

REKÜRREN ATİPİK (DİARE İLE İLİŞKİLİ OLMAYAN) HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM: Olgu Sunumu

Gülersu İRKEN*, Salih KAVUKÇU**, Nur OLGUN*,
Kamer Mutafoğlu UYSAL***, Alev GÜÇLÜ****
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Ünitesi*
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Ünitesi**
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı***
E.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı****

ÖZET

Atipik (diare ile ilişkili olmayan) hemolitik üremik sendromu (HÜS) çocukluk çağında nadir olarak görülen, etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. Atipik HÜS tedavisinde çeşitli yöntemler denenmekte olup, literatürde bu tedavi yöntemlerinin sonuçlarına ilişkin çelişkili bilgiler dikkati çekmektedir. Klinikimizde rekürren atipik HÜS tanısı alan bir hastada pulse metil prednizolon, taze donmuş plazma infüzyonu ve plazma exchange transfüzyon hastalığın değişik dönemlerinde kullanılarak olumlu yanıt alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Atipik hemolitik üremik sendrom, pulse metil prednizolon, taze donmuş plazma infüzyonu, plazma exchange transfüzyon

SUMMARY

The pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome (HUS) which is rarely encountered in childhood is poorly understood. Its mortality and morbidity rates are high. A wide variety of therapeutic approaches has been attempted and the literature contains numerous conflicting reports about the results of these approaches. In a case who was diagnosed as recurrent atypical HUS, pulse methylprednisolone, fresh frozen plasma infusions and plasma exchange transfusion had been used in different phases of the disease with satisfactory response.

Key words: Atypical hemolytic uremic syndrome, pulse methyl prednisolone, fresh frozen plasma infusion, plasma exchange transfusion.

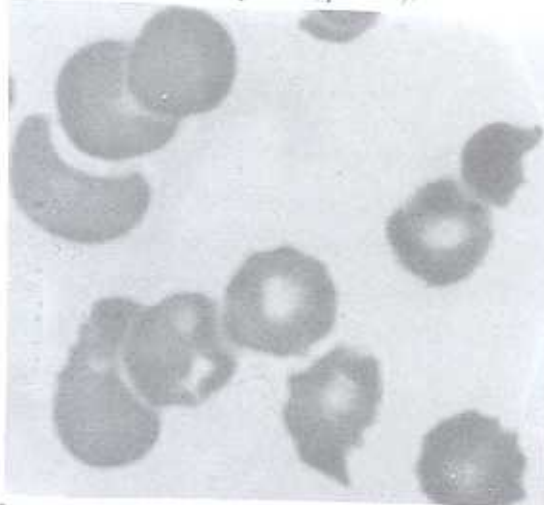
Hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikro- anjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve azotemi ile karakterize olup hastalığın patofizyolojisi konusunda yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, patogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (1). Hastalık tipik HÜS (diare ile ilişkili HÜS) ve atipik HÜS (diare ile ilişkili olmayan HÜS) olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir (2,3). Atipik

HÜS, çocukluk çağında tipik HÜS'a oranla daha nadir görülmektedir. Tipik ve atipik HÜS olgularında konservatif tedavi genellikle yeterli olurken, atipik olgularda daha spesifik tedavi yöntemlerine gerek duyulmaktadır (2).

OLGU SUNUMU

9 yaşında kız hasta, vücudunda morluklar, kusma ve sarılık yakınmaları ile hastanemize

getirildi. Öyküsünden birkaç gün önce başlayan halsizlik ve karın ağrısı yakınmalarının olduğu, yine aynı günlerde gözlerinde sarılık, gövdesinde morluklar farkedildiği ve son iki gün içinde de kusma, idrar renginde koyulaşma, siyah renkli dışkılama yakınmalarının başladığı öğrenildi. Bu yakınmalardan bir hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği belirtilen hastanın özgeçmişi ve soygeçmişinde ikiz eşi olmasının dışında özellik saptanmadı. Fizik incelemede, vücut ağırlığı 21.5 kg (3-10 p), boy 131 cm (50-75 p), nabız 120/dk ritmik, solunum sayısı 22/dk, vücut ısısı 36°C (axiller), kan basıncı 125/70 mm Hg bulundu. Soluk görünümde ve skleraları subikterik olan hastanın gövdesinde yaygın peteşi ve ekimozları vardı. Laboratuvar incelemelerinde; idrar analizinde mikroskopik hematüri ve proteinüri (5 mg/m²/saat), tam kan sayımında hemoglobin 8 gr/dl, hematokrit %23, lökosit 9x10⁹/L, retikülosit %4.2, trombosit 45.000/mm³, periferik kan yaymasında deforme ve fragmente eritrositler, burr cell, helmet cell, sferositler ve normoblastlar saptandı (Şekil 1).



