

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۲ شماره ۲ خرداد و تیر ۱۳۸۹ صفحات ۱۴-۷

ترومبوتیک میکروانژیوپاتی

محمدرضا اردلان: گروه بیماریهای داخلی، نفرولوژی، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: ardalan34@yahoo.com

محمدعلی محجل شجا: مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

ترومبوتیک میکروانژیوپاتی یک توصیف کلینیکوپاتولوژیک است از تجمع فیبرین و پلاکت در عروق کوچک، همراه با کاهش کارکرد ارگانها، ترمبوسیتوپنی و کم خونی است. سلولهای قرمز شکسته (شیستوسیت) و افزایش انزیم لاکتیک دهیدروژناز چهارهای مهم دیگر این بیماری هستند. واژه سندرم همولالتیک اورمیک (HUS) یک نوع از TMA می باشد که بیشتر در کودکان اتفاق می افتد و ترومبوتیک ترمبوسیتوپنی پوریورا و (TTP) بیشتر به موارد TMA در بزرگسالان اطلاق می شود و علائم نورولوژیک در این نوع بارزتر است. خود HUS به مواردی که بعد از اسهال اتفاق می افتد و مواردی که سابقه اسهال ندارند تقسیم می شود عامل عفونت غالباً E. coli O157-H7 و در موارد کمتر شایع شسیگلوز می باشد. موارد Hus بدون سابقه اسهال یا atypical Hus (a-HUS) علل متفاوتی داشته و افزایش فعالیت سیستم کمپلمانی، ناشی از اختلال در فاکتورهای مهای یکی از علل مهم آن است. موارد خانوادگی HUS هم گزارش شده است. کاهش فعالیت متالوپروتیناز Adamt-13 عامل مهم در پاتوژنز موارد TTP می باشد و می توان از آن در افتراق موارد HUS و TTP استفاده کرد.

مقدمه

فاکتور متالوپروتیناز ADAMTS 13 رابیشتر مختص TTP و نقص فاکتورهای مهای کمپلمان را ویژه HUS غیر وابسته به اسهال (Non-Shiga Toxin- HUS (nstx-HUS می داند (۵و ۴) TMA در عین حال در برگیرنده مواردی مانند میکروانژیوپاتی ناشی از فشار خون بدخیم، اسکروز سیستمیک (Systemic sclerosis) و نیز میکروانژیوپاتی ناشی از رادیاسیون، و پیوند اعضا هم می باشد. (۴-۲)

Thrombotic Thrombocytopenia Purpura

TTP برای اولین بار در سال 1924 توسط Moschcowite شرح داده شد او در یک مشاهده آگاهانه در اتوپسی دو بیمار که با رنگ پزیدگی و تب فوت نموده بودند، مقدار زیاد ترومبوز هیالین در شرایین و کاپیلرهای قلب کلیه و کبد یافت این اولین توصیف

ترومبوتیک میکروانژیوپاتی Thrombotic Microangiopathy (TMA) ترومبوز عروق کوچک، همراه با ترمبوسیتوپنی و کم خونی ناشی از تکه تکه شدن سلولهای قرمز است. بالا رفتن LDH (lactic dehydrogenase) در این بیماری به دلیل ایسکمی بافتی و همولیز می باشد. اختلال کارکرد اعضا ناشی از انسداد عروق کوچک با لخته های پلاکتی و فیبرینی است و سلولهای قرمز وقتی از این نواحی می گذرند با برخورد با تور فیبرینی تکه تکه می شوند (۱و ۲) (شکل ۱).

در واقع TMA یک واژه کلی تر است که در برگیرنده هر دو بیماری HUS (Hemolytic uremic syndrome) و TTP (Thrombotic Thrombocytopenia Purpura) می باشد. در TTP آسیب عروقی بیشتر متوجه مغز است و در HUS متوجه کلیه می باشد. (۳-۱)

تقسیم بندی مرسوم TMA بر اساس یافته های بالینی نامشخص و سر در گم کننده است در تقسیم بندی اخیر کمبود

TTP بود. سالها طول کشید که این بیماری ناشناخته و کشنده به یک بیماری علاج پذیر تبدیل شود. (۶)

تشخیص بالینی TTP زمانی مطرح میشود که ترمبوسیتوپنی و آنمی همولیتیک غیر اتوایمیون علت دیگری نداشته باشد. ۴. نبودن علائم نرولوژیک، کلیوی و تب تشخیص TTP را رد نمی‌کند. (۴) در واقع رعایت پنتاد: تب و ترمبوسیتوپنی و آنمی و علائم عصبی و پورپورای پوستی برای تشخیص TTP لازم نمیباشد و این مربوط به زمانی بود که TTP یک بیماری کشنده به حساب می‌آمد و درمان موثری هم نداشت. درکل علائم نرولوژیک ناشایع هستند و تب بندرت اتفاق می‌افتد. (۷)

از آنجا که معیارهای تشخیص TTP اختصاصی نیست بیماریهای متعددی می‌توانند آنرا تقلید کنند مانند بدخیمی‌ها عفونت‌ها، فشار خون بدخیم و SLE. لذا همواره باید به فکر تشخیص‌های دیگر هم بود حتی اگر تشخیص TTP داده شده و Plasma exchange هم شروع شده باشد. ساده کردن کرایتریها ی تشخیصی TTP سبب شده است که موارد تعویض پلاسما (PE) Plasma Exchange برای درمان TTP به میزان ۸ تا ۱۰ برابر افزایش یابد. (۸و۷)

