

## HEMOLITIČKO-UREMIJSKI SINDROM: ETIOPATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I OSNOVNI PRINCIPI LEČENJA

Dejan Petrović<sup>1</sup>, Petar Čanović<sup>2</sup>, Željko Mijailović<sup>3</sup>, Biljana Popovska Jovičić<sup>3</sup>, Saša Jaćović<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinika za urologiju i nefrologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

<sup>2</sup>Institut za biohemiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

<sup>3</sup>Klinika za infektivne bolesti, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

<sup>4</sup>Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, Beograd

## HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME: ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND BASIC PRINCIPLES OF TREATMENT

Dejan Petrovic<sup>1</sup>, Petar Canovic<sup>2</sup>, Zeljko Mijailovic<sup>3</sup>, Biljana Popovska Jovicic<sup>3</sup>, Sasa Jacovic<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centre for Nephrology and Dialysis, Department of Urology and Nephrology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

<sup>2</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

<sup>3</sup>Department of Infectious Diseases, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

<sup>4</sup>Agency for Medicines and Medical Devices of the Republic of Serbia, Belgrade, Serbia

### SAŽETAK

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) jeste klinički sindrom koji se ispoljava trombocitopenijom, hemoliznom anemijom i akutnim oštećenjem bubrega. Tipični HUS je izazvan dejstvom verotoksina na endotelne ćelije malih krvnih sudova bubrega i mozga. Glavnu ulogu u patogenezi atipičnog HUS-a ima poremećaj regulacije aktivnosti alternativnog puta sistema komplementa (mutacije gena za proteine koji regulišu aktivnost alternativnog sistema komplementa, antitela na faktor komplementa H). Bolest se klinički ispoljava simptomima i znacima oštećenja bubrega i mozga. Dijagnoza HUS-a postavlja se na osnovu smanjenog broj trombocita, mikroangiopatske hemolizne anemije (negativan Coombsov test, smanjena koncentracija haptoglobina, povećana koncentracija ukupnog bilirubina i laktat dehidrogenaze u serumu, povećan broj šizocita u razmazu periferne krvi) i povećane koncentracije kreatinina u serumu. Za razlikovanje tipičnog od atipičnog HUS-a treba uraditi mikrobiološki pregled stolice, izmeriti titar antiverotoksin-antitela i antilipopolisaharid-antitela, odrediti aktivnost enzima ADAMTS13 (mutacija gena za ADAMTS13, anti-ADAMTS13-antitela) i ispitati aktivnost alternativnog puta sistema komplementa (C3 komponenta komplementa, faktor komplementa H, I, B, ispoljavanje MCP na mononuklearnim ćelijama iz periferne krvi, anti-CFH-antitela). Bolesnici sa tipičnim HUS-om leče se rastvorima za infuziju, antibioticima koji ne povećavaju oslobađanje verotoksina i dijaliznom potpornom terapijom. Kod bolesnika s atipičnim HUS-om plazmafereza je terapijski postupak prve linije, a kod bolesnika kod kojih postoji rezistencija ili zavisnost od plazmafereze primenjuje se blokator C5 komponente komplementa (eculizumab).

**Ključne reči:** hemolitičko-uremijski sindrom; atipični hemolitičko-uremijski sindrom; plazmafereza; komplement C5; antitela, monoklonska.

### ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a clinical syndrome that is manifested by thrombocytopenia, hemolytic anemia and acute renal failure. A typical HUS is caused by the action of verotoxin on endothelial cells of small blood vessels of the kidneys and the brain. The disorder of regulation of the alternative pathway of the complement system (mutations of genes for proteins that regulate the activity of the alternative complement system, antibodies to the complement factor H) plays the main role in the pathogenesis of atypical HUS. The disease is clinically manifested by symptoms and signs of damage to the kidneys and brain. The diagnosis of HUS is set on the basis of the reduced number of platelets, microangiopathic hemolytic anemia (negative Coombs test, decreased haptoglobin concentration, increased serum total bilirubin and lactate dehydrogenase, the number of schizonts in peripheral blood smear) and increased creatinine concentration in serum. To distinguish the typical from the atypical HUS it is necessary to perform microbiological examination chairs, measured titer anti-verotoxin antibodies and anti-lipopolysaccharide-antibodies and determine the activity of the enzyme ADAMTS13 (mutations in ADAMTS13, anti-ADAMTS13 antibody) and examine the activity of the alternative pathway of the complement system (C3 component of complement, the complement factor H, I, B, expression of MCP on mononuclear cells from peripheral blood. anti-CFH-antibodies). Patients with typical HUS infection are treated with solutions for infusion, antibiotics that do not increase the release of verotoxin dialysis and supportive therapy. In patients with atypical HUS, a therapeutic plasmapheresis is a first-line process, while in patients where there is resistance or dependence of applied plasmapheresis the blocker of the C5 component of complement (eculizumab) is used.

**Key words:** hemolytic-uremic syndrome; atypical hemolytic uremic syndrome, plasmapheresis; complement C5; antibodies, monoclonal.

## UVOD

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) jeste klinički sindrom koji se odlikuje smanjenim brojem trombocita, mikroangiopatskom hemoliznom anemijom (MAHA), stvaranjem krvnih ugrušaka u malim krvnim sudovima (mikrotromboza) i akutnim oštećenjem bubrega (1). Oštećenje eritrocita (šizociti) nastaje usled prolaska ovih ćelija kroz sužene delove mikrocirkulacije u kojima je ubrzan protok krvi (Coombsov test negativan). Na pojačanu hemolizu eritrocita ukazuje smanjena koncentracija haptoglobina, povećana koncentracija ukupnog bilirubina i povećana koncentracija laktat dehidrogenaze u serumu (LDH) (1). Najznačajnija komplikacija HUS-a je razvoj akutnog oštećenja bubrega, a kod 20% bolesnika dolazi do razvoja završnog stadijuma hronične bolesti bubrega (1, 2).