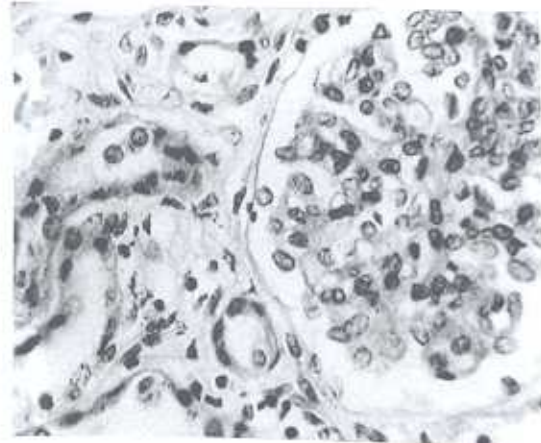
Şekil 1. Periferik yaymada deforme ve fragmente eritrositler, burrcell, helmet cell görülmektedir.

Kemik iliği aspirasyon materyalinin mikroskopik incelemesinde eritroid hiperplazi ve megakaryositlerde sayıca artış dışında özellik görülmedi. Kan biyokimyasında; BUN 70 mg/dl, kreatinin 2.1 mg/dl, total bilirubin 2.1 mg/dl, direkt bilirubin 1.1 mg/dl, AST 60 U/L, ALT 50 U/L, LDH 2910 U/L. Endojen kreatinin klerensi 61.5 ml/dk/1.73m². Koagülasyon çalışmalarında; kanama zamanı 10' (3-7), PT 13" (10-14"), PTT 37" (28-44"), fibrinojen 2.8 gr/dl (2-4.5), FDP < 10µg/ml. Serbest plazma hemoglobini %8 (0-3). Direkt Coombs, ANA ve LE hücresi negatif bulundu. Serum C3 88 mg/dl (80-120), C4 22 mg/dl (20-35), Ig A 121 mg/dl (90-325), Ig M 100 mg/dl (45-150), Ig G 2000 mg/dl (800-1500) idi. Viral hepatit belirleyicileri saptanmadı. Gaitada gizli kan +, boğaz, idrar, kan ve gaita kültürlerinde patojen bakteri üremedi. EKG, ön-arka akciğer grafisi, batın USG, İVP normal olarak değerlendirildi.

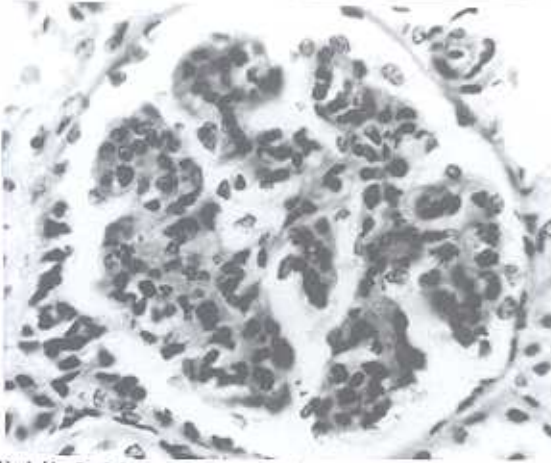
Bu klinik ve laboratuvar bulgular ile mikroanjyopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni ve böbrek fonksiyon bozukluğu saptanan hastada HÜS düşünüldü. Hastanın endojen kreatinin klerensinde düşüklük, mikroskopik hematüri ve hafif derecede proteinüri ile belirlenen renal fonksiyon bozukluğu ilerleme göstermedi ve konservatif olarak izlendi. MAHA ve trombositopeninin klinik tabloya hakim olduğu hastaya, hemoglobin değerinin 5.7 gr/dl'ye düşmesi nedeniyle taze kan transfüzyonu yapıldı. Dört haftalık konservatif yaklaşımdan yeterli yanıt alınmaması nedeniyle hastaya IV pulse metil prednizolon başlandı. Tedavinin 2. gününde

