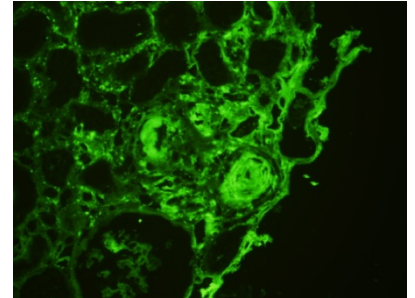
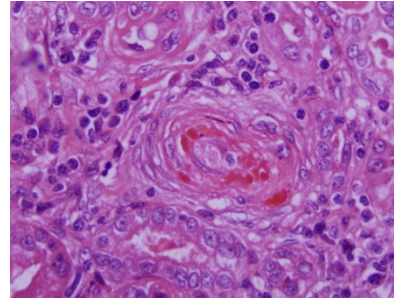
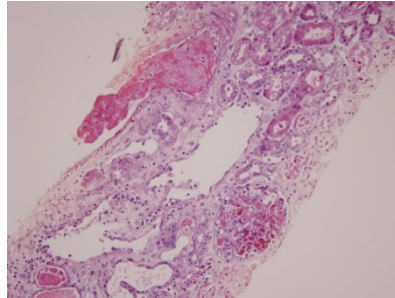
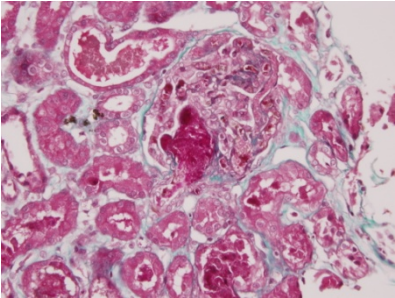




# HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM DIŐI TROMBOTİK MİKROANJİOPATİLER

Prof. Dr. IŐın Kılıçaslan  
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı



# TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ

- Endotel hasarı
- Küçük damarlarda trombüsler
- Mikroanjiopatik hemolitik anemi
- Trombositopeni
- İskemik organ hasarı

- Diyare ilişkili HUS
- Diyare ilişkisiz HUS

### **Atipik HUS (aHUS)**

Shigatoksin ile oluşmayan HUS

Diyare (-) HUS

2000'lere kadar

Hereditör HUS 40 yıldır biliniyor

Son 10 yılda aHUS= Kompleman disregülasyonu=Kompleman HUS

**Primer aHUS**=Kompleman disregülasyonu kanıtlanmış vakalar

**Tetikleyici faktörler:** İnfeksiyon, ilaçlar, otoimmün has, transplantasyon, gebelik, metabolik tablolar.= **Sekonder aHUS**

**aHUS diyare ilişkisiz demek doğru değil.  
Kompleman-HUS da diyare ile tetiklenebiliyor**

**Tetikleyen nedenler sık tablolar. aHUS ise seyrek.  
= Zeminde bir predispozisyon olmalı  
= Kompleman mutasyonları**

### **ÇAKIŞAN TABLolar**

**%10-25 TTP vakasında ADAMTS13 aktivitesi N**

**%30 aHUS vakasında kompleman mutasyonu yok**

**Farklı etyolojiler aynı hastada olabilir  
STech HUS+ADAMTS13  
ADAMTS13+FH mut  
Faktör H mut+Kobalamin yet.**

**Kompleman predispozisyon  
Farklı tetikleyiciler**

**BİLİNMEYEN FİZYOPATOLOJİK  
MEKANİZMALAR**

# HUS, TTP VE İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN SINIFLANMASI

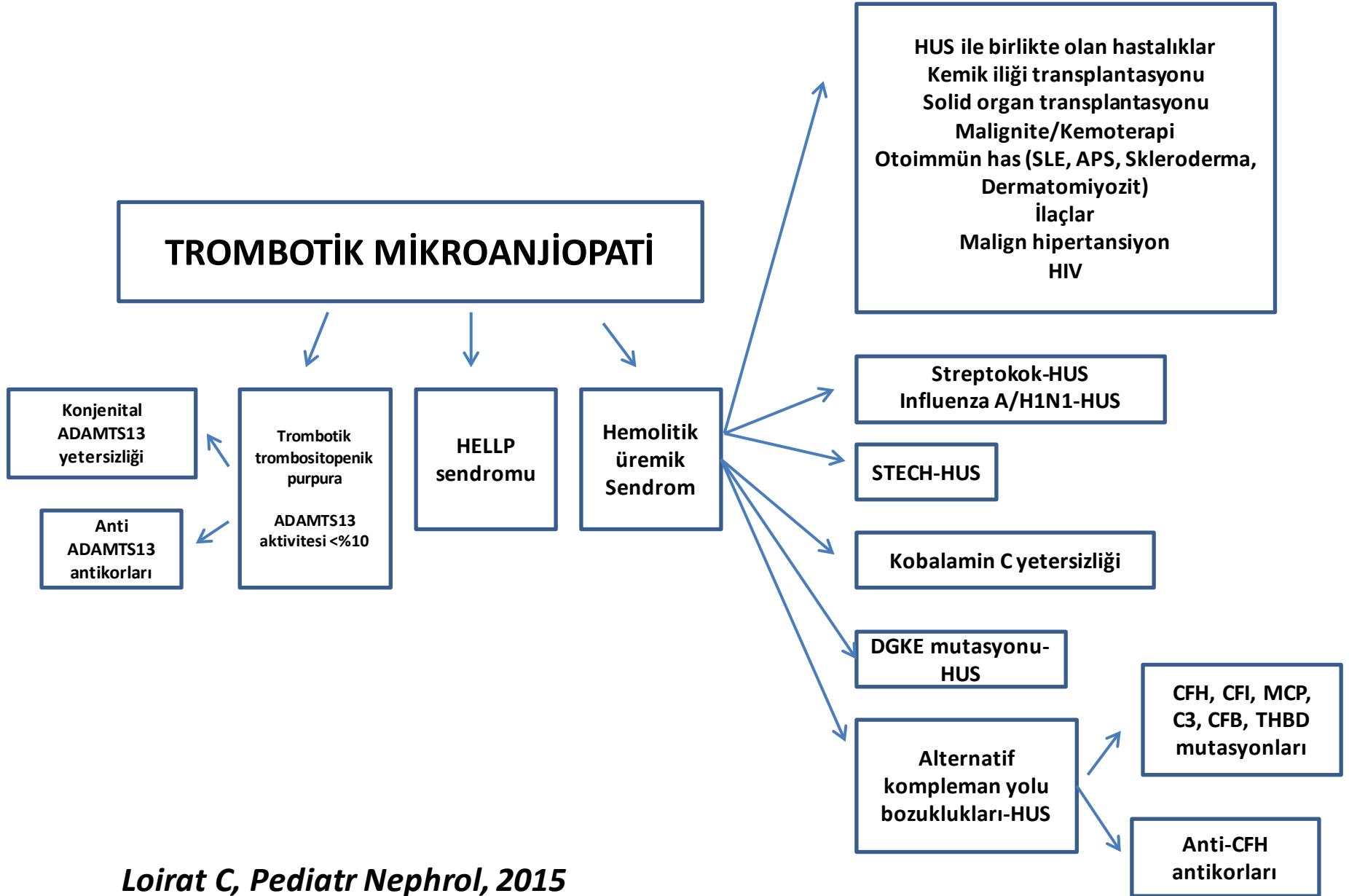
## ETYOLOJİ BİLİNEN

- A- infeksiyon
  - a- Shiga ve verositotoksin
  - b- Str. Pneumoniae
- B- Kompleman regülasyonu boz.
  - a- Genetik
  - b- Edinsel
- C- ADAMTS13 yetersizliği
  - a- Genetik
  - b- Edinsel, otoimmün, ilaç
- D- Kobalamin metabolizması boz.
- E- Kinin

## ETYOLOJİ BİLİNMEYEN

- A- HIV
- B- Malignite, kemoterapi, RT
- C- Transplantasyon, kalsinörin inhi.
- D- Gebelik, HELLP, oral kontraseptif
- E- SLE ve APS
- F- Glomerülopati
- G- Ailevi
- H- Sınıflanamayan

# TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ



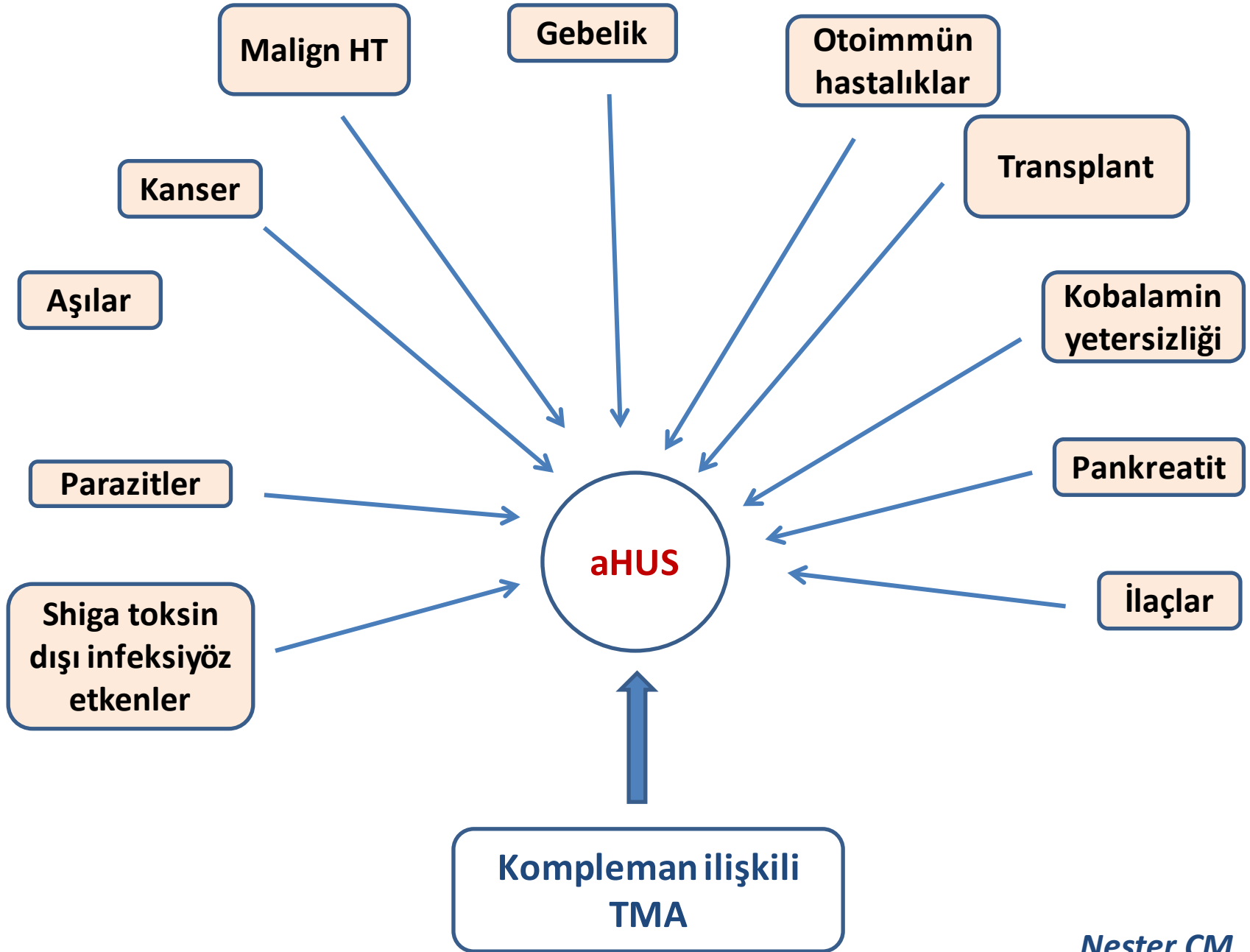
# HUS, TTP VE DİĞER TMA İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

## BELİRLENMİŞ NEDENLER

- **İnfeksiyon**  
STEC, Shigella dysenteria
- **Kompleman disregülasyonu**  
Genetik  
Kazanılmış
- **ADAMTS13 yetersizliği**  
Genetik  
Kazanılmış
- **Kobalamin metabolizması boz.**
- **Kinin**

## İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

- **HIV, diğer viral inf.**
- **Malignite, kemoterapi, RT**
- **Transplantasyon**  
Allogenic HSCT  
Solid organ transplantasyonu  
Kalsinörin inhibitörleri
- **Gebelik**
- **Oral kontraseptifler**
- **Konnektif doku hastalıkları**  
SLE, APS
- **Glomerülopati**
- **Malign HT**
- **Pankreatit**
- **VEGF-inhibitörleri**





## **Hereditär**

- TTP (ADAMTS13 eksikliği)
- Kompleman mutasyonları
- Metabolik kusurlar (Kobalamin yet.)
- DKGE (Diacylglycerol kinase) mutasyonu

## **Edinsel**

- Shiga toksin
- İlaçlar (İmmün, toksik)
- Anti Faktör H antikorları

# Trombotik mikroanjiopati tanısında algoritma

Düşük trombosit sayısı

Serum LDH artışı

Periferik yaymada fragmente eritrositler

<%10 ADAMTS-13  
aktivitesi

**TTP**

Otoimmün has.,  
ilaçlar, malignite, ...

**Sekonder HUS**

Shiga toksin üreten  
bakteri infeksiyonu

**STEC-HUS**

**a-HUS**

Kompleman mutasyonlarını tara

# **ATİPİK HUS (KOMPLEMAN HUS)**

**Her yaşta**

**Daha çok erişkin**

**Sporadik ya da ailesel**

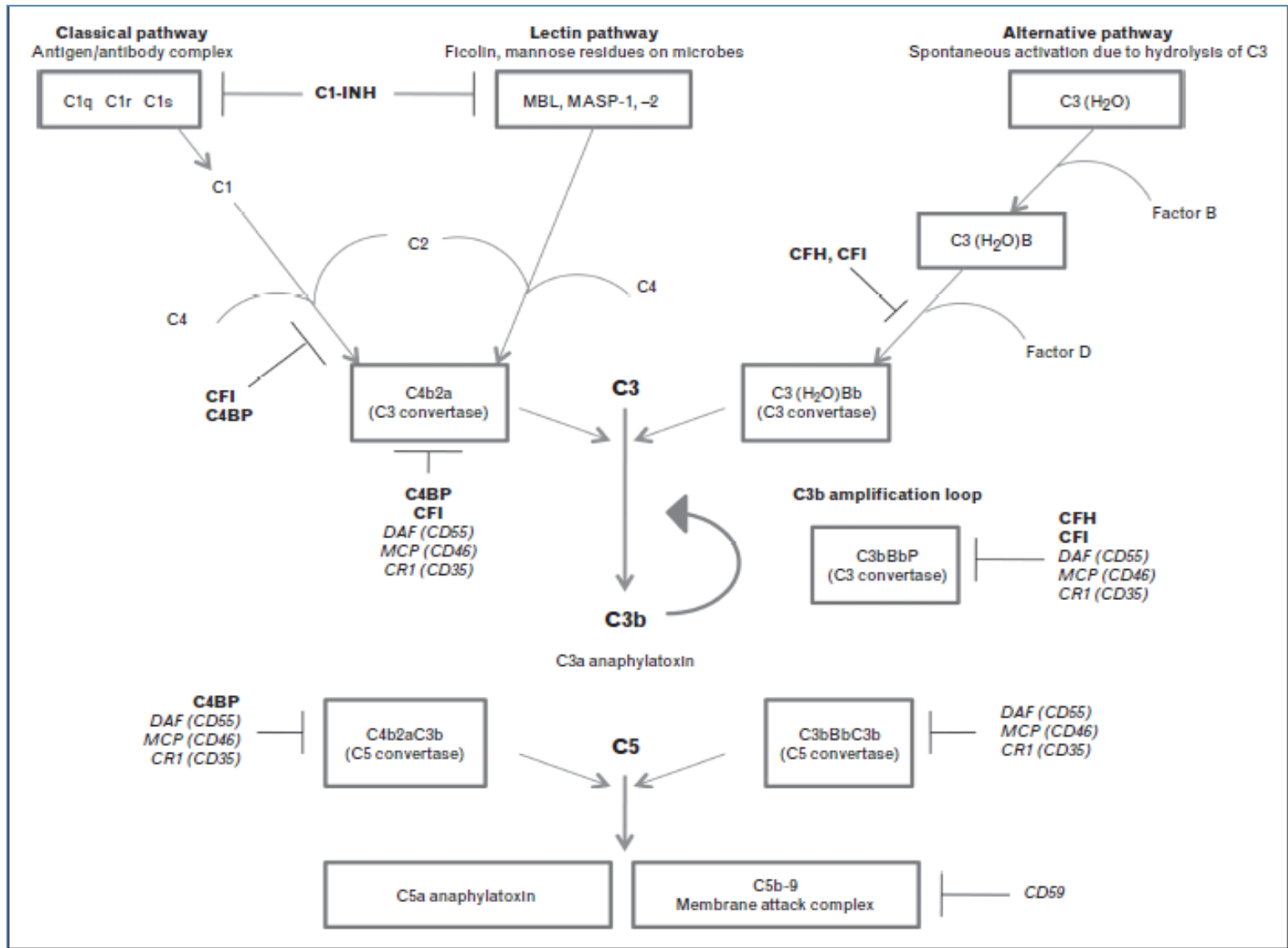
**Ekstrarenal tutulum (%20), ciddi hipertansiyon**

**Prognoz kötü**

**Morfoloji klasik form ile aynı**

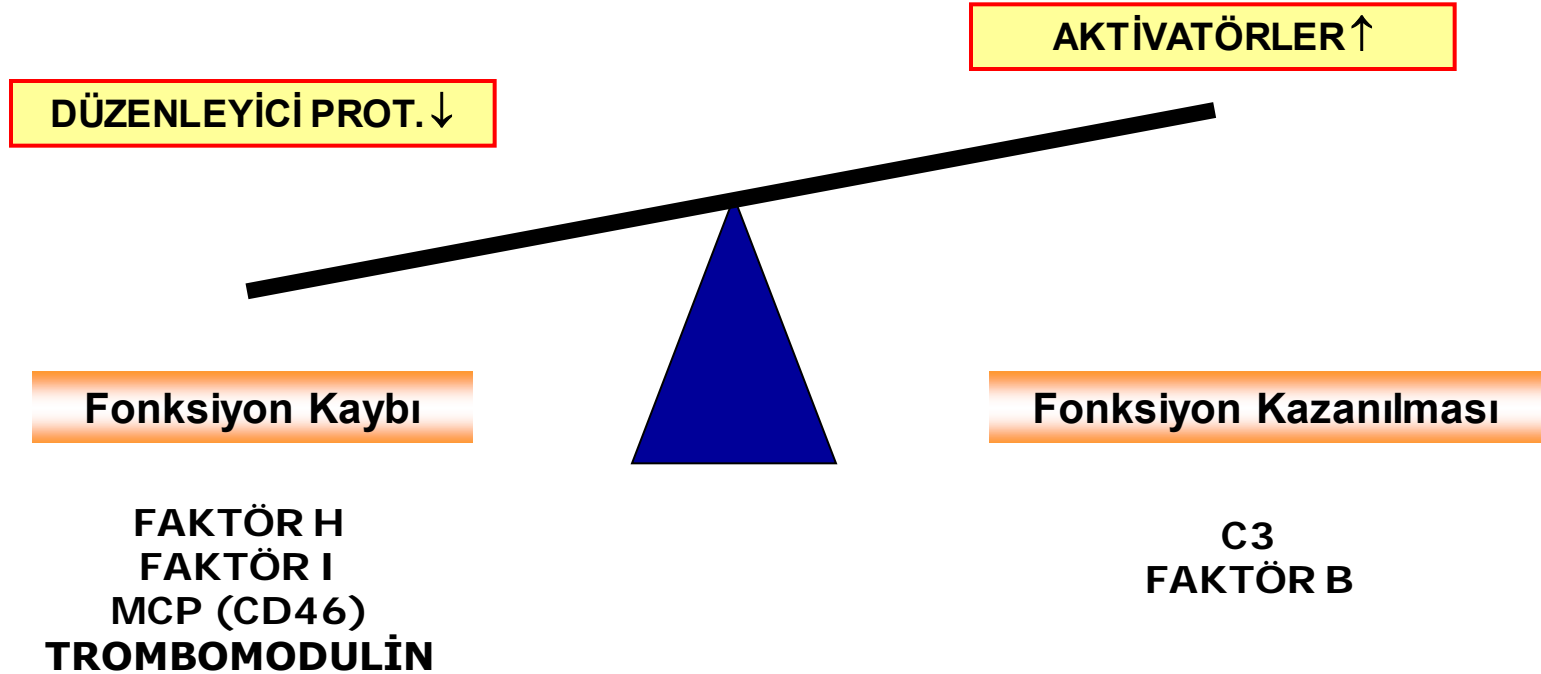
**aHUS'ta arteriyel ve arteriyoller lezyonlar daha fazla**

# KOMPLEMAN SİSTEMİ



# Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

Kompleman regülatuar proteinler hücre yüzeyini kompleman hasarından korurlar. Bu proteinlerin aktivasyon ve regülasyonundaki imbalans HUS'u tetikler.



**Alternatif kompleman yolununun düzenleyici proteinlerinde mutasyonlar**



**Alternatif yolun kontrolsüz aktivasyonu**



**Membran atak kompleksi (C5b-C9 kompleksi) ve C5a'nın aşırı üretimi**

**MAC: Endotel hücre hasarı, subendotelyal alanda protrombotik maddelerin artışı, koagülasyon sistemi aktivasyonu, fibrin birikimi**

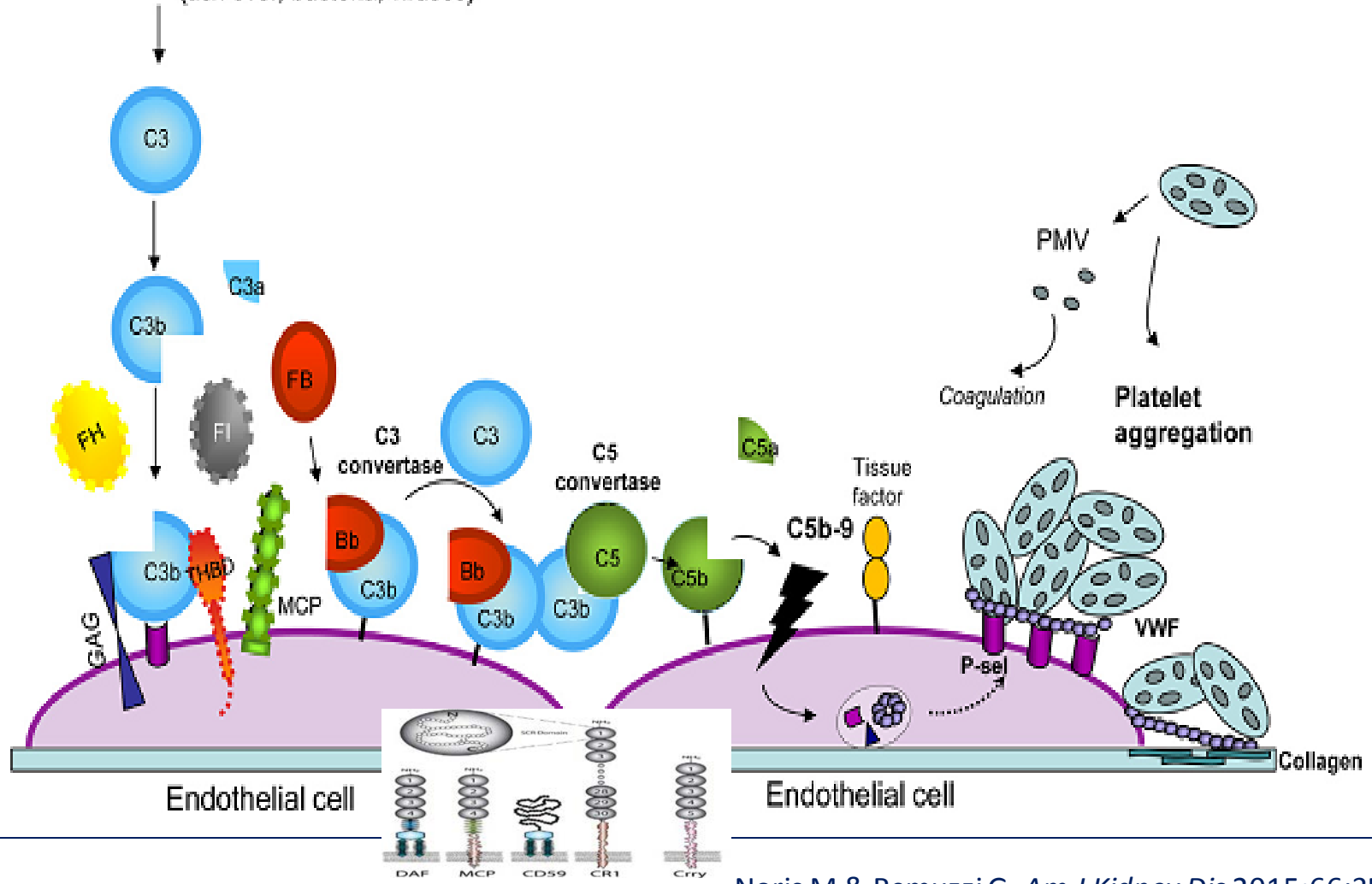
**C5a: Kemotaksis, lökosit ve endotel aktivasyonu, damar geçirgenliği artışı**

# Kompleman Sistemi ⇔ Hücre Yüzeyi

## B aHUS Patient

### Alternative pathway activation

(tick-over, bacteria, viruses)



## aHUS'ta kompleman anormallikleri ve klinik özellikler

	Sıklık	Ölüm veya SDBY (İlk epizotta veya bir yaş altı)	Relaps
CFH	%20-30	%50-70	%50
CFI	%4-10	%50	%10-30
MCP	%5-15	%0-6	%70-90
C3	%2-10	%60	%50
CFB	%1-4	%50	
THBD (Trombomodulin)	%3-5	%50	%30
Anti-CFH Ab	%6	%30-40	%40-60



