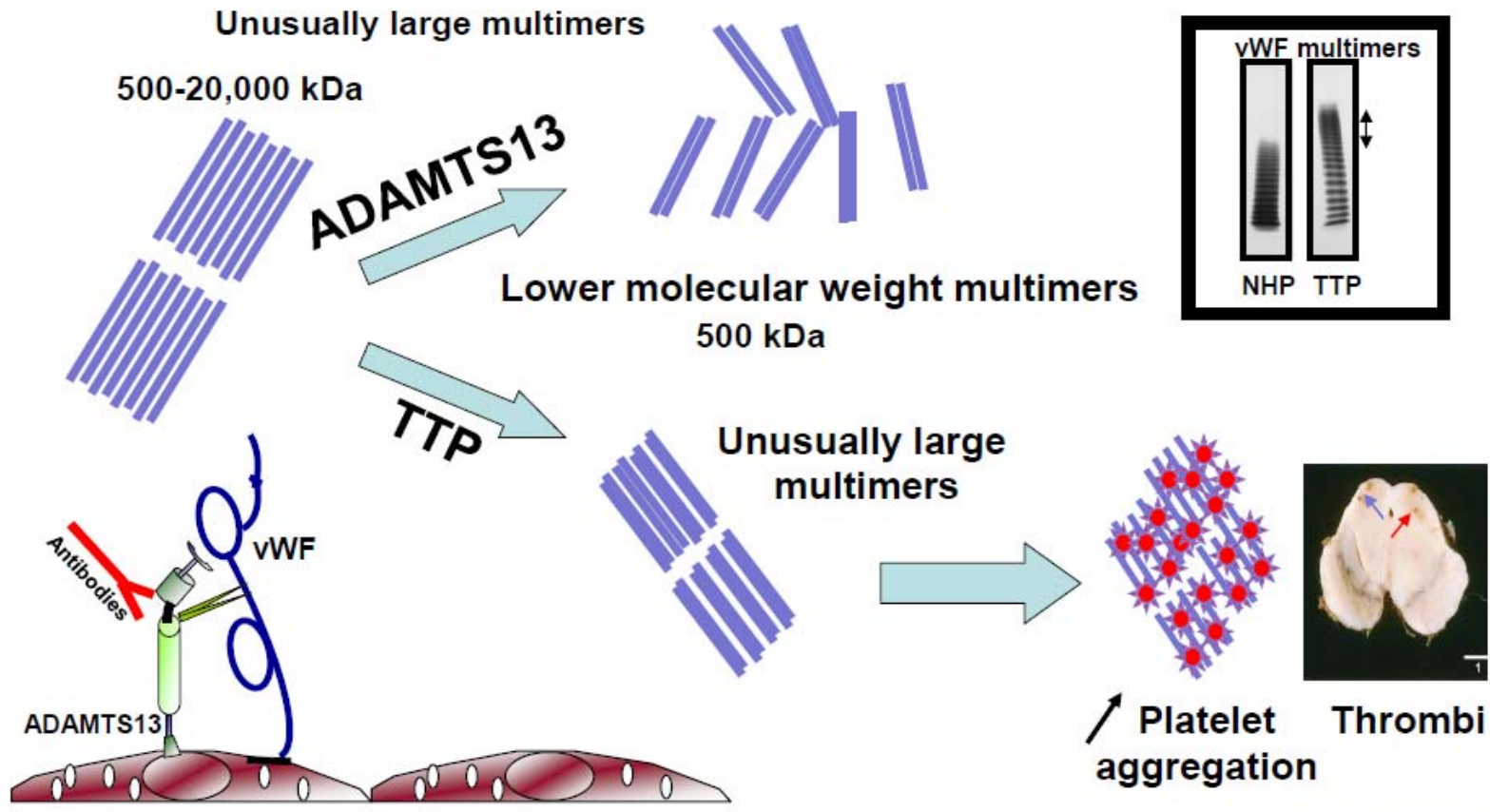
ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

Παθοφυσιολογία



- Σε έλλειψη του ενζύμου, στα πολυμερή αυτά προσκολλώνται πολύ ευκολότερα αιμοπετάλια τα οποία συγκολλώνται μεταξύ τους και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, και δημιουργούν αιμοπεταλιακούς θρόμβους στη μικροκυκλοφορία, με αποτέλεσμα ιστική ισχαιμία.
- Η ΜΑΗΑ προκαλείται από κατακερματισμό ερυθροκυττάρων (ανεύρεση σχιστοκυττάρων στο επίχρισμα περιφερικού αίματος) επάνω στους αιμοπεταλιακούς θρόμβους.

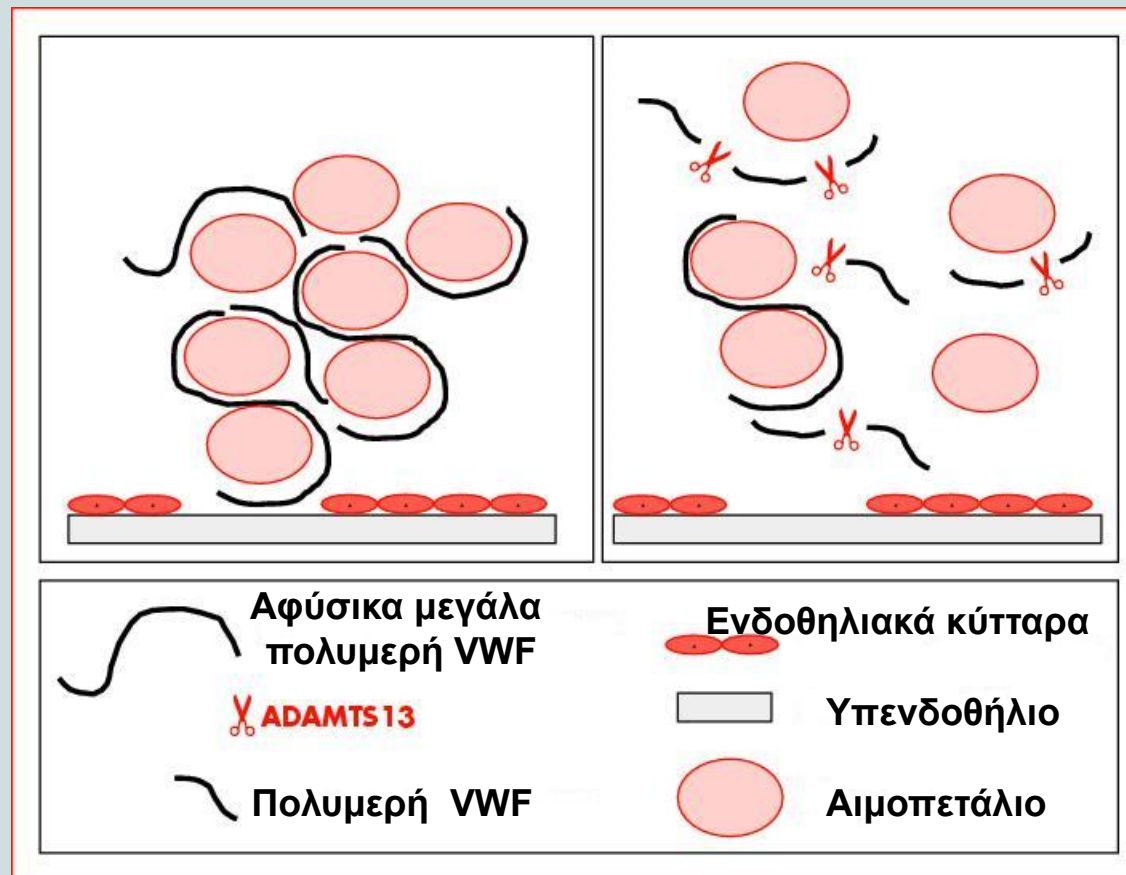
Pathophysiology of TTP



ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, 13
 NHP, normal human plasma
 vWF, von Willebrand factor

Furlan M *et al.* *Blood* 1996;87:4223-34
 Moake JL *et al.* *N Engl J Med* 1982;307:1432-5
 Moake JL *et al.* *J Clin Invest* 1986;78:1456-61
 Tsai HM. *Blood* 1996;87:4235-44

Η πρωτεόλυση VWF από ADAMTS13 ακολουθεί διαδικασία πολλαπλών βημάτων με το μοντέλο “molecular zipper, μοριακού φερμουάρ”, μάλλον μοναδικό, και ερμηνεύει την πρωτοφανή ειδικότητα ADAMTS13 για τον VWF, τον οποίο ουσιαστικά διασπά, σχίζοντάς τον «σαν ψαλίδι».



ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Τυπικό HUS



- Η πιο συχνή μορφή και αποτελεί το 90% όλων των περιπτώσεων.
- Εμφανίζεται ως μοναδικό επεισόδιο σε 9-30% των παιδιών που προσβάλλονται από γαστρεντερίτιδα με *E.coli* O157:H7 ή *Shigella Dysenteriae*, περίπου 1 εβδομάδα μετά τα αρχικά συμπτώματα.
- Η τοξίνη Shiga προκαλεί, με αυξημένη συχνότητα σε άτομα με γενετική προδιάθεση, μέσω φλεγμονωδών κυτταροκινών, ενεργοποίηση C, ενδοθηλιακή βλάβη με αποτέλεσμα θρομβοφιλική διάθεση που εμπλέκει ενεργοποίηση plt, έκφραση TF και απελευθέρωση UL-VWF.
- Κλινικά, προεξάρχουν η νεφρική προσβολή και η ΜΑΗΑ.

ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Άτυπο HUS



- Αποτελεί το 5-10% όλων των περιπτώσεων, Θνησιμότητα 54%
- Από τους επιζώντες, περίπου 50% υποτροπές, >30% χρειάζονται χρόνια αιμοκάθαρση.
- Σε νεφρική μεταμόσχευση, στο 16% των περιπτώσεων, η νεφρική λειτουργία χάνεται τον πρώτο μήνα.
- Έλλειψη ή ανωμαλίες παράγοντα H πλάσματος, TMA στους νεφρούς, από διαταραχή ενεργοποίησης εναλλακτικής οδού C, ενδοθηλιακή βλάβη στη μικροκυκλοφορία των νεφρών
- Η διαταραχή φαίνεται να ελέγχεται από περιοχή στο χρωμόσωμα 1q32.

