

Tipinis hemolizinis ureminis sindromas

Parengė:
Agnė Bertašiūtė

Hemolizinis ureminis sindromas (HUS)

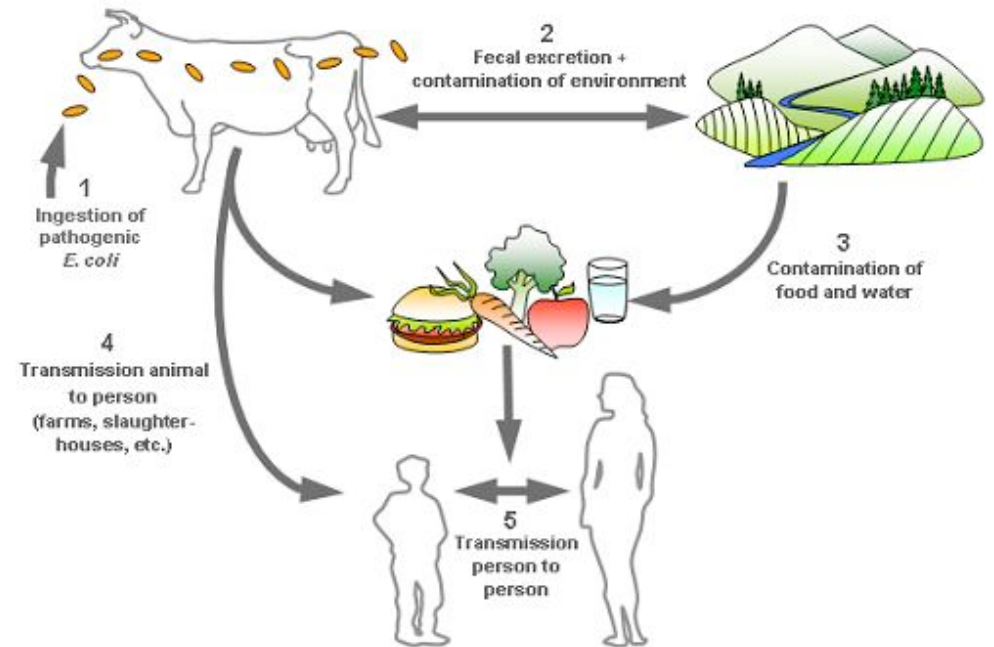
- Įgytas sutrikimas, kai persirgus virškinamojo trakto infekcija, sukelta toksinus produkuojančių bakterijų, vienmomentiškai atsiranda mikroangiopatinė hemolizinė anemija, trombocitopenija ir ūmus inkstų pažeidimas.
- Tipinis HUS (kitais: klasikinis, su Shiga toksinu asocijuotas HUS, su diarėja susijęs HUS, D+ HUS) – viena dažniausių priežasčių (90 proc. atvejų), <3 metų vaikams sukelianti ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą (ŪIFN).

Etilogija

- Dažniausias etiologinis faktorius – *Shiga* toksiną (Stx) produkuojančios ***Escherichia coli*** (*E. coli*) padermės (STEC):
 - Šiaurės Amerikoje bei Vakarų Europoje 70% HUS sukelia *E. coli* **O157:H7**;
 - Australijoje 50% HUS atvejų sukelia *E. coli* **O111**;
 - Italijoje – **O26**;
 - *E. coli* **O104:H4** – 2011 m. protrūkio Europoje (Vokietijoje) kaltininkė
- Azijoje (Indijoje, Bangladaše) ir Pietų Afrikoje – dažniausiai asocijuotas su Stx produkuojančia **1 serotipo *Shigella dysenteriae***
 - Patogenezė panaši į O157 *E. coli* sukeltą HUS patogenezę, tačiau mirštamumas siekia 15%, > 40% pacientų išsivysto lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas.