بر اساس تقسیم‌بندی جدید TTP یک بیماری ناشی از کمبود شدید آنزیم متالوپروتئیناز ADAMTS 13 می‌باشد که این کمبود یا ارثی است (موتاسیون ژنتیکی) یا اکتسابی است. سطوح پایین ADAMTS 13 در جریان DIC و Sepsis و بیماریهای کبدی هم دیده می‌شود. (۴)

ADAMTS 13 یک متالوپروتئیناز از خانواده M12B می‌باشد که فاکتور ون ویلبراند (VWF) را در باند Tyr 1605 – met1606 می‌شکند. این ناحیه پنهان در اثر فشار جریان خون و باز شدن مولکول WVF در دسترس متالوپروتئیناز قرار می‌گیرد و پلی مر VWF را به مولتی مر تبدیل میکند که خاصیت چسبندگی کمتری به پلاکت دارد. در کمبود ADAMTS 13 تعداد زیادی از VWF های بزرگ که خاصیت چسبندگی پلاکتی بالایی دارند باقی می‌مانند و سبب ترومبوز عروق کوچک می‌شوند (شکل ۲- الف). ترومبوزهایی TTP بیشتر حاوی پلاکت و VWF هستند و فیبرین کمتری دارند و در ارتریول‌ها و کاپیلرهای اتفاق می‌افتند که خون با فشار بالاتری در آنها جریان دارد. (۴و۲و۷)

تجربیات بالینی نشان داده که در موارد فعالیت AOAMTS 13 بالاتر از ۱۰ درصد از ترومبوز پلاکتی شدید اتفاق نمی‌افتد ولی به هر حال یک مرز مشخصی وجود ندارد و عوامل مربوط به مکانیک جریان خون (Shear stress profile) و میزان فعالیت گیرنده‌های پلاکتی هم نقش دارند (۴). عواملی مانند التهاب، عفونت با عوامل باکتریال ویرال، سوزم، عوامل محیطی مختلف حتی حاملگی می‌توانند بصورت یک محرک سبب شروع حمله TTP در یک فرد با زمینه قبلی کمبود فاکتور ADAMTS 13 شوند (۹-۱۸). در TTP ارثی کمبود شدید ADAMTS13 ناشی از موتاسیون‌های هموزیگوت یا هتروزیگوت در ژن ADAMTS

13 وجود دارد. (۴و۲) در TTP اتوایمیون آنتی بادی بر ضد ADAMTS13 ساخته شده و غالبا در افراد میانسال 30-50 اتفاق می‌افتد و مصرف Ticlopedine یک زمینه مهم برای ایجاد آن است. (۱۹و ۲۰) داروها حداقل با دو مکانیسم سبب TTP می‌شوند در فرم حاد آن ناشی از تولید آنتی بادی می‌باشد و مثال بارز آن Quindine است. این دارو با تغییر اپی توپ گلیکوپروتئین II b / III a یا Ib / IX سبب تولید آنتی بادی بر ضد پلاکت و برضد اندوتلیوم می‌شود. درمان قطع فوری دارو و شروع تعویض پلاسما (PE) است. حدود ۹۰ درصد این بیماران زن می‌باشند، و این برخلاف موارد ارثی کمبود ADAMT-13 است که بیشتر در مردان اتفاق می‌افتد. (۲۳-۲۱)

نوع دوم TTP دارویی وابسته به دوز است و به آهستگی اتفاق افتاده و در این موارد کلیه بیشتر درگیر می‌شود. داروهایی مانند Mitomycine و calcineurin inhibitors و Gemeitabine حتی ماهها بعد از شروع می‌تواند سبب TTP شوند و این ناشی از اثر تجمعی دارو بر اندوتلیوم عروق است و درمان آن قطع دارو می‌باشد. (۲۳)

شایع ترین داروهای ایجاد کننده TTP داروهای ضد پلاکتی می‌باشند که آنها را Thienopyridine derivative می‌نامند، مانند Ticlopedine و clopidogrel در مورد Ticlopedine در اغلب موارد ۱۲-۲ هفته بعد از شروع اتفاق می‌افتد. در مورد clopidogrel انسدادانس TTP ۱۲ در میلیون می‌باشد که ۳ برابر شانس TTP در جمعیت عادی حدس زده شده است (۲۳و ۲۴).

از نظر بالینی در موارد TTP ناشی از Ticlopedine کارکرد کلیه طبیعی، آنمی همولیتیک شدیدتر و سطوح LDH بالاتر گزارش شده اما در موارد ناشی از clopidogrel درگیری کلیه شدیدتر بوده ولی آنمی و ترمبوسیتوپنی خفیف تر است.

در اکثر موارد TTP ناشی از Ticlopedin و در معدودی از موارد ناشی از Clopidogrel سطح ADAMTs 13 به شدت پایین است. Ticlopedine با مکانیسمهای آنتی‌بادی ضد ADAMTS 13 و آسیب آندوتلیالی سبب TTP می‌شود درمورد Clopidogrel بیشتر آسیب آندوتلیال مطرح می‌باشد، که سبب آزاد شدن VWF و ایجاد TTP می‌شود. درمان این موارد قطع دارو و تعویض پلاسما (PE) می‌باشد که هم آنتی بادی های مهاری را بر می‌دارد هم مولکولهای درشت WVF که سبب ترومبوز هستند با موارد TTP ناشی از Clopidogrel کمتر به درمان PE پاسخ می‌دهد. (۲۴و ۲۳).

