

Mikroangiopatie zakrzepowe. Trzy różne manifestacje zespołów zakrzepowych – etiologia, patogeneza, różnicowanie, leczenie

Three different manifestations of thrombotic microangiopathy –
etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment

Katarzyna Terlikowska,^{1,2} Karolina Konieczniak,¹ Aleksandra Rymarz,¹ Bolesław Kalicki,²
Stanisław Niemczyk¹

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii CSK MON WIM w Warszawie;
kierownik: prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

² Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM w Warszawie;
kierownik: dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

Streszczenie. Mikroangiopatie zakrzepowe (TMA) to zespoły kliniczno-patologiczne charakteryzujące się powstawaniem zmian zakrzepowych w naczyniach, trombocytopenią oraz niedokrwistością hemolityczną. Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS), atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) oraz zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) to trzy najczęstsze manifestacje TMA. Chociaż przebieg kliniczny tych zespołów jest niekiedy łudząco podobny, różnią się etiologią, której znajomość wpływa na proces terapeutyczny i rokowanie. HUS spowodowany jest zakażeniem bakterią wytwarzającą werotoksynę. Pacjenci leczeni są głównie objawowo, transfuzjami koncentratu krwinek czerwonych KKCz oraz nerkozastępczo. Patofizjologia aHUS wiąże się z nieprawidłową aktywacją alternatywnej drogi dopełniacza. Proces ten można zahamować poprzez zastosowanie terapii celowanej w postaci ekulizumabu – przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko składowej C5 dopełniacza. Natomiast u podstawy TTP leży wrodzony lub nabyty niedobór osoczowej metaloproteiny ADAMTS13. Podstawą leczenia pacjentów z nabytą postacią TTP jest terapeutyczna wymiana osocza, a u pacjentów z wrodzoną postacią tej choroby – przetaczanie świeżo mrożonego osocza.

Słowa kluczowe: mikroangiopatia zakrzepowa, zespół hemolityczno-mocznicowy, atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, ekulizumab

Abstract. Thrombotic microangiopathy (TMA) is a clinical-pathological syndrome characterized by thrombotic changes in vessels, thrombocytopenia and hemolytic anemia. Hemolytic-uremic syndrome (HUS), atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) are three different manifestations of TMA. Although the clinical course of these syndromes is sometimes confusingly similar, they differ in etiology. This knowledge affects the therapeutic process and the prognosis associated with it. Hemolytic-uremic syndrome is caused by the action of bacterial verotoxin. Patients are mainly treated symptomatically by red cell concentrate transfusion and renal replacement therapy. The pathophysiology of the atypical hemolytic-uremic syndrome involves incorrect activation of an alternative complement pathway. This process can be inhibited by targeted therapy with eculizumab, which is a monoclonal antibody directed against the complement C5 component. Thrombotic thrombocytopenic purpura is in turn characterized by inborn or acquired deficiency of plasma ADAMTS13 metalloproteinase activity. The basis for the treatment of patients with acquired TTP is a therapeutic plasma exchange, and in patients with inborn TTP – a infusion of fresh frozen plasma.

Key words: atypical hemolytic-uremic syndrome, eculizumab, hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathies, thrombotic thrombocytopenic purpura

Nadesłano: 5.04.2019. Przyjęto do druku: 13.12.2019

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2020; 98 (1): 53–65

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

lek. Katarzyna Terlikowska

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej

CSK MON WIM w Warszawie

ul. Szaserów 128, 04-161 Warszawa

e-mail: terlikowskak8@gmail.com

Zespół hemolityczno-mocznicowy

Zespół hemolityczno-mocznicowy (*hemolytic-uremic syndrome* – HUS) to mikroangiopatia zakrzepowa charakteryzująca się ciężką niedokrwistością hemolityczną i małopłytkowością oraz upośledzeniem czynności nerek. W większości przypadków czynnikiem wywołującym HUS jest zakażenie bakterią wytwarzającą werotoksynę [1].

Epidemiologia

Zachorowania występują w każdym przedziale wiekowym z ogólną częstością 2/100 000 osób. Największa zapadalność odnotowywana jest u dzieci poniżej 5. roku życia, co stanowi 50–70% wszystkich przypadków [1,2]. Zwiększenie liczby zachorowań przypada na okres letni [5].

Etiologia, patogenezą

W większości przypadków HUS wywołany jest zakażeniem bakteriami produkującymi werotoksynę. Najczęściej są to enterokrwotoczne szczepy *Escherichia coli* o serotypach O157:H7 i O104:H4 [1,5,6] – tzw. STEC (*Shiga toxin-producing Escherichia coli*) oraz *Shigella dysenteriae*. U około 8% dorosłych i 15% dzieci zakażonych szczepem *E. coli* O157:H7 rozwinię się HUS [5,7]. Naturalnym rezerwuarem tego szczepu bakteryjnego jest bydło domowe. Do zakażenia może dojść w wyniku kontaktu z osobą chorą, spożycia surowej lub niedogotowanej wołowiny, niepasteryzowanego soku albo mleka, owoców i warzyw zanieczyszczonych odchodami bydła domowego (np. sałata, szpinak) [2,5,8-10]. Do zakażenia bakteriami produkującymi werotoksynę dochodzi drogą fekalno-oralną. Toksyna zbudowana jest z podjednostek A i B. Podjednostka B łączy się z receptorem Gb3 obecnym w błonie komórkowej śródbłonna tętniczek doprowadzających, włóściczków nerkowych oraz cewek proksymalnych. Takie połączenie umożliwia wniknięcie podjednostki A do wnętrza komórki. Tam hamuje ona proces translokacji białek poprzez połączenie z rybosomalnym RNA, co w ostateczności doprowadza do śmierci komórek [5]. Toksyna, powodując uszkodzenie śródbłonna lub zmianę jego antygenowości, przyczynia się do powstawania autooprzeciwiać. W efekcie doprowadza to do przeniknięcia wielkocząsteczkowego czynnika von Willebranda do krwiobiegu. Multimery tego czynnika sprzyjają powstawaniu mikrozakrzepów w obrębie naczyń, przez co zużywane są znaczne ilości płytek krwi. W wyniku tego procesu w badaniach laboratoryjnych ujawnia się trombocytopenia. Proces ten dotyczy głównie naczyń nerkowych, aczkolwiek może być zlokalizowany w wielu narządach. Następnie w wyniku mechanicznego uszkodzenia erytrocytów przepływających wraz

z prądem krwi przez zajęte naczynia dochodzi do rozwoju niedokrwistości hemolitycznej [1].

Obraz kliniczny

W ciągu tygodnia od zakażenia jako pierwsze pojawiają się objawy żołądkowo-jelitowe w postaci: nudności, wymiotów, bólów brzucha oraz biegunki krwotocznej, znacznie rzadziej wodnistej. Biegunka krwotoczna występuje u około 38–61% pacjentów po kontakcie ze STEC. Objawom tym może towarzyszyć gorączka. Natomiast cechy HUS wystąpią w ciągu dwóch tygodni od pierwszych objawów. Oprócz małopłytkowości oraz niedokrwistości hemolitycznej nieimmunologicznej obserwuje się ostre uszkodzenie nerek. Pacjenci są w złym stanie ogólnym, może wystąpić bledność, żółtaczką, wybroczyny na skórze oraz błonach śluzowych, przedłużony czas krwawienia i samoistne krwawienie z przewodu pokarmowego. Ostre uszkodzenie nerek może objawiać się wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego, narastaniem obrzęków, oligurią lub anurią. Niekiedy występują również objawy neurologiczne [1,5]. Zajęcie OUN może prezentować się w postaci drażliwości, drgawek, wymiotów, bólu głowy, otępienia, niedowładów, śpiączki, a także afazji, ataksji, płasawicy, dystonii, zaburzeń wzroku [2,11]. Zaburzenia neurologiczne w HUS mają złożone podłoże – związane są między innymi z szybko postępującą niewydolnością nerek, przyczyniającą się do narastania parametrów retencji azotowej oraz zaburzeń wodno-elektrolitowych (m.in. kwasicy, hiperkaliemii, hiponatremii) i nadciśnienia tętniczego. Przyczyną objawów neurologicznych mogą być również: bezpośrednie działanie toksyny Shiga oraz mikroangiopatia zakrzepowa w obrębie naczyń OUN [5,8,12]. Dializoterapia może zapobiec wystąpieniu encefalopatii mocznicowej lub zmniejszyć jej nasilenie [2,13]. Proces chorobowy zajmujący układ krążenia może być przyczyną zawału serca, kardiomiopatii rozstrzeniowej, wysiękowego zapalenia osierdza, a także tamponady serca [5,14-16]. Zespół ten doprowadza niekiedy do ostrego zapalenia trzustki, zwiększenia stężenia aminotransferaz wątrobowych, a nawet zapalenia pęcherzyka żółciowego w wyniku kamicy spowodowanej hemolizą [5,17]. Interesującym spostrzeżeniem jest to, iż przebieg HUS wywołany zakażeniem bakterią *Shigella dysenteriae* jest cięższy niż w przypadku HUS wywołanego przez zakażenia *E. coli* pomimo braku różnic w budowie toksyn produkowanych przez te bakterie [5,8].

