

Pregledni članek / Review article

## TROMBOTIČNA MIKROANGIOPATIJA

## THROMBOTIC MICROANGIOPATHY

T. Kersnik Levart

*Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

### IZVLEČEK

V preglednem prispevku najprej podajamo definicijo trombotične mikroangiopatije. Sledi razdelitev trombotične mikroangiopatije na dve klinični entiteti: hemolitično uremični sindrom in trombotično trombocitopenično purpuro. V nadaljevanju opisujemo njuno patofiziologijo, vzroke in delitev, klinično sliko, diagnosticiranje in zdravljenje ter napoved izida bolezni.

**Ključne besede:** trombotična mikroangiopatija, hemolitično uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, komplement, otroci.

### ABSTRACT

In this review, the author initially defines thrombotic microangiopathy (TMA). TMA can present clinically either as the haemolytic uraemic syndrome (HUS) or as thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). The pathophysiology, classification and clinical manifestations of each clinical entity are presented separately, as well as the relevant diagnostic work-up, treatment and prognosis.

**Key words:** thrombotic microangiopathy, haemolytic uraemic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, complement, children.

### OPREDELITEV POJMOV IN DEFINICIJA TROMBOTIČNE MIKROANGIOPATIJE

**Trombotična mikroangiopatija (TMA)** je histološki pojem. Gre za spremembo na arteriolah in kapilarah, za katero so značilni zadebeljena in vneta

žilna stena, odlučenje epitelnih celic, subendotelna razširitev zaradi nabiranja beljakovin in celičnega debrija ter trombocitni trombi, ki okludirajo žilno svetlino. Klinično TMA zaznamuje triada: neimunska hemolitična mikroangiopatska anemija, trombocitopenija in akutna ledvična okvara.

TMA zajema dve klinični entiteti: **hemolitično uremični sindrom (HUS)** in **trombotično trombocitopenično purpuro (TTP)**.

Trombotično trombocitopenično purpuro razdelimo na prirojeno TTP in pridobljeno TTP, hemolitično uremični sindrom pa na primarni HUS in sekundarni HUS. Primarni HUS imenujemo tudi aHUS (v nadaljevanju **aHUS**).

V skupino sekundarnega HUS poleg ostalih oblik HUS uvrščamo tudi najpogostejšo obliko HUS pri otrocih, ki ga v literaturi imenujejo različno: tipični HUS, D+ HUS, verotoksin+ HUS, verocitotoksin+ HUS (VTEC HUS), šigatoksin+ HUS (STEC HUS), z enterohemoragično *Escherichia coli* povzročeni HUS (EHEC HUS). V nadaljevanju prispevka uporabljamo izraz **VTEC HUS**. Glavni vzrok VTEC HUS je okužba z bakterijami, ki proizvajajo toksine in je glavni razlog patogeneze HUS, opisane v nadaljevanju. Gre za zelo podobne toksine, ki pa si po molekulski sestavi niso povsem enaki in nosijo tudi različna imena, a imajo enak učinek. Verocitotoksin (t. i. šigi podoben toksin) najpogosteje izloča enterohemoragična *Escherichia coli* (VTEC/STEC/EHEC) serotipov O157:H7, O26, O111, O103, O145. Včasih ta toksin izloča tudi *Citrobacter freundii*. V nekaterih tropskih predelih je najpogostejši povzročitelj VTEC HUS *Shigella dysenteriae* tipa 1, ki izloča šiga toksin. Da bi se izognili zmedri v izrazoslovju, v nadaljevanju uporabljamo izključno izraz **verocitotoksin**.

## HEMOLITIČNO UREMIČNI SINDROM

### Definicija

Hemolitično uremični sindrom (HUS) je klinična entiteta, opredeljena s triado: **neimunska hemolitična mikroangiopatska anemija** (Hb<100 mg/l, negativen rezultat direktnega Coombsovega testa, povišane vrednosti LDH, znižane vrednosti haptoglobina in >1 % fragmentocitov), **trombocitopeni-**

**ja** (trombociti <150.000/ml ali zmanjšanje njihovega števila glede na izhodiščno vrednost za več kot 25 %) in **akutna ledvična okvara**.

### Vzroki in razdelitev

HUS glede na etiologijo nastanka razdelimo na **primarni HUS** ali **aHUS** in **sekundarni HUS**.

Primarni HUS (aHUS) je posledica prirojenih motenj komplementnega sistema ali neustreznega imunskega odziva na njegove komponente (npr. prisotnost protiteles proti komponentam komplementnega sistema) (1).

Sekundarni HUS je posledica različnih dejavnikov, kot so **okužba** (npr. s povzročitelji *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* tipa 1, *Citrobacter freundii*, ki proizvajajo verocitotoksin; z bakterijo *Streptococcus pneumoniae*, ki proizvaja nevraminidazo; s HIV, z virusom influence A in drugimi), **nosečnost**, **porod**, **sistemske bolezni** (npr. sistemski eritematozni lupus), **maligna hipertenzija**, **karcinom**, **metilmalonska acidurija**, **zdravila** (npr. kalcinevrinski inhibitorji, oralna kontracepcijska sredstva), **presaditev solidnih organov ali kostnega mozga** in drugi. Med naštetimi dejavniki je daleč najpogostejša okužba z bakterijo *Escherichia coli* ali drugimi bakterijami, ki proizvajajo verocitotoksin.

Poudariti moramo, da se lahko posamezne oblike HUS – tako primarni HUS (aHUS) kot sekundarni HUS – med seboj prekrivajo, pri čemer dokaz ene oblike ne izključuje prisotnosti druge oblike (1).

### Patofiziologija

Pri razumevanju **patofiziologije aHUS** je bistveno poznavanje delovanja komplementnega sistema, ki ga tvorijo tri pglavitne poti: klasična, lektinska in alternativna pot. Za razliko od klasične in lektinske poti, ki v normalnih okoliščinah nista aktivni, je alternativna pot komplementnega sistema stalno

Tabela 1. Klinične značilnosti bolnikov z atipičnim hemolitično uremičnim sindromom glede na vrsto genetske napake (37).  
Table 1. Clinical characteristics of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome based on genetic disorders (37).

| Gen     | Tveganje smrti ali KLO pri prvi epizodi aHUS ali 1 leto po njej | Tveganje ponovitve | Tveganje smrti ali KLO po 3–5 letih | Tveganje ponovitve boleznih na presajeni ledvici |
|---------|---|--------------------|-------------------------------------|--|
| CFH     | 50–70 %   | 50 %               | 75 %                                | 75–90 %  |
| CFI     | 50 %  | 10–30 %            | 50–60 %                             | 45–80%   |
| MCP     | 0–6 %   | 70–90 %            | 6–38 %                              | <20 %  |
| C3      | 60 %  | 50 %               | 75 %                                | 40–70 %  |
| CFB     | 50 %  | 3/3 ne KLO         | 75 %                                | 100 %  |
| THBD    | 50 %  | 30 %               | 54 %                                | 1 bolnik   |
| anti-FH | 30–40 %   | 40–60 %            | 35–60 %                             | več z zvišanimi titri Pt                         |