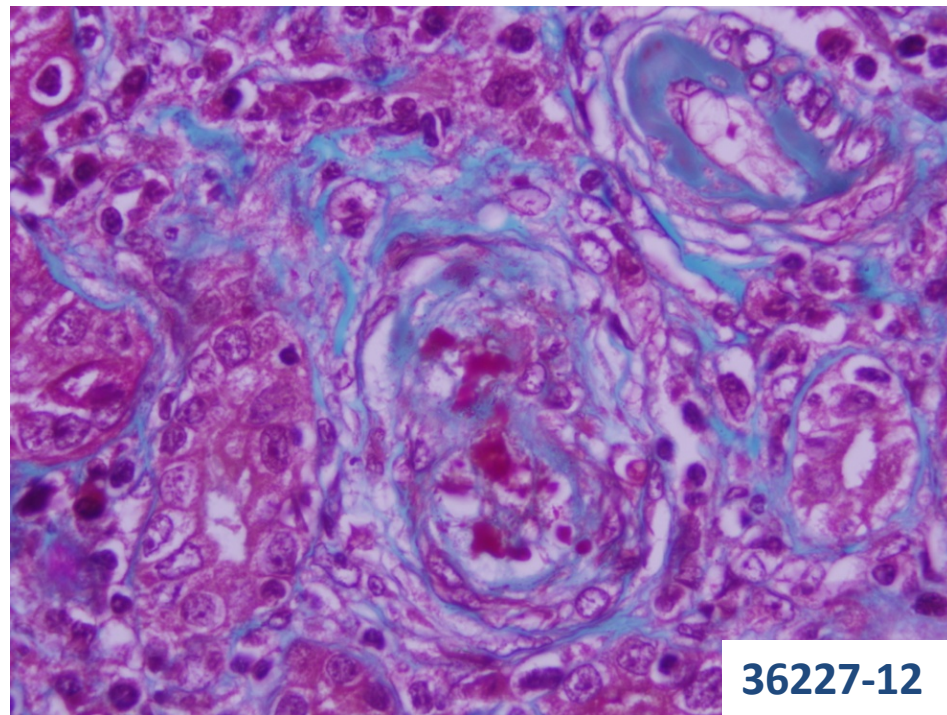
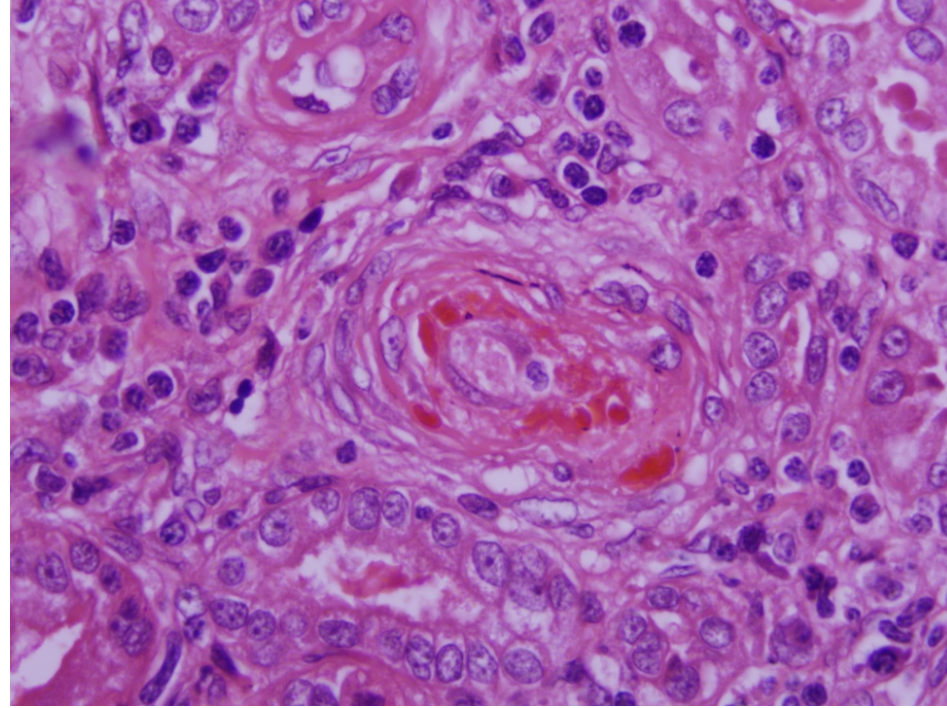
<b>TMA TANILI BİYOPSİLER</b>	<b>2007-2015 (n:70)</b>
<b>Çocuk TMA (15 yaş altı)</b>	<b>12</b>
<b>TMA (aHUS ön tanılı)</b>	<b>8</b>
<b>SLE</b>	<b>6</b>
<b>Skleroderma</b>	<b>3</b>
<b>HIV</b>	<b>1</b>
<b>İnterferon</b>	<b>1</b>
<b>Postpartum</b>	<b>4</b>
<b>HELLP</b>	<b>3</b>
<b>Malign HT</b>	<b>2</b>
<b>Steroide dirençli nefrotik send.</b>	<b>1</b>
<b>MPGN</b>	<b>1</b>
<b>TRANSPLANTASYON</b>	<b>28</b>
<b>C4d (-)</b>	<b>22 (1 gebe, 1 CMV, 1 CFH mut.)</b>
<b>C4d (+)</b>	<b>6</b>

# İNFEKSİYONLAR

- Influenza
- Hepatit A ve C
- HIV
- Parvovirus B19
- Bordatella pertussis
- CMV
- Streptococcus pneumoniae
- Norovirus
- Coxsackie B
- Varicella
- Dengue
- Camphylobacter upsaliensis

- 46 yaş, erkek
- Pnömoni
- ABY
- Trombositopeni
- Anemi

## HIV İLİŞKİLİ GLOMERÜLOPATİ?



# MALİGNİTE/KEMOTERAPİ/RADYASYON

- Müsin salgılayan mide, meme, prostat, akciğer, kolon, over, pankreas adenokarsinomları
- Lenfomalar
- 1/3 olguda tümör tanısından önce TMA
- Radyasyon maruziyetinden 1 yıl sonraya kadar
- Endotel radyasyona duyarlı

## ETYOPATOGENEZ

Tümör?

Kullanılan kemoterapötikler (Mitomisin)

# MALİGN HİPERTANSİYON

- **Trombotik mikroangiopati nedenidir.**
- **Ya da altta yatan bir aHUS tablosunun renal tutulumunun belirtisidir.**

# GEBELİK

- İkinci gebelikte sık
- En sık 3. trimester ve doğumda
- ADAMTS13 aktivitesi azalmıştır, ama TTP kadar değil

# HELLP SENDROMU

- Hemolitik anemi
- Karaciğer enzimlerinde artış
- Trombositopeni
- Hemolitik anemi, şistositler
- ADAMTS13 orta derecede az
- Gebelik ve preeklampsi protrombotik durumu tetikliyor

# POSTPARTUM HUS

- 24 saat-haftalar
- 2. gebelikte sık
- Bazı hastalarda önceden preeklampsi veya HELLP
- ABY, hematüri, proteinüri
- Ateş, hipertansiyon

## AYIRICI TANI

TTP

Diğer TMA nedenleri

## ETYOPATOGENEZ

Sıklıkla kompleman genlerinde mutasyon

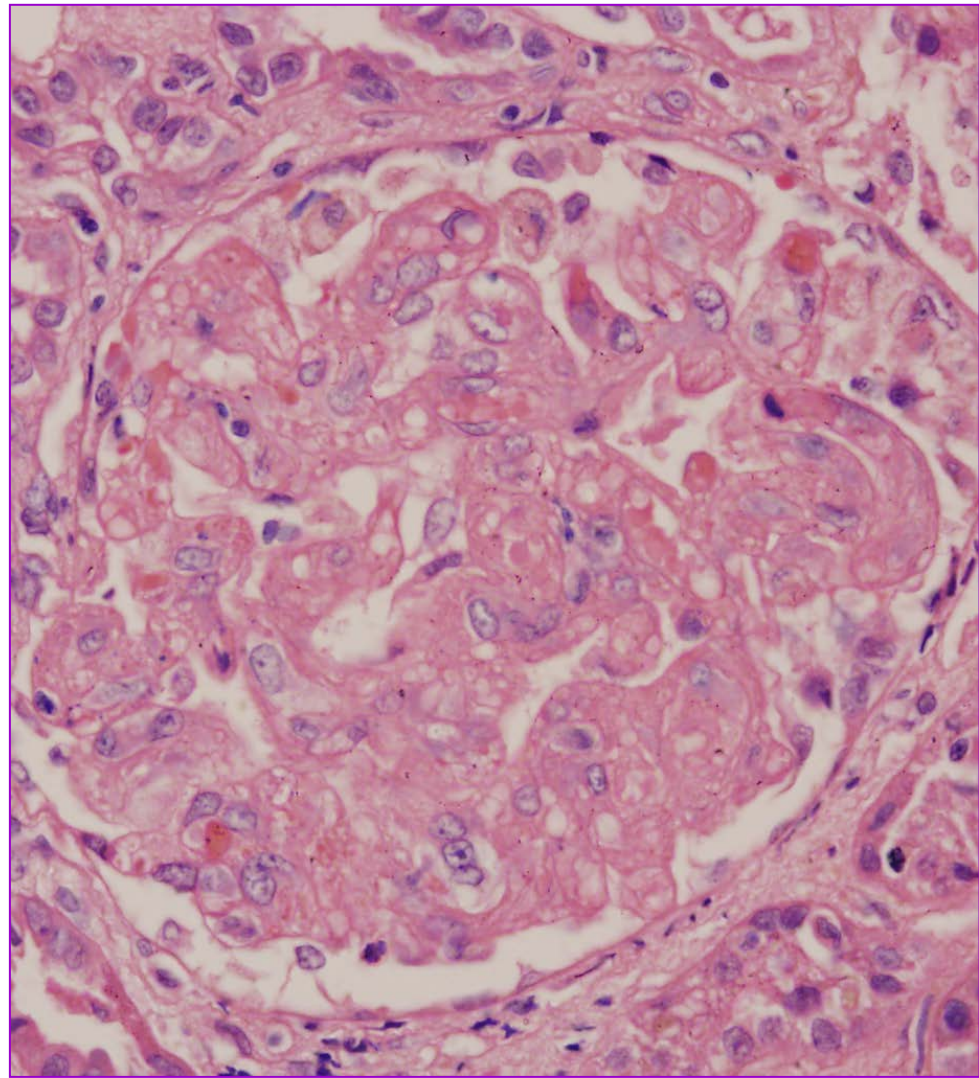
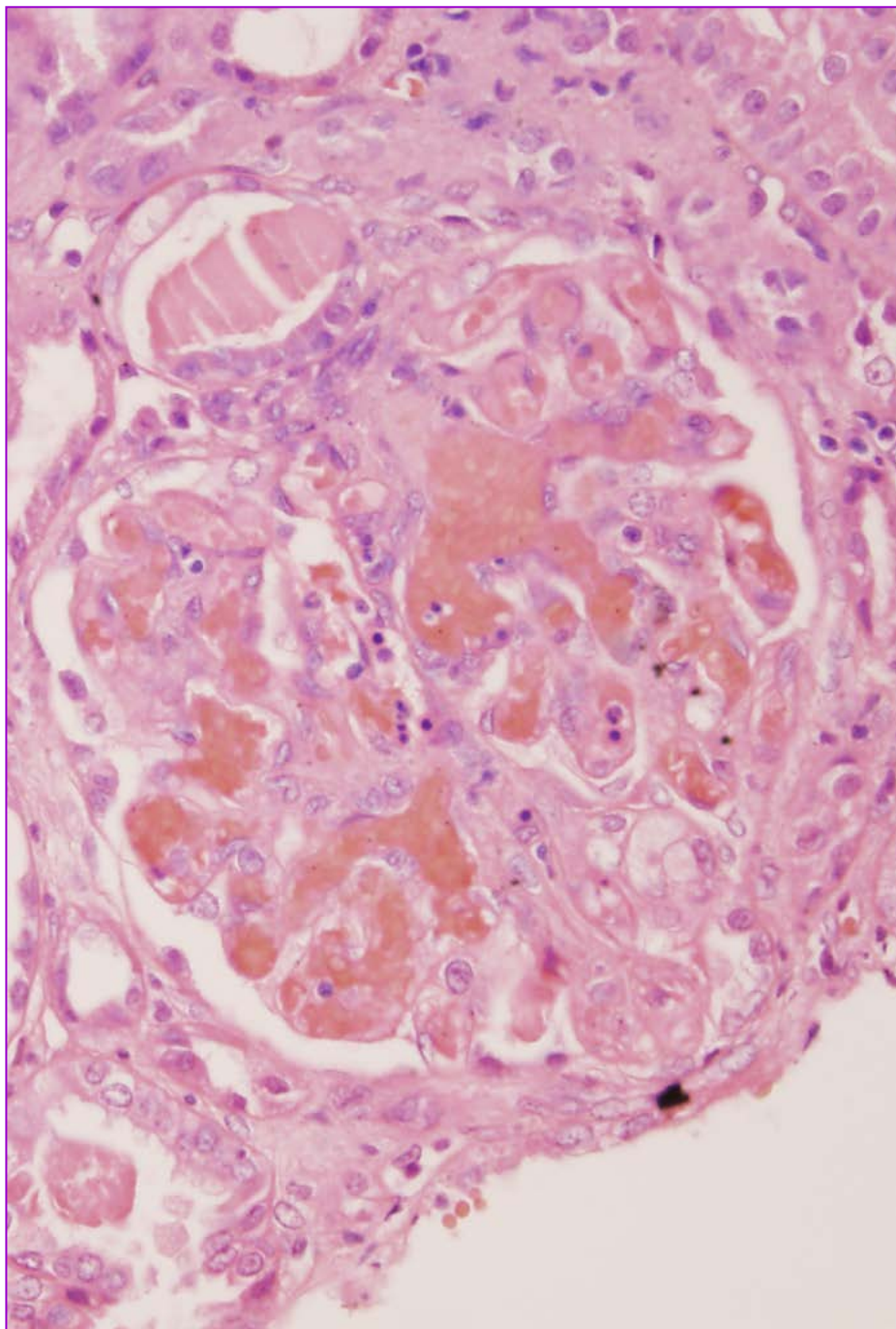
Antepartum koruyucu mekanizmaların kaybı

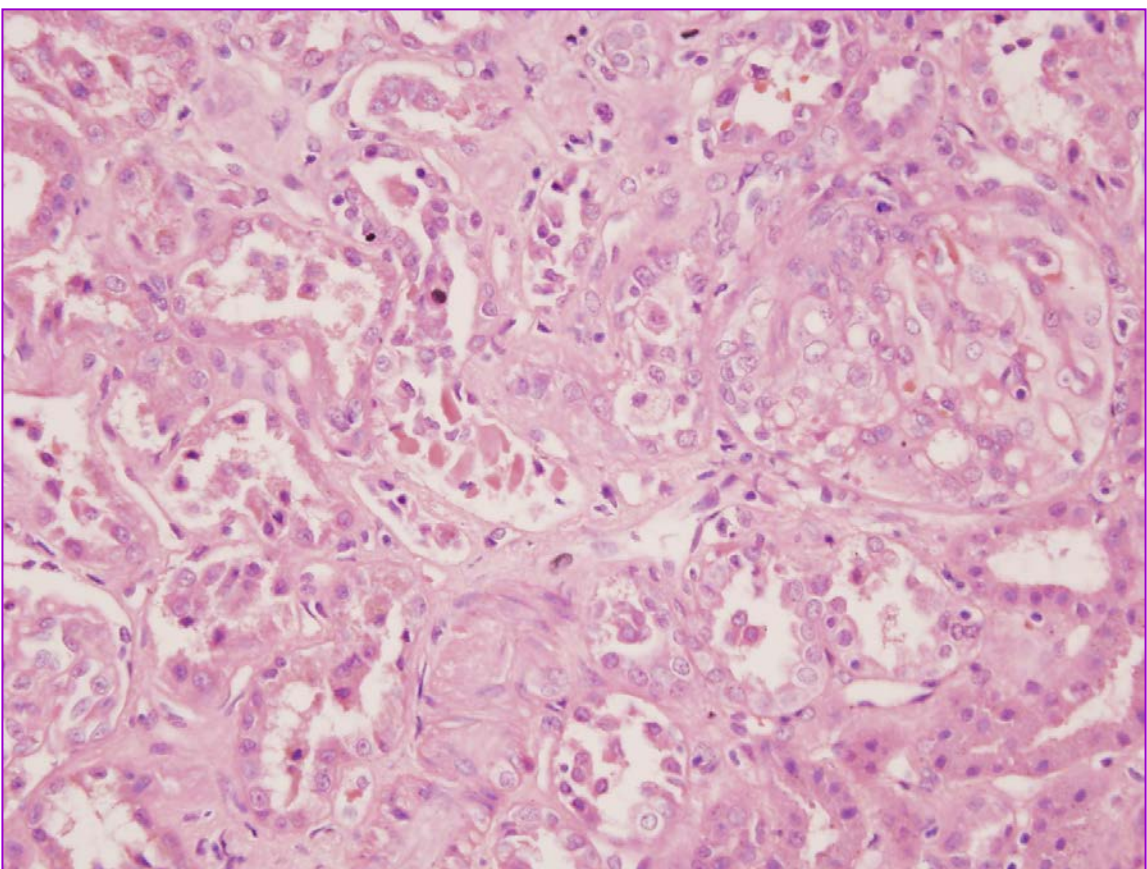
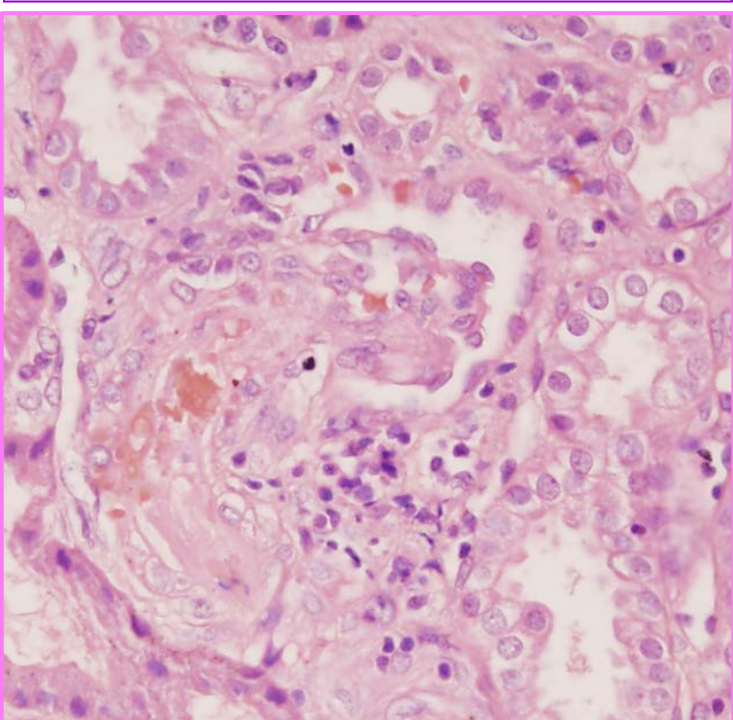
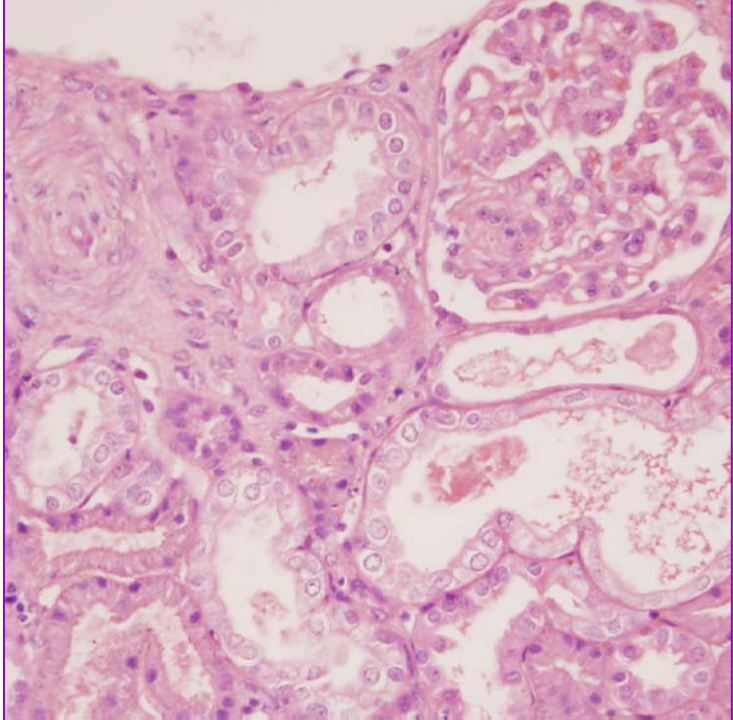
- Kompleman regülatuar faktörlerin ani kaybı
- Peripartum infeksiyon, kanama alternatif kompleman yolunu aktive eder

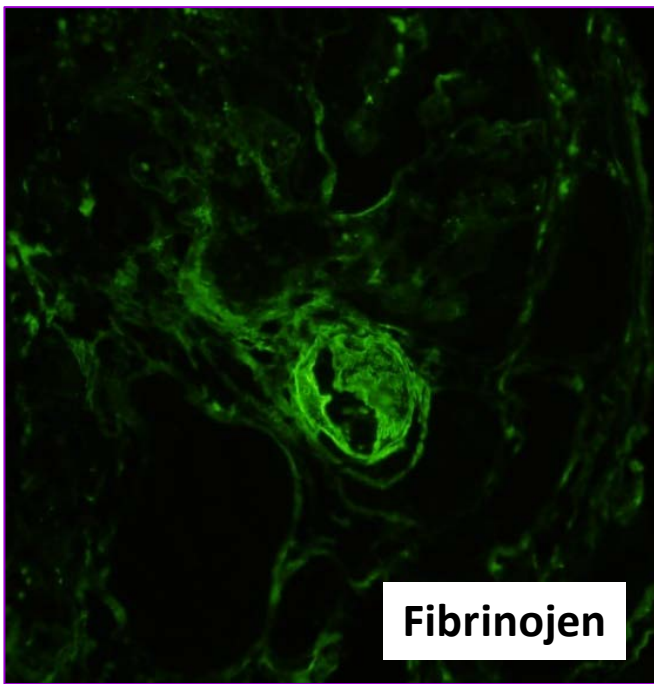
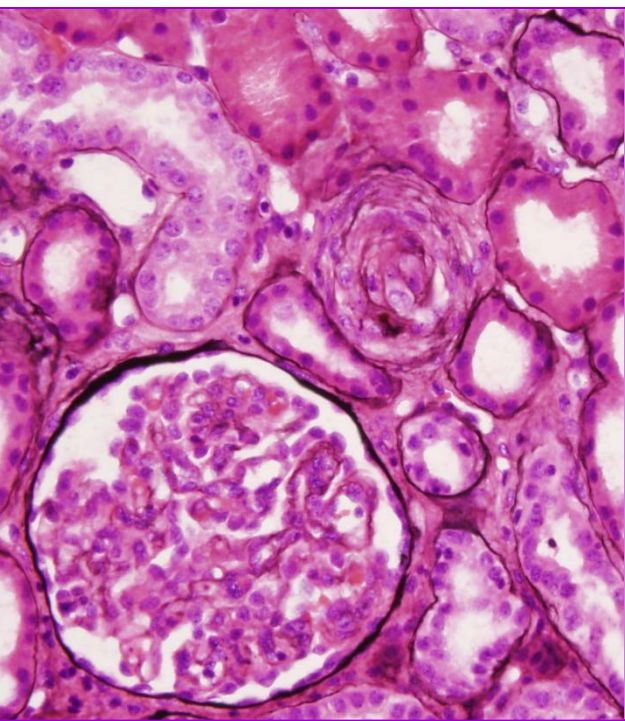
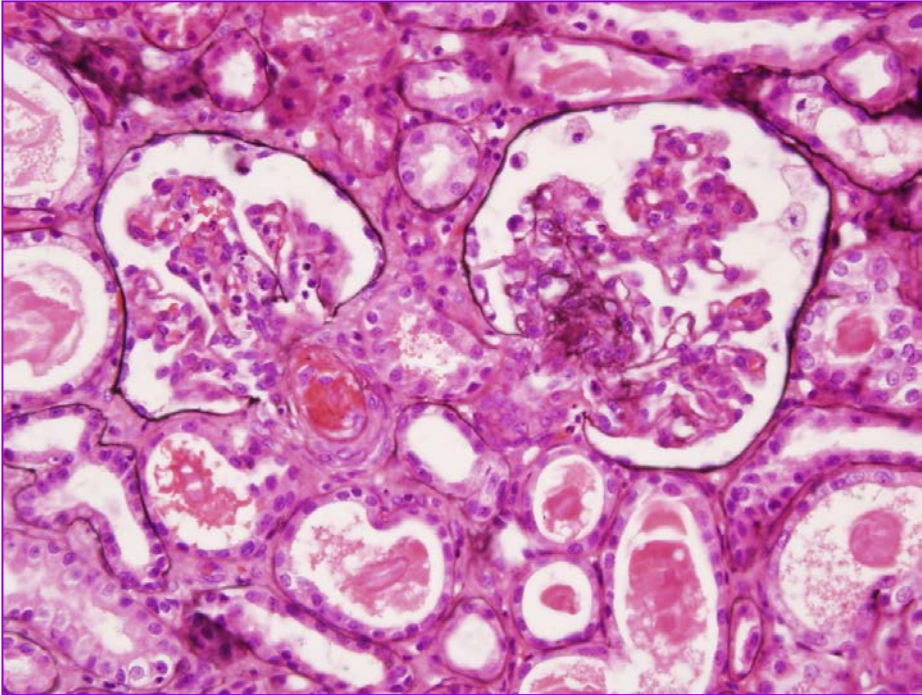
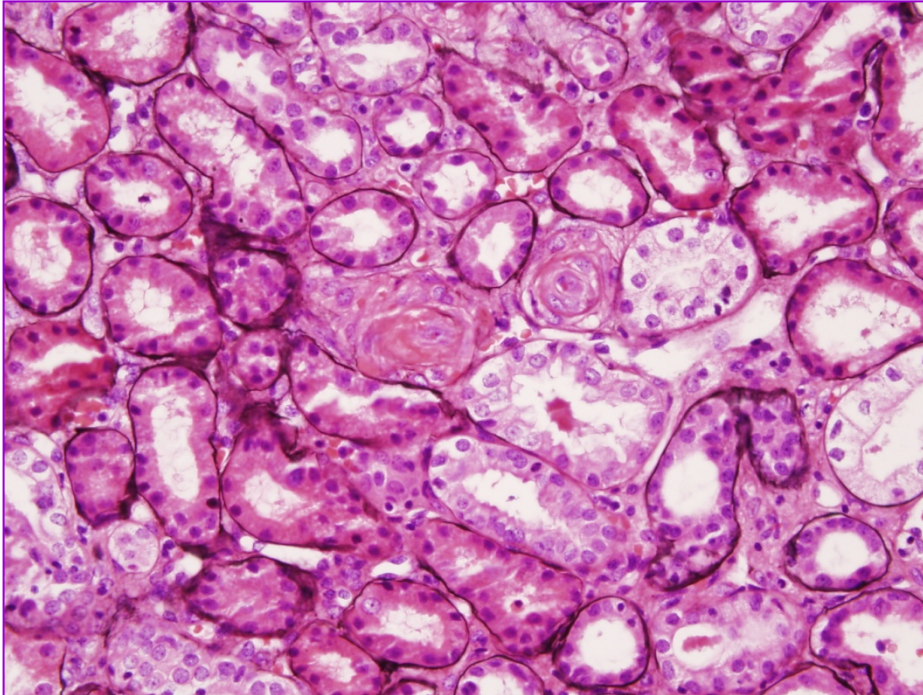
# OLGU