Diagnostyka

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego oraz badań potwierdzających zakażenie. W badaniach laboratoryjnych poszukuje się cech niedokrwistości hemolitycznej mikroangiopatycznej (niedokrwistość normocytarna z obecnością schistocytów, erytroblastów,

retikulocytoza, zwiększenie aktywności LDH oraz stężenia bilirubiny wolnej, zmniejszenie stężenia haptoglobiny), zakrzepów naczyniowych (małopłytkowość, zwiększenie stężenia produktów degradacji fibryny – FDP oraz dimeru D), niewydolności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika, białkomocz, krwinkomocz). Wykonuje się również badania, których dodatnie wyniki potwierdzają etiologię HUS: badanie w kierunku STEC (PCR lub hodowla bakteryjna), oznaczenie stężenia IgM w surowicy przeciwko lipopolisacharydowi bakterii *E. coli* oraz test na obecność antygenu toksyny w kale [1].

Leczenie

Podstawą leczenia pacjentów z HUS jest leczenie objawowe oraz nerkozastępcze. Ciśnienie tętnicze kontroluje się za pomocą blokerów kanału wapniowego. Należy pamiętać, że stosowanie ACE-I w początkowym okresie jest przeciwwskazane, gdyż może pogłębić niewydolność nerek. W wielu przypadkach konieczne jest prowadzenie leczenia nerkozastępczego. Takie postępowanie pomaga kontrolować ciśnienie tętnicze i wyrównuje gospodarkę wodno-elektrolitową oraz kwasowo-zasadową. Ze względu na anemizację pacjenci wymagają niekiedy transfuzji koncentratu krwinek czerwonych KKCz. Antybiotykoterapia zalecana jest w zakażeniach wywołanych *Shigella dysenteriae*, natomiast w przypadku STEC-HUS antybiotykoterapia mogłaby być szkodliwa ze względu na nasilenie uwalniania werotoksyny [2,9,18,19].

Rokowanie

Nawet u 25% chorych z HUS funkcja nerek nie powraca do normy, a około 5% umiera. Rokowanie jest gorsze w przypadku pacjentów poniżej 5. roku życia, osób w podeszłym wieku oraz kobiet [1,2,20].

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (*atypical hemolytic-uremic syndrome* – aHUS) to kolejna mikroangiopatia zakrzepowa, bardzo podobna klinicznie do klasycznego HUS. Etiologia obu zespołów jest jednak różna. Podłożem aHUS jest genetycznie uwarunkowana predyspozycja do niekontrolowanej aktywacji alternatywnej drogi dopełniacza [1,21-23].

Epidemiologia

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy dotyczy każdej grupy wiekowej. Może występować rodzinie bądź sporadycznie [1,21]. Rocznie notuje się dwa nowe przypadki na 100 000 populacji. Około 5–10% zespołów hemolityczno-mocznicowych występujących u dzieci to aHUS [22,23].

Etiologia i etiopatogeneza

Nieprawidłowa aktywacja układu dopełniacza może być spowodowana mutacją białek hamujących aktywację (np. czynnika H – CFH, czynnika I – CFI, błonowego białka dopełniacza – CD 46) lub mutacją białek dopełniacza aktywującą ich czynność (np. mutacja składowej C3 i czynnika B dopełniacza). Mutacje genów dopełniacza udaje się wykryć u około 60% pacjentów z aHUS [24,25]. Zespół ten może być również wywołany obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko białkom hamującym aktywację układu dopełniacza – najczęściej przeciwko CFH [1,21,26,27]. Mimo że przyczyny zespołu należy upatrywać w genetycznej predyspozycji do nieprawidłowej aktywacji alternatywnej drogi dopełniacza, to większość przypadków aHUS zostaje zapoczątkowana pewnymi stanami, które wpływają na dopełniacz. Zalicza się do nich między innymi HELLP, stan przedzrzucawkowy, nadciśnienie tętnicze złośliwe, infekcje, operacje chirurgiczne oraz stosowanie leków [28-31]. Czynniki spustowymi mogą również być zakażenia (m.in. zakażenia wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, CMV, wirus grypy H1N1, HIV, parwowirus i in.) oraz choroby tkanki łącznej (m.in. SLE, sklerodermia) [28,32,33]. Konsekwencją nieprawidłowej aktywacji dopełniacza jest odkładanie się na śródbłonku naczyniowym C5a oraz C5b-9, co powoduje jego uszkodzenie z następczą aktywacją płytek oraz zakrzepicą wewnątrznacyniową. Ostatecznie w obrazie morfologicznym krwi obwodowej obserwuje się trombocytopenię oraz hemolizę erytrocytów [1]. Zakrzepy w obrębie naczyń doprowadzają do niedokrwienia narządów, co jest bezpośrednią przyczyną zaburzenia ich funkcji. Najczęściej proces ten obejmuje naczynia nerkowe, powodując ich niewydolność. W badaniach laboratoryjnych narastają wykładniki retencji azotowej – mocznik oraz kreatynina, w badaniu ogólnym moczu obserwuje się białkomocz i krwinkomocz. U 1/3 pacjentów z aHUS proces chorobowy obejmuje naczynia mózgu, serca, płuc oraz trzustki.

Diagnostyka

Podstawą do ustalenia rozpoznania aHUS jest spełnienie kryteriów klinicznych oraz potwierdzenie nieprawidłowości w aktywności układu dopełniacza. Istotne jest również oznaczenie aktywności metaloproteiny ADAMTS13, która w przypadku tych pacjentów będzie prawidłowa. Jednocześnie w celu różnicowania z klasycznym HUS wykonuje się badania w kierunku wykrycia zakażenia drobnoustrojem produkującym werotoksynę. Małopłytkowość występuje znacznie rzadziej niż w klasycznym HUS. Charakterystyczne dla tego zespołu są zaburzenia w układzie dopełniacza oraz mutacje genów kodujących jego składowe. Standardowo oznacza się następujące składowe dopełniacza: C3, C4, CFH, CFI, CD 46 oraz immunoglobulinę anti-CFH. Należy pamiętać, że

zmniejszone stężenie składowej C3 przy prawidłowym poziomie składowej C4 wskazuje na aktywację alternatywnej drogi dopełniacza, jednak nie jest swoiste dla aHUS. Zmniejszone stężenie C3 i czynnika H przy prawidłowym stężeniu C4 występuje jedynie u co trzeciego pacjenta z aHUS [23,34]. Również stężenie C3 i C4 w granicach normy nie wyklucza takiego rozpoznania. Natomiast analiza mutacji genów będzie pozytywna u zaledwie ponad połowy pacjentów, dlatego negatywny wynik tego badania nie pozwala na wykluczenie rozpoznania aHUS [28]. Poszukując markerów aHUS, wykazano, że pacjenci z tym rozpoznaniem mają zwiększone stężenia trombotomoduliny, VCAM-1 oraz C5a i C5b-9 w moczu [28,35].

Dawniej różnicowanie aHUS i zakrzepowej plamicy małopłytkowej nie było tak istotne jak obecnie. W przypadku obu tych mikroangiopatii leczenie opierało się na wykonywaniu plazmaferez wymiennych. Obecnie wiedza na temat etiologii mikroangiopatii oraz możliwości terapeutycznych są znacznie większe, dlatego kluczowe znaczenie mają badania pozwalające zróżnicować te jednostki chorobowe [34,36].

