



Aleksandra Żurowska¹, Maria Szczepańska², Alicja Dębska-Ślizień³,
Magdalena Durlik⁴, Ryszard Grenda⁵, Marian Klinger⁶, Michał Nowicki⁷,
Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska⁸, Danuta Zwolińska⁹, Ryszard Gellert¹⁰

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Nefrologii i Nadciśnienia, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Pediatrii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁵Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

⁶Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii, Instytut Medycyny, Uniwersytet Opolski i Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu

⁷Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁸Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁹Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹⁰Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański im. Ks. Jerzego Popiełuszki w Warszawie

Postępowanie z chorym z podejrzeniem mikroangiopatii zakrzepowej. Stanowisko Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-Mocznicowego

Management of patients with suspected thrombotic microangiopathy. Position of the Coordinating Group for the Treatment of Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome

ABSTRACT

Thrombotic microangiopathic lesions (TMA) occur in patients with organ damage, most commonly of the kidneys (acute renal failure, hematuria, proteinuria, hypertension) or the central nervous system (CNS) which is accompanied by non-immune hemolytic anemia and thrombocytopenia. The causes of TMA are very diverse and form the basis of its contemporary pathophysiological classification that directs therapeutic treatment. The diagnosis of TMA is based on the clinical picture and specialist laboratory tests (ADAMTS13 activity, anti-ADAMTS13 antibodies, PCR towards STEC, complement system tests, anti-H antibodies and others). They enable the distinction between TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura)

treated with plasmapheresis or plasma infusions and rituximab, STEC HUS (Hemolytic Uremic Syndrome in the course of infection with verotoxin — producing *E. coli*) treated symptomatically and aHUS (atypical HUS) requiring treatment with eculizumab. The availability of effective treatment with anti-C5 antibodies for patients with aHUS associated with complement dysfunction requires urgent differential diagnosis. The decision on the duration of treatment needs to be individualised and will depend on clinical data and the recognized genetic background.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 3, 187–201

Key words: thrombotic microangiopathies, haemolytic-uremic syndrome, complement system disorders, mutations of complement system genes, eculizumab

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska
Katedra i Klinika Pediatrii,
Nefrologii i Nadciśnienia
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: azur@gumed.edu.pl

WSTĘP

Mikroangiopatie zakrzepowe (TMA, *thrombotic microangiopathic*) obejmują grupę chorób charakteryzujących się występowaniem niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości oraz uszkodzenia narządowego [najczęściej nerek lub ośrodkowego układu nerwowego (OUN)]. Klasyfikacja TMA jest przedmiotem ciągłych zmian z powodu postępu wiedzy dotyczącej ich różnorodnej patofizjologii oraz pojawiania się nowych, skutecznych metod leczenia. Patofizjologiczna klasyfikacja TMA wyróżnia zakrzepową plamicę małopłytkową (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) związaną z niedoborami proteazy rozszczepiającej multimery czynnika von Willebranda (ADAMTS13, *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs* 13) oraz zespół hemolityczno-mocznicowy (ZHM) o złożonych mechanizmach powstawania. Zespół hemolityczno-mocznicowy często jest związany z zakażeniem szczepami *Escherichia coli* produkującymi werotoksynę (STEC HUS, *Shiga toxin producing Escherichia coli haemolytic-uremic syndrome*). Rzadziej towarzyszy infekcjom niezwiązanym z werotoksyną bądź różnorodnym stanom chorobowym (nadciśnienie złośliwe, glomerulopatie, choroby układowe, stan po przeszczepieniu narządu unaczynionego lub szpiku, nowotwory złośliwe) lub zostaje wyindukowany stosowanymi lekami. Występuje ponadto u kobiet w ciąży albo połogu. Niezwykle ważną przyczyną TMA są genetycznie uwarunkowane dysfunkcje układu dopełniacza spowodowane mutacjami genów kodujących czynnik H, I, B lub C3 czy MCP lub przeciwciałami anty-H lub anty-I, lub rzadszymi mutacjami genów kodujących trombomodulinę, kinazę diacyloglycerolu epsilon (DGKE) czy kobalaminę.

Zespół hemolityczno-mocznicowy związany z nadmierną aktywacją układu dopełniacza (aZHM, atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy) wymaga sprawnego rozpoznania ze względu na możliwość skutecznego leczenia. Eculizumab (monoklonalne przeciwciało anty-C5) jest dostępny w Polsce od 1 stycznia 2018 roku w programie lekowym. Rozpoznanie aZHM nie jest jednak łatwe, gdyż opiera się na wykluczeniu innych chorób rzadkich będących przyczyną TMA. Zespół Koordynujący ds. Leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-Mocznicowego w Polsce, przygotował rekomendacje ułatwiające rozpoznanie oraz leczenie aZHM w celu wsparcia lekarzy w pro-

wadzeniu tej trudnej grupy chorych. Rekomendacje bazują na aktualnym piśmiennictwie oraz dotychczasowym doświadczeniu Zespołu.

DIAGNOSTYKA MIKROANGIOPATII ZAKRZEPOWEJ

ROZPOZNANIE KLINICZNE

Mikroangiopatię zakrzepową (TMA) rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych — niedokrwistości hemolitycznej oraz małopłytkowości, występujących u chorych z uszkodzeniem narządowym, w tym przede wszystkim nerek lub ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Mikroangiopatia zakrzepowa jest terminem histopatologicznym opisującym bardzo zróżnicowaną grupę chorób, które objawiają się zmianami hematologicznymi w postaci niedokrwistości hemolitycznej i małopłytkowości oraz uszkodzeniem narządowym o charakterze zmian zakrzepowych. Zmiany o typie TMA opisywane są najczęściej w nerkach oraz w OUN, ale mogą wystąpić również w innych narządach, np. w mięśniu sercowym, trzustce, wątrobie czy przewodzie pokarmowym. W odniesieniu do niedokrwistości hemolitycznej w przebiegu TMA stosuje się opisowe określenie mikroangiopatyczna anemia hemolityczna (MAHA), oznaczające nieimmunologiczną hemolizę (ujemny odczyn antyglobulinowy — odczyn Coombsa) spowodowaną wewnątrzcząnniową fragmentacją krwinek czerwonych, widocznych w rozmazie krwi jako schistocyty. W tabeli 1 przedstawiono badania laboratoryjne stosowane w rozpoznaniu TMA [1].

ROLA BIOPSJI NERKI W ROZPOZNANIU TMA

Biopsja nerki (lub innego uszkodzonego narządu) nie jest potrzebna do potwierdzenia charakterystycznego rozpoznania klinicznego TMA. Może jednak być przydatna u chorych, u których istnieją trudności diagnostyczne (np. podejrzenie nawrotu aZHM lub powstanie ZHM *de novo* w nerce przeszczepionej, rozpoznanie ZHM u chorych z toczniem układowym, różnicowanie przyczyn ostrego uszkodzenia nerek u kobiet po porodzie). Biopsja może potwierdzić lub wykluczyć rozpoznanie TMA, nie daje natomiast odpowiedzi co do jej przyczyny. Zmiany widoczne w biopsji mogą mieć charakter zmian aktywnych lub zejściowych, po wcześniejszych rzutach choroby. Istotnymi metodami oceny tkanki biopsyjnej są badanie immunohistochemiczne lub im-

▶▶Mikroangiopatię zakrzepową (TMA) rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych — niedokrwistości hemolitycznej oraz małopłytkowości, występujących u chorych z uszkodzeniem narządowym, w tym przede wszystkim nerek lub ośrodkowego układu nerwowego (OUN)◀◀

▶▶Biopsja nerki potwierdzająca zmiany morfologiczne charakterystyczne dla TMA może być przydatna u chorych, u których istnieją trudności z ustaleniem rozpoznania na podstawie objawów klinicznych◀◀

Tabela 1. Badania laboratoryjne charakterystyczne dla mikroangiopatii zakrzepowej (zmodyfikowane według [1])

