

Клинический пример: ТМА

GS заболела с диареей, лихорадкой и тяжелыми абдоминальными спазмами в возрасте 18 месяцев во время визита в Израиль с ее отцом -врачом.

Медицинское обследование выявило фрагментированные эритроциты и ↓ тромбоцитов (< 75К). Нормальная функция почек и анализы мочи. Лечение: регидратирование per os (ORT); выздоровела и вернулась в США

2 1/2 года. Подобная картина; развилась острая почечная недостаточность, которая ответила на терапию жидкостями.

3 1/2 года: другой эпизод; смотрел нефролог; лабораторно- МАНА) микроангиопатическая гемолитическая анемия) и ↓ тромбоцитов. После того, как тромбоциты нормализовались, сделана биопсия почек.

Продолжение

3 1/2 - 12 лет – нет эпизодов

12 лет: эпизоды тяжелых абдоминальных спазмов, лихорадки, диареи, некоторое ↓ количества мочи, МАНА, ↑ гаптоглобин,

Семья переехала в Лос-Анджелес; наблюдалась нефрологом и гематологом – терапия в/в гепарином и свежемороженой плазмой – быстрое улучшение

В дальнейшем отец делал гепарин подкожной прекращал эпизоды

12-20 лет: множественные небольшие эпизоды – все разрешались подкожным гепарином дома

20 лет: путешествовала в Нью-Йорк; заболела и требовался диализ – с улучшением, креатинин 2.0 ; 2 года спустя потребовался хронический диализ

Вопросы: до того, как Dr. Cohen представит его находки, кто думает, что у пациента HUS? TTP? Нет различий между двумя?

Для патолога: являются ли морфологические находки *болезнь-специфичными* или попадают в общую классификацию?

Ассоциирован ли диагноз с симптомокомплексом, который может быть исключен по биопсии?

Обратимы ли изменения по биопсии?

После того, как стало ясно, что эпизоды повторялись, изменилась ли интерпретация?

Анализ случая

1. Заболевание началось в детстве без явной предшествующей инфекции; негативная семейная история
2. 1я атака была после диареи – нет культуры и дальнейшие эпизоды не провоцировались инфекцией
3. Возвратные эпизоды в течение 1 и 2 декад
4. Функция почек оставалась нормальной до 20 лет
5. Нет клинических признаков второй болезни
6. Исследования для выяснения патогенеза - невозможны
 - А) ↓ или отсутствие von Willebrand расщепляющего фермента
 - В) ↓ или отсутствие Фактора Н – стабилизатора альтернативного пути активации комплемента (↓ С)

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ ТМА

“Тромботические микроангиопатии это микрососудистые окклюзивные заболевания, характеризующиеся системной или интратенальной агрегацией тромбоцитов, тромбоцитопенией и механическим повреждением эритроцитов”.

ТSAI: 2002

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ТТР)

Системная агрегация тромбоцитов вследствие ультрабольших мультимеров фактора von Willebrand Factor (ULvWF) → ↓ тромбоцитов (<20,000)

Клиническая пентада: ↓ тромбоцитов, МАНА, острая почечная недостаточность (ОПН), лихорадка и неврологическая симптоматика

Практически: клиническое подозрение, ↑ LDH (лактатдегидрогеназа), ↓ тромбоцитов, ↑ Burr клеток, указывающее на МАНА

Руководство по ТТР: ДИАГНОЗ ЛАБОРАТОРНЫЕ НАХОДКИ *

Гемограмма, мазок, коагуляция, прямой тест Кумбса, анализ мочи, биохимия крови: почечные, печеночные функциональные тесты и электролиты

Желательно: ВИЧ, гепатит С

Клинически недоступные: ADAMTS 13 - vWF расщепляющий фермент – дефицит или отсутствие при активной ТТР

* Brit J Haemat: 2003

Гемолитико-уремический синдром

Описан в 1955 Gasser

5 фатальных педиатрических случаев; с ОПН, микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией

Формы с диареей D+

В течение следующих декад этиологические исследования выявили энтеропатогены - особенно E coli - 0157:H7 ассоциированную с контаминацией -

Риск факторы плохого прогноза

Очень молодой или очень пожилой возраст; длительная анурия

Гипертензия; ЦНС симптомы, ↑ лейкоциты

Анализ случая

GS заболела с диареей, лихорадкой и тяжелыми абдоминальными спазмами в возрасте 18 месяцев во время визита в Израиль с ее отцом -врачом..

История: 1) есть ли семейная история? Какие-либо контакты с членами семьи или другими с подобным (или частично подобным) симптомокомплексом?

If Hx is +, больше данных за приобретенный ГУС, D+ или Stx-подобие эндотоксина E Coli к Shiga токсину; D+ HUS в основном вторичен инфекции E Coli 0157:H7

2) принимала ли испорченную пищу, воду и т.д – возможно, что законы Израиля о приготовлении пищи являются протективными – до сих пор hx в пользу диагноза D+ HUS

3) Получал ли ребенок антибиотики? Если да, широкого спектра?