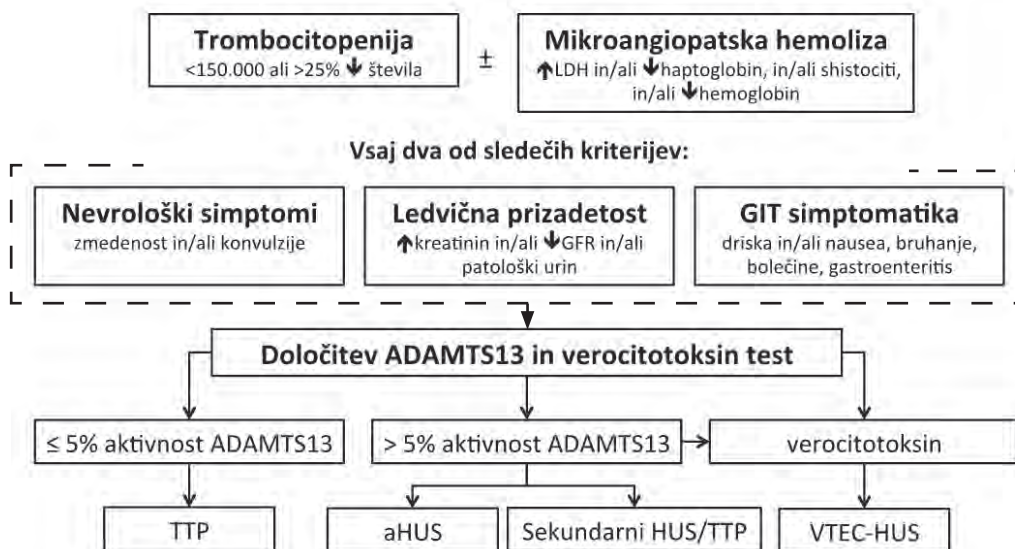
Legenda: KLO – končna ledvična odpoved; aHUS – atipični hemolitično uremični sindrom.

Legend: KLO – end stage renal failure; aHUS – atypical haemolytic syndrome

blago aktivna – torej je njena povečana aktivnost posledica izgube njenega uravnavanja. Spontana hidroliza tioesterske vezi molekule C3 (angl. *C3 tick over*) komplementnemu sistemu v normalnih okoliščinah omogoča nadzor nad dejavniki okolja. Pri aktivaciji C3 nastaneta anafilatoxina C3a in C3b, ki se vežeta na mikrobo, imunske depozite ali celice nekrotičnega tkiva, kar privede do opsonizacije patogenov s posledično fagocitozo. Serumski faktor D cepi serumski faktor B v Ba (neaktivna podenota) in Bb (aktivna podenota). Aktivna podenota Bb je serinska proteaza, ki se veže na C3b in tvori AP C3-konvertazo, ki preko pozitivne povratne zanke pospešuje aktivacijo C3. S C3b-amplifikacijsko zanko se po začetni aktivaciji C3 tvorijo milijoni molekul C3b. Vezava dodatnih molekul C3b na AP C3-konvertazo tvori C5-konvertazo, ki aktivira C5. Tako nastaneta anafilatoxina C5a in C5b. Slednji sproži kaskado komplementnega terminalnega kompleksa s tvorbo MAC ali C5b-9 (angl. *membrane attack complex*) ter celično lizo, poškodbo endotela. Nastanejo mikrotrombi, trombocitopenija, zožitve mikrožilja, fragmentacija rdečih krvničk, ishemija in poškodbe organov (2). Pri aHUS gre za moteno uravnavanje alternativne poti komplementnega sistema. Motnja je na površini oziroma na endotelu glomerulnih kapilar, torej lokalno, in sicer na ravni C5-konvertaze. Povečana aktivnost alternativ-

ne poti komplementa je posledica izgube njenega uravnavanja zaradi številnih dejavnikov (angl. *multiple hits theory*), med katerimi so najpomembnejši genetski dejavniki (mutacije na genih za regulatorne komponente komplementnega sistema, npr. na CFH, CFI, MCP, THB, CFB, C3), in pridobljeni dejavniki (npr. protitelesa proti regulatorjem komplementa (faktorji H, I, B, C3NeF) ter vplivi okolja (npr. okužba).

**Patofiziologija sekundarnega HUS** je heterogena in odvisna od vzroka. Opisujemo le najpogostejšega – VTEC HUS. Enterohemoragična bakterija *Escherichia coli* ni invazivna bakterija in le redko povzroča bakteriemijo, proizvaja pa verocitotoksin, ki je pri nekaterih bolnikih s HUS odgovoren za klinično sliko okužbe – hemoragično drisko. Verocitotoksin se s svojo podenoto veže na receptor na evkariontskih celicah – glikolipid Gb3, ki ima posebno afiniteto do endotelnih celic. Z vezavo okvarja endotelne celice, ki nabreknejo in sproščajo vazoaktivne in tromboagregativne snovi. Poleg tega šiga toksin inaktivira metaloproteinazo ADAM-TS13, zato nastajajo multimeri von Willebrandovega faktorja (vWf), kar dodatno spodbuja tvorbo mikrotrombov. Verocitotoksin aktivira komplementni sistem po alternativni poti, kar povzroči hemolizo, vnetje in nastanek trombov (1).



Slika 1. Diagnostični algoritem pri bolniku s trombotično mikroangiopatijo (3).

Figure 1. Algorithm for the differential diagnosis of thrombotic microangiopathy (3).

## Klinična slika

HUS se navadno prične nenadno, le včasih počasi in postopno v nekaj tednih. Klinične simptome sestavljata že opisana triada in prizadetost drugih organskih sistemov. Zaradi **neimunske, mikroangiopatske hemolitične anemije** je bolnik bled, lahko rumen, s tahikardijo. Zaradi **trombocitopenije** lahko krvavi, ugotavljamo petehije, ekhimoze, epistakso, hematurijo ter krvavitve iz prebavil, dihal in v očesno mrežnico. Klinični simptomi akutne **ledvične okvare** so oligurija/anurija, proteinurija, hematurija, motnje elektrolitov in kislinsko-bazičnega ravnovesja ter arterijska hipertenzija. Klinični simptomi so lahko tudi posledica prizadetosti mikrožilja (TMA) drugih organskih sistemov. Pri prizadetosti **centralnega živčnega sistema** je bolnik lahko nemiren, z motnjami zavesti vse do kome, zmeden, s konvulzijami, znaki encefalopatije ali znaki možganskožilne kapi in hemiparezo. Prizadetost **prebavil** se kaže z drisko, bolečinami v trebuhu, slabostjo in bruhanjem. Pri prizadetosti **srca** lahko bolnik utрпи miokardni infarkt, kardiomiopa-

tijo ali celo srčno odpoved. V sklopu HUS je lahko teoretično prizadet kateri koli organski sistem (npr. trebušna slinavka, pljuča idr.).

