

Mikroangiopatie zakrzepowe – postępy w patogenezie, diagnostyce i leczeniu

Michał MYŚLIWIEC

Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Słowa kluczowe:

- zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS)
- zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)
- patogeneza HUS/TTP
- diagnostyka HUS/TTP
- leczenie HUS/TTP

Key words:

- hemolytic uremic syndrome (HUS)
- thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)
- pathogenesis of HUS/TTP
- diagnostics of HUS/TTP
- treatment of HUS/TTP

Omówiono postępy w patogenezie, diagnostyce i leczeniu mikroangiopatii zakrzepowej (MZ) oraz zasadnicze różnice między zespołem hemolityczno-mocznicowym - (hemolytic-uremic syndrome -HUS) i zakrzepową plamicą małopłytkową (thrombotic thrombocytopenic purpura - TTP). Główną przyczyną HUS jest uszkodzenie śródbłonna naczyń, w postaci klasycznej (biegunkowej) przez shigatoksynę, w postaciach niebiegunkowych przez: wirusy, leki i inne czynniki. Nawracająca postać HUS spowodowana jest mutacją białek hamujących aktywność dopełniacza, takich jak: czynniki H, i I oraz MCP. Najważniejszą przyczyną TTP jest niedobór metaloproteiny ADAMTS 13, rozkładającej wielkocząsteczkowe multimery czynnika von Willebranda (vWF). Spowodowane to jest najczęściej przeciwciałami lub mutacjami genetycznymi. Nadmiar multimerów vWF powodują agregację płytek krwi i tworzenie w małych naczyniach podśródbłonkowych złogów, podobnych do zakrzepów. Przedstawiono niedawno zaproponowany podział patogenetyczny MZ. Wspólną cechą HUS i TTP jest małopłytkowość i mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna (schistocyty w rozmazie krwi obwodowej). Przy trudności w sprecyzowaniu rozpoznania, można używać określenia określenia HUS/TTP. Przedstawiono nowoczesne zasady leczenia, w którym nadal zasadniczą rolę odgrywa przetaczanie świeżo mrożonego osocza i plazmaferezy. Rośnie liczba doniesień o skuteczności przeciwciała anty CD 20 (rytuksymab), ale brak jest kontrolowanych badań klinicznych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 124-127)

Thrombotic microangiopathies- advances in pathogenesis, diagnostics and therapy

Advances in pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy (TMA) and the main differences between hemolytic-uremic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). The main cause of typical feature (diarrhoeal) of HUS is vascular endothelium damage by shigatoxin. Atypical causes of HUS are viruses, drugs or other agents. Recurrent HUS may be caused by mutation of proteins which are inhibitors of complement activation, eg factors H and I as well as MCP. TTP is caused by antibodies against metaloproteinase ADAMTS 13 or its genetic mutations. An excess of von Willebrand factor multimers, causes platelet aggregation and formation of subendothelial thrombus- like deposits in little vessels. A new pathogenetic classification of TMA is presented. In diagnostics a common feature of HUS and TTP are: thrombocytopenia and thrombotic hemolytic microangiopathy (schistocytes present in peripheral blood smear). It may be appropriate to use name of HUS/TTP when clinical picture does not allow to precise the diagnosis. Contemporary principles of treatment of TMA are presented, but the most important remain transfusions of fresh frozen plasma and repeated plasmapheresis. Growing data on the effectiveness of anti-CD 20 antibody (rituximab) are published, but no controlled clinical trial has been available so far.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 124-127)

Definicja

Mikroangiopatie zakrzepowe (MZ) to choroby o różnej patogenezie, charakteryzujące się powstawaniem w małych tętnicach i arteriolach oraz kłębuszkach nerkowych zakrzepów złożonych z agregatów płytek krwi, czynnika von Willebranda (vWF) i włókniaka. Zakrzepy powstają w ścianie i świetle naczyń, blokują mikrokrażenie, upośledzając perfuzję nerek. Skutkiem zużycia płytek w procesie tworzenia zakrzepów jest małopłytkowość. Stałą cechą MZ jest wewnątrznaczyniowa hemoliza, spowodowana

przeciskaniem się erytrocytów przez sieć zakrzepów. Skutkiem hemolizy jest obecność we krwi różnokształtnych fragmentów krwinek czerwonych (schistocyty). Przyczyny MZ przedstawia tabela I.

