

KOMPLEMENTGÁTLÓ KEZELÉSSSEL VISSZAFORDÍTOTT CÉLSZERVKÁROSODÁS

Dr. Nagy Tamás István⁽¹⁾, Dr. Bajcsi Dóra⁽¹⁾, Dr. Bitó László⁽¹⁾, Dr. Berkesi Erika⁽²⁾, Dr. Prohászka Zoltán⁽³⁾, Dr. Modok Szabolcs⁽⁴⁾, Dr. Borbényi Zita⁽⁴⁾

(1) SZTE SZAKK Belgyógyászati Klinika, Nefrológia Centrum, Szeged

(2) Békés Vármegyei Központi Kórház, dr. Réthy Pál Tagkórház, Nefrológia Osztály, Békéscsaba

(3) Semmelweis Egyetem, Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratórium, Budapest

(4) SZTE SZAKK Belgyógyászati Klinika, Hematológia Centrum, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: A thrombotikus microangiopathia ritka betegségcsoport, thrombocytopenia, microangiopathiás hemolízis és ischaemiás célszervkárosodás (gyakran hemodialízist igénylő akut veseelégtelenség) triáza jellemzi, egyik típusa az atípusos HUS (hemolitikus uraemiás szindróma). Ahogy jelen esetben is történt, thrombotikus microangiopathia gyanújakor fontos az ADAMTS-13 metalloproteáz aktivitás meghatározása, ill. részletes komplementdiagnosztika elvégzése, emellett a típusos fertőző ágensek, másodlagos etiológiai tényezők vizsgálata. Az atípusos HUS kialakulásában az alternatív komplement út leggyakrabban genetikai mutáció által okozott túlműködése játszik kóroki szerepet, fontos a genetikai diagnosztika elvégzése. A kórkép kezelésében egyre nagyobb hangsúlyt kap a komplement C5-gátló eculizumab és ravulizumab, amelyekkel időben elkezdett kezelés esetén a már elszennvedett célszervkárosodások jó eséllyel visszafordíthatóak.

Kulcsszavak: thrombotikus mikroangiopathia, atípusos hemolitikus uraemiás szindróma, eculizumab

Nagy TI, Bajcsi D, Bitó L, Berkesi E, Prohászka Z, Modok Sz, Borbényi Z: END ORGAN DAMAGE REVERSED WITH COMPLEMENT INHIBITOR TREATMENT

SUMMARY: The thrombotic microangiopathy is a group of diseases with the pathognomonic triad of thrombocytopenia, microangiopathic hemolysis and ischemic end organ damage (hemodialysis requiring acute kidney failure is common). One of its subtypes is atypical hemolytic uremic syndrome. As in this case report, in case of suspicion of thrombotic microangiopathy, the evaluation of ADAMTS-13 metalloprotease activity, the complex complement diagnostics, the microbiological testing and the exploration of the secondary etiological factors are important. The most common cause of atypical hemolytic uremic syndrome is the overamplification of the alternative complement pathway, which is most often caused by genetic mutation. Genetic diagnostics are important. The complement C5 inhibitor eculizumab and ravulizumab play an increasingly important role in the therapy of atypical hemolytic uremic syndrome. With treatment started in time the target organ damage is largely reversible.

Keywords: thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic uremic syndrome, eculizumab

Magy Belorv Arch 2025; 78: 256–260.

Levelező szerző: Dr. Nagy Tamás István
SZTE SZAKK Belgyógyászati Klinika, Nefrológia Centrum, Szeged
6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.
e-mail cím: nagy.tamas.istvan0@gmail.com

DOI: 10.59063/mba.2025.78.5-6.3

Bevezetés

A thrombotikus microangiopathia (TMA) heterogén etiológiájú betegségcsoport, együttes prevalenciáját a folyamatosan fejlődő nomenklatura és klasszifikáció miatt nehéz meghatározni, a jelen esetismertetés fő témáját adó atípusos hemolitikus uraemiás szindróma

