

کم خونی‌های میکرو آنژیوپاتیک

● دکتر حبیب اله گل افشان

دکترای علوم آزمایشگاهی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

golafshanh@yahoo.com



● دکتر ناهید نصیری

دکترای تخصصی خون شناسی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

nahid.nasiri89@gmail.com



خلاصه □

کم خونی‌های همولیتیک میکروآنژیوپاتیک در گروه کم خونی‌های تهدید کننده مرگ جای می‌گیرند. تشخیص زود هنگام این کم خونی‌ها که با گلبول‌های شکسته از قبیل اشکال کلاه خودی، مثلثی، میکرواسفروسیت و کراتوسیت در گستره محیطی نمایان می‌شوند ساعات طلایی درمان بیماری‌هایی از قبیل انعقاد داخل عروقی منتشره، سندرم هلپ، ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک و سندرم همولیتیک اورمیک را به پزشک اطلاع می‌دهد. گلبول‌های شکسته آنقدر اهمیت دارند که بیشتر از ۲ درصد به عنوان درجه زیاد گزارش می‌شوند. یادآوری می‌شود که گزارش گلبول‌های شکسته در یک مورفولوژی نورموکروم و نورموسیت بسیار حائز اهمیت است و بیانگر آسیب به مویرگ‌ها در نتیجه رسوب فیبرین یا لخته‌های سفید پلاکتی و فاکتور فون ویلبراند است.

کلمات کلیدی: میکروآنژیوپاتیک، گلبول‌های شکسته،

رسوب فیبرین، لخته سفید

دو نوع آسیب مکانیکی منجر به شکسته شدن گلبول قرمز (شیزتوسیت) می‌شود. به کار بردن ابزار در عروق و قلب مانند دریچه‌های مصنوعی، تنگی آرتریول‌ها با استرس‌های تنشی (Shear Stress)، استفاده از پمپ اکسیژناتور با ایجاد نیرو بر سطح گلبول موجب شکسته

شدن گلبول‌های قرمز می‌شوند.

سندرم‌های میکرو آنژیوپاتیک علت دیگر شکسته شدن گلبول‌های قرمز است که علاوه بر همولیز و تکه تکه شدن گلبول‌ها با ترومبوسیتوپنی هم همراه هستند. این دسته از کم خونی‌های میکرو آنژیوپاتیک را می‌توان در پنج دسته تقسیم بندی کرد:

۱- تشکیل ترومبوز در آرتریول‌ها و مویرگ‌ها در ترومبوتیک ترومبوسیتوپنی پورپورا (TTP) با ایجاد لخته سفید (لخته هیالینی) که به طور عمده از فاکتور فون ویلبراند و پلاکت تشکیل شده است.

۲- میکرو آنژیوپاتی ترومبوتیک (TMA) به علت آسیب به سلول‌های اندوتلیال در آرتریول‌ها و مویرگ‌ها با ایجاد ترومبوز فیبرینی-پلاکتی که در سندرم همولیتیک اورمیک (HUS) ناشی از سم شیگا و یا سندرم همولیتیک اورمیک آتیپیک (atypical HUS) رخ می‌دهد (شکل ۱).

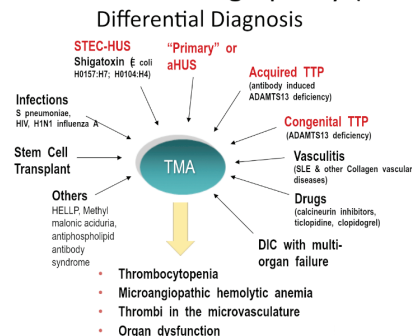
۳- تشکیل ترومبوز گسترده در مویرگ‌ها ناشی از انعقاد داخل عروقی منتشره (DIC)

۴- آمبولی با خوشه‌های سلول تومور در آرتریول‌ها و مویرگ‌ها در بیماران با سرطان‌های متاستاز دهنده

۵- واسکولیت (Vasculitis) با آسیب به سلول‌های اندوتلیال یا لایه‌های عمیق‌تر به علت واکنش‌های ایمنولوژیک، عفونت‌ها یا آسیب‌های مکانیکی (۱)

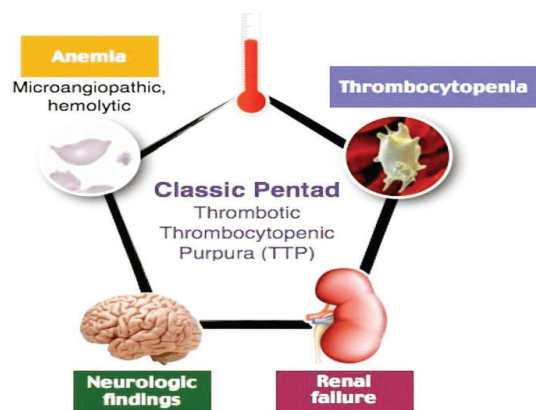


Thrombotic microangiopathy (TMA):



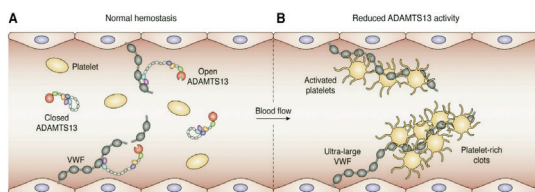
شکل ۱. کم خونی میکروآنژیوپاتی همراه با ترومبوسیتوپنی ممکن است در موارد گوناگونی از قبیل خود ایمنی، سندرم ضد فسفولیپید، عفونت با HIV، پیوند سلول‌های بنیادین خون ساز، پیوند بافت تو پر، فشار خون بدخیم، حاملگی و سرطان رخ دهد

پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (Thrombotic Thrombocytopenia Purpura (TTP)) حضور لخته سفید هیالینی در آرتریول‌ها و کاپیلاری‌ها از ویژگی TTP است. ترومبوز به طور وسیع در قلب، لوزالمعده، طحال، غدد فوق کلیوی و مغز یافت شده و لخته از فاکتور فون ویلبراند و پلاکت شکل گرفته است. برای تشخیص TTP در گذشته از ۵ علامت ترومبوسیتوپنی، نقص عصبی در ارگان (neurologic deficit) از قبیل غیر طبیعی شدن رفلکس‌ها، فلج عصبی، اختلال در تکلم و غیره، اختلال عملکرد کلیه، کم خونی همولیتیک و تب که به آن ۵ تایی TTP می‌گویند (Pentad) استفاده می‌شد (شکل ۲).

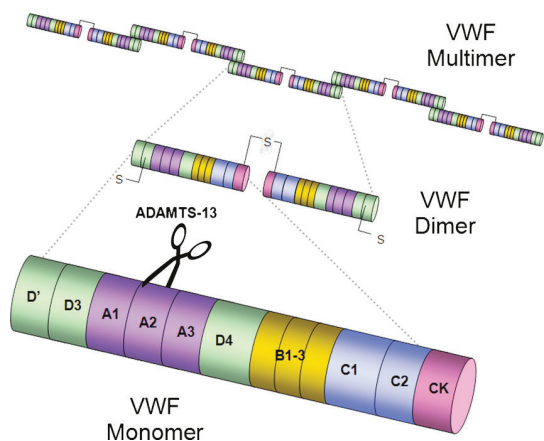


شکل ۲. برای تشخیص TTP در گذشته از ۵ علامت ترومبوسیتوپنی، کاهش عملکرد عصبی در ارگان (neurologic deficit) از قبیل غیر طبیعی شدن رفلکس‌ها، فلج عصبی، اختلال در تکلم و غیره، اختلال عملکرد کلیه، کم خونی همولیتیک و تب که به آن ۵ تایی TTP می‌گویند (Pentad) استفاده می‌شد

رفته رفته علایم ۵ تایی جای خود را به سه تایی و نهایتاً به دو تایی ترومبوسیتوپنی و کم خونی همولیتیک با گلبول‌های شکسته محدود کرد و هدف تعویض فوری پلاسمای بیمار به منظور جلوگیری از مرگ و میر بالا بود. با کشف آنزیم ADAMTS13 که یک متالوپروتئاز بوده که به طور عمده از سلول‌های ستاره‌های کبد (stellate cell) سنتز می‌شود. بیماری TTP به عنوان یک بیماری خود ایمن که آنتی بادی علیه این آنزیم ساخته می‌شود معرفی گردید. سنتز ADAMTS13 ممکن است با ترشح سایتوکاین‌های اینترفرون گاما، فاکتور نکروز تومور و اینترلوکین ۴ کاهش یابد. بیان ADAMTS13 در گلومرول‌ها مشاهده شده است و این بیان کننده شدت کمتر اختلال کلیه در بیماری TTP است. علت کاهش ADAMTS13 در اکثر موارد خنثی شدن آن توسط آنتی بادی و در برخی موارد ناشی از وراثت هموزیگوت یا هتروزیگوت دابل جهش‌های ناکارآمد است (شکل ۳).



شکل ۳. فاکتور فون ویلبراند در شرایط استاتیک جریان خون به صورت فشرده (Compact) بوده و جایگاه اتصال آن به پلاکت و نیز جایگاه محل اثر آنزیم ADAMTS13 پنهان است ولی در شرایط جنب و جوش گردش خون این جایگاه‌های پنهان، آشکار می‌شود و فاکتورهای فون ویلبراند بسیار پلیمری شده به یک سری مالنی مرهای بزرگ و کوچک تبدیل می‌شوند



شکل ۴. آنزیم ADAMTS13 با شکستن پلیمرها و ایجاد مالتی مرهای سبک تر از فعال شدن فاکتور فون ویلبراند در شرایط نرمال جلوگیری می کند

ابتلا به TTP در بیماران با عفونت اچ آی وی که مورد درمان قرار نگیرند ۴۰ برابر بیشتر است و این ابتلای بالا ممکن است از استعداد بیمار به بیماری های خود ایمن در عفونت با اچ آی وی باشد. در بیشتر بیماران مبتلا به TTP سطح بازدارنده آنزیم ADAMTS13 به کمتر از ۱۰ واحد (Bethesda units/ml) می رسد. گفتنی است که فاکتور فون ویلبراند در شرایط استاتیک جریان خون به صورت فشرده (Compact) بوده و جایگاه اتصال آن به پلاکت و نیز جایگاه محل اثر آنزیم ADAMTS13 پنهان است ولی در شرایط جنب و جوش گردش خون این جایگاه های پنهان، آشکار می شود و فاکتورهای فون ویلبراند بسیار پلیمری شده به یک سری مالتیمرهای بزرگ و کوچک تبدیل می شوند (۵).

