

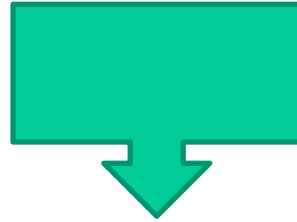
HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM

KOMPLEMAN SİSTEM GENLERİNDE MUTASYON VARLIĞI GENOTİP FENOTİP İLİŞKİSİ VE TEDAVİ

Ş. Hacıkara, A. Berdeli, S. Mir

HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM (HÜS)

- Hemolitik anemi (mikroanjiopatik ve nonimmün)
- Trombositopeni
- Akut böbrek yetmezliği



karakterli bir klinik tablodur

HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM

Histolojik Bulgu

- Trombotik mikroanjiyopati (TMA)

Kan damarları (özellikle böbrekte)

damar duvarında kalınlaşma

tromboz

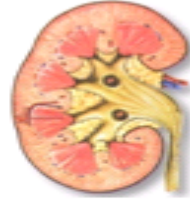
obstrüksiyon

Trombotik mikroanjiyopati (TMA)

- Küçük Damarlar



Trombosit ↓ | Hemolitik anemi



Böbrek yetmezliği



Bilinç değişikliği,
Konvülsiyon,
koma

HEMOLİTİK ANEMİ
TROMBOSİTOPENİ
BÖBREK YETMEZLİĞİ

HÜS

SINIFLAMASI

- **Tipik HÜS**
VSTEC - HÜS
diyare pozitif
- **Atipik HÜS (aHÜS)**
(kompleman sistemi bozukluğu)
 - PRİMER** (KOMPLEMAN HÜS)
 - İdyopatik
 - Ailesel
 - SEKONDER**
 - Enfeksiyonlar
 - İlaçlar
 - Sistemik hastalıklar

ATİPİK HÜS (aHÜS)

KOMPLEMAN REGÜLASYON BOZUKLUKLARI

Faktör H mutasyonları ve eksikliği
Faktör I mutasyonları ve eksikliği
MCP mutasyonları
Anti faktör H otoantikoları
Anti faktör I mutasyonları ve eksikliği
VWF-CP veya ADAMTS-13 eksikliği

İLAÇLAR

Siklosporin
Takrolimus
OKT3
OKS
Mitomisin C
Sisplatin
Kokain
Quinine

SİSTEMİK HASTALIKLAR

Kİ tx
Maligniteler
SLE antifosfolipid sendromu
Gebelik
Post tx denova HÜS
Kollojen tip 3 GN

ENFEKSİYONLAR

S.Pnömonia
HIV
Varisella
E.Coli
İnl. Tip A
Citrobakter

ETYOLOJİSİ BİLİNMEYEN

ATİPİK HÜS (aHÜS)

