

KAZUISTIKA

Atypický HUS s mutáciou trombomodulínu – klinický priebeh a odpoveď na inhibíciu komplementu

Atypical HUS with thrombomodulin mutation – clinical course and response to complement inhibition

Ľudmila Podracká^{1,2}, Darina Buzašiová², Štefan Pavlík³, Kamila Karlová¹

¹Detská klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Národný ústav detských chorôb, Bratislava

²Detská klinika intenzívnej medicíny a anesteziológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Národný ústav detských chorôb, Bratislava

³Rádiologické oddelenie, Národný ústav detských chorôb, Bratislava

Podakovanie: Ďakujeme prof. Dr. Z. Prohászskovi, DSc. z Research Laboratory, 3rd Department of Internal Medicine Semmelweis University v Budapešti za imunologické vyšetrenia regulačných a efektorových proteínov systému komplementu vrátane ich genetickej analýzy.

SÚHRN

Podracká Ľ, Buzašiová D, Pavlík Š, Karlová K. Atypický HUS s mutáciou trombomodulínu – klinický priebeh a odpoveď na inhibíciu komplementu

Atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS) je zriedkavé ochorenie patriace medzi trombotické mikroangiopatie. Charakterizovaný je nonimunitnou hemolytickou anémiou, trombocytopéniou a akútnym renálnym zlyhaním, pričom jeho hlavnou príčinou je dysregulácia alternatívnej dráhy komplementového systému. V článku prezentujeme kazuistiku 13-mesačného dieťaťa s aHUS, u ktorého bola identifikovaná raritná mutácia v gène pre trombomodulín (*THBD*, variant P501L), ktorá negatívne ovplyvňuje schopnosť regulovať aktiváciu komplementu, čím prispieva k rozvoju ochorenia. Klinický priebeh pacienta bol komplikovaný závažnou extrarenálnou manifestáciou s neurologickými a pulmonálnymi príznakmi, ktoré nereagovali na podávanie čerstvo mrazenej plazmy. Nasadenie antikomplementovej liečby (eculizumab, neskôr ravulizumab) viedlo k rýchlej stabilizácii stavu a k dlhodobej remisii bez relapsu trombotickej mikroangiopatie. Prezentovaný prípad zdôrazňuje význam genetického vyšetrenia a personalizovaného prístupu v liečbe detí s aHUS, najmä pri výskyte zriedkavých genetických variantov, akým je mutácia *THBD*. Autori v článku diskutujú aj o optimálnej dĺžke inhibície komplementu a o prognóze ochorenia v tejto špecifickej skupine pacientov.

Kľúčové slová: atypický hemolyticko-uremický syndróm, trombomodulín, komplement, eculizumab

SUMMARY

Podracká Ľ, Buzašiová D, Pavlík Š, Karlová K.

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare disease classified among thrombotic microangiopathies. It is characterized by hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury, with dysregulation of the alternative complement pathway being the key pathogenic mechanism. We present the case of a 13-month-old child diagnosed with aHUS, in whom a rare mutation in the thrombomodulin gene (*THBD*, variant P501L) was identified. This mutation impairs the regulation of complement activation, thereby contributing to disease development. The clinical course was complicated by severe extra-renal manifestations, including neurological and pulmonary symptoms, which were unresponsive to plasma therapy. Initiation of targeted therapy with eculizumab, later switched to ravulizumab, led to rapid clinical stabilization and sustained remission without relapse of thrombotic microangiopathy. This case highlights the importance of genetic testing and a personalized therapeutic approach in children with aHUS, especially in the presence of rare genetic variants such as *THBD* mutations. The authors also address the issue of optimal duration of complement inhibition and the long-term prognosis in this specific patient subgroup.

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, thrombomodulin, complement, eculizumab

Korešpondujúci autorka:

prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.
Detská klinika LFUK a NUDCH
ludmila.podracka@nudch.eu