Najczęstsze postacie MZ to: zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS – *hemolytic-uremic syndrome*), zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP – *thrombotic thrombocytopenic purpura*), zespół antyfosfolipidowy i kryza nerkowa sklerodermii. Nerki są głównym narządem, w którym powstają zakrzepy w MZ; w TTP – często tworzą się

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Michał Myśliwiec
Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14

one także w ośrodkowym układzie nerwowym.

Patogeneza MZ

W patogenezie MZ najważniejszą rolę odgrywa uszkodzenie śródbłonka małych tętniczek, które jest przyczyną utraty jego właściwości antytrombogennych. Do miejsc uszkodzenia przylegają płytki krwi, które agregując, powodują powstawanie zakrzepów w świetle oraz ścianie naczynia. Skutkiem tego jest niedokrwienie i zaburzenie funkcji nerek oraz innych narządów.

Patogeneza HUS

HUS spowodowany jest najczęściej uszkodzeniem śródbłonka przez bakterie, wirusy i leki [8,9]. Wyróżnia się dwie główne postaci HUS: biegunkową i niebiegunkową, zwaną też postacią nietypową. Postać biegunkowa HUS wywołana jest werotoksyną (shigatoksyną), najczęściej pochodząca z *Escherichia coli* O157:H7 (STEC – *shiga toxin producing E. coli*). Toksyna ta uszkadza nabłonek jelit i wnika do krwi. Shigatoksyna wywołuje ze śródbłonka naczyń multimery vWF oraz uwrażliwia komórki nabłonka cewek nerkowych na toksyczne działanie hemu wyzwolonego ze zhemolizowanych erytrocytów. Usposabia w ten sposób do rozwoju niewydolności nerek w HUS.

Także zaktywowany dopełniacz powoduje uszkodzenie śródbłonka. Dotyczy to około 50% przypadków nietypowego HUS. Niekontrolowana aktywacja dopełniacza może być spowodowana mutacją i utratą funkcji białek hamujących ten proces (czynniki H, I oraz MCP – *membrane cofactor protein* (CD46), rzadziej – genetycznymi zmianami czynnika B i C3 [7,16]. Najczęściej dochodzi do mutacji powodujących niedobór czynnika H u ludzi. Opisano ich ponad 50. Bardzo rzadko niedobór czynnika H jest skutkiem wytwarzania przez ustrój autoprzeciwciał skierowanych przeciwko niemu. Opisano genetyczną skłonność do wytwarzania takich przeciwciał [6].

Patogeneza TTP

W TTP dochodzi do zmniejszenia aktywności metaloproteinazy ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metaloprotease with Thrombospondin-type 1 motif 13*), trawiących duże multimery cz vWF na małe, nie aktywujące płytek krwi [2,4]. Prawie całkowity brak aktywności ADAMTS13 może być spowodowane defektem genetycznym lub wytwarzaniem autoprzeciwciał. Znanych jest kilkanaście postaci polimorfizmów genu ADAMTS13. Jedną z mutacji wywołuje zespół *Upshaw-Schulmana*. Postać spowodowana obecnością przeciwciał przeciw ADAMTS13 występuje częściej w chorobach autoimmunologicznych. Uważa się, że niedobór ADAMTS13, mniejszy niż 5%, upoważnia do rozpoznania TTP [4]. Niewielkie niedobory tej proteiny mogą występować w HUS. Za możliwym zaszereżeniem się patogenezy HUS i TTP przemawia możliwość, że ten sam bodziec może u jednych chorych nerki wywoływać TTP, zaś u innych HUS. Jest bardzo prawdopodobne, że istnieje wspólna końcowa droga mikroangiopatii zakrzepowej w TTP i HUS, niezależnie od mechanizmów zapoczątkowujących ten proces [4].

Szczególną predyspozycję do występo-

wania w MZ zakrzepów w nerce tłumaczy się specyfiką przepływu krwi w tym narządzie, z dużym przyściennym naprężeniem ścinającym (shear stress) na granicy tętnic i tętniczek, dużą gęstością ceramicznych receptorów (Gb3) dla shigatoksyn i zwiększoną ekspozycją receptora (CD36) dla płytkowej trombospondyny (GP IV), charakterystyczną dla śródbłonka naczyń tych narządów. Dzięki receptorowi CD36 płytki związane są do powierzchni uszkodzonego śródbłonka.