Leczenie

Ustalenie rozpoznania aHUS ma niebagatelne znaczenie, gdyż istnieje możliwość zastosowania terapii celowanej. Leczeniem z wyboru jest ekulizumab, czyli przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko składowej C5 dopełniacza. Efektem połączenia się tego przeciwciała jest zahamowanie produkcji C5a i C5b [1,24,37]. Wczesne włączenie tego leku hamuje postęp choroby i poprawia rokowanie w zakresie wydolności nerek [22,25]. Należy pamiętać, że w wyniku supresji układu dopełniacza zwiększa się ryzyko zakażeń bakteriami otoczkowymi. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni zostać zaszczepieni czterowalentną szczepionką przeciwko meningokokom; należy również włączyć dwutygodniową antybiotykoterapię profilaktyczną penicyliną lub erytromycyną [21]. Trzeba pamiętać o konieczności leczenia objawowego oraz ewentualnie o transfuzjach KKCz. Natomiast przed ustaleniem rozpoznania w kierunku konkretnej mikroangiopatii zakrzepowej stosuje się plazmaferezę wymienną. Poszukuje się markerów w aHUS, których poziom będzie spadał wraz z poprawą stanu klinicznego pacjentów w trakcie terapii ekulizumabem. Przełożyłoby się to na możliwość dostosowania odpowiedniej dawki leku, określenie długości terapii ekulizumabem, a co za tym idzie, na zmniejszenie kosztów leczenia. Jednym z takich markerów jest C5b-9 [34,38].

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu aHUS konieczne jest leczenie nerkozastępcze. Badania kliniczne udowodniły skuteczność terapii ekulizumabem w zapobieganiu nawrotom choroby zarówno przed przeszczepieniem nerki, jak i długoterminowo po takim przeszczepieniu. Alternatywnym sposobem

leczenia pacjentów z potwierdzoną mutacją składowych dopełniacza syntetyzowanych przez wątrobę (czynnik H, czynnik I) może być przeszczepienie wątroby wraz z nerką. Chociaż takie postępowanie doprowadziłoby do całkowitego wyleczenia pacjentów z aHUS, nie jest praktykowane, ponieważ wiąże się ze zbyt dużym ryzykiem [21,39].

Kwalifikacja do leczenia ekulizumabem w Polsce

Obecnie w Polsce dostępny jest już ekulizumab w ramach programu lekowego finansowanego przez NFZ. Warunkiem włączenia do programu pacjentów z aHUS jest wykazanie cech mikroangiopatii zakrzepowej w badaniach laboratoryjnych (trombocytopenia i hemoliza: $PLT < 150 \times 10^9/l$ lub zmniejszenie wartości wyjściowej o minimum 25%, zwiększone stężenie LDH albo cechy rozpadu krwinek czerwonych – obecność schistocytów, lub małe stężenie haptoglobiny, lub anemia hemolityczna) albo w biopsji tkankowej. Należy również stwierdzić wynikające z mikroangiopatii zakrzepowej uszkodzenia narządów: zaburzenia czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy lub proteinuria, lub albuminuria, lub konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego) albo pozanerkowe (powikłania sercowo-naczyniowe, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, płucne). Do programu lekowego mogą zostać zakwalifikowani pacjenci z aHUS, u których stosowano plazmaferezę bądź przetoczenia osocza, albo pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do przeszczepienia nerki. Wszyscy pacjenci muszą również spełnić dwa następujące kryteria: negatywny wynik badania STEC w teście PCR lub hodowli bakteryjnej oraz aktywność ADAMTS13 $> 5\%$. U kobiet w wieku rozrodczym konieczna jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia i w ciągu 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki ekulizumabu. Każdy pacjent musi zostać zaszczepiony przeciwko meningokokom. Jeśli od szczepienia do czasu włączenia leczenia nie minęły 2 tygodnie, konieczne jest zastosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii. Czynniki dyskwalifikującymi z terapii ekulizumabem są: ciąża, karmienie piersią, wystąpienie ciężkich polekowych działań niepożądanych, nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub substancje pomocnicze, nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich i rezygnacja chorego z leczenia. Ekulizumab podaje się w dawkach zależnych od masy ciała, w powolnym wlewie dożylnym pod ścisłą kontrolą personelu medycznego. W przypadku uzyskania remisji klinicznej oraz powrotu prawidłowej funkcji narządów istnieje możliwość przerwania leczenia profilaktycznego po 6 miesiącach terapii. Decyzję taką podejmuje zespół koordynacyjny ds. leczenia aHUS. Zespół ten odpowiedzialny jest również za podjęcie decyzji o ponownym włączeniu do leczenia bez konieczności kolejnej kwalifikacji. Zaleca się stosowanie ekulizumabu przez cały okres życia pacjenta.

Po przerwaniu leczenia już po 4 tygodniach mogą wystąpić powikłania w postaci mikroangiopatii zakrzepowej, dlatego należy je rozważać tylko w przypadkach medycznie uzasadnionych. W celu włączenia do programu lekowego należy wykonać następujące badania: ocenić aktywność ADAMTS13, badanie STEC (PCR lub hodowla bakteryjna), badanie potwierdzające lub wykluczające ciążę (u kobiet w wieku rozrodczym), LDH, stężenie haptoglobiny lub wykazanie obecności schistocytów, morfologia krwi z rozmazem, test Coombsa, aminotransferaza asparaginowa, aminotransferaza alaninowa, bilirubina całkowita oraz jej frakcje, fosfataza alkaliczna, stężenie kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego oraz badanie ogólne moczu. W określonych sytuacjach konieczne jest wykonanie badań dodatkowych. Pacjenci z objawami neurologicznymi będą wymagali badania angio-MR lub TK. Wystąpienie objawów ze strony przewodu pokarmowego wskazuje na konieczność oznaczenia aktywności amylazy i lipazy oraz wykonania USG jamy brzusznej. W przypadku objawów ze strony układu krążenia oznacza się stężenie troponiny T i I, a w zależności od stanu chorego wykonuje się EKG, ECHO serca lub koronarografię. U każdego pacjenta należy oznaczyć przeciwciała przeciw czynnikowi H (anty-CFH) oraz stężenia białek układu dopełniacza w surowicy i badanie w kierunku najczęstszych mutacji genetycznych; ważne jest, by nie zwlekać z rozpoczęciem leczenia w oczekiwaniu na wyniki tych badań. Pacjenci objęci programem lekowym wymagają badań kontrolnych: w pierwszym miesiącu – raz w tygodniu, przez kolejne dwa miesiące – raz na dwa tygodnie, następnie do końca pierwszego roku – raz w miesiącu, po upływie tego czasu badania kontrolne wykonywane są co trzy miesiące [40].

Rokowanie

Rokowanie w tym zespole jest złe – u 67% pacjentów z aHUS leczonych TPE (*therapeutic plasma exchange* – terapeutyczna wymiana osocza) lub PI (*plasma infusion* – przetaczanie osocza) rozwinie się schyłkowa niewydolność nerek lub umrą oni w ciągu trzech lat [26,41]. Ponadto aHUS wiąże się z dużą śmiertelnością i dużym odsetkiem nawrotów [26,43]. Badania wykazały, że w przypadku zastosowanie ekulizumabu rokowanie w zakresie poprawy funkcji nerek oraz redukcji częstości nawrotów TMA jest znacznie lepsze [25,26]. Wykazanie mutacji nie jest konieczne do rozpoznania, ale wpływa na rokowanie (np. mutacja czynnika H wiąże się z bardzo złym rokowaniem). Mutacja MCP jest natomiast związana z łagodną postacią aHUS [34,43].

Zakrzepowa plamica małopłytkowa

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (*thrombotic thrombocytopenic purpura* – TTP) to mikroangiopatia

zakrzepowa spowodowana zmniejszoną aktywnością metaloproteiny ADAMTS13. Wyróżnia się dwie postaci TTP – wrodzoną (zespół Upshawa i Schulmana) oraz nabytą (zespół Moschcowitza) [1,44].

Epidemiologia

Rocznie notuje się około 3,7–11 nowych przypadków TTP na 1000 000 osób. Większość zachorowań przypada na 4. dekadę życia, kobiety chorują nieznacznie częściej niż mężczyźni (3:2) [45]. Wrodzona postać TTP dotyczy dzieci poniżej 5. roku życia [46,47].

Etiologia i etiopatogeneza

Wrodzona TTP jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, w której zmniejszenie lub utrata aktywności metaloproteiny ADAMTS13 spowodowana jest mutacją genu kodującego ten enzym [1,46]. Postać nabyta plamicy wynika z obecności autooprzeciwciał, które hamują aktywność bądź przyspieszają klirens nerkowy metaloproteiny. Enzym ADAMTS13 przecina duże multimery czynnika von Willebranda (ULVWf) na mniejsze fragmenty. Zmniejszenie aktywności metaloproteiny doprowadza do akumulacji ULVWf. Kompleksy czynnika von Willebranda przyczyniają się do aktywacji płytek krwi, prowadząc do ich agregacji i tworzenia zakrzepów w naczyniach. W tak zmienionych naczyniach dochodzi do hemolizy krwinek czerwonych [1,44,45]. Powstające w naczyniach włosowatych oraz w małych tętniczkach agregaty płytek i fibryny doprowadzają do niedokrwienia narządów z następczym upośledzeniem ich funkcji. Procesem tym najczęściej objęte są naczynia mózgu, nerek, serca, trzustki, jelit oraz nadnerczy. Czynniki spustowymi sprzyjającymi produkcji przeciwciał są: ciąża, zakażenia, urazy i operacje. Zespół ten charakteryzuje się samoistnymi remisjami oraz nawrotami. W okresie bezobjawowym aktywność metaloproteiny normalizuje się, a przeciwciała zanikają [1].

