

*Ο έλεγχος που έθεσε τη
διάγνωση ήταν...*



2^{ος} Ανοσολογικός έλεγχος

Το ίδιο χρονικό διάστημα πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανοσολογικός έλεγχος με σκοπό την ανίχνευση δυσλειτουργιών στην **εναλλακτική οδό του συμπληρώματος**

C1q antigen: 54 mg/L (ref: 60-180) ↓
Complement C4: 0,44 g/L (reference range: 0,15-0,55 g/L)
Complement C3: 0,69 g/L (reference range 0,9-1,8 g/L) ↓
Factor H antigen: 186 mg/L (reference range 250-880 mg/L) ↓
Anti- factor H IgG autoantibody: >2000 AU/mL (ref <110) ↑
CH50 : 0 CH50/ml (reference range 48-103CH50/ml) ↓

Δυσλειτουργία εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος
Διαπιστώθηκε η ύπαρξη αντισωμάτων έναντι του **παράγοντα H** του συμπληρώματος

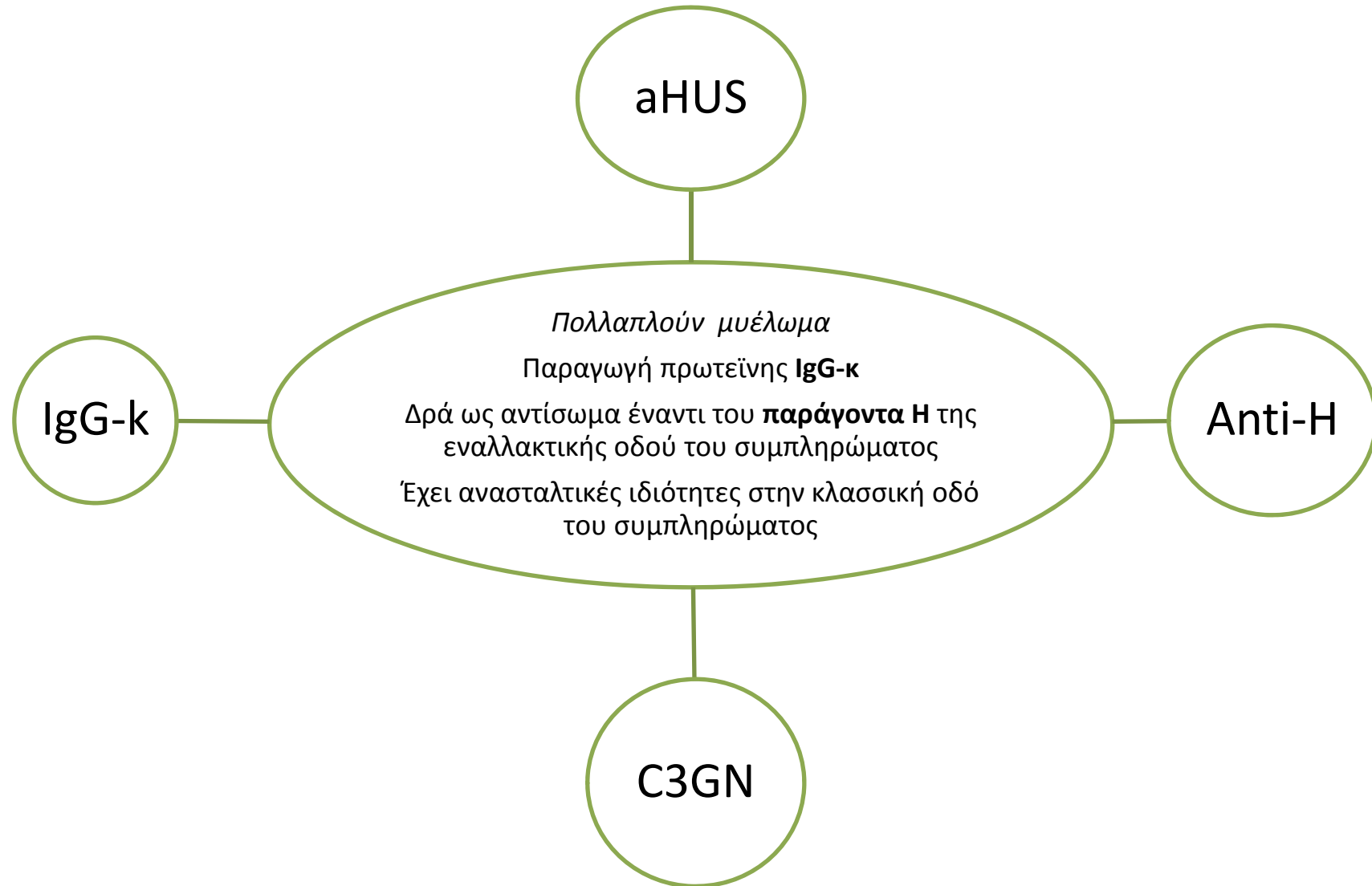
Δυσλειτουργία κλασικής οδού του συμπληρώματος
(ελάχιστα μειωμένο C3 και C1q με φυσιολογικό C4)