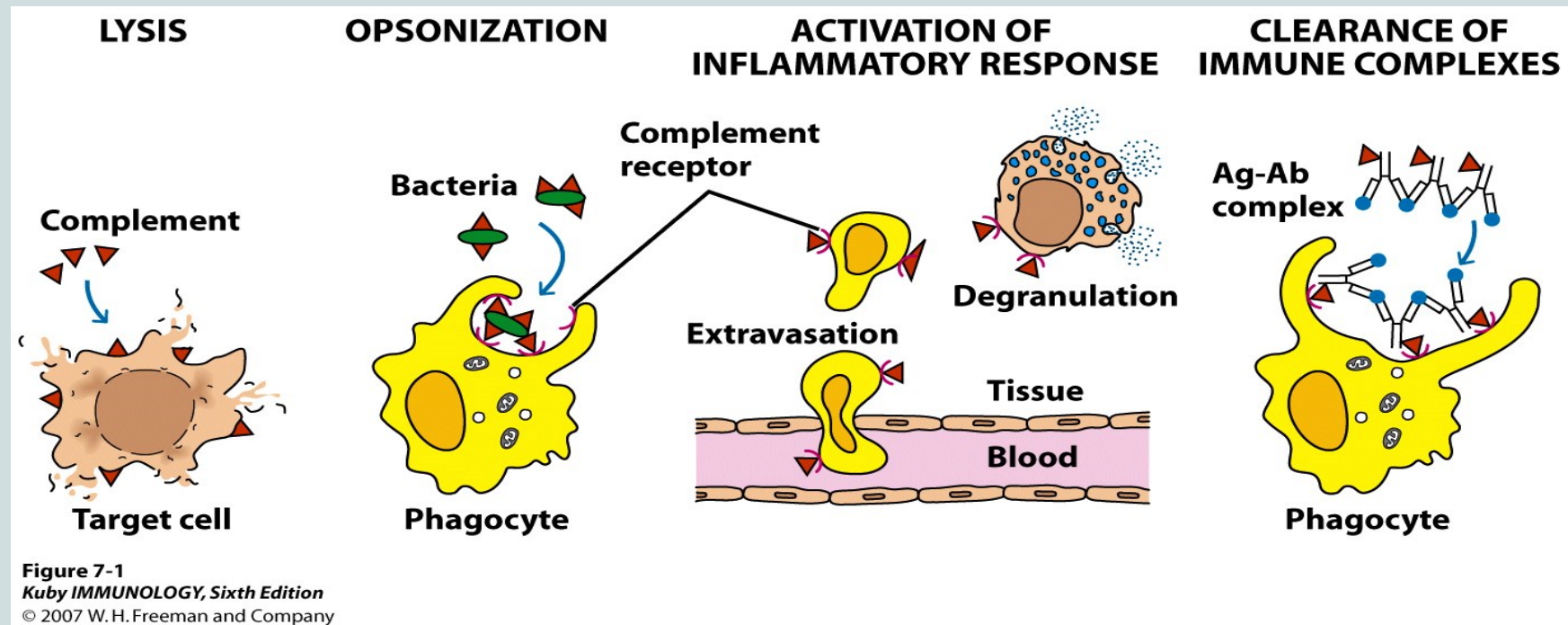
Noris et al, Clin J Am Soc Nephrol 2010

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ aHUs

Σύστημα του συμπληρώματος(C)

Σύστημα συμπληρώματος: σύνολο (>30) διαλυτών και μεμβρανικών πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη φυσική ανοσιακή απάντηση έναντι παθογόνων μικροοργανισμών και στην ειδική ανοσία.

Λειτουργίες συμπληρώματος



ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ αΗUs

Σύστημα του συμπληρώματος(C)

Τρεις οδοί ενεργοποίησης C ανάλογα με αρχικό ερέθισμα

Classical pathway



C1
C4, C2

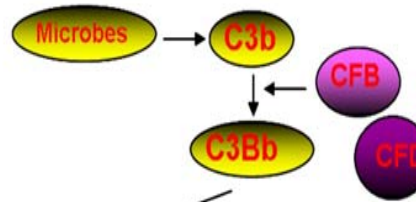


C3 Convertase

Lectin Pathway

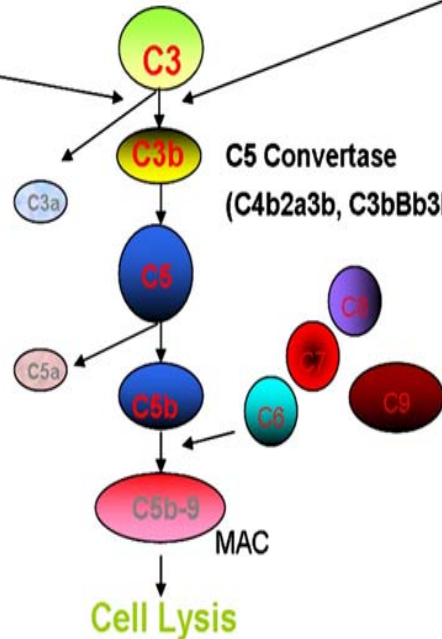
MBL
MASP-1
MASP-2
C4

Alternative Pathway



C3 Convertase

προστασία από βακτηριακές
λοιμώξεις



**Και οι τρεις συγκλίνουν σε κοινή οδό
που διασπά το C3 σε C3a και C3b**

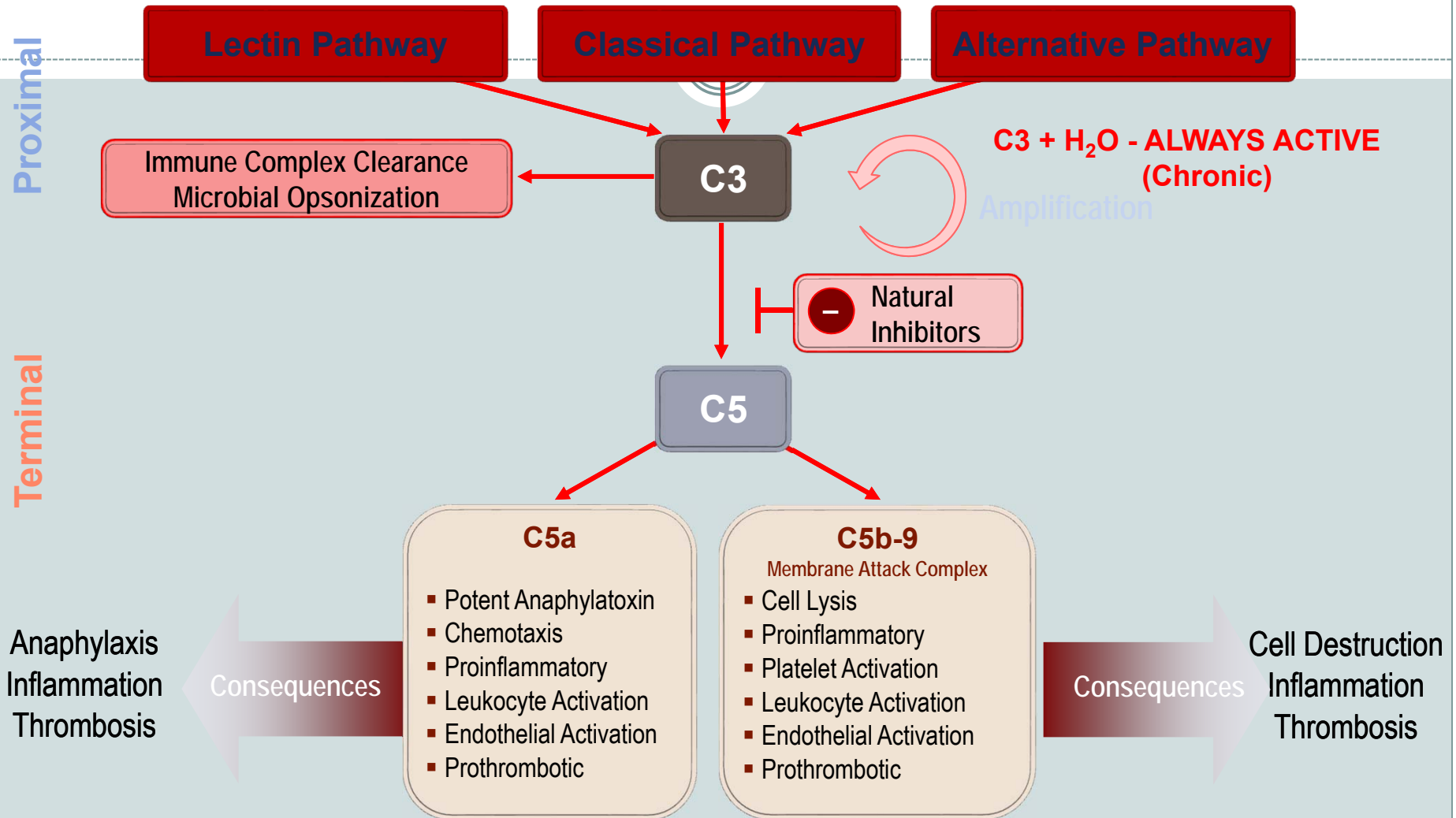
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ aHUs

Σύστημα του συμπληρώματος(C)