- H.A., 17 yaş, kadın
- Preeklampsi-fetal distress
- Sectio uygulanmış
- Postop 3. gün konvülsiyon
- Postop 9. gün burun kanaması
- Trombosit: 30.000 / $\mu$ l
- Htc: %22
- LDH:1192 U/l
- Kre: 3,8 mg/dl









Fibrinogen

# KONNEKTİF DOKU HASTALIKLARI

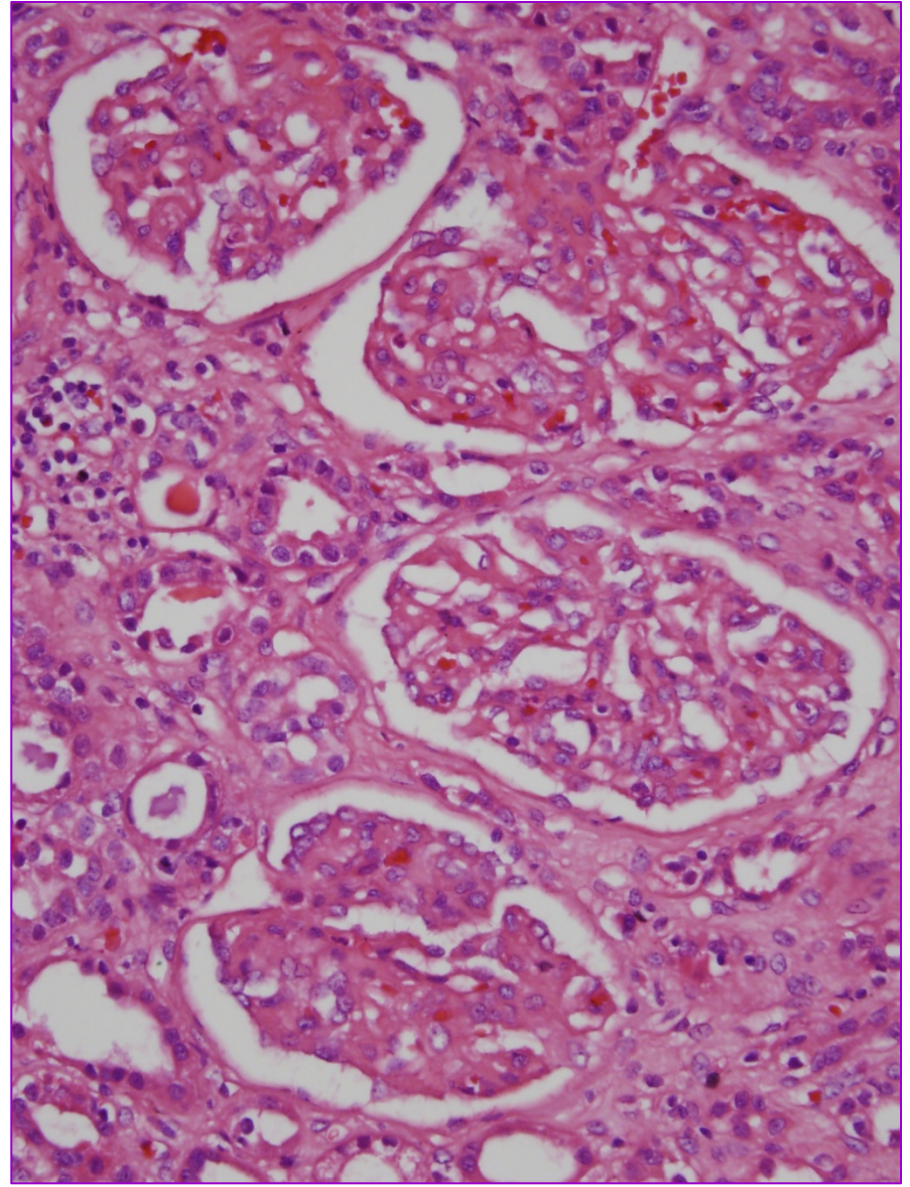
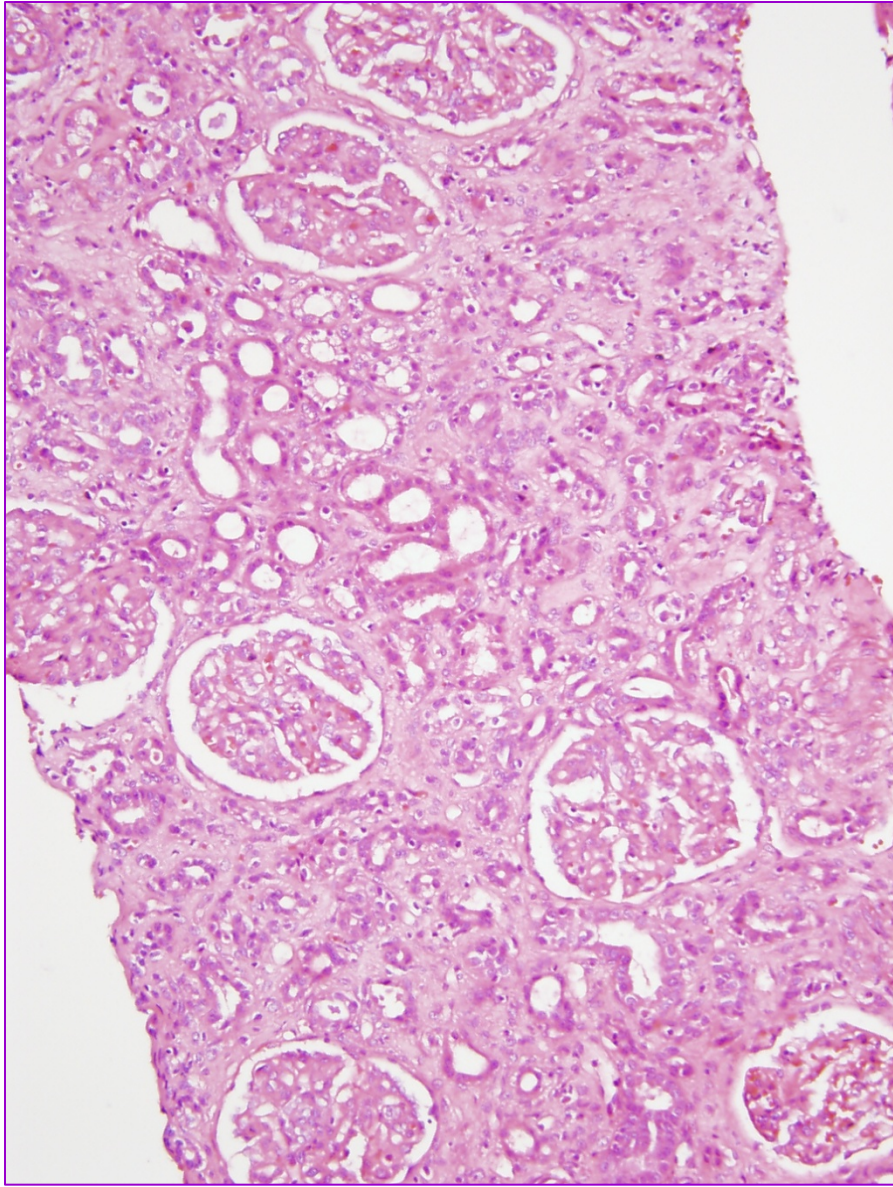
- **SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS**
- **SKLERODERMA**
- **DERMATOMİYOZİT**

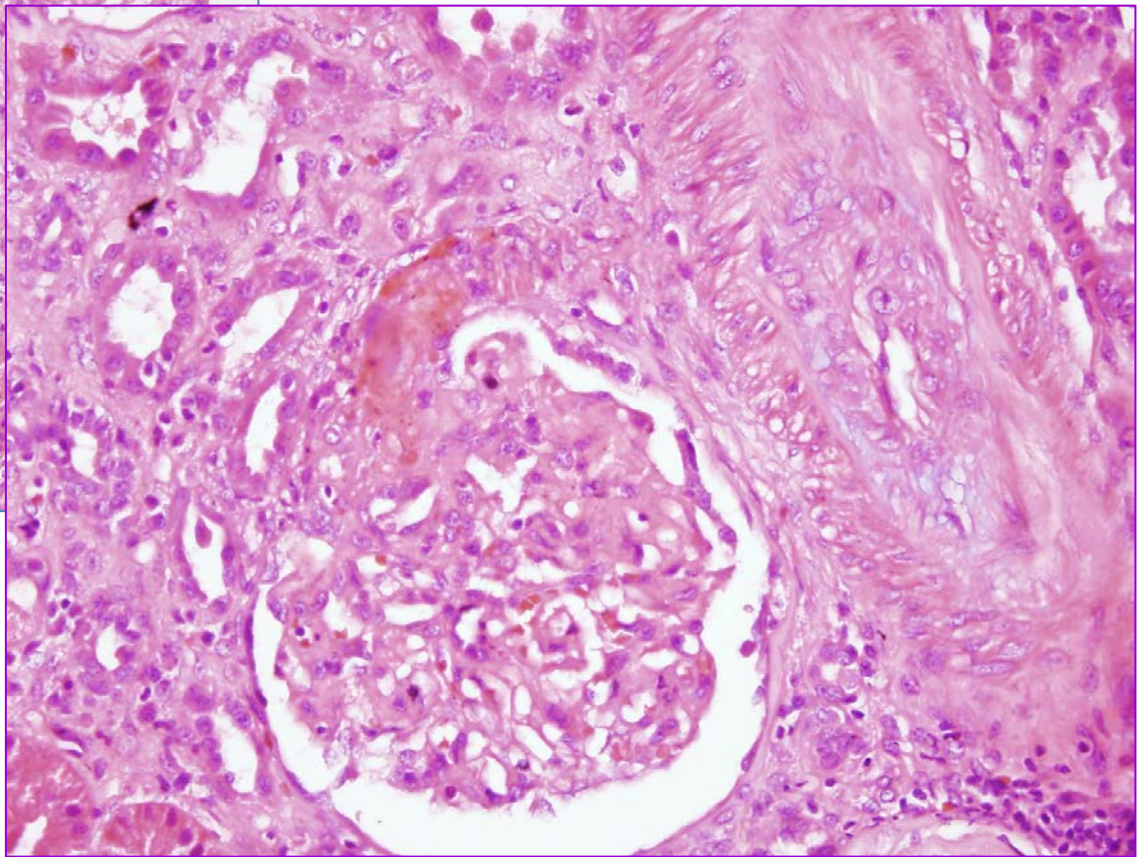
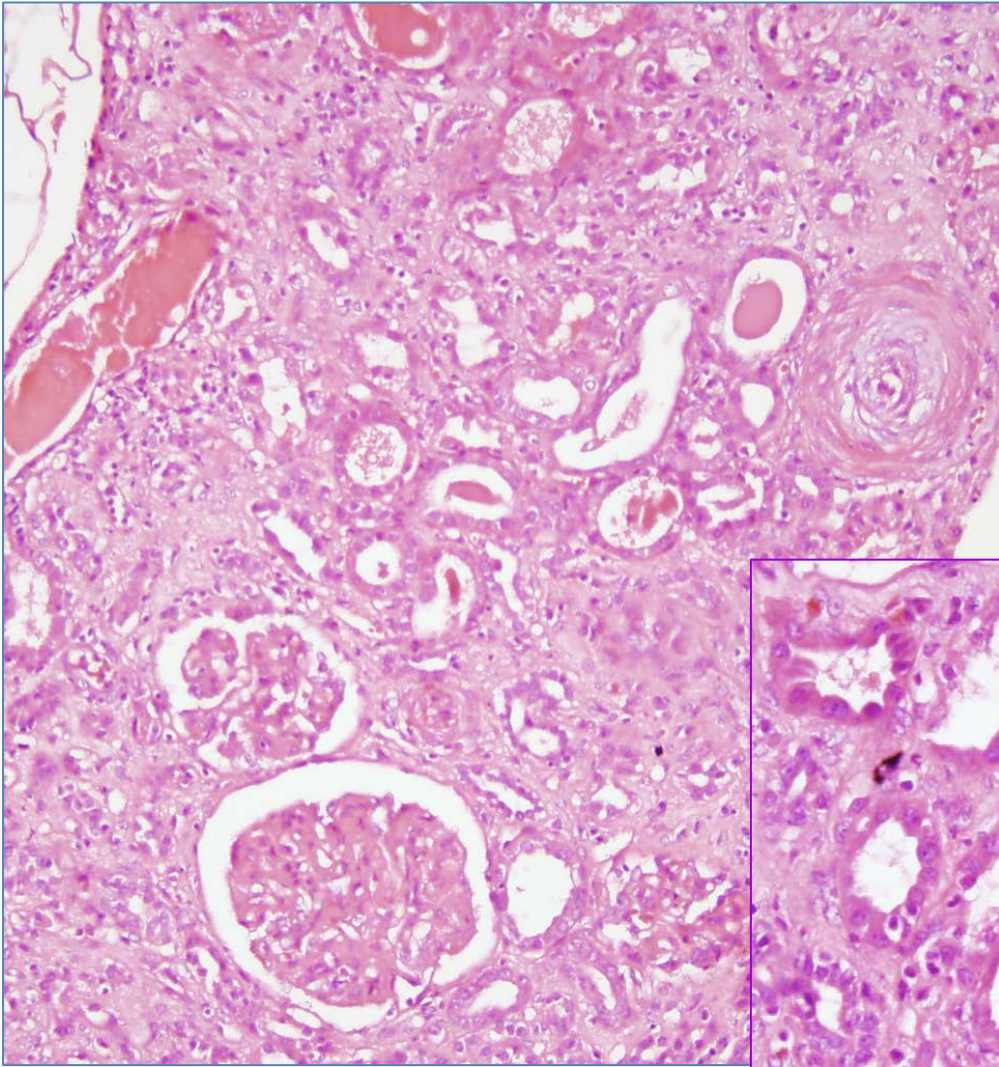
# SLE/APS

- SLE tanısından önce veya yıllar sonra
- ADAMTS13, trombosit ve trombosit glikoproteini CD36'ya karşı otoantikolar
- Endotel hasarı, büyük vWF multimerleri
- Antifosfolipid antikor Sendromunda başlangıç bulgusu veya komplikasyon olarak görülür.
- AF antikorları SLE'de TMA riskini artırır.

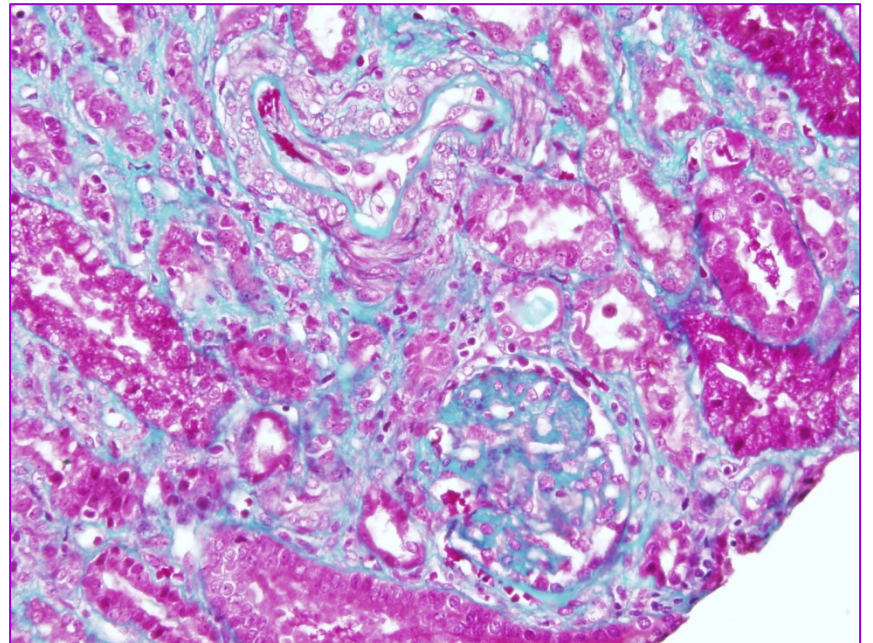
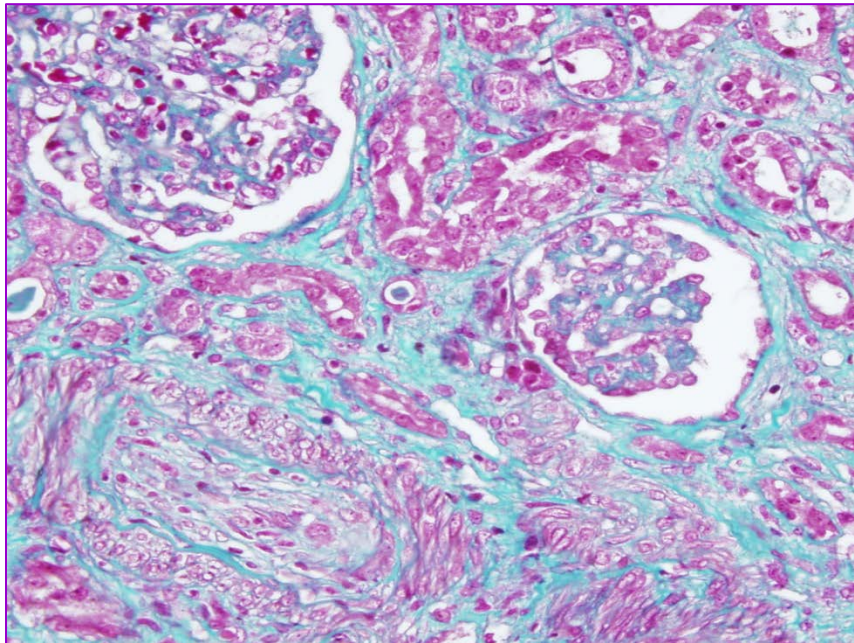
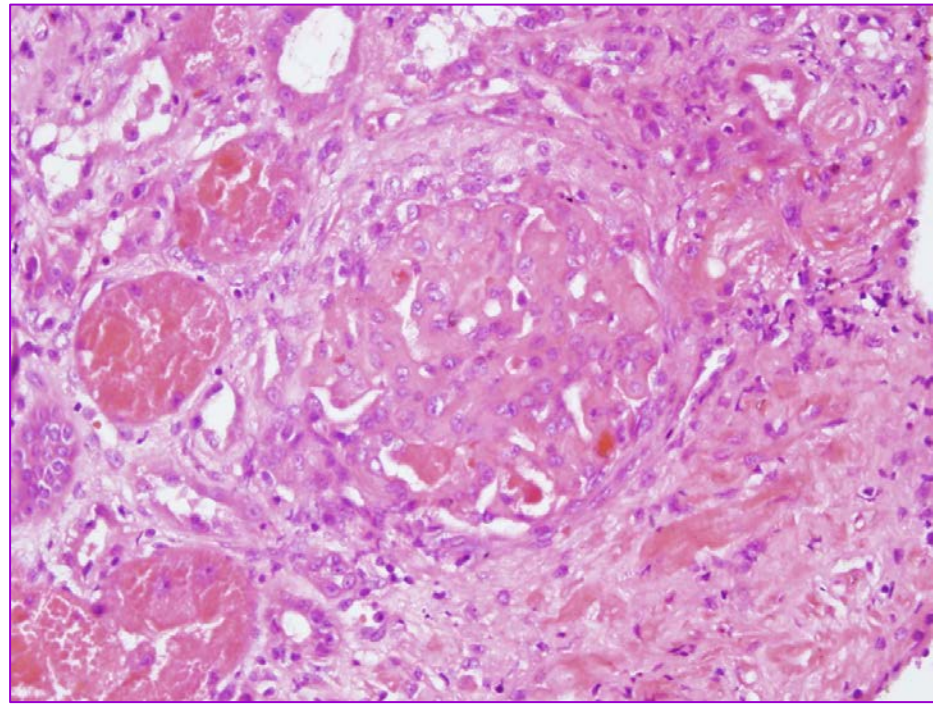
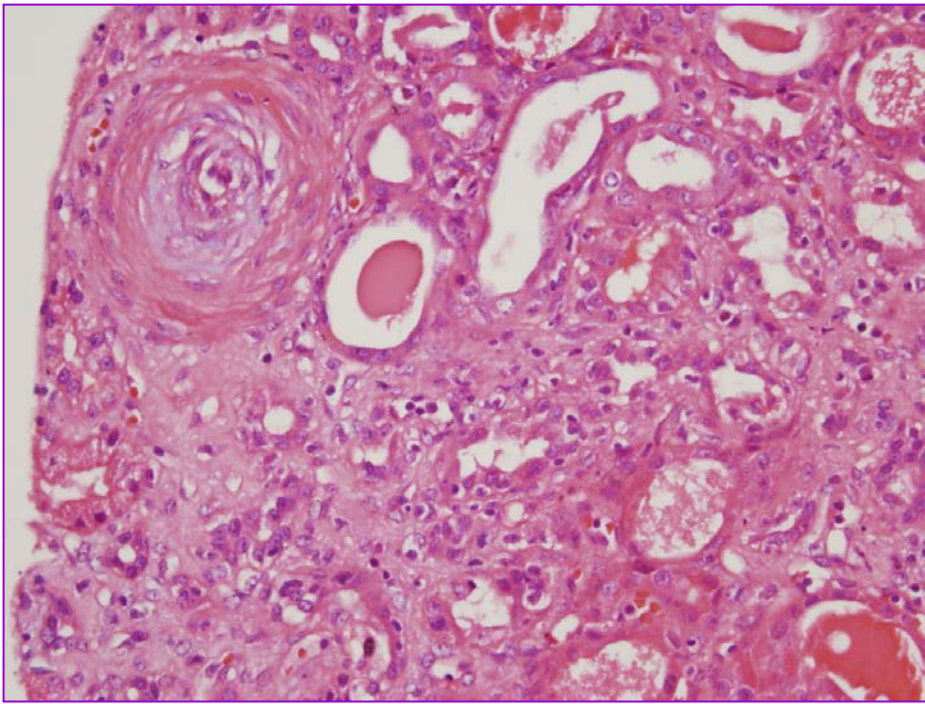
# OLGU