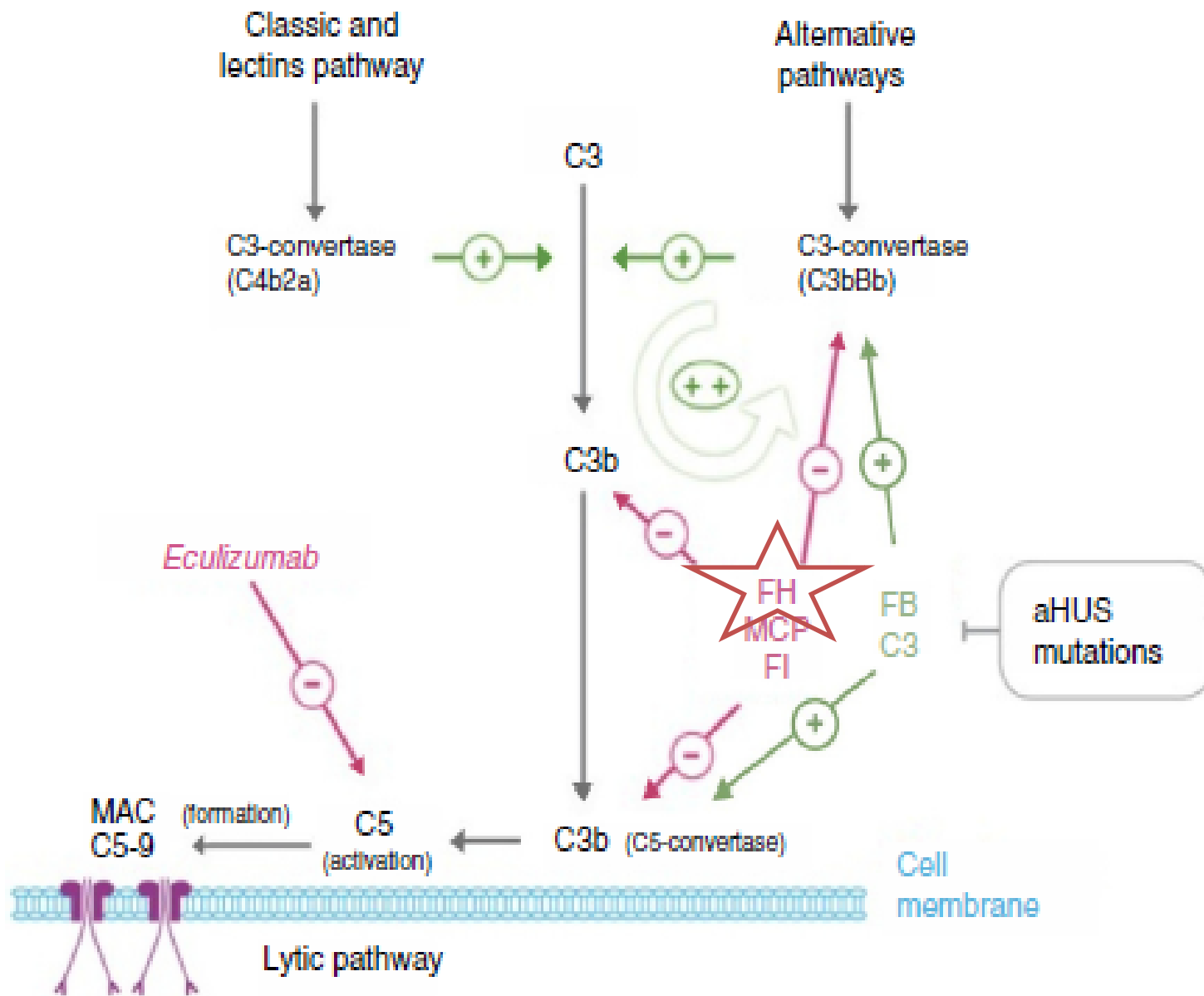
Γενετικός έλεγχος

Στα πλαίσια του ελέγχου για την ανίχνευση δυσλειτουργιών στην εναλλακτική οδό του συμπληρώματος

Ανέδειξε **δύο μη σημαντικές** μεταλλάξεις σε γονίδια, που δε φαίνεται να παίζουν κάποιο αξιοσημείο ρόλο

Διάγνωση





Πορεία νόσου

Ταυτόχρονη θεραπεία με

- Εκουλίζουμαμπ
 - Λεναλιδομίδη (Revilmid)
-
- ✓ Μπλοκάρισμα της ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος
 - ✓ Θεραπεία μυελώματος με σκοπό τη διακοπή παραγωγής της IgG-κ

Πορεία νόσου

Ασθενής με στάδιο IV Χρόνιας Νεφρικής
Νόσου υπο θεραπεία μυελώματος - aHUS

Παρακολούθηση από το Νεφρολογικό και
Αιματολογικό τμήμα του Γ.Ν.Α. Ευαγγελισμός

Σχολιασμός

Σπάνια νόσος

1 περιστατικό/2εκατομμύρια
κάθε χρόνο

Μη άνοση αιμολυτική αναιμία

Θρομβοπενία

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

aHUS

Το σύστημα του συμπληρώματος
συμμετέχει φανερά στον
παθογενετικό μηχανισμό των
περισσότερων ασθενών με aHUS

Πιο συγκεκριμένα η απουσία
ρύθμισης και η ενεργοποίηση της
εναλλακτικής οδού του
συμπληρώματος στην επιφάνεια
του ενδοθηλιακού κυττάρου

Σχολιασμός

aHUS

- Αποτέλεσμα μεταλλάξεων
C3, CD46 (MCP), CFB, CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFP, PLG, CFI, DGKE, and THBD
