

## Atipik Hemolitik Üremik Sendrom: Patogenez ve Tedavi ile İlgili Son Gelişmeler

A. İzzet Berkel

Emekli Pediatri Profesörü, Türkiye Bilimler Akademisi Onur Üyesi

**SUMMARY:** Berkel AI. (Ankara, Turkey). Recent advances in the pathogenesis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 322-332.

Hemolytic uremic syndrome (HUS) consists of a triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal failure. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is characterized by the absence of antecedent diarrhea, the tendency to relapse, a positive family history and a poor outcome. Autosomal recessive and dominant inheritance have been reported. Precipitating events such as pregnancy, virus-like disease or sepsis are observed in some instances. Intrinsic abnormalities of the complement system have been detected in families with aHUS, like the mutations in complement factor H (FH), membrane cofactor protein (MCP), complement factor I, deficiency in von Willebrand factor cleaving protease (vWF-cp) activity, presence of antifactor-H antibodies, or combinations of mutations for FH and MCP. Hemodialysis, fresh frozen plasma administration or exchange and renal transplantation are used in the treatment. In future, gene therapy may be considered. In this review, the reports from various centers were analyzed.

*Key words: hemolytic uremic syndrome, pathogenesis, complement, treatment.*

**ÖZET:** Hemolitik üremik sendrom (HÜS), mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği ile tanımlanan bir klinik tablodur. Atipik hemolitik üremik sendrom (aHUS), ishal hikayesi bulunmayan, tekrarlamaya eğilimli, aile hikayesi olan ve kötü bir renal prognoz gösteren şeklidir. Otozomal resesif veya otozomal dominant geçiş gösterir. Bazı vakalarda gebelik, virus benzeri hastalıklar veya sepsis tetikleyici faktörlerdir. aHÜS olan ailelerde, kompleman sisteminin intrinsik anormallikleri gözlenmektedir. Bunlar, kompleman faktör H'nin anti-faktör (FH) mutasyonları, membran kofaktör protein'de (MCP) mutasyonlar, her ikisindeki mutasyonun kombinasyonu, kompleman faktör I'de (FI) mutasyonlar, von Willebrand faktörün parçalayıcı proteazı (vWF-cp) aktivitesindeki yetmezlik, anti-faktör H antikorlarının bulunması olarak bildirilmektedir. Tedavide, hemodiyaliz, taze donmuş plazma verilmesi veya değişimi, renal transplantasyon uygulanmaktadır. İleride gen tedavisi düşünülebilir. Bu derlemede, değişik merkezlerden yayınlanan bildiriler incelenmektedir.

*Anahtar kelimeler: hemolitik üremik sendrom, patogenez, kompleman, tedavi.*

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği ile tanımlanan bir klinik tablodur<sup>1</sup>. Genellikle ishal ile birlikteki şekli (D+HUS), shiga benzeri bir toksin yapan *Escherichia coli* 0157 tarafından oluşturulur ve çok defa iyi bir prognoz gösterir<sup>2</sup>. İshal ile birlikte olmayan, daha az sıklıkla görülen HÜS şekli (D-HUS) veya atipik HÜS

(aHÜS), tekrarlamalar gösterebilir ve kötü bir renal prognoz taşır<sup>3,4</sup> aHÜS sporadik veya ailevi olabilir. Otozomal dominant veya otozomal resesif geçiş gösterir<sup>5</sup>. Literatürdeki ilk yayınlarda aHÜS'lü hastalarda serum kompleman faktör H (FH) düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir<sup>6-12</sup>. Daha sonra aHÜS olan ailelerde kompleman sisteminin intrinsik anormallikleri, kompleman FH'nin mutasyonları

tanımlanmıştır<sup>11,13</sup>. İleri çalışmalarda, aHÜS nedenleri arasında, membran kofaktör protein (MCP=CD46) mutasyonu<sup>14-16</sup>, vonWillebrand faktör parçalayıcı proteaz (vwf-cp) veya ADAMTS 13 aktivitesi yetmezliği<sup>17,18</sup>, kompleman faktör I (FI) yetmezliği<sup>19,20</sup> ve FH'ya karşı otoantikörlerin bulunduğu bildirilmiştir<sup>21,22</sup>.

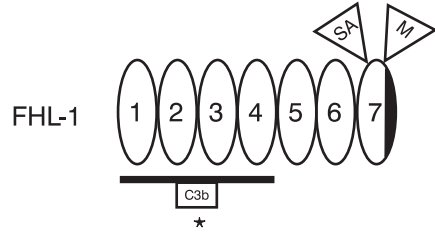
Bu yazıda, aHÜS patogenezindeki kompleman FH, onun değişik mutasyonları ve diğer faktörlerin rolü ve tedavideki gelişmeler gözden geçirilecektir.

### Kompleman Faktör H'nin yapısı ve işlevleri

Kompleman sistemi üç farklı yol tarafından aktive edilir: klasik yol, lektin yol ve alternatif yol. FH, alternatif yolun regülatör bir proteindir ve FH geni kromozom 1q32'deki, kompleman aktivasyon regülatörleri kümesinde (cluster) (CRA) lokalizedir. Bu gen kümesindeki diğer proteinler arasında DAF (decay accelerating factor), CR1, CR2 (kompleman reseptör 1 ve 2), MCP (membran kofaktör protein), C4bp (C4 bağlayıcı protein), ADAMTS 13 (pıhtılaşma faktör XIII b) veya vwf-cp, FH ve FH ile ilgili protein genleri (FHR1, FHR2, FHR3 ve FHR4) bulunur<sup>23</sup>. Bunlar solubl olan ve membranda bulunan proteinlerdir. Host (vücut) hücrelerine kompleman yoluyla olacak zedelenmeyi önlemek için, alternatif yolun konvertaz (C3bBb, C3bBbP) aktivitelerini regüle ederler. Bu genlerin her biri, kompleman kontrol proteinleri (CCP) veya kısa konsensus tekrarları (SCRs) denilen, multipl homolog modüllerden oluşan proteinleri kodlar. Her SCR, 60 kadar amino asit boyunda olup, iki disülfid köprüsü oluşturan dört sistein rezidüsünden oluşur: cys1-cys3 ve cys2-cys4<sup>24</sup>.

İnsan FH proteininde 20 SCR ünitesi vardır (Şekil 1a). FH'de iki mRNA transkripti bulunur. Birindeki 4.3 kb olan 1-20 SCR üniteleri 150 kDa'lık proteini oluşturur. Diğerindeki

1.8 kb'lık kısa bir transkript, 1-7 SCR üniteleriyle FHL-1 yani FH like proteini yapar. Bu, 43 kDa'lık bir proteindir (Şekil 1b)<sup>25</sup>.

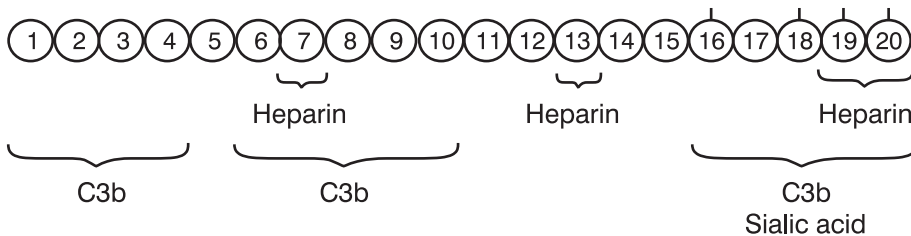


Şekil 1b. Faktör H-benzer protein (FHL1): FHL1, SCR 1-7 den oluşur. SCR 1-4 C3b bağlama yeridir.

