

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Kaan GÜLLEROĞLU¹, Başak GÜLLEROĞLU², Esra BASKIN¹

¹Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZET

Mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile giden hemolitik üremik sendrom geniş bir hastalık yelpazesinin ortak sonucudur. Kompleman sisteminin düzenlenmesi ile ilgili bozukluklar atipik hemolitik üremik sendromun en önemli nedenleridir. Atipik hemolitik üremik sendrom olgularının %50'sinden fazlası komplemanın alternatif yolunun düzenlenmesindeki bozuklukla ilişkilidir. Klinik bulgular trombotik mikroanjyopati varlığı sonucu ortaya çıkarlar. Akut dönemde yüksek mortalite ve morbidite riski olan hastalıkta, ileri dönemde de son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme olasılığı artmıştır. Nörolojik, pankreatik ve kardiyak tutulum gibi farklı, böbrek dışı komplikasyonların gelişimi de sistemik trombotik mikroanjyopatiye bağlı olarak ortaya çıkar. Monoklonal anti-C5 antikoru olan eculizumab son birkaç yıldır kullanımdadır. Eculizumab komplemanın alternatif yolunda proinflatuvar C5a ve litik C5b-C9 kompleks oluşumunu durdurur. Son dönemde artan tecrübelerin ışığında artık atipik hemolitik üremik sendrom tedavisinde eculizumab ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Eculizumab tedavisi başlanırken kullanım süresinin bilinmemesi ve kesildikten sonra hangi hastada ciddi relapsların gelişebileceğinin ön görülebilmesi bu tedavi şeklinin belirsizlikleridir. Bununla birlikte eculizumab kullanımı hayat kurtarmakla kalmayıp, hastalık başladıktan sonra uygun süre içinde başladığı takdirde böbrek işlevlerini geri döndürerek hastanın yaşam kalitesini de artıran bir tedavi şeklidir.

Anahtar Sözcükler: Atipik hemolitik üremik sendrom, Eculizumab, Trombotik mikroanjyopati

ABSTRACT

Atypical hemolytic uremic syndrome is the result of a spectrum of diseases. Disorders of complement regulation are the most important reasons in the etiology. It is associated with defective regulation of the alternative complement pathway in over 50% of the cases. Clinical abnormalities are related with the presence of thrombotic microangiopathy. Patients with atypical hemolytic uremic syndrome have a poor prognosis with a high mortality and morbidity in the acute phase of the disease and progression to end-stage renal disease in 50% of the cases. Various extra renal complications due to systemic thrombotic microangiopathy may occur in HUS, including neurological, pancreatic and cardiac involvement. Eculizumab is a humanized monoclonal anti-C5 antibody. It blocks the alternative complement pathway at the level of proinflammatory C5a and lytic C5b-9 complex generation. With the increase in experience, eculizumab therapy may be the first-line treatment. We do not know the optimal duration of eculizumab therapy. We also do not know in which patient a severe relapse could develop. At this moment we can suggest that eculizumab is life-saving and enhances the quality of life.

Key Words: Atypical hemolytic uremic syndrome, Eculizumab, Thrombotic microangiopathy

GİRİŞ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile giden ve hayatı tehdit eden bir klinik tablodur. Klinik bulgular trombotik mikroanjyopati (TMA) sonucu ortaya çıkarlar. TMA endotel hücre aktivasyonu, von Willebrand faktör salınımı, platelet aktivasyonu ve agregasyonu, lökosit migrasyonu ve

prokoagülan durum ile karakterizedir (1). Escherichia coli ilişkili (STEC)-HÜS tüm olguların %90'ını oluşturur (2). Geriye kalan %10 olgu atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS) başlığı altında sınıflandırılır. Mortalite oranı çocukluk çağında daha yüksek olmakla beraber böbrek işlevlerinin prognozu erişkin yaştaki aHÜS'lü olgularda daha kötüdür. Çocukluk çağındaki aHÜS'lü hastalarda hastalığın ilk yılında tekrar gelişme olasılığı %57'dir ve çocukların %20'sinde hastalık son dönem böbrek

