

HÜS / aHÜS HEMOLİTİK /ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİ SENDROM

DR.AYBÜKE OLGUN

TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ

- Mikro-anjiopatik hemolitik anemi (MAHA)
 - Retikülositoz
 - Hemolizin “külleri” → Şistositoz (PY’da RBC’nin %1’inden fazla)
- Trombositopeni
 - Sıklıkla $15-50000 \times 10^6$
- Organ disfonksiyonu (Mikrotrombüs ve iskemi)

	Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler		Önceki Sonuc
	* WBC	9.3	*U*L	4.0	10.3	12.6 Grafik
↑	NEU%	86.4	%	41.0	73.0	84.8 Grafik
↓	LYM%	9.2	%	19.4	44.9	10.9 Grafik
↓	MONO%	4.2	%	5.1	10.9	3.7 Grafik
↓	BASO%	0.1	%	0.3	1.5	0.2 Grafik
↓	EOS%	0.1	%	0.9	6.0	0.4 Grafik
↑	NEU#	8.0	*U*L	2.1	6.1	10.7 Grafik
↓	L					
	M					
	E					
	BASO#	0.0	*U*L	0.0	0.2	0.0 Grafik
↓	* RBC	1.63	*U*L	4.00	5.77	2.11 Grafik
↓	* HGB	5.5 C	*G/D*L	12.0	16.0	7.3 C Grafik
↓	* HCT	14.6 C	%	36.0	46.0	19.7 A Grafik
	MCV	89.9	*F*L	80.7	95.5	93.5 Grafik
↑	MCH	33.9	*PG	27.2	33.5	34.7 A Grafik
↑	MCHC	37.7 A	*G/D*L	32.7	35.6	37.1 A Grafik
	RDW	14.0	%	11.8	14.3	18.9 Grafik
↓	* PLT	19 RC	*U*L	156	373	101 R Grafik
	MPV	8.4 R	*F*L	6.9	10.8	7.7 R Grafik

İŞTE BÜTÜN MESELE BU!

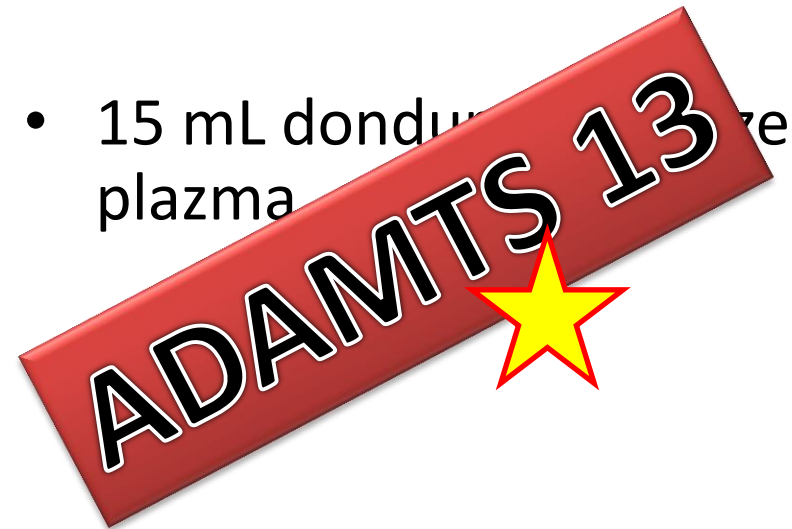
TETKİK???



- Hemogram
- Kreatinin
- AST/ ALT / LDH
- Total / indirekt bilirubin
- Retikülosit
- Periferik yayma
- Haptoglobulin

- Direkt/indirekt Coombs
- PT / aPTT/Fibrinojen

- 15 mL dondurulmuş plazma



- Shiga toksin PCR

Trombotik
Mikroanjiopati

Shiga toksin

Diğer Nedenler
/ Presipite eden
faktörler

ADAMTS 13
Eksikliği

Kompleman
Disregülasyonu

Koagülopati

Hereditör

Kazanılmış

Kobalamin C
eksikliği, DGKs
mutasyonu

ATİPİK

HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM

Bleomisin
Klopidogrel
Sklosporin
Gemsitabin
Mitomisin C
Sirolimus
Takrolimus
Valasiklovir

HIV
St.Pneumonia
Kanser
Pankreatit

Kök Hücre

Skleroderma
SLE
AFAS
Vaskülit

Kanser
Malign
Hipertansiyon
Gebelik

HÜS

STEC -HÜS

Familyal
aHÜS

TMA

- İlaç
- Malignite
- Enfeksiyon
- Romatolojik

HÜS

- MAHA
- Trombositopeni
- Akut böbrek yetmezliği

} triad

KLİNİK BULGULAR

- Solukluk
- Oligüri, anüri
- Kanama bulgusu; peteşi
- Diyare, abdominal ağrı, bulantı-kusma → STEC
%90 ishal (+)
- Baş ağrısı (Hipertansiyon)
- Letarji, irritabilite, nöbet %25-30
- Nadiren GI, kardiyak etkilenme