\*FI kofaktör aktivitesi ve C3 bağlama yerini, SCR7'de sialik asit (Sa) ve Streptokok M proteini (M) bağlanma yerini göstermektedir.

Her iki mRNA türü karaciğerde bulunur ve plazma FH'nın başlıca kaynağıdır<sup>25</sup>. FH mRNA'nın her iki izoformu, insan monositleri, UVEC (umbilikal ven endotel hücreleri), ve fibroblastların primer kültürlerinde eksprese edilir<sup>25</sup>. İnsan böbreğinde FH mRNA'sı çok az olarak eksprese edilir, mezangial hücre kültürlerinde FH mesaj ve proteini yapılmaktadır<sup>26</sup>.

Faktör H, kompleman sistemi aktivasyonunu, sıvı fazında ve hücreyel yüzeylerde kontrol eder. FH, C3b'ye bağlanarak alternatif yol C3 konvertazları C3Bb ve properdin stabilize konvertaz'ın (C3bBbP) yıkımını hızlandırır ve C3b'nin faktör I (FI) ile oluşturulan proteolitik aktivasyonunda bir kofaktör gibi rol oynar<sup>27</sup>. Bazı hücre yüzeylerinde sialik asit ve glikozamineglikanlar gibi poliyonik moleküller ile etkileşerek, onlara alternatif yol aktivasyonu sonucu oluşacak zedelenmeye karşı direnci sağlar<sup>28</sup>. FH yokluğunda alternatif yolun spontan aktivasyonu, kompleman komponentlerinden C3 ve faktör B'nin harcanmasına neden olur.



Şekil 1a. Faktör H: 20 SCR'den oluşan FH molekülünde C3 bağlama bölgeleri: SCR 1-4, SCR 6-10, SCR 16-20. Heparin (polianyon) bağlama bölgeleri: SCR 6-7, SCR 13-14, SCR 16-20.

Faktör H'nin C3b için SCR 1-4, SCR 6-10 da ve SCR 16-20 de üç bağlayıcı bölgesi vardır. Bunlardan birinin delesyonu, hücre yüzeylerinde biriken C3b ye FH bağlanmasını 6-8 kat azaltır<sup>29</sup>. Heparin ve sialik asit bağlama bölgeleri SCR7, SCR13 ve SCR16-20'de bulunur<sup>30</sup>.

Faktör H, vücut hücreleri üzerindeki ve dokulardaki polianyonik "marker"ları (sialik asit ve heparin) tanıyarak, kompleman alternatif yolun vücudun kendisi ve potansiyel patojenler arasındaki farkı ayırt edebilme yeteneğini sağlar<sup>31</sup>.

Faktör H'nin tam eksikliğinde, hipokomplementemi gelişir. Bu da patojenlerle olan enfeksiyon riskini artırır. Piyojenik mikroorganizmalarla tekrarlayan enfeksiyonlar oluşur. Ayrıca FH eksikliği, sistemik lupus eritematozus (SLE), tip II membranoproliferatif glomerülonefrit, kollajen tip III glomerülopati ve ailevi HÜS'a götürür<sup>32</sup>.

#### **Faktör H mutasyonları ve disfonksiyonu**

Literatürde ilk rapor edilen aHÜS vakalarında serum FH ve C3 düzeyleri düşüktü ve bu ailelerde otozomal resesif bir geçiş gözlenmekteydi<sup>6-10</sup>. Faktör B düzeylerinde de düşme vardı<sup>8,9</sup>.

İlk defa 1998'de Warwicker ve arkadaşları<sup>11</sup>, üç ailevi ve bir sporadik aHÜS vakasında mutasyon çalışması yaptılar. Sporadik ve tekrarlamalar gösteren vakada bir delesyon vardı; bu "frame shift" ve bunu izleyen serum FH düzeyini %50'ye indiren prematüre terminasyon kodonuna neden olmaktaydı. Üç aileden birindeki SCR20'deki nokta mutasyonunu arjinin glisin değişimiyle (R1215 G) sonuçlanmaktaydı. Bu değişim, FH'nin yapı ve fonksiyonunu etkilemekteydi<sup>11</sup>.

Ying ve arkadaşları<sup>33</sup>, daha önce Ohali ve arkadaşlarının<sup>9</sup> yayınladığı otozomal resesif bir geçiş gösteren aHÜS olan bir Bedevi ailesinde bir nokta mutasyonu tanımladılar. Bu, SCR20'de kodon 3645'de bir C→T transizyonu sonucunda, serine→lysine değişimini (S1191L) gösteriyordu. Bu nokta mutasyonunun homozigot olduğu bütün aile üyelerinde serum FH düzeyi düşüktü. Serum C3 ve FH düzeyleri arasında bir korelasyon vardı<sup>33</sup>.

Perez-Caballero ve arkadaşları<sup>34</sup>, yalnız birinde aile hikayesi bulunan, serum C3 ve FH düzeyleri normal olan 13 aHÜS'lü hastadan dördünde beş yeni FH mutasyonu saptadılar. Dördü SCR 16-20 olup, missense mutasyondur. Bunlar arasında sırasıyla, birinci hastada

ekzon 23'de c3621 nükleotid pozisyonu için G→T substitüsyonu heterozigot olarak vardı. Bu mutasyon triptofan → lösin değişimi ile (W1183L) sonuçlanmaktaydı. İkinci hastada ekzon 23'de c 3663 nükleotid pozisyonunda T→G substitüsyonu bulunuyordu ve homozigottu. SCR20'de valine→alanin değişimi (V1197A) gösteriyordu. Bu hastanın diğer kromozomunda FH'nin parsiyel delesyonu saptandı. Üçüncü hasta ekzon 23'de c3639 nükleotid pozisyonunda T→G substitüsyonu için heterozigottu. Bu mutasyon SCR 20'de lösin→arjinin değişimi (L1189 R) ile sonuçlanıyordu. Dördüncü hasta ekzon 19'da c2940 nükleotid pozisyonunda C→T substitüsyonu için heterozigot idi. Bu, SCR 16'da treonin → metionin değişimi (T956 M) ile sonuçlanmaktaydı. Anne de bu mutasyon için heterozigot idi.

Richards ve arkadaşları<sup>25</sup>, 19 ailevi ve 31 sporadik aHÜS vakasında FH mutasyonlarını araştırdılar. Beş hastada mutasyon ve birinde FH geninde polimorfizm buldular. Beşinci hasta sporadik bir aHÜS idi ve iki değişiklik bulundu. Birincisi ekzon 18'de C→G transizyonu idi ve glutaminin yerine glutamik asit geçmekteydi. İkinci değişiklik, ekzon 19'da heterozigot bir tek baz çifti delesyonu (delA3559) idi ve SCR 19'un terminal üç amino asitini değiştiren bir "frame-shift"e neden oluyordu. Bu da bir lizin→asparagin değişimine (K1162N), bir sistein→alanin değişimine (C1163A) ve bir lösin→tirozin değişimine (L1164Y) yol açmaktaydı. İkinci hasta normal C3 ve FH düzeyi olan kardeşlerden biri idi. Ekzon 19'da aspartik asitin (D) glisine (G) değişimine (D1119G) yol açan heterozigot bir baz çifti substitüsyonu vardı. Sporadik bir vaka olan üçüncü hastada, serum C3 ve FH düzeyleri normaldi ve ekzon 20'de arjinin → glisin değişimi (R1215G) mutasyonu saptandı. Bu mutasyon, sağlıklı babadan geliyordu. Dördüncü hasta da sporadik olup, ekzon 20'deki treoninden (T) arjinine geçişe (T1184R) bir heterozigot tek baz çifti substitüsyonuna neden olmaktaydı. Serum C3 düzeyi düşük, FH düzeyi normaldi. Sağlıklı anne de aynı değişikliği gösteriyordu.

