

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ

Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες

Δήμητρα Μπαχαράκη

Νεφρολόγος MD PhD

Διευθύντρια ΕΣΥ- ΠΓΝ «Αττικόν»

ΕΝΕ Μάιος 2026

AGENDA



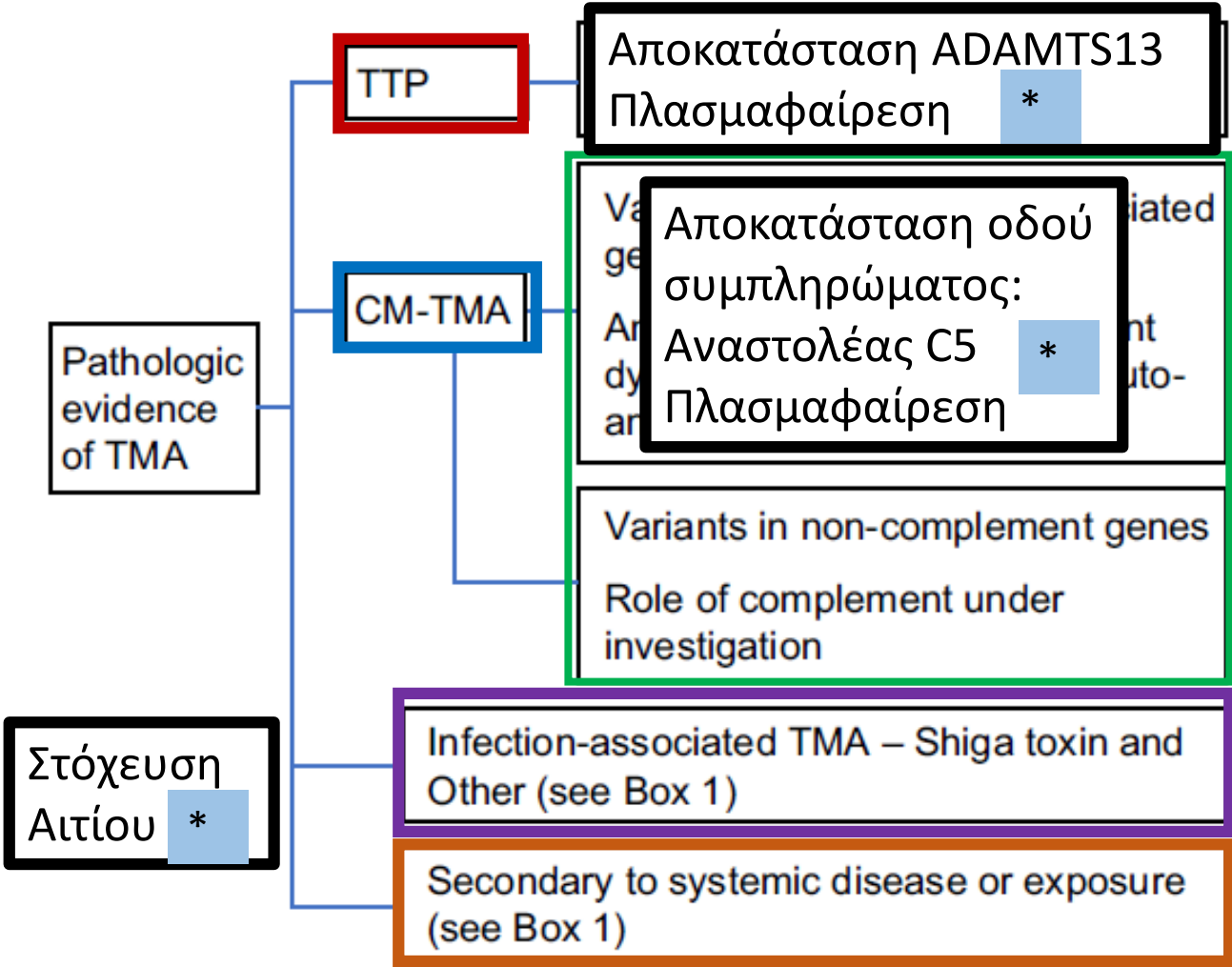
- Ορισμός
- Παθογένεια - Ιδιαιτερότητες
- Διαγνωστική Προσέγγιση
- Θεραπεία

ΒΑΣΕΙ
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Απειλείται η ζωή-
Το όργανο στόχος
Ισχαιμική βλάβη

Άμεση
Διάγνωση

Άμεση
Θεραπεία



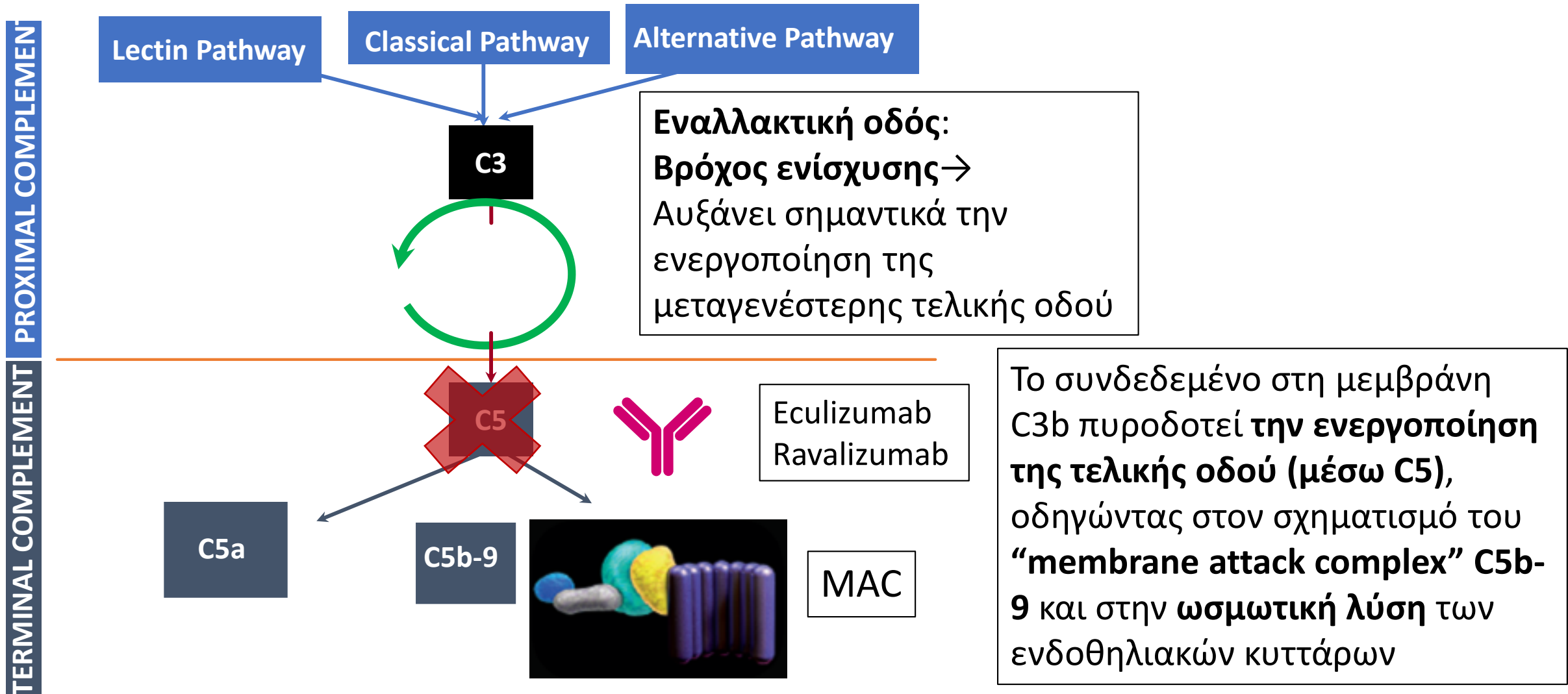
TTP: Thrombotic
Thrombocytopenic Purpura