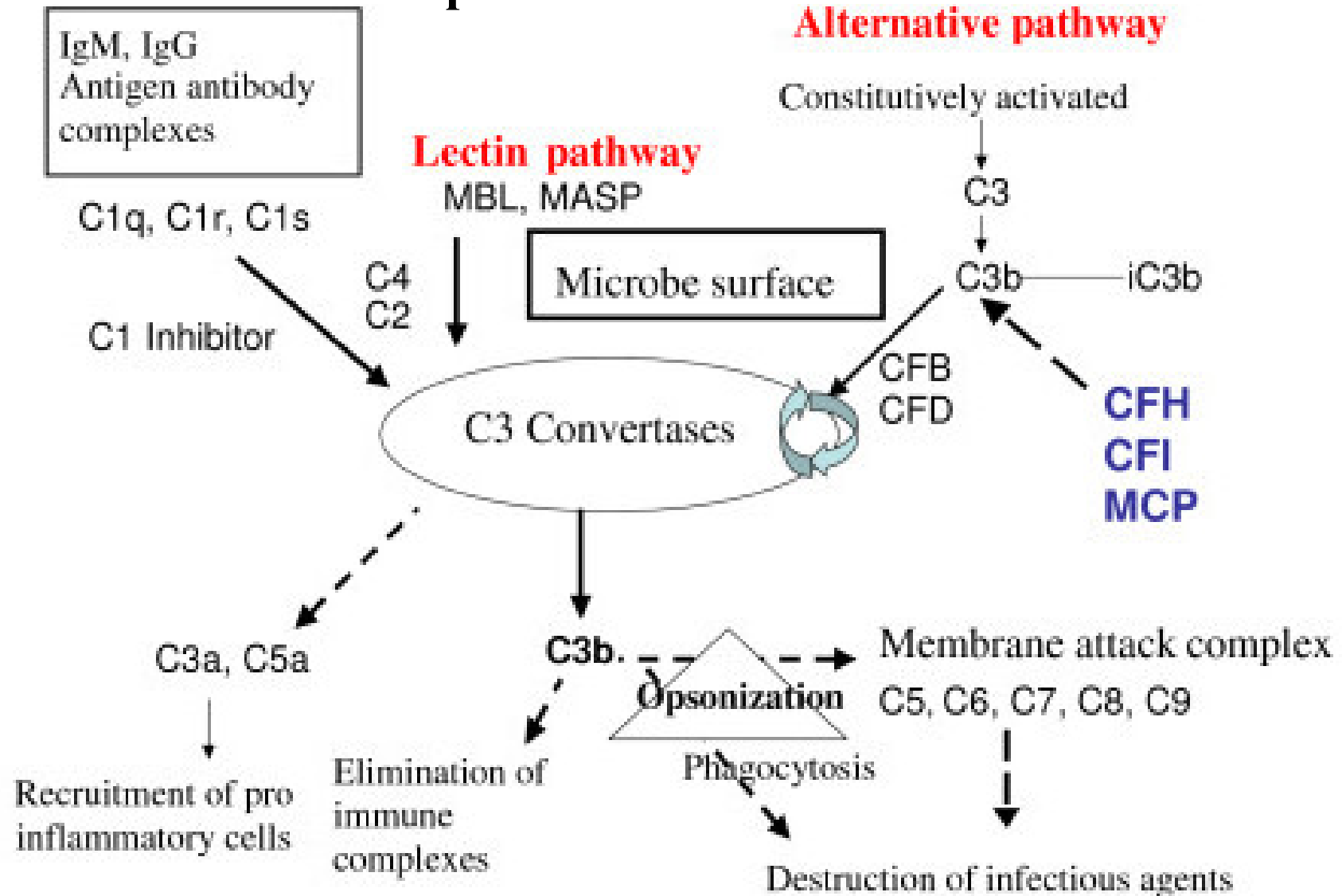
Primer – kompleman HÜS

- Sporadik
- Ailevi (Otozomal resesif / otozomal dominant)