- Ενεργοποιείται από διάφορες καταστάσεις (λοιμώξεις, φάρμακα)
- Δυσλειτουργία των «surface-phase» πρωτεϊνών του συμπληρώματος
(πρωτεΐνες προσκολλημένες στην επιφάνεια του κυττάρου)

Νεφρική βλάβη

Ενδοθηλιακή βλάβη-δημιουργία θρόμβων

Ανοσοφθορισμός: αμφιλεγόμενο ζήτημα, ορισμένες περιπτώσεις με καθήλωση C3 & C5b-9

Σχολιασμός

aHUS

- **Λειτουργική και ποσοτική** ανάλυση κάθε συστατικού-ρυθμιστή-δείκτη ενεργοποίησης του συμπληρώματος πρέπει να πραγματοποιείται
- Ανίχνευση **αυτοαντισωμάτων** έναντι συστατικών του συμπληρώματος πρέπει να διεξαχθεί

Σχολιασμός

C3 Σπειραματοπάθεια

- Σπάνια νόσος: 1 περιστατικό/1εκατομμύρια κάθε χρόνο
- Δύο οντότητες: DDD & C3GN
(Διάκριση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο)
- Αποτέλεσμα της μη ελεγχόμενης ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος
- Επικρατούσα C3 καθήλωση στο σπείραμα
- Δυσλειτουργία των «fluid phase» (κυκλοφορούντων πρωτεϊνών) του συμπληρώματος

Σχολιασμός

ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΟΥ : C3GP vs aHUS

Διαφορετικά ευρήματα στη βιοψία νεφρού στην καθήλωση του C3

•C3GP

Ενεργοποίηση των πρωτεϊνών υγρής φάσης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος

Αποτέλεσμα το “showering” του σπειράματος με θραύσματα του συμπληρώματος

•aHUS

Ενεργοποίηση των προσκολλημένων στην επιφάνια των κυττάρων πρωτεϊνών του συμπληρώματος συμβαίνει τοπικά

Αποτέλεσμα του σχηματισμού θρόμβων στα σπειραματικά τριχοειδή

Σχολιασμός

ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΟΥ : C3GP

Ανοσοφθορισμός

- Επικρατούσα C3 καθήλωση, τουλάχιστον 2 τάξης μεγέθους μεγαλύτερη από λοιπές καθηλώσεις (i.e. IgG, IgM, IgA and C1q)
- Τομές παραφίνης επεξεργασμένες με Προνάση θα πρέπει να διενεργηθούν λόγω των αναφορών για “masked” μονοτυπική Ig καθήλωση, που τελικά αποκαλύπτεται ότι είναι IgG και ελαφρές άλυστοι

Σχολιασμός

Factor H (FH)

- Ο πιο σημαντικός ρυθμιστής της εναλλακτικής οδού
- Παίζει σημαντικό ρόλο στην αναστολή στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος (εναλλακτική οδός)
- Οι μεταλλάξεις του είναι οι πιο κοινές aHUS-σχετιζόμενες μεταλλάξεις

N - τελικό άκρο μεσολαβεί σε ρυθμιστικές λειτουργίες του συμπληρώματος

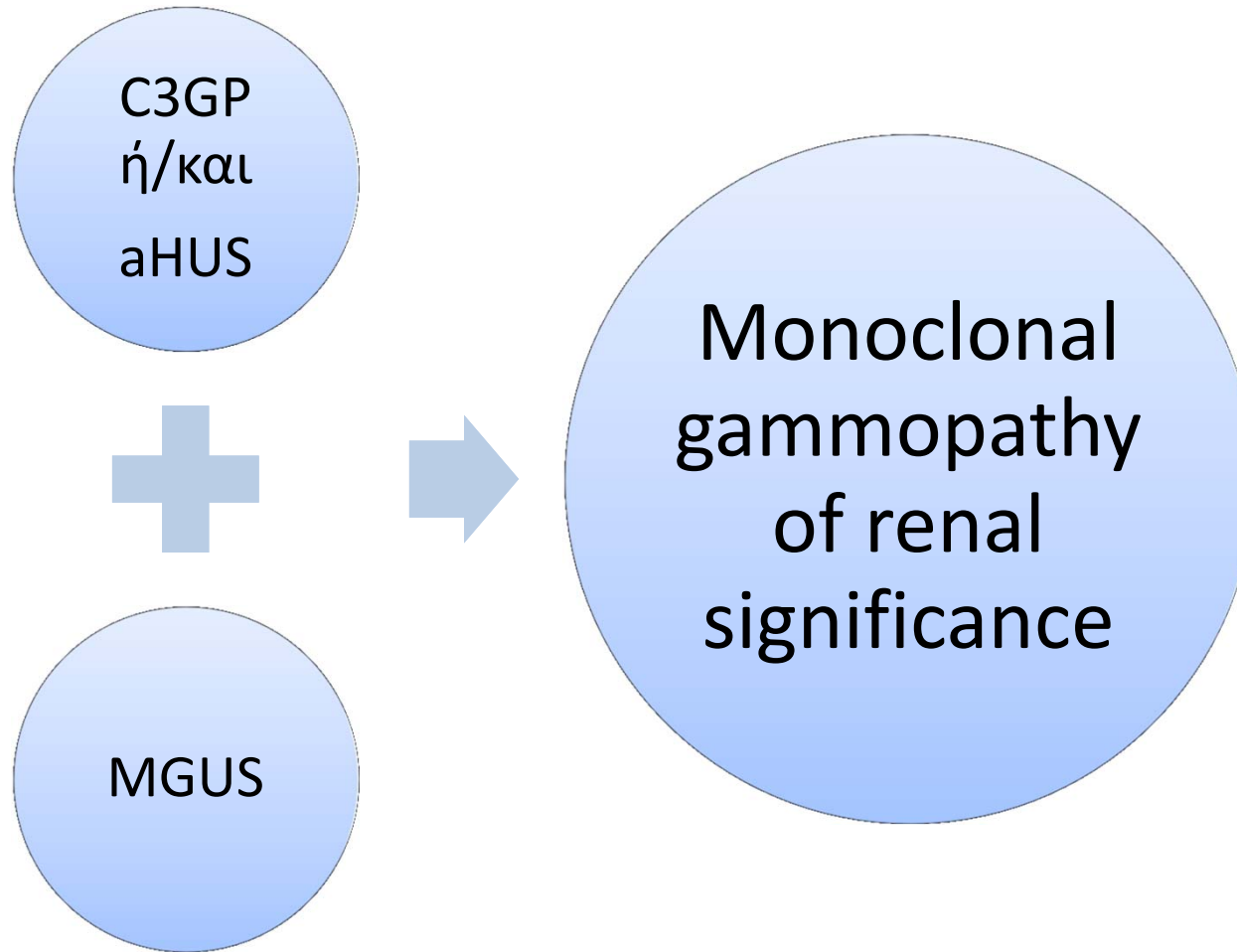
C - τελικό άκρο μεσολαβεί στην τοποθέτησή του FH στην επιφάνια μέσω της αλληλεπίδρασης με το C3b, τις γλυκοζαμικογλυκάνες και το σιαλικό οξύ