**CM-TMA: Complement
Mediated TMA
Atypical HUS (aHUS)**

**ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΞ’
ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ**

➤ Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να αποτελεί **γεγονός που προκαλεί θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (βλ μεταλλάξεις aHUS), να είναι επακόλουθο ενός trigger (σε έδαφος γενετικής προδιάθεσης) ή παραπροϊόν (αυτοπεριορίζεται με την άρση του αιτίου) (βλ 2παθές HUS)**

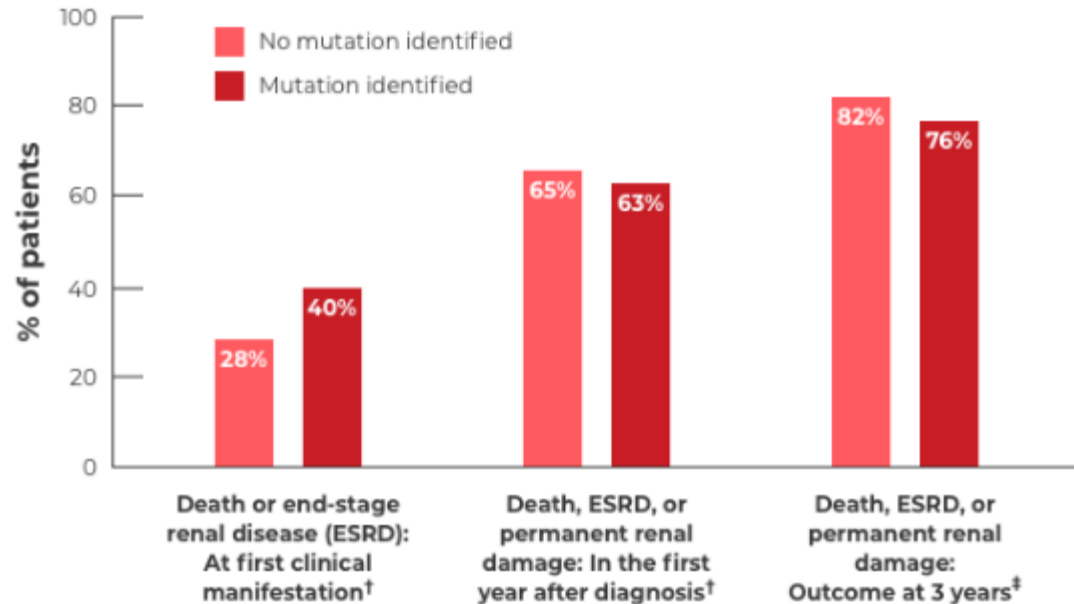
Γενετικές Μεταλλάξεις, Πολυμορφισμοί ή αυτό-αντισώματα οδηγούν στη χρόνια και ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος η οποία μπορεί να προκαλέσει το CM-TMA (aHUS)¹⁻⁷



1. Noris M, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):622-633. 2. Campistol JM, et al. *Nefrologia.* 2015;35(5):421-447. 3. Jokiranta TS. *Blood.* 2017;129(21):2847-2856. 4. Maga TK, et al. *Hum Mutat.* 2010;31:E1445-E1460. 5. Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1844-1859. 6. Noris M, Remuzzi G. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1676-1687. Genest DS *AJKD* 2023;81 (5): 591-605.

High morbidity and mortality regardless of mutation identification^{3,14}

The number of new genetic abnormalities discovered in patients with atypical-HUS continues to increase over time.^{3,15-17} **Regardless of whether or not a mutation is identified, patients with atypical-HUS have similarly devastating outcomes.**^{3,14}



αΗUS: Υψηλός κίνδυνος Θανάτου και τελικού σταδίου ΧΝΝ στην διάγνωση, 1^ο και 3^ο έτος

ΤΤΡ: θνητότητα 90-95% σε λίγες μέρες εβδομάδες άνευ θεραπείας

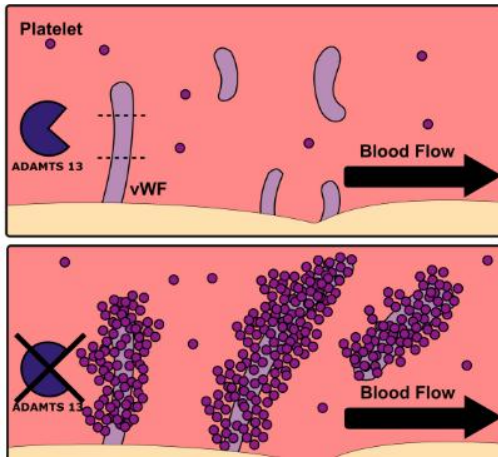
[†]Mutations consisted of *MCP*, *CFH*, and *CFI*. No mutation identified: n=81. Mutation identified: n=60.

[‡]Mutations consisted of *MCP*, *CFH*, *CFI*, *C3*, and *THBD*. No mutation identified: n=119. Mutation identified: n=116.

Identification of genetic complement mutations is not required for atypical-HUS diagnosis or management decisions.^{1,4}

N Engl J Med 1991; 325:393-397

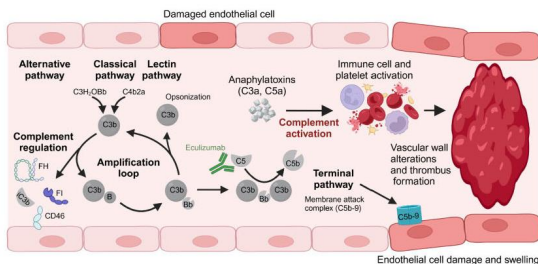
TTP



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- **Φυσιολογικός Ρόλος vWF:** «Δίκτυ» σύλληψης αιμοπεταλίων σε υψηλή ροή (βλέπε εγκεφαλικά αγγεία με μεγάλη διατμητική τάση (shear stress) . Το ένζυμο ADAMTS13 τα κόβει σε ασφαλή μεγέθη για αποφυγή θρόμβων
- **Μοντέλο "Second Hit" στην TTP:** Απαιτείται έναυσμα (trigger) (λοίμωξη, κύηση, φλεγμονή) για μαζική έκκριση vWF.

CM-TMA



- **Neutrophils Extracellular Traps (NETs)** συμβάλλουν σε σχηματισμό θρόμβου και ενεργοποίηση συμπληρώματος
- **Cross-talk συστήματος συμπληρώματος με καταρράκτη πήξης:** Υπερ-ενεργοποίηση συμπληρώματος → **ενδοθηλιακή βλάβη**- θρόμβωση, αλλά και η ενδοθηλιακή βλάβη- ενεργοποίηση αιμοπεταλίων – αιμόλυση ενεργοποιούν συμπλήρωμα

Δευτεροπαθείς ΤΜΑ (complement amplifying conditions -CACs)

