

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy – opis przypadku

Anna Jander, Anna Krakowska, Marcin Tkaczyk

Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Jander A, Krakowska A, Tkaczyk M. Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy – opis przypadku. Med Og Nauk Zdr. 2013; 19(1): 75-77.

Streszczenie

Wstęp: Zespół hemolityczno-mocznicowy (ZHM, HUS) charakteryzujący się triadą objawów: niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością i niewydolnością nerek jest najczęstszą przyczyną ostrego uszkodzenia nerek u dzieci. Wyróżnia się ZHM typowy, nazywany skrótowo D (+) poprzedzony biegunką wywołaną przez krwotoczne szczepy *E. coli* lub *Shigella*. Atypowy ZHM, tzw. D (-) może być poprzedzony infekcją *Streptococcus pneumoniae* albo jest on niezwiązany z infekcją. Wyodrębnia się także ZHM wtórny.

Cel pracy: Celem pracy jest przedstawienie przypadku 7-letniego chłopca z nawrotowym – dwa rzuty, atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym, z obecnością przeciwciał przeciwko czynnikowi H układu dopełniacza. W leczeniu stosowano hemodializy i plazmaferezy z użyciem świeżo mrożonego osocza. Po uzyskaniu remisji hematologicznej zastosowano wlew immunoglobulin oraz leczenie immunosupresyjne pod postacią mykofenolanu mofetylu (MMF) jako leczenie podtrzymujące. Dziecko ma obecnie prawidłową czynność nerek, miano przeciwciał przeciwko czynnikowi H spadło. Kontynuowane jest leczenie immunosupresyjne, pacjent pozostaje w opiece ambulatoryjnej.

Wnioski: Opisany przypadek wskazuje, że znajomość etiologii atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego pozwala na zastosowanie odpowiedniego i skutecznego leczenia u poszczególnych pacjentów, co ma istotny wpływ na późniejsze rokowanie u pacjenta.

Słowa kluczowe

atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, ostra niewydolność nerek, układ dopełniacza, czynnik H, dzieci

WSTĘP

Na zespół hemolityczno-mocznicowy (ZHM, HUS) składa się triada objawów: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość i niewydolność nerek. HUS jest najczęstszą przyczyną ostrej niewydolności nerek u dzieci. Zespół hemolityczno-mocznicowy ma różną manifestację kliniczną, dzieli się na typowy i atypowy. Typowy – poprzedzony biegunką, skrótowo nazywany jest D(+), atypowy nie jest poprzedzony nieżytem jelitowym, stąd skrót D(-). Wyodrębnia się także postać wtórną HUS, która może być np. polekowa, może wystąpić w przebiegu choroby nowotworowej, kłębuszkowego zapalenia nerek, zakażenia wirusem HIV, po przeszczepie szpiku [1, 2, 3, 4]. Typowy, poprzedzony jest biegunką wywołaną przez krwotoczne szczepy *Escherichia coli* (EHEC, enterohaemorrhagic *E. coli*) lub *Shigella*. HUS stanowi około 90% przypadków ostrego uszkodzenia nerek u dzieci między 1. a 5. rokiem życia.

Charakterystyczna dla postaci typowej jest sezonowość występowania – najwięcej przypadków notuje się w miesiącach wiosenno-letnich. Postać typowa pojawia się u niemowląt i dzieci młodszych, praktycznie nigdy u noworodków czy dzieci starszych – co można wiązać z większą dojrzałością układu odpornościowego. Podstawowym czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie HUS jest bakteryjna shigatoksyna, zwana też werotoksyną, działająca cytotoksycznie w stosunku do komórek śródbłonna [1, 2, 3].