Wyniki badań laboratoryjnych charakterystyczne dla TMA	Uwagi
Małopłytkowość	Liczba płytek krwi < 150 × 10 ⁹ /l lub obniżenie liczby płytek krwi > 25% wartości wyjściowej w przebiegu choroby
Niedokrwistość	Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl
Fragmentacja erytrocytów (schistocyty) w rozmazie krwi obwodowej	Charakterystyczna dla hemolizy wewnątrznaczyniowej
Zwiększona aktywność LDH	Proporcjonalna do hemolizy oraz niedokrwienia uszkodzonego narządu
Podwyższone stężenie bilirubiny z przewagą bilirubiny pośredniej	
Obniżone stężenie haptoglobiny	
Ujemny bezpośredni odczyn Coombsa	Z wyjątkiem przypadków związanych z zakażeniem <i>Streptococcus pneumoniae</i> , chorobami autoimmunologicznymi lub po przetoczeniach preparatów krwi
Zwykle prawidłowe wyniki APTT, stężenia fibrynogenu, INR	Z wyjątkiem: DIC, przy obecności antykoagulantu toczniowego, przy stosowaniu leków zmniejszających krzepliwość krwi
Podwyższone stężenie kreatyniny, białkomocz o zmiennym natężeniu, do nerczycowego włącznie Krwimocz lub krwinkomocz	Zmiany o charakterze TMA występują najczęściej w nerkach, ich nasilenie jest bardzo zróżnicowane w zależności od etiologii TMA
NIE WSZYSTKIE WYMIENIONE ODCHYLENIA W BADANIACH LABORATORYJNYCH SĄ ODNOTOWYWANE WE WCZESNYCH FAZACH ZHM	

LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej trombolastyny po aktywacji; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; DIC (*disseminated intravascular coagulation*) — zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego

munofluorescencyjne w kierunku obecności składowych układu dopełniacza oraz badanie w mikroskopii elektronowej, które umożliwia ocenę obecności złogów elektronowo gęstych [współistnienie nefropatii C3, błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek (MPGN, *membranoproliferative glomerulonephritis*) typu II, choroby gęstych depozytów (DDD, *dense deposit disease*)] [1]. Zmiany charakterystyczne dla aktywnej oraz nieaktywnej fazy TMA przedstawiono w tabeli 2 [2, 3].

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA TMA

Ustalenie klinicznego rozpoznania TMA wymaga niezwłocznego wstępnego różnicowania jego najczęstszych przyczyn w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Przyczyny TMA są bardzo różnorodne i stanowią podstawę jej współczesnej klasyfikacji patofizjologicznej, która ukierunkowuje postępowanie terapeutyczne [4]. Zalicza się do nich wrodzoną i nabytą postać TTP związaną z brakiem lub niską aktywnością ADAMTS13, STEC HUS, aZHM związane z zaburzeniami układu dopełniacza (mutacje genetyczne dotyczące białek drogi alternatywnej aktywacji dopełniacza lub nabyta obecność przeciwciał anty-H albo anty-I) czy ZHM wywołany rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami witaminy B12 lub mutacjami genów białek układu krzepnięcia. Niektórzy stosują termin atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy wyłącznie w odniesieniu do chorych z dysfunkcją układu dopełniacza. Każda z wymienionych wyżej chorób ma odmienną patofizjologię, która warunkuje jej

odrębne leczenie. Zmiany o charakterze TMA obserwowane są ponadto u chorych z innymi infekcjami (np. *Streptococcus pneumoniae*, wirus grypy AH1N1), u kobiet w ciąży lub w połogu, w chorobach autoimmunologicznych, w naciśnieniu złośliwym, w nowotworach oraz jako powikłanie przeszczepienia narządu unaczynionego lub szpiku. Niektórzy klasyfikują tę grupę przyczyn jako wtórne TMA (tab. 3) [4–6].

Przyczyna TMA jest czasami oczywista, ale ustalenie właściwego rozpoznania u większości chorych nie jest łatwe. Obraz kliniczny (wiek zachorowania, nasilenie poszczególnych objawów, wywiad rodzinny, czas wystąpienia objawów TMA u kobiet w ciąży) może ułatwić różnicowanie TTP od atypowego lub wtórnego ZHM, ale ostateczna diagnoza wymaga wykonania ukierunkowanych badań laboratoryjnych i ewentualnego potwierdzenia badaniami genetycznymi (ryc. 1) [6].

BADANIA LABORATORYJNE STOSOWANE W DIAGNOSTYCE RÓŻNICOWEJ TMA

U chorych z klinicznym rozpoznaniem TMA należy wykonać badania laboratoryjne (aktywność ADAMTS13, PCR lub hodowla STEC, badania układu dopełniacza) ukierunkowane na rozpoznanie najczęstszych jej przyczyn.

U chorych z ciężkim, ostrym rzutem TMA z nasilonym uszkodzeniem nerek lub nasilonymi objawami pozanerkowymi rozpoznanie oraz decyzja co do sposobu leczenia powinny być podjęte w trybie pilnym. We wstępnym

►►Ustalenie klinicznego rozpoznania TMA wymaga niezwłocznego wstępnego różnicowania jego najczęstszych przyczyn w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia◀◀

►►U chorych z klinicznym rozpoznaniem TMA należy wykonać badania laboratoryjne (aktywność ADAMTS13, PCR lub hodowla STEC, badania układu dopełniacza) ukierunkowane na rozpoznanie najczęstszych jej przyczyn◀◀

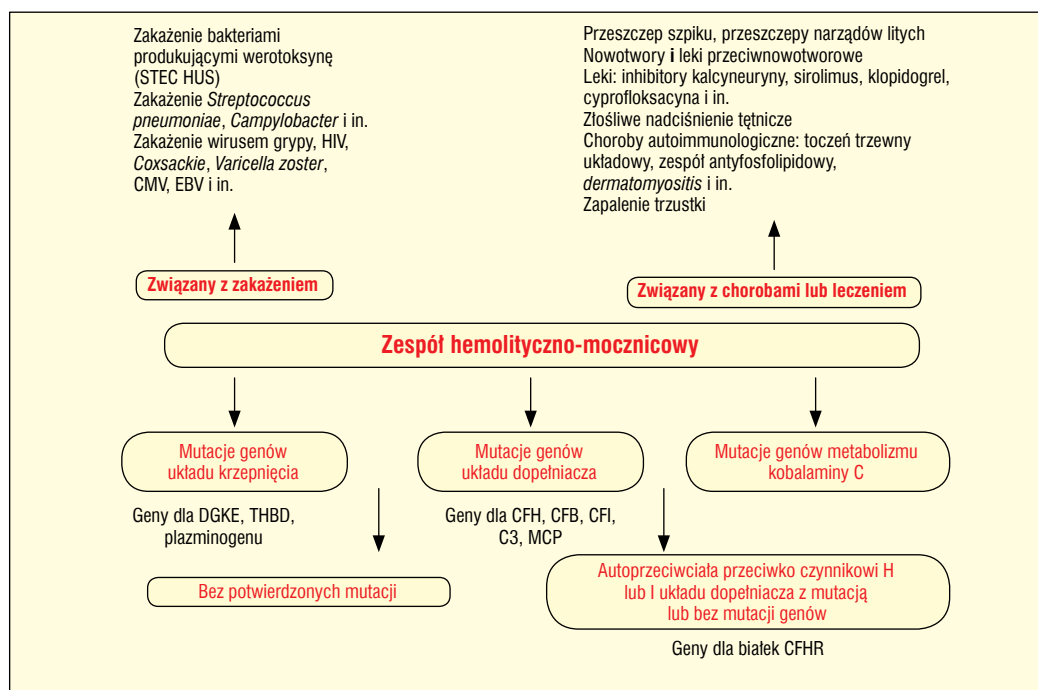
Tabela 2. Zmiany patologiczne w biopsji nerki potwierdzające rozpoznanie mikroangiopatii zakrzepowej