این مالتیمرهای بزرگ فاکتور وان ویلبراند است که نقش مهمی در چسبیدن پلاکت به کلاژن و به یکدیگر در نواحی پر تلاطم گردش خون دارد. فاکتور فون ویلبراند بسیار پلیمری یا اولترا در کاهش شدید آنزیم ADAMTS13 جایگاه اتصال به گلیکوپروتئین Ib/IX پلاکتی آشکار کرده و موجب به هم چسبیدن پلاکت ها و ایجاد ترومبوز در سیستم آرتیرویولی گردیده که از ویژگی ابتلا به TTP می باشد. فاکتورهای پلیمری و اولترای فون ویلبراند در سطح فعالیت آنزیمی ۲۰ تا ۳۰ درصد در پلاسما قابل

فعالیت آنزیم در مواردی از قبیل سپسیس، مالاریا، نارسایی چند ارگانه، جراحی های بزرگ، انعقاد داخل عروقی، نئوپلاسم های متاستاز دهنده و حاملگی کاهش می یابد؛ البته نه آن حد که موجب همولیز و ترومبوسیتوپنی گردد. ولی می تواند خطر آفرین برای بیمار با سابقه TTP باشد. حدود ۹۵ درصد بیماری اکتسابی TTP ناشی از خنثی شدن آنزیم و اتوایمیون می باشد. به هم خوردن تنظیم ایمنی و به ویژه افزایش بیان حضور آلل HLA-DRB1*11 در اکثر بیماران و مثبت بودن واکنش های ایمنی علیه ارگان ها مانند آنتی ژن هسته ای در ۱۰ تا ۴۰ درصد موارد گویای اختلال در به هم خوردن نظم ایمنی است. داروی تیکلوپیدین و عفونت با اچ آی وی خطر ابتلا به TTP را افزایش می دهد. تیکلوپیدین این خطر ابتلا را ۵۰ تا ۳۰۰ برابر افزایش می دهد. سایر داروهای گروه Thienopyridine مانند پلاویکس در خطر ابتلا می باشند (۴).

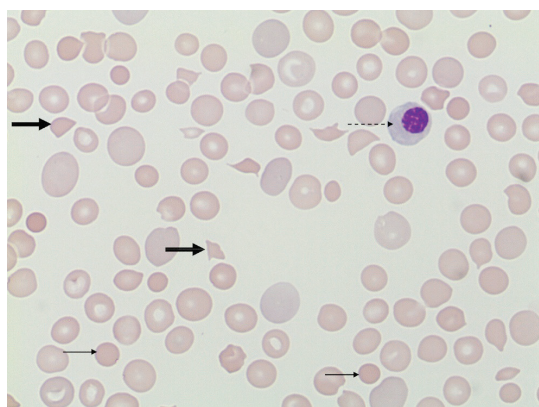
آنتی بادی علیه ADAMTS13 از هر کلاس IgG گزارش شده است گر چه به نظر می رسد که IgG4 آنتی بادی غالب است. آنزیم ADAMTS13 دارای ۱۴۲۷ اسید آمینه و متالو پروتئیناز است و جایگاه کاتالیز کننده آن نیاز به فلز روی (Zn) دارد. آنزیم پیوند پپتیدی فاکتور فون ویلبراند در میدان A2 بین اسید آمینه های tyrosine 1605-Met 1606 را هدف قرار می دهد. علاوه بر جایگاه کاتالیز کننده دارای محل های پیوندی دیگری (exosite) است که نقش مهمی در اتصال جایگاه کاتالیز کننده به فاکتور فون ویلبراند دارند و بسیاری از آنتی بادی های خنثی کننده علیه این جایگاه های کاتالیزوری ساخته می شود. فاکتورهای فون ویلبراند بسیار پلیمری (پلیمرها با پیوند دی سولفیدی) که به آن پلیمرهای غیر معمول یا اولترا (Ultra VWF) گفته می شود تحت اثر استرس های تنشی گردش خون فعال و موجب به هم چسبیدن پلاکت ها و ایجاد لخته سفید هیالینی در مویرگ ها می شوند. آنزیم ADAMTS13 با شکستن پلیمرها و ایجاد مالتیمرهای سبک تر از فعال شدن فاکتور فون ویلبراند در شرایط نرمال جلوگیری می کند (۴) (شکل ۴).



□ سایر یافته‌های آزمایشگاهی

گلبول‌های شکسته در خون محیطی، افزایش شمارش رتیکولوسیت، افزایش سطح آنزیم LDH، افزایش بیلی‌روبین غیر مستقیم و کاهش سطح هاپتوگلوبین.

قابل توجه است که گاهی تنها علامت بیماری TTP اختلال نورولوژیک به صورت نقطه‌ای (Focal) است. هم‌چوری و پروتئینوری بازتابی از ترومبوز در گلومرول‌های کلیه است گرچه نارسایی وسیع کلیه در TTP مشاهده نمی‌شود و کراتینین افزایش اندک دارد. حضور نارسایی وسیع کلیه، افزایش فشار خون، ایگوری و بی ادراری (Anuria) بیانگر سندرم همولیتیک اورمیک است؛ گرچه نارسایی کلیه در TTP ارثی ممکن است مشاهده گردد. تغییرات الکتروکاردیوگرام و افزایش سطح تروپونین در بیماران شایع است (۸) (شکل ۵).