Obraz kliniczny

Pięć głównych objawów TTP to: małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna nieimmunologiczna, ostre uszkodzenie nerek, objawy neurologiczne oraz gorączka. Wszystkie jednocześnie występują tylko u niewielkiego odsetka chorych. Najczęściej w badaniach laboratoryjnych stwierdza się małopłytkowość i niedokrwistość [45].

U pacjentów mogą wystąpić objawy skazy małopłytkowej oraz żółtaczką wynikającą z rozpadu erytrocytów. TTP może manifestować się objawami niedokrwieniami OUN w postaci bólów i zawrotów głowy, objawów ogniskowych, drgawek, udaru, a nawet śpiączki. Zajęcie naczyń wieńcowych doprowadza do pojawienia się objawów stenokardialnych. Zmiany zakrzepowe w naczyniach zaopatrujących przewód pokarmowy prowadzą

do wystąpienia bólów brzucha, biegunki, nudności i wymiotów. Zajęcie naczyń nerkowych wiąże się natomiast z pogłębianiem niewydolności nerek [1]. U około 50–75% pacjentów z TTP pojawiają się objawy neurologiczne, natomiast uszkodzenie nerek jest spotykane rzadziej niż w zespołach hemolityczno-mocznicowych [46].

Rozpoznanie

Warunkiem ustalenia rozpoznania TTP jest wykazanie cech mikroangiopatii zakrzepowej oraz aktywności ADAMTS13 <10% lub stwierdzenie obecności przeciwciał anty-ADAMTS13. Dodatkowo należy wykluczyć etiologię typową dla zespołów hemolityczno-mocznicowych [46]. W przypadku HUS i aHUS enzym ten wykazuje prawidłową aktywność. Również we wtórnych przyczynach mikroangiopatii aktywność enzymu ADAMTS13 zazwyczaj mieści się w normie. Tylko u niewielkiej liczby pacjentów z nowotworami złośliwymi, DIC i sepsą aktywność metaloproteinazy może być znacznie zmniejszona [34,48,49]. Po uzyskaniu wyniku wykazującego małą aktywność metaloproteinazy kolejnym krokiem powinno być poszukiwanie mutacji oraz przeciwciał anty-ADAMTS13 w celu odróżnienia postaci wrodzonej od nabytej [34,50-52].

Leczenie

Po wykazaniu cech mikroangiopatii zabezpiecza się próbkę krwi w celu oznaczenia aktywności enzymu ADAMTS13, po czym niezwłocznie przystępuje do leczenia. W przypadku podejrzenia TTP kluczowe jest wdrożenie leczenia plazmaferezami wymiennymi. Zabieg ten usuwa przeciwciała przeciwko ADAMTS13 i kompleksy ULVWf, a także dostarcza prawidłowo działającą metaloproteinazę [1,21,45]. Standardowo usuwa się 1–1,5-krotną objętość osocza danego pacjenta w ciągu doby, zastępując je osoczem dawcy. W przypadku braku natychmiastowej dostępności TPE należy zastosować transfuzje świeżo mrożonego osocza. Terapeutyczną wymianę osocza przeprowadza się codziennie, do czasu normalizacji poziomu płytek krwi i LDH przez 2–3 kolejne dni. Chociaż często praktykuje się stopniowe zmniejszanie objętości wymienianego osocza przez dłuższy czas, to zasadność takiego postępowania nie została potwierdzona prospektywnymi badaniami klinicznymi [1,53]. W związku z koniecznością wymiany dużej ilości osocza w tej grupie chorych częściej dochodzi do reakcji alergicznych oraz reakcji po cytrynianach. W celu zmniejszenia liczby powikłań po cytrynianach należy stosować ACD-A jako antykoagulant. W niektórych przypadkach do osocza podawanego pacjentom można dodać 5% roztwór albumin (m.in. pacjentom z ciężkimi reakcjami alergicznymi na białka osocza oraz gdy ilość osocza jest ograniczona) [53].

W celu zmniejszenia poziomu przeciwciał, poprawy funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmniejszenia liczby TPE koniecznych do uzyskania remisji włącza się dostępną terapię prednizonem w dawce 1 mg/kg mc./d [54]. Brak poprawy po tygodniowym leczeniu bądź pogorszenie stanu klinicznego wskazuje na oporność, natomiast ponowne wystąpienie objawów po miesiącu od zakończenia plazmaferezy definiuje się jako nawrót. W obu przypadkach należy wykluczyć inne rozpoznanie, zastosować plazmaferezę całkowitą dwa razy dziennie lub zwiększyć objętość wymienianego osocza [1].

Jeżeli immunosupresja glikokortykosteroidami i rytuksymabem nie spowoduje poprawy, należy rozważyć wdrożenie innych leków hamujących układ odpornościowy (m.in. cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, winkrystyna) lub splenektomię. Opisywane są również inne możliwe terapie, m.in. rekombinowany ADAMTS13 (dedykowany pacjentom z wrodzoną TTP) czy też przeciwciało monoklonalne kaplacizumab, N-acetylocysteina oraz immunoabsorbpcyjna proteina A, która usuwa IgG przeciwko ADAMTS13 [21,46,54]. Nowym podejściem terapeutycznym, o potwierdzonej w badaniach klinicznych skuteczności, jest kaplacizumab – nanociało skierowane przeciwko antygenowi obecnemu na czynniku von Willebranda, które konkurując z płytkami krwi o wiązanie, zapobiega ich aktywacji i agregacji. Kaplacizumab nie wpływa na wiązanie vWF z kolagenem ani z metaloproteinazą ADAMTS13. Natomiast N-acetylocysteina, stosowana od wielu lat jako mukolityk, w badaniach przeprowadzonych na osoczu ludzkim (zawierającym UL-vWF multimetry i pozbawionym ADAMTS13) doprowadza do zmniejszenia multimetrów czynnika vW poprzez niszczenie mostków disiarczkowych domeny A1 czynnika, co również zaburza wiązanie płytek krwi i ich aktywację przez ten czynnik [54].

Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CD 20 obecnych na limfocytach B. Jego działanie polega na zmniejszeniu liczby tych limfocytów, a tym samym zmniejszeniu produkcji auto-przeciwciał. Udowodniono skuteczność rytuksymabu u pacjentów z ostrą TTP. Średni czas niezbędny do uzyskania remisji wynosi 10 dni, niezależnie od czasu włączenia tego leku po rozpoznaniu TTP [21,55]. Natomiast przeciętny czas do wystąpienia nawrotu to około 24 miesiące. Korzyści odnoszą również pacjenci z oporną i nawrotową TTP [21,56]. W praktyce klinicznej rytuksymab podaje się równoległe z TPE, zachowując około 18–24-godzinne odstępy między ich podaniem [53]. Wspomagająco stosuje się KKCz (w przypadku ciężkiej niedokrwistości spowodowanej hemolizą), rzadziej KKP (zarezerwowane tylko dla pacjentów obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia zagrażającego życiu krwotoku, będącego wynikiem trombocytopenii) oraz niekiedy HDCz w dawce profilaktycznej. W okresie remisji można monitorować

aktywność ADAMTS13 w celu zastosowania ewentualnej profilaktyki wtórnej rytuksymabem. Jednak – jak podają autorzy – czas od zmniejszenia aktywności tego enzymu do wystąpienia nawrotu jest różny. U niewielkiego odsetka pacjentów pomimo remisji klinicznej nie uzyskuje się zwiększenia aktywności metaloproteinazy. Takich chorych należy leczyć rytuksymabem z mykofenolanem mofetylu [21].

Obecnie podstawą leczenia dziedzicznej TTP są transfuzje świeżo mrożonego osocza. U pacjentów z częstymi nawrotami konieczne są regularne (2–3 razy w tygodniu) profilaktyczne wlewy osocza. Istnieje również możliwość uzupełniania brakującego enzymu poprzez dostarczanie metaloproteinazy uzyskiwanej z osocza bądź sztucznie [34,50,51].