yetmezliğine ilerler. Yakın dönemde yapılmış bir çalışmada tüm hastaların %23'ünde çocukların ise %56'sında aHÜS gelişiminin 2 yaşından önce olduğu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte olguların yaklaşık %60'ı erişkin yaşlarda gelişir (3). Bu bulgular aHÜS'ün sadece erken çocukluk çağını etkileyen bir hastalık olmadığını göstermektedir. aHÜS farklı pek çok nedene bağlı gelişen ortak bir tablodur. Kompleman sisteminin düzenlenmesi ile ilgili bozukluklar aHÜS'ün en önemli nedenleridir. Bozuk ADAMSTS13 aktivitesi, trombomodülin'in genetik yokluğu, bozuk kobalamin metabolizması, enfeksiyon etkenleri (HIV, vb.), gebelik, maligniteler, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu ve ilaç kullanımı (kinin, kalsinörin inhibitörleri, vb) diğer aHÜS nedenlerinden bazılarıdır (4, 5) (Tablo 1).

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMUN PATOGENEZİ

Atipik hemolitik üremik sendrom olgularının %50'sinden fazlası komplemanın alternatif yolunun düzenlenmesindeki bozuklukla ilişkilidir. Kompleman faktör H (CFH), membran kofaktör protein (MCP: CD46), Kompleman faktör I (CFI), trombomodülin, faktör B, C3 mutasyonları veya faktör H'a karşı gelişen antikorlar aHÜS'e eğilimi arttıran nedenlerdir. Tüm bu değişiklikler komplemanın alternatif yolunun aşırı aktivasyonu ile sonuçlanır (6,7). Kompleman aktivasyonunun düzenlenmesindeki bozukluk sitotoksik C5b-C9 kompleksinin ve C3a ve C5a anafilatoksinlerinin aşırı üretimine sebep olur. Membran atak kompleksi endotel hücre ölümüne, intimal ödeme ve hücresel çoğalmaya yol açar. Bu olay protrombotik maddelerin subendotelial alanda artışı, koagülan sistemin aktivasyonunu ve fibrin birikimini tetikler. Mikrovasküler tıkanma doğrudan endotelial ödeme gelişimi ve subendotelial genişleme ile sonuçlanır. C3a ve C5a ilişkili anormal vasküler geçirgenlik beyin ve diğer yaşamsal organlarda interstisyel ödeme gelişimine yol açar. Bilinç değişiklikleri, nöbetler, kardiyak disfonksiyon, ani kalp durması, perikardiyal efüz-

yon, dispne, plevral efüzyon, pulmoner infiltrasyon, karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, pankreatit, ödem ve böbrek yetmezliği gelişebilir (8). Serum C3 düzeyi düşük veya normal sınırlarda olabilir. Düşük serum kompleman C3 düzeyleri aHÜS'te kompleman düzenlenmesindeki bozukluğa işaret etmekle birlikte tanı için varlığı şart değildir (9) (Şekil 1).

Von Willebrand faktör (VWF) trombosit adezyonu ve agregasyonundan sorumlu proteindir. Büyük VWF multimerleri trombosit adezyon ve agregasyonunda daha etkilidirler. Bu multimerler karaciğerden salınan bir proteaz olan ADAMSTS13 tarafından dolaşımdan temizlenirler. ADAMSTS13 aktivitesinde bozukluk hemolitik anemi ve trombositopeni ile başlayıp böbrek tutulumunun da eklendiği trombotik trombositopenik purpura'ya (TTP) yol açar (10). Farklı bir mekanizma üzerinden aHÜS ile benzer klinik bulgulara yol açan bu durum ayırıcı tanıda gözden kaçırılmamalıdır.

