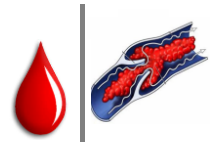




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

## *Διπλωματική Εργασία*

«ΑΤΥΠΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΣΠΑΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕ  
ΕΙΚΟΝΑ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑΣ»

ΟΝΟΜΑ: ΜΠΟΥΤΣΙΚΑΡΗ ΘΕΟΔΩΡΑ

Αριθμός Μητρώου: 20161282

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΚΟΚΟΡΗ ΣΤΥΛΙΑΝΗ

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε το διάστημα μεταξύ Ιουνίου 2018 και Δεκεμβρίου 2019 στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «ΘΡΟΜΒΩΣΗ-ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ» του τμήματος Ιατρικής. Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της.

Πρωτίστως, ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου Κοκόρη Στυλιανή για την επιστημονική της καθοδήγηση, τις υποδείξεις και τις παρατηρήσεις της, καθώς και για τη συμπαράσταση και την υποστήριξη που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος της συγγραφής της παρούσας εργασίας.

Τις ευχαριστίες μου εκφράζω και στους καθηγητές Τσιριγώτη Παναγιώτη και Γρουζή Ελισάβετ που δέχτηκαν να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της μεταπτυχιακής εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να απευθύνω σε όλους τους καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος που με την πολυετή πείρα τους κατόρθωσαν να μεταλαμπαδεύσουν με επιτυχία τις εξελίξεις στην επιστήμη μας και να καλλιεργήσουν το ενδιαφέρον για περαιτέρω επιστημονική έρευνα.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου που με υπομονή και κουράγιο πρόσφεραν την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο όρος θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια περιλαμβάνει ένα σύνολο σπάνιων νοσημάτων οι οποίες εκδηλώνονται με διαταραχές στο ενδοθήλιο, στα ερυθρά αιμοσφαίρια και με θρομβώσεις στη μικροκυκλοφορία. Οι διαταραχές αυτές επηρεάζουν την αιμάτωση ζωτικών οργάνων όπως είναι οι νεφροί, ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες καθώς και το γαστρεντερικό σύστημα. Κύριοι εκπρόσωποι των νοσημάτων που εκδηλώνονται με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια είναι η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) και το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS). Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός στις ανωτέρω παθήσεις είναι διαφορετικός. Στη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα παρατηρείται δυσλειτουργία του ενζύμου ADAMTS13, με αποτέλεσμα τη μη διάσπαση των μεγάλων πολυμερών του vWF και κατ' επέκταση τη συσσώρευση και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους, με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρομβώσεων στη μικροκυκλοφορία και ιστικής ισχαιμίας. Το τυπικό αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS) οφείλεται σε βλάβη του ενδοθηλίου από τη shiga τοξίνη που παράγεται από το E. Coli με ορότυπους O157:H7 ή O104:H4, ενώ το άτυπο HUS οφείλεται σε απορρύθμιση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος με αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη ενεργοποίησή του, την καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων και των ερυθρών αιμοσφαιρίων οδηγώντας έτσι στην αιμόλυση, στην ενεργοποίηση και στη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων. Το δευτεροπαθές HUS εκδηλώνεται στο πλαίσιο κάποιας προϋπάρχουσας νόσου ή κατάστασης, όπως είναι η εγκυμοσύνη, η λήψη ορισμένων φαρμάκων και ουσιών, οι κακοήθειες και οι αυτοάνοσες νόσοι. Προδιάθεση για HUS υπάρχει σε άτομα με μεταλλάξεις σε ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος, όπως είναι ο παράγοντας H, ο παράγοντας I, η MCP/CD46, η θρομβομοντουλίνη, ο παράγοντας B και το C3, καθώς και σε ύπαρξη αυτοαντισωμάτων έναντι του παράγοντα H. Παράλληλα, οι μεταλλάξεις στην ενδοκυττάρια διακυλογλυκερολική κινάση ε (DGKE) και η ανεπάρκεια της κοβαλαμίνης C είναι σπάνια κληρονομικά νοσήματα που μπορεί να εκδηλωθούν κλινικά με υποτροπιάζουσες μορφές HUS.

Η αντιμετώπιση των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών βασίζεται στην άρση του αίτιου που οδηγεί σε αυτές καθώς και την υποστηρικτική θεραπεία. Περιλαμβάνει, επίσης, την πλασμαφαίρεση με καλά αποτελέσματα στην περίπτωση της TTP, καθώς και την εκουλιζουμάμπη, ένα αντι-C5 μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει στην ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος στο άτυπο HUS.

## **ABSTRACT**

The term thrombotic microangiopathy includes rare diseases which result in thrombosis in microcirculation due to endothelial injury. These lesions decrease the oxygenation of tissues such as kidneys, brain, lungs and gastrointestinal system. Most important clinical syndromes of thrombotic microangiopathies are thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS), whose pathophysiologic mechanisms are different. In TTP there is deficiency in ADAMTS13 enzyme, which leads to accumulation of ultra-large vWF (ULVWF) multimers, inducing platelet clumping and thrombosis in microcirculation. Typical hemolytic uremic syndrome (HUS) is caused by shiga toxin which is produced by E. Coli (serotype O157:H7 or O104:H4) and cause endothelial injury, while atypical HUS is provoked by dysregulation of the alternative pathway of complement system, causing its uncontrolled activation, which leads to injury in endothelium and red blood cells. These lesions are responsible for hemolysis, activation and accumulation of the platelets. The term secondary HUS is used to describe HUS which coexist with a disease or a situation such as pregnancy, certain cytotoxic drugs, autoimmunity, transplantation, cancer, or infection. There is a predisposition for HUS in people with mutations in complement regulatory proteins such as factor H, factor I, MCP/CD46, thrombomodulin, factor B and C3, as well as, in the existence of autoantibodies against factor H. Mutations in diacylglycerol kinase-epsilon (DGKE) and cobalamin C deficiency are rare hereditary diseases which can present with relapsing HUS.

The treatment of thrombotic microangiopathies includes therapy of the underlying condition/disease, as well as, supportive therapy. Plasmapheresis is the therapy of choice for TTP, while eculizumab, a humanized, anti-C5 monoclonal antibody which targets at uncontrolled activation of complement system in atypical HUS.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή.....	2
2. Ορισμός.....	3
2.1 Κατηγορίες θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας.....	3
3. Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.....	4
3.1 Κληρονομική (οικογενής) TTP.....	6
3.2 Επίκτητη TTP.....	8
4. Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο- HUS.....	20
4.1 Κατηγορίες αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου.....	21
4.2 Τυπικό HUS- STEC-HUS.....	22
4.3 Άτυπο HUS- aHUS.....	25
4.3.1 Επίκτητο aHUS.....	26
4.3.2 Κληρονομικές μεταλλάξεις σε παράγοντες του συμπληρώματος στο aHUS.....	33
4.4 Δευτεροπαθής TMA.....	46
4.4.1 Λοιμώδη αίτια δευτεροπαθούς TMA.....	47
4.4.2 Δευτεροπαθής TMA σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση.....	50
4.4.3 Δευτεροπαθής TMA στην κακοήθη υπέρταση.....	53
4.4.4 Δευτεροπαθής TMA στη μεταμόσχευση.....	53
4.4.5 TMA στην εγκυμοσύνη.....	58
4.4.6 Δευτεροπαθής TMA στα αυτοάνοσα νοσήματα.....	63
4.4.7 Δευτεροπαθής TMA στην κακοήθεια.....	65
4.4.8 Δευτεροπαθής TMA στη χρήση φαρμάκων.....	68
5. Μετάλλαξη στο γονίδιο της διακυλογλυκερολικής κινάσης ε.....	73
6. Ανεπάρκεια πλασμινογόνου και TMA.....	78
7. TMA-οφειλόμενη σε έλλειψη κοβαλαμίνης C.....	81
8. Συμπεράσματα.....	106
9. Βιβλιογραφία.....	108
10. Εικόνες.....	118
11. Γλωσσάριο.....	123

# **ΑΤΥΠΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΣΠΑΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕ ΕΙΚΟΝΑ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑΣ**

## **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Στην παρακάτω εργασία θα αναφερθούμε στο άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο καθώς και σε σπάνια νοσήματα που αφορούν τη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (γνωστή στη διεθνή βιβλιογραφία με τον όρο thrombotic microangiopathy ή TMA) με ιδιαίτερη αναφορά στα σπάνια γενετικά νοσήματα έλλειψης κοβαλαμίνης C και μετάλλαξης στο γονίδιο της διακυλογλυκερολικής κινάσης ε (DGKE). Τα νοσήματα αυτά μοιράζονται μια κοινή κλινικοεργαστηριακή εικόνα η οποία περιλαμβάνει μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, θρομβώσεις στη μικροκυκλοφορία. Τα πιο συχνά νοσήματα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, όπως θα δούμε και παρακάτω, είναι η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) και το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS), όπου στη μεν TTP έχουμε συνήθως και νευρολογική συμπτωματολογία στην κλινική εικόνα, ενώ στο δε HUS έχουμε νεφρική δυσλειτουργία. Στα παρακάτω κεφάλαια θα περιγραφούν αναλυτικά τα νοσήματα θρομβωτική μικροαγγειοπάθειας, με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, τις επιπλοκές, την επιδημιολογία, τη διάγνωση και τη θεραπεία τους. Θα αναφερθούμε σε γονιδιακές μεταλλάξεις, αυτοαντισώματα, εκλυτικούς παράγοντες καθώς και σε φαρμακευτικές ουσίες που οδηγούν σε αυτά τα κλινικά σύνδρομα.

## **2. ΟΡΙΣΜΟΣ**

Ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA) ορίζεται η κλινική οντότητα με χαρακτηριστικό γνώρισμα την ενδοθηλιακή βλάβη που οδηγεί στη δημιουργία θρομβώσεων στη μικροκυκλοφορία (αρτηρίδια και τριχοειδή) με εργαστηριακά ευρήματα που περιλαμβάνουν θρομβοπενία λόγω κατανόησης των αιμοπεταλίων (στις μικροθρομβώσεις), αιμολυτική αναιμία μηχανικού τύπου (μηχανική κάκωση ερυθρών αιμοσφαιρίων) και κατ'επέκταση ισχαιμικές, νεκρωτικές αλλοιώσεις στους διάφορους ιστούς.

Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, δικτυοερυθροκυττάρωση, αρνητική δοκιμασία Coombs, χαμηλή απτοσφαιρίνη, αυξημένη έμμεση χολερυθρίνη και πολύ αυξημένη LDH (συνήθως εξαπλάσια της φυσιολογικής τιμής) λόγω της απελευθέρωσής της από τις ισχαιμικές βλάβες. Στο επίχρισμα αίματος παρατηρούνται σχιστοκύτταρα (helmet cells), θρομβοπενία, ενώ στο μυελόγραμμα υπερπλασία της ερυθράς σειράς και αύξηση των μεγακαρυοκυττάρων.

Στην εικόνα 1, παρακάτω, περιγράφονται οι εκλυτικοί και οι ανασταλτικοί παράγοντες που σχετίζονται με την καταστροφή του ενδοθηλίου, οι οποίοι θα αναλυθούν περαιτέρω στις επιμέρους ενότητες.

### **2.1 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑΣ**

Οι κύριοι εκπρόσωποι των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών είναι η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) και το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS). Με βάση τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες διακρίνονται στις παρακάτω κατηγορίες:



- Μεσολαβούμενη από ανεπάρκεια ADAMTS13 – TTP (επίκτητη και κληρονομική μορφή)
- Μεσολαβούμενη από shiga-τοξίνη (τυπικό HUS)
- Μεσολαβούμενη από διαταραχές στο συμπλήρωμα (άτυπο HUS)
- Δευτεροπαθής από συστηματικές αιτίες (όπως αυτοάνοσα, κακοήθειες, λοιμώξεις, κακοήθης υπέρταση, προεκλαμψία-εκλαμψία, μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ή συμπαγών οργάνων, φαρμακο-επαγόμενη)
- Μεσολαβούμενη από μετάλλαξη στο γονίδιο της διακυλογλυκερολικής κινάσης ε
- Μεσολαβούμενη από μετάλλαξη στο γονίδιο της κοβαλαμίνης C

σε κάθε μία από τις οποίες θα αναφερθούμε αναλυτικότερα παρακάτω.

### **3. ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ**

#### **ΟΡΙΣΜΟΣ**

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) είναι μια σπάνια και απειλητική για τη ζωή θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, σοβαρή θρομβοπενία και ιστική ισχαιμία που συνδέεται με διάσπαρτη μικροαγγειακή θρόμβωση από αιμοπεταλιακούς θρόμβους.

#### **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Ο ετήσιος επιπολασμός της νόσου είναι περίπου δέκα επεισόδια ανά εκατομμύριο και η ετήσια επίπτωση τη νόσου είναι ένα νέο περιστατικό ανά εκατομμύριο. Το πρώτο οξύ επεισόδιο της TTP συνήθως εμφανίζεται κατά την ενήλικη ζωή (90% των

περιπτώσεων) αλλά υπάρχουν και μερικές μορφές στην παιδική και νεανική ηλικία (10% των περιπτώσεων)

Η συχνότητα εμφάνισης της TTP είναι περίπου διπλάσια στις γυναίκες και η κλινική της πορεία χαρακτηρίζεται από τάση υποτροπής. Αποτελεί μια απειλητική για τη ζωή νόσο με θνητότητα 10-20% παρά την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση (1).

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το 1924 περιγράφηκε πρώτη φορά από τον ιατρό Eli Moschcowitz σε ένα δεκαεξάχρονο κορίτσι, ως μια θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με συμπτωματολογία που περιλάμβανε αδυναμία, πυρετό, παροδική εστιακή νευρολογική σημειολογία, σοβαρή θρομβοπενία και μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία η οποία συσχετίστηκε με την παρουσία μικροθρομβώσεων στα τελικά αρτηριόλια και τριχοειδή.

Το 1982, συσχετίστηκε για πρώτη φορά με την TTP, ο ρόλος του παράγοντα von Willebrand (VWF), μια πολυμερούς γλυκοπρωτεΐνης, κρίσιμης για την προσκόλληση και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε υψηλή διατμητική τάση ροής του αίματος. Οι ασθενείς με TTP εμφάνιζαν στο πλάσμα τους εξαιρετικά μεγάλα πολυμερή VWF, τα οποία ήταν πιο προσκολλητικά στα αιμοπετάλια. Το 1985, η παρουσία εξαιρετικά μεγάλων πολυμερών του VWF (όταν συγκρίνονταν με το ινωδογόνο) καταδείχθηκε εντός των σπλαγχνικών αιμοπεταλιακών μικροθρόμβων, όπως διαπιστώθηκε και ιστοπαθολογικά σε ασθενή που κατέληξε από TTP.

Η εμπειρική θεραπευτική πλασμαφαίρεση (therapeutic plasma exchange -TPE) βρέθηκε πως βελτιώνει την πρόγνωση της TTP, επιτυγχάνοντας 85% επιβίωση. Έτσι, προτάθηκε ότι η ανεπάρκεια μιας πρωτεΐνης του πλάσματος ικανής να ρυθμίσει το μέγεθος των πολυμερών του VWF ήταν υπεύθυνη για αυτή τη διαταραχή.

Το 1996, μια νέα μεταλλοπρωτεάση (VWF-CP, δηλαδή VWF cleaving-protease) ειδικά ικανή να κόβει τον VWF, απομονώθηκε από το ανθρώπινο πλάσμα, ενώ το 1998, μια σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια της πρωτεΐνης αυτής (VWF-CP), είτε συγγενής, είτε επίκτητη λόγω παρουσίας αυτοαντισωμάτων, φάνηκε να είναι υπεύθυνη για την TTP.

Το 2001, χάρη στη γονιδιακή χαρτογράφηση και την ανάλυση πρωτεϊνικών αλληλουχιών, η πρωτεΐνη VWF-CP ταυτίστηκε με την ADAMTS13, το δεκατο τρίτο μέλος των πρωτεϊνών της οικογένειας ADAMTS (**a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin**). Από το 2001, αρκετές επακόλουθες μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με ποικίλες θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες έδειξαν ότι ενεργότητα της ADAMTS13 <10%, είναι ειδική για τη διάγνωση TTP.

Η TTP διακρίνεται σε δύο μορφές: την κληρονομική (οικογενή) ή αλλιώς γνωστή ως σύνδρομο Upshaw- Schulman και την επίκτητη μορφή.

### **3.1 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ (ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ) TTP**

Ονομάζεται και σύνδρομο Upshaw- Schulman. Είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή (ποσοστό 5%), αποτέλεσμα μιας μετάλλαξης του γονιδίου της ADAMTS13 (που εδράζεται στο χρωμόσωμα 9q34) που κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η κλινική εικόνα μπορεί να ποικίλλει από ήπια μεμονωμένη θρομβοπενία μέχρι υποτροπιάζουσα σοβαρή TTP, που οδηγεί σε βλάβη οργάνου ή ακόμα και σε θάνατο. Το πρώτο οξύ TTP επεισόδιο μπορεί να εκδηλωθεί από τη νεογνική ηλικία μέχρι και μεγαλύτερη ηλικία. Οι ασθενείς έχουν πολύ χαμηλή δραστηριότητα ADAMTS13, χωρίς ωστόσο να αναπτύσσουν αυτοαντισώματα (2).

### 3.1.a ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Σπάνιος μηχανισμός (~2% των περιπτώσεων) για τη σοβαρή ανεπάρκεια της ADAMTS13 είναι ο γενετικός, μέσω αυτοσωματικού υπολειπόμενου χαρακτήρα κληρονομικότητας μεταλλάξεων του γονιδίου της ADAMTS13 (ασθενείς είτε ομόζυγοι, είτε με συνδυασμένη ετεροζυγωτία για τη μετάλλαξη του γονιδίου της ADAMTS13), που χαρακτηρίζει την συγγενή TTP ή USS (σύνδρομο Upshaw-Schulman).

Περίπου 140 διαφορετικές μεταλλάξεις του γονιδίου της ADAMTS13 έχουν αναφερθεί παγκοσμίως, με μικρό βαθμό επικάλυψης μεταξύ τους. Οι μεταλλάξεις αυτές εντοπίζονται διάσπαρτα σε όλη την αλληλουχία του γονιδίου της ADAMTS13, οι περισσότερες από αυτές εντοπίζονται ανάμεσα στο αμινοτελικό άκρο. Αποτελούνται από ~60% σημειακές μεταλλάξεις που κωδικοποιούν διαφορετικό αμινοξύ και ~20% σημειακές μεταλλάξεις που οδηγούν σε δημιουργία τερματικού κωδικονίου και κατ' επέκταση σε τερματισμό της μετάφρασης. Δεν έχει περιγραφεί πλήρης έλλειψη του γονιδίου της ADAMTS13. Ο χαρακτηρισμός των μεταλλαγμένων πρωτεϊνών ADAMTS13 έχουν αναδείξει ότι οι μεταλλάξεις αυτές είναι υπεύθυνες κυρίως για ποσοτικές βλάβες στην ADAMTS13. Η κλινική έκφραση των μεταλλάξεων της ADAMTS13 ποικίλλει. Οι πολυάριθμες μεταλλάξεις που βρέθηκαν στο σύνδρομο Upshaw-Schulman το οποίο εκδηλώθηκε κατά την παιδική ηλικία διαφέρουν από αυτές που βρέθηκαν στο ίδιο σύνδρομο το οποίο πρωτοεκδηλώθηκε στην ενήλικη ζωή και το οποίο χαρακτηρίστηκε από μεγάλη συχνότητα συγκεκριμένων μεταλλάξεων όπως την Arg1060Trp (58).

### 3.1.b ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ TTP

Η θεραπεία της κληρονομικής μορφής TTP παρουσιάζει ποικιλομορφία, καθώς μερικοί ασθενείς χρειάζονται σταθερές εγχύσεις πλάσματος κάθε δύο με τρεις εβδομάδες για να αποφευχθούν υποτροπιάζοντα επεισόδια, ενώ άλλοι χρειάζονται

θεραπεία με πλάσμα μόνο σε καταστάσεις αυξημένου κινδύνου, όπως είναι η εγκυμοσύνη ή κατά τη διάρκεια λοιμώξεων (2). Συγκεκριμένα, η αντιμετώπιση της οικογενούς TTP περιλαμβάνει τις παρακάτω θεραπευτικές επιλογές:

- 1) Χορήγηση κατεψυγμένου πλάσματος ή κρυο-υπερκείμενου ανά δύο ή τρεις εβδομάδες επειδή περιέχουν ADAMTS13 (6).
- 2) Χορήγηση ανασυνδυασμένης ADAMTS13 (BAX930) σε επίπεδο κλινικών μελετών (7).

## 3.2 ΕΠΙΚΤΗΤΗ TTP

Η επίκτητη μορφή της TTP περιγράφηκε πρώτη φορά από τον ιατρό Eli Moschowitz το 1924 και διακρίνεται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με την αιτιοπαθογένεια: σε ιδιοπαθή 85% και σε δευτεροπαθή 15%. Η δευτεροπαθής μορφή μπορεί να οφείλεται σε διάφορες υποκείμενες διαταραχές όπως: κακοήθειες, αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, σκληρόδερμα), κακοήθη υπέρταση, εγκυμοσύνη, HIV λοίμωξη, φάρμακα (κινίνη, χημειοθεραπευτικά, ανοσοκατασταλτικά, τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη), απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος, καθώς και σε μεταμόσχευση μυελού.

### 3.2.a ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Μια σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια της ADAMTS13 προκαλεί τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στα αφύσικα μεγάλα πολυμερή του VWF οδηγώντας σε σχηματισμό μικροθρόμβων πλούσιων σε αιμοπετάλια στα μικρά αρτηριόλια. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο μηχανισμός για τη σημαντική ανεπάρκεια της ADAMTS13 είναι επίκτητος, μέσω αντισωμάτων έναντι της ADAMTS13, όπως αποδείχθηκε από τα θετικά αντι-ADAMTS13 IgG αντισώματα σε ~75% των TTP

κατά την οξεία φάση. Αυτά τα αντι-ADAMTS13 IgG αντισώματα, συνήθως εμποδίζουν την πρωτεολυτική δράση της ADAMTS13 έναντι του VWF και ένα σημαντικό ποσό κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων της ADAMTS13 (immune complexes -ICs) έχουν καταγραφεί σε επίκτητες μορφές της TTP. Επίσης, τα αυτοαντισώματα έναντι της ADAMTS13 είναι πολυκλωνικά με επιτόπους που στοχεύουν την πλούσια σε κυστεΐνη περιοχή της ADAMTS13. Τα αντι-ADAMTS13 IgG αντισώματα μπορεί να μην είναι ανιχνεύσιμα σε ποσοστό ~20-25% της οξείας TTP, ενισχύοντας την υπόθεση ότι η σοβαρή ανεπάρκεια της ADAMTS13 σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να προέρχεται από διαφορετικούς και άγνωστους μηχανισμούς.

Αρκετές υποθέσεις έχουν διατυπωθεί ώστε να εξηγήσουν τη σοβαρή έλλειψη της ADAMTS13 σε αυτές τις περιπτώσεις: έλλειψη ευαισθησίας των μεθόδων προσδιορισμού των αντι-ADAMTS13 IgG στο να εντοπίζουν IgG αντισώματα παγιδευμένα σε ανοσοσυμπλέγματα, συμμετοχή άλλων Ig ισοτύπων, μειωμένη σύνθεση/έκκριση της ADAMTS13 (π.χ. σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια), αποδόμηση της ADAMTS13 από ένζυμα που κυκλοφορούν σε σηπτικές καταστάσεις όπως καλπαΐνες, ελαστάσες, θρομβίνη ή πλασμίνη καθώς και καταλυτική αναστολή της ADAMTS13 από την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη ή ιντερλευκίνες.

Η σοβαρή ανεπάρκεια της ADAMTS13 είναι ο μόνος παράγοντας που έχει μέχρι τώρα συσχετιστεί αιτιολογικά με την TTP και ενώ είναι απαραίτητος για να προκληθεί TTP, από μόνη της η ανεπάρκεια της λειτουργίας του ενζύμου αυτού δεν μπορεί να προκαλέσει το κλινικό σύνδρομο. Παρ'όλα αυτά, μερικά κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά που συσχετίζονται με την έλλειψη της ADAMTS13 μπορεί να θεωρηθούν παράγοντες κινδύνου για επίκτητη TTP όπως π.χ. το θήλυ γένος, η μαύρη εθνικότητα, το αλληλόμορφο HLA-DRB1\*11, η παχυσαρκία, ενώ το αλληλόμορφο HLA-DRB1\*04 δρά προστατευτικά (16). Επιπροσθέτως, έχει αποδειχθεί ότι παθοφυσιολογικές καταστάσεις που αυξάνουν τα επίπεδα του VWF του πλάσματος είναι δυνατόν να δρουν ως προδιαθεσικοί παράγοντες για οξεία TTP.

### 3.2.b ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η TTP εκδηλώνεται κλινικά και εργαστηριακά με την εξής κλασική πεντάδα:

1. Θρομβοπενία
2. Αιμολυτική αναιμία
3. Πυρετός
4. Νευρολογική σημειολογία
5. Νεφρική δυσλειτουργία

Στο 70% των ασθενών με TTP, εκδηλώνεται η θρομβοπενία, η αιμολυτική αναιμία και η νευρολογική συμπτωματολογία. Η νευρολογική σημειολογία ποικίλει από ήπια σύγχυση έως ένα σύνδρομο που ομοιάζει με το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Οι ασθενείς συχνά παραπονιούνται για αίσθημα κόπωσης, σύγχυση και κεφαλαλγία, ενώ οι σπασμοί εμφανίζονται σε ποσοστό 9% με υποτροπές. Ένα τέταρτο των ασθενών μπορεί να εμφανίσουν εστιακά νευρολογικά ελλείμματα τα οποία μπορεί να εμφανίζουν διακυμάνσεις στη διάρκεια αρκετών ωρών. Η MRI μπορεί να δείξει αναστρέψιμη οπίσθια λευκοεγκεφαλοπάθεια (52).

Όσον αφορά τις αιματολογικές παραμέτρους, οι ασθενείς είναι θρομβοπενικοί λόγω της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και της εναπόθεσής τους στις κατεστραμμένες ενδοθηλιακές επιφάνειες. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων κυμαίνεται από 80,000/mL σε ήπιες περιπτώσεις TTP, έως λιγότερα από 1000/mL σε σοβαρές περιπτώσεις. Οι μέσες τιμές των αιμοπεταλίων στην TTP είναι γενικά 10,000 έως 30,000/mL. Η λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι επηρεασμένη λόγω της συνεχούς ενεργοποίησής τους. Παρόλο που ο αριθμός των αιμοπεταλίων φαίνεται επαρκής, δεν είναι ικανός να υποστηρίξει την αιμόσταση με πιθανό αποτέλεσμα την κλινικά σημαντική αιμορραγία. Ο αιματοκρίτης στην TTP είναι χαμηλός λόγω της αιμόλυσης με τους ασθενείς να έχουν εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με ενδαγγειακή αιμόλυση όπως: αυξημένα ΔΕΚ, LDH, έμμεση χολερυθρίνη και χαμηλή απτοσφαιρίνη. Η άμεση αντίδραση Coombs είναι αρνητική, ενώ το

επίχρισμα αίματος είναι διαγνωστικό για μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία με ύπαρξη σχιστοκυττάρων. Η LDH αυξάνεται δύο με τέσσερις φορές πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα. Η ύπαρξη αύξησης στα κλάσματα τέσσερα και πέντε της LDH υποδηλώνουν καταστροφή ιστών πέραν των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι δείκτες της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ) όπως τα προϊόντα διάσπασης ινώδους και τα δ-διμερή μπορεί να απουσιάζουν ή να είναι παρόντα σε χαμηλούς τίτλους (όπως π.χ. 1–2 ng/dL) (52).

Όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία, οι ασθενείς με TTP συχνά εμφανίζουν νεφρική βλάβη, χωρίς να καταλήγουν σε νεφρική ανεπάρκεια, σε αντίθεση με τους ασθενείς με αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο. Τα επίπεδα της κρεατινίνης αυξάνονται σε μικρό βαθμό, με την ανάλυση ούρων να δείχνει αιμοσφαιρινουρία και ήπια πρωτεϊνουρία.

Όσον αφορά το γαστρεντερικό σύστημα, οι ασθενείς με TTP αναφέρουν ναυτία, κοιλιακό άλγος και διάρροια, συμπτώματα τα οποία είναι παρόντα σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς. Σπανίως, οι ασθενείς εμφανίζουν ειλεό και εντερική ισχαιμική νέκρωση. Πολύ σπάνια προκαλείται παγκρεατίτιδα λόγω της μικροαγγειακής ισχαιμίας καθώς και έμφρακτο λεπτού εντέρου.

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις που απαντώνται στην TTP είναι η αναπνευστική ανεπάρκεια και το ARDS. Οι ασθενείς με TTP μπορεί να εμφανίσουν σημεία καρδιακής ισχαιμίας, συμπεριλαμβανομένων και των αρρυθμιών λόγω των μικροεμφράκτων στα αρτηρίδια του μυοκαρδίου (52).

### **3.2.c ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ (ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ) TTP**

#### **1) ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ**

Η καθημερινή πλασμαφαίρεση είναι η επιτυχής θεραπεία στο 80-90% των περιπτώσεων καθώς απομακρύνει τα πολύ μεγάλα πολυμερή του vWF (ULVWF) και παράγοντες που προκαλούν την έκκρισή τους από το ενδοθήλιο. Επίσης, απομακρύνονται τα αντισώματα κατά της πρωτεΐνης ADAMTS-13 και



υποκαθίσταται η έλλειψή της. Η απάντηση στη θεραπεία παρατηρείται συνήθως εντός πέντε με έξι ημερών και στο 25% των περιπτώσεων η πλασμαφαίρεση πρέπει να συνεχιστεί μέχρι τέσσερις εβδομάδες.

Το 1991 μια μελέτη των Rock et al που δημοσιεύτηκε, ανέδειξε την υπεροχή της πλασμαφαίρεσης έναντι της απλής χορήγησης πλάσματος. Η επιβίωση στο εξάμηνο της ομάδας πλασμαφαίρεσης είχε ποσοστό 78% σε σχέση με την ομάδα που έλαβε πλάσμα. Η πλασμαφαίρεση ξεκινάει με ρυθμό 1.5 x όγκο πλάσματος (60 mL/kg). Σε περίπτωση επιβεβαιωμένης TTP, η πλασμαφαίρεση συνεχίζεται με αυτό το ρυθμό τουλάχιστον για τις τρεις πρώτες μέρες, με τη συνέχιση της πλασμαφαίρεσης να εξαρτάται από την κλινική εξέλιξη του ασθενούς (3).

Δεν είναι ασύνηθες να γίνεται δύο φορές την ημέρα πλασμαφαίρεση με ρυθμό 1.5 x όγκο πλάσματος (60 mL/kg) τις πρώτες 72 ώρες μετά την εκδήλωση της νόσου σε ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα ή ενδείξεις καρδιακής συμμετοχής (πχ. αυξημένη τροπονίνη) (12). Η πλασμαφαίρεση δύο φορές ημερησίως είναι μια θεραπευτική επιλογή σε περιπτώσεις ανθεκτικής επίκτητης TTP και ξεκινάει σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, που ενώ ανταποκρίνονταν αρχικά στην άπαξ ημερησίως πλασμαφαίρεση, εμφάνισαν ξαφνικά πτώση αιμοπεταλίων ή ανέπτυξαν νευρολογικά συμπτώματα (13). Η καθημερινή πλασμαφαίρεση θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι και δύο ημέρες από την επαναφορά των αιμοπεταλίων στις φυσιολογικές τιμές ( $>150 \times 10^9/L$ ) και μπορεί να διακοπεί ασφαλώς άμεσα χωρίς κάποια σταδιακή διακοπή (12).

Ένας από τους περιορισμούς της πλασμαφαίρεσης είναι κατά την παράλληλη χορήγηση άλλων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων όπως της ριτουξιμάμπης και της μεθυλπρεδνιζολόνης τα οποία μπορεί να απομακρυνθούν από τον ασθενή με τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης.

Η διαδικασία της πλασμαφαίρεσης μπορεί να γίνει είτε με φυγοκέντρηση, είτε βασισμένη στη μεμβράνη. Όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος με τη φυγοκέντρηση το αίμα είτε ρέει συνεχώς διαμέσου το κυκλώματος αφαίρεσης, είτε (λιγότερο συχνά) διακοπτόμενα. Υπάρχουν ποικίλες επιλογές για το υγρό υποκατάστασης κατά την πλασμαφαίρεση, περιλαμβάνοντας το κρυοϋπερκεείμενο (cryosupernatant-CSP), το

φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (fresh frozen plasma-FFP) ή το πλάσμα που έχει επεξεργαστεί με οργανικούς διαλύτες και μη ιονικά απορρυπαντικά (solvent/detergent-treated pooled plasma-SDP). Το κάθε προϊόν από αυτά έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, είναι όμως όλα ασφαλή στη χρήση και παρόμοια στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας της TTP. Το SDP (π.χ. Octaplas, Octapharma AG) παράγεται από πλάσμα πολλαπλών δοτών αρνητικών για ιούς, το οποίο επεξεργάζεται μετά με οργανικούς διαλύτες και μη ιονικά απορρυπαντικά ώστε να απενεργοποιηθούν τυχόν ιοί με περίβλημα λιπιδίων (π.χ. HIV, ηπατίτιδα C). Επιπροσθέτως, έχει συνδεθεί με λιγότερες αλλεργικές αντιδράσεις σε σύγκριση με το FFP/CSP και χαμηλότερα επίπεδα ULVWF (όπως και το CSP). Το Octaplas είναι πλέον, με τη χρωματογραφία συγγένειας, πιο ασφαλές ως προς τη μετάδοση των prions, διατηρώντας τα επίπεδα ενεργότητας της ADAMTS13 και τα χαμηλά επίπεδα ULVWF σε σύγκριση με κλασικό SDP (12).

### Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης

Στις επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης περιλαμβάνονται η βακτηριακή σήψη και οι επιπλοκές από την τοποθέτηση του κεντρικού καθετήρα όπως πνευμοθώρακας, αιμορραγία και λοίμωξη. Σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2014 η οποία περιέγραφε τις επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης σε ασθενείς με TTP οι αλλεργικές αντιδράσεις στο πλάσμα εμφανίστηκαν σε ποσοστό 6-45% με ένα μόνο επεισόδιο αναφυλαξίας. Παρομοίως, οι εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις αποτέλεσαν το 6-45%, όχι σημαντικά μεγαλύτερο από το ποσοστό των νοσηλευόμενων ασθενών που ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη παρά τους επιπρόσθετους πιθανούς παράγοντες κινδύνου της TTP. Οι αντιδράσεις από τα κιτρικά ήταν η πιο συχνά παρατηρούμενη επιπλοκή, αλλά η τοξικότητα ήταν σημαντικά μειωμένη λόγω επιπρόσθετης χορήγησης ασβεστίου κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης. Δεν υπήρξαν σοβαρές λοιμώξεις από τις κεντρικές γραμμές, ούτε θρομβώσεις των καθετήρων (11).

## 2) ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Για την ελάττωση της παραγωγής του αυτοαντισώματος έναντι της ADAMTS-13 χορηγούνται υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, αρχικά για να επιτύχουν μια σχετικά ταχεία ανοσοκαταστολή (13).

Η ενδοφλέβια χορήγηση διαθέτει ένα καλύτερο προφίλ ασφάλειας. Για την αρχική θεραπεία της TTP συστήνεται η έναρξη πρεδνιζόνης 1mg/kg/ημέρα σε όλους τους ασθενείς, με την πρώτη δόση να χορηγείται τυπικά αμέσως μετά την πρώτη συνεδρία πλασμαφαίρεσης (12). Υπήρξε μια τυχαιοποιημένη μελέτη που κατέδειξε ότι η υψηλότερη δοσολογία μεθυλπρεδνιζολόνης (10 mg/kg/ημέρα) ήταν πιο αποτελεσματική από τη χαμηλότερη (1 mg/kg/ημέρα) (59).

## 3) ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ

Για τη θεραπεία της TTP χρησιμοποιήθηκε και η ριτουξιμάμπη (αντί- CD-20 μονοκλωνικό αντίσωμα). Η πιο συχνά χορηγούμενη δόση είναι 375mg/ m<sup>2</sup>/εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες, με την πλασμαφαίρεση να απέχει χρονικά περίπου 24ώρες από την έγχυση της ριτουξιμάμπης (13).

Ο κύριος ρόλος των B-κυττάρων στην παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και των αυτοαντισωμάτων, όπως και στην ικανότητά τους να δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, είναι η βάση για τις θεραπείες καταστολής των B-κυττάρων στις ανοσο-μεσολαβούμενες διαταραχές. Λόγω της αυτοάνοσης φύσης της επίκτητης ιδιοπαθούς TTP, η ριτουξιμάμπη έχει χρησιμοποιηθεί ως δεύτερης γραμμής ανοσοκατασταλτική παρέμβαση σε περιπτώσεις TTP ανθεκτικές στην πλασμαφαίρεση, όσο και σε υποτροπιάζουσες μορφές. Η ριτουξιμάμπη είναι ένα χημειοκίνο μονοκλωνικό αντίσωμα κατευθυνόμενο εναντίον του αντιγόνου επιφανείας CD20 που είναι παρόν στα B-λεμφοκύτταρα. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία των λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων, σε αυτοάνοσες νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η άνοση θρομβοπενία. Η αποτελεσματικότητα της βασίζεται στη λύση των B-λεμφοκυττάρων μέσω εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας, εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταροτοξικότητας ή άμεσα προκαλώντας απόπτωση. Παρά ταύτα,

πολλές ενδείξεις υπάρχουν ότι τα T-λεμφοκύτταρα μπορεί επίσης να τροποποιούνται από αυτές τις παρεμβάσεις.