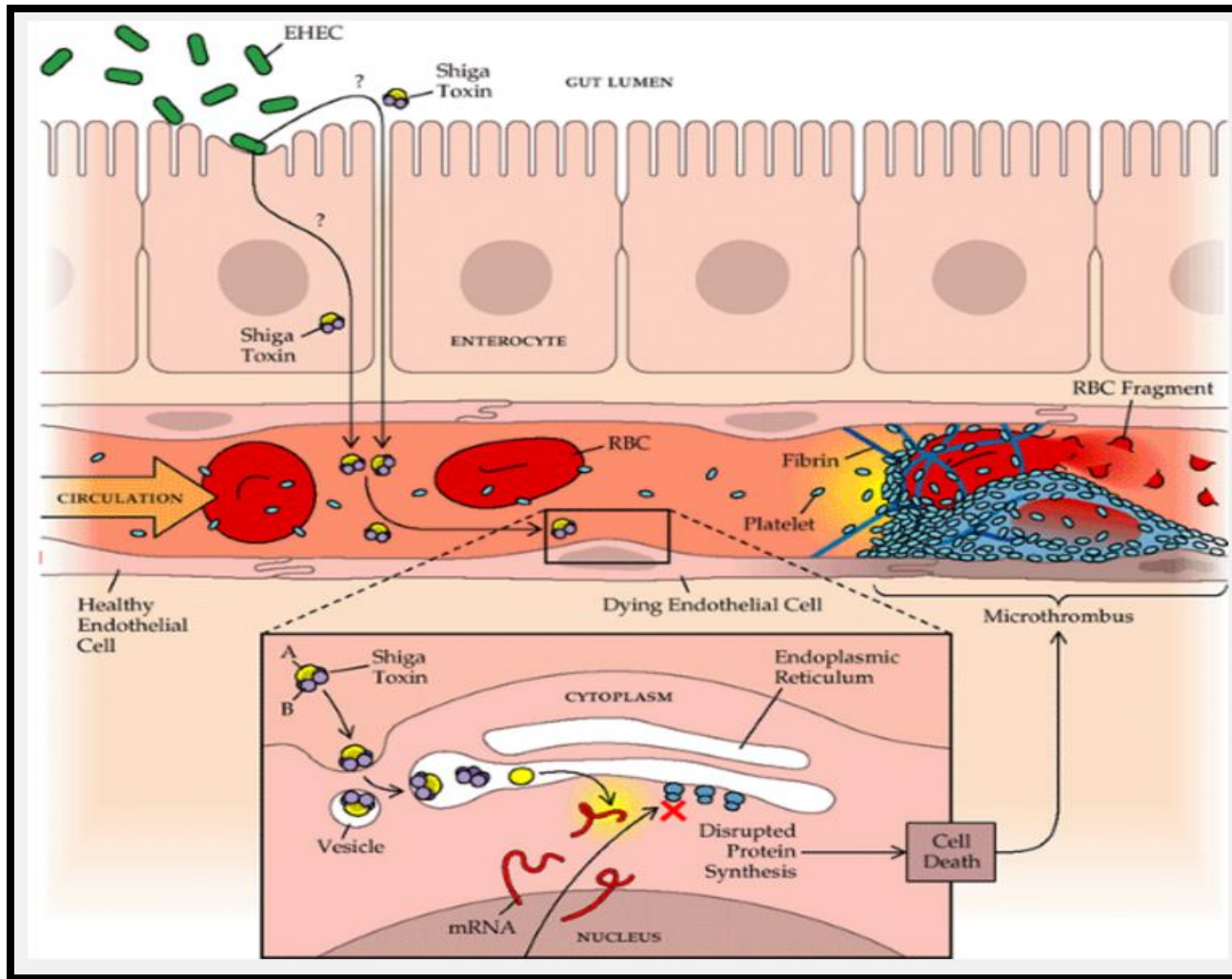
LABORATUVAR

- MAHA
 - Hb<10 gr/dL
 - Retikülositoz
 - LDH
 - Haptoglobulin
 - PY: Fragmente eritrositler
 - Bilirubin
 - Negatif Coombs testi
- Trombositopeni
 - <150000/mm³
 - Sıklıkla <40000/mm³
- Akut renal hasar
 - Kreatinin
 - Hematüri, proteinüri

STEC - HÜS

- Çocukluk çağı HÜS %90
- İnsidans 2-3/100000
- **Enterohemorrhagic E.coli(EHEC)** → Shiga-toxin
 - En sık serotip: **O157:H7**
 - O104:H4, O111, O26, O145, O103
 - Büyükbaş hayvan GI sisteminde komensal
- **Shigella dysenteria**
- Kuluçka: 1-10 gün