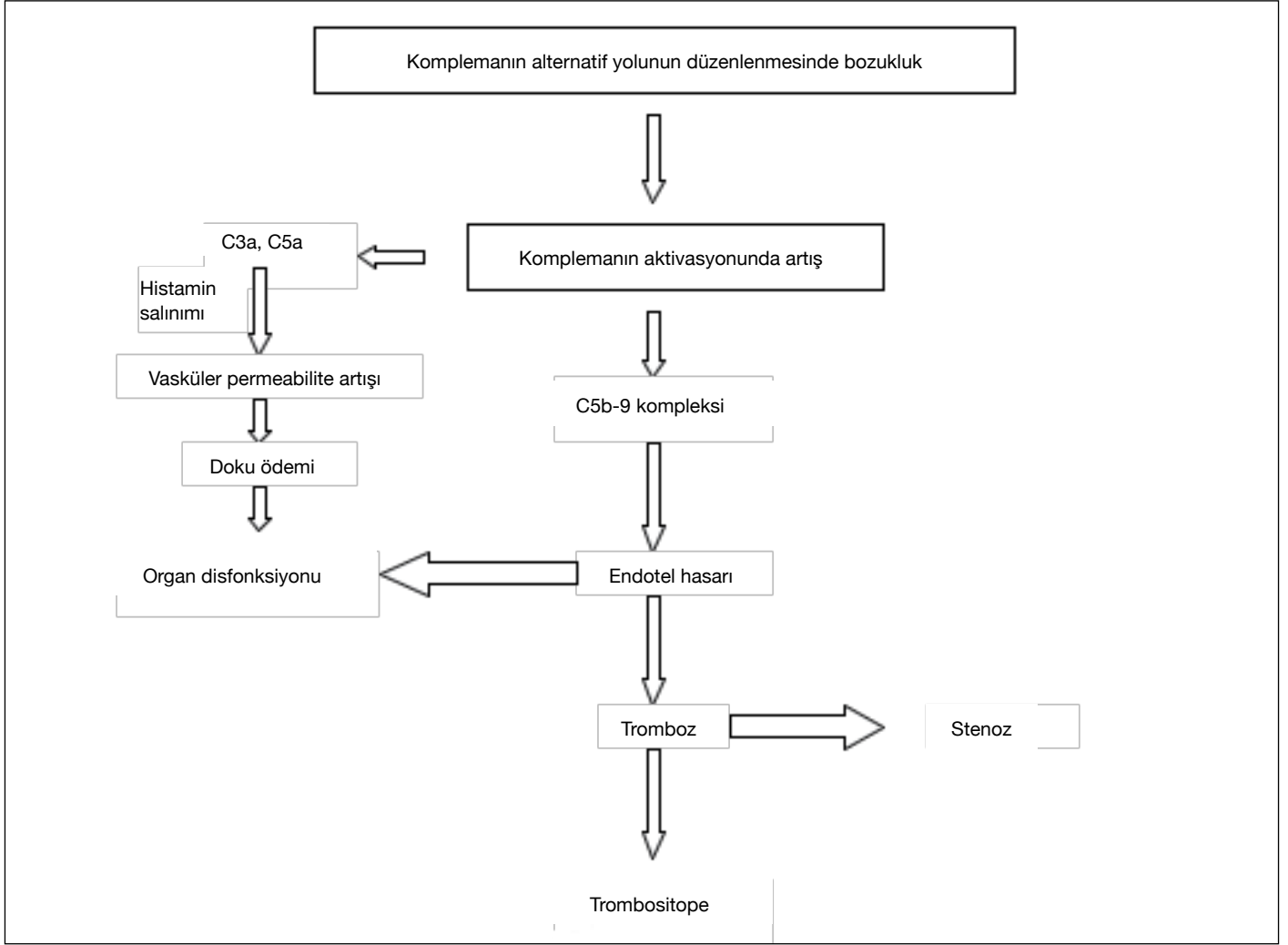
ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMUN GENETİĞİ

Atipik HÜS'lü olguların yaklaşık %50-70'inde kompleman düzenleyicileri (CFH, CFI, kompleman faktör H ilişkili proteinler – CFHR-, MCP) ve kompleman aktivatörlerini (kompleman faktör B –CFB- ve C3) kodlayan genlerde mutasyon saptanabilmektedir (2). Kompleman genlerinde bildirilen çeşitli mutasyonlar sonuçta komplemanın alternatif yolunun aşırı aktivasyonuna, C3 ve C5'in aşırı salınımına ve litik C5b-9 kompleksinin oluşumuna neden olurlar. Bu aktivasyonu plateletlerin aktivasyonu, endotel hasarı, inflamasyon ve sistemik mikroanjyopatik lezyonlar izler (11).