Φαίνεται ότι η ριτουξιμάμπη είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή δεύτερης γραμμής για ασθενείς με ιδιοπαθή TTP, με μερικούς ασθενείς να επιτυγχάνουν να διατηρούν την ανοσιακή απάντηση ακόμη και αρκετό καιρό μετά την εμφάνιση της νόσου. Απαιτούνται προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες για να καθοριστεί εάν η ριτουξιμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ασφαλώς ως θεραπεία δεύτερης γραμμής ή ακόμη και αρχικώς επιπρόσθετα στην πλασμαφαίρεση ώστε να μειωθούν τα ποσοστά υποτροπών της TTP (10).

Σε αρκετές περιπτώσεις, η θεραπεία της οξείας ανθεκτικής ή/και υποτροπιάζουσας TTP μόνο με ριτουξιμάμπη οδήγησε σε κλινική ύφεση σε ποσοστό 87% με 100% των ασθενών και επαναφορά των αιμοπεταλίων στις φυσιολογικές τιμές τους σε 11 με 14 ημέρες κατά μέσο όρο μετά τη λήψη της πρώτης δόσης. Τα αντι-ADAMTS13 αντισώματα εξαφανίζονται και τα επίπεδα ενεργότητας της ADAMTS13 βελτιώνονται σημαντικά μετά τη χορήγηση της ριτουξιμάμπης. Από τα πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτει ότι η ριτουξιμάμπη μπορεί να βελτιώσει την ενεργότητα της ADAMTS13, να μειώσει το χρόνο βελτίωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων, να μειώσει την απαιτούμενη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης και να φανεί αποτελεσματική στην πρόληψη των υποτροπών (13).

Η ριτουξιμάμπη έχει φανεί καλώς ανεκτό φάρμακο, αλλά μπορεί να συσχετιστεί με αντιδράσεις κατά την έγχυση, περιφερικά οιδήματα, πυρετό, κεφαλαλγία, διάρροια, λοιμώξεις, υπέρταση, κοιλικό πτερυγισμό/μαρμαρυγή και ναυτία. \_Σπάνιες αλλά σοβαρές επιπλοκές είναι η ενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, ο έρπητας ζωστήρας, η εγκάρσια μυελίτιδα, η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, η εγκεφαλίτιδα, η παραπληγία και η καρδιοτοξικότητα. Παρ'όλα αυτά, οι περισσότερες από αυτές τις επιπλοκές δεν έχουν αναφερθεί σε ασθενή υπο θεραπεία με ριτουξιμάμπη για την TTP (13).

## Προφύλαξη για ηπατίτιδα Β στη θεραπεία με ριτουξιμάμπη

Οι ασθενείς που έχουν προηγουμένως εκτεθεί σε ηπατίτιδα Β (ανεξάρτητα από το αν είναι τώρα φορείς) κινδυνεύουν από ενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β στο πλαίσιο της μείωσης των Β-κυττάρων λόγω της θεραπείας με ριτουξιμάμπη. Πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τους αντιϊκούς παράγοντες και τη διάρκεια θεραπείας (π.χ. λαμβουδίνη 100 mg per os καθημερινά μετά την τελευταία έκθεση στη ριτουξιμάμπη για έξι μήνες) (12). Για την προφύλαξη από ενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχουν χρησιμοποιηθεί εκτός από τη λαμβουδίνη, η εντεκαβίρη και η τενοφοβίρη (15).

## 4) ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

Στη θεραπεία της ΤΤΡ χρησιμοποιήθηκαν και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως η κυκλοσπορίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η βινκριστίνη. Κανένας από τους παράγοντες αυτούς δεν έχει υψηλής ποιότητας δεδομένα για την αποτελεσματικότητά του (ειδικά στο πλαίσιο της θεραπείας με ριτουξιμάμπη) (12).

### Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη είναι ένα ανοσοτροποποιητικό φάρμακο που εμποδίζει την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων μέσω αναστολής της παραγωγής της ιντερλευκίνης-2 και της έκφρασης των υποδοχέων της. Όπως φάνηκε στη μελέτη των Cataland SR et al, η χρήση κυκλοσπορίνης στην ΤΤΡ οδήγησε στη βελτίωση της δραστηριότητας της ADAMTS13 και στην καταστολή των αυτοαντισωμάτων έναντι της ADAMTS13. Η ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν αρκετά παρόμοια με την ανταπόκριση στην πλασμαφαίρεση (60). Στη θεραπεία της ΤΤΡ, η κυκλοσπορίνη συνεχίζεται για τουλάχιστον έξι μήνες και σε λίγες περιπτώσεις υποτροπής επαναχορηγείται με καλή ανταπόκριση από τους ασθενείς. Η κυκλοσπορίνη σπάνια χρησιμοποιείται επειδή μπορεί να προκαλέσει θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια από μόνη της, ανεξάρτητα από την ΤΤΡ. Παρ' ολ' αυτά, συστήνεται η χορήγησή της σε ανθεκτικές σε πλασμαφαίρεση,

κορτικοστεροειδή και ριτουξιμάμπη μορφές TTP σε ασθενείς με σταθερή νεφρική λειτουργία (13,14).

### Κυκλοφωσφαμίδη και βινκριστίνη

Πρόσφατα η κυκλοφωσφαμίδη χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με ανθεκτική σε ριτουξιμάμπη TTP ή σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν στην πλασμαφαίρεση και τα κορτικοστεροειδή. Σε μια πρόσφατη σειρά από περιστατικά πέντε ασθενών με ανθεκτική TTP (σε πλασμαφαίρεση, κορτικοστεροειδή, παράλληλα με βινκριστίνη ή/και με ριτουξιμάμπη) του γαλλικού κέντρου αναφοράς TMA, οι οποίοι έλαβαν τρεις έως έξι ώσεις κυκλοφωσφαμίδης (500-750 mg/m<sup>2</sup> ανά ώση), είχαν βελτίωση στις τιμές των αιμοπεταλίων σε μια μέση περίοδο δέκα ημερών από την πρώτη ώση με κυκλοφωσφαμίδη (61). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνονται η μυελοκαταστολή (κυρίως λευκοπενία), ο κίνδυνος λοιμώξεων, η υπογονιμότητα, ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος για μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/λευχαιμία. Χρησιμοποιείται διασωστικά σε περιπτώσεις TTP ανθεκτικές στη ριτουξιμάμπη (13).

Η βινκριστίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε υποτροπιάζουσες ή ανθεκτικές μορφές TTP με ποσοστά ανταπόκρισης 50% - 87%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ήπιες περιφερικές παραισθησίες, μυική αδυναμία, παραλυτικό ειλεό, λευκοπενία και παροδική αλωπεκία. Έχει φανεί ότι η βινκριστίνη δρα καλύτερα όταν χρησιμοποιείται στην αρχική αντιμετώπιση ασθενών με TTP παρά για τη θεραπεία των ανθεκτικών μορφών. Ο συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης με βινκριστίνη έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στη θεραπεία ανθεκτικών μορφών TTP. Στην εποχή της ριτουξιμάμπης, ο συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης και βινκριστίνης συστήνεται μόνο σε περιπτώσεις ανθεκτικές στη ριτουξιμάμπη (13,14).

## 5) ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ

Η σπληνεκτομή είναι μια θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με ανθεκτική και υποτροπιάζουσα TTP. Όταν πραγματοποιείται λαπαροσκοπικά σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο, η σπληνεκτομή σχετίζεται με ελάχιστη νοσηρότητα και θνητότητα (9). Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα για τα οφέλη της και όταν συστήνεται θα πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψιν ο κίνδυνος της χειρουργικής διαδικασίας και οι μακροχρόνιοι κίνδυνοι λοιμώξεων. Με τις νέες θεραπευτικές ανοσοτροποποιητικές προσεγγίσεις η σπληνεκτομή καθίσταται λιγότερο επιθυμητή προσέγγιση (13).

## 6) ΛΟΙΠΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες

Χαμηλή δόση ασπιρίνης μπορεί να δοθεί σε ασθενείς με TTP όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερος από  $50 \times 10^9 /L$ . Η χρήση της ασπιρίνης (ή της διπυριδαμόλης) βελτιώνει την επιβίωση. Σε περίπτωση μη ανοχής ή αλλεργίας στην ασπιρίνη χρησιμοποιούνται άλλοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες όπως είναι η κλοπιδογρέλη. Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δύναται να σταματήσει με την ανάρρωση από το αρχικό επεισόδιο (συνήθως ένα με δύο μήνες μετά την εκδήλωση της νόσου) (12). Η χρήση των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων στην TTP βασίζεται στη λογική ότι το κύριο παθοφυσιολογικό γνώρισμα της νόσου είναι η δημιουργία αιμοπεταλιακών θρόμβων στη μικροκυκλοφορία. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε αυτήν την περίπτωση σχετίζεται με το σύμπλοκο γλυκοπρωτεΐνης Ib-IX/von Willebrand που δε συνάδει με το μηχανισμό δράσης της ασπιρίνης και της διπυριδαμόλης. Σε αυτή τη διαφοροποίηση μπορεί να στηρίζεται η ποικιλομορφία στην ανοχή και την αποτελεσματικότητα αυτών των παραγόντων στην TTP όπως φαίνεται από τις κλινικές δοκιμές (14).

- Αντιθρομβωτική αγωγή

Συνήθως οι ασθενείς με TTP είναι βαρέως πάσχοντες με υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και γι' αυτό το λόγο τους χορηγείται προφυλακτική δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, εάν τα αιμοπετάλια είναι πάνω από  $50 \times 10^9/L$ , ενώ οι κάλτσες διαβαθμιζόμενης συμπίεσης είναι χρήσιμες στη φάση της σοβαρής θρομβοπενίας.

- Κεντρική φλεβική γραμμή

Η κεντρική φλεβική γραμμή είναι απαραίτητη για τη διενέργεια πλασμαφαίρεσης, αλλά και επίφοβη λόγω θρομβοπενίας. Προτιμάται ο καθετηριασμός της έσω σφαγίτιδας λόγω μικρότερης πιθανότητας λοίμωξης και μικρότερου περιορισμού της κινητικότητας του ασθενούς. Στη σοβαρή θρομβοπενία όμως (αιμοπετάλια  $<20 \times 10^9/L$ ), χρησιμοποιείται η μηριαία γραμμή λόγω της ασφαλέστερης προσέγγισης της συγκεκριμένης περιοχής. Σε απουσία σημείων λοίμωξης, οι μηριαίες γραμμές θα πρέπει να αλλάζονται κάθε 48ώρες, ενώ οι σφαγιτιδικές κάθε επτά ημέρες για την αποφυγή λοιμώξεων.

- Φυλλικό οξύ

Λόγω της αιμολυτικής κατάστασης προτείνεται η λήψη φυλλικού οξέως (5 mg p.o.καθημερινά) (12).

- Υπάρχει σχετική αντένδειξη για τη χορήγηση αιμοπεταλίων σε TTP και χρησιμοποιείται μόνο σε απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, διότι συνδέθηκε με αυξημένη συχνότητα αρτηριακών θρομβώσεων και θνητότητας (8).

Η TTP δεν αποτελεί ένδειξη χορήγησης θεραπείας με εκουλιζουμάμπη (μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει την παραγωγή των C5a και C5b παραγόντων του συμπληρώματος το οποίο θα αναλυθεί σε παρακάτω ενότητα), κυρίως επειδή η πλασμαφαίρεση είναι συνήθως αποτελεσματική. Παρά ταύτα, η εκουλιζουμάμπη έχει φανεί αποτελεσματική σε ανθεκτικές μορφές TTP που δεν απαντούν στη συμβατική θεραπεία (4).

Στην εικόνα 2 φαίνεται ο αλγόριθμος αντιμετώπισης της επίκτητης TTP.



## 4. ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την τριάδα: μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και οξεία νεφρική βλάβη. Μάλιστα, αποτελεί την πιο συχνή αιτία οξείας νεφρικής βλάβης στα παιδιά. Η εμφάνιση του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (HUS) κυμαίνεται από την νεογνική περίοδο μέχρι και την ενήλικη ζωή (4).

### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Το HUS εκδηλώνεται με μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία (με αιμοσφαιρίνη  $<10$  g/dl), θρομβοπενία (με αιμοπετάλια  $<150,000/\text{mm}^3$ ) και νεφρική δυσλειτουργία. Η νεφρική βλάβη είναι συχνή και κυρίως εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία, αιματουρία, υπέρταση και αζωθαιμία. Ενώ η πρωτεϊνουρία είναι συνήθως ήπια, υπάρχουν περιπτώσεις που φτάνει τα επίπεδα νεφρωσικού συνδρόμου. Η πλειοψηφία των ασθενών με HUS χρειάζονται αιμοκάθαρση. Η υπέρταση είναι μετρίου προς σοβαρού βαθμού και οφείλεται στην προσβολή των αγγείων, στην υπερφόρτωση της κυκλοφορίας και στη δυσπραγία των νεφρών (56).

Εξωνεφρικές εκδηλώσεις συμβαίνουν στο 20% των περιπτώσεων και κυρίως αφορούν το ΚΝΣ (μεταβολές επιπέδου συνείδησης, διπλωπία, σπασμοί, ημιπάρεση, κώμα ή εστιακά νευρολογικά ελλείματα σε 8% των ενηλίκων και 16% των παιδιών) και το γαστρεντερικό σύστημα (κυρίως διάρροια στο 28%) (42).

Σε ποσοστό 10% ασθενών με HUS έχουν αναφερθεί συμπτώματα από το καρδιαγγειακό όπως μυοκαρδιοπάθεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, μυοκαρδίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια και αποφρακτικές αλλοιώσεις στα στεφανιαία αγγεία. Άλλες εξωνεφρικές εκδηλώσεις είναι η πνευμονική αιμορραγία, οι νεκρωτικές (γαγγραινώδεις) αλλοιώσεις των άκρων, η παγκρεατίτιδα, η ηπατική βλάβη και η εντερική αιμορραγία (39,56).

## ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Οι ιστοπαθολογικές βλάβες του HUS περιλαμβάνουν θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια επηρεάζοντας τα τριχοειδή και τα αρτηρίδια του σπειράματος (42). Οι μικροθρόμβοι από ινώδες και αιμοπετάλια καθώς και το οίδημα με τη συνοδό αποκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων της βασικής μεμβράνης του σπειράματος οδηγούν στη χαρακτηριστική εμφάνιση του διπλού περιγράμματος στη βασική μεμβράνη του σπειράματος. Μερικές φορές συσχετίζεται με εναποθέσεις C3, όταν υπάρχει συνδυασμός HUS και μορφές C3 σπειραματοπάθειας (5).

### 4.1 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟΥ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Κατηγοριοποιείται σε:

- 1) Τυπικό (κλασικό) προκαλούμενο από τη shiga-τοξίνη η οποία παράγεται μετά από λοίμωξη του γαστρεντερικού από το E. coli (STEC-HUS).
- 2) Άτυπο (atypical HUS -aHUS) το οποίο συνήθως προκαλείται από ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος, λόγω κληρονομικής (μεταλλάξεις) ή επίκτητης (αυτοαντισώματα) διαταραχής της ρύθμισης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και εντοπίζεται στο 40-60% (5).
- 3) Δευτεροπαθές HUS το οποίο εκδηλώνεται σε έδαφος μιας προϋπάρχουσας ασθένειας ή κάποιου εκλυτικού παράγοντα όπως λοίμωξη, κακοήθης υπέρταση, αυτοάνοσο νόσημα, κακοήθεια, μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ή συμπαγών οργάνων, λήψη ορισμένων κυτταροτοξικών φαρμάκων ή εγκυμοσύνη (5).

Το κοινό παθογενετικό χαρακτηριστικό στα τρία αυτά είδη αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου: STEC-HUS, aHUS και δευτεροπαθές HUS είναι ο φαύλος κύκλος που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, την καταστροφή στα ενδοθηλιακά κύτταρα, την ενδαγγειακή αιμόλυση και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οδηγώντας σε μια προθρομβωτική κατάσταση δημιουργίας μικροθρόβων και ιστικής καταστροφής (4).

Παρ'όλα αυτά, όπως παρατήρησαν και οι Hideki Kato et al, δεν έχει ακόμα ξεκαθαριστεί ποιές από τις TMA μπορούν να χαρακτηριστούν ως aHUS και πολλές φορές η διάγνωση τίθεται μετά τη λήψη εμπειρικής θεραπείας με αναστολείς του συμπληρώματος. Επίσης, έχει προταθεί ο μηχανισμός της ενεργοποίησης του συμπληρώματος σε μερικές περιπτώσεις δευτεροπαθούς HUS όπως στο σύνδρομο HELLP, στην κακοήγη υπέρταση και στη μεταμόσχευση νεφρού (51).

Στις επιμέρους κατηγορίες του άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου θα αναφερθούμε αναλυτικότερα παρακάτω στην εργασία.

## 4.2 ΤΥΠΙΚΟ HUS (STEC-HUS)

Η διαδικασία της παθογένειας στο τυπικό αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (STEC-HUS) ξεκινάει όταν η shiga-τοξίνη (ή shiga-like τοξίνη), που παράγεται από το E.coli ορότυπος O157:H7, ή από τη Shigella dysenteriae τύπου I δεσμεύεται στο γλυκολιπίδιο-υποδοχέα Gb3 της κυτταρικής μεμβράνης. Η Shiga τοξίνη αποτελείται από δύο υπομονάδες: την A και τη B. Η υπομονάδα A είναι περίπου 32 kDa και κόβεται με πρωτεόλυση σε δύο πεπτίδια: A1 (28 kDa) και A2 (4 kDa). Ο υποδοχέας Gb3 (globotriosilceramyde) εκφράζεται έντονα στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα, στον εγκέφαλο και στα εντερικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, η κυτταροτοξικότητα στους νεφρούς ενισχύεται περαιτέρω από τον tumor necrosis factor-α (TNF-α). Η Shiga τοξίνη μετά την πρόσδεσή της στην επιφάνεια του κυττάρου, ενδοκυτταρώνεται και μεταφέρεται στη συσκευή του Golgi στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Έπειτα μεταφέρεται στο κυττοσόλιο όπου απενεργοποιεί τα ριβοσώματα και προκαλεί κυτταρικό θάνατο (17,54).

Η Shiga τοξίνη έχει προφλεγμονώδεις και προθρομβωτικές επιδράσεις στα ενδοθηλιακά κύτταρα, περιλαμβανομένης και της αυξημένης έκφρασης λειτουργικού ιστικού παράγοντα (TF) που μπορεί να συμβάλλει στη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια,

καθώς και της έκκρισης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του vWF. Η Shiga τοξίνη προκαλεί καταστροφή ή ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων (54).

Έχει αποδειχθεί ότι η Shiga τοξίνη προκαλεί την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, γεγονός που βασίζεται στην αυξημένη συγκέντρωση διαλυτού C5b-9 και Bb (κλάσματα του συμπληρώματος, όπως θα δούμε και παρακάτω) στην οξεία φάση της ασθένειας, τα οποία επανέρχονται στα φυσιολογικά μετά την αποδρομή του STEC-HUS. Αυτή η ενεργοποίηση αποδίδεται, πιθανόν, στην αποδιοργάνωση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, λόγω της πρόσδεσης της Shiga τοξίνης στον παράγοντα H του συμπληρώματος, με ένα εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση της τρόπο και στην απορρύθμιση της ρυθμιστικής δράσης του παράγοντα H στις επιφάνειες των ενδοθηλιακών κυττάρων (54).

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η τυπική κλινική εικόνα του STEC-HUS περιλαμβάνει υδαρή διάρροια, μετά από χρόνο επώασης τριών με πέντε ημερών, με εξέλιξη σε αιματηρή διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο. Η θρομβοπενία και η οξεία νεφρική βλάβη επακολουθούν μόλις τα γαστρεντερικά συμπτώματα αποδράμουν, συνήθως δύο με δεκατέσσερις ημέρες μετά την εμφάνιση της διάρροιας.

Οι εξωνεφρικές εκδηλώσεις συμβαίνουν λόγω της πολυσυστηματικής TMA, με κυριότερη την νευρολογική σημειολογία, η επίπτωση της οποίας κυμαίνεται από 3% έως 26%. Αυτή η νευρολογική συμμετοχή μπορεί να ευοδώνεται από τη μαζική απελευθέρωση κυτοκινών, την υπέρταση και την υπονατρίαμια.

Επιπρόσθετες εξωνεφρικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αυτές από το καρδιαγγειακό, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, καθώς και πνευμονική αιμορραγία, νέκρωση και διάτρηση του εντέρου, χολοκυστίτιδα, παγκρεατίτιδα με επακόλουθο σακχαρώδη διαβήτη (54).

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η εξέλιξη του STEC-HUS είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη. Πρέπει να γίνεται χειρισμός των υπαρχόντων συμπτωμάτων και πρόληψη των περαιτέρω επιπλοκών. Η σωστή διαχείριση του κυκλοφορούντος όγκου είναι μεγάλης σημασίας κατά την έναρξη του STEC-HUS. Η έγκαιρη έναρξη της ενυδάτωσης μειώνει το ποσοστό των επιπλοκών από το ΚΝΣ, την ανάγκη για αιμοκάθαρση, τη νοσηλεία και τις μακροπρόθεσμες νεφρικές και εξωνεφρικές επιπλοκές. Παρ' όλ' αυτά το έλλειμμα του όγκου πρέπει να καλύπτεται προσεκτικά σε ασθενείς με ανουρία και απειλητική για τη ζωή υπερογκαιμία (54).

Η χορήγηση των αντιβιοτικών πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με STEC γαστρεντερίτιδα, επειδή μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο HUS λόγω του προκαλούμενου από τα αντιβιοτικά τραυματισμού της μεμβράνης των βακτηρίων και την επακόλουθη απελευθέρωση shiga τοξίνης. Τα αντιβιοτικά μπορεί να ευνοήσουν τους μικροοργανισμούς STEC εάν δεν έχουν εξαλειφθεί από το έντερο, ενώ μερικά αντιβιοτικά, όπως οι φθοριοκινολόνες (κυρίως η σιπροφλοξασίνη), είναι πιθανοί επαγωγείς της έκφρασης του γονιδίου της shiga τοξίνης. Έτσι, προκύπτουν αντικρουόμενα αποτελέσματα ανάλογα την ομάδα αντιβιοτικών που θα χρησιμοποιηθούν από δύο προοπτικές μελέτες σε παιδιά με O157:H7 STEC-διάρροια, στις οποίες φάνηκε αυξημένος κίνδυνος για HUS τόσο στην ομάδα των παιδιών που έλαβαν οποιοδήποτε είδος αντιβιοτικού, όσο και στην ομάδα των παιδιών που έλαβαν βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά (62).

Το θέμα αυτό επανεξετάστηκε μετά από έξαρση του στελέχους O104:H4 στη Γερμανία, όπου φάνηκε μείωση του O104:H4 σε ασθενείς με HUS που έλαβαν θεραπεία με αζιθρομυκίνη (ένα μη βακτηριοκτόνο αντιβιοτικό). Επιπλέον, δεν εμφανίστηκε HUS σε φορείς O104:H4 που έλαβαν αζιθρομυκίνη. Η αζιθρομυκίνη μειώνει την απελευθέρωση της τοξίνης shiga από το STEC in vitro και τη θνησιμότητα που οφείλεται σε STEC σε ζωικά μοντέλα. Στις περισσότερες περιπτώσεις η θεραπεία παραμένει υποστηρικτική. Παρά ταύτα, σε ασθενείς με απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές και σε περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη θεραπεία, η

βραχυπρόθεσμη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη μπορεί να αποτελέσει κατάλληλη θεραπευτική στρατηγική (5). Ενώ το συμπλήρωμα συμβάλει στην παθοφυσιολογία του STEC-HUS σε ορισμένους ασθενείς και μερικοί φαίνεται να επωφελούνται από την έγκαιρη έναρξη εκουλιζουμάμπης, οι περισσότεροι ασθενείς με STEC-HUS δεν ανταποκρίνονται ξεκάθαρα σε αυτό το φάρμακο (4).

### 4.3 ΑΤΥΠΟ HUS (aHUS)

Το άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο σχετίζεται με γενετική ή επίκτητη βλάβη στη ρύθμιση της ενεργοποίησης του συμπληρώματος στα κύτταρα του ξενιστή και συγκεκριμένα με τη μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί για το ρυθμιστή του συμπληρώματος στο πλάσμα τον παράγοντα συμπληρώματος H (complement factor H). Επιπλέον, έχουν προσδιοριστεί και άλλες μεταλλάξεις σε αρκετούς ρυθμιστές και άλλες πρωτεΐνες του συστήματος του συμπληρώματος όπως C3, παράγοντας B, παράγοντας I και CD46. Πολλοί ασθενείς έχουν περισσότερες από μια μεταλλάξεις ή σπάνιους πολυμορφισμούς που επιδρούν στο σύστημα συμπληρώματος. Εκτός από μεταλλάξεις στις πρωτεΐνες του συμπληρώματος, μερικοί ασθενείς με aHUS έχουν μεταλλάξεις επιπρόσθετες ή μόνο σε μόρια όχι άμεσα σχετιζόμενες με το σύστημα συμπληρώματος, οι οποίες θα αναλυθούν σε παρακάτω κεφάλαιο. Αυτά τα μόρια περιλαμβάνουν τη διακυλογλυκερολική κινάση ε (diacyl glycerol kinase ε -DGKε), το πλασμινογόνο και ο παράγοντας XII (αλλά μόνο σε παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι παράγοντα H). Επίσης, μερικές περιπτώσεις aHUS σχετίστηκαν με μεταλλάξεις στην θρομβομοντουλίνη (CD141), η οποία παίζει ρόλο στην πήξη καθώς και στη ρύθμιση του συστήματος του συμπληρώματος.

Σε έναν αριθμό ασθενών με aHUS, μια λοίμωξη (συντά ανώτερου αναπνευστικού) προηγείται της τυπικής κλινικής τριάδας για TMA. Στο aHUS οι λοιμώξεις θεωρούνται παράγοντες πυροδότησης του συνδρόμου και όχι αιτίες του (4).

### 4.3.1 ΕΠΙΚΤΗΤΟ aHUS

Μια επίκτητη δυσλειτουργία του παράγοντα Η σχετίζεται με αυτοαντισώματα έναντι του παράγοντα Η. Αντισώματα IgG έναντι του παράγοντα Η προσδένονται στον παράγοντα Η και εμποδίζουν την πρόσδεσή του στο C3b και στην επιφάνεια του κυττάρου. Χαμηλά επίπεδα C3 παρατηρούνται σε ποσοστό 40%-60% των ασθενών με αντισώματα έναντι του παράγοντα Η. Οι Moore et al ανέφεραν μια συσχέτιση ανάμεσα στα αυτοαντισώματα έναντι του παράγοντα Η και σε μεταλλάξεις των CFH, CFI, MCP και C3 σε 13 ασθενείς με aHUS. Στο γενικό πληθυσμό, τα αντισώματα έναντι του παράγοντα Η είναι υπεύθυνα στο 6% των περιπτώσεων aHUS και είναι πιο συνηθισμένα στα παιδιά (18). Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι τα αντισώματα αυτά δεν είναι αυστηρώς επίκτητα και υπάρχει μια γνωστή συσχέτιση της ομοζυγωτίας της έλλειψης CFHR1-3 με τα αυτοαντισώματα έναντι του CFH. Η διεισδυτικότητα της νόσου είναι χαμηλή (42). Αντισώματα έναντι του παράγοντα Ι έχουν πρόσφατα ταυτοποιηθεί (18).

Προκειμένου να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογία του aHUS είναι σκόπιμο να θυμίσουμε παρακάτω τη λειτουργία του συστήματος συμπληρώματος.

#### ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ Η ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ

Ο καταρράκτης συμπληρώματος μπορεί να ενεργοποιηθεί μέσω τριών οδών: της κλασικής, της οδού της λεκτίνης και της εναλλακτικής οδού. Και οι τρεις οδοί προκαλούν εξάλειψη του στόχου μέσω δύο κύριων μηχανισμών: της φαγοκυττάρωσης και της άμεσης λύσης. Ο σημαντικότερος από αυτούς είναι η προώθηση της φαγοκυττάρωσης μέσω της οψωνινοποίησης με το C3b και με τα τμήματά του, όπως επίσης και η φαγοκυττάρωση μέσω απελευθέρωσης δυναμικών χημειοτακτικών και αναφυλατοξικών πεπτιδίων όπως το C5a (42). Έτσι γίνεται φαγοκυττάρωση του στόχου από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα. Ο δεύτερος κύριος μηχανισμός είναι η άμεση λύση του κυττάρου-στόχου μέσω δημιουργίας πόρων στη μεμβράνη με τα γνωστά ως συμπλέγματα προσβολής μεμβράνης (membrane attack complexes-MAC).

Επιπροσθέτως, το συμπλήρωμα συμβάλει στην έναρξη και ενίσχυση της ειδικής ανοσίας (4).

Το ανοσιακό σύστημα διαθέτει μόρια τα οποία αναγνωρίζουν συγκεκριμένους στόχους και συνδέονται με αυτούς (κυτταρική ανοσία) ή μόρια ειδικά για συγκεκριμένα μικρόβια (χυμική ανοσία). Στην κλασική οδό του συμπληρώματος αναγνωρίζονται στόχοι μέσω της σύνδεσης του C1q με IgG ή IgM και στην οδό της λεκτίνης αναγνωρίζονται γλυκάνες στην επιφάνεια του στόχου μέσω λεκτινών που προσδένονται στις μαννόζες.

Διαφορετική από τις παραπάνω οδούς είναι η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος, η οποία βασίζεται σε μια σταθερή, αυτόματη και χαμηλού βαθμού ενεργοποίηση στο πλάσμα, γεγονός που οδηγεί σε ομοιοπολικό δεσμό (μέσω υδροξύλ ή αμινομάδα) του C3b, (αυτόματη υδρόλυση του C3) με πρακτικά όλες τις βιολογικές επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με το πλάσμα. Έτσι, όλα τα κύτταρα σε επαφή με το πλάσμα κινδυνεύουν από καταστροφή, αν δε διατηρούν επαρκώς ανενεργό το συμπλήρωμα, όπως συμβαίνει στο aHUS και περιστασιακά σε άλλες μορφές HUS (4). Η εναλλακτική οδός πρέπει να είναι αυστηρώς ρυθμισμένη να επιτίθεται μόνο σε ξένα κύτταρα μέσω ρυθμιστικών πρωτεϊνών στο πλάσμα και στις μεμβράνες των κυττάρων του οργανισμού (18).

Η ενεργοποίηση του C3 παράγει την αναφυλατοξίνη C3a και το τμήμα C3b, το οποίο προσδένεται στον παράγοντα B, ο οποίος με τη σειρά του τέμνεται από τον παράγοντα D σε Bb. Συνεπώς σχηματίζεται η C3 κονβερτάση (C3bBb). Αυτό το σύμπλοκο παράγει περισσότερο C3b. Η C3 κονβερτάση είναι σχετικά ασταθής και υπόκειται σε αυτόματη αποσύνθεση μέσω της απόσπασης από το Bb. Η προπερδίνη, η οποία συντίθεται από τα μονοκύτταρα και τα T-λεμφοκύτταρα, συνδέεται και σταθεροποιεί τη C3bBb, εμποδίζοντας την αποσύνθεσή της. Όσο η διαδικασία προχωράει, περισσότερο C3b σχηματίζεται και εναποτίθεται στην κυτταρική επιφάνεια. Το C3b προσδένεται στο σύμπλοκο C3bBb για να σχηματιστεί η C5 κονβερτάση, η οποία τέμνει τη C5 σε C5a και C5b. Η C5b ενεργοποιεί τα τελικά στάδια της ενεργοποίησης του συμπληρώματος συσχετίζοντας τα C6, C7 και C8 για να σχηματιστούν μακρομοριακά σύμπλοκα που ονομάζονται C5b-8, τα οποία μπορούν να προσδεθούν



σε κυτταρικές μεμβράνες. Το C9 προσδένεται σε αυτό το συμπλοκο και σχηματίζει το C5b-9, το λυτικό σύμπλεγμα προσβολής μεμβράνης (membrane-attack complex-MAC). Το MAC είναι υπεύθυνο για την κυτταρική καταστροφή (κυρίως ενδοθηλιακή) και ευνοεί τη μικροθρόμβωση. Αρκετές διαφορετικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες, που εμποδίζουν τη διαδικασία ενεργοποίησης του συμπληρώματος, είναι παρούσες υπό φυσιολογικές συνθήκες για να εμποδίσουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος στα κύτταρα του οργανισμού. Ο υποδοχέας συμπληρώματος 1 (CR1) ή CD35 και ο CD55 παράγοντας ή (decay-accelerating factor -DAF) μαζί με τον παράγοντα B προσδένονται στο C3b στην κυτταρική επιφάνεια και μπορούν να απομακρύνουν το τμήμα Bb από ένα C3bBb σύμπλοκο. Ο σχηματισμός της C3 κονβερτάσης μπορεί να εμποδιστεί όταν ο παράγοντας I, μια πρωτεάση του πλάσματος, τέμνει το C3b και το μετατρέπει σε μια ανενεργό μορφή, την iC3b. Ο παράγοντας I απαιτεί έναν συμπαράγοντα που να προσδένεται στο C3b, όπως είναι ο παράγοντας H, ο CR1, ο membrane cofactor protein (MCP ή CD46) και η θρομβομοντουλίνη. Επιπρόσθετα, ο παράγοντας H (μια πρωτεάση του πλάσματος) μπορεί να εμποδίζει το σχηματισμό C3 κονβερτάσης, ανταγωνιζόμενος τον παράγοντα B για τη σύνδεση με το C3b (18).

Στην εικόνα 3 απεικονίζεται η εναλλακτική οδός και οι παράγοντες του συμπληρώματος. Όπως παρατηρούμε, η εναλλακτική οδός πυροδοτείται από αυτόματη ενεργοποίηση του C3, οδηγώντας στη δημιουργία του MAC και στη λύση του κυττάρου.

Οι προαναφερθείσες πρωτεΐνες συμβάλλουν στην προστασία των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια δεν διαθέτουν CD46 ούτε τα αιμοπετάλια CD35. Η CD59, μια μεμβρανική πρωτεΐνη, δρά αργότερα στον καταρράκτη του συμπληρώματος μπλοκάρωντας το λυτικό σύμπλεγμα προσβολής μεμβράνης (MAC) στα κύτταρα που έχουν εκτεθεί στο πλάσμα. Μελέτες που έχουν γίνει για την παθογένεση του aHUS αποκάλυψαν τον κεντρικό ρόλο του παράγοντα H στη διάκριση μεταξύ των κυττάρων του ίδιου του οργανισμού και των μικροοργανισμών, δηλαδή εάν ο στόχος πρέπει να διατηρηθεί ή να καταστραφεί. Εάν ο παράγοντας H προσκολληθεί στο C3b που έχει εναποτεθεί σε μια επιφάνεια η ενεργοποίηση αναστέλλεται αποτελεσματικά. Σε απουσία πρόσδεσης του παράγοντα H, η ενεργοποίηση προχωράει. Η ταυτόχρονη

σύνδεση του παράγοντα Η στο C3b με μόρια της κυτταρικής επιφάνειας όπως το σιαλικό οξύ ή οι γλυκοσαμινογλυκάνες είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική ρύθμιση της ενεργοποίησης του συμπληρώματος (4).

## ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΒΛΑΒΗ ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΣΤΟ aHUS

Τα κύτταρα που είναι συνεχώς εκτιθέμενα στην εναλλακτική οδό του συμπληρώματος είναι αυτά που έρχονται σε επαφή με το πλάσμα όπως τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα πιο ευάλωτα στην ταχεία λύση είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια καθώς δε διαθέτουν αποτελεσματικό σύστημα επιδιόρθωσης όπως παρατηρείται στα εμπύρηννα κύτταρα. Η επίθεση του συμπληρώματος ενάντια στα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορεί ταχέως να οδηγήσει σε απελευθέρωση αιμοσφαιρίνης, όπως παρατηρείται στην παροξυντική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ). Υπάρχουν δύο βασικοί μηχανισμοί που εξηγούν την αιμόλυση και την παρουσία θραυσμάτων ερυθρών αιμοσφαιρίων και σχιστοκυτάρων στο περιφερικό αίμα στο aHUS, δηλαδή σημεία μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμόλυσης, χαρακτηριστικά για τις ΤΜΑ.

Η πρώτη και παραδοσιακή εξήγηση είναι η μηχανική αιμόλυση εξαιτίας της στενωμένης μικροκυκλοφορίας που δημιουργείται λόγω των μικροθρόμβων. Ένα από τα κύρια προβλήματα με αυτήν την εξήγηση είναι ότι η παραμόρφωση των φυσιολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι μεγάλη και τα τριχοειδή στενότερα των 3 μm σε διάμετρο δεν επιτρέπουν το πέρασμα τους.

Η δεύτερη εξήγηση περιλαμβάνει τη μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα λύση είτε ως πρωταρχική, είτε ως δευτερεύουσα αιτία. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λευκά αιμοσφαίρια μπορούν να απομακρύνουν τις εναποθέσεις συμπληρώματος και το MAC πιο αποτελεσματικά από τα ερυθρά αιμοσφαίρια είτε με εσωτερίκευση, είτε με αποβολή από τη μεμβράνη τους στη μικροκυκλοφορία. Επιπροσθέτως, τα κύτταρα αυτά (ενδοθηλιακά και λευκά αιμοσφαίρια) μπορούν να επιδιορθώσουν τη μεμβρανική

καταστροφή, η οποία στην περίπτωση του aHUS έχει αποδοθεί σε λυτική βλάβη του συμπληρώματος. Παρ'όλα αυτά, αρκετοί άλλοι μηχανισμοί που επιδρούν στα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να προκαλέσουν ή να συμβάλουν στη βλάβη, όπως για παράδειγμα η έκθεση του κυττάρου στο NO (μονοξειδίο του αζώτου), στην ελεύθερη αιμοσφαιρίνη, στα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και στα μονοκύτταρα ή στις ελεύθερες ενεργές ρίζες οξυγόνου των κατεστραμμένων κυττάρων καθώς και η έκθεση σε C3a ή C5a, προφλεγμονώδεις κυττοκίνες, προφλεγμονώδη/προπηκτικά μικροσωματίδια (microparticles) ή στην κυτταρική υποξία λόγω των μικροθρόμβων. Ανεξάρτητα από την αιτία της βλάβης, το τραυματισμένο ενδοθήλιο μπορεί να ενεργοποιήσει τον καταρράκτη του συμπληρώματος. Αυτή η ενεργοποίηση μπορεί να συμβεί, όχι μόνο μέσω της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, αλλά και από την κλασική οδό και την οδό της λεκτίνης μέσω έκθεσης νέων επιτόπων που αναγνωρίζονται από αυτές τις οδούς, όπως παρατηρείται στο τραύμα του ενδοθηλίου που οφείλεται σε ισχαιμία-επαναιμάτωση.