Patogeneza niedokrwistości hemolitycznej w TTP/HUS

Najważniejszą rolę odgrywa uszkodzenie erytrocytów, które przeciskając się przez siatkę zakrzepu, ulegają fragmentacji. Hemoliza może być też wywołana mechanizmami immunologicznymi, często obecne w niektórych postaciach TTP/HUS we krwi są obecne przeciwciała skierowane przeciwko glikoproteinom płytek, które mogą reagować krzyżowo z erytrocytami, ułatwiając też wiązanie krwinek czerwonych z wielkocząsteczkowymi multimerami vWF i ze śródbłonkiem naczyń (głównie nerkowych), co prowadzi do ich hemolizy.

Patomorfologia

Zmiany patomorfologiczne, mające charakter mikroangiopatii zakrzepowej, dotyczą głównie drobnych tętniczek w nerce i innych narządach zajętych procesem chorobowym. Zmiany w nerkach dotyczą również kłębuszków. Stwierdza się w nich uogólnione, hialinowe zakrzepy, barwiące się PAS, zawierające głównie vWF, płytki krwi i fragmenty erytrocytów oraz niewielkie ilości włókniaka. W pogrubiałej błonie wewnętrznej naczyń dochodzi do proliferacji komórek mięśniowych i zwężenia światła naczyń. Tętnice międzyzłacikowe ulegają znacznemu koncentrycznemu pogrubieniu, przybierając na przekroju wygląd wielowarstwowej skórki cebuli. Może dochodzić do mezangiolizy, uszkodzenia cewek nerkowych, zaś rzadziej – do martwicy kory nerek. W mikroskopie elektronowym stwierdza się obrzęk komórek śródbłonka kłębuszków nerkowych, oraz podśródbłonkowe złogi bezpostaciowe, włóknikopodobne. Badanie immunofluorescencyjne potwierdza obecność w naczyniach kłębuszków i drobnych tętniczek złogów vWF i włókniaka.

Postacie kliniczne TTP/HUS

Podstawowe postaci kliniczne TTP i HUS przedstawia tabela II.

Nawrotowa postać HUS jest najczęściej spowodowana niedoborem czynników hamujących aktywację dopełniacza, głównie czynnika H. Nawracające postaci TTP wywołane są wrodzonym niedoborem ADAMTS13, który występuje rzadko. Znanych jest 12 mutacji genu tej proteiny, powodujących zmniejszenie jej aktywności we krwi do <5%. Opisano bezobjawowe rodziny z brakiem enzymu, co wskazuje, że do rozwoju choroby konieczny jest jeszcze dodatkowy czynnik, np. infekcja.

W 2007 r. zaproponowano nowy podział MZ, który wymaga wprawdzie badania aktywności dopełniacza i ADAMTS13, ale może ułatwić strategię postępowania terapeutycznego [4]:

I. MZ z zaburzeniami regulacji aktywności dopełniacza (skuteczne jest przetaczanie świeżo mrożonego osocza – ŚMO, nawet bez PE, nie ma uzasadnienia do leczenia immunosupresyjnego, gdyż zwykle są to wrodzone niedobory czynników hamujących aktywację dopełniacza);

II. MZ z niedoborami ADAMTS13, rzadko genetyczne, częściej wywołane przeciwciałami przeciwko tej metaloproteinazie. W niedoborach genetycznych warto przetaczać ŚMO. W postaciach immunologicznych (normalne stężenie, ale zmniejszona aktywność ADAMTS13) należy zastosować leki immunosupresyjne;

III. Nieokreślona MZ (stosuje się PE);

Częstość występowania

Mikroangiopatia zakrzepowa występuje z częstością 11/milion populacji na rok, z czego połowę stanowi idiopatyczny zespół TTP/HUS. W około 30% jest on spowodowany lekami, czynnikami autoimmunologicznymi lub infekcjami. Choroba występuje częściej u kobiet, zwłaszcza rasy czarnej. Ciężki zespół TTP z dużym niedoborem ADAMTS13 występuje u 2/milion mieszkańców rocznie. W około 90% jest on idiopatyczny, głównie spowodowany wytwarzaniem przeciwciał przeciwko ADAMTS13.

