HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Caner Alparslan

Antalya - 2016

PLAN

- Amaç
- Tanım
- Epidemiyoloji
- Patofizyoloji
- Ayrıcı Tanı
- Klinik
- Tedavi

AMAÇ

- Trombotik mikroanjiopatiler içerisinde tanımlanan hemolitik üremik sendromun irdelenmesi

TANIM

- Triad
  - Mikroanjiyopatik hemolitik anemi
    - Coombs negatif
  - Trombositopeni
    - <150.000 U/mm^3
  - Akut böbrek hasarı

Hemolitik Üremik Sendrom

- Şiga toksin ilişkili HÜS
- Kompleman ilişkili HÜS
- Streptokokal / Enfeksiyon ilişkili HÜS
- Kobalamin Eksikliği İlişkili HÜS
- Transplantasyon ilişkili HÜS
- İlaç ilişkili HÜS
- Koagülasyon protein ilişkili HÜS
- İkincil HÜS

EPİDEMİYOLOJİ

- Sıklık
  - Değişken
    - Kanada: 1.11 vaka/100.000 çocuk
    - Almanya: 0.7 vaka/100.000 çocuk
    - Avusturya: 0.4 vaka/100.000 çocuk

EPİDEMİYOLOJİ

- En sık etken
  - *E coli* 0157:H7
  - Diğer *E coli*
  - *S dysenteriae* serotype 1

EPİDEMİYOLOJİ

- Geçiş
  - **Kontamine yiyecek tüketimi**
  - İnsandan insana geçiş

EPİDEMİYOLOJİ

- E. Coli O157:H7 için geçiş
  - Biftek
  - Su
  - Pastorize edilmemiş süt
  - Salam
  - Marul
  - Sığır teması
  - Turp filizi
  - Pastorize edilmemiş elma suyu
  - İnsan – insan teması
  - Somon yumurtası
  - Damlacık yolu