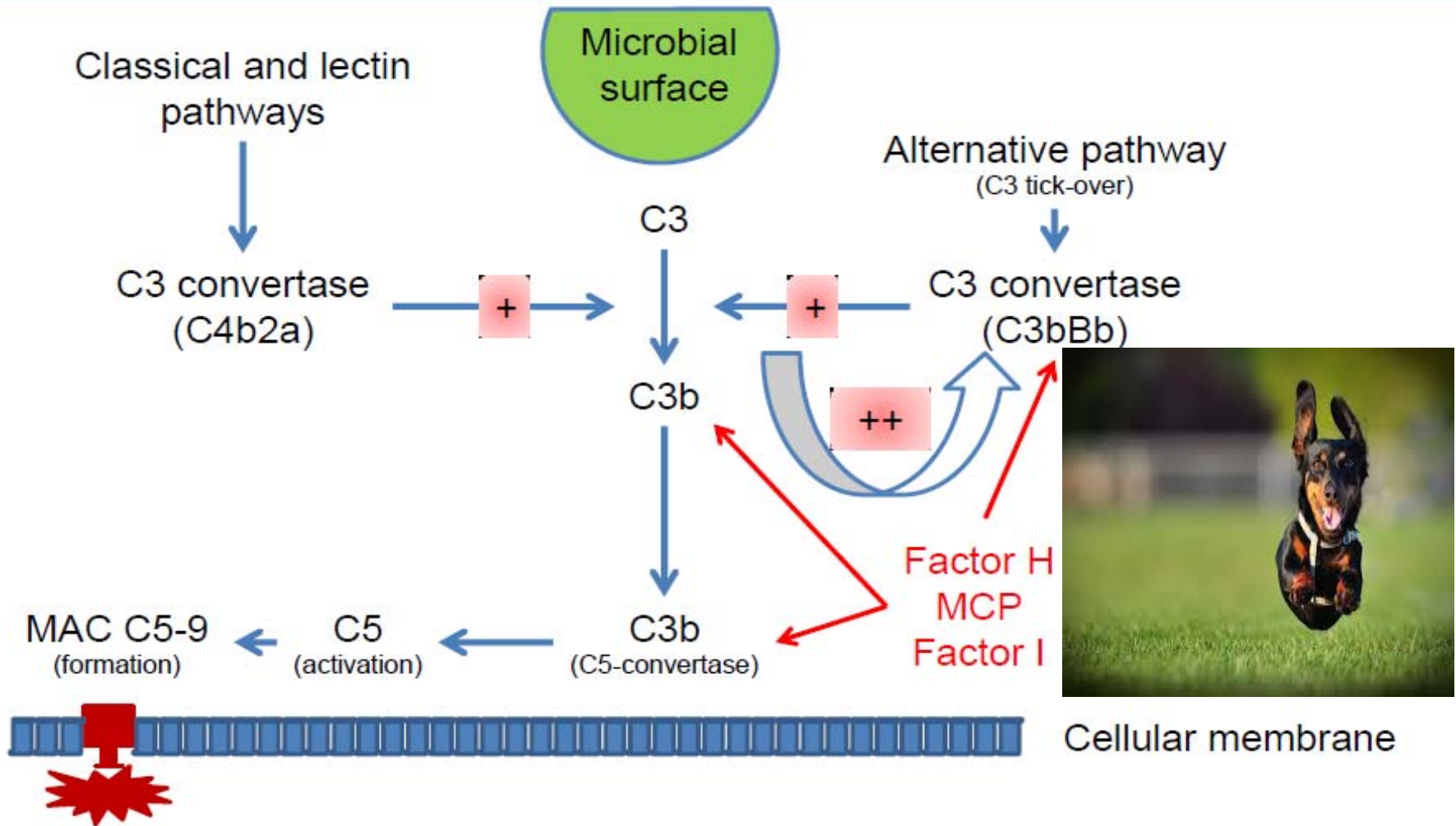
- Ενεργοποίηση C μέσω σειράς πρωτεολυτικών αντιδράσεων ► έναρξη καταρράκτη μέσω τριών οδών ενεργοποίησης
- Δραστηριότητα C ρυθμίζεται από μεμβρανικές πρωτεΐνες, ώστε να αποτραπεί η λύση των φυσιολογικών κυττάρων.
- Ενεργοποίηση C σταθερό φυσιολογικό φαινόμενο πάντα στο “on” που ενισχύεται κατά τη διάρκεια φλεγμονής, λοίμωξης, τραύματος, αυτοανόσων νοσημάτων.

Φυσικοί ανασταλτές ελέγχουν την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση για να αποτραπεί η βλάβη στους ιστούς.

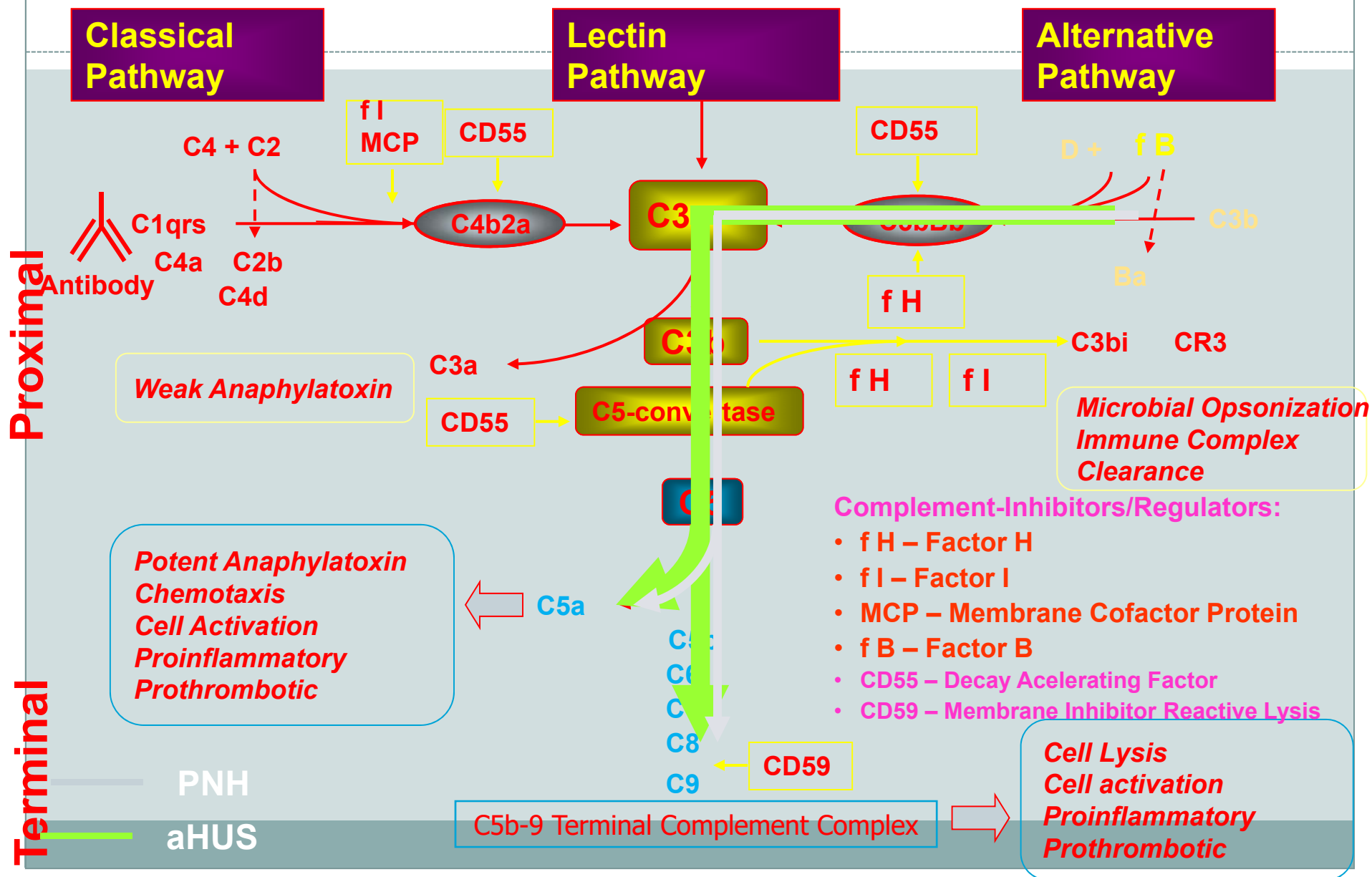


Hillmen et al, Am J Hematol 2010, Noris et al, Clin J Am Soc Nephrol 2009, George et al, Blood 2010

