



# Hemolitik üremik sendrom

## Hemolytic uremic syndrome

Nur Canpolat

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı üçlüsü ile tanımlanan bir klinik tablodur. Hemolitik üremik sendrom etiyojileri, seyirleri ve tedavi yaklaşımları farklı olan bir grup hastalıktan oluşur. Son yıllarda HÜS'e yol açan hastalıkların daha iyi anlaşılması, özellikle kompleman ilişkili HÜS olgularında genetik mutasyonların gösterilmesi hastalığa ait tanımlar, sınıflamalar ve tedavi yaklaşımlarında güncellemelere neden olmuştur. Bu yazıda hastalığın güncel sınıflaması, çocukluk çağındaki HÜS'ün en sık nedeni olan STEC-HÜS ve yeni tanı ve tedavi yaklaşımları ile kompleman ilişkili HÜS anlatılacaktır. (Türk Ped Arş 2015; 50: 73-82)

**Anahtar Kelimeler:** Akut böbrek hasarı, hemolitik anemi, kompleman, STEC, trombositopeni, trombotik mikroanjiopati

### Abstract

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a clinical syndrome characterized by the triad of thrombotic microangiopathy, thrombocytopenia, and acute kidney injury. Hemolytic uremic syndrome represents a heterogeneous group of disorders with variable etiologies that result in differences in presentation, management and outcome. In recent years, better understanding of the HUS, especially those due to genetic mutations in the alternative complement pathway have provided an update on the terminology, classification, and treatment of the disease. This review will provide the updated classification of the disease and the current diagnostic and therapeutic approaches on the complement-mediated HUS in addition to STEC-HUS which is the most common cause of the HUS in childhood. (Türk Ped Arş 2015; 50: 73-82)

**Keywords:** Acute kidney injury, hemolytic anemia, complement, STEC, thrombocytopenia, thrombotic microangiopathy

### Giriş

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) temel olarak mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı üçlüsü ile tanımlanan bir klinik tablodur. Çocuklardaki akut böbrek hasarının en sık nedenlerinden biridir. Hemolitik üremik sendromda klinik bulgular trombotik mikroanjiopati (TMA) sonucu oluşur. Patolojik lezyon arteriol ve kapiller duvarlarındaki kalınlaşma, endotel şişmesi ve hasarlanmasıdır. Fibrin ve trombosit zengin trombüsler damar lümeninde tıkanıklıklara yol açar. Böbrek başta olmak üzere çok sayıda doku ve organ etkilenir (1).

Trombotik mikroanjiopatiler farklı etiyojoloji ve patogeneze sahip çeşitli hastalıklardan oluşan bir grubu temsil eder. İki temel hastalık grubu vardır; HÜS ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) (1, 2). Bu iki hastalık uzun yıllar birbiri yerine kullanılmış ve klinik özellikleri ile ayırt edilmeye çalışılmıştır. Bugünkü bilgilerimiz her iki hastalığın kendine ait etiyojileri ve patojenezleri

olduğu şeklindedir. Trombotik trombositik purpura von Willebrand faktörü yıkan metalloproteinaz (ADAMTS 13) eksikliği ya da buna karşı oluşmuş antikor varlığında ortaya çıkar. ADAMTS 13 aktivitesinin düşük (<%10) olması ile HÜS'den ayrılır (3). Hemolitik üremik sendromun çocuklardaki en sık nedeni Shiga-toksin (Stx) üreten *Escherichia coli* (*E. coli*)'dir (STEC-HÜS). Çocukluk çağında, STEC-HÜS dışında kalan HÜS olgularının büyük çoğunluğunu kompleman ilişkili HÜS'ler oluşturur (4).

Son yıllarda HÜS'e yol açan hastalıkların daha iyi anlaşılması, özellikle kompleman ilişkili HÜS olgularında genetik mutasyonların gösterilmesi hastalığa ait tanımlar, sınıflamalar ve tedavi yaklaşımlarında güncellemelere neden olmuştur. Bu yazıda özellikle STEC-HÜS ve kompleman ilişkili HÜS'den söz edilecektir.

### Tanım ve sınıflama

Geleneksel olarak HÜS diyare pozitif HÜS (D+HÜS) ve diyare negatif HÜS (D-HÜS) olarak sınıflandırılır ve D+HÜS tipik HÜS ile D-HÜS ise atipik HÜS (aHÜS) ile

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Nur Canpolat, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye. E-posta / E-mail: ncanpolat2000@hotmail.com

**Geliş Tarihi / Received:** 14.04.2015 **Kabul Tarihi / Accepted:** 20.04.2015

©Telif Hakkı 2015 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com) web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2015 by Turkish Pediatric Association - Available online at [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com)

DOI: 10.5152/tpa.2015.2297

eşdeğer ifade edilirdi. Ancak aHÜS olgularının %25-30 kadarında ishalin tetikleyici bir etmen olarak belirlenmesi üzerine günümüzde D+HÜS ve D-HÜS sınıflaması artık terk edilmeye başlanmıştır.

Hemolitik üremik sendromun literatürde farklı etiyolojik sınıflamaları vardır (2, 5-7). Bu sınıflamaların bir kısmı altta yatan hastalıklar yönünden TMA sınıflamaları ile örtüşmektedir. Klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan tipik ve atipik HÜS sınıflamasıdır. Tipik HÜS, STEC-HÜS için kullanılmaktadır. Buna karşılık atipik HÜS tanımı ile ilgili literatürde bazı çelişkiler bulunmaktadır. Yakın zamana kadar aHÜS tanımı STEC-HÜS dışında kalan tüm HÜS olguları için kullanılırken, son yıllarda bazı yazarlar tarafından yalnız kompleman ilişkili HÜS için kullanılmaya başlanmıştır. Bu makalenin yazımı sırasında yayınlanan ve aHÜS tedavisinde uluslararası uzlaşma raporu niteliği taşıyan derlemede HÜS sınıflaması güncellenmiş ve aHÜS tanımının sadece kompleman ilişkili HÜS ile sınırlandırılmasının halen tartışmalı olduğu ifade edilmiştir (8). Raporda aHÜS tanımının malin hastalıklar, otoimmün hastalıklar, ilaçlar, organ nakli ve HIV enfeksiyonu gibi "ikincil" ya da yeni tanımı ile "eşlik eden hastalıklarla oluşan" HÜS olguları dışındaki HÜS'ler için korunması gerektiği önerilmiştir. Nisan 2015'de yayınlanan bu makalede yer alan TMA ve HÜS sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir.