EPİDEMİYOLOJİ

- Mevsim
  - Yaz
  - Sonbahar

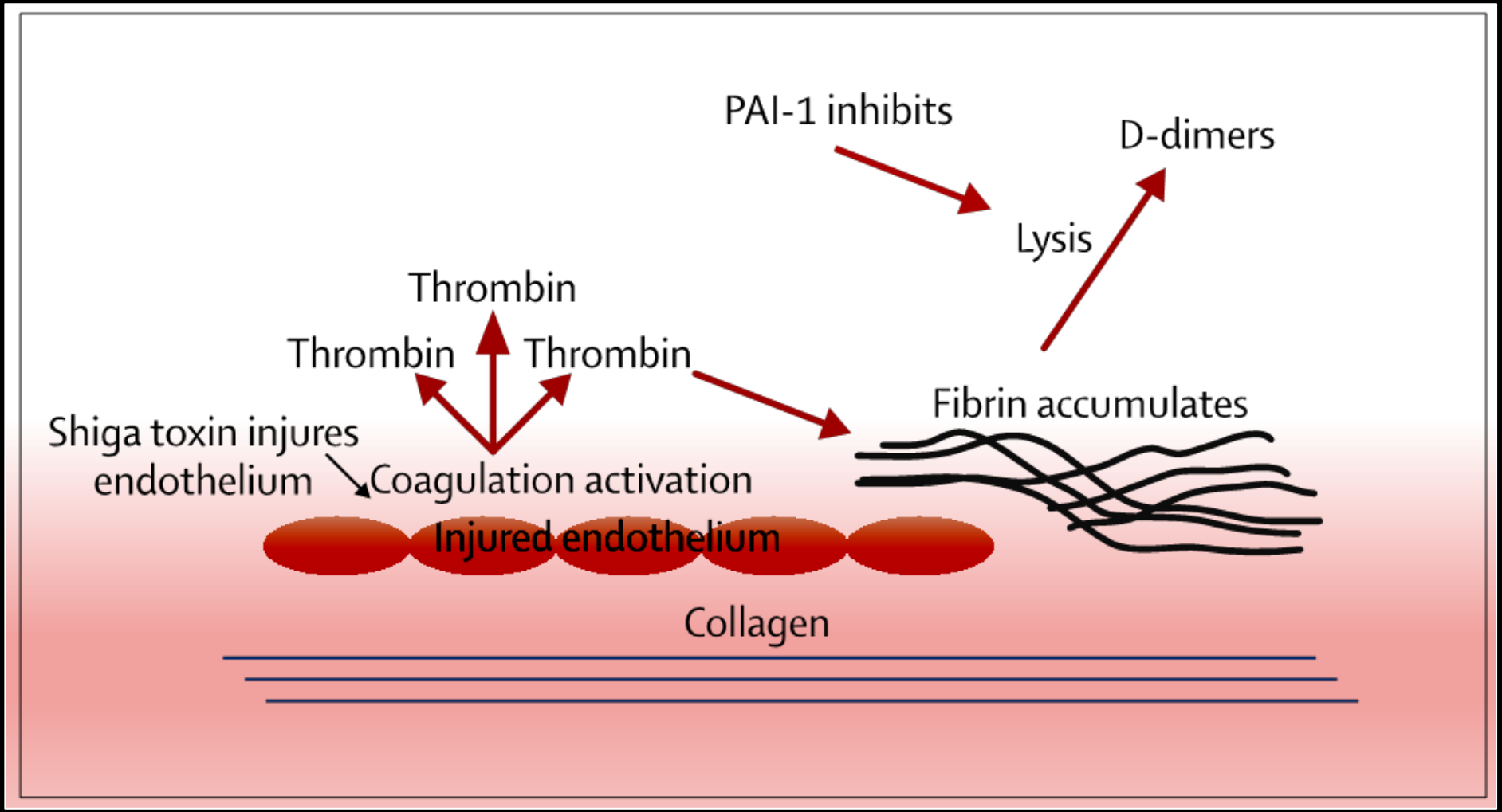
PATOGENEZ

- Şigatoksin
  - *S dysenteriae* serotype 1 tarafından yapılan ana hücre dışı toksin
- Şigatoksin 1 – 2:
  - *E coli* tarafından oluşturulan *S dysenteriae* serotype 1 ile yakın benzerlik gösteren toksin
- STEC:
  - En az bir şigatoksin kodlayan *E coli*
- EHEC:
  - İnsan türüne patolojik olan *E coli*