Rokowanie

Nieleczona zakrzepowa plamica małopłytkowa wiąże się z 90% ryzykiem zgonu; plazmaferezy wymienne zmniejszają to ryzyko do 10–25% [2,45]. Pacjenci z ciężkim niedoborem ADAMTS13 wykazują lepszą odpowiedź na TPE (śmiertelność wynosi 8–19%), gorzej rokują pacjenci z umiarkowanym zmniejszeniem aktywności metaloproteinazy (śmiertelność dotyczy 18–56% chorych) [46,57]. Rokowanie poprawia wczesne rozpoczęcie TPE. Prognostycznie złe jest zajęcie układu nerwowego, serca, bardzo mały poziom płytek po dwóch dniach leczenia, a także wiek >60. roku życia. Przebieg TTP wiąże się ze zmniejszeniem aktywności fizycznej, zdolności intelektualnych oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego [45].

Diagnostyka różnicowa mikroangiopatii zakrzepowych

Mikroangiopatie zakrzepowe należy różnicować między sobą, przede wszystkim ze względu na konieczność wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Kluczowym badaniem, które skłania do rozważenia rozpoznania TMA, jest morfologia krwi obwodowej z rozmazem ręcznym. Stwierdzenie małopłytkowości i niedokrwistości normocytarnej z retikulocytozą oraz obecnością schistocytów i erytroblastów jest podstawą do rozszerzenia diagnostyki. Diagnostyka niedokrwistości wykaże w tym przypadku zwiększoną aktywność LDH, bilirubiny pośredniej oraz ujemny odczyn Coombsa, co skłania do rozpoznania niedokrwistości hemolitycznej nieimmunologicznej. Istotny jest wynik koagulogramu, w którym nie stwierdza się nieprawidłowości. W badaniach laboratoryjnych na cechy uszkodzenia nerek wskazują: zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi oraz pojawienie się białkomoczu i krwinkomoczu w badaniu ogólnym moczu. Biegunka krwotoczna jest najbardziej typowa dla HUS, choć może wystąpić

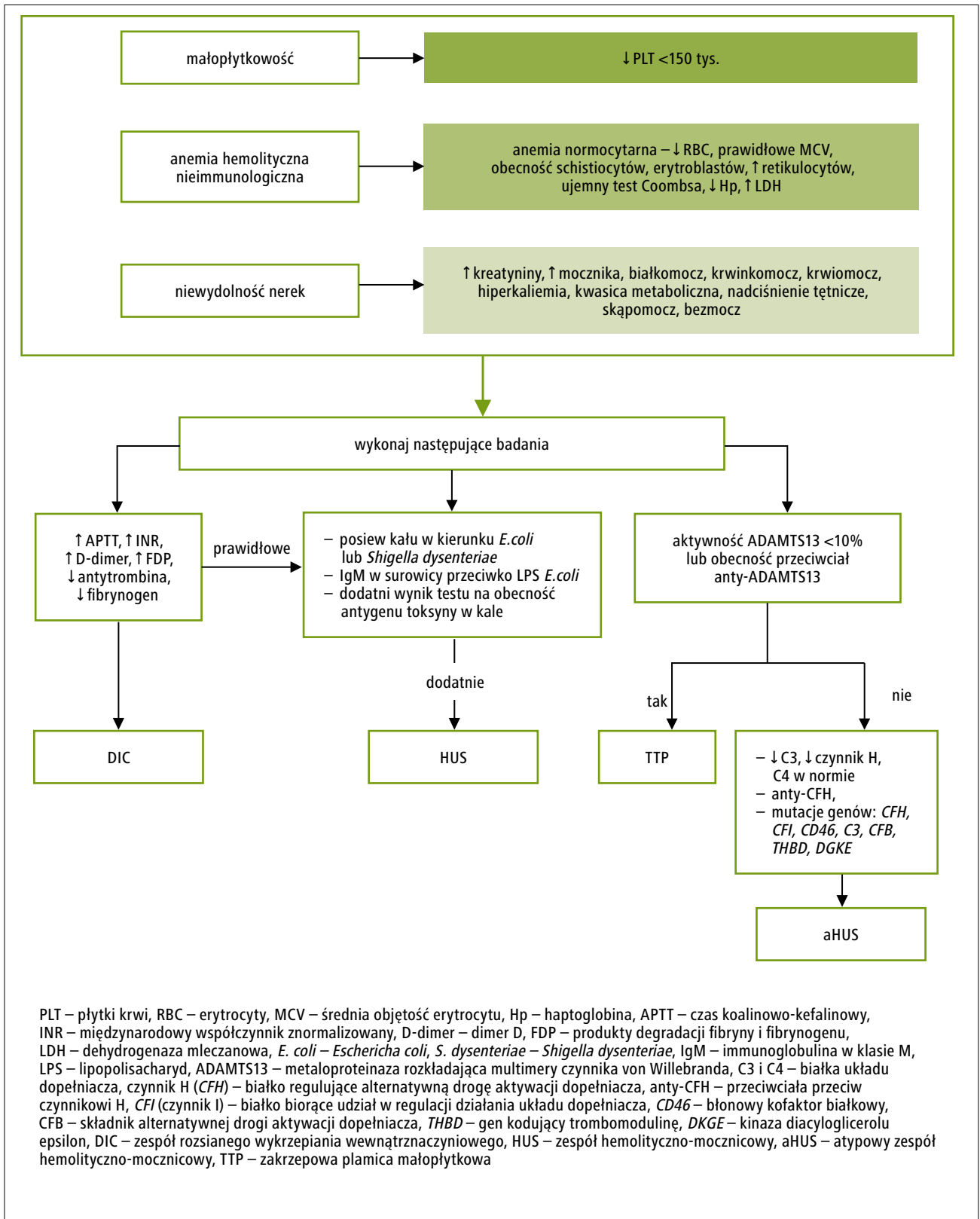
również w innych postaciach TMA, dlatego zawsze należy wykonać posiew kału, test na obecność antygenu werotoksyny w kale, a także oznaczenie IgM przeciwko LPS *E. coli*. Pozytywny wynik w kierunku *E. coli* lub *S. dysenteriae* pozwoli na rozpoznane klasycznego HUS. Dodatkowo należy ocenić aktywność enzymu ADAMTS13 oraz poziom przeciwciał przeciwko tej metaloproteinazie. Zmniejszenie aktywności lub obecność tych przeciwciał, przy prawidłowej aktywności układu dopełniacza i negatywnych wynikach badań mikrobiologicznych, skłania do ustalenia rozpoznania TTP. Równocześnie należy ocenić aktywność układu dopełniacza – poziom składników C3 i C4, czynnika H i I oraz mutacji tego układu: CFH, CFI, CD46, C3, CFB, THBD, DGKE [21]. Zaburzenia układu dopełniacza przy prawidłowej aktywności metaloproteinazy i negatywnym badaniu w kierunku patogenu produkującego werotoksynę pozwoli na rozpoznanie aHUS (ryc. 1.). Diagnostyczna biopsja nerki nie jest konieczna do ustalenia rozpoznania, ponadto na podstawie jej wyniku nie można ściśle określić rodzaju TMA. Należy również pamiętać, że zabieg związany jest z pewnym ryzykiem wystąpienia powikłań, a niekiedy nawet przyspiesza progresję choroby [28]. Pewną wskazówką diagnostyczną przemawiającą przeciwko rozpoznaniu TTP jest znacznie zwiększone stężenie kreatyniny ($\geq 2,26$ mg/dl) i liczba płytek $>30 \times 10^9/l$. W praktyce klinicznej jednak można spotkać pacjentów z TTP również z takimi parametrami [21,28,58-61].

Nie należy sugerować się tylko manifestacją narządową. Objawy neurologiczne nie powinny przemawiać za zawężaniem diagnostyki w kierunku TTP, ponieważ u około 50% dzieci z aHUS występują objawy związane z zajęciem OUN. Ponadto biegunka, kojarzona głównie ze STEC-HUS, występuje również u pacjentów z aHUS i TTP [28].

Zastanawiając się nad przyczynami mikroangiopatii zakrzepowej, należy wykluczyć jej wtórne przyczyny, takie jak zakażenie HIV, *Streptococcus pneumoniae*, SLE (dsDNA), twardzina, zespół antyfosfolipidowy, niedobór kobalaminy [21] oraz leki (chinina, takrolimus, cyklosporyna, interferony, gemcytabina, mitomycyna, klopidogrel, estrogen, progesteron i tiklopidyna) [28,62]. We wtórnych przypadkach najpierw należy skupić się na leczeniu choroby podstawowej, a dopiero gdy okaże się ono nieskuteczne, rozważyć rozpoznanie aHUS i rozpoczęcie leczenia ekulizumabem [28].