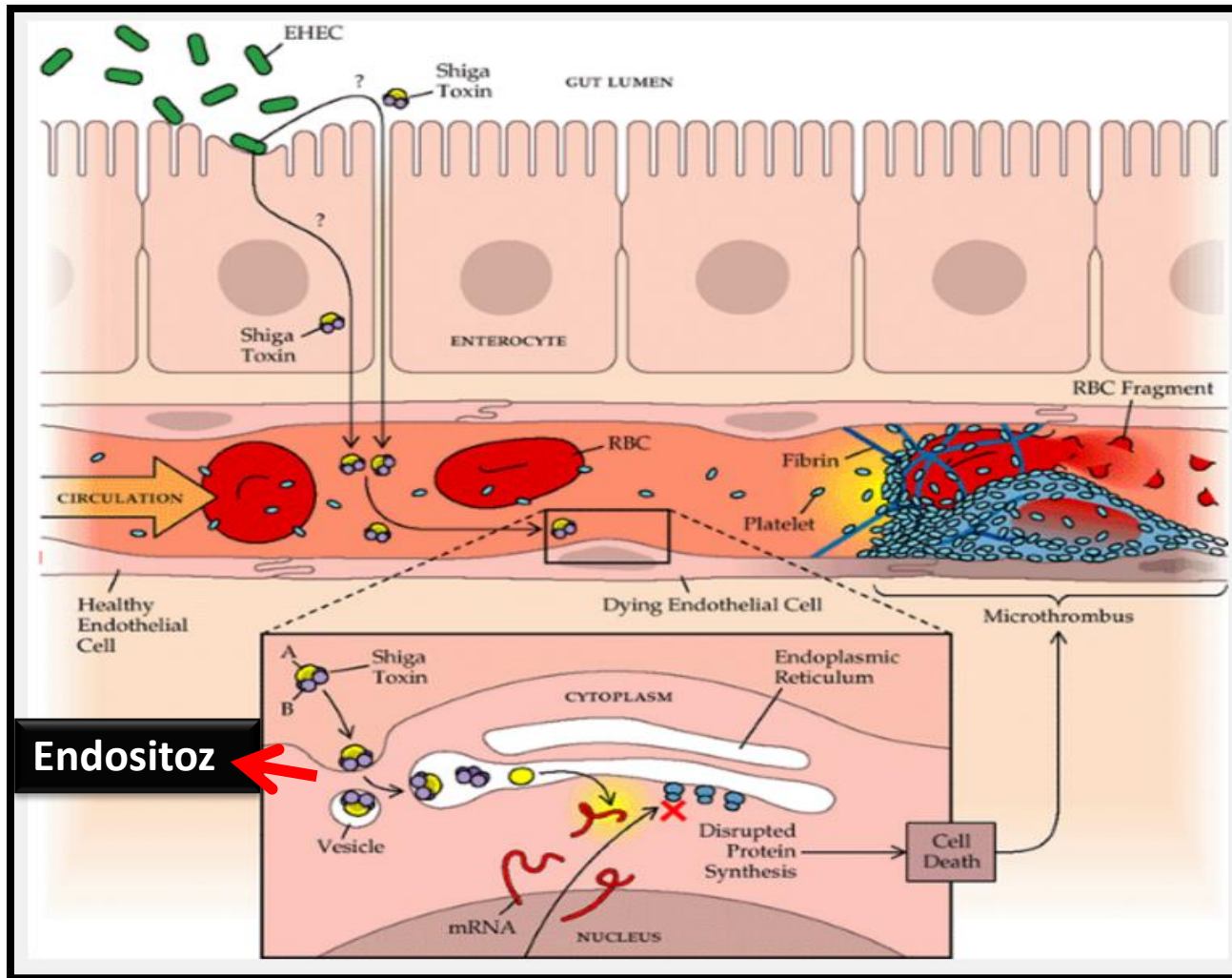
STEC - HÜS



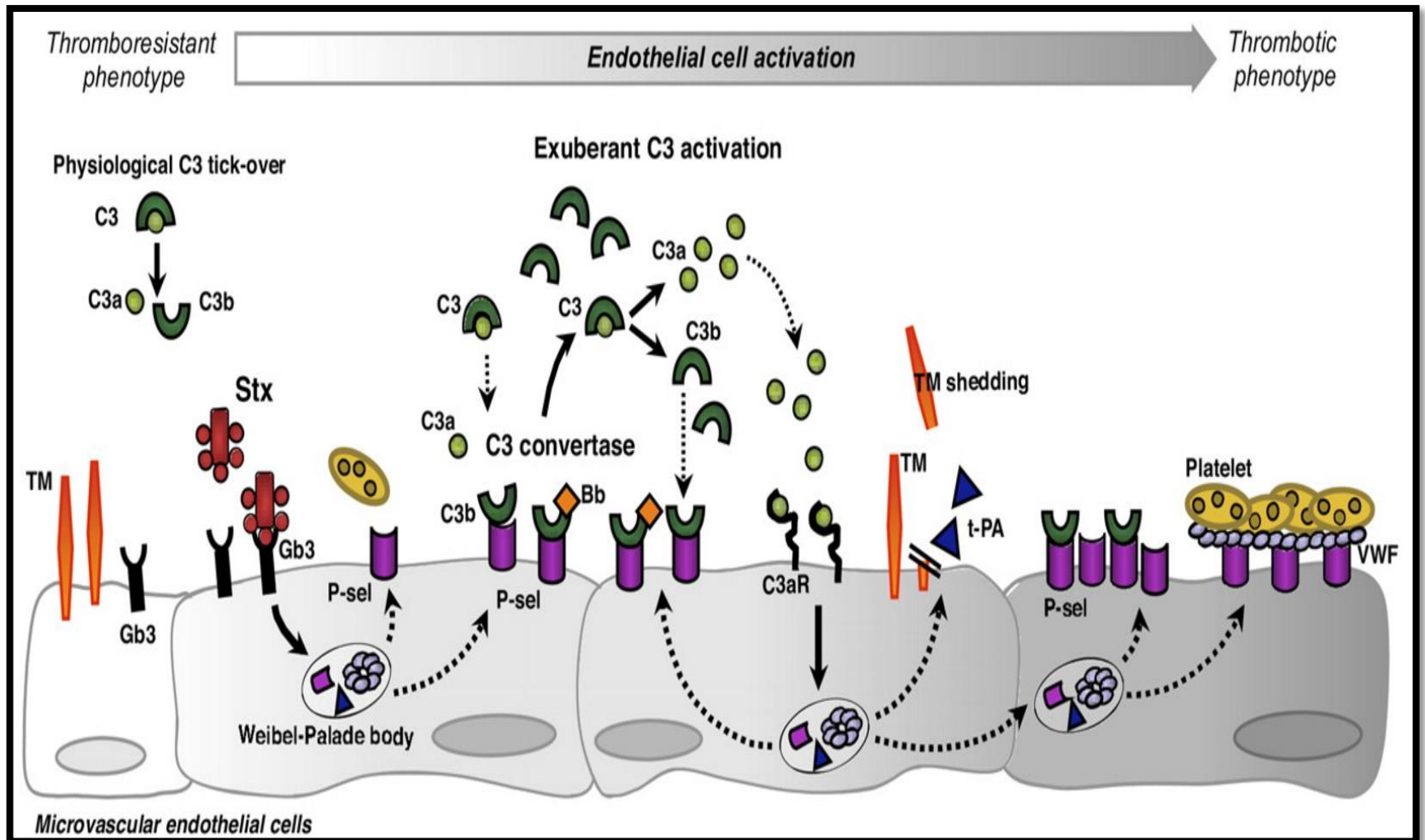
STEC - HÜS

- Shiga toxin → Gb3 reseptörü
- **Gb3 reseptörü:** Böbrek endotelial hücreleri, beyin, karaciğer, kalp, pankreas, hematopoetik hücreler
- B subünitesi – Gb3 reseptörüne bağlanma
- A subünitesi – Hücre içi etkiler

