

## SU NĖŠTUMU SUSIJĘS ATIPINIS HEMOLITINIS UREMINIS SINDROMAS: ATVEJO APRAŠYMAS

Diana Maldžiūtė<sup>1</sup>, Ernesta Mačionienė<sup>2</sup>, Marius Miglinas<sup>3</sup>, Laurynas Rimševičius<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*, <sup>2,3,4</sup>*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika*

**Raktažodžiai:** nėštumas, preeklampsija, trombinės mikroangiopatijos, ūminis inkstų pažeidimas, aHUS.

### Santrauka

Įvadas. Hemolizinis ureminis sindromas (HUS) priklauso ligų, kurios vadinamos trombinėmis mikroangiopatijomis (TMA), grupei. TMA sukelia mažųjų kraujagyslių sienelių sustorėjimą ir spindžio obstrukciją, kuri pasireiškia mechanine neimunine hemolizine anemija, trombocitopenija ir, HUS atveju, išemijos sukeltu ūminiu inkstų pažeidimu. Su nėštumu susijęs atipinis HUS (PHUS) pasitaiko 1/25000 gimdyvių per metus ir gali joms sukelti dauginį organų pažeidimą. 60-70 proc. moterų po pirminės HUS atakos išsivysto paskutinės stadijos inkstų liga.

Klinikinis atvejis. Pristatome 43 metų moterį, kuriai trečią nėštumo trimestrą (34-ą nėštumo savaitę) buvo diagnozuota preeklampsija. Trečią hospitalizacijos dieną pacientei atlikta cezario pjūvio operacija. Antrą parą po jos moteriai pasireiškė hemolizinė anemija (hemoglobinas 66 g/l, laktato dehidrogenazė 503 U/l, haptoglobinas < 0.77 g/l), trombocitopenija ( $75 \cdot 10^9/l$ ) ir dializės reikalaujantis ūminis inkstų pažeidimas. Kepenų fermentų ir proteazės, surišančios Von Willebrando faktorių (ADAMTS13) aktyvumas buvo normos ribose, todėl pacientei diagnozuotas PHUS. Moteris buvo gydyta plazmaferėzėmis (14 procedūrų). Inkstų funkcija atsistatė po 6 hemodializės procedūrų. Beta adrenoblokatoriai ir angiotenzino II receptorių antagonistai buvo skirti hipertenzijai gydyti.

Išvados. PHUS turėtų būti įtartas, jei pacientei trijų mėnesių laikotarpiu po gimdymo atsirado anemija, trombocitopenija ir ūminis inkstų pažeidimas. PHUS diferencijuojamas su trombine trombocitopenine purpura (TTP), HELLP (hemolizė, padidėję kepenų fermentai, mažas trombocitų skaičius) sindromo ir ūminės nėščiujų steatozės. Komplementą reguliuojančių

baltymų genų mutacijos randamos moterims su preeklampsija, o atipinis HUS siejamas su preeklampsija. Todėl PHUS galėtų būti įtartas moterims, kurioms diagnozuota preeklampsija.

### Įvadas

Hemolizinis ureminis sindromas (HUS) priklauso ligų, kurios vadinamos trombinėmis mikroangiopatijomis (TMA), grupei. TMA sukelia arteriolių ir kapiliarų endotelio pažeidimus, dėl kurių išsivysto: i) endotelio patinimas, jo atsiskyrimas nuo bazinės membranos ir baltymų bei ląstelių liekanų kaupimasis subendoteliniame tarpe; ii) kraujagyslių spindžio obstrukcija fibrino ir trombocitų krešuliais. Kai raudonieji kraujo kūneliai praeina per pažeistą kraujagyslę, sukeliamą jų mechaninę hemolizę ir išsivysto trombocitopenija. Organų išemiją sukelia smegenų, širdies, plaučių, žarnyno ir inkstų kraujagyslių obstrukcija. HUS atveju dažniausiai sutrinka inkstų mikrocirkuliacija, todėl pasireiškia ūminis inkstų pažeidimas (angl. *acute kidney injury* - AKI). Taip pat galimas širdies nepakankamumas ar hipertenzijos sukeltos neurologinės komplikacijos. Apskritai ekstrarenalinės komplikacijos pasireiškia 20% atvejų [1-4].

