

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14 (3):444-452

doi: 10.26559/mersinsbd.878072

Hemolitik üremik sendrom tanısıyla izlenen çocuk hastaların geriye dönük değerlendirilmesi

 Serra Sürmeli Döven¹,  Esra Danacı Vatansever¹,  Ali Delibaş¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Mersin

Öz

Amaç: Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS), mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile karakterizedir. Bu çalışmada, merkezimizde, Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde HÜS tanısıyla takip edilen hastaların etiyolojik faktörleri, takip ve tedavileri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çocuk Nefrolojisi ve Çocuk Acil Polikliniği'ne Aralık 2010 ve Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ve HÜS tanısı alan çocuk hastalar dahil edildi. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri, aldıkları tedaviler ve HÜS'e bağlı gelişen böbrek dışı tutulumlar geriye dönük olarak kayıtlardan elde edildi. **Bulgular:** Hastaların ortalama tanı yaşı 28.8±33.6 aydı. Hastaların 10'una (%52.6) atipik HÜS tanısı konulurken, dokuzuna STEC-HÜS tanısı konuldu (%47,4). Hastaların 16'sında (%84.2) hipertansiyon gelişti. Taze donmuş plazma infüzyonu hastaların 18'ine (18/19, %94.7), ekulizumab ise atipik HÜS tanısıyla izlenen sekiz hastaya (8/10, %80) verilirken üç hastaya plazma değişimi (3/19, %15.8) uygulandı. Renal replasman tedavisi, STEC-HÜS'lü hastaların üçüne (3/9, %33.3), atipik HÜS'lü hastaların ise tamamına uygulandı. Böbrek dışı organ tutulumu, STEC-HÜS tanısı alan hastaların sadece birinde gelişirken (1/9, %11.1), aHÜS'lü hastaların tamamında gelişti. Atipik HÜS tanısıyla takip edilen ve ekulizumab tedavisi alan hastalardan biri gastrointestinal kanama sebebiyle, diğeri ise kalp yetmezliği sebebiyle eksitus oldu. Atipik HÜS tanısıyla izlenen üç hastada (3/19, %15.8) kronik böbrek hastalığı gelişti. **Sonuç:** Hemolitik Üremik Sendrom, çocuklarda akut böbrek hasarının önemli bir sebebi olup HÜS'e hipertansiyon sıklıkla eşlik etmektedir. Özellikle atipik HÜS'te böbrek dışı tutulum, renal replasman tedavisi ihtiyacı ve mortalite oranı yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, atipik hemolitik üremik sendrom, trombositopeni

Başvuru Tarihi: 10.02.2021

Kabul Tarihi: 27.05.2021

Sorumlu Yazar: Serra Sürmeli Döven, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Mersin Tlf: 03242410000-22044, E-posta: serrasurmel@yahoo.com

Evaluation of the pediatric patients with hemolytic uremic syndrome retrospectively

Abstract

Aim: Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) is characterized as microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute kidney injury. This study aimed to evaluate etiological factors, follow-up and treatment results of the patients with HUS who were followed-up at Pediatric Nephrology Department of our center. **Method:** Nineteen patients who were admitted to Department of Pediatric Emergency and Pediatric Nephrology Units between December 2010 and December 2020 with HUS diagnosis were included in the study. Demographic and clinical features, treatments and extra-renal involvement of the patients were collected retrospectively from the records. **Results:** Mean age of the patients was 28.8±33.6 months. Atypic and STEC-HUS was diagnosed in 10 (52.6%) and nine (47.4%) of the patients, respectively. Hypertension developed in 16 (84.2%) of the patients. Fresh frozen plasma infusions were given to 18 (94.7%) patients. Eculizumab were given to three patients with atypic HUS (8/10, 80%). Plasma exchange were applied to three patients (3/19, 15.8%). Renal replacement therapy was applied to three of the patients with STEC-HUS (3/9, 33.3%) and to all of the patients with atypic HUS. Extra-renal involvement was observed in one patient with STEC-HUS (1/19, 11.1%) and in all patients with atypic HUS. Two patients with atypic HUS died due to gastrointestinal bleeding and heart failure, respectively. Chronic kidney disease was developed in three patients with atypic HUS. **Conclusion:** Hemolytic uremic syndrome is an important etiology for acute kidney injury in children. Hypertension is commonly accompanied with HUS. The rate of extra-renal involvement, requirement of renal replacement therapy and mortality were high in patients with atypic HUS.