Atypowy HUS nie jest poprzedzony biegunką, nie charakteryzuje się sezonowością występowania, może się pojawiać

rodzinnie. Jest to heterogenna grupa zaburzeń układu immunologicznego i krzepnięcia, związanych z nieprawidłowym funkcjonowaniem układu dopełniacza, polegającym na jego permanentnej aktywacji. Źródłem tego problemu może być np. niedobór składowej C3 dopełniacza, czynników H, I, B. Badania genetyczne wykazują w niektórych przypadkach mutację w genie ADAMTS 13, kodującym proteazę, powodującą jej niedobór. Proteaza ta jest odpowiedzialna za rozkładanie multimerów czynnika von Willebrandta (vWF). Nadmiar multimerów vWF powoduje agregację płytek i tworzenie podśródbłonkowych złożeń, przypominających zakrzepy [4, 5, 6].

OPIS PRZYPADKU

Celem pracy jest przedstawienie przypadku 7-letniego chłopca z nawrotowym, atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym.

Dziecko zostało skierowane do naszej kliniki (lipiec 2012 r.) ze szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR), dokąd trafił z powodu wymiotów, skąpomoczu, ciemnego zabarwienia moczu. W badaniu przedmiotowym zwracało uwagę zażółcenie powłok skórnych i liczne drobne wybroczyny na skórze tułowia. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono znacznego stopnia niedokrwistość (hematokryt 20%, hemoglobina 7g/dl), obecność licznych schistocytów w rozmazie, małopłytkowość (17000/mm³), hiperbilirubinemię (bilirubina całk. 4,4 mg/dl), cechy niewydolności nerek (mocznik 176 mg/dl, kreatynina 1,8 mg/dl), bez istotnych zaburzeń jonowych. Stężenie wolnej hemoglobiny było znacznie powyżej normy – 330 mg/dl (N: <17mg/dl), podobnie dehydrogenazy mleczanowej – 2024 IU/l. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono białkomocz – ok. 10 g/dl. W trybie pilnym rozpoczęto

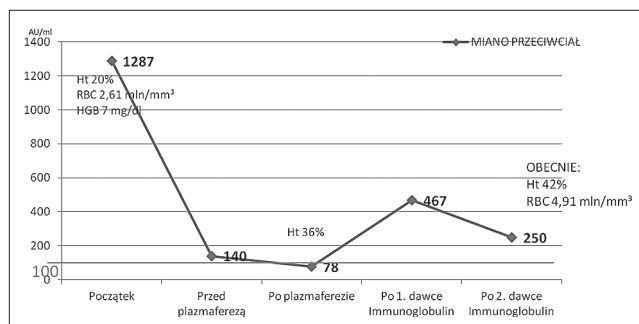
Adres do korespondencji: Anna Jander, Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź
e-mail: ajander@wp.pl

Nadesłano: 25 stycznia 2013; zaakceptowano do druku: 25 lutego 2013

leczenie nerkozastępcze hemodializami (łącznie 5 zabiegów) oraz plazmaferezy – dziewięć zabiegów, z podaniem świeżo mrożonego osocza. Chłopiec wymagał także przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz – 4 j.) i płytkowych (KKP – 3 j.). Przed rozpoczęciem leczenia pobrano krew i przesłano do ośrodka w Innsbrucku prowadzącego rejestr przypadków atypowego HUS w Europie.

Po zastosowanym leczeniu szybko uzyskano remisję hematologiczną i powrót prawidłowej czynności nerek, utrzymujące się po zakończeniu leczenia plazmaferezami. Chłopca wypisano do domu po 6 tygodniach hospitalizacji w dobrym stanie ogólnym z zaleceniem kontroli ambulatoryjnej. We krwi pobranej przed leczeniem stwierdzono silną aktywację dopełniacza, pozostałe badania były w toku.