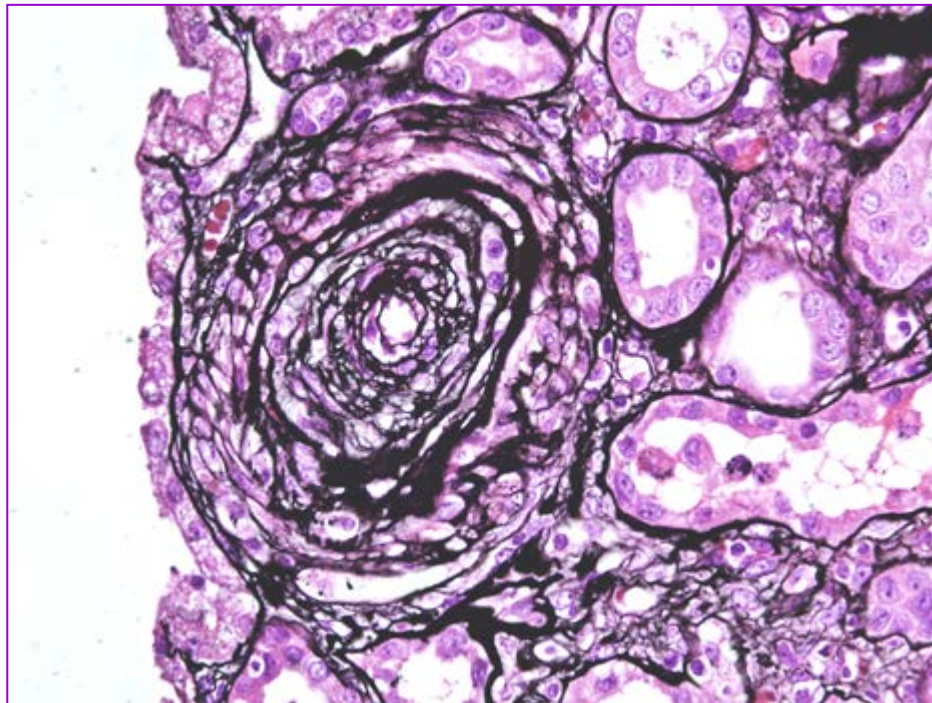
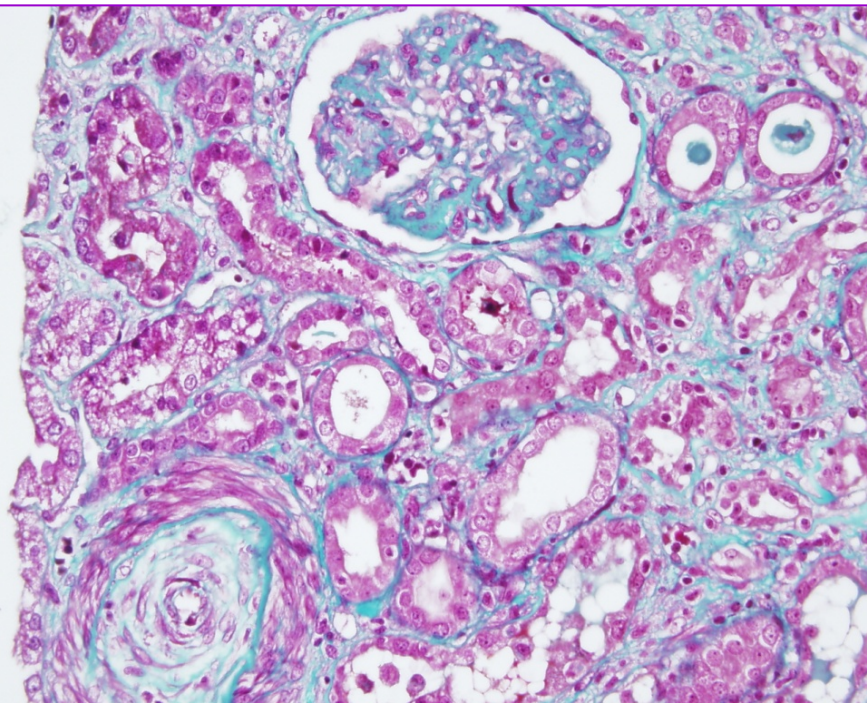
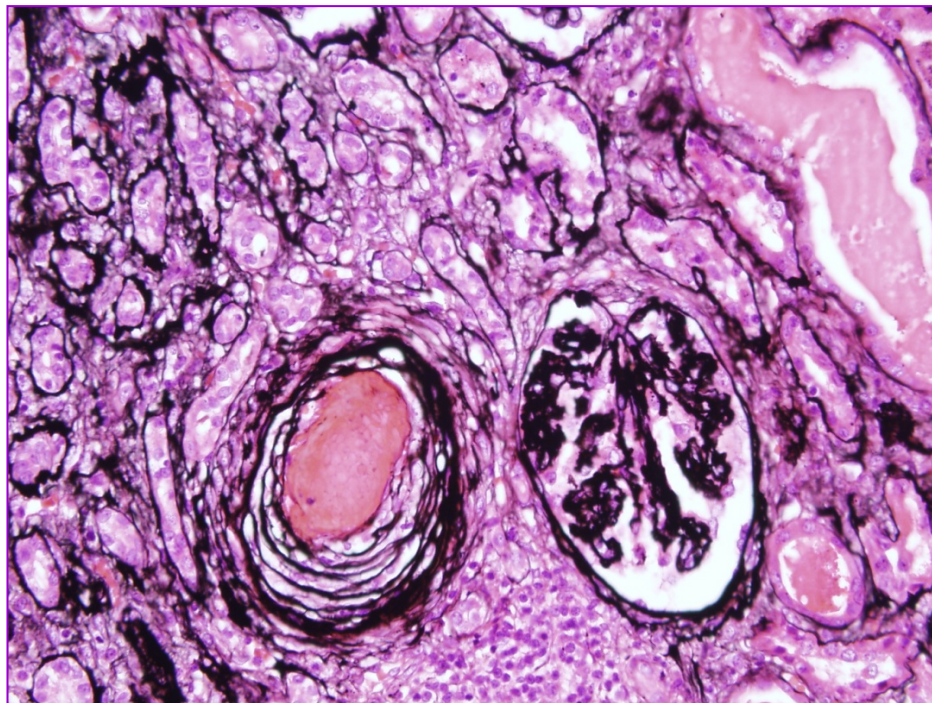
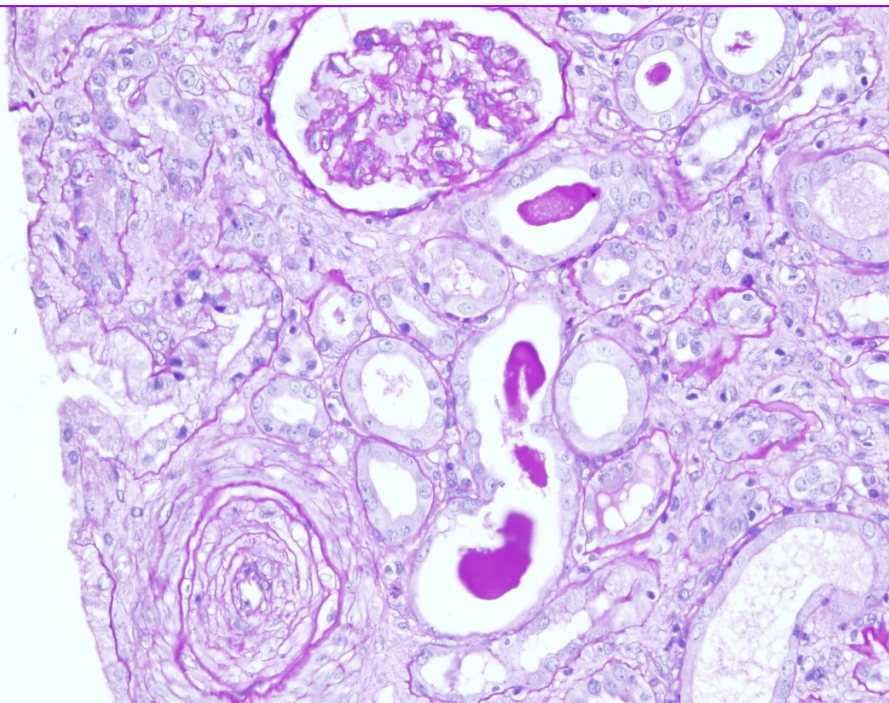
- 69 yaş, kadın hasta
- RPGN
- Pulmoner-renal sendrom?
- Beş yıldır romatoid artrit tedavisi alıyormuş
- Fizik muayene: Skleroderma ile uyumlu
- Kre: 4,5 mg/dl
- Proteinüri: 2,7 gr/gün











**İF bulgular:** Negatif

**TANI:** Damarlarda belirgin hiperplastik, fokal trombotik ve nekrotizan değişiklikler, glomerüllerde iskemik kollaps (Klinikte skleroderma)

**Skleroderma renal kriz**

# İLAÇLAR

- **Kalsinörin inhibitörleri**  
**Siklosporin, Takrolimus (FK506)**
- **Mitomisin C**
- **Cisplatin**
- **Kinin**
- **Aşılar**
- **Anti-VEGF tedavi**  
**(bevacizumab)**
- **Sirolimus**

- **Vinkristin**
- **Clopidogrel**
- **Tiklopidin**
- **İnterferon**
- **Alemtuzumab**
- **Heroin**
- **Ecstasy**
- **Kokain**

## **ETYOPATOGENEZ:**

- Toksik doz ilişkili direkt endotelyal hasar
- Otoantikor oluşumunu uyararak immün mekanizma aracılı (Kinin)

## **AYIRICI TANI:**

Anamnez

Diğer TMA nedenleri

Antikor aracılı rejeksiyon

## **TEDAVİ VE PROGNOZ:**

İlaç kesilir

Plazma değişimi

Böbreğe sınırlı ise prognoz daha iyi

# AİLEVİ HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM

## OLGU 1

M.A.Ö., 5 yaş, erkek

Burun kanaması yakınması

TA:220/140 mmHg

Kreatinin:4,69 mg/dl

Hct:%19

Trombositopeni

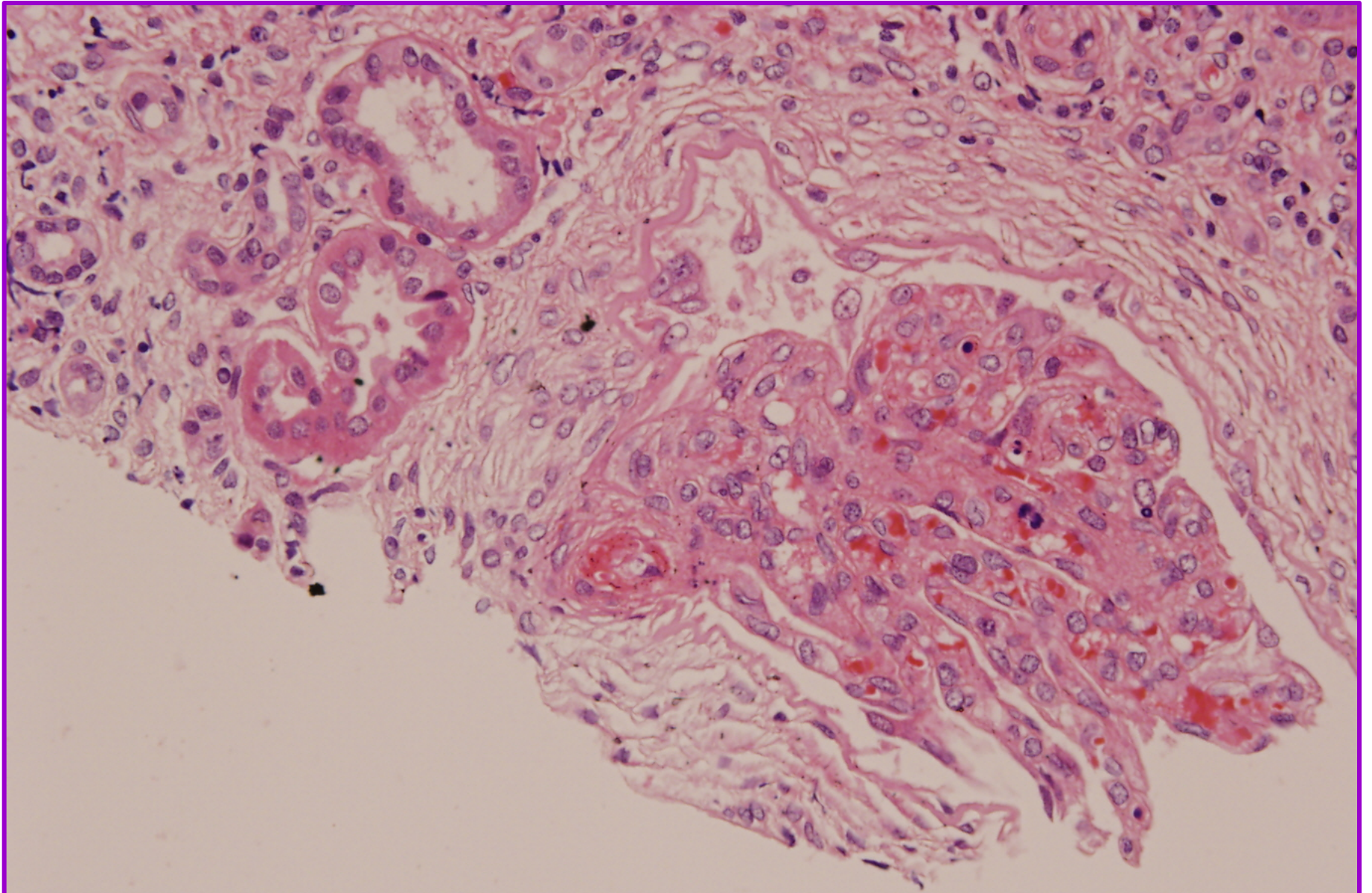
Periferik yaymada hemoliz bulguları

HÜS düşünülmüş

Periton diyalizine alınmış

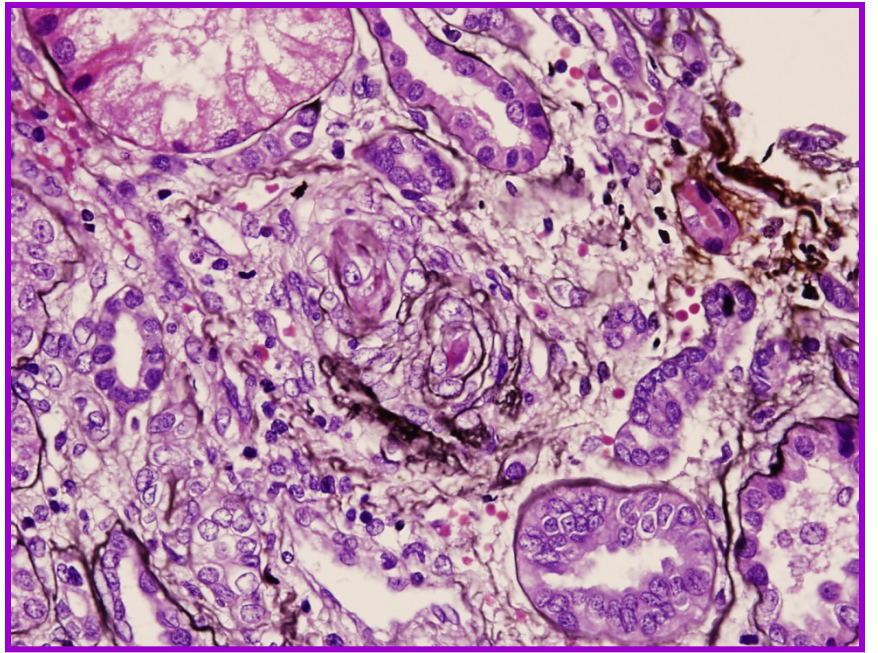
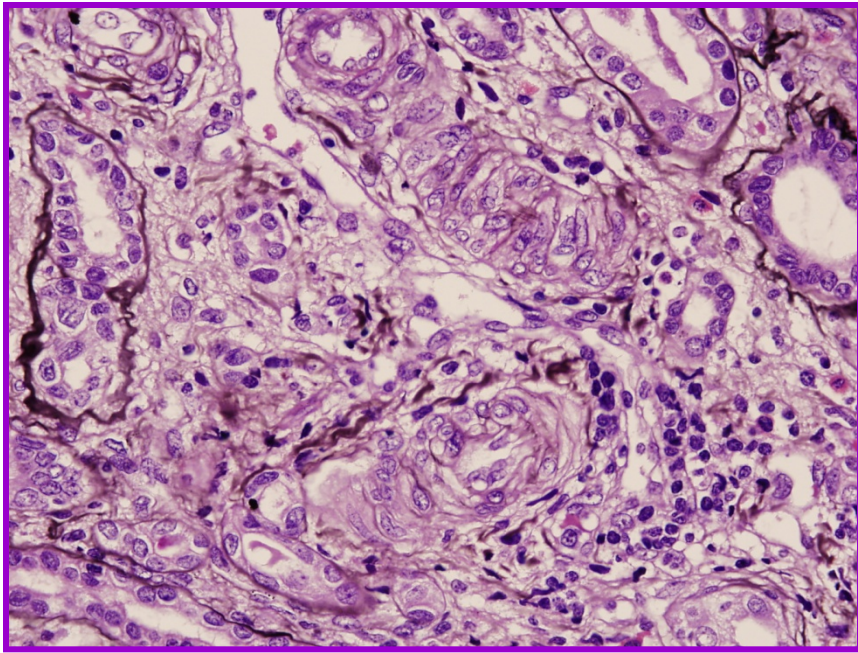
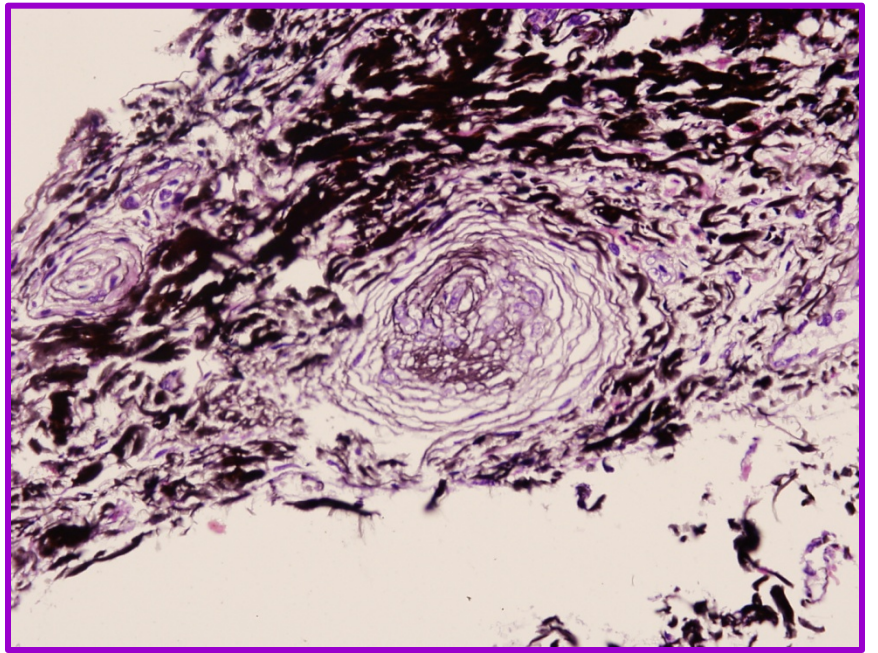
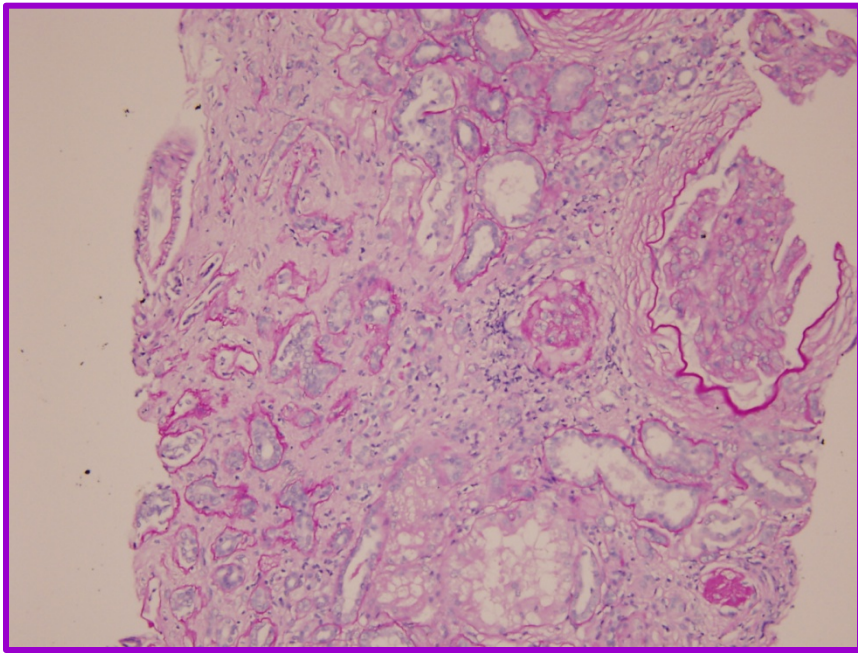
Hızla KBY gelişmiş

- Anne baba arasında birinci derecede akrabalık
- Trombin:28.2 (14-21)
- vWF:289 (50-160)
- FVIII:300 (60-150)
- Lupus antikoagülan:Negatif
- Faktör V mutasyonu:Negatif
- **Protrombin geninde 20210. pozisyonda mutasyon (Heterozigot)**



15749-03





## **BULGULAR:**

**8 glomerül, 5'i global sklerotik**

**Bir glomerülde arteriyolde trombüs ve duvarda nekroz**

**Mezangiyolizis**

**Kapiller lümenlerinde konglutine eritrositler**

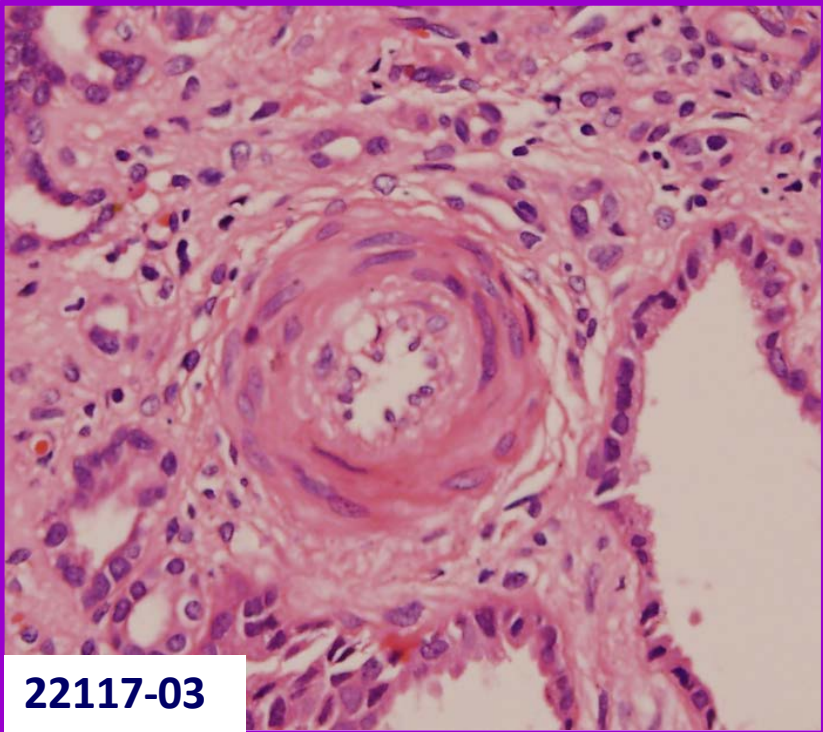
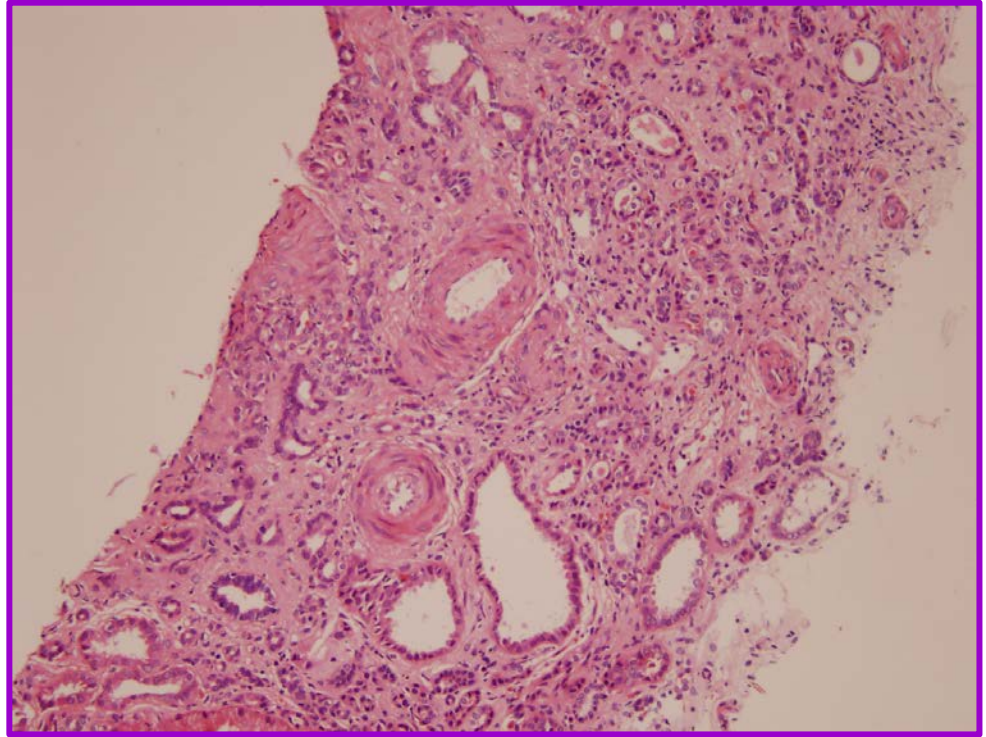
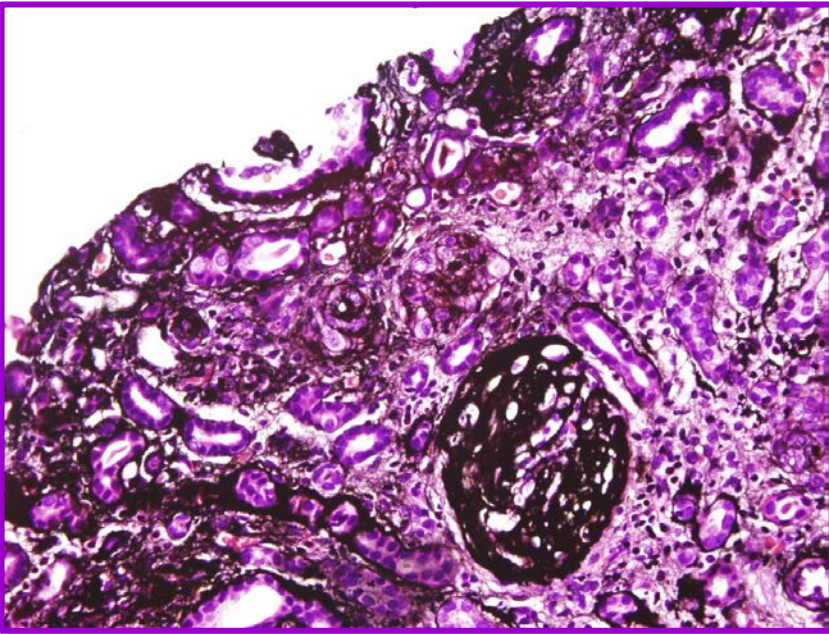
**Periglomerüler fibrozis**

**Hiperplastik damar değişiklikleri**

## **TANI:**

**Glomerüllerde trombüs oluşumları, mezangiyolizis ve sklerozlar, hiperplastik damar değişiklikleri (HUS ile uyumlu + kronik değişiklikler)**