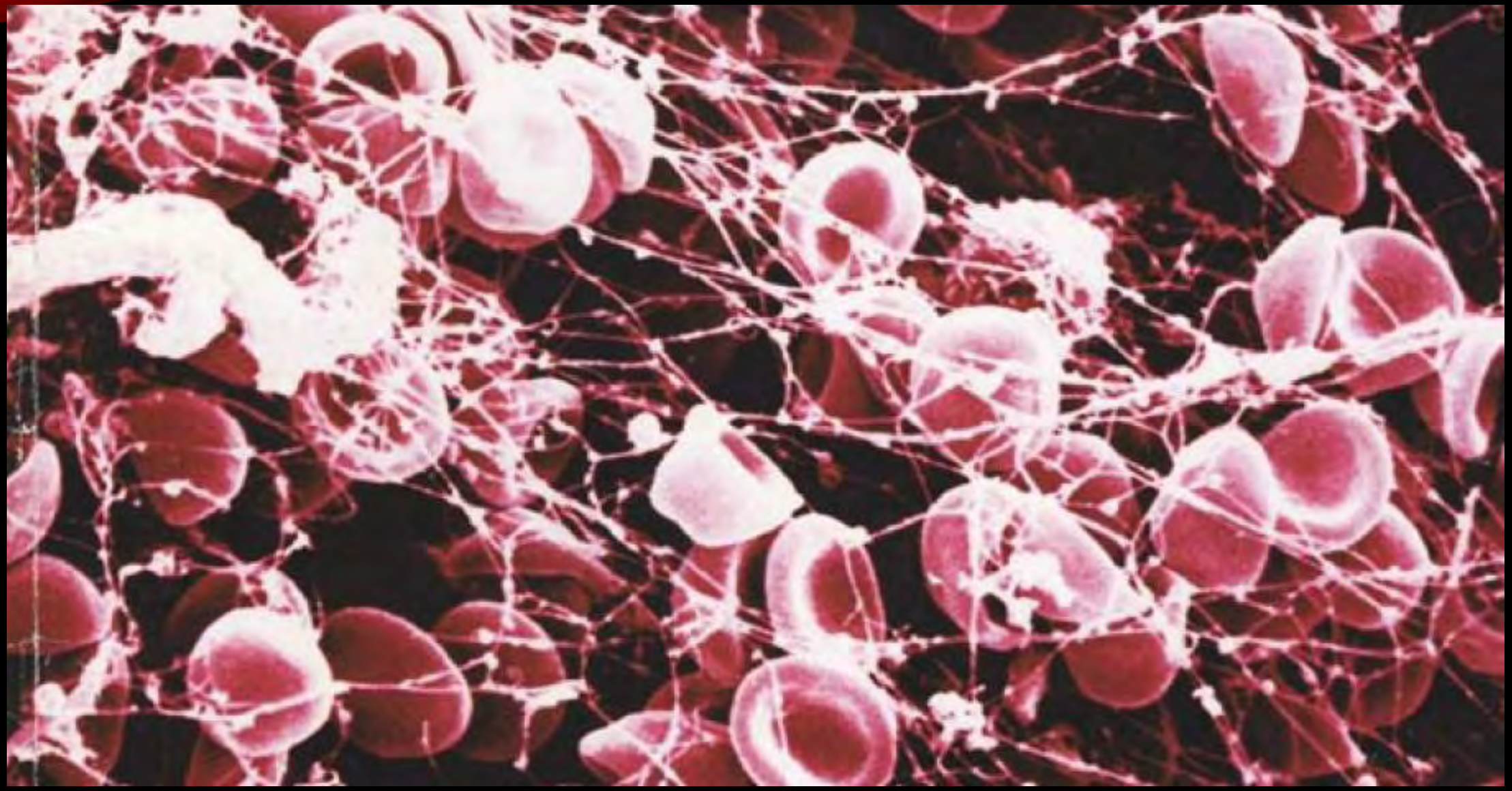
PATOGENEZ

- GB – 3 (Glikosfingolipid globotriaçil seramid)
  - Endotel
  - Glomerül
  - Mezengium
  - Tübül epiteli
- ŞT ilişkili
  - Protein inhibisyonu
  - Apoptozis
  - Gen ekspresyon değişimi