*Αλλογενής μυελού

(Προ)Εκλαμψία

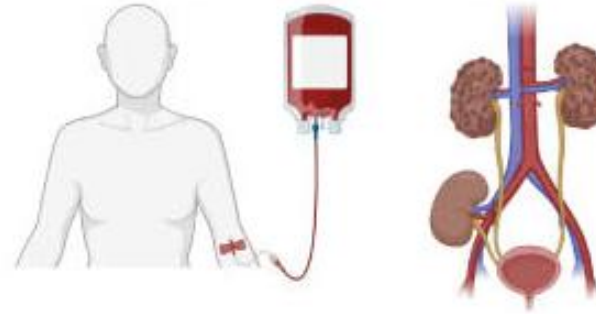
HELLP

Κύηση: ενεργοποίηση συμπληρώματος για προστασία από λοιμώξεις

Pregnancy



Solid organ & stem cell transplantation



Malignant hypertension/hypertensive emergency



ΣΕΛ

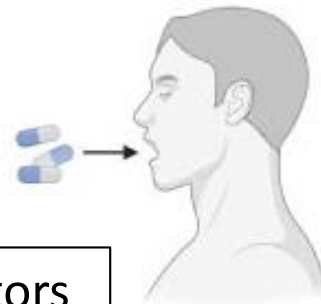
Σκληρόδερμα

Αντιφωσφολιπιδικό



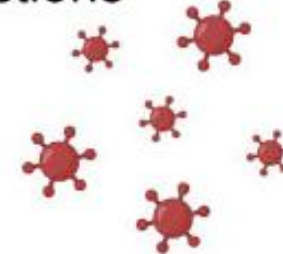
Autoimmune diseases

Drugs



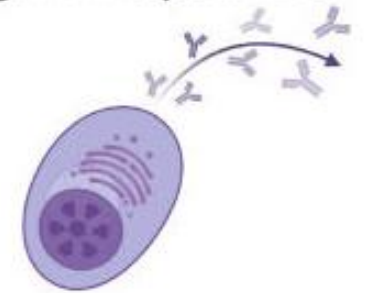
VEGF inhibitors
Gemcitabine
Κοκαΐνη

Infections



Strept pneumoniae
HIV, CMV, EBV,
influenza, COVID-19

Monoclonal gammopathies



ΓΙΩΡΓΟΣ 30 ετών
οδηγός ταξί



ΤΕΠ Νοσοκομείου λόγω «κεφαλαλγίας»

ΑΠ 240/120 mmHg + «οίδημα θηλής»

Screat 2.5 mg/dl hb 14 g/dl

Από 5 ετίας **XNN** (screat 2 mg/dl), Αρτηριακή Υπέρταση

Πρωτεϊνουρία 5 g

Περιοδικά irbesartan 40 mg

Περιοδικά χρήση **κοκαΐνης**

Nifedipine 30 mg tid, Moxonidine 0.3 bid

Εξιτήριο (7 ημέρες):

Screat 3.5 mg/dl (eGFR 23) ΑΠ 190 /100 mmHg

Σε 5 μέρες: ΤΕΠ άλλου Νοσοκομείου λόγω ΑΠ 230/120 mmHg

Κακοήθης Υπέρταση

Screat 5.5 mg/dl K 3.5 mEq/l

Hb 13 g/dl PLT 80.000 /μl LDH 600 iu/ml όχι σχιστοκύτταρα

Απτοσφαιρίνη ↓↓

Χολερυθρίνη εφο

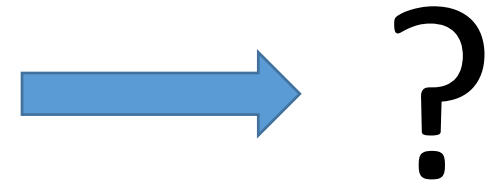
TMA?



- Δεν πρόκειται για ΤΜΑ:
«Δεν έχει σχιστοκύτταρα»
«Η χολερυθρίνη είναι φυσιολογική»
- Είναι 2παθής ΤΜΑ λόγω Κακοήθους Υπέρτασης, πρέπει απλά να ρυθμίσουμε την Αρτηριακή Πίεση



- Αιμοκάθαρση
- Anti RAAs αγωγή
- Σχιστοκύτταρα μετά από 5 ημέρες
- Φυσιολογικά αιμοπετάλια και LDH
- Παραμονή σε ΑΜΚ, 1 εβδομάδα μετά 2^η εισαγωγή



Morelle J etal. Nephrol Dial Transplant 2025;40: 2193-2206
Goodship TH etal. Kidney Int 2017; 91: 539-551
Vivasrelli M etal. Kidney Int 2024; 106: 369-391
Asif A etal. J Nephrol 2017; 30: 347-362

ΕΙΡΗΝΗ ΣΤΟΝ ΚΟΣΜΟ

ΚΑΤΑ ΤΡΑΜΠ

ΓΙΑ ΤΟΝ ΥΠΟΛΟΙΠΟ ΚΟΣΜΟ



Ποια κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα μας βάζουν σε υπόνοια για ΤΜΑ?

Θρομβοπενία

+ Μικρο-αγγειοπαθητική
Αιμολυτική Αναιμία
MicroAngiopathic Hemolytic
Anemia (MAHA)

→ Coombs Neg Αναιμία + ≥ 1:
↓ απτοσφαιρίνη **ή**
↑ LDH (>1,5UNL) **ή**
Παρουσία σχιστοκυττάρων*

PLT < **150.000/mm³**
Ή > **25% μείωση** από
baseline

+ ≥ **1** **Βλάβη Οργάνου**

44-51%

<**30.000**
TTP

Σύγχυση
Κεφαλαλγία
ΑΕΕ
Σπασμοί

↑ Κρεατινίνης
↑ Αρτηριακής Πίεσης
Πρωτεϊνουρία-
Αιματουρία

Διάρροια (αιματηρή)
Ναυτία- Έμετοι
Κοιλιακό άλγος
Προστατίτιδα

Σχιστοκύτταρα
πιθανώς μη
εμφανή στην
πρώτη εκτίμηση
Καθημερινά
έλεγχος *

Δυνατόν **χωρίς**
αιματολογική εικόνα
“Renal limited” ΤΜΑ

Οξύ
στεφανιαίο
Γάγγραινα

Δύσπνοια
Πνευμονικό οίδημα
Πνευμονική εμβολή

Θόλωση όρασης
Απόφραξη αγγείων
ΑΜΦΛ/δούς
Αιμορραγία



- **ΤΤΡ: Χολερυθρίνη – Απτοσφαιρίνη** πιο ειδικοί δείκτες για την «ενδαγγειακή αιμόλυση» (plasmic score)
- **Η έμμεση χολερυθρίνη** συνήθως πιο υψηλή (κυρίαρχο χαρακτηριστικό) : τεράστια πολυμερή vW – κατακερματισμός ερυθρών- **τεράστιες ποσότητες hb** στο πλάσμα

- **HUS:** βλάβη πολύ πιο **εντοπισμένη**, κυρίως στα μικρά αγγεία των **νεφρών**
- **Μικρότερου βαθμού** αιμόλυση, σύζευξη στο ήπαρ σε άμεση- παροχέτευση σε χολή-έντερο



PLASMIC Score

A seven component prediction score

	Points
Platelet count $<30 \times 10^9$ per L	1
Evidence of hemolysis (Reticulocyte count $>2.5\%$, or haptoglobin undetectable, or indirect bilirubin >2.0 mg/dL)	ΔΕΚ Απποσφ Χολερ 1
No active cancer	1
No history of solid-organ or stem-cell transplant	1
MCV <90 fL	1
INR <1.5	1
Creatinine <2 mg/dL	1

Score 0-4 - low risk of severe ADAMTS13 deficiency
Score 5 - intermediate risk of severe ADAMTS13 deficiency
Score 6 or 7 - high risk of severe ADAMTS13 deficiency

Plasmic score **6-7** → Πιθανότητα ΤΤΡ

Γιώργος PLASMIC SCORE 1

Renal limited TMA: βιοψία νεφρού

- (MATRIX consortium 2024): 45% των TMA → aHUS σε 40-46% αυτών: προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια- πρωτεϊνουρία - αιματουρία
- Κακοήθης Υπέρταση
- Σχεδόν όλες οι 2 παθείς