Kompleman faktör H komplemanın alternatif yolunun en önemli sıvı dönem düzenleyicisidir. C3b'nin proteolitik inaktivasyonunu sağlar, faktör B ile C3b'ye bağlanmak için yarışır ve C3 konvertazın bileşenlerine yıkımını hızlandırır. Ayrıca CFH komplemanın konak yüzeyleri üzerindeki işlevini de düzenler (6). Atipik HÜS ile ilişkili çoğu CFH mutasyonunun heterozigot olması, bu mutasyonların

Tablo 1: Atipik hemolitik üremik sendromun nedenleri.

Kompleman sisteminin düzenlenmesi ile ilgili bozukluklar (komplemanı düzenleyen ve aktive eden proteinlerde mutasyon)
Bozuk ADAMSTS13 aktivitesi
Trombomodülin'in genetik yokluğu
Bozuk kobalamin metabolizması
Stx üretmeyen ishal etkenleri (Norovirüs, Campylobacter upsaliensis, Clostridium difficile)
Solunum yolu enfeksiyonları (Bordetella pertussis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae)
Viral enfeksiyon etkenleri (Varicella, Cytomegalovirus, Influenza, Hepatit A, Hepatit C, HIV, Coxsackie B virus, EBV, HPV B19)
Gebelik
Maligniteler
Otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu, C3 nefropati)
İlaç kullanımı (kinin, kalsinörin inhibitörleri, sisplatin, gemsitabin, mitomisin, klopidogrel, interferon α ve β , siklosporin, oral kontraseptifler, kokain, eroin, vb.)
Metilmalonik asidüri ve homosistinüri birlikteliği



Şekil 1: Atipik hemolitik üremik sendromun patogenezi.

baskın bir negatif etkiye sahip oldukları şeklinde yorumlanabilir (12).

CFH ilişkili plazma proteinlerinin bozukluğu ve CFH'ya yönelik antikor varlığında gelişen aHÜS (DEAP-HUS) başka bir alt grubu oluşturmaktadır. Kalıtsal ve kazanılmış faktörlerin birlikteliği ile meydana gelir. Bu antikolar altta yatan genetik bir bozukluk üzerinde gelişirler. Burada genellikle CFH1 ve CFH3 genlerinin homozigot kromozomal delesyonunun altta yatan temel bozukluk olduğu düşünülmektedir. DEAP-HUS'te gelişen otoantikolar, CFH mutasyonları ile birlikte C-terminal tanıma bölgesine yönelik olarak gelişmekte ve yüzeye bağlanmak için yarışmaktadırlar. Mutant CFH'nın bağlanmasındaki azalma veya yokluk konak hücre yüzeylerinin ve membranlarının korunmasında azalma ile sonuçlanmaktadır (13).

Membran kofaktör protein (MCP: CD46)'da mutasyon varlığı C3b'ye bağlanmada ve kofaktör aktivitesinde azalma ile karakterizedir. MCP mutasyonları çocukluk çağında erişkinlerden daha sık görülür. MCP mutasyonu olan hastalarda serum C3 düzeyleri genellikle normal sınırlardadır. Serum C3 düzeyi

düşük bazı MCP mutasyonu olan hastalarda komplemanın sıvı fazda aktivasyonundan sorumlu başka bir mutasyon daha eşlik etmektedir (11).