Rozpoznanie HUS/TTP

Najważniejsze są trzy objawy, pozwalające na rozpoznanie HUS i rozpoczęcie leczenia. Są nimi:

1. nagła niedokrwistość hemolityczna ze schistocytami we krwi obwodowej, stanowiącymi >20%,

2. małopłytkowość,

3. ostra niewydolność nerek.

Typowa, biegunkowa postać HUS występuje najczęściej u dzieci, w porze letniej, w postaci ostrej, epidemicznej. Może ona występować także u dorosłych, zwłaszcza w wieku podeszłym. Dotyczy zwykle pensjonariuszy domów opieki i jest poprzedzona bólami brzucha i biegunką

TTP charakteryzuje się pentadą objawów: pierwsze dwa są identyczne jak w HUS, świadczą o MZ. Dodatkowe objawy w TTP to: gorączka, objawy mózgowie (ból głowy, splątanie, drgawki i śpiączka) i, rzadziej występujące, zatępienie naczyń skóry.

Diagnostyka laboratoryjna HUS/TTP

Dwie kluczowe cechy, wystarczające do rozpoznania i rozpoczęcia leczenia TTP/HUS to mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna i małopłytkowość. W HUS liczba płytek jest umiarkowanie obniżona, najczęściej wynosi około 100 tys/mm³, w TTP – zwykle poniżej 50/mm³.

Cechami hemolizy są: zwiększenie aktywności LDH, zwiększenie liczby retikulocytów, podwyższenie stężenia bilirubiny i obniżenie stężenia haptoglobiny. Podwyższone jest stężenie kreatyniny, mocznika i kwasu moczowego. Zmiany w moczu są niecharakterystyczne.

Do rozpoznania ostrej postaci HUS lub TTP i zastosowania leczenia nie ma potrzeby oznaczania aktywności dopełniacza lub ADAMTS13, ale w przypadku nawrotów choroby warto takie badanie przeprowadzić, gdyż pozwalają na sprecyzowanie rozpoznania i profilaktyczne przetaczanie osocza.

Tabela I

Przyczyny mikroangiopatii zakrzepowej.
Causes of thrombotic microangiopathy.

1. Infekcyjne	<ul style="list-style-type: none"> • Patogeny jelitowe: <i>Escherichia coli</i> O157:H7, <i>Shigella</i> species, <i>Salmonella</i> species, <i>Camphylobacter jejuni</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Bartonella bacilliformis</i> • HIV • Infekcje dróg oddechowych: <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Legionella</i>, wirusy Coxackie A i B, pneumokoki, CMV, grypa i parwowirus B19, pneumococcus
2. Leki	<p>Najczęściej: chinina, tiklopidyna, klopidogrel (przeciwciała anti- ADAMTS- 13), mitomycyna (toksyczność dawki kumulacyjnej), cyklosporyna A i takrolimus, walacyklowir (u 3% leczonych), doustne środki antykoncepcyjne</p> <p>Rzadziej: 5-fluorouracyl, cisplatyna, bleomycyna, arabinozyd cytozyny, daunorubicyna, winblastyna, interferon α, acyklowir, OKT 3, rapamycyna, simwastatyna i atorwastatyna, penicylina, sulfonamidy, chinolony, ryfampicyna, rysperidon, penicylamina.</p>
3. Choroby układowe:	HUS, TTP, złośliwe nadciśnienie tętnicze, sklerodermia, zespoły HELLP i antyfosfolipidowy (APS), <i>vasculitis</i> , zatory nowotworowe, ostre odrzucanie przeszczepionej nerki, zwłaszcza humoralne, w czasie leczenia zbyt dużymi dawkami inhibitorów kalcyneury (cyklosporyna, takrolimus), allogeniczny przeszczep szpiku (w czasie reakcji „przeszczep przeciw gospodarzowi” lub naświetlaniu całego ciała), oraz zespół hipereozynofilowy.
4. Inne	szczepionki, choroba Castelmanna

Tabela II

Postacie kliniczne HUS/TTP.
Clinical features of HUS/TTP.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Postać typowa HUS - biegunkowa (Stx HUS) 2. Postać nietypowa HUS (niebiegunkowa): <ul style="list-style-type: none"> • sporadyczna – idiopatyczna lub wtórna • rodzinna (mutacje czynnika H i I, B, MCP, C3) <p>Postacie TTP</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ostra 2. Przewlekła, przebiegająca z okresami zaostrzeń i remisji.