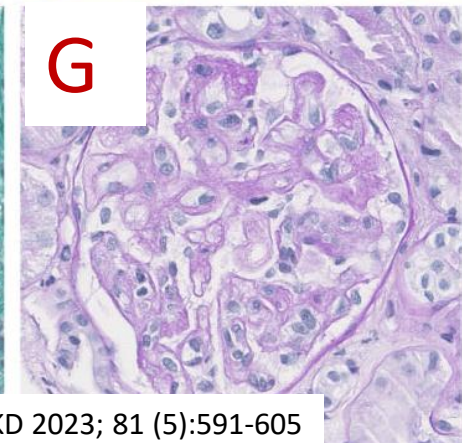
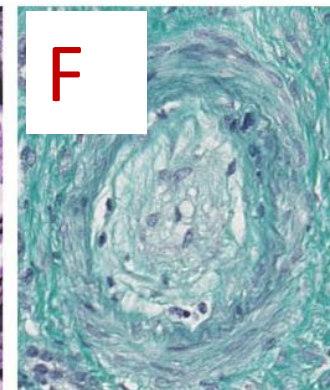
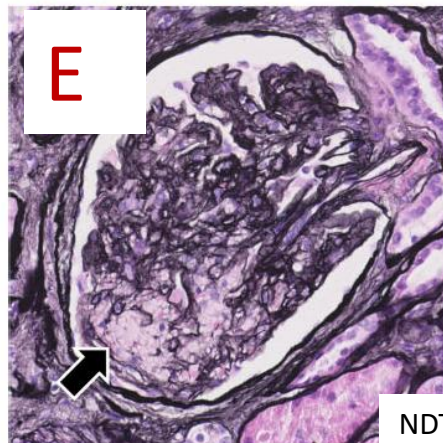
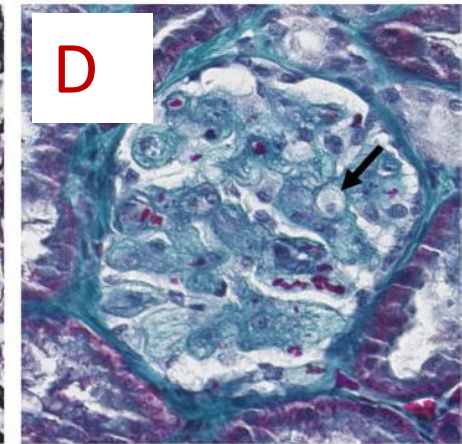
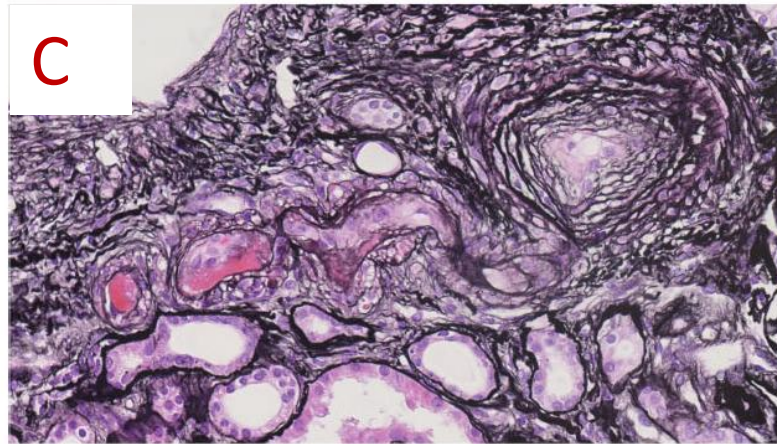
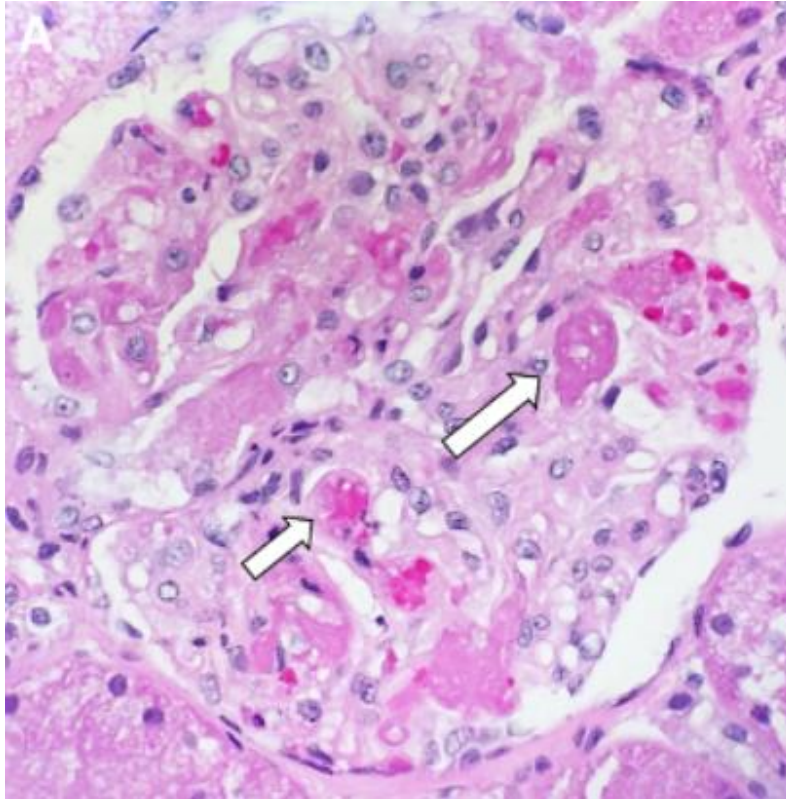


**Θρόμβοι στο σπείραμα ή
αρτηρίδια παθολογικοί**
Δυνατόν να μην εντοπιστούν

Οίδημα του έσω χιτώνα των αρτηριολίων (βλεννοειδής/μυξοειδής αλλοίωση) (**F**) ή ινική (**C**) θεωρούνται επίσης διαγνωστικά

Εντός σπειραμάτων, η **ενδοθηλίωση (οίδημα) (D)** (κύηση-TMA) και η **μεσαγγειόλυση (E)** είναι επίσης τυπικές

Χρόνια φάση: Αναδιπλασιασμός βασικής μεμβράνης (**G**) και αλλοιώσεις «φλοιού κρεμμυδιού» αρτηριολίων (**C**)



Complement Mediated TMA (aHUS)

Table 3. Frequent Genetic Variants Implicated in Thrombotic Microangiopathy

Gene	Variant	Incidence ^{33,108}	Posttransplant Recurrence ³
<i>CFH</i>	Inactivating	20%-30%	High risk of recurrence; prophylactic eculizumab recommended
<i>CFI</i>	Inactivating	4%-8%	Moderate risk of recurrence; prophylactic eculizumab recommended
<i>MCP/CD46</i>	Inactivating	10%-15%	Moderate to high risk of recurrence
<i>C3</i>	Activating; inc activity or resistance to CFI regulation	2%-10%	Moderate risk of recurrence; prophylactic eculizumab recommended
<i>CFB</i>	Activating; increased activity or resistance to CFH regulation	1%-2%	High risk of recurrence; prophylactic eculizumab recommended
<i>CFH-CFHR</i>	Rearrangements resulting in CNVs, including deletions ^a	Varies by cohort (Austrian cohort, 25%; Indian cohort, up to 50%)	High risk of recurrence in the first 2 years if ongoing high anti-CFH antibody titers
<i>THBD</i>	Inactivating	Rare	True risk of recurrence unknown
<i>DGKE</i>	Inactivating	Rare	Risk of recurrence unknown

LOSS OF FUNCTION
Ρυθμιστές

GAIN OF FUNCTION
Ενεργοποιητές

CFH-CFHR

Abbreviations: *CFB/H/I*, complement factor B/H/I; CNV, copy number variants; *CFH/I*, complement factor H/I; *CFHR*, complement factor H-related; *DGKE*, diacylglycerol kinase epsilon; *MCP*, membrane cofactor protein; *THBD*, thrombomodulin.

^aDeletions of *CFHR1* are possibly associated with autoantibodies to CFH that lead to inhibition of CFH carboxy-terminal function (ie, surface and C3b binding).

AutoAb έναντι παράγοντα H : Παιδιά, Ενήλικες μετά trigger → Θεραπεία Πλασμαφαίρεση/RTX/C5i

Thrombotic microangiopathy in patients with malignant hypertension

Cavero T. Nephrol Dial Transplant (2023) 38: 1217–1226

Background

No study has investigated whether the presence of thrombotic microangiopathy (TMA) is associated with specific causes of malignant hypertension (mHTN) or if TMA can be the consequence of extremely high blood pressure regardless of its cause.