Tipinis HUS yra susijęs su infekcija, tuo tarpu atipinis HUS (aHUS) su genetinėmis mutacijomis ir aplinkos veiksniais [1,2]. Su nėštumu susijęs aHUS (PHUS) sudaro 10-20% visų aHUS atvejų [5]. Genetinės mutacijos buvo nustatytos 86 proc. moterų, kurioms buvo diagnozuotas PHUS. Tai galėtų reikšti, kad nėštumo metu vykstantys pokyčiai moters kūne inicijuoja komplementą reguliuojančių baltymų genų mutacijas, kurios pasireiškia sutrikusiu komplemento aktyvumu [1,2]. PHUS išsivysto 1/25000 nėščiujų per metus ir gali joms sukelti dauginį organų pažeidimą. Paskutinės stadijos inkstų liga (angl. *end stage renal disease* – ESRD) išsivysto 60-70 proc. moterų; ESRD arba mirtis pasireiškia 50-80% moterų; inkstų funkcijos sutrikimai ir arterinė hipertenzija neišvengiama toms, kurios išgyvena ūminį HUS epizodą [1,3,6].

### Atvejo aprašymas

Pacientė - 43 metų besilaukianti moteris (II-as nėštumas, 34-ta nėštumo savaitė). Hospitalizacijos metu jos arterinis kraujospūdis (AKS) buvo 175/103 mmHg, matomos edemos ant veido ir galūnių, tyrimuose proteinurija - 2,0 g/l. Nustatyta preeklampsija, todėl alfametildopa (*Dopegyt*) ir labetalolis skirti hipertenzijai gydyti. AKS nemažėjo, sutriko placentos kraujotaka, išliko proteinurija, progresavo edema. Cezario pjūvis buvo atliktas trečiąją hospitalizacijos dieną.

2-ą dieną po cezario pjūvio pacientei išsivystė sunki trombocitopenija, hemolizinė anemija ir ūminis inkstų pažeidimas. Laboratoriniai tyrimai parodė sumažėjusią hemoglobino (Hb) koncentraciją kraujyje (66 g/l), padidėjusią laktato dehidrogenazės (LDH) koncentraciją kraujyje (503 U/l), sumažėjusį haptoglobino kiekį ir trombocitų skaičių (0,77 g/l ir  $75 \times 10^9/l$  atitinkamai). Kreatinino ir šlapalo koncentracijos kraujyje buvo padidėjusios (387  $\mu\text{mol/l}$  ir 11,7 mmol/l atitinkamai), nustatyta hiperkalemija (5,8 mmol/l) ir hiponatremija (129 mmol/l). Pacientei fiksuotas teigiamas skysčių balansas (+7000 ml per 2 dienas). Labetalolio kontrolėje pacientės AKS svyravo nuo 150/90 mmHg iki 130/80 mmHg, išliko kojų edema, todėl antihipertenzinis gydymas buvo tęsiamas toliau. 3-ią dieną po cezario pjūvio pacientės inkstų funkcija ir anemija pablogėjo. Krūtinės rentgenografija parodė skysčių sankaupas pleuros ertmėje, vėliau buvo diagnozuota ir plaučių edema. Imunologiniai tyrimai - Kumbso testas ir antifosfolipidinių antikūnų (aFL Ak) testai buvo neigiami. Komplemento tyrimai neparodė alternatyvaus kelio aktyvumo padidėjimo. Kepenų fermentai ir krešėjimo funkcija taip pat buvo be nukrypimų. Vėžio žymuo CA 15-3 neparodė krūties vėžio recidyvo (tirtas, nes pacientei 2005 m. buvo diagnozuotas krūties vėžys, o 2013 m. krūties vėžio recidyvas). Esat TMA įtarimui, buvo tirtas proteazės, surišančios Von Vilebrando faktorių (ADAMTS13), aktyvumas, pacientei pradėtos plazmaferezės bei hemodializės procedūros. 4-tą dieną po cezario pjūvio pacientei buvo pastebėta poodinė hematoma kaulų čiulpų biopsijos punkcijos vietoje. Atlikta kompiuterinė tomografija, kuria siekta įvertinti hematoma ir galbūt aptikti tolimąsias krūties vėžio metastazes. Metastazių neaptikta, tačiau rastas aktyvus arterinis kraujavimas iš *a. glutea superior sin. ramus profundus (a. iliaca interna sin. baseinas)*. Kraujavimui sustabdyti atlikta embolizacija. Kojų venose nenustatyta kraujo krešulių, taip pat nebuvo rasta širdies embolizacijos požymių. aHUS diagnozė patvirtinta įvertinus ADAMTS13 aktyvumą (jis buvo normos ribose - 36,4%). Paskirto gydymo metu hemoglobino koncentracija buvo palaikoma didesnė nei 90 g/l (jei reikia, skiriamos eritrocitų transfuzijos). Laboratoriniai tyrimai pradėjo gerėti 9-tą dieną po cezario pjūvio, todėl 11-tą dieną pacientė buvo perkelta iš intensyviosios terapijos skyriaus į nefrologijos