Niedobór ADAMTS13 do wartości mniejszych niż 5% przemawia za TTP, defekty układu dopełniacza – za HUS.

Niewielkie niedobory ADAMTS13 nie są specyficzne. Może do nich dochodzić w różnych stanach chorobowych: ciężkiej sepsie, DIC, samoistnej małopłytkowości, po transplantacji szpiku, w czasie chemioterapii białaczek, w ostrych stanach zapalnych, marskości wątroby oraz okresie pooperacyjnym). Fizjologiczne zmniejszenie aktywności tej proteiny występuje w 2 i 3 trymestrze ciąży i tuż po porodzie.

Różnicowanie HUS/TTP

Należy różnicować TTP/HUS z: kłębuszkowym zapaleniem nerek, zwłaszcza gwałtownie postępującym, chorobami układowymi (toczeń rumieniowaty układowy, zespół antyfosfolipidowy, twardzina skórna), złośliwym nadciśnieniem tętniczym, posocznica, DIC i zakrzepem żyły nerkowej, preeclampsją i zespołem HELLP, ostrym odrzucaniem przeszczepionej nerki, allogenicznym przeszczepem szpiku, rozsianymi przerzutami nowotworowymi. Do rozwoju HUS usposabia ciąża, co utrudnia rozpoznanie. MZ o typie HUS lub TTP mogą występować w przebiegu sklerodermii oraz zespołów antyfosfolipidowego i SLE. Zasadą jest stosowanie w takich przypadkach plazmaferezy (PE).

Leczenie HUS/TTP

Leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej, gdyż choroba może doprowadzić do ciężkiego nadciśnienia i nieodwracalnego uszkodzenia nerek, a nawet do zgonu. Powinno się je rozpocząć po wykazaniu małopłytkowości oraz schistocytów w rozmazie krwi obwodowej. Zasadnicze leczenie TTP/HUS polega na zwalczaniu przyczyny (np. odstawieniu leku podejrzanego o wywoływanie choroby), dostarczenie brakujących białek (czynnika H lub ADAMTS13) przez przetaczanie ŚMO oraz usuwanie w procesie PE multimerów vWF i przeciwciał skierowanych przeciw ADAMTS 13. Tylko PE pozwala na uzupełnianie dużych objętości ŚMO u chorych z ostrą niewydolnością nerek, co ma szczególne znaczenie w dostarczaniu czynnika H, którego stężenie w osoczu jest bardzo małe.

W typowej postaci biegunkowej HUS, zwłaszcza u dzieci wystarcza zwykle leczenie objawowe, szczególnie nawodnienie. W stanach przewodnienia stosuje się furosemid. Duża niedokrwistość wymaga przetaczania masy czerwonych krwinek. Dzieci rzadko wymagają przetaczania ŚMO, a wyjątkowo PE. W postaciach biegunkowych, u dzieci i dorosłych większość autorów nie zaleca stosowania antybiotyków, które mogą uwalniać do krwi dużo shigatoksyny z zabitych bakterii. Inni są zwolennikami leczenia

antybiotykiem, zwłaszcza w przypadku zakażenia epidemicznego znaną bakterią.

Wątpliwości odnośnie do stosowania antybiotyków dotyczą także HUS wywołanego zakażeniem *Pneumococcus*, gdyż istnieje obawa wyzwolenia z zabitych bakterii neuraminidazy, uszkadzającej śródbłonek naczyń. W postaci tej nie należy stosować też ŚMO, które zawiera antygen *Thomsona*, odgrywający rolę w patogenezie uszkodzenia śródbłonna w tej postaci HUS.

Podstawą leczenia niebiegunkowej postaci HUS/TTP u dorosłych są codzienne PE, z usuwaniem 1 objętości osocza. W ciężkich postaciach choroby PE wykonuje się 2 razy dziennie [10], aż do normalizacji liczby płytek. Najczęściej uzupełnia się utracone osocze przez przetaczanie ŚMO (4 jednostki na 1 litr usuniętego osocza). Bezpieczniejsze jest ŚMO traktowane rozpuszczalnikiem/detergentem, w celu pozabawienia go wirusów z otoczką lipidową. Inni polecają przetaczanie nadszczą krioprecypitatu, który nie zawiera czynnika vWF i fibrynogenu. Kliniczne efekty przetaczania kriosupernatantu i ŚMO są podobne. Do usuwania szkodliwych białek w TTP/HUS można zastosować kolumny immunoadsorpcyjne, np. Synsorb Pk.