Ailevi bir HÜS vakası olan beşinci hastanın annesi aHÜS nedeniyle kaybedilmişti. SCR20 ve FH1 SCR5'de, aralarında iki amino asit farkı olan benzer iki değişiklik serin → lizin (S1191L) ve valin→alanin (V1197A) görüldü.

Bu çalışmada aHÜS tanısında serum C3 ve FH düzeylerinin güvenilir olmadığı görüldü. Bu çalışmada kullanılan yöntemler her ne kadar büyük delesyonlar ve genomik rearanjmanları saptamıyorsa da duyarlı yöntemlerdi. Ancak vakaların bir kısmında mutasyon gösterilebilmesi, aHÜS'nin heterojen bir durum olduğunu, başka genlerin de rolü olabileceğini düşündürmüştür. Burada tam olmayan bir penetrans akla gelmektedir.

Caprioli ve arkadaşları<sup>36</sup>, tekrarlayan ve ailevi HÜS/TTP (hemolitik üremik sendrom/trombotik trombositopenik purpura) İtalyan Kayıt Sisteminden seçtikleri, sürekli hipokomplementemi gösteren dört aile ve iki sporadik aHÜS vakasındaki mutasyonları incelediler. Dört aileden üçünde HÜS birkaç haftalıkken, birinde de ergin yaşta çıkmıştı. Birinci sporadik vaka, takılan böbreğin atıldığı, tekrarlayan bir HÜS vakası olup, kronik peritoneal diyalizle tedavi edilmekteydi. Hastanın iki sağlıklı kardeşinde ve babada üçüncü ailedekine benzer heterozigot bir mutasyon bulundu. Arjinin→sistein değişimi (R1210C) vardı. Mutasyon taşıyanlarda Westernblot'da FH'da yüksek molekülde bir ilave bant vardı. İkinci sporadik vaka erken belirti (altı ayda) veren, düşük serum C3 ve FH düzeyi olan bir vaka idi ve FH mutasyonu SCR 20'de bulunuyordu. Heterozigot bir T3663C transversiyonu, valin→alanin V1197A değişimine neden olmuştu. Birinci ailede bir heterozigot arjinin→glutamin amino asit değişimi (R1215Q) saptandı. Bu mutasyon, hastalar dışında, sağlıklı baba ve dedede de vardı. FH düzeyleri normaldi. İkinci ailede, bir sağlıklı kardeşte ve iki hastada 1494-1496 pozisyonlarında üç adeninden birini tutan bir heterozigot baz çifti delesyonu vardı. Bu mutasyon, bir "frame shift" yapmakta ve bu da SCR 8'de bir prematüre stop kodonla sonuçlanmaktaydı. Bu mutasyonu taşıyanlarda FH düzeyleri normaldi. Üçüncü ailedeki iki hastada ve sağlıklı babada, bir heterozigot C→T transmisyonu sonucu, arjinine→sisteine değişimi (R1210C) saptandı. Mutasyon babadan gelmekte olup, FH düzeyleri normaldi. Bu mutasyonu taşıyanlarda Western blot'da muhtemelen FH dimeri olabileceği düşünülen ilave bir band gözlemlendi. Dördüncü ailede, afettede aile fertlerinde 24 baz çiftlik (bp) bir delesyon ile bir A→T transversiyonu homozigot şekilde bulunmaktaydı. Diğer aile fertlerinde bu

mutasyon heterozigot olarak vardı. Delesyon SCR 20'de bir stop kodona ve C terminalinde dört amino asit kaybına neden olmaktaydı; FH düzeyleri düşüktü.

Caprioli ve arkadaşları<sup>13</sup>, International Registry of Recurrent Familial HUS/TTP'de kayıtlı hastalardan 101 aHÜS vakası ve 106 kontrolde, FH mutasyonlarını ve genetik polimorfizmi araştırdı<sup>13</sup>. Bu çalışmada mutasyon taşıyanlar ve taşımayanlarda prognoz ve aHÜS'a yatkınlıkta FH'daki polimorfizmin rolü de incelendi. Otuzüç aHÜS vakasında saptanan 17 FH mutasyonundan biri homozigot, 16'sı heterozigot idi. Mutasyonların 13'ü SCR 19 (ekzon XXII) ve SCR 20 (ekzon XXIII) de, ikisi ekzon XIX (SCR 16) da lokalize idi. SCR1 (ekzon II) de arjinin→glisin R60G, SCR 8'de prematüre stop kodon, SCR'16 da glisin→histidin G950H, SCR 16'da tirozin→histidin Y951H idi. SCR 19 sistein→triptofan C1163 W idi. SCR 20 deki 12 mutasyon glutamin Q 1172 stop, glutamin 1172 stop, triptofan→arjinin W1183R, glisin→asparagin G1194N, valin→alanin V 1197 A, valin→alanin V1197A, glutamin→alanin Q1198A, arjinin→sistein R1210C, arjinin→sistein R1210C, arjinin→sistein R1210C, arjinine→glisin R1215G ve bir prematür sistein stop kodon idi. Hastalık, mutasyon taşıyanlarda taşımayanlara göre daha erken belirti vermekteydi. Mutasyon bulunanlarda yapılan böbrek transplantasyonlarının hepsinde tekrarlama görülürken, mutasyon olmayanlarda graftlerin yarısı bir yıl sonunda fonksiyon yapmaktaydı. Polimorfik varyantlardan C-257T promotor bölgesinde, 2089G ekzon XIV'de idi ve sessizdi. G2881T SCR 16'da, 963 Asp'de idi. Polimorfizm bulunuşu, mutasyon olmayanlarda daha sıklıkla. İki veya üç polimorfizm bulunanlarda aHÜS riski, tek varyant olanlardan daha yüksekti. Mutasyon olan hastaların ailelerinde penetransın %50 olduğu saptandı. Dokuz aileden beşinde hastalar, mutasyonu anne-babanın birinden, hastalıkla asosiye iki varyantı da diğerinden almaktaydı. Hastalık olmayan mutasyon taşıyıcılarında koruyucu varyantlar vardı. FH genetik varyantları, FH mutasyonu olmayan hastalarda da aHÜS'ya yatkınlıkta rol oynamaktadır. Bu genetik varyantlardan hiçbirinin serum FH düzeylerini etkilemediği saptandı. Polimorfik varyantlardan ikisinin en az bir allelde bulunuşu, tek polimorfizm

bulunuşuna göre aHÜS ile daha kuvvetle asosiye idi. FH mutasyonu bulunan hastalarda, hastalıkla asosiye olan polimorfik varyantların allel sıklığı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksekti.