skyrių. 12-16 dienomis haptoglobino kiekis sumažėjo iki visai nežymaus (<0,08 g/l), D-dimerų koncentracija buvo 3390 mg/l, bilirubino kiekis padidėjęs iki 34,4  $\mu\text{mol/l}$ , LDH iki 503 U/l, C reaktyvus baltymas (CRB) iki 19,3 mg/l, pacientė karščiavo. Kraujo ir šlapimo pasėlių tyrimai bakterijų augimo neparodė, viršutinių kvėpavimo takų virusų infekcija buvo atmesta pasitelkiant molekulinis tyrimus. Galūnių ultragarsu aptiktas kraujo krešulys vienoje iš kairės kojos *vv. peroneales*. Pacientei buvo skirtas mažos molekulinės masės heparinas (MMM) - Sol. Nadroparinum calcium (0,3 ml 1 kartą per dieną, vėliau 0,3 ml 2 kartus per dieną į poodį).

24 dieną buvo nuspręsta nutraukti gydymą plazmaferezėmis, nes pacientės trombocitų koncentracija buvo didesnė nei 150 000/mm<sup>3</sup> ( $315 \times 10^9/l$ ), o hemoglobino koncentracija didesnė nei 100 g/l (130 g/l). Iš viso pacientei buvo atlikta 14 plazmaferezė. Inkstų funkcija atsinaujino po 6 hemodializės procedūrų (kreatininas krito iki 74  $\mu\text{mol/l}$ ). Išrašymo dieną pacientės AKS buvo 110/60 mmHg, svoris - 65 kg, nebuvo edemos požymių, dusulio, LDH sumažėjo iki 263 U/l, haptoglobinas buvo normos ribose (0,61 g/l). Beta adrenoblokatoriai ir angiotenzino II receptorių antagonistai buvo skirti hipertenzijai gydyti.

### Diskusija

Moterims, kurioms diagnozuota preeklampsija, yra nustatytos komplementą reguliuojančių baltymų genų mutacijos. Lyginant su bendrąja populiacija, preeklampsija dažniau pasitaiko moterims su tokiais genų mutacijomis (7,4 proc. palyginti su 4-5 proc. bendrojoje populiacijoje) [5]. Taigi manoma, jog preeklampsijos išsivystymas rodo, kad komplementą reguliuojančių baltymų genuose yra mutacija, todėl komplementas negali susitvarkyti būklių, didinančių jo aktyvumą, pvz., nėštumo metu [7-9]. Siūlomas toks preeklampsijos išsivystymo mechanizmas: komplementą reguliuojančių baltymų genų mutacijos sąlygoja per didelį komplemento aktyvumą, kuris sukelia placentos pažeidimus, sutrikusį placentos vystymąsi, padidėjusį endotelio aktyvumą ir antiangiogeninių faktorių, toksiškų glomerulų endoteliumi, smegenų voratinklinio dangalo rezginiams ir kepenų sinusoidams, išsiskyrimą [10,11]. Taip pat manoma, kad aHUS išsivysto kaip preeklampsijos komplikacija. Tai pagrindžiama teorija, kad abi būklės turi tą pačią patogenezę, kuri apima komplementą reguliuojančių baltymų genų mutacijas [8,9,11].

Pacientei, kuriai po gimdymo išsivystė mechaninė nemuninė hemolizinė anemija, trombocitopenija ir ūminis inkstų pažeidimas, siekiant nustatyti PHUS diagnozę, būtina diferencinė diagnostika [1-4]. Visoms atliekamas tyrimas dėl *Shiga* toksiną išskiriančios *Escherichia coli* sukulto HUS (STEC-HUS). Visoms nustatomas ADAMTS13 aktyvumas. Kraujas tyrimui turi būti imamas prieš plazmaferezės. Tik