STEC - HÜS



STEC - HÜS



STEC – HÜS TEDAVİ

- Sıvı ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi
- Hipertansiyon tedavisi
- ABY → RRT
- Anemi → Derin ve semptomatik ise replasman
- Pex / Eculizumab → ??? Nörolojik tutulum durumunda denenebilir
- STEX bağlayan peptidler?
- STEX monoklonal antikor → Urtoxazumab (Faz I)
- Rekombinan Trombomodulin → Antikoagülan + antiinflamatuvar

aHÜS

- Alternatif kompleman sistemindeki disregülasyon sonucu oluşan HÜS
 - Genetik mutasyon
 - %5-6 kompleman komponentine karşı antikor
- Yenidoğandan erişkine herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir
 - Çocuk HÜS %5-10 nedeni
 - Erişkinde sıklıkla aHÜS
- İnsidans 2/10000000

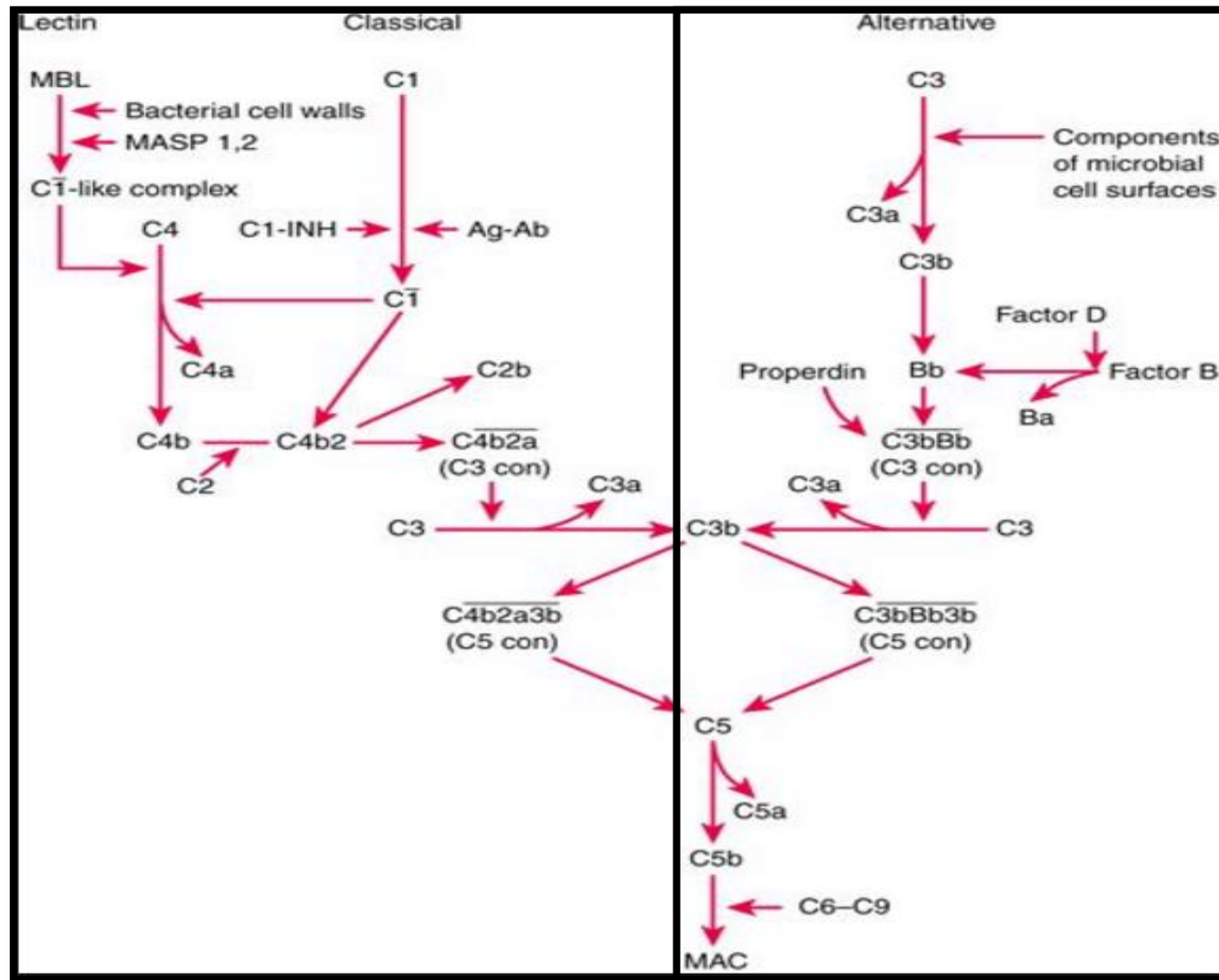
aHÜS

- Tetikleyici enfeksiyon >%50
 - Sıklıkla ÜSYE, %25 diyare
- Klinik HÜS ile benzer
- Hipertansyon sık ve ciddi
- Kalp yetmezliği / nörolojik komplikasyonlar gözlenebilir
- Ekstrarenal tutulum 20%
 - En sık SSS
 - Multi organ tutulum %5