Keywords: Acute kidney disease, atypic hemolytic uremic syndrome, thrombocytopenia

Giriş

Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS), mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile karakterizedir. Hemolitik Üremik Sendrom, çocuklarda intrensek akut böbrek hasarının önemli bir sebebi olup, yılda 5 yaş altında 100.000'de 1 çocuğu etkilemektedir. Shiga-toksin üreten *Escherichia coli* (STEC) enfeksiyonunu takiben gelişen HÜS (Tipik HÜS), en sık görülen HÜS olup çocuklarda görülen vakaların %90'ını oluşturur.¹ STEC-HUS en sık *E.coli*'nin O157:H7 suşu enfeksiyonu sonucu, 100.000'de 0,71 yıllık insidans ile görülür.² Akut STEC-HÜS'e bağlı mortalite oranı %3-5 iken, uzun dönem morbiditesi yaklaşık %30 kadardır.² STEC enfeksiyonu çoğunlukla iyi pişmemiş kontamine etin yenilmesiyle bulaşır.³ STEC enfeksiyonunu takiben çocuklarda çoğunlukla kanlı diyare oluşur. İshali olan hastalarda ilk iki gün içinde gayta kültürünün gönderilmesi durumunda *E.coli*'nin O157:H7 suşu %100 üretilebilirken, yedi günden sonra gönderildiğinde bu oran %33'e

düşmektedir.⁴ STEC enfeksiyonuna bağlı diyaresi olan hastaların %85-90'ı kendiliğinden düzelerken, %10-15'inde diyareden bir hafta kadar sonra HÜS tablosu gelişir.⁵ Endotelial ve trombosit aktivasyonu ile birlikte HÜS ilerler, mikrotrombüs oluşumu ve ilerleyici böbrek yetmezliği gelişir ve vakaların %50-60'ında renal replasman tedavisi (RRT) gerekliliği doğar.⁵ STEC-HÜS'ün tedavisi semptomatiktir. Hastanın hipovolemik olması durumunda damar içi sıvı desteği verilirken, sıvı yüklenmesi bulguları varlığında sıvı kısıtlanması ve diyaliz tedavisi gerekebilir. Ciddi anemi durumunda da (Hgb<7mg/dl) kan transfüzyonu yapılmalıdır.

Atipik HÜS (aHÜS) ise STEC enfeksiyonu, vonWillebrand faktörü yıkan metalloproteinaz (ADAMTS 13) eksikliği ya da altta yatan herhangi bir hastalık olmadan görülen HÜS olarak tanımlanır.⁶ Atipik HÜS'te başlangıç belirtileri tipik HÜS'e benzese de genellikle kanlı diyare görülmez. Prognozu STEC-HÜS ile kıyaslandığında daha kötüdür. Ölüm ya da diyalize bağımlı

