

Süt çocuklarında atipik hemolitik üremik sendrom

Nilgün Çakar, Z.Birsin Özçakar, Fatih Özaltın, Mustafa Koyun, Banu Çelikel Acar, Elif Bahat, Bora Gülhan, Emine Korkmaz, Ayşe Yurt, Songül Yılmaz, Oğuz Soylemezoglu, Fatoş Yalcinkaya
(aHUS infant grubu)



Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)

- ▶ Mikroanjiyopatik hemolitik anemi
- ▶ Trombositopeni
- ▶ Akut böbrek yetmezliği

aHÜS

- ▶ İkincil bir hastalığa bağlı olmayan
- ▶ ADAMTS 13 eksikliği Ø
- ▶ STEC (-)

aHUS

- ▶ Her yaşta görülebilir.
- ▶ İlk atak <18 yaş daha sık
- ▶ Çocukluklarda aHUS lerin %70'i < 2 yaş
- ▶ aHUS'te mortalite ve SDBY ↑

Noris M et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010,5:1844-1859

Amaç

aHUS tanısı alan 2 yaş altındaki çocuklarda;

- ▶ Hastalığın klinik ve laboratuvar özellikleri
- ▶ Uygulanan tedaviler
- ▶ Genetik mutasyonlar
- ▶ Klinik seyir ve prognoz

Yöntem

“Türk Çocuklarında aHUS Kayıt Sistemi”de kayıtlı, 2013 öncesi ve sonrası tanı alıp izlemi yapılan, <2 yaş çocuklar çalışmaya alınmıştır.

- ▶ Coombs negatif hemolitik anemi

Hemoglobin (Hb) <10 g/dl, PY da şistositler

LDH yüksekliği

- ▶ Trombositopeni <150X10³/mm³

- ▶ ABY

- ▶ İlaç, otoimmün hastalık, enfeksiyon (Shiga toksin üreten E.coli, Str. Pnömoni), KI veya solid tx, kobolamin eksikliğinin dışlanması

▶ Komplet triad

- ▶ Hemoglobin < 10g/dl + trombosit sayısı < $150 \times 10^3 / \text{mm}^3$ + serum cre ↑

▶ eGFR Schwartz formülü ile hesaplanmıştır

- ▶ $e\text{GFR} = 0,45 \times \text{Boy (cm)} / S_{\text{Cr}} \text{ (mg/dL)}$

▶ Yenidoğan dönemi sonrası oligüri

- ▶ İdrar miktarı < 0,5 ml/kg/saat veya < 500 ml/24 saat/1.73 m²

▶ Tam iyileşme

- ▶ Hb >10 g/dl, PLT >150x10³/mm³), LDH <450 U/L
- ▶ GFH >90 ml/dk/1.73 m²,
- ▶ Proteinüri Ø

▶ Kısmi iyileşme

- ▶ Hematojik tam iyileşme, BY'nin devam etmesi

▶ Renal sekel: Ataktan 3 ay sonra;

- ▶ GFR <90 ml/dk/1.73 m²
- ▶ ve/veya proteinüri (prot/kre >0.2, veya >4 mg/m²/saat)
- ▶ ve/veya hipertansiyon (Kan basıncı boy ve yaşa göre >95p)

▶ Tekrarlama: Remisyona girdikten 4 hafta sonra yeni aHUS atağı

Genetik Analiz

22 hastanın genetik analizi HÜTF nefrogenetik laboratuvarında, 2 hastanın başka merkezlerde yapıldı.

- ▶ *HÜTF nefrogenetik lab;*
- ▶ *CFH, CFI, MCP, CFB, C3, DGKE, ve CHFR5* genleri Sanger dizi analizi ile
- ▶ *CFHR1-3* delesyonu ve anti-CFH otoantikörleri multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) analizi ile gösterildi

- ▶ Çalışma Etik kurul onamı Hacettepe Üniversitesinden alındı (FON10/03-22).

Sonuçlar

aHUS kayıt sisteminde kayıtlı 0-18 yaş arası 146 hasta

0-2 yaş: 53 (%36)

0-1 yaş: 29 (%20)

	n=53(%)
Erkek/kız	1.3
Tanı yaşı (ay) ort±SD	11,64±6
Ortanca(dağılım) (ay)	11,5(0.24-23)

Tetikleyen nedenler	N(%)
İshal	32(60)
Solunum yolu enfeksiyonları	11 (21)
Suçiçeği	1 (2)

	N(%)
Gastrointestinal tutulum (GE hariç)	7(13)
Pankreatit	3
Safra taşı	2
İskemik hepatit	2
Nörolojik tutulum	21(40)
Görüntüleme	20/21
Patolojik bulgu	11/20
İskemi	10
Kanama	1
Pulmoner hemoraji	2 (4)
Kardiyomyopati	2 (4)