(el list examples, NB Jap exception)

4) Известно, что antimotility агенты усиливают системную абсорбцию эндотоксина? Immodium (loperamide) Lomotil (diphenoxylate hydrochloride with atropine) противопоказаны у детей с энтеропатогенным колитом (EHEC) особенно, если диарея была с кровью;

use is risk factor for progression→HUS

(EL LIST EXAMPLES)

Факты: негативная семейная история; не идентифицированы провоцирующие факторы, возврат без последствий для почки, сначала-

В 3 1/2 года с 3 сепаратными эпизодами с подобными характеристиками, почечная биопсия выявила изменения соответствующие тромботической микроангиопатии (ТМА) -

Вопрос: прояснила биопсия диагноз?

Дифференц.диагноз: атипичный ГУС с возвратными эпизодами возвратная ТТР начавшаяся в детстве

Что это значит для клинической практики и какая дополнительная информация может обеспечить понимание?

Есть ли история каких-либо конкурентных состояний, которые провоцируют развитие ТМА ?

List

3) Осмотр: выглядит ли она как острая или хроническая больная?

Был ли шок?

Какая биохимия : особенно K^+ , креатинин, мочеви́на, Ca и P ?

Вышеперечисленное позволяет провести быструю оценку преренальной versus ренальной причины снижения мочеотделения – факт, что она ответила так хорошо регидратационную терапию говорит о том, что ее находки были вторичными по отношению к излишним потерям не объясняет сопутствующую МАНА

Медицинское обследование в Израиле - гемоглобин 9 g /dl, МАНА ;тромбоциты(<75K); нормальная функция почек и анализы мочи & urinalysis.

Наличие МАНА - - другие тесты на выраженность МАНА не сделаны или включены: гаптоглобин плазмы, повышается при тяжелом гемолизе; размер тромбоцитов – можно выявить увеличенные тромбоциты что является ранним признаком стимуляции костного мозга. ↑ лейкоцитов со сдвигом влево ассоциируется с плохим прогнозом D+ ГУС ЛДГ (cf dawn)

Вопросы ведения: регидратация является приоритетом, если имеются признаки дегидратации → ОПН – важно знать вес до заболевания, при > 5 % потере веса тела требуется быстрая коррекция

EI - management cont

2 1/2 лет и 3 1/2 года – подобные события. Находки по биопсии

Какие показания для биопсии, и что значат находки по биопсии?

Морфологические изменения при ТМА не являются специфическим диагнозом; биопсия может подтвердить или исключить ТМА и показать, являются ли изменения обратимыми

Факты: негативная семейная история; не идентифицированы провоцирующие факторы, возврат без последствий для почки, сначала-

В 3 1/2 года с 3 сепаратными эпизодами с подобными характеристиками, почечная биопсия выявила изменения соответствующие тромботической микроангиопатии (ТМА) -

Вопрос: прояснила биопсия диагноз?

Дифференц.диагноз: атипичный ГУС с возвратными эпизодами возвратная ТТР начавшаяся в детстве

Что это значит для клинической практики и какая дополнительная информация может обеспечить понимание?

Вопросы ведения:

дано- ТМА и ее возврат у этого маленького ребенка, какой наилучший план ведения?

Есть ли какие-либо руководства?

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ТТР)

Системная агрегация тромбоцитов вследствие ультрабольшимультимеров фактора von Willebrand Factor (ULvWF) → ↓ тромбоцитов (<20,000)

Клиническая пентада: ↓ тромбоцитов, МАНА, острая почечная недостаточность (ОПН), лихорадка и неврологическая симптоматика

Практически: клиническое подозрение, ↑ LDH (лактатдегидрогеназа), ↓ тромбоцитов, ↑ Вирг клеток, указывающее на МАНА

Руководство по ТТР: ДИАГНОЗ ЛАБОРАТОРНЫЕ НАХОДКИ *

Гемограмма, мазок, коагуляция, прямой тест Кумбса, анализ мочи, биохимия крови: почечные, печеночные функциональные тесты и электролиты

Желательно: ВИЧ, гепатит С

Клинически недоступные: ADAMTS 13 - vWF расщепляющий фермент – дефицит или отсутствие при активной ТТР

* Brit J Haemat: 2003

ТТР ЛЕЧЕНИЕ : РУКОВОДСТВО cont

Плазмаферез (PE): ежедневно и > 2 дней ремиссии, (смертность снизилась с 80% до 10 - 30%)

Ремиссия определяется как > 150,000 тромбоцитов и улучшение клинических и лабораторных показателей

Заместительные растворы: противоречиво

Свежезамороженная плазма (FFP)

Криопреципитат

ТТР:РУКОВОДСТВО ПО ВЕДЕНИЮ ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Стероиды: метилпреднизолон