ÚVOD

Atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS) je vzácne geneticky podmienené a/alebo získané ochorenie charakterizované trombotickou mikroangiopatiou (TMA), nonimunitnou hemolytickou anémiou a akútnym zlyhaním obličiek. Hlavným patogenetickým mechanizmom je dysregulácia komplementovej kaskády, ktorá vedie k nekontrolovanej aktivácii efektorových molekúl (C3b, C5a) a tvorbe intravaskulárnych mikrotrombov, čím dochádza k postupnému poškodeniu endotelu ciev a k orgánovému zlyhaniu.⁽¹⁾ Genetické predispozície sa často spájajú s mutáciami regulačných a/alebo efektorových proteínov komplementu (CFH, CFI, CD46, C3, CFB, THBD). Zatiaľ čo mutácie v CFH a CFI vedú k strate regulačnej funkcie, mutácie v C3 a CFB spôsobujú hyperaktivitu komplementu.⁽²⁾ Iba vzácne, v menej ako 5 % všetkých prípadov aHUS, sa identifikujú mutácie génu pre trombomodulín (*THBD*), ktoré majú osobitný klinický priebeh s väčším rizikom extrarenálnych komplikácií, najmä s postihnutím CNS a pľúc.⁽³⁾

Novú éru v liečbe aHUS predstavujú inhibítory komplementu, ktoré cielene zasahujú do patofyziologického mechanizmu ochorenia. Monoklonové protilátky eculizumab, resp. ravulizumab blokujú štiepenie C5 na C5a a C5b a inhibujú tvorbu membránového atakového komplexu (MAC), čo vedie k zastaveniu intravaskulárnej hemolýzy, zmierneniu poškodenia endotelu a klinickej stabilizácii pacientov.⁽⁴⁾ Longitudinálne prospektívne štúdie potvrdzujú, že personalizovaný prístup k liečbe zohľadňujúci genetický profil pacienta, môže významne ovplyvniť prognózu a bezpečnosť terapie.

EPIDEMIOLOGIA

Podľa globálnych údajov (Global aHUS Registry) sa ročná incidencia aHUS pohybuje medzi 0,23 až 1,9 prípadov na milión obyvateľov, vyšší výskyt je u detí do 18 rokov.⁽⁴⁾ V pediatickej populácii predstavuje aHUS len 5–10 % všetkých prípadov hemolyticko-uremického syndrómu. Mortalita v akútnej fáze je vysoká 5–25 % v závislosti od dostupnosti cielenej inhibície komplementu.⁽⁵⁾ Viac ako 50 % pacientov s oneskorenou diagnózou a bez včasnej adekvátnej liečby môže do jedného roka progredovať do terminálneho zlyhania obličiek.⁽⁴⁾ Na druhej strane až 70 % z 1500 pacientov liečených inhibítormi komplementu dosiahlo stabilnú remisiu bez potreby dialýzy, 20 % zaznamenalo čiastočné zlepšenie renálnych funkcií a len 10 % vyžadovalo chronickú dialyzačnú liečbu.⁽⁴⁾ Pacienti s mutáciami v géne *THBD* môžu mať miernejší klinický priebeh, avšak bez adekvátnej liečby inhibítormi komplementu majú riziko progresie do chronického zlyhania obličiek.⁽⁶⁾

TROMBOMODULÍN A PATOGENÉZA AHUS

Trombomodulín (TM) je transmembránový glykoproteín exprimovaný na povrchu endotelových buniek, kde plní dôležitú úlohu v regulácii koagulácie. Väzbou na trombín

aktivuje proteín C, ktorý inhibuje faktory Va a VIIIa a potláča koagulačnú kaskádu. Trombomodulín má okrem antikoagulačného účinku aj imunomodulačné vlastnosti ovplyvňujúce komplementový systém. Cez svoju lektínovú doménu sa viaže na anafylatoxíny C3a a C5a, čím neutralizuje ich prozápalové účinky a tlmí zápalovú odpoveď. Urýchľuje aj faktorom I-mediovanú degradáciu C3b, čím bráni nadmernej amplifikácii alternatívnej dráhy komplementu a chráni tkanivá pred nekontrolovanou aktiváciou komplementovej kaskády.⁽⁷⁾ Molekulárne štúdie preukázali významnú úlohu TM pri udržiavaní integrity endotelovej bariéry. Mutácie v géne *THBD* môžu predisponovať jedincov k rozvoju trombotických mikroangiopatií.⁽⁸⁾

Publikované údaje o klinickom priebehu a prognóze aHUS s mutáciou *THBD* u malých detí sú veľmi limitované. V článku prezentujeme zriedkavý prípad 13-mesačného dieťaťa s atypickým HUS na podklade *THBD* mutácie a opisujeme špecifické klinické charakteristiky ochorenia ako aj odpoveď na dlhodobú antikomplementovú liečbu.