شکل ۵. گلبول‌های شکسته در خون محیطی بیمار مبتلا به TTP

تشخیص TTP نیاز به آزمایش فعالیت آنزیم ADAMTS13 و سطح بازدارنده دارد. سطح آنتی ژنی ADAMTS13 برای تشخیص معمولاً انجام نمی‌شود. سنجش سطح آنتی بادی با روش الایزا حساس تر و در بیش از ۹۰ تا ۹۵ درصد موارد مثبت می‌شود. برای سنجش فعالیت آنزیم ADAMTS13 از آزمایش FRETs-VWF73 استفاده می‌شود. در این روش سوبسترای مصنوعی آنزیم ADAMTS13 که دارای ۷۳ اسید آمینه است و با رنگ فلورسین (F) و کوئنچر (Q) کانژوگه است با پلاسمای بیمار مجاور گشته، با شکسته شدن سوبسترا بخش فلورسانس از

شناسایی است ولی چنانچه سطح آنزیم کمتر از ۱۰ درصد شود متصل به پلاکت‌ها شده و در لخته پلاکتی به دام می‌افتد و از این رو در پلاسمای بیماران مبتلا به TTP با ترومبوز گسترده ممکن است مشاهده نشوند (۶).

□ علائم بالینی TTP

شیوع TTP بین ۱ تا ۱۵ نفر به ازای هر میلیون نفر تخمین زده می‌شود. این طیف وسیع شیوع ممکن است به علت ناتوانی در تشخیص، شیوع HIV و مصرف داروهای مانند تیکلوپیدین باشد. نسبت ابتلای زن به مرد حدود ۲ تا ۳ به یک است. بازدارنده آنزیم در بیمار مبتلا به TTP اکتسابی به تدریج موجب کاهش سطح آنزیم ADAMTS13 شده و وقتی که سطح آن به کمتر از ۱۰ درصد فعالیت رسید ترومبوز گسترده، ترومبوسیتوپنی و کم خونی میکرو آنژیوپاتیک با گلبول‌های شکسته در خون مشاهده می‌شود (۷).

در موارد زیر بایستی تشخیص TTP را مد نظر قرار داد

- ۱- ترومبوسیتوپنی همراه با کم خونی میکروآنژیوپاتیک با گلبول‌های شکسته
- ۲- ترومبوسیتوپنی بدون علت واضح همراه با سردرد، گیجی یا تاریخچه TTP. در این موارد ممکن است TTP با ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک (ITP) اشتباه شود.
- ۳- حملات ایسکمی، سکته مغزی یا انفارکتوس قلبی در سن جوانی بدون فاکتور خطر

● آزمایش فعالیت ADAMTS13 برای تأیید تشخیص TTP لازم است.

● نمونه خون بیمار برای آزمایش قبل از تزریق خون فرآورده‌های آن بایستی تهیه شود.

● سطح فعالیت کمتر از ۱۰ درصد برای TTP تشخیصی است.

● سطح بالاتر از ۱۰ درصد علت ترومبوسیتوپنی ناشی از TTP را کنار می‌گذارد.

فاکتورهایی که امکان ارثی بودن TTP را مطرح می‌کند:

- شروع TTP در سن نوزادی
- منفی بودن آزمایش بازدارنده علیه ADAMTS13
- کاهش سطح آنزیم در بستگان درجه اول
- آشکار شدن جهش‌های هموزیگوت یا هتروزیگوت

دوبل در ژن آنزیم ADAMTS13



کوئنچر جدا شده و شدت رنگ فلورسانس ارتباط مستقیم با میزان آنزیم دارد (۹).

□ تعویض پلاسما و نکته‌های مهم بانک خون

تزریق و تعویض پلاسما خط اول درمان برای بیماران مبتلا به TTP است بیماری TTP قبل از به کارگیری تعویض پلاسما در بیشتر از ۹۰ درصد موارد منجر به فوت می‌گردد ولی امروزه با تعویض پلاسما سطح مرگ و میر به ۱۰ تا ۲۰ درصد افت کرده است. تعویض روزانه یک تا یک و نیم برابر حجم پلاسما تا نرمال شدن سطح پلاکت و پایدار بودن سطح آن با دو شمارش پشت سر هم از معیارهای درمان است. در موارد بسیار اورژانس می‌توان مرگ و میر را با تزریق پلاسما کاهش داد ولی تزریق ممکن است موجب گرانبیاری حجم خون (Overload) گردد.

برای تعویض از پلاسمای تازه هم گروه یا پلاسما از گروه دهنده همگانی AB استفاده می‌شود. گاهی برای تعویض از فرآورده CPP (Cryo Poor Plasma) یا پلاسمای فاقد کرایو که تهی از مالتیمرهای بزرگ فون ویلبراند است استفاده می‌شود. هر دو فرآورده FFP و CPP از نظر فعالیت آنزیم ADAMTS13 یکسان می‌باشند. تعویض فوری پلاسما نه تنها سطح آنزیم را جبران می‌کند بلکه موجب کاهش عیار آنتی بادی علیه آنزیم می‌گردد.

کاهش فعالیت ADAMTS13 به کمتر از ۱۰ درصد در پایان تعویض پلاسما خطر عود سریع را یادآوری می‌کند. امکان ناپدید شدن موقتی بازدارنده وجود دارد و روی هم رفته حدود ۹۰ درصد بیماران حداقل یک عود بیماری را در هفت سال تجربه می‌کنند و مواردی که با عودهای مکرر و بی پاسخ به درمان است گزارش شده است (۱۰).