Η ενίσχυση της ενεργοποίησης του συμπληρώματος που προκαλείται από την κυτταρική καταστροφή μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω βλάβη των κυττάρων της περιοχής (περιλαμβανομένων των γειτονικών κυττάρων και αυτών που περνάνε από την περιοχή). Επιπλέον, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος ενισχύεται από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση αιμοσφαιρίνης (και αίμης) από τα ερυθρά αιμοσφαίρια (4).

## ΤΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ ΚΑΙ Η ΠΗΞΗ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ aHUS

Στις ΤΜΑ οι θρόμβοι στα τριχοειδή και τα αρτηρίδια περιέχουν αιμοπετάλια επιπροσθέτως των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τα αιμοπετάλια εύκολα ενεργοποιούνται από την επίθεση του συμπληρώματος μέσω της δημιουργίας του MAC στη μεμβράνη τους. Παρά ταύτα, μπορεί να συμβεί μερική εσωτερίκευση ή αποβολή του MAC. Παρόλο που τα αιμοπετάλια υπο φυσιολογικές συνθήκες προστατεύονται από την επίθεση του συμπληρώματος χάρη στη συντονισμένη δράση του παράγοντα Η και των μεμβρανικών ρυθμιστών, στο aHUS αυτή η προστασία είναι επηρεασμένη. Πρόσφατα

απεδείχθη ότι η προστατευτική δράση του παράγοντα Η στα αιμοπετάλια από την επίθεση του συμπληρώματος απαιτεί σιαλικά οξέα στην κυτταρική μεμβράνη *in vitro*.

Η βλάβη στη ρύθμιση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος αποτελεί μια λογική εξήγηση για τη θρομβοπενία και θα μπορούσε να αποδοθεί στο σχηματισμό μικροθρόμβων πλούσιων σε αιμοπετάλια (4).

## ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ, ΠΗΞΗΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΟ aHUS

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος οδηγεί στην έναρξη ή στην ενίχυση της πήξης με δύο κύρια μέσα. Πρώτον, το συμπλήρωμα προκαλεί ιστική καταστροφή μέσω σχηματισμού του MAC, για παράδειγμα στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Δεύτερον, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος οδηγεί σε απελευθέρωση του C5a ή σε σχηματισμό διαλυτών συμπλεγμάτων C5b-9 τα οποία μπορεί να προκαλέσουν την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF).

Επιπρόσθετα, έχουν περιγραφεί πολλές μοριακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πρωτεϊνών του συμπληρώματος και της πήξης, όπως είναι η διάσπαση του C5 από τη θρομβίνη. Υπάρχει, επίσης, συσχέτιση μεταξύ συμπληρώματος και αιμοπεταλίων, όπως είναι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από το MAC ή το C5a. Η προθρομβωτική δράση του MAC φαίνεται να μεσολαβείται από την προθρομβινάση των αιμοπεταλίων (4).

## ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

Η σύνδεση των λοιμώξεων με το HUS οφείλεται είτε στην άμεση ιστική ή κυτταρική καταστροφή που προκαλείται από τους μικροοργανισμούς, όπως στο STEC-HUS, είτε στην έμμεση καταστροφή που προκαλείται από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος από τους παθογόνους μικροοργανισμούς, τη δημιουργία αυτοαντισωμάτων σχετιζόμενων με τη λοίμωξη έναντι του παράγοντα Η ή τις πιθανές διαταραχές πηκτικότητας κατά τη διάρκεια της λοίμωξης. Η ίδια η αντίδραση οξείας φάσης μπορεί, επίσης, να επιβαρύνει την κατάσταση καθώς αρκετές από τις πρωτεΐνες του

συμπληρώματος (π.χ. C3, C1s, παράγοντας B, C5, C4 και C1q) είναι και πρωτεΐνες οξείας φάσης. Η αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα αυτών των πρωτεϊνών από μόνη της δεν προκαλεί ενεργοποίηση του συμπληρώματος, αλλά προωθεί περαιτέρω την ενεργοποίησή του σε κατάλληλες συνθήκες ενεργοποίησης συμπληρώματος όπως π.χ. σε παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών ή κατεστραμμένων ιστών του οργανισμού (4).

## ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΟΥ ΕΚΛΥΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Σε μερικούς ασθενείς με aHUS ή κάποιες φορές με δευτεροπαθές HUS, η οξεία φάση της νόσου συνεχίζεται παρά την απομάκρυνση του εκλυτικού παράγοντα. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ασθενείς με κάποια μετάλλαξη σε κάποιο ρυθμιστικό μόριο του συμπληρώματος, οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί για δεκαετίες, αλλά αποτυγχάνουν να ελέγξουν το κλινικό αυτό σύνδρομο ακόμα και αρκετούς μήνες μετά από την έναρξή του. Οι πιθανές επεξηγήσεις για αυτό το φαινόμενο είναι αμφιλεγόμενες.

Μια από αυτές τις εξηγήσεις είναι ότι η επίθεση του συμπληρώματος ενάντια στα κύτταρα του οργανισμού κατά την οξεία φάση του aHUS οδηγεί σε προκαλούμενη από την ιστική καταστροφή ενίσχυση μιας ή περισσότερων οδών οδηγώντας σε μια πιο μακροχρόνια ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Αυτό φάνηκε από την αργή ομαλοποίηση των τιμών των πρωταρχικών δεικτών ενεργοποίησης του συμπληρώματος όπως είναι τα C3 τμήματα ή ο παράγοντας B μετά από μερικούς μήνες λήψης θεραπείας με εκουλιζουμάμπη, μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο μπλοκάρει τη C5 πρωτεΐνη του συμπληρώματος, στο οποίο θα αναφερθούμε αναλυτικότερα σε παρακάτω ενότητα. Παρ' ολ' αυτά, οι περισσότεροι ασθενείς μετά τη θεραπεία δεν υποτροπιάζουν, σε αντίθεση με τους ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις στον παράγοντα H, οι οποίοι συχνά υποτροπιάζουν.

Άλλη εξήγηση για τη μακροχρόνια νόσηση είναι ότι η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων συνεχίζεται για μήνες μετά τη λήξη της αιμόλυσης και την αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων (4).

## ΠΑΡΑΛΛΗΛΕΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ aHUS

Το πρωταρχικό σημείο έναρξης της νόσου θα μπορούσε να είναι η κυτταρική βλάβη που μεσολαβείται από το συμπλήρωμα, η άμεση ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η έναρξη μιας προθρομβωτικής κατάστασης στο ενδοθήλιο και η απορρύθμιση των μονοπατιών πήξης/ινωδόλυσης. Η αλληλεπίδραση μεταξύ συμπληρώματος και θρόμβωσης δεν παρατηρούνται μόνο στο HUS και το aHUS αλλά και σε άλλες παθολογικές οντότητες όπως είναι η παροξυντική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ), η σήψη, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) και η βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, όπου η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος συνεισφέρει ή είναι πλήρως υπεύθυνη για την έναρξη της ενεργοποίησης του συμπληρώματος (4).

### 4.3.2 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟ aHUS

Η κληρονομικότητα στο aHUS συμμετέχει σε ένα ποσοστό 60% και άτομα με κληρονομικό aHUS συχνά εμφανίζουν υποτροπές της νόσου ακόμα και μετά την πλήρη ανάρρωση τους από το οξύ επεισόδιο. Ένα ποσοστό 60% των κληρονομικών μορφών aHUS προοδευτικά οδηγούνται σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο (17).

Στο aHUS, έχουν αναφερθεί μεταλλάξεις σε πέντε βασικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Οι περισσότερες από αυτές οδηγούν σε λανθασμένη ρύθμιση της ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Μερικές μεταλλάξεις εμποδίζουν την αναγνώριση του C3b από τον παράγοντα H, τον παράγοντα I, ή το CD46 (membrane cofactor protein-MCP), μερικές εμποδίζουν την αναγνώριση των μορίων της επιφάνειας των κυττάρων του οργανισμού, όπως το σιαλικό οξύ ή τις γλυκοζαμινογλυκάνες, από τον παράγοντα H, ενώ άλλες μεταλλάξεις στο C3 ή στον παράγοντα B παρατείνουν τον χρόνο ημίσειας ζωής της C3 κονβερτάσης ή εμποδίζουν την εξάλειψή της (4).

Οι μεταλλάξεις που έχουν ταυτοποιηθεί είναι: στον παράγοντα Η, στην πρωτεΐνη-συμπαράγοντα της μεμβράνης (membrane cofactor protein-MCP), στον παράγοντα Ι και στη θρομβομοντουλίνη (THBD). Αυτές οι πρωτεΐνες δρούν ως ρυθμιστικοί παράγοντες της C3 κονβερτάσης. Συνολικά από μελέτες σε Ευρώπη και Ηνωμένες Πολιτείες έχουν ελεγχθεί περίπου 100.000 άτομα για μεταλλάξεις στους παράγοντες του συμπληρώματος (18).

Η διάγνωση του κληρονομικού aHUS καθορίζεται με την ταυτοποίηση του παθολογικού αλληλομόρφου ή αλληλόμορφων γονιδίων που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με κληρονομικό aHUS. Τα γονίδια αυτά περιλαμβάνουν τα: C3, CD46 (MCP), CFB, CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR4, CFI, DGKE και THBD (17).

Η γενετική προδιάθεση για το aHUS μπορεί να κληρονομηθεί με αυτοσωματικό επικρατή ή υπολειπόμενο χαρακτήρα από παθολογικό αλληλόμορφο/α μονογονιδιακά ή σπάνια πολυγονιδιακά. Έτσι, μπορεί να έχουμε τις εξής κατηγορίες:

- Ετερόζυγοι για παθολογικό αλληλόμορφο στο C3, CD46, CFB, CFH, CFI ή στη THBD
- Ομόζυγοι ή συνδυασμένη ετεροζυγωτία για παθολογικά αλληλόμορφα σε DGKE
- Παθολογικό αλληλόμορφο σε δύο ή τρία από τα ακόλουθα γονίδια: C3, CD46, CFB, CFH, CFI και THBD
- Ομόζυγη έλλειψη του CFHR1 και ένα επιπρόσθετο παθολογικό αλληλόμορφο στο C3, CD46, CFH ή CFI

Οι μοριακές εξετάσεις για τη διάγνωση περιλαμβάνουν: μονογονιδιακό (serial single-gene) τεστ, πολυγονιδιακό πάνελ και πλήρη γενωμικό έλεγχο:

- Το μονογονιδιακό (serial single-gene) τεστ πρέπει να γίνεται σε άτομα με aHUS το οποίο εμφανίζεται πριν την ηλικία του ενός έτους, ειδικά εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ή αποδεδειγμένη αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα.

- Το πολυγονιδιακό πάνελ περιλαμβάνει το C3, CD46, CFB, CFH, CFI, DGKE και τη THBD. Πρέπει να γίνεται σε άτομα με aHUS που εμφανίζεται μετά την ηλικία του ενός έτους. Το τεστ αυτό ανιχνεύει CFH/CFHR1 και CFHR1/CFH υβριδικά αλληλία και ελλείψεις σε CHFR1/CHFR4 και CHFR3/CHFR1 οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν.
- Ο πλήρης γενωμικός έλεγχος (όταν είναι διαθέσιμος) μπορεί να απαιτείται σε περιπτώσεις αποτυχίας διάγνωσης των προηγούμενων μεθόδων (μονογονιδιακό τεστ, πολυγονιδιακό πάνελ) σε ασθενείς με aHUS και περιλαμβάνει την αλληλούχιση των εξωνίων, του συνολικού γονιδιώματος και του μιτοχονδριακού γενετικού υλικού (17).

## ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΟΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ Η

Η CFHR5 (Complement Factor-H related protein 5) μπορεί να προσδένεται στο C3b στην επιφάνεια των κυττάρων του οργανισμού και να δρα ως συμπαράγοντας του παράγοντα I. Ο παράγοντας Η είναι μια γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη μοριακού βάρους 155 kDa. Συντίθεται από είκοσι επαναλαμβανόμενα τμήματα περίπου εξήντα αμινοξέων που του δίνουν μια ελαστική δομή. Στον καταρράκτη του συμπληρώματος, ο παράγοντας Η μπλοκάρει τη C3 κονβερτάση και ευνοεί την αποδόμησή της. Επίσης, δρώντας ως συμπαράγοντας του παράγοντα I, προκαλεί την πρωτεόλυση του C3b και δημιουργεί το ανενεργό C3b (iC3b) (18).

Περισσότερες από εβδομήντα γενετικές ανωμαλίες έχουν ταυτοποιηθεί σε αυτό το γονίδιο. Οι μεταλλάξεις του παράγοντα Η είναι όλων των τύπων με αρκετούς ασθενείς να είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη, αλλά με τους περισσότερους να είναι ετερόζυγοι. Οι ομόζυγες μεταλλάξεις σχετίζονται με πολύ χαμηλό C3 πλάσματος και παράγοντα Η. Είναι οι πιο κοινές μεταλλάξεις στο άτυπο HUS και εντοπίζονται στο 20%-30% αυτών των ασθενών. Ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες:

- Τύπου I μεταλλάξεις: ποσοτική ανεπάρκεια του παράγοντα Η



- Τύπου II μεταλλάξεις: λειτουργική ανεπάρκεια του παράγοντα H, με φυσιολογικά τα επίπεδά του (18).

Το άτυπο HUS που σχετίζεται με παθολογικά αλληλόμορφα του παράγοντα H εμφανίζεται νωρίς στην παιδική ηλικία σε ποσοστό περίπου 70% των ασθενών, ενώ σε ποσοστό 30% στην ενήλικη ζωή. Ανεξάρτητα από τον τύπο της κληρονομικότητας, υπάρχει υψηλό ποσοστό υποτροπών και ένα ποσοστό 60%-80% τελικού σταδίου νεφρικής νόσου και θανάτου.

Η θεραπεία με πλάσμα σε ασθενείς με aHUS και παθολογικά αλληλόμορφα του CFH έχει χρησιμοποιηθεί με τη λογική να αναπληρωθεί ο φυσιολογικός CFH, καθότι πρόκειται για κυκλοφορούσα πρωτεΐνη πλάσματος. Σε δημοσιευμένες μελέτες μερικοί ασθενείς με παθολογικά αλληλόμορφα του CFH δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με πλάσμα και οδηγούνται σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο ή και σε θάνατο, ενώ άλλοι ασθενείς απαιτούν έγχυση πλάσματος προκειμένου να ανέβουν τα επίπεδα του CFH στο πλάσμα και να διατηρήσουν την ύφεση του κλινικού συνδρόμου (17).

## ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΕΪΝΗ-ΣΥΜΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ (MCP) /CD46

Η πρωτεΐνη-συμπαράγοντας της μεμβράνης (membrane co-factor protein - MCP/CD46) βρίσκεται μόνο στην επιφάνεια του κυττάρου, όπου δρα ως συμπαράγοντας του παράγοντα I. Είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται στις επιφάνειες όλων των κυττάρων εκτός των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Περισσότερες από σαράντα μεταλλάξεις στην MCP/ CD46 έχουν ταυτοποιηθεί. Εδράζονται κυρίως μεταξύ του εξωνίου 1 και εξωνίου 6. Ευθύνονται για το 5%-15% των aHUS περιστατικών και είναι πιο συχνά απαντώμενες σε παιδιά παρά σε ενήλικες. Η μεταλλαγμένη MCP προσδένεται ασθενώς στο C3b και δεν έχει δραστηριότητα ως συμπαράγοντας. Η ομόζυγη μετάλλαξη σχετίζεται με πλήρη ανεπάρκεια της CD46 ενώ η ετερόζυγη με μερική ανεπάρκεια. Η πλειονότητα των ασθενών έχει χαμηλή MCP στα λευκά αιμοσφαίρια, γεγονός το οποίο αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο. Τα επίπεδα C3 σε ασθενείς με μεταλλάξεις στην MCP είναι συνήθως φυσιολογικά. Όταν

μια μετάλλαξη στην MCP σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα C3, μπορεί να εμπλέκονται και άλλες μεταλλάξεις στους παράγοντες του συμπληρώματος (18).

Το άτυπο HUS που σχετίζεται με CD46 παθολογικά αλληλόμορφα εμφανίζεται συνήθως στην παιδική ηλικία με ένα ήπιο επεισόδιο και το 80% των ασθενών αναρρώνουν πλήρως. Υποτροπές παρατηρούνται συχνά, αλλά έχουν μικρή επίδραση στη μακροχρόνια έκβαση. Το 60%-70% των ασθενών δεν χρειάζονται αιμοκάθαρση ακόμα και μετά από αρκετές υποτροπές.

Η λογική για τη χρήση πλάσματος σε ασθενείς με CD46 παθολογικά αλληλόμορφα δεν είναι και τόσο ξεκάθαρη καθώς η CD46 πρωτεΐνη (ή MCP) είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη και θεωρητικά με την πλασμαφαίρεση ή την έγχυση πλάσματος δε θα αναπληρωθεί η έλλειψή της. Από τα δημοσιευμένα δεδομένα φαίνεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών (80%-90%) που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με πλάσμα (πλασμαφαίρεση ή έγχυση πλάσματος) παρουσίασαν ύφεση της νόσου. Παρ' όλα αυτά, παρατηρήθηκε πλήρης ανάρρωση στο 100% των ασθενών που δεν αντιμετωπίστηκαν με θεραπεία πλάσματος. Η απόφαση για τη θεραπεία ή όχι με πλάσμα θα ληφθεί με βάση την κλινική σοβαρότητα του οξέος επεισοδίου (17).

## ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΟΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ I

Ο παράγοντας I είναι μια γλυκοπρωτεΐνη 88-kDa που ανήκει στις πρωτεάσες σερίνης. Τέμνει την α αλυσίδα του C3b, δημιουργώντας μια ανενεργή μορφή (iC3b) που δεν είναι ικανή να δημιουργήσει C3 κονβερτάση.

Περίπου σαράντα διαφορετικές ετερόζυγες μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί για τον παράγοντα I με συχνότητα από 4% έως 10% στους ασθενείς με aHUS. Το 30% των ασθενών με μεταλλάξεις στον παράγοντα I έχουν και σε άλλα γονίδια που κωδικοποιούν ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Οι μεταλλάξεις του παράγοντα I μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στην έκκριση του ή αλλαγή στην πρωτεϊνική δομή του με συνέπεια τη μείωση της δραστηριότητάς του ως συμπαράγοντας. Επομένως, παρατηρείται μείωση στην αποδόμηση του C3b/C4b (18).

Το άτυπο HUS που σχετίζεται με παθολογικά αλληλόμορφα στον παράγοντα I του συμπληρώματος πρωτοεμφανίζεται κατά 50% στην παιδική ηλικία και ένα ποσοστό 58% των πασχόντων θα αναπτύξουν τελικού σταδίου νεφρική νόσο.

Θεωρητικά θα αναμένονταν ανταπόκριση στη θεραπεία με πλάσμα σε άτομα με παθολογικά αλληλόμορφα για τον CFI καθώς ο CFI (όπως και ο CFH) είναι μια κυκλοφορούσα στο πλάσμα πρωτεΐνη. Σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών, μια μεγαλύτερη ποσότητα πλάσματος απαιτείται για να αναπληρωθεί ο φυσιολογικός CFI. Πράγματι, ύφεση της νόσου επιτεύχθηκε μόνο στο 25% των οξέων επεισοδίων που έλαβαν θεραπεία με πλάσμα σε άτομα με παθολογικά αλληλόμορφα του CFI (17).

### ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΟΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ Β ΚΑΙ C3

Λίγες ετερόζυγες μεταλλάξεις στον παράγοντα Β έχουν ταυτοποιηθεί και ευθύνονται σε ποσοστό 1%-4% σε ασθενείς με aHUS. Αυτές οι μεταλλάξεις οδηγούν σε αυξημένη σταθερότητα και δραστηριότητα για τη C3 κονβερτάση και σε συνεχώς ενεργοποιημένη εναλλακτική οδό του συμπληρώματος με πολύ χαμηλά επίπεδα C3. Οι μεταλλάξεις αυτές εδράζονται στο vWF τμήμα των πρωτεϊνών όπου το C3 και ο παράγοντας Β συνδέονται. Όλες οι μεταλλάξεις είναι ετερόζυγες και σχετίζονται με την καταναλωση του C3. Συνεπώς υπάρχουν δύο λειτουργικές επιπτώσεις των μεταλλάξεων:

- Μια άμεση αύξηση της λειτουργικότητας που οδηγεί σε υπερβολική σύνδεση και συγγένεια μεταξύ του παράγοντα Β και του C3b
- Μια έμμεση αύξηση της λειτουργικότητας που οδηγεί σε μείωση της πρόσδεσης του C3b στον παράγοντα Η και στην MCP.

Έτσι και στις δύο περιπτώσεις αποδίδεται μια C3 κονβερτάση, που είναι ικανή να τέμνει το C3 στα κύτταρα.

Έχουν περιγραφεί 28 ετερόζυγες μεταλλάξεις στο C3, αποτελούν το 2-10% των ασθενών με aHUS, έχουν σχετιστεί με προκαλούμενη C3 κατανάλωση και κατ' επέκταση μειωμένα επίπεδα C3 στον ορό. Το μεταλλαγμένο C3 προσδένεται ασθενώς στην MCP και έμμεσα προκαλεί αύξηση της λειτουργικότητας. Συνεπώς υπάρχει

αυξημένη σύνδεση του παράγοντα Β στο C3b και αύξηση στη C3 κονβερτάση. Η βλάβη που προκαλείται από αυτές τις μεταλλάξεις είναι μια πρωτεολυτική απενεργοποίηση του C3b (18).

Το άτυπο HUS που σχετίζεται με παθολογικά αλληλόμορφα του C3 εμφανίζεται στην παιδική ηλικία στο 50% περίπου των ατόμων που το φέρουν. Περισσότερο από 60% των πασχόντων θα αναπτύξουν τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Το άτυπο HUS που σχετίζεται με παθολογικά αλληλόμορφα του παράγοντα Β του συμπληρώματος ποικίλει στην έναρξη, τόσο στην παιδική ηλικία όσο και στην ενήλικη ζωή. Ένα 70% των ασθενών θα αναπτύξει τελικά τελικού σταδίου νεφρική νόσο.

Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την ανταπόκριση στη θεραπεία με πλάσμα των ασθενών με CFB παθολογικό αλληλόμορφο. Η ανταπόκριση στην πλασμαφαίρεση σε άτομα με C3 παθολογικά αλληλόμορφα ήταν συγκρίσιμη (57%) με αυτή των ατόμων με CFH παθολογικά αλληλόμορφα. Έχει θεωρηθεί ότι η πλασμαφαίρεση μπορεί να απομακρύνει το μεταλλαγμένο υπερδραστήριο C3 και να παρέχει λειτουργικές πρωτεΐνες πλάσματος για να αντιμετωπιστεί η ενεργοποίηση του συμπληρώματος η οποία προκλήθηκε από το μεταλλαγμένο C3 (17).

## ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗ

Η θρομβομοντουλίνη (THBD) είναι μια διαμεμβρανική ενδοθηλιακή γλυκοπρωτεΐνη με αντιπηκτικές, αντιφλεγμονώδεις και κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες. Επιταχύνει τη μεσολαβούμενη από τη θρομβίνη ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C, η οποία με τη σειρά της μειώνει την περαιτέρω γένεση της θρομβίνης καταστέλοντας έτσι το σχηματισμό θρόμβων. Η THBD ενισχύει τη μεσολαβούμενη από τη θρομβίνη ενεργοποίηση της προκαρβοξυπεπτιδάσης Β (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor -TAFI), ενός αναστολέα της ινωδόλυσης ο οποίος απενεργοποιεί τις προερχόμενες από το συμπλήρωμα αναφυλατοξίνες C3a και C5a. Η THBD μέσω του τύπου λεκτίνης τομέα της, σχετίζεται με τη φλεγμονή καταστέλοντας την κυκλοφορία των λευκοκυττάρων και μετριάζοντας την ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Οι Delvaeye M et al το 2009 μελέτησαν το ρόλο της θρομβομοντουλίνης στο άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο. Εντόπισαν έξι αλληλόμορφα THBD σε επτά ασθενείς με aHUS, έδειξαν ότι η THBD είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής του συστήματος συμπληρώματος και ότι οι μεταλλάξεις της THBD που σχετίζονται με το aHUS προκαλούν ελαττωματική ρύθμιση του συμπληρώματος. Αναλυτικότερα, οι Delvaeye M et al αλληλούχησαν ολόκληρο το γονίδιο της THBD σε 152 ασθενείς με άτυπο HUS και σε 380 άτομα (ομάδα ελέγχου). Χρησιμοποιώντας διαχωρισμό πρωτεϊνών και συστήματα κυτταρικής έκφρασης διερεύνησαν εάν η THBD ρυθμίζει το σύστημα συμπληρώματος και προσδιόρισαν τους μηχανισμούς. Αξιολόγησαν τις επιδράσεις των μεταλλάξεων της THBD που σχετίζονται με άτυπο HUS στο σύστημα συμπληρώματος εκφράζοντας τα αλληλόμορφα της σε κύτταρα καλλιέργειας. Από τους 152 ασθενείς με άτυπο HUS, επτά μη συγγενείς ασθενείς είχαν έξι διαφορετικές ετερόζυγες μεταλλάξεις στη THBD. In vitro, η THBD προσδέεται στο C3b και στον παράγοντα H (CFH), ρυθμίζει αρνητικά το συμπλήρωμα επιταχύνοντας τη μεσολαβούμενη από τον παράγοντα I απενεργοποίηση του C3b παρουσία των συμπαραγόντων CFH ή C4b πρωτεΐνης. Η THBD με την προώθηση της ενεργοποίησης της προκαρβοξυπεπτιδάσης B (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor -TAFI), όπως αναφέρθηκε παραπάνω, επιταχύνει την απενεργοποίηση των αναφυλατοξινών C3a και C5a. Τα κύτταρα της καλλιέργειας που εξέφρασαν τα παθολογικά αλληλόμορφα της THBD σχετίστηκαν με άτυπο HUS, μείωσαν την ικανότητά τους να απενεργοποιούν το C3b και να ενεργοποιούν την προκαρβοξυπεπτιδάση B, όντας έτσι λιγότερο προστατευμένα από το ενεργοποιημένο συμπλήρωμα (37).

Με λίγα λόγια, οι μεταλλάξεις στη θρομβομοντουλίνη μπορεί να αναστείλουν την ικανότητα του παράγοντα I να απενεργοποιήσει το C3b, οδηγώντας σε εκτεταμένη ενεργοποίηση του συμπληρώματος (52). Συμπερασματικά, κατέληξαν ότι οι ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο της THBD και άρα η βλάβη στη λειτουργικότητά της ευθύνεται για το 5% περίπου των ασθενών με aHUS (37).

Το άτυπο HUS που σχετίζεται με παθολογικά αλληλόμορφα της θρομβομοντουλίνης εμφανίζεται στην παιδική ηλικία σε ποσοστό περίπου 90% των ατόμων που φέρουν τα

συγκεκριμένα αλληλόμορφα, με περισσότερο από το 50% αυτών να αναπτύσσουν τελικά τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Η θεραπεία με πλάσμα σε άτομα με παθολογικά αλληλόμορφα στη θρομβομοντουλίνη οδηγεί στην ύφεση του οξέος επεισοδίου του aHUS σε ποσοστό 80% (17).

## ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Περίπου 12% των ασθενών με aHUS έχουν δύο ή περισσότερες μεταλλάξεις σε CFH, CFI, MCP, THBD, CFB και C3. Μια ή περισσότερες διαταραχές στη ρύθμιση του συστήματος του συμπληρώματος έχει βρεθεί στο 70% των παιδιατρικών ή ενηλίκων ασθενών με aHUS (18).

## Διάγνωση του aHUS

Στο πλαίσιο της διάγνωσης του άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου πραγματοποιείται μέτρηση της ενεργότητας της ADAMTS13 για να αποκλειστεί η διάγνωση της TTP. Όταν άλλες παθολογικές οντότητες δεν μπορούν να αποκλειστούν, η νεφρική βιοψία μπορεί να δώσει την απάντηση σχετικά με την ύπαρξη θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Η ανάδειξη των εναποθέσεων του C5b-9 στα ενδοθηλιακά κύτταρα σε βιοψία νεφρού ή δέρματος ή τα αυξημένα επίπεδα του διαλυτού C5b-9 στο πλάσμα μας παραπέμπουν στη διαπίστωση της ενδαγγειακής ενεργοποίησης του συμπληρώματος.

Ενδείξεις για τη μη φυσιολογική αγγειακή διαπερατότητα αποτελούν το σύνδρομο PRESS (posterior reversible encephalopathy syndrome), όπως απεικονίζεται στην MRI και η τριχοειδική διαφυγή, όπως διαπιστώνεται στη φλουοραγγειογραφία αμφιβληστροειδούς, υποστηρίζοντας τη διάγνωση του άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου σε ασθενή που εμφανίζει νεφρική ανεπάρκεια ή/και υπέρταση, με ή χωρίς μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία (55).

## Θεραπεία του aHUS

Η θεραπεία του aHUS είναι κυρίως υποστηρικτική. Πρέπει να δίδεται προσοχή στη νεφρική λειτουργία καθώς και στις συστηματικές επιπλοκές. Η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών συστήνεται σε ασθενείς με σοβαρή αναιμία (αιμοσφαιρίνη < 7g/dl), ενώ η χορήγηση αιμοπεταλίων σπάνια απαιτείται, κυρίως σε σοβαρή θρομβοπενία με αιμοπετάλια κάτω από 10.000, σε ενεργό αιμορραγία ή σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε παρεμβατικές πράξεις. Επιπροσθέτως, προτείνεται η κατάλληλη διαχείριση των χορηγούμενων ενδοφλέβιων υγρών, καθώς και των πιθανών ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Θα πρέπει να αποφεύγονται τα νεφροτοξικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να αντιμετωπίζεται η υπέρταση (56). Η θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ ή ανταγωνιστές του υποδοχέα αγγειοτενσίνης βοηθάει στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και μειώνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Η αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή προτείνεται σε περιπτώσεις εκτεταμένης νεφρικής θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, ανθεκτικής υπέρτασης και σημείων υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας που δεν ανταποκρίνονται σε συμβατικές θεραπείες. Η μεταμόσχευση νεφρού θα ήταν μια επιλογή, αλλά η επανεμφάνιση του κλινικού συνδρόμου εξαιτίας του μοσχεύματος περιορίζει τη χρησιμότητά της (17). Η αιμοκάθαρση απαιτείται σε ασθενείς με aHUS που αναπτύσσουν ουραιμία, υπερφόρτωση της κυκλοφορίας τους και ηλεκτρολυτικές διαταραχές (56).

Παρακάτω θα αναφερθούμε στην πλασμαφαίρεση και τη χρήση της εκουλιζουμάμπης στη θεραπεία του aHUS.

## Πλασμαφαίρεση

Δεν υπάρχει ισχυρή ένδειξη για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με πλάσμα στο aHUS. Δεδομένα από μελέτη του 2015 δείχνουν ότι η θεραπεία με πλάσμα (έγχυση πλάσματος ή πλασμαφαίρεση) δεν μειώνει τις συγκεντρώσεις στον ορό των δεικτών ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος κατά το οξύ aHUS (63).

Σε άτομα με αντισώματα έναντι του CFH, η θεραπεία με πλάσμα οδήγησε σε μερική ή πλήρη ύφεση στο 75% των επεισοδίων. Άτομα με aHUS λόγω αντι-CFH αυτοαντισωμάτων ωφελούνται από θεραπεία με στεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα σε συνδυασμό με πλασμαφαίρεση (17). Σε μερικές αναφορές περιστατικών, ωστόσο, φάνηκε ότι η εκουλιζουμάμπη είναι αποτελεσματική στην ανάκαμψη και στη διάσωση απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών σε αυτό τον τύπο aHUS (λόγω αντι-CFH αυτοαντισωμάτων) (5).

Η πλασμαφαίρεση έχει περιορισμένο ρόλο στην αντιμετώπιση ασθενών με μεταλλάξεις στην MCP, καθότι, όπως έχει αναφερθεί, αποτελεί μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη (56).

### Εκουλιζουμάμπη

Η θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με aHUS είναι η εκουλιζουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντί-C5 αντίσωμα IgG που μπλοκάρει τη μετατροπή του C5 σε C5 κονβερτάση και άρα την ενεργοποίηση του C5, ένα κρίσιμο βήμα για τη δημιουργία του συμπλέγματος προσβολής μεμβράνης (membrane attack complex-MAC). Η ενδοθηλιακή βλάβη που προξενείται από την υπέρμετρη ενεργοποίηση του συμπληρώματος εξηγεί τη λογική της θεραπευτικής δράσης που έχει η αναστολή του. Η εκουλιζουμάμπη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική έναντι του aHUS στο οποίο έχει φανεί να αναστέλει την αιμολυτική διαδικασία και να διασώζει τη νεφρική λειτουργία (42).

Στη μελέτη των Legendre et al η εκουλιζουμάμπη δόθηκε σε δοσολογία ενδοφλεβίως στα 900 mg/εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες, εν συνεχεία στα 1200 mg την πέμπτη εβδομάδα και έπειτα στα 1200 mg ανά δεκαπενθήμερο. Οι δείκτες αιμόλυσης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανήλθαν στα φυσιολογικά στο 90% των ασθενών με aHUS ανθεκτικό στην πλασμαφαίρεση. Επιπλέον, οι ασθενείς είχαν βελτίωση της νεφρικής τους λειτουργίας, με αιμοκαθαρόμενους ασθενείς να ανεξαρτητοποιούνται από τη μονάδα τεχνητού νεφρού (42,54).



Η βελτίωση της θρομβοπενίας είναι άμεση, με μια σταθερή αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων να αναμένεται την τρίτη μέρα μετά την πρώτη δόση της εκουλιζουμάμπης. Η σταθεροποίηση της υπέρτασης και η βελτίωση των επιπλοκών, λόγω της μη φυσιολογικής αγγειακής διαπερατότητας, είναι εμφανείς μέσα σε μια με δύο εβδομάδες από την έναρξη του μονοκλωνικού αντισώματος. Ωστόσο, η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και της αιμόλυσης μπορεί να μην είναι εμφανής για εβδομάδες.

Η εκουλιζουμάμπη φάνηκε, επίσης, αποτελεσματική και στους ασθενείς με μεσολαβούμενο από το συμπλήρωμα HUS, λόγω αυτοαντισωμάτων έναντι του παράγοντα H (CFH), ενώ στην προ της εκουλιζουμάμπης εποχή, υπήρχαν κατευθυντήριες οδηγίες για πλασμαφαίρεση σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (42,54).

Διαθέσιμα δεδομένα προτείνουν ότι η απόφαση για τη διακοπή της εκουλιζουμάμπης πρέπει να εξατομικεύεται και να λαμβάνονται υπ'όψιν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς όπως π.χ. μεταλλάξεις σε πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω, ασθενείς με μεταλλάξεις στον CFH είναι πιο πιθανό να υποφέρουν από υποτροπές ενώ άτομα χωρίς μεταλλάξεις ή μεταλλάξεις στην MCP και ομόζυγες ελλείψεις στο γονίδιο CFHR3/R1 αντιμετωπίζουν μικρότερο κίνδυνο υποτροπών. Επίσης, άτομα με αντισώματα αντι-CFH έχουν μικρότερο κίνδυνο για υποτροπή, ειδικά αν το αντίσωμα έχει εξαλειφθεί. Δεν υπάρχει μεγάλη βιβλιογραφική εμπειρία για τη διακοπή της εκουλιζουμάμπης σε ασθενείς με μεταλλάξεις στα CFB, C3 και CFI. Παρ'όλα αυτά θα πρέπει να διακόπτεται με προσοχή λόγω της συσχέτισης των μεταλλάξεων αυτών με αυξημένο κίνδυνο για τελικού σταδίου νεφρική νόσο και θάνατο (39).

Η παρακολούθηση της δραστηριότητας του συμπληρώματος είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη. Η συνολική δραστηριότητα του συμπληρώματος (CH50) έχει προταθεί ως ένας αξιόπιστος και ευαίσθητος δείκτης.