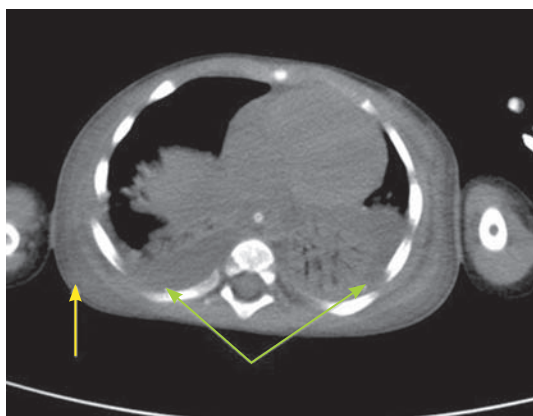
KAZUISTIKA

13-mesačný chlapec bol prijatý na pediatické oddelenie pre náhlu poruchu vedomia sprevádzanú generalizovanými kŕčmi. Dieťa bolo dovtedy zdravé, riadne očkované, rodinná a perinatálna anamnéza bola negatívna. Tri dni pred nástupom kŕčov opakovane vracal a odmietal tekutiny. Bol afebrilný, nemal hnačky ani príznaky respiračnej infekcie.

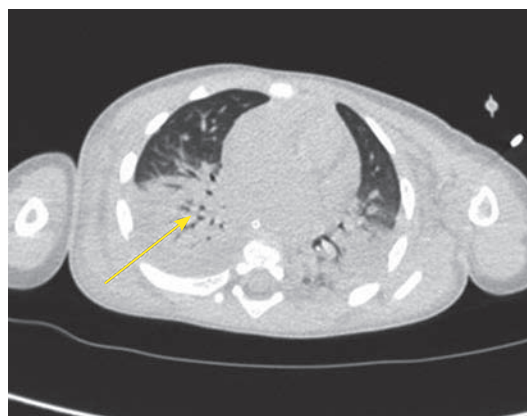
Pri fyzikálnom vyšetrení bol bledý, mal tachykardiu (HR 160/min), edémy dolných končatín a hypertenziu (125/85 mmHg; >99. percentil pre vek). CT mozgu vylúčilo intrakraniálnu léziu. Laboratórne vyšetrenia preukázali nonimunitnú mikroangiopatickú hemolytickú anémiu (Hb 8,5 g/dL),

Tab. 1: Laboratórne parametre v úvode ochorenia

Parameter	Hodnota	Referenčná hodnota
hemoglobín	8,5 g/dl	11,5–13,5 g/dl
trombocyty	45 × 10 ⁹ /l	150–450 × 10 ⁹ /l
haptoglobín	0,03 g/l	0,3–2,0 g/l
urea	25 mmol/l	2,5–8 mmol/l
kreatinín	108 µmol/l	21–70 µmol/l
u-protein	0,9 g/deň	< 150 mg/deň
ADAMTS13	3 %	> 5 %
	42 %	
	71 %	
C3	1,03 g/l	0,9–1,8 g/l
C4	0,25 g/l	0,15–0,55 g/l
celková aktivita komplementu	0 CH50/ml	48–103 CH50/ml
CFH	139 mg/l	250–880 mg/l
anti-FH IgG	101 AU/ml	< 110 AU/ml
CFI	61 %	70–130 %



Obr. 1: Natívne CT vyšetrenie hrudníka 6/2018. Zelené šípky zobrazujú obojstranné pleurálne výpotky. Žltá šípka zobrazuje edém mäkkých častí hrudníka – pri anasarke.



Obr. 2: Natívne CT vyšetrenie hrudníka 6/2018. Obojstranné zníženie vzdušnosti pľúcneho parenchýmu prevažne dorzálnych segmentov s aerobronchogramom – atelektázy.