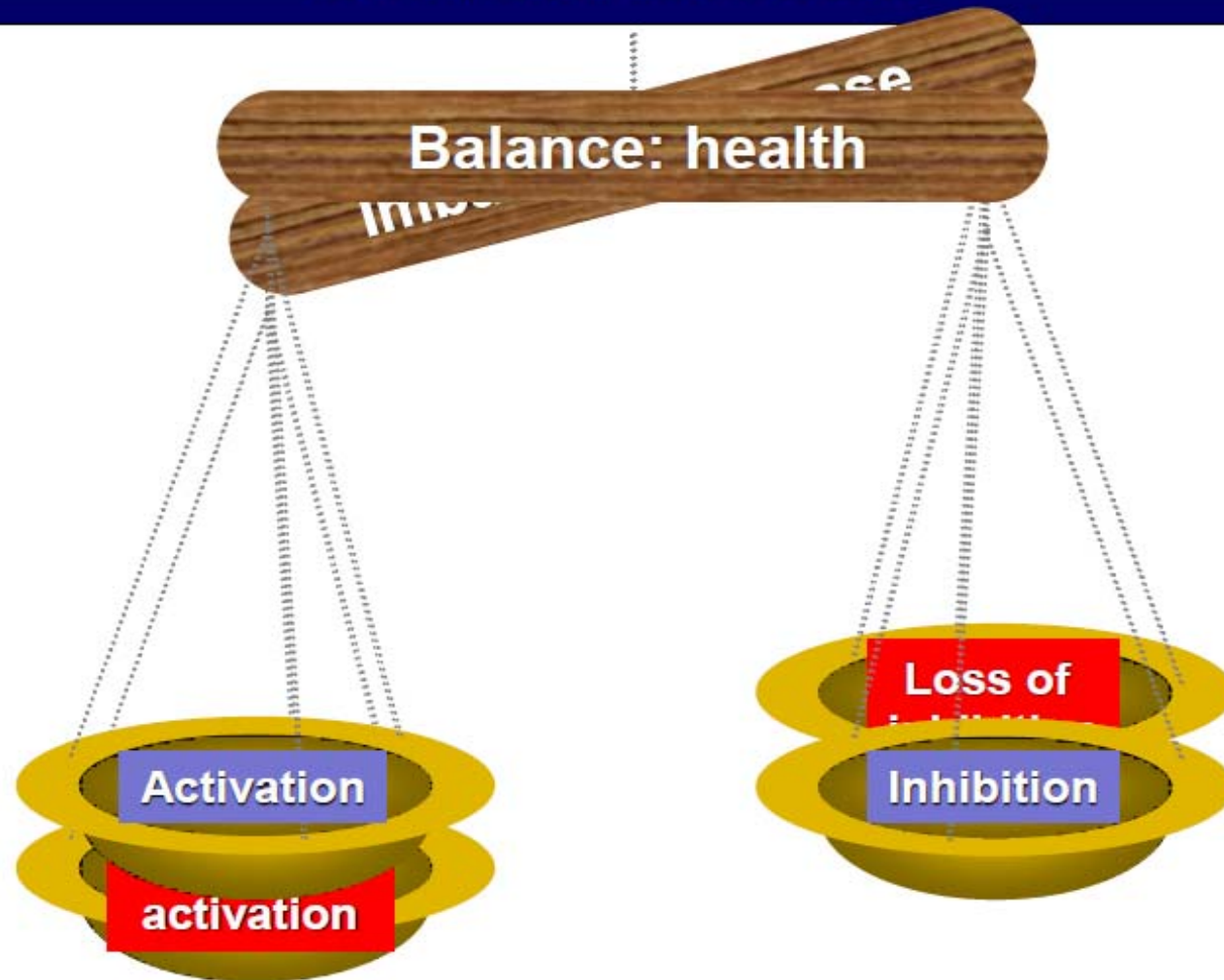
Role of Complement



Σύστημα του συμπληρώματος Ρύθμιση



Complement Imbalance Leads to Clinical Disease

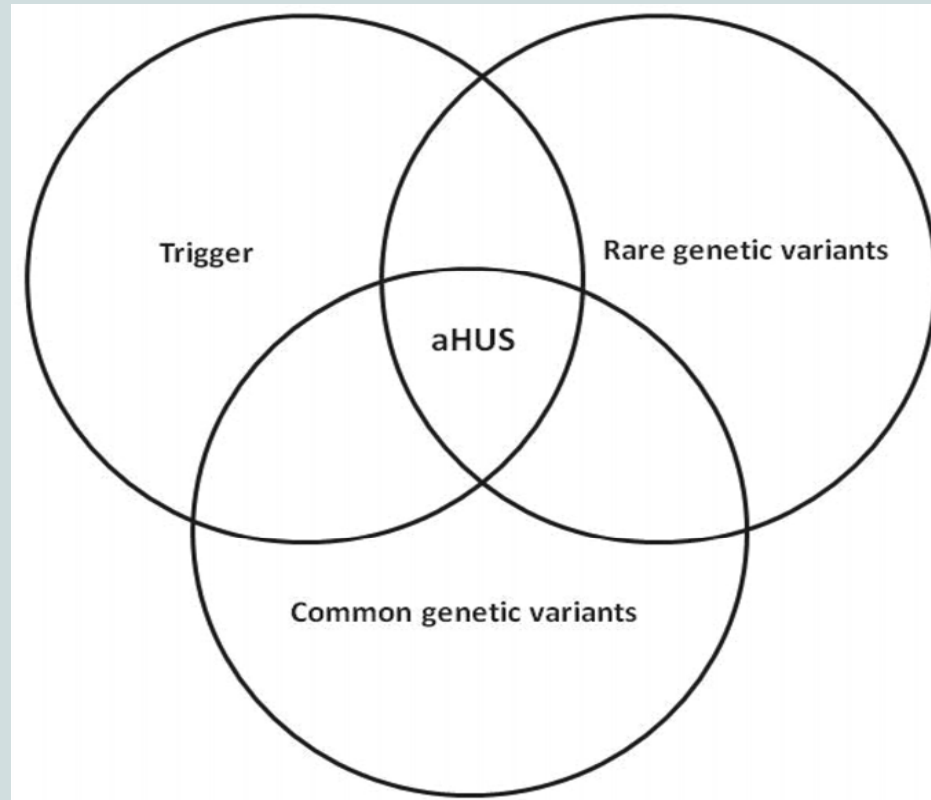


CASCADE PROGRESSION

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ aHUS - Multiple hits theory



Manifestation of aHUS in an individual may need the presence of a trigger such as pregnancy, a rare genetic variant such as a mutation in a complement gene, and a common genetic variant such as an at-risk haplotype in a complement gene.



aHUS and Complement



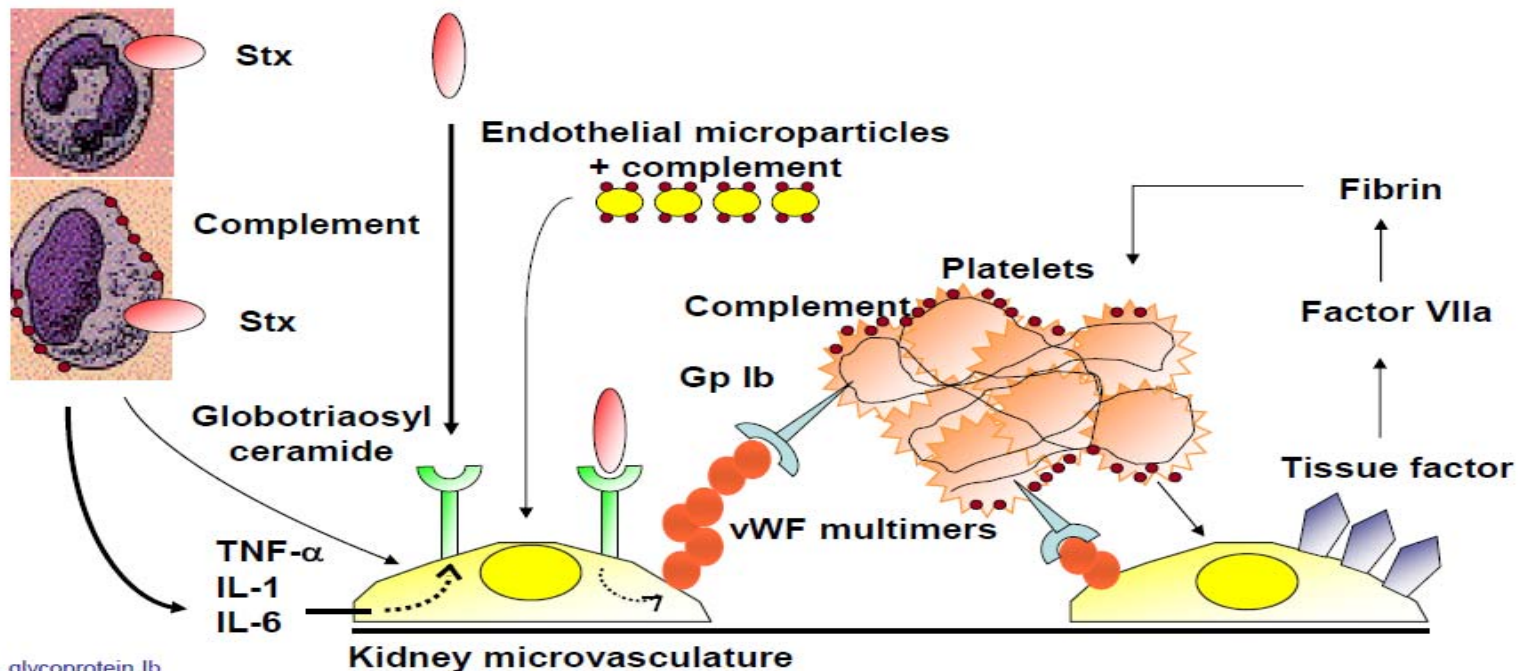
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ aHUS



Έλλειψη παράγοντα H έχει ως αποτέλεσμα:

- Βλάβη των σπειραμάτων μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων
- Απόπτωση ενδοθηλίων, αποκάλυψη υπενδοθηλίου
- Συσσώρευση αιμοπεταλίων
- Τοπική έκθεση ιστικού παράγοντα
- Γένεση θρομβίνης
- Σχηματισμό πολυμερών ινώδους

Pathophysiology of STEC-HUS



Gp Ib, glycoprotein Ib
IL, interleukin
Stx, Shiga toxin
TNF, tumour necrosis factor

Η τοξίνη Shiga προκαλεί, με αυξημένη συχνότητα σε άτομα με γενετική προδιάθεση, μέσω φλεγμονωδών κυτταροκινών, ενεργοποίηση CS, ενδοθηλιακή βλάβη με αποτέλεσμα θρομβοφιλική διάθεση που εμπλέκει ενεργοποίηση plt, έκφραση TF και απελευθέρωση UL-VWF.

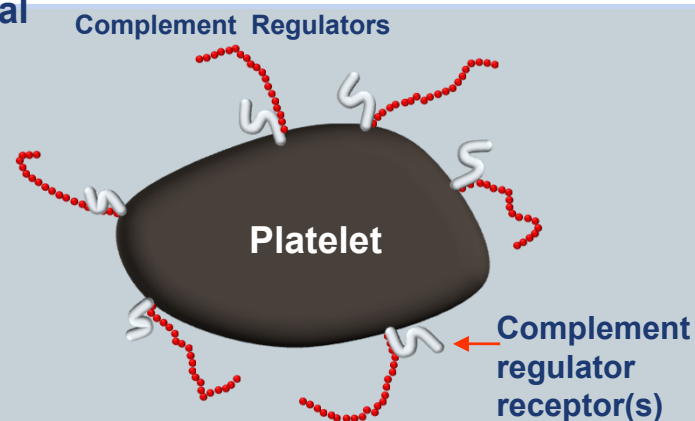
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ aHUS

The CS generates a procoagulant microenvironment and the coagulation system “**terrible C's**” forms a clot in the renal microvasculature, and thus the 2 systems are partners in mediating multiple pathophysiological conditions.

Normal Platelets

Platelets normally express levels of complement inhibitors preventing chronic C3b and MAC formation.