Po ok. 2 tygodniach od wypisania z kliniki dziecko zostało ponownie przyjęte w trybie pilnym z powodu bladeści powłok skórnych, wymiotów i zmiany barwy moczu na ciemniejszą. Z wywiadu wiadomo, że w czasie, który upłynął od wypisania ze szpitala chłopiec nie chorował (przy przyjęciu widoczna jedynie opryszczka wargowa). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono typowe dla HUS: niedokrwistość, małopłytkowość, cechy niewydolności nerek. Zarówno stężenie hemoglobiny wolnej przekraczało normę, jak i LDH było znacznie powyżej normy. Ponownie włączono hemodializy (dwa zabiegi) i plazmaferezy (siedem zabiegów), chłopiec wymagał przetoczenia KKCz i KKP. Jednocześnie otrzymaliśmy informację z Innsbrucku, że we krwi (pobranej na wstępie przy pierwszym incydencie) stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi H układu dopełniacza (1287 AU/ml, norma < 100). Zastosowano leczenie rekomendowane przez ww. ośrodek w oparciu o doświadczenia kliniczne i dane z piśmiennictwa. Po osiągnięciu remisji hematologicznej (po cyklu plazmaferez) stosowano immunoglobuliny w dawce 2g/kg co 21 dni (łącznie 3 wlewy) z jednoczesnym włączeniem przewlekłego leczenia immunosupresyjnego za pomocą mykofenolanu mofetylu (MMF) w dawce 600 mg/m² [7]. Wobec krótkotrwałego wzrostu stężenia wolnej hemoglobiny i LDH, bez niedokrwistości, co mogło sugerować kolejny rzut hemolizy, zastosowano trzy dożylnie pulsy metyloprednizolonu, następnie doustnie prednizon. Skuteczność leczenia oceniana była oznaczeniem aktywności przeciwciał przeciwko czynnikowi H. Po pierwszej serii IgG aktywność przeciwciał spadła do 467 AU/ml, po drugiej wynosiła 250 AU/ml (Ryc. 1). Dziecko pozostaje obecnie w opiece ambulatoryjnej, kontynuowane jest leczenie MMF, po stopniowej redukcji dawki odstawiono prednizon. Nie mamy obecnie kontrolnych wyników poziomu przeciwciał anti-H (zabezpieczono próbki krwi), ale stan kliniczny świadczy o skuteczności stosowanego od pięciu miesięcy leczenia.



Rycina 1. Przebieg leczenia

DYSKUSJA

Atypowe postaci HUS (a-HUS) stanowią 5–10% wszystkich przypadków zespołów hemolityczno-mocznicowych [1, 2, 3]. Heterogenność przyczyn leżących u podstaw tego podtypu sprawia, że brak jest ogólnie przyjętych wytycznych dotyczących zarówno jego rozpoznawania, jak i leczenia.

Zespół hemolityczno-mocznicowy związany z dysfunkcją czynnika H układu dopełniacza (DEAP-HUS deficiency of complement factor H-related plasma proteins and Autoantibody Positive form of HUS) jest ostatnio szeroko poruszany w piśmiennictwie. Chorzy z takim podejrzeniem wymagają szybkiej diagnostyki, co pozwala na wdrożenie odpowiedniego leczenia. Czynniki H jest produkowany w wątrobie, odgrywa rolę w drodze alternatywnej aktywacji dopełniacza, pełni funkcję ochronną dla komórek gospodarza, chroniąc je przed aktywnym układem dopełniacza. Czynniki H krąży jako 150 kDa białko w stężeniu ok. 500 ug/ml. Działa zarówno w fazie płynnej, jak i na powierzchni komórek. Jest on kofaktorem rozkładu składowej C3b przez czynnik I. Ponadto wiąże się z C3b, co zapobiega połączeniu się czynnika F z konwertazą C3Bb. Czynniki H składa się z 20 krótkich powtórzeń nukleotydów (SCR – short consensus repeats). Domena N-końcowa pełni rolę kofaktora i czynnika przyspieszającego rozkład, natomiast fragment C-końcowy jest regionem łączącym się z komórką, rozpoznającym gospodarza, łączącym się z glukozyaminoglikanami, heparyną, C3b i śródbłonkiem.