Najpogostejša oblika HUS pri otrocih je VTEC HUS, ki se največkrat pojavi pri majhnih otrocih in je povezan z okužbo z bakterijo *Escherichia coli* ali z drugimi bakterijami, ki proizvajajo verocitotoksin. Za to obliko HUS je značilno, da otrok zboli s krvavo drisko, ki ji sledi klinično nemo obdobje (okno), nato pa se pojavijo klinični znaki HUS. Poudariti moramo, da je včasih zgolj klinično razlikovanje med VTEC HUS in aHUS izjemno zahtevno, saj je pri obeh stanjih lahko prisotna driska, 25 % otrok z tipičnim HUS pa driske sploh nima. Zato razlikovanje med VTEC in aHUS le na osnovi prisotnosti ali odsotnosti kliničnih znakov s strani prebavil ni na mestu, še zlasti ne, ker je za boljšo napoved izida bolezni zelo pomembno pravočasno in pravilno zdravljenje, ki je pri VTEC HUS praviloma le simptomatsko, pri aHUS pa je poleg simptomatskega zdravljenja odločilno specifično zdravljenje (1).

## Diagnosticiranje

HUS je urgentno stanje, ki zahteva takojšnje ukrepanje. Diagnozo HUS postavimo klinično in temelji na **klinični triadi**, potrdimo pa jo z določenimi laboratorijskimi testi. Pri **trombocitopeniji** ( $Tr < 150.000/ml$  ali zmanjšanje njihovega števila za več kot 25 % glede na izhodiščno vrednost) in **mikroangiopatični hemolizi** ( $Hb < 100\text{ mg/l}$ , negativen izvid direktnega Coombsovega testa, povišane vrednosti LDH, znižane vrednosti haptoglobina ter  $> 1\%$  fragmentocitov) ter **ledvični prizadetosti** (oligurija/anurija, hematurija, proteinurija, elektrolitske in kislinsko-bazične motnje, arterijska hipertenzija) in/ali nevroloških simptomih in/ali simptomih s strani prebavil sta za diferencialno diagnozo evidentne TMA odločilna dva laboratorijska testa: **določitev aktivnosti ADAMTS13** in prisotnost **verocitotoksina v blatu**. Ob aktivnosti ADAMTS13  $> 5\%$ , govorimo o HUS, pri manjši aktivnosti pa o TTP (**Slika 1**) (3). Najpomembnejši test za razlikovanje med posameznimi oblikami HUS je določitev verocitotoksina v blatu. Če je izvid pozitiven, je najverjetnejša diagnoza VTEC HUS, medtem ko moramo pri negativnem izvidu najprej pomisliti na aHUS, zlasti ob odsotnosti kliničnih znakov drugih bolezni ali stanj, ki lahko povzročajo sekundarne oblike HUS (okužba s povzročiteljem *Streptococcus pneumoniae*, HIV in influenza A, sistemski eritematozni lupus, malignom, nekatera zdravila, nosečnost, porod, presaditev solidnih organov ali kostnega mozga). Za potrditev sekundarnih oblik HUS opravljamo usmerjene specialne laboratorijske in slikovne preiskave, za katere se odločimo na osnovi anamneze, bolnikovega kliničnega stanja ter izvidov osnovnih laboratorijskih in slikovnih preiskav.

Pri diagnozi aHUS so zlasti dolgoročno pomembne tudi preiskave komplementnega sistema in molekularnogenetske preiskave. Pri preiskavah komplementa sta pri aHUS značilno zmanjšana aktivnost aktivacije koplementa po alternativni poti (AH50) in komponenta komplementa C3. V določenih primerih so lahko znižane tudi koncentracije faktorjev

H, I, B, MCP ali so proti posameznim komponentam komplementa prisotna protitelesa (anti faktor H, I, B, C3 nefritični faktor). Molekularnogenetske preiskave so pomembne zlasti zaradi dolgoročne obravnave, saj je od rezultatov v veliki meri odvisna dolgoročna napoved izida bolezni. Vemo namreč, da so nekatere genetske napake bolj patogene kot druge in da se pri nekaterih boleznih ponovi pogosteje kot pri drugih, in sicer tako na nativni kot tudi na presajeni ledvici. Razumljivo je torej, da so ti podatki bistveni pri bolnikovi obravnavi, saj lahko z novejšimi načini zdravljenja v veliki meri preprečimo nastanek aHUS tako na nativni kot presajeni ledvici. O genetski obliki aHUS govorimo ob prizadetosti vsaj dveh članov iste družine ob izključitvi morebitne okužbe, ki bi lahko sprožila bolezen. Genetske oblike aHUS so tudi vsi primeri, pri katerih dokažemo eno ali več mutacij na desetih genih, ki so povezani z aHUS. V tem primeri je družinska anamneza lahko tudi negativna. Znani geni so (4):

- *CFH* – nosi zapis za komplementni faktor H, mutacije na njem so odgovorne za približno 30 % primerov aHUS;
- *CD46* (MCP) – nosi zapis za membransko kofaktorsko beljakovino, mutacije na njem so odgovorne za približno 12 % primerov aHUS;
- *CFI* – nosi zapis za komplementni faktor I, mutacije na njem so odgovorne za približno 10–20 % primerov aHUS;
- *C3* – nosi zapis za komplementni faktor C3, mutacije na njem so odgovorne za približno 5 % primerov aHUS;
- *CFB* – nosi zapis za komplementni faktor B, mutacije na njem so odgovorne za redke primere aHUS;
- *THBD* – nosi zapis za trombomodulin, mutacije na njem so odgovorne za 3–5 % aHUS;
- *DGKE* – nosi zapis za diacilglicerol kinazo, mutacije na njem so odgovorne za približno 27 % primerov aHUS v prvem letu starosti;
- *CFHR3*, *CFHR1*, *CFHR4* – nosijo zapis za komplementni faktor “related” protein 3, 1, in 4, delecije *CFHR1* in *CFHR3* ali *CFHR1* in *CFHR4* so odgovorne za približno 5–15 % aHUS.

## Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnoza HUS obsega klinična stanja, ki se prav tako kažejo z anemijo, trombocitopenijo in akutno ledvično okvaro (1):

- **diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)** se razlikuje od HUS po nenormalnih izvidih testov strjevanja krvi; DIK je pogost pojav pri otrocih s hudimi boleznimi (npr. septičnim šokom, masivno poškodbo tkiva ipd.);
- **trombotična trombocitopenična purpura (TTP)** je histološko podobna HUS; pri obeh najdemo histološko spremembo TMA, razlikujeta pa se zlasti po patofiziologiji in delno tudi po klinični sliki, ki ju natančno opisujemo v posameznih podpoglavjih;
- **sistemski vaskulitis** se navadno kaže z drugimi sistemskimi simptomi, kot so artritis, artralgije in kožni izpuščaj, ter s periferno prizadetostjo živčevja (npr. mononevritis multipleks), medtem ko je pri HUS centralna.