Kompleman faktör I mutasyonları, sıvı faz ve hücre yüzeyinde C3b/C4b'nin değişmiş yıkımı ile CFI'nın salınımında bozukluğa veya kofaktör aktivitesinde azalmaya neden olurlar (13). C3b ve C4b'nin sınırlı proteolitik yıkımı aracılı inaktivasyonu, C3 ve C5 konvertaz oluşumunu koruyarak komplemanın klasik ve alternatif yollarının baskılanmasına sebep olur (4). Hastaların üçte birinde serum CFI düzeyi ve %20-30'unda serum C3 düzeyi düşer (11).

Kompleman faktör B mutasyonu da gösterilen mutasyonlar arasındadır. Bu komplemana ait mutasyonlar, C3 konvertazın artmış sürekliliği ve aktivitesine neden olurlar. Bu durum komplemanın glomerüler endotel hücrelerinde birikiminin artmasına yol açar (15).

C3 kompleman sisteminin ana bileşenidir. Komplemanın klasik ve alternatif yollarının aktivasyonunda merkezi bir rol oynar. Çoğunlukla C3 mutasyonu sonucunda C3'ün MCP'ye

bağlanmasında sorun ortaya çıkar. Plazma C3 düzeyi hastaların %70-80'inde düşüktür (9).

Trombomodülin trombin üzerinden protein C'nin aktivasyonunu tetikler. Ayrıca C3a ve C5a'nın inaktivasyonun da rol oynar. Trombomodülin mutasyonları kofaktör aktivitesinin kaybı ile sonuçlanır (16).

Atipik HÜS'lü hastaların %12'sinde farklı kombinasyonlarda 2 veya daha fazla mutasyonun birlikteliği gösterilmiştir (11). CFH ve trombomodülin mutasyonları daha erken dönemde bulgu verirler ve yüksek mortalite oranına sahiptirler. CFH'ya yönelik antikolar veya MCP mutasyonları ile ilişkili aHÜS genellikle 2 yaşından sonra ortaya çıkar. En iyi prognoz beklentisi MCP mutasyonları sonucu gelişen aHÜS olgularındadır (17). Tıbbi öykü ve hızlı laboratuvar tetkikleri aHÜS tanısı için yeterlidir. Genetik tarama tanıya yardımcı olmakla beraber tedavinin düzenlenmesi için gerekli değildir. Genetik bulgular özellikle hastaların uzun süreli takiplerinin planlanması için daha çok yardımcı olur (18).

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMDA KLİNİK VE TANI

Hasta soluk ve halsiz görünümündedir. İştahsızlık, kusma görülebilir. Oligüri veya anüri varlığına bağlı ödem gelişebilir. Kan basıncı artışı sıvı yüklenmesine veya renal TMA'ya ikincil hiperreninemiye bağlı ortaya çıkar.

Atipik HÜS tanısı mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği tablosundaki hastada öykü, klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak konulur. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi periferik kanda parçalanmış eritrositlerin (şiştosit) bulunduğu Coombs negatif anemidir. Hemoliz renal kapiller dolaşımında gelişen mekanik hasar sonucu oluşur. Retikülosit düzeyi artmıştır. Serum laktat dehidrogenaz ve ferritin düzeyleri yükselmiş olarak saptanır. Haptoglobulin düzeyi düşer. Serum C3 düzeyi düşük veya normal sınırlarda olabilir. Protrombin, parsiyel tromboplastin zamanları ve fibrinojen düzeyi normal olmakla beraber fibrin yıkım ürünleri artmıştır. Böbrek bulguları hafif düzeyde böbrek işlevlerinde bozukluktan diyaliz ihtiyacına kadar değişkenlik gösterebilir. Böbrek yetmezliğini takiben elektrolit dengesizlikleri ve asidoz görülür. İdrarda nefrotik düzeylere kadar ulaşabilen proteinüri saptanabilir. Böbrek biyopsisi her olguda zorunlu değildir. Tanının ve altta yatan nedenin kesinleştirilemediği olgularda gündeme gelmelidir. Atipik HÜS şüphesinden sonraki ilk adım, hastalığı STEC-HÜS ve TTP'den ayırt etmek olmalıdır. Bu amaçla ilk adımda shiga toksin salgılayan E. Coli için mikrobiyolojik inceleme ve ADAMSTS13 aktivitesi ölçümü yapılmalıdır. İkinci adımda altta yatan nedenin saptanabilmesi amacıyla kompleman düzeyinin belirlenmesi ve genetik analiz uygulanabilir. Plazma tedavisi serum C3, C4, CFH, CFI ve kompleman antikor düzeyi sonuçlarını değiştirebileceği için örnekler tedavi öncesi bu aşamada alınmalıdır.