Methods

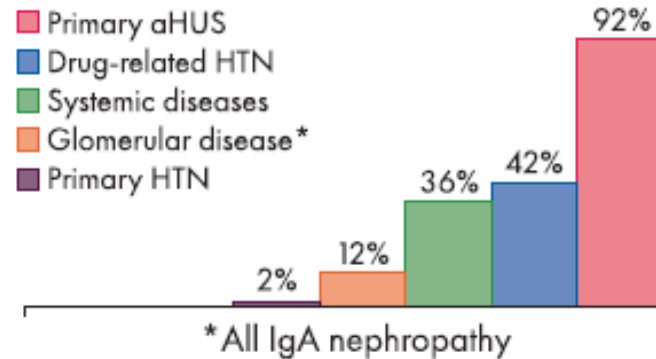
No patient with renovascular HTN or mHTN caused by endocrine diseases developed TMA, despite BP levels as high as patients with TMA



Outcome:
Kidney recovery and/or failure

Results

TMA according to etiologies of mHTN



Kidney survival

TMA vs. without TMA

1 year	59% vs. 79%
2 year	51% vs. 73%
5 year	43% vs. 67%

Characteristics of patients with TMA, n = 40 (20%)



Younger



Female



Lower BP



Worse kidney function

Conclusion

The presence of TMA in patients with mHTN should guide the diagnosis towards primary aHUS, drug-related mHTN, some systemic diseases and IgA nephropathy, while it is exceptional in other causes of mHTN.



Eculizumab in Hypertensive Emergency-associated Hemolytic Uremic Syndrome HE-aHUS (HYPERSHU) 2023-2027

**Ανοιχτή Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3
Όφελος αναστολής συμπληρώματος σε ΤΜΑ σχετιζόμενη με
Επείγουσα Υπερτασική κρίση και σοβαρή ΟΝΒ**

- **Νοσηλεία για HE-aHUS εντός των προηγούμενων 10 ημερών**
- **Screat > 4 mg/dl ή υπό Αιμοκάθαρση**
- **Αποκλεισμός άλλης 2παθούς ΤΜΑ**
- **Τυχαιοποιούνται σε ρύθμιση μόνο αρτηριακής πίεσης vs προσθήκη eculizumab για 3 μήνες**
- **Πρωτεύον καταληκτικό σημείο : Νεφρική λειτουργία σε 6 μήνες**

ΜΙΜΗΤΕΣ ΤΜΑ	ΕΛΛΕΙΨΗ B12	DGKE VARIANT
Μηχανισμός	Διαταραχή σύνθεσης DNA (ενδομυελική αιμόλυση) Οξειδωτικό stress ενδοθηλίου	Έλλειψη DKGE (ενδοθήλιο, ποδοκύτταρα, αιμοπετάλια) → μη αποδόμηση DAG-προθρομβωτικό ενδοθήλιο
Κλειδί διάγνωσης	↓ B12/ ↑ ομοκυστεΐνη	Γενετικό panel
Κλινική εικόνα	Γυναίκα 62 ετών: έντονη καταβολή, δύσπνοια στην κόπωση, ήπιο ίκτερο. Hb: 5.8 g/dL, MCV: 122 fL, WBC: 2.600 /μL PLT: 32.000/μL, LDH 3.400 U/L. Σχιστοκύτταρα + Υπερκατατμημένα ουδετερόφιλα	Βρέφος 10 μηνών με ONB, ΑΥ, ΜΑΗΑ. Γενετικός συμπληρώματος αρνητικός, αποτυχία eculizumab. ΧΝΝ 1 ^η 10ετία. Δυνατόν εκδήλωση σε εφηβεία, νεαρή ηλικία με νεφρωσικού εύρους πρωτεϊνουρία (βλάβη ποδοκυττάρων) πριν το 1ο επεισόδιο ΤΜΑ
Πρόγνωση Eculizumab	Εξαιρετική με αναπλήρωση Ουδεμία ανταπόκριση	↑ κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας Συνήθως καμία



Κλινική προσέγγιση TMA

- **Αναγνώριση:** θρομβοπενία, MAHA (Combs Neg), βλάβη οργάνου
- Αποκλεισμός ΔΕΠ (↑INR, PTT ddimers, ↓ινωδογόνο), έλλειψη B12 διατροφική

- **ADAMTS 13 < 10% → Διάγνωση TTP → Έναρξη Πλασμαφαίρεση- Έλεγχος Ab**
- PLASMIC score 6-7 → Έναρξη Πλασμαφαίρεσης

➤ **Shiga toxin στα κόπρανα**

- Αναλόγως κλινικής παρουσίασης: PCR influenza A/B, COVID, BK virus, CMV

➤ **Ανοσολογικός :** ANA, dsDNA, ENA, APLA ((LA, aCL, aβ2GPI), RF, ANCA, anti-GBM

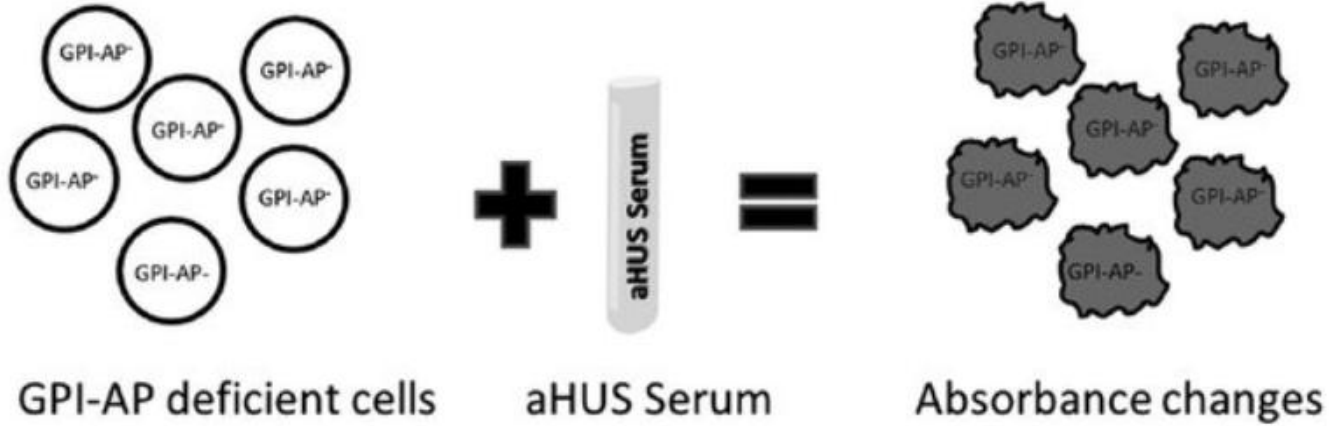
- Μεταβολικά : Methyl-malonic acid, homocysteine (γενετική δχ μεταβολισμού B12)
- Κύηση, δείκτες απόρριψης μοσχεύματος

➤ Γονιδιακός έλεγχος: Μεταλλάξεις συμπληρώματος και **DGΚε**

- Αντισώματα έναντι παράγοντα H

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΕΝΔΕΙΞΗ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ C5- 2παθή ΤΜΑ (Morelle NDT 2025)
Σχετιζόμενο με Κύηση aHUS	Σοβαρή Προ-Εκλαμψία ή σύνδρομο HELLP άνευ αποδρομής σε 48-72h μετά τον τοκετό
Κακοήθης Υπέρταση	ΤΜΑ + Υπέρταση (ΣΑΠ \geq 180 ή/και ΔΑΠ \geq 110 mmHg και βλάβη οργάνου (υπερτασική ΑΜΒΛ/θεια σταδιο3-4, ΟΝΒ, οξεία εγκεφαλική ή καρδιακή βλάβη) ΚΑΙ απουσία αποδρομής ΤΜΑ (φυσιολογικά PLT ΚΑΙ βελτίωση νεφρικής λειτουργίας $>$ 25%) παρά την βέλτιστη ρύθμιση ΑΠ μετά από 3-5 ημέρες ΚΑΙ απουσία μη αναστρέψιμης νεφρικής βλάβης (US, βιοψία νεφρού)
Μεταμόσχευση	Απουσία εναλλακτικής διάγνωσης (CMV, CNI, AB mediated Rejection) ή/και σημαντική (απειλητική για ζωή/ όργανα) ΤΜΑ ή μη αποδρομή ΤΜΑ
ΣΕΛ	Σημαντική ΤΜΑ ή μη αποδρομή παρά την εντατικοποίηση της ανοσοκαταστολής
Σκληρόδερμα	Σημαντική ΤΜΑ ή μη αποδρομή παρά την βέλτιστη anti-RAAS αγωγή
APS	Ανθεκτικό καταστροφικό σύνδρομο
Φάρμακα	Σημαντική ΤΜΑ ή μη αποδρομή παρά την απόσυρση του φαρμάκου