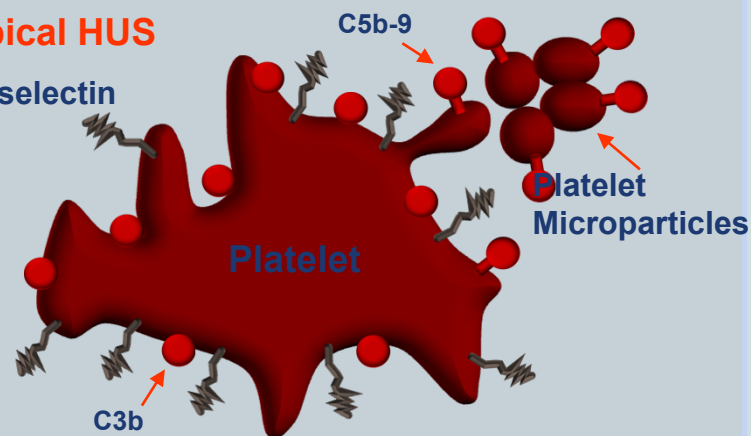
Normal



Thrombus Formation

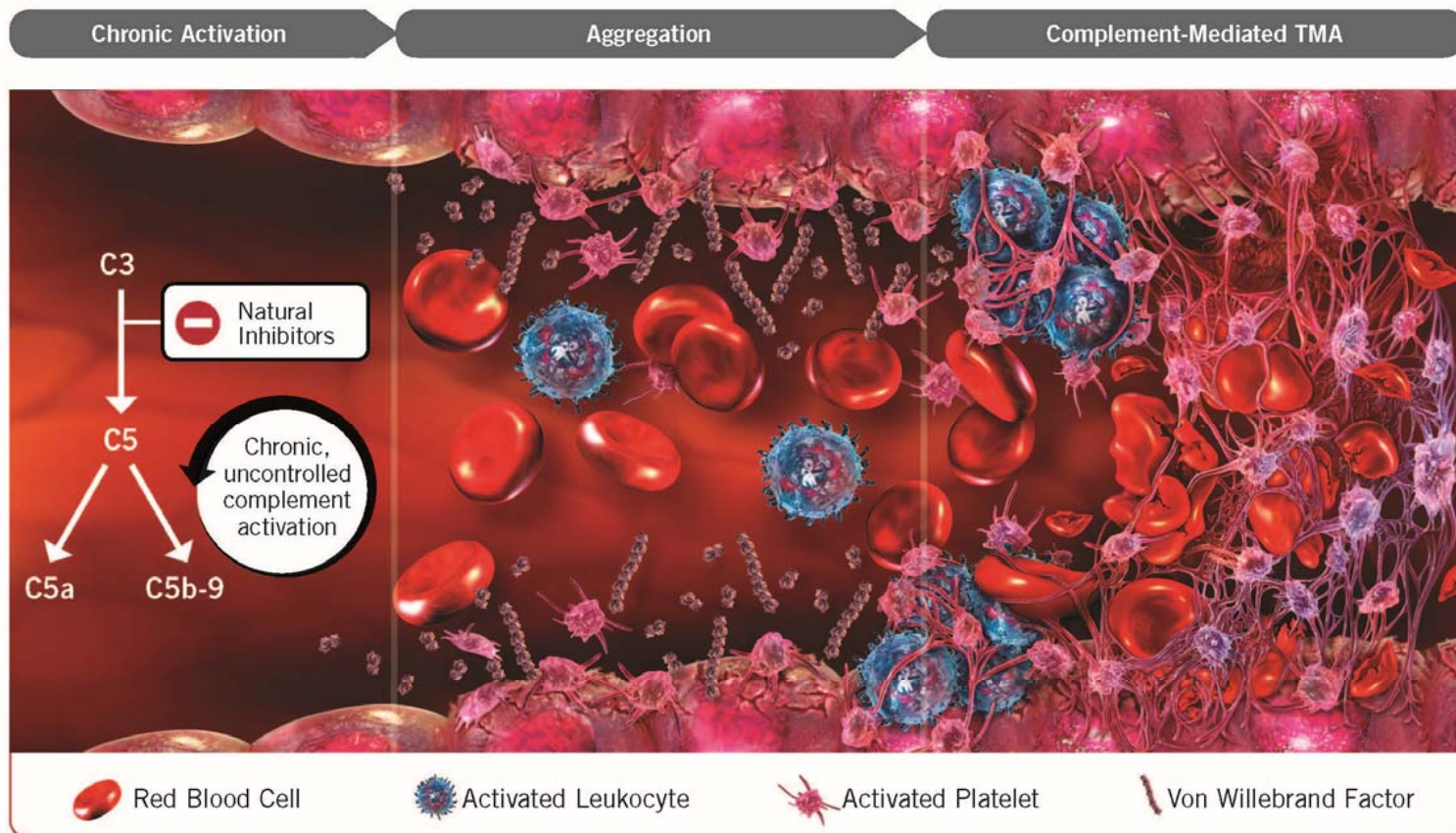
- Deposition of C3b and MAC leads to platelet activation and vesiculation (activated)
- Activated platelets release pro-thrombotic microparticles
- Activated platelets also stimulate complement activity causing a feedback loop

Atypical HUS



Stahl et al, Blood 2008, Afshar-Kharghan, Blood 2008

In aHUS, Activated Platelets and Endothelium Lead to Systemic Thrombosis, Inflammation and Occlusion of Small Vessels

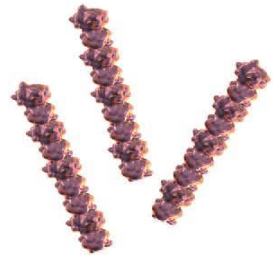


ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΜΑς

UNDERLYING CAUSE

TTP

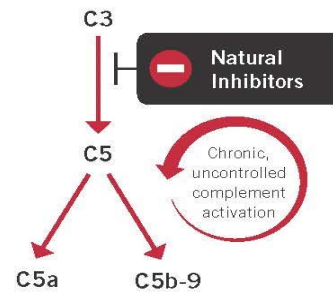
Severe deficiency ($\leq 5\%$) of ADAMTS13 activity



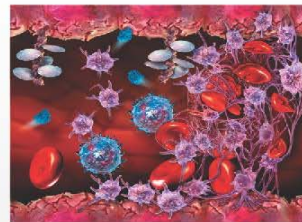
Insufficient ADAMTS13 activity ($\leq 5\%$) leaves von Willebrand factor uncleaved, causing excessive platelet aggregation^{27,29,30}



aHUS Genetic, complement mediated

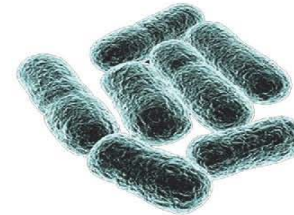


Genetic defects in natural inhibitors lead to chronic, uncontrolled activation of the complement system, causing continuous endothelial cell damage and platelet aggregation⁷



STEC-HUS

Shiga-toxin induced



Certain bacteria, notably *E. coli*, produce toxins that cause uncontrolled complement activation, direct cell damage, and apoptosis^{1,31,32}



Εισαγωγή Pregnancy associated TMA (P-TMA)



- Πρώτη περιγραφή P-TTP το 1955
Miner, et al, Am J Obstetr Gynecol 1955
- 30 χρόνια μετά την πρώτη περιγραφή TTP σε νεαρή γυναίκα
Eli Moschowitz, Arch Intern Med 1925

Εισαγωγή P-TMA



- Δύσκολη η διάκριση μεταξύ P-TTP και P-aHUS
- Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα αλληλοεπικαλύπτονται.
- Γενική παραδοχή ότι στην TTP προεξάρχει η νευρολογική συμπτωματολογία, ενώ σε aHUS η προσβολή των νεφρών.
- Ωστόσο, πολλές ασθενείς εμφανίζουν και τα δύο, ενώ άλλες, ούτε το ένα, ούτε το άλλο

Επιδημιολογία P-TMA



- Επί συνόλου 2.229 δημοσιευμένων περιπτώσεων, 1964-2003, MEDLINE database

- Συχνότητα TTP-HUS 66% σε γυναίκες
P-TTP-HUS 13%

- Κατανομή TTP-HUS κατά τη διάρκεια κύησης
1^ο τρίμηνο: 8%
2^ο τρίμηνο: 16%
3^ο τρίμηνο: 30%

Τοκετός, επιλόχεια περίοδος: 47%

Amorosi και Ultmann, Medicine (Baltimore), 1966,

Ridolfi και Bell, Medicine (Baltimore), 1981, Vesely et al, Blood 2003

Επιδημιολογία P-TMA



- Υπεροχή γυναικών με TMA
- Πιθανολογείται το αυτοάνοσο υπόστρωμα στην παθογένεια της TMA και η υπεροχή των γυναικών μεταξύ ασθενών με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.
- Αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ *κύησης* και *TMA* προκύπτει από τη συχνότητα των κυήσεων μεταξύ γυναικών με TTP-HUS.

Επιδημιολογία P-TMA



- Ωστόσο, η συχνότερη εμφάνιση στο τελευταίο τρίμηνο και την επιλόχεια περίοδο, καθιστά δυσχερή τη διαφορική διάγνωση από τα άλλα σύνδρομα (προεκλαμψία, εκλαμψία, οξύ λιπώδες ήπαρ με ΔΕΠ, σ. HELLP)
- Σε πολλές γυναίκες, η διάγνωση καθορίζεται από την πορεία της νόσου με τον τοκετό ή διακοπή της κύησης.

Mc Minn et al, J Clin Apheresis 2001

Επιδημιολογία P-TMA



- aHUS με αυξημένη συχνότητα στην κύηση, συνήθως σε πρωτοτόκες, P-aHUS 10-20% όλων των ασθενών με aHUS
- Σήμερα, πιθανολογείται ως η υποκείμενη διαταραχή σε πολλές περιπτώσεις της βιβλιογραφίας όπως:
 - malignant nephrosclerosis*
 - irreversible postpartum renal failure*
 - postpartum intravascular coagulation*
- Εμφάνιση κατά μέσο όρο ~ 26 ημέρες μετά τον τοκετό, ευκολότερη η δ/δ από προεκλαμψία και σ. HELLP

Κλινικά χαρακτηριστικά P-TMA



1. Πρώτη εκδήλωση με ΓΕΣ διαταραχές
2. Συχνή η προεκλαμψία (υπέρταση)
3. Συχνότερα εμφανίζεται πριν τον τοκετό και την επιλόχεια περίοδο.
4. Σοβαρές νευρολογικές διαταραχές και νεφρική ανεπάρκεια
5. Χωρίς την κατάλληλη θεραπεία (Plasma Exchange, PE), η θνησιμότητα για τη μητέρα και το έμβρυο αγγίζει το 90%!

P-TMA



- *Δεν υπάρχει απόδειξη ότι η διακοπή της κύησης βελτιώνει την πορεία και πρόγνωση της νόσου.*
- Συνεπώς, με τη βελτίωση των μεθόδων ΡΕ η συνέχιση της εγκυμοσύνης δεν επιδεινώνει την ανταπόκριση στη θεραπεία.
- Έτσι, σήμερα, γυναίκες με Ρ-TMA μπορούν να γεννήσουν τελειόμηνα έμβρυα με επιτυχία, αν και ο συνολικός κίνδυνος για απώλεια εμβρύου παραμένει υψηλός.
- Έμφρακτα στον πλακούντα η αίτια ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και/ή ενδομήτριου θανάτου

Παράγοντες κινδύνου για P-TMA κατά τη διάρκεια της κύησης



- Η κύηση «πυροδοτεί» οξύ επεισόδιο TTP σε γυναίκες με συγγενή έλλειψη ADAMTS13
Furlan et al, Blood 1997, Upshaw, Personal communication, 2001
- Υποτροπή στην επόμενη κύηση, σχεδόν σε όλες τις γυναίκες με συγγενή έλλειψη ADAMTS13
- Επιτυχής έκβαση κύησης στις γυναίκες αυτές με προφυλακτικές εκχύσεις πλάσματος, σε συνδυασμό με ασπιρίνη και HMMB.