Οι Ardissino et al πρόσφατα δημοσίευσαν δεδομένα πάνω σε 47 ασθενείς που έλαβαν εκουλιζουμάμπη των οποίων η δόσολογία καθορίστηκε από ορολογικές εξετάσεις του συμπληρώματος. Όταν επήλθε η κλινική ύφεση, μειώθηκε η συχνότητα χορήγησης της εκουλιζουμάμπης (π.χ. μεταβαίνοντας από τη συχνότητα της μιας δόσης ανά δεκαπενθήμερο στη συχνότητα της μιας δόσης ανά τρεις ή τεσσσερις εβδομάδες). Ο προγραμματισμός της δοσολογίας έγινε με βάση τη δραστικότητα του συμπληρώματος, με στόχο δραστικότητα CH50 <30%. Εννέα ασθενείς σταμάτησαν την εκουλιζουμάμπη σε λιγότερο από έξι δόσεις. Από τους υπόλοιπους 38 ασθενείς με παρακολούθηση του CH50, οι 22 λάμβαναν εκουλιζουμάμπη κάθε 28 ημέρες και οι 16 λάμβαναν το φάρμακο κάθε 21 ημέρες. Ένας από τους ασθενείς της δεύτερης ομάδας χρειάστηκε χορήγηση εκουλιζουμάμπης κάθε δύο εβδομάδες για να διατηρήσει τα επιθυμητά επίπεδα CH50, ενώ είχε ανθεκτική πρωτεϊνουρία επιπέδου νεφρωσικού συνδρόμου. Ωστόσο, μόλις βελτιώθηκε η πρωτεϊνουρία του, κατέστη δυνατή η τροποποίηση της συχνότητας χορήγησης εκουλιζουμάμπης σε μια φορά στις τρεις εβδομάδες. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για ένα μέσο διάστημα 26.9 μηνών χωρίς να παρατηρηθούν υποτροπές νεφρικές ή εξω-νεφρικές (39).

### Αντενδείξεις χρήσης εκουλιζουμάμπης

Η εκουλιζουμάμπη είναι ένα γενικά καλώς ανεκτό φάρμακο. Αντένδειξη στη χορήγησή της αποτελεί η υπερευαισθησία σε αυτήν ή στις πρωτεΐνες του ποντικού.

Ο κύριος κίνδυνος από την αναστολή του συμπληρώματος είναι η μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα η οποία συνέβη σε δύο από τους εκατό ασθενείς που συμπεριελήφθησαν σε προοπτικές μελέτες. Συγκεκριμένη προφύλαξη κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου είναι υποχρεωτική σε ασθενείς που λαμβάνουν εκουλιζουμάμπη (5). Έτσι η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη από *Neisseria meningitidis* (εκτός εάν λαμβάνουν προφυλακτική θεραπεία με τα κατάλληλα αντιβιοτικά έως και δύο εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό). Ο εμβολιασμός κατά της *Neisseria meningitidis* πρέπει να γίνεται τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν την έναρξη της εκουλιζουμάμπης. Εάν η έναρξη της πρέπει να γίνει

άμεσα τότε ο ασθενής θα πρέπει να λάβει πενικιλίνη V, σιπροφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη (39,47).

Ένας επιπρόσθετος κίνδυνος από τη χρήση της εκουλιζουμάμπης είναι η επιρρέπεια σε άλλα βακτήρια με κάψα, όπως ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας και ο αιμόφιλος της ινφλουένζα, λόγω της αναστολής της ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς που θα λάβουν εκουλιζουμάμπη θα πρέπει να εμβολιαστούν για τον αιμόφιλο της ινφλουένζα τύπου β καθώς και για τον πνευμονιόκοκκο.

Έχουν, επίσης, αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού, του ουροποιητικού, διάρροια, υπέρταση, αρθραλγία, κεφαλαλγία, λευκοπενία και πυρετός (39).

#### 4.4 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ HUS

Το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο που σχετίζεται με συνυπάρχουσες παθήσεις ή καταστάσεις αποτελεί μια ετερογενή ομάδα ποικίλων τύπων ενδοθηλιακής βλάβης (5). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ασθένειες που οδηγούν σε κλινικά αποδεδειγμένο δευτεροπαθές HUS περιλαμβάνουν τις λοιμώξεις, κυρίως αυτές που οφείλονται στον πνευμονιόκοκκο και στον ιό της γρίπης, τη μεταμόσχευση (συμπαγούς οργάνου ή μυελού των οστών), τις αυτοάνοσες νόσους, την κακοήθεια, την κύηση και τη χρήση ορισμένων κυτταροτοξικών φαρμάκων. Το κοινό γνώρισμα σε αυτές τις συνυπάρχουσες παθήσεις/καταστάσεις είναι ότι μπορεί να προκληθεί είτε άμεση κυτταρική βλάβη με προώθηση της ενεργοποίησης του συστήματος του συμπληρώματος, είτε να ενισχυθεί η ενεργοποίηση του συμπληρώματος στα ίδια τα κύτταρα (18).

Η ταυτοποίηση της δυσλειτουργίας της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, ως κύρια αιτία για την πρόκληση άτυπου HUS, έχει προταθεί και ως αιτία για το

δευτεροπαθές HUS, η θεραπεία του οποίου βασίζεται στην αντιμετώπιση και απομάκρυνση του εκλυτικού παράγοντα ή του αιτίου του δευτεροπαθούς HUS, όταν είναι εφικτό. Η θεραπεία με πλάσμα χρησιμοποιείται συχνά εμπειρικά, ενώ η θεραπεία με αναστολή του συμπληρώματος μπορεί να αποτελέσει μια δεύτερης γραμμής θεραπεία για το δευτεροπαθές HUS που είναι ανθεκτικό στη συμβατική θεραπεία (5).

#### 4.4.1 ΛΟΙΜΩΔΗ ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΤΜΑ

##### ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΤΜΑ

###### Παθοφυσιολογία

Ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας (πνευμονιόκοκκος) μπορεί να προκαλέσει μια σπάνια και σοβαρή λοιμώδη μορφή HUS, χωρίς διάρροια. Ο τραυματισμός των κυττάρων σχετίζεται με την έκθεση του φυσιολογικά κρυμμένου Thomsen-Friedenreich αντιγόνου (T-αντιγόνο). Ο πνευμονιόκοκκος παράγει μια νευραμινιδάση η οποία κυκλοφορεί στο αίμα και απομακρύνει το N-ακετυλνευραμινικό οξύ (σιαλικό οξύ) από τις κυτταρικές επιφάνειες, οδηγώντας στην αποκάλυψη του T-αντιγόνου. Συνεπώς, τα φυσιολογικώς κυκλοφορούντα αντισώματα IgM έναντι του T-αντιγόνου, αλληλεπιδρούν με το νεοεκτεθέν T-αντιγόνο στα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλώντας μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και ΤΜΑ. Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός του δευτεροπαθούς HUS που πυροδοτείται από τον πνευμονιόκοκκο περιλαμβάνει την απώλεια των σημείων πρόσδεσης του παράγοντα Η του συμπληρώματος από τις κυτταρικές επιφάνειες, λόγω της απομάκρυνσης των σιαλικών. Επιπλέον, όπως έχει φανεί, πολλοί ορότυποι του πνευμονιόκοκκου, όπως ο ορότυπος 2 και 3, προσδένονται άμεσα στον παράγοντα Η, μέσω πρωτεϊνών που εκφράζονται από το βακτήριο, αναστέλοντας τη δράση του (5,54).

## Επιδημιολογία

Αυτή η στρεπτοκοκκική λοίμωξη είναι σοβαρή, διάσπαρτη, σχετίζεται με πνευμονία που επιπλέκεται σε εμπύημα, μηνιγγίτιδα, σηψαιμία. Η επίπτωση του οφειλόμενου σε πνευμονιοκοκκική λοίμωξη HUS είναι περίπου 0.4% με 0.6%, κυρίως όταν υπάρχει πνευμονία με τις ανωτέρω επιπλοκές.

Μια καναδική μελέτη συνέκρινε παιδιά με HUS και διάρροια με παιδιά με HUS από πνευμονιόκοκκο. Η δεύτερη ομάδα αποτελούταν από νεότερα παιδιά, τα οποία είχαν πιο συχνά σοβαρές νεφρικές ή αιματολογικές επιπλοκές και απαιτούσαν συχνότερα αιμοκάθαρση. Η θνητότητα του HUS λόγω πνευμονιόκοκκου είναι αυξημένη (30%-50%) και οι ασθενείς που ανακάμπτουν συχνά έχουν νεφρική ανεπάρκεια λόγω νέκρωσης του νεφρικού τους φλοιού (18,54).

## Θεραπεία

Η θεραπεία περιλαμβάνει την έναρξη αντιβιοτικών (κυρίως αμοξικιλίνης ή τρίτης γενιάς κεφαλοσπορινών σε περίπτωση μηνιγγίτιδας) και την υποστηρικτική θεραπεία. Επειδή το πλάσμα περιέχει αντισώματα έναντι του T-αντιγόνου, γεγονός που μπορεί να επιδεινώσει το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, ενισχύοντας τη συγκόλληση αντιγόνου-αντισώματος, συστήνεται να αποφεύγονται το πλάσμα, τα μη πλυμμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια για όσο τα τέστ συγκόλλησης είναι θετικά (5). Λόγω των ενδείξεων για ενεργοποίηση του συμπληρώματος, χρησιμοποιήθηκε η εκουλιζουμάμπη για τη θεραπεία σοβαρών μορφών HUS οφειλόμενου σε πνευμονιόκοκκο, με βελτίωση των επιπέδων των αιμοπεταλίων (54).

## ΑΛΛΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΕ ΤΜΑ

Το HUS είναι κυρίαρχο σε πληθυσμούς θετικούς για το HIV και σχετίζεται με υψηλή θνητότητα. Η παθογένεια του HIV-HUS δεν είναι πλήρως κατανοητή. Έχει θεωρηθεί ότι ο ιός επηρεάζει άμεσα το ενδοθήλιο προκαλώντας ΤΜΑ. Επίσης, μπορεί να συνυπάρχει με άλλες ιογενείς λοιμώξεις όπως από CMV ή HHV8 (5,18).

Μια άλλη λοίμωξη που πρόσφατα έχει αναγνωριστεί ως πιθανό αίτιο του δευτεροπαθούς HUS είναι ο ιός της γρίπης H1N1, ο οποίος θα μπορούσε να προκαλέσει HUS είτε ευνοώντας τα βακτηριακά παθογόνα όπως τον πνευμονιόκοκκο, είτε δρώντας ως εκλυτικός παράγοντας σε άτομα με διαταραχές του συμπληρώματος (18). Έχει παρατηρηθεί σε in vitro μετρήσεις ότι το σιαλικό οξύ είναι ο κύριος συνδέτης μεταξύ του παράγοντα H και των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο πνευμονιόκοκκος και ο ιός της γρίπης A είναι τα πιο συχνά παθογόνα στο δευτεροπαθές HUS που οφείλεται σε λοίμωξη και διαθέτουν πολύ ενεργές νευραμινιδάσες εξειδικευμένες στην απομάκρυνση του σιαλικού οξέος από τις επιφάνειες των κυττάρων του οργανισμού. Έτσι, είναι πιθανό τα ένζυμα αυτά των παθογόνων μικροοργανισμών να κάνουν τα κύτταρα του οργανισμού πιο ευάλωτα στη δράση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος (4).

Επίσης, ο HHV6 και η ελονοσία μέσω άμεσης ενδοθηλιακής τοξικότητας μπορεί να προκαλέσουν TMA κυρίως σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (5).

Άλλες σημαντικές αιτίες λοιμώδους TMA, κυρίως σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση, είναι ιοί όπως ο CMV και ο παρβοϊός B19. Η λοίμωξη από CMV έχει περιγραφεί ως αίτιο HUS μετά από μεταμόσχευση διαφόρων οργάνων. Η CMV λοίμωξη και η χρήση αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης είναι σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη HUS μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών, όπως θα δούμε και παρακάτω. Ο παρβοϊός B19 είναι πιο συχνά σχετιζόμενος με απλαστική αναιμία ανθεκτική στη θεραπεία με ερυθροποιητίνη (18).

Σε αναφορά περιστατικού οι Tomohiro Abe et al παρουσίασαν έναν ασθενή με δευτεροπαθή TMA σε έδαφος σήψης που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με εκουλιζουμάμπη. Η εκουλιζουμάμπη, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που μπλοκάρει τα τελικά στάδια του συστήματος συμπληρώματος και θεραπεύει αποτελεσματικά το aHUS. Το περιστατικό αφορά μια γυναίκα 44 ετών, χωρίς ιδιαίτερο ατομικό ή οικογενειακό αναμνηστικό με TMA, η οποία εισήχθη στο νοσοκομείο με την υποψία σηπτικού σοκ. Η φυσική εξέταση αποκάλυψε γάγγραινα στα δύο πέλματά της. Από τις εργαστηριακές εξετάσεις ευρέθησαν χαμηλά αιμοπετάλια, ΔΕΠ, νεφρική δυσλειτουργία, αιμόλυση και ύπαρξη

λοίμωξης. Παρόλο που η διαταραχή πήκτικότητας βελτιώθηκε με εντατική φροντίδα, τα χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων, τα υψηλά επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) και η νεφρική δυσλειτουργία παρέμειναν. Η διερεύνηση που έγινε στην ασθενή απέκλεισε την TTP και το τυπικό HUS (οφειλόμενο σε λοίμωξη από *Escherichia Coli* που παράγει τη Shiga τοξίνη). Η πλασμαφαίρεση βελτίωσε μόνο τα επίπεδα της LDH. Κλινικά διεγνώσθη άτυπο HUS και έγινε έναρξη θεραπείας με εκουλιζουμάμπη. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων της ασθενούς βελτιώθηκε, αποκαταστάθηκε σταδιακά η νεφρική της λειτουργία καθώς και η γάγγραινα στα πέλματά της. Η ασθενής εξήλθε από το νοσοκομείο μετά από τρεις μήνες περίπου χωρίς να χρειάζεται αιμοκάθαρση. Σε εξετάσεις που έγιναν σε δεύτερο χρόνο αποκαλύφθηκαν αυξημένα επίπεδα διαλυτού C5b-9 στον ορό και τα γενετικά τέστ ανέδειξαν συνδυασμένους ετερόζυγους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς σε c.184G>A (Val62Ile) και c.1204T>C (Tyr402His) στον παράγοντα H του συμπληρώματος (27).

#### **4.4.2 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΚΡΙΣΙΜΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**

Εκτός από την TTP και το HUS άλλες αιτίες μπορεί να προκαλούν ΤΜΑ όπως σήψη, ΔΕΠ, κακοήθης υπέρταση, καταστάσεις που συνήθως απαντώνται στις ΜΕΘ και μοιράζονται ένα κοινό προφλεγμονώδες στοιχείο.

##### Παθοφυσιολογία

Τα NETs (neutrophil extracellular traps) αποτελούν εξωκυττάρια δίκτυα αποσυμπυκνωμένης χρωματίνης: σκελετός από DNA και ιστόνες στον οποίο βρίσκονται πρωτεΐνες προερχόμενες από τα κοκκία και το κυτταρόπλασμα των ουδετερόφιλων (MPO myeloperoxidase, elastase NE). Είναι μέρος του ανθρώπινου

ανοσιακού συστήματος και απελευθερώνονται στις προαναφερθείσες παθολογικές καταστάσεις. Επιφορτίζονται με την παγίδευση μικροοργανισμών και την καταστροφή τους από τη μυελοϋπεροξειδάση, την ελαστάση των ουδετεροφίλων, τις ενεργές ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species-ROS) και άλλα ένζυμα. Τα NETs έχουν, επίσης, προθρομβωτική δράση καθώς ξεκινούν την ενεργοποίηση του παράγοντα XII, ενεργοποιούν το μονοπάτι του ιστικού παράγοντα και προωθούν την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η αναποτελεσματική κάθαρση ή η υπερβολική παραγωγή των NETs μπορεί να οδηγήσει στο κλινικό εύρημα της TMA στις παθήσεις αυτές.

Σε τουλάχιστον μια μελέτη βρέθηκε ότι η ανεπάρκεια της δραστηριότητας της DNAάσης 1 σε ασθενείς που παρουσίασαν TMA ήταν υπεύθυνη για τη λανθασμένη αποδόμηση των NETs (64). Επίσης, τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν νουκλεοσώματα κατά τη διάρκεια της φλεγμονής. Το DNA και οι ιστόνες που περιέχονται στα νουκλεοσώματα είναι προθρομβωτικά, επάγουν την εναπόθεση ινώδους, την προσκόλληση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Παράλληλα, παρατηρείται σε κρίσιμα ασθενείς και στη ΔΕΠ μια ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συστήματος πήξης με επηρεασμένη ινωδόλυση που μπορεί να οδηγήσει σε διάσπαρτους θρόμβους ινώδους-αιμοπεταλίων στη μικροκυκλοφορία. Στη σήψη, οι τοξίνες των βακτηρίων θα ενεργοποιήσουν το συμπλήρωμα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα αιμοπετάλια, τους παράγοντες πήξης και το ινωδολυτικό σύστημα με αποτέλεσμα την εμφάνιση TMA, καταναλωτικής θρομβοπάθειας και πολυοργανικής ανεπάρκειας. Η δραστηριότητα και το αντιγόνο της ADAMTS13 μειώνεται ήπια σε ασθενείς με σοβαρή σήψη σε σύγκριση με άλλους ασθενείς με οργανική ανεπάρκεια άλλης αιτιολογίας ή με υγιή άτομα (65). Στην ίδια μελέτη, η μειωμένη δραστηριότητα της ADAMTS13 σχετίστηκε με οξεία νεφρική ανεπάρκεια, σοκ, και σοβαρότητα της νόσου μόνο σε ασθενείς με σήψη και όχι σε ασθενείς με οργανική ανεπάρκεια άλλων αιτιολογιών (65). Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην κατανάλωση της ADAMTS13 (όπως αποδείχθηκε από την αρνητική συσχέτιση της δραστηριότητας της ADAMTS13 και του αντιγόνου του vWF στους ασθενείς με σήψη) και στην αναστολή της ADAMTS13 από την IL-6 (που συναντάται και πάλι μόνο στους ασθενείς με σήψη). Όπως έχει φανεί, η



IL-6 αναστέλει τη διάσπαση των μεγάλων πολυμερών του vWF από την ADAMTS13 (36).

### Κλινική εικόνα

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με TMA έχουν διαφορετικό φαινότυπο από τους κρίσιμα ασθενείς με TTP ή aHUS και λόγω της κατανάλωσης των παραγόντων πήξης τείνουν να έχουν πιο πολλές αιμορραγίες και μακροαγγειακές επιπλοκές (ΑΕΕ, ΕΦΘ) (36).

### Διάγνωση

Η ενεργότητα της ADAMTS13, όπως έχει ήδη αναφερθεί, μπορεί να διαφοροδιαγνώσει την TTP. Σε μια μελέτη των Farkas et al βρέθηκε ότι οι ασθενείς με TMA είχαν μειωμένη ενεργότητα της ADAMTS13 (μέση ενεργότητα 33.5% με διακύμανση: 16-47%), ενεργοποίηση συμπληρώματος (αυξημένο sC5b-9 και C3a) και κατανάλωση παραγόντων του συμπληρώματος (μειωμένο C3 και C4, με χαμηλούς παράγοντες H, I και B). Η θνητότητα της τριακοστής ημέρας σχετίστηκε με μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, μειωμένη αλβουμίνη, αυξημένη CRP και αυξημένα επίπεδα IL-6. Ασθενείς με αυξημένη ενεργοποίηση συμπληρώματος (όπως αποδείχθηκε με τα αυξημένα επίπεδα sC5b-9 και C3a) είχαν αυξημένα ποσοστά θνητότητας (66).

### Θεραπεία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την TMA που συμβαίνει στο πλαίσιο μιας συστηματικής ασθένειας, εκτός από υποστηρικτική θεραπεία και επιθετική αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου. Έτσι, η θεραπεία περιλαμβάνει ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, όπου απαιτούνται κλινικά (31,36).

### 4.4.3 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΣΤΗΝ ΚΑΚΟΗΘΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Σε σοβαρή υπέρταση μπορεί να συμβεί θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια λόγω ενδοθηλιακής βλάβης. Ο μηχανισμός πρόκλησης ΤΜΑ αν και δεν είναι πλήρως κατανοητός πιστεύεται ότι οφείλεται σε συνεχή βλάβη του ενδοθηλίου λόγω της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπερδραστηριότητα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (36).

Στους ασθενείς με κακοήθη υπέρταση και νεφρική δυσλειτουργία, η νεφρική βιοψία αναδεικνύει, συνήθως, αγγειοπάθεια με ινιδοειδή νέκρωση και πάχυνση του τοιχώματος του αγγείου που ομοιάζει με φλοιό κρεμμυδιού, πιθανόν λόγω του τραυματισμού του από τις υψηλές πιέσεις (55).

Σε μια αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με κακοήθη υπέρταση που ανέπτυξαν ΤΜΑ βρέθηκαν υψηλότερες τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ανέπτυξαν ΤΜΑ. Οι πρώτοι είχαν μάλιστα υψηλότερες τιμές αλδοστερόνης και LDH (67).

Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς ΤΜΑ με επακόλουθη υπέρταση και κακοήθους υπέρτασης με επακόλουθη ΤΜΑ είναι δύσκολη. Ο έλεγχος της πίεσης συχνά βελτιώνει την ΤΜΑ (31).

### 4.4.4 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΣΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Το HUS μπορεί να συμβεί μετά από μεταμόσχευση ήπατος, νεφρών, καρδιάς, αιμοποιητικών κυττάρων. Τόσο το de novo HUS όσο και το υποτροπιάζον παρατηρούνται μετά από μεταμόσχευση νεφρού (18). Παθοφυσιολογικά, φαίνεται να εμπλέκεται η ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Η σχετιζόμενη με μεταμόσχευση ΤΜΑ (Transplantation-associated thrombotic microangiopathy-TA-TMA) έχει δυσάρεστη πρόγνωση, χωρίς καθιερωμένη θεραπεία και χωρίς ένδειξη για πλασμαφαίρεση (31).

Οι ασθενείς που υφίστανται μεταμόσχευση λαμβάνουν αναστολείς καλσινευρίνης (τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη) προκειμένου να αποφευχθεί το GvHD. Στους περισσότερους ασθενείς, η αιτία του HUS είναι η χρήση των αναστολέων καλσινευρίνης, οι οποίοι θεωρούνται ότι ευνοούν την ανάπτυξη aHUS μέσω άμεσης ενδοθηλιακής κυτταρικής βλάβης. Οι αναστολείς του mTOR συχνά χρησιμοποιούνται για να αποφευχθεί αυτή η επιπλοκή, αλλά και αυτά τα φάρμακα μπορεί, επίσης, να προκαλέσουν aHUS μέσω αναστολής του VEGF. Ο VEGF παράγεται από τα ποδοκύτταρα (επιθήλιο του σπειράματος του νεφρού) και προσδένεται στους υποδοχείς του στα ενδοθηλιακά κύτταρα, διαφυλάττοντας την ακεραιότητα της μικροκυκλοφορίας.

Στην περίπτωση της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων, όπως θα δούμε και παρακάτω, το aHUS φαίνεται να σχετίζεται με τις συνθήκες της θεραπείας (ακτινοβολία) ή με τις λοιμώξεις που αναπτύσσονται μετά τη μεταμόσχευση (18,52).

## **ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΤΜΑ**

### **Haemotopoietic stem cell transplant-associated TMA**

#### Κλινική εικόνα

Η ΤΜΑ που προκαλείται από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (Transplantation-associated thrombotic microangiopathy-TA-TMA) έχει μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα. Χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία-εξαρτώμενη από μεταγγίσεις-νεφρική και νευρολογική δυσλειτουργία και θρομβοπενία. Επηρεάζει κυρίως τους νεφρούς, καταλήγει σε αναιμία εξαρτώμενη από μεταγγίσεις και θρομβοπενία. Επίσης, μπορεί να εκδηλωθεί ως πολυοργανική διαταραχή με πνευμονική υπέρταση, ΤΜΑ του γαστρεντερικού, πολυορογονίτιδα και ανεξέλεγκτη υπέρταση που οδηγεί στο σύνδρομο PRESS (posterior reversible encephalopathy syndrome). Οι ασθενείς που παρουσιάζονται με οξεία πολυοργανική ανεπάρκεια, η οποία συμβαίνει νωρίς μετά τη μεταμόσχευση (εντός 20-60 ημερών) έχουν συνήθως μοιραία κατάληξη (36,52).

## Παθοφυσιολογία

Στα αίτια πιθανόν συμπεριλαμβάνονται η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η ενδοθηλιακή βλάβη λόγω απελευθέρωσης κυτοκινών, της χρήσης των φαρμάκων για τη μεταμόσχευση (π.χ. αναστολείς καλσινευρίνης), της χρόνιας αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft-versus-host-GvHD) και των λοιμώξεων, ενώ τα επίπεδα της ADAMTS13 παραμένουν ανεπηρέαστα (31,52).

Τα υψηλά επίπεδα των NETs στον ορό τα οποία μετρήθηκαν με ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) είτε τέσσερις εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, είτε την ίδια την ημέρα της μεταμόσχευσης σχετίστηκαν με υψηλό κίνδυνο TA-TMA. Η TA-TMA, όπως και το aHUS, σχετίστηκε με γενετικές μεταλλάξεις στο σύστημα του συμπληρώματος στο 65% των ασθενών με πιο συχνές στα αλληλόμορφα γονίδια CFHR3-CFHR1 και την επίκτητη δημιουργία αυτοαντισωμάτων έναντι του παράγοντα Η (36).

Η πολυοργανική ανεπάρκεια των ασθενών με TA-TMA έχει συσχετιστεί με σοβαρή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Οι ασθενείς με συστηματική λοίμωξη CMV μπορεί να εκδηλώσουν HUS, το οποίο σχετίζεται με προσβολή των αγγείων από τον κυτταρομεγαλοϊό. Η TA-TMA που σχετίζεται με τις συνθήκες της θεραπείας που χρησιμοποιείται στο πρωτόκολλο μεταμόσχευσης, μπορεί να συμβεί έξι μήνες (ή και περισσότερο) μετά την ολόσωμη ακτινοβολήση του ασθενούς και συνδέεται με νεφρική δυσλειτουργία (52).

## Επίπτωση και παράγοντες κινδύνου

Η επίπτωση της TA-TMA ποικίλει ευρέως (από 0%-74%) λόγω των διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων που χρησιμοποιούνται από διάφορες ομάδες. Τα ποσοστά είναι σημαντικά αυξημένα όταν πρόκειται για αλλογενή μεταμόσχευση. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά του ασθενή (μεγαλύτερη ηλικία, γυναικείο φύλο), χαρακτηριστικά του δότη (ασυμβατότητα HLA), χαρακτηριστικά της θεραπείας (υψηλή δόση βουσουλφάνης, ολοσωματική ακτινοβολήση), GvHD, φάρμακα για πρόληψη του GvHD (αναστολείς καλσινευρίνης) και ευκαιριακές λοιμώξεις (36,52).

## Διάγνωση

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

Στα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν δημοσιευτεί περιλαμβάνονται: η υπέρταση (πιο σοβαρή από την αναμενόμενη, λόγω θεραπείας με αναστολείς καλσινευρίνης ή στεροειδή, απαιτώντας πάνω από δύο αντιυπερτασικά φάρμακα), η πρωτεϊνουρία (σε τυχαίο δείγμα ούρων η συγκέντρωση πρωτεΐνης να είναι  $>30\text{mg/dl}$ ) και η άνοδος της LDH. Οι ασθενείς με αυξημένο το sC5b-9 (Serum Complement Membrane Attack Complex) και πρωτεϊνουρία κατά τη διάγνωση είχαν χειρότερη έκβαση (84% θνητότητα μέσα σε ένα χρόνο από τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, σε σύγκριση με την πλήρη ανάκαμψη των ασθενών χωρίς αυτούς τους δείκτες). Επίσης, συστήνεται η μέτρηση της δραστηριότητας της ADAMTS13 για τον αποκλεισμό της διάγνωσης της επίκτητης TTP (36).

## Θεραπεία

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

έχουν αξιολογήσει το ρόλο της ριτουξιμάμπης και της βινκριστίνης, ενώ παράλληλα έχουν γίνει μεμονωμένες αναφορές για τη defibrotide και την πραβαστατίνη με ποικίλα αποτελέσματα (36,52).

## ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ ΚΑΙ ΤΜΑ

Οι διαφορετικές μορφές του HUS των οποίων ο παθογενετικός μηχανισμός οφείλεται σε βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων από περιβαλλοντικούς παράγοντες έχουν μικρό ποσοστό υποτροπών μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Αντίθετα το aHUS που σχετίζεται με την απορρύθμιση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος σχετίζεται με υψηλό ποσοστό υποτροπών μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Στην εποχή πριν την εκουλιζουμάμπη, οι υποτροπές του aHUS ήταν συσχετισμένες με την απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος σε ασθενείς με aHUS λόγω της πτωχής αποτελεσματικότητας της πλασμαφαίρεσης στη θεραπεία των υποτροπών (5).

Ο κίνδυνος υποτροπών του aHUS εξαρτάται και από το γενετικό υπόβαθρο. Ασθενείς με μεμονωμένα αλληλόμορφα στις μεμβρανικές πρωτεΐνες (π.χ. MCP) ή στις ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες (π.χ. DGKE) έχουν ένα μικρό κίνδυνο για υποτροπή μετά από τη μεταμόσχευση, επειδή το μόσχευμα εκφράζει λειτουργική πρωτεΐνη, ενώ οι ασθενείς με αλληλόμορφα σε κυκλοφορούντες στο πλάσμα παράγοντες έχουν κίνδυνο υποτροπής που ποικίλει από 50% έως σχεδόν 100% (5).

Από τη βιβλιογραφική αναφορά των Lemaire et al σχετικά με φορείς του παθολογικού αλληλομόρφου της DGKE που έλαβαν μόσχευμα, προκύπτει ότι κανείς από τους τρεις φορείς δεν είχε υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση (44). Ο μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής του aHUS μετά από μεταμόσχευση (>90%) σχετίζεται με CFH, C3 και CFB παθολογικά αλληλόμορφα, ενώ οι ασθενείς χωρίς παθολογικό αλληλόμορφο, ούτε ομοζυγωτία για τον CFH απλότυπο (πολυμορφισμός) έχουν πολύ χαμηλότερο ποσοστό υποτροπών (σχεδόν 20%). Οι ασθενείς με CFI παθολογικό αλληλόμορφο ή CFH απλότυπο έχουν ενδιάμεσο κίνδυνο (περίπου 50%). Συνδυασμένες μεταμοσχεύσεις ήπατος και νεφρού έχουν γίνει με περιεγχειρητική χρήση πλάσματος ή εκουλιζουμάμπης σε μερικούς ασθενείς, κυρίως με αλληλόμορφα

CFH. Η μακροχρόνια θεραπεία με εκουλιζουμάμπη τείνει να χρησιμοποιείται ως πρώτη γραμμής αντιμετώπιση σε ασθενείς με υποτροπές του aHUS, η έναρξη της οποίας πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατό από την εμφάνιση της υποτροπής για την καλύτερη λειτουργία του μοσχεύματος (5).

Οι Abbas F et al συνέκριναν την de novo TMA: αναπτύσσεται για πρώτη φορά χωρίς στοιχεία νόσου πριν την μεταμόσχευση νεφρού με τις υποτροπιάζουσες μορφές TMA (ιστορικό TMA προ μεταμόσχευσης και υποτροπή μετά μεταμόσχευσης) . Συμπέραναν ότι οι de novo TMA μετά από μεταμόσχευση νεφρού είναι πιο συχνές από τις υποτροπιάζουσες TMA και έχουν φτωχότερη πρόγνωση. Οι υποτροπιάζουσες, ωστόσο, έχουν ένα γενετικό υπόβαθρο, με μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη βιωσιμότητα του μοσχεύματος και του ασθενή. Ενώ το άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο είναι ένα σπάνιο κλινικό σύνδρομο που προκαλείται από την απορρύθμιση του συμπληρώματος, με υπερδραστηριότητα της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, η de novo TMA είναι μια ετερογενής οντότητα με ποικίλες αιτίες και αποτελεί την πλειονότητα των περιπτώσεων των TMA μετά από μεταμόσχευση (49).

Η αντιμετώπιση των διαφόρων ειδών TMA ποικίλει από πλασμαφαίρεση, απόσυρση υπαίτιων φαρμάκων ή τροποποίηση της δόσης τους, μέχρι μακροχρόνια θεραπεία με αναστολείς του συμπληρώματος. Η προσεκτική επιλογή του δότη του μοσχεύματος και η κατάλληλη προετοιμασία του λήπτη, συμπεριλαμβανομένου και του γενετικού ελέγχου θα ήταν μια προσεκτική προσέγγιση. Νέες θεραπείες, όπως η χορήγηση κεκαθαρμένων προϊόντων των γονιδίων που λείπουν δεν έχουν ακόμα αποδείξει την αξία τους (49).

#### **4.4.5 TMA ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ**

Η εγκυμοσύνη μπορεί να πυροδοτήσει διάφορους τύπους θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών, που περιλαμβάνουν την έλλειψη της ADAMTS13-TTP (κυρίως κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης), το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

(κυρίως περιγεννητικά ή μετά τον τοκετό) και το σύνδρομο HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count), μια θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που επηρεάζει το ήπαρ και τους νεφρούς. Τα χαρακτηριστικά της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας μπορεί, επίσης, να απαντηθούν και στη σοβαρή προεκλαμψία ή εκλαμψία καθώς και στην αιμορραγία μετά τον τοκετό (5).

### Επιδημιολογία

Η εγκυμοσύνη είναι πολύ λιγότερο συχνός εκλυτικός παράγοντας για το aHUS (1:25.000 εγκυμοσύνες), το οποίο παρατηρείται κυρίως μετά τον τοκετό (80% των περιπτώσεων) (31). Η TMA που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη αποτελεί το 8%-18% όλων των περιπτώσεων της TMA και μπορεί να αποδίδεται σε ανεπάρκεια της ADAMTS13, απορρύθμιση του συμπληρώματος ή σε άλλους άγνωστους μηχανισμούς (18).

### Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με TMA της εγκυμοσύνης μπορεί να παρουσιάζουν ασαφή συμπτωματολογία, η οποία περιλαμβάνει κεφαλαλγία, ζάλη, θάμβος όρασης, βήχα, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, ανορεξία, ναυτία, κοιλιακό άλγος ή/και υπέρταση (55).

### Παθοφυσιολογία

Η σχετιζόμενη με την ανεπάρκεια της ADAMTS13 TMA συμβαίνει κυρίως κατά τη διάρκεια του δευτέρου και του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, λόγω της σταδιακής μείωσης της ADAMTS13 και της παράλληλης αύξησης του vWF αντιγόνου κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Τα επίπεδα της ADAMTS13 φτάνουν στο χαμηλότερο σημείο τους κατά τη διάρκεια του δευτέρου και του τρίτου τριμήνου, γεγονός που μπορεί να ενισχύσει την ανασταλτική δράση των αντι-ADAMTS13 αυτοαντισωμάτων που οδηγούν σε TMA (18).

Η TMA που συμβαίνει κατά την περίοδο της λοχείας σχετίζεται με την απορρύθμιση της C3 κονβερτάσης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, όπως φάνηκε και σε



μια πρόσφατη ανασκόπηση 21 περιπτώσεων aHUS σχετιζόμενου με εγκυμοσύνη (από ένα γαλλικό κέντρο καταγραφής aHUS) με το 80% των ασθενών να έχουν απορρύθμιση του συμπληρώματος (76).

### Διάγνωση και θεραπεία

Για τη διάγνωση TMA κατά την εγκυμοσύνη είναι υποχρεωτικός ο έλεγχος του επιχρίσματος αίματος και η παρουσία σχιστοκυττάρων αναδεικνύει την TMA. Εάν δεν αναγνωρίζονται σχιστοκύτταρα, ενώ άλλα ευρήματα δείχνουν νόσο σχετιζόμενη με την κύηση, είναι ενδεδειγμένος ο άμεσος τοκετός με καισαρική τομή. Εάν επιβεβαιωθεί TMA θα πρέπει άμεσα να αρχίσει η πλασμαφαίρεση, χωρίς την αναμονή των αποτελεσμάτων της ADAMTS13. Το αποτέλεσμα της ADAMTS13 μπορεί να διαφοροδιαγνώσει την TTP από το aHUS, κλινικές οντότητες για τις οποίες κύριος εκλυτικός παράγοντας μπορεί να είναι η κύηση (31).

Όπως και στο άτυπο HUS, η εκουλιζουμάμπη έχει φανεί αποτελεσματική στον έλεγχο του σχετιζόμενου με την εγκυμοσύνη αιμολυτικού συνδρόμου. Δεδομένα κυρίως από μελέτες σε ασθενείς με παροξυντική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία προτείνουν ότι η χρήση της εκουλιζουμάμπης φαίνεται να είναι ασφαλής κατά την εγκυμοσύνη. Η αιμοπλακουντιακή διέλευση του φαρμάκου καταγράφηκε στο 35% των γυναικών σε συγκεντρώσεις υποθεραπευτικές, ενώ δε βρέθηκε στο γάλα των θηλαζουσών μητέρων. Επίσης, δεν έχουν αναφερθεί παρενέργειες της εκουλιζουμάμπης στα νεογνά και τα βρέφη. Ωστόσο, πάνω από το 50% των εγκύων ασθενών μπορεί να απαιτούν αύξηση της δόσης ή της συχνότητας έγχυσης της εκουλιζουμάμπης ή και τα δύο για να διατηρηθεί μια ικανοποιητική αναστολή του συμπληρώματος (5).

## **ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP ΚΑΙ TMA**

Το σύνδρομο HELLP είναι μια άλλη κλινική οντότητα, η οποία συμβαίνει συχνότερα στο ίδιο διάστημα της εγκυμοσύνης. Θεωρείται μια διαταραχή που μοιάζει με TMA και παρουσιάζει αρκετές ομοιότητες με το HUS και την TTP. Μερικές μορφές του

συνδρόμου HELLP μοιράζονται κοινούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου της απορρύθμισης του συμπληρώματος με το aHUS (18).

### Παθοφυσιολογία HELLP, προεκλαμψίας/εκλαμψίας

Αν και η αιτιολογία του συνδρόμου HELLP και της προεκλαμψίας δεν είναι πλήρως κατανοητή, έχει συσχετιστεί με αυξημένους κυκλοφορούντες αντιαγγειογενετικούς παράγοντες όπως ο διαλυτός Flt1 (Full-length receptor Flt-1-VEGFR-1) και η ενδογλίνη. Ο διαλυτός Flt1 μειώνει τη συγκέντρωση και την ενεργότητα του VEGF (Vascular endothelial growth factor), οδηγώντας σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, υπέρταση και πρωτεϊνουρία (36). Ο ενδοθηλιακός τραυματισμός είναι αποτέλεσμα τις ανισορροπίας μεταξύ αντιαγγειογενετικών παραγόντων (διαλυτού flt1 και ενδογλίνης) και αγγειογενετικών (πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας). Η αρχική αιτία του συνδρόμου παραμένει άγνωστη αλλά είναι πιθανόν πολυπαραγοντική (5).