Hb, 11.6 gr/dl, Hct %27.9 ve trombosit sayısı $158.000/mm^3$ 'e yükseldi ve tedavinin ilk haftasında trombositopeni ve anemi kontrol altına alındı. Bu dönemde perkutan böbrek iğne biopsisi yapıldı. Biopsi materyalinde toplam 27 glomerül değerlendirildi. İmmunohistokimyasal incelemede görülen 7 glomerülde kompleman, Ig veya fibrinojen birikimine rastlanmadı. Histolojik ve histokimyasal incelemede görülen 20 glomerülde ve arteriollerin hiçbirinde tromboza rastlanmamasına karşın, HÜS ile uyumlu olarak bazı glomerüllerde mezansiyal matriks artımı, endotelial ve mezansiyal hücrelerde şişme ve proliferasyon saptandı (Şekil 2 ve 3). Pulse metil prednizolon tedavisinin (3 gün 30 mg/kg/gün, 4 gün 20 mg/kg/gün, 7 gün 5 mg/kg/gün) kesilmesinden sonra 10 ay boyunca ayaktan izlenen hastada rekürrens gözlenmedi. 8 ay boyunca devam eden mikroskopik hematüri ve hafif proteinüri ($4 mg/m^2/saat$) son 2 ayda tamamen kayboldu. Hasta ilk tanıdan 10 ay sonra gövdede morluklar yakınması ile getirildi. Bu dönemde diş ağrısı nedeniyle bir kez 250 mg Naproksen Na kullandığı öğrenildi. Fizik incelemede peteşi ve ekimozlar dışında özellik saptanmadı. Yine trombositopeni ve MAHA klinik tabloya hakimdi. Renal fonksiyonlar açısından incelendiğinde, mikroskopik hematüri ve proteinüri ($4.5 mg/m^2/saat$) saptandı. Endojen kreatinin klerensi $62.4 ml/dk/1.73 m^2$ olarak belirlendi. Hastanın ikinci yatışında

serum C3 59 mg/dl (85-200) saptanması nedeniyle SLE ekarte etmek için tekrarlanan Direkt Coombs testi (-), ANA ve anti ds DNA (-) bulundu. Hızla düşen Hb değeri nedeniyle iki kez taze kan transfüzyonu yapıldı ve sonrasında pulse metil prednizolon tedavisine başlandı. 20 gün boyunca tedaviye yanıt vermeyen olguya haftada iki kez taze donmuş plazma (TDP) infüzyonları yapılmaya başlandı. Yedi kez TDP infüzyonuna rağmen devam eden trombositopeni ve MAHA nedeniyle plazma exchange transfüzyon uygulanmasına karar verildi. İkinci kez yapılan plazma exchange transfüzyon sonrasında Hb, Hct ve trombosit değeri normale döndü. Hematolojik değerleri stabil olarak normal sınırlarda seyreden hastanın 5 ay boyunca ayaktan yapılan izlemlerinde rekürrens gözlenmedi. Hafif derecede proteinüri ($4 mg/m^2/saat$) ve mikroskopik hematürisi süren hasta, halen sağlıklı olan ikiz kardeşi ile birlikte Pediatrik Hematoloji ve Nefroloji bölümleri tarafından izlenmektedir.



Şekil 2. Endotelial ve mezansiyal hücrelerde şişme, mezansiyal matrikste artış



Şekil 3. Mezansiyal matrikste belirgin artış, mezansiyal ve endotelial hücrelerde proliferasyon

TARTIŞMA

Klinik, epidemiyolojik ve histopatolojik çalışmalar HÜS'ün tek bir hastalık antitesi olmayıp, çeşitli nedenlerin ortaya çıkardığı bir klinik sendrom olduğunu göstermektedir (2). Çocukluk çağında hastalığın, diare ile ilişkili olarak ortaya çıkan, çoğunlukla 7 ay-6 yaş arasında görülen, prognozu iyi olan tipik HÜS ve genellikle prognozu kötü olan atipik (diare ile ilişkili olmayan) HÜS olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır (1,2). Atipik HÜS'da prodromal dönemde sıklıkla viral kökenli bir üst solunum yolu enfeksiyonu görülebilmektedir (3). Sunulan olguda, hastalığın 9 yaşında ve bir üst solunum yolu enfeksiyonunu izleyerek ortaya çıkması, HÜS'ün endemik olmadığı bir ortamda görülmesi, etiolojide diare ile ilişkili HÜS'u düşündürecek bir enfeksiyöz ajanın gösterilememesi nedeniyle atipik HÜS düşünülmüştür. Habip ve arkadaşlarının (4) kriterlerine göre HÜS histopatolojisinde glomerüler mikroangiopati, arteriyel tutulum ve kortikal nekroz olarak üç ayrı tip tanımlanmıştır. Olguda glomerül düze-