## STEC-HÜS

### Epidemiyoloji

Çocukluk çağı HÜS'lerinin %90'undan sorumludur. İnsidansı 100 000 çocukta 2-3 olarak bildirilmiştir. Epidemiler dışında esas olarak çocukları etkiler. Sıklığı beş yaş altındaki çocuklarda en fazladır (4, 9). Yaz aylarında ve kırsal bölgelerde görülme oranı daha fazladır. Shiga-toksin üreten enterohemorajik *E. coli* (EHEC) ya da *Shigella dysenteria* ile gelişen akut gastroenterit sonrası ortaya çıkar. En sık etken enterohemorajik *E. coli*'dir (%70). Hastalıktan en sık sorumlu serotip *E. coli* O157:H7'dir (9). Buna karşılık 2011'de Almanya ile birlikte 15 Avrupa ülkesini etkileyen büyük EHEC salgını *E. coli* O104:H4 serotipi ile oluşmuştur. Bu salgında toplam 3842 kişi etkilenmiş, 845'inde HÜS gelişmiş ve 53 ölüm bildirilmiştir. Daha önceki salgınlardan farklı olarak olguların %80'den fazlası erişkindir (ortanca yaş 42) ve etkilenenlerin çoğu sosyoekonomik düzeyi yüksek bireylerdir (10, 11). Avustralya'da *E. coli* O111 serotipi ile hemorajik kolit ve HÜS'e neden olan bir salgın yaşanmıştır (12, 13). Daha az sıklıkta farklı serotipler (O26, O145, O103 gibi) ile de HÜS olguları bildirilmiştir (14). *Shigella dysenteria* Tip 1 STEC-HÜS olgularının küçük bir kısmından sorumludur; Hindistan, Bangladeş ve

Güney Afrika'da görülür. Daha ciddi bir hastalık tablosuna yol açar, kronik böbrek hastalığına ilerleme riski daha fazladır (15).

### Patojenez

Sığır ve koyunlar EHEC için ana kaynaktır. İnsandaki enfeksiyon sıklıkla hayvan dışkıyla ile bulaşmış yiyeceklerin tüketilmesi ile olur. Az pişirilmiş etler, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri, meyve suları, su, meyve ve sebzeler en sık nedendir. Hayvanlardan dokunma ile, insandan insana doğrudan geçiş, hatta anneden bebeğine geçiş mümkündür (16-18). En sık yaz ve sonbahar aylarında görülür (9).

Bulaşmış gıdanın alınmasından sonra bakteri bağırsağa gider. Bağırsakta *E. coli* tarafından Stx (Stx 1 ve Stx 2) salgılanır. Bu ekzotoksinler sindirim sistemi epitelinde emilir ve hedef organa ulaşır. Hedef organ epitelinde glikopeptid yüzey alması olan *globotriaosylceramide* (Gb3)'e bağlanır, protein sentezini baskılar, endotel hasarına, hücre ölümüne, enflamatuvar yanıtta artışa ve trombosit aktivasyonuna neden olur (bkz. Şekil 1) (19, 20). Toksinin aynı zamanda adhezyon molekülü olan

**Tablo 1. Trombotik mikroanjyopati (TMA) sınıflaması (8)**

### Trombotik Trombositik Purpura (TTP)

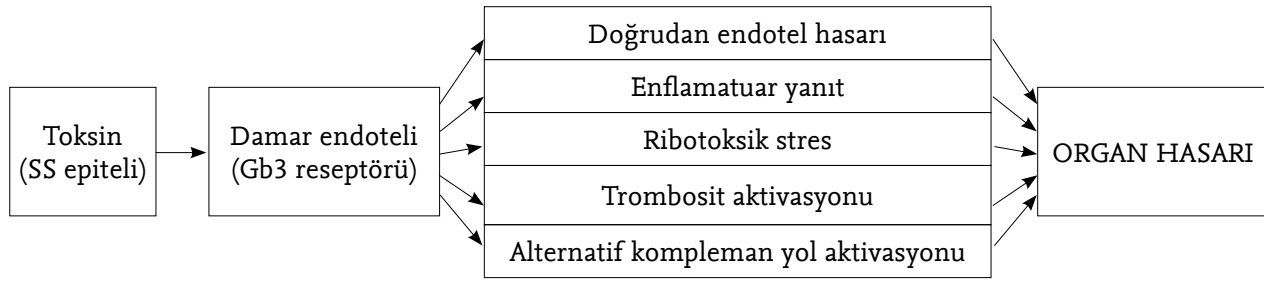
- Konjenital ADAMTS 13 eksikliği
- Anti-ADAMTS 13 antikorları

### HELLP sendromu

### HÜS

- STEC-HÜS
- *Streptococcus pneumoniae* ilişkili HÜS
- H1N1 ve Influenza ilişkili HÜS
- Herediter kobalamin metabolizması bozukluğu
- DGKE mutasyonu ilişkili HÜS
- Kompleman ilişkili HÜS
  - Kompleman gen mutasyonları
  - Kompleman faktör H antikorları
- Eşlik eden hastalıklarla oluşan HÜS
  - Enfeksiyonlar (HIV)
  - Solid organ ve hematopoetik kök hücre nakli
  - Malin hastalıklar
  - Oto-immün hastalıklar (SLE, APS, skleroderma)
  - İlaçlar (KNİ, sirolimus)
  - Malin hipertansiyon
- Açıklanamayan HÜS

APS: antifosfolipid sendrom; DGKE: diaçil gliserol kinaz; HIV; human immune deficiency virüs; HÜS: hemolitik üremik sendrom; KNİ: kalsinörin inhibitörleri; STEC: Shiga-toksin üreten *E. coli*; SLE: sistemik lupus eritematozus



**Şekil 1. Enterohemorajik *E. Coli*'nin yol açtığı STEC-HÜS'de Stx'in etkileri (20)**

SS: sindirim sistemi; Gb3: globotriaosylceramide; Stx: Shiga-toksin

P-selektin ve kompleman düzenleyici moleküllere etki tetiklediği düşünülmektedir (19).