## ÜÇ AY SONRA 2. BİYOPSİ



**TANI:**  
**Kronik nefropati**  
**(HÜS-**  
**Malign nefroskleroz bulguları)**

## **OLGU 2 (Kardeş)**

**Y.Ö., yenidoğan**

**Miyokloni, tonik klonik kasılmalar**

**ABY**

**Kanamaya sekonder sürrenal yetmezliği**

**Kreatinin artışı**

**Abisinde HÜS/KBY olduğu için renal biyopsi önerilmiş, aile kabul etmemiş.**

- Hemoliz bulguları
- **Protrombin 20210 geni mutasyon (heterozigot)**

**KBY kabul edildi.**

**iki kardeşte hızla kronik böbrek yetersizliğine gidiş**

**Protrombin 20210 geninde mutasyon (+)**

# TRANSPLANTASYON

## KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU

Kemoterapi

Radyoterapi

İlaçlarla endotel hasarı

GVHD

## SOLID ORGAN TRANSPLANTASYONU

Genellikle ilk 3-6 ayda

Yalnızca böbrek

lokalisasyonu olabilir

İmmünsüpressif ilaçlar

Rejeksiyon (Antikor aracılı)

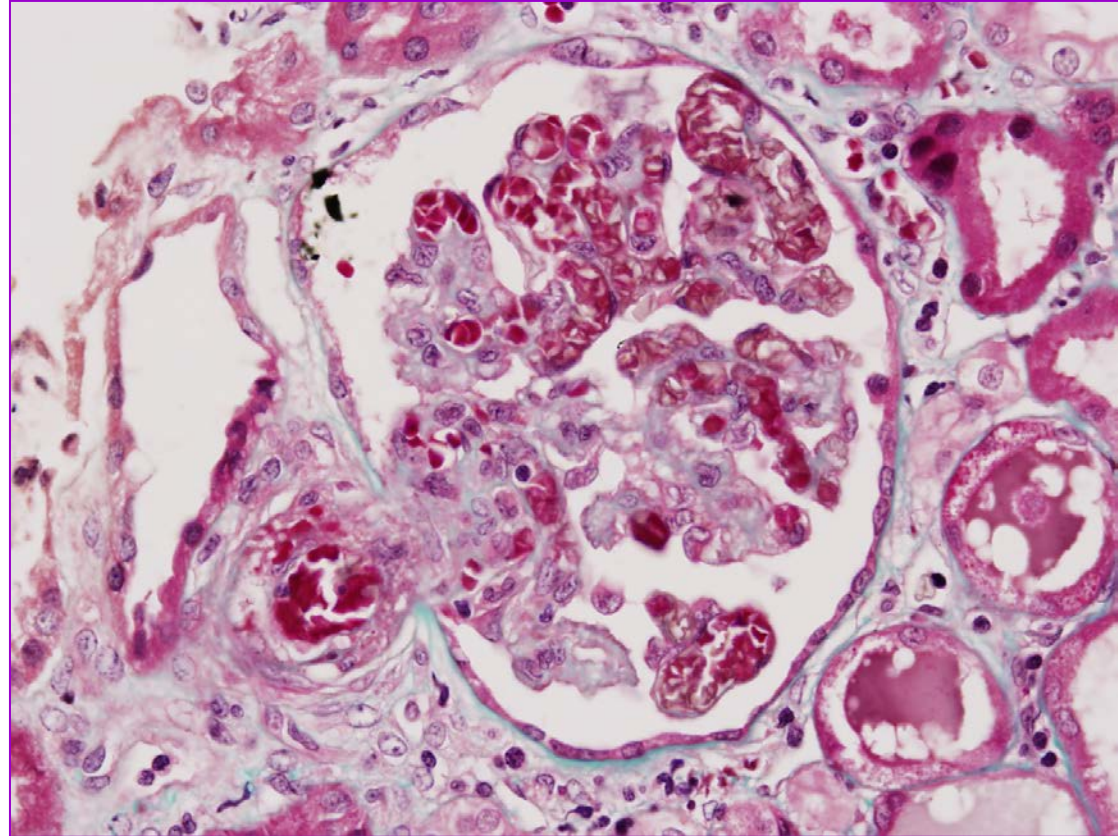
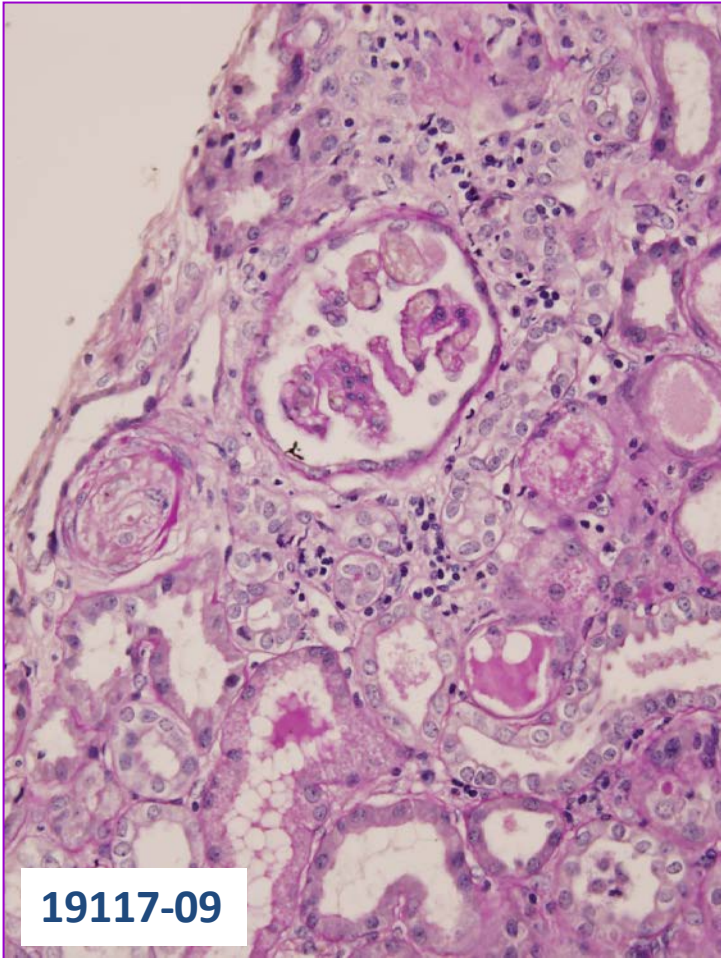
Nüks (aHUS)

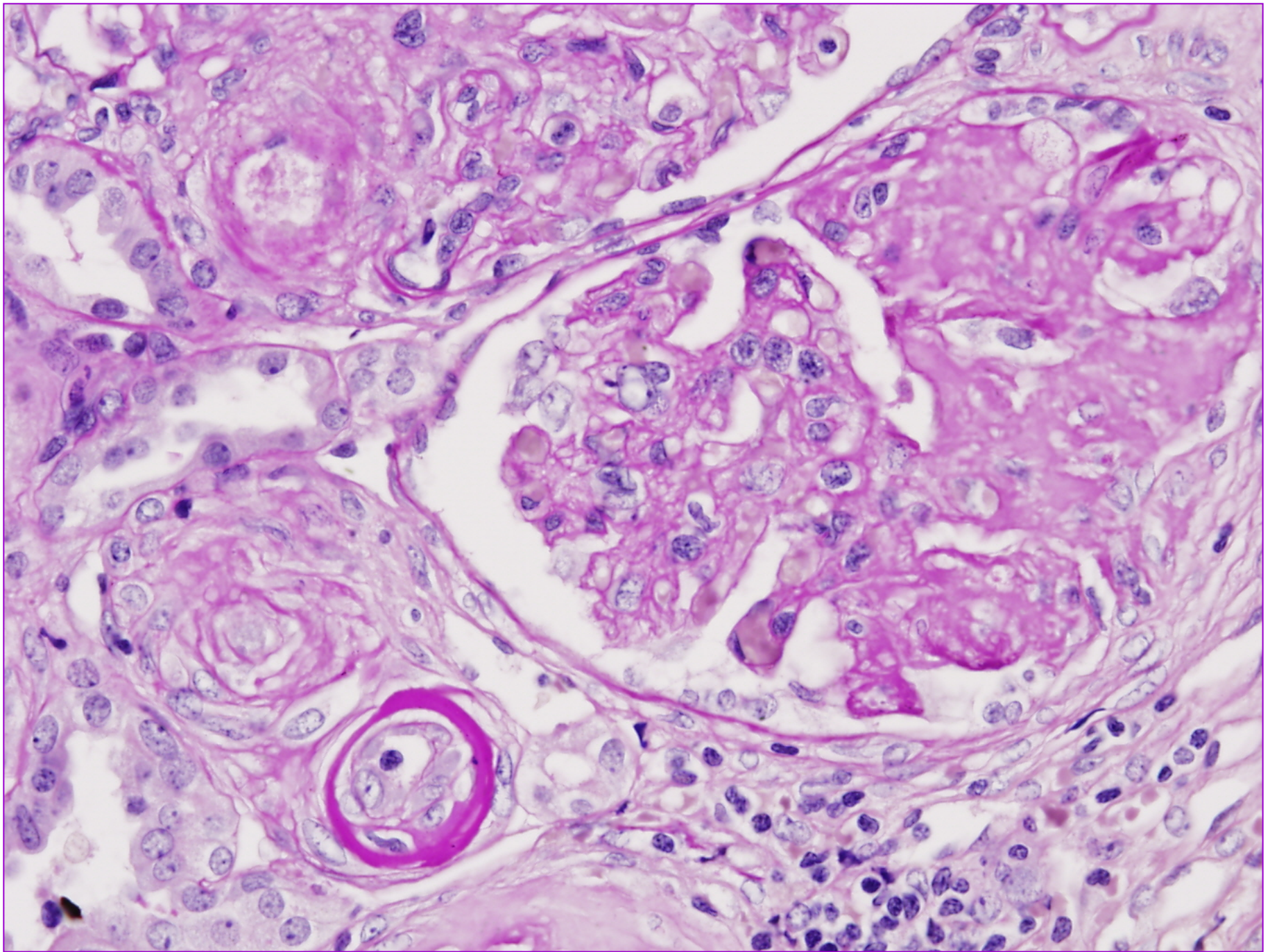
Viral infeksiyonlar

İskemi-reperfüzyon hasarı

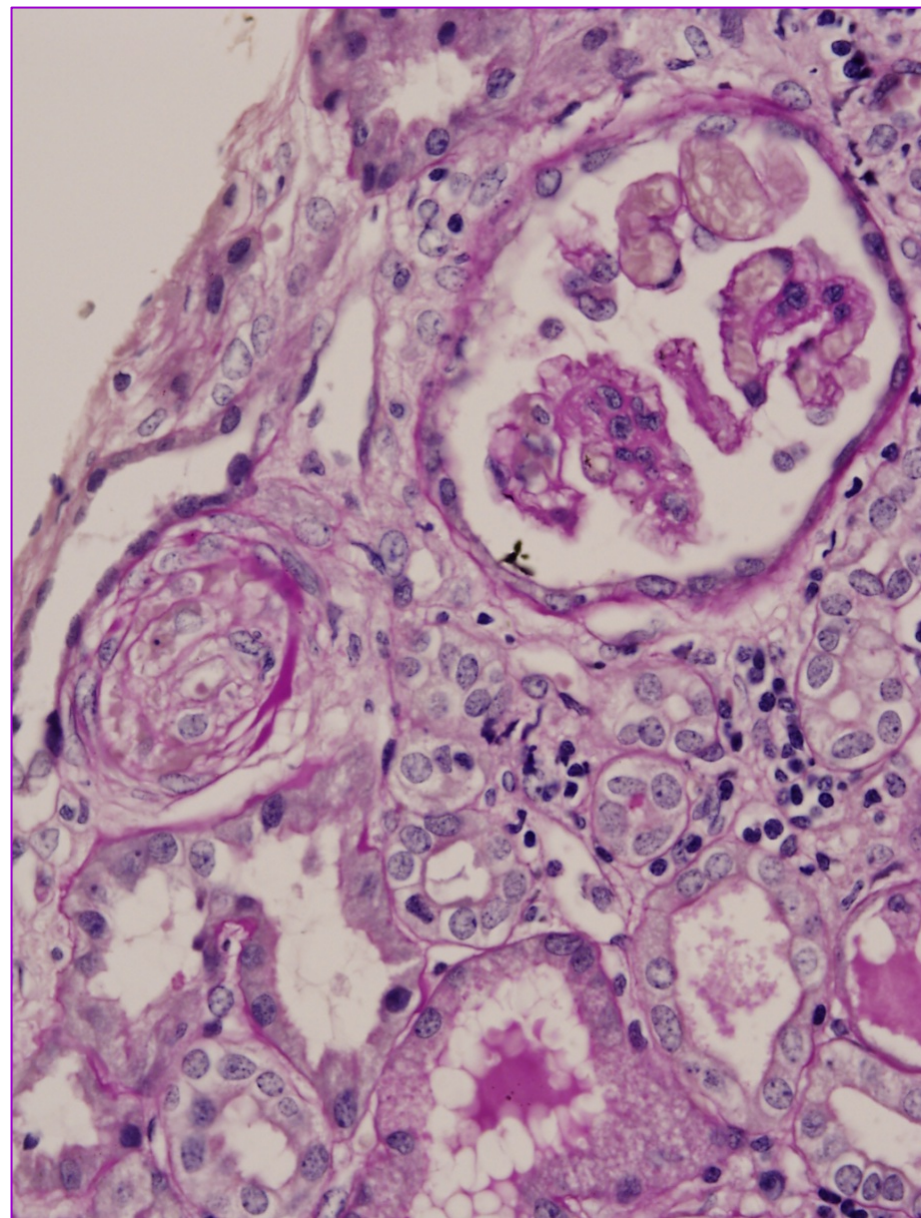
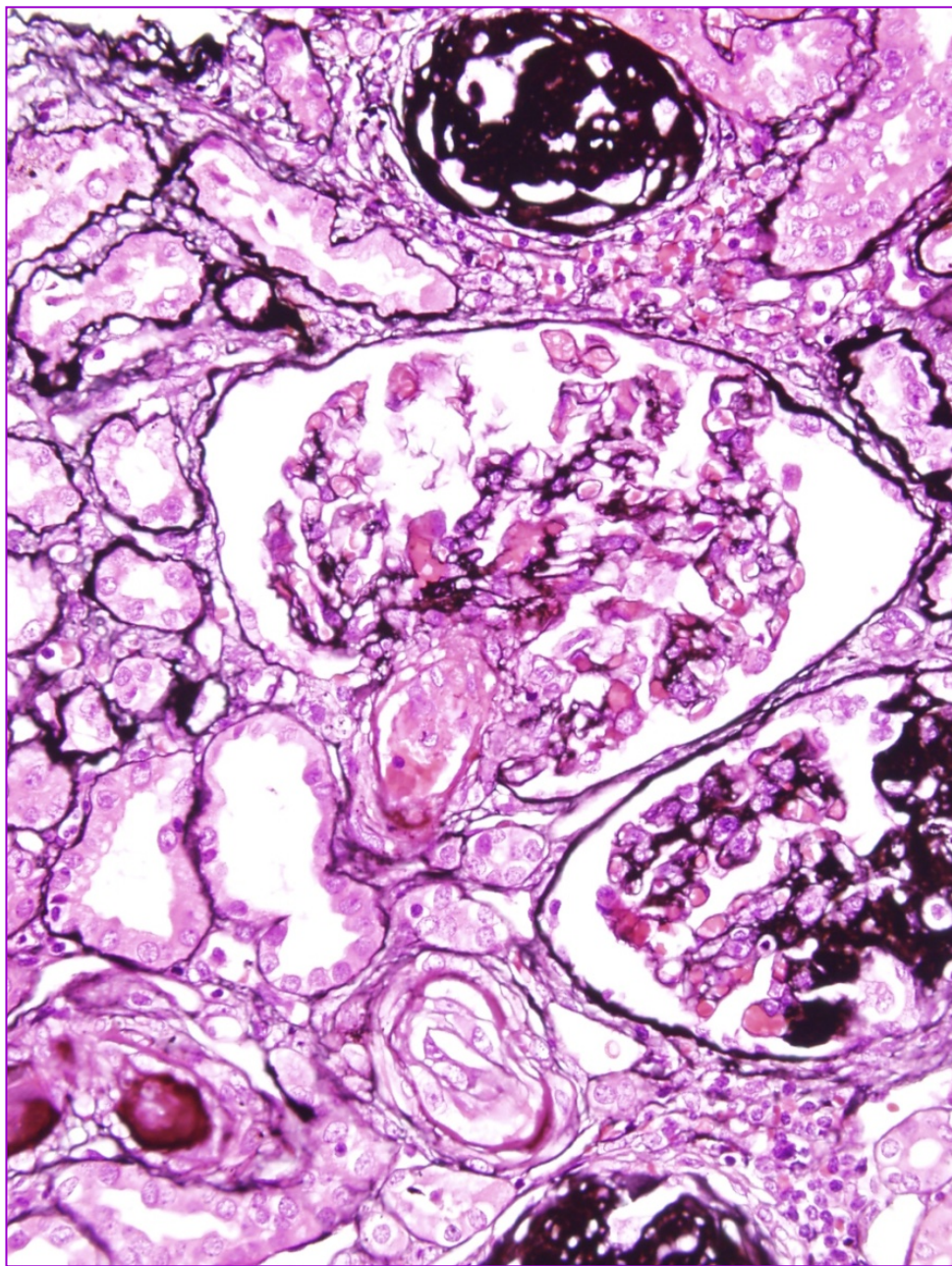
# OLGU

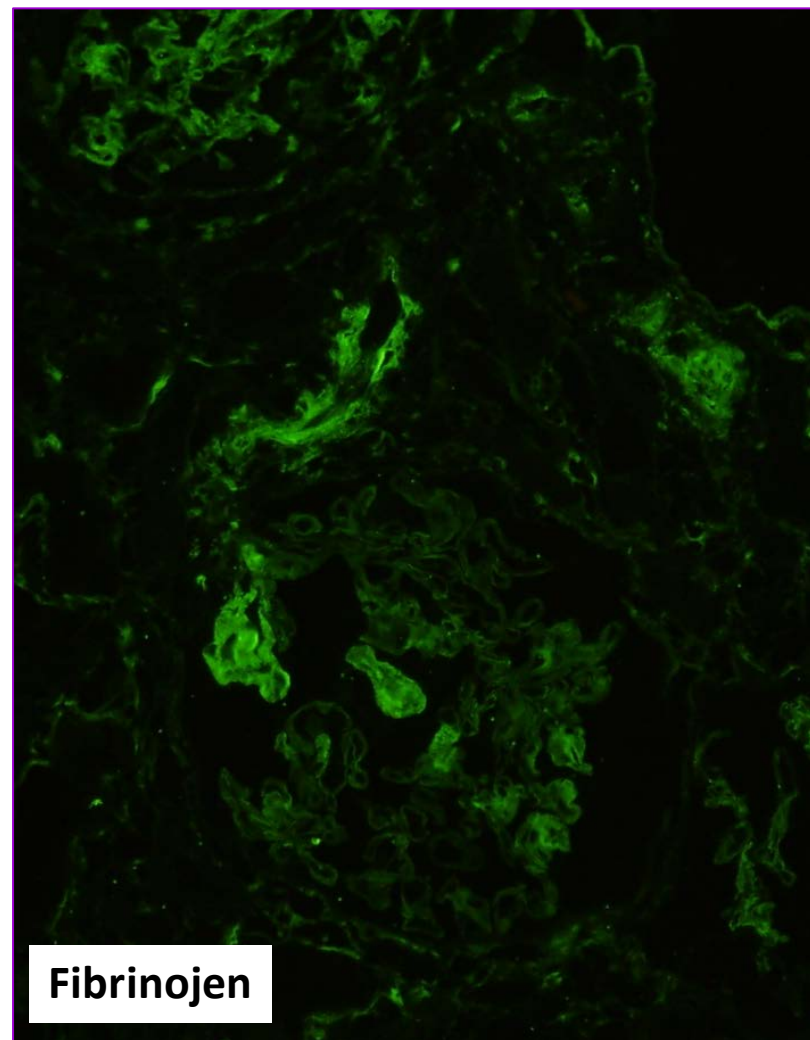
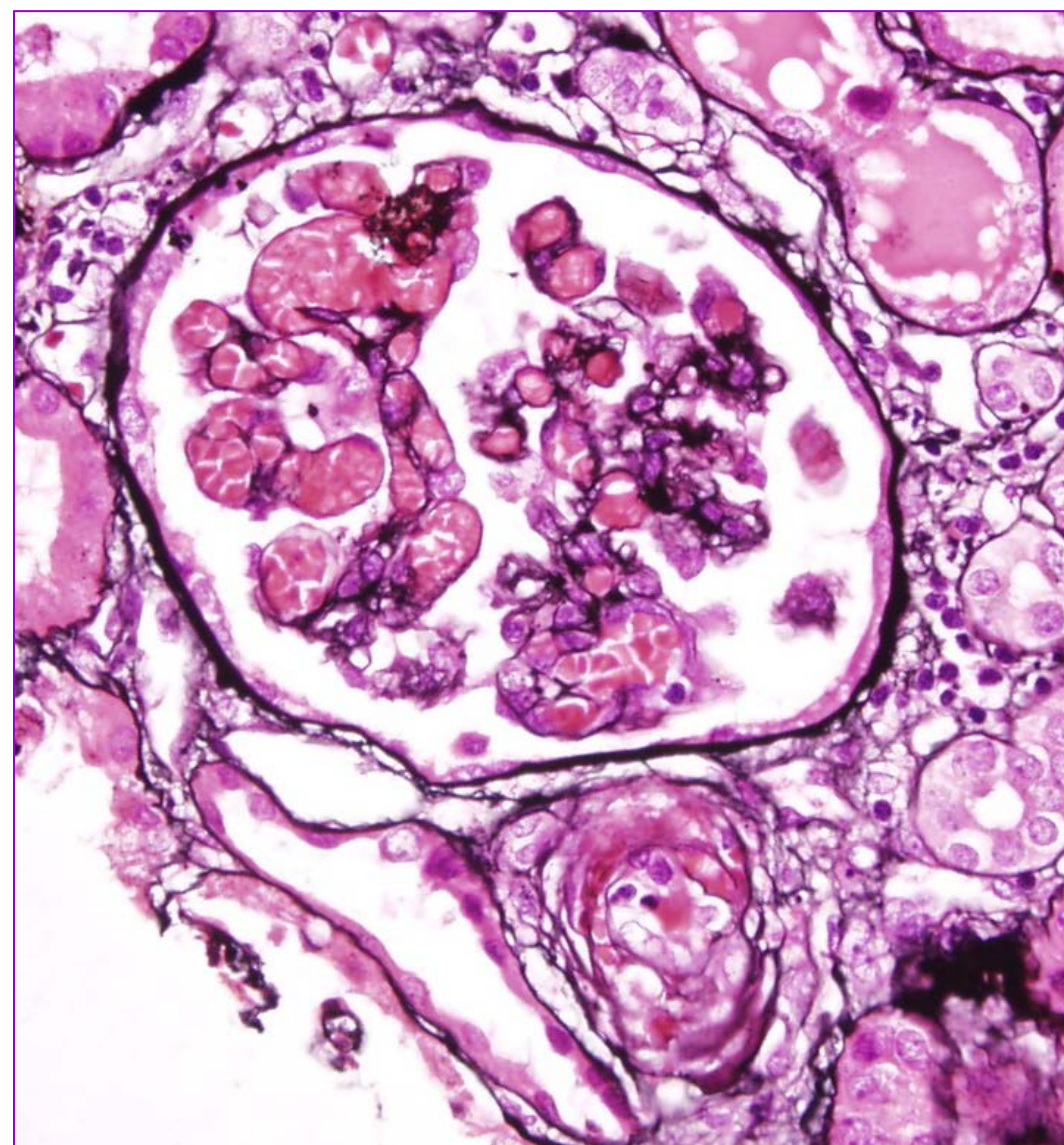
- S.A., 26 yaş, kadın
- Graft fonksiyonları başlangıçta iyi
- 2. haftada hızla BUN, kreatinin artışı