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMDA BÖBREK DIŞI TUTULUMLAR

Atipik hemolitik üremik sendromda böbrek dışı tutulum %10-20 arasında bildirilmektedir (5). Atipik HÜS'te sistemik TMA'ya bağlı nörolojik, pankreatik ve kardiyak tutulum gibi çeşitli böbrek dışı tutulumlar gelişebilir (19).

Morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden olan nörolojik tutulum aHÜS'ün böbrek dışı tutulumları arasında en sık görülenlerden birisidir. Böbrek dışı tutulumu olan olguların %20-50'sinde nörolojik tutulum görülür (20). Çocukluk çağında tüm aHÜS'lü olgularda nörolojik tutulumun %16 olduğu saptanmıştır (3). Nörolojik semptomlar huzursuzluktan komaya kadar geniş bir yelpaze içinde ortaya çıkarlar. Serebral multifokal mikroanjiyopati, kontrol edilemeyen hipertansiyon, serebral ödem, metabolik dengesizlikler (üremi, hiponatremi, hipokalsemi) veya hastalığın tanısının konulması ve tedavinin başlamasındaki gecikmeler nörolojik tutulumun nedenleridir (20). Komplemanın aktivasyonu ve bunu takip eden C5a oluşumunun pek çok merkezi sinir sistemi hastalığının ilerlemesinde belirgin bir rol oynadığı düşünülmektedir (21). aHÜS'ün merkezi sinir sistemi tutulumunun magnetik rezonans görüntüleme bulguları çeşitlidir. Posterior reversibl ensefalopati (PRES) ile ilişkili bulgular özellikle pariyeto-okspital bölgede ak madde hiperintensitesi olarak MR'da gösterilebilir. PRES'le ilişkili lezyonların vazojenik ödem sonucu geliştiği düşünülmektedir. Atipik HÜS'ün akut fazı sırasında MR'da saptanabilen bir başka lezyon çeşidi de bilateral ve simetrik talamus, beyin kökü ve derin ak madde tutulumudur (22). Bununla birlikte MR bulguları her zaman PRES veya aHÜS'ün nörolojik tutulumu ile uyumlu olmayabilir. Klinik bulgular ile MR bulguları arasında da her zaman ilişki kurulamayabilir (20). PRES ve aHÜS'ün nörolojik tutulumunda benzer klinik tablolar görülmektedir. İki tablonun birbirine geçişken olduğu da unutulmamalıdır. aHÜS sırasında gelişen TMA ve kontrolsüz kompleman aktivasyonu ve artmış C5a düzeyi vasküler permeabilitiyi artırıp ödem gelişimine katkıda bulunarak PRES gelişimine yol açabilir (23).

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Tipik HÜS'ten farklı olarak aHÜS sık tekrarlarla karakterizedir. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre semptomatik tedavi uygulanır. Geçmişte plazma tedavisi (taze donmuş plazma infüzyonu ve plazma değişimi) aHÜS'ün akut atağı sırasında ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilir ve tanı konulduktan sonraki ilk 24 saat içinde başlanması önerilirdi (24). Bununla birlikte klinik uygulamada bu durum her zaman mümkün olmuyordu. Plazma tedavisinin yaygın kullanımı ile elde edilen deneyimler sonucu bu tedavinin, uygun sürede başlanılsa bile, tüm hastalarda başarılı olmadığını gösterdi. Hastaların bir kısmında