Modified Hamm test



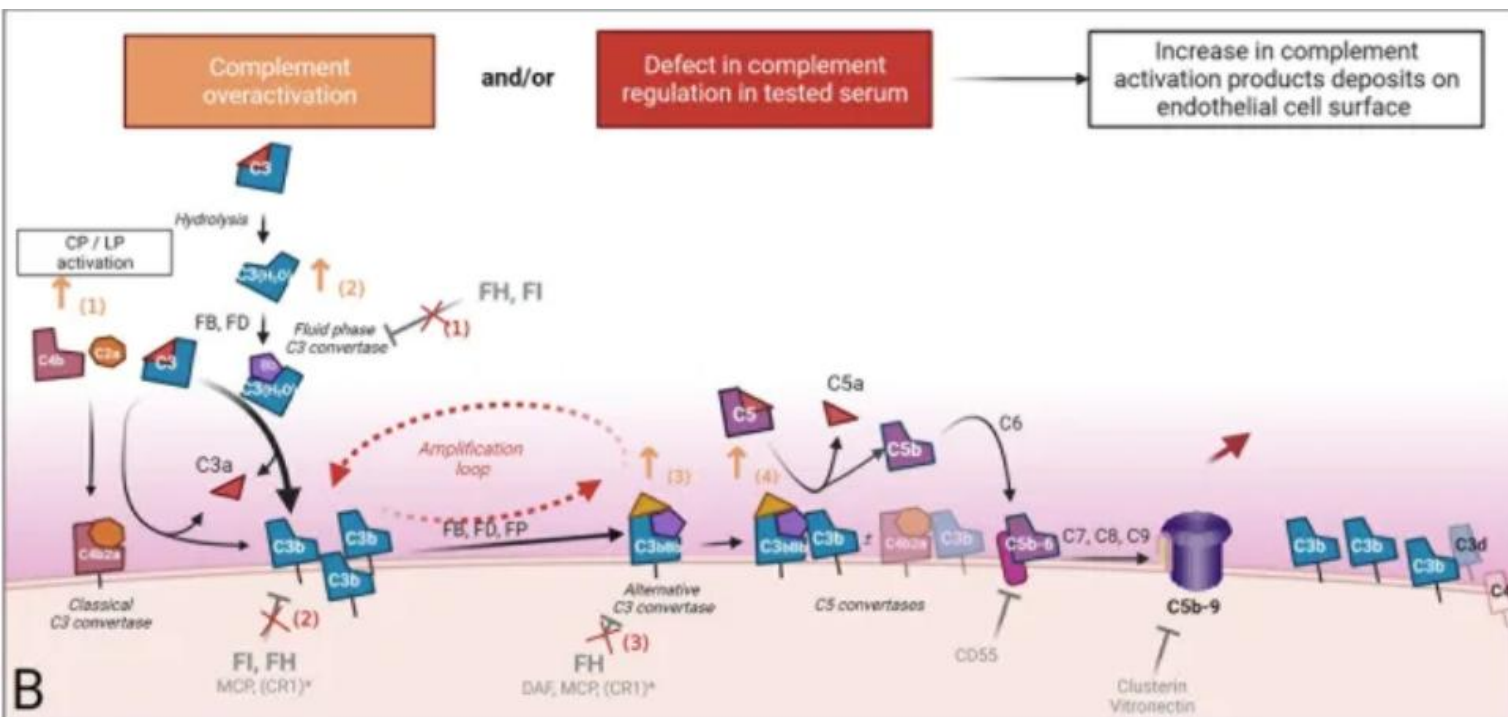
Κύτταρα ευάλωτα
σε αιμόλυση μέσω
εναλλακτικής οδού

Ορός
ασθενή

Κυτταρικός
θάνατος

- Θετικό στο οξύ aHUS (κυτταρικό θάνατο >35-40%), αρνητικό σε TTP και STEC-HUS
- Ανίχνευση και σε **Φάση Ύφεσης ή Χωρίς Μεταλλάξεις**

- Ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα (HMEC-1 – Human Microvascular Endothelial Cells-1)
- Επιάζονται με τον ορό του ασθενούς
- Εάν ο ορός περιέχει μεταλλάξεις η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος ενεργοποιείται ανεξέλεγκτα πάνω στα κύτταρα
- Μετράται η εναπόθεση MAC -C3b στην επιφάνεια του ενδοθηλίου



- Δδ aHUS από Δευτεροπαθείς ΤΜΑ
- Τεκμηρίωση Παθογένειας (Ακόμα και με αρνητικό γενετικό έλεγχο, 30-40%)
- Καθοδήγηση και Παρακολούθηση της Θεραπείας αναστολέων C5 και στρατηγική μείωσης διακοπής

Θρομβωτική Θρομβοπενική Προφύρα/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

Δραστηριότητα ADAMTS13 < 5-10%

1. Ανοσολογική (immune mediated iTTP) (>95%)

Ιδιοπαθής

Εκλυτικοί
παράγοντες



Quinine, Ticlopidine
Clopidogrel, cyclosporine
ΣΕΛ (αρχόμενος)
HCV/HIV/Κακοήθειες



(1) ΤΕΠ: 35 ετών γυναίκα, κόπωση, πορφυρικό εξάνθημα, σύγχυση, **Hb 8 g/dl**, **PLT 15.000 /μl**, **↑LDH**, ↑ έμμεση χολερυθρίνη, σχιστοκύτταρα (>1%),

Διάγνωση : Ανίχνευση Ab (IgG) ADAMTS13

2. Συγγενής (congenital cTTP) (<5%)

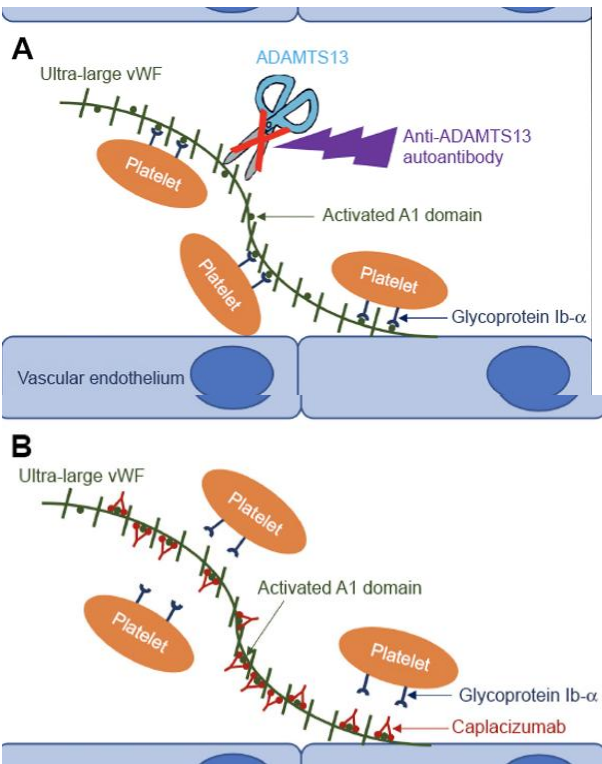
Upshaw- Schulman Syndrome

(2α) **Νεογνό** μετά γέννηση: σοβαρό ίκτερο + ↓PLT

(2β) **Έγκυος** 2^ο-3^ο τρίμηνο: ραγδαία ↓PLT + MAHA (δδ Προεκλαμψία, HELLP)