PATOGENEZ

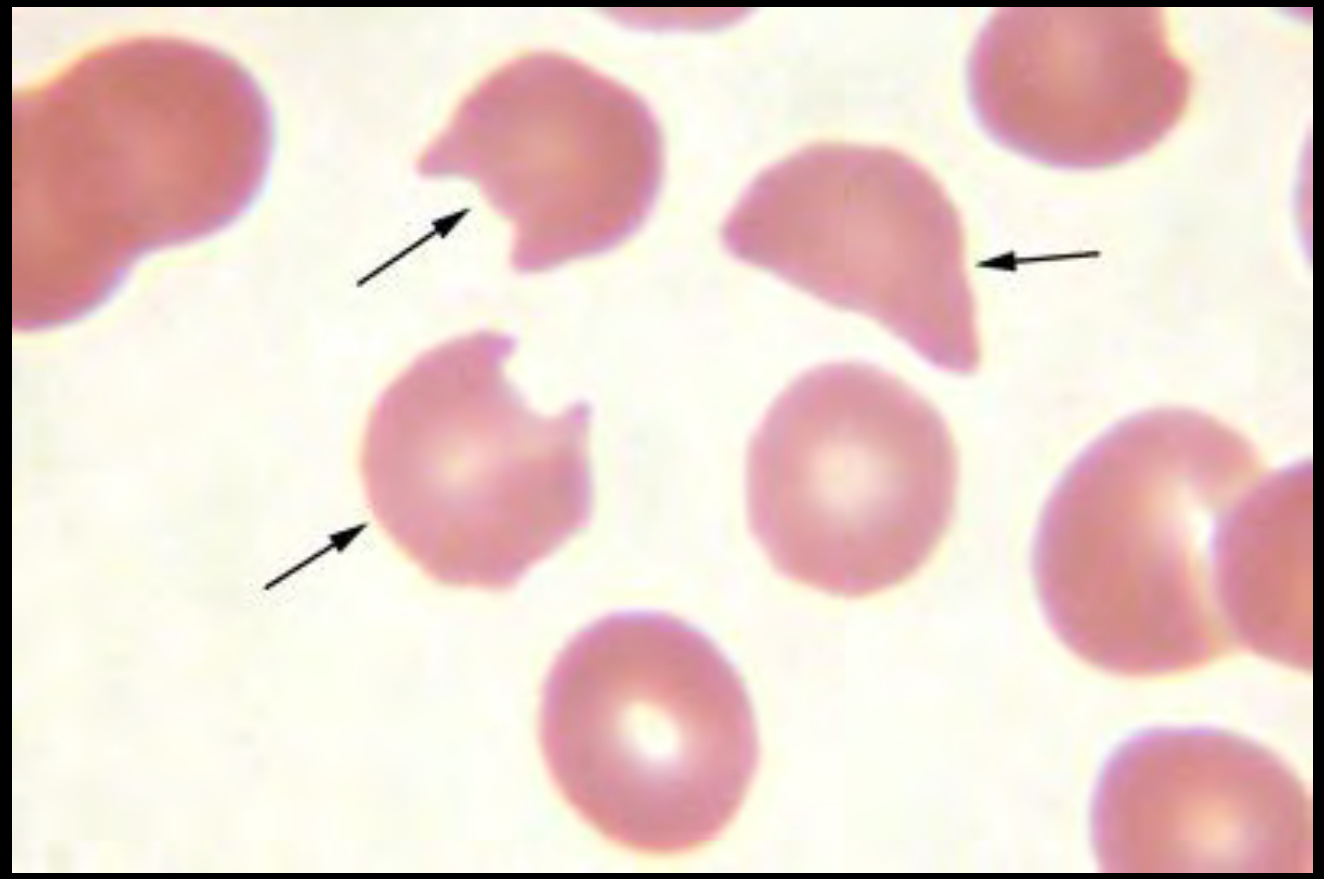

PAI-1 inhibits
D-dimers
Lysis
Thrombin
Thrombin
Thrombin
Fibrin accumulates
Shiga toxin injures
endothelium
Coagulation activation
Injured endothelium
Collagen