Tipinis HUS

- Būdingiausias vaikams (0,5-5 m.), bet sirgti gali ir naujagimiai bei saugę
- Užsikrečiama per:
 - Užterštą maistą ar vandenį
 - Galimas perdavimas “žmogus žmogui”
- Dažniausiai sergama vasarą ir rudenį, daugiau kaimuose nei miestuose
- Infekcinė “dozė” – 50-100 organizmų
- Atvejai dažniausiai sporadiniai, bet galimos ir epidemijos
- Inkubacinis periodas iki viduriavimo pradžios – 1-8 dienos
- Jaunesni vaikai bakterijas gali išskirti >3 savaitių po infekcijos



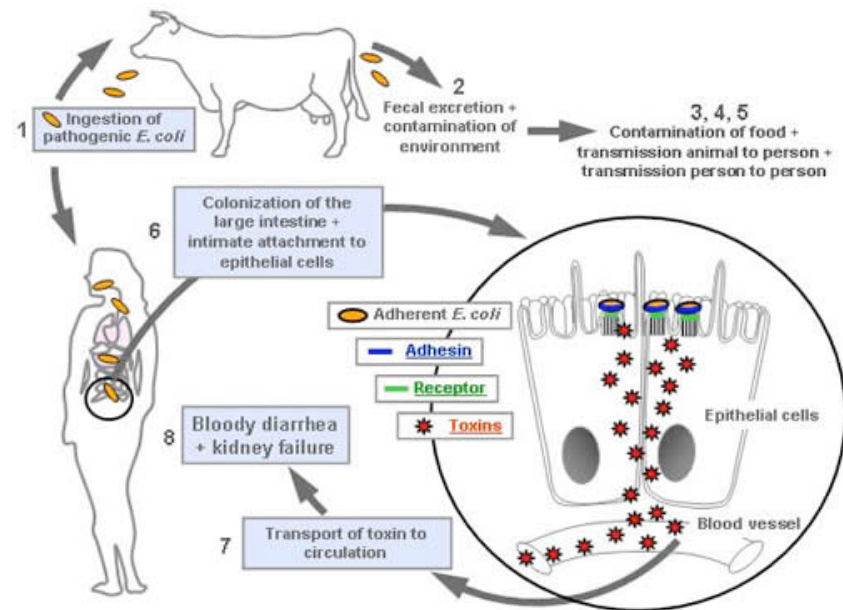
https://encrypted-tbn3.google.com/images?q=tbn:ANd9GcQBDvw_6ZoSEGJw_qiTnHC-5NhS3l7Pln0RluVwgeYyHLbmMDhthw

Būdingiausi bruožai

- Prodromo periodu – viduriavimas (dažniausiai hemoraginis kolitas)
- Trombocitopenija
- Mikroangiopatinė hemolizinė anemija
- ŪIFN

Patogenezė (1)