Κληρονομικές μεταλλάξεις γονιδίου (ομόζυγες, σύνθετες ετερόζυγες) → **μη λειτουργικό ένζυμο**

Ύφεση: Δραστηριότητα ADAMTS13 μόνιμα < 10%



1. Ανοσολογική (immune mediated iTTP) (>95%)

Πλασμαφαίρεση -PEX

Κορτικοστεροειδή- Rituximab

Caplacizumab (anti-vWF) (Cablivi / Sanofi Genzyme): μπλοκάρει άμεσα την σύνδεση αιμοπεταλίων με τον vWF σταματώντας ακαριαία τον σχηματισμό νέων θρόμβων στα αγγεία, μέχρι να δράσουν οι άλλες θεραπείες

Journal of Thrombosis and Haemostasis 2022; 20 (12): 2734-2745

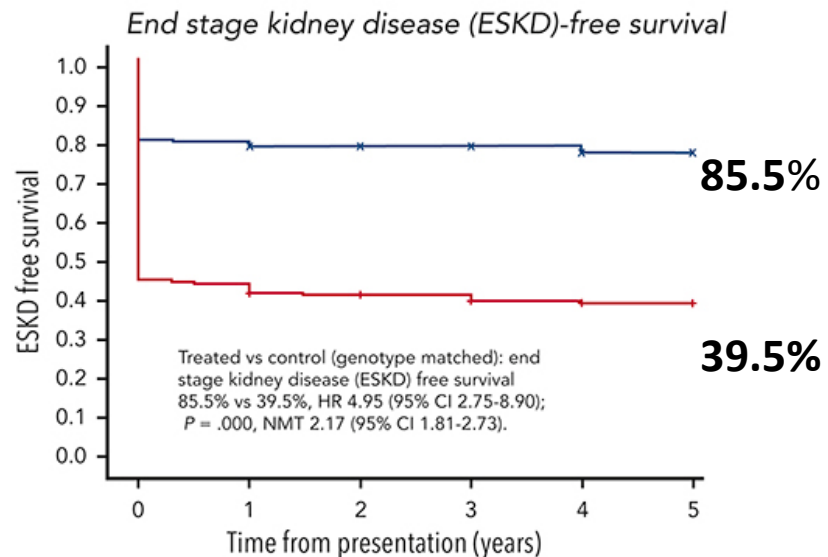
2. Συγγενής (congenital cTTP) (<5%)

Plasma Infusions ή

1^η γραμμής: Ανασυνδυασμένο ADAMTS13 ενδοφλεβίως κάθε 1-2 εβδομάδες με στόχο επίπεδα > 15%

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) in the Era of Terminal Complement Inhibition

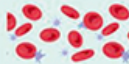

UK national center experience of complement mediated atypical hemolytic uremic syndrome (CaHUS). Control n = 279, eculizumab treated n = 243.



Eculizumab non responsiveness: *DGKE*, cobalamin metabolism genes (*MMACHC*, *MTR*), nephrotic syndrome genes, RNA pathway genes (*EXOSC3*, *POLR3B*, *TSEN2*), hypertension genes

Additional findings:

Platelet count	Blood pressure
Age	Outcome predictors
Serum creatinine	Genotype
	Time to treatment

Response to eculizumab
 Platelet normalisation: 4 days 
 Majority of renal recovery in 30 days, but ongoing response up to 1 year 

Eculizumab complications
 x550 fold meningococcal infection despite vaccination and antibiotic prophylaxis

Eculizumab withdrawal
 aHUS relapse rate
 Pathogenic mutation 1/9.5 person yrs
 VUS 1/10.8 person yrs
 No rare genetic variant No relapses

Conclusion: Eculizumab resulted in significantly improved 5-year ESKD-free survival in CaHUS, but response was contingent upon genetic background with *EXOSC3* representing a novel non-complement cause of HUS.

Brocklebank et al. DOI: 10.1182/blood.2022018833

Blood
 Visual
 Abstract

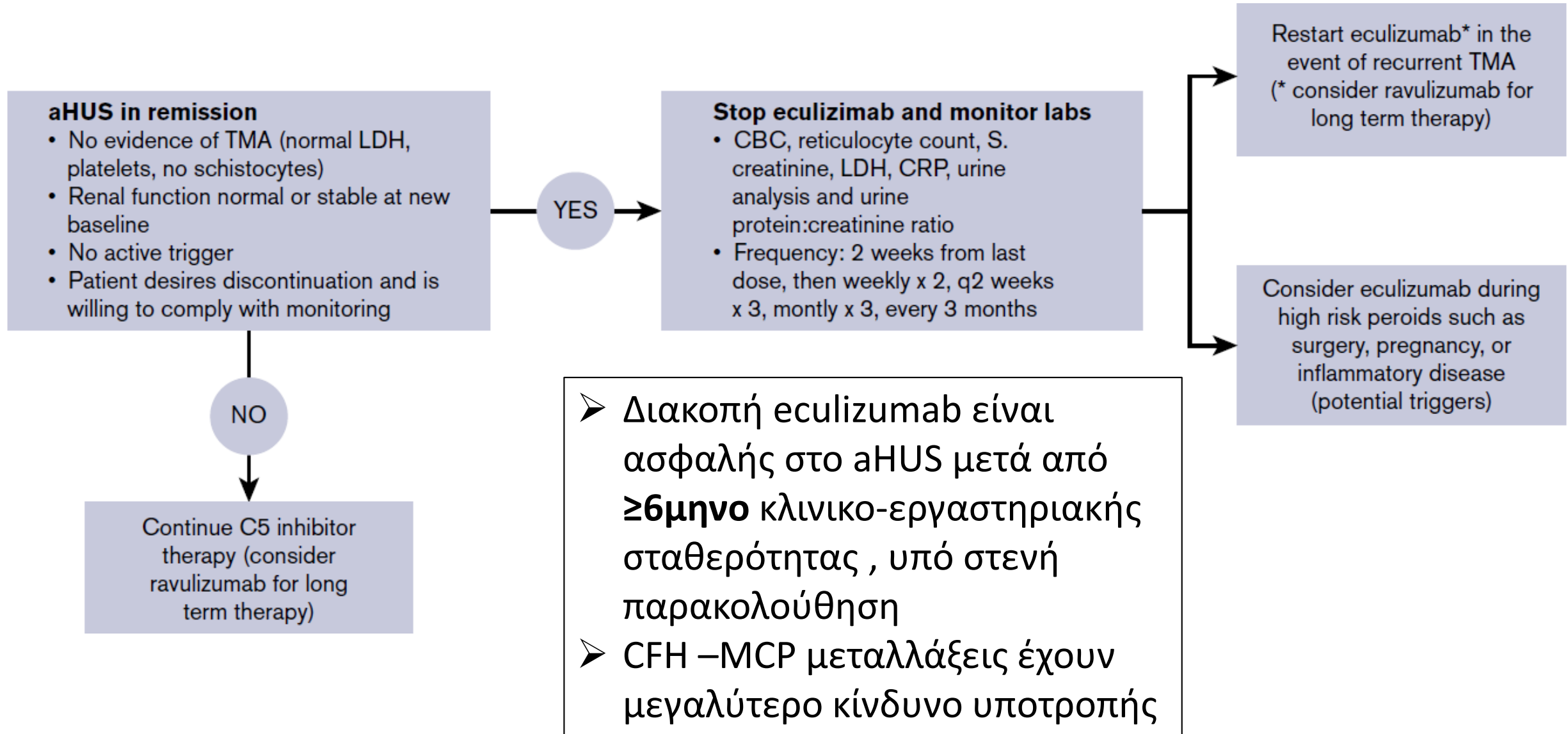
Μεγάλος κίνδυνος για σοβαρή μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο (μηνιγγίτιδα- σηψαιμία)