W postaciach autoimmunologicznych HUS/TTP, oprócz PF, stosowane są też glikokortykosteroidy. Można też podawać winkrystynę, która w TTP powodowała wzrost liczby płytek oraz zwiększenie aktywności ADAMTS13 u prawie wszystkich leczonych chorych. Opisano eksperymentalne próby splenektomii, obustronnej nefrektomii, jednoczesnego przeszczepienia nerki i wątroby oraz przeszczepienia szpiku w celu leczenia TTP. Prowadzone są badania nad przeciwciałami skierowanymi przeciwko C5 oraz inhibitory C3/C5 konwertazy [11].

Największym postępowaniem w leczeniu niektórych postaci HUS/TTP u ludzi jest rytuksymab [1,3,14,18]. *Fakhouri* i wsp. opisali 11 pacjentów leczonych rytuksymabem w czasie ostrego rzutu choroby [3] lub remisji TTP ale z utrzymującymi się przeciwciałami anti-ADAMTS13. U wszystkich chorych uzyskano poprawę i zniknięcie przeciwciał w ciągu 8 tygodni od zastosowania leku. Nie obserwowano też w ciągu 12-18 miesięcy żadnego nawrotu TTP. Remisję TTP opisano też po zastosowaniu rytuksymabu z cyklofosfamidem [19]. Były też próby stosowania dożylnie immunoglobulin, zwłaszcza w HUS po przeszczepieniu nerki [13].

Przebieg HUS/TTP

Przebieg choroby zależy od jej postaci oraz wieku chorego. U dorosłych przebieg choroby jest często ciężki i prowadzi do trwałego upośledzenia funkcji nerek lub śmierci. Leczenie PE zmniejszyło jednak śmiertelność z 80 do ok. 20%.

U dzieci choroba trwa krótko i u większości prowadzi do pełnego wyleczenia. Po niebiegunkowej postaci HUS/TTP może jednak dochodzić do trwałego upośledzenia funkcji nerek.

Powszechnie akceptowane wskaźniki złego rokowania to: ciężkie objawy mózgowo, anuria trwająca ponad 8 dni, leukocytoza >20 tysięcy/mm³, zajęcie ponad 50% kłębuszków nerkowych, zajęcie innych narządów, takich jak płuca, jelita i trzustka. U cho-

rych z obecnością przeciwciał anti-ADAMTS13 ich miano może pozostawać wysokie pomimo normalizacji liczby płytek.

Wg Wyllie i wsp predyktorami złęgo rokowania w TTP/HUS są: wiek >40 lat, ciężka niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <9 g/dl) i gorączka >38,5°C [17]. Nie wykazali oni istotnego znaczenia płci, liczby płytek, stężenia kreatyniny, obecności objawów neurologicznych.

Odległe rokowanie w postaciach biegunkowych jest lepsze. Często dochodzi do pełnego wyleczenia, ale u wielu pacjentów utrzymuje się albuminuria i niewielkie zmniejszenie filtracji kłębuszkowej [5].

Zapobieganie HUS polega na unikaniu czynników infekcyjnych i leków. Należy unikać zatrucia pokarmowego, zwłaszcza zakażenia *E. coli*, produkującej shigatoksynę. Na zakażenie narażają:

- surowe lub niedosmażone mięso (tatar, mielony, hamburger),
- niepasteryzowane mleko, sery,
- używanie tych samych talerzy i sztućców do surowego i smażonego mięsa,
- kontakt z chorym (żłobki, przedszkola, domy opieki). W opracowaniu jest szczepionka przeciwko *E. coli* O157:H7, ale szczep ten może mutować, co utrudnia jej powszechne zastosowanie.

W przypadku wystąpienia biegunki nie należy stosować leków hamujących motorykę jelit, gdyż utrudnia to eliminację bakterii. W postaciach nawracających i rodzinnych TTP, wynikających z niedoboru MP vWF, suplementacja tej proteazy, w postaci niewielkich objętości świeżo mrożonego osocza co 2-3 tygodnie, zapobiega nawrotom choroby. Uzupełnianie czynnika H przez przetaczanie osocza może być nieefektywne, gdyż jego stężenie w osoczu jest bardzo małe.