Το σύστημα συμπληρώματος παίζει, επίσης, ρόλο ως διαμεσολαβητής της συστηματικής φλεγμονής σε αυτή τη νόσο. Το C3a και το C5a έχουν επιδράσεις στο ενδοθήλιο, με το C5a να είναι ένας πιθανός χημειοτακτικός παράγοντας με δυνατότητα ενεργοποίησης των λευκοκυττάρων. Όταν τα ουδετερόφιλα εκτίθενται στο C5a *in vitro*, απελευθερώνουν πολυμορφοπυρηνική ελαστάση (PMN-e), ένα δείκτη ενεργοποίησης ουδετεροφίλων. Οι γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία έχουν υψηλότερα επίπεδα C5a και sC5b-9 (Serum Complement Membrane Attack Complex) κατά τον τοκετό και την πρώτη μέρα μετά, όταν συγκρίθηκαν με γυναίκες με φυσιολογικές εγκυμοσύνες (36).

Μερικές ασθενείς με HELLP έχουν βρεθεί να φέρουν γενετικές μεταλλάξεις σε πρωτεΐνες του συμπληρώματος, όπως οι ασθενείς με aHUS. Σε μια σειρά έντεκα ασθενών με HELLP, οι τέσσερις είχαν μεταλλάξεις στις πρωτεΐνες του συμπληρώματος και οι τρεις είχαν χαμηλά επίπεδα ορού C3 και παράγοντα B, αλλά χωρίς μεταλλάξεις (68), ενώ σε μια μεγαλύτερη μελέτη 22 ασθενών, μόνο οι τρεις είχαν γενετικές μεταλλάξεις στις πρωτεΐνες του συμπληρώματος (69).

Στο τέλος μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης, η μέση δραστηριότητα της ADAMTS13 ήταν 71% σε μια μελέτη, σε αντίθεση με το σύνδρομο HELLP, όπου η δραστηριότητα της ADAMTS13 ήταν ήπια μειωμένη (31%) (36).

### Επιδημιολογία

Το σύνδρομο HELLP θα συμβεί σε ένα 10-20% των ασθενών με σοβαρή προεκλαμψία (υπέρταση και πρωτεϊνουρία). Παρ'όλα αυτά, το 15-20% των περιπτώσεων HELLP δεν ακολουθούν μετά από υπέρταση ή πρωτεϊνουρία. Οι περισσότερες ασθενείς το εμφανίζουν ανάμεσα στην 28η με 36η εβδομάδα της κύησης, με το ένα τρίτο των ασθενών να το εμφανίζουν μετά τον τοκετό. Το σύνδρομο HELLP είναι πιο κοινό σενάριο στην εγκυμοσύνη από την TTP ή το aHUS (1/1000 για το HELLP και 1/200.000 εγκυμοσύνες για την TTP και το aHUS (36). Ανάμεσα στις γυναίκες που ανέπτυξαν προεκλαμψία και σύνδρομο HELLP, βρέθηκαν μεταλλάξεις σε ρυθμιστές της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος σε ποσοστό περίπου 10% των περιπτώσεων (55).

### Διαφοροδιάγνωση

Διακριτές διαφορές μπορεί να βοηθήσουν στη διαφοροδιάγνωση: η κεφαλαλγία, οι οπτικές διαταραχές, τα αυξημένα αντανεκλαστικά είναι πιο κοινά στην προεκλαμψία και στο σύνδρομο HELLP, ενώ οι παροδικές εστιακές διαταραχές και οι μεταβολές επιπέδου συνείδησης είναι πιο χαρακτηριστικά για την TTP. Οι τρανσαμινάσες είναι πιο αυξημένες και η θρομβοπενία πιο ήπια στο σύνδρομο HELLP (συνήθως  $>50.000 \times 10^9/L$ ) σε σχέση με την TTP. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, παρά τη ρύθμιση της πίεσης και τον άμεσο τοκετό θα πρέπει να θέσουν την υποψία για aHUS (36).

### Θεραπεία

Η θεραπεία της προεκλαμψίας και του συνδρόμου HELLP περιλαμβάνει τον αυστηρό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και τον άμεσο τοκετό. Εάν δεν υπάρξει

βελτίωση της κλινικής εικόνας, των αιμοπεταλίων και της LDH δύο με τρεις ημέρες μετά τον τοκετό, πρέπει να τεθεί η υποψία για TTP ή aHUS και να θεραπευτεί αναλόγως.

#### 4.4.6 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο συμβαίνουν αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις σε νέους ασθενείς και συχνά στις γυναίκες κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Ο παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time-aPTT) και η ύπαρξη αντισωμάτων έναντι των πρωτεϊνών που προσδένονται στα φωσφολιπίδια είναι τυπικά ευρήματα στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Η ανεξέλεγκτη θρομβογένεση στο καλούμενο καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο έχει χαρακτηρες μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτικής αναιμίας.

Μερικά δεδομένα προτείνουν ως μηχανισμό την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος, με πιθανή αποτελεσματική δράση των αναστολέων του συμπληρώματος (31). Αρκετές αναφορές έχουν συσχετίσει την ΤΜΑ με την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Οι ασθενείς με διάγνωση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου μπορεί να αναπτύξουν ΤΜΑ αργότερα κατά την πορεία της νόσου τους. Το HUS μπορεί να αποτελέσει κλινική εκδήλωση ΣΕΛ, σκληροδέρματος και αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Το HUS/TTP έχει αναφερθεί σε 8.4% των ασθενών με ΣΕΛ (18).

#### Παθοφυσιολογία

Στο ΣΕΛ, η ενδοθηλιακή βλάβη δημιουργείται από ανοσοσυμπλέγματα, μπορεί να σχετίζεται με ενδαγγειακούς θρόμβους ανοσοσφαιρινών (immunoglobulin thrombi) και να συνυπάρχει με υπερπλαστική νεφρίτιδα του λύκου ή αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή και με τα δύο μαζί. Επίσης, έχουν περιγραφεί αντισώματα έναντι της ADAMTS13

και της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων CD36 σε ασθενείς με ΣΕΛ, τα οποία μπορεί να προκαλούν ενδοθηλιακό τραυματισμό, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση των μεγάλων πολυμερών του vWF, οδηγώντας σε TMA (18).

Οι ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο έχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό στο πλάσμα τους την οξειδωμένη μορφή της β2-γλυκοπρωτεΐνης σε σχέση με τους υγιείς. Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο θεωρείται ότι προκαλεί τραυματισμό του ενδοθηλίου και κατ'επέκταση δημιουργία θρόμβων. Συμπλέγματα οξειδωμένης β2-γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να προσκολληθούν στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, μετατρέποντας το ενδοθήλιο σε στόχο των αντισωμάτων έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης (57).

Στο αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο υπάρχει η υπόθεση των δύο χτυπημάτων με πρώτο χτύπημα την πρόσδεση των αντι-β2-γλυπρωτεϊνικών αντισωμάτων στους στόχους τους, πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας στην αύξηση των προσκολλητικών μορίων, του ιστικού παράγοντα και στον εκτοπισμό της αντιθρομβωτικής αννεξίνης A5. Δεύτερο χτύπημα αποτελεί η φλεγμονώδης πρόκληση (π.χ. ένα χειρουργείο, μια λοίμωξη) και η ενεργοποίηση του καταρράκτη του συμπληρώματος οδηγώντας στη θρόμβωση, καθώς το C5a αυξάνει την απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα από τα ουδετερόφιλα.

Έχει προταθεί ο ρόλος των β2-γλυπρωτεϊνών ως ρυθμιστών του συμπληρώματος (προσδένονται στο C3b). Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις αποτελεσματικότητας της εκουλιζουμάμπης στο καταστροφικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (5).

Στη συστηματική σκλήρυνση, το έσω τοίχωμα των αγγείων πολλαπλασιάζεται και αποφράσσεται ο αυλός, γεγονός που μπορεί να επιταχύνεται και από τη χρήση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της πάθησης. Στο πλαίσιο της πολυμυοσίτιδας ή της δερματομυοσίτιδας και της νόσου του Still έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις HUS. Η δερματομυοσίτιδα είναι μια μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα διαταραχή(5).

Οι νεφρικές νόσοι που σχετίζονται με αγγείιτιδα, όπως η μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα/C3 σπειραματοπάθεια και τα θετικά αντιουδετεροφιλικά

αντισώματα (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies -ANCA) μπορεί, επίσης, να συσχετίζονται με TMA και πρέπει να διαγνωστούν ορολογικά και με βιοψία (31).

Το HUS μπορεί να επιπλέξει την έκβαση της IgA νεφροπάθειας, της C3 σπειραματοπάθειας ή άλλων μεμβρανοϋπερπλαστικών σπειραματονεφριτίδων, ANCA ή αντι-GBM (Anti-glomerular basement membrane) αγγειϊδων. Πιθανόν να υπάρχει σύνδεση μεταξύ της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και της TMA στην αγγειΐτιδα ANCA (5).

Σε ένα μικρό αριθμό περιπτώσεων, το HUS αναπτύσσεται επί εδάφους σπειραματοπάθειας. Το HUS και η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα μπορεί να συμπέσουν, καθώς και οι δύο ασθένειες συνδέονται με ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και σε αρκετούς ασθενείς έχουν ταυτοποιηθεί μεταλλάξεις που επηρεάζουν τον παράγοντα H (18).

#### **4.4.7 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΣΤΗΝ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ**

Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με καρκίνο. Μπορεί να αποτελεί εκδήλωση μεταστατικής νόσου και συμμετοχή του μυελού των οστών ή λόγω χορήγησης φαρμάκου (αντινεοπλασματικού). Στην περίπτωση της μετάστασης στο μυελό των οστών ή/και διήθησης των καρκινικών κυττάρων στα αγγεία μπορεί να αναπτυχθεί TMA, μερικές φορές συνοδευόμενη από υπερινωδύλωση. Η πρόγνωση είναι απογοητευτική με μέση συνολική επιβίωση τεσσάρων με πέντε μηνών. Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης μπορεί να γίνει ιστολογική εξέταση του μυελού των οστών (31).

#### Επιδημιολογία

Σε ένα κέντρο καταγραφής στις Ηνωμένες Πολιτείες το 89% των 85 ασθενών είχαν αδενοκαρκίνωμα (κυρίως γαστρικό). Σε μερικούς ασθενείς το HUS αναπτύχθηκε πριν

την έναρξη της αντineοπλασματικής θεραπείας, αλλά σχεδόν όλοι οι ασθενείς έλαβαν μιτομυκίνη κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας τους (18). Οι πιο κοινοί τύποι κακοήθειας που σχετίζονται με ΤΜΑ συνολικά είναι ο γαστρικός καρκίνος, κυρίως τα βλεννοπαραγωγά αδενοκαρκινώματα και ο καρκίνος του μαστού (36).

### Παθοφυσιολογία

Αρκετοί παράγοντες συμβάλλουν στον τραυματισμό του ενδοθηλίου σε ασθενείς με καρκίνο. Έμβολα από καρκινικά κύτταρα και ενδοαυλικοί θρόμβοι ινώδους μπορεί να οδηγήσουν σε κατακερματισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, συνήθως σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο, αν και έχουν γίνει αναφορές σχετικά σε ασθενείς με ΤΜΑ ως πρώτη εκδήλωση της κακοήθειας. Η δευτεροπαθής μυελοϊνώση, η ταχεία ανάπτυξη του όγκου και η διαταραγμένη αγγειογένεση μπορούν άμεσα να τραυματίσουν το ενδοθήλιο των αγγείων του μυελού των οστών, οδηγώντας στην απελευθέρωση μεγάλων πολυμερών του vWF παράγοντα (36). Επίσης, οι λοιμώξεις που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της κακοήθους νόσου μπορεί να παίζουν ρόλο στην ΤΜΑ (18).

### Παθοφυσιολογία της επαγόμενης από τη χημειοθεραπεία ΤΜΑ

Η ΤΜΑ στο μεταστατικό καρκίνωμα μπορεί, επίσης, να σχετίζεται είτε με τη χημειοθεραπεία, είτε με την ακτινοθεραπεία (18). Σε προχωρημένο καρκίνο, μπορεί να συμβεί η φαρμακο-επαγόμενη ΤΜΑ, όπως θα περιγραφεί αναλυτικότερα σε παρακάτω κεφάλαιο, μετά τη χρήση μπεβασιζουμάμπης (bevacizumab), μιτομυκίνης C, ή γεμισιταβίνης (31). Περιπτώσεις ΤΜΑ έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση ανοσοτοξινών, ανοσοθεραπείας, αντι-VEGF θεραπείας και ιματινίμπης (imatinib).

Στην περίπτωση των ανοσοτοξινών και της ανοσοθεραπείας, ο μηχανισμός πυροδότησης ΤΜΑ, περιλαμβάνει την έκλυση κυτταροκινών (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός προφλεγμονώδους περιβάλλοντος, το οποίο διεγείρει την έκκριση vWF και τη διήθηση των σπειραμάτων από μακροφάγα (36).

Στην περίπτωση των αντι-VEGF παραγόντων, ο μηχανισμός δράσης αφορά την άμεση δοσο-εξαρτώμενη ενδοθηλιακή τοξικότητα, μηχανισμός που θα αναλυθεί περισσότερο στο κεφάλαιο της φαρμακοεπαγόμενης ΤΜΑ. Επίσης, η ΤΜΑ που συνδέεται με τη θεραπεία με αντι-VEGF παράγοντες σχετίζεται και με τον τραυματισμό των ποδοκυττάρων του νεφρικού επιθηλίου (5).

### Κλινική εικόνα

Όταν αξιολογούμε έναν ασθενή με μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία, με φυσιολογική ή ήπια ελαττωμένη ADAMTS13, θα πρέπει να λάβουμε υπόψη την ύπαρξη ιστορικού κακοήθειας και τη θεραπεία που λαμβάνει. Συγκριτικά με τους ασθενείς με επίκτητη TTP, οι ασθενείς με ΤΜΑ λόγω κακοήθειας μπορεί να έχουν υπέρταση είτε νεοεμφανισθείσα, είτε επιδεινούμενη, μεγαλύτερη πνευμονική συμμετοχή (δύσπνοια, βήχας, παθολογική ακτινογραφία θώρακος), ή λευκοερυθροβλαστική αντίδραση στο επίχρισμα αίματος (36).

### Θεραπεία

Η θεραπεία της ΤΜΑ που σχετίζεται με καρκίνο περιορίζεται στη θεραπεία της υποκείμενης κακοήθειας στο βαθμό που αυτό είναι εφικτό και στην απομάκρυνση των φαρμακευτικών παραγόντων που σχετίζονται με ΤΜΑ. Η πλασμαφαίρεση σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική.

Οι Regierer A. et al το 2011 σε μια μελέτη τους για τη σχετιζόμενη με την κακοήθεια ΤΜΑ, που όπως αναφέρθηκε παραπάνω είναι μια σπάνια αλλά θανατηφόρα κατάσταση η οποία διαφέρει από την κλασική TTP/HUS, ανέλυσαν αναδρομικά όλους τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού και ΤΜΑ που αντιμετωπίστηκαν στο ινστιτούτο τους μεταξύ των ετών 2003 και 2008. Για να αποσαφηνιστούν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μετρήθηκε η ενεργότητα της ADAMTS13 του ορού. Ταυτοποιήθηκαν οκτώ ασθενείς. Όλοι είχαν διήθηση μυελού των οστών από καρκινικά κύτταρα του μαστού καθώς και θρομβοπενία, σχιστοκύτταρα, αιμολυτική αναιμία. Η δραστηριότητα της ADAMTS13 ήταν ήπια μειωμένη στους 4/6 ασθενείς (20–108%, με φυσιολογικά



όρια: 30–120%), αλλά κανείς δεν είχε πολύ χαμηλά επίπεδα, όπως είναι χαρακτηριστικά στην κλασική TTP. Έξι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με χαμηλής δόσης χημειοθεραπεία που περιείχε ανθρακυκλίνη και οι 5/6 ασθενείς είχαν μερική ανταπόκριση. Η συνολική επιβίωση ήταν δεκατρείς μήνες. Η χημειοθεραπεία ήταν καλώς ανεκτή. Ενώ η διήθηση του μυελού των οστών παίζει σημαντικό ρόλο, η ήπια μείωση της ADAMTS13 φάνηκε να είναι ένα επιφαινόμενο. Η χαμηλής δόσης χημειοθεραπεία είχε καλύτερα ποσοστά βελτίωσης και πιο μακροχρόνια επιβίωση (34).

#### **4.4.8 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΤΜΑ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

##### **Drug-induced TMA (DI-TMA)**

Η φαρμακο-επαγόμενη ΤΜΑ αποτελεί μια διαγνωστική πρόκληση, καθώς από τη μία απαιτεί ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις για την ταυτοποίηση του υπεύθυνου φαρμάκου, οι οποίες μπορεί να μην είναι διαθέσιμες και από την άλλη, ο ρόλος του πιθανά εμπλεκόμενου φαρμάκου/ουσίας να μην είναι ξεκάθαρος. Μερικές από τις υπαίτιες ουσίες μπορεί να είναι παράνομες και να μην αναφέρονται από τον ασθενή. Η έκθεση στην κινίνη, συχνά, δεν αναφέρεται στο ιατρικό ιστορικό, καθώς περιέχεται σε ποτά όπως το τόνικ ή μπορεί να ληφθεί χωρίς συνταγογράφηση (29).

##### **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ DI-TMA**

Τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ΤΜΑ με δύο πιθανούς μηχανισμούς:

###### **i) ΑΝΟΣΟΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΟΣ ΤΡΟΠΟΣ**

Το υπεύθυνο φάρμακο προκαλεί ένα δοσο-ανεξάρτητο σχηματισμό αντισωμάτων έναντι αιμοπεταλίων, ουδετεροφίλων και ενδοθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας σε

μικροαγγειακή βλάβη και κατανάλωση αιμοπεταλίων, ακόμα και σε πολύ μικρές δόσεις του υπεύθυνου φαρμάκου.

Παραδείγματα αυτού του μηχανισμού αποτελούν ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι αιμοπεταλίων και ενδοθηλίου από την κινίνη, έναντι αιμοπεταλίων από την οξαλιπλατίνα και έναντι ADAMTS13 από την τικλοπιδίνη οδηγώντας σε TTP. Αν καταδειχθούν αντισώματα έναντι της ADAMTS13 συνιστάται θεραπεία ως επί TTP.

## ii) ΑΜΕΣΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η DI-TMA εδώ προκαλείται μέσω δόσο-εξαρτώμενης τοξικής ενδοθηλιακής βλάβης. Δεν είναι απόλυτα κατανοητός ο μηχανισμός αυτός, αλλά η μειωμένη έκφραση του VEGF φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο.

Όπως παρατηρήθηκε σε μελέτη των Sartelet et al, η μειωμένη έκφραση του VEGF σε νεφρικά κύτταρα σε ασθενείς με TMA λόγω sirolimus, αποκαταστάθηκε όταν διεκόπη το συγκεκριμένο φάρμακο (70). Η άμεσης τοξικότητας DI-TMA παρατηρείται μετά από χρήση γεμισταβίνης, μπεβασιζουμάμπης (bevacizumab), μιτομυκίνης C, ιντερφερόνης, κυκλοσπορίνης A ή τακρόλιμους. Η γεμισταβίνη (gemcitabine) είναι το μόνο φάρμακο για το οποίο έχουν στοιχειοθετηθεί και οι δύο μηχανισμοί πρόκλησης DI-TMA (31,36).

Τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά μιας άνοσης αντίδρασης είναι η οξεία έναρξη συμπτωμάτων και η οξεία νεφρική βλάβη που ακολουθούν την πρόσφατη έναρξη (όπως την ορίζουν στην ανασκόπηση τους οι Zayd L. et al), δηλαδή εντός 21 ημερών από την έναρξη του ύποπτου φαρμάκου που χορηγείται καθημερινά ή εντός 24 ωρών από την έκθεση σε φάρμακο που χορηγείται με διαλείποντα τρόπο (όπως την ορίζουν στην ανασκόπηση τους οι Zayd L. et al) (28).

Κλινικά χαρακτηριστικά της δόσοεξαρτώμενης τοξικότητας, ήταν είτε η οξεία έναρξη συμπτωμάτων, που ακολουθούσε την έκθεση σε μια τοξική ουσία ή φάρμακο, σε τοξική για τον οργανισμό δοσολογία, είτε η σταδιακή ανάπτυξη τοξικότητας, η οποία εκδηλώνεται συχνά στο πλαίσιο νεφρικής ανεπάρκειας. Όταν απουσίαζαν τα

τυπικά χαρακτηριστικά μιας άνοσης αντίδρασης, το φάρμακο κατατασσόταν στην κατηγορία της τοξικότητας στην ανασκόπηση των Zayd L. et al (28).

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΤΜΑ

Περισσότερα από πενήντα φάρμακα και άλλες ουσίες έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη ΤΜΑ. Επιπροσθέτως, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι δύσκολο να γίνει κατανοητό αν η ΤΜΑ οφείλεται σε φάρμακο ή αν είναι συνέπεια της νόσου για την οποία χορηγείται το φάρμακο. Το φάρμακο μπορεί, επίσης, να είναι ο εκλυτικός παράγοντας σε προδιατεθειμένα άτομα.

Η κινίνη, η οποία χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ελονοσίας και ως μυοχαλαρωτικό, προκαλεί, όπως αναφέρθηκε, ανοσο-μεσολαβούμενη ΤΜΑ. Η ΤΜΑ που προκαλείται από εξαρτώμενα από την κινίνη αυτοαντισώματα έχει περιγραφεί σε ενήλικους ασθενείς, συνήθως ηλικιωμένες γυναίκες. Τα συμπτώματα ξεκινούν δώδεκα ώρες περίπου μετά τη λήψη της κινίνης από ευαισθητοποιημένους ασθενείς.

Οι αναστολείς καλσινευρίνης μπορεί να προκαλέσουν HUS μέσω άμεσης τοξικότητας στο ενδοθήλιο, η οποία μεσολαβείται από την ενδοθηλίνη-1. Οι αναστολείς του mTOR μπορεί να προκαλέσουν HUS μέσω της αναστολής του VEGF, όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο του δευτεροπαθούς HUS από μεταμόσχευση. Μεταξύ των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της κακοήθειας, η σισπλατίνη και η μιτομυκίνη είναι γνωστές αιτίες του HUS, όπως είδαμε και παραπάνω. Η μιτομυκίνη C θεωρείται ότι προκαλεί HUS μέσω άμεσης τοξικότητας στο ενδοθήλιο. Η επίπτωση του HUS στους ασθενείς που λαμβάνουν μιτομυκίνη, ως μέρος της συνδυασμένης χημειοθεραπείας τους, είναι 4%-15%. Η χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, όπως παράγωγα θειενοπυριδίνων, κλοπιδογρέλη και τικλοπιδίνη σχετίζεται με φαρμακο-επαγόμενη TTP, όπου στις περισσότερες περιπτώσεις οι εργαστηριακές εξετάσεις αναδεικνύουν αντίσωμα έναντι της ADAMTS13 μεταλλοπρωτεάσης, με λίγες περιπτώσεις να προκαλούνται από άμεση ενδοθηλιακή βλάβη (18).

Συμπερασματικά, τα πιο κοινά φάρμακα που σχετίζονται με ανοσομεσολαβούμενη DI-TMA είναι η κινίνη, η οξαλιπλατίνα, οι θειενοπυριδίνες και η κουετιαπίνη (quetiapine), ενώ με άμεσης τοξικότητας DI-TMA σχετίζεται η κυκλοσπορίνη, το tacrolimus, το sirolimus, η bevacizumab, οι ιντερφερόνες α και β και η μιτομυκίνη. Επίσης, για DI-TMA έχουν ενοχοποιηθεί παράνομες ουσίες, όπως η κοκαΐνη και η ενδοφλέβια oxymorphone (παρατεταμένης αποδέσμευσης), ενώ όπως αναφέραμε, η γεμισιταβίνη είναι το μόνο φάρμακο για το οποίο έχουν στοιχειοθετηθεί και οι δύο μηχανισμοί πρόκλησης DI-TMA (36).

Στην ανασκόπηση τους οι Zayd L. et al καθιέρωσαν κριτήρια για να αξιολογήσουν την αιτιολογική συσχέτιση ενός φαρμάκου με την TMA και ερεύνησαν συστηματικά τη βιβλιογραφία για DI-TMA. Σε 1569 συνολικά άρθρα περιγράφηκαν 78 φάρμακα, 22 από τα οποία είχαν αποδειχθεί ότι σχετίζονται αιτιολογικά με TMA. Τρία φάρμακα, αποδεδειγμένα, ευθύνονταν για 61 από τις 104 αναφορές ασθενών (η κινίνη 34, η κυκλοσπορίνη 15, το τακρόλιμους 12). Άλλα είκοσι φάρμακα είχαν ένδειξη που υποστήριζε πιθανή συσχέτιση της χρήσης τους με TMA (28).

### Διάγνωση

Η διάγνωση της DI-TMA ξεκινάει με ένα λεπτομερές ιστορικό. Η εύρεση φαρμακοεξαρτώμενων αντισωμάτων μπορεί να επιβεβαιώσει την αιτία, αλλά η απουσία αυτών δεν αποκλείει τη διάγνωση, όπως συνέβη πρόσφατα στην περίπτωση DI-TMA από αναστολείς πρωτεασώματος (carfilzomib και bortezomib), οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών (36).

### Θεραπεία

Η αρχική θεραπεία της DI-TMA είναι η απόσυρση του ύποπτου φαρμάκου. Παρ'όλα αυτά, η θεραπεία ασθενή με πιθανή DI-TMA μπορεί να είναι δύσκολη επειδή συνήθως συνυπάρχει με άλλες θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (π.χ. TTP, μεσολαβούμενες από συμπλήρωμα TMA), οι οποίες απαιτούν συγκεκριμένες παρεμβάσεις, όπως

πλασμαφαίρεση (εάν εντοπιστούν αντισώματα έναντι της ADAMTS13) και θεραπεία κατά του συμπληρώματος (εκουλιζουμάμπη) (29,31).

Για τους ασθενείς με ανοσομεσολαβούμενη DI-TMA, είναι σημαντικό να αποφύγουμε την επαναχορήγηση του υπεύθυνου φαρμάκου, ενώ όσον αφορά την άμεσης τοξικότητας DI-TMA, μπορούμε να επαναχορηγήσουμε το φάρμακο με προσοχή αργότερα. Μετά τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, θα πρέπει να υπάρξει αιματολογική βελτίωση εντός των επόμενων ημερών, ενώ η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να καθυστερήσει παραπάνω, με μερικούς ασθενείς να μην ανακάμπτουν πλήρως.

Η πλασμαφαίρεση δεν φάνηκε αποτελεσματική για τη DI-TMA. Η αναστολή του συμπληρώματος με την εκουλιζουμάμπη χρησιμοποιήθηκε μόνο σε DI-TMA οφειλόμενη στη χρήση γεμισιταβίνης, που δεν απέδραμε μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Σε μια σειρά τεσσάρων περιστατικών, η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη για έξι εβδομάδες οδήγησε σε ομαλοποίηση των αιματολογικών παραμέτρων και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (36).

Οι Jeffrey L Turner et al το 2016 δημοσίευσαν την εμπειρία τους από τη χρήση εκουλιζουμάμπης σε δύο ασθενείς με DI-TMA, οφειλόμενη στη χρήση γεμισιταβίνης. Οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση στη νεφρική τους λειτουργία, καθώς και στις αιματολογικές τους παραμέτρους με τη μια από τους δύο ασθενείς να λαμβάνει ξανά τη γεμισιταβίνη, καθώς δεν υπήρχαν άλλες θεραπευτικές επιλογές για την κακοήθη νόσο της. Δύο μήνες μετά τη θεραπεία με γεμισιταβίνη δεν εμφάνισε υποτροπή της TMA (32).

## 5. ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΗΣ ΔΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ ε

### Περιγραφή

Το DGKE γονίδιο κωδικοποιεί την διακυλογλυκερολική κινάση ε, μια ενδοκυττάρια λιπιδική κινάση που φωσφορυλιώνει τη διακυλογλυκερόλη (DAG) σε φωσφατιδικό οξύ. Η DGK-ε είναι η μικρότερη από τις γνωστές διακυλογλυκερολικές κινάσες (DGKs) των θηλαστικών και στερείται έξτρα-ενζυματικούς ρυθμιστικούς τομείς, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι είναι στοιχειωδώς ενεργή (40). Το γονίδιο DGKE χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 17q22.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της DGK-ε μπορεί να οδηγήσουν σε ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του vWF και του ιστικού παράγοντα καταλήγοντας σε μια παθολογική κατάσταση (52).

### Έκφραση

Η καταλυτική περιοχή της DGK-ε μοιράζεται σε ποσοστό 38-42% παρόμοια ακολουθία με άλλες διακυλογλυκερολικές κινάσες (DGKs), περιλαμβάνοντας την DGK-α και τη DGK-δ. Όταν εκφράζεται σε κύτταρα θηλαστικών, η DGK-ε δείχνει την ειδικότητά της για τη διακυλογλυκερόλη που περιέχει αραχιδονικό οξύ. Η ανάλυσή της με Northern blot ανέδειξε ότι η DGK-ε εκφράζεται κυρίως στους όρχεις.

Χρησιμοποιώντας μικροσκοπήση ανοσοφθορισμού οι Ozaltin et al το 2013 ανέδειξαν ότι στα ποντίκια η DGK-ε συνυπάρχει με το δείκτη των ποδοκυττάρων WT1, αλλά όχι με τον ενδοθηλιακό δείκτη CD31, όπως επιβεβαιώθηκε και με την ανάλυση Western blot (43). Παράλληλα, οι Lemaire et al το 2013, με σήμανση πρωτεϊνών εντόπισαν έκφραση της DGK-ε στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα, στο κυτταρόπλασμα και στα μεμβρανικά τμήματα των αιμοπεταλίων, σε κύτταρα δηλαδή που σχετίζονται με τη θρόμβωση. Η DGK-ε, επίσης, εκφράζεται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών του

σπειράματος του νεφρού και στα επιθηλιακά του κύτταρα, γνωστά ως ποδοκύτταρα (44).

## ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ DGKE

Με τη μέθοδο της χαρτογράφησης της αλληλουχίας των εξωνίων του γονιδιώματος μιας οικογένειας συγγενών της Τουρκίας με πρώιμη έναρξη νεφρωσικού συνδρόμου και μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας σε κύτταρα από βιοψία νεφρού, οι Ozaltin et al το 2013, ταυτοποίησαν μια ομόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο DGKE που βραχαινει την παραγόμενη πρωτεΐνη. Η αλληλούχιση αυτού του γονιδίου σε 142 ασθενείς χωρίς συγγένεια μεταξύ τους με παρόμοια διαταραχή, ταυτοποίησε άλλες δύο οικογένειες συγγενών με διαφορετικές ομόζυγες μεταλλάξεις που βραχαινουν την παραγόμενη πρωτεΐνη. Οι ασθενείς παρουσίασαν έναρξη του νεφρωσικού συνδρόμου με πρωτεϊνουρία συνήθως την πρώτη δεκαετία της ζωής τους. Η διαταραχή αυτή ήταν προοδευτική και μερικοί ασθενείς ανέπτυξαν τελικού σταδίου νεφρική νόσο μέσα σε μερικά χρόνια (43).

Το γονίδιο DGKE εκφράζεται στα ποδοκύτταρα και ρυθμίζει την ενδοκυττάρια έκφραση της DAG. Η DGK-ε ελέγχει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση DAG, η οποία αποτελεί συστατικό στοιχείο του κύκλου της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης, η οποία με τη σειρά της συμμετέχει σε πολλαπλές κυτταρικές λειτουργίες και στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση που μεσολαβείται από λιπίδια. Η διαταραχή αυτού του μονοπατιού στα ποδοκύτταρα (επιθηλιακά κύτταρα του αγγειώδους σπειράματος του νεφρού) μπορεί να εξηγήσει τη δυσλειτουργία τους (43). Στην εικόνα 5 απεικονίζεται ο φυσιολογικός φραγμός της σπειραματικής διήθησης και περιγράφονται οι επιπτώσεις από την έλλειψη της DGK-ε.

## ΑΤΥΠΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ DGKE

Σε δεκατρείς ασθενείς από εννέα οικογένειες με πρώιμης έναρξης άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, οι Lemaire et al, ταυτοποίησαν ομόζυγες ή συνδυασμένες ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο DGKE. Αυτή η διαταραχή χαρακτηρίστηκε από

οξεία έναρξη στον πρώτο χρόνο της ζωής (μεταξύ τεσσάρων και οκτώ μηνών) με μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και βιοψίες που δείχνουν βλάβες TMA. Μετά την οξεία φάση οι περισσότεροι ασθενείς ανέπτυξαν χρόνια νεφρική νόσο. Οι πρώτες μεταλλάξεις βρέθηκαν με αλληλούχιση των εξωνίων του γονιδιώματος σε τέσσερις ασθενείς από δύο οικογένειες. Η αλληλούχιση του γονιδίου DGKE σε επιπλέον 47 ασθενείς, χωρίς κάποια συγγένεια μεταξύ τους, με παιδικής έναρξης aHUS και 36 ασθενείς με aHUS έναρξης κατά την ενήλικη ζωή, στους οποίους δεν υπήρχε κάποια μετάλλαξη σε γνωστό γονίδιο που να σχετίζεται με aHUS, ούτε CFH αντισώματα, ανέδειξε έξι επιπρόσθετες ενδεικτικές παιδιατρικές περιπτώσεις που έφεραν σπάνια ομόζυγα ή συνδυασμένα ετερόζυγα DGKE αλληλόμορφα. Η μετάλλαξη στο γονίδιο της DGKE ήταν συχνή αιτία για aHUS στον πρώτο χρόνο της ζωής (27%). Σε νεφρική βιοψία ενός ασθενούς δεν φάνηκε έκφραση της DGK-ε, προτείνοντας ότι η απώλεια της λειτουργικότητας της DGK-ε είναι ο υποκείμενος μηχανισμός (44).

Το γονίδιο DGKE είναι το πρώτο γονίδιο που εμπλέκεται στο aHUS το οποίο δεν αποτελεί αναπόσπαστο συστατικό του καταρράκτη του συμπληρώματος και δεν σχετίζεται με βλάβη σε γονίδια των πρωτεϊνών του καταρράκτη του συμπληρώματος, θέτοντας έτσι ζήτημα αναφορικά με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό (38, 40). Οι Lemaire et al παρατήρησαν ότι η DGK-ε φωσφορυλιώνει και απενεργοποιεί τη διακυλογλυκερόλη που περιέχει αραχιδονικό οξύ (arachidonic acid-containing diacylglycerol-AA-DAG) στο αντίστοιχο φωσφατιδικό οξύ. Η AA-DAG είναι μείζον σηματοδοτικό μόριο που ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (protein kinase C-PKC). Η PKC, με τη σειρά της, αυξάνει την παραγωγή ποικίλων προθρομβωτικών παραγόντων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Έτσι, η απώλεια της λειτουργικότητας της DGK-ε μπορεί να οδηγήσει σε συνεχή AA-DAG σηματοδότηση, προκαλώντας μια προθρομβωτική κατάσταση (44).

Σύμφωνα με τους Lemaire et al, κανένας από τους ασθενείς δεν είχε κάποια διαταραχή στο σύστημα συμπληρώματος, με δύο ασθενείς να έχουν υποτροπές του aHUS ενώ ήταν σε θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος. Η μεταμόσχευση νεφρού ήταν αποτελεσματική και φάνηκε να εμποδίζει τις υποτροπές του aHUS (44).



Οι Daniel Sánchez Chinchilla et al, διερεύνησαν για μεταλλάξεις στο γονίδιο DGKE, 83 ασθενείς με πρόσφατης έναρξης άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (< δύο έτη) οι οποίοι είχαν καταγραφεί στην Ισπανία μεταξύ των ετών 1999 και 2013. Επίσης, οι ασθενείς αυτοί μελετήθηκαν για μεταλλάξεις στους παράγοντες Η, πρωτεΐνη-συμπαράγοντα της μεμβράνης (MCP), παράγοντα Ι, Β, στο C3, στη θρομβομοντουλίνη, στα αλληλόμορφα CFHRs καθώς και για την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων έναντι του παράγοντα Η. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τέσσερις ασθενείς έφεραν μεταλλάξεις στο γονίδιο DGKE και συγκεκριμένα ένας ήταν ομόζυγος για την p.H536Qfs\*16 και τρεις είχαν συνδυασμένες ετεροζυγωτίες (p.W322\*/p.P498R, οι δύο ασθενείς και p.Q248H/p.G484Gfs\*10 ο τρίτος ασθενής). Τρεις ασθενείς, επίσης, έφεραν ετερόζυγες μεταλλάξεις στη θρομβομοντουλίνη ή στο C3. Εκτεταμένες εγχύσεις πλάσματος περιόρισαν τις υποτροπές του aHUS και πρόλαβαν τη νεφρική ανεπάρκεια σε δύο ασθενείς με μεταλλάξεις στο DGKE γονίδιο και τη θρομβομοντουλίνη. Παρατηρήθηκε, επίσης, θετική απάντηση στην έγχυση πλάσματος και στην αναστολή του συμπληρώματος σε ασθενείς με συνυπάρχουσες μεταλλάξεις στο γονίδιο DGKE και στο C3 (48).