Dragon-Durey ve arkadaşları<sup>37</sup>, 16 FH yetmezliği olan hastadan altısında homozigot eksiklik saptadılar. Bunların dördünde mesangioproliferatif glomerülonefrit, ikisinde aHÜS buldular. Heterozigot 10 hastada aHÜS vardı. Homozigot iki hasta kuzen idiler ve birinde başarılı bir plazma tedavisi ve renal transplantasyon yapılmıştı. Mutasyon çalışmasında her ikisinde Tyr 899 stop kodon (Tyr899stp) saptandı. Heterozigotlardan ilk hastada altı yaşında yapılan renal transplantasyondan sonra HÜS'de tekrarlama olmadı. Bu hastadaki bir nükleotid substitüsyonu SCR 15'de pozisyon 899 ve 924'de bir stop kodonla sonuçlanıyordu (Gln924stp). İkinci hastada renal transplantasyon dört yıllık izlemde başarılı idi. SCR 13'de 2303 pozisyonunda tek bir nükleotid+A inversiyonu 767-773 amino asitlerde bir değişikliğe ve pozisyon 774'de bir stop kodona neden olmaktadır (+A2303/174 stp). Üçüncü hastada SCR 2'de 371 ile 397 arasındaki nükleotidlerdeki 25 bp (baz çiftlik) bir delesyon, 124-135'deki amino asitlerde bir değişikliğe ve SCR 3'de 136 pozisyonundaki bir stop kodon oluşmasına neden olmuştu (del124/132stp). Dördüncü ve beşinci hastalarda SCR 11 ve SCR 15'de bir sistenin diğer bir amino asitin yerine geçmesine yol açan bir nükleotid substitüsyonu vardı (cys 673Tyr, cys 915 Ser). Dördüncü hasta, haftalık donmuş taze plazma (DTP) tedavisi alıyordu. Beşincide, yapılan renal transplantasyondan sonra tekrarlama görülmüştü. Altıncı hasta her hafta DTP almaktaydı. Yedinci hastada renal transplantasyondan sonra tekrarlama oldu. Bunlardan bir nükleotid substitüsyonu, SCR 15'de lokalize bir amino asit değişimi ile sonuçlanmaktaydı (His893Arg). Son üç hastada benzer durum SCR7, SCR20'de Gln400Lys, Phe6199Ser ve Trp 1183 Leu olarak saptandı.

Bu serideki hastalardan biri hariç hepsinde plazma C3 ve faktör B düzeyleri düşüktü. FH düşüklüğü gözlenen bu hastaların akrabalarında C3 ve faktör B düzeyleri normaldi. Bu durumda, normal C3 ve faktör B düzeyleri heterozigot FH eksikliği tanısını ayırt etmemektedir. Buradaki moleküler mekanizmalar arasında,

bir amino asit substitüsyonu veya bir stop kodona götüren ve SCR 2, 7, 11, 13, 15 ve 20'de lokalize olan nükleotid substitüsyonları, insersiyon veya delesyon bulunmaktadır. Bu çalışmada saptanan genetik anormalliklerden beşi "nonsense" mutasyon oluşumu idi. Dördü de sisteini kapsamaktaydı<sup>37</sup>. Bu çalışmadan çıkan bir sonuç da FH eksikliğindeki moleküler anormalliklerin polimorf olup, proteinin sadece C terminal kısımlarına sınırlı olmayışındır<sup>37</sup>.

Licht ve arkadaşları<sup>38</sup>, sekiz aylıktan aHÜS gelişen bir hastada SCR 15'de lokalize homozigot yeni bir FH mutasyonu bildirdiler. Bu, T2770A, Y889stp idi ve muhtemelen defektif bir protein salgılanmasına neden oluyordu. Çalışmalarda FH yarı ömrü altı gün olarak bulunduğundan, iki haftalık aralıklarla plazma infüzyonları verildi<sup>38</sup>.

#### **Membran kofaktör protein'deki mutasyonlar**

aHÜS'lü hastaların ancak bir kısmında (%13-30) FH'da mutasyon saptanması, patogenezi başka faktörlerin de olabileceğini akla getirmekteydi. FH'ın lokalize olduğu kromozom 1q32'de bulunan diğer regülatör kompleman proteinleri kümesindeki faktörler, aHÜS'lü hastaların araştırılmasında protokollere ilave edilmiştir. Bu konudaki ilk çalışmada Richards ve arkadaşları<sup>14</sup>, aHÜS olan 30 aileyi inceleyerek, üç ailede membran kofaktör protein (MCP veya CD46) mutasyonları bulunduğunu gösterdiler<sup>14</sup>.

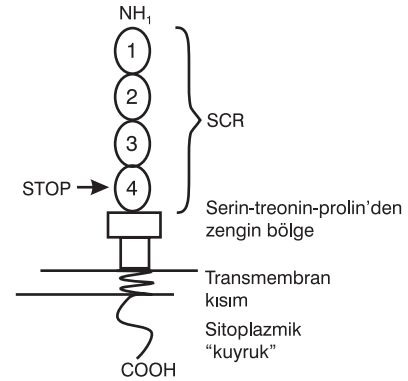
Belçikalı olan birinci ailede 27, 31, 35 yaşlarındaki aHÜS'lü erkek kardeşlerde serum C3 düzeyleri normaldi. Her üçünde renal transplantasyon sonrası tekrarlama olmadı. Bir kardeş hepatik yetmezlikten eksitus oldu. Diğerine Waldenstrom makroglobulinemisi gelişti. Üçüncü kardeşte yapılan çalışma, MCP'de bir heterozigot 6 bp (baz çifti) delesyon (GACAGT) gösterdi. Baba kanserden eksitus olmuştu. Annede ve 120 kontrolde benzer mutasyon saptanmadı. MCP floresans çalışmalarında mutant proteinin hücre zarında eksprese edilmediği ve kontrollere göre protein düzeyinin %50 civarında olduğu gözlemlendi. Hücre lizatlarıyla yapılan C3b bağlanma çalışmalarında, wild tip (WT) MCP'ye kıyasla %50 azalma görülmesi, bir normal ve bir mutant allel ile geçiş olduğunu düşündürdü. Bir Alman ailesi olan ikinci ailedeki aHÜS iki kardeşten birinde sekiz yaş, diğerinde 15 yaşındayken görüldü. Serum C3 düzeyleri normaldi. İkinci kardeşte

hemodiyaliz ve plazma infüzyonları yapıldı. Bir Türk ailesi olan üçüncüde, anne ve baba akraba olup, dokuz ve 17 yaşındaki iki kardeşte aHÜS gelişmişti. Serum C3 düzeyi ilk kardeşte düşük, ikincide normaldi. Peritoneal diyaliz ve plazma infüzyonları yapıldı. Birincide bir defa tekrarlama görüldü. İkinci ve üçüncü ailelerde yapılan mutasyon çalışmalarında, her ikisinde de bir T822C tranzisyonu vardı ve bu, serin→prolin değişikliği S 206 P ile sonuçlanmaktaydı. Bu değişiklik, 62'si ailenin yaşadığı İzmir bölgesinden olanlara ilave kişilerle toplam 112 kontrolde yoktu. İkinci ailede mutasyon sağlıklı ve heterozigot olan anneden gelmekteydi. Üçüncü ailedeki kardeşlerde mutasyon homozigot olup, flöresan çalışmalarda mutant proteinin ekspresyonu normaldi C3b bağlanması saptanamadı. İkinci ailedeki hastalarda C3b bağlanmasında %50 azalma vardı.