Mikroangiopatie zakrzepowe u kobiet w ciąży oraz kobiet w czasie połogu

Mikroangiopatie zakrzepowe to problem, który dotyczy również kobiet w ciąży oraz kobiet w trakcie połogu. Wystąpienie niedokrwistości hemolitycznej



Rycina. Diagnostyka różnicowa mikroangiopatii zakrzepowych

Figure. Differential diagnosis of thrombotic microangiopathy

mikroangiopatycznej, małopłytkowości oraz cech ostrej niewydolności nerek wymaga różnicowania przede wszystkim ze stanem przedrzucawkowym, zespołem HELPP, TTP oraz aHUS. Stany, takie jak sepsa, przedwczesne odklejenie łożyska i krwotok, mogą być przyczyną wymienionych powyżej objawów w mechanizmie rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC) [63].

Stwierdzenie niedokrwistości i małopłytkowości u ciężarnej w pierwszej kolejności wymaga wykluczenia stanu przedrzucawkowego oraz HELPP. Niespełnienie kryteriów diagnostycznych stanu przedrzucawkowego (tj. ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mm Hg, które pojawiło się po 20. tygodniu ciąży, białkomocz) oraz zespołu HELLP (tj. cechy stanu przedrzucawkowego, ciśnienie tętnicze $\geq 160/110$ mm Hg, PLT $< 100\ 000/\mu\text{l}$, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych lub silny ból brzucha w prawym górnym kwadrancie, kreatynina $> 1,1$ mg/dl, obrzęk płuc, zaburzenia neurologiczne oraz zaburzenia widzenia) lub brak poprawy bądź pogorszenie stanu klinicznego po urodzeniu dziecka wymaga wysunięcia podejrzenia TTP lub aHUS. W tej grupie kobiet, tak jak w populacji ogólnej, TTP występuje dziedzicznie (homozygotycznie lub heterozygotycznie) oraz częściej jako postać nabyta. Rozpoznanie postaci wrodzonej wiąże się z dużym ryzykiem i wymaga wykonywania przez całą ciążę transfuzji osocza [64]. TTP może wystąpić w każdym okresie ciąży, ale najczęściej pojawia się w okolicach terminu porodu oraz kilka tygodni po urodzeniu dziecka. Charakteryzuje się aktywnością ADMATS13 $< 10\%$. Częściej występują zaburzenia neurologiczne, przede wszystkim objawy ogniskowe, oraz ciężka niedokrwistość i ciężka małopłytkowość. Wystąpienie zaawansowanej niewydolności nerek z towarzyszącym nadciśnieniem, umiarkowaną niedokrwistością i małopłytkowością, bez współistniejących zaburzeń neurologicznych, bez uszkodzenia wątroby, po wykluczeniu innych przyczyn mikroangiopatii zakrzepowej wskazuje na rozpoznanie aHUS. Ze względu na ograniczoną dostępność oraz czas potrzebny na uzyskanie wyniku badanie genetyczne wykorzystuje się głównie do oceny ryzyka nawrotu oraz zaplanowania dalszego postępowania [63]. Kluczowe jest różnicowanie tych zespołów, ponieważ w stanie przedrzucawkowym/HELLP w zależności od stanu matki i płodu oraz zaawansowania tych zespołów postępowanie terapeutyczne polega na rozwiązaniu ciąży i kontroli ciśnienia tętniczego. Natomiast w TTP i aHUS leczenie włącza się od razu, starając się utrzymać ciążę do czasu osiągnięcia wymaganego wieku ciążowego, stosując plazmaferezę wymienne w TTP, a inhibitor układu dopełniacza w aHUS. Nie potwierdzono szkodliwego wpływu terapii tych zespołów na płód ani dodatkowych korzyści wynikających z natychmiastowego porodu [65-68].

Polekowe mikroangiopatie zakrzepowe

Polekowe mikroangiopatie zakrzepowe (*drug-induced thrombotic microangiopathy* – DITMA) to TTP oraz aHUS wywołane ekspozycją na różne substancje, po wykluczeniu innych możliwych przyczyn. W literaturze opisano wiele przypadków mikroangiopatii polekowych, jednak nie wszystkie mają udowodniony związek przyczynowo-skutkowy.

W czasopiśmie „Blood” w 2015 r. ukazał się artykuł, w którym autorzy opisali wyniki przeglądu przypadków klinicznych DITMA. Większość z 78 substancji o możliwym związku z mikroangiopatią uznano za prawdopodobną przyczynę TMA (m.in. klopidogrel, ibuprofen, imatynib, metronidazol, estrogeny, progesteron, tamoksyfen). Jedynie 22 substancje zostały uznane za pewne: chinina (najczęstsza przyczyna DITMA), kwetiapina, penicylina, oksaliplatyna, muromonab – CD3, trielina, cyklosporyna, takrolimus, sirolimus, interferon α , gemcytabina, interferon β , mitomycyna, bewacizumab, sunitynib, pentostatyna, kokaina, ewerolimus, polikarboksylan interferonu, sulfisoksazol, winkrystyna i docetaksel.

Za patogenezę DITMA uznaje się reakcje immunologiczne, w wyniku których powstają przeciwciała skierowane między innymi przeciwko płytkom krwi oraz toksyczność zależna od dawki i czasu stosowania. Klinicznie cechą różniącą oba mechanizmy jest czas od zastosowania do wystąpienia mikroangiopatii – uważa się, że reakcje immunologiczne występują wcześniej [62].

Ustalenie rozpoznania DITMA o podłożu immunologicznym wymaga spełnienia następujących kryteriów:

- wykluczenie innych przyczyn TMA,
- przyjmowanie w danym czasie tylko jednej substancji podejrzonej o związek z mikroangiopatią lub kontynuowanie albo wznowienie podawania innych,
- wcześniejsza lub kolejna ekspozycja wywołała objawy lub wykryto przeciwciała zależne od substancji (skierowane przeciwko płytkom krwi lub innym komórkom).

Objawy powinny wystąpić w ciągu 21 dni, jeśli podejrzana substancja przyjmowana była codziennie, lub w ciągu 24 godzin, o ile przyjmowano ją sporadycznie.

Rozpoznanie mikroangiopatii związanej z toksycznością zależną od dawki lub czasu stosowania obejmuje następujące kryteria:

- wykluczenie innych przyczyn TMA,
- w danym czasie przyjmowanie tylko jednej substancji podejrzonej o związek z mikroangiopatią lub kontynuacja albo wznowienie podawania innych,
- stwierdzenie poprawy bądź ustąpienie objawów po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki danej substancji [69].

Mikroangiopatie zakrzepowe w chorobach nowotworowych

Mikroangiopatie zakrzepowe rozpoznawane są u pacjentów z chorobą nowotworową, częściej w postaci zaawansowanej, z obecnymi przerzutami nowotworowymi, ale również u tych, u których nowotwór nie został do tej pory wykryty. Przyczyną powstawania zakrzepów naczyniowych może być bezpośredni wpływ nowotworu (tj. systemowe przerzuty nowotworowe, przerzuty do szpiku lub jego martwica) oraz wpływ chemioterapii (tj. toksyczność zależna od dawki oraz inicjacja reakcji immunologicznych) bądź TTP, HUS albo aHUS. Inwazja komórek nowotworowych do naczyń uszkadza erytrocyty, co zapoczątkowuje zakrzepicę wewnątrznaczyniową, w wyniku której zużywane są płytki krwi. Bardzo często u tych pacjentów rozpoznaje się TTP i rozpoczyna nieskuteczne leczenie wymianą osocza. W rejestrze Oklahoma TTP-HUS prowadzonym w latach 1989–2015 do wymiany osocza zakwalifikowano 509 pacjentów, podejrzewając TTP. U 11 osób z tej grupy ostatecznie rozpoznano rozsianą chorobę nowotworową, która była przyczyną mikroangiopatii. Nowotwory stwierdzone u tych pacjentów to rak piersi (dwie osoby), niedrobnokomórkowy rak płuc (dwie osoby), nowotwór trzustki, nerki, gruczołu krokowego, mięsak Kaposiego, chłoniak niezłazniczy, ostra białaczka limfatyczna i oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów. Martwicę szpiku kostnego w 90% przypadków powodują choroby nowotworowe, głównie hematologiczne (najczęściej ostra białaczka limfatyczna), natomiast wśród guzów litych większość przypadków stanowi rak prostaty.