böbrek yetmezliği hastaların %50'sinde görülür.⁷ Atipik HÜS tedavisinde plazma değişimi ya da plazma infüzyonu mevcut antikoları uzaklaştırmak ve kompleman düzenleyicilerdeki eksikliği gidermek için kullanılıyordu.⁸ Plazma değişimi çocukların çoğunda remisyon sağlasa da hastaların yarısından çoğunda relaps geliştiği bildirilmiştir. Ekulizumab, kompleman 5'e karşı monoklonal bir antikordur. Kompleman 5'in, 5a ve 5b'ye dönüşünü inhibe ederek membran atak kompleksinin oluşumunu önler. 2009'da aHÜS'te ekulizumab kullanımıyla ilgili ilk yayınlar yayınlandı.^{9,10} Bildirilen iki ayrı plasebo kontrollü randomize faz 2 çalışmasında (n=17, n=20) aHÜS'lü hastalarda ekulizumab sonrası hematolojik parametrelerde düzelme sırasıyla %88 ve %90 olarak bildirilmiştir. Tedaviden iki yıl sonra tahmini glomeruler filtrasyon hızında 15 ml/dk/1,73m²'lik artış sırasıyla hastaların %59 ve %40'ında saptanmıştır.¹¹ Ekulizumab'ın uzun süre kullanımının etkin ve güvenli bir tedavi olduğu da gösterilmiştir.

Bu çalışmada, merkezimizde Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde HÜS tanısıyla takip edilen hastaların etiyolojik faktörleri, takip ve tedavileri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Tanımlayıcı tipte planlanan çalışmaya, merkezimizde Çocuk Nefrolojisi ve Çocuk Acil Polikliniği'ne Aralık 2010 ve Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ve HÜS tanısı alan çocuk hastalar dahil edildi. Merkezimizde Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı (2021/97 sayılı karar). Çalışma, Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. Hasta grubunun demografik özellikleri, klinik özellikleri, aldıkları tedaviler ve HÜS'e bağlı gelişen böbrek dışı tutulumlar geriye dönük olarak kayıtlardan elde edildi. Hemolitik üremik sendrom, mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği olarak tanımlandı. STEC HÜS tanısı, hastaların öyküsünde kanlı ishal öyküsünün olması ve/veya gayta kültüründe STEC üremesi

olması, gayta örneğinde PCR ile Shiga toksin (Stx) saptanması ile konuldu. Atipik HÜS tanısı, altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan çocuklara bakılan ADAMTS-13 düzeyinin %10'un üstünde saptanması, HÜS atağının tekrarlaması, hastalara yapılan genetik analiz sonucunda kompleman regülatuar proteinlerinde mutasyon saptanması ile konuldu. Kronik böbrek hastalığı, üç aydan uzun süren GFR düşüklüğü (<90 ml/dk/1.73m²) olarak tanımlandı.

Normal dağılım gösteren parametreler için ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılım göstermeyen parametreler için minimum-maksimum değerleri ile birlikte medyan, %25-75 yüzdeler değeri tanımlayıcı istatistikler olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak sayı ve yüzde değeri verilmiştir.

Bulgular

Hemolitik Üremik Sendrom tanısı alan 19 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama tanı yaşı 28.8±33.6 aydı. Şu anki yaş ortalamaları ise 60.7±43.5 idi. Hastaların 14'ü kız (%73.7), beşi erkekti (%26.3). HÜS tanısıyla izlenen hastaların demografik özellikleri ve aldıkları tedaviler Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların tanıdaki ortalama eGFR değeri 26.5±19.8 (3.1-62.2) idi. Hastaların ortalama başvuru hemoglobin değeri ise 7.26±2.50 (1.00-12.30) iken ortalama trombosit değeri ise 54.631.57±30.375.81 (14000-112000) idi. Tüm hastaların idrarlarında dismorfik eritrositler ve eritrosit silindirleri ile birlikte glomerulonefrit ile uyumlu görünüm ve proteinüri mevcuttu. Hastaların 10'una (%52.6) atipik HÜS tanısı konulurken, dokuzuna STEC-HÜS tanısı konuldu (%47.4). Hastaların ikisinde STEC (+)'liği saptandı. Diğer yedi hastanın gayta örnekleri dış merkeze geç (7 günden sonra) gönderildiği için STEC (+)'liği gösterilemedi. Ancak hastaların kanlı ishal öykülerinin olması sebebiyle STEC-HÜS olarak kabul edildi. STEC HÜS tanısı alan hastaların altısında dışarıdan et yeme öyküsü mevcut iken üçünde net bir bulaş sebebi açıklanamadı. Hastaların %63.2'sine (12/19) HÜS'e yönelik