### Klinik ve laboratuvar bulguları

Bulaşmış besinin alınmasından ortalama 3-8 gün sonra ishal başlar. İshal başlangıçta suludur, daha sonra kanlı olur. Karın ağrısı, bulantı ve kusma ishale eşlik eder. Ateş daha az sıklıkta görülür. Enterohemorajik *E. coli* ishali sonrası olguların %5-15'inde HÜS gelişir. Bakterinin serotipi (O157:H7), toksinin tipi (Stx 2), hastanın yaşı (<5 yaş), antibiyotik ve anti-motilite ilaç kullanımı, ateş, ciddi ishal, kız cinsiyet, yüksek lökosit sayısı ve genetik etmenler HÜS gelişmesini etkileyen risk etmenleri olarak sayılabilir (7, 9, 21). Ancak hiçbiri için yeterli kanıt yoktur.

Hematolojik bulgular ve böbrek bulguları hastalığın asıl klinik tablosunu oluşturur. Hastalar bu klinik tablonun yarattığı bulgularla başvururlar. Solukluk, halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve kusma görülebilir. İdrar miktarında azalma bazı hastalar tarafından fark edilebilir ya da ödem başvuru yakınması olabilir. Hastalığın klasik üçlüsü olan mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarına ait laboratuvar bulguları vardır.

**Mikroanjyopatik hemolitik anemi:** Anemi, eritrositlerin mikrotrombüslerle tıkanmış böbrek kapillerlerinden geçerken mekanik olarak hasara uğraması ve parçalanması sonucu oluşur. Aneminin özellikleri şunlardır:

- Hemoglobün <10 g/dL, sıklıkla <8 g/dL
- Coombs testi negatif
- Retikülosit sayısı yüksek
- Serum laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyi yüksek
- Serum haptoglobulin düzeyi düşük
- Periferik kan yaymasında parçalanmış eritrositler (miğfer hücreleri, sistositler) vardır.

**Trombositopeni:** Trombosit sayısı 150 000/mm<sup>3</sup>'ten sıklıkla 40 000/mm<sup>3</sup>'ten düşüktür. Ender olarak kanama görülür.

**Akut böbrek hasarı:** Böbrek etkilenmesi farklı derecelerde olabilir. Hematüri, proteinüri ve serum kreatinin düzeyinde yükselme böbrek hasarının en önemli göstergeleridir. Kan basıncı yüksekliği diğer bir önemli bulgudur. Damar içi volüm artışı ya da TMA'ya bağlı iskemi sonucu oluşur. Oligüri ya da oligoanüri olabilir. Olguların yarısından fazlasında ciddi böbrek hasarı nedeniyle diyaliz gerekir (22, 23). Böbrek patolojisi glomerüller TMA ile ilişkilidir. Preglomerüller arteriyoller ve glomerüller kapillerler etkilenmiştir. Glomerüller TMA kapiller duvarlarında kalınlaşma, endotel hücrelerinde şişme ve kapiller lümeninde tıkanıklık ile nitelenir. Nadiyen iskemiye bağlı kortikal nekroz görülebilir (24).

**Diğer organ/sistemlere ait bulgular:** Hemolitik üremik sendromda TMA'ya bağlı bütün doku ve organlarda etkilenme olabilir. Bazı hastalarda çoklu organ tutulumu görülebilir, ölüm olasılığı yüksektir. Olguların %25-30'unda merkezi sinir sistemi tutulumuna ait bulgular vardır. Letarji, irritabilite ve nöbet en sık bulgularlardır. Daha az sıklıkta koma, inme, hemiparezi, beyin ödemi ve kortikal körlük görülebilir (9, 22). Ciddi kan basıncı yüksekliği, merkezi sinir sistemi bulgularına neden olabilir. Sindirim sistemi tutulumu sıktır; hemorajik kolit, ileum/kolon delinmesi, rektal prolapsus, kolestaz, pankreatit, geçici diyabet ve peritonit şeklinde olabilir (25). Myokard iskemisine bağlı Troponin I yüksekliği görülebilir (26).

### Tanı

İki hafta içinde ishal öyküsü olan bir hastada aniden ortaya çıkan hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek hasarı ile klinik olarak tanı konur. Kesin tanı için STEC enfeksiyonunun kanıtlanması (dışkıda serolojik testler ile Stx gösterilmesi ya da dışkı kültürleri) gerekir. Tanı için böbrek biyopsisi gerekli değildir.

### Ayrırcı tanı

Ayrırcı tanı TMA yapan diğer nedenlerle yapılmalıdır.

- Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC): Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı (PT ve aPTT) uzamıştır. Fibrinojen, Faktör V ve Faktör VIII düzeyleri azalmıştır. Bu bulgular ile HÜS'den ayırt edilir.
- Trombotik trombositopenik purpura: ADAMTS 13 aktivitesinin <%10 olması ile tanı koyulur.
- Kompleman ilişkili HÜS: Yenidoğan döneminden başlayarak her yaşta görülebilir. Tekrarlayıcı özeliği ve aile öyküsü ile STEC-HÜS'den ayrılır. Alternatif kompleman sistemine ait serolojik ve genetik testler [serum kompleman 3 (C3) düzeyi, kompleman faktör H ve I düzeyi, anti-faktör H antikor gösterilmesi, kompleman sistemine ait proteinlerin genetik mutasyonları] ayırıcı tanı için değerlidir. Serum C3 düzeyi düşüklüğü önemli bir bulgudur ancak normal olması kompleman ilişkili HÜS'ü dışlamaz. Bazı STEC-HÜS olgularında hafif C3 düşüklüğü görülebilir.
- Pnömonokok ilişkili HÜS: Etkilenen hastalarda ciddi pnömonokok enfeksiyonu öyküsü vardır. Kan, plevra ya da beyin omurilik sıvı kültürlerinde *Streptococcus Pneumoniae*'nin üretilmesi ya da eritrositlerde T antijenin gösterilmesi ile tanı kesinleştirilir.
- *H1N1* ve *Influenza* ilişkili HÜS: Kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile etkenin gösterilmesi tanı koydurucudur.
- Herediter kobalamin metabolizması bozukluğu: Her yaşta görülebilmekle birlikte özellikle yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan HÜS olgularının ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır. Kanda homosistein düzeyi yüksek metionin düşüktür. Kan ve/veya idrar metil-malonik asit düzeyleri yüksektir (organik asit kromatografisi). Kesin tanı MMACHC mutasyonunun gösterilmesi ile konur.
- İkincil HÜS'ler: Eşlik eden bir hastalık öyküsü, ilaç kullanımı ya da STEC dışı bir enfeksiyon varlığı ikincil HÜS tanısını düşündürür.

## Tedavi

Yaranı kanıtlanmış özgün bir tedavisi yoktur. Öncelikli olan destek tedavisidir.

**Destek tedavi:** Sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, kan basıncı yüksekliğinin kontrolü, diyaliz ve hematolojik değişkenlerin düzenlenmesi destek tedavinin ana hatlarını oluşturur.

**Sıvı ve elektrolit tedavisi:** Hastanın sıvı durumuna ve böbrek işlevine göre değerlendirilir. Hastalığın başlangıcında kusma, ishal ve ağızdan alımın azalması dehidratasyona neden olabilir. Bu durumda uygun elektrolit içerikli sıvı desteği verilir. Kan basıncı yüksekliği ve

ödem varlığında sıvı kısıtlaması yapılır. Oligürik, ödemli ve kan basıncı yüksek olan hastalarda; "günlük verilecek sıvı miktarı = gözle görülmeyen kayıplar (400 cc/m<sup>2</sup>/gün) + idrar miktarı (mL/saat) + ek kayıplar" olarak hesaplanır. Ciddi sıvı yüklenmesi olan hastalarda furosemid (2 mg/kg/doz) denenebilir. Yanıt alınamayan durumlarda tedaviye devam edilmez. Diüretik tedavisine yanıtız sıvı yüklenme bulguları ve ilaç tedavisine yanıtız elektrolit bozuklukları diyaliz tedavisi gerektirir.

**Kan basıncı yüksekliği:** Öncelikle artmış sıvı yükünün düzeltilmesi gerekir. Hastalığın akut döneminde antihipertansif tedavide ilk tercih edilecek ilaçlar kalsiyum kanal blokörleridir; nifedipin 0,25 mg/kg ya da amlodipin 0,1 mg/kg dozunda başlanabilir. Hipertansif ensefalopati gibi acil kan basıncı yüksekliği durumlarında intravenöz yolla tedavi tercih edilir. Ülkemizde bulunan ilaçlardan sodyum nitroprussid (0,5-8 µg/kg/dk i.v. infüzyon) ve esmolol (50-200 µg/kg/dk i.v. infüzyon) bu amaçla kullanılabilir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ya da anjiotensin almaç blokörleri (ARB)'nden akut dönemde kaçınmak gerekir.

**Diyaliz:** Belirtili üremi (üremik ensefalopati, perikardit, kanama), azotemi (BUN ≥80-100 mg/dL), diüretik tedavisine yanıtız ciddi sıvı yüklenme bulguları (kan basıncı yüksekliği, kalp yetersizliği), ilaç tedavisine yanıtız elektrolit ve asit-baz bozuklukları (K<sup>+</sup> >6,5 mEq/L, Na <120 mEq/L, pH<7,1) ve sıvı kısıtlaması nedeniyle tedavi ve beslenmenin sağlanamaması diyaliz tedavisi için gereklilik oluşturur.

**Anemi:** Eritrosit aktarımı hemoglobin düzeyi <6 g/dL olan hastalarda önerilir. Belirti veren hastalarda daha yüksek hemoglobin düzeylerinde (<7 g/dL) eritrosit aktarımı gerekebilir. Hiperpotasemisi ve sıvı yüklenmesi olan hastalarda eritrosit aktarımının diyaliz uygulaması sırasında yapılmasına dikkat edilmelidir. İleride böbrek nakli olasılığı düşünülerek alloimmunizasyon riskini azaltmak amacı ile eritrosit aktarımı sırasında lökosit filtresi kullanılmalıdır.

**Trombositopeni:** Trombosit süpsansiyonu sadece hayati kanaması olan hastalara olan hastalara ya da cerrahi hazırlık aşamasında önerilir.

**Plazma tedavisi:** Plazma verilmesi ya da plazma değişiminin STEC-HÜS'de yararlı olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (27). Nörolojik tutulumu olan olgularda plazma değişimi yararlı olabilir (23).

**Ecilizumab:** Kompleman aktivasyonunu engelleyen bir monoklonal C5 antikorudur, kompleman ilişkili HÜS

tedavisinde kullanılmaktadır. Nörolojik tutulumu olan STEC-HÜS olgularında kullanılabilir (28).

Son iki tedaviden kompleman ilişkili HÜS bölümünde ayrıntılı söz edilecektir

### Seyir

Akut dönemdeki ölüm oranı %3-5'dir. Ölüm genellikle böbrek dışı nedenlere bağlıdır, ciddi nörolojik tutulumu olan hastalarda ölüm riski yüksektir. Akut dönemde olguların yaklaşık 2/3'sinde diyaliz gereksinimi olur. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH)'na ilerleme oranı yaklaşık %10'dur (29). Olguların yaklaşık 1/3'ünde kan basıncı yüksekliği, proteinüri, kronik böbrek hastalığı ve insüline bağımlı diyabet gibi uzun dönem komplikasyonlar gelişebilir. Oligo-anüri süresinin uzun olması (>2 hafta) ve böbrek biyopsisinde global / segmental sklerozların ve interstisyel fibrozisin varlığı böbrek tutulumunun kötü gideceğinin en iyi göstergeleridir (27). Böbrek nakli sonrası tekrarlamaya STEC-HÜS için beklenen bir durum değildir.