Zmiany w aktywnej fazie choroby	Zmiany w przewlekłej fazie choroby
Kłębuszki nerkowe	
<ul style="list-style-type: none"> Zakrzepy w świetle kapilar kłębuszkowych Obrzmienie śródbłonka lub jego oddzielenie Obecność fragmentów erytrocytów Podśródbłonkowe depozyty kłaczkowatego materiału widoczne w mikroskopie elektronowym Mezangioliza Tworzenie mikrotętniaków 	<ul style="list-style-type: none"> Podwójne okonturowanie obwodowych odcinków kapilar kłębuszkowych z interpozycją mezangium różnego stopnia, widoczne w mikroskopie świetlnym Tworzenie nowej błony podstawnej podśródbłonkowo widoczne w mikroskopie elektronowym Poszerzenie strefy podśródbłonkowej widoczne w mikroskopie elektronowym
Tętniczki	
<ul style="list-style-type: none"> Zakrzepy przyścienne Obrzmienie śródbłonka lub jego oddzielenie Martwica włóknikowata ścian tętniczek Obecność uszkodzonych erytrocytów Obrzęk błony wewnętrznej tętniczek Martwica miocytów 	<ul style="list-style-type: none"> Szklwienie ściany tętniczek
Tętnice	
<ul style="list-style-type: none"> Zakrzepy przyścienne Pogrubienie błony wewnętrznej Martwica włóknikowata ścian tętnic Obecność uszkodzonych erytrocytów 	<ul style="list-style-type: none"> Włókniste pogrubienie błony wewnętrznej z tworzeniem koncentrycznych warstw (układ łusek cebuli)
Śródmieższ i cewki nerkowe	
<ul style="list-style-type: none"> Obrzęk zrębu, ogniska krwotoczne, ogniska zawału Martwica nabłonka cewek Obecność waleczków erytrocytarnych 	<ul style="list-style-type: none"> Włóknienie zrębu Zanik cewek nerkowych

Tabela 3. Patofizjologiczny podział TMA

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)	Zespół hemolityczno-mocznicy (ZHM)
<ul style="list-style-type: none"> Wrodzona TTP (mutacje <i>ADAMTS13</i>) Nabyta TTP (przeciwciała anti-<i>ADAMTS13</i>) 	ZHM związany z werotoksyną lub shigatoksyną: <ul style="list-style-type: none"> Infekcja <i>STEC</i> Infekcja <i>Shigella</i>
	ZHM związany z infekcją: <ul style="list-style-type: none"> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Influenza A (H1N1)</i> Inne infekcje
	ZHM związany z dysfunkcją układu dopełniacza: <ul style="list-style-type: none"> Mutacje <i>CFH</i>, <i>CFI</i>, <i>MCP</i>, <i>C3</i>, <i>THBD</i>, plazminogenu Delecja <i>CFHR1-3</i>, gen hybrydowy <i>CFH</i> Przeciwciała anti-H lub anti-I Inne
	ZHM związany z innymi mutacjami: <ul style="list-style-type: none"> MMACHC (defekt kobalaminy C) DKGE Inne
	Znane czynniki wywołujące ZHM: <ul style="list-style-type: none"> Przeszczep narządowy Przeszczep szpiku Choroby autoimmunologiczne (SLE i inne) Ciąża Nowotwór złośliwy Nadciśnienie złośliwe Leki Inne

SLE (*systemic lupus erythematosus*) — toczень rumieniowaty układowy



Rycina 1. Choroby związane z występowaniem zespołu hemolityczno-mocznicowego. HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; CMV (*cytomegalovirus*) — wirus cytomegalii; EBV (Epstein–Barr virus) — wirus Epsteina–Barr

różnicowaniu TMA bierze się pod uwagę TTP, STEC HUS oraz aZHM. Różnicowanie takie można przeprowadzić w ciągu 1–3 dni od pojawienia się objawów chorobowych.

U chorych z rozpoznaniem TMA należy pobrać osocze na badania diagnostyczne przed wykonaniem plazmaferezy lub podaniem osocza, a krew na badania genetyczne oraz odczyn Coombsa przed przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych.

Podstawowymi badaniami służącymi do rozpoznania TTP jest oznaczenie aktywności proteazy rozszczepiającej multimery czynnika von Willebranda — ADAMTS13 — oraz jej inhibitorów (przeciwciała anty-ADAMTS13). Zakrzepowa plamica małopłytkowa występuje w każdym wieku, ale częściej jest rozpoznawana u dorosłych (zapadalność u dorosłych — 2,9/mln osób/rok; zapadalność u dzieci — 0,1/mln osób/rok). U kobiet w drugim i trzecim trymestrze ciąży częste są zarówno wrodzone, jak i nabyte postaci TTP. W tabeli 4 przedstawiono interpretację badań laboratoryjnych wykonywanych w celu rozpoznania TTP. Potwierdzenie wrodzonego charakteru niedoboru ADAMTS13 wymaga wykonania badań genetycznych w kierunku homozygotycznych lub złożonych heterozygotycznych mutacji genu kodującego *ADAMTS13*. W załączniku przedstawiono wykaz laboratoriów w Polsce, które wykonują badania diagnostyczne w kierunku TTP.

Tabela 4. Interpretacja wyników laboratoryjnych potwierdzających rozpoznanie TTP

Diagnostyka różnicowa TTP	
Postać nabyta	Aktywność ADAMTS13 < 10%* Przeciwciała anty-ADAMTS13 dodatnie
Postać wrodzona	Aktywność ADAMTS13 < 10%* Przeciwciała anty-ADAMTS13 ujemne Badanie genetyczne: mutacje genu kodującego <i>ADAMTS13</i>

*W zależności od źródła < 5%, < 10%

Sporadyczne zakażenia STEC (zapadalność 7/mln osób/rok) są najczęstsze u dzieci poniżej 5. rż., ale mogą wystąpić w każdym wieku, szczególnie w przypadku zatruc endemicznych spowodowanych zanieczyszczeniem wody, mięsa wołowego lub mleka. Zakażenie szczepem *E. coli* wytwarzającym shigatoksynę (werotoksynę) wymaga potwierdzenia badaniami mikrobiologicznymi. Należy jednak pamiętać, że biegunka u chorych z TMA stanowi objaw mało specyficzny i infekcja przewodu pokarmowego jest stosunkowo częstym czynnikiem wywołującym aZHM u osób z mutacjami białek układu dopełniacza. Diagnostyka infekcji STEC nie jest prosta. Hodowla szczepów STEC wymaga specjalnego podłoża mikrobiologicznego lub potwierdzenia obecności werotoksyny w kale lub w wymazie z odbytu metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*). Badania te należy wykonać również u chorych z TMA bez

Tabela 5. Zakażenia współistniejące z występowaniem ZHM (wg [2])

Zakażenia bakteryjne	<i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Brucella</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Legionella</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Mycobacteriae</i> , gorączka plamista Gór Skalistych, <i>Salmonella</i>
Zakażenia wirusowe	Wirusy grypy, WZW typu A i B, HIV, parwowirus B19, EBV, CMV, Coxackie B, norowirusy, HHV6, wirus ospy wietrznej i półpaśca
Zakażenia grzybicze	<i>Aspergillus</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>
Pasożyty	Zarodziec malarii, pierwotniaki <i>Babesia</i> (babeszjoza)

WZW — wirusowe zapalenie wątroby; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; CMV (*cytomegalovirus*) — wirus cytomegalii; HHV6 (*human herpesvirus 6*) — ludzki herpeswirus typu 6

Tabela 6. Badania laboratoryjne w diagnostyce różnicowej mikroangiopatii zakrzepowej

Diagnostyka różnicowa przyczyn mikroangiopatii zakrzepowej	
TTP	Aktywność ADAMTS13 < 10%
	Badanie genetyczne (mutacje <i>ADAMTS13</i>)
	Obecność przeciwciał anti-ADAMTS13
STEC HUS	Hodowla STEC dodatnia
	Dodatni wynik badania PCR w kierunku werotoksyny
Atypowy ZHM związany z zaburzeniami układu dopełniacza	Stężenie C3 niskie/prawidłowe
	C4 prawidłowe
	C5b-9 wysokie lub prawidłowe
	CH50 prawidłowe
	AP50 prawidłowe
	Niska aktywność MCP (CD46)
	Wysokie stężenie przeciwciał anti H
	Wysokie stężenie przeciwciał anti I
	Badania genetyczne: <ul style="list-style-type: none"> • Delecja homozygotyczna <i>CFHR3/1</i> • Mutacje czynników H, I, B, C3, MCP
Atypowy ZHM związany z mutacjami układu krzepnięcia	Badania genetyczne: <ul style="list-style-type: none"> • Mutacje trombomoduliny, plazminogenu • Mutacje DGKE
	Wysokie stężenie homocysteiny w osoczu
Atypowy ZHM związany z zaburzoną metabolizmem kobalaminy	Niskie stężenie metioniny w osoczu
	Wysokie stężenie kwasu metylomalonowego w moczu
	Badania genetyczne: <ul style="list-style-type: none"> • Mutacje genu <i>MMACHC</i> (dla kobalaminy C) • Mutacje genu <i>MTR</i> (dla syntazy metioniny)

biegunki, gdyż przebieg infekcji STEC może być skąpoobjawowy.