genetik analiz yapıldı. Sekiz hastada herhangi bir mutasyon saptanmaz iken, bir hastada CFI mutasyonu, bir hastada ise DGKE mutasyonu saptandı. Genetik analiz sonucu çıkmayan iki hasta atipik HÜS sebebiyle izlenmekte olup ekulizumab tedavisi almaktadır. Ayırıcı tanıya yönelik böbrek biyopsisi dokuz (%47.4) hastaya yapıldı. Biyopsi sonuçları trombotik mikroanjiyopati

ile uyumlu saptandı. Hastaların 16'sında (%84.2) hipertansiyon gelişti. Antihipertansif olarak hastalar kalsiyum kanal blokörü, anjiyotensin reseptör blokörü, furosemid gibi tedaviler alıyordu. Beş hasta (%26.3) nöbet geçirme sebebiyle antiepileptik tedavi alıyordu.

Tablo 1. HÜS tanısıyla izlenen hastaların demografik özellikleri ve aldıkları tedaviler

Değişkenler		STEC-HÜS n=9 (%47.4)	Atipik HÜS n=10 (%52.6)	HÜS tanısı alan hastalar n=19 (%100)
Cinsiyet	Kız	3 (%33.3)	2 (%20.0)	5 (%26.3)
	Erkek	6 (%66.7)	8 (%80.0)	14 (%73.7)
Başvuru şikayetleri	İshal	9 (%100.0)	2 (%20.0)	11 (%57.9)
	Solukluk	0	6 (%60.0)	6 (%31.6)
	Sarılık	0	2 (%20.0)	2 (%10.5)
Anne-baba akrabalığı	Var	3 (%33.3)	3 (%30.0)	6 (%31.6)
	Yok	6 (%66.7)	7 (%70.0)	13 (%68.4)
Ailede böbrek hastalığı	Var	3 (%33.3)	3 (%30.0)	6 (%31.6)
	Yok	6 (%66.7)	7 (%70.0)	13 (%68.4)
RRT	PD	3 (%33.3)	7 (%70.0)	10 (%52.6)
	HD	0	1 (%10.0)	1 (%5.3)
	PD+HD	0	1 (%10.0)	1 (%5.3)
	Uygulanmadı	6 (%66.7)	1 (%10.0)	7 (%36.8)
Kan transfüzyonu	Yapıldı	8 (%88.9)	10 (%100.0)	18 (%94.7)
	Yapılmadı	1 (%11.1)	0	1 (%5.3)
TDP	Verildi	8 (%88.9)	10 (%100.0)	18 (%94.7)
	Verilmedi	1 (%11.1)	0	1 (%5.3)
Ekulizumab	Verildi	0	8 (%80.0)	8 (%42.1)
	Verilmedi	9 (%100.0)	2 (%20.0)	11 (%57.9)
Plazmaferez	Yapıldı	0	3 (%30.0)	3 (%15.8)
	Yapılmadı	9 (%100.0)	7 (%70.0)	16 (%84.2)

RRT: Renal Replasman Tedavisi; **PD:** Periton Diyalizi; **HD:** Hemodiyaliz; **TDP:** Taze Donmuş Plazma

Atipik HÜS tanısıyla ekulizumab tedavisi alan sekiz hasta (%42.1) vardı.

Atipik HÜS'lü hastaların birinin hematolojik parametrelerinin ve böbrek fonksiyon

testlerinin taze donmuş plazma (TDP) infüzyonlarıyla düzelmesi ve genetik analiz sonucunda mutasyon saptanmaması sebebiyle ekulizumab tedavisi başlanmadı. Böbrek dışı organ tutulumu, STEC-HÜS tanısı alan hastaların sadece birinde gelişirken (%11.1), aHÜS'lü hastaların tamamında gelişti (Tablo 2).