Fibrinogen

## OLGUDA C4d NEGATİF

### OLASILIKLAR:

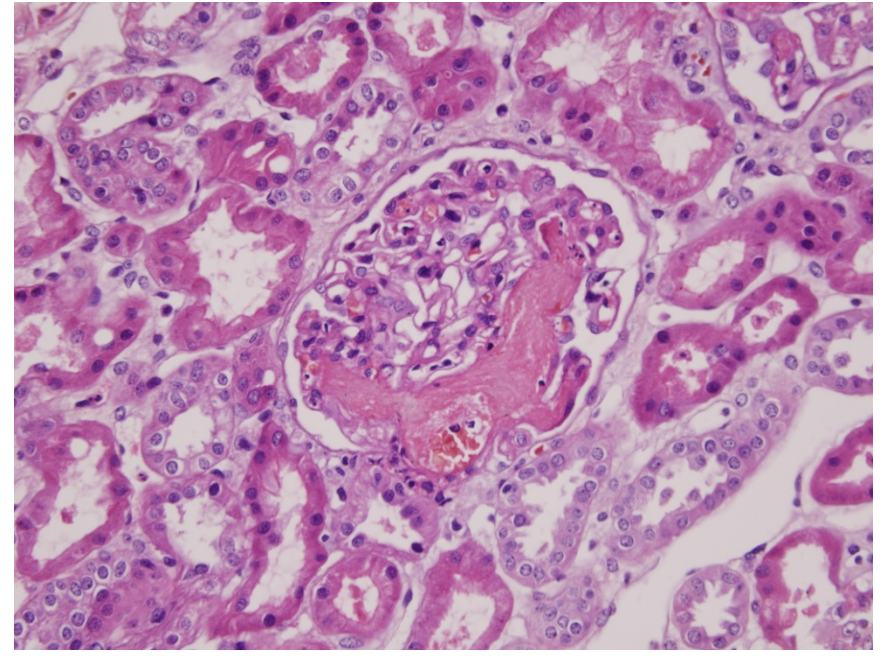
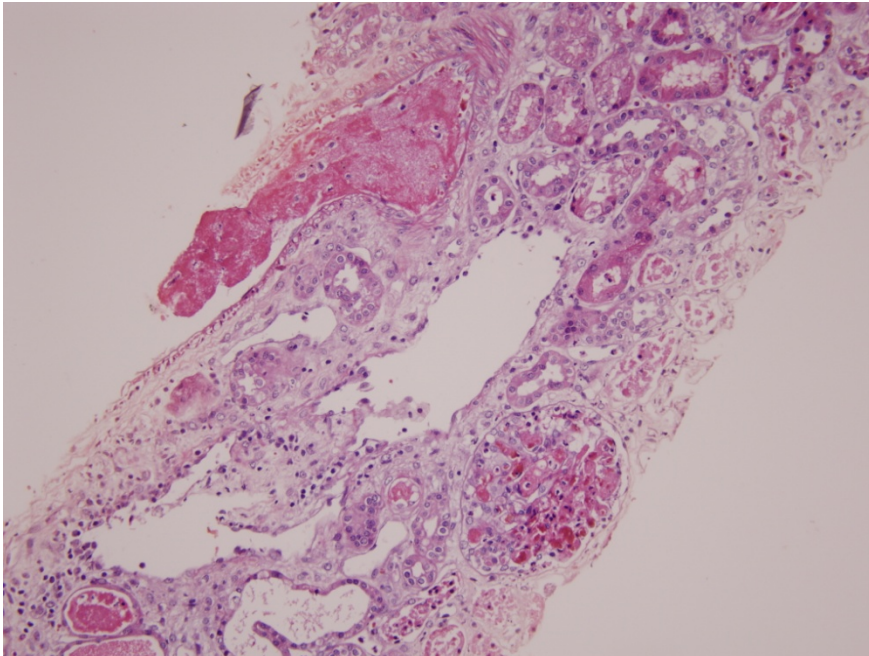
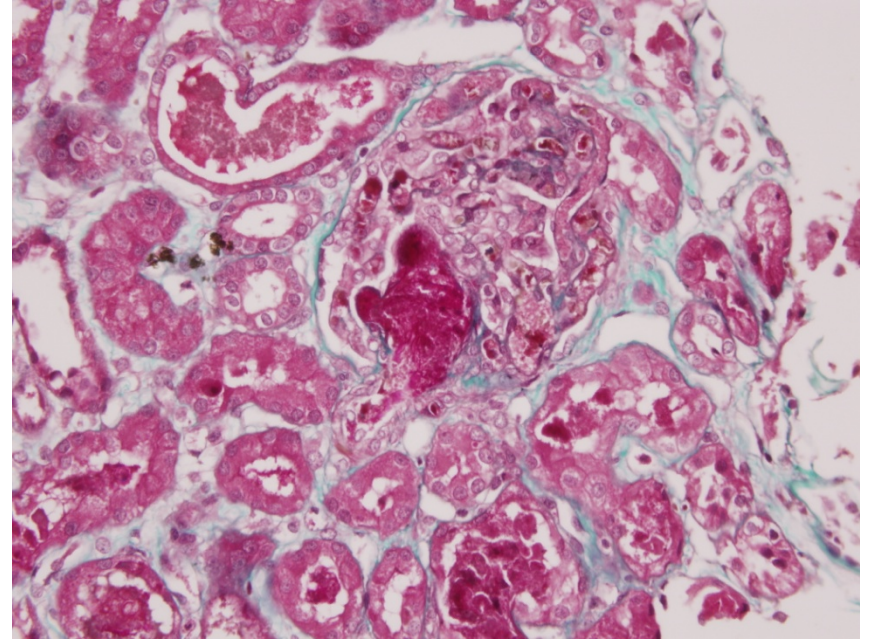
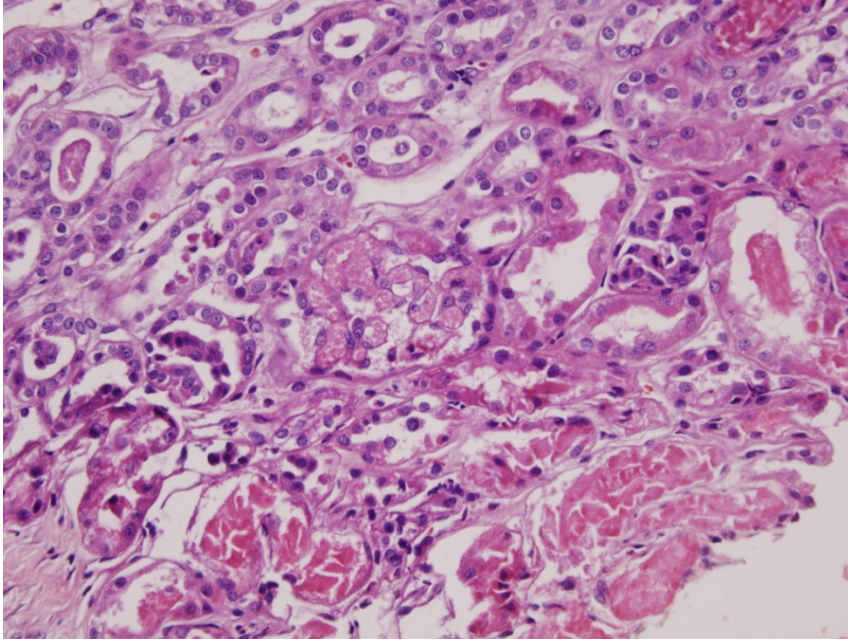
- KALSİNÖRİN İNHİBİTÖR TOKSİSİTESİ
- ANTİKOR ARACILI REJEKSİYON (C4d negatif)
- PREZERVASYON HASARI

### İLAÇLAR

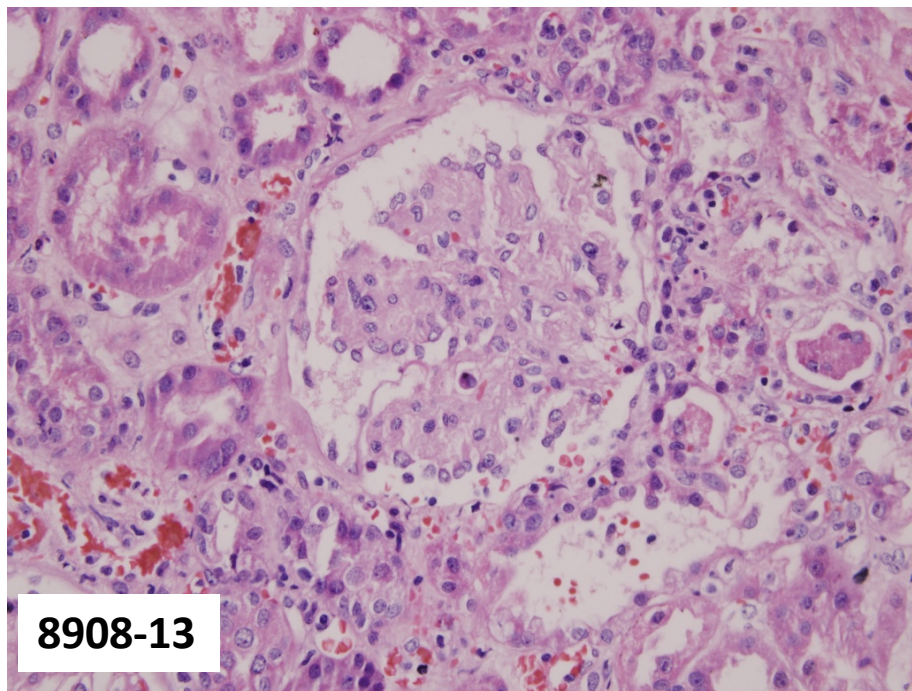
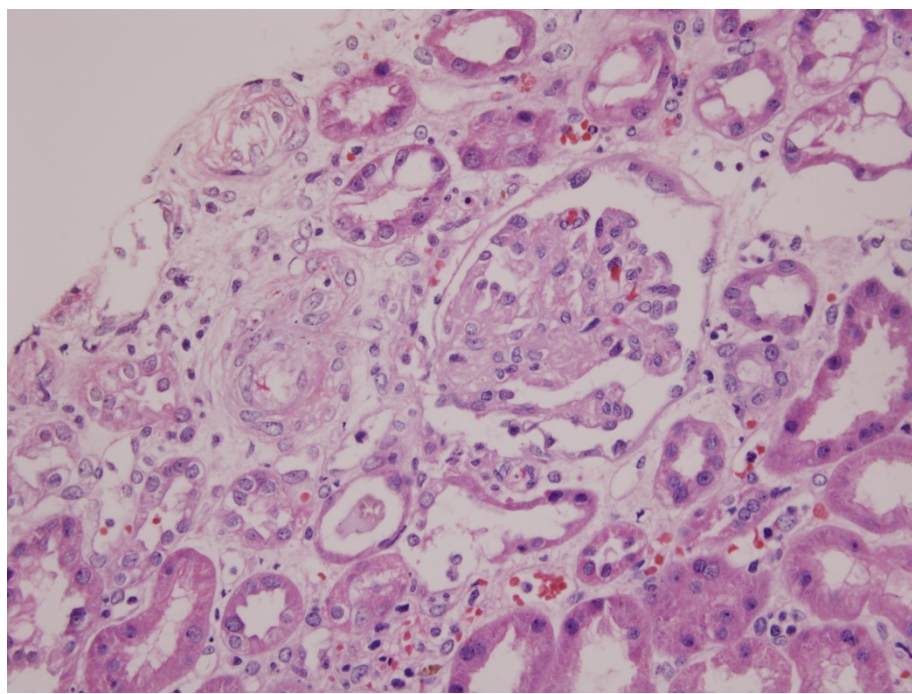
CNI (CyA, Tacrolimus)

mTOR+ CyA'da daha fazla

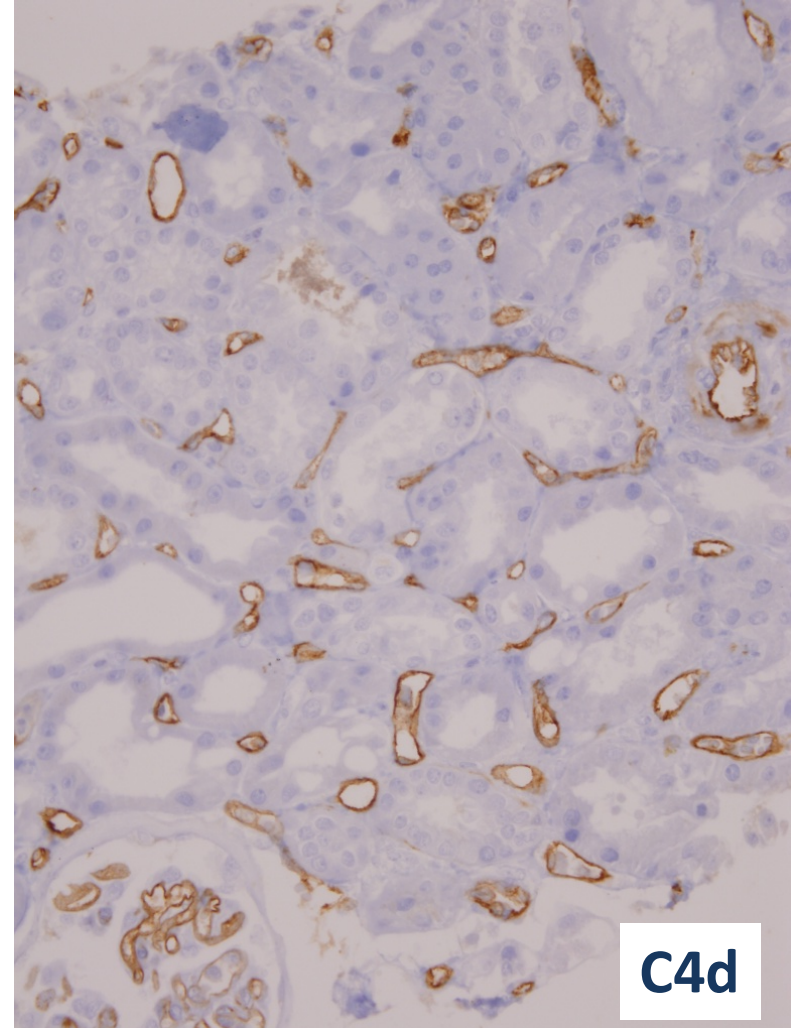
# Transplant, C4d (-)



**Klinik ve lab bulgular  
TMA ile uyumlu  
C4d POZİTİF OLGU**



8908-13



C4d

# OLGU

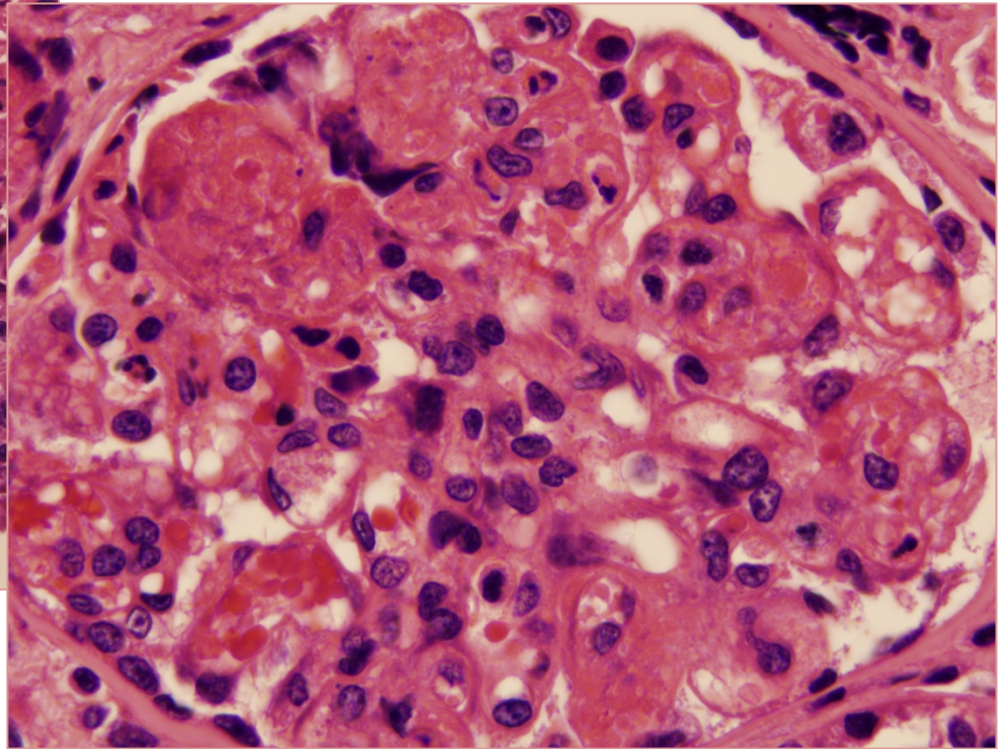
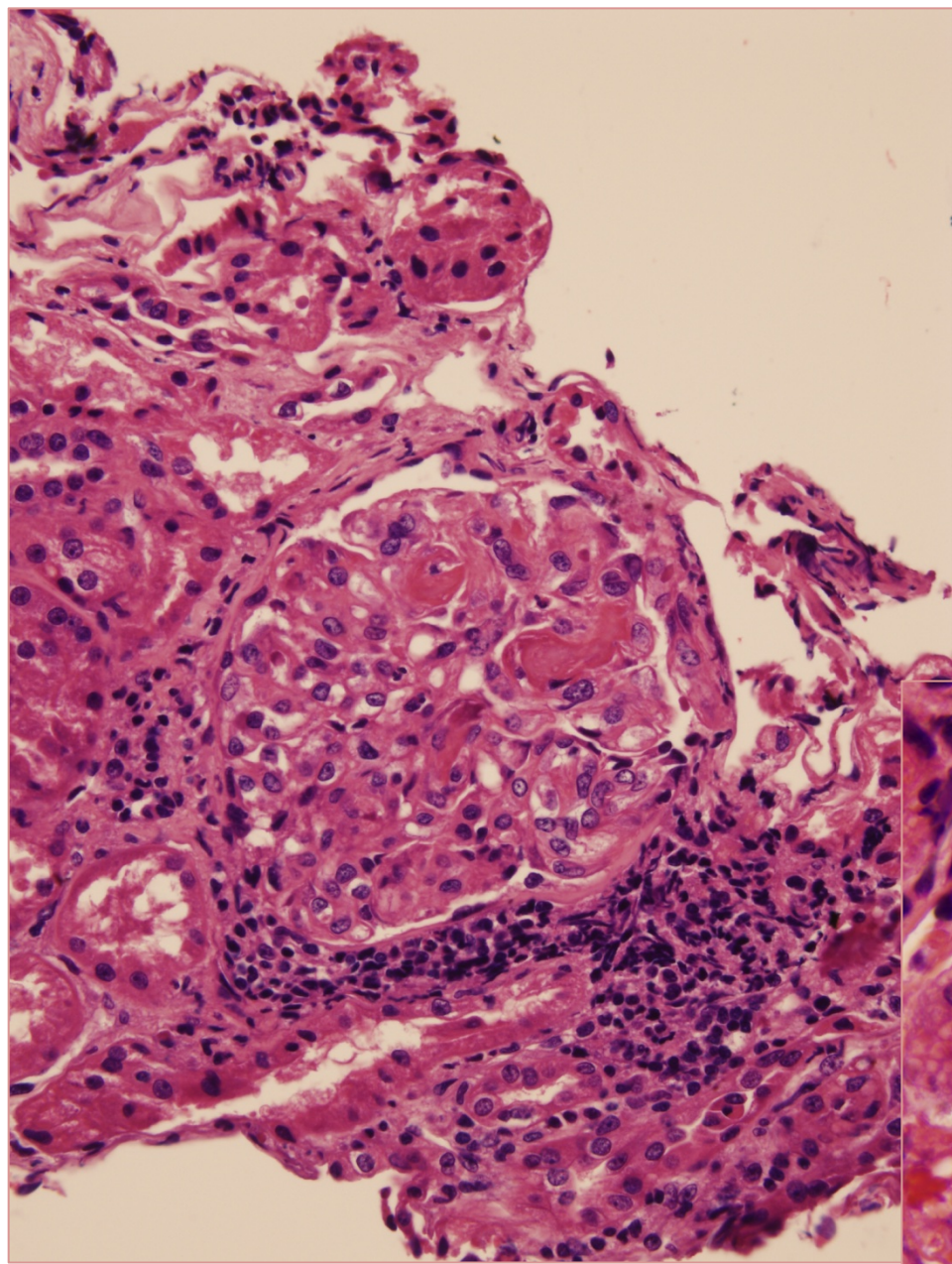
- 62 yaş, erkek
- Eşinden transplantasyon
- Postop 4. gün kreatinin artışı
- İlaç toksisitesi düşünülmüş

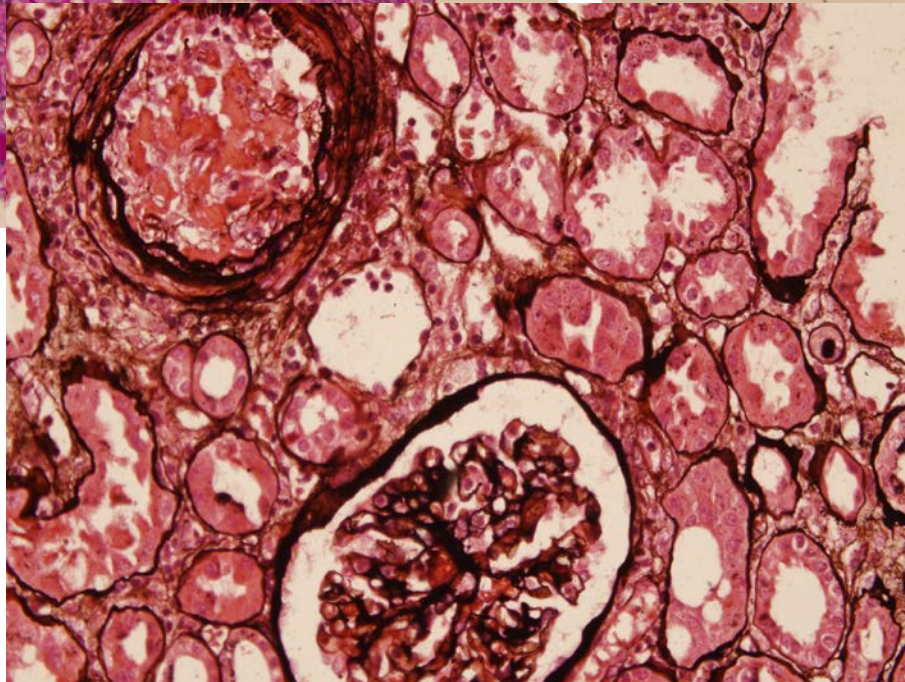
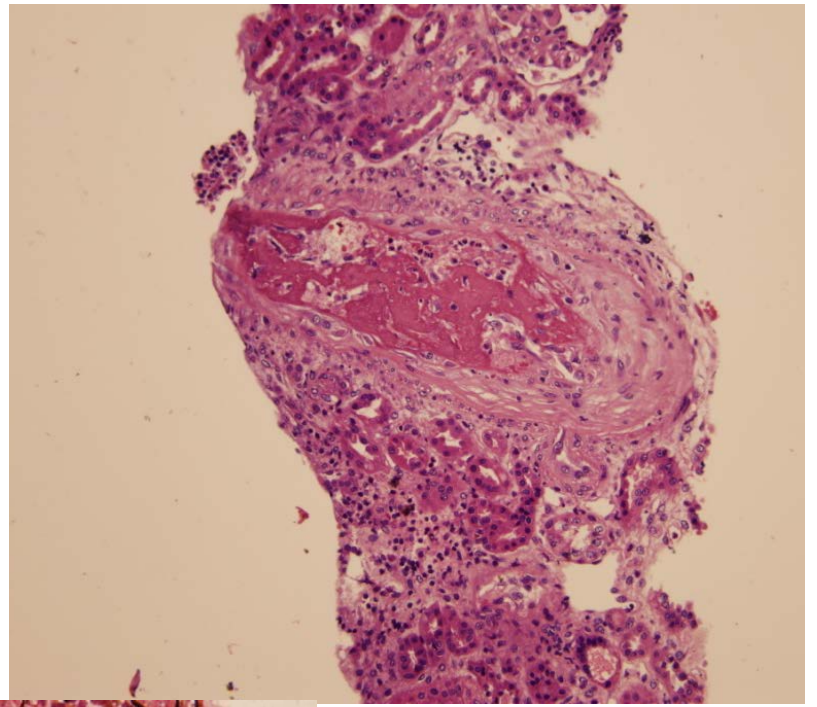
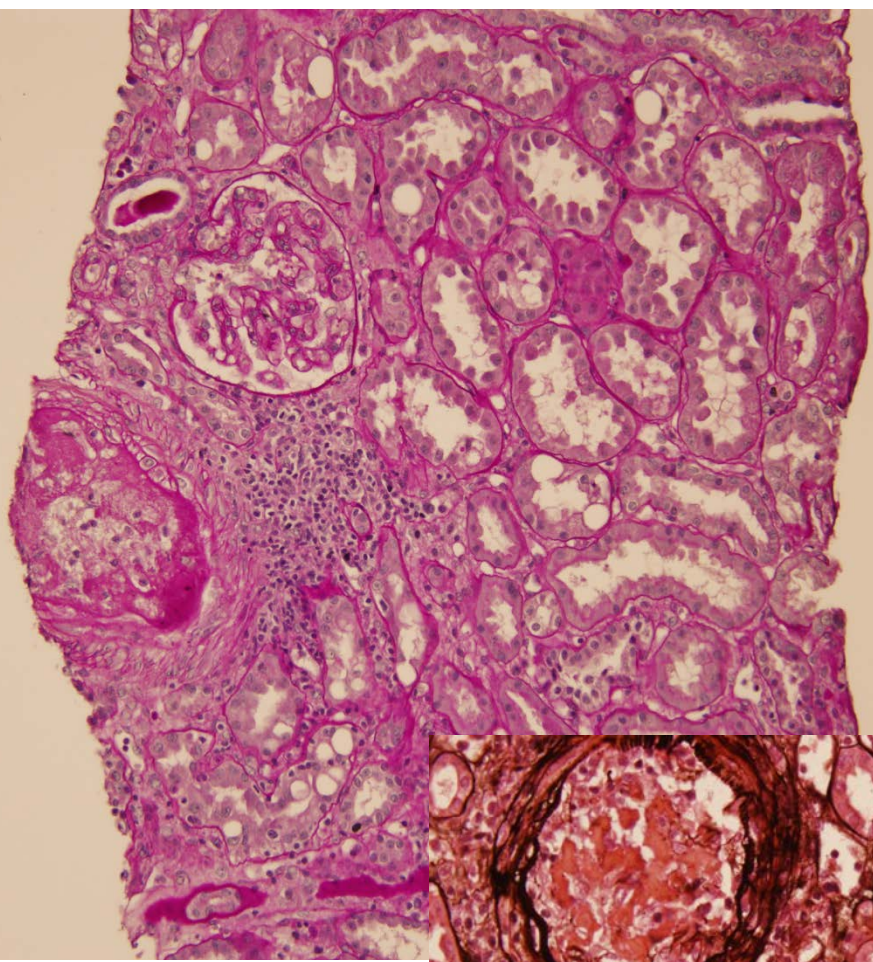
Trombosit: 140.000 / $\mu$ L, LDH: 900 U/l  
PRA (-) Cross (-)