Atipik aHÜS'de MCP mutasyonu bulunduğunu bildiren ikinci rapor İtalyan Registry Grubundandı<sup>15</sup>. Noris ve arkadaşları<sup>15</sup>, FH mutasyonu bulunmayan 25 aHÜS (12 ailevi, altı tekrarlayıcı ve yedi sporadik) vakası, 100 sağlıklı kan donörü, altı sağlıklı kadın kontrol ve üç üremik kadın kontrolde yapılan FHR5, CR1 ve MCP'yi kapsayan çalışmada, iki aHÜS'lü hastada MCP mutasyonu saptadılar<sup>15</sup>. Biri 21 yaşında tekrarlayan aHÜS'lü bir hasta ve diğeri hasta olan kardeşi idi. Hastada ilk şikayetler 16 aylıkken görüldü ve altı defa tekrarlama sonunda renal fonksiyonlar bozuldu. Plazma infüzyon ve değişimi yapıldı ve 20 yaşındaki tekrarlama sonrası kronik hemodiyaliz programına alındı. Hastanın kardeşinde iki aHÜS atağı dokuz yaşındayken oldu ve renal sekel bırakmadı. Sağlıklı olan anne ve babada renal hastalık hikayesi yoktu. Hastada serum C3 düzeyi düşük, kardeşinde ve anne-babasinda normaldi. Serum FH düzeyi hasta ve annesinde normal, kardeşi ve babasında normalden yüksekti. Faktör B ve I düzeyleri normaldi. Hasta, kardeşi ve anne-babasinda ADAMTS 13 aktivitesi normal bulundu. Hasta ve kardeşinde FHR5 için yapılan incelemede 1160 G→A polimorfizmi heterozigot olarak bulundu. CR1'de 5507 C→G polimorfizminin C varyantı homozigot idi ve yüksek ekspresyon (H) alleli ile birlikteydi. MCP çalışmasında ekzon 6'da sekanslama ile pozisyon 233-35'de üç aminoasitte değişmeye neden olan heterozigot iki bp (baz çifti) delesyonu (del A 843-C 844) saptandı ve

pozisyon 236'da bir prematür stop kodonun insersiyonu, proteinin C terminalinin kaybı ile sonuçlanmaktaydı (Şekil 2). Bu mutasyon hastanın kardeşi ve babasında da vardı. Annede ve 100 sağlıklı kontrolde gösterilemedi. Periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) yapılan ekspresyon çalışmaları (FACS analizinin) da MCP flöresans intensitesinin, anne, sağlıklı ve üremik kontrollere göre %50 azaldığı saptandı. Bu bulgu, mutasyonun MCP protein konsantrasyonlarını etkilediğini göstermektedir. Bu çalışmayla, aHÜS'de MCP heterozigot mutasyonunun bulunduğu gösterildi.

MCP kompleman aktivasyonunu ayarlayan ve yaygın şekilde eksprese olan bir transmembran glikoproteinidir. Host hücrelerinde yığıldıklarında C3b ve C4b'yi parçalamada faktör I için bir kofaktör olarak görev yapar. MCP moleküllerindeki dört devamlı ekstrasellüler modül, molekülün inhibitör aktivitesi için önemlidir. Bu modüllere bitişik bir serin-treonin-prolin'den zengin kısım, bir transmembran kısım ve bir sitoplazmik kısım bulunmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Membran kofaktör protein (MCP) molekülünün yapısı.

Çalışılan ailede saptanan delA 843-C 844 mutasyonu, MCP C terminusunun kaybolmasına ve bu domenlerin bütün parçalarını kapsamaya yol açmaktadır. Bu durumda plazma membranına mutant proteinin girmesinin yaptığı inhibisyon ile, hücre yüzeyindeki MCP ekspresyonu etkilenmekteydi.

Rapor edilen bu ailede babada, hastalıklı iki çocuğundaki mutasyonu taşımasına rağmen klinik belirtilerin olmayışı, aynı FH mutasyonu taşıyıcılarındaki gibi, azalmış penetranslı otozomal dominant bir geçişle uyumludur.

Böylece, aHÜS nin çevresel faktörler ve multipl değiştirici lokuslarla (modifier loci) tam belirti veren karmaşık (kompleks) bir durum olduğu söylenebilir. MCP mutasyonu bulunanlardaki defektif kofaktör aktivitesini kompanse etmek için FH düzeyleri normalin üstündedir.

Fremaux-Bacchi ve arkadaşları<sup>16</sup>, resesif geçiş gösteren beş ailevi aHÜS'lü hasta ve aile hikayesi olmayan ve tekrarlamaya gösteren yedi aHÜS'lü hastada CD46 (MCP) yetmezliğini rapor ettiler. Hastalık doğumdan sonra veya orta ergin yaşlarda belirti vermekte olup, renal hastalıktaki ilerleme değişmeler göstermekteydi. CD46 yetmezliği, ekzon spesifik sekanslama ile belirlendi. Beş ailede bir SCR domeninde lokalize bir nükleotid substitüsyonu, bir amino asit substitüsyonu veya bir stop kodon ile sonuçlanıyordu. Diğer üç ailede, iki yeni splice site mutasyonu saptandı. Gene bu çalışmada literatürdeki ilk homozigot CD 46 eksikliği tanımlandı. İki ailede, mikrosatellit analiziyle heterozigotluk kaybı gösterildi. Bu, aHÜS'de CD46 yetmezliği için daha önce tanımlanmamış bir mekanizmanın sorumlu olabileceğini düşündürdü. Defektif "splicing", prematür terminasyon veya hatalı protein katlanması (misfolding) ile sonuçlanan mutasyonlu hastaların PBMC'leri üzerinde, aile bireyleri ve aynı yaştan sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış CD46 ekspresyonu gözlenmekteydi. Ekspresyon ve fonksiyonu incelemede mutant CD46 ile transfekte hücre dizileri kullanıldı. Çalışmada saptanan fonksiyonel bulgular komplemanın alternatif veya klasik yol disregulasyonunun aHÜS'e yatkınlığa yol açtığını gösterdi.

#### **Von Willebrand faktörü parçalayan profaz (VWF-CP veya ADAMTS 13) eksikliği**

ADAMTS 13 aktivitesindeki yetmezliğinin de aHÜS ile birlikte olduğu bildirilmiştir<sup>17,18</sup>. Remuzzi ve arkadaşları<sup>17</sup>, İtalyan Registry'sinde kayıtlı olan, tekrarlayan veya ailevi TTP veya aHÜS'lü 49 hastada (bunların 29'unda aHÜS vardı) ve 30 sağlıklı kontrolde ADAMTS 13 aktivitesini incelediler. aHÜS'lü dokuz hastanın beşinde akut devrede ve beş hastada da remisyonunda tam ADAMTS eksikliği bulundu. Bunlarda akut dönemde ve remisyonunda plazmada ADAMTS 13 inhibitörü bulunmuyordu. ADAMTS 13 eksikliği olan aHÜS'lü hastalar, normal ADAMTS 13 aktivitesi olanlardan klinik olarak ayırt edilemiyordu. ADAMTS

13 aktivitesinin, asemptomatik anne-babada normalin %50'si düzeyinde oluşu, heterozigot taşıyıcılıkla uyumluuydu<sup>17</sup>.

Veyrasdier ve arkadaşları<sup>18</sup>, 23 aHÜS'lü hasta ve 20 sağlıklı kontrolde yapılan incelemede 6 vakada ADAMTS 13 aktivitesinin düşük olduğu ve inhibitör bulunmadığı saptandı. Ek olarak üç hastada TTP'dekine benzer merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu da vardı. DTP tedavisinden fayda gördüler. Bu altı ailede anne-babada ve sağlıklı kardeşlerde VWF-cp (ADAMTS 13) aktivitesi %50'nin üzerindeydi. Bu ailelerdeki beş hasta çocuk daha önce eksitus olduklarından, bunlarda VWF-cp aktivitesine bakılmadı. Bu çalışmada 54 D+HÜS'lü çocuktan altısında düşük bulunan ADAMTS 13 aktivitesinin, remisyonunda üç ay sonra normale döndüğünün gözlenmesi, bu hastalardaki yetmezliğin geçici olduğunu düşündürmektedir. Bu altı VWF-cp yetmezlikli hastanın aile hikayesinden VWF-cp yetmezliğinin otozomal resesif geçtiği düşünöldü. İki ailede kan akrabalığı vardı. ADAMTS 13'ü kodlayan genin kromozom 9 üzerinde olduğu bildirildi<sup>18</sup>. Her 2-4 haftada bir, plazma infüzyonlarının koruyucu olarak verilmesi önerilmektedir.