Dodatkowym mechanizmem odpowiedzialnym za występowanie niedokrwistości hemolitycznej oraz trombocytopenii u osób z chorobą nowotworową jest DIC. Występuje on często w przebiegu białaczki promielocytowej (poprzez uwalnianie czynników prokoagulacyjnych) oraz nowotworów trzustki, żołądka i jajnika (w wyniku aktywacji czynnika X układu krzepnięcia) [70]. W badaniach laboratoryjnych u pacjentów z DIC stwierdza się zmniejszone stężenie fibrynogenu [71]. Chemioterapeutyki będące przyczyną mikroangiopatii w wyniku toksyczności to: gemcytabina, mitomycyna, interferon alfa, cysplatylna, bewacyzumab, pentostatyna, sunitynib, oksaliplatyna, docetaksel, ewerolimus i winkrystyna.

Toksyczność spowodowana reakcją immunologiczną, poprzez produkcję przeciwciał przeciwko płytkom krwi, neutrofilom i innym komórkom, związana jest ze stosowaniem: oksaliplatyny, gemcytabiny i imatynibu. Jeśli objawy mikroangiopatii pojawiają się nagle i powtarzają się po każdorazowym podaniu chemioterapeutyku, należy podejrzewać podłoże immunologiczne. Jeśli natomiast proces ten jest powolniejszy i prowadzi do postępującej niewydolności nerek, za prawdopodobną przyczynę należy uznać toksyczność zależną od leku i dawki.

W przypadku mikroangiopatii polekowej należy odstawić daną substancję. W literaturze opisywane są przypadki korzystnego efektu terapeutycznego po zastosowaniu ekulizumabu bądź rytuksymabu. Po wykluczeniu mikroangiopatii polekowej należy zróżnicować mikroangiopatię zależną od nowotworu i TTP, HUS oraz aHUS [71,72].

W diagnostyce chorób nowotworowych pomocne okazują się: biopsja szpiku oraz badania obrazowe. W przypadku mikroangiopatii spowodowanej nowotworem może dojść do zajęcia szpiku kostnego oraz pojawienia się niedojrzałych granulocytów i jądrzastych erytrocytów w morfologii krwi obwodowej. W obu grupach obserwuje się zwiększone stężenie LDH, jednak zazwyczaj w chorobach nowotworowych jest ono większe niż w TTP. U chorych na nowotwór stwierdza się również zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz koagulopatie. Aktywność ADAMTS13 jest prawidłowa. W obrazie klinicznym osób z chorobą nowotworową uwagę zwraca osłabienie, utrata masy ciała, ból pleców oraz kości. U osób z TTP osłabienie i duszność mogą być spowodowane niedokrwistością, typowo nie występuje zmniejszenie masy ciała ani bóle kostne [73]. Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy jest rozpoznaniem, które bierze się pod uwagę po wykluczeniu innych rozpoznań mogących być przyczyną mikroangiopatii [71].

Niezbędne jest jak najszybsze ustalenie rozpoznania, ponieważ od tego zależy dalsze postępowanie. W przypadku TTP należy wdrożyć procedurę terapeutycznej wymiany osocza. Niestety w przypadku pacjentów z mikroangiopatią spowodowaną nowotworem rokowanie jest bardzo złe – należy podjąć decyzję o ewentualnym agresywnym leczeniu choroby nowotworowej bądź o terapii paliatywnej [74].

Mikroangiopatie zakrzepowe w przebiegu transplantacji komórek krwiotwórczych

Pacjenci po przeczepleniu szpiku kostnego to kolejna grupa osób narażonych na wystąpienie mikroangiopatii zakrzepowej. Odsetek dotkniętych tym powikłaniem waha się w granicach 0,5–63,3% [75]. Etiologia mikroangiopatii w tej grupie pacjentów jest najprawdopodobniej wieloczynnikowa, wpływ mogą mieć m.in. leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna, takrolimus), zakażenia o różnej etiologii (np. cytomegalowirus, parwowirus, adenowirus, wirus grypy typu A, *Aspergillus*), napromieniowanie całego ciała (*total body irradiation* – TBI) i choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi. U tych pacjentów patogenezą mikroangiopatii odzwierciedla aHUS [23].

Kilka społeczności naukowych stworzyło własne kryteria diagnostyczne mikroangiopatii zakrzepowej

w wyniku transplantacji szpiku. Każda z tych grup uwzględnia zwiększenie stężenia LDH oraz obecność schistocytów we krwi obwodowej, większość bierze pod uwagę również trombocytopenię, w części pojawiają się: zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ujemny odczyn Coombsa, zmniejszenie stężenia haptoglobiny i zwiększenie zapotrzebowania na transfuzje [76].

Cyklosporyna i takrolimus to inhibitory kalcyneuryny o udowodnionym związku z powstawaniem mikroangiopatii zakrzepowej [77]. Substancje te powodują zmniejszenie produkcji prostacyklin i tlenku azotu, aktywowanie białka C, a także zwiększenie stężenia tromboksanu A₂, przez co dochodzi do uszkodzenia komórek śródbłonna [78,79]. Badania wykazują również, iż w wyniku ekspozycji na cyklosporynę komórki śródbłonna uwalniają substancje odpowiedzialne za aktywację alternatywnej drogi dopełniacza [80]. Kolejne badania opisują zwiększenie stężenia składowych dopełniacza C3, C4d i MAC u pacjentów z uszkodzeniem nerek w wyniku stosowania cyklosporyny [81]. Dodatkowo składowa dopełniacza C5a, wiążąc się z receptorami obecnymi na neutrofilach, przyczynia się do uwalniania wolnych rodników tlenowych, które dodatkowo uszkadzają śródbłonek naczyń [82]. Wymienione powyżej infekcje oraz TBI poprzez toksyczny wpływ na śródbłonek rozpoczynają kaskadę reakcji, doprowadzając do powstawania zakrzepów wewnątrznaczyniowych [83,84].

Również choroba przeszczep przeciw gospodarzowi zwiększa ryzyko mikroangiopatii zakrzepowej w wyniku uszkodzenia śródbłonna prawdopodobnie przez: zwiększenie stężenia cytokin, aktywację układu krzepnięcia, małe stężenie VEGF lub cytotoksyczny wpływ komórek T dawcy [85]. Leczenie pacjentów z mikroangiopatią zakrzepową po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych w pierwszej kolejności wymaga odstawienia substancji o potencjalnym związku z mikroangiopatią, przede wszystkim inhibitorów kalcyneuryny [86]. Często na początku stosuje się terapeutyczną wymianę osocza, co wynika z trudności diagnostyki różnicowej TTP i aHUS. Coraz więcej badań wykazuje natomiast na pozytywny efekt terapeutyczny ekulizumabu [87].

Podsumowanie

Mikroangiopatie zakrzepowe są rzadko spotykanymi w praktyce klinicznej zespołami kliniczno-patologicznymi, jednak w fachowej literaturze medycznej coraz częściej opisywane są przypadki pacjentów z takim rozpoznaniem, przez co wzrasta świadomość oraz czujność lekarzy. W dzisiejszych czasach wraz z postępowaniem medycyny wiedza na temat etiologii, objawów, diagnostyki oraz leczenia jest większa i łatwiej dostępna. Należy pamiętać, że wczesne rozpoznanie oraz włączenie

odpowiedniego leczenia ma ogromne znaczenie dla rokowania pacjentów.