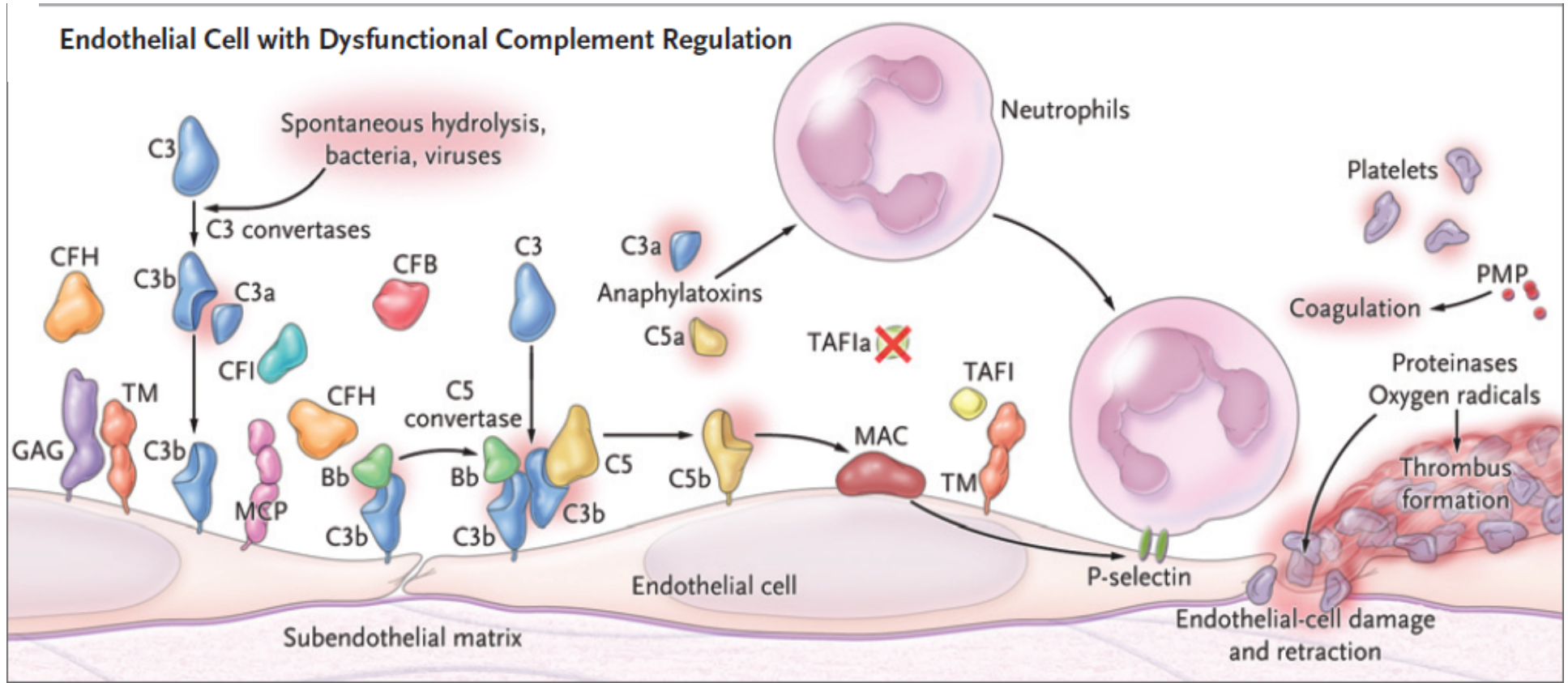
KOMPLEMAN SİSTEM REGÜLASYON BOZUKLUKLARI

- Faktör H mutasyonları ve eksikliği
- Faktör I mutasyonları ve eksikliği
- Faktör B mutasyonları
- MCP mutasyonları
- Anti faktör H otoantikorları
- Anti faktör I mutasyonları ve eksikliği
- VWF-CP veya ADAMTS-13 eksikliği

Kompleman sistemi



Classical pathway



KONTROLSÜZ ALTERNATİF KOMPLEMAN YOLAĞI AKTİVASYONU C3 ve C5 DÖNÜŞTÜRÜCÜLER ETKİSİYLE MEMBRAN ATAK KOMPLAKSİN AKTİVASYONUNA NEDEN OLUR. BU AKTİVASYONUN NEDEN OLDUĞU ENDOTEL HASARI MİKROANJİYOPATİK TROMBOTİK SÜRECİ BAŞLATIR.

AMAÇ

Sporadik aHÜS hastalarında;

- kompleman sistem genlerindeki mutasyonları araştırmak,
- genotip-fenotip iliřkisinin tedavi ve prognoza etkisini deęerlendirmek.

GEREÇ - YÖNTEM

- Hemolitik Anemi (coombs negatif)
- Trombositopeni
- Böbrek fonksiyon bozukluğu
(üre, kreat., GFR)