(aHUS) éves prevalenciája hozzávetőlegesen 0,2–2,2 az egymillióhoz.¹ Ritkasága ellenére, igen súlyos, gyakran életet fenyegető betegséglefolyása – aHUS esetén az irreverzibilis veseelégtelenség kialakulásának esélye 20–30%,² a mortalitás egyes szerzők szerint elérheti a 25%-ot³ – miatt fontos a diagnózis idővesztés nélküli felállítása és a megfelelő terápia elindítása

sa. A TMA-k közös jellemzője a mikrovaskuláris endotheldiszfunkció, thrombusképződés, ill. következményes konszumpciós thrombocytopenia, microangiopathiás hemolitikus anaemia (MAHA) és ischaemiás szervkárosodás (leggyakrabban akut veseelégtelenség, dezorientáció, encephalopathia, görcsroham) egyidejű jelenléte.⁴ Egyik típusa az aHUS, amely leggyakrabban genetikai defektus következményeként, az alternatív komplement út kóros amplifikációja révén alakítja ki a klinikai képet. Az alább részletesen leírt differenciáldiagnosztika gyors megindítását követően indokoltá válhat a plazmaferézis, ill. bizonyos esetekben – egyre bővülő indikációs kör mellett – a komplementgátló kezelés is a beteg állapotától függő szupportív terápia (hemodialízis (HD), kifejezett hypoxia esetén vértranszfúzió, intenzív terápiás ellátás) mellett.^{5, 6}

Esetismertetés

A 31 éves férfibeteg 39 °C feletti láz, köhögés, mellkasi fájdalom, derékfájás hányás miatt került észlelésre a területileg illetékes sürgősségi betegellátó osztá-

lyon, ahol antigén gyorseszttel SARS-CoV2 pozitívítás igazolódott. Labordiagnosztika során thrombopeniát, gravis veseelégtelenséget detektáltak a diszkrét májfunkciós eltérések, jelzett hyperbilirubinaemia, igen magas LDH-szint és mérsékelt CRP-emelkedés mellett. A laborvizsgálat eredményeit az 1. táblázat mutatja. Artériás vérgázvizsgálat megtartott oxigenizáció mellett kompenzált non-anion gap metabolikus acidózist igazolt. Mellkasi röntgenvizsgálat során érdemi eltérés nem mutatkozott, áttekintő hasi UH-vizsgálat megnagyobbodott (135 × 60 mm és 140 × 60 mm), echodús, fokozott vaszkularizációt mutató veséket jelzett, amely akut vesekárosodásra utalt. A vesék üregrendszeri tágulatának hiánya a postrenalis veseelégtelenséget kizárta. A betegnek érdemi társbetegsége nem volt, fizikális státusza negatívnak bizonyult, a veseelégtelenséget oligoanuria nem kísérte. A területileg illetékes Infektológiai Osztályra került, ahol légúti diagnosztika, hepatotróp vírusszierológia levétele után – a súlyos veseelégtelenségre, májlézióra, ill. a foglalkozási anamnézisre (mezőgazdasági nagygépkészítő) tekintettel – leptospira és hantavírus diagnosztikát is vé-

1. táblázat. A beteg laborparamétereinek változásai

	2022.10.07.	2022.10.08.	2022.10.09.	2022.10.11.	2022.10.13.	2022.10.14.	2022.10.17.	Egyéb releváns laboreredmények
Kreatinin (μmol/L)	616	741	999	1205	719	686	677	vizelet Hgb 2+ fehérje 2+ üledék: 18 vvt/látótér
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	9	8	5	4	8	8	8	szérumalbumin 38 g/L ASO 34 U/L
Tct (G/L)	42-25	10-26	19	75	182	275	463	kompl. C3 77,9 mg/dL (A) kompl. C4 30,8 mg/dL
Hgb (g/L)	147	124	118	104	97	101	117	fibrinogén 2,1 g/L
LDH (U/L)	3227	3971	3013	1150	752	673	552	D-dimer 8,7-3,76 μg/mL APTI 39 s
Haptoglobin (g/L)	0,37	0,19	–	0,15	–	0,15		Coombs-teszt: negatív
CRP (mg/L)	60	–	–	–	8,7	7,36	4,0	vas 20,1 μmol/L
PCT (ng/mL)	0,84	1,02	1,06	0,56	0,22	–	0,24	TVK 61 μmol/L ferritin 727 μg/L (M) B12 163 pmol/L folsav 36,6 nmol/L retikulocyt: 30‰ (M) MCV: 96 (M)- 93 fL
GOT (U/L)	186	128	258	–	35	32	19	szérumkalcium 2,18 mmol/L (A)
GPT (U/L)	52	43	134	–	79	67	52	szérumfoszfát 1,65 mmol/L (M)
ALP (U/L)	122	114	125	–	–	98	114	PTH 12,1 pmol/L (M) 25OH-D-vitamin 58,9 nmol/L (A)
GGT (U/L)	119	–	129	–	86	89	90	koleszterin 5,66 mmol/L (M)
Szérumbilirubin (μmol/L)	27	21	19	9	10	7,2	7,0	TG 2,78 mmol/L (M) HbA1c 4,8% TSH 1,17 mIU/L