Badania w kierunku innych czynników infekcyjnych wywołujących ZHM wykonuje się w przypadku wystąpienia charakterystycznych objawów danej infekcji. Chorzy z infekcjami *Streptococcus pneumoniae* demonstrują objawy zapalenia płuc, posocznicy lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Zespół hemolityczno-mocznicy jest niezwykle rzadkim powikłaniem tych infekcji, opisywanym naj-

częściej u dzieci poniżej 2. rż. Poza badaniami mikrobiologicznymi oraz immunologicznymi potwierdzającymi powyższą etiologię pomocny w różnicowaniu jest dodatni odczyn Coombsa. Mikroangiopatia zakrzepowa w przebiegu infekcji *Streptococcus pneumoniae* jest wywołana działaniem neuraminidazy. Patomechanizm TMA u chorych z innymi infekcjami, wymienionymi w tabeli 5, nie został dotąd opisany.

Chorzy, u których wykluczono TTP oraz STEC HUS, są wstępnie klasyfikowani do grupy aZHM. Ponad 50% przyczyn wystąpienia aZHM wiąże się z występowaniem u chorych zaburzeń w zakresie układu dopełniacza. Większość poznanych nieprawidłowości dotyczy białek regulujących alternatywną drogę aktywacji dopełniacza. Są to najczęściej mutacje czynnika H, rzadziej czynnika I lub properdyny czy też samego C3, ale również MCP (*membrane cofactor protein*; CD46) na komórkach leukocytów i monocytów lub delecje *CFHR3/1*. Skutkują one nadmierną, niekontrolowaną aktywacją układu dopełniacza, którego końcowy kompleks atakujący błonę (C5b-9) uszkadza śródbłonek drobnych naczyń. Choroba manifestuje się w różnym wieku i jest często wyzwalana niespecyficznym czynnikiem spustowym (infekcja, ciąża, przeszczepienie narządu). U niektórych chorych z wtórnym ZHM wykrywane są mutacje genetyczne związane z dysfunkcją układu dopełniacza. Nabyta postać dysregulacji układu dopełniacza wiąże się z wytworzeniem przeciwciał anti-H (związanym zazwyczaj z delecją *CFHR3/1*), stosunkowo częstą przyczyną ZHM u dzieci, rzadziej z przeciwciałami anti-I, opisywanymi u dorosłych. Stwierdzenie niskiego poziomu C3, niskiego stężenia czynnika H lub czynnika I w surowicy czy obniżona aktywność MCP (CD46) na leukocytach sugerują rozpoznanie aZHM z dysregulacją układu dopełniacza (tab. 6). Niestety, u znacznego odsetka chorych, mimo objawów choroby, wyniki tych badań są prawidłowe, co nie wyklucza obecności u nich mutacji genetycznych. U wszystkich chorych z rozpoznaniem aZHM należy zatem wykonać badania genetyczne w kierunku wszystkich znanych mutacji białek układu dopełniacza (tab. 6).

Częstość występowania wewnątrzkomórkowego zaburzenia metabolizmu witaminy B12 (kobalaminy), określanego również jako defekt typu kobalaminy C (clbC), choroby obserwowanej zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, jest nieznana. Podwyższone stężenie homocysteiny i niskie stężenie metioniny w suro-

wicy oraz obecność kwasu metylomalonowego w moczu wskazują na to rzadkie schorzenie, które można potwierdzić badaniem genetycznym (mutacje genu *MMACHC* dla kobalaminy oraz genu *MTR* dla metioniny) [7].

Zespół hemolityczno-mocznicowy może być spowodowany działaniami ubocznymi niektórych leków. W tabeli 7 wymieniono leki, których zastosowanie wiąże się z występowaniem ZHM. Wykaz wszystkich leków, które mogą powodować TMA, znajduje się na stronie <https://ouhsc.edu/platelets/index.html>.

ROZPOZNANIE ATYPOWEGO ZHM ZWIĄZANEGO Z DYSFUNKCJĄ UKŁADU DOPEŁNIACZA

Rozpoznanie atypowego ZHM związanego z zaburzeniami funkcji układu dopełniacza umożliwiające rozpoczęcie leczenia monoklonalnym przeciwciałem anti-C5 jest rozpoznaniem z wykluczenia innych postaci TMA.

Nie ma charakterystycznych badań laboratoryjnych, które w pierwszych dniach choroby jednoznacznie potwierdzą udział nadmiernej aktywacji układu dopełniacza w patomechanizmie obserwowanej u chorych TMA. Po wykluczeniu najczęstszych przyczyn TMA, jakimi są niedobór ADAMTS13 oraz infekcja *E. Coli* produkującą werotoksynę, oraz innych ewidentnych klinicznie przyczyn pozostaje grupa chorych, u których TMA jest potencjalnie związana z nadmierną aktywacją układu dopełniacza (ryc. 1).

Badania układu dopełniacza odgrywają pomocniczą rolę w diagnostyce aZHM. Obejmują one oznaczenia stężeń składowych C3, C4, całkowitą aktywność układu dopełniacza — CH50, stężenie czynnika H, poziom przeciwciał anti-H, stężenia czynnika I oraz czynnika B. Próbkę do tych badań należy pobierać przed podaniem osocza lub wykonaniem plazmaferezy u chorego, gdyż może to utrudnić interpretację wyników i w konsekwencji opóźnić prawidłowe rozpoznanie.

Tabela 8 podaje wartości referencyjne dla badań układu dopełniacza. W załączniku wskazano laboratoria wykonujące te badania w Polsce oraz sposób pobrania i przesłania materiału biologicznego.

W diagnostyce przyczyn wywołujących TMA konieczne są badania genetyczne w kierunku mutacji wywołujących aZHM oraz TTP (tab. 9). Niestety, ich przydatność w ostrym okresie choroby jest niewielka ze względu na długi czas oczekiwania na wynik. W późniejszym okresie mogą odegrać kluczową rolę w określeniu ostatecznego rozpoznania, de-

Tabela 7. Leki, których działanie wiąże się z występowaniem TMA (zmodyfikowano wg [8–10])

Toksyczny mechanizm działania	Inhibitory kalcyneuryny: cyklosporyna A, takrolimus
	Inhibitor kinazy mTOR: sirolimus
	Cisplatyna, winkrystyna, doustne środki antykoncepcyjne, cyprofloksacyna
	Tienopirydyny: klopidogrel, tiklopidyna
	Inhibitory VEGF
Immunologiczny mechanizm działania	Kokaina, heroina, ekstazy, oksymorfon
	Bewacyzumab, alemtuzumab
	Interferony A i B, mitomycyna
Łączenie toksyczny i immunologiczny mechanizm działania	Gemcytabina

VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

Tabela 8. Wartości referencyjne dla badań laboratoryjnych układu dopełniacza

Aktywność klasycznej drogi układu dopełniacza w teście hemolitycznym (CH50)	80–120%
Aktywność alternatywnej drogi układu dopełniacza (WIELISA)	50–150%
Stężenie składowej C4	0,13–0,32 g/l
Stężenie składowej C3	0,67–1,29 g/l
Stężenie sC5b-9 (kompleksu końcowego)	< 25 µg/l
Stężenie czynnika H	250–880 mg/l
Stężenie czynnika I	70–130%
Stężenie czynnika B	70–130%

Tabela 9. Poznane mutacje związane z aZHM

C3	Gen kodujący składową C3
CD46	Gen kodujący błonowe białko kofaktorowe (MCP) — CD46
CFH	Gen kodujący czynnik H — CFH
CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5	Geny kodujące białka związane z czynnikiem H: CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5
CFB	Gen kodujący czynnik B — CFB
CFI	Gen kodujący czynnik I — CFI
THBD	Gen kodujący trombomodulinę — THBD
DKGE	Gen kodujący kinazę diacyloglicerolu ε — DGKE

cydującego o dalszym leczeniu, kwalifikacji pacjenta do transplantacji nerki oraz decyzji o możliwości przerwania terapii przeciwciałem anti-C5 [11], jak również możliwości udzielenia porady genetycznej (tab. 10). Badania genetyczne wykrywają mutacje u 40–60% chorych z klinicznym podejrzeniem aZHM. Ich interpretacja jest niełatwa i wymaga czasami specjalistycznej konsultacji genetyka klinicznego lub ośrodka specjalizującego się w tej ultrazadkowej chorobie. Negatywny wynik badania genetycznego nie wyklucza rozpoznania aZHM związanego z dysfunkcją układu dopełniacza. W załącz-