Εμβόλια μηνιγγιτιδόκοκκου Men ACWY (τετραδύναμο συζευγμένο): 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 8 εβδομάδων
 Men B: 2 δόσεις ανα 4 εβδομάδες (Bexsero)

Προφύλαξη συνεχής για όλη την διάρκεια θεραπείας:
 Penicillin V 500mg bid ή
 Amoxicillin 500 mg bid
 Erythrocine 500mg bid
 Klarithromycin 250-500 mg bid

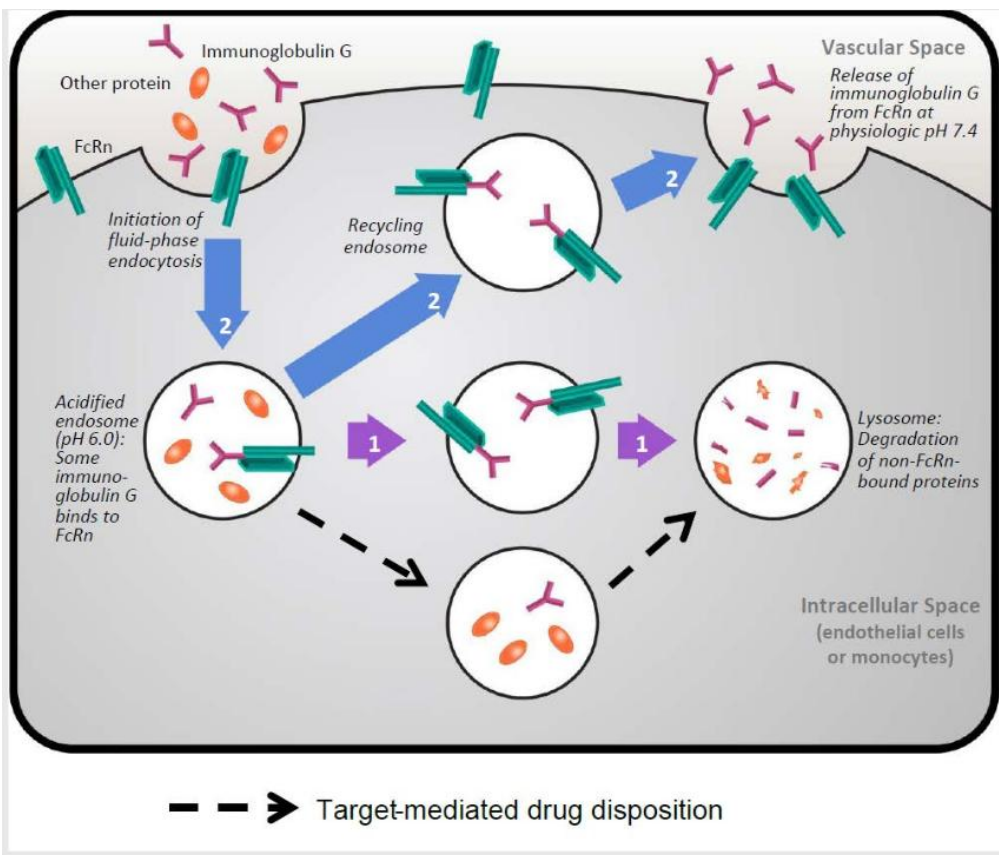
Protocol for eculizumab discontinuation and monitoring

Chaturvedi S, Blood Adv. 2021 Mar 9;5(5):1504-1512



Η Ανάπτυξη του Ravulizumab

- Αντικατάσταση τεσσάρων αμινοξέων στο eculizumab
- Ως αποτέλεσμα, σχετικά με eculizumab
 - Μειωμένη συνάφεια του ravulizumab με τη C5
 - Ενισχυμένη ανακύκλωση του ravulizumab μέσω FcRn
- Τελικά ↑ χρόνου ημίσειας ζωής ravulizumab



Eculizumab^{3,4,8}

Ενήλικας ≥ 40 kg

Αρχική φάση (εβδομάδες 1-4)
900 mg IV ανά εβδομάδα
Συντήρηση
1200 mg IV (5^η εβδομάδα)
1200 mg IV ανά 2 εβδομάδες

Ravulizumab⁶

40-60kg 2400 mg IV
60-100kg 2700 mg IV
≥100 kg 3000 mg IV¹
1^η δόση συντήρησης 2
εβδομάδες μετά φόρτιση
Επανάληψη ανά 8
εβδομάδες

Ravulizumab : άμεση, πλήρη και διαρκή αναστολή της C5 με δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες

➤ Τι είναι οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες ?

Πρότυπο ενδοθηλιακής βλάβης από διαφορετικά αίτια που οδηγεί σε **θρόμβους σε αρτηρίδια-τροχοειδή** με αποτέλεσμα την **3άδα: θρομβοπενία, μικροπαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και βλάβη οργάνων (≥1)** (Νεφροί, ΚΝΣ, Καρδιά, Πνεύμονες, Οφθαλμοί, ΓΣ)

➤ Γιατί αποτελούν «επείγον» ?

Κίνδυνος οργάνου στόχου και ζωής, όφελος από θεραπεία

➤ Έχει δυσκολίες η διάγνωση τους ?

Ναι! Κάθε παθολογική οντότητα έχει ιδιαιτερότητες

Renal limited/ ↓PLT + MAHA: ↓ Hb (Coombs neg) + ≥ 1: ↓LDH ή απτοσφαιρίνη ή σχιστοκύτταρα

➤ Υπάρχει αλγόριθμος ?

Plasmic score, **ADAMS13 (<10%=TTP)**/shiga toxin/ συμπλήρωμα

➤ Ποια είναι η αντιμετώπιση και η πρόγνωση ?

TTP: PLEX/Pred-RTX/caplacizumab, aHUS: C5 inh

Πολλές **2παθείς TMA** αναπτύσσονται σε ασθενείς που έχουν ένα **γενετικό υπόβαθρο ευαλωτότητας στο συμπλήρωμα**. Ο πρωταρχικός στόχος είναι πάντα η αντιμετώπιση του **υποκείμενου αιτίου**. Αν όμως το αίτιο αντιμετωπιστεί, οι αιματολογικοί δείκτες βελτιωθούν εν μέρει, αλλά η **νεφρική (ή άλλη οργανική) βλάβη επιμένει**, ο ρόλος αναστολής του συμπληρώματος είναι κομβικός (**eculizumab, ravallimumab**)

Table 3 | Key questions and research needs regarding complement involvement in kidney disease (top priorities are highlighted in bold)

Condition	Important knowledge gaps and key questions	Potential research and translation strategies
Complement-mediated forms of HUS	<ul style="list-style-type: none"> • The terminology and spectrum of entities that should be considered as complement-mediated kidney TMA • Whether there is a benefit of C5 inhibition in HUS distinct from primary complement-mediated kidney TMA/HUS • A reliable and easily implemented diagnostic test for atypical HUS • Assess the role of inhibitors targeting the alternative C3 convertase in the treatment of complement-mediated HUS • The role of noncomplement mechanisms of endothelial cell injury in complement-mediated TMA • The relevance of high-titer anti-factor H autoantibodies in patients with no clinical signs of TMA • The role of complement inhibition in STEC-HUS 	<ul style="list-style-type: none"> • Assess the exact implication of complement (potentially as a second hit) in secondary TMAs • Identify biomarkers with validated negative and/or positive predictive value for diagnosis, treatment monitoring, and/or assessment of relapse after treatment discontinuation • Design and conduct prospective clinical trials with complement inhibitors in secondary kidney TMA • Standardize anti-factor H antibody tests • Assess the long-term outcome of repeated recurrences of atypical HUS • Identify additional predictive factors of relapse after discontinuation of treatment