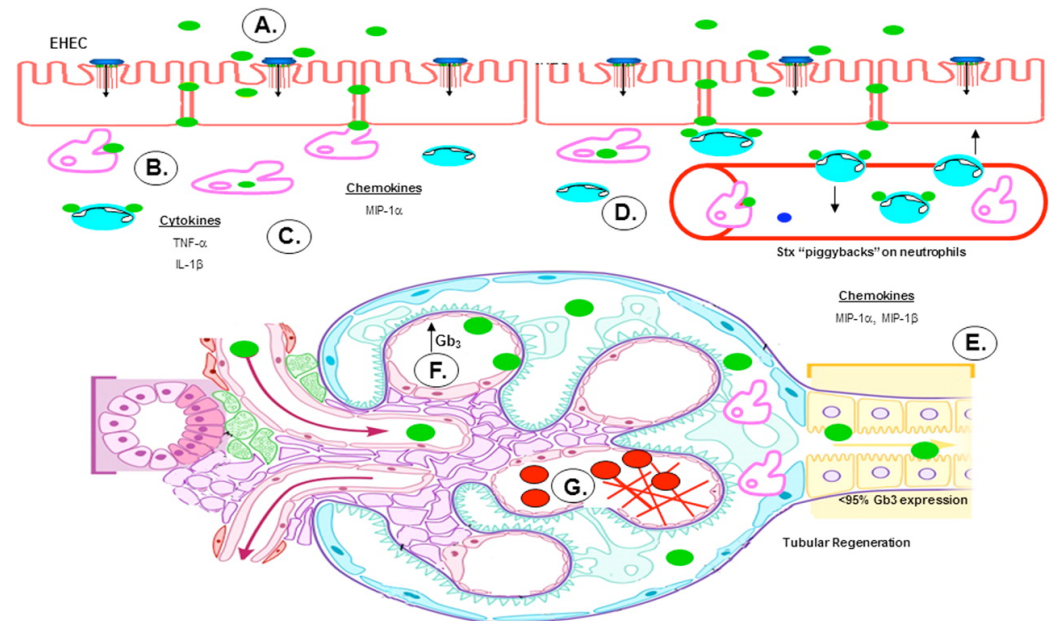
- Toksinų patekimas į virškinamąjį traktą
- Prisijungimas prie žarnyno gleivinės epiteliocitų, invazija į juos ir jų sunaikinimas – **diarėja** (dažniausiai **su krauju**)
- Patekimas į sisteminę kraujotaką (pernešimo kraujyje vaidmuo priskiriamas polimorfonuklearams (PMN) – neutrofilams)
- Prisijungimas prie membranų endoteliocitų receptorių
- Endoteliocitų pažeidimas
- Trombocitų aktyvacija ir lokali intravaskulinė trombozė – **organų funkcijos sutrikimas**
 - **Trombocitopenija**
 - $PLT < 140 \times 10^9/l$, paprastai apie $40 \times 10^9/l$



http://www.ecl-lab.ca/upload/images/4-3_diag6_STECrum2JPG.JPG

Patogenezė (2)

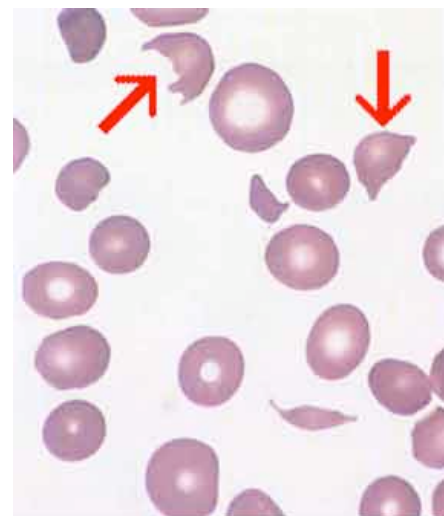
- Ant glomerulų endoteliocitų ekspresuojami receptoriai turi 100 k. didesnį afiniškumą Stx turintys nei PMN receptoriai
- Stx prisijungimas prie ląstelių-taikinių priklauso nuo toksinų B subvieneto, kuris jungiasi su ląstelės paviršiuje esančiu receptoriu – globotriozilkeramidu Gb3.
- Stx-1 ir Stx-2 jungiasi prie skirtingų receptoriaus epitopų (besiskiriančių ir savo afiniškumu)
 - Stx-1 jungiasi su ir Gb3 lengvai nuo jo atsijungia,
 - Stx-2 atsijungia lėtai – sunkesnės ligos formos.
- Endocitozės būdu toksino A subvienetas patenka į ląstelę, kur pažeidžia ribosomas
- Inhibuojama baltymų sintezė – citotoksinis poveikis ląstelei-taikiniui
- Endoteliocitų sužalojimas paveikia giliau esančią trombogeninėmis savybėmis pasižyminčią glomerulų pamatinę membraną – aktyvuojami trombocitai, formuojasi trombai



<http://iai.asm.org/content/79/9/3527/F9.medium.gif>

Patogenezė (3)

- Cirkuliuojantys eritrocitai per jėgą stumiami okliuduotomis kraujagyslėmis – šistocitų susiformavimas



<http://jeffascenzo.com/Database%20Files/Schistocytes.jpg>

- Fragmentuotų eritrocitų pašalinimas per retikuloendotelinę sistemą – **mikroangiopatinė hemolizinė anemija**