### KOMPLEMAN İLİŞKİLİ HÜS

Çocukluk çağında STEC-HÜS dışında kalan HÜS olgularının büyük çoğunluğunu kompleman ilişkili HÜS oluşturur. Alternatif kompleman yolunun kontrolsüz aktivasyonu sonucu ortaya çıkarlar. Ender görülen bir hastalıktır. Yenidoğan döneminden erişkinliğe kadar her yaşta görülebilmekle beraber en sık çocuk ve ergenleri etkiler. Çocukluk çağında kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. İlk atak çocukların yaklaşık %70'inde iki yaş altında, %25'inde altı ayın altında ortaya çıkar (30). Tek tek olgular şeklinde ya da ailesel olabilir. Hastalığın gidişi kötüdür, olguların yaklaşık %50'sinde son dönem böbrek hastalığı gelişir (31).

### Etiyoloji ve Patojenez

Kompleman ilişkili HÜS'lerin büyük çoğunluğu kompleman faktörlerinin genetik mutasyonu sonucu oluşurken az bir kısmı (%5-6) kompleman proteinlerine karşı oluşan antikorlar sonucu ortaya çıkar (31-33).

Alternatif kompleman yolunun düzenleyici proteinleri olan kompleman faktör H (CFH), kompleman faktör I (CFI), membran kofaktör protein (MCP ya da CD46) ve trombomodulin (THBD) ile C3 konvertaz proteinleri olan C3 ve kompleman faktör B (CFB) hastalığın patojenezinde rol alır (6). Bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar alternatif kompleman yolunun kontrolsüz aktivasyonuna neden olur (6, 32, 34). Kompleman sisteminin aktivasyonu membran atak kompleksinin (C5b-C9 kompleksi) ve C5a'nın aşırı üretimine neden olur. Memb-

ran atak kompleksi endotel hücre ölümüne, ödeme ve hücre çoğalmasına yol açar. Bu olay protrombotik maddelerin subendotelial alanda artışı, koagülasyon sisteminin aktivasyonunu ve fibrin birikimini tetikler. C5a güçlü bir anaflatoksin; kemotaksise, lökosit ve endotel aktivasyonuna neden olur. Damar geçirgenliği artar. Hücre yıkımı, enflamasyon ve tromboz mikrovasküler alanda tıkanma ile sonuçlanır (6, 7, 32, 34).

### Genetik Mutasyonlar

**Faktör H mutasyonları:** Alternatif kompleman sisteminin düzenleyici proteinlerinden biri olan kompleman faktör H'ı kodlayan genin mutasyonlarıdır. Kompleman ilişkili HÜS'lerde en sık saptanan genetik mutasyondur (%20-30). Doğumdan itibaren her yaşta görülebilir, en sık süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde görülür (6). Faktör H mutasyonu olan hastalar kompleman ilişkili HÜS olguları içinde en kötü gidişi gösterenlerdir, ilk bir yıl içinde ölüm ya da SDBH'na gidiş %50-70 oranındadır (35).

Hem otozomal resesif hem de otozomal dominant tipleri vardır. Bugüne kadar tanımlanmış yüzden fazla mutasyon vardır. Bazı mutasyonlarda serum CFH düzeyleri çok düşüktür, bazı mutasyonlarda ise normal ya da hafif düşük olabilir. Serum C3 düzeyi olguların %30-50'sinde düşük saptanır (31, 35, 36). Bu nedenle normal serum CFH ve C3 düzeyi CFH mutasyonu olasılığını dışlamaz.

**Membran kofaktör protein (MCP veya CD46) mutasyonları:** Alternatif kompleman sisteminin düzenleyici proteinlerinden biri olan ve MCP olarak da bilinen CD46'nın mutasyonlarıdır. Kırtan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonların çoğu heterozigot, bir kısmı homozigot ya da birleşik heterozigottur. Kompleman ilişkili HÜS olgularının %5-15'inde MCP mutasyonu saptanır. Çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. Olguların 1/3'ünden azında serum C3 düzeyi düşüktür. Böbrek hastalığı gidişi en iyi olan gruptur. Böbrek nakli sonrası tekrarlamaya riski düşüktür (30, 31, 36).

**Faktör I mutasyonları:** Kompleman faktör I, MCP ve faktör H'ın kofaktörüdür. Kompleman ilişkili HÜS olgularının %4-10'unda CFI mutasyonları saptanmıştır. Çoğu heterozigot olan 40'a yakın mutasyonu vardır. Serum C3 düzeyi olguların yaklaşık 1/3'inde düşük saptanır. Hastalığın gidişi CFH mutasyonlarından iyi ancak MCP mutasyonlarından kötüdür. İki yıl içinde SDBH'na gidiş %50-60'dır (30, 31, 37).

**C3 mutasyonları:** Heterozigot C3 mutasyonları kompleman ilişkili HÜS olgularının %2-10'nundan sorum-

ludur. Kompleman C3, CFB ile birlikte C3 konvertazın aktif bölümlerini oluştururlar. Kompleman 3 mutasyonları C3 konvertazın sürekli aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon alternatif kompleman sisteminin düzenleyici proteinleri tarafından kontrol edilemez. Hastaların tamamına yakınında serum C3 düzeyi düşüktür. Bu düşüklük atak aralarında da devam eder. Hastalığın gidişi kötüdür, SDBH'a gidiş oranı yüksektir (%60-80). Böbrek nakli sonrası tekrar %40-70'dir (6, 31, 38, 39).