PATOGENEZ



PATOGENEZ

- Periferik yayma
  - Şistosit

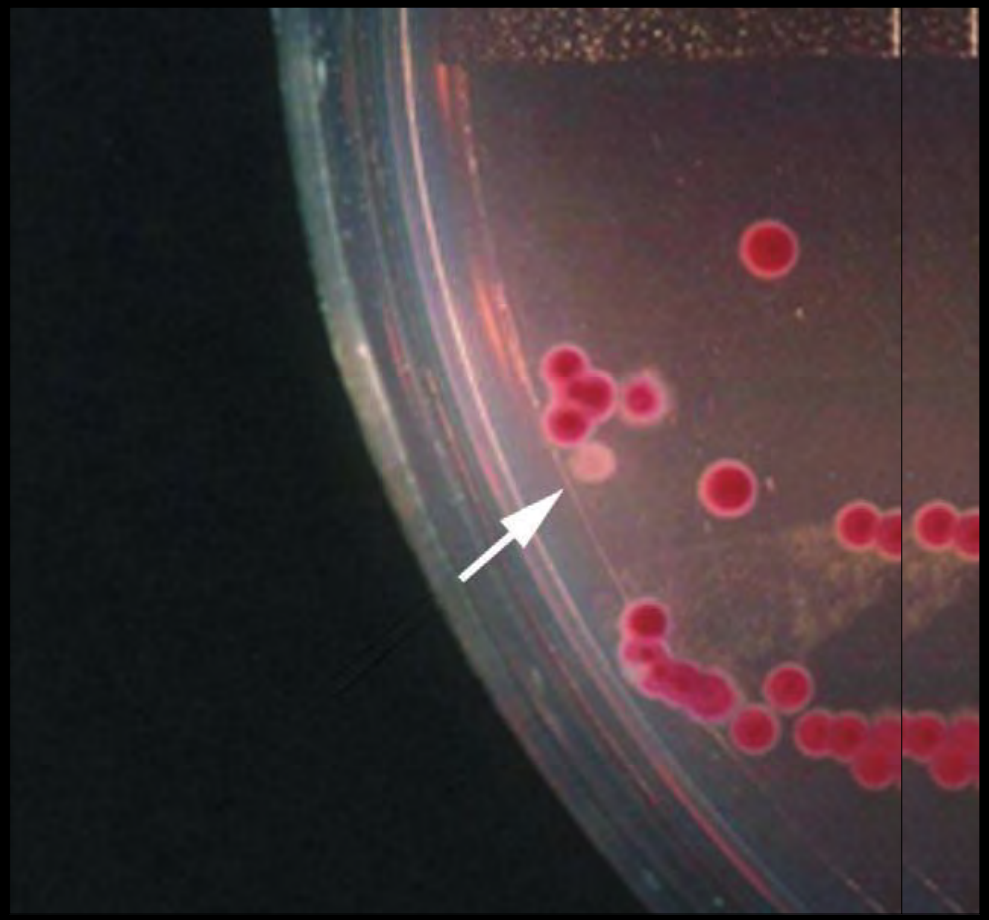


TANI

- Laboratuvar
  - Tam kan sayımı
    - Anemi
    - Trombositopeni
    - Beyaz kan hücre sayısı (Kötü prognostik)
  - Böbrek fonksiyon testleri
    - Üre
    - Kreatinin
  - Koagülasyon parametreleri
    - Normal !!!
  - Periferik yayma
  - Coombs testi

TANI

- Etken
  - Dışkı incelemesi
    - ELISA
    - Sorbitol MacConkey agar
    - PCR



AYIRICI TANI

- Trombotik Trombositopenik Purpura
  - Genetik & Edinsel
  - vonWillebrand proteini
  - Düşük ADAMTS13 seviyesi
  - Derin trombositopeni (genellikle < 40.000 U/mm^3)
  - Ateş
  - Belirgin nörolojik bulgular
  - Göreceli daha hafif renal tutulum