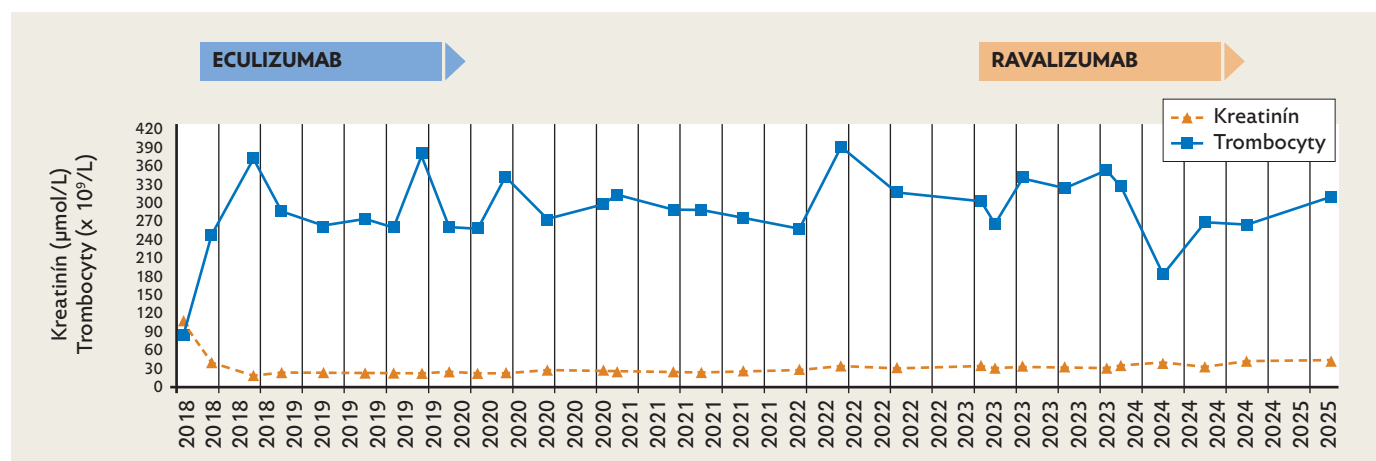
trombocytopéniu ($45 \times 10^9/l$) a eleváciu laktátdehydrogenázy (LDH 70 U/l) – viď tab. 1. Nízky haptoglobín potvrdil intravaskulárnu hemolýzu. Renálne parametre svedčili pre miernu dysfunkciu, v moči bola hematúria a proteinúria.

Rozsiahla diferenciálna diagnostika trombotickej mikroangiopatie (TMA) vylúčila sekundárne formy aHUS. Pre nízku aktivitu ADAMTS13 vo vstupnom vyšetrení sa zvažovala trombotická trombocytopenická purpura (TTP) a indikovali sa infúzie čerstvo zmrazenej plazmy (FFP), na ktoré pacient čiastočne reagoval. Hodnoty C3 a C4 počas terapie plazmou boli v referenčnom rozmedzí.

Pre náhle zhoršenie klinického stavu a vznik pľúcneho edému s potrebou umelej pľúcnej ventilácie bol pacient preložený na Detskú kliniku anestéziologickej a intenzívnej medicíny NÚDCH. Kritický stav komplikovala sepsa, krvácanie do sietnice a pľúc, a pretrvávajúce respiračné zlyhanie (obr. 1 a 2). Napriek dennej infúzií FFP pretrvávala chronická TMA, preto bola indikovaná antikomplementová liečba eculizumabom, ktorá viedla k rýchlej zástave hemolýzy a stabilizácii klinického stavu. Komplexná diagnostika

systému komplementu, vrátane genetickej analýzy regulačných proteínov, realizovaná v špecializovanom imunogenetickom laboratóriu Semmelweisovej Univerzity v Budapešti preukázala dysreguláciu alternatívnej dráhy komplementu. Mutácia v géne *ADAMTS13* sa nepotvrdila, ale bola identifikovaná heterozygotná mutácia c.1502C>T v géne pre THBD (trombomodulín), ktorá spôsobuje zámenu prolínu za leucín na pozícii 501 (P501L). Funkčné analýzy preukázali, že tento variant vedie k poruche regulácie aktivácie komplementu a môže významne prispievať k patogenéze atypického HUS.⁽⁷⁾ Pacient je od stanovenia diagnózy 5 rokov na kontinuálnej liečbe eculizumabom, ktorá bola v roku 2023 zmenená na ravulizumab. Počas celého obdobia antikomplementovej terapie neprekonal žiaden relaps TMA. Renálne funkcie a laboratórne parametre zostávajú dlhodobo stabilné (obr. 3), avšak pretrváva neurologický deficit, ktorý vznikol následkom akútneho krvácania do CNS v úvodnej fáze ochorenia.

Prípád nášho pacienta zdôrazňuje dôležitosť interdisciplinárneho prístupu a personalizovanej liečby zohľadňujúcej genetické, klinické a terapeutické faktory.