2022. 11. 11-én, 12-én HD-kezelés, 11-én a HD-kanulálást megelőzően 4+4 egység thrombocyta koncentrátum transzfúziója történt.

Rövidítések: Tct – thrombocytaszám, Hgb – szérum hemoglobin, ASO – anti-Streptolizin-O titer, LDH – laktát-dehidrogenáz, CRP – C-reaktív protein, PCT – prokalcitonin, GOT – glutamát-oxálacetát aszpartát-aminotranszferáz, GPT – glutamát-piruvát-alanin aminotranszferáz, GGT – gamma-glutamil transzpeptidáz, kompl. C3, C4 – komplement faktor, TVK – teljes vaskötő kapacitás, PTH – parathormon, TG – triglicerid, HbA1c – hemoglobin A1c

geztek. Empirikus parenteralis penicillin G+doxycyclin antibiotikus terápia, valamint dexamethason indult folyadékpótlás mellett. A mikrobiológiai vizsgálatok utóbb negatív eredményt adtak, a légúti tünetek, láz gyorsan oldódtak, a CRP csökkent 1 ng/ml körül stagnáló procalcitoninszint mellett. Utóbbi az akut veseelégtelenség következményének volt tartható. A SARS-CoV2 antigén gyorseszteszt az 5. észlelési napon már negatív eredményt adott. A veseelégtelenség ennek ellenére romlott (1. táblázat), akut HD-kezelés indult. A beteg thrombocytaszáma további csökkenést követően emelkedő tendenciát mutatott, a stagnáló, majd csökkenő LDH-szint mellett fokozódó anaemia jelent meg csökkenő szérumbilirubin-szinttel társulva, amely intravaszkuláris hemolízis fennállását jelezte. A TMA

