

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

Zeynep Nagehan YÜRÜK YILDIRIM*, Alev YILMAZ*

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarının bir arada görüldüğü bir hastalıktır. Hastaların %90'ında klinik tablodan diyareye yol açan Shiga toksin üreten *Escherichia Coli* (STEC) sorumludur. Geleneksel olarak "tipik HÜS" olarak adlandırılan bu hastalarda iyi bir destek tedavi sağlandığında prognoz yüz güldürücüdür. Hastaların geri kalan %10'u diyare ilişkili olmayan "atipik HÜS" (aHÜS) olarak adlandırılır. Günümüzde aHÜS'ün patogenezinde kompleman sisteminin regülasyon bozuklukları ve kobalamin metabolizma bozuklukları gibi birçok nedenin yer aldığı gösterilmiştir. Bu yeni bilgiler ışığında aHÜS tedavisinde de yeni yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu makalede hastalığın tanı ve tedavisinde güncel bilgiler değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: HÜS, aHÜS, hemolitik üremik sendrom, diyare, eculizumab

Çocuk Dergisi 2014; 14(3):108-115

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterized by concomitancy of hemolysis, thrombocytopenia, and acute kidney injury. The majority of the cases (90%) are due to diarrhea (D+HUS) caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC). The prognosis is generally well in HUS patients when appropriate supportive treatment is provided. The remaining 10% of the patients have not usually diarrhea and this entity is called atypical HUS (aHUS). Nowadays many causes in the etiology of aHUS are discovered, the most important of these being dysregulation of the complement system, and disorders of cobalamin metabolism. In the light of these information novel approaches in the treatment of aHUS have been developed. In this report, current information related to the diagnosis and treatment of HUS have been evaluated.

Keywords: HUS, aHUS, hemolytic uremic syndrome, diarrhea, eculizumab

J Child 2014; 14(3):108-115

GİRİŞ ve TANIM

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) ilk olarak 1955 yılında Gasser ve ark. ⁽¹⁾ tarafından mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetersizliğinin bir arada olduğu bir tablo olarak tanımlanmıştır. Böbrek ve diğer organlardaki patolojik bulgu trombotik mikroanjiopatidir (TMA). Aynı bulgu trombotik trombositopenik purpura (TTP) olarak adlandırılan klinik tabloda da mevcuttur. Klinik olarak TTP'de HÜS'teki bulgulara ilaveten ateş ve nörolojik bulguların daha sık görüldüğü bilinmektedir fakat HÜS'te de nörolojik bulgular ve ateş görülebilmektedir. Daha önceleri HÜS ve TTP'nin ortak patogenetik mekanizmayla gelişen hastalıklar olduğu düşünülmüştür ⁽²⁾. Bununla birlikte, TTP sıklıkla erişkinlerde görülmekteyken, HÜS çocukluk çağında daha sık görülmektedir. TTP'nin başlıca nedeni olan ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin Type 1 Motif, Member 13) eksikliğinin keşfedilmesi ile artık HÜS ve TTP ayrımı daha kolaylıkla yapılabilmektedir ⁽³⁾.

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Zeynep Nagehan Yürük Yıldırım, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa / İstanbul
e-posta: znyuruk@gmail.com

ETİYOLOJİ ve SINIFLAMA

HÜS tipik olarak Shiga toksin üreten *Escherichia coli*'nin (STEC) neden olduğu kanlı ishal sonrası gelişen bir hastalıktır. Çocukluk çağında görülen hastaların yaklaşık %90'ının STEC ilişkili HÜS olduğu bilinmektedir ve tipik HÜS ya da diyare ilişkili HÜS (D+HÜS) olarak adlandırılmaktadır ⁽⁴⁾. Yüzde 10 hastada ise STEC ilişkisi görülmez ve bu durum atipik HÜS (aHÜS) olarak adlandırılır. HÜS Avrupa çalışma grubu tarafından HÜS ve ilişkili hastalıklar için bir etiyolojik sınıflama önerilmiştir ⁽⁵⁾. Bu etiyolojik sınıflama tabloda verilmiştir. Şekil 1'de HÜS'ün farklı formlarını ayırt etmek için tanısal yaklaşım gösterilmiştir.

ENFEKSİYON İLİŞKİLİ HÜS

Enfeksiyon ilişkili HÜS çocuklarda akut böbrek yetersizliğinin en sık nedenidir. En sık enfeksiyon etkeni olarak karşımıza STEC çıkmaktadır. HÜS'ün STEC ile ilişkisi ilk olarak Karmali ve ark. ⁽⁶⁾ tarafından tanımlanmıştır.

Epidemiyoloji

D+HÜS sıklıkla sporadik görülmesine karşın, büyük salgınlar da bildirilmiştir. Coğrafik ve mevsimsel deği-

şiklik göstermekle birlikte, yıllık insidans 100000'de 0.7-8 vaka oranında bildirilmiştir. Yaz sonunda ve sonbaharda daha sık görülmektedir (7). Soğuk iklime sahip bölgelerde daha yüksek oranda görülmektedir. Örneğin, İskoçya'da İngiltere'den daha yüksek insidans bildirilmiştir. Fransa'da İngiltere ile benzer oranlar görülürken İtalya'da oran daha düşüktür (8,9). Genellikle 1-5 yaş arasında görülmekle birlikte, Arjantin'de 6 ay-4 yaş arası olan daha düşük yaş oranları bildirilmiştir (4). Yakın zamanda Almanya'da büyük bir HÜS salgını görülmüş (10) ve bunu takiben aynı yıl içinde ülkemizde de HÜS salgını gözlemlenmiştir (11). Başlıca geçiş yolunun hayvan dışkısı ile kontamine olmuş yiyecekler yoluyla olduğu düşünülmektedir (12).