Низкие дозы аспирина после того, как тромбоциты > 150,000

Дополнительно: трансфузии эритроцитов если необходимо

Трансфузии тромбоцитов - противопоказаны

Фолат

Вакцина гепатита

РЕФРАКТЕРНАЯ ТТР: ЛЕЧЕНИЕ РУКОВОДСТВО

Определение: медленный или неполный ответ на плазмаферез

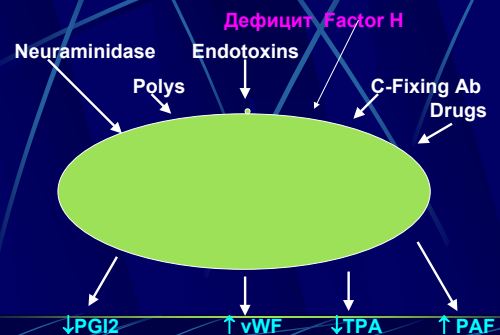
Тромбоциты < 150,000 или ↑ LDH > 7 дней плазмафереза

Рекомендации: использовать заместительные растворы без vWF ↑ число сеансов плазмафереза

Винкристин; ? Циклофосфамид или циклоспорин

Тяжелое: спленэктомия

РОЛЬ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГУС



ЭНТЕРОПАТИЧЕСКИЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ (ЕНЕС) HUS АССОЦИИРОВАННЫЙ С ДИАРЕЕЙ (D+ HUS)

Клинические и диагностические проблемы

Различные клинические феномены

Неадекватная быстрая диагностическая техника для различных кишечных патогенов

Отсутствие специфических методов детекции *E.coli* 0157:H7

ЕНЕС

Терапевтические проблемы

Отсутствие одного эффективного агента для 4 часто встречающихся патогенов: salmonella, shigella, campylobacter jejuni, & E. Coli 0157

Отсутствие терапевтического эффекта при лечении сальмонелл

Потенциальный вред лечения 0157

Отсутствие эффективных вакцин и прочих агентов

HUS: НЕ АССОЦИИРОВАННЫЙ С ДИАРЕЕЙ D- (Атипичный)

1) Ассоциируется с пневмококковой инфекцией (нейраминидаза)

2) Врожденный *

Аутосомно доминантный

Аутосомно рецессивный

Близнецы: моно и дизиготные

* У некоторых с дефицитом Фактора Н требуется стабилизация альтернативного пути активации комплемента. Новый термин для этой категории **Н- HUS**

HUS: РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ

HUS D+

Жидкости и электролиты

Транфузии если необх

Терапия ↑ АД

No platelet transfusions

Не доказано: ПФ, СЗП

HUS D-

Поддержив. терап

Лечить пневмококк

ПФ, СЗП при возвр. формах (not as effective as in TTP)

Гепарин у взросл

Диализ и трансплантация: результат лучше у D+

SUMMARY AND CONCLUSIONS

TTP и HUS это 2 отдельные формы тромботической микроангиопатии

Имеется Руководство по диагнозу и ведению TTP

Недавние исследования показали дефицит-отсутствие ADAMTS 13, vWF расщепляющего фермента

vWF мультимерен, следовательно, является ответственным за каскад событий, ведущих к распространенному микротромбозу

Тест недоступен для клиники в 2004

SUMMARY AND CONCLUSIONS (2)

D+ HUS является результатом экзогенного вторжения – типично грамм негативные микроорганизмы -

Продром: колит

Мишень: эндотелий сосудов почки

Руководство по лечению: поддерживающее

D- результат пневмококковой инфекции у одних, другие формы являются генетическими

Дефект фактора Н продемонстрирован у некоторых

Тест недоступен в 2003

Нет специфического лечения

HUS: Генетика

Атипичный HUS

2 идентифицированных гена кодирующих белки плазмы

1) Человеческий комплемент регулирующий фактор - Factor H

Factor H генетическое заболевание известно как H- HUS, в отличие от D- комплемент снижается

2) Ген von Willebrand фактора (vWF) расщепляющей протеазы (фермента), *ADAMTS 13*

Схема объясняющая появление of E Coli 0157:H7

Использование антибиотиков у домашнего скота

Появление резистентных штаммов

Организмы находятся в асимптотических животных

Присут-т в необработ. мясе, фруктах, овощах, воде

Заболевание у отдельных людей

(особенно очень молодые и очень старые)

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ TTP

Дефицит vWF расщепляющего фермента *ADAMTS 13*, вследствие генетического дефекта или аутоиммунных ингибиторов

Выводы:

TTP/HUS являются различными заболеваниями из-за различного патогенеза и подходов к лечению

HUS/TTP: Controversy

Are HUS and TTP separate entities or differing reflections of one condition?

Review of Evidence

Features	Both	Comment
History	familial forms	
	HUS & TTP reported in same family	
Secondary forms	both	
Clinical		

Clinical	Similar	
Signs & Symptoms		HUS: kidney target organ multiorgan occurs TTP: multiorgan- renal failure occurs
Laboratory	Similar	HUS - atypical form associated with H factor deficiency- component that stabilizes alternate complement (C) pathway ↓ C TTP: H deficiency rare Lactic dehydrogenase (↑ LDH) ??? HUS

Recurrence	both	TTP predominantly acute episodes; chronic relapsing often begins in childhood
Treatment	similar, initially	HUS - atypical forms occur Recurrent forms Rxed with plasma infusion or exchange - ? Value HUS Role of heparin ? Unresponsive TTP - more aggressive RX

Advances

ADAMTS 13
IgG versus protease