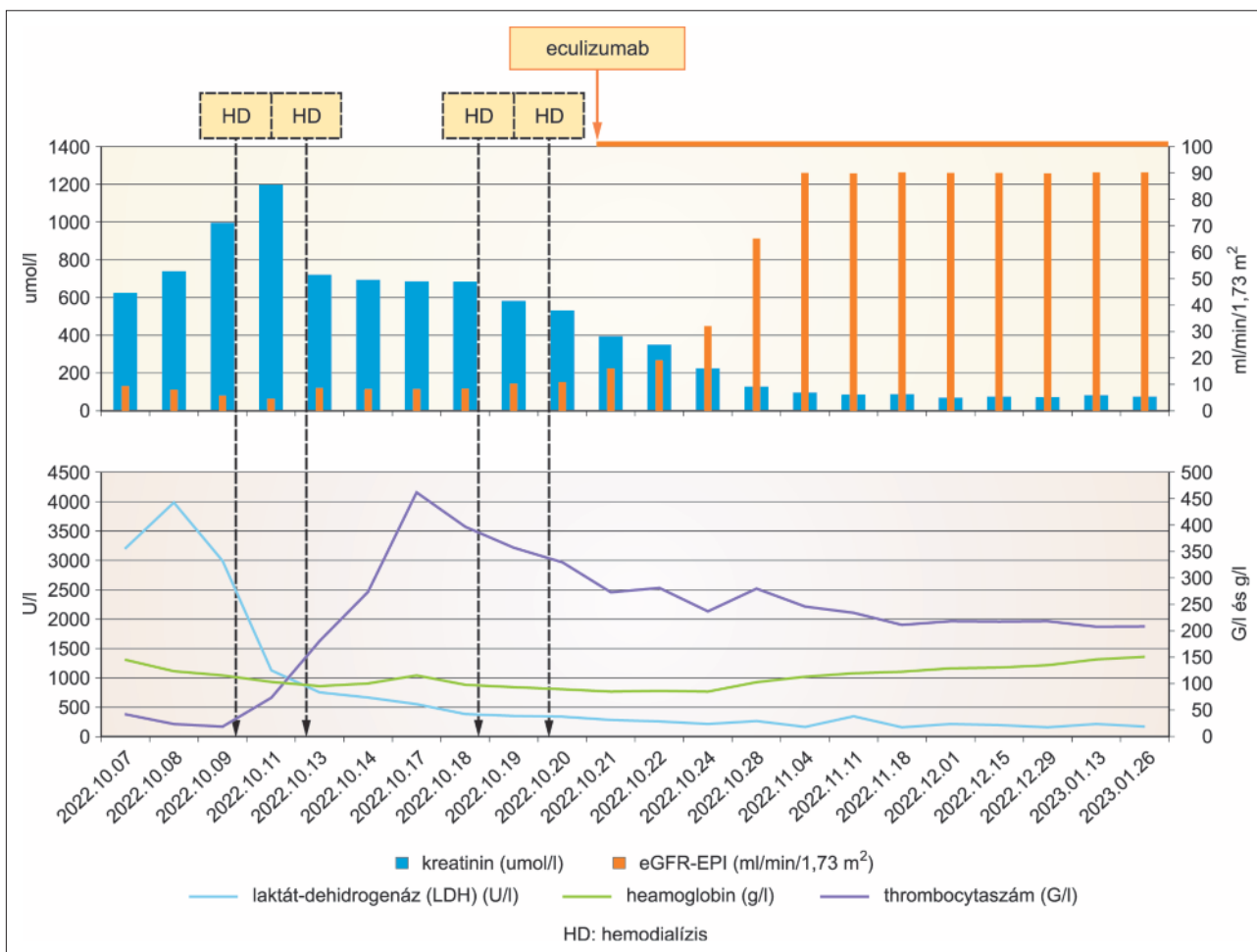
lehetősége miatt perifériás vérkenet-ellenőrzés történt, amely látóterenként 10–14 fragmentocytát jelenlétét igazolta, ezzel megerősítve a gyanút. A differenciáldiagnosztikai problémaként felmerülő akut disszeminált intravaszkuláris koagulációt az ezirányú laborvizsgálatok (D-dimer, fibrinogén, APTI, thrombocytaszám) kizárták. A triász alapján (thrombopenia, MAHA, ischaemiás szervkárosodás – akut veseelégtelenség) TMA (a klinikai kép alapján aHUS gyanú) iránydiagnózissal a beteget átvette a Békéscsabai Nefrológiai Osztály, majd a Szegedi Nefrológiai Centrum. A beteg átvételének idejére a TMA hematológiai paraméterei már spontán javultak (1. táblázat), a szervkárosodás (hemodialízis kezelést igénylő akut veseelégtelenség) azonban folyamatosan fennállt. Az időfaktor kiemelt

DIC	thrombocytaszám, APTI, fibrinogén, D-dimer	
TMA		
primer TMA		
TTP	ADAMTS 13 metalloproteáz aktiválás és komplex komplement diagnosztika	ADAMTS 13 aktivitás < 10%
aHUS		fokozott terminális komplement kaskád aktivitás utalhat aHUS-ra
infekcióasszociált		
típusos HUS	széklettenyésztés, Verotoxin PCR	anamnesztikus hasmenés, STEC vagy egyéb verotoxin termelő törzs által okozott infekció
pneumococcus/ influenza A-HUS	vizelet pneumococcus antigén vizsgálat, pneumococcus és influenza A, légúti PCR, Coombs-teszt	Coombs-pozitivitás társul a neuraminidáz aktivitás miatt
terhességhez társult TMA	preeclampsia, HELLP szindróma, de lehet aHUS, TTP is, ezek diagnosztikáját lásd feljebb	
szekunder TMA		
autoimmunitás	immunszerológia (SLE, antifoszfolipid szindróma, szisztémás szklerózis)	
malignitás	mellkasi, hasi, kismedencei képalkotó vizsgálat, széklet vérteszt, esetleg tumormarker	
HIV/szepszis	klinikai kép, labor (CRP, PCT, vérkép), HIV-vírusszerológia, mikrobiológiai- és képalkotó vizsgálat	
gyógyszer	onkológiai kemo-immunoterápia, immunszuppresszív szerek, antibiotikumok, antiepileptikumok	
pancreatitis	klinikai kép, labor (CRP, amiláz, lipáz), képalkotó vizsgálatok	
malignus hypertonia	súlyos hypertonia, a vese mellett más súlyos, részben akut célszervkárosodások is (súlyos szemfenéki angiopathia, lehet súlyos kardialis és neurológiai célszervkárosodások is)	
szolid/össejt transzplantáció	az anamnézisben transzplantáció	