## Zdravljenje

Začetno zdravljenje HUS je vedno **podporno**. Anemijo zdravimo z trasfuzijo rdečih krvničk. Transfuziji trombocitov se načeloma izogibamo in indicirana je le ob življenje ogrožajočih krvavitvah ali pred invazivnimi posegi s pričakovano pomembno krvavitvijo. Pri bolniku s HUS skrbimo za vzpostavitev in vzdrževanje vodnega, elektrolitskega in kislinsko-bazičnega ravnovesja ter ustrezno nadomeščamo oziroma omejujemo tekočine ter elektrolite. Ob uremiji, azotemiji, pomembni hipervolemiji ali elektrolitskem in kislinsko-bazičnem neravnovesju, ki se ne odzivajo na klasično zdravljenje z zdravili, začnemo z dializnim zdravljenjem. Izogibati se moramo potencialno nefrotoksičnim zdravilom ali ukinemo zdravljenje s tistimi zdravili, za katera sumimo, da so povzročila HUS. Skrbimo za zadosten energijski vnos.

**Specifično zdravljenje** HUS je odvisno od etiologije HUS oziroma etiopatogeneze.

Sekundarni HUS zdravimo glede na vzrok. Pri VTEC HUS praviloma zadošča podporno zdravljenje. Pomembno je, da okužbe s povzročiteljem *Escherichia coli* ne zdravimo z antibiotiki, saj lahko liza bakterijskih celic povzroči dodatno sproščanje verocitotoksina in poslabša klinično stanje. Pri drugih oblikah sekundarnega HUS, povezanega z okužbami, npr. okužba z bakterijo *Streptococcus pneumoniae*, HIV, influenza A, je poleg podpornega zdravljenja pomembno tudi zdravljenje okužbe, ki je vzrok HUS. Tudi pri drugih oblikah sekundarnega HUS je poleg podpornega zdravljenja zelo pomembno specifično zdravljenje osnovne bolezni, ki je povzročila HUS. Tako npr. zdravimo sistemski eritematozni lupus, maligno hipertenzijo, karcinom, metilmalonsko acidurijo ter ukinemo zdravljenje z nekaterimi zdravili, kot so kalcinevrinski inhibitorji ali oralna kontracepcijska sredstva. Če opisano zdravljenje ni uspešno in je bolnik ogrožen, v izbranih hudih primerih poskusimo z eculizumabom (5–7).

Posebno poglavje pri specifičnem zdravljenju HUS je aHUS. Poteka naj v bolnišnici, kjer so na voljo vsi načini zdravljenja: dializno zdravljenje, plazemsko zdravljenje in dostopnost do eculizumaba (tj. monoklonskega protitelesa proti komponenti komplemента C5). aHUS je nujno stanje v pediatrični nefrologiji. Napoved izida bolezni je namreč odvisna od pravočasnega začetka specifičnega zdravljenja. S specifičnim zdravljenjem naj bi pričeli čim prej, tj. že ob sumu na aHUS. Ob klinični diagnozi HUS lahko utemeljeno posumimo na aHUS že takoj po prejetju izvida blata na verocitotoksin (če je ta negativen) ter izvida aktivnosti ADAMTS13 (če je ta normalna), kar pomeni v 24 urah. Specifični ukrepi so usmerjeni v obvladovanje prekomerne aktivacije alternativne poti komplementnega sistema, kar lahko dosežemo s plazemskim zdravljenjem ali z eculizumabom (8–11). Odločitev o načinu specifičnega zdravljenja je odvisna od starosti in velikosti otroka, tehničnih zmožnostih posameznega centra ter dostopnosti do eculizumaba. V centrih, kjer so na voljo vse terapevtske možnosti, otroku kot zdravilo prve

izbire damo eculizumab, še zlasti majhnemu otroku, pri katerem je izvajanje plazmafereze tehnično zahtevno in lahko postopek ogrozi bolnikovo varnost.

**Plazemsko zdravljenje.** Plazemsko zdravljenje vključuje infuzijo sveže zmrznjene plazme in membransko plazmaferezo (MPF); vsaka od njiju ima prednosti in pomanjkljivosti. Z infuzijo sveže zmrznjene plazme nadomeščamo funkcionalne regulatorje komplementa in je lahko učinkovita pri popolnem pomanjkanju (npr. pri pomanjkanju faktorja H). Z MPF ob nadomeščanju tudi odstranjujemo morebitne inhibitorje komplementnega sistema, provnetne in protrombogene dejavnike, ki povzročajo poškodbo endotela ter hiperagregacijo trombocitov. Slednja je bolj univerzalno učinkovita pri praktično vseh oblikah aHUS. Nobena od opisanih oblik plazemskega zdravljenja pa ni uspešna pri aHUS zaradi mutacij na MCP, saj ne gre za cirkulirajočo beljakovino, pač pa za beljakovino celične membrane. Praktično vsi bolniki s to mutacijo dosežejo remisijo tudi brez plazemskega zdravljenja (12). Pri obeh oblikah plazemskega zdravljenja so možne alergijske reakcije. Infuzija sveže zmrznjene plazme ne zahteva centralnega venskega pristopa, medtem ko je slednji praktično obvezen pri plazmaferezi. Po infuziji plazme lahko nastopijo hipervolemija, arterijska hipertenzija, odpoved srca in hiperproteinemija. Najpogostejši zapleti plazmafereze pa so nedelovanje centralnega venskega pristopa in hipotenzija.

Pred približno 30 leti so ugotovili, da plazemsko zdravljenje zelo izboljša preživetje bolnikov s HUS-TTP. Tako je plazemsko zdravljenje dolga leta veljalo za zdravljenje izbire aHUS (12). Nekatera opažanja nakazujejo, da je čim prejšnje in intenzivno plazemsko zdravljenje nujno pri preprečevanju umrljivosti bolnikov z aHUS, medtem ko vzdrževalno plazemsko zdravljenje preprečuje ponovitve bolezni ter končno ledvično odpoved (13, 14).

Pri bolnikih z aHUS zaradi protiteles anti fH do-

datna imunosupresija ob MPF še izboljša napoved izida bolezni (15–17).