En sık O157: H7 serotipi tespit edilmekle birlikte, diğer serotiplerinde HÜS'e yol açtığı gösterilmiştir (13). Gerber ve ark.'nın (14) bildirdiği 394 hastalık seride, O26 % 15, O157: H- % 10, O145 %9, O103 %3 ve O111 %3 oranında saptanmıştır. Yakın zamanda Almanya'da görülen salgında ise etken olarak O104/H4 saptanmıştır (10). *Shigella dysenteriae* tip 1 (SD1) ve *Citrobacter freundii* daha az sıklıkla saptanan etkenlerdendir.

STEC enfeksiyonu sonrası %5-15 oranında HÜS gelişmektedir (13). Beş yaş altında bu oran %12.9 olarak bildirilmiştir (15). STEC enfeksiyonu sırasında lökositöz saptanması ve antimotilitik ilaç kullanılmamasının HÜS riskini arttırdığı bildirilmektedir (16). Bir çalışmada, STEC enfeksiyonu sırasında antibiyotik kullanımının riski arttırdığı bildirilmişse de takip eden çalışma bunu desteklememiştir (17,18).

Patofizyoloji

EHEC ilişkili HÜS'te izole edilen ilk toksin, Afrika yeşil maymunlarının böbreğinden izole edilen epitelyal hücre hattına (Vero hücreleri) yoğun toksik etki göstermesi nedeni ile verotoksin olarak adlandırılmıştır (19). Daha sonra SD1'in ürettiği Shiga toksine çok benzerlik gösteren Shiga-like toksinin 2 tipinin (ST1 ve ST2) bulunması ile yeniden sınıflandırılmıştır (20). Bu toksinler bağırsakta patojen bakteri tarafından üretilir, kan dolaşımına geçer ve daha sonra çeşitli organlara ulaşır.

Shiga toksini bir A ve beş B subüniti vardır. B subüniti globotriosil seramid reseptörü Gb3'e bağlanır, A subüniti ise hücre içine alındıktan sonra ribozomal protein sentezini bloke ederek hücre ölümüne yol açar (20). Gb3 yoğun olarak böbrek tubuler hücrelerinde, beyinde ve bağırsak endotelial hücrelerinde bulunur. ST1 ve ST2 ayrıca mRNA ekspresyonunu artırır

ve IL8, MCP-141 ve SDF142 gibi kemokinlerin, CXCR4, CXCR742 gibi kemokin reseptörlerinin ve VCAM, ICAM, 43 P-selektin ve PECAM144 gibi lökosit adezyon moleküllerinin düzeylerini artırır. Ayrıca endotelial doku faktörü, trombosit ve inflamatuvar hücre aktivitesini artırır (21).

ST ilişkili HÜS'te kompleman C3 düşüklüğü de bildirilmiştir. Etkilenen hastaların çoğunluğunda da C3 düzeyleri normal limitler arasında olsa bile düşme eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir (21). Çalışmalarda STEC ilişkili HÜS'te alternatif kompleman yolunun aktivasyonunun olduğunu gösteren kanıtlar da mevcuttur (22). Alternatif kompleman yolu aktivasyon bulgularının yanı sıra C4 düşüklüğü gibi klasik ve/veya lektin yolunun aktivasyonunu gösteren bulgular da gösterilmiştir (23).

İnvitro deneylerde bakteriyal lipopolisakaritlerin, endotelial hasar ve trombotik mikroanjyopati gelişiminde SD1 ve EHEC toksinleri ile birlikte etki gösterdiği belirtilmiştir (24).

Histopatolojik bulgular etiyolojiye göre farklılık göstermez ve glomerüler, arterial ve arterioller endotel hasarı, tromboz, tubuler hücre hasarı ve akut tubuler nekroz bulguları saptanır.

Klinik bulgular

İlk bulgu 3-7 günlük inkübasyon periyodu sonrası ortaya çıkan bulgu ishaldir ve hastaların çoğunda daha sonra kanlı ishal gelişir. Karın ağrısı, kusma, mide bulantısı olabilir. HÜS geliştikten sonra hastanın idrar çıkışı azalmaya başlar ve soluklaşır. Hastada Coombs negatif hemolitik anemi, trombositopeni, laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği, haptoglobulin düşüklüğü ve çeşitli derecelerde renal yetersizlik laboratuvar bulguları saptanır. Periferik yaymada parçalanmış eritrositler, şistositler gibi hemolitik anemi bulguları, trombositopeniye ait bulgular saptanır. Böbrek ve gastrointestinal sistem en sık etkilenen organlar olmakla birlikte, santral sinir sistemi, pankreas ve kardiyovasküler sistemde de etkilenme olabilir (25,26). Gastrointestinal sistemde şiddetli kolit görülebilir, nekroz, perforasyon ve geç dönemde de kolonik striktür görülebilir. Pankreas tutulumuna bağlı geçici, bazen de kalıcı diyabet gelişebilir. Hastalarda hemolitik sürece bağlı olarak safra taşları da gözlenebilir. Merkezi sinir sistemi tutulum en sık bulguları laterji, irritabilite ve nöbetlerdir. Hastalarda ayrıca rabdomiyoliz ve miyokardiyal iskemi ender de olsa görülebilen bulgulardandır (13).

HÜS'te mortalite %3-5 arasında değişmektedir ve çoğunlukla da merkezi sinir sisteminin etkilendiği hastalarda gözlemlenmiştir^(13,14).

HÜS saptandığında dışkıda *E.coli* için kültür yapılmalıdır bunun yanı sıra dışkıda toksin tespiti, coliform bakteriler için serotipleme ya da lokal olarak görülen O serotiplerine karşı serolojik yanıt bakılabilir. O157 için dışkı kültürlerinde tellüritle zenginleştirilmiş sorbitol MacConkey agar kullanılır. Bu yöntem diğer toksin üreten O serotiplerinin gözden kaçmasına neden olabilir. Dışkıda toksin, öncelikle hücre kültürlerinden toksin elde edilmesi ve daha sonra toksin nötralize edici antikorlar kullanılarak bu toksinin doğrulanması ile bakılır⁽¹³⁾. İmmunoassay yöntemlerle de toksin bakılabilmektedir⁽²⁷⁾. PCR veya DNA hibridizasyonu da toksin genlerini tespit için kullanılabilir. *Shigella dysenteria* için endemik bölgelerde bu enfeksiyona yönelik tanısal inceleme yapılmalıdır.