plazma tedavisine hiç yanıt alınamazken bir kısmında da yanıt alınmakla beraber plazma tedavisinin kesilmesi ile tekrarlar görülmüştür. Ayrıca plazma tedavisine bağımlı hastaların yaşam boyu tedavi gerekliliği plazmaya reaksiyon gelişimine, okul ve iş başarısının düşmesine ve sosyal hayatın kötüleşmesine sebep olmaktadır. Plazma değişiminin ve uygulama için yerleştirilmesi gereken kateterin ayrıca morbidite ve mortalite nedeni olduğu ve çoğunlukla böbrek işlevlerinin geri kazanılmasında başarısız olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (25). Geçmişte plazma tedavisine dirençli olgularda kombine karaciğer ve böbrek nakli gündeme gelse de yüksek riskli bir uygulama olması nedeniyle son seçenek olarak düşünülmekte ve hastanın hayatını tehdit eden ciddi komplikasyonlar varlığında uygulanmaktaydı (26).

Atipik HÜS tedavisine birkaç yıl önce giren "eculizumab" günümüz itibarıyla bu alandaki en etkin tedavi seçeneğidir. Monoklonal anti-C5 antikorunu olan eculizumab komplemanın alternatif yolunu proinflatuar C5a ve litik C5b-C9 kompleks oluşumu düzeyinde bloke eder. Eculizumab'ın bu alandaki potansiyeli yüksektir. Son dönem yapılan yayınlar eculizumab'ın, aHÜS'ün uzun süreli tedavisinde de etkin olacağını bildirmektedirler (27). Uzun süreli eculizumab kullanımı yüksek ekonomik maliyeti ve ilacın kesin kesilme zamanının bilmemesi nedeniyle sıkıntı yaratsa da aHÜS'te hem hayat kurtaran hem de böbrek işlevlerinin geri kazanılmasını sağlayan bir tedavi olduğu unutulmamalıdır. Yakın dönemde yapılan bir yayında plazma tedavisine dirençli ve diyaliz ihtiyacı olan 7 olgudan 5'inde böbrek işlevlerinin eculizumab kullanımı sonrası geri kazanıldığı gösterilmiştir (28). Kendi klinik uygulamamızdaki gözlemlerimizde bu bulguları destekler niteliktedir.

Eculizumab'ın aHÜS'lü olgularda giderek artan kullanımı ile elde edilen deneyim sonucu artık aHÜS'te tüm hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanımı uygun olabilir. Tedaviye başlamak için genetik tarama sonuçlarının elde edilmesinin beklenmesi gerekmemektedir. STEC-HÜS, ADAMSTS13 aktivite eksikliği veya anti-CFH antikorlarının varlığı hızlıca dışlandıktan sonra başlanabilir. Genetik tarama hastanın uzun süreli takibinin kişiselleştirilmesinde yardımcı olacaktır. Eculizumab tedavisi alan hastaların tedaviye cevabı platelet sayısı, serum laktat dehidrogenaz ve serum kreatinin değerleri ile izlenebilir. Eculizumab'ın kompleman inaktivasyonunun özellikle kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına zemin hazırladığı unutulmamalıdır. Meningokok enfeksiyonuna karşı aşılama her zaman yeterli olmayabilir. Bu nedenle tüm hastalar Meningokok enfeksiyonunun erken belirtileri açısından izlenmeli ve şüphe durumunda uygun antibiyotiklerle tedavilerine başlanmalıdır. Eculizumab kullanımının en önemli sorunu ilacın hangi hastada, hangi şartlarda ve ne zaman kesileceğinin net olarak bilinmemesidir. Ayrıca ilaca devam edilmemesi durumunda gelişen ciddi TMA komplikasyonlarına ait yayınlar da bulunmamaktadır (28). Bu alanda hastanın genetik sonuçlarıyla tedavinin kişiselleştirilerek karar verilmesi uygun olacaktır. Kötü prognoz olasılığı olan mutasyonlara sahip hastalarda yaşam boyu tedavinin sürdürülmesi düşünülebilir.