**Eculizumab.** Eculizumab je humanizirano monoklonsko protitelo razreda IgG, ki se z veliko afiniteto veže na komponento komplementa C5, s tem blokira njegovo razgradnjo v C5a in C5b ter tako moti nastanek terminalnega kompleksa komplementa C5b-9. Glavni patofiziološki mehanizem nastanka aHUS je disregulacija alternativne poti komplementa, zato je prekomerno in nenadzorovano aktivna. Slednje preko aktivacije terminalnega kompleksa komplementa vodi v poškodbo endotela ter protrombotično stanje. Eculizumab z blokado terminalnega kompleksa komplementa nekontrolirano aktivnost zmanjša oziroma jo blokira. Izsledki številnih raziskav poročajo o odličnih uspehih eculizumaba pri zdravljenju bolnikov z aHUS, zato ga mnogi priporočajo kot zdravljenje prve izbire (18–35). Na osnovi teh rezultatov sta FDA (angl. *Food and Drug Administration*) v ZDA ter Evropska agencija za zdravila (EMA) v Evropi sprejeli aHUS kot uradno indikacijo za zdravljenje z eculizumabom (36). Če je zdravljenje z eculizumabom uspešno, priporočamo dolgotrajno slednje (36). Trajanje zdravljenja ni natančno opredeljeno, v poročilu NICE (angl. *The National Institute for Health and Care Excellence*) so navedene le indikacije, pri katerih naj eculizumaba ne bi ukinjali (37). Morda bodo nadaljnje izkušnje pokazale, pri katerih bolnikih z nizkim tveganjem ponovitve bolezni bi lahko zdravljenje z eculizumabom ukinili. Vsakakor pa moramo takšnega bolnika skrbno slediti in ob prvih znakih TMA pravočasno ukrepati.

Ob blokadi terminalne poti komplementnega sistema z eculizumabom bolnika ogrožajo okužbe z enkapsuliranimi bakterijami, zlasti povzročitelji *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ter *Haemophilus influenzae*. Pred začetkom zdravljenja je nujna zaščita – cepljenje in/ali profilaksa z antibiotiki. Če klinična situacija časovno ne dopušča načrtovanega cepljenja, je indicirana antibiotična profilaksa. **Priporočamo cepljenje proti povzro-**

Tabela 2. Napoved izida bolezni pri bolnikih z atipičnim hemolitično uremičnim sindromom, ki prejemajo plazemsko zdravljenje (38).  
Table 2. Prognosis of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome treated with plasma infusion or plasma exchange (38).

| Gen     | Remisija   | Smrt ali KLO |
|---------|--|--------------|
| CFH     | 63 %<br>popolna 5 %, delna 58 %  | 37 %         |
| CFI     | 25 %<br>popolna 12,5 %, delna 12,5 %   | 75 %         |
| MCP     | 97 % zdravljenih bolnikov<br>popolna 90 %, delna 7 %<br>100 % nezdravljenih bolnikov | ni podatka   |
| C3      | 57 %<br>popolna 43 %, delna 14 %   | 43 %         |
| THBD    | 88 %<br>popolna 62 %, delna 25 %   | 12 %         |
| anti-FH | 75%<br>popolna 25 %, delna 50 %  | ni podatka   |

Legenda: KLO – končna ledvična odpoved.

Legend: KLO – end - stage renal failure

### čiteljem *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ter *Haemophilus influenzae* tipa B.

Do pred kratkim smo za povzročitelja *Neisseria meningitidis* cepili le s polisahardnim konjugiranim tetravalentnim cepivom proti serotipom A, C, Y in W135 (Nimenrix®). Zavedamo se, da prav zaradi sistematičnega cepljenja proti tem serotipom v populaciji srednje Evrope in tudi v Sloveniji prevladujejo okužbe s serotipom B. Ker pri otrocih meningokokne okužbe lahko potekajo bolj invazivno, ob prejetju eculizumaba priporočamo še antibiotično profilakso s penicilinom ali z amoksicilinom. Pri odraslih bolnikih se o tem odloča lečeči zdravnik, odvisno od posameznikovega tveganja za takšno okužbo. Od začetka letošnjega leta je na evropskem trgu že registrirano tudi rekombinantno cepivo proti povzročitelju *Neisseria meningitidis* serotipa B (Bexsero®). Na Kliničnem oddelku za nefrologijo Pediatrične klinike v Ljubljani smo s tem cepivom cepili že dva otroka, pri katerih smo ob eculizumabu lahko ukinili antibiotično profilakso.

Pri otrocih je potrebno tudi cepljenje proti povzročiteljema *Streptococcus pneumoniae* ter *Haemophilus influenzae* tipa B. Priporočamo, da se otroci mlajši od dveh let cepijo s 13-valentnim polisaharidnim

konjugiranim cepivom proti povzročitelju *Streptococcus pneumoniae* serotipov 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F in 23F (Prevenar®). Pri otrocih, starejših od dveh let, priporočamo še cepljenje s polisaharidnim cepivom (Pneumo 23®), ki zaščiti pred 23 tipi povzročitelja *Streptococcus pneumoniae*. Hiberix® je konjugirano cepivo proti povzročitelju *Haemophilus influenzae* tipa B, in je sicer v programu obveznega cepljenja v Sloveniji že nekaj let, zato z njim ob eculizumabu cepimo samo tiste otroke in odrasle, ki še niso bili cepljeni v sklopu obveznega cepljenja.

### Napoved izida bolezni

Napoved izida bolezni je odvisna od vzroka HUS oziroma oblike HUS. Praviloma je ugodnejša pri sekundarnih oblikah HUS, če seveda pozdravimo ali odstranimo osnovni vzrok, ki je do HUS pripeljal. To zlasti velja za VTEC HUS, ki ga pri večini bolnikov popolnoma pozdravimo, ne zapušča posledic in se praviloma tudi ne ponovi. Kljub temu so dolgoročno možne posledice, npr. proteinurija, povišan krvni tlak in kronična ledvična bolezen, zato priporočamo, da vse bolnike po prebolelem VTEC HUS redno spremljamo. Povsem drugače velja za



aHUS, ki se lahko ponovi, vsaka ponovitev pa lahko poteka v hujši obliki, ponovi pa se lahko tudi na presajeni ledvici. Gre za eno najbolj pogubnih oblik ledvične TMA. Napoved izida aHUS je izrazito odvisna od pravočasnega začetka specifičnega zdravljenja. Časovni zamik med pojavom bolezni in začetkom specifičnega zdravljenja je premosorazmeren s preživetjem in z izboljšanjem ledvičnega delovanja (1, 8, 21). Pomembna je tudi vrsta genetskega okvare, saj je pri nekaterih napoved izida precej slabša kot pri drugih. V Tabeli 1 prikazujemo klinične značilnosti bolnikov z aHUS glede na vrsto genetske motnje. Vidimo, da sta smrtnost in ledvična odpoved pri nezdravljenem aHUS zelo visoki, da se nezdravljena bolezen v visokem deležu ponovi ter da se razen pri mutaciji na MCP zelo rada ponovi tudi na presajeni ledvici (38). Nekoliko boljša kot pri nezdravljenih bolnikih, vendar še vedno slaba, je napoved izida bolezni pri bolnikih z aHUS, ki prejemajo plazemsko zdravljenje (39). Tudi pri njih je uspešnost zdravljenja odvisna od vrste genetske motnje. V Tabeli 2 prikazujemo napoved izida bolezni pri bolnikih z aHUS, ki prejemajo plazemsko zdravljenje. Kljub plazemskemu zdravljenju je napoved izida bolezni glede ledvične funkcije še vedno slaba, vendar pa jo je možnost zdravljenja z eculizumabom, inhibitorjem komponente kompleksa C5, zelo izboljšala (18–35).

## TROMBOTIČNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA

### Definicija in patofiziologija

Trombotična trombocitopenična purpura je posledica pomanjkanja aktivnosti encima, ki v normalnih okoliščinah cepi ultradolge multimerne von Willebrandovega faktorja (vWf) v krajše. Gre za plazemski encim ADAMTS 13 (*angl.* a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 – von Willebrand factor cleaving protein) (40, 41). Endotelne celice v normalnih okoliščinah sproščajo ultradolge multimerne vWF, ki pa

se pri pomanjkanju aktivnosti ADAMTS13 kopičijo v plazmi. Nanje se vežejo trombociti, še posebej v pogojih visokega trenja ob pretoku krvi v malih žilah možganov, srca in ledvic (4043).

### Vzroki in razdelitev

Pomanjkanje aktivnosti ADAMTS13 je posledica prirojenih ali pridobljenih razlogov. Večina (70–80 %) primerov TTP je **pridobljenih** in je posledica cirkulirajočih inhibitornih protiteles proti ADAMTS13. Navadno se pojavijo prehodno in ob remisiji bolezni izginejo (42, 43). V večini primerov gre za protitelesa IgG (42–44), čeprav opisujejo tudi protitelesa IgM in protitelesa IgA (44). **Prirojena TTP (Upshaw-Schulmanov sindrom, familiarna recesivna oblika TTP)** predstavlja manj kot 10 % primerov TTP in je posledica mutacij na genu, ki nosi genetski zapis za encim ADAMTS13 (45, 46). Pri bolnikih s familiarno recesivno obliko TTP opisujejo več kot 80 različnih mutacij na genu za ADAMTS13.

### Poznamo tudi druge oblike TTP:

- **TTP v povezavi z okužbo s HIV** je lahko prvi znak aidsa. Lahko je povezana s hudim pomanjkanjem aktivnosti ADAMTS13 ter protitelesi proti ADAMTS13 (47).
- **TTP v povezavi z nosečnostjo** predstavlja kar 5–25 % vseh primerov TTP (48–50). Razlikovanje med TTP in drugimi, pogostejšimi oblikami TMA (preeklampsija, sindrom HELLP, HUS) med nosečnostjo je včasih zelo zahtevno.
- **TTP lahko nastane tudi zaradi jemanja določenih zdravil** (49, 51). Najpogosteje opisujejo kinin, tiklodipin, klopidogrel, simvastatin, trimetoprim in interferon. V večini primerov gre za idiosinkratsko reakcijo, sproženo s protitelesi.
- **TTP po presaditvi solidnih organov ali kostnega mozga** se lahko razvije zaradi različnih dejavnikov. Najpogostejši razlog so škodljivi vplivi na endotelne celice zaradi kemoterapi-

je, okužb in imunosupresije (zlasti kalcinevrinski inhibitorji) ter reakcija presadka proti gostitelju. V teh primerih najdemo normalno aktivnost ADAMTS13, redko so prisotni nevrološki simptomi. Bolezen se slabo odziva na plazmaferezo. Najpogosteje gre za izolirano hematološko prizadetost, tj. hemolitično anemijo in trombocitopenijo ob odsotnosti drugih sistemskih znakov mikrotromboz (52).

- **TTP v sklopu različnih malignih bolezní** najpogosteje ugotavljamo pri adenokarcinomu (53). Lahko se pojavi na začetku bolezni ali v fazi sistemskega razvoja. Aktivnost ADAMTS13 praviloma ni zelo znižana (54).
- **TTP v povezavi s pankreatitisom.** Opisujejo primere TTP v sklopu pankreatitisa, lahko v akutni fazi ali celo nekaj dni po končani bolezni. Aktivnost ADAMTS13 ni zelo znižana in ne odraža resnosti bolezni. Uspešno je zdravljenje z membransko plazmaferezo (MPF) in s kortikosteroidi (55).

### Klinična slika ter razlikovanje med TTP in aHUS

Posamezne oblike TTP se lahko izrazijo v različnih življenjskih obdobjih. Pridobljena TTP je zaradi inhibirajočih protiteles proti ADAMTS 13 praviloma bolezen odraslih, vendar se lahko pojavi tudi pri otrocih, zlasti adolescentih. Po drugi strani se lahko pridobljena TTP pojavi že v obdobju novorojenčka, sicer pa lahko kadar koli v življenju. Histološko sta TTP in aHUS podobni bolezenski stanji, pri obeh najdemo histološko spremembo TMA, razlikujeta pa se zlasti po patofiziologiji in delno tudi po klinični sliki. Praviloma tako TTP kot aHUS zaznamuje klinična triada: **neimunska hemolitična mikroangiopatska anemija** (bledica, rumenica, prisotnost fragmentocitov, nizke vrednosti hemoglobina, nizke vrednosti haptoglobina, povišane vrednosti LDH, negativen izvid Coombsovega testa), **trombocitopenija** (epistaksa, petehije, ekhimoze, krvavitev iz dlesni, hematurija, menoragija, krvavitev iz prebavil, hemoptiza, krvavitev v

mrežnico) in **akutna ledvična okvara** (oligurija, anurija, proteinurija, hematurija, elektrolitske in kislinsko-bazične motnje, arterijska hipertenzija), vendar so lahko klinične nianse pri opisanih boleznih drugačne. Pri aHUS je v ospredju prizadetost ledvic (50, 51), čeprav so možne manifestacije na katerem koli organskem sistemu. Pri TTP je klinična slika bolj sistemska, vendar je pogosto vodilna prizadetost centralnega živčnega sistema (CŽS), ki se klinično lahko različno izraža. Bolnik je lahko zmeden, ima motnje zavesti do kome, krče, prehodne ishemične napade, motnje govora, motnje vida in parezo. Poudariti moramo, da prizadetost CŽS pri aHUS pogosto podcenjujemo in da vsekakor ni patognomonična za TTP. V pomoč pri kliničnem razlikovanju med aHUS in TTP, ki je včasih nemogoče, so lahko tudi sledeča klinična opazovanja: pri aHUS so pogosteje kot pri TTP prizadeta prebavila, pogosteje pa je prisotna tudi povečana žilna prepustnost s posledičnima plevralnim in perikardialnim izlivom, ascitesom, akutnim sindromom dihalne stiske (ARDS), PRESS ter eksudativno retinopatijo. Precej značilna, vendar ne patognomonična, je tudi povezanost med krvno sliko in resnostjo bolezni. Praktično pravilo je, da je pri TTP ob začetku bolezni število trombocitov nižje kot pri aHUS ( $<10-30 \times 10^9/l$ ) (50, 51). Pri TTP je število trombocitov premosorazmerno z resnostjo bolezni, medtem ko pri aHUS prizadetost organov nastopi celo brez poslabšanje trombocitopenije. Pri bolnikih s TTP v 50 % opisujejo povišane vrednosti troponina (56), kar potrjuje da je pri TTP relativno pogosto prizadeto tudi srce. Odpoved srca je pogostejša pri bolnikih, ki so dobili transfuzijo trombocitov (57).