**Faktör B mutasyonları:** Diğer mutasyonlara göre daha az sıklıkta görülürler (%1-4). Kompleman faktör B mutasyonları alternatif kompleman yolunun sürekli aktivasyonuna neden olurlar. Serum C3 düzeyi düşüktür. Olguların %70'inde SDBH gelişir. Kısıtlı sayıda hasta bildirimini olmakla birlikte nakil sonrası tüm hastalarda greft kaybı ile sonlanan hastalık tekrarı görülmüştür (31, 36, 40).

**Trombomodülin mutasyonları:** Trombomodülin CFI aracılığı ile C3b inaktivasyonunu sağlayan bir kofaktördür. Mutasyona uğramış gen kompleman aktivasyonuna neden olur. Kompleman ilişkili HÜS olgularının %3-5'inde heterozigot trombomodülin mutasyonu saptanmıştır. Serum C3 hastaların yaklaşık %60'ında düşüktür (31, 41).

### Kompleman faktör H antikorları

Kompleman faktör H antikorları aHÜS olgularının yaklaşık %6-10'unda pozitif bulunur. Bu antikorlar CFH'ın C3b ve hücre yüzeyine bağlanmasına engel olurlar. Olguların çoğunda serum CFH-ilişkili protein (CFHR) 1 ve 3 düşüktür. Bu olgularda CFHR1 ve CFHR3 homozigot mutasyonları vardır. Serum CFH düzeyi normal ya da düşük (%20) olabilir; C3 düzeyi olguların yaklaşık yarısında düşüktür. En sık 5-13 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Son dönem böbrek hastalığına ilerleme riski %30-40'dır (33, 42).

### Klinik bulgular

Olguların yarısından fazlasında hastalığı tetikleyici bir enfeksiyon vardır. Çoğunlukla bir üst solunum yolu enfeksiyonu ya da bir akut ishaldir. Atipik HÜS olgularında ishal ile başlangıç %23-28 olarak bildirilmiştir (30, 31, 36).

Başlangıç genellikle anidir. Hastalar solukluk, halsizlik, huzursuzluk, beslenememe, kusma ve bazen ödem yakınması ile başvurabilirler. Tüm HÜS olgularında olduğu gibi TMA'nın doku, organ ve sistemlerde yarattığı hasara bağlı klinik ve laboratuvar bulgular vardır. Has-

aların büyük çoğunluğu klasik HÜS üçlüsü olan mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı bulguları gösterir (bkz. STEC-HÜS). Kan basıncı yüksekliği sıktır ve ciddidir; kalp yetersizliği ve nörolojik komplikasyonlar görülebilir. Yüzde 20 olguda böbrek dışı bulgular vardır; merkezi sinir sistemi tutulumu en sık görülenidir, %5 olguda çoklu organ tutulumu vardır (30, 31).

### Tanı

Mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarına ait klinik ve laboratuvar bulgular ile kompleman sisteminin düzenlenmesindeki bozulğun gösterilmesi ile tanı konur. Serum C3 düşüklüğü uyarıcı bir bulgudur, C4 tüm olgularda normaldir. Kesin tanı kompleman sistemine ait serolojik ve genetik testler ile konur. Serum CFH, CFI, CFB düzeyleri, anti-faktör H antikor ölçümü ve kompleman proteinlerinin genetik mutasyonları bu amaçla yapılan tetkiklerdir. Ancak bu tetkikler yaygın olarak kullanılabilen ve kolay uygulanabilir nitelikteki tetkikler değildir.

Kompleman ilişkili HÜS'e neden olan hastalıklar ortaya çıkış yaşları, laboratuvar bulguları ve seyirleri açısından farklılıklar gösterirler. Bu farklılıklar hem tanı hem de seyir açısından fikir verir ancak kesin tanı daha önce de söylendiği gibi kompleman sistemindeki proteinlerin genetik mutasyonlarının gösterilmesi ile konur. Kompleman ilişkili HÜS'e neden olan hastalıkların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir (6, 8, 43).

### Ayrırcı tanı

Diğer HÜS tipleri ve TTP ile yapılmalıdır. Çocukluk çağındaki HÜS olgularının %90'ının nedeni STEC-HÜS'dür. Prodrom döneminde ishal öyküsü olan ve STEC enfeksiyonu kanıtlanan olgularda tanı için kuşku yoktur. Ancak aHÜS olgularının yaklaşık 1/3'ünde ishal öyküsü olduğu unutulmamalıdır.

Daha önce HÜS atağı geçirmiş olan, aile öyküsü bulunan, altı ayın altında HÜS tanısı alan ve HÜS atağı öncesinde (son 15 gün içinde) ishal öyküsü bulunmayan hastalarda aHÜS düşünülmelidir (bkz. Tablo 3). Atipik HÜS düşünülen hastalarda ayrırcı tanı için yapılması gerekenler Tablo 4'de özetlenmiştir.

### Tedavi

Destek tedavi STEC-HÜS bölümünde ayrıntılı anlatılmıştır. Burada hastalığın özgün tedavisi olan plazma tedavisi ve eculizumab tedavisinden söz edilecektir.

**Tablo 2. Kompleman ilişkili HÜS'e neden olan hastalıkların klinik ve laboratuvar özellikleri (6, 8, 43)**

Alt grup	Sıklık (%)	Başlangıç yaşı	C3	SDBH (%)	Tekrar (%)	Nakil sonrası tekrar
CFH	20-30	<2 yaş	N / ↓	50-70	50	%75-90
CFI	4-10	<2 yaş	N / ↓	50-60	10-30	%45-80
MCP	5-15	>1 yaş	N / ↓	<20	70-90	<%20
C3	2-10	Her yaş	↓	60-80	50	%40-70
CFB	1-4	1 ay	↓	50-70	Evet	%100
THBD	3-5	6 ay	N / ↓	50-60	30	1 hasta
Anti-CFH	6	5-13 yaş	N / ↓	30-40	10-60	Evet

C3: kompleman 3; CFB: kompleman faktör B; CFH: kompleman faktör H; CFI: kompleman faktör I; HÜS: hemolitik üremik sendrom; MCP: membran kofaktör protei; SDBH: son dönem böbrek hastalığı; THBD: trombomodülin

**Tablo 3. Atipik HÜS kuşkusu olan olgular**

Son 15 gün içinde ishal öyküsü (-)

Yaş <6 ay

Yineleyen HÜS

Daha önce HÜS kuşkusu

Ailede HÜS öyküsü

Nakil sonrası tekrarlayan HÜS

Kompleman 3 (C3) düzeyi ↓

**Plazma tedavisi:** Atipik HÜS olgularında birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Taze donmuş plazma normal miktarlarda CFH, CFI, CFB ve C3 içerir. Plazma değişimi ile ayrıca değişime uğramış (*mutant*) CFH, CFI, CFB ve C3 ile anti-faktör H antikorları plazmadan uzaklaştırmak mümkün olur. Plazma değişimi ile yüksek miktarda plazma aktarımının yaratacağı sıvı yüklenmesi komplikasyonları da önlenmiş olur.

