

OLGU BİLDİRİMİ

## Erişkin Hastada Atipik Hemolitik Üremik Sendrom: Olgu Sunumu

Yavuz AYAR<sup>1</sup>, Alparslan ERSOY<sup>1</sup>, Abdülmecit YILDIZ<sup>1</sup>,  
Derya KÖSEOĞLU TAYMUR<sup>2</sup>, Sevinç Tuğçe KARAYEL<sup>3</sup>,  
Muhammet Rıdvan GÖMLEKSİZ<sup>3</sup>, Mustafa GÜLLÜLÜ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Çekirge Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>3</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS), hayatı tehdit eden, kontrolsüz kompleman aktivasyonu ile seyreden, ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık, normal HÜS e göre erişkin yaş grubunda daha fazla görülmektedir. Hastalığın morbiditesi ve mortalitesi yüksektir. HÜS ün gelişiminde enfeksiyöz faktörlerin ve toksinlerin büyük rolü vardır. *Salmonella* enfeksiyonları da nadir olarak bu sendroma yol açmaktadır. Olgumuzda erişkin yaşta *Salmonella typhi* enfeksiyonuna sekonder gelişen non-oligürik böbrek yetmezliği olan, atipik HÜS olgusunun, klinik ve laboratuvar bulgularını sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Hemolitik üremik sendrom. Akut böbrek yetmezliği. *Salmonella typhi*.

### Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adult Patient: Case Report

#### ABSTRACT

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) is a life threatening and progressive disease due to uncontrolled complement activation. The disease is more often seen in adulthood age group compared to normal HUS. Morbidity and mortality of the disease is high. In the development of HUS has toxins and infectious factors a big role. *Salmonella* infections are rare causes of this syndrome. In our case, we presented atypical HUS secondary to *Salmonella typhi* infections in adult non-oliguric renal failure patient with clinical and laboratory findings.

**Key Words:** Hemolytic uremic syndrome. Acute renal failure. *Salmonella typhi*.

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), ilk olarak Gasser ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, hemolitik anemi (mikroanjyopatik), trombositopeni ve akut böbrek hasarı triadından oluşmaktadır. Histopatolojik olarak böbrekte ve diğer organlarda arteriyol ve mikrovasküler yapılar da trombotik mikroanjyopati ile kendini göstermektedir<sup>1-3</sup>. Atipik HÜS tanımı, prodromal ishal görülmeyen, ishal ile seyreden ve doğuştan metabolik problemi olmayan olgular için kullanılmaktadır ve HÜS olgularının yaklaşık %10 unu oluşturmaktadır. Hastalık, genellikle kontrolsüz ve aşırı kompleman aktivasyonuna öncülük eden genetik hata sonucu gelişen, yaşam boyu devam eden kronik bir

hastalıktır<sup>4,5</sup>. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ile HÜS ayrımı, TTP de ADAMTS13 düzeyi aktivitesinin <5 olması ile yapılır. Hastalığın seyri sırasında nöbet, bilinç bulanıklığı gibi nörolojik semptomlar da görülebilmektedir<sup>4</sup>. Sendrom çevresel ve genetik faktörlere bağlı meydana gelmektedir (Tablo I)<sup>6</sup>. Böbrek hasarı tüm aHÜS hastalarında ana belirti olmayabilir. Hastaların %17'sinde böbrek yetmezliğinin eşlik etmediği hematüri ve proteinüri gözlenmiştir<sup>6</sup>. Bunun yanında merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem tutulumu gözlenebilir ve çoklu organ yetmezliği semptomları hastalıkta tespit edilebilir<sup>7,8</sup>. *Escherichia coli* (STEC), *Enterohemorajik Escherichia coli* O157:H7 ve O104:H4, *Shigella dysenteriae* tip 1, *Salmonella enteritidis* ve *typhi*, *S.pneumoniae* vb enfeksiyonlar da HÜS e yol açmaktadır. *Salmonella* enfeksiyonlarına bağlı HÜS etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ve nadir gözlenmektedir<sup>7-9</sup>. HÜS çocukluk döneminde, atipik HÜS erişkinlerde daha sık görülmektedir<sup>4,10</sup>.