▶▶ Rozpoznanie atypowego ZHM związanego z zaburzeniami funkcji układu dopełniacza umożliwiające rozpoczęcie leczenia monoklonalnym przeciwciałem anti-C5 jest rozpoznaniem z wykluczenia innych postaci TMA◀◀

Tabela 10. Badania genetyczne u chorych z atypowym ZHM

Cel badania genetycznego	Potwierdzenie choroby związanej z układem dopełniacza
	Określenie mutacji ułatwia ustalenie rokowania, określenie ryzyka nawrotu oraz progresji do schyłkowej niewydolności nerek
	Udzielenie porady genetycznej
	Wspieranie decyzji związanych z przeszczepieniem nerki (wybór dawcy, leczenie prewencyjne nawrotów lub leczenie nawrotów po transplantacji, skojarzone przeszczepienie wątroby i nerki)
	Wspieranie decyzji o odstawieniu, przerwaniu lub kontynuacji leczenia ekulizumabem
Wskazania	Przy pierwszym epizodzie ZHM (po wykluczeniu infekcji STEC, TTP) w przypadku podejrzenia przyczyny genetycznej aZHM
Wskazania pilne	Nawrót ZHM
	Dodatni wywiad rodzinny w kierunku ZHM
	ZHM związany z ciążą lub porodem
	ZHM <i>de novo</i> po przeszczepieniu narządowym
	U chorych kwalifikowanych do przeszczepienia nerki (z rozpoznaniem aZHM)

▶▶ Zespół hemolityczno-mocznicowy rozwijający się u chorych po przeszczepieniu nerki wymaga różnicowania nawrotu aZHM u chorego z predyspozycją genetyczną związaną z dysfunkcją układu dopełniacza i rozwoju ZHM *de novo* z powodu obecności innych czynników predysponujących do występowania tego zespołu ◀◀

▶▶ Leczenie mikroangiopatii zakrzepowej jest uzależnione od jej patofizjologii ◀◀

niku wskazano laboratoria wykonujące badania genetyczne w Polsce oraz sposób pobrania i przesłania materiału biologicznego.

ATYPOWY ZESPÓŁ HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWY PO TRANSPLANTACJI NERKI

Zespół hemolityczno-mocznicowy rozwijający się u chorych po przeszczepieniu nerki wymaga różnicowania nawrotu aZHM u chorego z predyspozycją genetyczną związaną z dysfunkcją układu dopełniacza i rozwoju ZHM *de novo* z powodu obecności innych czynników predysponujących do występowania tego zespołu.

Szczególną grupę chorych z aZHM stanowią pacjenci po przeszczepieniu nerki, u których może się rozwinąć nawrót choroby w nerce przeszczepionej lub ujawnić aZHM *de novo*. Ryzyko nawrotu aZHM zależy od rodzaju mutacji genów regulujących układ dopełniacza (tab. 11). Ogólna częstość nawrotu wynosi 60%. Nieleczony aZHM prowadzi u 90% chorych do utraty przeszczepu — u 80% biorców już w pierwszym roku po transplantacji. Nawrót aZHM cechuje się nagłym początkiem, zazwyczaj we wczesnym okresie po transplantacji, objawowym przebiegiem anemii hemolitycznej oraz manifestacją pozanerkową w 20% przypadków. Czynnikiem sprzyjającymi nawrotowi są uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne, zakażenia wirusowe, leki, w tym immunosupresyjne. Należy jednak podkreślić, że niestosowanie inhibitorów kalcyneuryny nie zapobiega nawrotowi aZHM. Obecnie w schematach immunosupresji u biorców

z wywiadem aZHM stosuje się takrolimus w zredukowanych dawkach. U pacjenta z aZHM w wywiadzie zabieg transplantacji nerki należy odroczyć o co najmniej 6 miesięcy (opisywano późny powrót czynności nerek po leczeniu ekulizumabem); wymagana jest ponadto remisja objawów pozanerkowych i niedokrwistości hemolitycznej.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy zależny od dopełniacza, pojawiający się *de novo* po transplantacji może w rzeczywistości być nawrotem choroby niezdiagnozowanej w nerkach własnych. Uważa się, że część przypadków, zwłaszcza u osób młodych, jest rozpoznawana jako nadciśnienie złośliwe. Istnieją także doniesienia o rozwoju aZHM *de novo* po transplantacji u osób predysponowanych genetycznie, ze względu na obecność licznych czynników nasilających aktywację układu dopełniacza, takich jak uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne, leki immunosupresyjne, zakażenia wirusowe, proces odrzucania.

Nawrót aZHM lub aZHM *de novo* po transplantacji należy odróżnić od innych przyczyn TMA, takich jak: nawrót TTP, nawrót TMA związany z występowaniem auto przeciwciał (anty-H, anty-ADAMTS13), tocznia rumieniowaty układowy, sklerodermia z obecnością lub bez obecności przeciwciał antyfosfolipidowych, zespół antyfosfolipidowy, TMA *de novo* w nerce przeszczepionej związana z inhibitorami kalcyneuryny, inhibitorami mTOR, odrzucaniem przeszczepu zależnym od przeciwciał (AMR, *antibody mediated rejection*), zakażenia wirusowe (CMV, HCV, parwowirus B19, BKV, HCV), leki przeciwwirusowe (rybawiryna, interferon), anty-VEGF, glomerulopatia C3 jako przyczyna schyłkowej niewydolności nerek własnych, jeśli po transplantacji wystąpiła zmiana fenotypu na aZHM, oraz TMA u kobiet w ciąży.

LECZENIE TMA

Leczenie mikroangiopatii zakrzepowej jest uzależnione od jej patofizjologii.

Sposób leczenia chorych z ZHM oraz TTP jest zależny od patofizjologii powstania zespołu, która jest zróżnicowana, a w niektórych przypadkach wieloprzyczynowa.

Chorzy z TTP będą wymagali plazmaferezy i/lub powtarzanych wlewów osocza, a w postaci nabytej dodatkowo stosowania steroidów oraz rytuksymabu [12, 13]. Chorzy z STEC HUS wymagają jedynie leczenia objawowego; stosowanie antybiotyków oraz plazmaferezy czy osocza nie jest zalecane. Opisy pojedyn-

Tabela 11. Ryzyko schyłkowej niewydolności nerek, zgonu oraz nawrotu ZHM po transplantacji (Tx) w zależności od stwierdzonych mutacji genów układu dopełniacza

Gen/przeciwciała	Ryzyko zgonu lub SNN w 1. roku	Ryzyko nawrotu	Ryzyko zgonu lub SNN w ciągu 3–5 lat	Ryzyko nawrotu po Tx
CFH lub CFH-CFHR1/3 hybrydy	50–70%	50%	75%	75–90%
CFI	50%	10–30%	50–60%	40–80%
MCP	0–6%	70–90%	6–38%	< 20%
C3	60%	50%	75%	40–70%
CFB	50%	3/3	75%	100%
THBD	50%	30%	54%	?
Przeciwciała anti-CFH	30–40%	40–60%	35–60%	Zależy od miana
MCP w kombinacji z CFH lub CFI albo mutacje C3	30–40%	50%	50%	50–60%

SNN — schyłkowa niewydolność nerek

czych przypadków oraz niewielkich serii chorych sugerują, że przeciwciała anti-C5 mogą mieć korzystny wpływ u pacjentów z neurologicznymi objawami STEC HUS [14]. Nie ma jednak randomizowanych, kontrolowanych badań dotyczących skuteczności ekulizumabu w STEC HUS i obecnie leczenie to nie jest zalecane w tej grupie chorych. Chorzy z rozpoznaniem aZHM z podejrzeniem dysfunkcji układu dopełniacza wymagają niezwłocznego leczenia ekulizumabem [15]. Jedynie w przypadku niedostępności leku terapię należy rozpocząć od zabiegów plazmaferezy. U chorych z aZHM wymagających przeszczepu nerki należy profilaktycznie podawać ekulizumab przed zabiegiem transplantacji oraz po nim. Nawroty aZHM w nerce przeszczepionej również leczy się ekulizumabem. Chorzy z genetycznymi zaburzeniami metabolizmu kobalaminy wymagają leczenia hydroksykobalaminą pozajelitowo lub donosowo [7] oraz doustnego podawania betainy [16].