Wiele opisywanych atypowych HUS wiąże się z mutacją czynnika H, głównie jego fragmentem C-końcowym, najczęściej mutacje dotyczą regionu SCR 19–20. W piśmiennictwie pojawia się coraz więcej doniesień dotyczących przeciwciał przeciwko czynnikowi H dopełniacza (CFH). Najczęściej to właśnie kluczowy C-końcowy fragment jest celem owoch przeciwciał [8, 9]. Wg pracy Strobel i wsp. ok. 6–10% atypowych HUS jest związanych z obecnością autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi H [10]. Działanie przeciwciała anti-H powoduje jego dysfunkcję. Przejawia się to zaburzeniem regulatorowego wpływu tego czynnika na komórki i upośledzeniem jego zdolności wiązania, czego konsekwencją jest ciągła aktywacja układu dopełniacza na komórkach gospodarza, prowadząca ostatecznie do lizy tych komórek. Często obecność autoprzeciwciał anti-H współwystępuje z mutacjami w obrębie genów związanych z czynnikiem H, najczęściej są to delecje w obrębie CFHR1 i CFHR3 (geny te kodują białka związane z czynnikiem H) [5, 6, 8, 9, 10, 11].

Stwierdzenie obecności autoprzeciwciał ma znaczący wpływ na przebieg, leczenie i rokowanie w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym. Skuteczną metodą zmniejszenia miana autoprzeciwciał we krwi są plazmaferezy (PF). PF, tak jak to było u naszego pacjenta, przyniosły szybką remisję hematologiczną, powrót czynności nerek. Szybka normalizacja wyników po PF mogła sugerować obecność krążących przeciwciał, brak było jednak wyników potwierdzających. Niestety w Polsce nie ma możliwości jakiegokolwiek diagnostyki atypowych postaci HUS. Poszerzenia diagnostyki wymagają chorzy, u których HUS ma nieostro początek, wystąpił w niemowlęctwie (<6 m.ż), ma charakter nawrotowy, z dodatnim wywiadem rodzinnym, u których HUS wystąpił po przeszczepieniu narządu.

W leczeniu chorych z DEAP-HUS stosuje się plazmaferezy, immunoglobuliny celem uzyskania ostrej redukcji

przeciwciał anty H. W przewlekłym leczeniu stosuje się wlewy osocza, Rituximab, cyklofosfamid, azatioprynę, glikokortykoidy, MMF. Obiecującą metodą leczenia a-HUS jest blokada aktywności dopełniacza poprzez stosowanie przeciwciała skierowanego przeciwko składowej C5 dopełniacza (Eculizumab) szczególnie w źle rokujących przypadkach, w celu całkowitego zahamowania alternatywnej drogi układu dopełniacza. Ogromne nadzieje budzi również stosowanie oczyszczonego lub pochodzącego z surowicy czynnika H [1, 4].

Długoterminowa obserwacja pacjentów z a-HUS wskazuje, że rokowanie jest bardzo zróżnicowane i zależy od patologii leżącej u podstaw choroby. Niektórzy chorzy z DEAP-HUS mają tylko jeden epizod ostrego uszkodzenia nerek, bez nawrotów. U innych występują liczne nawroty prowadzące do schyłkowej niewydolności nerek. Właściwe rozpoznanie, rodzaj i czas podjętej terapii mają istotne znaczenie dla dalszego rokowania. Rozpoznanie rodzaju a-HUS u chorych z pierwszym rzutem wymaga czasu, dlatego postuluje się empiryczne stosowanie plazmaferezy prawie u wszystkich chorych [1, 6, 10]. Dalsze leczenie jest indywidualizowane w zależności od etiologii a-HUS. W przypadku opisanego chorego, dość szybko w naszych warunkach stwierdzenie obecności przeciwciał anty H pozwoliło na wdrożenie właściwego leczenia.