Παράγοντες κινδύνου για P-TMA κατά τη διάρκεια της κύησης



- ~10% περιπτώσεων ιδιοπαθούς TTP, εμφανίζεται κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης.
- 20% γυναικών με χρόνια υποτροπιάζουσα TTP, εμφανίζουν υποτροπές στις επόμενες κυήσεις.
- *Πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου κατά την κύηση πυροδοτούν οξύ επεισόδιο TMA σε γυναίκες με κάποια προδιάθεση.*

Παράγοντες κινδύνου για P-TMA στην κύηση Υπερπηκτικότητα στην κύηση



- Πολλαπλές μεταβολές στην αιμόσταση “φυσιολογικά” εξελίσσονται με την πρόοδο της κύησης, φτάνοντας στο μέγιστο πριν τον τοκετό
- ↑ ινωδογόνου, FVII, VWF, FVIIa
- ↑ θρομβομοντουλίνης
- ↓ ινωδολυτικής δραστηριότητας, με ↑ PAI-1 με το μέγιστο του φαινομένου μέσα στη φλεβική κυκλοφορία μήτρας, την ώρα της αποκόλλησης πλακούντα

Παράγοντες κινδύνου για P-TMA στην κύηση Υπερπηκτικότητα στην κύηση



- Προοδευτική μείωση δραστηριότητας ADAMTS13
- Μέσες τιμές στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο σημαντικά χαμηλότερες από του 1^{ου} τριμήνου
Mannucci, et al, Blood 2001
- Πιθανός μηχανισμός: η φυσιολογική αύξηση VWF, αφού η δραστηριότητα ADAMTS13 σχετίζεται αντίστροφα ανάλογα με τις συγκεντρώσεις VWF.

Παράγοντες κινδύνου για P-TMA στην κύηση Υπερπηκτικότητα στην κύηση



- Ωστόσο η μέτρια ανεπάρκεια ADAMTS13 επιπλέον παράγοντας, σε γυναίκες με άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες (π.χ. ετερόζυγες για έλλειψη ADAMTS13)
- Πιθανολογείται και συμμετοχή συνύπαρξης κληρονομικών αιτίων θρομβοφιλίας (FVL, PTM, κ.τ.λ.)

Reite, et al, Blood 2002

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ P-aHUS



- Η εγκυμοσύνη καθαυτή πυροδοτεί ενεργοποίηση του συμπληρώματος.
- Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ανοσολογική προσβολή λαμβάνει χώρα στο περιβάλλον του πλακούντα - μεταξύ εμβρύου και μητέρας.
- Ο πλακούντας δυνητικά υπόκειται ανοσολογική επίθεση της μητέρας με τον πιθανό κίνδυνο απώλειας του εμβρύου.
- Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση C εμποδίζεται κυρίως από τρεις ρυθμιστικές πρωτεΐνες DAF, MCP και CD59, στην επιφάνεια των τροφοβλαστών.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ P-aHUS



- Οι συγκεντρώσεις στον ορό του C3, C4, και CH50 αυξάνονται σταδιακά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης κατά 10% -50%.
- Επιπλέον, ρυθμιστικοί παράγοντες C του εμβρύου, πατρικής προέλευσης συμβάλλουν στην αντιστάθμιση για τη διαταραχή εναλλακτικής οδού C στη μητέρα.
- Αντίθετα, μετά τον τοκετό, η φλεγμονή λόγω τοκετού, η απελευθέρωση στην κυκλοφορία της μητέρας εμβρυϊκών κυττάρων, λοιμώξεις και αιμορραγία οδηγούν σε συστηματική ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού, που, ελλείπει αποτελεσματικών ρυθμιστικών μηχανισμών, επάγει τελικά aHUS μετά τον τοκετό.

Διαφορική διάγνωση



Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη

Σύνδρομο HELLP

Προεκλαμψία

θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

- P - TTP
- P - aHUS

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ



Διάγνωση	P-TTP	P-aHUS	σ. HELLP	Προεκλαμψία
Εκδήλωση	<24η	Μετά τοκετό	>34 ^η	>34η
Αιμόλυση	+++	++	++	+
Θρομβοπενία	+++	++	++	++
Διαταρ. αιμόστασης	-	-	+/-	+/-
Συμπτώματα ΚΝΣ	+++	+/-	+/-	+/-
Νεφρική συμμετοχή	+/-	+++	+	+
Αρτηρ. Υπέρταση	-	+/-	+/-	+++
Ηπατική συμμετοχή	+/-	+/-	+++	+/-

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΜΑς



Μια κλινική διάγνωση που υποστηρίζεται από εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις και τον εργαστηριακό αποκλεισμό άλλων αιτίων ΤΜΑς.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΜΑς



TTP

- μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (ΜΑΗΑ)
- σοβαρή θρομβοπενία
- νευρολογικές διαταραχές
- νεφρική δυσλειτουργία
- πυρετός, κακουχία, κόπωση, μη ειδικά συμπτώματα

aHUS

- μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (ΜΑΗΑ)
- θρομβοπενία πιο σπάνια
- νευρολογικές διαταραχές λιγότερο συχνές και σοβαρές
- νεφρική δυσλειτουργία σοβαρότερη
- Απουσία μη ειδικών συμπτωμάτων

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΜΑς



Κλινικές εκδηλώσεις

- Δύσκολη η διάκριση μεταξύ aHUS και TTP, παραδοσιακά βασίζεται σε κλινικά κριτήρια.
Mannucci, Haematologica 2007
- Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα αλληλοεπικαλύπτονται.
- Γενική παραδοχή ότι στην TTP προεξάρχει η νευρολογική συμπτωματολογία, ενώ σε aHUS η προσβολή των νεφρών.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΜΑς



Κλινικές εκδηλώσεις

- Ωστόσο, 50% ασθενών με aHUS, νευρολογικές εκδηλώσεις και 50% με TTP, νεφρική προσβολή και,
- Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν και τα δύο, ενώ άλλοι, ούτε το ένα, ούτε το άλλο.
- 30% ασθενών με aHUS, πρώτη εκδήλωση με γαστρεντερίτιδα ή διάρροιες, χαρακτηριστικά STEC-HUS

Noris et al, Clin J Am Nephrol 2010

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ aHUS



- Κριτήρια Αποκλεισμού
 - Κλασικό ΟΑΣ
 - Φαρμακευτικής αιτιολογίας
 - Λοιμώξεις (HIV, Streptococcus pneumonia)
 - Μεταμόσχευση
 - Ανεπάρκεια κοβολαμίνης
 - ΣΕΛ, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, σκληρόδερμα
 - ADAMTS13 αυτοαντισώματα ή ανεπάρκεια
 - Διαγνωστικά κριτήρια
 - Νεφρική βιοψία ενδεικτική ΤΜΑ και/ή
 - Κλασική τριάδα (ΜΑΗΑ, θρομβοπενία, νεφρική ανεπάρκεια)
- Scully και Goodship, BJH 2014

Κριτήρια διάγνωσης aHUS



- Προσδιορισμός επιπέδων συμπληρώματος (C3, C4, factor H και factor I)
- Μεταλλάξεις γονιδίων ρυθμιστικών πρωτεϊνών C (CFH, CFI, CD46, C3, CFB, THBD και DGKE)
Kavanagh και Goodship, ASH Education Book 2011
- Ανίχνευση αυτοαντισωμάτων για factor H
- **ΠΡΟΣΟΧΗ**, για μέτρηση ADAMTS13, διατήρηση δείγματος αίματος πριν την PE

Κριτήρια διάγνωσης aHUS



Για αποκλεισμό τυπικού HUS

- Καλλιέργεια κοπράνων
- IgM αντισώματα έναντι ενδοτοξίνης *E.coli* (ορολογική εξέταση)
- PCR

Διάγνωση TMAs

Thrombocytopenia^{1,7}

Platelet count <150,000 Or
>25% Decrease from baseline¹



Microangiopathic Hemolysis^{2,7}

Schistocytes^{2,7} and/or
Elevated LDH⁷ and/or
Decreased Haptoglobin⁷ and/or
Decreased Hemoglobin⁷

Plus One or More of the Following:

Neurological Symptoms^{3,4,9,14}

Confusion^{3,4} and/or
Seizures^{9,12} and/or
Other Cerebral Abnormalities⁴

Renal Impairment^{5,6,7}

Elevated Creatinine⁶ and/or
Decreased eGFR^{6,7} and/or
Abnormal Urinalysis⁵

Gastrointestinal Symptoms^{7,8,9}

Diarrhea +/- Blood⁸ and/or
Nausea/Vomiting⁹ and/or
Abdominal Pain⁹ and/or
Gastroenteritis^{7,8}

Evaluate ADAMTS13 Activity and Shiga-toxin/EHEC*Test^{10,11,12,13}

>10% ADAMTS13 Activity¹⁰

Shiga-toxin/EHEC Positive¹³

TTP

aHUS

STEC-HUS*

1.. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2. Caprioli et al. *Blood*. 2006 3. Noris et al. *NEJM*. 2009 4. Neuhaus et al. *Arch Dis Child*. 1997 5. Noris et al. *JASN*. 2005 6. Dragon-Durey et al. *J Am Soc Nephrol*. 2010. 7. Davin et al. *Am J Kid Dis*. 2010 8. Bianchi et al. *Blood*. 2002. 9. Al-Akash et al. *Pediatr Nephrol*. 2011 10. Sellier-Leclerc AL, *JASN*. 2007. 11. Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010.12. Tsai *Int J Hematol*. 2010 13. Barbot et al. *Brit J Haem*. 2001 14. Bitza. *Semin Thromb Hemost*. 2010

Θεραπεία ΤΜΑ



TTP



- PE: 1 έως 1,5 όγκο πλάσματος (40 έως 60 ml/kg)/ημέρα
 - Νευρολογική εικόνα: γρήγορα - ώρες ή ημέρες
 - LDH: πτώση κατά 50% εντός 3 ημερών στην ανταπόκριση
 - PLT: αύξηση κατά μέσο όρο σε 5 ημέρες, έως αρκετές εβδομάδες
 - Νεφρική Λειτουργία και σχιστοκύτταρα τελευταία
- Κορτικοειδή
 - Αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές δράσεις-συμπληρωματική θεραπεία σε PE

Θεραπεία ΤΜΑ



TTP

Η χορήγηση anti-CD20 (Rituximab) ή άλλης ανοσοτροποποιητικής θεραπείας, με ελάττωση της δραστικότητας αυτοαντισωμάτων έναντι ADAMTS13:

- Μειώνει τις πιθανότητες υποτροπής
- Αυξάνει χρονικά τις περιόδους ύφεσης
- Έγχυση ανά 3-4 ημέρες, λόγω ταχείας κάθαρσης με PE
McDonald et al, J Thromb Haemost 2010
- Ανταπόκριση κατά μέσο όρο σε 10 ημέρες
- Έγκαιρη χορήγηση → γρηγορότερη απάντηση → κλινικό και οικονομικό όφελος
Westwood et al, J Thromb Haemost 2013

ΘΕΡΑΠΕΙΑ aHUS

Θεραπεία με πλάσμα



- Εμπειρική θεραπεία εκλογής για πολλά χρόνια
 - Ανταλλαγή πλάσματος (Plasma Exchange, **PE**)
 - Έγχυση πλάσματος (Plasma Infusion, **PI**)
- PE, χορήγηση λειτουργικών ρυθμιστικών πρωτεϊνών CS και απομάκρυνση ενδογενών διαλυτών αναστολέων (αντι-CFH αντισώματα)

Lozano & Mazzara, Lancet 2003, Loirat et al, Semin Thromb Hemost 2010

- PI, μη αποτελεσματική, εξαίρεση σε πλήρη έλλειψη CFH
Ariceta et al, Pediatr Nephrol 2009

Θεραπεία aHUS



- Μέχρι πρότινος, σύσταση για PE και/ή εγχύσεις πλάσματος σε όλους τους ασθενείς με aHUS
Taylor et al, BJH 2010
- Παρόλα αυτά, η πλειοψηφία των ασθενών χρειάζεται αιμοκάθαρση, μέσα σε 2 χρόνια από την εμφάνιση της νόσου
Noris et al, Clin J Am Soc. Nephrol 2010
- Αφού η παθοφυσιολογία aHUS οφείλεται σε ενεργοποίηση εναλλακτικής οδού συμπληρώματος, η αναστολή της θα ήταν μια λογική θεραπεία.