HÜS

10 hasta

Kız: 2

Erkek:8

Yaş ortalaması:7,45 ± 0,8 yıl

ÖYKÜ

Yaş,
Cinsiyet

İshal/
Kanlı ishal

Karın
Ağrısı

Kusma

Ateş>38°

Geçirilmiş
ÜSYE

AB
Kullanımı

Fizik Bakı

Kan Basıncı ↑

Kardiyak
Bulgu

Nörolojik
Bulgu

GİS Bulguları

İkter

Ödem

Laboratuvar

Hemogram:
Anemi,
Trombositopeni

Periferik Yayma:
Şistosit,
Retikülositoz

LDH↑
Haptoglobulin↓

Direk Coombs
Negatif

Böbrek
Fonksiyon
Testleri

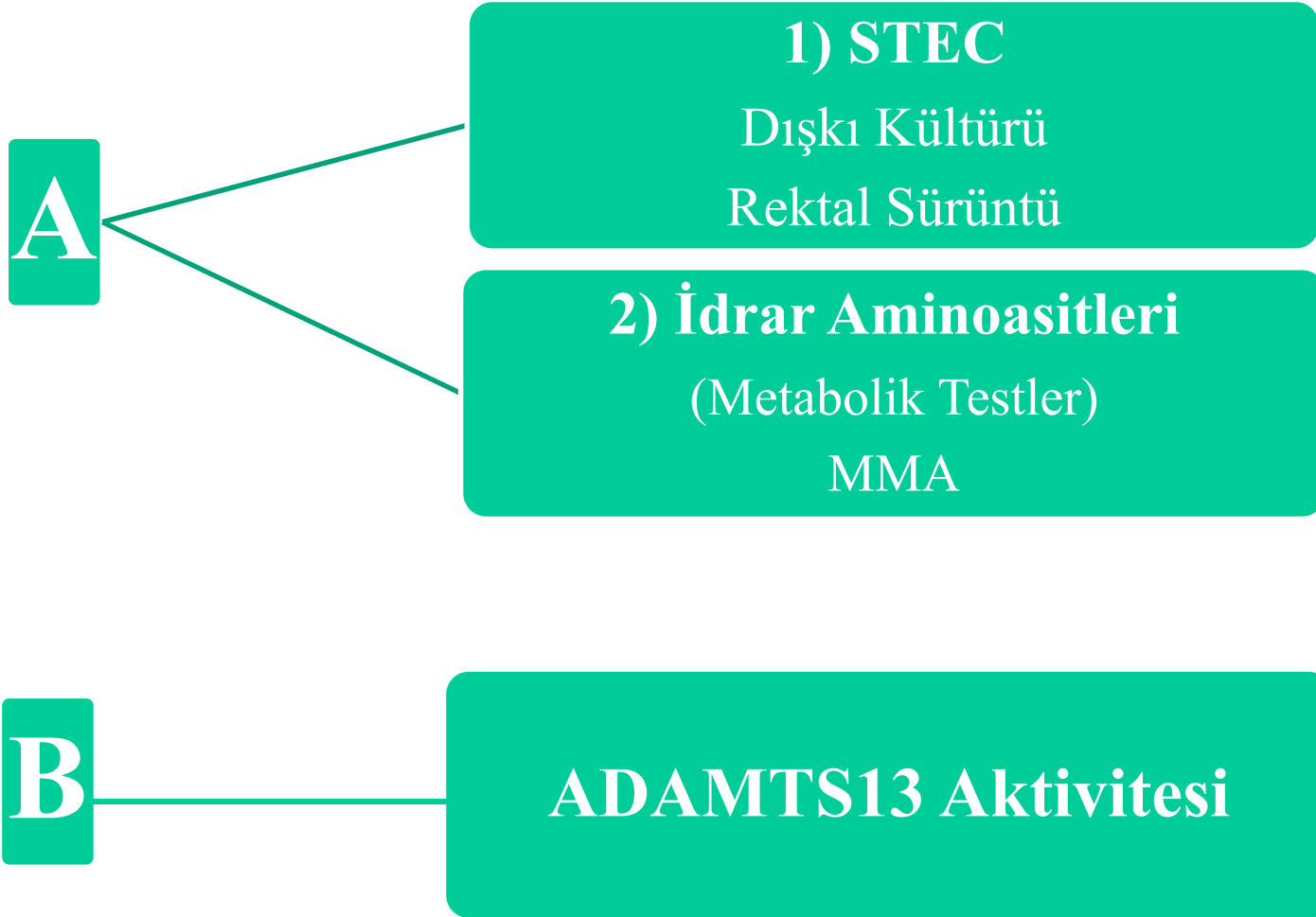
C3

ADAMTS 13
aktivitesi

İNCELEME

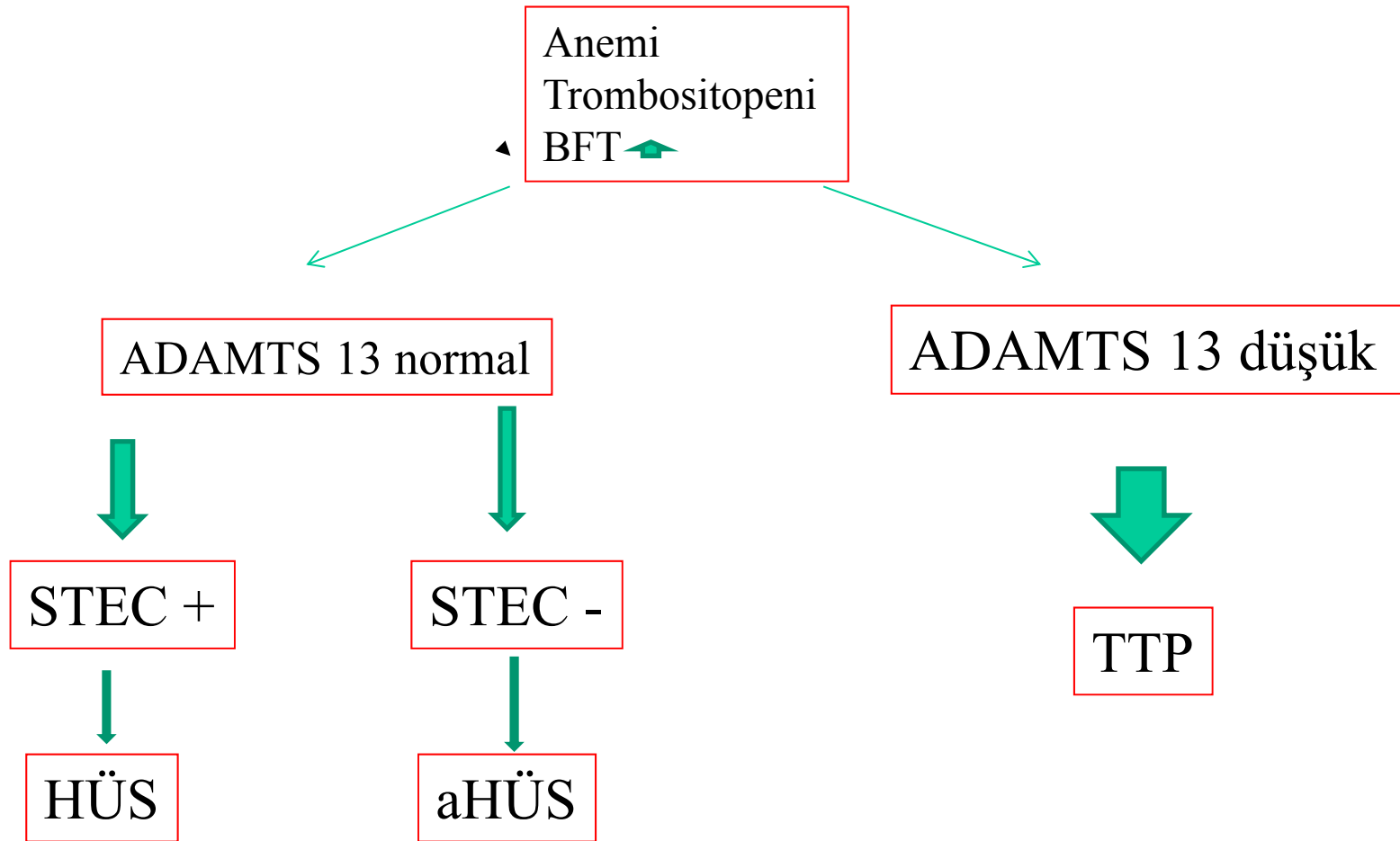
I. Basamak (A, B, C)

II. Basamak (Risk Faktörleri)



	GAYTA KÜLTÜR	GAYTA STEC	Direk Coombs	C3	ADAMTS 13 aktivitesi
1	ÜREME YOK	NEGATİF	NEGATİF	NORMAL	NORMAL
2	ÜREME YOK	NEGATİF	NEGATİF	NORMAL	NORMAL
3	ÜREME YOK	NEGATİF	NEGATİF	NORMAL	NORMAL
4	ÜREME YOK	NEGATİF	NEGATİF	NORMAL	NORMAL
5	ÜREME YOK	NEGATİF	NEGATİF	NORMAL	NORMAL
6	ÜREME YOK	NEGATİF	NEGATİF	NORMAL	NORMAL
7	ÜREME YOK	NEGATİF	NEGATİF	NORMAL	NORMAL
8	ÜREME YOK	NEGATİF	NEGATİF	NORMAL	NORMAL
9	ÜREME YOK	NEGATİF	NEGATİF	NORMAL	NORMAL
10	ÜREME YOK	NEGATİF	NEGATİF	NORMAL	NORMAL

aHÜS tanı akış şeması



II. Basamak

Risk Belirleme (Moleküler Genetik İncelemeler)