Οι Mele C et al, αλληλούχισαν όλα τα εξώνια του γονιδιώματος και ολόκληρο το γονιδίωμα σε δύο μη συγγενικές οικογένειες με aHUS στη βρεφική ηλικία. Χρησιμοποιήθηκε η χαρτογράφηση της αλληλουχίας του cDNA των πασχόντων για τον εντοπισμό του παθολογικού mRNA. Η έκφραση της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης DGK-ε αξιολογήθηκε με τη μέθοδο Western blot. Η ανάλυση της αλληλουχίας των εξωνίων δεν αποκάλυψε στην πρώτη οικογένεια εμφανείς μεταλλάξεις και οι μελετητές ξαναεξέτασαν το γονιδίωμα εντοπίζοντας ένα αλληλόμορφο του DGKE γονιδίου που δεν κωδικοποιείται, αποκαλύπτοντας μια νέα μετάλλαξη σε εσώνιο του DGKE (c.888+40A>G). Η αλληλούχιση του cDNA των πασχόντων ατόμων αποκάλυψε παθολογικές μορφές του mRNA του DGKE οι οποίες θεωρήθηκαν υπεύθυνες για τη δυσλειτουργία του καταλυτικού κέντρου της πρωτεΐνης. Από τη χαρτογράφηση του συνολικού γονιδιώματος βρέθηκε η ίδια μετάλλαξη σε συνδυασμένη ετεροζυγωτία με μια δεύτερη μετάλλαξη του DGKE γονιδίου που οδηγεί σε διακοπή της μετάφρασης, σε όλα τα πάσχοντα μέλη μιας άλλης, μη συγγενικής με την πρώτη, οικογένειας.

Ασθενείς με ομοζυγωτία ή συνδυασμένη ετεροζυγωτία εμφάνισαν παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένου και του aHUS στον πρώτο χρόνο της ζωής, με πολλαπλά υποτροπιάζοντα επεισόδια και πρωτεϊνουρία, τα οποία συνδέονται με aHUS οφειλόμενο σε μετάλλαξη του DGKE γονιδίου.

Οι μεταλλάξεις εσωνίων δεν αναφέρονται συχνά στη βιβλιογραφία καθώς με τα συμβατικά μέσα χαρτογράφησης του γονιδιώματος αυτές οι περιοχές αποκλείονται από την ανάλυση του DNA. Συμπερασματικά, η ανάλυση των εσωνίων των γονιδίων που σχετίζονται με το aHUS, σε συνδυασμό με την ανάλυση του mRNA μπορεί να οδηγήσουν στη γενετική εξήγηση δυσεπίλυτων περιπτώσεων aHUS (50).

### Θεραπεία

Η θεραπεία παραμένει υποστηρικτική, καθώς η πλασμαφαίρεση και η αναστολή του καταρράκτη συμπληρώματος δεν έχουν σαφή θεραπευτική δράση (36). Τα οφέλη από την έγχυση πλάσματος ή την πλασμαφαίρεση στους ασθενείς με μετάλλαξη του γονιδίου DGKE είναι αντιφατικά, με πολλούς ασθενείς να καταλήγουν σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο (52).

Υποτροπές έχουν αναφερθεί πριν την ηλικία των πέντε ετών, ενώ χρόνια νεφρική νόσος αναπτύσσεται στη δεύτερη δεκαετία της ζωής. Η απουσία αποδείξεων που να συσχετίζουν την έλλειψη DGK-ε με τον καταρράκτη του συμπληρώματος, καθώς και οι υποτροπές του aHUS σε άτομα με παθολογικά αλληλόμορφα του DGKE, ενώ έλαβαν θεραπεία με πλάσμα, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία αυτή δεν είναι αποτελεσματική σε αυτούς τους ασθενείς (17).

Δεν έχει φανεί ξεκάθαρο όφελος, κυρίως στο πλαίσιο της μείωσης της πρωτεϊνουρίας από την εκουλιζουμάμπη, σε παιδιά με aHUS οφειλόμενου σε μετάλλαξη του DGKE γονιδίου (5). Επιπροσθέτως, σε αντίθεση με τους ασθενείς που φέρουν διαταραχές στον καταρράκτη συμπληρώματος, οι ασθενείς με DGKE μεταλλάξεις και aHUS φαίνεται να έχουν ως μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή τη μεταμόσχευση νεφρού, υπογραμμίζοντας έτσι τη σημασία της διάγνωσης της νεφροπάθειας από DGKE μετάλλαξη (44).

## 6. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΛΑΣΜΙΝΟΓΟΝΟΥ ΚΑΙ ΤΜΑ

Το πλασμινογόνο είναι μια γλυκοπρωτεΐνη 92-kDa που κυκλοφορεί στο πλάσμα σε συγκέντρωση 0.2 mg/ml (2 μM). Η κλειστή του δομή του επιτρέπει να διατηρεί τη μορφή του ως προένζυμο. Ωστόσο, η μετακίνηση του N-τελικού πεπτιδίου εκθέτει το διασπασίμο δεσμό μεταξύ Arg561-Val562 επιτρέποντας την ενεργοποίηση της πλασμίνης από τον ιστικό ή από τον τύπου ουροκινάσης ενεργοποιητή πλασμινογόνου (tPA και uPA). Ο αποτελεσματικός, όμως, σχηματισμός της πλασμίνης προϋποθέτει ότι το πλασμινογόνο και ο tPA σχηματίζουν ένα τριαδικό σύμπλεγμα με το ινώδες. Η πλασμίνη μπορεί, επίσης, να παραχθεί από τα ενδοθηλιακά κύτταρα στα οποία το ετεροτετραμερές αννεξίνη II—S100A10 συντοποθετεί μαζί το πλασμινογόνο με τον tPA ή με τον δεσμευμένο σε υποδοχέα uPA. Με τη διάσπαση του ινώδους, η πλασμίνη ενισχύει την ενεργοποίησή της καθώς οι εκτεθειμένες C-τελικές λυσίνες λειτουργούν ως θέσεις πρόσδεσης για νέα μόρια πλασμινογόνου και tPA. Ο αναστολέας ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor -TAFI) δρά ενάντια σε αυτή την επίδραση μετακινώντας τις λυσίνες.

Ο πρωταρχικός φυσιολογικός ανασταλτής της πλασμίνης στο πλάσμα είναι η α2-αντιπλασμίνη που δημιουργεί σταθερά ανενεργά συμπλέγματα με το ελεύθερο πλασμινογόνο. Η α2-αντιπλασμίνη μπορεί, επίσης, να συνδεθεί ομοιοπολικά με το ινώδες και να ρυθμίσει την ινωδόλυση. Ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (Plasminogen activator inhibitor 1-PAI-1) ασκεί την επίδρασή του έμμεσα με το να απενεργοποιεί τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου.

Η δραστηριότητα της πλασμίνης εμπλέκεται για παράδειγμα στην ιστική αναδιαμόρφωση, την επούλωση τραυμάτων, την αγγειογένεση και την εξάπλωση καρκίνου αλλά και στην κυτταρική βλάβη. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην ικανότητα της πλασμίνης να αποδομεί τα δομικά στοιχεία της εξωκυττάριας ουσίας και της βασικής μεμβράνης και να ενεργοποιεί μεταλλοπρωτεάσες. Με την ικανότητά της να διασπά το ινώδες, η πλασμίνη ελέγχει την εκτεταμένη θρόμβωση και έχει σημαντικό ρόλο στη λύση του θρόμβου. Ωστόσο, η έλλειψη πλασμινογόνου, ως μόνη διαταραχή,

έχει κυρίως συνδεθεί με ξυλώδη επιπεφυκίτιδα (ligneous conjunctivitis), ενώ δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης (41).

Η ξυλώδης επιπεφυκίτιδα (ligneous conjunctivitis) είναι μια σπάνια μορφή χρόνιας υποτροπιάζουσας ψευδομεμβρανώδους επιπεφυκίτιδας που μπορεί να σχετίζεται με συστηματικές μεμβρανώδεις παθολογικές αλλοιώσεις και συνδέθηκε με σοβαρού τύπου I έλλειψη πλασμινογόνου. Οι Kraft J et al το 2000 δημοσίευσαν μια περίπτωση ασθενούς με έλλειψη πλασμινογόνου και σοβαρή αμφοτερόπλευρη ξυλώδη επιπεφυκίτιδα. Πρόκειται για ένα κορίτσι εννέα μηνών από την Τουρκία με εκτενές οίδημα και σκληρές λευκές μεμβράνες βλεφάρων. Το επίχρισμα του επιπεφυκότα ήταν θετικό για πνευμονιόκοκκο. Η κλινική διάγνωση ήταν ξυλώδης επιπεφυκίτιδα με επιμόλυνση. Η ιστολογική διερεύνηση έδειξε ότι το ινώδες ήταν το κύριο δομικό στοιχείο των ψευδομεμβρανών. Οι πηξιολογικές δοκιμασίες αποκάλυψαν μειωμένη ενεργότητα πλασμινογόνου (<5% με φυσιολογικές τιμές 80-120%) και μειωμένο αντιγόνο πλασμινογόνου (<0.4 mg/dl με φυσιολογικές τιμές 6-25 mg/dl). Η αποτυχία της χειρουργικής αποκατάστασης οδήγησε στην προσπάθεια θεραπείας με ενδοφλέβια χορήγηση lys-πλασμινογόνου όπου επιτεύχθηκε σημαντική βελτίωση των οφθαλμικών συμπτωμάτων με σταθεροποίηση και χωρίς υποτροπή στις ψευδομεμβράνες μέχρι και για έξι μήνες μετά τη θεραπεία (46).

Πρόσφατα, η έλλειψη πλασμινογόνου συνδέθηκε με το aHUS. Οι Satu Hyvärinen et al, το 2015 στα πειράματά τους, έδειξαν ότι το πλασμινογόνο και η πρωτεάση του, η πλασμίνη, αλληλεπιδρούν με τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος μελετώντας τη δυνατότητα του πλασμινογόνου να περιορίζει την εξάπλωση του καταρράκτη του συμπληρώματος. Στις δοκιμασίες αιμόλυσης, το πλασμινογόνο ανέστειλε την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, αλλά μόνο όταν ενεργοποιήθηκε εξωγενώς σε πλασμίνη και όταν χρησιμοποιήθηκε σε δυσανάλογα υψηλές συγκεντρώσεις σε σχέση με αυτές του ορού. Προσθήκη μόνο του πλασμινογόνου στον ορό δεν εμπόδισε τη μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα λύση των ερυθροκυττάρων. Το πλασμινογόνο δεν μπορεί να περιορίσει την εναπόθεση των προϊόντων που ενεργοποιούν το συμπλήρωμα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως έδειξαν με την κυτταρομετρία ροής. Με τα αιμοπετάλια παρατηρήθηκε μια πολύ ήπια ανασταλτική επίδραση στην εναπόθεση

τμημάτων C3 και θεωρήθηκε πολύ αδύναμη για να είναι σημαντική για την παθογένεια της ασθένειας. Συμπερασματικά, το πλασμινογόνο έχει μια ήπια ανασταλτική επίδραση στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος στα αιμοπετάλια αλλά όχι στα ερυθροκύτταρα ή τα ενδοθηλιακά κύτταρα (41).

Από την άλλη μεριά, η προσθήκη πλασμινογόνου έδειξε ξεκάθαρα την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στον ορό. Αυτό αποδόθηκε στην πλασμίνη, η οποία προκαλεί διάσπαση των συσσωματωμάτων των αιμοπεταλίων. Τέλος, οι Satu Hyvärinen et al πρότειναν ότι η μειωμένη πρωτεολυτική δράση της πλασμίνης στις δομές των αναπτυσσόμενων θρόμβων, παρά στα τμήματα του ενεργοποιημένου συμπληρώματος, εξηγούν τη συσχέτιση της έλλειψης πλασμινογόνου με το aHUS. Αυτή η εξήγηση προσθέτει στην άποψη ότι παράγοντες που δεν σχετίζονται με το σύστημα συμπληρώματος μπορεί να παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια του aHUS και προτείνεται περαιτέρω έρευνα για το μηχανισμό πρόκλησης της ασθένειας, πέρα από την απορρύθμιση του συμπληρώματος (41).

Οι Miyata T et al το 2016 έκαναν μια μελέτη σε ασιάτικο πληθυσμό (Ιάπωνες), όπου παρατηρείται συχνότερα το αλληλόμορφο του γονιδίου του πλασμινογόνου PLG:p.A1a620Thr το οποίο προκαλεί δυσπλασμινογοναιμία, ώστε να εξετάσουν τη συσχέτιση αυτού του αλληλομόρφου με το aHUS. Ταυτοποίησαν το γονότυπο σε 103 Ιάπωνες ασθενείς με aHUS αναζητώντας τη μετάλλαξη PLG:p.A1a620Thr και βρήκαν πέντε ασθενείς με aHUS που έφεραν τη μετάλλαξη. Η συχνότητα του ελάσσονος αλληλίου (minor allele frequency-MAF) ήταν 0.024. Η MAF στην ομάδα των ασθενών δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από αυτή του γενικού ιαπωνικού πληθυσμού (MAF=0.020) και της ιαπωνικής γενετικής ποικιλότητας σύμφωνα με τη βάση δεδομένων (human genetic variation database-HGVD) (MAF=0.021) με P=0.62 και 0.61 αντίστοιχα. Τέλος, συμπέραναν ότι παρ'όλο που οι φορείς της μετάλλαξης PLG:p.A1a620Thr είχαν χαμηλή ενεργότητα πλασμινογόνου, το αλληλόμορφο αυτό δεν αποτέλεσε προδιαθεσικό παράγοντα για aHUS και τα άτομα με δυσπλασμινογοναιμία δεν είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για aHUS (45).

## 7. ΤΜΑ-ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΕ ΕΛΛΕΙΨΗ ΚΟΒΑΛΑΜΙΝΗΣ C

### Παθοφυσιολογία

Η κοβαλαμίνη (βιταμίνη B12) είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη απαραίτητη για τη σύνθεση του DNA, τη φυσιολογική ερυθροποίηση και τη λειτουργία του νευρικού συστήματος. Δρά ως συμπράγοντας της συνθάσης της μεθειονίνης και της μούτάσης του συνενζύμου A του μεθυλομαλονικού οξέος στη σύνθεση του DNA. Η παρουσία της βιταμίνης B12 είναι ουσιαστική για τρεις ενζυματικές διαδικασίες: τη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, του μεθυλομαλονικού οξέος σε σουκινυλοσυνένζυμο A και του 5-μεθυλτετραϋδροφολικού σε τετραϋδροφολικό. Η ανεπάρκειά της μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του μεθυλομαλονικού οξέος και της ομοκυστεΐνης οδηγώντας στη διάγνωση της ανεπάρκειας της κοβαλαμίνης (53). Υπάρχουν τρεις τύποι διαταραχών του μεταβολισμού της κοβαλαμίνης (CblC, CblD και CblF) που είναι υπεύθυνοι για την μεθυλομαλονική οξουρία-ομοκυστινουρία. Η διαταραχή της κοβαλαμίνης C (cblC) είναι ο πιο συχνός τύπος δυσλειτουργίας του μεταβολισμού της κοβαλαμίνης.

Η έλλειψη της κοβαλαμίνης C (cblC) αποδίδεται σε ομόζυγη ή σε συνδυασμένες ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο MMACHC στο χρωμόσωμα 1p34 που είναι υπεύθυνο για μεθυλομαλονική οξουρία και ομοκυστινουρία (Methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein-MMACHC). Το νόσημα αυτό κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (18). Το γονίδιο για τη cblC έλλειψη έχει πρόσφατα ταυτοποιηθεί και έχουν αναφερθεί περισσότερες από σαράντα μεταλλάξεις (21).

Η πιο κοινή μετάλλαξη (40% των περιπτώσεων) που προκαλεί τη cblC έλλειψη είναι η 271dupA, που οφείλεται στην εισαγωγή ενός επιπρόσθετου νουκλεοτιδίου στη θέση 271 του γονιδίου. Αυτή η αλλαγή οδηγεί στη δημιουργία μιας δυσλειτουργικής πρωτεΐνης. Άλλες μεταλλάξεις στο γονίδιο της MMACHC οδηγούν, επίσης, σε δημιουργία δυσλειτουργικών πρωτεϊνών. Η κλινική επίπτωση αυτής της βλάβης

εκδηλώνεται, όπως θα δούμε παρακάτω, με αναπτυξιακή καθυστέρηση, οφθαλμολογικές βλάβες, νευρολογικά προβλήματα και αιματολογικές διαταραχές (18).

Το MMACHC γονίδιο παρέχει πληροφορίες για τη δημιουργία μιας πρωτεΐνης η οποία βοηθάει στη μετατροπή της βιταμίνης B12 (κοβαλαμίνης) σε ένα από τα δύο βιολογικώς δραστικά μόρια την αδενοσυλοκοβαλαμίνη (AdoCbl) και την μεθυλοκοβαλαμίνη (MeCbl).

Η AdoCbl απαιτείται για τη φυσιολογική λειτουργία ενός ενζύμου γνωστού και ως μεθυλομαλονική CoA μούταση. Αυτό το ένζυμο βοηθάει στη διάσπαση των πρωτεϊνών (σε αμινοξέα), λιπών (σε λιπίδια) και χοληστερόλης. Η AdoCbl ονομάζεται και συμπαράγοντας επειδή βοηθάει την μεθυλομαλονική CoA μούταση να επιτελέσει τη λειτουργία της που είναι η μετατροπή του μεθυλομαλονικού-συνενζύμου A σε σουκινυλ-συνένζυμο A.

Η μεθυλοκοβαλαμίνη (MeCbl) είναι, επίσης, ένας συμπαράγοντας για ένα ένζυμο γνωστό ως συνθάση της μεθειονίνης, το οποίο μετατρέπει το αμινοξύ ομοκυστεΐνη σε ένα άλλο αμινοξύ, τη μεθειονίνη, που είναι χρήσιμη για τη σύνθεση πρωτεϊνών (25).

Σύμφωνα με έρευνες, η πρωτεΐνη MMACHC παίζει σημαντικό ρόλο στην επεξεργασία διαφόρων μορφών βιταμίνης B12 έτσι ώστε να μετατραπούν στους συμπαράγοντες AdoCbl ή MeCbl (26).

Η πρωτεΐνη MMACHC, επίσης, αλληλεπιδρά με μια άλλη πρωτεΐνη που ονομάζεται MMADHC (η οποία παράγεται από το MMADHC γονίδιο) και φαίνεται να παίζει ρόλο σε ένα από τα τελικά στάδια του σχηματισμού της AdoCbl και της MeCbl. Αυτές οι πρωτεΐνες μαζί, μεταφέρουν την επεξεργασμένη βιταμίνη B12 σε περιοχές του κυττάρου στις οποίες είναι απαραίτητος ο κάθε συμπαράγοντας, όπως σε δομές που παράγουν ενέργεια (μιτοχόνδρια), όπου δρα η AdoCbl ή στο κυτταρόπλασμα, όπου δρα η MeCbl (25).

Η έλλειψη της λειτουργικής πρωτεΐνης MMACHC εμποδίζει τη φυσιολογική επεξεργασία και μεταφορά της βιταμίνης B12, εμποδίζοντας την παραγωγή τόσο της AdoCbl όσο και της MeCbl. Λόγω της έλλειψης αυτών των δύο συμπαραγόντων, τα ένζυμα (μεθυλομαλονική CoA μούταση και συνθάση της μεθειονίνης) δεν λειτουργούν σωστά. Επομένως, ορισμένα αμινοξέα, λιπίδια και χοληστερόλη δεν διασπώνται και η

ομοκυστεΐνη δεν μπορεί να μετατραπεί σε μεθειονίνη. Αυτή η διπλή βλάβη οδηγεί σε συγκέντρωση τοξικών ενώσεων, όπως η ομοκυστεΐνη καθώς και σε μείωση στην παραγωγή της μεθειονίνης στον οργανισμό, με αποτέλεσμα τα σημεία και τα συμπτώματα της μεθυλομαλονικής οξυαιμίας και της ομοκυστινουρίας που θα αναλύσουμε παρακάτω. Η υπερομοκυστεϊναιμία πιθανόν να αλλάζει τις αντιθρομβωτικές ιδιότητες του αγγειακού ενδοθηλίου, διαταράσσοντας τη μεσολαβούμενη από το μονοξείδιο του αζώτου (NO) αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και αυξάνοντας την έκφραση προπηκτικών παραγόντων από το ενδοθήλιο (19,54).

Στην εικόνα 4 συνοψίζεται η παθοφυσιολογία του γονιδίου της μεθυλομαλονικής οξυουρίας και ομοκυστινουρίας (MMACHC). Το γονίδιο MMACHC καταλύει την αναγωγική αποκύανωση της κυανοκοβαλαμίνης (CNCbl) (21). Η κυανοκοβαλαμίνη (CNCbl) παρουσία του NADPH και μιας οξειδοαναγωγάσης μετατρέπεται, μέσω μιας αναγωγικής αντίδρασης αποκύανωσης, σε κυανίδιο και κοβαλαμίνη (26). Το MMACHC απαιτείται για την αποκύανωση της κυανοκοβαλαμίνης (CNCbl), που αποτελεί προκάτοχο για τη μετατροπή στους βασικούς συμπαραγόντες μεθυλοκοβαλαμίνη (MeCbl) και αδενοσυλκοβαλαμίνη (AdoCbl). Συμπερασματικά, η βλάβη cbIC προκαλεί την αύξηση της συγκέντρωσης του μεθυλομαλονικού οξέος, της ομοκυστεΐνης καθώς και τη μείωση της σύνθεσης μεθειονίνης (21).

#### Διάγνωση της cbIC έλλειψης

Η άμεση διάγνωση είναι ουσιαστική, καθώς η καθυστέρηση σε αυτή συνδέεται με δυσμενείς επιπτώσεις. Η υπερβολική ομοκυστεΐνη και το μεθυλομαλονικό οξύ στα ούρα είναι το πρώτο διαγνωστικό σημείο. Η έλλειψη της cbIC επιβεβαιώνεται είτε με τον έλεγχο αλληλοσυμπλήρωσης (complementation test) στους ινοβλάστες, είτε με γενετικές εξετάσεις για ανίχνευση MMACHC μεταλλάξεων (18).



## Παρακολούθηση

Η συνολική ομοκυστεΐνη πλάσματος (tHcy) είναι η προτιμητέα παράμετρος ομοκυστεΐνης για την παρακολούθηση των ασθενών με διαταραχή της cb1C. Τα κατώτερα επίπεδα B12 και βηταΐνης πλάσματος μπορούν, επίσης, να μετρηθούν ώστε να αξιολογηθεί η συμμόρφωση στη θεραπεία της νόσου. Ωστόσο, τα αυξημένα επίπεδα δεν θα πρέπει να οδηγήσουν σε μείωση της δόσης της υδροξυκοβαλαμίνης (ενδεδειγμένη θεραπεία, όπως θα δούμε παρακάτω) (23).

## Έλεγχος νεογνών

Ο εκτεταμένος έλεγχος για αυξημένα επίπεδα C3 στα νεογνά μπορεί να εντοπίσει διαταραχή της cb1C και εξαρτάται από τα κατώτερα επίπεδα αναφοράς για το C3 και το λόγο C3/C2, τιμές που καθορίζονται από το εργαστήριο αναφοράς. Ο μεταβολίτης μεθειονίνη, ο οποίος μπορεί να βρεθεί χαμηλός σε ασθενείς με διαταραχή της cb1C, μετράται και αυτός στον εκτεταμένο έλεγχο των νεογνών για τη διερεύνηση της έλλειψης της συνθάσης της κυσταθειόνης βήτα. Η υψηλή τιμή της ολικής ομοκυστεΐνης πλάσματος (tHcy) είναι πιο αξιόπιστη από τη μεθειονίνη και χρησιμοποιείται από κάποια εργαστήρια ως πρώτη εξέταση για τη διερεύνηση της διαταραχής cb1C (23). Ως εκ τούτου ένας φυσιολογικός έλεγχος νεογνών που βασίζεται μόνο πάνω στα επίπεδα C3, δεν αποκλείει την παρουσία διαταραχών στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης και η διάγνωση πρέπει να αξιολογηθεί με βάση τα τυπικά κλινικά ευρήματα.

## Προγεννητική διάγνωση

Η έγκυρη προγεννητική διάγνωση της διαταραχής cb1C είναι δυνατή με τη μοριακή ανάλυση των χοριακών λαχνών ή των καλλιεργούμενων αμνιοκυττάρων. Οι μεταβολίτες μπορούν να μετρηθούν στο αμνιακό υγρό και στα ούρα της μητέρας (23).

## Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της έλλειψης cb1C διαφέρει ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης. Η πιο σοβαρή μορφή είναι αυτή που εμφανίζεται νωρίς σε νεογνά ή βρέφη κάτω των έξι μηνών και παρουσιάζει αυξημένη θνητότητα (18).

Η πρώιμη έναρξη συμπτωμάτων (εντός του πρώτου έτους) δείχνει μια πολυσυστηματική νόσο με σοβαρές νευρολογικές, οφθαλμικές, νεφρικές, αιματολογικές, καρδιακές, γαστρεντερολογικές και πνευμονικές εκδηλώσεις. Οι ασθενείς με όψιμη έναρξη των συμπτωμάτων παρουσιάζουν μια ηπιότερη κλινική εικόνα με οξέως ή αργά εξελισσόμενα νευρολογικά συμπτώματα και συμπεριφορικές διαταραχές (21).

## Θνητότητα

Η πρώιμη διάγνωση και θεραπεία με παρεντερικώς χορηγούμενη υδροξυκοβαλαμίνη (OHCbl) έχει μειώσει τη θνητότητα στα νεογνά με διαταραχή της cb1C (20). Μια αναδρομική μελέτη πενήντα ασθενών των Rosenblatt et al του 1997, με διαταραχή του μεταβολισμού της cb1C ανέφερε συνολική θνητότητα σε ποσοστό 30%. Στους δεκατρείς ασθενείς που απεβίωσαν οι τέσσερις δεν είχαν λάβει θεραπεία, οι δύο έλαβαν μόνο κυανοκοβαλαμίνη, οι τρεις αρχικά έλαβαν κυανοκοβαλαμίνη (CNCbl) και στη συνέχεια υδροξυκοβαλαμίνη (OHCbl) (71).

## Ανάπτυξη

Η πτωχή ανάπτυξη είναι μια από τις πιο έντονες εκδηλώσεις της πρώιμης εμφάνισης της διαταραχής της cb1C. Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης μπορεί να διαπιστωθεί στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, όπως περιγράφηκε σε ασθενή ομόζυγο για τη μετάλλαξη c.271dupA που απέκλινε από τις παραμέτρους της φυσιολογικής ανάπτυξης στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Μετά τη γέννα, οι ασθενείς που δε λαμβάνουν θεραπεία έχουν πτωχή πρόσληψη βάρους και μπορεί να παραμείνουν κάτω από το

αρχικό βάρος γέννησης για αρκετές εβδομάδες. Η ανάπτυξη βελτιώνεται μετά την έναρξη της θεραπείας και έχει αναφερθεί σημαντική πρόσληψη βάρους (20).

## KENTΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι ασθενείς με πρόιμη έναρξη της διαταραχής της cblC εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών εκδηλώσεων που περιλαμβάνουν μικροκεφαλία, υδροκέφαλο, υποτονία, γνωσιακά ελλείμματα και σπασμούς. Ασθενείς με όψιμης έναρξης νόσο παρουσιάζουν προοδευτική εγκεφαλοπάθεια που εκδηλώνεται με επιδείνωση της σχολικής ή εργασιακής επίδοσης, των δεξιοτήτων και της μνήμης, καθώς και συμπεριφορικές αλλαγές, διαταραχές του λόγου, άνοια, οπτικές και ακουστικές παραισθήσεις, κοινωνική απομόνωση, οξύ οργανικό ψυχοσύνδρομο (delirium), ψύχωση και επεισόδια οξείας νοητικής σύγχυσης, ληθαργικότητας και σπασμών τα οποία βελτιώνονται με την έναρξη της θεραπείας. Περιγράφεται, επίσης, υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση του νωτιαίου μυελού (subacute combined degeneration of the spinal cord -SCD) (20).

### Σπασμοί

Οι πιο κοινοί τύποι σπασμών στη διαταραχή της cblC είναι οι απλοί και οι σύνθετοι εστιακοί σπασμοί. Οι πιο σοβαρά επηρεασμένοι ασθενείς είναι δυσκολότερο να θεραπευθούν και μπορεί να έχουν υποτροπιάζοντα status epilepticus. Τα ευρήματα του ΗΕΓ περιλαμβάνουν: (1) συνύπαρξη διάχυτων δέλτα κυμάτων που υποκαθιστούν τη φυσιολογική δραστηριότητα, (2) εστιακές και πολυεστιακές διαταραχές που σχετίζονται με αργή υποκείμενη δραστηριότητα και (3) αυξημένες διαταραχές στο ΗΕΓ που πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια του ύπνου (20).

### Γνωσιακά ελλείμματα

Τα γνωσιακά ελλείμματα ποικίλλουν ανάλογα με τη σοβαρότητα της ασθένειας και την έναρξη της θεραπείας. Η δυσλειτουργία του μετωπιαίου λοβού είναι κοινή γνωσιακή διαταραχή στην έλλειψη cblC, η οποία μοιάζει με αυτή της διατροφικής

έλλειψης B12 και επηρεάζει την απόκτηση νέων δεξιοτήτων, οδηγώντας σε περαιτέρω νοητικά προβλήματα. Ένας ενήλικας με διαταραχή της cb1C παρουσίασε βελτίωση στις λειτουργίες του μετωπιαίου λοβού μόλις μειώθηκαν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης (20).

### Υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση του νωτιαίου μυελού

#### Subacute combined degeneration of the spinal cord(SCD)

Η υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση του νωτιαίου μυελού είναι μια αναγνωρισμένη επιπλοκή της όψιμου έναρξης της διαταραχής cb1C. Τα συμπτώματα είναι προοδευτικά και περιλαμβάνουν αιμωδία των κάτω άκρων, συχνές πτώσεις, ακράτεια, διαταραχές βάδισης, προοδευτική αδυναμία κάτω άκρων, σπαστική παραπάρεση και τετραπληγία. Υπάρχει σημαντική βελτίωση μετά την έναρξη της θεραπείας, αν και πλήρης αποκατάσταση των λειτουργιών δεν επιτυγχάνεται συχνά. Έχει αναφερθεί βελτίωση των βλαβών του νωτιαίου μυελού (διαπιστωμένη με MRI) σε ασθενή έξι μήνες μετά την έναρξη καθημερινής θεραπείας με βηταΐνη, φολινικό οξύ και παρεντερικής OHCbl. Τα παθολογικά ευρήματα του SCD σε ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της cb1C είναι συγκρίσιμα με αυτά που υπάρχουν στην έλλειψη βιταμίνης B12 και περιλαμβάνουν πολυεστιακή απομυελίνωση και δημιουργία κενотоπίων στα πλάγια και στα οπίσθια δεμάτια, βλάβες που σχετίζονται με την απώλεια μυελίνης, την αντιδραστική γλοΐωση και τη διήθηση από μακροφάγα (20).

### Νευροακτινολογικά ευρήματα

Στα νευροακτινολογικά ευρήματα περιλαμβάνονται ο υδροκέφαλος, η προοδευτική λευκοδυστροφία και λιγότερο συχνά οι βλάβες στα βασικά γάγγλια. Ο υδροκέφαλος μπορεί να υφίσταται κατά τους πρώτους μήνες της ζωής, μπορεί να απαιτεί παροχέτευση και συνήθως υποχωρεί με το χρόνο. Η λευκοδυστροφία, απεικονιζόμενη στην MRI, μπορεί να εξελίσσεται από μεμονωμένη περικοιλιακή λευκή ουσία με αυξημένη ένταση σήματος μέχρι συρρέουσες βλάβες, που ακολουθούνται από διάχυτη απώλεια λευκής ουσίας. Η μαγνητική φασματοσκοπία (Magnetic resonance

spectroscopic- MRS) μπορεί να είναι χρήσιμη στην ανίχνευση διαταραχής της cb1C (20).

### Παθολογοανατομικά ευρήματα

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα στον εγκέφαλο περιλαμβάνουν τη διάχυτη λευκοδυστροφία που χαρακτηρίζεται από περιαγγειακή απομυελίνωση, την αποδομημένη μυελίνη, τη διήθηση από μακροφάγα γεμάτα από διασπασμένη μυελίνη, την αντιδραστική μικρογλοία και τη διάχυτη γλοίωση. Οι εν τω βάθει δομές και η φαιά ουσία συνήθως είναι φυσιολογικές (20).

### Παθοφυσιολογία

Έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στο ENY στη διαταραχή της cb1C και έχει φανεί να επηρεάζεται η ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε ποντίκια καθώς και να προκαλούνται σπασμοί με ένα δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Τα ομοκυστεϊνικά σουλφινικά οξέα είναι νευροτοξικά σε καλλιέργειες και έχει θεωρηθεί ότι συμβάλλουν στην εκδήλωση σπασμών σε ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία. Η υπερομοκυστεϊναιμία θεωρείται επίσης ότι εμπλέκεται και στη δημιουργία υδροκέφαλου (20).

Η έλλειψη της S-αδενοσυλμεθειονίνης (S-adenosylmethionine- SAM), που αποτελεί βασικό υπόστρωμα σε πολλές αντιδράσεις μεθυλίωσης, έχει φανεί ότι συμβάλλει στην απομυελίνωση σε ασθενείς με βλάβες στη διαδικασία της επαναμεθυλίωσης. Ο ίδιος μηχανισμός μπορεί να ισχύει και για ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της cb1C, παρόλο που μερικοί έχουν άγνωστης σημασίας, ασύμβατα αυξημένα επίπεδα SAM στο πλάσμα. Μερικές σημαντικές αντιδράσεις που απαιτούν δότες μεθυλομάδας στον εγκέφαλο, περιλαμβάνουν τη μεθυλίωση της Arg107 στη βασική πρωτεΐνη της μυελίνης, που αποτελεί βασικό βήμα για τη δημιουργία της μυελίνης. Οι δότες μεθυλομάδας είναι, επίσης, απαραίτητοι στη σύνθεση χολίνης και φωσφατιδιλοχολίνης. Η μυελίνωση και η ανάπτυξη του εγκεφάλου είναι σημαντικές διεργασίες στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και στο πρώτο έτος της ζωής. Κατά τη

διάρκεια αυτών των χρονικών περιόδων, απαιτείται εντατική διαχείριση ώστε να μειωθούν οι τοξικοί μεταβολίτες και να επανέλθουν στα φυσιολογικά τα επίπεδα της μεθειονίνης, με σκοπό να αποφευχθούν νευρολογικές επιπλοκές που σχετίζονται με διαταραχή του μεταβολισμού της cb1C (20).

Ο ρόλος της υπομεθειονιναιμίας στην παθοφυσιολογία του SCD προτάθηκε λόγω της εμφάνισης αυτής της επιπλοκής σε ασθενείς με έλλειψη της cb1C και του MTHFR, αλλά όχι σε αυτούς με έλλειψη της συνθάσης της κυσταθειόνης βήτα (CBS). Αρκετές μελέτες σε ζώα υποστήριξαν αυτές τις παρατηρήσεις επισημαίνοντας ότι η φαρμακολογική αναστολή της αδενοσυλτρανσφεράσης της μεθειονίνης προκαλεί ενδομυελινικά κενοτόπια στη λευκή ουσία του εγκεφάλου και SCD του νωτιαίου μυελού σε νεαρά ποντίκια (20).

## ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Στη βρεφική κυρίως cb1C νόσο έχουν βρεθεί παθήσεις της ωχράς κηλίδας, προοδευτική αμφιβληστροειδοπάθεια και λιγότερο συχνά ατροφία του οπτικού νεύρου (20).

### Παθήσεις ωχράς κηλίδας

Τα πρώτα σημεία παρατηρούνται αρκετές εβδομάδες μετά τη γέννηση περιλαμβάνοντας νυσταγμό και αδυναμία εστίασης του βλέμματος. Στη βυθοσκόπηση αποκαλύπτονται χρωστικές αλλοιώσεις της ωχράς κηλίδας που εξελίσσονται σε βλάβη με υπόχρωμη ζώνη γύρω από την ωχρά κηλίδα, η οποία περικυκλώνεται από έναν υπέρχρωμο δακτύλιο δίκην οφθαλμού βοός "Bull's eye" (20).

### Αμφιβληστροειδοπάθεια

Στη βυθοσκόπηση, οι χρωστικές αλλαγές "δίκην αλατοπίπερου" εξελίσσονται συνήθως από την περιφέρεια προς τα υπόλοιπα τμήματα του αμφιβληστροειδούς. Παράλληλα, στο ηλεκτροαμφιβληστοειδογράφημα φαίνεται μια προοδευτική έκπτωση

της ανταπόκρισης των κωνίων και των ραβδίων. Η ευαισθησία των ραβδίων βελτιώθηκε σε ασθενή με νόσο της cb1C μόλις επανήλθαν στα φυσιολογικά τα επίπεδα της μεθειονίνης του πλάσματος. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα περιλαμβάνουν την εκφύλιση του φωτοϋποδοχέα στην ωχρά κηλίδα, την απώλεια των νευρικών ινών και των γαγγλιακών κυττάρων καθώς και τη μερική ατροφία του οπτικού νεύρου (20).

### Παθοφυσιολογία

Είναι πιθανό η MMACHC πρωτεΐνη να παίζει συγκεκριμένο ρόλο στους οφθαλμικούς ιστούς. Μερικές μελέτες προτείνουν ότι η μεθυλοκοβαλαμίνη (MeCbl) και η S-αδενοσυλμεθειονίνη (S-adenosylmethionine- SAM) έχουν προστατευτικό ρόλο στην καλλιέργεια κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, ενώ τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης μπορεί να επηρεάσουν την αναπτυξη του οφθαλμού (20).

### ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της cb1C που δεν έχουν λάβει θεραπεία, συνήθως παρουσιάζουν αναιμία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία και μεγαλοβλαστικές αλλοιώσεις στον μυελό των οστών. Πολυκατάτμητα ουδετερόφιλα και μακροκύτταρα στο επίχρισμα αίματος, αποτελούν ευαίσθητους δείκτες μεγαλοβλάστωσης ακόμα και επί φυσιολογικού MCV. Αυτά τα ευρήματα σε συνδυασμό με φυσιολογικά επίπεδα του φυλλικού οξέος και της βιταμίνης B12 θα πρέπει να θέτουν την υποψία για γενετική διαταραχή του μεταβολισμού της κοβαλαμίνης. Η έναρξη της θεραπείας με παρεντερική υδροξυκοβαλαμίνη (OHCbl) σχετίζεται με προοδευτική βελτίωση και επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα των αιματολογικών παραμέτρων μετά από μερικές εβδομάδες (20).

### Παθοφυσιολογία

Η παραγωγή τετραϋδροφυλλικού οξέος στη διαταραχή της cb1C μειώνεται λόγω της ανεπαρκούς μεθυλοκοβαλαμίνης (MeCbl). Το τετραϋδροφυλλικό είναι ο κύριος δότης

της μεθυλομάδας στην αντίδραση της θυμιδικής συνθάσης, η έλλειψη της οποίας οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή θυμίνης, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε επηρεασμένη σύνθεση DNA και τελικά σε επηρεασμένη κυτταρική διαίρεση. Τα αιμοποιητικά κύτταρα διαιρούνται διαρκώς και η μειωμένη σύνθεση DNA σε αυτά οδηγεί σε εκδήλωση μεγαλοβλαστικής αναιμίας. Ο μυελός των οστών των ασθενών με διαταραχή της cb1C έχει ένα μη φυσιολογικό τέστ καταστολής με δεοξουριδίνη in vitro, το οποίο διορθώνεται με φυλλικό οξύ και OHCbl, αλλά όχι με μεθυλτετραϋδροφυλλικό, κυανοκοβαλαμίνη (CNCbl), αδενосуλοκοβαλαμίνη ή μεθυλοκοβαλαμίνη (MeCbl) και χειροτερεύει με ομοκυστεΐνη (20).

## ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές που περιλαμβάνουν υποτροπιάζουσες φλεβικές θρομβώσεις, πνευμονική εμβολή, πνευμονική καρδιά και επιπλοκές από τα αγγεία του εγκεφάλου, αποτελούν σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με διαταραχή της cb1C. Οι αγγειακές βλάβες είναι εστιακές και χαρακτηρίζονται από πάχυνση του συνδετικού ιστού του έσω και μέσου χιτώνα, διαταραχή του έσω ελαστικού χιτώνα, πάχυνση του περιαγγειακού συνδετικού ιστού και διόγκωση των ενδοθηλιακών κυττάρων (20).

## Παθοφυσιολογία

Αρκετές κυτταρικές μελέτες και μελέτες σε ζώα έχουν αναδείξει διαταραχή της βιοχημείας και της φυσιολογίας των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, την οποία αποδίδουν στην υπερομοκυστεΐναιμία. Ανάμεσα στις συνέπειες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που οφείλεται στην υπερομοκυστεΐναιμία είναι η προθρομβωτική κατάσταση και η μειωμένη ινωδόλυση. Ένας πιθανός επεξηγηματικός μηχανισμός για την αγγειακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με την υπερομοκυστεΐναιμία είναι ο εξής: η ομοκυστεΐνη δημιουργεί ένα δισουλφιδικό δεσμό με το κατάλοιπο Cys9 της αννεξίνης A2, μειώνοντας τη χημική συγγένεια αυτού του υποδοχέα με τον ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator-tpa) και οδηγεί σε μείωση της



ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, διαταράσσοντας έτσι την ινωδόλυση και την αγγειογένεση. Επιπλέον, μελέτες έχουν συσχετίσει την υπερομοκυστεϊναιμία με την αθηροσκλήρωση και την υπερτριγλυκεριδαιμία (20).

Η υπερομοκυστεϊναιμία μπορεί, επίσης, να συμβάλει στην αγγειακή βλάβη μέσω της αύξησης της θειολακτόνης της ομοκυστεΐνης (homocysteine thiolactone-HcyTL), ενός κυκλικού θειοεστέρα που σχηματίζεται όταν η αμινοακυλ- tRNA συνθετάση της μεθειονίνης μετακινεί μια ομοκυστεΐνη η οποία έχει λανθασμένα ενσωματωθεί στη θέση της μεθειονίνης. Η HcyTL θεωρείται κυτταροτοξική, προθρομβωτική, αθηρογόνος και είναι αυξημένη σε ασθενείς με ελλείψεις CBS (συνθάσης της κυσταθεινώνης βήτα) και του παράγοντα MTHFR (20).

## ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις παιδικού αιμολυτικού-ουραιμικού συνδρόμου που εκδηλώνονται με ενδαγγειακή αιμόλυση, θρομβοπενία, υπέρταση, ολιγουρία και νεφρική ανεπάρκεια. Μια χρόνια μορφή θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας με ενδαγγειακή αιμόλυση, μικροσκοπική αιματουρία, πρωτεϊνουρία, υπέρταση και διαλείπουσα επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να εμφανιστεί και σε πιο μεγάλους ασθενείς. Η νεφρική δυσλειτουργία οφείλεται σε εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και σε άτυπη σπειραματοπάθεια. Τα ιστολογικά ευρήματα των νεφρών περιλαμβάνουν τη διεύρυνση του μεσαγγείου χώρου, το οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων με συνοδό αποκόλληση από τη βασική μεμβράνη και κοκκώδεις εναποθέσεις στον υπενδοθηλιακό χώρο (20).

Σε ανασκόπηση των Bodo B. Beck et al μελετήθηκαν βιοχημικά, γενετικά, κλινικά και ιστοπαθολογικά δεδομένα από 36 ασθενείς με διαταραχή της cb1C σε συνάρτηση με τη νεφρική λειτουργία. Κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά της νεφρικής νόσου ήταν η ενδαγγειακή αιμόλυση, η αιματουρία και η πρωτεϊνουρία σε όλους τους ασθενείς, με τρεις ασθενείς να εμφανίζουν πρωτεϊνουρία επιπέδου νεφρωσικού συνδρόμου. Η νεφρική λειτουργία κυμαίνονταν από φυσιολογική μέχρι ανεπαρκής με οχτώ ασθενείς να χρειάζονται (διαλείπουσα) αιμοκάθαρση, τα δύο τρίτα των οποίων

διαγνώστηκαν με άτυπο (χωρίς διάρροια) αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS). Η ιστοπαθολογική ανάλυση σε βιοψία νεφρού 16 ασθενών αποκάλυψε σπειραματικές βλάβες τυπικές της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA). Η θεραπεία με υδρόξυκοβαλαμίνη βελτίωσε τη νεφρική λειτουργία στην πλειονότητα των ασθενών με τρεις ασθενείς να μην χρειάζονται πλέον αιμοκάθαρση. Νευρολογικές επιπλοκές παρατηρήθηκαν στο 44% των ασθενών και καρδιοπνευμονική συμμετοχή στο 39% με τους μισούς να εκδηλώνουν πνευμονική υπέρταση. Η θνητότητα πλησίασε το 100% των ασθενών που δεν έλαβαν θεραπευτική αγωγή, 79% και 56% αυτών με καρδιοπνευμονική και νευρολογική συμμετοχή αντίστοιχα. Σε όλους τους ασθενείς με ασαφή ενδαγγειακή αιμόλυση, αιματουρία και πρωτεϊνουρία θα πρέπει να τίθεται η υποψία της διαταραχής της cb1C και να μετρώνται τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης πλάσματος ή/και γενετικό τέστ ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία και τη νευρολογική κατάσταση, ώστε να επιβεβαιώνεται έγκαιρα η διάγνωση και να δίδεται η κατάλληλη θεραπεία (25).

## ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ συγγενούς καρδιοπάθειας και διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας με τη διαταραχή της cb1C. Πρόσφατα, μια αναδρομική μελέτη δέκα ασθενών από ένα κέντρο έδειξε ότι το 50% των ασθενών με διαταραχή του μεταβολισμού της cb1C είχαν δομικές καρδιακές διαταραχές, πιο συχνά αύξηση δοκίδωσης τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας, διαταραχές του κολπικού ή κοιλιακού διαφράγματος, δυσπλαστική πνευμονική βαλβίδα χωρίς στένωση, πρόπτωση μιτροειδούς με ήπια ανεπάρκεια. Παρόλο που η κοιλιακή υπερδοκίδωση μπορεί να είναι ασυμπτωματική, μπορεί να προκαλέσει προοδευτική βλάβη της κοιλιακής λειτουργίας και αρρυθμίες (72).

## Παθοφυσιολογία

Τα αυξημένα επίπεδα του μεθυλομαλονικού οξέος (MMA) ή της ομοκυστεΐνης (tHcy) πιθανόν να μην είναι τοξικά στη μήτρα, καθώς σε έμβρυα με μεμονωμένη

μεθυλομαλονική οξυαιμία και έλλειψη CBS (συνθάσης της κυσταθειόνης βήτα) δεν υπάρχουν αναφορές παρουσίας προγεννητικών εκδηλώσεων. Στη cb1C διαταραχή η δραστηριότητα της συνθάσης της μεθειονίνης είναι υψηλότερη στους εμβρυικούς ιστούς σε σχέση με τους πιο ώριμους, υποδεικνύοντας την ανάγκη για μια αυξημένη ενεργότητα κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής. Ο λανθασμένος μεταβολισμός της μεθυλομάδας μπορεί να επηρεάσει τους μηχανισμούς μεθυλίωσης του DNA και των ιστονών και πιθανόν να τροποποιήσει τη γονιδιακή έκφραση κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης (20).

## ΑΛΛΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Ηπατική στεάτωση, σοβαρή γαστρίτιδα με κυστικές δυσπλαστικές αλλοιώσεις του βλεννογόνου και εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών έχουν περιγραφεί στη νόσο cb1C. Μια διαβρωτική αποφολιδωτική δερματίτιδα που σχετίζεται με χειλίτιδα έχει αναφερθεί σε δύο βρέφη με διαταραχή του μεταβολισμού της cb1C, χωρίς διατροφικές ελλείψεις. Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση έχει περιγραφεί σε ασθενή τεσσάρων μηνών με διαταραχή της cb1C (20).

Σε μια αναφορά περίπτωσης του 2011 των Martinelli D et al περιγράφεται η διαταραχή της cb1C σε νεογνό η οποία εκδηλώθηκε με σοβαρή υπεραμμωναιμία και κετοξέωση το οποίο θεραπεύτηκε επιτυχώς με περιτοναϊκή διάλυση. Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, η κλινική εικόνα των ασθενών με πρόιμη έναρξη της διαταραχής cb1C χαρακτηρίζεται από μια πολυσυστηματική νόσο με σοβαρές νευρολογικές, οφθαλμικές, αιματολογικές, νεφρικές, γαστρεντερικές, καρδιοπνευμονικές εκδηλώσεις που διαφέρει αισθητά από αυτό που παρατηρείται στην κλασική μορφή της μεθυλομαλονικής οξυουρίας, η οποία προκαλείται από δυσλειτουργία στην μούταση του μεθυλομαλονυλ-CoA. Αυτή η δυσλειτουργία στις περισσότερες περιπτώσεις εκδηλώνεται στη νεογνική ηλικία με μεταβολική εγκεφαλοπάθεια "τύπου δηλητηρίασης" με σοβαρή υπεραμμωναιμία και κετοξέωση. Δεν υπάρχουν άλλες αναφορές περιπτώσεων με διαταραχή του μεταβολισμού της Cb1C που να εκδηλώνονται οξέως με κλινική εικόνα παρόμοια με την κλασική μεθυλομαλονική

οξουρία. Αυτή η παρατήρηση διευρύνει το φάσμα των κληρονομικών ασθενειών και πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφοροδιάγνωση της νεογνικής υπεραμμωναιμίας (22).

### Θεραπεία

Προκειμένου να βελτιωθεί η κλινική εικόνα και οι μεταβολικές δυσλειτουργίες, η θεραπεία της διαταραχής της cblC συνήθως αποτελείται από συνδυασμένη προσέγγιση που χρησιμοποιεί τη βιταμίνη B12 για να αυξήσει την ενδοκυττάρια κοβαλαμίνη και να μεγιστοποιήσει την ενεργότητα των ενζύμων που είναι σε έλλειψη, βηταΐνη για να παρέχει ένα υπόστρωμα για τη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη μέσω της μεθυλοτρανσφεράσης της βηταΐνης-ομοκυστεΐνης και φυλλικό οξύ για να ενισχύσει το μονοπάτι της επαναμεθυλίωσης. Δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική η χρήση της καρνιτίνης και του διατροφολογικού περιορισμού των πρωτεϊνών. Παρά τα μέτρα αυτά, η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση είναι απογοητευτική, ειδικά των ασθενών αυτών με πρόωμη έναρξη της νόσου με προοδευτική νευρολογική και οφθαλμική δυσλειτουργία (21).

### Οξεία αντιμετώπιση

Οι στόχοι είναι να βελτιωθεί η κλινική εικόνα των ασθενών, να επανέλθουν στα φυσιολογικά τα επίπεδα της μεθειονίνης του ορού και να μειωθούν τόσο η ομοκυστεΐνη (tHcy) όσο και το μεθυλομαλονικό οξύ (MMA) το συντομότερο δυνατό. Πρέπει να παρέχεται μια επαρκής θερμιδική κάλυψη, καθώς και να θεραπεύονται τυχόν ελλείμματα υγρών ή βάσεων. Η θεραπεία με υδροξυκοβαλαμίνη (OHCbl) και βηταΐνη πρέπει να ξεκινάει όταν τεθεί η υποψία για διαταραχή cblC, αφού προσδιοριστούν οι μεταβολίτες στο πλάσμα και τα επίπεδα της βιταμίνης B12 και χωρίς να αναμένονται οι επιβεβαιωτικές εξετάσεις της νόσου cblC.

Οι ασθενείς με γονότυπο που έχει συσχετιστεί με νόσηση θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία άμεσα. Δεν έχει μελετηθεί ακόμα η μακροπρόθεσμη διαχείριση των ασθενών με γονότυπο προγνωστικό για όψιμης έναρξης νόσο, αλλά είναι πιθανόν να

περιλαμβάνει συμπλήρωμα OHCbl και παρακολούθηση εμφάνισης κλινικών εκδηλώσεων (23).

### Υδροξυκοβαλαμίνη (OHCbl)

Οι ασθενείς ανταποκρίνονται στην παρεντερική υδροξυκοβαλαμίνη (OHCbl) με σημαντική βελτίωση των βιοχημικών τους παραμέτρων, ύφεση των αιματολογικών τους διαταραχών, βελτίωση των νευρολογικών εκδηλώσεων, των παραμέτρων ανάπτυξης και των αγγειακών επιπλοκών. Επίσης, έχει αναφερθεί επαναφορά στα φυσιολογικά των οπτικών και ακουστικών προκλητών δυναμικών.

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι μεταλλαγμένες πρωτεΐνες MMACHC έχουν αυξημένη χημική συγγένεια με την OHCbl σε σύγκριση με τη μειωμένη συγγένεια με την κυανοκοβαλαμίνη (CNCbl) (73). Επίσης, οι μεταλλαγμένες πρωτεΐνες MMACHC σταθεροποιούνται παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων ενδοκυττάριας κοβαλαμίνης. Σε κυτταρικό επίπεδο, σε ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της cblC η OHCbl μειώνει τα επίπεδα των ενδοκυττάριας ριζών ενεργού οξυγόνου (reactive oxygen species-ROS) (23).

### Μορφή και οδός χορήγησης

Η παρεντερική OHCbl (IV, SQ ή IM) είναι η μόνη αποδεδειγμένη μορφή κοβαλαμίνης η οποία είναι ευεργετική για τους ασθενείς με διαταραχή της cblC. Οι καθημερινές υποδόριες ενέσεις μπορεί να είναι ασφαλέστερες και καλώς ανεχόμενες, ενώ οι ενδομυϊκές μπορούν να δώσουν μεγαλύτερη ποσότητα φαρμακευτικής αγωγής (23).

### Δόση

Πολλά κέντρα αντιμετώπισαν νεογνά χορηγώντας τους 1 mg παρεντερικής OHCbl καθημερινά. Αυτή η δόση αδρά αντιπροσωπεύει δόση 0.33 mg/kg/ημέρα θεωρώντας

ως βάρος σώματος τα τρία κιλά. Καθώς οι ασθενείς σταθεροποιούνταν, η συχνότητα της χορήγησης κάποιες φορές μειώνονταν, χωρίς να αυξάνεται παράλληλα η δόση σε συνάρτηση με το βάρος που έπαιρναν οι ασθενείς, οδηγώντας σε υποθεραπευτικές δοσολογίες. Η παροχή θεραπευτικών δόσεων μπορεί να επιτευχθεί με την ικανότητα της OHCbl να συγκεντρώνεται μέχρι και 30 mg/ml. Πρόσφατες αναφορές έδειξαν ότι οι υψηλότερες δόσεις OHCbl βοήθησαν στην ύφεση της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας σε ασθενείς με διαταραχή της cb1C και παρείχαν καλύτερο μεταβολικό έλεγχο. Αυτές οι μελέτες πρότειναν, επίσης, ότι απαιτούνται επίπεδα βιταμίνης B12 στο πλάσμα κοντά στο 1,000,000 pg/ml για ιδανικότερη μεταβολική απόκριση και τόνισαν την ανάγκη για εξατομικευμένη τιτλοποίηση (74,75).

### Συχνότητα

Η ανάγκη για καθημερινές δόσεις OHCbl υποστηρίζεται από κλινικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα. Η μέση διάρκεια ημιζωής της ελεύθερης και ολικής κοβαλαμίνης είναι περίπου 26 με 30 ώρες μετά την παρεντερική χορήγηση. Μια φαρμακοκινητική μελέτη στους ασθενείς με διαταραχή της cb1C ανέδειξε ότι τα επίπεδα B12 στο πλάσμα ήταν στην κορυφή μεταξύ μισής και δύο ωρών μετά τη χορήγηση (74). Η μείωση των επιπέδων της βιταμίνης B12 αντιστοιχήθηκε με μια αύξηση των επιπέδων των μεταβολιτών. Περιγράφηκε αξιόλογη κλινική και νευρολογική επιδείνωση σε ασθενείς που άλλαξαν θεραπευτικό σχήμα από καθημερινό σε λιγότερο συχνό.

Η χρήση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρινών (XMBH) χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία και ασφάλεια για τη θεραπεία της θρόμβωσης σε ασθενείς με διαταραχή της cb1C που λάμβαναν ενδομυϊκές ενέσεις OHCbl (23).

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η OHCbl έχει πολύ λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε υψηλές δοσολογίες. Τέτοιες είναι η ερυθρή χρώση των ούρων και του δέρματος πιο συχνά, ενώ οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, φωτοευαισθησίας, η ναυτία, οι τοπικές αντιδράσεις

έγχυσης, η κεφαλαλγία είναι λιγότερο συχνές. Μέχρι και 15,000 mg παρεντερικής OHCbl έχει δοθεί οξέως, χωρίς παρενέργειες. Η χρήση OHCbl κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο ή στο νεογνό (23).

### Βηταΐνη

Η βηταΐνη ή η N,N,N-τριμεθυλογλυκίνη, είναι ένας πιθανός δότης μεθυλομάδας, ο οποίος επαναμεθυλιώνει την ομοκυστεΐνη σε μεθειονίνη μέσω της μεθυλοτρανσφοράσης της βηταΐνης-ομοκυστεΐνης παρακάμπτοντας το εξαρτώμενο από τη MeCbl μονοπάτι της συνθάσης της μεθειονίνης. Το συνεργικό αποτέλεσμα της χορήγησης OHCbl και βηταΐνης απαιτείται για να μειωθούν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης και να επανέλθουν στα φυσιολογικά τα επίπεδα της μεθειονίνης στους ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της cblC σε σχέση με το αν δίνονταν ξεχωριστά. Η άνυδρος σκόνη βηταΐνης δίδεται διαλυμένη σε υγρό δύο φορές την ημέρα σε δόση 250 mg/kg/ημέρα και είναι καλώς ανεκτή με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι υψηλότερες δόσεις βηταΐνης (~500 mg/kg/ημέρα), όπως έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά, μειώνουν την ομοκυστεΐνη, αυξάνουν τη μεθειονίνη πλάσματος και βελτιώνουν την υπολογιζόμενη πρόσληψη μεθειονίνης από τον εγκέφαλο σε ασθενείς με μετάλλαξη MTHFR και μπορεί να έχουν παρόμοια επίδραση σε ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της cblC.

Παρενέργειες της βηταΐνης έχουν αναφερθεί σε καταστάσεις που οδηγούν σε υπερμεθειονιαιμία, αλλά όχι σε ασθενείς με διαταραχή της cblC. Έχει χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χωρίς παρενέργειες στο νεογνό (23).

### Λεβοκαρνιτίνη

Η λεβοκαρνιτίνη μπορεί να δοθεί σε δόση 50–200 mg/kg/ημέρα. Διευκολύνει την απέκκριση των προπιονυλομάδων και παρεμποδίζει την έλλειψη καρνιτίνης. Η de novo σύνθεση της καρνιτίνης βασίζεται στη μεθειονίνη και μπορεί να είναι μειωμένη σε

ασθενείς με διαταραχή της cb1C. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί η ωφέλιμη δράση των συμπληρωμάτων καρνιτίνης σε ασθενείς με διαταραχή της cb1C (23).

### Φολικό οξύ

Η χορήγηση συμπληρώματος φολικού οξέος χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με διαταραχή της cb1C. Το φολινικό οξύ χρησιμοποιείται πιο συχνά επειδή διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό πιο αποτελεσματικά από το φολικό οξύ. Θεωρητικά, παρέχει μια παράκαμψη του βρόγχου του 5-μεθυλτετραϋδροφυλλικού, η οποία προκύπτει από τη μειωμένη ενεργότητα της συνθάσης της μεθειονίνης. Είναι χρήσιμο στους ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με βηταΐνη καθώς το 5,10 μεθυλεν-τετραϋδροφυλλικό απαιτείται για την αντίδραση της μεθυλοτρανσφοράσης της βηταΐνης-ομοκυστεΐνης (23).

### Δίαιτα

Η χρήση διαιτολογίου χαμηλού σε πρωτεΐνες σε ασθενείς με διαταραχή της cb1C είναι αμφιλεγόμενη ως θεραπευτική πρακτική. Η διαιτητική πρωτεΐνη περιέχει μικρή ποσότητα ομοκυστεΐνης (μικρότερη από 1 mg/kg) και ο περιορισμός της μπορεί να έχει ελάχιστη επίδραση στα επίπεδα της ολικής ομοκυστεΐνης. Ο περιορισμός της πρόσληψης των πρωτεϊνών δεν είναι απαραίτητος για να μειωθούν τα επίπεδα του μεθυλομαλονικού οξέος σε ασθενείς που λαμβάνουν την κατάλληλη δόση OHCbl. Επιπλέον, ο περιορισμός των πρωτεϊνών ενέχει τον κίνδυνο του περιορισμού της καθημερινής πρόσληψης μεθειονίνης και της επιδείνωσης της υπομεθειονιαιμίας σε ασθενείς με διαταραχή της cb1C, η οποία μπορεί να συμβάλει στην πτωχή νευρολογική και οφθαλμολογική έκβαση. Τα συμπληρώματα μεθειονίνης δεν απαιτούνται συνήθως για να διατηρηθούν ικανοποιητικά τα επίπεδα μεθειονίνης στο πλάσμα των ασθενών που λαμβάνουν ικανοποιητική θεραπεία με OHCbl και βηταΐνη (23).



## Άλλες θεραπείες

Η δυσλιπιδαιμία και οι άλλοι παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν σε θρόμβωση πρέπει να παρακολουθούνται και να θεραπεύονται κατάλληλα. Με σκοπό τη μείωση του κινδύνου για θρόμβωση έχει δοθεί ασπιρίνη ως αντιαιμοπεταλιακό σε ορισμένους ασθενείς με cblC διαταραχή, χωρίς επιπλοκές (23).

## Προγεννητική θεραπεία

Μελέτες έχουν αξιολογήσει τις επιδράσεις της προγεννητικής χορήγησης OHCbl και έδειξαν μια μείωση στους μητρικούς μεταβολίτες, και σε ένα περιστατικό υπό ενδομήτρια θεραπεία δεν αναπτύχθηκαν συστηματικές διαταραχές ή αναπτυξιακή καθυστέρηση έως τον ένατο μήνα. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σχετικές με τη νόσο επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης και της αμφιβληστροειδοπάθειας, σε ασθενείς που έλαβαν προγεννητική θεραπεία (23).

Σε ανασκόπηση 58 περιπτώσεων και αναφορά τριών νέων περιστατικών όψιμου έναρξης (άνω των 12 μηνών) διαταραχής της cblC οι Huemer M et al ερευνώντας τη βάση δεδομένων της Pubmed και Cochrane, ανέδειξαν την ετερογένεια και το κλινικό εύρος της νόσου. Ο χρόνος μεταξύ των πρώτων συμπτωμάτων και της διάγνωσης κυμαίνονταν από τρεις μήνες έως περισσότερο από είκοσι έτη. Το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και η πνευμονική υπέρταση ήταν οι κύριες εκβάσεις που εμφανίζονταν σε παιδιά προσχολικής ηλικίας. Σε μεγαλύτερα παιδιά/ εφήβους παρατηρούνταν ψυχιατρικά συμπτώματα, γνωσιακή διαταραχή, αταξία και μυελοπάθεια, ενώ αποκλειστικά σε ενήλικες παρατηρούνταν θρομβοεμβολικά επεισόδια και σπειραματοπάθειες. Συχνά, εντοπίζονταν εγκεφαλική ατροφία και βλάβες λευκής ουσίας. Η πλειοψηφία των ασθενών έδειξε σημαντική κλινική και βιοχημική ανταπόκριση στη θεραπεία με παρεντερική υδρόξυκοβαλαμίνη σε συνδυασμό με βηταΐνη από του στόματος, φυλλικό οξύ, καρνιτίνη και σπανίως μεθειονίνη. Η θεραπεία ήταν λιγότερο ευνοϊκή όταν καθυστερούσε να δοθεί (24).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η μεθυλομαλονική οξυαιμία είναι ένα ενδογενές μεταβολικό νόσημα, κυρίως λόγω μεταβολικής διαταραχής της μούτσης του

μεθυλομαλονικού-συνενζύμου A (methylmalonyl-CoA mutase-MCM) ή του συνενζύμου κοβαλαμίνη (VitB12). Η διαταραχή της κοβαλαμίνης C (cb1C) είναι ο πιο συχνός τύπος δυσλειτουργίας του μεταβολισμού της κοβαλαμίνης. Μπορεί να συσσωρευτούν μεταβολίτες όπως μεθυλομαλονικό οξύ, προπιονικό οξύ, μεθυλοκυτρικό. Σε μια αναφορά περίπτωσης του 2017 των Minguang Chen et al, περιγράφεται ένα τετράχρονο κορίτσι το οποίο παρουσιάζεται με ωχρότητα, κόπωση, σοβαρή ορθόχρωμη αναιμία και οξεία νεφρική βλάβη. Η διάγνωση βασίστηκε στη σοβαρή ορθόχρωμη αναιμία που αντιμετωπίζονταν με μεταγγίσεις και στην οξεία νεφρική βλάβη. Έγινε βιοψία νεφρού, η οποία έδειξε μεμβρανοϋπερπλαστικές σπειραματικές αλλοιώσεις και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, υποστηρίζοντας τη διάγνωση του aHUS. Παρόλο που η βιταμίνη B12 του ορού ήταν φυσιολογική, περαιτέρω διερεύνηση ανέδειξε αυξημένη συγκέντρωση μεθυλομαλονικού οξέος στα ούρα και ομοκυστεΐνης ορού. Η γενετική ανάλυση αποκάλυψε ετερόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο MMACHC (εξώνιο 1: c. 80A>G, c. 609G>A). Η τελική διάγνωση ήταν aHUS προκαλούμενο από κληρονομική μεθυλομαλονική οξυαιμία.

Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με 1mg βιταμίνης B12 ενδομυϊκά καθημερινά για τέσσερις ημέρες μετά από τις οποίες η δόση προσαρμόστηκε σε 1mg ενδομυϊκά δύο φορές την εβδομάδα. Παράλληλα, δόθηκε λεβοκαρνιτίνη, βηταΐνη, φυλλικό οξύ μαζί με υποστηρικτική θεραπεία. Μετά τη θεραπεία με βιταμίνη B12 για δέκα ημέρες, η κατάσταση της ασθενούς βελτιώθηκε σημαντικά. Από τη μετέπειτα παρακολούθηση της ασθενούς φάνηκε πλήρης ανάκαμψη της αιμοσφαιρίνης και της νεφρικής λειτουργίας. Παρόλο που η πλειονότητα των διαταραχών μεθυλομαλονικής οξυαιμίας εκδηλώνεται πρώτη φορά με νευρολογική διαταραχή, η περίπτωση αυτή ανέδειξε ότι η ετερόζυγη αυτή μετάλλαξη του γονιδίου MMACHC μπορεί να πρωτοεκδηλωθεί και ως σοβαρό μεταβολικό aHUS. Αυτή η νεφρική βλάβη οφειλόμενη σε χρόνια θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια μπορεί να επιπλακεί και με οξεία αιμολυτική διαταραχή. Η μεθυλομαλονική οξυαιμία πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψιν σε αυτούς τους ασθενείς με ασαφή αιμολυτική αναιμία μικροαγγειοπαθητικού τύπου που συνοδεύεται από σημαντική μεγαλοβλαστική εκφύλιση στο μυελό των οστών (30).

Το 2016 οι Gunduz et al δημοσίευσαν δύο περιπτώσεις πρώιμης και όψιμης έναρξης διαταραχής της cb1C.

### Περίπτωση 1

Ένα άρρεν βρέφος δυόμιση μηνών, νοσηλεύτηκε λόγω αδυναμίας ανάπτυξης, ήπιας υποτονίας, μεγαλοβλαστικής αναιμίας και λευκοπενίας, προς διερεύνηση. Γεννήθηκε τελειόμηνο με φυσιολογικό τοκετό. Οι γονείς του δεν είχαν συγγένεια μεταξύ τους, είχε ένα φυσιολογικό αδερφό και δεν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό μεταβολικών νοσημάτων. Το βρέφος ήταν υποσιτισμένο, βάρους τεσσάρων κιλών (<3rd percentile), ήπια υποτονικό και ωχρό. Οι εργαστηριακές εξετάσεις του ανέδειξαν: Hb: 7.6 g/dL, MCV: 100.1 fl, WBC: 3500/mm<sup>3</sup> με απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων: 500/mm<sup>3</sup> με φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα, νεφρική λειτουργία και ηλεκτρολύτες. Η Βιταμίνη B12 ήταν 1033 pg/mL (με φυσιολογικές τιμές: 145-914 pg/mL) και τα δικτυοερυθροκύτταρα-ΔΕΚ: 4.97% (με φυσιολογικές τιμές: 0.6-2.6%). Η μαγνητική (MRI) εγκεφάλου ανέδειξε υψηλό σήμα στην T1 ακολουθία, στη συμβολή των κόλπων και στον αριστερό κόλπο. Η μαγνητική φλεβογραφία ανέδειξε θρόμβωση του αριστερού κόλπου. Οι παράμετροι της πήξης ήταν φυσιολογικές. Τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης ήταν αυξημένα (78 μmol/L, με φυσιολογικές τιμές: 3.3-8.3), ενώ τα επίπεδα της μεθειονίνης ήταν στα κατώτερα φυσιολογικά όρια (14 μmol/L, με φυσιολογικές τιμές: 10-53). Η ανάλυση στα ούρα ανέδειξε 22 φορές περισσότερο από το φυσιολογικό το μεθυλομαλονικό οξύ (MMA). Η αναπτυξιακή διαταραχή, η μεγαλοβλαστική αναιμία, η υπερομοκυστεϊναιμία, η θρόμβωση φλεβωδών κόλπων και η αυξημένη απέκκριση του MMA στα ούρα οδήγούσαν στη διάγνωση της διαταραχής του μεταβολισμού της κοβαλαμίνης. Η μοριακή ανάλυση αποκάλυψε συνδυασμένη ετεροζυγωτία NM\_015506.2 (MMACHC): c.142A>G (p.I48V) / c.394C>T (p.R132\*) μετάλλαξη που επιβεβαίωσε τη διαταραχή cb1C. Ο ασθενής ξεκίνησε αγωγή με ενέσεις υδροξυκοβαλαμίνης καθημερινά για επτά ημέρες και στη συνέχεια τρεις φορές την εβδομάδα (1 mg/ημέρα, ενδομυικά). Για την υπερομοκυστεϊναιμία ξεκίνησε από του στόματος χορήγηση φυλλικού οξέος (5 mg/ημέρα) και βηταΐνης (100 mg/kg/ημέρα), ενώ για τη φλεβοθρόμβωση των κόλπων έλαβε θεραπεία με ενοξαπαρίνη. Τώρα είναι

δύο ετών, μπορεί να περπατήσει με υποστήριξη και επικοινωνεί με λίγες λέξεις. Η τελευταία μέτρηση της ομοκυστεΐνης ήταν στα 16  $\mu\text{mol/L}$  και της μεθειονίνης στα 26  $\mu\text{mol/L}$ . Στην ανάλυση ούρων ευρέθη MMA 0.5 φορές υψηλότερο. Η οφθαλμολογική εκτίμηση ήταν φυσιολογική, αν εξαιρέσουμε τη διαθλαστική ανωμαλία (αμφοτερόπλευρη μυωπία -2.5 D ) (35).

## Περίπτωση 2

Ένα δωδεκάχρονο αγόρι υγιές μέχρι τότε, παρουσιάστηκε στα επείγοντα του νοσοκομείου με από εβδομάδος ιστορικό μεταβολής της νοητικής του κατάστασης, απώλειας του λόγου και αδυναμίας βάδισης. Ήταν το πρώτο παιδί Τούρκων γονέων με συγγένεια μεταξύ τους, χωρίς οικογενειακό ιστορικό μεταβολικών διαταραχών. Η περιγεννητική του περίοδος ήταν φυσιολογική με ήπια καθυστέρηση των αναπτυξιακών οροσήμων. Απέκτησε έλεγχο της κεφαλής του στους τρισήμισι μήνες, κατόρθωσε να κάθεται χωρίς υποστήριξη στους δώδεκα μήνες και μπορούσε να περπατήσει χωρίς βοήθεια στους δεκαοχτώ μήνες. Ολοκλήρωσε το δημοτικό σχολείο χωρίς μαθησιακές δυσκολίες. Στη νευρολογική εξέταση ήταν μη συνεργάσιμος, με χαλαρή παραπάρεση με ακράτεια ούρων και κοπράνων. Τα εν τω βάθει τενόντια αντανακλαστικά των κάτω άκρων ήταν απόντα, με παρουσία αμφοτερόπλευρου σημείου Babinski. Είχε φυσιολογικό οπτικό νεύρο και αμφιβληστροειδή. Από τις εργαστηριακές εξετάσεις ήταν φυσιολογικά: τα αέρια φλεβικού αίματος, το γαλακτικό οξύ, οι ηλεκτρολύτες, η ηπατική και η νεφρική λειτουργία. Φυσιολογικά ήταν επίσης, η TKE (ταχύτητα καθίζησης), η CRP (C-reactive protein), τα ANA (αντιπυρηνικά αντισώματα) και η θυρεοειδική λειτουργία. Η γενική αίματος ανέδειξε μακροκυτταρική αναιμία, με φυσιολογική βιταμίνη B12 (1020  $\text{pg/mL}$ , με φυσιολογικές τιμές  $>200 \text{ pg/mL}$ ). Το ολικό φυλλικό οξύ ( $>23.2 \text{ ng/mL}$ , με φυσιολογικές τιμές: 3.1-19.9  $\text{ng/mL}$ ) ήταν αυξημένο, πιθανόν δευτερευόντως στην μεθυλοφολική παγίδευση ενός δυσλειτουργικού μονοπατιού κοβαλαμίνης. Το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) αποκάλυψε μια ήπια απομυελινωτική πολυνευροπάθεια κάτω άκρων. Κατά τη νοσηλεία του εμφάνισε εστιακούς σπασμούς που απαιτούσαν θεραπεία με λεβετιρακετάμη. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) ανέδειξε διάχυτα χαμηλού

δυναμικού κύματα. Έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια άνοση σφαιρίνη (400 mg/kg ανά ημέρα για πέντε ημέρες με συνολική δόση 2 g/kg) η οποία ακολουθήθηκε από ώση μεθυλπρεδνιζολόνης (1 g/ημέρα ενδοφλέβια για πέντε ημέρες) για πιθανή αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια. Όταν ξεκίνησε τη θεραπεία με πρεδνιζολόνη (1 mg/kg/ημέρα) από του στόματος, η κλινική του εικόνα συνέχισε να έχει διακυμάνσεις. Τρεις εβδομάδες μετά την εισαγωγή του ανέπτυξε δεξια μηριαία φλεβοθρόμβωση η οποία θεραπεύτηκε με αντιπηκτική θεραπεία. Ο έλεγχος για τη μετάλλαξη A1298C MTHFR ήταν θετικός για ετεροζυγωτία. Η μεταβολική διερεύνηση αποκάλυψε αυξημένη ομοκυστεΐνη πλάσματος (80 μmol/L, με φυσιολογικές τιμές: 0-13 μmol/L), υψηλά επίπεδα MMA στα ούρα (225 μmol/mmol κρεατινίνης, που φυσιολογικά είναι μη ανιχνεύσιμο) και χαμηλά επίπεδα μεθειονίνης πλάσματος (7.9 μmol/L, με φυσιολογικές τιμές: 10-53 μmol/L). Αυτά τα ευρήματα έθεσαν την υποψία διαταραχής του μεταβολισμού της κοβαλαμίνης. Η μοριακή διάγνωση με αλληλούχιση του γονιδίου MMACHC αποκάλυψε ομόζυγη μετάλλαξη NM\_015506.2 (MMACHC): c.394C>T (p.R132\*). Ο ασθενής ξεκίνησε ενέσεις με υδροξυκοβαλαμίνη καθημερινά για επτά ημέρες και ακολούθως τρεις φορές την εβδομάδα (1 mg/ημέρα, ενδομυϊκά). Επιπλέον, χορηγήθηκε φυλλικό οξύ (5 mg/ημέρα) και βηταΐνη (150 mg/kg/ημέρα). Τέσσερις μήνες μετά τη θεραπεία, προοδευτικά αποκαταστάθηκε η ικανότητά του να περπατά με υποστήριξη. Τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα και το MMA στα ούρα μειώθηκαν και κλινικά η ομιλία και η βάδιση του βελτιώθηκαν. Η αρχική μαγνητική εγκεφάλου, πριν από τη θεραπεία, ανέδειξε ατροφία φλοιού και αμφοτερόπλευρη εστιακή αύξηση σήματος της λευκής ουσίας. Στην T2 και FLAIR ακολουθία (Fluid-attenuated inversion recovery) οι εστίες αυξημένου σήματος παρατηρήθηκαν στη λευκή ουσία, οπίσθια βρεγματικά, περικοιλιακά. Η δεύτερη MRI, έγινε τρεις μήνες μετά τη θεραπεία και έδειξε μικρή μείωση των εστιών αυξημένου σήματος στη λευκή ουσία (35).