#### **Kompleman faktör I eksikliği**

A tipik HÜS'ün patogeneğinde kompleman faktör I (FI) eksikliğinin de rol oynadığı bildirilmiştir<sup>19</sup>. Fremaux-Bacchi ve arkadaşları, iki sporadik aHÜS vakasında heterozigot FI eksikliğini yayınladılar<sup>19</sup>. Plazma FH düzeyleri normal sınırlarda, FI düzeyleri azalmıştı ve parsiyel FI eksikliğine uymaktaydı. Moleküler çalışmalarda, bir aileden iki bireyde heterozigot FI eksikliği saptandı. Baba asemptomatikti, kızında aHÜS gelişmişti. Her ikisi de cDNA'da nükleotid 1420'de C-T transversiyonu için heterozigot olup, Arg 474'ün yerini bir stop kodon almaktaydı. İkinci ailedeki hastanın genomik DNA'sında FI cDNA sekansında kodon 546'nın ikinci nükleotidinde heterozigot bir G→A transversiyonu vardı. Bu, bir triptofan (TGG) yerine bir stop kodon (TAG) ile sonuçlanıyordu.

Aynı araştırıcı grubu, yukarıdaki iki vakayı da kapsayan total beş hastadan birinde homozigot, dördünde heterozigot FI mutasyonu tanımladılar<sup>20</sup>. FI mutasyonları biri dışında, serin proteaz kısmındaydı. Bu mutasyonların aHÜS'ü hangi mekanizmayla oluşturduğu henüz

aydınlatılmadı. FI cDNA, klonlanıp insan embriyonik kidney 293 hücrelerini transfekte etmede kullanıldı. Böylece fonksiyonel fakat kısmen işlenmiş bir protein oluşturuldu. Hastalarda saptanan bu beş mutasyon, FI yapım ve fonksiyonundaki sonuçlarını araştırmak için “site-directed mutagenesis”e sunuldu. Bunlardan üçü 293 hücrelerince azalmış veya kalkmış FI sekresyonuna neden oldu. Bu, normal FI düzeyinin %20-70 arasına uyan düşük FI düzeyleriyle uyarlardı.

### **Anti-faktör H antikorumları oluşması**

A tipi HÜS’ün otoimmün bir hastalık olarak, kazanılmış bir FH yetmezliğine götüren anti-FH antikorumlarının oluşması sonucunda da geliştiği bildirilmiştir<sup>21</sup>. Değişik üniversite hastanelerinde görülen 48 aHÜS’lü hastadan, tekrarlayan aHÜS gösteren üçünün plazmasında ELISA yöntemiyle anti-FH IgG antikorumları saptandı. Anti-FH özgülüğü (spesifitesi) Fab’2 fraksiyonundaydı. Plazma FH düzeyi azalmış, plazma FH antijenik düzeyi ve FH gen analizi normaldi. Bu çalışma ile ilk defa a HÜS’ün anti-FH antikorumlarına bağlı olarak gelişen kazanılmış bir FH yetmezliği sonucu gelişebileceği bildirildi. Bu yeni mekanizma, tedavide plazma değişimi yanında immünoşüpresif ilaçların da kullanılmasını düşündürmektedir.

Daha sonraki bir yayında<sup>22</sup>, aynı araştırmacı grubu anti-FH antikorumlarına bağlı olarak geliştiğini yayınladıkları 10 yaşındaki bir kız ve üç ile dokuz yaşındaki erkek aHÜS’lü hastalara<sup>21</sup> ilaveten 11 yaşındaki bir kızda da anti-FH IgG antikorumlarını tanımladılar. Her dördünde plazma değişimi (exchange) ile remisyon olduysa da, plazmaferezin kesilmesinden 15 gün kadar sonra rölaps gelişerek immünoşüpresif tedavi (glukokortikoidler ve azathioprine) başlanması gerekti. Anti-FH antikorumları her dördünde devam etti. Üçünde böbrek fonksiyonları korunmuştu. Dördüncüde anti-CD20 tedavisinden sonra B hücre deplasyonu ve anti-FH IgG antikorumlarınca düşük düzeyde stabilizasyonu sonrası böbrek transplantasyonu uygulandı. Plazma değişimi tedavisi altında transplantasyon sonrası üçüncü haftada aHÜS’de tekrarlama görülmedi<sup>22</sup>.

### **Faktör H ve membran kofaktör protein mutasyonlarının birlikteliği**

Yeni bir yayında, aHÜS’de FH ve MCP’nin birlikte mutasyonları bulunduğu bildirilmiştir<sup>39</sup>.

İtalyan Grubu FH mutasyonu olan 28 aHÜS hastası ve bunların akrabalarında, FH mutasyonundaki düşük penetransın, kombine genetik defektler ile birlikteki bir resesif geçişin düşük hesaplanmasından mı ileri geldiğini araştırdılar. İki ailede kombine heterozigot FH ve MCP mutasyonu saptandı. Birincide iki hasta kardeşteki bir C3701T substitüsyonu (Arg1210Cys) sağlıklı babadan gelmekteydi ve iki MCP mutasyonu: C218T (Arg25stop) ve G147A (Cys1tyr) anne ve babadan geliyordu. İkinci ailede, hastada, sağlıklı annesinde ve hasta olan teyzesinde FH da bir G 3654 S (Gly 1194 Asp) mutasyonu ve MCP de bir T 768 G değişimi (Phe208Cys) saptandı. Linkage (zincirleme) analizinde iki mutasyonun aynı ailede olduğu bulundu. Bu sonuçlardan, FH ve MCP mutasyonlarının aHÜS fenotipini belirlemede sinerji gösterdiği söylenebilir<sup>39</sup>.

### **Tedavi**

Atipik HÜS’ün FH mutasyonu taşıyanlarda kısmi bir penetrans göstermesi, aHÜS’ün kompleks bir durum olduğunu ve burada çevresel etkenler, genetik modifiye edici lökuslar ve/veya her iki faktörün kombinasyonunun rolünü düşündürmektedir. Enfeksiyon, gebelik, toksinler, immün kompleksler, sitotoksik veya immünoşüpresif ilaçlar HÜS’ü tetikleyen muhtemel faktörler arasında sayılabilir. Fenotipi, polimorfizmler veya diğer genler modifiye etmektedir<sup>13,35</sup>. Yapılan son çalışmalarda FH’daki mutasyonlar (%10-20) dışında bazı vakalarda MCP mutasyonları<sup>14-16</sup> bazılarında VWF-cp aktivitesi azalması<sup>17,18</sup>, bir kısmında FI eksikliği<sup>19,20</sup>, bazılarında anti-FH antikorumlarına bağlı olan kazanılmış bir durum<sup>21,22</sup> ve bir kısmında da kombine FH ve MCP mutasyonlarının<sup>39</sup> rol oynadığı bildirilmiştir.