حاملگی یک ریسک فاکتور شناخته شده برای ایجاد حملات حاد TTP است از طرفی دیگر سندروم های وابسته به حاملگی مانند پره اکلامپسی و سندروم HELLP ممکن است از TTP قابل تمایز نباشد حملات حاد TTP غالبا در سه ماهه سوم بارداری اتفاق افتاده و در یک بررسی در ۵ نفر از ۳۶ نفر در حاملگی های بعدی هم تکرار شده است. حاملگی خطری برای ایجاد TTP اتوایمیون نمیباشد ولی سطح فاکتور ADAMTS 13 را تا ۳۰

می باشد که Shiga toxin تولید می کند. در موارد کمتری با سایر سروتیپ ها Ecoli مانند O111:H8 ، O103 : H2 و O123 و O36 نیز اتفاق می افتد. استرپتوکوک پنومونیه هم می تواند عامل HUS باشد Shigella dysenteriae- serotype 1 Stx- Hus (STX) shiga toxin تولید می کند می تواند باعث عفونت باشد که بیشتر در کشورهای در حال توسعه آسیایی و آفریقایی اتفاق می افتد. و تظاهرات گوارشی شدیدتری داشته و همراهی با سیتی سمی دارد (۳۳ و ۳۴).

بعد از مواجهه با Stx-Ecoli در حدود 61-38٪ از افراد دچار کولیت هموراژیک می شوند و در ۹-۳ درصد در موارد sporadic و تا ۲۰٪ در موارد epidemic به سمت HUS می روند. بیشترین انسیدانس بیماری در ماههای گرم است. Stx-Ecoli در روده چهارپایان اهلی مانند گاو، گوسفند، بز، اسب، پرندگان و حتی در حشرات وجود دارد و به همین دلیل خطر عفونت در محیطهای روستایی زیاد است. انسان از مصرف گوشت و خوردن آب آلوده و شنا کردن در آبهای آلوده و تماس با محیطهای آلوده مبتلا می شود، سببجات آلوده و آب سیب پاستوریزه نشده هم از عوامل بیماریزا هستند. کشورهای Argentina, Uruguay در آمریکای جنوبی از نواحی اندمیک این عفونت هستند. فاکتورهای مربوط به پاتوژن و فاکتورهای وابسته به میزبان در ایجاد بیماری موثر هستند. بعد از مواجه شدن با Stx- Ecoli وجود فاکتورهای زیر خطر گسترش HUS را بالا می برد؛ مصرف آنتی بیوتیک، داروهای مهار کننده حرکت روده، شدید بودن کاستروائزیت، شمارش سلولهای سفید بالا، جنس زن، کاهش اسیدیته معده و استرس.

از نظر تاریخی دیده شد که Ecoli جدا شده از بعضی بیماران اسهالی سمی تولید می کند که مانند سم Shigella dysenteriae فعالیت cytopathic بر سلولهای vero جدا شده از کلیه میمون سبز آفریقایی دارد و از آن زمان این سم verotoxin نام گرفت. در واقع Shiga toxin و verotoxin یکی هستند.

از دو نوع STX-1 و STX-2 که توسط Ecoli تولید می شوند، STX-1 بیشتر همراه HUS است هر دو آنها وزنی حدود 70KD دارند و از یک A-subunit که 32 KD وزن دارد و پنج B-Subunit تشکیل شده که هر کدام حدود 7.7KD وزن دارند. بعد از ورود Stx-Ecoli به بدن Stx توسط سلولهای دستگاه گوارش گرفته شده و بعد به PMN های چسبیده و در سراسر بدن گردش می کند. در روی سلولهای اندوتلیال گلو مریول گیرنده هایی وجود دارند که تمایل آنها به STX تا یکصد برابر بیشتر از PMN است لذا فوراً این سم را از PMN می گیرند لذا سم تولید شده در روده ها به کلیه ها برده شده و وارد آندوتلیوم گلو مریول می شود (شکل ۲-ب).

STX از طریق جز B-Subunit خود به گیرنده آندوتلیالی globotriasylceramide (GB3) می چسبد. آسیب سلولهای آندوتلیال فاکتور اول در ایجاد HUS می باشد. ظهور Gb3 در شرایط التهاب و عفونت که سطح TNFα بالا می باشد افزایش می یابد. بعد از ورود به داخل سلول A subunit با مهار ریپوزمی