U chorych z polekowym ZHM należy niezwłocznie odstawić lek wywołujący objawy chorobowe.

Pozostałe grupy chorych, u których nie istnieje podejrzenie predyspozycji genetycznej do TMA, wymagają zazwyczaj leczenia choroby podstawowej oraz leczenia objawowego. W niektórych przypadkach uzasadnione jest stosowanie plazmaferezy. Należy jednak pamiętać, że u 10–40% chorych z ZHM wywołanym rozpoznawalną przyczyną opisuje się podłoże genetyczne rozwoju zespołu, stąd istnieje konieczność wykonania diagnostyki genetycznej u każdego chorego z objawami TMA. Są to najczęściej mutacje genów białek regulujących alternatywną

drogę aktywacji dopełniacza lub wrodzony/nabyty niedobór ADAMTS13, których rozpoznanie uzasadnia stosowanie specyficznej dla tej patofizjologii dostępnej terapii. Wskazania do stosowania ekulizumabu u chorych z tzw. wtórnym ZHM są przedmiotem trwających obecnie badań oraz dyskusji i decyzja o jego włączeniu musi być indywidualizowana [17].

LECZENIE EKULIZUMABEM

Choremu z aZHM z podejrzeniem dysfunkcji układu dopełniacza należy niezwłocznie podać ekulizumab.

Ekulizumab jest dostępny w Polsce w programie lekowym (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>). Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest w systemie SMPT (System Monitorowania Programów Terapeutycznych) na wniosek lekarza kierującego. Kwalifikacji dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Atykowego ZHM, składający się z nefrologów oraz nefrologów dziecięcych (<https://csm-swd.nfz.gov.pl/>). Ośrodkiem koordynującym program lekowy jest Instytut Matki i Dziecka (IMiD) w Warszawie (<http://www.imid.med.pl/pl/573>). Kwalifikacja chorego do leczenia przez Zespół Koordynacyjny w systemie SMPT umożliwia uruchomienie programu lekowego i dostarczenie leku do ośrodka. W trybie pilnej kwalifikacji czas od zgłoszenia do wydania decyzji wynosi kilka godzin.

PRZYGOTOWANIE CHOREGO DO PODANIA EKULIZUMABU

Leczenie ekulizumabem zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń bakteriami otoczkowymi. Najgroźniejszym infekcyjnym powikłaniem le-

►►Choremu z aZHM z podejrzeniem dysfunkcji układu dopełniacza należy niezwłocznie podać ekulizumab◀◀

Tabela 12. Dawkowanie ekulizumabu u chorych z aZHM według ChPL

Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego
	EKULIZUMAB PODAJE SIĘ WYŁĄCZNIE WE WLEWIE DOŻYLNYM	
> 40 kg	Dawka 900 mg co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie	Dawka 1200 mg w 5. tygodniu, następnie 1200 mg co 2 tygodnie
Od 30 do ≤ 40 kg	Dawka 600 mg co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie	Dawka 900 mg w 3. tygodniu, następnie 900 mg co 2 tygodnie
Od 20 do ≤ 30 kg	Dawka 600 mg co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie	Dawka 600 mg w 3. tygodniu, następnie 600 mg co 2 tygodnie
Od 10 do ≤ 20 kg	Dawka 600 mg w 1. tygodniu	Dawka 300 mg w 2. tygodniu, następnie 300 mg co 2 tygodnie
Od 5 do ≤ 10 kg	Dawka 300 mg w 1. tygodniu	Dawka 300 mg w 2. tygodniu, następnie 300 mg co 3 tygodnie

►►Dawkowanie ekulizumabu jest prowadzone zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) oraz programem lekowym dla dzieci i dorosłych◀◀

czenia ekulizumabem jest posocznica meningokokowa. Szczepienie przeciwko meningokokom jest obowiązkowe, przed rozpoczęciem ekulizumabu lub tak szybko, jak to jest możliwe. Stosuje się czwartorzędowe szczepionki skoniugowane przeciw szczepom *Neisseria meningitidis*: anty-A, -C, -Y, -W oraz oddzielnie szczepionkę przeciwko typowi B. Dzieci, które wcześniej nie zostały zaszczepione w ramach programu szczepień ochronnych, muszą dodatkowo przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem otrzymać szczepionki przeciwko pneumokokom oraz bakteriom *Haemophilus influenzae*, zgodnie ze schematami wakcynacji dla poszczególnych szczepionek. U pacjentów wymagających pilnego włączenia leku razem z zaszczepieniem stosuje się przez 2 tygodnie profilaktyczną antybiotykoterapię. Wiele ośrodków zaleca jej kontynuację przez cały okres stosowania ekulizumabu oraz do 60 dni po jego odstawieniu. Praktyka ta wynika z obserwacji, że u chorych leczonych ekulizumabem może dochodzić do infekcji szczepami *Neisseria meningitidis*, nieobjętych działaniem szczepionki. Konieczne są edukacja chorych i upewnienie się, że pacjent lub jego opiekunowie znają objawy przedmiotowe i podmiotowe posocznicy lub ciężkiego zakażenia bakteriami otoczkowymi oraz zalecane sposoby postępowania.

PODANIE EKULIZUMABU

Dawkowanie ekulizumabu jest prowadzone zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) oraz programem lekowym dla dzieci i dorosłych.

Dawkowanie ekulizumabu podano w tabeli 12. Dla dzieci o masie ciała < 40 kg dawkowanie różni się zarówno wielkością podawanej dawki, zależną od masy ciała dziecka, jak i częstością jej podawania.

W przypadku profilaktycznego stosowania ekulizumabu u chorych po transplantacji nerki podanie pierwszej dawki leku (o wysokości jak w tabeli 12) ma miejsce bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym. U chorych wykazujących po zabiegu wskazania do przetoczenia świeżo mrożonego osocza po 24 godzinach po transplantacji należy (przed przetoczeniem osocza) podać uzupełniającą dawkę 300 mg [18]. Wysokość i odstępy czasu podania kolejnych dawek — jak w tabeli 12. Postępowanie profilaktyczne po transplantacji zależy od ryzyka nawrotu aZHM i zostało przedstawione w tabeli 13. W przypadku stwierdzenia patogennych mutacji konieczne jest zastosowanie ekulizumabu. Czas leczenia aZHM po przeszczepie nie został określony. Sugeruje się stosowanie minimalnej skutecznej dawki blokującej układ dopełniacza poprzez redukcję dawek lub wydłużanie odstępów pomiędzy dawkami. Zaleca się utrzymanie poziomu CH50 < 10%, AH50 < 10%, a stężenia ekulizumabu > 100 µg/ml. Pacjenci, którzy utracili poprzedni przeszczep z powodu nawrotu aZHM, nie są dobrymi kandydatami do odstawienia leku. W innych sytuacjach odstawienie leku można rozważyć po co najmniej 6–12 miesiącach leczenia i co najmniej 3 miesiącach normalizacji lub stabilizacji czynności nerki. Leczenie nawrotu aZHM w nerce przeszczepionej polega na stosowaniu ekulizumabu według standardowego dawkowania.

MONITOROWANIE LECZENIA

Leczenie chorych z aZHM wymaga monitorowania jego skuteczności, skuteczności blokady układu dopełniacza oraz występowania powikłań infekcyjnych terapii.

W ostrym rzucie choroby podanie leku wiąże się ze stosunkowo szybkim efektem terapeutycznym.

►►Leczenie chorych z aZHM wymaga monitorowania jego skuteczności, skuteczności blokady układu dopełniacza oraz występowania powikłań infekcyjnych terapii◀◀

Tabela 13. Profilaktyka nawrotu aZHM po przeszczepieniu; stratyfikacja ryzyka

<p>Wysokie ryzyko (50–100%) W wywiadzie wczesny nawrót Patogenne mutacje układu dopełniacza</p>	Profilaktyka ekulizumabem od dnia transplantacji
<p>Umiarkowane ryzyko Nie stwierdzono mutacji Izolowana mutacja CFI Mutacja genu dopełniacza o nieznanym znaczeniu Utrzymujące się niskie miano anty-FH</p>	Profilaktyka ekulizumabem lub wymiana osocza — decyzja zależy od polityki ośrodka
<p>Niskie ryzyko (< 10%) Izolowana mutacja MCP Utrzymujący się negatywny wynik anty-FH</p>	Bez profilaktyki

tycznym. W pierwszej kolejności, często po tygodniu od podania, obserwowany jest wzrost liczby płytek, w dalszej kolejności obserwuje się zatrzymanie hemolizy krwinek czerwonych [zmniejszenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), zmniejszenie liczby schistocytów w rozmazie, wzrost stężenia hemoglobiny, wzrost liczby erytrocytów, wzrost stężenia haptoglobiny]. Najwolniej postępuje powrót funkcji uszkodzonego narządu [obniżenie stężenia kreatyniny, wzrost szacowanej wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*)]. Jeżeli uszkodzenie nerek było znaczne i długotrwałe, można odnotować jedynie zahamowanie aktywności hematologicznej choroby, bez powrotu funkcji nerek. Dane z literatury wskazują, że poprawę funkcji nerek obserwowano najpóźniej do 6. miesiąca od rozpoczęcia leczenia [19–21].