Laboratuvar bulguları	ortanca (IQR)
eGFH (ml/min/1,73m ²)	17.1 (11.8-28.45)
Hematolojik parametreler	
Hemoglobin (g/dl)	7.7 (6.35-9.05)
Hemoglobin < 10 g/dl,	48(90)
Trombosit sayısı (x10 ³ /mm ³)	65 (40-94)
LDH (IU/L)	1908 (1488-2655)



Laboratuvar bulguları	N(%)
İdrar miktarı	
Anüri	16 (30)
Süre (gün) ortanca (dağılım)	5 (1-15)
Oligüri	29 (55)
Süre(gün) ortanca(dağılım)	3(1-30)
Proteinüri	44 (83)
Hipokomplementemi (n=49)	28(53)
Komplet triad*	45(84)



Tedavi	n=53(%)
Diyaliz, n (%)	38 (72)
PD	23 (60)
HD	6 (15)
PD+HD	4 (10)
CRRT	5 (13)

Tedavi	n=53(%)
Plazma tedavisi	42(79)
PI	23(43)
PE	9(17)
PI+PE	10(18)
Eculizumab tedavisi	35(66)
Eculizumab 1. seçenek tedavi	5(14)
Destek tedavi (PI/PE ve Eculizumab almayanlar)	6 (11)



Akut dönem prognoz	n=53(%)
Hematolojik remisyon	49 (92)
Taburcu olurken diyalize devam edenler	4 (8)
Ölüm(ilk atakta)	3 (6)

Genetik analiz

- ▶ Genetik analizi yapılan 24 hastanın 11'de (46%) hastalığa neden olan mutasyon saptandı
- ▶ Mutasyonu olan 9 hastanın tanı yaşı < 1 yıl
- ▶ En küçük hasta 7 günlük Homozigot CFH mutasyonu +

	Mutasyonlar					
	CFH	MCP	DGKE	CFB	C3	CFB/CFHR 1- 3DEL
Hasta (n=11)	3/22	2/18	3/23	1/22	1/12	1*
Hastalık başl. yaşı (ay)	0.24-14	6-15	2-11	7	7	6
Ailede HUS	-	-	-	-	-	-
Nörolojik tutulum	2		1		1	
Hipokomplementemi	-	1/2	2/3	-	1/1	-
Eculizumab	3+	2+	2 (-)		1	Tx sonrası
GFH (son vizit)						
>90 ml/min/1,73 m ²	2	3	2	1	1	
<90 ml/min/1,73 m ²	1					
Ex			1			
SDBY						1 (Tx)



Akut dönem sonrası tedavi

	n=46 (%) ,ortanca(dağılım)
Ekulizumab tedavisi	39 (74)
Devam eden (ilk atakta ECU başlanan 21/35 hasta + izlemde ECU başlanan 4 hasta)	25 (66)
Ekulizumab kullanma süresi, ay	24 (3-50)
Son vizit Cre (mg/dl)	0,52 (0,2-1,3)
Kesilen	14 (36)
Ekulizumabsız izlem süresi , ay	15 (1,5-31)
Son vizit Cre (mg/dl)	0,44 (0,26-0.8)
Plazma tedavisi	1 (8 yıl) daha sonra ECU



Relaps

- ▶ Toplam 7 relaps
 - ▶ 1 hasta 4 relaps
 - ▶ 1 hasta 2 relaps
 - ▶ 1 hasta 1 relaps (enf. nedeni ile ekulizumaba ara verildiğinde)

- ▶ İlk atakla relaps arası süre 4 ay-2 yıl

Son durum

	n=47 (%) ortanca (dağılım)
izlem süresi (ay)	23 (3-129)
Son dönem böbrek yetmezliği	1 (2)
Böbrek transplantasyonu	1 (2)
GFH, ml/min/1.73m ² ,	
>90	38(83)
60-89	7(15)
30-59	1(2)



Son durum

	n=46 (%)
Proteinüri	
Proteinüri yok	29(63)
Nefrotik olmayan düzey	15(33)
Nefrotik düzey	2(4)
Hipertansiyon	20(44)

Özet

- ▶ Başvuruda gastroenterit %66
- ▶ Nörolojik tutulum %40
- ▶ Mutasyon pozitifliği (11/24, %46)
- ▶ Plazma tedavisi %79
- ▶ Eculizumab %66
- ▶ Son vizit normal GFH % 83
- ▶ Relaps (7 relaps) (%11)
- ▶ Ex (ilk atak) (%6)