HÜS'ün uzun dönem komplikasyonları arasında hipertansiyon, proteinüri, kronik böbrek yetersizliği, nörolojik bozukluklar, insüline bağımlı diyabet ve pankreas yetersizliği bulunur. Özellikle oligo-anürinin uzun sürmesi geç dönem komplikasyon riskini artırır. Proteinürinin devam etmesi de renal yetersizlik gelişmesi açısından önemli bir prognostik göstergedir.

***Streptococcus pneumonia* ilişkili HÜS**

Streptococcus pneumonia ender olarak daha ağır seyreden şiddetli enfeksiyöz HÜS'e yol açabilir. Enfeksiyonlar septisemi, menenjit, ampiyem, pnömoni şeklinde olabilir. *Streptococcus pneumonia* enfeksiyonuna bağlı HÜS genel olarak *E.coli* ilişkili HÜS'ten daha ağır seyrederek, böbrek tutulumu bulguları daha şiddetlidir ve mortalitesi de yüksektir⁽¹³⁾.

S.pneumonia dolaşıma neuraminidase salgılar ve bu neurominidase eritrosit, trombosit ve glomerül hücre yüzeyinden N-acetylneuraminic acidi uzaklaştırır, böylelikle bu hücrelerin yüzeyinde bulunan Thomse-Freidenreich T antijenini ortaya çıkar. Dolaşımda normalde bulunan T-antijen antikorları eritrosit, trombosit ve endotel hücrelerindeki ortaya çıkan T antijenini ile etkileşerek hemolitik anemi, trombositopeni ve endotel hasarına yol açar⁽²⁸⁾.

S.pneumonia ilişkili HÜS düşünüldüğünde etkene yönelik kültürler yapılmalıdır.

ATİPİK HÜS

Enfeksiyon ilişkisi saptanmamış HÜS'ler genel olarak atipik HÜS (aHÜS) olarak kabul edilmektedir. HÜS'te özgeçmiş ve aile öyküsü önem taşımaktadır. Hastada HÜS tablosunun yinelemesi, aile öyküsünde HÜS ya da TTP olması, hastanın 6 aydan küçük olması, *E.coli*, *S.dysenteria* ya da *S.pneumonia* enfeksiyonu ile ilişkisinin saptanmamış olması ayrıntılı inceleme gerektirir.

aHÜS tipik HÜS'lerden çok daha ender görülür ve prognozu da genel olarak daha kötü seyrederek. Ailesel ya da sporadik, genetik ya da kazanılmış olarak aHÜS herhangi bir yaşta görülebilir. Pediatrik hastaların büyük çoğunluğu iki yaşından önce bulgu verir⁽²⁹⁾. Altı aydan küçük HÜS hastalarda D+HÜS gelişme olasılığı %5 civarında olması nedeni ile kesinlikle aHÜS açısından değerlendirme yapılmalıdır⁽¹²⁾. Çocuk hastaların yaklaşık %80'inde üst solunum yolu enfeksiyonu veya diyare hastalığı tetikler⁽¹²⁾. Bu durum hastalığın başlangıcında ayırıcı tanıyı güçleştirebilir ve hastalıktan önce diyare olması aHÜS'ü dışlamaz. aHÜS'ün klinik ve laboratuvar bulguları çoğunlukla D+HÜS ile benzerdir.

aHÜS ETİYOLOJİ

ADAMTS13 eksikliği

HÜS ve TTP benzer patolojik bulgular gösteren fakat klinik bulguları farklı olabilen hastalıklardır. HÜS'te renal bulgula ön planda iken, TTP'de sistemik bulgular, özellikle merkezi sinir sistemi tutulumu ön plandadır. von Willebrand Faktör'ün (vWF) geniş multimerik formları TTP hastasında ilk olarak Moake ve ark.⁽³⁰⁾ tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra Furlan ve ark.⁽³¹⁾ multimerik vWF proteinleri parçalayan spesifik bir proteaz eksikliğini tanımlamışlardır. von Willebrand factor-cleaving protease (vWFCP) aktivitesinde azalma primer eksikliğe ya da otoantikorlara bağlı olabilir⁽¹³⁾. Günümüzde vWFCP'nin bir ADAMTS13 olarak adlandırılan metalloproteinaz ailesinin üyesi olduğu bilinmektedir⁽³²⁾.

ADAMTS13 eksikliği olan hastalar yineleyen TTP olarak karşımıza çıkar ve dolaşımda geniş multimerik vWF saptanır. Eksiklik büyük oranda dolaşımda bulunan antikorlara bağlıdır⁽³³⁾. ADAMTS13 eksikliği ender olarak genetik olarak karşımıza çıkabilir ve konjenital TTP (Upshaw-Schulman sendromu) olarak adlandırılır⁽³⁴⁾. Atak sırasında aktivite sıklıkla %5'ten az bulunur. Orta derecede

Tablo 1. HÜS, TTP ve ilişkili hastalıkların sınıflandırılması.