برای بیماران مبتلا به TTP که علیرغم تعویض پلاسما میزان فعالیت آنزیم کاهش داشته باشد از سرکوبگر ایمنی Rituximab که یک آنتی بادی علیه CD20 استفاده می‌شود. این روش درمان در ۷۵ تا ۹۰ درصد بیماران با بهبودی همراه بوده است، البته عیار بالای بازدارنده ممکن است پاسخ مناسبی به درمان ندهد. بیماران TTP که روند بهبودی را طی کرده‌اند بایستی فعالیت آنزیم ADAMTS13 به طور ماهانه مورد سنجش قرار گیرد و

چنانچه افت به سوی ۲۰ درصد دارد داروی ریتوکسیماب تجویز گردد. عارضه جانبی مهم ریتوکسیماب واکنش‌های آلرژیک و عود گرفتن عفونت‌های ویروسی مانند هپاتیت B می‌باشد. داروی Bortezomib (بازدارنده پروتئوزوم) کاهش دهنده پلاسماسل و ریتوکسیماب کاهش دهنده B cell است که در درمان TTP اکتسابی به کار می‌روند. از داروهای استروئیدی و شیمی درمانی نیز برای بهبودی TTP استفاده می‌شود ولی نمی‌توان با این روش‌ها شیوه پاسخ را پیش بینی کرد. آنزیم ADAMTS13 تولید شده با روش مهندسی ژنتیک در درمان TTP ارثی به کار می‌رود و گونه‌ای از آنزیم که بازدارنده آن را خنثی نکند برای TTP اکتسابی مورد آزمایش است.

□ پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنی ارثی

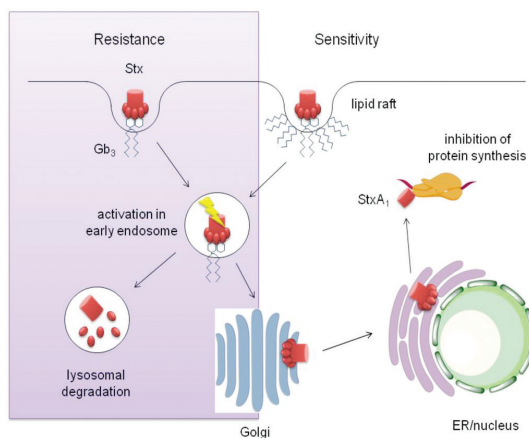
بیماری TTP ارثی به نام‌های شلمن آپ شا (shulman upshaw) یا TTP راجعه مزمن شناخته می‌شود و کمتر از ۵ درصد از موارد TTP را به خود اختصاص می‌دهد. تظاهرات بیماری TTP ارثی ممکن است از بدو تولد تا سنین بالاتر مشاهده گردد. نوزاد مبتلا به TTP در حالت تیپیک با مایع آمنیون آلوده به مدفوع (Meconium stain)، کم خونی، ژاندریس، ترومبوسیتوپنی و گاهی با کاهش هوشیاری و تشنج ظاهر می‌کند. تزریق پلاسما به عنوان منبع آنزیم ADAMTS13 موجب بهبود علائم می‌گردد. گفتنی است که در TTP ارثی برخلاف TTP اکتسابی نارسایی حاد کلیوی شایع است. گفتنی است که سلول‌های پودوسیت (Podocyte) کلیه قادر به ترشح ADAMTS13 بوده و از این رو نارسایی حاد کلیه در TTP اکتسابی شایع نمی‌باشد. تزریق ۵ تا ۷/۵ سی سی پلاسما به ازای هر کیلو وزن نوزاد موجب افزایش ۱۵ درصد فعالیت آنزیم و جلوگیری از ترومبوز می‌گردد. (۱۱).

□ حاملگی و TTP

بیماری TTP ممکن است در حاملگی رخ دهد و روند درمان با تعویض پلاسما و ریتوکسیماب است گرچه داروی ریتوکسیماب در گروه C برای حاملگی است. گفتنی است که خانم حامله به تدریج دچار کاهش فعالیت آنزیم



ریبوزوم‌های 60S و مسدود سازی پروتئین سازی سلول‌های هدف می‌شود (شکل ۶) (۱۲).



شکل ۶. هر مولکول سم شیگا دارای زیر واحد A و B است. اتصال زیر واحد B به Gb3 سلول‌های اندوتلیال کلیه موجب ورود زیر گروه A به سلول و تخریب ریبوزوم‌های 60S و مسدود سازی پروتئین سازی سلول‌های هدف می‌شود

این سم ریبوزومی (Ribotoxic) با تحریک سنتز سایتوکاین‌ها موجب آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال و رها شدن فاکتور فون ویلبراند از ارگان‌های Weibel-palade و فعال کردن مسیر آلترناتیو کمپلمان می‌گردد. همه این حوادث موجب ایجاد ترومبوز گسترده در کلیه و شکسته شدن گلبول‌های قرمز و ترومبوسیتوپنی می‌گردند. عفونت با ای کلی تولید کننده سم شیگا (StEC) با تظاهرات مختلف بالینی از بدون علامت تا انتروکولیت محدود تا سندرم همولیتیک اورمیک و تا مرگ متفاوت است. عفونت علامت دار در ۵ تا ۱۰ درصد موارد منجر به HUS می‌گردد. اسهال با میانگین ۳ تا ۴ روز رخ داده و ممکن است در یک تا سه روز بعد بهبودی یابد. فاکتورهای خطر برای HUS سن جوان و پیر، اسهال خونی، طولانی بودن زمان اسهال، افزایش شمارش گلبول سفید و استفاده از داروهای ضد اسهال است. شروع همولیز و نارسایی کلیه ممکن است ناگهانی با دفع ادرار قرمز تا سیاه و کم ادراری و حتی بدون ادرار (anuria) همراه گردد. عوارض خارج از کلیه‌ای در ۵۰ درصد بیماران از قبیل افزایش فشار خون، نارسایی قلب، افیوژن و دیسترس تنفسی رخ دهد. عوارض

می‌شود به طوری که در نه ماهگی کاهش ۳۰ درصدی و چنانچه حاملگی با اکلامپسی یا سندرم هلپ همراه گردد موجب کاهش ۶۵ درصدی فعالیت آنزیم می‌گردد، از این رو چنانچه سابقه قبلی TTP وجود داشته باشد حاملگی می‌تواند موجب عود بیماری و ترومبوز گسترده و مرگ و میر برای مادر و جنین باشد.