Nawroty HUS mogą występować także u chorych przewlekle dializowanych, pogarszając ich przeżycie [12]. Czynnikiami usposabiającymi do nawrotów HUS u chorych leczonych dializami są: zespół antyfosfolipidowy i toczeń rumieniowaty układowy.

HUS/TTP u chorych po przeszczepieniu nerki

Postać biegunkowa nie daje nawrotów po przeszczepieniu nerki [13,15]. Nietypowy HUS daje nawroty u około połowy chorych. Genetycznie uwarunkowany niedobór czynnika H lub I powoduje nawroty u prawie wszystkich chorych. Mutacje genu MCP nie dają nawrotów do przeszczepionej nerki. Po przeszczepieniu nerki najczęściej występuje HUS *de novo*, będący następstwem stosowania inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna lub takrolimus). Opisywano także HUS po leczeniu rapamycyną, OKT3 i ATG.

Zespół może mieć postać uogólnioną, z hemolizą i małopłytkowością lub ograniczoną tylko do przeszczepionej nerki i możliwą do rozpoznania tylko na podstawie biopsji. Postać uogólniona jest cięższa, często wymaga leczenia dializami i plazmaferezami. Doprowadza do utraty przeszczepu w prawie 40%. Lokalny HUS/TTP ma łagodniejszy przebieg, rzadko wymaga leczenia dializami lub/i PF, zwykle nie doprowadza do utraty przeszczepu. Konieczne jest odstawienie inhibitorów kalcyneuryny z konwersją na lek immunosupresyjny z innej grupy. Wyjątkowo, i bardzo ostrożnie, można spróbować za zamiany leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny. W przypadkach opornych na leczenie PE skuteczne może być dodatkowe podanie dożylnie immunoglobulin. Należy zawsze brać pod uwagę możliwość sprawczej roli CMV, co wymaga podania gancyklowiru. Należy unikać ponownego podawania leku immunosupresyjnego, który wywołał HUS/TTP.

Piśmiennictwo

1. Ahmad A., Aggarwal A., Sharma D. et al.: Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am. J. Hematol.* 2004, 77, 171.
2. Desch K., Motto D.: Is there a shared pathophysiology for thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 2457.
3. Fakhouri F., Derouere B., Hummel A.: A new treatment for TTP? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 577.
4. Fakhouri F., Fremaux-Bacchi V.: Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocy-

penic purpura? *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007, 3, 679.

5. Garg A.X., Salvadori M., Okell J.M. et al.: Albuminuria and estimated GFR 5 years after Escherichia coli O157 hemolytic uremic syndrome: an update. *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 51, 435.
6. Jozsi M., Licht C., Strobel S. et al.: Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood* 2008, 111, 1512.
7. Kavanagh D., Richards A., Atkinson J.: Complement regulatory genes and hemolytic uremic syndromes. *Annu Rev Med.* 2008, 59: p. 293-309.
8. Murrin R.J., Murray J.A.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: aetiology, pathophysiology and treatment. *Blood Rev.* 2006, 20, 51.
9. Mysliwiec M.: Mikroangiopatie zaskrzepowe. *Nefrol. Dial. Pol.* 2006, 10, 82.
10. Nguyen L., Li X., Duvall D. et al.: Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion* 2008, 48, 349.
11. Noris M., Remuzzi G.: Hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 1035.
12. Perkins R.M., Reynolds J.C., Ahuja T.S. et al.: Thrombotic microangiopathy in United States long-term dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 191.
13. Ponticelli C., Banfi G.: Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transpl. Int.* 2006, 19, 789.
14. Reddy P.S., Deauna-Limayo D., Cook J.D. et al.: Rituximab in the treatment of relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 2005, 84, 232.
15. Seitz B., Albano L., Vocila F. et al.: Recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2007, 39, 2583.
16. Sellier-Leclerc A.L., Fremaux-Bacchi V., Dragon-Durey M.A. et al.: Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 2392.
17. Wyllie B.F., Garg A.X., Macnab J. et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome: a new index predicting response to plasma exchange. *Br. J. Haematol.* 2006, 132, 204.
18. Yassa S.K., Blessios G., Marinides G., Venuto R.C.: Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening hemolytic-uremic syndrome. *Clin. Transplant.* 2005, 19, 423.
19. Zheng X., Pallera A.M., Goodnough L.T. et al.: Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann. Intern. Med.* 2003, 138, 105.