درصد کاهش میدهد. لذا سبب تشدید یا ایجاد TTP در فردی که با دلایل دیگر سطوح پایین ADAMTS 13 دارد می شود. (۲۶ و ۲۷) در TTP به دنبال پیوند مغز استخوان سطوح ADAMTS-13 کاهش نیافتد و در واقع یک TMA محدود به کلیه می باشد و درمان با Plasma exchange هم به خوبی پاسخ نمی دهد. (۲) در TTP می تواند سبب پانکراتیت و حتی انسداد عروق قلبی شود و سطوح بالای Troponin I و یافته های اکوکاردیوگرافیک ایجاد کند (۲۸). در طی چند سال گذشته TTP از یک بیماری کشنده به بیماری تبدیل شده که تا ۸۰ درصد بهبودی دارد (۲۹). درمان TTP با Plasma exchange می باشد، میزان پیشنهاد شده تعویض ۱/۵ - ۱ برابر حجم پلاسما یک بار در روز و جایگزینی با Frash Frozep Plasma یا Cryoprecipitate می باشد. بیست درصد موارد TTP به این درمان پاسخ نمی دهد یا عود میکنند قدم اول در این موارد افزایش تعویض به دو بار در روز می باشد در یک گزارش بعد از ۸۹ بار تعویض بهبود حاصل شده است. اضافه کردن کورتیکواستروئید Vineristine و یا Intravenous Immunoglobulin IVIG از اقدامات دیگر درمانی است. (۳۱ و ۳۰) Plasma exchange دو عمل برداشت مواد آسیب زا و اضافه کردن مواد مفید را انجام میدهد. درمان تا بهبود علائم نورولوژیک، بازگشت LDH به حد نرمال و رسیدن شمارش پلاکت به بالای 150000 باید ادامه یابد. در موارد TTP اثری مقدار کم تعویض پلاسما مثلاً 15 U/Kg هر ۲ تا ۳ هفته یکبار برای پیشگیری از حملات می تواند کافی باشد (۳۱، ۲۴، ۲۵، ۳۰). Ritoximab در موارد TTP اتوایمون مقاوم مفید است اما نقش آن در درمان TTP حاد روشن نیست و در این موارد (Plasma exchange) هم لازم است. Exacerbation یک حمله مجدد در طی ۳۰ روز از توقف درمان است و رلاپس حمله مجدد پس از سی روز از توقف درمان را گویند. در کسانی که دچار رمیسیون می شوند در صورت فعالیت ADAMTS 13 کمتر از ۴۰ درصد خطر رلاپس بالای می باشد (۳۱ و ۳۰).

Hemolytic uremic syndrome (HUS)

واژه HUS بیشتر در کودکان بکار می رود و بر معیارهای ترمبوسیتوپنی آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک و نارسائی کلیه استوار است. از همان ابتدا HUS به دو دسته تقسیم می شود: آنهایی که همراهی با اسهال دارند و آنهایی که سابقه اسهال ندارند. در کل حدود ۹۰ درصد از کودکان مبتلا به HUS همراهی با اسهال دارند. (۳۲-۳۴)

Shiga toxin HUS (Stx-HUS)

Stx-Hus اکثراً در کودکان زیر ۵ سال اتفاق می افتد و انسیدانس سالانه حدود ۶ مورد در ۱۰۰۰۰۰ را دارد، اسهال غالباً خونی بوده و در ۷۰ درصد به دلیل عفونت با Ecoli O157-H 7

توجه داشت که STX-Hus یک بیماری خوش خیم نیست و تا ۵۰ درصد موارد ممکن است فرد نیاز به دیالیز پیدا کند و حتی در ۳۵ درصد موارد اختلالات نرولوژیک ظاهر می شود (۳۶-۳۳).

برای افتراق TTP از HUS می توان سطح ADAMTS 13 را سنجید و علائم نرولوژیک را بررسی کرد. هر چند همان طور که گفته شد آسیب های نرولوژیک در HUS هم اتفاق می افتد. ADAMTS 13 در سلولهای ستاره ای کبد (Satellite cell) و همچنین در سلولهای podocyte کلیه ساخته می شود. لذا به دلیل عدم تولید موضعی ADAMT 13 خطر آسیب کلیوی در TTP هم وجود دارد. از طرفی موتاسیون هم زمان در Complement factor H (CFH) و ADAMTS 13 هم گزارش شده که همراه نارسائی کلیه بودهاست. نکته جالب اینکه در فاز قبل از شروع TTP هم ممکن است فرد دچار اسهال شود (۳۴ و ۳۳).

از طرفی TMA را از سندرمهایی مانند DIC باید افتراق داد. در TMA آئمی ترمبوسیتوپنی و ازوتمی همزمان هستند و ازوتمی بدون ترومبوسیتوپنی نادر است. Prothrombin time غالباً نرمال یا کمی افزایش یافته و فیبرینوژن نرمال است (۳۳ و ۲).

Non Stx –HUS

ده درصد موارد Hus به عنوان atypical HUS یا non Stx Hus شناخته می شوند که در واقع همراه با اسهال نمی باشد. اینها پروگنوز بدی دارند و در ۵۰ درصد موارد به سمت نارسایی کلیه می روند. ۲۰ درصد از موارد non STX –Hus بصورت خانوادگی اتفاق می افتند که بیشتر در کودکان دیده می شود (۳۳).

تمام موارد non STX-Hus چه خانوادگی و چه اسپورادیک به دلیل فعالیت کنترل نشده سیستم کمپلمان می باشند. و عواملی مانند عفونت، بدخیمی، پیوند اعضا، حاملگی و داروها مانند cyclosporine, ticlopidine و clopidogrel می توانند عامل شروع کننده باشند. در این بیماران پایین بودن سطح جز C3 کمپلمان و نرمال بودن جز C4 نشانه فعالیت راه alternative است. در حالت طبیعی هیدرولیز جز C3 باعث تولید C3b می شود که فوراً توسط عوامل مهار کننده محلول در پلاسما و چسبیده به اندوتلیوم غیر فعال شده و به iC3b (inactive c3b) تبدیل می شود. در غیر اینصورت C3b باعث فعال شدن (MAC) membrane attack complex شده و آسیب اندوتلیالی ایجاد می کند (۳۴ و ۳۳).