yinde elde edilen endotel hücrelerinde şişme ve proliferasyon, mezansiyal matriks artımı ve mezansiyal hücrelerdeki şişme ve proliferasyon, başlangıç döneminde olan bir glomerüler mikroangiopati ile uyumludur. Etiopatogenezi tam olarak bilinmeyen bu hastalıkta, çok çeşitli tedavi yaklaşımları denenmiş olup, literatürde bu yöntemlerin sonuçlarına ait çelişkili bilgiler dikkati çekmektedir (2,4,5). Konvansiyonel dozda kullanılan kortikosteroidlerin sonuçta etkisiz olduğuna dair veriler mevcuttur (5). Sunulan olgunun ilk tanı aldığı dönemde pulse metil prednizolon tedavisi ile klinik tabloya hakim olan hematolojik bozukluklar çok kısa sürede kontrol altına alınmıştır. Ancak hastanın rekürrens nedeniyle izlendiği dönemde aynı tedaviye yanıt almamıştır. Bu dönemde klinik bulguların ortaya çıkmasından hemen önce bir prostaglandin sentez inhibitörü olan nonsteroidal ilaç kullanımı dikkat çekicidir. Naproksenin rekürrensini ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülebilir. Özellikle atipik HÜS patogenezinde prostasiklin (PG I₂) metabolizması ile ilgili bozuklukların rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bunlar PG I₂ yapımı için gerekli bir plazma faktörünün eksikliği, PG I₂ yapımının inhibitörlerinin varlığı, artmış PG I₂ yıkımı olarak bildirilmiştir (5,6). Bu hipotezlerin ışığında HÜS'lu olgularda trombosit agregasyonunu minimize etmek amacıyla plazma infüzyonları ve plazma exchange transfüzyon tedavide kullanılmaya başlanmıştır (5). Ancak bu yöntemlerin hastalığın gidişine ve prognozuna olan etkileri konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir

(1,2,6,7). TDP infüzyonları erişkin HÜS olgularında başarı ile kullanılmıştır (3). Çocukluk çağında da diare ile ilişkili olmayan HÜS olgularında TDP infüzyonları ve plazmaferez ile olumlu yanıt bildirilmektedir (5). Plazma exchange transfüzyonun özellikle diare ile ilişkili olmayan HÜS'da hastalığın akut döneminde prognozu olumlu yönde etkilediği ancak relaps görülme sıklığını etkilemediği belirtilmiştir (2).

Sunulan olgunun, rekürrens döneminde pulse

metil prednizolon tedavisine cevap vermemesi üzerine, tedavide öncelikle taze donmuş plazma infüzyonları denenmiş ancak yeterli yanıt alınamaması üzerine plazma exchange transfüzyon uygulanmıştır. Bu yöntemle, klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme sağlanmıştır. Ancak HÜS'un seyrinde görülebilecek spontan remisyonlar da dikkate alınınca, kullanılan tüm tedavi yaklaşımlarında olduğu gibi olgumuzda uygulanan tedavi yöntemlerinin de etkinliği ve remisyona olan katkıları tartışmaya açıktır.

KAYNAKLAR

1. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic Uremic Syndrome. Pediatrics in Review 1993; 14: 218-24.
2. Fitzpatrick MM, Walters MDS. Atypical (non-diarrhea-associated) hemolytic-uremic syndrome in childhood. J Pediatr 1993; 122: 532-7.
3. Neild GH. Haemolytic-uraemic syndrome in practice. Lancet 1994; 343 (12): 398-401.
4. Edelmann CM. Pediatric Kidney Disease Second Edition, London: Little, Brown and Company, 1992; 1383-98.
5. Robson LM, Leung AKC. Hemolytic Uremic Syndrome. Current Problems in Pediatrics January 1993; 16-33.
6. Rizzoni G, Appiani AC. Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children: Results of a multicenter controlled trial. J Pediatr 1988; 112: 284-90.
7. Lorient C, Sonsino E. Treatment of the childhood hemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicenter randomized controlled trial. Pediatr-Nephrol. 1988; 2 (3): 279-85.