Enfeksiyon dışı HÜS olgularında tanı konur konmaz plazma tedavisine başlanması önerilir. Plazma tedavisi taze donmuş plazma (TDP) aktarımı (10-20 mL/kg) ya da plazma değişimi (60-75 mL/kg) şeklinde önerilir. Öncelikli tedavi plazma değişimidir, yapılamadığı durumlarda aktarım ile tedaviye başlanır. Başlangıçta her gün olmak üzere en az 5 gün uygulanır, 2 haftaya tamamlanır. Daha sonra azaltılarak aylarca sürdürülebilir.

Uygun plazma tedavisine rağmen hastalığın tam ya da kısmi remisyona girme oranları düşüktür ve SDBH riski yüksektir (31). Plazma tedavisine yanıt etkilenen kompleman bileşenine göre değişir. Kompleman faktör H mutasyonu olan hastalarda plazma tedavisine yanıt MCP mutasyonu olanlara göre daha iyidir (35).

**Ecuzumab:** Bir rekombinan monoklonal C5 antikorudur; C5'e bağlanarak C5a ve C5b oluşumunu engel-

leyerek kompleman aktivasyonunu son evrede durdurur. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri tedavisinde uzun yıllardır kullanılıyor olmasına karşın HÜS tedavisinde kullanımı çok yenidir. Plazma tedavisine yanıtız ya da plazma tedavisi altında hastalığı kısmi kontrol altında olan hastalarda hem hematolojik remisyona hem de glomerül filtrasyon hızında artış şeklinde olumlu sonuçlar bildirilmiştir (44).

Hastalığın kötü gidişi, plazma tedavisinin sınırlı etkileri ve plazma değişimi için damar yolu gerekliliği dikkate alındığında Ecuzumab tedavisinin özellikle çocuklarda birinci basamak tedavi olması yönünde eğilimler artmaktadır. Nitekim çok yeni yayınlanan uluslararası uzlaşma raporunda Ecuzumab tedavisi çocuk aHÜS olgularında birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (8). Ecuzumab tedavisinin 24-48 saat içinde başlatılmadığı hastalarda plazma aktarımı ya da plazma değişim tedavisi önerilmektedir. Atipik HÜS tedavisinde önerilen Ecuzumab dozları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Ecuzumab tedavisi alan tüm hastalar *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenza* Tip B'ye karşı aşılmalıdır. Meningokok aşısı yapılmayacak kadar küçük ya da aşılardan tedavi başlanmak zorunda kalınan hastalarda penisilin ile koruyucu tedavi verilmelidir.

**Karaciğer-böbrek nakli:** Faktör H birincil olarak karaciğerde sentezlenen bir proteindir. Bilinen bir CFH ya da CFI mutasyonu olan hastalarda tek başına karaciğer ya da karaciğer-böbrek nakli birlikte yapılabilir (45).

**Böbrek nakli:** Son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalarda böbrek nakli yapılabilir. Ancak mutasyonun tipine göre %20 ile %100 oranında değişen hastalık tekrar oranları vardır. Tekrarlayan olgularda greft kaybı olası-

**Tablo 4. Atipik HÜS ayırıcı tanısında kullanılan testler****Birinci Basamak**

İshal (+) olgularda STEC için tarama → negatif → STEC-HÜS olasılığı düşük

ADAMTS13 aktivitesi → normal → TTP dışlanır

PT, aPTT, fibrinojen → normal → DIC dışlanır

Pnömonokok antijeni ve kültürlerde Streptococcus pneumoniae → negatif → Pnömonokok ilişkili HÜS dışlanır

H1N1 ve İnfluenza → normal → H1N1 ve influenza ilişkili HÜS dışlanır

Kan homosistein, idrar ve kan MMA → normal → herediter kobalamin defekti dışlanır

Serum C3 ve C4 → C3 ↓ ve C4 normal → alternatif kompleman yolu defekti düşünülür

**İkinci Basamak**

Anti-CFH antikorları → pozitif → anti-CFH antikor HÜS

CFH, CFI, CFB düzeyleri

CFH, CFI, MCP, C3 ve CFB mutasyonları

**Üçüncü Basamak**

Geniş mutasyon taraması

aPTT: parsiyel tromboplastin zamanı; C3: kompleman 3; C4: kompleman 4; CFH: kompleman faktör H, CFI: kompleman faktör I; CFB: kompleman faktör B; DIC: yaygın damar içi pıhtılaşma; HÜS: hemolitik üremik sendrom; MMA: metil malonik asit; MCP: membran kofaktör protein; PT: protrombin zamanı; STEC: Shiga-toksin üreten E. Coli; TTP: trombotik mikroanjyopati

**Tablo 5. Atipik HÜS olguları için önerilen eculizumab tedavi dozları (8)**

Beden Ağırlığı	Başlangıç tedavisi	Devam tedavisi
>40 kg	900 mg haftalık 4 doz	1200 mg, 5. haftada 1200 mg, 2 haftada bir
30 - 40 kg	600 mg haftalık 2 doz	900 mg, 3. haftada 900 mg, 2 haftada bir
20 - 30 kg	600 mg haftalık 2 doz	600 mg, 3. haftada 600 mg, 2 haftada bir
10- 20 kg	600 mg haftalık 1 doz	300 mg, 2. haftada 300 mg, 2 haftada bir
5- 10 kg	300 mg haftalık 1 doz	300 mg, 2. haftada 300 mg, 3 haftada bir

lığı çok yüksektir. Nakil sonrası tekrarlama yönünden en düşük risk MCP mutasyonu olan hastalardadır (35, 43, 46). Bu nedenle hastaların nakil öncesi genetik mutasyonlarının belirlenmesi ve risk durumlarına göre koruyucu Ecilizumab tedavisi ile böbrek nakli yapılması önerilmektedir (8).