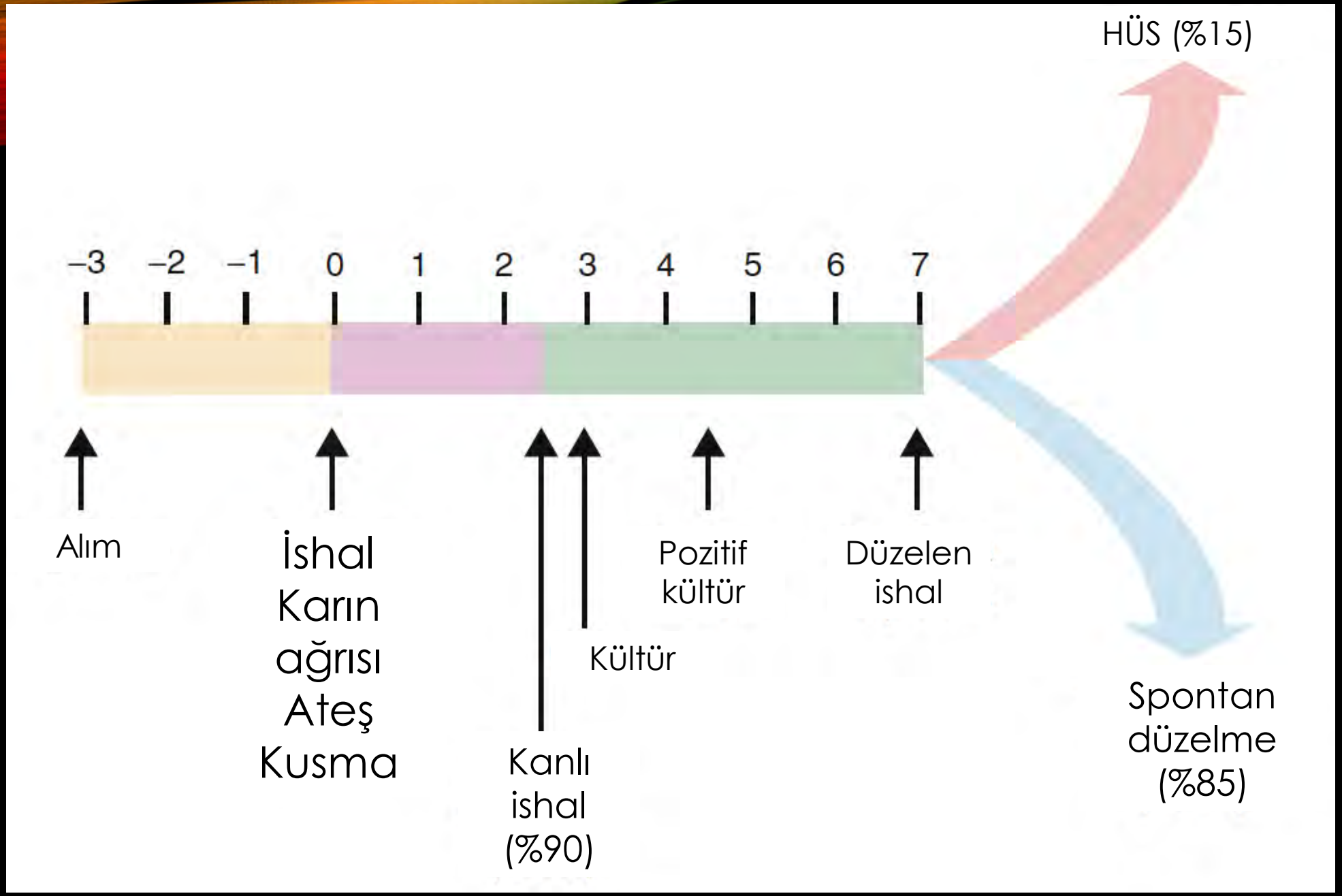
AYIRICI TANI

- Dissemine intravasküler koagülasyon
  - Sepsis
  - Travma
  - Bozulmuş koagülasyon parametreleri
  - Düşük fibrinojen
  - Artmış D-Dimer

AYIRICI TANI

- Vaskülit
  - Çeşitli klinik
  - Çoklu organ tutulumu
  - ANA
  - ANCA

KLİNİK


HÜS (%15)
–3
–2
–1
0
1
2
3
4
5
6
7
Alım
İshal
Karın
ağrısı
Ateş
Kusma
Kanlı
ishal
(%90)
Kültür
Pozitif
kültür
Düzelen
ishal
Spontan
düzelme
(%85)

KLİNİK

- Ani
  - Solukluk
  - Halsizlik
  - İdrar çıkışında azalma (+/-)
  - Ödem

KLİNİK

- Sistem tutulumu
  - Sindirim sistemi ve böbrekler en sık tutulan

KLİNİK

- Sistem tutulumu
  - Sindirim sistemi
    - Toksik megakolon
    - Transmural nekroz
    - Perforasyon
    - İnvajinasyon
    - Kolonik striktür
  - Renal
    - Anüri
    - Hipertansiyon
    - Böbrek yerine koyma tedavisi ihtiyacı
    - Akut kortikal nekroz
    - Kronik böbrek hastalığı

KLİNİK

- Sistem tutulumu
  - Diğer
    - Merkezi sinir sistemi
      - Akut dönem mortalite
      - Letarji, nöbet, irritabilite, parestezi, koma, serebral ödem
    - Pankreas
      - Ağır tutulum, ağır klinik
      - Glukoz intoleransı
      - İnsulin bağımlı diyabet
    - İskelet
    - Miyokart

KLİNİK

- Uzun Dönem:
  - Akut dönemde ileri dönük kötü prognoz belirleyicileri
    - Ciddi hastalık
    - Anuri uzun sürmesi
      - >10 gün; hipertansiyon, proteinüri, mikroalbuminüri ve azalmış GFH
    - Diyaliz tedavisi ihtiyacının uzaması
    - Kolonik yapışıklık
    - Bilirubin safra kesesi taşı
    - Nörolojik sekel (+/-)
    - İnsülin bağımlı diyabet

TEDAVİ

- Destek tedavisi

- Hemoglobin <8 gr/dl
  - ERT
- Trombosit süspansiyonu
  - Aktif kanama
  - Cerrahi müdahale

TEDAVİ

- Destek tedavisi

- Antibiyotik
  - Rutin kullanımı önerilmemekte
  - Sepsis
  - *S pneumoniae* ilişkili: Geniş spektrumlu Gr+

TEDAVİ

- Destek tedavisi

- Hipertansiyon
  - Beta bloker
  - Kalsiyum kanal blokörü
  - ACE-i ve ARB: Kullanımından uzak durulmalı
    - Renal kanlanmada azalma!

TEDAVİ

- Destek tedavisi
- Böbrek yerine koyma tedavisi: 2/3 hastada
  - Merkez tercihi
    - Hemodiyaliz
    - Periton diyalizi
    - Süreki renal replasman tedavisi

TEDAVİ

- Destek tedavisi

- Plazmaferez / Plazma değişimi
  - Yarar ???
  - Erişkin çalışmaları
    - Almanya salgını
    - Danimarka deneyimi
  - Çocuklarda etkinlik tartışmalı

TEDAVİ

- Destek tedavisi
  - Eculizumab
  - C5 monoklonal antikoru
    - Ağır tutulumlar ile sınırlı
    - Vaka bazlı
    - Kılavuz (-)
    - Kapsüllü mikroorganizmalara duyarlı durum
    - Maliyet