Hastaların takip süresi, trombosit ve kreatinin değerlerinin düzelleme süreleri ortanca değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Atipik HÜS tanısıyla takip edilen ve ekulizumab tedavisi alan hastalardan biri gastrointestinal kanama sebebiyle, diğeri ise kalp yetmezliği sebebiyle eksitus oldu. Son

poliklinik kontrollerinde (n=17) hastaların üçünde kreatinin yüksekliği devam ediyorken (3/17, %17.6) bunlar içerisinde sadece birine periton diyalizi uygulanıyordu. Kronik böbrek hastalığı tanısı alan bu üç hasta da atipik HÜS tanısıyla izleniyordu ve eGFR değerleri sırasıyla 29.744 ve 78 idi. Kalan 14 hastanın (14/17, %82.4) böbrek fonksiyon testleri normaldi. Ekulizumab tedavisi başlanan atipik HÜS'lü altı hastanın dördünde patojenik genetik mutasyon saptanmaması sebebiyle tedavi kesildi. Kalan iki hastanın ise genetik analiz sonuçları çıkmadığı için ekulizumab tedavisine devam ediliyor.

Tablo 2. HÜS hastalarında görülen böbrek dışı tutulum (n=11)

	STEC-HÜS (n=9)	Atipik HÜS (n=10)	Komplikasyon gelişen toplam hasta sayısı n= 11 (%57.9)
Böbrek Dışı Tutulum	1 (%11.1)	10 (%90.9)	11 (%57.9)
Kalp tutulumu*	1 (%11.1)	10	11 (%57.9)
Sol ventrikül hipertrofisi	1 (%11.1)	(%100.0)	6 (%54.5)
Mitral yetmezlik	0	5 (%50.0)	4 (%36.4)
Perikardiyal efüzyon	0	4 (%40.0)	1 (%9.1)
		1 (%10.0)	
Santral sinir sistemi tutulumu**	0	6 (%60.0)	4 (%36.4)
PRES sendromu	0	4 (%40.0)	3 (%27.3)
İşitme kaybı	0	1 (%10.0)	1 (%9.1)
Fasiyel paralizi	0	1 (%10.0)	
Gastrointestinal tutulum***	0	1 (%10.0)	1 (%9.1)
Kanama+Kolelitiyazis+koledokolitiyazis	0	1 (%10.0)	

* Sadece kalp tutulumu olan 4 hasta vardı.

**Santral sinir sistemi tutulumu olan hastaların tamamında (n=6) aynı zamanda kalp tutulumu da mevcuttu.

***Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastada (n=1) aynı zamanda kalp ve santral sinir sistemi tutulumu mevcuttu.

Tablo 3. Hastaların takip süresi, trombosit ve GFR değerlerinin düzelme süreleri

	Min-maksimum	Ortanca [%25-75 yüzdeler]
Takip süresi (ay)	1-116	15 [10-48]
Trombosit düzelme süresi (gün)	3-28	7 [6-13]
GFH düzelme süresi (gün)	4-68	20 [19.0-27.5]

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Tartışma

Hemolitik Üremik Sendrom çocuklarda beş yaş altı akut böbrek hasarının en önemli sebeplerinden biridir. Çalışmamızda Atipik HÜS'lü hastalarda renal replasman tedavisi gereksiniminin (%90) ve böbrek dışı tutulumun yüksek olması (%90) dikkat çeken bir bulguydu. Takipte atipik HÜS'lü iki hastada ölüm görülmesi (2/10, %20) atipik HÜS'ün mortalite açısından riskini göstermektedir.