1. ábra. A thrombotikus microangiopathiák differenciáldiagnosztikája^{8,9}

fontossága miatt gyors differenciáldiagnosztikai algoritmus indult (1. ábra). ADAMTS13 metalloproteázaktivitás meghatározás és komplex komplement diagnosztika történt (Simmelweis Egyetem Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratórium), amely csökkent, de nem deficiens ADAMTS13 aktivitást (50%), illetve a terminális komplement komplex fokozott aktivitását jelezte. Előbbi kizárta a thrombotikus thrombocytopeniás purpurát (TTP), utóbbi megerősítette az aHUS gyanúját. Az infekcióhoz asszociált TMA kizárása céljából széklettenyésztés, verotoxin PCR (típusos HUS), ill. a neuraminidáz termelő légúti kórokozók diagnosztikája (vizelet Pneumococcus antigén, Pneumococcus és Influenza PCR, Coombs-teszt) történt negatív eredménnyel. A szekunder TMA-k gyakoribb etiológiai tényezőit, mint az autoimmun betegségeket (antifoszfolipid szindróma, SLE, dg. modalitás: immunszerológia), a malignitást (mellkas-RTG, hasi UH), a HIV-fertőzést, szepszist, ill. a malignus hypertoniát sikerült kizárni. A fenti információk birtokában atípusos HUS iránydiagnózissal komplement C5a gátló eculizumab kezelés indult (indukció: 900 mg he-

tente 4 héten át, fenntartó kezelés: az 5. héttől 1200 mg kéthetente infúzió formájában). A megfelelő terápia mellett a beteg vesefunkciója gyors javulást mutatott – emiatt a HD-kezelést le lehetett állítani –, ill. a vérképe és a szérum LDH-szintje is rendeződött (2. ábra). A komplement gátló kezelés mellett meningococcus és penumococcus vakcinációban, az immunitás kialakulásáig pedig ciprofloxacin antibiotikus profilaxisban részesült a beteg. Szupportív kezelésként antihipertenzív (lercanidipin, doxazosin, urapidil, majd később ACEI), eritropoetin-, átmeneti diuretikus terápiában és kolekalciferolpótlásban részesült. A komplex komplement diagnosztika részeként genetikai analízis történt, mely az aHUS hátterében a membrán kofaktor protein mutációját igazolta. A mutáció az aHUS esetek mintegy 10%-áért felelős, penetranciája alacsony, mellette az esetleges vesetranszplantációt követően a betegség relapszusának esélye 10%-ra tehető.² A beteg gondozása során készült kontroll komplement diagnosztikai vizsgálat a klasszikus- és az alternatív út deficienciáját, ezáltal hatékony terminális út gátlást, jó terápiás hatékonyságot igazolt. Relapszus nem volt észlelhető, az



2. ábra. A komplementgátló kezelésre adott terápiás válasz a laborparaméterek változása szerint

antihipertenzív terápia leépíthetővé, majd elhagyhatóvá vált. Az eculizumab ravulizumabra váltása fél év után történt meg a jó terápiás válasz és a genetikai konstelláció ismeretében. Utóbbi készítmény előnye, hogy strukturális változások révén meghosszabbodott féléletideje miatt 8 hetente történő adagolása a betegek életvitel szempontjából kedvező.⁶ A hosszú távú komplementgátlás szükségességéről, ill. a kezelés leállításáról szilárd ajánlások nem állnak rendelkezésre, de a fellelhető szakirodalmi adatok alapján e genetikai mutáció mellett az első relapszus évenkénti gyakorisága 10%-ra tehető komplementgátló kezelés nélkül,⁷ továbbá a hazai ajánlás szerint sem egyértelmű annak szükségessége.⁹ A ravulizumabkezelést így le lehetett állítani, a klinikai kép és a kontroll komplement diagnosztika alapján relapszus továbbra sem következett be. Genetikai betegség lévén a beteg gyermekénél komplement diagnosztikai vizsgálat történt, amely negatívnak bizonyult.