### Diagnosticiranje

TTP je nujno stanje, zato moramo z zdravljenjem začeti takoj. Na bolezen pomislimo na podlagi klinične slike, potrdimo pa jo z usmerjenimi laboratorijskimi preiskavami. Pri trombocitopeniji in mikroangiopatski hemolizi ter prisotnosti nevroloških simptomov in/ali ledvične prizadetosti in/ali simptomov s strani prebavil sta za diferencialno

diagnozo očitne TMA odločilna rezultata dveh laboratorijskih testov: določitve aktivnosti ADAMTS13 in ugotavljanja prisotnosti verocitotoksina v blatu. Če je aktivnost ADAMTS13 zmanjšana ( $\leq 5\%$ ) govorimo o TTP. Pri povečani aktivnosti je diagnoza HUS (**Slika 1**) (3). Nadaljnje razlikovanje med pridobljeno in prirojeno TTP sloni na dodatnih laboratorijskih preiskavah. Pridobljeno TTP dokažemo z zmanjšano aktivnostjo ADAMTS 13 ( $\leq 5\%$ ) ob normalni količini antigena ADAMTS13 in prisotnosti inhibirajočih protiteles proti ADAMTS13. Za prirojeno TTP so značilne zmanjšana aktivnost ADAMTS13 ( $\leq 5\%$ ), zmanjšana količina antigena ADAMTS13, in odsotnost inhibirajočih protiteles proti ADAMTS13. Diagnozo prirojena TTP potrdimo še z molekularnogenetskim testiranjem (dokaz homozigotne ali sestavljene heterozigotne mutacije na genu za ADAMTS13) (58).

### Diferencialna diagnoza

Podobno kot pri HUS v diferencialni diagnostiki pomislimo na klinična stanja, ki se kažejo z anemijo, trombocitopenijo in akutno ledvično okvaro (1):

- **diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK);**
- **TTP;**
- **sistemski vaskulitis.**

### Zdravljenje

TTP je nujno stanje, zato z zdravljenjem začnemo že ob sumu na TTP oziroma čim prej (v prvih 4–8 urah po nastopu bolezni, ne glede na čas dneva). Nezdravljena TTP je povezana z visoko smrtnostjo (do 90%), smrt pa lahko nastopi že v prvih 24 urah od pojava bolezni (58). Zdravljenje TTP je sicer **podporno** (nadomeščanje tekočin, poprava elektrolitskega in kislinsko-bazičnega neravnovesja, transfuzija eritrocitov, folna kislina, protibolečinsko zdravljenje, simptomatsko zdravljenje zapletov na posameznih organskih sistemih ipd.) in **specifično**. Specifično zdravljenje je usmerjeno v povečevanje

aktivnosti ADAMTS13, kar dosežemo s plazemskim zdravljenjem. Načini zdravljenja posameznih oblik TTP se nekoliko razlikujejo.

Pri **pridobljeni TTP** so prisotna inhibirajoča protitelesa proti ADAMTS13. Zdravljenje z MPF ima zato prednost pred infuzijo sveže zmrznjene plazme, saj na ta način poleg nadomeščanja aktivnega ADAMTS13 hkrati tudi odstranjujemo protitelesa (59, 60). Ker je za izid bolezni bistveno hitro ukrepanje s plazemskim zdravljenjem, je ob morebitni neizvedljivosti MPF v doglednem času (v 4–8 urah po začetku bolezni) veliko bolje takojšnje zdravljenje z infuzijami sveže zmrznjene plazme kot čakanje na izvedbo plazmafereze. V kombinaciji s plazmaferezo naj bolnik s pridobljeno TTP prejme tudi **kortikosteroide**. Zdravljenje z visokimi, pulznimi odmerki steroidov lahko pomembno izboljša izid bolezni (61). Ob neuspešnosti zdravljenja z MPF in zdravljenja s kortikosteroidi ter relapsu TTP ali huje potekajoči TTP z življenje ogrožajočimi zapleti (zapleti s strani CŽS, srca) priporočamo zdravljenje z **rituksimabom** (62–65) v štirih odmerkih po 375 mg/m<sup>2</sup> v tedenskih intervalih. S tovrstnim zdravljenjem dosežemo zmanjšanje protiteles priti ADAMTS13 in porast aktivnosti ADAMTS13. Zmanjša se tudi verjetnost relapsov. Izsledki nedavne raziskave celo kažejo, da je rituksimab učinkovito zdravilo prve izbire pri idiopatski TTP (64). Kot zdravila druge izbire pridejo v poštev **kalcinevrinski inhibitorji** (npr. ciklosporin A in takrolimus). Drugih zdravil (**vinkristin, ciklofosfamid**) ob možnosti zdravljenja z rituksimabom ne priporočamo več, saj so njihovo učinkovitost pri idiopatski TTP dokazali le na majhnem številu bolnikov, hkrati pa lahko povzročajo resne neželene učinke (66, 67).

Pri **prirojeni TTP** bi bilo teoretično najbolj učinkovito nadomeščanje čistega ADAMTS13, vendar takšnega pripravka, ki bi bil pridobljen iz plazme ali z rekombinantno tehnologijo, še ni, zato se tudi v teh primerih poslužujemo plazemskega zdravljenja z infuzijami sveže zmrznjene plazme in/ali plazmaferezo. Obstaja koncentrat faktorja VIII, ki vsebuje

tudi ADAMTS13, njegova prednost pa je v majhnem infuzijskem volumnu, kar omogoča, da ga uporabljamo ambulantno (68).

## LITERATURA

- Niaudet P. Overview of hemolytic uremic syndrome in children. Mattoo TK, Kim MS, eds. UpToDate 2015.
- Liszewski MK, Atkinson JP. Overview and clinical assessment of the complement system. Stiehm ER, Schur PH, Feldweg AM, eds. UpToDate 2015.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo JM et al. An update for atypical haemolytic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013; 33: 27–45.
- Noris M, Bresin E, Mele C, Caprioli J, Remuzzi G. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. 2007 Nov 16 [Updated 2013 Aug 8]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.
- Dhakal P, Giri S, PATAK R, Bhatt VR. Eculizumab in transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 9. Pii: 1076029615599439 (Epub ahead of print).
- Wilson CH, Brown AL, White SA, Goodship TH, Sheerin NS, Manas DM. Successful treatment of de novo posttransplant thrombotic microangiopathy with eculizumab. *Transplantation* 2011; 92: e42-3.
- Chandran S, Baxter-Lowe L, Olson JL, Tomlanovich SJ, Webber A. Eculizumab for the treatment of de novo thrombotic microangiopathy post simultaneous pancreas-kidney transplantation - a case report. *Transplant Proc* 2011; 43: 2097-101.
- Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med* 2012; 41: e115-35.
- Licht C, Muus P, Legendre C. Eculizumab is an effective long-term treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) previously receiving chronic plasma exchange/infusion (PE/PI): extension study results. *Blood* 2011; 118: abstr 3303.
- Greenbaum L, Babu S, Furman RR. Eculizumab is an effective long-term treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) resistant to plasma exchange/infusion (PE/PI): results of an extension study. *Blood* 2011; 118: abstr 193.
- Greenbaum LA, Babu S, Furman R. Continued improvements in renal function with sustained eculizumab (ECU) in patients (PTS) with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) resistant to plasma exchange/infusion (PE/PI). *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 197A abstr TH PO367.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844-59.
- Sellier-Leclerc AL, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2392-400.
- Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 673-81.
- Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Anchin B et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2180-7.
- Boyer O, Balzamo E, Charbit M, Biebuyck-Gouge N, Salomon, Dragon-Duray MA et al. Pulse cyclophosphamide therapy and clinical remission in atypical hemolytic uremic syn-