↓ hemoglobino (HUS atveju – apie 80 g/l)
Retikuliocitų produkcijos indeksas >2%
Šistocitai (HUS atveju – >10% eritrocitų)
Laisvas hemoglobinas (kraujyje ir šlapime)
↓ haptoglobino
↑ LDH
↑ netiesioginio bilirubino
Kumbso reakcijos neigiamos

Retikuliocitų produkcijos indeksas (RPI)

$$\text{RPI} = \frac{\frac{\text{HCT}}{45} \times \text{Retikuliocitų skaičius}}{\text{Korekcinis faktorius}}$$

- Korekcinis faktorius:

Hematokritas (HCT), %	Korekcinis faktorius
36-45	1,0
26-35	1,5
16-25	2,0
15 ir mažiau	2,5

- Pvz., asmens, kurio tyrimuose retikuliocitų yra 5%, hemoglobino 75 g/l, hematokritas 25%, RPI bus:
$$\frac{\frac{25}{45} \times 5}{2} = 1,4$$

Patogenezė (4)

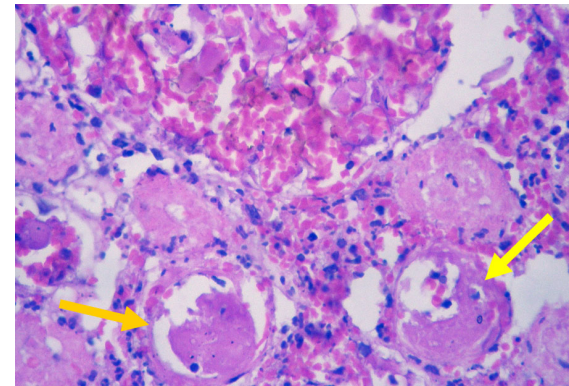
- Daugybė Stx produkuojančių *E. coli* štamų nėra susiję su hemoragine diarėja ir HUS
 - Mikroorganizmų ypatybės?
- HUS riziką didina papildomų genų, tokių kaip Shiga toksino 2 ir intimino (adhezinas, bakterijų virulentiškumo faktorius), buvimas
- Protrūkių metu tik nedidelei daliai žmonių pasireiškia HUS, sukeltas to paties štamo *E. coli*
 - “Šeimininko” ypatybės?
 - Citokinų arba Gb3 receptorių lygio organizme įtaka išlieka neaiški

Fibrinolizė HUS metu

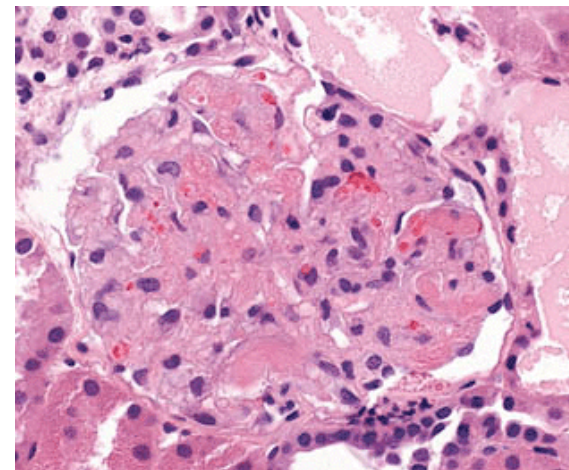
- Anksčiau manyta, kad Stx-HUS metu fibrinolizė yra suaktyvėjusi, tačiau neseni rezultatai parodė, kad susirgimo metu yra padidėjęs 1 tipo plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus (PAI-1) lygis, tad tai rodo, jog fibrinolizė yra iš esmės inhibuojama.
- Sunkesniems pacientams nustatoma didesnė PAI-1 koncentracija, o spontaninis ar peritoninių dializių sąlygotas lygio normalizavimasis koreliuoja su inkstų funkcijos pagerėjimu.
- Lieka neaišku, ar padidėjęs PAI-1 atpalaidavimas organizme yra pirminis atsakas ar antrinis dėl endotelio pažeidimo.