1. Bölüm. Etiyolojisi Tanımlanmış Olanlar

- A. Enfeksiyon ilişkili
 Shiga ve verocytotoxin (Shiga-like toksin) üreten bakteri:
 • Enterohemorajik *Escherichia coli*
 • *Shigella dysenteriae* tip 1
 • *Citrobacter*
Streptococcus pneumoniae, nöraminidaz ve T-antijen maruziyeti
- B. Kompleman regülasyon bozuklukları
 Genetik
 Kazanılmış (anti-Faktör H antikorları gibi)
- C. von Willebrand proteinase, ADAMTS13 eksikliği
 Genetik
 Kazanılmış; otoimmün ya da ilaçlar
- D. Kobalamin metabolizma bozuklukları
- E. İlaçlar
 Kinin
 Mitomisin C
 Tiklopidin klopidogrel
 Kalsinörin antagonistleri

2. Klinik Birliktelikler: Etiyolojisi Bilinmeyenler

- A. HIV
- B. Kanser, kemoterapi, iyonize radyasyon
- C. Transplantasyon
- D. Gebelik, HELLP sendromu, oral kontraseptif kullanımı
- E. Sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipit antikor sendromu
- F. Etiyolojisi saptanamayan ailesel nedenler
- G. Glomerülopatiler
- H. Sınıflandırılmayanlar

HÜS: hemolitik üremik sendrom; TTP: trombotik trombositopenik purpura; HIV: insan immün yetersizlik virüsü; HELLP: Hemolytic anemia, elevated Liver enzymes, and Low Platelets

düşüklükler TTP ile ilişkisiz metastatik kanser hastaları, yenidoğanlarda, karaciğer hastalığında olabilir ⁽¹³⁾. Hastalar yenidoğan döneminde nedeni açıklanamayan hemolitik anemi, trombositopeni ile bulgu verebilir. Daha sonraki dönemlerde yineleyen ataklar hâlinde hemoliz, trombositopeni görülebilir. Hastaların yaklaşık yarısı çocukluk çağında diğer yarısı ise erişkin yaşta tanı alırlar ⁽¹³⁾. Hastalık beyin, kalp, dalak, pankreas, sürrenal, akciğer ve göz tutulumu gösterebilir ⁽⁴⁾.

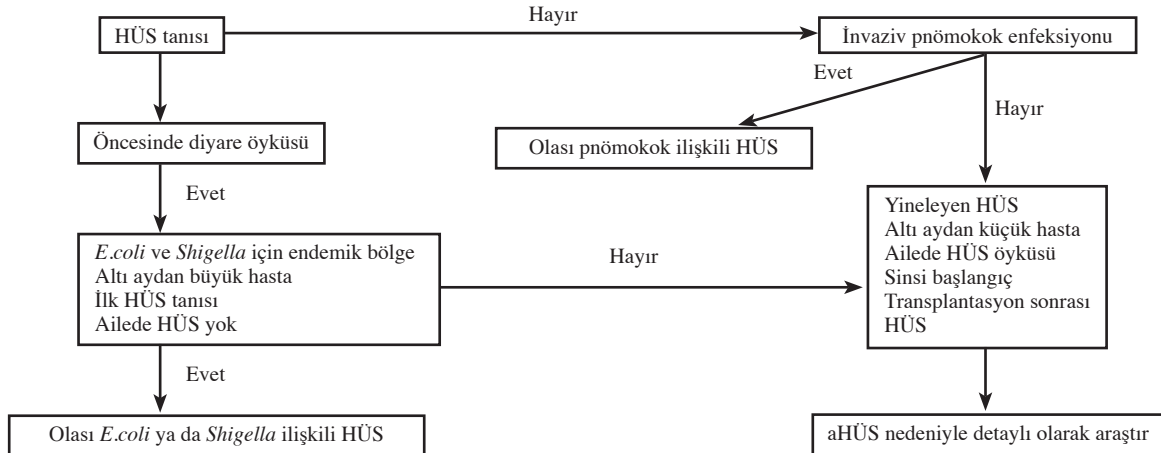
Tüm aHÜS ya da TTP bulguları gösteren hastalara ADAMTS 13 düzeyi bakılmalı ve düşük bulunan durumlarda inhibitör varlığı araştırılmalıdır.

Kompleman sistem regülasyon bozuklukları

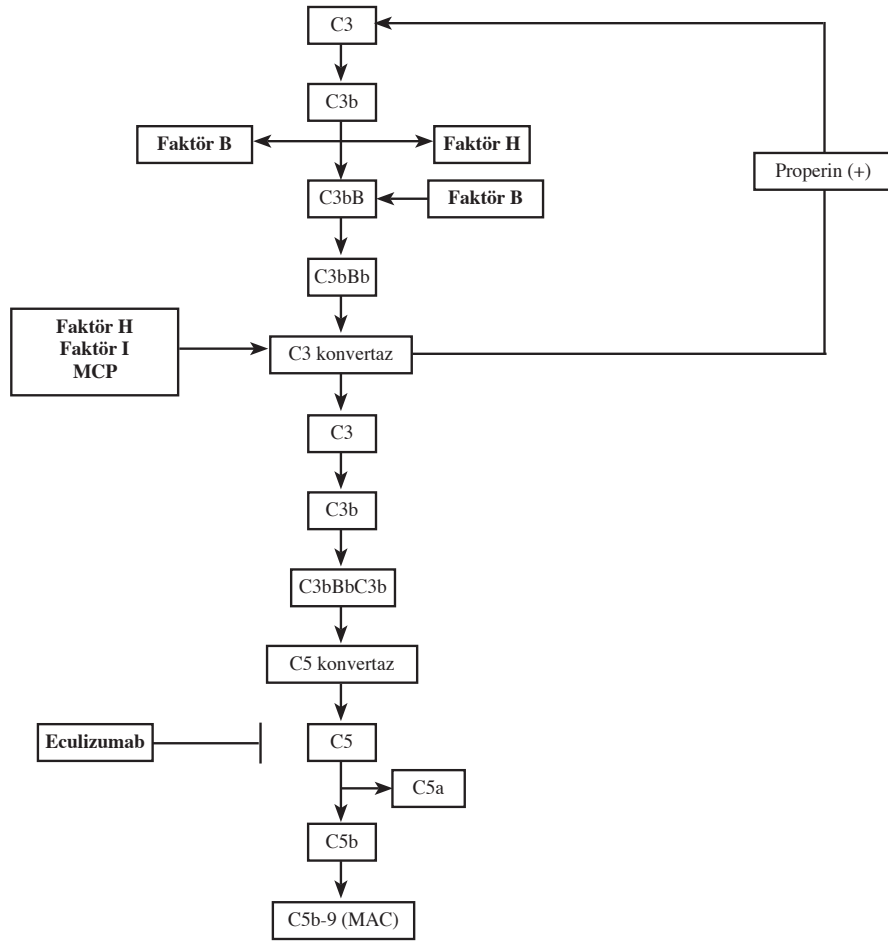
Hemen hemen tüm aHÜS'lü hastalarda alternatif kompleman yolunda bozukluk vardır. Klasik ya da lektin yolunun aHÜS'le ilişkisi bilinmemektedir. Alternatif kompleman yolunda kompleman faktör H (FH), faktör I (FI), faktör B (FB), membran kofaktör protein (MCP) (CD46), trombomodülin (TMD) ve C3 muatsyonlarının aHÜS'e yol açtığı bilinmektedir. Bu mutasyonların dışında FH antikorları ve FI antikorlarının da aHÜS'e yol açtığı saptanmıştır.