aHÜS

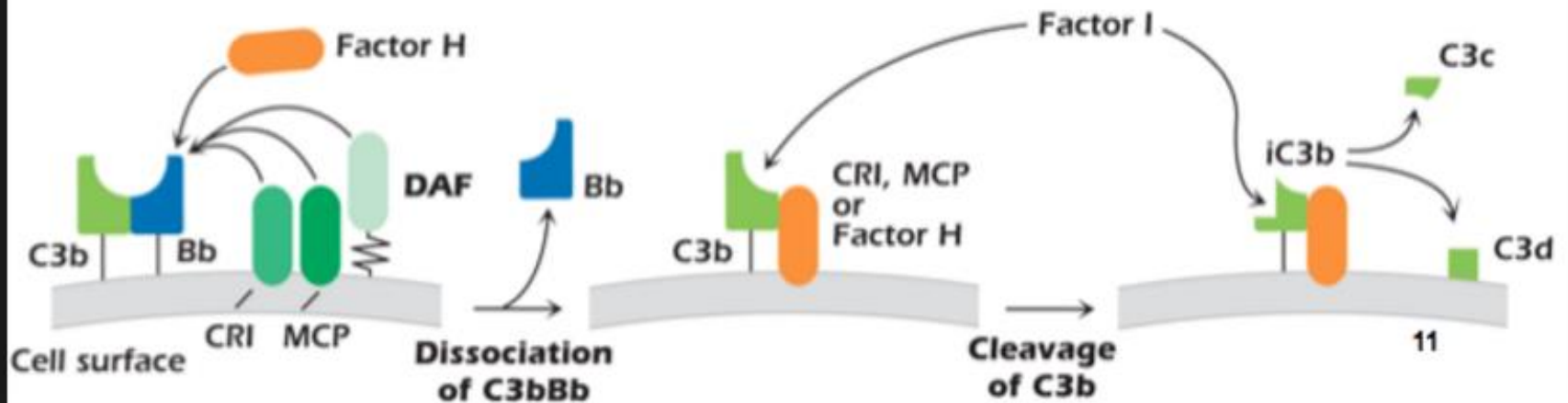
- Mortalite %2-10
- İlk epizodda ESRD → 1/3
- >%70 hastada en az bir alternatif yolak komponenti ile ilişkili mutasyon (+)
- 1/3 hasta erişkin döneme kadar ataksız
- aHÜS başlangıcı
 - Tüm MCP mutasyonlu hastalarda
 - CFH mutasyonu olanların %70'inde
 - CFI mutasyonu olan hastaların %60'ında bir enfeksiyon atağı ile ilişkili