موتاسیون های متعدد در سیستم مهاري کمپلمان و سیستم فعال سازی آن گزارش شده است. فاکتور محلول Complement (CFH factor H) توسط قسمت C-terminal خود به غشا سلول اندوتلیال می چسبد. موتاسیون هایی که در قسمت c-terminal اتفاق بیافتد می تواند سبب کاهش اتصال CFH و اختلال در C3b مهار شود. انواع غیر طبیعی CFH نیز میتوانند به CFH های طبیعی متصل و باعث کاهش اتصال انواع طبیعی به اندوتلیوم گردد. به همین دلیل در موارد هتروزیگوت کمبود فاکتور H که ۵۰٪ فعالیت

پروتئین سازی را مختل می کند از طرف دیگر با مهار بیان ژن Bcl-2 آپوپتوزیس سلولهای اندوتلیال را سبب می شود. STX سبب افزایش پروتئین های اتصالی مانند monocyte chemoattractant protein – 1 (MCP-1) و افزایش آندوتلین – ۱ (ET-1) و سیتوکین 1L-8 می شود. همه اینها سبب افزایش اتصال سلولهای التهابی، آسیب اندوتلیالی و در نهایت میکروترمبوزیس در گلوامرول می شوند. رسپتور C3b نه تنها در کلیه بلکه در اندوتلیوم پانکراس هم وجود دارد لذا ایسکمی، التهاب و نکروز پانکراس بعد از عفونت Stx-HUS می تواند سبب کاهش تولید انسولین و حتی دیابت دائمی شود. حتی گزارش شده که آسیب های کلیوی خفیف ناشی از Ecoli-Stx می تواند در زنان بعداً خود را بصورت فشار خون حاملگی نشان دهد. در کل آندوتلیوم عروق کوچک بسیار حساس تر از عروق بزرگ بوده و این حساسیت به میزان ظهور Gb3 بستگی دارد (۳۴ و ۳۳).

به نظر می رسد که خود STX بتواند سبب آزاد شدن فاکتور VWF از سلولهای اندوتلیال شود پلاسمای بیماران STX-HUS می تواند سبب تجمع پلاکتی شود. این به دلیل یک آنتی بادی تولید شده بر ضد STX می باشد که با تاثیر بر استپور پلاکتی (CD36) باعث تجمع پلاکتی می شود.

کسی که در معرض Ecoli-O157:H7 قرار می گیرد می تواند کاملاً بی علامت باشد و حتی بدون علائم گوارشی دچار HUS شود. حدود ۳ روز بعد از ورود میکروب فرد دچار اسهال می شود که غالباً همراه کرامپ بوده و می تواند خونی یا غیر خونی باشد. ۱۰-۶ روز بعد از اسهال علائم Hus ظاهر می شود.

بررسی سرولوژیک Stx-Ecoli بجز در آزمایشگاههای تحقیقاتی امکان پذیر نمی باشد و تشخیص بر اساس کشت مدفوع است، اما باید زودتر انجام شود. چون با گذشت زمان و ایجاد علائم HUS شانس مثبت شدن کشت مدفوع کاهش می یابد (۳۴ و ۳۳).

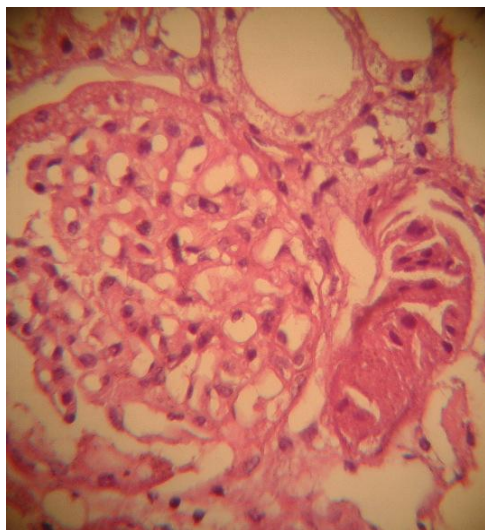
STX-HUS درمان ثابت شده ای ندارد و درمانها فقط حمایتی هستند حتی در یک مطالعه گفته شده که اگر در ابتدای گاستروآنتریت آنتی بیوتیک داده شود باعث آسیب جدار باکتری و آزاد شدن مقادیر بیشتری توکسین می شود (۳۶ و ۳۵).

عقاید متضادی در این میان وجود دارد. و در موارد Hus ناشی از عفونت ادراری با Ecoli-O157:H7 درمان آنتی بیوتیکی هم اختلالات هماتولوژیک و هم اختلالات کلیوی را بهبود داده است. از طرفی در موارد HUS ناشی از shigella dysentera حتماً باید آنتی بیوتیک داده شود چون در غیر اینصورت سبب باکتری، نکروز کورتیکال کلیه و شوک سپتیک و مرگ می شود. یکی از ایده های جدید استفاده از یک ترکیب خوراکی می باشد که در روده به STX متصل شود هر چند این درمان هم موثر واقع نشده است. سایر درمانهای پیشنهادی استفاده از ایمونوگلوبین داخل وریدی تزریق پلاسما و داروهای ضد پلاکت و کورتیکواستروئید می باشند که هیچ کدام تاثیر چندانی نداشته است. در کل باید