Skuteczność blokowania układu dopełniacza przez ekulizumab można monitorować obniżeniem całkowitej aktywności układu dopełniacza (CH50) < 10% lub mniej dostępnymi badaniami AP50 lub C5b-9 bądź oznaczeniem stężenia ekulizumabu w surowicy [22–24]. Oznaczenie wyjściowej aktywności układu dopełniacza przed podaniem pierwszej dawki leku umożliwi wykluczenie innych przyczyn jego niskiej aktywności, które uniemożliwiłyby prowadzenie takiego monitorowania.

Monitorowanie skuteczności leczenia ekulizumabem u chorych w remisji polega na monitorowaniu braku nawrotów choroby poprzez regularne wykonywanie morfologii oraz oznaczanie aktywności LDH, szczególnie w okresie infekcji lub pojawienia się innych czynników spustowych. Najwcześniejszym objawem nawrotu jest obniżenie się liczby płytek.

Monitorowanie chorych podczas terapii wymaga ponadto dokumentowania działań ubocznych leku oraz występowania powikłań infekcyjnych, zwłaszcza bakteriami otoczkowymi.

Według stosowanego w Polsce programu lekowego dotyczącego aZHM monitorowanie leczenia prowadzi się u chorych o masie ciała > 40 kg raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc, co 2 tygodnie od 5. tygodnia, raz w miesiącu po 3 miesiącach oraz raz na 3 miesiące po roku terapii. U dzieci częstotliwość wykonywania badań w początkowym okresie leczenia wymaga dostosowania do częstotliwości dawkowania odpowiedniej do ich masy ciała. Program lekowy wyznacza badania, które są wymagane do monitorowania terapii.

W stosowanym SMPT liczba badań jest ograniczona do podstawowych oznaczeń, takich jak:

- stężenie hemoglobiny, liczba erytrocytów, liczba płytek krwi;
- aktywność LDH;
- stężenie kreatyniny oraz wyliczonego eGFR;
- obecność białkomoczu i krwinkomoczu z możliwością monitorowania skuteczności blokady układu dopełniacza za pomocą badań:
 - CH50;
 - C5b-9;
 - stężenia przeciwciał anty-H u chorych z wysokim ich wyjściowym stężeniem.

W SMPT monitorowane są ponadto powikłania leczenia, szczególnie infekcyjne.

ODSTAWIENIE LUB PRZERWANIE LECZENIA EKULIZUMABEM

Wskazaniem do odstawienia ekulizumabu jest wystąpienie ciężkich objawów nadwrażliwości po jego podaniu lub brak skuteczności leczenia.

Wskazaniem do czasowego przerywania terapii są infekcje bakteriami otoczkowymi.

Zgodnie z ChPL ekulizumabu nie należy stosować:

- u pacjenta, u którego stwierdzono uczulenie na ekulizumab lub białka pochodzące z produktów pochodzenia mysiego, jeśli

►►Wskazaniem do odstawienia ekulizumabu jest wystąpienie ciężkich objawów nadwrażliwości po jego podaniu lub brak skuteczności leczenia. Wskazaniem do czasowego przerywania terapii są infekcje bakteriami otoczkowymi◄◄

►►W odniesieniu do chorych z dysfunkcją układu dopełniacza skutecznie leczonych ekulizumabem nie ma opracowanych wskazań do bezpiecznego odstawienia leczenia. Decyzje takie rozważane są indywidualnie na podstawie oceny ryzyka nawrotu aZHM oraz jego konsekwencji dla chorego◀◀

- wystąpiła reakcja alergiczna na inne przeciwciała monoklonalne lub którykolwiek z pozostałych składników leku;
- jeżeli pacjent nie był szczepiony przeciwko meningokokowemu zapaleniu opon mózgowych (z możliwością stosowania profilaktyki antybiotykowej w trakcie rozpoczętego cyklu podawania szczepionki);
- jeżeli u pacjenta występuje zapalenie opon mózgowych;
- jeżeli u pacjenta występuje choroba zaburzająca funkcjonowanie układu immunologicznego.

Zgodnie z zapisem programu lekowego kryteriami wyłączenia z programu są:

- ciąża — jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne;
- karmienie piersią;
- wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem;
- nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub substancje pomocnicze;
- niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich;
- wycofanie przez pacjenta zgody na leczenie.

W odniesieniu do chorych z dysfunkcją układu dopełniacza skutecznie leczonych ekulizumabem nie ma opracowanych wskazań do bezpiecznego odstawienia leczenia. Decyzje takie rozważane są indywidualnie na podstawie oceny ryzyka nawrotu aZHM oraz jego konsekwencji dla chorego.

Obecnie nie ma możliwości całkowitego bezpiecznego odstawienia leczenia ekuli-

zumabem u chorych z dysfunkcją układu dopełniacza. Ryzyko pojawienia się nawrotu po odstawieniu leczenia jest często trudne do ustalenia, ale szacuje się je na podstawie dotychczasowego przebiegu klinicznego choroby, wyników badań dodatkowych, w tym badania genetycznego, oraz przebiegu klinicznego u członków rodziny z tym samym rozpoznaniem.

Zgodnie z założeniami programu lekowego:

- czas leczenia w programie jest wyznaczony kryteriami kwalifikacji i wyłączenia;
- Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-Mocznikowego podejmuje po 6 miesiącach leczenia u pacjentów z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych, decyzję o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia ekulizumabem;
- chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia, po decyzji Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-Mocznikowego będą włączani do programu bez konieczności następczej kwalifikacji.

Lekarz prowadzący wnioskuje do Zespołu Koordynacyjnego poprzez system SMPT o przerwanie leczenia lub o jego przedłużenie po 6 miesiącach trwania programu lekowego, a później w każdym uzasadnionym klinicznie momencie terapii.

STRESZCZENIE

Zmiany o charakterze zakrzepowej mikroangiopatii naczyniowej (TMA) występują u chorych z uszkodzeniem narządowym, najczęściej nerek (ostre uszkodzenie nerek, krwinkomocz, białkomocz, nadciśnienie tętnicze) lub ośrodkowego układu nerwowego (OUN), u których stwierdza się nieimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną oraz małopłytkowość. Przyczyny TMA są bardzo różnorodne i stanowią podstawę jej współczesnej klasyfikacji patofizjologicznej, która ukierunkowuje postępowanie terapeutyczne. Rozpoznanie oraz diagnostykę różnicową TMA przeprowadza się na podstawie obrazu klinicznego oraz specjalistycznych badań laboratoryjnych (aktywność ADAMTS13, przeciwciała anti-ADAMTS13, PCR w kierunku STEC, badania układu dopełniacza, przeciwciała anti-H i inne). Podstawą diagnostyki różnicowej jest wyodrębnienie

chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznikowym (aZHM) wymagających leczenia ekulizumabem od chorych z zakrzepową płamicą małopłytkową (TTP) leczonych plazmaferezą i rytuksymabem lub wlewami osocza czy chorych z zespołem hemolityczno-mocznikowym (ZHM) w przebiegu infekcji szczepami *E. coli* wytwarzającymi werotoksynę (STEC HUS) leczonych objawowo. Dostępność skutecznego leczenia przeciwciałami anti-C5 dla chorych z aZHM związanym z dysfunkcją układu dopełniacza stwarza konieczność przeprowadzenia diagnostyki różnicowej w trybie pilnym. Decyzja o czasie trwania leczenia wymaga indywidualizacji i jest zależna od danych klinicznych oraz rozpoznanego podłoża genetycznego.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 3, 187–201