S PNEUMONIAE İLİŞKİLİ HÜS

- Çocukluk yaş grubu
- Menenjit
- Ampiyem eşlik eden pnömoni
- Prognoz kötü

- Tedavi
  - Geniş spektrumlu antibiyotik
  - Kan ürünlerinde kaçınılması, gerekli ise yıkanmış ERT ve plazma ile tedavi

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM

- Hemolitik üremik sendrom + Eşlik etmeyen hastalık
- Genetik
  - Faktör H, I, B, MCP, Trombomodulin,.....
- Edinsel
  - Faktör H antikor

- Plazmaferez / Plazma Değişimi
- Eculizumab

OLGU 1

- 18 ay, kız
- 10 gün önce kanlı ishal
  - Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
  - Son 4 gündür dışkıda kan yok
- Başvurudan bir gün önce ani olarak başlayan
  - Solukluk
  - Aktivasyonda azalma
  - Tüm vücutta şişlik
  - İdrar çıkışında azalma

OLGU 1

- Vücut ağırlığı 10.6 kg (son hekim kontrolünde 9 kg) (10-25 p)
- Boy 83 cm (10-25 p)
- Kalp tepe atımı 104/dk, solunum sayısı 26/dk, kan basıncı 88/54 mmHg (<95.p/<95.p), pallor ve anazarka ödem
- Laboratuvar tetkiklerinde
  - Hemoglobin 5.9 g/dl
  - Beyaz kan hücresi 18.000 U/l
  - Trombosit 61.000 U/l
  - Kreatinin 2.1 mg/dl
  - Üre 133 mg/dl
  - Koagülasyon parametreleri; aPTT 34.6 sn, PT 17.7 sn ve INR 1.48
  - Periferik yayma incelemesinde yoğun şistozitler
  - Retikülosit sayımı: %8

OLGU 1

- Görüntüleme
  - Batında invajinasyon ile uyumlu bulgu
    - Cerrahi kararı
- İzlem
  - Letarji,
  - Oksijen ihtiyacı
  - Oligoanüri
  - Hipertansiyon
  - Rektal prolapsus + invajinasyon

OLGU 1

- Batın operasyonu
  - Periton diyalizi ----
  - Hemodiyaliz
    - Dolaşım bozukluğu
  - HDF
- Ağır klinik
  - Tek doz eculimab

OLGU 1

- Mevcut klinik
  - Hipertansiyon YOK
  - Proteinüri YOK
  - Mikroskopik hematüri +
  - Kreatinin: 0.4 mg/dl

OLGU 2

- 2 yaş, erkek
- 1 haftadır sarı, sulu dışkılama
- 2 gündür olan
  - Solukluk
  - Halsizlik

OLGU 2

- Vücut ağırlığı 12.2 kg (10-25 p)
- Boy 86 cm (10-25 p)
- Kalp tepe atımı 122/dk, solunum sayısı 24/dk, kan basıncı 112/78 mmHg (>99.p/>99.p), pallor ve anazarka ödem
- Laboratuvar tetkiklerinde
  - Hemoglobin 5.1 g/dl
  - Beyaz kan hücresi 22.200 U/l
  - Trombosit 181.000 U/l
  - Kreatinin 2.9 mg/dl
  - Üre 140 mg/dl
  - Koagülasyon parametreleri; aPTT 32 sn, PT 15 sn ve INR 1.1
  - Periferik yayma incelemesinde nadir şistozitler
  - Retikülosit sayımı: %4

OLGU 2

- İzlem 24. saatinde
  - Antihipertansif ihtiyacında artış
    - Beta bloker, kalsiyum kanal blokörü, ACE-i, ARB
  - İdrar çıkışında azalma
    - Kreatinin 3.5 mg/dl
    - Anemi +
    - Trombosit: 81.000 U/L
    - Periferik yayma: yaygın şistositler
  - Hemodiyaliz başlangıcı

OLGU 2

- Klinikte hızlı ilerleme
  - Acil eculizumab uygulaması
  - Biyopsi (İzlem 5. gün)
    - Yaygın akut kortikal nekroz
  - İzlem 11. gün
    - 1 ml/kg/saat idrar çıkışı
  - Kreatininde yükselme, metabolik asidoz, hiperpotasemi +
    - Periton diyaliz kateteri
  - Kronik periton diyalizi programı

TEŞEKKÜRLER