Faktör H’yı kodlayan gende çeşitli mutasyonların olduğu rapor edildi. Bu mutasyonlar, prematür stoplar, amino asit değişimleri, tek amino asit insersiyon veya delesyonuna neden olurlar ve çoğu FH’nin C terminal kısmında bir kümelenme gösterirler<sup>40</sup>. Rapor edilen mutasyonların %60’ından fazlası SCR 19 veya SCR 20’de lokalizedir<sup>41</sup>. Saptanan 12 mutasyondan dokuzunun SCR 20’de bulunması, SCR 20 kısmının aHÜS için bir mutasyonel sıcak nokta (hot spot) olduğunu düşündürmektedir<sup>40</sup> FH’nin C terminusundaki birçok fonksiyonel kısım bulunduğu için buradaki mutasyonların FH’nin



tanıma (recognition) foksionlarını etkilemesi beklenir. Saunders ve arkadaşları<sup>40</sup>, çeşitli FH mutasyonlarının fonksiyonel sonuçlarını gözlemek için, deneylerin rekombinan olarak eksprese edilen SCR-8-20'deki altı mutant proteini (W1157R, W1183L, V1197A, R1210C, R1215G, P1226S) kullandılar. Bütün mutant proteinler ileri derecede azalmış heparin, C3b, C3d'e hücre bağlanması gösterdiler. Sonuçta hücre yüzeylerinde kompleman regülatuar aktivitesi azalmaktaydı<sup>41</sup>.

Saunders ve arkadaşları<sup>40</sup> düzenledikleri bir Web database (<http://www.FH-HUS.org>) da literatürde aHÜS ile birlikte olan 54 mutasyon saptadılar. Yapısal analiz, fenotipik ve genetik bulgular karşılaştırıldığında, aHÜS'e yol açan iki tip bozukluk dikkati çekmiştir. Tip I'de FH sekresyonu ve katlanması etkilenmektedir. Tip II de plazmada fonksiyonel olarak defektif bir protein salgılanması vardır. SCR 16'dan SCR 19'a kadar olan kısımlar, SCR 20 dahil FH'nın ligand bağlama aktivitesi için önemlidir<sup>40</sup>. aHÜS'lü hastalarda SCR 16-20 de bulunan mutasyonlar, hücre yüzeylerin defektif korunmasına neden olur<sup>34</sup>. Diğer bir deyimle aHÜS'de hücre yüzeylerin kompleman aktivasyonundan korunmasında spesifik bir disfonksiyon vardır<sup>35,36,42</sup>.

İnsanda rapor edilen aHÜS vakaları, nadiren homozigot FH eksikliğiyle birlikte<sup>8,9,40</sup>. Daha sıklıkla kısmi FH eksikliği gözlenmiştir<sup>10,11,34,37</sup>, Homozigotlarda semptomlar hayatın ilk aylarında çıkar ve yüksek mortalite görülür. Plazma FH düzeyleri düşüktür. Heterozigotlar, hayat süresince değişik şiddette semptomlar verirler ve FH düzeyleri genellikle normaldir.

Atipik HÜS özellikle çocuklarda akut böbrek yetmezliğinin en sık nedenlerinden biridir. Ailevi tekrarlayan aHÜS vakalarında da kronik böbrek yetmezliğine gidiş gözlenir. Bu hastaların tedavisinde FH'nın düzey ve işlevini geçici olarak düzelterek olan plazma infüzyonu veya değişimi (exchange) uygulanmaktadır. Hastaların çoğu, son dönem (end-stage) böbrek yetmezliğine girdiği için, plazma infüzyonlarına ek olarak, plazma replasmanına gereksinim gösterirler. aHÜS'de ilerleyici böbrek yetmezliğinin tedavisinde, hemodiyaliz ve daha ileri safhalarda, böbrek transplantasyonu uygulanmaktadır<sup>36,43</sup>.

Verilen plazma infüzyonunun dozu önceleri günde 30-40 ml/kg olup, sonraları doz 20 ml/kg'a indirilebilir. Başlangıçta haftada iki defa,

daha sonra haftada bir defa plazma verilmesi yeterli olabilir<sup>44</sup>. Çünkü FH'nın yarı ömrü altı gün kadardır<sup>38</sup>. Bazı hastalarda plazmaya direnç gelişebilir ve plazma gereksinimi 40-45 mg/kg'a yükselebilir. Klinik gidişin yanında, haptoglobulin düzeyine bakılarak hemoliz durumu araştırılmalıdır<sup>44</sup>. Plazma infüzyonları, hiperproteinemi ve kan viskozitesinde artmaya neden olmaktadır. Bu durumda plazma değişimi (exchange) önerilmektedir. Ancak plazma kaynağı olarak, viral hepatiti önleme bakımından, sınırlı sayıda (birkaç) donör kullanımı, kateter enfeksiyonu için dikkatli olunması uygun olur. Seyrek görülen anaflaktoid reaksiyonlar da gözönüne alınmalıdır<sup>44</sup>.

Plazma tedavisine cevap alınamayan hastalarda böbrek transplantasyonu gerekebilir. Bunların birçoğunda hastalığın tekrarladığı bildirilmektedir. aHÜS'lü böbrek transplantasyonu yapılan 63 hastadan 13 (%21) hastalık tekrarlamış ve graft kaybedilmiştir<sup>45</sup>. FH eksikliği nedeniyle transplant yapılan 11 HÜS'lü hastanın beşinde tekrarlama nedeniyle dolayısıyla graft atılmıştır<sup>45</sup>. FH geninde mutasyon saptanan ve normal FH düzeyleri gözlenen yedi HÜS'lü hastadan transplantasyondan sonra ikisinde tekrarlama olmuştur<sup>45</sup>. FH eksikliği veya mutasyonu olmayıp, serum C3 düzeyi düşük bulunan üç HÜS'lü hastada graft, nuks olduğu için kaybedilmiştir. Mekanizması bilinmeyen otozomal resesif ve otozomal dominant HÜS'lü hastalarda tekrarlama riski %60 civarındadır<sup>45</sup>. VWF-cp eksikliğine bağlı olan bir HÜS vakasında da tekrarlama olmuştur<sup>45</sup>.

Literatürdeki aHÜS'lü ailelerden birinde, böbrek nakli yapılan beş hastadan ikisinde<sup>37</sup>, diğer bir seride beş hastanın hepsinde aHÜS'ün tekrarladığı bildirilmiştir<sup>13</sup>. Bir hastada kombine böbrek-karaciğer transplantasyonu yapılmıştır<sup>43</sup>. Buradaki hipotez, plazmadaki yetersiz FH'nın başlıca karaciğerde sentezlendiği için, karaciğer transplantasyonu ile normal düzeylere erişilerek, takılan böbreği hastalığın tekrarından koruyabileceği görüşüdür<sup>43</sup>. Bu hastada karaciğer transplantasyonu ile plazma FH düzeyi normale yükselmiş, takılan böbrekte tekrarlama olması önlenmiştir. Fakat karaciğerde hepatik trombus oluşması ile hasta eksitus olmuştur. Karaciğer transplantasyonundaki komplikasyonlar riski nedeniyle, aHÜS'lü hastalarda bir daha kombine karaciğer-böbrek transplantasyonu uygulanmamıştır.

Literatürde MCP eksikliği veya mutasyonu nedeniyle böbrek nakli yapılan aHÜS hastalarında, transplantasyondan sonra nuks olmadığı bildirilmektedir<sup>14</sup>. MCP mutasyonu taşıyanlarda FH düzeyleri normalin üzerinde bulunmaktadır<sup>14-16</sup>. MCP böbrekte yüksek derecede eksprese edilmektedir ve glomerüler C3 aktivasyonunun ayarlanmasında önemli bir rol oynamaktadır<sup>46</sup>. MCP, aktivitesinin azalması, kompleman sistemini aktive eden, enfeksiyon, sitotoksik ilaçlar<sup>47</sup>, antikorlar veya immün kompleksler gibi uyarıların varlığında, glomerüler endotel hücreleri üzerinde kompleman depolanmasının sınırlandırılması önleyerek, mikrovasküler hücre zedelenmesi ve doku zedelenmesine yol açmaktadır<sup>15</sup>.