Στη μελέτη τους οι Phu Ngoc Tran et al εντόπισαν στη βιβλιογραφία αναφορές TMA μεσολαβούμενων από ανεπάρκεια κοβαλαμίνης C. Η ανεπάρκεια ορίστηκε από επίπεδα της B12 < 118 pmol/L. Επίσης, έλαβαν υπ'όψιν τους το διορθωμένο αριθμό των ΔΕΚ (το δείκτη παραγωγής ΔΕΚ-RPI). Τα δεδομένα των ασθενών προήλθαν από

41 ταυτοποιημένες περιπτώσεις μέσης ηλικίας 43 ετών με το 51% να ανήκουν στο θήλυ γένος. Η έλλειψη κοβαλαμίνης σημειώθηκε στο 87.5%. Το 68% είχε κακοήθη αναιμία με μέση αιμοσφαιρίνη 55 g/L. Παρατηρήθηκαν πολυκατάμητα ουδετερόφιλα σε ποσοστό 62%, σχιστοκύτταρα στο 76% και μέση LDH στο 3981 U/L. Ο δείκτης παραγωγής των ΔΕΚ ήταν <3.0% σε όλους τους ασθενείς. Σε ποσοστό 80.5% υπήρχε θρομβοπενία με μέσο αριθμό αιμοπεταλίων  $91 \times 10^9 /L$ . Το 34% των ασθενών έλαβε εγχύσεις πλάσματος ή πλασμαφαίρεση με σχετικές επιπλοκές σε δύο περιστατικά. Συμπερασματικά, η έλλειψη των ΔΕΚ (RPI of <3.0%) ήταν ένα συνολικό εύρημα με στόχο να διαφοροποιήσει την ΤΜΑ που οφείλεται σε έλλειψη της κοβαλαμίνης C από άλλα αίτια αιμόλυσης. Η μεσολαβούμενη από ανεπάρκεια κοβαλαμίνης C ΤΜΑ σχετίστηκε με σοβαρή αναιμία, μέτρια θρομβοπενία και σημαντική αύξηση της LDH (53).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως είδαμε στις παραπάνω ενότητες, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο είναι μια πολύπλοκη κλινική οντότητα, μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες, όπως μικροβιακά αίτια, αυτοαντισώματα, γενετικές μεταλλάξεις, υποκείμενη παθολογία καθώς και καταστάσεις που οδηγούν σε αποδιοργάνωση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και εκδηλώνεται κλινικά ποικιλοτρόπως.

Κλινικά, το STEC-HUS μπορεί να είναι σχεδόν όσο σοβαρό είναι και το aHUS (με θνησιμότητα έως και 5%) (4). Όταν οι ασθενείς είναι αρνητικοί για την τοξίνη shiga, θα πρέπει να διερευνήσουμε άλλα αίτια γενετικά ή επίκτητα (56). Μεταλλάξεις στους ρυθμιστές ή στους ενεργοποιητές της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος συναντάμε σχεδόν στους μισούς ασθενείς με κλινική διάγνωση άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου. Επιπροσθέτως, αντισώματα έναντι του παράγοντα H συναντώνται στο 5% με 10% των περιπτώσεων (55). Μεταξύ του 30-50% των ασθενών με HUS χωρίς ανιχνεύσιμη βλάβη του συμπληρώματος, κάποιιοι θα έχουν ελαττωματική ενεργότητα της διακυλογλυκερολικής κινάσης ε (DGKE) ή ανεπάρκεια της κοβαλαμίνης C ή ανεπάρκεια του πλασμινογόνου (4). Είναι ζωτικής σημασίας να

διερευνάται η αιτία του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου προκειμένου να δίδεται η κατάλληλη θεραπεία.

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όπως αναφέραμε στην ανωτέρω εργασία, η εκδήλωση της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας είναι σπάνια και μπορεί να διαλάθει της προσοχής των κλινικών ιατρών. Είναι απαραίτητο να τίθεται η κλινική υποψία για τα νοσήματα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και να αναζητάται έγκαιρα η διάγνωσή τους. Όπως έχει ήδη τεκμηριωθεί, τα αποτελέσματα των εξετάσεων για την ADAMTS13 είναι σημαντικά και βοηθούν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της TTP. Ωστόσο, δεν είναι πάντα άμεσα διαθέσιμα και οι κλινικοί ιατροί δεν πρέπει να αναμένουν τον καθορισμό της ενεργότητας της ADAMTS13 για τη διάγνωση της TTP, καθώς μπορεί να καθυστερήσει η έναρξη της πλασμαφαίρεσης, οδηγώντας σε αυξημένη νοσηρότητα ή/και θνητότητα. Παρ'όλα αυτά, πρέπει να ληφθούν υπ'όψιν ώστε να αποφευχθεί η άσκοπη πλασμαφαίρεση (33). Ως γνωστόν, η θεραπεία εκλογής της επίκτητης TTP είναι η πλασμαφαίρεση. Εντούτοις, οι ασθενείς με δευτεροπαθείς TMA δεν ανταποκρίνονται καλά στην πλασμαφαίρεση, με λίγες εξαιρέσεις που αφορούν κυρίως ποικίλες αυτοάνοσες καταστάσεις, TMA σχετιζόμενες με την κύηση καθώς και φαρμακο-επαγώμενες. Στις δευτεροπαθείς TMA η θεραπεία πρέπει να εστιάζει στην αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας και να παρέχεται ταυτόχρονα με την πλασμαφαίρεση (33).

Η αποτελεσματικότητα της αναστολής του συμπληρώματος στο δευτεροπαθές HUS δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά, αλλά φαίνεται ωφέλιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Αυτές οι περιπτώσεις περιλαμβάνουν καταστάσεις αυτοανοσίας όπως το σκληρόδερμα, το ΣΕΛ, το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο καθώς και το δευτεροπαθές HUS που σχετίζεται με την περίοδο της λοχείας, τη λοίμωξη από HIV, τη χρήση

κυτταροτοξικών φαρμάκων, την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγών οργάνων (4).

Περαιτέρω έρευνα σχετικά με τα νοσήματα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και την παθοφυσιολογία τους απαιτείται ώστε να βελτιώσουμε τα μέσα αντιμετώπισής τους. Είναι απαραίτητο να εξοικειωθούμε με τη χρήση των θεραπευτικών πρακτικών όσον αφορά τις παραμέτρους τους (δοσολογία, συχνότητα, διάρκεια θεραπείας). Το σημαντικότερο, όμως, είναι να τεθεί η κλινική υποψία, ώστε να οδηγηθεί ο ασθενής στη διάγνωση και στη θεραπεία.



## **9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

**1.** Béragère S. Joly, Paul Coppo, Agnes Veyradier

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Blood. 2017 May 25;129(21):2836-2846.

**2.** Magnus Mansouri Taleghani, Yoshihiro Fujimura et al

International Registry for Patients with Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) – Upshaw-Schulman Syndrome

Blood 2012 120:4654;

**3.** Rock GA, Shumak KH et al

Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group.

N Engl J Med. 1991 Aug 8;325(6):393-7.

**4.** T.Sakari Jokiranta

HUS and atypical HUS

Blood. 2017 May 25; 129(21): 2847–2856.

**5.** Fadi Fakhouri, Julien Zuber et al

Haemolytic uraemic syndrome

Lancet. 2017 Aug 12;390(10095):681-696.

**6.** Kinoshita S, Yoshioka A et al

Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura.

Int J Hematol. 2001 Jul;74(1):101-8.

**7.** [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03393975](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03393975)

**8.** Ruchika Goel, Paul M. Ness et al

Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality

Blood. 2015 Feb 26;125(9):1470–1476.

**9.** Luc Dubois, Daryl K. Gray

Splenectomy: Does it still play a role in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura?

Can J Surg. 2010 Oct; 53(5): 349–355.

**10.** Jens M Chemnitz, Michael Hallek, Christof Scheid

Long-term efficacy of rituximab treatment in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura  
European Oncology & Haematology, 2011;7(2):143-147.

**11.** S McGuckin, J-P Westwood et al

Characterization of the complications associated with plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathic anaemias: a single institution experience

Vox Sang. 2014 Feb; 106(2): 161–166.

**12.** Piers Blombery, Marie Scully

Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives

J Blood Med. 2014; 5:15–23.

**13.** Farzana A. Sayani, Charles S. Abrams

How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura

Blood. 2015 Jun 18 ;125(25): 3860–3867.

**14.** Paul Coppo, Antoine Froissart

Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura beyond therapeutic plasma exchange

Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:637-43.

**15.** Venessa Pattullo

Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression

Clin Mol Hepatol. 2016 Jun; 22(2): 219–237.

**16.** Suella Martino, Mathieu Jamme et al

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Black People: Impact of Ethnicity on Survival and Genetic Risk Factors

PLoS One. 2016; 11(7): e0156679.

**17.** Marina Noris, Elena Bresin, Mele C, Remuzzi G

Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome

Synonym: Familial Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome

GeneReviews® [Internet]. Initial Posting: November 16, 2007; Last Update: June 9, 2016.

**18.** Maurizio Salvadori, Elisabetta Bertoni

Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations

World J Nephrol. 2013 Aug 6; 2(3): 56–76.

**19.** <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MMACHC#resources>

**20.** Nuria Carrillo-Carrasco, Charles P. Venditti.

Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes

J Inherit Metab Dis. 2012 Jan; 35(1): 103–114.

**21.** Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C.

Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment.

J Inherit Metab Dis. 2011 Feb;34(1):127-35.

**22.** Martinelli D, Dotta A et al

Cobalamin C defect presenting as severe neonatal hyperammonemia.

Eur J Pediatr. 2011 Jul;170(7):887-90.

**23.** Carrillo-Carrasco, Chandler RJ, Venditti CP.

Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management.

J Inherit Metab Dis. 2012 Jan;35(1):91-102.

**24.** Huemer M, Scholl-Bürgi S et al

Three new cases of late-onset cblC defect and review of the literature illustrating when to consider inborn errors of metabolism beyond infancy.

Orphanet J Rare Dis. 2014 Nov 15;9:161.

**25.** Bodo B. Beck, FrancJan van Spronsen et al

Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity

*Pediatr Nephrol.* 2017; 32(5): 733–741.

**26.** Jihoe Kim, Luciana Hannibal et al

A Human Vitamin B12 Trafficking Protein Uses Glutathione Transferase Activity for Processing Alkylcobalamins

*J Biol Chem.* 2009 Nov 27; 284(48): 33418–33424.

**27.** Tomohiro Abe, Akira Sasaki et al

Complement-mediated thrombotic microangiopathy secondary to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation successfully treated with eculizumab

*Medicine (Baltimore).* 2017 Feb; 96(6): e6056.

**28.** Zayd L. Al-Nouri, Jessica A. Reese et al

Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports

*Blood.* 2015 Jan 22; 125(4): 616–618.

**29.** <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-thrombotic-microangiopathy>

**30.** Minguang Chen, Jieqiu Zhuang, JianHuan Yang et al

Atypical hemolytic uremic syndrome induced by CblC subtype of methylmalonic academia

*Medicine (Baltimore).* 2017 Oct; 96(43): e8284.

**31.** Martin Bommer, Manuela Wölfle-Guter, Stephan Bohl, Florian Kuchenbauer

The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies

*Dtsch Arztebl Int.* 2018 May; 115(19): 327–334.

**32.** Jeffrey L Turner, Joshua Reardon et al

Gemcitabine-Associated Thrombotic Microangiopathy: Response to Complement Inhibition and Reinitiation of Gemcitabine.

*Clin Colorectal Cancer.* 2016 Sep 20. pii: S1533-0028(16)30178-5.

**33.** Eskazan A.E., Salihoglu A.

Treatment and Outcome of Primary and Secondary Thrombotic Microangiopathies

*Am J Nephrol* 2015;41:427-428.

- 34.** Regierer A.C, Kuehnhardt D, Schulz C et al  
Breast Cancer-Associated Thrombotic Microangiopath  
Breast Care 2011;6:441–445.
- 35.** Mehmet Gunduz, Ozlem Unal et al  
Cobalamin C Deficiency: Case Report of Two Different Clinical Presentations  
J Neurol Exp Neurosci 2(2): 40-44.
- 36.** Camila Masias, Sumithira Vasu, Spero R. Cataland  
None of the above: thrombotic microangiopathy beyond TTP and HUS  
Blood. 2017 May 25;129(21):2857-2863.
- 37.** Delvaeye M, Noris M et al  
Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome.  
N Engl J Med. 2009 Jul 23;361(4):345-57.
- 38.** Quaggin SE  
DGKE and atypical HUS  
Nat Genet.2013 May;45(5):475-6.
- 39.** Meera Sridharan, Ronald S. Go, Maria A.V. Willrich  
Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management  
J Immunol Methods. 2018 Oct;461:15-22.
- 40.** <https://www.omim.org/entry/601440>
- 41.** Satu Hyvärinen, T. Sakari Jokiranta  
Minor Role of Plasminogen in Complement Activation on Cell Surfaces  
PLoS One. 2015; 10(12): e0143707.
- 42.** Kuixing Zhang, Yuxin Lu, Kevin T. Harley, Minh-Ha Tran  
Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Brief Review  
Hematol Rep. 2017 Jun 1; 9(2): 7053.
- 43.** Fatih Ozaltin, Binghua Li, Alysha Rauhauser et al

DGKE Variants Cause a Glomerular Microangiopathy That Mimics Membranoproliferative GN JASN March 2013, 24 (3) 377-384.

**44.** Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F et al

Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. Nat Genet. 2013 May;45(5):531-6.

**45.** Miyata T, Uchida Y, Yoshida Y et al

No association between dysplasminogenemia with p.Ala620Thr mutation and atypical hemolytic uremic syndrome.

Int J Hematol. 2016 Aug;104(2):223-7.

**46.** Kraft J1, Lieb W, Zeitler P, Schuster V. Ligneous conjunctivitis in a girl with severe type I plasminogen deficiency.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2000 Sep;238(9):797-800.

**47.** [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160919135986/anx\\_135986\\_el.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160919135986/anx_135986_el.pdf)

**48.** Daniel Sánchez Chinchilla, Sheila Pinto, Bernd Hoppe et al

Complement Mutations in Diacylglycerol Kinase- $\epsilon$ -Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Sep 5; 9(9): 1611–1619.

**49.** Abbas F, El Kossi M, Kim JJ, Sharma A, Halawa AFF.

Thrombotic microangiopathy after renal transplantation: Current insights in de novo and recurrent disease.

World J Transplant. 2018 Sep 10;8(5):122-141.

**50.** Mele C, Lemaire M, Iatropoulos P, Piras R et al

Characterization of a New DGKE Intronic Mutation in Genetically Unsolved Cases of Familial Atypical Hemolytic Uremic Syndrome.

Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Jun 5;10(6):1011-9.

**51.** Hideki Kato, Masaomi Nangaku, Hirokazu Okada, Shoji Kagami

Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS.

Clin Exp Nephrol. 2018 Aug;22(4):979-980.

- 52.** Joseph J, Shatzel, Jason A, Taylor  
Syndromes of Thrombotic Microangiopathy  
Medical Clinics. 2017 Mar;101(2):395-415.
- 53.** Phu Ngoc Tran, Minh-Ha Tran  
Cobalamin Deficiency Presenting with Thrombotic microangiopathy (TMA) Features: A Systematic Review  
Transfusion and Apheresis Science 2018 Feb;57(1):102–106.
- 54.** Ellen M. Cody, Bradley P. Dixon  
Hemolytic Uremic Syndrome  
Pediatr Clin North Am. 2019 Feb;66(1):235-246.
- 55.** Han-Mou Tsai  
Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Beyond Hemolysis and Uremia  
Am J Med. 2019 Feb;132(2):161-167.
- 56.** Rupesh Raina, Vinod Krishnappa, Taryn Blaha et al  
Atypical hemolytic-uremic syndrome: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment  
Ther Apher Dial. 2019 Feb;23(1):4-21.
- 57.** Gerald B. Appel  
Thrombotic microangiopathies: Similar presentations, different therapies  
Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2017 February;84(2):114-116, 126-130.
- 58.** Kremer Hovinga J, Lämmle B.  
Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.  
Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:610-6.
- 59.** Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L et al  
High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study.  
Ann Hematol. 2010 Jun;89(6):591-6.

- 60.** Cataland SR, Jin M, Lin S, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, Wu HM.  
Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity.  
Br J Haematol. 2007 Nov;139(3):486-93.
- 61.** Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, Munoz-Bongrand N et al  
Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience.  
Transfusion. 2012 Nov;52(11):2436-44.
- 62.** Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, Staples AO et al  
Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with Escherichia coli O157:H7: a multivariable analysis.  
Clin Infect Dis. 2012 Jul;55(1):33-41.
- 63.** Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y et al  
Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS.  
Blood. 2015 May 21;125(21):3253-62.
- 64.** Jiménez-Alcázar M, Napirei M, Panda R et al  
Impaired DNase1-mediated degradation of neutrophil extracellular traps is associated with acute thrombotic microangiopathies.  
J Thromb Haemost. 2015 May;13(5):732-42.
- 65.** Martin K, Borgel D, Lerolle N et al  
Decreased ADAMTS-13 (A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) is associated with a poor prognosis in sepsis-induced organ failure.  
Crit Care Med. 2007 Oct;35(10):2375-82.
- 66.** Farkas P, Csuka D, Mikes B et al  
Complement activation, inflammation and relative ADAMTS13 deficiency in secondary thrombotic microangiopathies.  
Immunobiology. 2017 Feb;222(2):119-127.



- 67.** Hossam Abdalla, Mostafa Alfshawy, Michael Babigumira and Tayyaba Bashir  
Malignant Hypertension and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: False Friends.  
Am J Case Rep. 2015; 16: 374–376.
- 68.** Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J et al  
Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome.  
Blood. 2008 Dec 1;112(12):4542-5.
- 69.** Crovetto F, Borsa N, Acaia B et al  
The genetics of the alternative pathway of complement in the pathogenesis of HELLP syndrome.  
J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Nov;25(11):2322-5.
- 70.** Sartelet H, Toupance O, Lorenzato M et al  
Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys.  
Am J Transplant. 2005 Oct;5(10):2441-7.
- 71.** Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI et al  
Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cb1C).  
J Inherit Metab Dis. 1997 Aug;20(4):528-38.
- 72.** Profitlich LE, Kirmse B, Wasserstein MP, Diaz GA, Srivastava S.  
High prevalence of structural heart disease in children with cb1C-type methylmalonic aciduria and homocystinuria.  
Mol Genet Metab. 2009 Dec;98(4):344-8.
- 73.** Froese DS, Zhang J, Healy S, Gravel RA.  
Mechanism of vitamin B12-responsiveness in cb1C methylmalonic aciduria with homocystinuria.  
Mol Genet Metab. 2009 Dec;98(4):338-43.
- 74.** Van Hove JL, Van Damme-Lombaerts R, Grünewald S et al

Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy.

Am J Med Genet. 2002 Aug 1;111(2):195-201.

**75.** Carrillo-Carrasco N, Sloan J, Valle D, Hamosh A, Venditti CP.

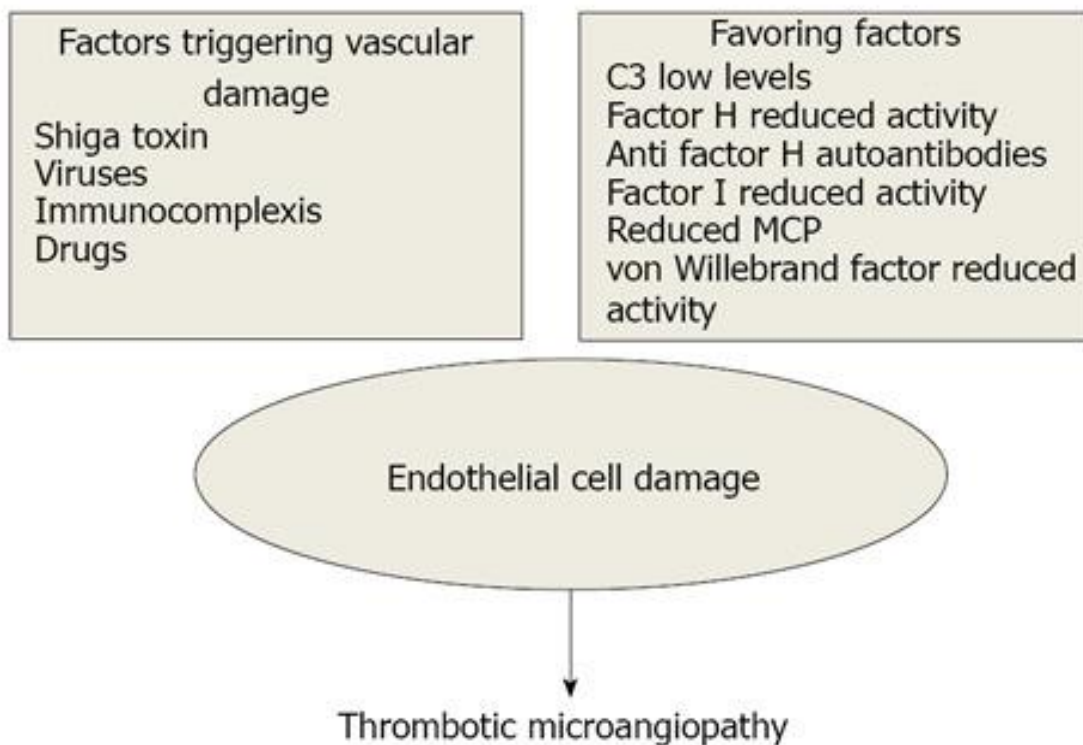
Hydroxocobalamin dose escalation improves metabolic control in cblC.

J Inherit Metab Dis. 2009 Dec;32(6):728-731.

**76.** Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al

Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. J Am Soc Nephrol. 2010 May;21(5):859-67.

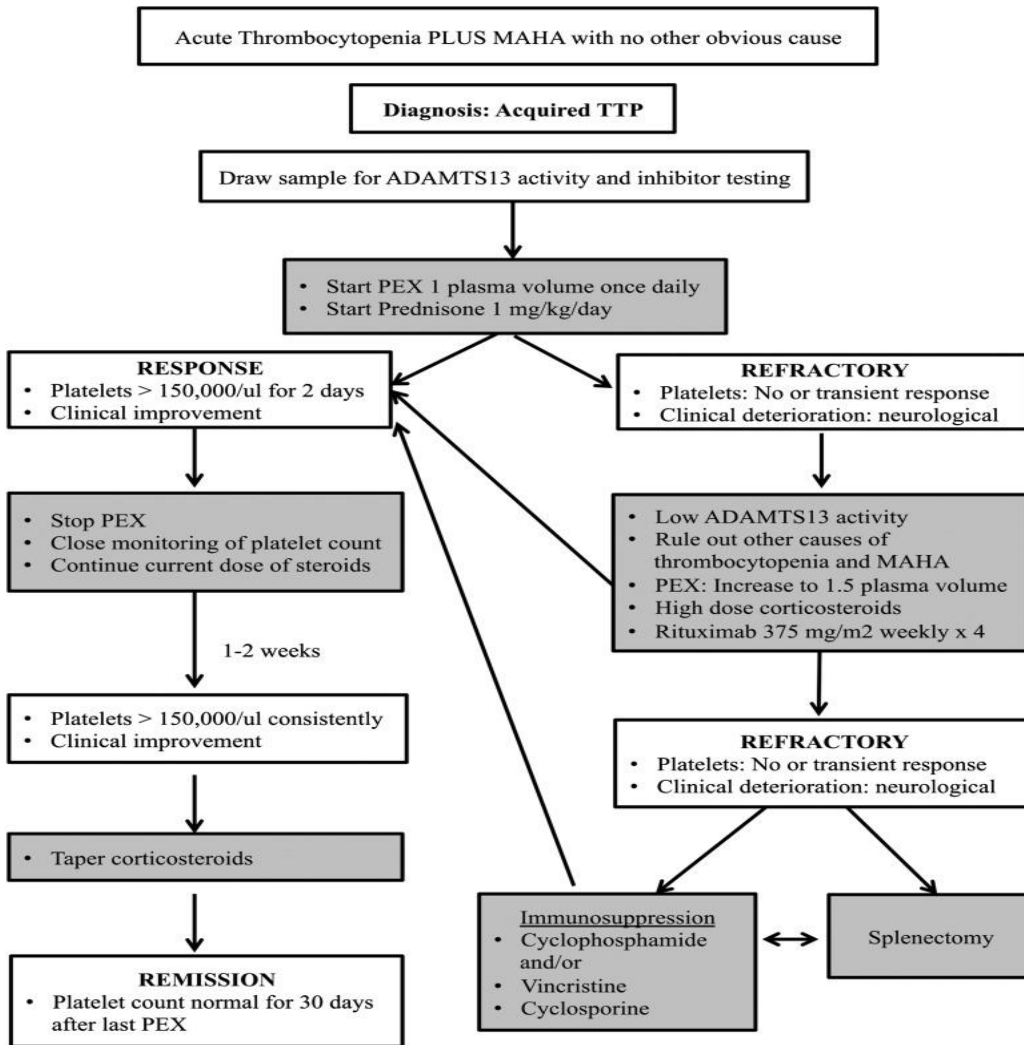
## 10. ΕΙΚΟΝΕΣ



**Εικόνα 1:** Εκλυτικοί και ανασταλτικοί παράγοντες ενδοθηλιακής καταστροφής

Πηγή: Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. Maurizio Salvadori and Elisabetta Bertoni

World J Nephrol, 2013 (figure 1)

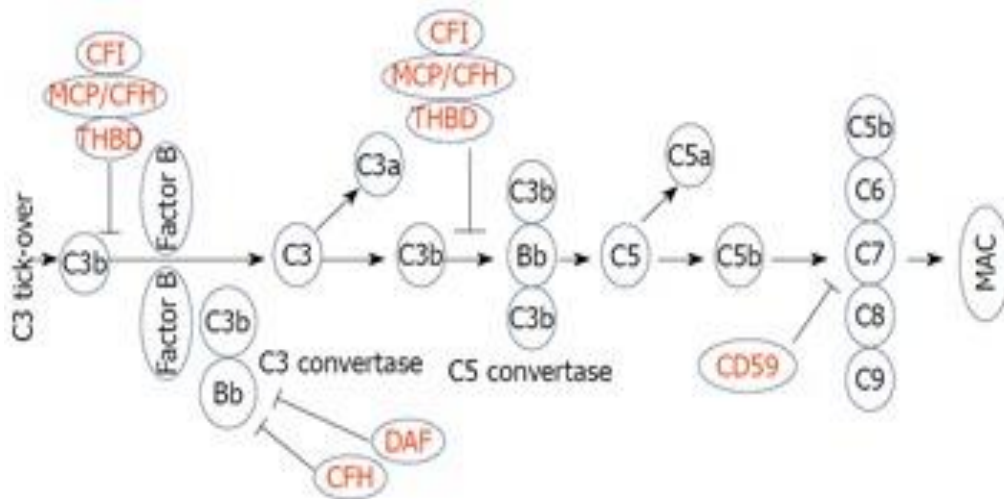


**Εικόνα 2:** Αλγόριθμος αντιμετώπισης επίκτητης TTP

Πηγή: How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura

Farzana A. Sayani and Charles S. Abrams.

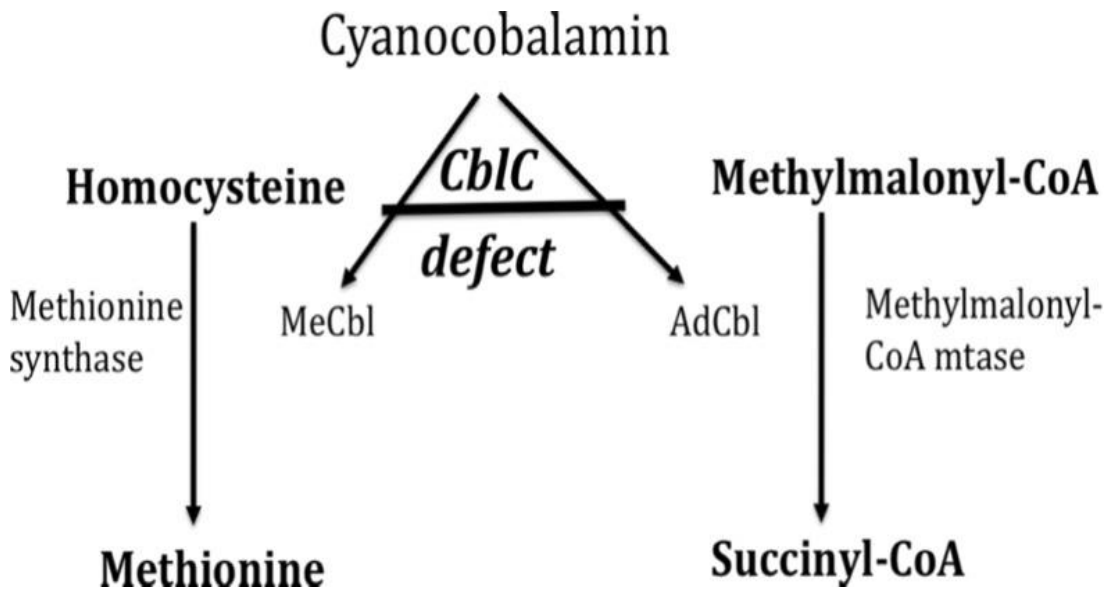
Blood, 2015 (figure 1)



**Εικόνα 3:** Εναλλακτική οδός και παράγοντες του συμπληρώματος. Η εναλλακτική οδός πυροδοτείται από αυτόματη ενεργοποίηση του C3, οδηγώντας στη δημιουργία του MAC και στη λύση του κυττάρου.

Πηγή: Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. Maurizio Salvadori and Elisabetta Bertoni

World J Nephrol, 2013 (figure 3)

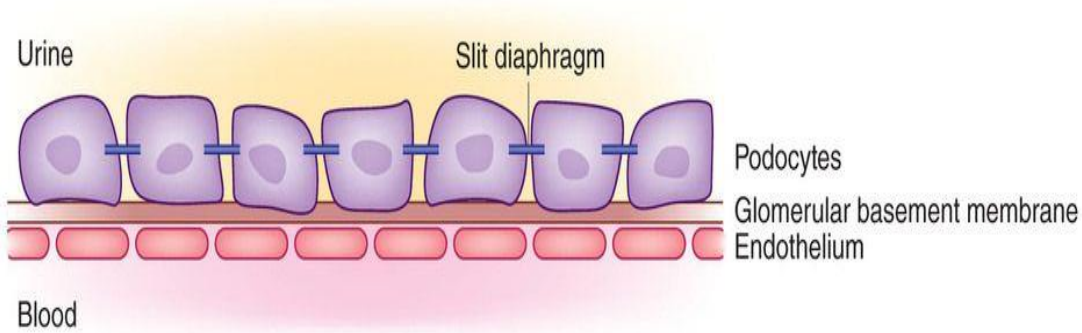


**Εικόνα 4:** Το γονίδιο της μεθυλομαλονικής οξυουρίας και ομοκυστινουρίας (MMACHC) απαιτείται για την αποκύανωση της κυανοκοβαλαμίνης, ένας προκάτοχος για τη μετατροπή στους βασικούς συμπαράγοντες μεθυλοκοβαλαμίνη (MeCbl) και αδενосуλκοβαλαμίνη (AdoCbl). Η MeCbl είναι απαραίτητη για το μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη και η AdoCbl χρειάζεται για τον καταβολισμό του μεθυλομαλονικού οξέος.

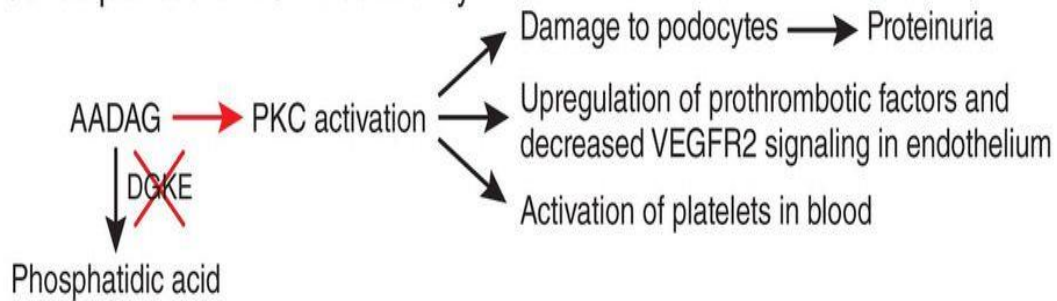
Πηγή: Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity. Bodo B. Beck, FrancJan van Spronsen, Arjan Diepstra, Rolf M. F. Berger and Martin Kömhoff.

Pediatr Nephrol, 2016 (figure 1)

**a** Healthy glomerular filtration barrier



**b** Consequences of DGKE deficiency



**Εικόνα 5:** Ο φυσιολογικός φραγμός της σπειραματικής διήθησης και οι επιπτώσεις από την έλλειψη DGKE. Πηγή: DGKE and atypical HUS.

Quaggin SE, 2013 (figure 1)

## 11. ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ΔΕΚ: Δικτυοερυθροκύτταρα

ΔΕΠ: Διάχυτη Ενδαγγειακή πήξη

ΕΝΥ: Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

ΕΦΘ: Εν τω βάθει Φλεβοθρόμβωση

ΗΕΓ: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

ΗΜΓ: Ηλεκτρομυογράφημα

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΜΕΑ: Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτενσίνης

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΠΝΑ: Παροξυντική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία

ΣΕΛ: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

ΤΚΕ: Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών

ΧΜΒΗ: Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη

AA-DAG: Arachidonic Acid-containing Diacylglycerol

ADAMTS: A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin

Adocbl: Adenosylcobalamin

ANA: Antinuclear Antibodies

ANCA: AntiNeutrophil Cytplasmic Antibody

aPTT: Activated Partial Thromboplastin Time

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

Cblc: Cobalamin C

CBS: Cystathionine-β-Synthase



CFB: Complement Factor B

CFH: Complement Factor H

CFHRs: Complement Factor H Related proteins

CFI: Complement Factor I

CMV: Cytomegalovirus

CNcbl: Cyanocobalamin

CRP: C-reactive protein

CSP: Cryosupernatant

DAF: Decay-Accelerating Factor

DAG: Diacylglycerol

DGKE: Diacyl Glycerol Kinase Epsilon

DGKs: Diacylglycerol Kinases

DI-TMA: Drug-induced Thrombotic Microangiopathy

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

FFP: Fresh Frozen Plasma

FLAIR: Fluid-Attenuated Inversion Recovery

flt1: full-length receptor 1

GBM: Glomerular Basement Membrane

GvHD: Graft versus Host Disease

Hb: Haemoglobin

HcyTL: Homocysteine Thiolactone

HELLP: Haemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelet count

HGVD: Human Genetic Variation Database

HHV6: Human Herpesvirus 6

HHV8: Human Herpesvirus 8

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HLA: Human Leukocyte Antigen

HUS: Hemolytic Uremic Syndrome

LDH: Lactate Dehydrogenase

MAC: Membrane Attack Complexes

MAF: Minor Allele Frequency

MCM: Methylmalonyl-CoA Mutase

MCP: Membrane Cofactor Protein

MCV: Mean corpuscular volume

Mecbl: Methylcobalamin

MMA: Methylmalonic acid

MMACHC: Methylmalonic Aciduria and Homocystinuria type C protein

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MRS: Magnetic Resonance Spectroscopic

MTHFR: Methylene tetrahydrofolate Reductase

mTOR: mammalian Target Of Rapamycin

NADPH: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

NETs: Neutrophil Extracellular Traps

NO: Nitric Oxide

OHcbl: Hydroxocobalamin

PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1

PKC: Protein Kinase C

PRESS: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

ROS: Reactive Oxygen Species

RPI: Reticulocyte Production Index

SAM: S-adenosylmethionine

SCD: Subacute Combined Degeneration of the spinal cord

SDP: Solvent/Detergent-treated pooled Plasma

STEC: Shiga Toxin-producing E. Coli

TAFI: Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor

TA-TMA: Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy

TF: Tissue Factor

THBD: Thrombomodulin

tHcy: total Homocysteine

TMA: Thrombotic Microangiopathy

TNF: Tumor Necrosis Factor

tPA: tissue Plasminogen Activator

TPE: Therapeutic Plasma Exchange

TRPC6: Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily C Member 6

TTP: Thrombotic thrombocytopenic purpura

ULVWF: Ultra large von Willebrand Factor

U-PA: Urokinase-type Plasminogen Activator

USS: Upshaw- Schulman Syndrome

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VWF: von Willebrand Factor

WBC: White Blood Cells