WNIOSKI

Pacjenci z atypowymi postaciami HUS powinni mieć poszerzoną diagnostykę o badania immunologiczne i genetyczne w oparciu o możliwą obecnie współpracę z wyspecjalizowanymi ośrodkami europejskimi. Ustalenie postaci atypowego HUS umożliwia racjonalny wybór dalszego leczenia

i profilaktyki nawrotów, co ma kapitalny wpływ na odległe rokowanie.

PIŚMIENICTWO

1. Żurowska A. Zespół hemolityczno-mocznicowy u dzieci i młodzieży. Forum Nefrologiczne 2012; 5: 283–288.
2. Adamczuk D, Bieroza I, Roszkowska-Blaim M. Zespół hemolityczno-mocznicowy Borgis – Nowa Pedia 2009; 2: 63–67.
3. Sieniawska M, Wyszyńska T. Nefrologia dziecięca. Biblioteka Lekarza Specjalisty, Warszawa 2003, tom II, 329–349.
4. Westra D, Wetzels JFM, Volokhina EB, Van den Heuvel LPvan de Kar NCAJ. A new era in the diagnosis and treatment of atypical haemolytic uremic syndrome. Neth J Med. 2012; 70: 121–127.
5. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2011; 6: 60 doi: 10.1186/1750-1172-6-60.
6. Zipfel PF, Mache CH, Muller D, Licht Ch, Wigger M, Skerka Ch for the European DEAP-HUS Study Group. DEAP-HUS: Deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibody positive form of haemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 2009–2019.
7. Hofer J, Ginter T, Riedl M, Rosales A. HUS team Innsbruck, Department für Kinder- und Jugendheilkunde Universitätsklinik für Pädiatrie – udostępnione przez J. Hofer.
8. Stühl A, Vaziri-Sani F, Heinen S and co Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation Blood. 2008 Jun 1; 111(11): 5307–15.
9. Józsi M, Strobel S, Dahse HM, Liu WS, Hoyer PF, Oppermann M, Skerka C, Zipfel PF. Anti factor H autoantibodies block C-terminal recognition function of factor H in hemolytic uremic syndrome. Blood. 2007; 110(5): 1516–18.
10. Strobel S, Hoyer PF, Mache CJ, Sulyok E, Liu WS, Richter H, Oppermann M, Zipfel PF, Józsi M. Functional analyses indicate a pathogenic role of factor H autoantibodies in atypical haemolytic uremic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25(1): 136–44.
11. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, André JL, Takagi N, Cheong HI, Hari P, Le Quintrec M, Niaudet P, Loirat C, Fridman WH, Fremeaux-Bacchi V. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2010; 21(12): 2180–87.

A typical hemolytic uremic syndrome – case report

Abstract

Introduction. Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterized by hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. HUS is the most common cause of acute renal failure among children. HUS can be divided into typical and atypical. Typical HUS, D (+) is preceded by diarrhea, while atypical is not, and for this reason it is called D (-). The third possible type of HUS is secondary HUS.

The objective. The objective of the study was the presentation of the case of a 7-year old patient suffering from recurrent, atypical HUS. On admission, laboratory tests revealed massive anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. The boy required haemodialysis and plasmapheresis with fresh frozen plasma. Treatment resulted in patient's state improvement, lab tests presented no abnormalities. After two weeks the relapse took place. Immunological tests which were established earlier, revealed the presence of anti-factor H antibodies. The patient required the same treatment: haemodialysis and plasmapheresis. Apart from this, intravenous IgG (IVIg) infusions and immunosuppressive (mycophenolate mofetil, MMF) treatment were applied. Patient's state improved, anti-factor H antibodies titer decreased, kidney function is normal, MMF therapy is continued.

Conclusions. Knowledge of the type of the process underlying atypical HUS etiology allows the implementation of a proper treatment, which significantly affects future prognosis.

Key words

atypical hemolytic-uremic syndrome, acute renal failure, complement, factor H, children