ADAMTS13 aktyvumas, mažesnis nei 10%, yra reikšmingas trombinės trombocitopeninės purpuros (TTP) rodiklis. Su nėštumu susijusi TTP atsiranda antrojo ar trečiojo nėštumo trimestrais, vidutiniškai 23 savaitę. Lyginant su aHUS pacientais, sergantiems TTP inkstų liga paprastai būna lengva (kreatininas <17-23 mg/l), o trombocitopenija sunkesnė (<30 × 10<sup>9</sup>/l). Pacienčių su TTP teigiamas atsakas į plazmaferezės pasireiškia per 3-5 dienas, o aHUS pacienčių atsakas tokiu laikotarpiu geriausiai atveju būna dalinis - gerėja hematologiniai parametrai, tačiau organų funkcijos toliau blogėja ir pagerėja tik po 5 ar daugiau dienų. Manoma, kad diseminuota intravaskulinė koaguliacija (DIK) ir reikšmingas kepenų funkcijos sutrikimas reikštų HELLP (hemolizė, padidėję kepenų fermentai, mažas trombocitų skaičius) sindromo arba ūminės nėščiųjų steatozės diagnozę, o DIK nebuvimas ir santykinai normalūs kepenų fermentai atitinka TTP arba aHUS diagnozę. DIK ir HELLP sindromai paprastai yra susiję su preeklampsija (padidėjusiu AKS, galvos skausmu, edema) ir dešiniojo viršutinio kvadranto pilvo skausmu. Maždaug 70% atvejų HELLP sindromas atsiranda nėštumo laikotarpio pabaigoje, o po gimdymo iškart išsispredžia. Negenetinis aHUS gali būti sukeltas autoimuninių ligų, tokių kaip antifosfolipidinis sindromas. Tokiu atveju kraujyje randami autoimuniniai antikūnai. Jie sudaro imuninius kompleksus ir aktyvuoja komplemento sistemą klasikiniu keliu. HUS ir TTP gali būti tiesiogiai siejamas su piktybiniu naviku arba su chemoterapiniais vaistais ir/arba radioterapija [13-15].

Manome, kad šiuo atveju nėštumas parodė, kad moteris turi komplementą reguliuojančių baltymų genų mutacijas. Jos sąlygojo komplemento aktyvumo padidėjimą, dėl to išsivystė preeklampsija, kuri po gimdymo neišsispredė, bet buvo komplikauta HUS. PHUS rizika yra didžiausia antrojo nėštumo laikotarpiu, 80% moterų jis pasireiškia po gimdymo [5,8]. aHUS paprastai pasireiškia moterims per tris mėnesius po gimdymo [6].

### Išvados

PHUS turėtų būti įtartas, jei anemija, trombocitopenija ir ūminis inkstų nepakankamumas moteriai pasireiškia per 3 mėnesius po gimdymo. PHUS diferencijuojamas nuo STEC-HUS, TTP, HELLP sindromo ir riebalinės nėščiųjų steatozės. Įtariama, kad komplementą reguliuojančių baltymų genų mutacijos susijusios su preeklampsijos vystymusi, o atipinis HUS yra susijęs su preeklampsija. Taigi, pacientės su preeklampsija, reikia įtarti dėl PHUS išsivystymo [1-4].

Jei TMA ir AKI atsiranda po nėštumo, tačiau kepenų fermentai nėra padidėję ir DIK sindromas atmetamas, infekcijos išmatose nėra, o ADAMTS13 lygis ≥ 10%, aHUS yra labai tikėtinas. Ypač jei minėta būklė atsiranda pacientei, kuriai nėštumo metu diagnozuota preeklampsija, kuri po gimdymo neišsispredė [13-15].

Moterys, kurioms diagnozuota preeklampsija, po gimdymo reikia atidžiai stebėti. Jei įtariamas pHUS, reikėtų apsvarstyti ankstyvą antikomplementinę terapiją. Ypač svarbu stebėti ir gydyti pacientės, turinčias inkstų funkcijos nepakankamumą, nes jos turi didesnę staigios mirties, dėl smegenų išemijos ar širdies komplikacijų riziką [7,8,10,11].

Moterys, kurioms nustatytos komplementą reguliuojančių baltymų genų mutacijos, turėtų būti informuotos apie 20% padidėjusią PHUS riziką, todėl bet kokią šių moterų nėštumą reikia atidžiai stebėti [6].