Megbeszélés

Bár a thrombotikus microangiopathia, ill. az atípusos HUS ritka betegségek, azok igen súlyos lefolyása miatt fontos diagnosztikájuk ismerete, illetve a beteg minimális idővesztés nélküli megfelelő betegútra helyezése. A kezelés aferezisre akkreditált, intenzív terápiás, hematológiai és nefrológiai ellátást biztosító centrumban kell, hogy történjék. Thrombocytopaenia, anaemia észlelése esetén fontos a szérum-LDH, bilirubin- és haptoglobinszintek meghatározása, valamint a perifériás vérkenet ellenőrzése a fragmentocyták elkülönítése, MAHA igazolása céljából. A társuló célszervkárosodás aHUS esetén leggyakrabban akut veseelégtelenség, de más célszervkárosodás is lehet. A diagnózist nehezíti, hogy nincs feltétlenül jelen súlyos thrombocytopenia (a vérlemezkeszám az esetek több mint felében >50 G/L, 15%-ban normális).⁹ A diagnosztika egyik legfontosabb lépése az ADAMTS 13 aktivitás és komplex komplement diagnosztika elvégzése az esetleges plazmaferézis előtt, amellyel párhuzamosan a szekunder etiológiák kizárása szükséges. Ebben az esetben az igazoló genetikai defektus predisponálta a beteget a betegség kialakulására, a SARS-CoV 2 infekció pedig trigger tényezőként hathatott. Atípusos HUS esetén el-

ső vonalban plazmacsere kezelés indikált, azonban jelen esetben – mivel a beteg centrumba érkezésének idejére jelentős cytopaeniák már nem álltak fenn, és az aHUS gyorsan diagnosztizálásra került – első vonalban eculizumab kezelés indult, amely mellett kiváló terápiás választ tapasztaltunk. Konklúzióként elmondható tehát, hogy az aHUS súlyos lefolyása ellenére az időben megkezdett megfelelő terápia mellett az ischaemiás célszervkárosodás jó eséllyel visszafordítható.

Irodalom

1. **Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V és mtsai:** Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017; **390**: 681-696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.
2. **Feitz WJC, van de Kar NCAJ, Orth-Höller D és mtsai:** The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. *Med Genet.* 2018; **30**: 400-409. doi: 10.1007/s11825-018-0216-0.
3. **Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR és mtsai:** Atypical aHUS: state of the art. *Mol Immunol.* 2015; **67**: 31-42. doi: 10.1016/j.molimm.2015.03.246.
4. **Zheng XL, Sadler JE:** Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol.* 2008; **3**: 249-277. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154311.
5. **Zafar A, Lim MY, Abou-Ismaïl MY:** Eculizumab in the management of drug-induced thrombotic microangiopathy: A scoping review of the literature. *Thromb Res.* 2023; **224**: 73-79. doi: 10.1016/j.thromres.2023.02.012.
6. **Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST és mtsai:** Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood.* 2019; **133**: 540-549. doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805.
7. **Klämbt V, Gimpel C, Bald M és mtsai:** Different approaches to long-term treatment of aHUS due to MCP mutations: a multicenter analysis. *Pediatr Nephrol.* 2021; **36**: 463-471. doi: 10.1007/s00467-020-04714-0.
8. **Mazzierli T, Allegretta F, Maffini E és mtsai:** Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. *Front Pharmacol.* 2023; **13**: 1088031. doi: 10.3389/fphar.2022.1088031.
9. Belügyminisztérium – Egészségügyi Államtitkárság Egészségügyi Szakmai Kollégium: Egészségügyi szakmai irányelv – A thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) és a haemolyticus uraemiás syndroma (HUS) kezeléséről. *Orvosi Hetilap* 2023; **164**: Suppl. 1: 3-59. doi.org/10.1556/650.2023.32878.