□ کم خونی همولیتیک ناشی از سم شیگا (Hemolytic uremic syndrome)

کم خونی همولیتیک ناشی از سم شیگا یا سندرم همولیتیک اورمیک ناشی از توکسین شیگا (StX-) HUS) به دنبال اسهال خونی با مجموعه‌ای از نارسایی کلیه، کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک و ترومبوسیتوپنی بروز کرده و علت شایع نارسایی حاد کلیه در کودکان است. تخمین زده می‌شود که حدود ۹۰ درصد از سندرم همولیتیک اورمیک ناشی از عفونت با انتروهموراژیک E Coli سروتایپ O157:H7 است که قادر به تولید سم شیگا است. البته سوش‌های غیر از O157 از قبیل O145:H28 و O111:H8 و O103:H2 و O26:H11 هم در اتیولوژی HUS گزارش شده‌اند. عفونت با کمتر از ۱۰۰ میکروب قادر به ایجاد بیماری است و شیوع در فصل تابستان بیشتر است. انتقال آلودگی از طریق غذا، سبزیجات، میوه و لبنیات و از شخص به شخص در دوران اسهال حاد است. ارگانیزم شیگلا دیزنتری سروتایپ یک نیز در گروه اتیولوژی بیماری HUS است.

پاتولوژی سندرم همولیتیک اورمیک ناشی از سم شیگا (StX-HUS) شبیه ترومبوز میکروآنژیوپاتیک و شبیه TTP است با این تفاوت که ارگان اصلی درگیر بیماری کلیه است. ورم سلول‌های اندوتلیال گلوامرولار همراه نکروز آن‌ها و رسوب ترومبوز های شکل گرفته از فیبرین و پلاکت در لوپ‌های گلوامرول و رخنه ترومبوز به سرخرگ‌های متوسط تا بزرگ کلیه مشاهده می‌شود. ارگان‌های دیگر مانند مغز، قلب، گوارش و لوزالمعده نیز ممکن است دچار آسیب ایسکمیک گردند. هر مولکول سم شیگا دارای زیر واحد A و B است. اتصال زیر واحد B به Gb3 سلول‌های اندوتلیال کلیه موجب ورود زیر گروه A به سلول و تخریب

□ سندرم همولیتیک اورمیک غیر تیپیک: (Atypical HUS)

بار نخست سندرم AHUS با علائم سه تایی نارسایی کلیه، کم خونی میکرو آنژیوپاتیک و ترومبوسیتوپنی بدون پیش زمینه اسهال خونی یا عوامل دیگر مطرح گردید. امروزه مشخص شده است که نقص در تنظیم مسیر آلترناتیو کمپلمان در بسیاری از بیماران مبتلا به AHUS و در حاملگی و نیز در بیماران پیوند شده با سلول‌های بنیادی مشاهده شده است. افزایش شدید فشار خون از عوارض AHUS است. در هر بیمار مشکوک به TTP که سطح آنزیم ADAMTS13 نرمال است بایستی سندرم HUS غیر تیپیک در نظر گرفته شود. تورم سلول‌های اندوتلیال گلومرول، تکثیر فیروبلاست ها و رسوب ماده کلژنی و فیبروز ماتریکس کلیه از پاتولوژی بیماری است. جهش‌های ژنتیکی در تنظیم گر‌ها یا فعال کننده‌های مسیر آلترناتیو در حدود ۴۰ تا ۷۵ درصد بیماران مبتلا به AHUS مشاهده شده است؛ برای مثال جهش‌های غیر فعال CFH (complement factor H and I), CD46, CFI و جهش‌های فعال کننده C3 از مثال‌های اختلال در مسیر آلترناتیو است (۱۳).

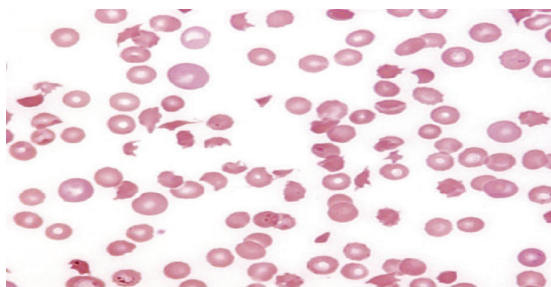
شروع بحران AHUS با فعال کننده مسیر کمپلمان از قبیل عفونت، جراحی، تروما، التهاب، التهاب پانکراس، تزیق ماده حاجب عکسبرداری و حاملگی و گاهی به علت نامعلوم رخ می‌دهد. از مهم‌ترین عوارض AHUS می‌توان آسیب کلیوی، افزایش فشار خون، نفوذ پذیری عروق، کم خونی میکروآنژیوپاتیک و ترومبوسیتوپنی را نام برد.