aHÜS Patogeneze



aHÜS Patogeneze

B. Alte native pathway



1

Elevated Baseline of
Complement Activity

2

Chronic
Complement Activity

3

Complement Mediated
TMA

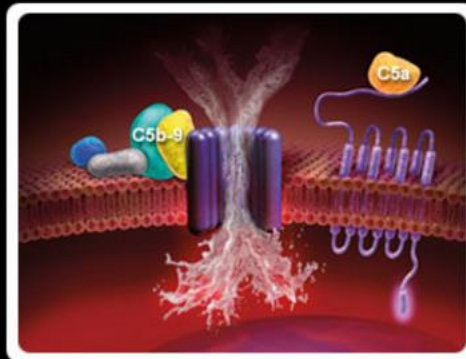
4

Ischemia

5

Progressive Organ
Damage

Vicious cycle of complement
amplification and endothelial
injury⁴



red blood cell



platelet



activated platelet



leukocyte



activated leukocyte



vWF



prothrombotic factors



schistocyte

1

Elevated Baseline of
Complement Activity

2

Chronic
Complement Activity

3

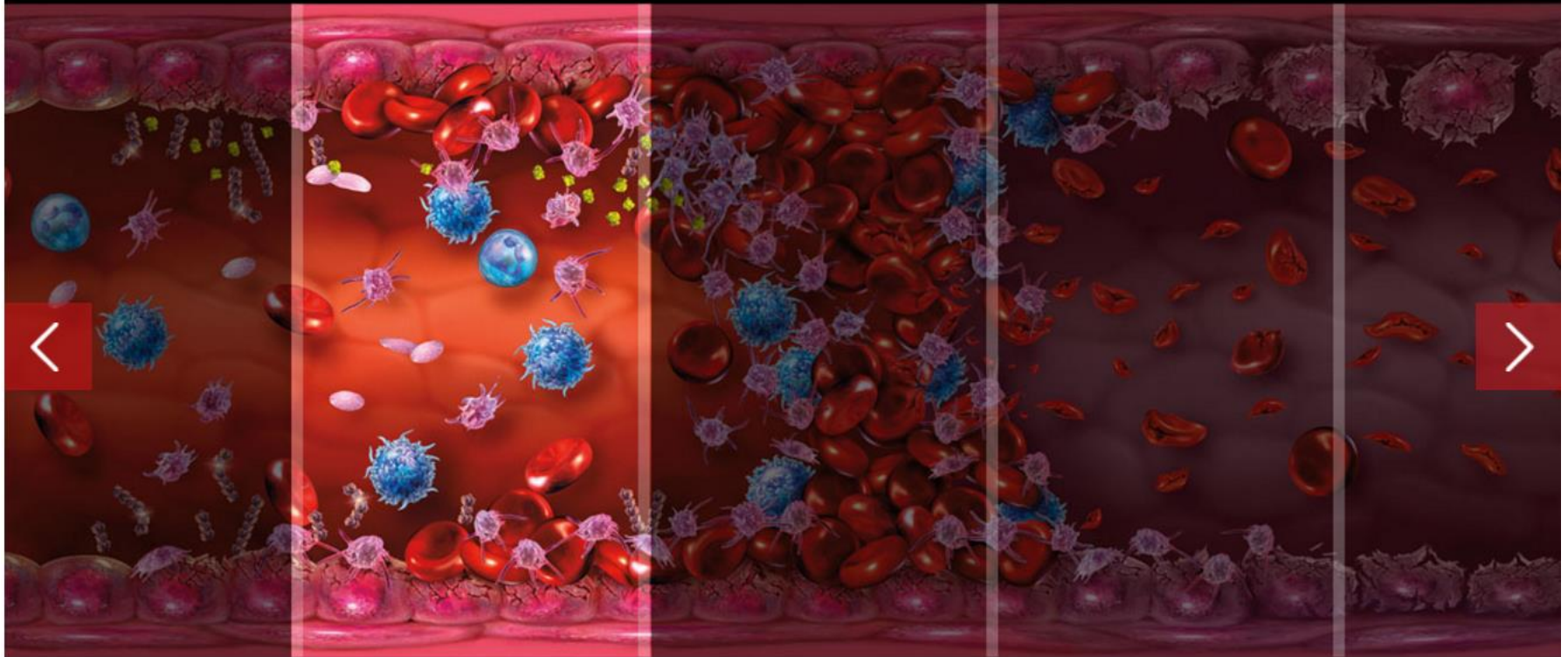
Complement Mediated
TMA

4

Ischemia

5

Progressive Organ
Damage



red blood cell



platelet



activated platelet



leukocyte



activated leukocyte



vWF



prothrombotic factors



schistocyte

1

Elevated Baseline of
Complement Activity

2

Chronic
Complement Activity

3

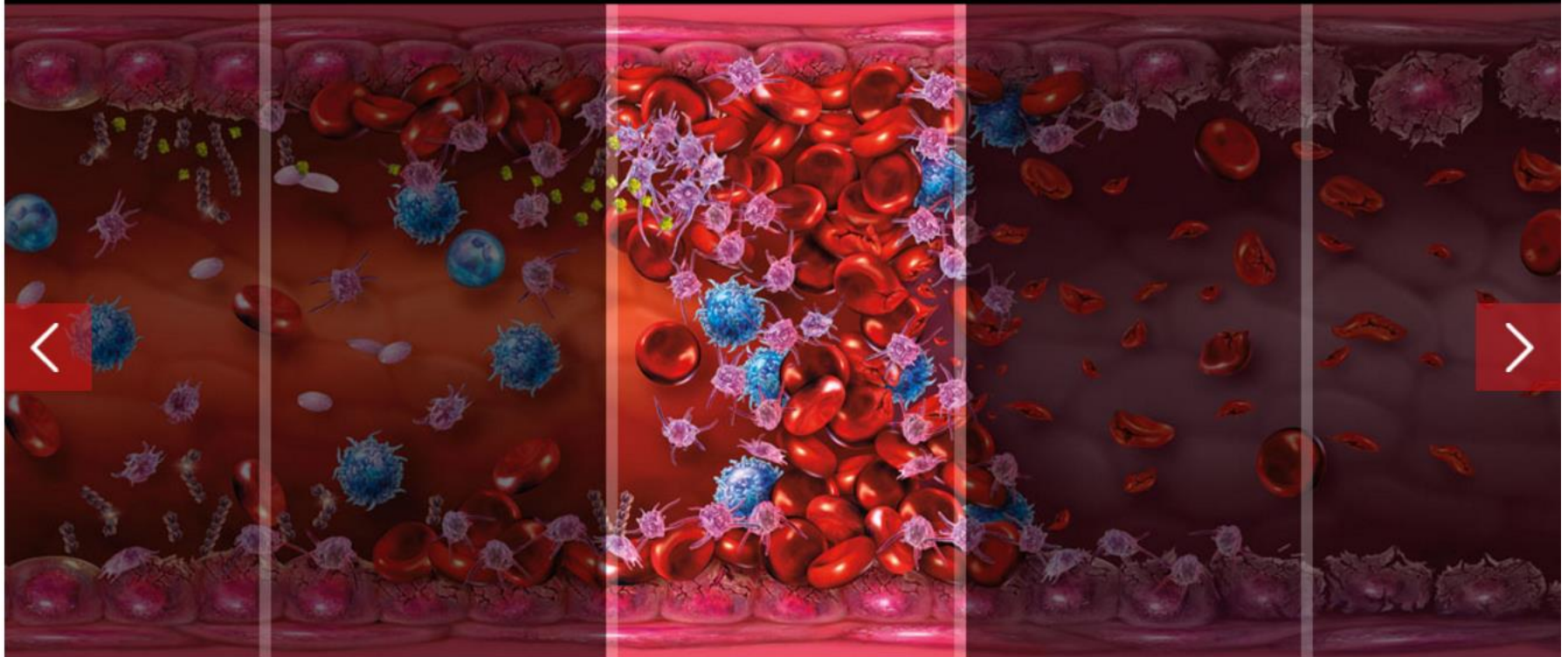
Complement Mediated
TMA

4

Ischemia

5

Progressive Organ
Damage



red blood cell



platelet



activated platelet



leukocyte



activated leukocyte



VWF



prothrombotic factors



schistocyte

1

Elevated Baseline of
Complement Activity

2

Chronic
Complement Activity

3

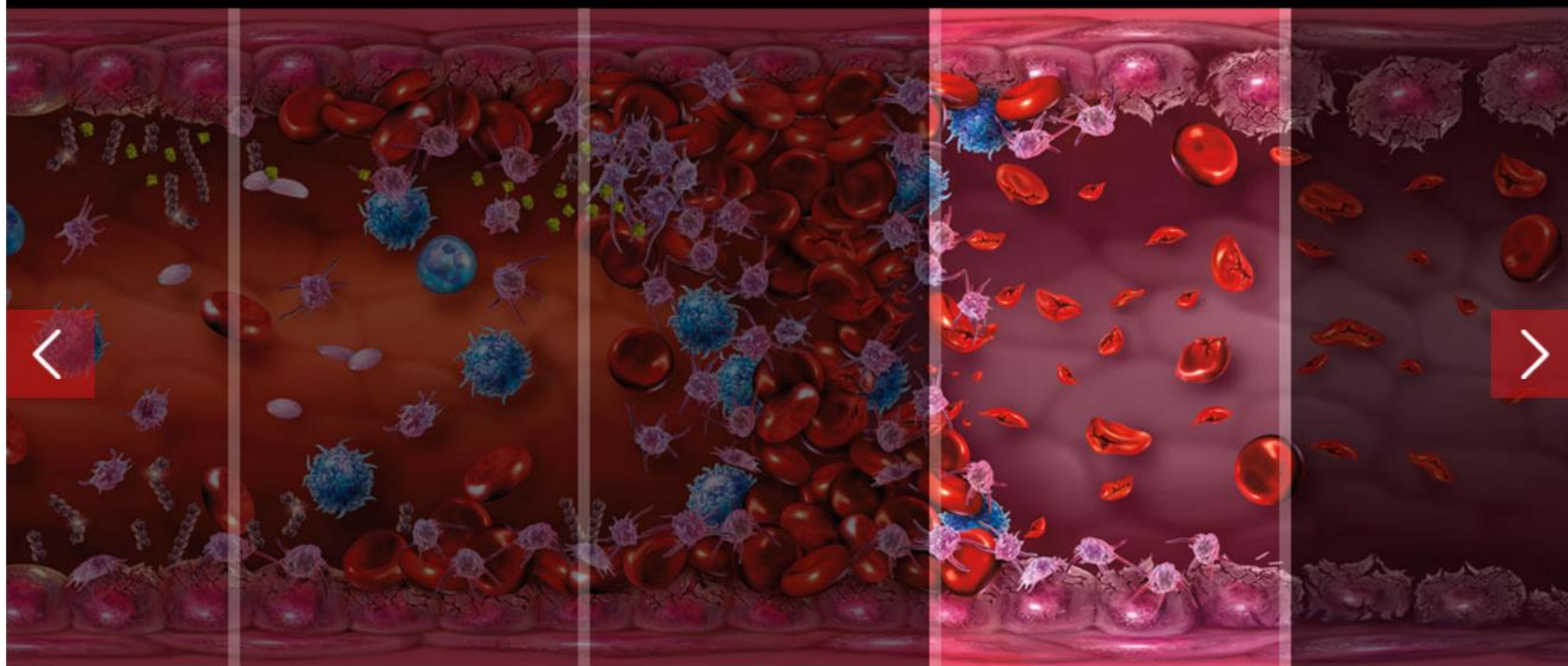
Complement Mediated
TMA

4

Ischemia

5

Progressive Organ
Damage



red blood cell



platelet



activated platelet



leukocyte



activated leukocyte



vWF



prothrombotic factors



schistocyte

1

Elevated Baseline of
Complement Activity

2

Chronic
Complement Activity

3

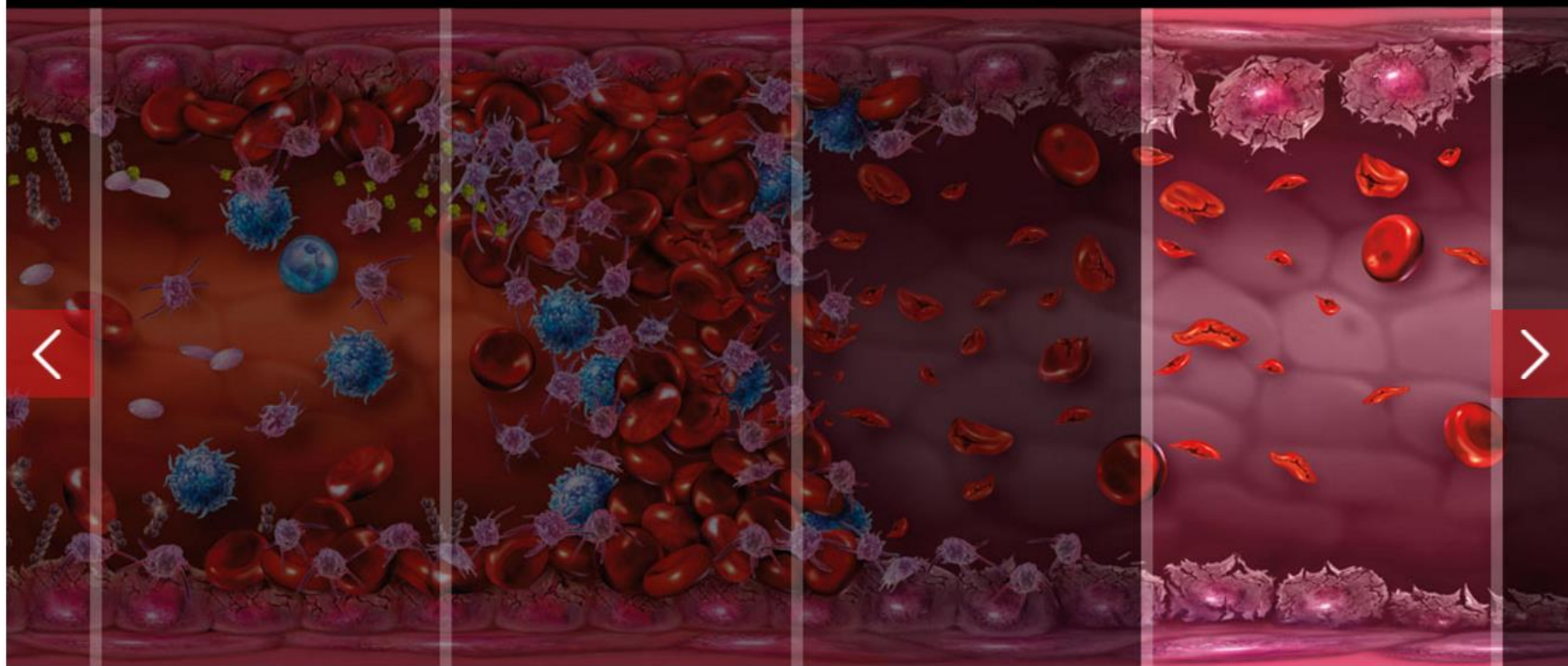
Complement Mediated
TMA

4

Ischemia

5

Progressive Organ
Damage



red blood cell



platelet



activated platelet



leukocyte