Geliş Tarihi: 11.Aralık.2014

Kabul Tarihi: 19.Şubat.2015

Dr. Yavuz AYAR  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nefroloji, Bursa  
Tel. 0 224 295 14 64  
e-posta: yavuzayar@hotmail.com

**Tablo I-** Hemolitik üremik sendrom nedenleri

<b>Edinsel Faktörler</b>
E. Escherichia coli O157: H7; O104: H4
Shigella dysenteriae tip 1
Salmonella enfeksiyonları
İnvazif S. pneumoniae enfeksiyonu
HIV enfeksiyonu
Siklosporin, kinin, tiklopidin, klopidogrel
Sistemik lupus eritematozus
Maligniteler
Solid organ nakilleri
Hematopoetik kök hücre nakli
<b>Kalıtısal Faktörler</b>
<b>Gen mutasyonu gözlenen atipik HÜS</b>
Kompleman düzenleyici -CFH, CFI, ve MCP kodlayan genlerdeki mutasyonlar
Kompleman aktivatör C3 ve kompleman faktör B genlerindeki mutasyonlar
Trombomodülin mutasyonu
CHF -DEAP HÜS e karşı antikorlar
<b>Metabolik hastalıklar</b>
Kobalamin C eksikliği
Metionin sentaz eksikliği
Koenzim Q (süksinat koenzim Q redüktaz (kompleks II) eksikliği)
Folat eksikliği
DGKE (kodlayan diasilgliserol kinaz ε) mutasyonları
<b>Edinsel ve Kalıtısal Faktörler</b>
E. coli O157: H7 ve CHF, MCP mutasyonlar
S. pneumoniae ve CFI, CHF, THBD mutasyonlar
Hematopoetik kök hücre nakli
CblC eksikliği ve CFH mutasyonu
Sisplatin kaynaklı atipik HÜS ve bir heterozigot CD46 mutasyonu

Olgumuzda, 47 yaşında, ishal ve ateş şikayetleri ile başvuran, bayan hastada, *Salmonella typhi* enfeksiyonu sonrası gelişen, akut böbrek hasarlı, atipik HÜS vakasını sunduk. Hastamızda plazma ferez ve antibiyoterapiye yanıt aldık.

## Olgu

48 yaşında bayan hasta dış merkeze, 3-4 gündür süren kanlı, mukuslu, sulu dışkılama ile başvurmuştu. Günde 8-10 kez, kanlı, mukuslu dışkılaması, bulantı ve kusması olan hastanın oral alımı yetersizdi. Genel durumu orta, şuuru açık, koopere ve oryante idi. Nörolojik muayenesinde taraf bulgusu bulunmadı. Vücut ısısı 36.5°C, tansiyon arteryel 100/70 mmHg olan hastanın gaita mikroskobisi ve kültürü alındıktan sonra seftriakson 2 g/gün, metronidazol 1.5 g/gün ampirik olarak başlanmıştı. Olgunun fizik muayenesinde, bağırsak seslerinde artış ve batında derin palpasyonla hassasiyet dışında patolojik bulgu yoktu. Gaita mikroskopisinde bol lökosit ve eritrosit gözlenirken, gaita kültürlerinde üreme gözlenmedi. Dış merkezde Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne yatışı yapılan hastanın, yatış serum biyokimya parametreleri lökosit (WBC) 16350 K/μL, kreatinin 0.68 mg/dL, hemoglobin (Hgb)

9.9 g/dL, trombosit (PLT) 297000 K/μL, aspartat aminotransferaz (AST) 15 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) 22 IU/L idi. Takiplerinde hastanın ateşi olmadı. Genel durumu stabilleşen olguda dışkılama sayısı azaldı. Yatışının 3. gününden itibaren dışkıda makroskopik olarak kan görülmeyen hastanın, kreatinin 2,74 mg/dL, laktat dehidrogenaz (LDH) 757 IU/L, WBC 25780 K/μL, Hgb 7.8 g/dL, PLT 93000 K/μL, CRP 2.04 mg/dL idi, indirekt bilirubin normaldi. Direkt coombs testi negatif, koagülasyon testleri normal olan (INR 1.12, APTT 31.7, protrombin zamanı 12,8) hastanın periferik yaymasında şistositler (>%10), helmet hücreleri, birkaç alanda fragmente eritrositler ve polikromazi gözlemlendi. Tam idrar tetkikinde 1+protein dışında bir özellik yoktu. Hasta HÜS öntanısıyla tarafımıza yönlendirildi.