تشخیص AHUS در بیماران با همراهی سه تایی نارسایی کلیه، کم خونی میکروآنژیوپاتیک با گلبول‌های شکسته و ترومبوسیتوپنی داده می‌شود. کاهش سطح C3 در ۳۰ تا ۵۰ درصد و کاهش سطح C4 در کمتر از ۱۰ درصد موارد مشاهده می‌شود. در جهش فاکتورهای H و I کاهش سطح آنتی ژنی در حدود ۳۰ درصد بیماران مشاهده می‌شود. با اندازه گیری آنزیم ADAMTS می‌توان سندرم همولیتیک اورمیک را از TTP افتراق داد. برای تشخیص لازم است که ژن‌های تنظیم کننده کمپلمان مورد آنالیز قرار گیرند. کم خونی میکروآنژیوپاتیک همراه با ترومبوسیتوپنی ممکن است در موارد گوناگونی از

نورولوژیک مانند بی حالی، فلج موقت، تشنج و کما بسیار جدی و از نتایج ترومبوز است.

یافته‌های آزمایشگاهی سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)

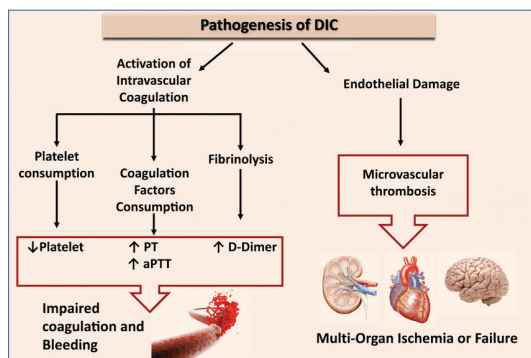
- شدت ترومبوسیتوپنی متغیر است و با شدت نارسایی کلیه هماهنگی ندارد.
- کم خونی ممکن است شدید و همراه با افزایش گلبول‌های سفید باشد.
- آزمایش‌های PT و PTT در سطح نرمال یا اندکی طولانی هستند.
- اغلب افزایش D-dimer و FDP مشاهده می‌شود.
- اغلب افزایش سطح بیلی روبین و ترانس آمینازها مشاهده می‌شود.
- افزایش سطح اوره و کراتینین مشاهده شده و ادرار بیماران خون، لکوسیت و کست را نشان می‌دهد.
- با کشت مدفوع تازه روی آگار Sorbitol-MacConkey میکروب E Coli O157:H7 آشکار می‌شود. شناسایی مستقیم شیگاتوکسین (StXs) با الایزا و آنالیز PCR حساس تر است. داروی Eculizumab آنتی بادی مونوکلونال علیه C5 است که به طور اولیه برای کم خونی هموگلوبین اوری حمله‌ای شبانه (PNH) و نوع غیر تیپیک HUS استفاده می‌شود. از این دارو در موارد شدید HUS ناشی از سم شیگا در برخی از بیماران استفاده می‌شود. روی هم رفته احتمال مرگ کودکان ناشی از HUS حدود ۱۲ درصد است. بیشتر بیماران بدون عوارض بیماری بهبود می‌یابند (شکل ۷) (۱۲).



شکل ۷. کم خونی میکروآنژیوپاتیک با گلبول‌های شکسته در سندرم همولیتیک اورمیک



و لوسمی M3 به صورت هموراژیک و مواردی از قبیل جنین مرده نگهداری شده به صورت ترومبوتیک گسترده تظاهر می‌کند. ترومبین با ایجاد شبکه فیبرینی و پلاسمین با حل کردن شبکه فیبرینی اختلالات انعقادی را شکل می‌دهند (۱۵).



شکل ۸. حاصل عملکرد پلاسمین روی فیبرین پلیمری شده ایجاد پپتیدهای محلول در خون به صورت دی دایمر (D dimer) و حاصل عملکرد آن روی فیبرینوژن تولید اجزای خرد شده فیبرینوژن یا FDP است. گستره محیطی در DIC با گلبول‌های شکسته به ویژه از نوع کلاه خودی (Helmet) و ترومبوسیتوپنی در می‌آید. توجه داشته باشید که در اکثر آنالیزورهای خون شناسی گلبول‌های شکسته و جوانه‌های سلول‌های بلاست که در خون رها شده‌اند به ویژه در لوسمی‌های مونوبلاستیک و مگاکاریوبلاستیک به صورت افزایش کاذب پلاکت گزارش می‌شود. از اندازه‌گیری سریال فیبرینوژن در پیگیری جنین مرده نگهداری شده استفاده می‌شود و کاهش سریالی آن بیانگر رخداد DIC ناشی از مرگ جنین است. افزایش D-dimer، طولانی شدن آزمایش‌های PT و PTT و کاهش فیبرینوژن و پلاکت از تست‌های تشخیصی برای DIC است

قبیل خود ایمنی، سندرم ضد فسفولیپید، عفونت با HIV، پیوند سلول‌های بنیادین خون ساز، پیوند بافت تو پر، فشار خون بدخیم، حاملگی و سرطان رخ دهد. درمان با آنتی کمپلمان زیر بنای درمان AHUS است. داروی Eculizumab یک آنتی بادی مونوکلونال علیه C5 است که در سال ۲۰۱۱ برای درمان AHUS کودکان و بزرگسالان مورد تصدیق قرار گرفت. با توجه به اینکه مرگ ناگهانی از عوارض AHUS است درمان با آنتی کمپلمان بایستی به سرعت به ویژه در بیمارانی که عوارض خارج کلیوی دارند شروع شود. داروی Eculizumab به خوبی تحمل شده و دارای عوارض کم است. این دارو ممکن است شخص را مستعد عفونت با نایسریا مننژیت برق آسا کند از این رو واکسیناسیون و درمان آنتی بیوتیک برای حداقل دو هفته بعد از واکسیناسیون سفارش می‌شود. گرچه واکسیناسیون علیه استرپ پنوموکوک و اچ آنفولانزا هم بایستی در بیماران به ویژه در کودکان در نظر داشت (۱۴).