Kompleman Faktör H (CFH)
Gen Analizi



Kompleman Faktör I (CFI)
Gen
Analizi



Kompleman Faktör B (CFB)



Membran Kofaktör Protein
MCP (CD 45) Gen Analizi

10 Hastanın Moleküler Genetik Sonuçları

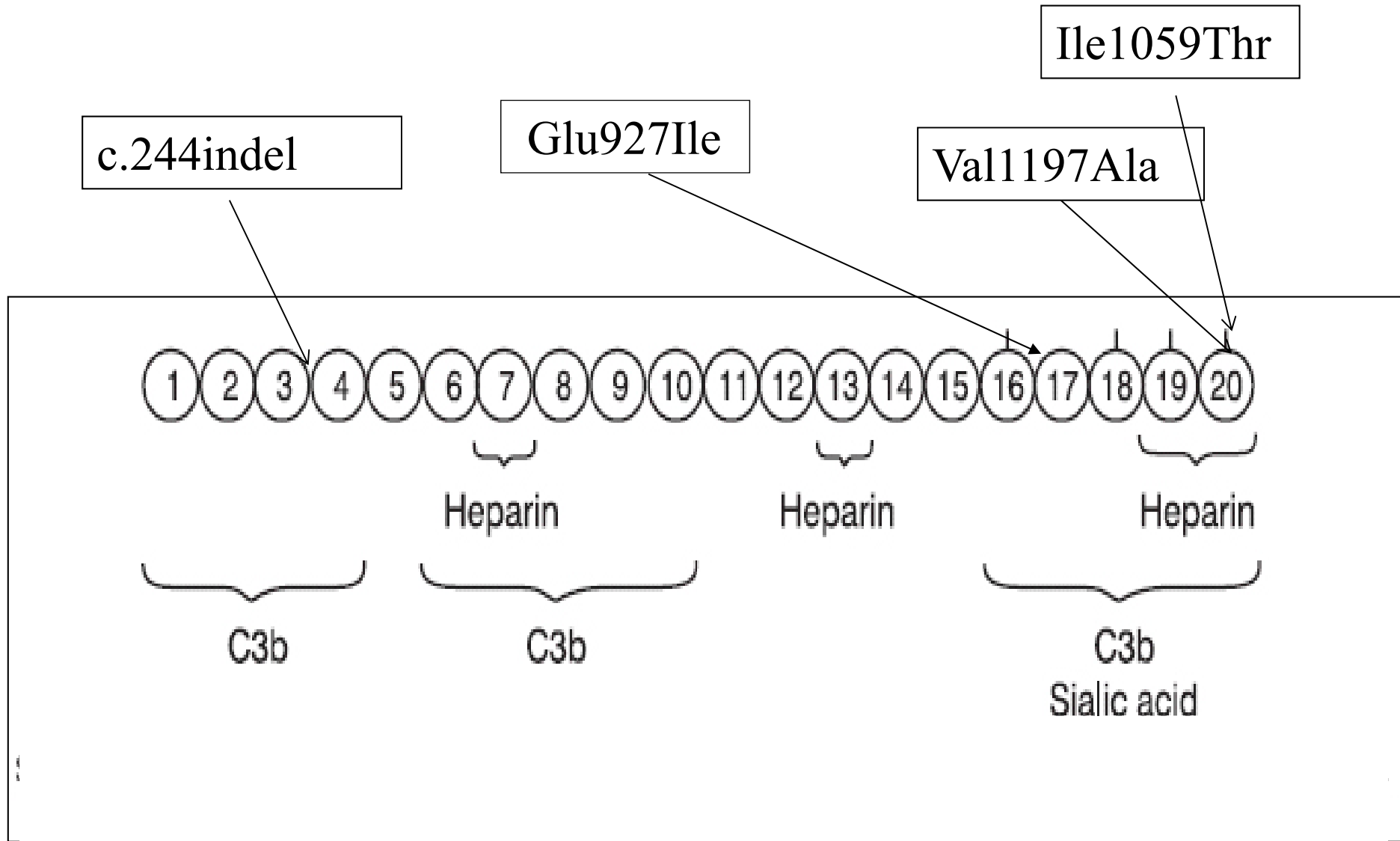
	CFH	CFB	CFI	MCP (CD46)	Tedavi
C.U	His402Tyr	Wild type	Ser268Ser het.	Wild type	Ecu. -
M.A	Wild type	Arg150Arg hom.	Wild type	Wild type	Ecu. +
A.S	<u>Val1197Ala</u> ★	<u>Arg32Trp</u> het. ★	Ser268Ser het	Wild type	Ecu. +
U.T	His402Tyr	<u>Arg32Trp</u> het. ★	Ser268Ser het	Wild type	Ecu. -
E.G	His402Tyr	Pro168Pro het.	Wild type	Wild type	Ecu. +
S.S	His402Tyr	Arg150Arg hom.	Wild type	Wild type	Ecu. +
H.B	<u>Glu927Lys</u> ★	Arg150Arg hom.	Wild type	Wild type	Ecu. -
I.G	His402Tyr	<u>Arg32Thr</u> het ★	Wild type	Wild type	Ecu.+
R.D	<u>c.244 indel (7-8 delCG/7-10 insTTCA)</u> ★	Arg150Arg hom.	Wild type	Wild type	Ecu. +
K.Y	<u>Ile1059Thr</u> ★	Arg150Arg hom.	Wild type	Wild type	Ecu. +