Başka kontrendikasyon yoksa genetik değerlendirmeye göre hastalığın tekrarlama riski değerlendirildikten sonra, aHÜS'e bağlı son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek nakli uygulanabilir. Canlı vericiden böbrek nakline nadir şartlarda, sıkı takip altında izin verilmekle beraber vericide de alıcıyla benzer genetik şüphe varsa veya alıcının gen analizinde herhangi bir bilinen mutasyon saptanamamışsa önerilmez. Profilaktik eculizumab tedavisi nakil sonrası aHÜS tekrar riski yüksek olan hastalarda önerilmektedir. Kadavradan böbrek naklinde de eculizumab, ameliyat günü ve ameliyattan 1 gün sonra ek doz olacak şekilde kullanılmaktadır. Bu aşamadan sonra haftalık kullanım ile hasta takibi devam etmektedir (29).

SONUÇ

Atipik HÜS altta yatan pek çok nedenle ortaya çıkan ortak bir klinik tablodur. Bu alandaki artan klinik deneyimlerin ışığında eğer ulaşılabılır durumdaysa eculizumab aHÜS tedavisinde ilk seçenek olmalıdır. Uygun tedavi süresi ve ilaç kesildikten sonra hangi hastada hastalık tekrarının gelişeceği henüz net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte aHÜS'lü olgularda eculizumab'ın hem hayat kurtaran hem de böbrek işlevlerinin geri kazanılmasını sağlayarak hastanın yaşam kalitesini artıran bir tedavi seçeneği olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Schmidt J, Peine S, El-Housseini Y, Pascual M, Meier P. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies: A focus on eculizumab. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 289-99.
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:687-96.
- Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 554-62.
- Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: New therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:41-57.
- Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Seminars in Nephrology* 2013; 33:508-30.
- Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:2431-42.
- Geerdink LM, Westra D, Van Wijk JAE, Dorresteijn EM, Lilien MR, Davin JC, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: Complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1283-91.
- Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013; 27: 565-84.
- Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br Med Bull* 2006; 77-78:5-22.

10. Boyer O, Niaudet P. Hemolytic uremic syndrome: New developments in pathogenesis and treatment. *Int J Nephrol* 2011; 2011:908407.
11. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60.
12. Heinen S, Jozsi M, Hartmann A, Noris M, Remuzzi G, Skerka C, Zipfel PF. Hemolytic uremic syndrome: A factor H mutation (E1172Stop) causes defective complement control at the surface of endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:506–14.
13. Zipfel PF, Mache C, Müller D, Licht C, Wigger M, Skerka C, et al. DEAP-HUS: Deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibody-positive form of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2009-19.
14. Kavanagh D, Richards A, Noris M, Hauhart R, Liszewski MK, Karpman D, et al. Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2008; 45: 95-105.
15. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, Blouin J, Dimitrov JD, Dragon-Durey MA, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009; 114:2837–45.
16. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:345–57.
17. 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;5:1844-59.
18. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:643-57.
19. Dragon-Durey AL, Sethi SK, Bagga A, Ianc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:2180-7.
20. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gougé N, Kossorotoff M, Frémeaux-Bacchi V, Boddaert N, et al. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:2539–42.
21. Gulleroglu K, Fidan K, Hancer VS, Bayrakci U, Baskin E, Soylemezoglu O. Neurologic involvement in atypical hemolytic uremic syndrome and successful treatment with eculizumab. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:827-30.
22. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010;5:1218-28.
23. Woodruff TM, Ager RR, Tenner AJ, Noakes PG, Taylor SM. The role of the complement system and the activation fragment C5a in the central nervous system. *Neuromolecular Med* 2010; 12:179–92.
24. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: New therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 41-57.
25. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW, et al. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2000; 40: 896-901.
26. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 1035-50.
27. Tschumi S, Gugger M, Bucher BS, Riedl M, Simonetti GD. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: Long-term clinical course and histological findings. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 2085-8.
28. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-81.
29. Weitz M, Amon O, Bassler D, Koenigsrainer A, Nadalin S. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1325-9.