## BIYOPSİ

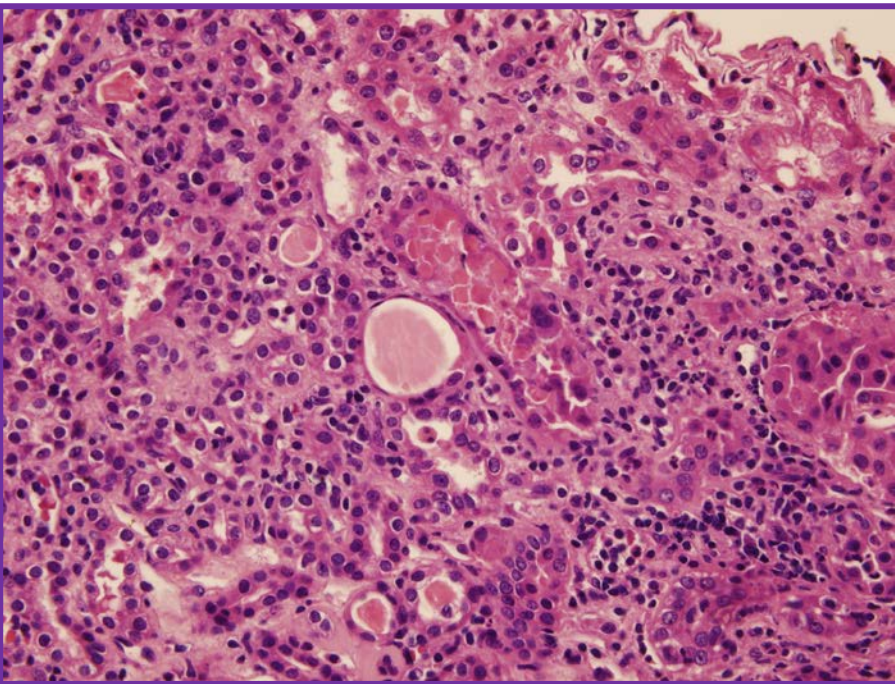
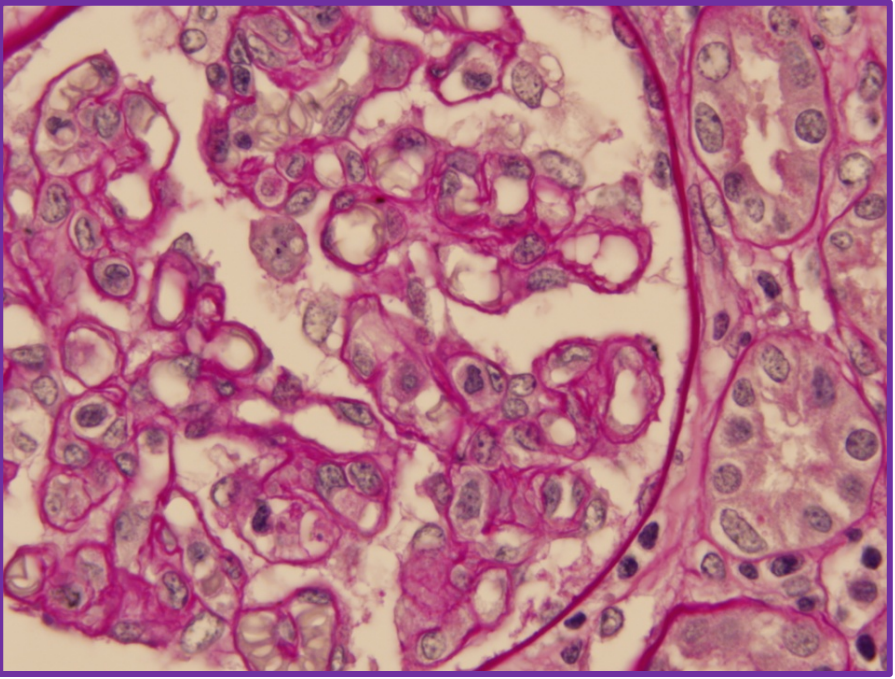
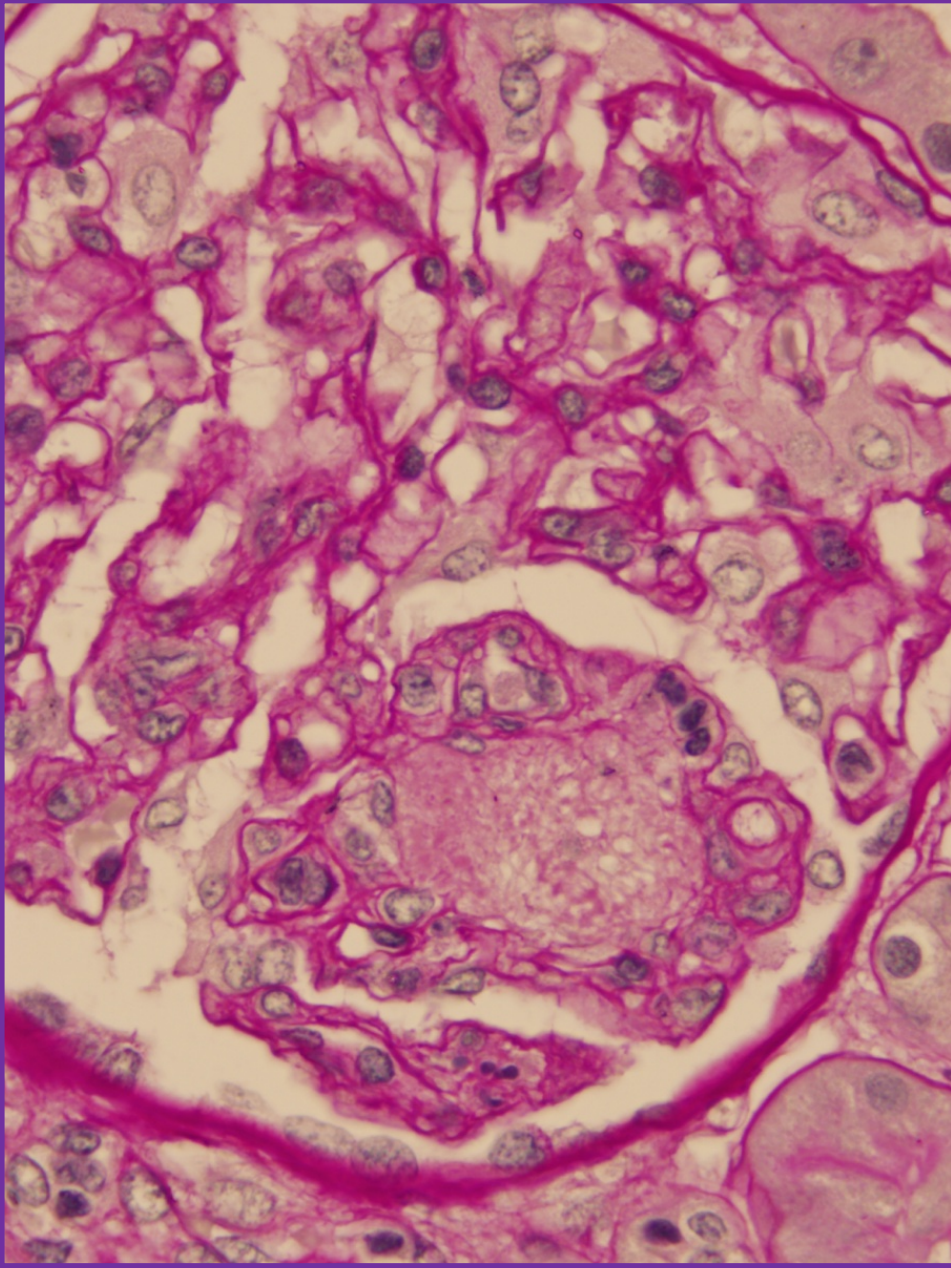
Ön tanılar:

- Sellüler rejeksiyon
- Takrolimus toksisitesi
- Hümmoral rejeksiyon









# HASTANIN YENİ DURUMU

- Biyopsi sonucu: Trombotik mikroanjiopati
- Tacrolimus kesildi
- ATG başlandı
- Gün aşırı plazmaferez uygulaması
- **FAKTÖR H MUTASYONU**
- **ECULİZUMAB**
- LDH 198 U/l, Trombosit: 193.000 / $\mu$ l
- Kre: 3 mg/dl
- Yeni Biyopsi: T hücre aracılı rejeksiyon
- Trombotik değişiklikler yok, iskemik bulgular var

# TRANSPLANTASYON VE HUS

**STEC-HUS'ta SDBY nadir**

**Transplantta rekürrens görülmez**

**a-HUS: Rekürrens %60**

**Plazma tedavisine rağmen graft kaybı %90 üzeri**

**CFH mutasyonu: %80 rekürrens**

**MCP-aHUS'ta düşük rekürrens**

**Non-MCP mutasyonlarda ve faktör H otoantikoru varlığında prognoz kötü**

**Canlı akraba transplantasyonu kontrendike**

**Yüksek riskli hastalarda kombine karaciğer- böbrek transplantasyonu**

## Genetik İnceleme ↔ Post-tx Nüks

**Table 1** | Risk of aHUS recurrence according to the implicated genetic abnormality

Gene	Protein location	Functional impact	Mutation frequency in aHUS (%)	Recurrence frequency after transplantation (%)
<i>Mutation</i>				
CFH	Plasma	Loss	20–30	75–90
CFI	Plasma	Loss	2–12	45–80
CFB	Plasma	Gain	1–2	100
C3	Plasma	Gain	5–10	40–70
MCP	Membrane	Loss	10–15	15–20
THBD	Membrane	Loss	5	1 case
<i>Genetic polymorphism (frequency in control populations)</i>				
Homozygous <i>CFHR1del</i> (3–8%)	Circulating	Undetermined	14–23 (>90% in patients with anti-CFH antibodies)	NA

# HUS, TTP VE DİĞER TMA İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

## BELİRLENMİŞ NEDENLER

- **İnfeksiyon**  
STEC, Shigella dysenteria
- **Kompleman disregülasyonu**  
Genetik  
Kazanılmış
- **ADAMTS13 yetersizliği**  
Genetik  
Kazanılmış
- **Kobalamin metabolizması boz.**
- **Kinin**

## İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

- **HIV, diğer viral inf.**
- **Malignite, kemoterapi, RT**
- **Transplantasyon**  
Allogenic HSCT  
Solid organ transplantasyonu  
Kalsinörin inhibitörleri
- **Gebelik**
- **Oral kontraseptifler**
- **Konnektif doku hastalıkları**  
SLE, APS
- **Glomerülopati**
- **Malign HT**
- **Pankreatit**
- **VEGF-inhibitörleri**

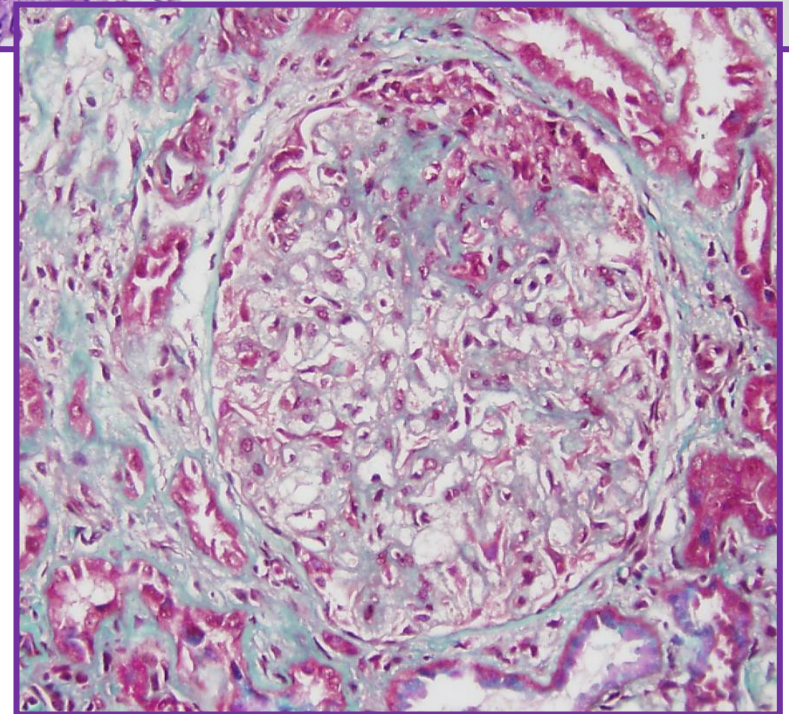
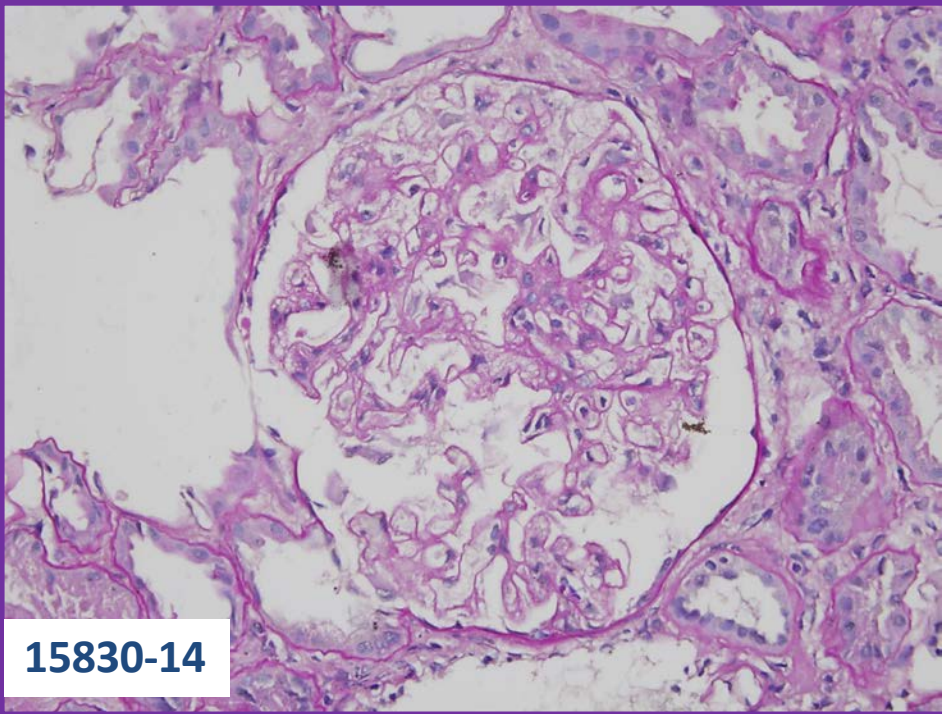
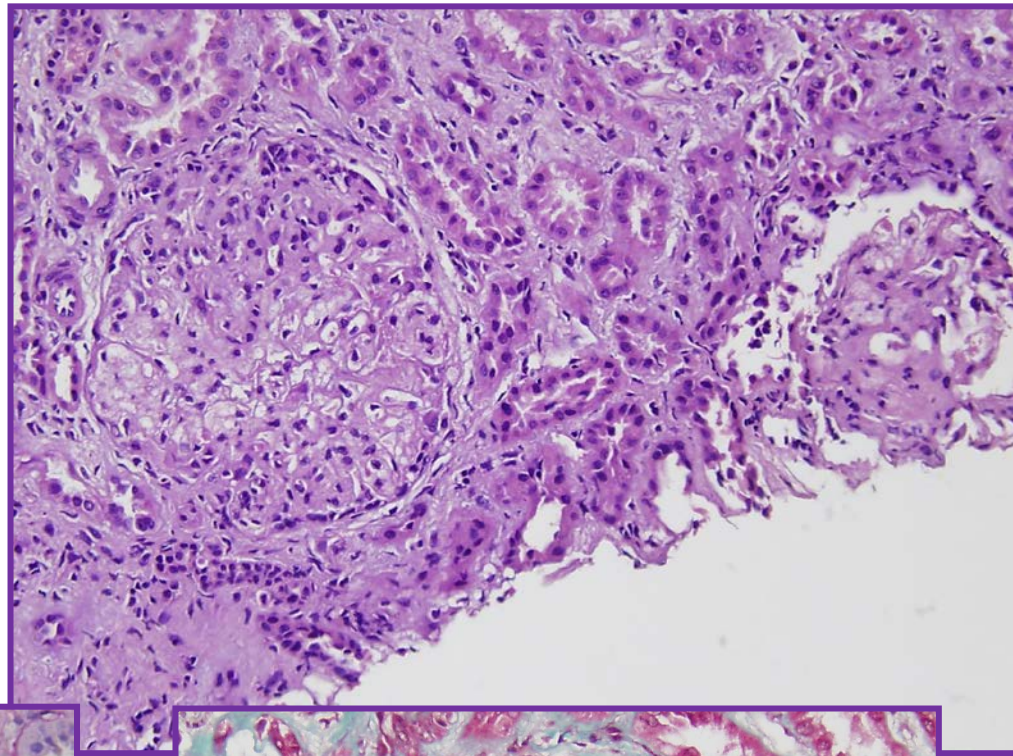
# OLGU

25 yaş, kadın

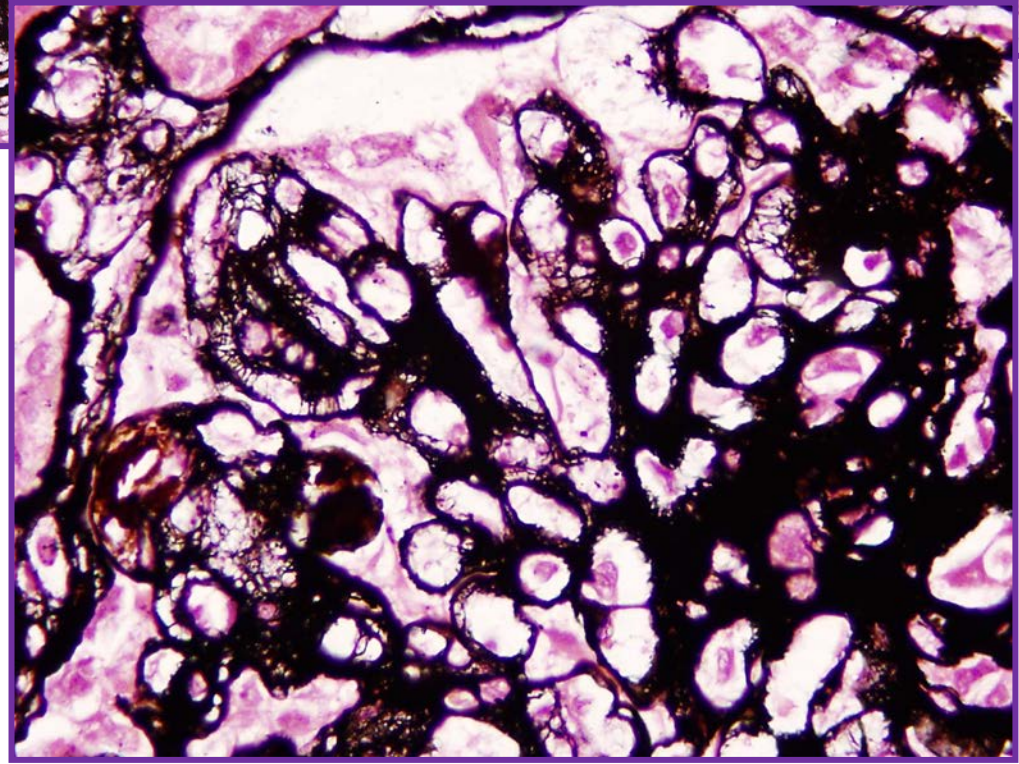
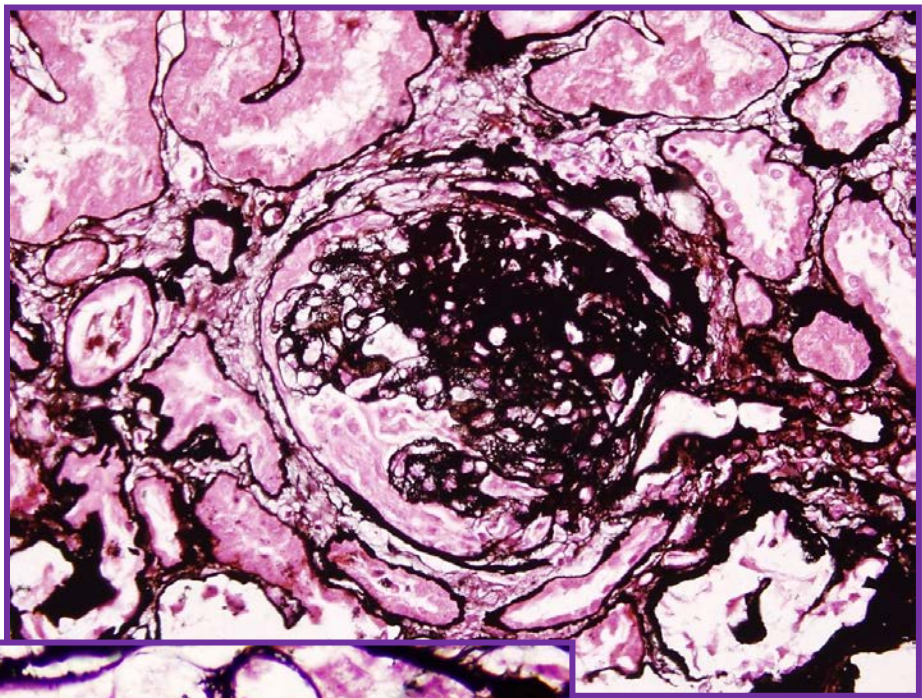
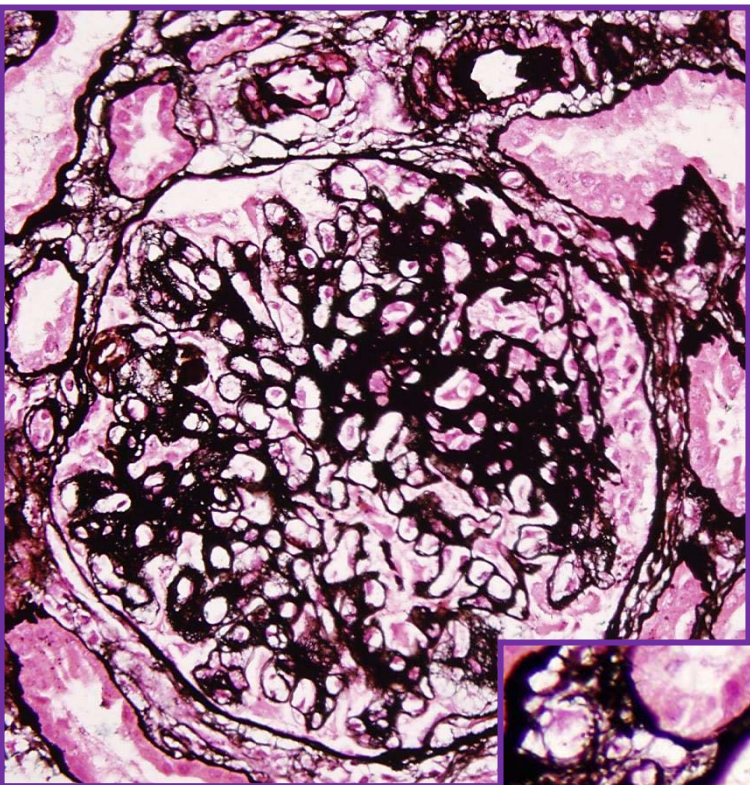
Proteinüri (8gr/gün), hematüri