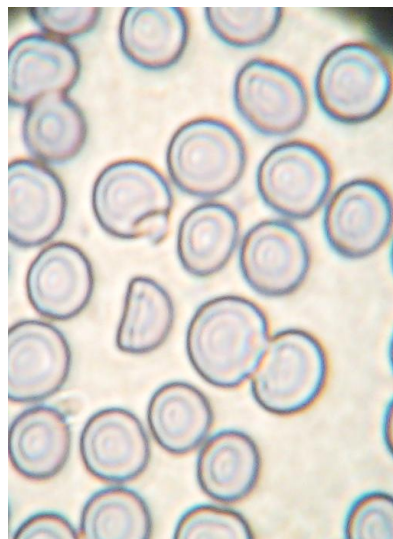
مصرف قرص‌های جلوگیری از بارداری به عنوان فاکتورهای برانگیزاننده لازم است تا فرد دچار یک حمله Hus شود. (۳۳ و ۳۴) در ۶۷ درصد موارد nonstx-HUS قبل از ۱۶ سالگی اتفاق می‌افتد، موتاسیون در CFB و CFH همراه با درگیری کلیوی شدیدتر بوده دارند و مبتلایان به آن Survival کمتری دارند. (۳۸ و ۳۳ و ۳۴)

موارد موتاسیون در CFI و C3 و حتی مواردی که آنتی‌بادی برضد CFH دارند پروگنوز بهتری دارند. حاملین موتاسیون در ژن MCP اختلال در یک پروتئین متصل به غشا را دارند که به مقدار زیادی در بافت کلیه وجود دارد. لذا برخلاف سایر انواع HUS که بدنبال پیوند عود می‌کند پیوند کلیه یک درمان قطعی برای درمان موارد HUS ناشی از موتاسیون ژن در MCP است. در کل پیوند از living donor در موارد non-Stx منبع دارد. اولاً بخاطر عود بالای بعد از پیوند و ثانیاً به خاطر اینکه اهدا کنندگان فامیل نیز ممکن است حامل ژنهای موتانت در فاکتورهای مهارهاری کمپلمان باشند. (۳۳ و ۳۴)

طبیعی CFH انتظار می‌رود اختلال فعالیت CFH داریم. در ۶ تا ۱۰ درصد موارد non STX-Hus آنتی‌بادی برضد CFH وجود دارد. در ۱۰-۱۵ درصد موارد اختلال در فاکتور متصل به غشا MCP (Membrane complex protein) سبب non STX-Hus می‌شود MCP به همراه یک فاکتور مهارهاری دیگر بنام (Complement factor I CFI) باعث تخریب C3b و C4b در سطح سلولهای اندوتلیال می‌شوند (شکل ۳). موتاسیون در خود C3 نیز باعث کاهش اتصال C3b به عوامل مهارهاری آن مانند CFH و MCP شده و با کاهش تخریب C3b در نهایت باعث افزایش فعالیت سیستم کمپلمانی می‌شوند. در ۵ درصد موارد nonstx-HUS به دلیل یک موتاسیون هتروزیگوت در THBD که ژن کد کننده ترومبومودولین است می‌باشد THBD یک پروتئین متصل به غشا است که غیرفعال شدن کمپلمان را با همکاری CFI و حضور CFH تشدید می‌کند. در کل باید توجه داشت هر چند موتاسیون در ژنهای سیستم مهارهاری کمپلمان فرد را در معرض خطر non-stx-HUS قرار می‌دهد ولی خود به تنهایی کافی نمی‌باشند. و فاکتورهای مانند عفونت، التهاب، حاملگی و حتی



ب

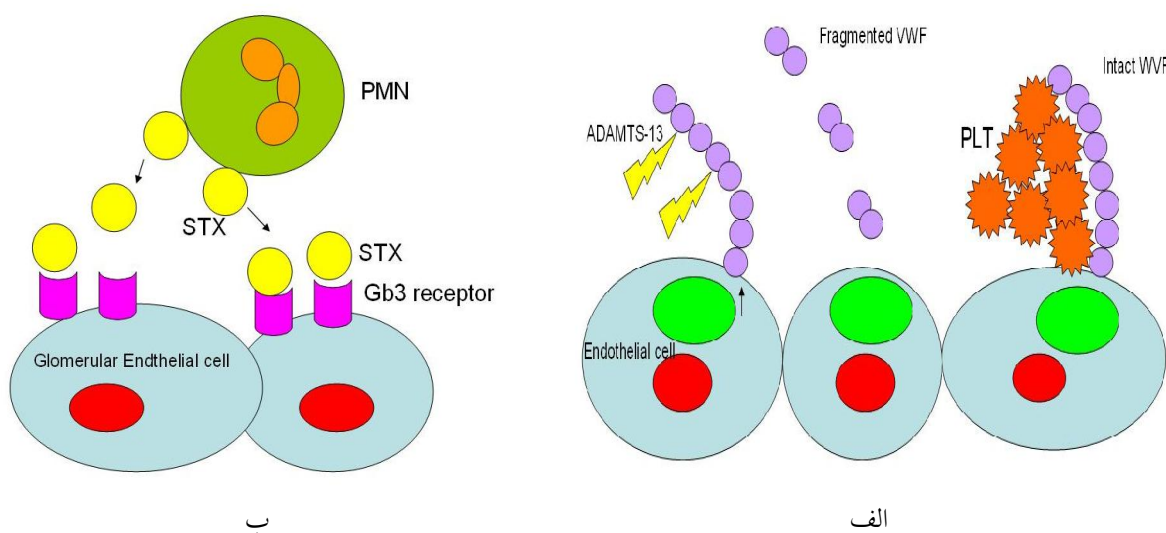


الف

شکل ۱:

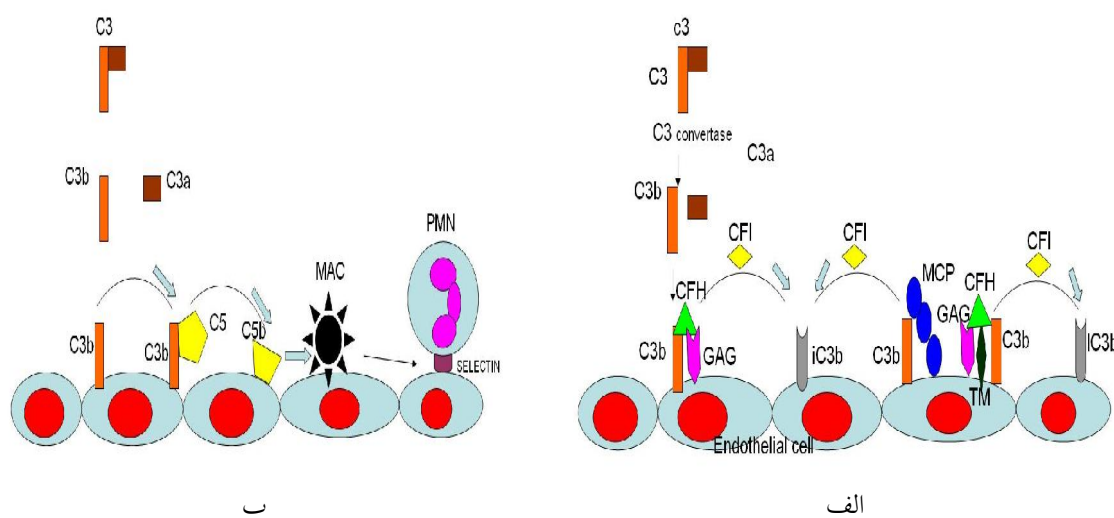
الف: سلول قرمز تکه شده (شیستوسیت) در خون محیطی در بیمار مبتلا به میکروآنژیوپاتی ترمبوتیک (از آرشیو نویسنده)

ب: ترمبوز در شریان گلوبولی در فرد مبتلا به میکروآنژیوپاتی ترمبوتیک (از آرشیو نویسنده)



شکل ۲:

الف: نحوه شکسته شدن فاکتور ون ویلبراند (VWF) توسط متالوپروتیناز ADAMTS 13 و تجمع پلاکتهای در صورت عدم شکسته شدن VWF
 ب: نحوه انتقال سم شینگاتوکسین توسط سلولهای سفید از روده به اندوتلیوم کلیه



شکل ۳:

الف : سیستم دفاع اندوتلیاتی در مقابل فعال شدن سیستم کمپلمان در حالت طبیعی C3 (جزء C3 کمپلمان)
 CFH (فاکتور H کمپلمانی) CFI (فاکتور I کمپلمانی) ic3b (C3b غیر فعال شده)
 MCD (Membrane complex protein) پروتئین متصل به غشاء (TM (ترنومدولین)
 ب: آسیب اندوتلیالی در صورت عدم حضور سیستم دفاع کمپلمانی (membrane attack complex, MAC)

اخیرا نشان داده شده که یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی که بر ضد کمپلمان C5 وارد عمل می‌شود (Eculizumab) و در درمان بیماران مبتلا به Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria استفاده می‌شود در درمان موارد nonstx-HUS نیز مفید است. هرچند موفقیت درمانی به استفاده سریع از eculizumab بستگی دارد. (۳۰) گسترده بودن علائم بالینی و نیز زمینه‌های ایجاد کننده میکروانژیوپاتی ترمبوتیک سبب می‌شود که متخصصین رشته‌های مختلف با این سندروم بالینی برخورد نمایند. آگاهی یافتن از مکانیسم‌های مختلف ایجاد کننده میکروانژیوپاتی ترمبوتیک سبب افزایش آگاهی و پیشرفت‌های درمانی در این زمینه شده است هرچند هنوز برای مواردی مانند HTX-HUS درمان اختصاصی وجود ندارند و درمانهایی مانند آنتی‌بادی‌های ضد کمپلمان مانند Eculizumab هزینه بسیار بالایی دارند.

با Plasma exchange درمان اصلی برای موارد nonstx-HUS است و در طی آن انفوزیون 20-30 ml/Kg پلاسما توصیه شده است. PE نه تنها سبب افزایش CFH می‌شود بلکه انواع موتانت CFH را هم بر می‌دارد. همراه PE با داروهای ایمنوساپرسیو مانند کورتون و ایمورال و Mycophenolate mofetile و antiCD20 (Rituximab) باعث رمیسیون طولانی مدت در ۶۰-۷۰ درصد بیماران می‌شود. (۳۰ و ۲)

بیماران با موتاسیون CFI فقط یک جواب نسبی به Plasma exchange می‌دهند و فقط در ۳۰-۴۰ درصد دچار رمیسیون می‌شوند. چون MCP یک فاکتور متصل به غشا است Plasma exchange در بهبود آن موثر نیست. Plasma Exchange در ۳۰ درصد موارد در درمان HUS ناشی از موتاسیون CFB و در نصف موارد HUS ناشی از موتاسیون در جز C3 موثر است. بیماران مبتلا به موتاسیون CFB و C3 نیاز به Plasma exchange به میزان بیشتری دارند. (۳۳ و ۳۴)

References:

1. Ardalan MR. Review of thrombotic microangiopathy (TMA), and post-renal transplant TMA. Saudi J Kidney Dis Transpl 2006; 17(2): 235-244.
2. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 2002; 347(8): 589-600.
3. Ardalan MR, Shoja MM, Tubbs RS, Etemadi J, Esmaili H, Khosroshahi HT. Thrombotic microangiopathy in the early post-renal transplant period. Ren Fail 2008; 30(2): 199-200.
4. George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (Experience of The Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007). Kidney Int 2009; Suppl 112: 52-54.
5. Tsai HM. Mechanisms of microvascular thrombosis in thrombotic thrombocytopenic purpura. Kidney Int 2009; Suppl 112: 11-14.
6. Clark WF, Forzley BR, Sontrop JM, Kadri A, Moist LM, Suri RS, et al. TTP/HUS: observational studies generate hypotheses that lead to randomized controlled trials. Kidney Int 2009; Suppl 112: 50-51.
7. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2006; 354(18): 1927-1935.
8. George JN, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, Lämmle B. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry: the Swiss connection. Eur J Haematol 2008; 80(4): 277-286.
9. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Curr Opin Haematol 2003; 10(5): 339-344.
10. Cserti CM, Landaw S, Uhl L. Do infections provoke exacerbations and relapses of thrombotic thrombocytopenic purpura? J Clin Apher 2007; 22(1): 21-25.
11. Swisher KK, Doan JT, Vesely SK, Kwaan HC, Kim B, Lämmle B, et al. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. Haematologica 2007; 92(7): 936-943.
12. Tania N, Petruzzello, Imtiaz AM, Mukarram Khan, Philip AM. Verotoxin biology: molecular events in vascular endothelial injury. Kidney International 2009; 75 Suppl 112: 17-19.
13. Ardalan MR, Nasri H, Ghabili K, Mohajel Shoja M. Acute tubular necrosis after renal allograft segmental infarction: the nephrotoxicity of necrotic material. Exp Clin Transplant 2008; 6(4): 312-314.
14. Ardalan MR, Shoja MM, Tubbs RS, Jayne D. Parvovirus B19 microepidemic in renal transplant recipients with thrombotic microangiopathy and allograft vasculitis. Exp Clin Transplant 2008; 6(2): 137-143.
15. Etemadi J, Ardalan MR, Motavali R, Tubbs RS, Shoja MM. Thrombotic microangiopathy as a complication of medicinal leech therapy. South Med J 2008; 101(8): 845-847.
16. Ardalan MR, Shoja MM, Tubbs RS, Esmaili H, Keyvani H. Postrenal transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis and thrombotic microangiopathy associated with parvovirus b19 infection. Am J Transplant 2008; 8(6): 1340-1344.
17. Ardalan MR, Ansarin K, Hejazi E, Nazemieh M, Safa J. Aspergillosis after renal transplantation. Saudi J Kidney Dis Transpl 2005; 16(3): 330-333.

18. Ardalan MR, Tubbs RS, Chinikar S, Shoja MM. Crimean-Congo haemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**(8): 2304-2307.
19. Tsai HM, Rice L, Sarode R, Chow TW, Moake JL. Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2000; **132**(10): 794-799.
20. Dong L, Chandrasekaran V, Zhou W, Tsai HM. Evolution of ADAMTS13 antibodies in a fatal case of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2008; **83**(10): 815-817.
21. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med* 2001 ; **135**(12): 1047-1051.
22. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lämmle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005; **3**(7): 1432-1436.
23. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; **358**(11): 1129-1136.
24. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; **342**(24): 1773-1777.
25. Mauro M, Zlatopolskiy A, Raife TJ, Laurence J. Thienopyridine-linked thrombotic microangiopathy: association with endothelial cell apoptosis and activation of MAP kinase signaling cascades. *Br J Haematol* 2004; **124**(2): 200-210.
26. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2003; **10**(5): 339-344.
27. Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2004; **44**: 1149-1158.
28. Marion Sallée, Laurent Daniel, Marie-Dominique Piercecchi, Dominique Jaubert, Veronique Fremeaux-Bacchi, Yvon Berland , Stephane Burtey. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010; **25**(6): 2028-2032.
29. Forzley BR, Clark WF. TTP/HUS and prognosis: the syndrome and the disease(s) Prognosis of TTP/HUS. *Kidney International* 2009; **75** Suppl 112: 59-61.
30. George JN, Woodson RD, Kiss JE, Kojouri K, Vesely SK. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: a proposed study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immune-mediated disorders. *J Clin Apher* 2006; **21**(1): 49-56.
31. 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**(4): 1215-1222.
32. George JN, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, Lammle B. The Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome registry, the Swiss connection. *Eur J Hematol* 2008; **80**: 277-286.
33. Marina Noris, Gigssepe Remuzzi. Atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1676-1687.
34. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 1035-1050.
35. Karmali MA, Mascarenhas M, Petric M. Age-specific frequencies of antibodies to *Escherichia coli* Verocytotoxin (Shiga toxin) 1 and 2 among urban and rural population in southern Ontario. *J Infect Dis* 2003; **188**: 1724-1779.
36. Wong CS. The risk of hemolytic Uremic Syndrome after antibiotic treatment of *E. coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000; **324**: 1930.
37. Tsai HM, Chandler WL, Sarode R, Hoffman R, Jelacic S, Habeeb RL, et al. Von Willebrand factor and von Willebrand factor-cleaving metalloprotease activity in *Escherichia coli* O157: H7-associated. Hemolytic Uremic Syndrome 2001; **49**(5): 653-659.
38. Forzley BR, Clark WF. TTP/HUS and prognosis: the syndrome and the disease(s). *Kidney Int* 2009; Suppl **112**: 59-61.