Słowa kluczowe: mikroangiopatie zakrzepowe, zespół hemolityczno-mocznikowy, zaburzenia układu dopełniacza, mutacje genów układu dopełniacza, ekulizumab

1. Fox L.C., Cohn S.J., Kausman J.Y. i wsp. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Intern. Med.* 2018; 48: 624–636.
2. Pawłowska A., Perkowska-Ptasieńska A., Stompór T. Mikroangiopatie zakrzepowe. *Nefrol. Dial. Pol.* 2016; 20: 115–120.
3. Goodship T.H., Cook H.T., Fakhouri F. i wsp. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a „Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017; 91: 539–551.
4. Żurowska A.M. Współczesny algorytm diagnostyczny mikroangiopatii zakrzepowych (zespołu hemolityczno-mocznicowego oraz zakrzepowej płamicy małopłytkowej). *Forum Nefrol.* 2016; 9: 261–267.
5. Brocklebank V., Wood K.M., Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13: 300–317.
6. Schaefer F., Ardisino G., Ariceta G. i wsp. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int.* 2018; 94: 408–418.
7. Beck B.B., van Spronsen F., Diepstra A. i wsp. Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32: 733–741.
8. Masias C., Vasu S., Cataland S.R. None of the above: thrombotic microangiopathy beyond TTP and HUS. *Blood* 2017; 129: 2857–2863.
9. Reese J.A., Bougie D.W., Curtis B.R. i wsp. Drug-induced thrombotic microangiopathy: experience of the Oklahoma Registry and the Blood Center of Wisconsin. *Am. J. Hematol.* 2015; 90: 406–410.
10. Nester C.M., Barbour T., de Cordoba S.R. i wsp. Atypical aHUS: state of the art. *Mol. Immunol.* 2015; 67: 31–42.
11. Go R.S., Winters J.L., Leung N. i wsp. Thrombotic microangiopathy care pathway: a consensus statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. *Mayo Clin. Proc.* 2016; 91: 1189–1211.
12. Coppo P., Cuker A., George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: toward targeted therapy and precision medicine. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2018; 3: 26–37.
13. Pérez-Rodríguez A., Lourés E., Rodríguez-Trillo Á. i wsp. Inherited ADAMTS13 deficiency (Upshaw–Schulman syndrome): a short review. *Thromb. Res.* 2014; 134: 1171–1175.
14. Walsh P.R., Johnson S. Eculizumab in the treatment of Shiga toxin haemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2019; 34: 1485–1492.
15. Fakhouri F., Loirat C. Anticomplement treatment in atypical and typical hemolytic uremic syndrome. *Semin. Hematol.* 2018; 55: 150–158.
16. Slot W.B., Merkus F.W., Van Deventer S.J., Tytgat G.N. Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12-deficient patients. *Gastroenterology* 1997; 113: 430–433.
17. Brocklebank V., Kavanagh D. Complement C5-inhibiting therapy for the thrombotic microangiopathies: accumulating evidence, but not a panacea. *Clin. Kidney J.* 2017; 10: 600–624.
18. Siedlecki A.M., Isbel N., Vande Walle J. i wsp. Transplantation in patients with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int. Rep.* 2018; 4: 434–446.
19. Fakhouri F., Hourmant M., Campistol J.M. i wsp. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 68: 84–93.
20. Legendre C.M., Licht C., Muus P. i wsp. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2169–2181.
21. Greenbaum L.A., Fila M., Ardisino G. i wsp. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016; 89: 701–711.
22. Wijnsma K.L., Ter Heine R., Moes D.J.A.R. i wsp. Pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics of eculizumab, and possibilities for an individualized approach to eculizumab. *Clin. Pharmacokinet.* 2019; 58: 859–874.
23. Ekdahl K.N., Persson B., Mohlin C. i wsp. Interpretation of serological complement biomarkers in disease. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2237.
24. Claes K.J., Massart A., Collard L. i wsp. Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Acta Clin. Belg.* 2018; 73: 80–89.
25. Prohászka Z., Nilsson B., Frazer-Abel A., Kirschfink M. Complement analysis 2016: clinical indications, laboratory diagnostics and quality control. *Immunobiology* 2016; 221: 1247–1258.
26. Carrillo-Carrasco N., Chandler R.J., Venditti C.P. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J. Inher. Metab. Dis.* 2012; 35: 91–102.

ZAŁĄCZNIK

LABORATORIA W POLSCE WYKONUJĄCE BADANIA DIAGNOSTYCZNE W ATYPOWYM ZHM

1. Uniwersyteckie Centrum Kliniczne GUMed
ul. Dębinki 7, 80–295 Gdańsk
Laboratorium UCK — Pracownia Białek
tel.: 58 727 05 05
e-mail: mmakowiecki@uck.gda.pl (Michał Makowiecki)

Parametr	Materiał i sposób pobrania
Aktywność dopełniacza w drodze klasycznej CH50	Osocze
Aktywność dopełniacza w drodze alternatywnej AP50	Osocze
Czynnik H	Osocze
Przeciwciała anti-H	Osocze
Kompleks C5b-9	Osocze
ADAMTS13	Osocze
Przeciwciała anti ADAMTS13	Osocze
Czynnik Bb properdyny	Osocze
Homocysteina	Osocze

Sposób przesłania

Próbówkę z osoczem należy przesłać w suchym lodzie KURIEREM od poniedziałku do czwartku.

MCP (CD46)	Specjalna próbówka do transportu komórek krwi
------------	-----------------------------------------------

Sposób przesłania

Specjalną próbówkę należy przesłać w temperaturze otoczenia KURIEREM od poniedziałku do czwartku.

Na skierowaniu napisać: **Badanie aktywności CD46 — PILNE — diagnostyka aZHM: atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego**

Adres:

Dr Grażyna Moszkowska
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne GUMed
Laboratorium UCK — Pracownia Zgodności Tkankowej
ul. Dębinki 7, 80–295 Gdańsk

2. Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych
ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa
tel.: 22 349 61 00

Parametr	Materiał i sposób pobrania
ADAMTS13	Osocze bezpłytkowe uzyskane po pobraniu krwi żyłnej na 3,2% cytrynian sodu
p-cięła anti ADAMTS13	

Sposób przesłania

Próbówkę z osoczem (najlepiej podzieloną na 3–4 porcje) należy przesłać w suchym lodzie KURIEREM po wcześniejszym ustaleniu.

3. Warsaw Genomics
Centrum Nowych Technologii
Uniwersytet Warszawski
ul. Żwirki i Wigury 93, 02–089 Warszawa
tel.: 22 658 01 80; 22 658 02 59

Badanie genetyczne	Krew pełna (pobrana na EDTA)
--------------------	------------------------------

Krew należy pobrać do **jednej** probówki z EDTA (nie pobierać do probówek na skrzep ani na heparynę litową). Pobranie krwi może nastąpić o dowolnej godzinie, pacjent nie musi być na czczo:

- osoba dorosła — ok. 4 ml krwi żyłnej do izolacji DNA;
- dzieci — ok. 4 ml (minimalna ilość 2 ml) krwi żyłnej do izolacji DNA;
- niemowlę — ok. 1,5–2 ml krwi żyłnej do izolacji DNA (pobraną krew należy dokładnie wymieszać z antykoagulantem i przechowywać w temperaturze 4°C)

Sposób przesłania

Zabezpieczony materiał wraz z wypełnionym i podpisanym formularzem zlecenia badania należy zapakować i wysłać zgodnie z instrukcją dostępną pod adresem: https://badamygeny.pl/BADAMY_GENY/docs/instrukcja-wyslki-probki-krwi.pdf

4. Instytut Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka
Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej
Pracownia Diagnostyki Immunologicznej
al. Dzieci Polskich 20, 04–730 Warszawa
tel.: 22 815 70 32; 22 815 71 67

Aktywność dopełniacza w drodze klasycznej CH50	Krew żylna pobrana na skrzep
------------------------------------------------	------------------------------

Sposób przesłania

Próbkę należy dostarczyć do laboratorium w ciągu 60 minut od pobrania. Jeżeli transport w tym czasie nie jest możliwy, krew pozostawić do całkowitego wykrzepienia (30 minut), odwirować (1500 obr/min, 10 min w temperaturze pokojowej). Surowicę rozdzielić do dwóch probówek i zamrozić w –20°C, zamrożone probówki dostarczyć do laboratorium.