Altteratif kompleman yolu ve düzenleyici faktörler Şekil 2'de gösterilmiştir.

Faktör H, plazmada en fazla oranda bulunan düzenleyici proteindir ve 60 aminoasitin yineleyen 20 modülünden oluşur. Yüz elli kDa ağırlığındadır ve büyük oranda karaciğerde üretilir ⁽¹³⁾. FH'ın kompleman sistemi üzerinde değişik etkileri vardır. C3 konvertazı engeller ve degradasyonunu kolaylaştırır. FH ayrıca



Şekil 1. Hemolitik üremik sendroma tanısal yaklaşım. HÜS: hemolitik üremik sendrom, E.coli: *Escherichia coli*, aHÜS: atipik hemolitik üremik sendrom.



Şekil 2. Alternatif kompleman yolun regülasyonu ve etki eden faktörler. MCP: membran kofaktör protein.

FI kofaktörü olarak hareket ederek birlikte C3b proteolizisi yaparak inaktif C3B (iC3b) oluşumuna yol açar. Bu şekilde anafiltoksin C5a ve membran atak kompleksi (C5b-C9) oluşmadan kompleman kaskadında kesintiye yol açar ve komplemanın indüklediği hasardan korur ^(4,13).

FH mutasyonları aHÜS hastalarının %15-20'sinde bulunur. FH mutasyonları sıklıkla C terminalde meydana gelir ve bu mutasyon sonucu FH C3b'ye bağlanamaz ⁽³⁵⁾. Günümüzde 70'ten fazla mutasyon tanımlanmıştır. Homozigot mutasyonlarda C3 düşüktür ve hastalık çok erken dönemde ortaya çıkar ⁽³⁶⁾. Heterozigot mutasyonlarda klinik değişkendir, C3 düşük ya da normal bulunabilir. Bazı mutasyonlarda FH seviyesi düşük bulunurken bazı mutasyonlarda ise FH fonksiyonel bozukluk ortaya çıkar ve FH düzeyi normal bulunur ⁽³⁷⁾.

FH mutasyonlarında prognoz kötüdür ve hastaların yaklaşık yarısında son dönem böbrek yetersizliği gelişir ⁽¹³⁾.

FH antikorları, FH'a bağlanarak fonksiyon görmesini engeller. C3 düzeyinde düşüklük görülebilir. Genel olarak aHÜS hastalarının %6'sında görülür ⁽³⁸⁾. Compleman FH-related proteins 1 (CFHRP1) mutasyonu saptanan hastalarda FH antikorları %59-82 oranında görülür ⁽³⁹⁾.

Faktör I, FH'ı kofaktör olarak kullanarak C3b'yi inaktif formuna dönüştürülmesini sağlayarak kompleman aşırı aktivitesini engeller. Hastaların FI konsantrasyonları düşük bulunur. aHÜS'lu hastalarda FI mutasyonları %4-10 arasında görülür. FI mutasyonunu olan hastaların bir kısmında diğer kompleman regülatör proteinlerin mutasyonları da birlikte görülür ⁽¹³⁾.

TMD, faktör I ilişkili inaktivasyonu artırarak fonksiyon gösterir. TMD mutasyonların aHÜS'lu hastaların %0-5'inde görülür. Hastaların yarısında C3 düşük bulunur. Prognozu kötüdür ve yine yaklaşık yarısında son dönem böbrek yetersizliği gelişir ⁽³⁹⁾. MCP eritrositler hariç tüm hücrelerden sentezlenen bir trans-

membran proteindir ⁽⁴⁾. FI kofaktörü olarak C3b ve C4b'nin parçalanmasını sağlar. MCP mutasyonları aHÜS hastalarının %10-15'ini oluşturur. Hastaların bir kısmında (%0-27) C3 düşük bulunur ⁽³⁹⁾. Faktör B mutasyonları çok az sayıda tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar C3 konvertazın stabilitesini artırır. Bunun sonucunda alternatif kompleman yolu sürekli aktive olur. Faktör B mutasyonlarının aHÜS'te görülme sıklığı %1-2'dir ve tüm hastalarda C3 bulunur ⁽³⁹⁾. aHÜS'lerin bir kısmında kombine mutasyonlar görülürken yaklaşık %30 civarında hastada mutasyon saptanamamıştır ⁽⁴⁰⁾.

Kompleman regülasyon bozukluklarında tanınal yaklaşımda öncelikle C3, C4, FH ve FI dü

zeyleri bakılmalıdır. C3'ün normal olması C3 regülatör protein mutasyonlarını dışlayamaz. Aynı şekilde FH ve FI düzeylerinin normal bulunması da fonksiyonel bozuklukları dışlayamaz. Bu nedenle bundan sonraki aşamada FH, FI, MCP, FB ve C3 mutasyonlarının varlığı araştırılmalıdır. Ayrıca hastalarda FH antikörleri de araştırılmalıdır. Hastanın tedavisinde özellikle renal transplantasyon yapılacak hastalarda bu mutasyonlar önem göstermektedir.