ŪIFN

- Lengvo pažeidimo atveju:
 - Mikrohematurija
 - Minimali proteinurija
 - Normali diurezė
- Sunkaus ŪIFN atveju (pasireiškia pusei pacientų):
 - Anurija
 - Žievinio inkstų sluoksnio nekrozė
 - Negrįžtamas inkstų funkcijos sutrikimas
- Histopatologinis vaizdas:
 - Leukocitiniai infiltratai
 - Hialininiai trombai
 - Pažeisti glomerulų kapiliarai
 - Pabrinkę endoteliocitai
 - Nekrozė



http://www.apconquiz.com/files/a10q1.html_4eab526d.jpg



<http://kidney pathology.com.ar/da2c21ff8.png>

Klinikinis vaizdas

- Pilvo skausmas, vėmimas ir **viduriavimas** (dažnai su krauju) – 83 proc.
- Galimas karščiavimas – 56 proc.
- Po 5-10 dienų:
 - **Anemijos** klinika (pablyškimas, galima gelta)
 - **Trombocitopenija** (petechijos)
 - **ŪIFN** – 97 proc., anurija – 55 proc.
- Gali pažeisti įvairias organų sistemas:
 - CNS – 20-30 proc. (traukuliai, galvos smegenų insultas ar infarktas, hemiparezė, koma, kortikalinis aklumas),
 - GI traktas (hemoraginis kolitas, žarnų išemija, nekrozė ir perforacija, rektalinis prolapsas, peritonitas),
 - Širdies funkcijos nepakankamumas,
 - Kepenys (hepatomegalija ir/arba transaminazių suaktyvėjimas)
 - Kasa (gliukozės netoleravimas – <10 proc., funkcijos nepakankamumas (paprastai laikinas) – 4-15 proc.),
 - Hipertenzija – 50 proc.,
 - Leukocitozė (blogina prognozę).
- Galima mirtis

Kiti diagnostiniai aspektai

- Infekcinio agento nustatymas
 - Išmatų kultūra
 - Stx nustatymas išmatose
- Uždegiminių rodiklių lygis
- Elektrolitų disbalansas (dėl inkstų funkcijos sutrikimo, hemolizės, audinių katabolizmo)
- Koaguliaciją atspindintys tyrimai paprastai normalūs
- Vaizdiniai tyrimai
- Anemijos laipsnis nekoreliuoja su inkstų funkcijos pažeidimo laipsniu

Diferencinė diagnostika

Gali būti	Bet nėra
Pilvo skausmas Diarėja su krauju Karščiavimas Leukocitozė ↑ kreatinino ir urea lygis	Trombocitopenijos Hemolizinės anemijos
Bėrimai Artralgijos	

- Kitos žarnyno infekcijos (sukeltos *Salmonella*, ← *Campylobacter*, *Yersinia*, *amebiasis*, *Clostridium difficile*) bei Henoch-Schonlein purpura

- Sisteminis vaskulitas →

Gali būti	Būdinga ir
Hemolizinė anemija IFN simptomai	Bėrimai Artralgijos Kiti sisteminiai Normalus PLT kiekis PNS, o ne CNS simptomatika

- DIK ←

Gali būti	Būdinga ir
Mikroangiopatinė hemolizinė anemija Trombocitopenija	Koagulopatija Fibrininiai trombai

- TTP ↓

Būdinga	Gali būti	Bet nėra
Mikroangiopatinė hemolizinė anemija Trombocitopenija Šistocitai ŪIFN bei ADAMTS13 kiekybinis ar kokybinis deficitas	Neurologinė simptomatika	Diarėjos

Gydymas

- Antibiotikai ne tik nesumažina HUS (sukelto STEC) progresavimo, atvirkščiai, didina HUS išsivystymo riziką;
 - Nedidina HUS rizikos, kai sukėlėjas – 1 serotipo *S. dysenteriae*.
- Žarnyno motoriką slopinantys vaistai (anticholinerginiai bei narkotiniais preparatai) taipogi neskirtini HUS atveju;
 - Retrospektyvinėje studijoje 278 HUS sergantiems vaikams šių vaistų vartojimas buvo susijęs su padidėjusia HUS išsivystymo rizika (OR 2,9, 95% CI 1,2-7,5);
 - Retrospektyvinėje studijoje 91 pacientui šie preparatai padidino CNS disfunkcijos riziką (OR 8,5, 95% CI 1,7-42,8); diarėjos trukmės skirtumų tarp vartojusių šių vaistų ir nevartojusių nenustatyta.