**İmmüno-supresif tedavi:** Anti-faktör H antikorları olan HÜS olgularında plazma değişimine ek olarak kortikosteroidler, siklofosfamid ve rituksimab tedavileri önerilir (8).

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the author.

**Financial Disclosure:** The author declared that this study has received no financial support.

**Kaynaklar**

1. Rosove M. Thrombotic microangiopathies. Semin Arthritis and Rheumatism 2014; 43: 797-805. [CrossRef]
2. Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012: 617-25.
3. Cataland SR, Wu HM. Atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: Clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. Eur J Intern Med 2013; 24: 486-91. [CrossRef]
4. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1035-50. [CrossRef]
5. Besbas N, Karpman D, Landau D, et al; European Paediatric Research Group for HUS. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. Kidney Int 2006; 70: 423-31. [CrossRef]
6. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2011; 6: 60. [CrossRef]
7. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: diagnostic and therapeutic recommendations. World J Nephrol 2013; 6: 56-76. [CrossRef]



8. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2015; Apr 11. [Epub ahead of print] [\[CrossRef\]](#)
9. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin producing *Escherichia coli* and hemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1073-86.
10. Ruggenti P, Remuzzi G. A German outbreak of hemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2011; 378: 1057-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Robert Koch Institut. Final presentation and evaluation of epidemiological findings in the EHEC O104:H+ outbreak Germany 2011. September 2011. Available from: <http://www.rki.de/EN/Home/EHECfinalreport.pdf>. Erişim tarihi: Erişim tarihi: 03.03.2015
12. Elliott EJ, Robins-Browne RM, O'Loughlin EV, et al. Nationwide study of haemolytic uraemic syndrome: clinical, microbiological, and epidemiological features. *Arch Dis Child* 2001; 8: 125-31. [\[CrossRef\]](#)
13. Piercefield EW, Bradley KK, Coffman RL, Mallonee SM. Hemolytic Uremic Syndrome after an *Escherichia coli* O111 Outbreak. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1656-63. [\[CrossRef\]](#)
14. Tozzi AE, Caprioli A, Minelli F, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections associated with hemolytic uremic syndrome, Italy, 1988-2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 106-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Bhimma R, Rollins NC, Coovadia HM, Adhikari M. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of *Shigella* dysentery in Kwazulu/Natal. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 560-4. [\[CrossRef\]](#)
16. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA* 1994; 272: 1349-53. [\[CrossRef\]](#)
17. Vaillant V, Espié E, de Valk H, et al. Undercooked ground beef and person-to-person transmission as major risk factors for sporadic hemolytic uremic syndrome related to Shiga-toxin producing *Escherichia coli* infections in children in France. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 650-3. [\[CrossRef\]](#)
18. Ulinski T, Lervat C, Ranchin B, Gillet Y, Floret D, Cochat P. Neonatal hemolytic uremic syndrome after mother-to-child transmission of *Escherichia coli* O157. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1334-5. [\[CrossRef\]](#)
19. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 622-33. [\[CrossRef\]](#)
20. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 658-69. [\[CrossRef\]](#)
21. McLaine PN, Rowe PC, Orrbine E. Experiences with HUS in Canada: what have we learned about childhood HUS in Canada? *Kidney Int Suppl* 2009; 112: S25-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002; 186: 493-500. [\[CrossRef\]](#)
23. Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3807-15. [\[CrossRef\]](#)
24. Johnson S, Taylor CM. Hemolytic uremic syndromes. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 1155-80. [\[CrossRef\]](#)
25. de Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Baudoin V, Loirat C, Aigrain Y. Gastrointestinal complications of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17: 328-34. [\[CrossRef\]](#)
26. Askiti V, Hendrickson K, Fish AJ, Braunlin E, Sinaiko AR. Troponin I levels in a hemolytic uremic syndrome patient with severe cardiac failure. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 345-8. [\[CrossRef\]](#)
27. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1749-60. [\[CrossRef\]](#)
28. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 2011; 364: 2561-3. [\[CrossRef\]](#)
29. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated haemolytic uraemic syndrome. A systemic review, meta-analysis and meta-regression. *JAMA* 2003; 290: 1360-70. [\[CrossRef\]](#)
30. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Macher MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2392-400. [\[CrossRef\]](#)
31. Noris M, Caprioli J, Bresin E, 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. [\[CrossRef\]](#)
32. Geerdink LM, Westra D, van Wijk JA, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1283-91. [\[CrossRef\]](#)
33. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, et al. Anti-factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 555-63. [\[CrossRef\]](#)
34. Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2431-42. [\[CrossRef\]](#)
35. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006; 108: 1267-79. [\[CrossRef\]](#)
36. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1957-72. [\[CrossRef\]](#)

37. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2150-5. [\[CrossRef\]](#)
38. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008; 112: 4948-52. [\[CrossRef\]](#)
39. Roumenina LT, Frimat M, Miller EC, et al. A prevalent C3 mutation in aHUS patients causes a direct C3 convertase gain of function. *Blood* 2012; 119: 4182-91. [\[CrossRef\]](#)
40. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009; 114: 2837-45. [\[CrossRef\]](#)
41. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 345-57. [\[CrossRef\]](#)
42. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2180-7. [\[CrossRef\]](#)
43. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-87. [\[CrossRef\]](#)
44. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-81. [\[CrossRef\]](#)
45. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010; 148: 37-47. [\[CrossRef\]](#)
46. Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1095-101. [\[CrossRef\]](#)