- drome with anti-complement factor H autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 923-7.
17. Lionet A, Provôt F, Glowacki F, Fremeaux-Bacchi V, Hazzan M. A case of adult atypical haemolytic uraemic syndrome related to anti-factor H autoantibodies successfully treated by plasma exchange, corticosteroids and rituximab. *NDT Plus* 2009; 2: 458-60.
  18. Ohanian M, Cable C, Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Pharmacol* 2011; 3: 5-12.
  19. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH Jr, Ghayraybeh SI, Hogue C. Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 613-9.
  20. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 544-6.
  21. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, Opazo Saez A, Vester U, Baba HA et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 542-4.
  22. Legault DJ, Boelkins MR. Successful Treatment of aHUS recurrence and arrest of plasma exchange resistant TMA post-renal transplantation with the terminal complement inhibitor eculizumab. *Blood* 2009; 114: abstr 2421.
  23. Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T. Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 708-11.
  24. Weitz M, Amon O, Bassler D, Koenigsrainer A, Nadalin S. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1325-9.
  25. Nester C, Stewart Z, Myers D, Jetton J, Nair R, Reed A et al. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1488-94.
  26. Durán CE, Blasco M, Maduell F, Campistol JM. Rescue therapy with eculizumab in a transplant recipient with atypical haemolytic uremic syndrome. *Clin Kidney J* 2012; 5: 28-30.
  27. Mache CJ, Acham-Roschitz B, Fremeaux-Bacchi V, Kirschfink M, Zipfel PF, Roedel S et al. Complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1312-6.
  28. Kose O, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr T, Mache C, Nurnberger J. New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 669-72.
  29. Lapeyraque AL, Fremeaux-Bacchi V, Robitaille P. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 621-4.
  30. Prescott HC, Wu HM, Cataland SR, Biocchi RA. Eculizumab therapy in an adult with plasma exchange-refractory atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol* 2010; 85: 976-7.
  31. Ohanian M, Cable C, Halka K. Reduced dose maintenance eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): an update on a previous case report. *Clin Pharmacol* 2011; 3: 45-50.
  32. Chatelet V, Fremeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Ficheux M, Hurault de Ligny B. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009; 9:2644-5.
  33. Vilalta R, Lara E, Madrid A, Chocron S, Munoz M, Casquero A et al. Long-term eculizumab improves clinical outcomes in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2323-6.
  34. Legendre CM, Babu S, Furman R. Safety and efficacy of eculizumab in aHUS patients resistant to plasma therapy: interim analysis from a phase II trial. *J Am Soc Nephrol* 2010;

- 21(suppl): 93A abstr SA FC406.
35. Muus P, Legendre CM, Douglas K. Safety and efficacy of eculizumab in aHUS patients on chronic plasma therapy: interim analysis of a phase II trial. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 Suppl: 402A abstr FH PO1274.
  36. Alexion Pharmaceuticals I. Soliris (eculizumab). Ficha técnica 2012.
  37. Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. NICE highly specialised technologies [HST1] Published date: January 2015.
  38. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 60.
  39. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844-59.
  40. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001; 98: 1662-6.
  41. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413: 488-94.
  42. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 1578-84.
  43. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339: 1585-94.
  44. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 2007; 109: 2815-22.
  45. Upshaw JD Jr. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1978; 298: 135-2.
  46. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600.
  47. Malak S, Wolf M, Millot G, Mariotte E, Vayradier A, Meynard JL et al. Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scand J Immunol* 2008; 68: 337-44.
  48. Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 413-28.
  49. Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2004; 44: 1149-58.
  50. Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 132: 66-74.
  51. Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* 2008; 142: 819-26.
  52. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 2007; 92: 95-100.
  53. Kwaan HC, Gordon LI. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient. *Acta Haematologica* 2001; 106: 52-6.
  54. Fontana S, Gerritsen HE, Kremer HJ, Furlan M, Lammle B. Microangiopathic hemolytic

- anaemia in metastasizing malignant tumours is not associated with a severe deficiency of the von Willebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol* 2001; 113: 100-2.
55. McDonald V, Laffan M, Benjamin S, Bavan D, Machin S, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura precipitated by acute pancreatitis: a report of seven cases from a regional UK TTP registry. *Br J Haematol* 2009; 144: 430-3.
  56. Hughes C, McEwan JR, Longair I, Hughes S, Cohen H, Machin S et al. Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with troponin T and IgG antibodies to ADAMTS 13. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 529-36.
  57. Gami AS, Hayman SR, Grande JP, Garovic VD. Incidence and prognosis of acute heart failure in the thrombotic microangiopathies. *Am J Med* 2005; 118: 544-7.
  58. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; 158: 323-35.
  59. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martinez A et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/ hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995; 70: 319-23.
  60. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC 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; 325: 393-7.
  61. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010; 89: 591-6.
  62. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005; 106: 1932-7.
  63. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007; 136: 451-61.
  64. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011; 118: 1746-53.
  65. Heidel F, Lipka DB, von Auer C, Huber C, Scharrer I, Hess G. Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anaemia. *Thromb Haemost* 2007; 97: 228-33.
  66. Mazzei C, Pepkowitz S, Klapper E, Goldfinger D. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a role for early vincristine administration. *J Clin Apher* 1998; 13: 20-2.
  67. Bohm M, Betz C, Miesbach W, Krause M, von Auer C, Geiger H et al. The course of ADAMTS-13 activity and inhibitor titre in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma exchange and vincristine. *Br J Haematol* 2005; 129: 644-52.
  68. Allford SL, Harrison P, Lawrie AS, Liesner R, MacKie IJ, Machin SJ. Von Willebrand factor cleaving protease activity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2000; 111: 1215-22.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

Prof. dr. Tanja Kersnik Levart, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo

SPS Pediatrična klinika

Univerzitetni Klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

1000 Ljubljana

Tel: +386 1 522 71 45

Fax: +386 1 522 96 20

e-mail: tanja.kersnik@guest.arnes.si

**Prispelo/Received: 4. 10. 2015**

**Sprejeto/Accepted: 13. 10. 2015**