Kobalamin metabolizma bozuklukları

Kobalamin-C (Cb1C) eksikliği otozomal resesif bir hastalıktır. Cb1C metilmalonil-CoA mutaz ve metionin sentazın kofaktörüdür. Metilmalonil-CoA mutaz mitekondride L-metilmalonil-CoA'yı süksinil-CoA'ya dönüştürür. Metionin sentaz ise sitozolde homosisteini metionine dönüştürür. Bu iki enzimin sentezindeki kusurlar hiperhomosisteinemiye ve metilmalonik asidüriye yol açar ⁽³⁵⁾. Hiperhomosisteinemi vasküler bulgulardan sorumludur.

Sıklıkla yenidoğan döneminde kusma, emmede azalma, letarji, hipotoni, trombositopeni, renal yetersizlik ve hemolitik anemi ile ortaya çıkar. Bunların yanında solunum yetersizliği, hepatik yetersizlik ve gastroenjestinal kanama görülebilir ^(41,42). Hastalık sıklıkla yenidoğan döneminde bulgu vermesine rağmen, 20 yaşında bir olgu da bildirilmiştir ⁽⁴³⁾. Tedavide hidrokobalaminin folik asit ve betainle birlikte kullanılması renal hasardan koruyabilir ⁽³⁵⁾.

Diacylgliserole kinase ε (DGKE) eksikliği

DGKE mutasyonlarına bağlı gelişen aHÜS vakaları bildirilmiştir. Genellikle ilk yaşta aHÜS bulguları ile ortaya çıkar. Alternatif kompleman yolu ile ilişkiz

olması nedeni ile eculizumab tedavisine de yanıtızdır. Hayatın ilk yılında yineleyen HÜS atakları gösterirler ve 2. dekada son dönem böbrek yetersizliği gelişir ⁽⁴⁴⁾. Yukarıda belirtilen nedenler dışında etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış nedenler tabloda belirtilmiştir.

TEDAVİ

HÜS'ün farklı türlerinde birçok yönden tedavi ortak noktalar göstermektedir.

Destek tedavisi

Yoğun bakım alanındaki gelişmelerin artması ile özellikle D+HÜS'te mortalite son yıllarda belirgin olarak azalmıştır. Hastalar olabiliyorsa nefoloji ünitesinin olduğu yerlerde ve gerekli ise yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Hastaların solunum durumu, kan basıncı, idrar çıkışı çok yakın takip edilmelidir.

Cerrahi tedavi gereksinimi ve ağır kanamalar dışında trombosit süspansiyonu verilmesinden kaçınılmalıdır. Trombosit süspansiyonları TMA'yı ağırlaştırabilir. Eritrosit süspansiyonları hatanın hemogloblin düzeyini 7 g/dL üzerinde tutulacak şekilde verilmelidir. Transfüzyonlar uzun sürede (tercihan 4 saate) ve gerekli ise diüretik tedavi eklenerek yapılmalıdır. HÜS'te elektrolit düzensizlikleri düzeltilmeli ve sıvı dengesi sağlanmalıdır. D+HÜS'te antibiyotik endikasyonu yoktur.

HÜS'lü hastalarda elektrolit dengesizliği düzeltilmelidir. Hastaların yaklaşık 2/3'sinde diyaliz gereksinimi olmaktadır. Merkezin deneyimine göre diyaliz modalitesi seçilmelidir. Hastalarda hipertansiyon saptanırsa kontrol altına alınmalıdır. Merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler tutulum açısından da hastalar yakından izlenmeli ve renal fonksiyonlar, hemogloblin, hematokrit, trombosit sayısı, amilaz, lipaz, glukoz ve karaciğer fonksiyonları takip edilmelidir.

Streptococcus pneumonia ilişkili HÜS'te antibiyotik tedavisi ve invaziv enfeksiyonlarda gerekli cerrahi girişim yapılmalıdır. Hastalara ek antijen yükü getirmemesi açısından verilecek tüm kan ürünleri yıkanmış olmalıdır ⁽¹³⁾. D+HÜS için ishal sırasında toksin nötralize edici ajanların kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir ⁽¹²⁾.

Plazma/Plama değişimi tedavisi

D+HÜS'te plazma tedavisi tartışmalıdır ve etkinliği kanıtlanmamıştır. aHÜS hastalarına tedavi uygulan-

madığında yarısında renal yetersizlik gelişmekte ve hastaların yaklaşık yarısı kaybedilmektedir⁽³⁹⁾. Yeni tedavi seçenekleri geliştirilmeden önce plazma infüzyonu ya da plazma değişimi tedavileri ilk seçenek olarak önerilmektedir⁽⁴⁵⁾. Teorik olarak plazma infüzyonları ya da değişimi ile eksik kompleman komponentinin yerine konulması amaçlanmaktadır. Plazma değişimi tedavisinde hastada olası antikorların da temizlenmesi nedeni ile hastanın ilk incelemeleri yapılmaya kadar tercih edilmelidir. Plazma değişimi tedavisinin mortaliteyi %25 oranında azalttığı görülmüştür fakat uzun dönemde renal yetersizlik üzerine etkisinin çok iyi olmadığı bildirilmiştir⁽⁴⁶⁾.

Plazma değişimi tedavisinin FH, FI, FB ve C3 mutasyonlarına etkili olduğu düşünülmektedir, ancak MCP mutasyonlarında etkisizdir⁽³⁹⁾. Ayrıca FH antikorlarına bağlı HÜS'te antikorların uzaklaştırılmasını sağladığı için yararlı olabilir, ancak antikorlar immunsupresif tedavi ile azaltılmalıdır⁽⁴⁷⁾. 2009 yılında Avrupa HÜS çalışma grubunun rehberinde aHÜS tanısında, ilk 24 saat içinde plazmaferez tedavisinin başlanması, 1.5 kat plazma volümü ile (60-70 ml/kg) taze donmuş plazma ya da virüs inaktif plazma ile yapılması önerilmiştir. Plazmaferez tedavisinin yapılamadığı durumlarda 20-30 ml/kg plazma infüzyonu önerilmiştir⁽⁴⁵⁾.