Hastanın Nefroloji Kliniği'mizde mevcut antibiyoterapisine devam edildi. Yaklaşık 1500-2000 cc diürezisi olan hastaya, intravenöz 2500-3000 cc hidrasyon planlandı. Periferik yayması tekrarlandı, benzer bulgular saptandı. 24 saatlik idrarda tetkikinde 0.624 g/gün proteinüresi olan hastanın, retikülosit düzeyi 6,7 olarak tespit edildi. Serum *Salmonella typhi* O antijeni 1/100 kopya pozitif olan olgumuzun, bakılan otoantikorları (ANA, ANCA vd) negatifti. Mevcut klinik tablo HÜS olarak değerlendirilerek plazmaferez tedavisi başlandı. Renal ultrasonografide böbrek boyut, korteks, kontur ve ekosu, toplayıcı sistem doğaldı. Olgumuzun LDH düzeyleri 405 IU/L ye kadar geriledi. ADAMTS 13 aktivitesi, HÜS ile uyumlu olarak >5 gelen hastanın PLT düzeyi 137000, Hgb 8.27 g/dL olarak gözlemlendi, eritrosit replasmanı yapıldı. Gastroenteriti gerileyen olgumuzun, yatışının 8.günü üre 51 mg/dL, kreatinin 0.95 mg/dL, LDH 308 IU/L ye kadar geriledi. Hastanın PLT si 213000 e kadar yükseldi. Antibiyotik tedavisi 14.güne tamamlanan hastaya 10 seans plazmaferez uygulandı. Hasta şifa ile taburcu edildi.

## Tartışma

Hemolitik üremik sendrom, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, renal yetmezlik ile karakterize sistemik bir trombotik mikroanjiyopatidir (TMA). Tipik HÜS, Shiga toksin üreten *Escherichia coli* ya da streptokok enfeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Atipik HÜS, kontrolsüz ve aşırı kompleman aktivasyonuna öncülük eden genetik hata sonucu gelişen, yaşam boyu devam edebilen, her yaş grubunda görülebilen, kronik bir hastalıktır. ADAMTS 13 1427 aminoasitten oluşan bir çinko metaloproteaz olup endotelten salgılanmaktadır. Von Willebrand faktörü (VWF) bu proteazı plazmada polimerlerden multimerlere dönüştürerek etkinliğini azaltır. Böylece trombüs oluşumu engellenir. aHÜS'ün genetik formunda ADAMTS 13 ü kodlayan genlerde mutasyon mevcuttur<sup>3,10</sup>. Bu Trombosit aktivasyonu ve endotel hasarı, küçük damarlarda çok sayıda trombüs oluşumuna,

## Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

enflamasyon ve oklüzyonla karakterize sistemik TMA'ya neden olur<sup>11,12</sup>. Atipik HÜS te, düşük trombosit sayısı, hemoliz, beyin, böbrekler, kalp ve diğer organları da etkileyecek şekilde, tüm küçük damarlar da tromboz oluşumu izlenir. Hastaların yarısı erişkin yaş grubundandır. Genetik mutasyon gösterilmesi zorunlu değildir. HÜS ün aksine Shiga toksin negatiftir. Olgularda %30 diyare, %48 nörolojik bulgular (konfüzyon, nöbet, inme, konvülsiyon, nöbet, ensefalopati vb), %43 kardiyak semptomlar (miyokard enfarktüsü, tromboemboli, kardiyomiyopati vb) gözlemlenir<sup>6,10</sup>. TTP de benzer bulgular görülmekle beraber nörolojik bulgular çoğunlukla izlenir ve atipik HÜS ün aksine ADAMTS 13 aktivitesi  $\leq 5$  tir<sup>13</sup>. Böbrek hasarı; akut veya kronik renal yetmezlik ya da proteinüri şeklinde kendini gösterebilir. Başlangıç belirtilerinden farklı olarak hastaların çoğunda son dönem böbrek yetmezliği görülebilir. Böbrek hasarı tüm aHÜS hastalarında temel belirti olmayabilir. Hastaların %17'sinde yalnızca hematüri ve proteinüri gözlenirken, renal yetmezliğe rastlanmayan olgular da vardır. Hastalığın tekrarlayabileceği ve ömür boyu sürebileceği de gözlemlenmiştir<sup>14</sup>. *Salmonella* enfeksiyonu ile HÜS birlikteliği bildirilmekle beraber, HÜS patogeneziindeki rolü kesin bilinmemektedir. Ancak gram (-) bir mikroorganizma olarak, hücre duvarı yapısındaki lipopolisakarid in pirojenik endotoksin olarak etki göstererek, hastalığın semptom ve bulgularına neden olabileceği düşünülmektedir. Endotoksin, endotel hücrelerinde hasar oluşturarak direkt yolla ve TNF, IL-6, IL-8 gibi stokinlerin salınımına yol açarak indirekt yolla platelet, lökosit ve koagülasyon kaskadının aktivasyonuna ve renal vazokonstrüksiyona neden olarak HÜS triadını oluşturabilir<sup>2</sup>. Ülkeimizde Erdoğan ve ark.<sup>15</sup> *Salmonella*'ya sekonder çocukluk yaş döneminde iki olgu sunmuşlardı. Baker ve ark. tifo id ateş saptanan 48 hastada, 6 HÜS olgusu gözlemlemişlerdi. Hastaların yaşları 18 ile 45 arasında değişmekteydi<sup>14</sup>. İspanya'da yapılan retrospektif bir çalışmada, ortalama yaşı 2 yıl 11 ay olan 58 hasta incelenmişti. 7 hastada *Streptococcus* a bağlı atipik HÜS, 41 hastada *E.coli* ve *Salmonella typhi* ye bağlı HÜS tespit edilmişti<sup>11</sup>. HÜS tedavisinde antibiyoterapi, plazmaferez, diyaliz ve Eculizimab (anti C5b-9) önemli rol oynamaktadır. Eculizimab tedavisi öncesi *Neisseria*'ya karşı mutlaka aşılama yapılmalıdır. Avrupa İlaç Ajansı (The European Medicines Agency) Eculizimab tedavisinin ömür boyu sürmesi gerektiğini tavsiye etmektedir. Plazmaferez özellikle tanı konulduktan sonra ilk 24 saatte önerilmektedir. Günlük ardışık 5 seans sonrası haftada 5 seans ve ardından haftada 3 seans ile tedaviye devam edilmesi uygun görülmektedir. Klinik gereklilik ve laboratuara göre (PLT>150000 K $\mu$ L olacak şekilde) haftalık plazmaferez tedavisine devam edilebilir<sup>16-19</sup>. Hastamız sağlık merkezine kanlı mukuslu dışkılamayla başvurmuştu. Akut renal yetmezlik, trombositopeni ve hemoliz bulguları (LDH yüksekliği, periferik yayma bulguları,