Simptominis gydymas (1)

- **Eritrocitų masės transfuzija** anemijos korekcijai;
 - Prisireikia apie 80 proc. pacientų;
 - Tikslinis Hgb lygis 80-90 g/l;
 - Normalaus Hgb lygio atstatymas pavojingas, nes didelis cirkuliuojančio kraujo tūris gali sąlygoti širdies nepakankamumą, plaučių edemą, hipertenziją.
- **Trombocitų masės transfuzija** (kai $PLT < 30 \times 10^9/l$):
 - Esant kraujavimui,
 - Prieš invazines procedūras.

Simptominis gydymas (2)

- Skysčių ir elektrolitų balanso korekcija
- ŪIFN gydymas
 - Nutraukti nefrotoksinių vaistų vartojimą;
 - Koreguoti skiriamų medikamentų dozes;
 - Diuretikai
 - Dializė
- Hipertenzijos gydymas
 - Skysčių balanso korekcija
 - Antihipertenziniai preparatai
 - Kalcio kanalo blokatoriai (nifedipinas, nikardipinas)
 - AKF inhibitoriai (geriau skirti po ūmios HUS fazės)
- Neurologinės disfunkcijos gydymas
 - Traukulių priepuoliui – diazepamas, fenitoinas
- Kitų komplikacijų gydymas

Specifinis gydymas

- Plazmos infuzija ir plazmos pakeitimo terapija – naudingas TTP pacientams
- Plazmos infuzoterapija Stx HUS pacientams:
 - Prancūzų prospektyvinis multicentrinis tyrimas: visiems pacientams skirta “*supportive treatment*”, iš jų 39-iems – dar ir šviežiai šaldyta plazma (10 ml/kg 7 dienas), 40-čiai kontrolinės grupės pacientų – tik “*supportive treatment*”
 - Stebėjimo periodo metu vertinta plazmos kreatinino koncentracija bei proteinurija:
 - po 6 mėn. rezultatai buvo didesni kontrolinės grupės pacientams,
 - po 12 mėn. skirtumų tarp grupių nenustatyta.
 - Atlikus vėlyvą inkstų biopsiją 7-iems kontrolinės grupės pacientams nustatyta kortikalinė nekrozė (plazmą gavusiems pacientams tokių pakitimų nenustatyta)
 - Panašiam kontroliuojamame italų tyrime nenustatyta ŠŠP naudos nei plazmos kreatinino koncentracijai, nei inkstų biopsijos rezultatams
- Plazmos pakeitimo terapijos nauda Stx Hus pacientams neįrodyta jokiais randomizuotais klinikiniais tyrimais;
 - Viename mažos imties pranešime teigiama, kad plazmos pakeitimo terapija sutrumpino ŪIFN trukmę;
 - Atliktoje metaanalizėje, kuri vertino plazmos pakeitimo stebėjimo tyrimuose rezultatus, jokios klinikinės naudos nenustatyta.
- Vis tik plazmos pakeitimo terapiją siūloma taikyti pacientams su išreikšta neurologine simptomatika
 - Siūlomas pakeitimo tūris – 40-60 ml/kg,
 - Pakeitimui vartotinas skystis – šviežiai šaldyta plazma.

Specifinis gydymas (2)

- Antitrombozinis gydymas nerekomenduojamas
- Peroraliniai Shiga toksiną surišantys vaistai nepagerina išeičių

Prognozė

- 65-85 proc. visiškas pasveikimas
- Mirštamumas – 5 proc.
- 50 proc. vaikų prisireikia dializės
- 5 proc. vėliau visą gyvenimą reikalinga hemodializė

Geros dienos