Piśmiennictwo

- Zawilska K. Skazy krwotoczne płytkowe. In: Gajewski P, ed. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017: 1865–1869
- Webster K, Schnitzler E. Hemolytic uremic syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2014; 120:1113–1123
- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*, 2002; 347: 589–600
- Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Today's understanding of the haemolytic uremic syndrome. *Eur J Pediatr*, 2010; 169: 7–13
- Adamczuk D, Bierza I, Roszkowska-Blaim M. Zespół hemolityczno-mocznicy. *Nowa Pediatria*, 2009; 2: 63–67
- Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): Making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2012; 10: 1–2
- Myśliwiec M. Mikroangiopatie zakrzepowe – postępy w patogenezie, diagnostyce i leczeniu. *Nefrol Dial Pol*, 2008; 12: 124–127
- Marczak E, Żurowska A. Zespół hemolityczno-mocznicy. In: Sieniawska M, Wyszyńska T, eds. *Nefrologia dziecięca*. T. II. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”, Warszawa 2003: 329–347
- Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic – uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis – meta-analysis. *JAMA*, 2002; 288: 996–1001
- Tarr PI, Gordon CA, Handler WL. Shiga – toxin-producing *Escherichia coli* and hemolytic uremic syndrome. *Lancet*, 2005; 365: 1073–1085
- Hahn JS, Havens PL, Higgins JJ, et al. Neurological complications of hemolytic-uremic syndrome. *J Child Neurol*, 1989; 4: 108–113
- Barnett NDP, Kaplan AM, Bernes SM, Cohen ML. Hemolytic uremic syndrome with particular involvement of basal ganglia and favorable outcome. *Pediatr Neurol*, 1995; 12: 155–158
- Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Rev*, 1993; 14: 218–224
- Thayu M, Chandler WL, Jelacic S, et al. Cardiac ischemia during hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2003; 18: 286–289
- Mohammed J, Filler G, Price A, Sharma AP. Cardiac tamponade in diarrhoea – positive hemolytic uremic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2009; 24 (2): 679–781
- Thomas NJ, Messina JJ, DeBruin WJ, Carcillo JA. Cardiac failure in hemolytic uremic syndrome and rescue with extracorporeal life support. *Pediatr Cardiol*, 2005; 26 (1): 104–106
- Tapper D, Tarr P, Avner E, et al. Lessons learned in the management of hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr Surg*, 1995; 30 (2): 158–163
- Banerjee S. Hemolytic uremic syndrome. *Indian Pediatr*, 2009; 46: 1075–1084
- Mohsin M, Haque A, Ali A, et al. Effects of ampicillin, gentamicin, and cefotaxime on the release of Shiga toxins from Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated during a diarrheal episode in Faisalabad, Pakistan. *Foodborne Pathog Dis*, 2010; 7: 85–90
- Gould LH, Demma L, Jones TF, et al. Hemolytic uremic syndrome and death in persons with *Escherichia coli* O157:H7 infection, Foodborne Diseases Active Surveillance Network Sites, 2000–2006. *Clin Infect Dis*, 2009; 49: 1480–1485
- Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uremic syndrome. *Br J Haematol*, 2014; 164: 759–766
- Fraga-Rodriguez GM, Brió-Sanagustin S, Turón-Viñas E, et al. Eculizumab in a child with atypical haemolytic uremic syndrome and haemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by cytomegalovirus infection. *BMJ Case Rep*, 2017; pii: bcr-2016-219065
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1676–1687
- Kourouklaris A, Ioannou K, Athanasiou I. Postpartum thrombotic microangiopathy revealed as atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: a case report. *J med. Case Rep*, 2014; 8: 307

25. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 2013; 368: 2169–2181
26. de Andrade LGM, Contti MM, Nga HS, et al. Long-term outcomes of the Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after kidney transplantation treated with eculizumab as first choice. *PLoS ONE*, 2017; 12 (11): e0188155
27. Noris M, Remuzzi G. Managing and preventing atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013; 22 (6): 704–712
28. Hossain MA, Cheema A, Kalathil S, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: laboratory characteristics, complement-amplifying conditions, renal biopsy, and genetic mutations. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018; 29 (2): 276–283
29. Akimoto T, Muto S, Ito C, et al. Clinical features of malignant hypertension with thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Hypertens*, 2011; 33: 77–83
30. Barbour T, Johnson S, Cohn S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant*, 2012; 27: 2673–2685
31. Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: What is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2012; 2012: 617–625
32. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*, 2015; 35: 421–447
33. OrNSTein BW, Atkinson JP, Densen P. The complement system in pediatric systemic lupus erythematosus, atypical hemolytic uremic syndrome, and complement-mediated membranoproliferative glomerulopathies. *Curr Opin Rheumatol*, 2012; 24: 522–529
34. Mannucci PM, Cugno M. The complex differential diagnosis between thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory weapons and their impact on treatment choice and monitoring. *Thrombosis Res*, 2015; 136 (5): 851–854
35. Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood*, 2015; 125: 3253–3262
36. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 1991; 325: 393–397
37. Nurnberger J, Philipp T, Witzke O, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 2009; 360: 542–544
38. Cugno M, Tedeschi S, Ardisson G. Tailored eculizumab regimen for patients with atypical hemolytic uremic syndrome: requirement for comprehensive complement analysis: comment. *J Thromb Haemost*, 2015; 13: 485–486
39. Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G, et al. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20 (5): 940–949
40. Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznikowego – program lekowy NFZ. www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne
41. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5 (10): 1844–1859
42. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant*, 2013; 13 (3): 663–675
43. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol*, 2013; 24: 475–486
44. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Prim*, 2017; 3: 317–320
45. Said A, Haddad RY, Stein R, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Disease-a-Month*, 2014; 60: 500–504
46. Shenkman B, Einav Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathic hemolytic anemias: Diagnosis and classification. *Autoimmunity Rev*, 2014; 13: 584–586
47. Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Arch Pathol Lab Med*, 2002; 126: 1430–1433
48. Vesely SK, George JN, Lammle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood*, 2003; 102: 60–68
49. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*, 2001; 98: 2730–2735
50. Scully M, Gattens M, Khair K, Liesner R. The use of intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y as prophylaxis and treatment in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 2006; 135: 101–104
51. Peyvandi F, Mannucci PM, Valsecchi C, et al. ADAMTS13 content in plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates. *Am J Hematol*, 2013; 88: 895–898
52. Hie M, Gay J, Galicier L, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2014; 124: 204–210
53. Journal of clinical apheresis DOI 10.1002/jca
54. Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo*, 2018; 11: 220–226
55. Westwood JP, Webster H, McGuckin S, et al. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *J Thromb Haemost*, 2013; 11 (3): 481–490
56. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of firstline rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a sub-optimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*, 2012; 40 (1): 104–111
57. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2004; 103: 4043–4049
58. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*, 2012; 8 (11): 643–657
59. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic syndromes. *Arch Dis Child*, 1997; 76: 518–521
60. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol*, 2011; 7: 23–35
61. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet*, 2003; 362: 1542–1547
62. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: A systematic review of published reports. *Blood*, 2015; 125: 616–618
63. George JN, Nester CM, McIntosh JJ, et al. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology*, 2015; 2015: 644–648
64. Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*, 2014; 124 (2): 211–219
65. Kelly R, Arnold L, Richards S, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol*, 2010; 149 (3): 446–450
66. Marasca R, Coluccio V, Santachiara R, et al. Pregnancy in PNH: another eculizumab baby. *Br J Haematol*, 2010; 150 (6): 707–708
67. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta*, 2013; 34 (2): 201–203
68. Usuki K, Urabe A, Kawaguchi T, et al. Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a report of 10 cases from the Working Group on Pregnancy of the Japan PNH Study Group. *Blood*, 2013; 122 (21): 2480
69. Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: experience of the Oklahoma registry and the bloodcenter of Wisconsin. *Am J Hematol*, 2015; 90 (5): 406–410
70. Tallman MS, Kwaan HC. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 1992; 79: 543–553
71. Morton J, George JN. Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in patients with cancer. *J Oncol Pract*, 2016; 2 (6): 523–530
72. George JN, Charania RS. Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost*, 2013; 39: 153–160

73. Nokes T, George JN, Vesely SK, et al. Pulmonary involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Hematol*, 2014; 92: 156–163
74. Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist*, 2007; 12: 11–19
75. George JN, Li X, McMinn JR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion*, 2004; 44: 294–304
76. Obut F, Kasinath V, Abdi R. Post-bone marrow transplant thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant*, 2016; 51: 891–897
77. Robson M, Côte I, Abbs I, et al. Thrombotic micro-angiopathy with sirolimus-based immunosuppression: potentiation of calcineurin inhibitor-induced endothelial damage? *Am J Transplant*, 2003; 3: 324–327
78. Garcia-Maldonado M, Kaufman CE, Comp PC. Decrease in endothelial cell-dependent protein C activation induced by thrombomodulin by treatment with cyclosporine. *Transplantation*, 1991; 51: 701–705
79. Brown Z, Neild GH. Cyclosporine inhibits prostacyclin production by cultured human endothelial cells. *Transplant Proc*, 1987; 19: 1178–1180
80. Renner B, Klawitter J, Goldberg R, et al. Cyclosporine induces endothelial cell release of complement-activating microparticles. *J Am Soc Nephrol*, 2013; 24: 1849–1862
81. Kim YO, Lim SW, Li C, et al. Activation of intrarenal complement system in mouse model for chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Yonsei Med J*, 2007; 48: 517–525
82. Vercellotti GM, Moldow CF, Jacob HS. Complement, oxidants, and endothelial injury: how a bedside observation opened a door to vascular biology. *J Clin Invest*, 2012; 122: 3044–3045
83. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1129–1136
84. Takatsuka H, Wakae T, Mori A, et al. Effects of total body irradiation on the vascular endothelium. *Clin Transplant*, 2002; 16: 374–377
85. Changsirikulchai S, Myerson D, Guthrie KA, et al. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: role of GVHD in pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009; 4: 345–353
86. Kim SS, Patel M, Yum K, Keyzner A. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: review of pharmacologic treatment options. *Transfusion*, 2015; 55: 452–458
87. Mache CJ, Acham-Roschitz B, Frémeaux-Bacchi V, et al. Complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009; 4: 1312–1316