### Literatūra

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, Grinyó JM, Macía M, Mendizábal S, Praga M, Román E, Torra R, Valdés F, Vilalta R, Rodríguez de Córdoba S. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015;35(5):421-47.  
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.005>
2. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 2013 Nov;33(6):508-30.  
<https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.08.003>
3. Franchini M. Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment. *Clin Chem Lab Med* 2015 Oct;53(11):1679-88.  
<https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0024>
4. Shen YM. Clinical evaluation of thrombotic microangiopathy: identification of patients with suspected atypical hemolytic uremic syndrome. *Thromb J* 2016 Oct 4;14(Suppl 1):19.  
<https://doi.org/10.1186/s12959-016-0114-0>
5. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Frémeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010 May;21(5): 859-867.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2009070706>
6. Noris M, Bresin E, Mele C, Remuzzi G. Genetic atypical hemolytic-uremic syndrome. 2007 Nov 16 [updated 2016 Jun 9]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Internetinė prieiga: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1367/>
7. Saad AF, Roman J, Wyble A, Pacheco LD. Pregnancy-associated atypical hemolytic-uremic syndrome. *AJP Rep* 2016 Mar;6(1):e125-8.  
<https://doi.org/10.1055/s-0036-1579539>
8. Scully M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome microangiopathy in pregnancy. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Oct;42(7):774-779.  
<https://doi.org/10.1055/s-0036-1587683>

9. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtsey S, Niaudet P, Deschênes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Apr;8(4):554-62.  
<https://doi.org/10.2215/CJN.04760512>
10. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, Liszewski MK, Kavanagh D, Roumenina L, Branch DW, Goodship T, Fremeaux-Bacchi V, Atkinson JP. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the "Promise" Cohort. *PLoS Med*. 2011 Mar; 8(3): e1001013.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001013>
11. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: clues from complement biology. *Transfus Apher Sci* 2016 Apr;54(2):199-202.  
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.04.009>
12. Thomas MR, Robinson S, Scully MA. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Br J Haematol* 2016 Jun;173(6):821-30.  
<https://doi.org/10.1111/bjh.14045>
13. Mannucci PM, Cugno M. The complex differential diagnosis between thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory weapons and their impact on treatment choice and monitoring. *Thromb Res* 2015 Nov;136(5):851-4.  
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.09.007>
14. Cataland SR, Wu HM. Atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med* 2013 Sep;24(6):486-91.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.007>
15. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: differential diagnosis. *Pregnancy hypertens* 2018 Feb 16;12:29-34.  
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.02.007>

## PREGNANCY RELATED ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: CASE REPORT

**D.Maldžiūtė, E.Mačionienė, M.Miglinas, L.Rimševičius**

Key words: pregnancy, preeclampsia, thrombotic microangiopathies, acute kidney injury, aHUS.

### Summary

Background. Hemolytic uremic syndrome (HUS) belongs to a group of disorders called thrombotic microangiopathies (TMA). These induce small vessel wall thickening and obstruction of vascular lumen resulting in mechanical and non-immune hemolytic anemia, thrombocytopenia and, in case of HUS, an acute kidney injury as a consequence of ischemia. Pregnancy related atypical HUS (PHUS) affects 1/25000 pregnancies per year and can cause multiple organ damage. 60-70 % of affected women develop end stage renal disease (ESRD) after primary onset of HUS.

Case report. We report a 43 year old woman who was diagnosed with preeclampsia during third trimester (34th week) of pregnancy. Hemolytic anemia (hemoglobin 66 g/L, lactate dehydrogenase 503 U/L, haptoglobin < 0.77 g/L), thrombocytopenia ( $75 \times 10^9/L$ ) and acute kidney injury requiring dialysis occurred on 2nd day following Caesarean section. The patient was diagnosed with PHUS due to normal liver function and normal Von Willebrand factor-cleaving protease activity level. She was treated with plasmapheresis (14 procedures). Renal function recovered after 6 hemodialysis procedures. Beta-adrenoblockers and angiotensin II receptor blockers were prescribed for the treatment of hypertension.

Conclusions. PHUS should be suspected if anemia, thrombocytopenia and acute renal failure occur within 3 months after delivery. It has to be differentiated from thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets count) syndrome and acute fatty liver of pregnancy (AFLP). Mutations in complement regulatory proteins are found in women with preeclampsia. Moreover, atypical HUS is associated with preeclampsia. Thus, one should suspect PHUS in a patient with preeclampsia.

Correspondence to: [diana.maldziute@gmail.com](mailto:diana.maldziute@gmail.com)

Gauta 2018-05-19