Θεραπεία aHUS



- Eculizumab (Soliris[®]), ο μοναδικός αναστολέας συμπληρώματος
- Ένδειξη για αντιμετώπιση PNH
Hillmen et al, NEJM 2006
- Ανέκδοτες παρατηρήσεις αποτελεσματικότητας του στο aHUS
Nurnberg et al, NEJM 2009
- Κλινικές μελέτες απέδειξαν εξαιρετική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με aHUS, ανθεκτικούς στην PE ή εξαρτημένους από συχνές PE για διατήρηση ύφεσης
Legendre et al, NEJM 2013

The First and Only Approved Therapy for aHUS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome

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

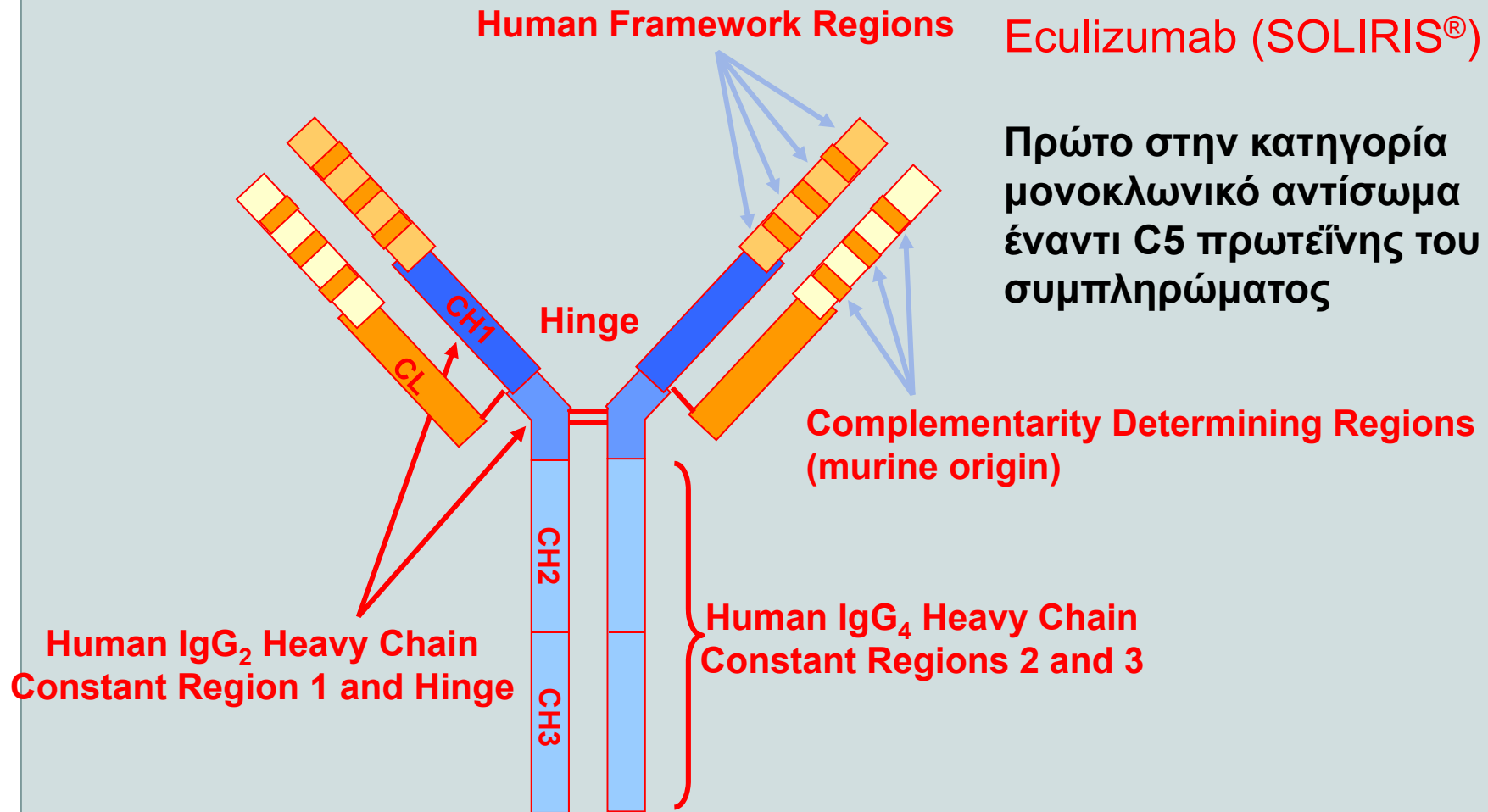
***Το 2011, FDA και EMA ενέκριναν τη χρήση Eculizumab για τη
θεραπεία aHUS σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς και εκείνους υπό
αιμοκάθαρση, υποψηφίους για MN.***

Θεραπεία aHUS

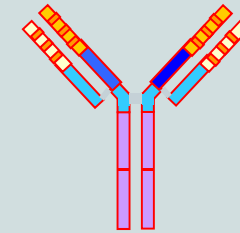
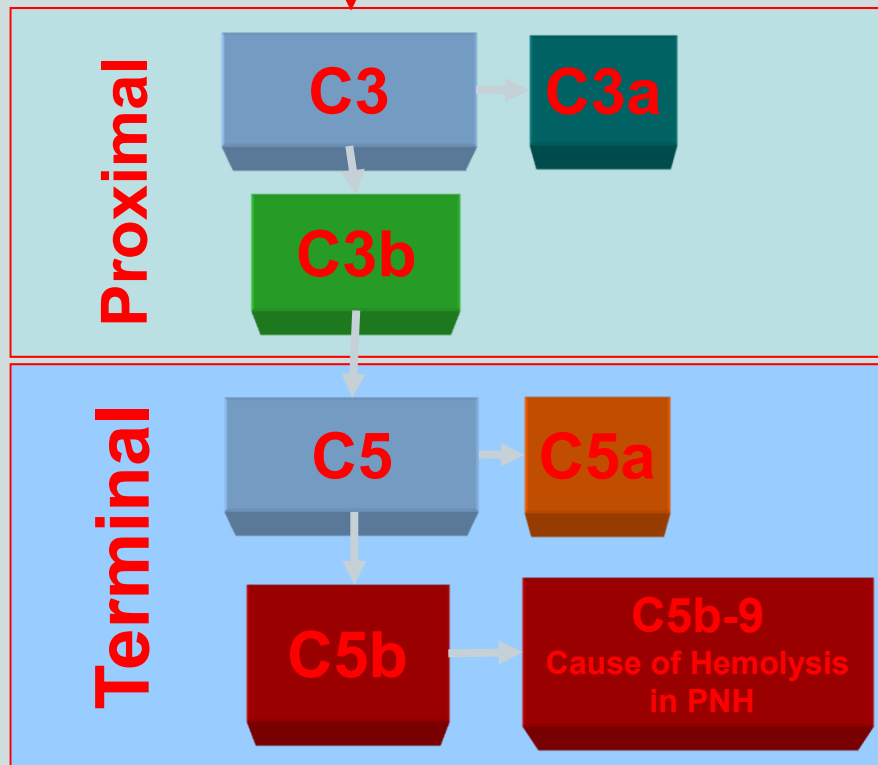


- Έναρξη θεραπείας το συντομότερο δυνατό, όσο νωρίτερα τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα ανάνηψης της νεφρικής λειτουργίας.
- Ταχεία ανταπόκριση στη θεραπεία των δεικτών ενεργού ΤΜΑ σε όλους τους ασθενείς με υποκείμενη διαταραχή του συμπληρώματος.
- Συνέχιση θεραπείας επ'άοριστον