activated leukocyte



vWF



prothrombotic factors



schistocyte

aHÜS

- Alternatif yol inhibitörleri
 - Faktör H
 - Faktör I
 - Trombomodulin
 - Membran Cofactor Protein (MCP) (CD46)

aHÜS

Table 1

Main complement activators and regulators, their function and frequency of corresponding gene mutations in atypical HUS [6,27].

Complement factor	Function	Frequency gene mutations
CFH	<ul style="list-style-type: none"> • Mediates cofactor activity for CFI • Directly accelerates the decay of C3-convertase 	20-30
CFI	<ul style="list-style-type: none"> • Cleaves C3b into inactive C3b 	4-10
C3	<ul style="list-style-type: none"> • Its activation is required for the activation of both classical and alternative complement • Its proteolytic cleavage produces C3a and C3b. C3a is an anaphylatoxin and the precursor of some cytokines, C3b serves as an opsonizing agent 	5-10
Thrombomodulin	<ul style="list-style-type: none"> • Transmembrane protein involved in the generation of TAFI, which cleaves C3 and C5a 	5
CFB	<ul style="list-style-type: none"> • Its proteolytic cleavage produces the noncatalytic chain Ba and the catalytic subunit Bb, that associates with C3b to form the alternative pathway C3 convertase • Bb is involved in the proliferation of preactivated B lymphocytes, while Ba inhibits their proliferation 	1-2
MCP	<ul style="list-style-type: none"> • Binds C3b and acts as a cofactor for CFI 	10-15
CFH autoantibodies	<ul style="list-style-type: none"> • Neutralize factor H 	3-6

CFH: complement factor H; CFI, complement factor I; CFB, complement factor B; MCP, membrane cofactor protein; TAFI, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor.