Kompleman Faktör H (CFH)

- Alternatif yolun regülatör bir proteindir
- Kromozom 1q32 kompleman aktivasyon regülatörleri kümesinde (CRA) lokalizedir.
- 1981 yılında CFH ile aHÜS ilişkisi bulunmuştur.
- 100'den fazla mutasyon bildirilmiştir

Çalışmamızda 10 hastada, hastalıkla ilişkili 4 farklı mutasyon saptanmıştır.

CFH gen mutasyonlarının şematik dağılımı



Kompleman Faktör B (CFB)

- C3 ve C5 konvertazı stabilize eder
- CFB gen mutasyonları fonksiyon kazandıran tip olduğundan, aşırı MAC oluşumuna neden olur.

10 hastadan 3'ünde CFB geninde hastalıkla ilişkili mutasyonu (Arg32Trp) saptanmıştır

Kompleman Faktör I (CFI)

- 2004 yılında HÜS hastalarında CFI mutasyonu tanımlanmıştır
- aHÜS hastaların %4-10 sorumlu
- 40 mutasyon bildirilmiştir

Çalışmamızda HÜS ile ilgili mutasyon saptanmamıştır. Tek tip polimorfizm (Ser268Ser) saptanmıştır

Membran Kofaktör Protein (MCP)

- aHÜS hastaların %1-4'ünde MCP mutasyonununun sorumlu olduğu bildirilmiştir.

MCP-CD46 geninde hiçbir SNP veya mutasyon saptanmamıştır (konservatif gen)

SONUÇ

- Çalışmamızda C3 düzeyi normal olan aHÜS'lü **10 hastanın 7'sinde CFH ve CFB** genlerinde hastalıkla ilişkili farklı mutasyonlar saptanmıştır.

CFI ve MCP genlerinde ise hastalıkla ilişkili hiçbir mutasyon saptanmamıştır.

YORUM

aHÜS hastalarada;

- C5 monoklonal antikoru tedavisinin kime uygulanacağı
ve
- Mutasyonların prognoza etkisini ve önemini söylemek için

zamanın henüz erken !!!

Çalışmaya katılan merkezler

Ege Pediatrik Nefroloji,
İzmir Dr. BUÇH Pediatrik Nefroloji,
Adana Başkent Pediatrik Nefroloji,
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Pediatrik Nefroloji,
Aydın Adnan Menderes Pediatrik Nefroloji

Teşekkürlerimizle