Ecilizumab tedavisi

Ecilizumab monoklonal insan C5 antikorudur. C5'in C5b'ye parçalanmasını sağlayarak membran atak kompleksinin oluşumunu engelleyerek kompleman aktivasyonunu engeller⁽⁴⁸⁾. İlaç ilk olarak paroksizmal nokturnal hemoglobinüri için onay almıştır⁽⁴⁸⁾. Fakat günümüzde aHÜS için kullanımı United States Food and Drug Administration (FDA) ve European Medicines Evaluation Agency (EMA) tarafından onaylanmıştır. Ecilizumab tedavisi günümüzde aHÜS tedavisine yaklaşımı değiştirmiştir. Legendre ve ark.'nın⁽⁵⁰⁾ 17 plazmaferez dirençli⁽⁴⁹⁾ ve 20 plazmaferez bağımlı hastalarda yaptığı iki çalışmada, tüm hastalarda olumlu sonuçlar alınmıştır. İlk grupta %88 hasta 2. grupta %100 hastada plazmaferez tedavisine gereksinim kalmamıştır. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir^(51,52).

Membran atak kompleksi *Neisseria* enfeksiyonlarında önem göstermektedir. Bu nedenle hastalar ecilizumab tedavisinde 2 hafta önce *Neisseria* enfeksiyonuna karşı aşılanmalıdır. Bu iki haftalık süre beklenmeden ilaç verilmesi gerekiyorsa bu sürede hasta profilaktik antibiyotik tedavisi alınmalıdır. Aşılanmanın tüm

susları kapsamadığı düşünülürse sürekli profilaksi tedavisi verilmesi de düşünülebilir⁽⁵³⁾.

Bildirilen yan etkileri arasında hipertansiyon, venöz skleroz, peritonit, asemptomatik bakteriüri, influenza sayılabilir⁽⁴⁹⁾.

Günümüzdeki bilgiler ışığında ecilizumab tedavisi, kompleman ilişkili aHÜS tanısı konmuş hastalarda tedavide ilk seçenek olarak görülmektedir. D+HÜS tedavisinde de kullanılabileceğini gösteren vaka örnekleri mevcuttur⁽¹⁰⁾. Tedavinin ne kadar sürdürüleceği henüz bilinmemektedir ve uzun dönem yan etkileri henüz net değildir.

İmmunsupresyon tedavi

İmmunsupresif tedavi seçenekleri kazanılmış TTP ya da anti-FH ilişkili aHÜS tanılı hastalarda düşünülebilir. Steroid tedavisi kazanılmış TTP hastalarında önerilmektedir⁽¹³⁾. İkinci bir immunsupresif tedavi seçeneğinde anti CD20 antikor olan rituximab tedavidir. Dirençli TTP hastalarında ya da anti-FH antikor ilişkili hastalarda kullanılması düşünülebilir⁽¹²⁾.

Transplantasyon

D+HÜS'e sekonder son dönem böbrek yetersizliğinde renal transplantasyon başarı ile yapılabilmektedir. Lariat ve ark.⁽⁵⁴⁾ 2003 yılında yaptıkları literatür taramasında, D+HÜS hastalarında posttransplant rekürensisi %0.8 oranında bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise D+HÜS'te postransplant rekürens saptanmamıştır⁽⁵⁵⁾.

aHÜS hastalarında ise renal transplantasyondan sonra yaklaşık %50 oranında relaps görülmektedir⁽⁵⁶⁾. FH (%75-90) ve FI (%45-80) mutasyonlarında transplantasyon sonrası daha yüksek oranlarda relaps görülürken MCP mutasyonlarında postransplant prognoz daha iyidir⁽⁴⁶⁾. Ancak MCP mutasyonlarında da relaps bildirilmiştir fakat bu relapsların endotelial mikrokimerizm ya da FH ve FI mutasyonları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür^(56,57). C3 mutasyonuna bağlı renal nakil yapılan hasta sayısı çok azdır ve bu hastalarda da yüksek oranda relaps bildirilmiştir⁽¹²⁾. Ayrıca anti-FH antikor bulunan hastalar da relaps riski taşımaktadır. Bu hastalarda antikorların azaltılmasını sağlayacak immunsupresif tedavi ve plazmaferez yapılmalıdır⁽⁵⁸⁾.

Rekürrenleri engellemek için transplantasyon öncesi ve sonrasında ve transplantasyon sonrası oluşan HÜS

ataklarında profilaktik plazma değişimi yapılabilir. FH ve FI mutasyonları için karaciğerde sentezlenmeleri nedeni ile kombine böbrek ve karaciğer nakli yapılmasını öneren merkezler de bulunmaktadır (59).

SONUÇ

HÜS ender görülen fakat yaşamı tehdit eden önemli bir hastalıktır. HÜS tanısı alan bir hastada özellikle enfeksiyon ilişkili HÜS ve aHÜS ayırıcı tanısı dikkatli değerlendirilmelidir. D+HÜS tanılı hastalarda özellikle yoğun bakım alanındaki gelişmelerle mortallite ve morbiditede önemli azalmalar görülmektedir. Son yıllarda özellikle aHÜS hastalıklarının etiolojisinde çok önemli gelişmeler olmuştur ve birçok genetik ya da kazanılmış etiolojik neden artık saptanabilmektedir. Eculizumab'ın bu hastalarda etkili olduğu görülmektedir ve kompleman ilişkili aHÜS hastalarında ilk seçenek tedavi hâline gelmiştir.