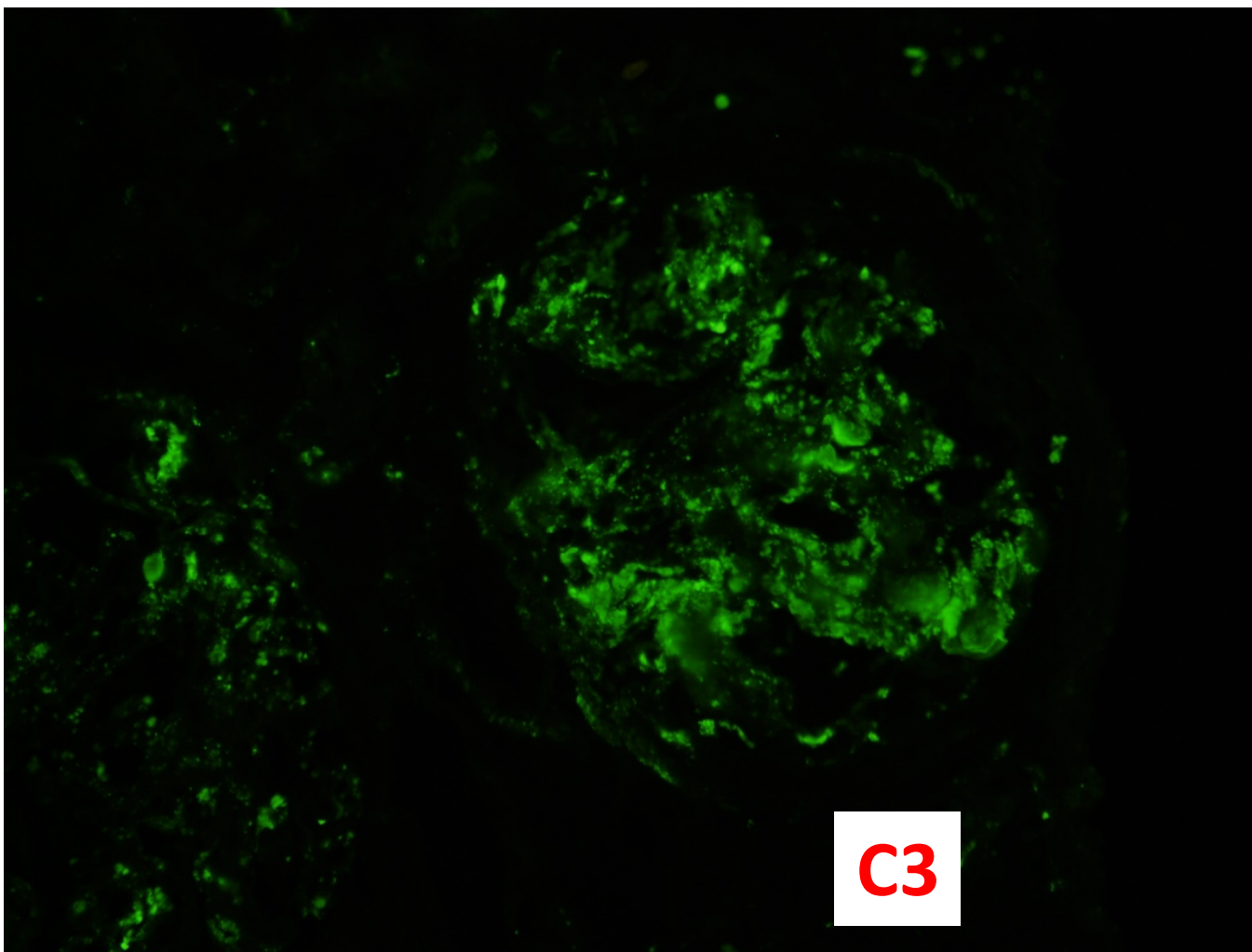
Hb: 9 gr/dl

Trombosit: 234.000

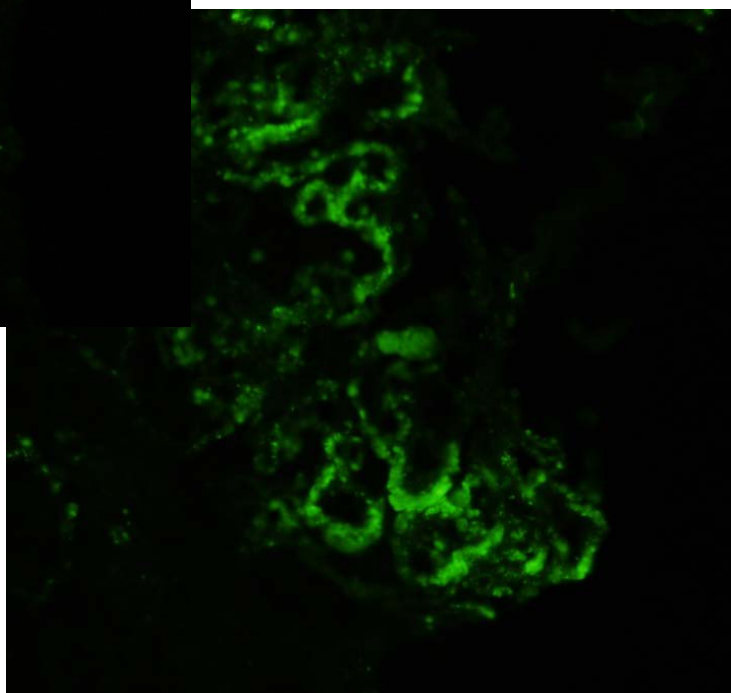


15830-14





C3





- **Toplam 8 glomerül, 1 global skleroz**
- **Mezangiyal artış, bazal membran kalınlaşmaları-duplikasyonlar ve spike oluşumları, segmental sklerozlar**
- **İki fibrosellüler kresent**
- **C3 bazal membranlarda ve mezangiyal alanda (+++)**
- **IgM mezangiyal alanda segmental (+)**

## **C3 glomerülopati**

Tarihi sınıflama

MPGN tip I

MPGN tip II, DDD

MPGN tip III

Işık mikroskopi

Mezangiyal pro,  
Mez interpozisyon,  
GBM duplikasyonu

Değişken glomerüler  
patoloji, MPGN paterni  
var ya da yok

MPGN paterni+  
Membranöz özellikler

Elektron  
mikroskopi

Mezangiyal ve  
subendotelyal  
birikimler

Mezangiyal ve  
intramembranöz  
yoğun birikimler

Mezangiyal,  
subendotelyal,  
subepitelyal ve/veya  
intramembranöz birikimler

immün  
flöresan

C3 ve IgG  
ve/veya  
IgM, C1q

Yalnız C3

Yalnız C3

Yalnız C3

C3 ve IgG  
ve/veya  
IgM, C1q

C3GN

DDD

C3GN

Modern  
kategoriler

MPGN tip I

C3 glomerülopatisi

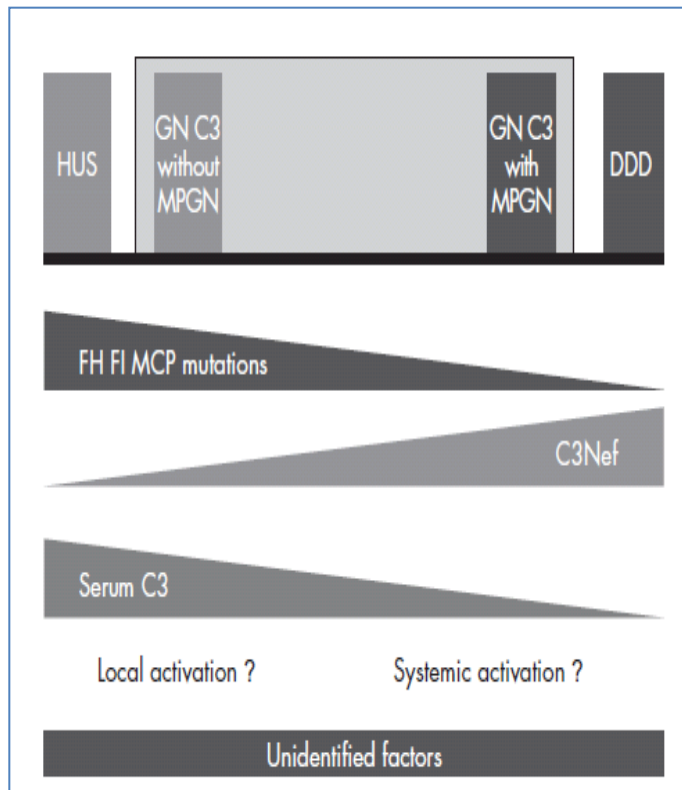
MPGN tip III

## ORIGINAL ARTICLE

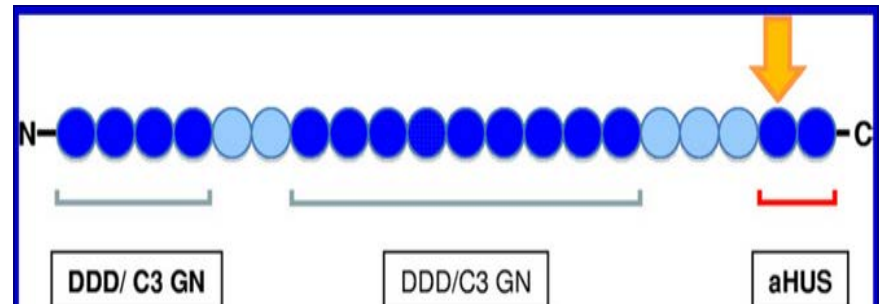
# Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome

Aude Servais, Véronique Frémeaux-Bacchi, Moglie Lequintrec, Rémi Salomon, Jacques Blouin, Bertrand Knebelmann, Jean-Pierre Grünfeld, Philippe Lesavre, Laure-Hélène Noël, Fadi Fakhouri

*J Med Genet* 2007;**44**:193–199. doi: 10.1136/jmg.2006.045328



## Faktor H



**ACEİ, prednizolon ve MMF tedavisi**

**Bir ay sonra nefes darlığı yakınması**

**Ödem, hipertansiyon, akciğerde raller**

**Kreatinin: 3.2 mg/dl**

**LDH: 860 U/l**

**Hb: 8.3 g/dl**

**Hct: %23.8**

**PLT: 108.000 / $\mu$ l**

**Periferik yaymada her sahada 8-10 şistosit**

İshal öyküsü yok  
Mikroanjiopatik hemolitik anemi  
Trombositopeni  
Trombositopeni  
Akut böbrek yetersizliği



**aHUS**

- 17 seans plazmaferez,
- Sonrasında Eculizumab
- 1 yıl süre ile 3/7 HD
- Son 2 aydır diyaliz ihtiyacı 1/7

**C3 GLOMERÜLOPATİSİNİ İZLEYEN aHUS OLGUSU**

## Atypical haemolytic uraemic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature

Lucio Manenti<sup>1</sup>,  
Elisa Gnappi<sup>1</sup>,  
Augusto Vaglio<sup>1</sup>,  
Landino Allegri<sup>1</sup>,  
Marina Noris<sup>2</sup>,  
Elena Bresin<sup>2</sup>,  
Francesco Paolo Pilato<sup>3</sup>,  
Elisabetta Valoti<sup>2</sup>,  
Sonia Pasquali<sup>4</sup>  
and Carlo Buzio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nephrology Unit, University Hospital of Parma, Parma, Italy.

<sup>2</sup>Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Clinical Research Center for Rare Diseases Aldo e Cele Daccò, Ranica, Bergamo, Italy.

<sup>3</sup>Pathology Department, University Hospital of Parma, Parma, Italy and

<sup>4</sup>Nephrology Unit, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy

- 248 renal biyopsi (primer veya sekonder glomerülopati)
- aHUS gelişimi (n=6) , 15 ay (1-36)
- FSGS (n=1), MPGN tip 1 (n=2), C3GP (n=1), Vaskülit (n=1), HSP nefriti (n=1)

Glomerülopati ⇒ aHUS (n=65) Nef. send (n=17), MPGN (n=16), Vaskülit (n=32)

**Table 1. Clinical data of the six patients at the initial presentation of glomerulopathy, of aHUS and outcome at the last follow-up after aHUS onset**

ID	Age (years)	Sex	Initial glomerulopathy	IF (C3)	IF (IgG)	Time to aHUS* (months)	24-h proteinuria before/after aHUS (g)	Serum C3 <sup>b</sup> (>90 mg/dL)	Serum C4 <sup>b</sup> (>10 mg/dL)	CFH and MCP Haplotypes	Complement mutation	Focused therapy	Outcome
1	57	M	FSGS	-	-	1	3.7/40	123	28	H3/H3 (CFH) TC (MCP)	No mutation	PE, RTX, steroids	Slight proteinuria
2	13	M	MPGN I	+++	+	25	2/9	42	33	H3/H3 (CFH) TT (MCP)	CFH p.I216T; SCRA4	PE, cyc, steroids	ESRD
3	22	F	MPGN I	+++	+	31	2.1/4.1	48	16	H1/H3 (CFH) TT (MCP)	No mutation	PE, cyc, steroids	ESRD
4	54	M	GN-C3	+++	-	55	0.2/0.5	26	25	H4/H7 (CFH) CC (MCP)	No mutation	Steroids, cyc	CKD
5	66	M	GPA	++	+	18	4.1/7.3	47	24	H3/H3 (CFH) TT (MCP)	No mutation	PE, steroids	ESRD, Died
6	32	M	HSP	++	+	7	10/12	131	30	H3/H3 (CFH) TC (MCP)	No mutation	Steroids, cyc azathioprine, RTX	ESRD

The *CFH*-H3 risk haplotype (that identifies the haplotype *CFH-tgtgt*) associated with aHUS was tagged by genotyping rs3753394 (c.1-332C>T) in the promoter, and rs800292 (c.184G>A; p.V62I), rs1061170 (c.1204T>C; p.Y402H), rs3753396 (c.2016A>G; p.Q672Q), rs1065489 (c.2808G>T, p.E936D) in the coding region [14, 15]. H1, H4 and H7 identify respectively the haplotypes *CFHcgcag*, *CFHcgtag* and *CFHtgtag* [15, 16]. The patients were also analysed for the last SNP rs7144 (c.2232T>C) tagging the *MCPggaac* risk haplotype [16], also associated with aHUS when present on both alleles.

CKD, chronic kidney disease; ESRD, end stage renal disease; FSGS, focal and segmental glomerulosclerosis; GN-C3, C3 glomerulopathy; HSP, Schönlein-Henoch purpura; IF, immunofluorescence staining; GPA, granulomatosis with polyangiitis polyangiitis (Wegener); MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; PE, plasma exchange; Cyc, cyclophosphamide; RTX, rituximab.

\*from initial glomerulopathy; <sup>b</sup>at the time of aHUS.

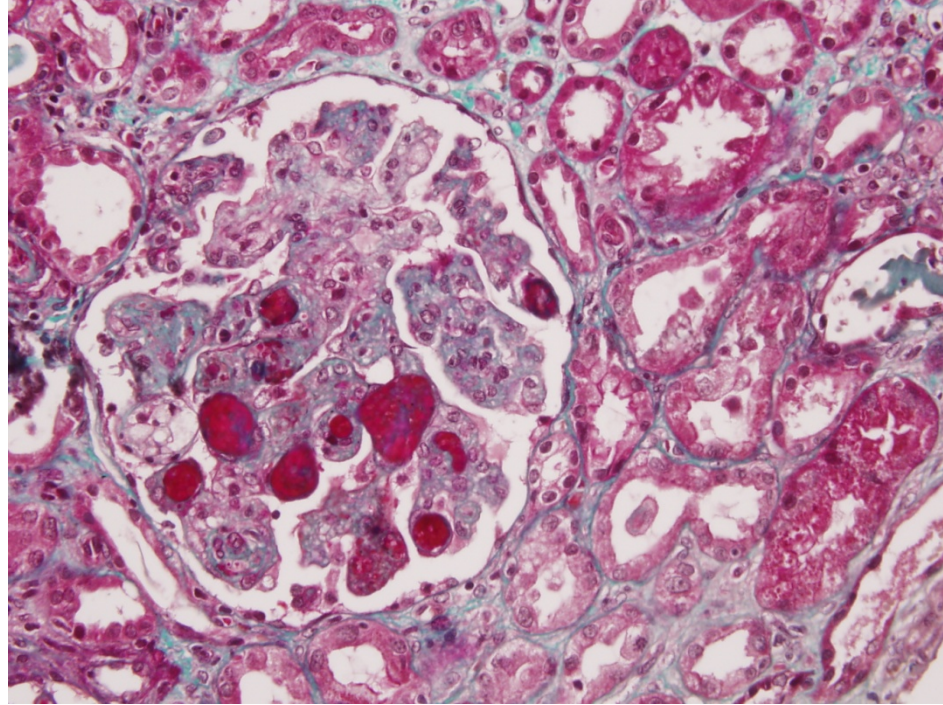
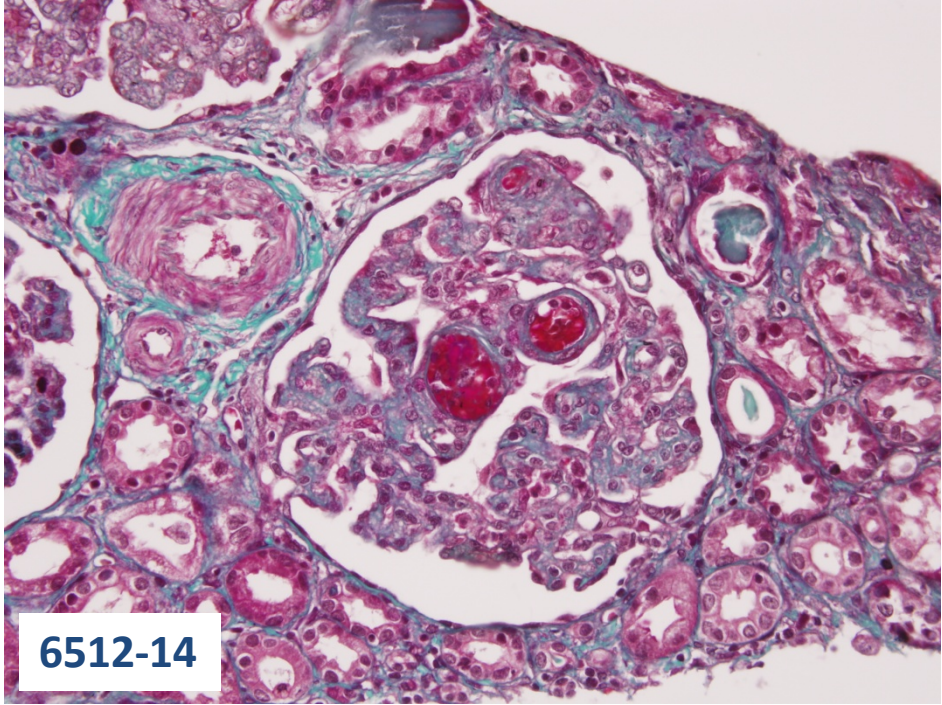
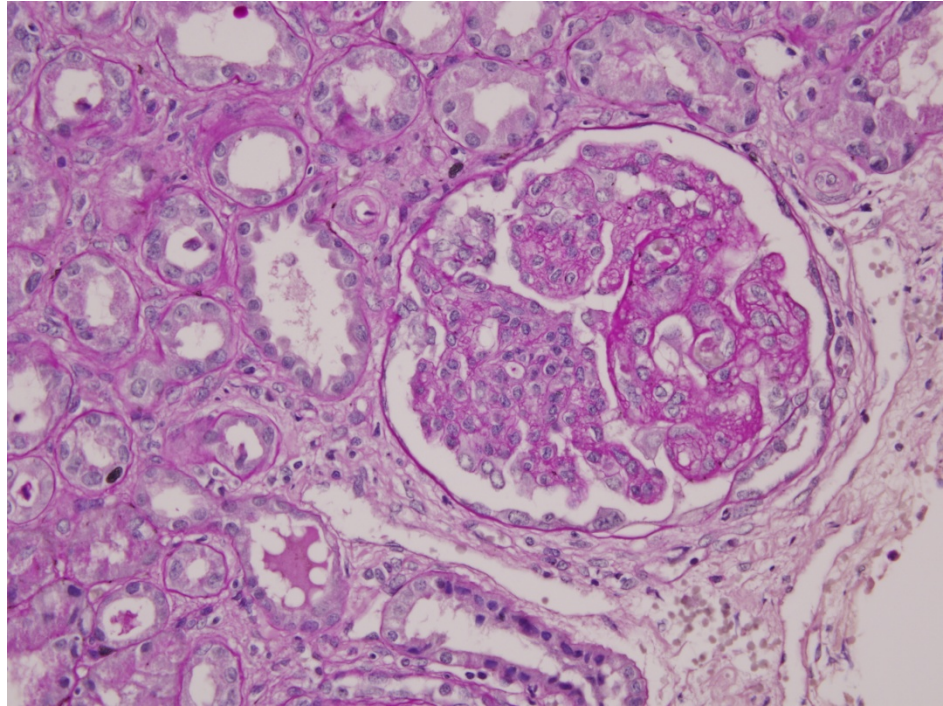
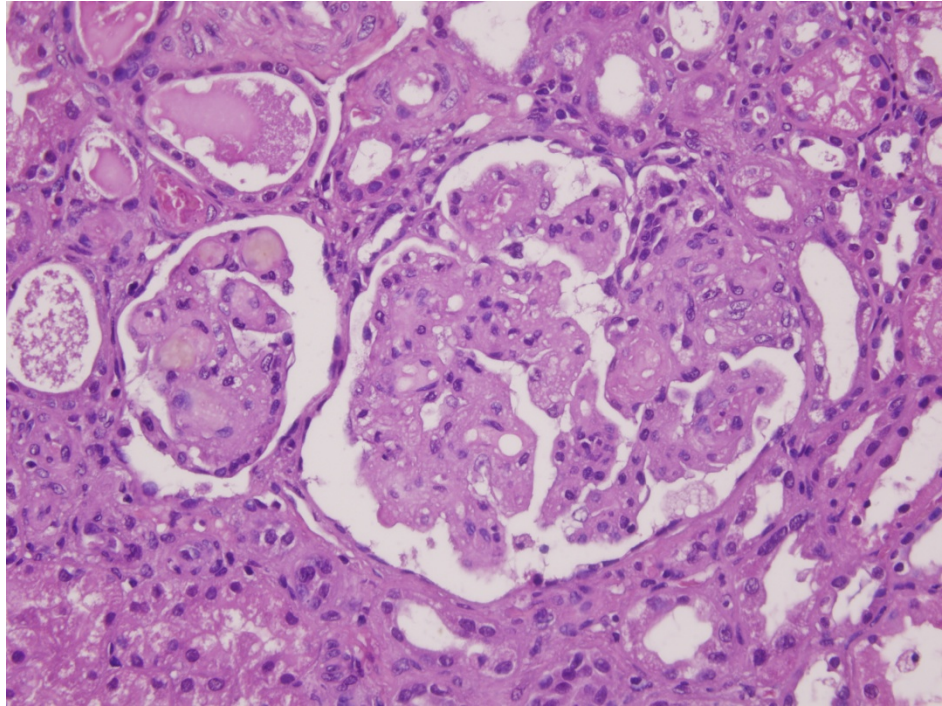
**Table 3. Reported cases of aHUS associated with MPGN**

Author year	Sex	Age	Glomerulopathy	24-h proteinuria	Complement evaluation	Focused therapy	Outcome
Habib <i>et al.</i> 1969 [48]	N/A	N/A	MPGN	N/A	N/A	None	N/A
Krensky <i>et al.</i> 1981 [23]	F	1	MPGN	Elevated	N/A	Cyclophosphamide	ESRD
Krensky <i>et al.</i> 1981 [23]	M	5	MPGN	Elevated	N/A	None	ESRD
Gomez <i>et al.</i> 1984 [49]	F	3	MPGN type I	7 g	sC3 reduced	None	CKD
Pérez <i>et al.</i> 1988 [50]	F	24	MPGN type I	3 g	sC3,sC4 normal	PE	CKD
Siegler <i>et al.</i> 1989 [24]	F	1	MPGN type I	>3.5 g	Reduced sC3 and sC4. IF: C3 deposits	Steroids	ESRD
Vaziri <i>et al.</i> 2006 [51]	M	48	MPGN type I	>3.5 g	CFH mutation; sC3, sC5, CFB and properdin reduced, IF: C3 deposits	PE, steroids	Died
Vaziri <i>et al.</i> 2006 [51]	F	6	MPGN	N/A	CFH mutation sC3 reduced IF: C3-IgM deposits	PE	ESRD
Mak <i>et al.</i> 2009 [52]	F	39	MPGN	11 g	HCV+ sC3 and sC4 reduced. IF: C3, IgG, IgM, IgA deposits	PE, steroids, cyclophosphamide i. v. Ig, RTX	CKD
Noris <i>et al.</i> 2010 [33]	F	20	MPGN	N/A	no complement mutations sC3, sC4 normal	Steroids	ESRD
Noris <i>et al.</i> 2010 [33]	F	18	MPGN	5 g	CFH mutation sC3 reduced	PE, steroids	ESRD, Died
Noris <i>et al.</i> 2010 [33]	M	22	MPGN	N/A	CFI mutation sC3 reduced	PE, steroids	N/A
Noris <i>et al.</i> 2010 [33]	M	N/A	MPGN	N/A	CFP mutation	N/A	N/A
Noris <i>et al.</i> 2010 [33]	F	15	MPGN type I	N/A	C3 mutation sC3 reduced	PE, steroids	ESRD, Died
Lorcy <i>et al.</i> 2011 [53]	F	36	MPGN	>3.5 g	anti-CFH antibody; sC3 reduced	Steroids, cyclophosphamide	ESRD
Brackman <i>et al.</i> 2011 [54]	M	10	MPGN type I	>3.5 g	Anti-CFH antibody;CFHR1 and CFHR3 homozygous deletion; IF: C3, IgG and IgM deposits	Eculizumab	N/A
Radhakrishnan <i>et al.</i> 2012 [55]	F	16	MPGN type I	>3.5 g	sC3 undetectable, serum C3 nephritic factor, CFHR1 deficiency	Eculizumab	Recovered



# OLGU

- 3 yaş, kız çocuk
- Steroide dirençli NS
- Hb: 7 gr/dl
- Trombosit: 140.000 / $\mu$ l
  
- Klinik ön tanı: FSGS?



6512-14

**Biyopsi tanısı: Trombotik mikroanjiopati**

**Kompleman mutasyonları bakılmamış**

**Eculizumab kullanıyor**

**Kreatinin: N**

**Proteinüri devam ediyor.**

**MPGN/C3  
GLOMERÜLOPATİ**

**NEFROTİK SENDROM  
(Minimal deęişiklik, FSGS,  
membranöz GN)**

**OTOİMMÜN GN (SLE,  
IgA nefropatisi, vaskülit)**



**KOMPLEMANIN ALTERNATİF  
YOLUNDA DİSREGÜLASYON**



**AĞIR PROTEİNÜRİ**



**Glomerüler yatakta eritrosit  
parçalanması  
Komplemanın alternatif  
yolunun hiperaktivasyonu**

**aHUS için predispozan nedenler (Lokal VEGF  
azalışı, Trombomodulin artışı, vWF artışı,  
Dolanan anti CFH antikoru varlığı?  
Predispozan polimorfizm**



**aHUS**

# TMA VE İLİŞKİLİ BÖBREK HASTALIKLARINDA TEDAVİ

## 1- Destek tedavisi

Pediyatrik STECH-HUS, pHUS

Kobalamin yet, malignite, kök hücre trans, malign HT

## 2- Plazmaferez

STECH-HUS ve pHUS hariç hepsi

## 3- Eculizumab

aHUS

## 4- Steroid ve/veya Rituximab

Edinsel TTP, FH mutasyonu

## 5- Böbrek transplantasyonu

STECH-HUS, MCP-aHUS

Canlıdan kontrendike

## 6- Yüksek riskli transplantasyonda (non-MCP aHUS) profilaktik tedavi

Perioperatif plazmaferez, Eculizumab, Rituximab

## 7- Kombine karaciğer-böbrek transplantasyonu

# ECULİZUMAB

- Kompleman faktör 5'e yüksek afinite ile bağlanan bir monoklonal antikor
- Terminal kompleman aktivitesi bloke edilir
- C5b-9 (MAC) engellenir
- Uzun süreli bir tedavi

# MESAJ

- TMA nedenlerinde morfoloji aynı
- aHUS bir dışlama tanısıdır
- Klinik ve laboratuvar bulguları önemli
- **Transplantasyonda nedeni bilmek önemli**
- **Mutasyon varlığında gidiş kötü**
- **Öncesi hazırlık öneriliyor**
- **Glomerülopatileri izleyerek gelişen TMA'lar**
- **Farklı mekanizmalar**
- **Erken tanı ve tedavi önemli**



**TEŞEKKÜRLER**