Shiga-toksin üreten *Escherichia Coli* enfeksiyonu çoğunlukla iyi pişmemiş kontamine etin yenilmesiyle bulaşır.³ STEC enfeksiyonunu takiben çocuklarda çoğunlukla kanlı diyare oluşur. Bunların %85-90'ı kendiliğinden düzelirken, %10-15'inde diyareden 1 hafta kadar sonra HÜS tablosu gelişir.⁴ Çalışmamızda STEC HÜS tanısı alan hastaların altısında dışarıdan et yeme öyküsü mevcut iken üçünde net bir bulaş sebebi açıklanamadı. Atipik HÜS'lü hastaların ikisi kanlı olmayan ishal şikayetiyle başvurmuştu. Atipik HÜS'lü hastaların 1/3'ünden fazlasında, ishali HÜS başlangıcında tetikleyici olarak rol aldığı bildirilmiştir.⁶ İshal şikayetiyle başvuran bu iki hastada öncelikle STEC-HÜS olabileceği düşünülmüştür ancak HÜS atağının tekrarlaması ile atipik HÜS olduğu düşünüldüğü için genetik analiz için örnek gönderilmiştir. İshalle başvuran hastaların atipik HÜS de olabileceği akılda tutulmalıdır.

Atipik HÜS'ün görülme sıklığı toplumda %10 olarak bildirilmesine rağmen¹, çalışma grubumuzda bu oran %52.6 idi. Atipik HÜS'ün yüksek oranda

görülmesi, merkezimizin üçüncü basamak referans merkez olmasıyla açıklanabilir. Atipik HÜS'lü hastaların yaklaşık %70'i, endotel hücre ve trombositleri kompleman atak kompleksinden (MAC) koruyan kompleman genlerinde mutasyon ya da anti-kompleman faktör H (CFH) antikörlerinin varlığı sonucu oluşur.^{7,12} Genetik analiz yapılan hastalarımızın birinde Kompleman faktör I (CFI) mutasyonu diğerinde ise Diaçilgliserol Kinaz Epsilon (DGKE) mutasyonu saptanmıştır (2/12, %16.7). CFI mutasyonu olan hastamız ekulizumab tedavisi almıştı. Bu hastada, kalp, santral sinir sistemi ve gastrointestinal tutulum gelişmiş, takibinde hasta, gastrointestinal kanama sebebiyle eksitus olmuştu. DGKE mutasyonu olan hastamızda ise fasiyel paralizisi ve sol ventrikül hipertrofisi gelişmişti. Genetik mutasyon saptanan hastalarda böbrek dışı bulguların daha sık görülebileceği düşünülse de bu sonucun daha büyük hasta grubuyla yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Hemolitik Üremik Sendromlu hastalarda hipertansiyon, renal vasküler tromboz sonucu renin-angiotensin sisteminin aktivasyonu sonucu gelişmektedir. Atipik HÜS'lü hastalarda malign ve ciddi hipertansiyonun sıklıkla (%65) görüldüğü bildirilmiştir.¹³ Literatürle uyumlu olarak hastaların %84.2'sinde hipertansiyon saptandı. Ciddi hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofisi de dört hastada saptandı. Bu hastalarda çoklu antihipertansif tedaviye rağmen dirençli hipertansiyon olduğu gözlemlendi. Literatürde de Trombotik

mikroanjiyopati ilişkili hipertansiyon sebebiyle izlenen 17 hastanın 8'inde (%47) CFH, CFI, Membran kofaktör protein (MCP) ya da Kompleman 3 (C3) mutasyonu saptanmış.¹⁴ Patojenik genetik mutasyon saptanan (CFI ve DGKE) iki hastamızda da ciddi hipertansiyonun görülmesi literatürü desteklemektedir.

Eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon bir hasta hariç tüm hastalara yapılırken TDP infüzyonu, atipik HÜS'lü hastaların tamamına, tipik HÜS'lü hastaların ise biri hariç hepsine uygulandı. Her ne kadar TDP infüzyonu, atipik HÜS'ün tedavisinde eksik olan kompleman faktörlerini desteklemek amacıyla kullanılsa da tipik HÜS'ün atipik HÜS'ten ya da Trombotik Trombositopenik Purpuradan ayrımının yapılamadığı durumlarda ADAMTS 13 düzeyi sonucu çıkana kadar başlangıç tedavisi olarak verilebilir. Taze Donmuş Plazma infüzyonlarına hastalarda trombosit düzeyleri normale gelene kadar devam edildi. Her ne kadar HÜS Avrupa Çalışma Grubu'nun 2009'da yayınladığı rehberde¹⁵ erken (ilk 24 saatte) yoğun (ilk 1 ay) plazma değişimi uygulanması savunulsa da santral venöz kateter aracılığıyla plazma tedavisi alan 51 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %31'inde kateter ilişkili komplikasyonlar, sekizinde ise plazmaya karşı sensitizasyon geliştiği saptanmıştır.¹⁶ Aynı çalışmada plazma tedavisinin, böbrek fonksiyonları üzerine sınırlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise, hastalardan üçüne plazma değişimi uygulandı. Bu hastalardan birinde kronik böbrek hastalığı sebebiyle periton diyalizi ihtiyacı devam ederken diğer ikisi ise sağlıklı bir şekilde takip edilmektedir.

Ekulizumab, aHÜS hastalarının tedavisinde kullanılan, erken başlanması durumunda eGFR'de artışla ilişkili olduğu gösterilen¹⁷ anti C5 monoklonal antikordur. Ekulizumab, atipik HÜS tanısı konulan çocuklarda plazma değişimi ve santral venöz kateter komplikasyonlarından korunmak için ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.⁶ Ekulizumab tedavisine erken başlanamayacağı durumlarda plazma değişimi veya plazma infüzyonu önerilmektedir. Ekulizumab tedavisi kesildikten sonra relaps oranı %30 olarak

bildirilmiş ve ekulizumab tedavisi kesilen hastaların yakın izlemi önerilmiştir.¹⁸ Ekulizumab tedavisinin ne kadar süre verilmesi gerektiği net olarak bilinmese de, hastaların yakın takip edilerek kesilebileceği ile ilgili yayınlar bulunmaktadır.¹⁹ Atipik HÜS'lü 10 hastamızdan sekizine ekulizumab tedavisi verilmiştir. Bu hastalardan ikisi eksitus olurken, dördünde genetik analiz sonucunun normal gelmesi sebebiyle ekulizumab tedavisi kesilmiştir. Genetik analiz sonucu çıkmayan iki hasta, ekulizumab tedavisi almaya devam etmektedir. Bu hastalardan biri, periton diyalizine devam ederken diğerinin böbrek fonksiyon testleri en son kontrollerinde normaldi. Ekulizumab tedavisi kesilen dört hastada takip süresince relaps gözlenmemiştir.

Literatürde HÜS'lü hastaların yaklaşık yarısında renal replasman tedavisi gerektiği, PD ya da HD'nin birbirine üstünlüğünün gösterilemediği bildirilmiştir.⁵ Başka bir çalışmada atipik HÜS'lü hastalarda RRT gereksinimi 15/19 (%78.9) olarak raporlanmış.²⁰ Çalışmamızda ise hastaların 12'sinde (%63.2) RRT ihtiyacı gelişmiş olup özellikle atipik HÜS'lü hastaların çoğunda (%90) RRT ihtiyacının gelişmesi dikkat çekicidir.

STEC-HÜS'ün yaklaşık %20'sinde ekstrarenal bulgular ortaya çıkar, bunlar kardiyak (iskemi, kalp yetmezliği), endokrin (Diabetes Mellitus), nörolojik (Ensefalopati, nöbet, koma, hemiparezi, kortikal körlük) ve gastrointestinal (nekroz, perforasyon, striktür oluşumu, pankreatit) tutulum olup bunların mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (5). Atipik HÜS'lü hastaların %50'sinde ekstrarenal bulgular görülebilmektedir.^{21,22} Bunlar; santral sinir sistemi(%27.2), gastrointestinal sistem (%11.8), solunum sistemi (%7.1) ve kardiyovasküler (%7.1) sistem tutulumu olarak bildirilmiştir.²³ Çalışmamızda tipik HÜS'lü hastaların sadece birinde (%11.1), atipik HÜS'lü hastaların ise tamamında böbrek dışı tutulum gözlemlendi. Atipik HÜS'lü iki hastanın eksitus olması da atipik HÜS'ün agresif seyrini göstermektedir.