Θεραπεία aHUS



Θεραπεία aHUS

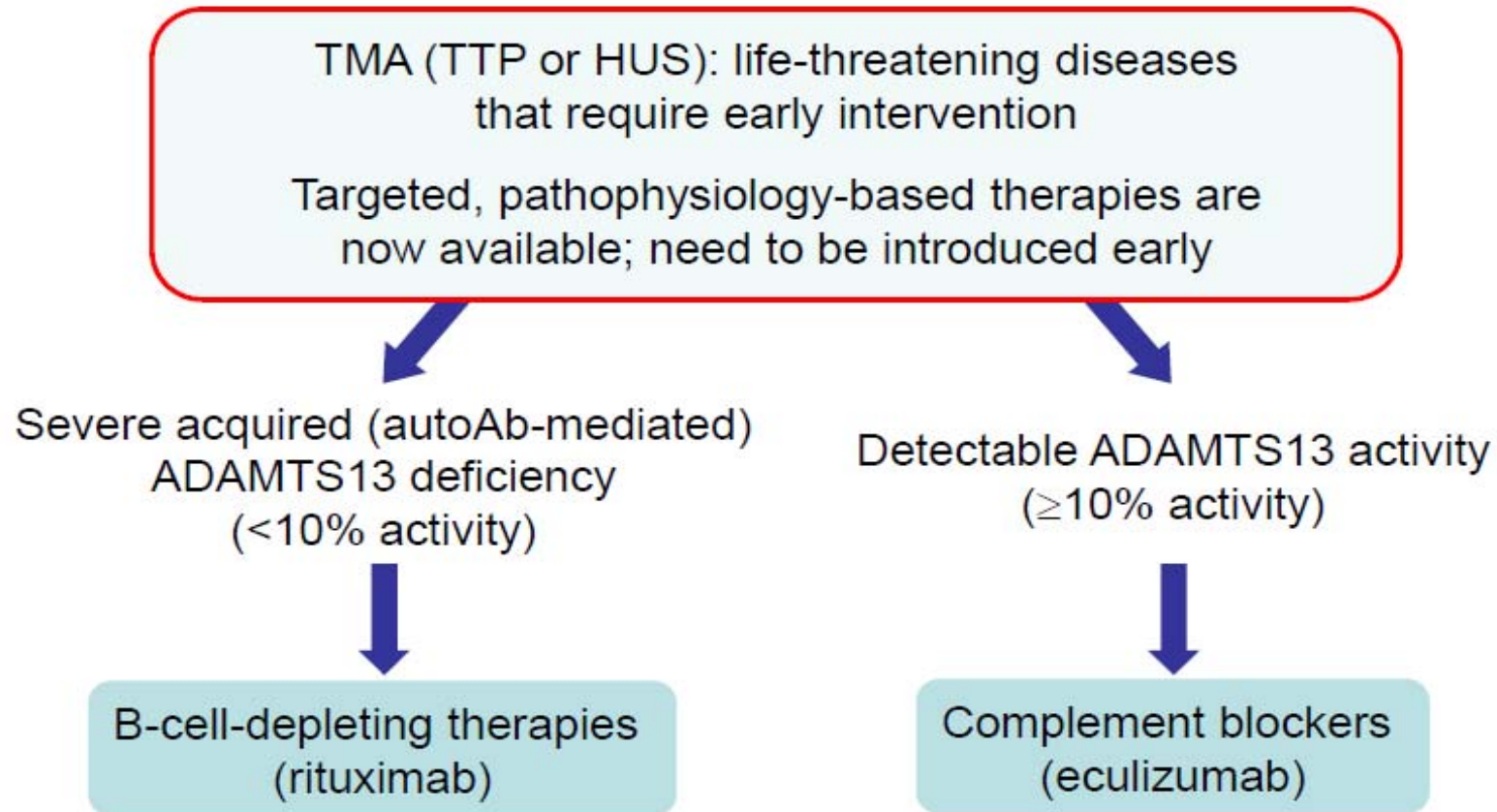


ECULIZUMAB

- ECULIZUMAB συνδέεται με το C5
- Μπλοκάρει την τελική οδό C
- Δεν επιδρά στην κεντρική οδό C

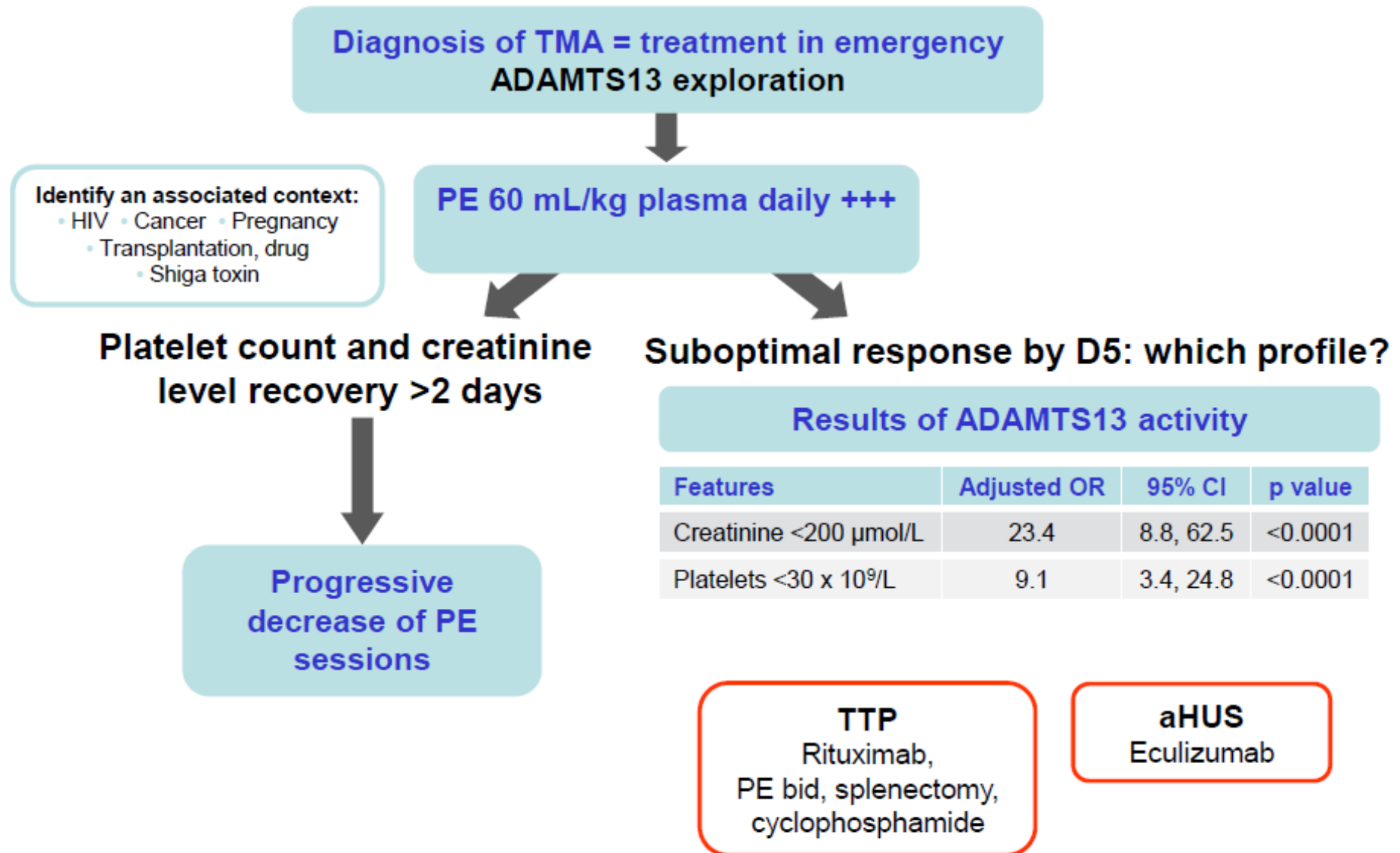
Rother et al, Nature Biotech 2007

The dilemma of TMA management



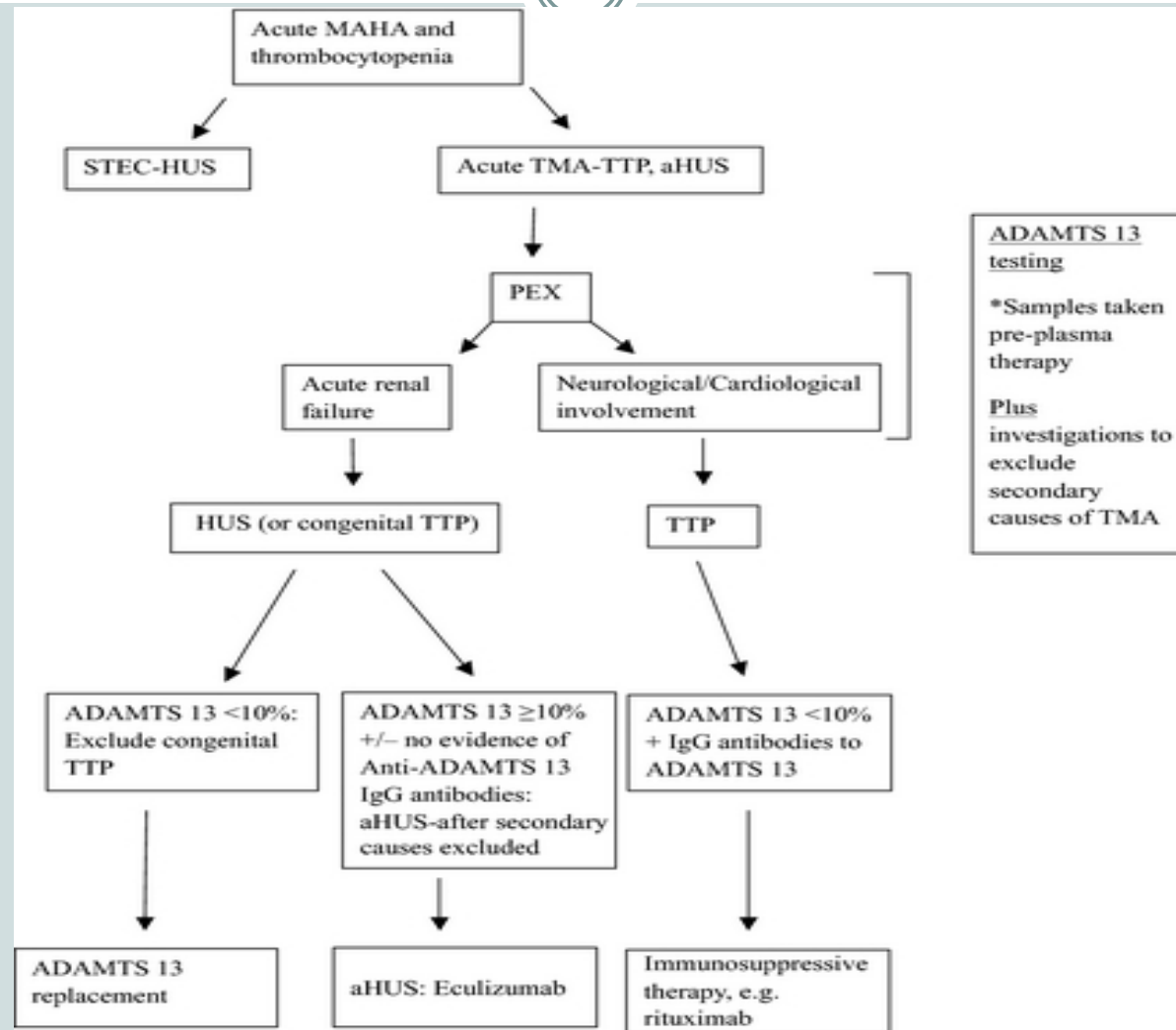
So far however, tools aimed at differentiating one disease from the other are not available as routine assays in an emergency...

Treating a 1st TMA episode in adults in 2014



bid, twice a day
PE, plasma exchange

How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome



Θεραπεία TMA

Μελλοντικές προοπτικές