•En sık, en kötü
prognoz
•ESRD/mortalite %60-70
•OD/OR

•Prognoz CFH'den iyi

•Aktive edici
heterozigot mutasyon
•ESRD %60-80

•Aktivasyona neden
olan daha nadir
mutasyonlar

•C3b – CFH bağlanması
inhibisyonu ile
kompleman aktivasyonu
•ESRD %30-40

aHÜS TEDAVİ

- **Plazmaferez** → ilk sıra tedavi
 - TDP normal miktarda CFH, CFI, CFB ve C3 içerir.
 - Mutant CFH, CFI, CFB, C3 ve anti-faktör H antikorların plazmadan temizlendiği düşünülmektedir.
 - Mümkün olan en kısa zamanda başlanmalı
 - 60-75 mL/kg plazma hesabı ile değişim
 - 5 gün günlük, sonrasında gūnaşırı ve yanıtı göre sonlandırılabilir
 - Uygun PEX rağmen kısmi yanıt oranı düşük ve ESRD riski yüksek
- PEX yanıtı etkilenen kompleman komponentine göre değişir
 - CFH mutasyonu >> MCP mutasyonu (MCP serbest değil)
- Destek tedavi (Hemodiyaliz, replasman, antihpertansif)

aHÜS TEDAVİ

- **Eculizumab:**
 - Rekombinan C5 antikoru
 - Kompleman aktivasyonunu son basamakta C5'e bağlanıp C5a ve C5b oluşumunu engelleyerek inhibe eder
- Plazma değişimine dirençli veya kısmi yanıtli olgularda hematolojik ve renal yanıt
- Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza tip B aşıları!!! – En az 2 hafta önce
- Aşılama öncesi tedavi başlanacaksa penisilin profilaksisi

aHÜS TEDAVİ

- **Karaciğer- Böbrek Transplantasyonu:**
 - Factor H → Karaciğerde üretim
 - Karaciğer veya karaciğer-böbrek transplantasyonu CFH veya CFI mutasyonlu hastalarda7
- **Böbrek Transplantasyonu:**
 - ESRD gelişen hastalarda
 - %20-100 nüks → MCP mutasyonunda en düşük
 - Pre-tx mutasyon analizi, Eculizumab profilaksisi

aHÜS TEDAVİ

- **İmmunsupresif Tedavi:**
 - Anti-faktör H antikoru olan hastalarda PEX tedavisine ek olarak
 - Kortikosteroidler
 - Siklofosfamid
 - Rituksimab

aHÜS TEDAVİ

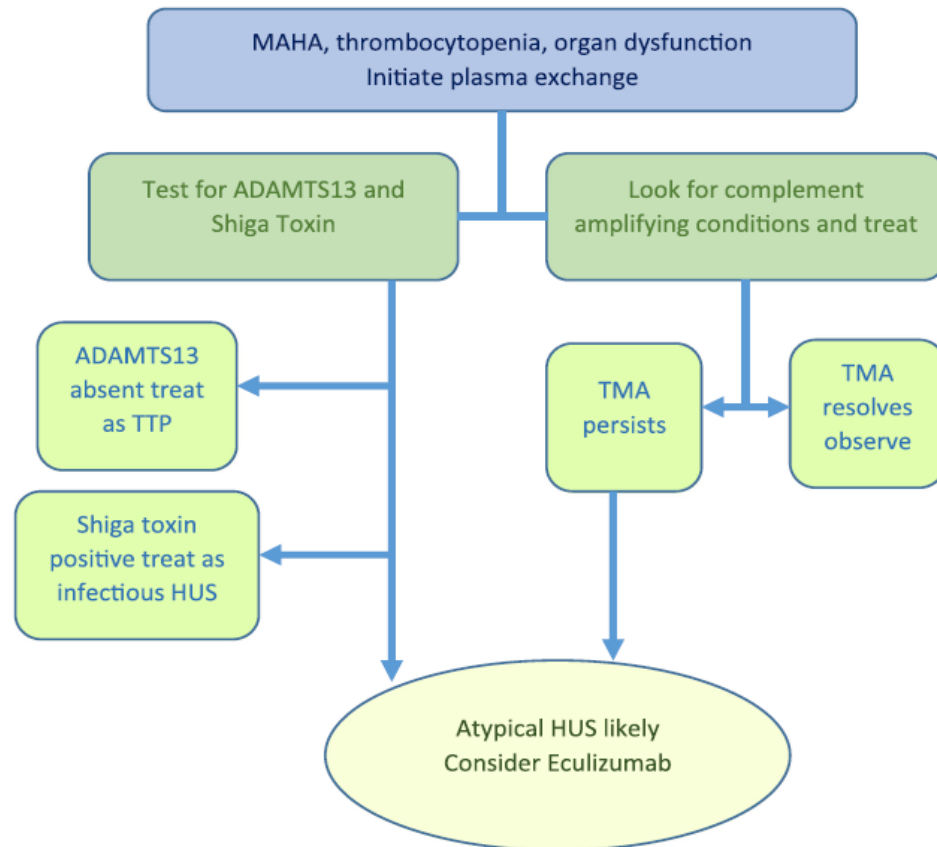


Fig. 2 Diagnostic algorithm for patients with thrombotic microangiopathies (TMA). MAHA: microangiopathic hemolytic anemia; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS: hemolytic uremic syndrome



Teşekkürler...