anemi vb) HÜS tanısını koymamıza yol açmıştı. Antibiyoterapi ve plazmaferez ile hastada tedaviye yanıt alınmıştı.

Sonuç olarak atipik HÜS; erken tanı konması ve tedaviye başlanması mortaliteyi ve morbiditeyi önlemede kritik bir öneme sahiptir. Hastalığın her yaşta görülebileceği unutulmamalı, TTP ile ayırımında ADAMTS 13 aktivitesi <5 olmaması, Shiga toksin negatifliği tanıda önemlidir. Hastalığın tekrarlayabileceğinden, gerekirse tedaviye ömür boyu devam edilmelidir.

## Kaynaklar

1. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: Bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr.* 1955;85:905-909.
2. Kaplan BS, Drummond KN. The hemolytic-uremic syndrome is a syndrome. *N Engl J Med.* 1978;298:964-966.
3. Han-Mou Tsai. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2010; 91(1):1-19.
4. Sajjan T, Vinay S, Sonu N, Alan P. How atypical can Atypical Hemolytic Uremic Syndrome be? *Clin Case Rep.* 2014;2(2):57-9.
5. Sánchez-Corral P, Melgosa M. Advances in understanding the aetiology of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Br J Haematol.* 2010;150(5):529-42.
6. Eriksson, K. J., S. G. Boyd, and R. C. Tasker. 2001. Acute neurology and neurophysiology of haemolytic-uraemic syndrome. *Arch. Dis. Child.* 84:434-5.
7. Sellier-Leclerc AL, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2392-400.
8. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(12):2180-7.
9. Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(6):1126-33.
10. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):622-33.
11. Giménez Lort A, Camacho Díaz JA, Vila Cots J, Vila Santandreu A, Jordán Garcíá Y, Palomeque Rico A et al. Hemolytic-uraemic syndrome. A review of 58 cases. *An Pediatr (Barc).* 2008;69(4):297-303.
12. Rees L. Atypical HUS: time to take stock of current guidelines and outcome measures? *Pediatr Nephrol.* 2013;28(5):675-7.
13. Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med.* 2012;41(3 Pt 2):e115-35.
14. Jha DK, Singh R, Raja S, Kumari N, Das BK. Clinicolaboratory profile of haemolytic uremic syndrome. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2007;5(4):468-74.
15. Erdoğan Ö, Öner A, Bülbül M, Gülay Demircin, Duru F. *Salmonella* Enfeksiyonunun Hemolitik Üremik Sendrom Etiyolojisiindeki Rolü. *Türk Nefrol Diyaliz ve Transpl.* 1996;3:136-8.
16. Ekinci Z, Candan C, Alpay H, Canpolat N, Akyüz SG, Gündüz Z et al. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr.* 2013;55(3):246-52.

17. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Sep 8;6:60.
18. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1844-59.
19. Baker NM, Mills AE, Rachman I, Thomas JE. Haemolytic-uraemic syndrome in typhoid fever. *Br Med J.* 1974;2(5910):84-7.