Οι περισσότερες από τις μεταλλάξεις που παρατηρούνται στο aHUS συμβαίνουν στο C-τελικό άκρο

Διεξαγωγή ερευνών με διαγονιδιακά ζώα για την παρατήρηση διαφορών μεταξύ των ανωμαλιών στον παράγοντα H που οδηγούν σε **aHUS** και όχι σε **C3GN**

Σχολιασμός

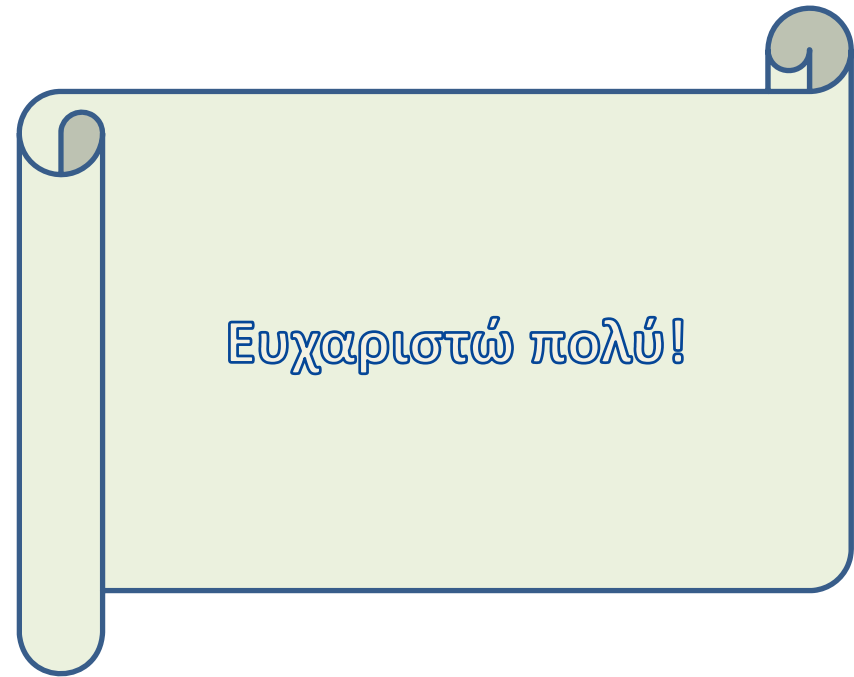
Πρέπει να υποψιαστούμε...



Σχολιασμός

Θεραπεία C3GP σχετιζόμενης με MGammapathy

1. Συντηρητική (αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης)
2. Ανοσοκαταστολή (steroids alone, rituximab, mycophenolate mofetil, azathioprine)
3. Χημειοθεραπεία (cyclophosphamide or melphalan or dexamethasone & bortezomib)



Ευχαριστώ πολύ!