□ کم خونی میکروآنژیوپاتیک ناشی از انعقاد داخل عروق منتشره: (DIC)

انعقاد داخل عروق منتشره به علل گوناگونی از قبیل عفونت به ویژه با میکروب‌های گرم منفی، عوارض حاملگی مانند آمبولی با مایع آمنیون، جفت سر راهی، جدا شدن نابهنگام جفت و مسمومیت‌های حاملگی روی می‌دهد. از عوامل دیگر می‌توان به سوختگی، لوسمی پرومیلوسیتیک، مارگزیدگی و سرطان‌های ترشح کننده مواد موسینی اشاره کرد.

انعقاد داخل عروقی منتشره با فعال شدن فاکتورهای انعقادی در مویرگ‌ها شکل می‌گیرد. تولید ترومبین و پلاسمین در نتیجه فعال شدن فاکتورهای انعقادی و سیستم فیبرینولیتیک می‌تواند DIC را به صورت هموراژیک (خونریزی دهنده) و یا با لختگی گسترده در مویرگ‌ها نمایان کند (شکل ۸). برای مثال آمبولی با مایع آمنیون و سندرم هلپ (HELLP) (کم خونی همولیتیک - افزایش آنزیم‌های کبد - کاهش پلاکت) و جدا شدن نابهنگام جفت

References:

- 1- Pande A, Kumar A, Krishnani H, Acharya S, Shukla S. Recent Advances in the Management of Microangiopathic Hemolytic Anemias (MAHA): A Narrative Review. *Cureus*. 2023 Oct 17;15(10): e47196. doi: 10.7759/cureus.47196. PMID: 38021690; PMCID: PMC10653637.
- 2- Hansen DL, Nilsson AC, Frederiksen H. [Thrombotic thrombocytopenic purpura]. *Ugeskr Laeger*. 2021 Oct 18;183(42): V03210230. Danish. PMID: 34709162.
- 3- Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021 Feb 2;10(3):536. doi: 10.3390/jcm10030536. PMID: 33540569; PMCID: PMC7867179.
- 4- Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021 Feb 2;10(3):536. doi: 10.3390/jcm10030536. PMID: 33540569; PMCID: PMC7867179.
- 5- Shah N, Rutherford C, Matevosyan K, Shen YM, Sarode R. Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Br J Haematol*. 2013 Nov;163(4):514-9. doi: 10.1111/bjh.12569. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24111495.
- 6- John BM, Singh D, Ravichander B, Madan R, Raghu Raman TS. Upshaw-Schulman Syndrome. *Med J Armed Forces India*. 2010 Apr;66(2):188-9. doi: 10.1016/S0377-1237(10)80149-2. Epub 2011 Jul 21. PMID: 27375335; PMCID: PMC4920926.
- 7- Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2018 Sep 15;98(6):354-361. PMID: 30215915.
- 8- Joseph A, Coite A, Mariani Kurkdjian P, Rafat C, Hertig A. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)*. 2020 Jan 21;12(2):67. doi: 10.3390/toxins12020067. PMID: 31973203; PMCID: PMC7076748.
- 9- Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol*. 2013 Nov;33(6):508-30. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.003. PMID: 24161037; PMCID: PMC3863953.
- 10- Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, Elalamy I, Hoppensteadt D, Gerotziatas GT. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Dec;24(9_suppl):8S-28S. doi: 10.1177/1076029618806424. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30296833; PMCID: PMC6710154.
- 11- Kubo M, Matsumoto M. Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2023 Mar;117(3):331-340. doi: 10.1007/s12185-023-03552-8. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36757521.
- 12- Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, Yagi H, Ogawa Y, Sakai K, Miyata T, Morishita E, Fujimura Y; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Study Team, Research on Rare and Intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol*. 2023 Nov;118(5):529-546. doi: 10.1007/s12185-023-03657-0. Epub 2023 Sep 10. PMID: 37689812; PMCID: PMC10615956.
- 13- Jang M.J., Chong S.Y., Kim I.H., Kim J.H., Jung C.W., Kim J.Y., Park J.C., Lee S.M., Kim Y.K., Lee J.E., et al. Clinical features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura: The Korean TTP registry experience. *Int. J. Hematol*. 2011;93:163-169. doi: 10.1007/s12185-011-0771-5.
- 14- Joly B.S., Boisseau P, Roose E., Stepanian A., Biebuyck N., Hogan J., Provot F., Delmas Y., Garrec C., Vanhoelbeke K., et al. ADAMTS13 Gene Mutations Influence ADAMTS13 Conformation and Disease Age-Onset in the French Cohort of Upshaw-Schulman Syndrome. *Thromb. Haemost*. 2018;118:1902-1917. doi: 10.1055/s-0038-1673686.
- 15- van Dorland H.A., Taleghani M.M., Sakai K., Friedman K.D., George J.N., Hrachovinova I., Knöbl P.N., von Krogh A.S., Schneppenheim R., Acbi-Huber I., et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019;104:2107-2115. doi: 10.3324/haematol.2019.216796.