Sonuç

HÜS, çocuklarda akut böbrek yetmezliğinin önemli bir sebebi olup HÜS'e hipertansiyon sıklıkla eşlik etmektedir. Özellikle atipik HÜS'te böbrek dışı tutulum, RRT ihtiyacı ve mortalite oranı yüksektir. Atipik HÜS'lü hastaların erken dönemde tanınması, etiyolojiye yönelik genetik testlerin gönderilmesi, prognozu belirlemek ve tedaviyi planlamak açısından önem taşımaktadır.

Teşekkür

Hastaların genetik analizinin yapıldığı Hacettepe Üniversitesi Pediatri Nefroloji Ünitesi Nefrogenetik Laboratuvarı ve Gazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'na teşekkür ederiz.

Yazar katkıları: SSD: Hipotezin oluşturulması, tasarım, yorumlama, makalenin yazımı

EDV: Veri toplama ve işleme, yorumlama

AD: Hipotezin oluşturulması, tasarım, yorumlama

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Schifferli A, von Vigier RO, Fontana M, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997–2003. *Eur J Pediatr.* 2010; 169: 591–8.
2. Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM, et al. Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 590–6.
3. Rangel JM, Sparling PH, Crowe C, et al. Epidemiology of Escherichia coli O157:H7 outbreaks, United States, 1982–2002. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 603–9.
4. Tarr PI, Neill MA, Clausen CR, et al. Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome: Importance of early cultures in establishing the etiology. *J Infect Dis.* 1990; 162: 553–6.
5. Walsh PR, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child.* 2018; 103(3): 285–291. doi: 10.1136/archdischild-2016-311377. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28899876.
6. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(1): 15–39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25859752.
7. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol.* 2013; 33: 508–30.
8. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 41–57.
9. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 360: 544–6.
10. Nürnberg J, Philipp T, Witzke O, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 360: 542–4.
11. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015; 87: 1061–73.
12. Ståhl AL, Vaziri-Sani F, Heinen S, et al. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood.* 2008; 111: 5307–5315.
13. Cavero T, Arjona E, Soto K et al. Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2019; 96(4): 995–1004. doi: 10.1016/j.kint.2019.05.014. Epub 2019 May 31. PMID: 31420192.

14. Karoui KE, Boudhabhay I, Petitprez F et al. Impact of hypertensive emergency and rare complement variants on the presentation and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica*. 2019; 104(12): 2501-2511.
15. Ariceta G, Besbas N, Johnson S et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4): 687-96. doi: 10.1007/s00467-008-0964-1. Epub 2008 Sep 18. PMID: 18800230.
16. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1967-1978
17. Legendre C, Greenbaum L, Sheerin N et al. Eculizumab efficacy in aHUS patients with progressing TMA, with or without prior renal transplant [Abstract]. *Am J Transplant*. 2013; 13:278-279
18. Olson SR, Lu E, Sulpizio E et al. When to Stop Eculizumab in Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies. *Am J Nephrol*. 2018; 48(2): 96-107. doi: 10.1159/000492033. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30110670.
19. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(11): 2261-2277. doi: 10.1007/s00467-018-4091-3. Epub 2018 Nov 6. Erratum in: *Pediatr Nephrol*. 2019 Jan 15;; PMID: 30402748; PMCID: PMC6794245.
20. Conkar S, Mir S, Berdeli A. Genetics and consequences of atypic hemolytic uremic syndrome in Turkish children. *IJKD*. 2019; 13(5): 316-321.
21. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra renal manifestations of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr*. 2014; 2:97.
22. Fremeaux-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*. 8 :554-562
23. Fidan K, Göknaar N, Gülhan B et al. Extra-Renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33(8): 1395-1403. doi: 10.1007/s00467-018-3933-3. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29610995.