KAYNAKLAR

- Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: Bilateral necrosis of the renal cortex in adult acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1955;85:905-9.
- Remuzzi G, HUS and TTP: variable expression of a single entity. *Kidney Int* 1987;32:292-308. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1987.206>
- Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339:1578-84. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199811263392202>
- Johnson S, Mark Taylor C. Hemolytic uremic syndrome in Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N eds. *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009: 1155-80. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001581>
- Besbas N, Karpman D, Landau D et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70:423-31. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001581>
- Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior H. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985;151:775-82. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/151.5.775>
- Grasuri S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:231-9.
- Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM et al. Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis* 2005;11:590-6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid110400833>
- Tozzi AE, Caprioli A, Minelli F, Gianviti A, De Petris L, Edefonti A. Shiga-toxin producing *Escherichia coli* infections associated with hemolytic uremic syndrome, Italy 1988-2000. *Emerg Infect Dis* 2003;9:106-8. <http://dx.doi.org/10.3201/eid0901020266>
- German EHEC-HUS Registry. The German 2011 epidemic of Shiga toxin-producing *E.coli*-the nephrological view. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2723-6. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr462>
- Ekinci Z, Candan C, Alpaya H, et al. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr* 2013; 55:246-2.
- Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol* 2013;2:56-76. <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v2.i3.56>
- Andreoli SP, Zimmerhacki LB. Hemolytic Uremic Syndrome in Geary DF, Schaefer F eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. Philadelphia, PA, USA: Mosby Elsevier; 2008:359-83.
- Gerber A, Karch H, Alberger F, et al. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000 in Germany and Austria: A Prospective Study. *J Infect Dis* 2002;186:493-500. <http://dx.doi.org/10.1086/341940>
- Rowe PC, Orrbine E, Lior H, et al. Risk of hemolytic uremic syndrome after sporadic *Escherichia coli* O157:H7 infection: results of a Canadian collaborative study. Investigators of the Canadian Pediatric Kidney Disease Research Center. *J Pediatr* 1998;132:777-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70303-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70303-8)
- Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI. Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *Pediatrics* 1997;100: E12. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.100.1.e12>
- Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000;342:1930-6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200006293422601>
- Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:996-1001. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.8.996>
- Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983;1:619-20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)91795-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(83)91795-6)
- Karmali MA. Infection by verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1989;2:15-38.
- Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of comple-

ment activation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:622-33. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.195>

- Thurnham JM, Marians R, Emlen W, et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4: 1920-4. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02730409>
- Ståhl A L, Sartz L, Karpman D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2011;117:5503-13. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-09-309161>
- Louise CB, Ohrig TG. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: combined cytotoxic effects of shiga toxin and lipopolysaccharide (endotoxin) on human vascular endothelial cells in vitro. *Infect Immun* 1992;60:1536-43.
- Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1994;125:511-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(94\)70001-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(94)70001-X)
- Schöbög H, Lemelle JL, Müller C, Schmitt M. Colonic stenosis after hemolytic-uremic syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 1999;9:119-20. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1072226>
- Ted LD, Daly JA, Jerris RC, Maul D, Svanas G, O'Brien AD et al. Rapid detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* by optical immunoassay. *J Clin Microbiol* 2007;45(10): 3377-80. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00837-07>
- Cochran JB, Panzarino VM, Maes LY, Tecklenburg FW. Pneumococcus-induced T-antigen activation in hemolytic uremic syndrome and anemia. *Pediatr Nephrol* 2004;19:317-21. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-003-1382-z>
- Sellier-Leclerc AL, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Recurrent impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2392-400. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006080811>
- Moake JL, Byrnes CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 1982;307:1432-5. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198212023072306>
- Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997;89: 3097-103.
- Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001;98:1662-6. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V98.6.1662>
- Lammle B, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment-introduction. *Semin Hematol* 2004;41(1):1-3. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2003.11.001>
- Kaplan SB, Ruebner RL, Spinale JM, Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2014;3:34-5. <http://dx.doi.org/10.5582/irdr.2014.01001>
- Caprioli J, Castelletti F, Bucchioni S, et al. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uremic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003;15:3385-95. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddg363>
- de Córdoba SR, de Jorge EG. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clin Exp Immunol* 2008; 151:1-13. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03552.x>
- Lee BH, Kwak SH, Shin JI et al. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H autoantibodies and C3HR1/CFHR3 deficiency. *Pediatr Res* 2009;66:336-40. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181b1bd4a>
- Verhave JC, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Novel aspects of atypical hemolytic uremic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:131-41. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu235>
- Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-60>
- Geraghty MT, Perlman EJ, Martin LS, et al. Cobalamin C defect associated with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1992;120:934-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81967-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81967-5)
- Menni F, Testa S, Guez S, Chiarelli G, Alberti L, Esposito Ss Neonatal atypical hemolytic uremic syndrome due to methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1401-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-012-2152-6>
- Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Parscau L, et al. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:119-23. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.031>
- Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013;45:531-6. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2590>
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:687-96. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0964-1>
- Vaishich MH. Hemolytic-Uremic Syndrome in childhood. *J Bras Nefrol* 2014;36:208-20. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140032>
- Sinha A, Gulati A, Saini S, et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 2014;85:1151-60. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.373>
- Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350:552-9.
- Legendre CM, Licht C, Loirat C. Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;369:1379-80.
- Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169-81.
- Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:544-6.
- Ariceta G, Arrizabalaga B, Aguirre M, Morteruel E, Lopez-Trascasa M. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am J Kidney Dis* 2012;59:707-10.
- Bouts A, Monnets L, Davin JC, Struijk G, Spanjaard L. Insufficient protection by Neisseria meningitidis vaccination alone during eculizumab therapy. *Pediatr Nephrol* 2011;26: 1919-20.
- Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1095-101.
- Ferraris JR, Ramirez JA, Ruiz S, et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: Absence of recurrence after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002;17:809-14.
- Frémeaux-Bacchi V, Arzouk N, Ferlicot S, Charpentier B, Snaoudj R, Dürrbach A. Recurrence of HUS due to CD46/ MCP mutation after renal transplantation: a role for endothelial microchimerism. *Am J Transplant* 2007;7:2047-51.
- Seitz B, Albano L, Vocila F et al. Recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:2583-5.
- Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2180-7.
- Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008;12:619-29.