Atipik HÜS'ün tedavisinde rekombinan FH verilmesi, kompleman inhibitörlerinin denenmesi ve gen tedavisi de düşünülmelidir<sup>42,44</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Remuzzi G, Ruggenenti P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1995; 47: 2-19.
2. Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 4: 1126-1133.
3. Proesmens W. Typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19: 205-208.
4. Neuhaus TJ, Calander S, Leumann EP. Heterogeneity of atypical hemolytic uremic syndrome. *Arch Dis Child* 1997; 76: 18-21.
5. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001; 60: 831-846.
6. Thompson RA, Winterborn MH. Hypocomplementemia due to a genetic deficiency of b1H globulin. *Clin Exp Immunol* 1981; 46: 110-119.
7. Roodhooft AM, McLean RH, Elst E, Van Acker KJ, Vanacker KJ. Recurrent hemolytic uremic syndrome and acquired hypomorphic variant of the third component of complement. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 597-599.
8. Pichette V, Querin S, Schurch W, Brun G, Lehrnertsch G, Dalage JM. Familial hemolytic-uremic syndrome and homozygous factor-H deficiency. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 936-941.
9. Ohali M, Shalev H, Schlesinger M, et al. Hypocomplementemia autosomal recessive hemolytic uremic syndrome with decreased factor H. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 619-624.
10. Rougier N, Kazetchkine MD, Rungier JP, et al Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome, *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2318-2326.
11. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al. Genetic studies in inherited and sporadic haemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998; 53: 836-844.
12. Noris M, Ruggenenti P, Perna A, et al. Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: Role of factor H abnormalities. Italian Registry of Familial and Recurrent Hemolytic Uremic Syndrome, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 281-293.
13. Caprioli J, Casteletti F, Bucchioni S, et al Complement factor H mutations and gene polymorphism in hemolytic uremic syndrome: the C-257T, the A 2089 G and the G2881 T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 3385-3395.
14. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, et al. Mutations in human complement regulator membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12966-12971.
15. Noris M, Bronschi S, Caprioli J, et al. Familial haemolytic uremic syndrome and MCP mutation. *Lancet* 2003; 362: 1542-1547.
16. Fremaux-Bacchi V, Moulton E, Blouin J, et al. Genetic and functional analyses of CD46 mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) (Abstr) *Molecular Immunol* 2006; 43: 129-130.
17. Remuzzi G, Galbusera M, Noris M, et al. von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS 13) is deficient in recurrent and familial thrombotic and thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2002; 100: 778-785.
18. Veyradier A, Obert B, Haddad E, et al. Severe deficiency of the specific von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) activity in a subgroup of children with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 2003; 143: 310-317.
19. Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical hemolytic uremic syndrome. *J Med, Genet* 2004; 41: e 84.
20. Bienaime F, Regnier CH, Blouin J, et al. Characterization and functional analyses of five mutations in the factor I gene associated with atypical hemolytic uremic syndrome (Abstr). *Mol Immunol* 2006; 43: 167-168.
21. Dragon Durey MA, Loirat E, et al. Anti-factor H antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 555-563.
22. Dragon-Durey MA, Loirat C, Davidovits M, et al. Specific treatment for HUS due to anti-factor H antibodies (Abstr). *Mol Immunol*. 2006; 43: 129.
23. Zipfel PF, Sherka C. Complement factor H and related proteins: an expanding family of complement regulatory proteins. *Immunol Today* 1994; 15: 121-126.
24. Schmidt BZ, Fowler NL, Hidvegi T, Perlmutter DH, Colten HR. Disruption of disulfide bonds is responsible for impaired secretion in human complement factor H deficiency. *J Biol Chem* 1998; 274: 11782-11788.
25. Schweable W, Schwaiger H, Brooimans RA, et al. Human complement factor H. Tissue specificity of three different mRNA species. *Eur J Biochem* 1991; 198: 399-404.

26. Timmermann JJ, Beersma MF, Gijziwijk-Janssen DJ, van Es LA, van der Woude FJ, Daha MR. Differential effects of cytomegalovirus infection on complement synthesis by human mesangial cells. *Clin Exp Immunol*, 1997; 108: 518-525.
27. Weiler JM, Daha MR, Austen KF, Fearon DT. Control of the amplification convertase of complement by the plasma protein B<sub>1</sub> H. *Proc Nat Acad Sci USA* 1976; 73: 3268-3272.
28. Pagburn MK, Pagburn KL, Koistinen V, Meri S, Sharma AK. Molecular mechanisms of target recognition in an innate immune system: interactions among factor H, C3b and target in the alternative pathway of human complement. *J Immunol* 2000; 164: 4742-4751.
29. Sanchez-Corral P, Perez-Caballero D, Huarta O, et al. Structural and functional characterization of factor H mutations associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1285-1295.
30. Blackmore TF, Sadlon TA, Ward HM, Lublin UM, Gordon DL. Identification of a heparin binding domain in the seventh short consensus repeat of complement factor H. *J Immunol*. 1996; 157: 5422-5427.
31. Meri S, Pangburn MK, Discrimination between activators and non activators of the alternative pathway of complement: regulation via a sialic acid/polyanion binding site on factor H. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990; 87: 3892.
32. Ault BH. Factor H and the pathogenesis of renal diseases. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1045-1053.
33. Ying L, Katz Y, Schlesinger M, Haider N. Complement factor H gene mutation associated with autosomal recessive atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1538-1546.
34. Perez-Caballero D, Gonzalez-Rubio C, Galtardo ME, et al. Clustering of missense mutations in the C-terminal region of factor H in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 478-484.
35. Richards A, Buddles MR, Donne RL, et al. Factor H mutations in hemolytic uremic syndrome cluster in exons 18-20, a domain important for host cell recognition. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 485-490.
36. Caprioli J, Bettinaglio-P, Zipfel PF, et al. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 297-307.
37. Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, et al. Heterozygous and homozygous factor H deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 787-795.
38. Ligth C, Weyersherg A, Heinen S, et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 415-421.
39. Castelletti F, Bucchioni S, Brioschi S, et al. Combined mutations in factor H (CFH) and membrane cofactor protein (MCP) in hemolytic uremic syndrome (Abstr). *Mol Immunol* 2006; 43: 166.
40. Saunders RE, Goodship TH, Zipfel PF, Perkins SJ. An interactive web database of factor H associated haemolytic uremic syndrome mutations: insights into the structural consequences of disease-associated mutations (Abstr). *Molecular Immunol* 2006; 43: 165.
41. Sherka C, Heinen S, Jozsi M, et al. Complement factor H is highly sensitive to structural changes in SCR19 and 20 caused by mutations associated with hemolytic uremic syndrome (HUS) (Abstr). *Molecular Immunol* 2006; 43: 129.
42. Bonnardeux A, Pichette V. Complement dysregulation in haemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2003; 363: 1514-1515.
43. Remuzzi G, Ruggenti P, Codazzi D, et al. Combined kidney and liver transplantation for familial haemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2002; 359: 1671-1672.
44. Filler G, Radhakrishnan S, Strain L, Hill A, Knoll G, Goodship TH. Challenges in the management of infantile factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 908-911.
45. Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1095-1101.
46. Nakanishi I, Moutabarrak A, Harr T, et al. Identification and characterization of membrane cofactor protein (CD46) in the human kidney. *Eur J Immunol* 1994; 24: 1529-1535.
47. Walter RB, Joerger M, Pestalozzi BC. Gemcitabine associated hemolytic uremic syndrome (Abstr). *Am J Kidney Dis* 2002; 40: e16.