Obr. 3: **Dynamika hodnôt sérového kreatinínu a trombocytov v priebehu liečby**

DISKUSIA

Atypický hemolyticko-uremický syndróm predstavuje heterogénnu skupinu ochorení charakterizovaných rôznorodými genetickými predispozíciami a širokým spektrom klinických prejavov. Medzi vzácné genetické príčiny patrí mutácia v géne *THBD*, ktorá negatívne ovplyvňuje funkciu trombomodulínu a jeho väzbu na trombín. Tento defekt vedie k protrombotickému stavu v mikrocirkulácii a podporuje perzistentnú aktiváciu C3b, čo následne amplifikuje alternatívnu dráhu komplementového systému a vedie k závažnému poškodeniu endotelu.⁽⁷⁾ Aký je klinický priebeh a dlhodobá prognóza detí s ultra zriedkavou formou aHUS podmienenou mutáciou *TBMD* nie je presne známe. U nášho 13-mesačného pacienta sa ochorenie manifestovalo náhlou poruchou vedomia s generalizovanými kŕčmi a život ohrozujúcim krvácaním. Vzhľadom na nízku aktivitu ADAMTS13 sa iniciálne zvažovala trombotická trombocytopenická purpura (TTP). Napriek intenzívnej terapii plazmou pokračovala trombotická mikroangiopatia, ba čo viac, rozvinuli sa masívne hemorágie do sietnice a gastrointestinálneho traktu.

Etiológiu aHUS objasnila až genetická analýza, ktorá identifikovala heterozygotnú mutáciu c.1502C>T v géne *THBD*, vedúcu k zamene prolínu za leucín v pozícii 501 (P501L). Táto mutácia bola doposiaľ opísaná len u dvoch pacientov s aHUS a jedného pacienta s tromboembolickým ochorením, pričom jej výskyt v populácii je veľmi nízky (0,1–0,3 %). Funkčné analýzy preukázali, že variant P501L vedie k významnému oslabeniu inhibičného vplyvu trombomodulínu na alternatívnu dráhu komplementu, čím podporuje perzistentnú aktiváciu systému a priamo sa podieľa na patogeneze aHUS.⁽⁷⁾

Pacienti s mutáciou *THBD* predstavujú osobitnú podskupinu pacientov s aHUS, u ktorých dominuje výrazná extrarenálna manifestácia vrátane neurologických a pulmonálnych komplikácií.⁽⁴⁾ Retrospektívne dáta z multicentrického registra preukázali, že až 60 % pacientov s *THBD* mutáciou nevyžadovalo dialyzačnú liečbu pri akútnej prezentácii, pričom u chorých s mutáciou v *CFH* iba 30 %.⁽⁹⁾ Tieto údaje korešpondujú aj s našou kazuistikou. U pacienta napriek rozvoju kritického stavu renálne funkcie zostali zachované.

Aj ďalšie štúdie potvrdzujú, že pacienti s *THBD* mutáciou môžu mať nižšie riziko progresie do terminálneho zlyhania obličiek, ale častejšie vykazujú extrarenálne komplikácie. Fremeaux-Bacchi et al.⁽³⁾ pozorovali vyšší výskyt neurologických prejavov, najmä kŕčov a ischemických atakov u pacientov s *THBD* mutáciami v porovnaní s jedincami s mutáciami *CFH* alebo *CFI*.

Odpoveď na inhibíciu komplementu môže byť v tejto podskupine pacientov ovplyvnená prítomnosťou ďalších genetických predispozícií a epigenetických faktorov. Hlbší pohľad na klinickú variabilitu poskytujú dáta z nedávnej štúdie Huerta et al.,⁽¹⁰⁾ kde multivariačná analýza kohorty 27 pacientov s *THBD* variantmi odhalila výraznú heterogenitu klinickej manifestácie. U niektorých pacientov bola spúšťacím faktorom sekundárna príčina, ako infekcia, ischemicko-reperfúzne poškodenie či lieky. Takmer 50 % pacientov s izolovanými *THBD* mutáciami dosiahlo úplné

hematologické zotavenie po odstránení vyvolávajúceho faktora, zatiaľ čo 37,5 % zaznamenalo len čiastočné zlepšenie renálnych funkcií. U nášho pacienta boli sekundárne príčiny aHUS vylúčené a klinickú úpravu stavu priniesla až cielená antikomplementová liečba.

Dôležitým zistením je absencia relapsov u pacientov s izolovanými *THBD* variantmi, a to aj po transplantácii obličiek bez profylaktického podania eculizumabu. Naopak pacienti s mutáciou *THBD* asociovanou s ďalšími variantami v génoch regulujúcich komplement – najmä *C3*, *CFI* alebo *CFH* – mali závažnejší priebeh, často vyžadovali dialyzačnú liečbu a dlhodobú inhibíciu komplementového systému.⁽¹⁰⁾

U nášho pacienta bol po zlyhaní konvenčnej terapie plazmou nasadený eculizumab, inhibitor C5 zložky komplementu. V súlade s výsledkami Lichta et al.⁽¹¹⁾ sme pozorovali rýchly ústup hemolýzy a dramatické klinické zlepšenie, čo je kľúčový faktor pre zachovanie renálnych funkcií.⁽¹²⁾ Dosiahnutý dlhodobý efekt potvrdzuje zásadnú úlohu cielennej inhibície komplementu v manažmente aHUS asociovaného s *THBD* mutáciou.

U nášho pacienta sme počas 5-ročnej liečby nezaznamenali relaps TMA a klinický stav zostáva stabilný. Prechod z eculizumabu na ravulizumab mal porovnateľnú účinnosť a bezpečnostný profil.⁽¹³⁾ Znížená frekvencia podávania infúzií výrazne zlepšila komfort dieťaťa aj celej rodiny. Naše pozorovania sú v súlade s klinickými štúdiami, ktoré demonštrujú, že až 71 % pediatrických pacientov liečených ravulizumabom dosiahlo úplnú hematologickú odpoveď a stabilizáciu renálnych funkcií s remisiou ochorenia.^(2,14)

Otvorenou aktuálnou výzvou je optimálna dĺžka antikomplementovej terapie. Retrospektívne analýzy naznačujú, že až 80 % pacientov s *THBD* mutáciou dosiahne dlhodobú remisiu,⁽¹¹⁾ no otázka bezpečného ukončenia liečby – najmä v pediatrickej populácii – zostáva naďalej otvorená. Podľa niektorých autorov je ukončenie liečby inhibítorom C5 bezpečné u starostlivo selektovaných pacientov s izolovanými „funkčnými“ *THBD* variantmi, zatiaľ čo u pacientov s kombinovanými mutáciami pretrvávajú vyššie riziko recidívy.^(2,10)

Genetická analýza tak predstavuje kľúčový nástroj na stratifikáciu pacientov z hľadiska rizika recidívy a optimalizácii dĺžky antikomplementovej terapie.

ZÁVER

Prezentovaná kazuistika zdôrazňuje kľúčový význam genetického testovania a personalizovaného prístupu v manažmente komplementom mediovaného atypického HUS, najmä u pacientov so závažnými extrarenálnymi komplikáciami. Včasná diagnostika a cielená inhibícia komplementu môžu výrazne ovplyvniť prognózu a zabrániť rozvoju ireverzibilného orgánového poškodenia. Napriek novým poznatkom o genetických variantoch, ako je mutácia *THBD*, ostáva dĺžka a stratégia antikomplementovej liečby otvorená. Na optimalizáciu dlhodobej terapie u týchto pacientov sú nevyhnutné prospektívne, longitudinálne štúdie na väčších súboroch pacientov. |

LITERATÚRA

1. **Noris M, Remuzzi G.** Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2020; 361(17): 1676–1687.
2. **Legendre CM, Licht C, Loirat C, et al.** Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2018; 368(23): 2169–2181.
3. **Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al.** Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(4): 554–562.
4. **Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, et al.** Long-term outcomes of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: a registry-based study. *Kidney Int* 2024; 106(3): 678–689.
5. **Sangeetha K, Devarajan P.** The global incidence and impact of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(6): 1193–1201.
6. **Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C.** Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2022; 390(10095): 681–696.
7. **Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al.** Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome: a possible role in endothelial dysfunction. *Blood* 2009; 114(2): 283–290.
8. **Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, et al.** Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2023; 60(3): 206–212.
9. **Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al.** Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(10): 1844–1859.
10. **Huerta A, Rodríguez de Córdoba S, Goicoechea de Jorge E, et al.** Genetic and acquired factors predisposing to atypical hemolytic uremic syndrome: a comprehensive analysis of a nationwide cohort. *Kidney Int* 2023; 104(5): 1023–1035.
11. **Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al.** Eculizumab in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome: interim results of a Phase II trial. *Blood* 2021; 125(3): 365–372.
12. **Singhal D, Le Quintrec M, Oygard DD, et al.** Complement inhibition for atypical hemolytic uremic syndrome: updated evidence from clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2023; 82(2): 219–231.
13. **Ultomiris HCP Prescribing Information.** Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2022.
14. **Wong EK, Kavanagh D.** Atypical hemolytic uremic syndrome and the role of complement. *Clin Exp Immunol* 2021; 197(2): 145–159.