## ETIOPATOGENEZA HUS-A

U zavisnosti od etiopatogeneze razlikujemo dva tipa HUS-a: tipični i atipični (3, 4). Tipični HUS nastaje kao posledica oštećenja endotelinih ćelija, koje je izazvano Shiga toksinom (Shiga toksin I [Stx 1]) koji stvara *Escherichia coli* serotip O157:H7 (1–3). Tipični HUS se u literaturi označava još i kao STEC-HUS (Stx-producing *Escherichia coli*-associated HUS) (HUS povezan sa dijarejom). Shiga toksin (verotoksin) jeste egzotoksin, protein molekulske mase od 70 kDa, koji se sastoji od jedne A subjedinice (33 kDa) i pet B subjedinica (svaka po 7.7 kDa) (3, 4). Svaka B subjedinica se visokim afinitetom vezuje za globotriaosylceramide (Gb3) receptore, koji se nalaze u membrani endotelinih ćelija glomerula, epitelnim ćelijama tubula i mezangijumskim ćelijama (3, 4). Vezivanjem za Gb3 receptor na membrani endotelinih ćelija glomerula, Shiga toksin I ispoljava direktno toksično dejstvo, stimuliše lučenje velikih molekula von Willebrandovog faktora – vWF (multimeri), povećava ispoljavanje receptora za trombocite, aktivira trombocite (stvaranje ugrušaka krvi) i povećano ispoljava P-selektin (aktivacija alternativnog puta sistema komplementa) (3, 4). Menjajući površinu endotelinih ćelija, Shiga toksin I može da ošteti funkciju enzima ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13) i da na taj način doprinese stvaranju ugrušaka krvi u mikrocirkulaciji ciljnih organa (bubrega, mozak) (3, 4). Atipični HUS (aHUS) nastaje zbog poremećaja funkcije proteina koji regulišu aktivnost alternativnog puta sistema komplementa: faktor komplementa H (CFH), faktor komplementa I (CFI), faktor komplementa B (FCB), membrana kofaktor protein (CD46) i C3 komponenta komplementa (4, 5).

Sistem komplementa predstavlja skup cirkulišućih i membranskih proteina koji imaju važnu ulogu u odbrani

domaćina od mikroorganizama, ali i u oštećenju tkiva koje je posredovano antitelima. Postoje tri glavna puta aktivacije sistema komplementa: klasični, lektinski i alternativni (5–9). Centralnu ulogu u sva tri puta aktivacije komplementa ima protein C3, koji je ujedno i najzastupljenija komponenta komplementa u serumu (5–9). Klasičan put aktivacije sistema komplementa započinje kada se antitela (klase IgG ili IgM) vežu za antigen, aktivira se C1 komponenta komplementa, koja cepa komponentu komplementa C4 na C4a i C4b. Fragment C4b cepa C2 komponentu komplementa (C2a, C2b), pri čemu nastaje C3 konvertaza (C4b2a). C3 konvertaza klasičnog puta razlaže C3 komponentu komplementa na C3a i C3b. Fragment C3b se vezuje za C3 konvertazu (C4b2a), pri čemu nastaje C5 konvertaza klasičnog puta sistema komplementa (C4b2a3b). C5 konvertaza razlaže C5 komponentu komplementa na C5a i C5b, i omogućava stvaranje kompleksa C5b-9 (membrane attack complex – MAC), koji oštećuje membrane ćelija (membrane endotelinih ćelija kod aHUS-a) (5–9). Lektinski put aktivacije sistema komplementa započinje bez prisustva antitela, kada se protein plazme lektin veže za manozu i nastane manose-binding lectin (MBL). MBL je po građi sličan C1 komponenti komplementa klasičnog puta i može da aktivira C4 komponentu komplementa. Dalji koraci u aktivaciji sistema komplementa su isti kao i kod klasičnog puta (5–9). Alternativni put aktivacije sistema komplementa je stalno aktivan (nizak stepen aktivnosti) zbog spontane hidrolize C3 komponente komplementa. Fragment C3b se vezuje za Bb (faktor B se pod dejstvom proteaze razlaže na fragment Bb). Tako nastali kompleks C3bBb razlaže nove C3 komponente komplementa (C3a, C3b) i označava se kao „C3 konvertaza alternativnog puta sistema komplementa“ (5–9). Fragment C3b se vezuje za C3bBb i tom prilikom nastaje C5 konvertaza alternativnog puta sistema komplementa (C3bBb3b). Razlaganjem C5 komponente komplementa nastaje C5b-9 kompleks, koji razgrađuje membrane ćelija organa (membrane endotelinih ćelija glomerula kod aHUS-a) (5–9).

Zbog stalne aktivnosti, alternativni put sistema komplementa je pod čvrstom kontrolom regulatornih proteina (proteini koji regulišu aktivnost alternativnog puta sistema komplementa) (5–9). Postoje dve grupe regulatornih proteina. Prvu grupu regulatornih proteina čine proteini koji su prisutni u cirkulaciji (regulatori „solubilne“ ili „fluidne“ faze). Oni blokiraju aktivaciju klasičnog i alternativnog puta sistema komplementa. C1 inhibitor/C1 inhibitor (C1INH) i C4-vezujući protein/C4 binding protein (C4BP) značajni su za kontrolu aktivacije klasičnog puta sistema komplementa (C1INH može da blokira i vezivanje lektina za manozu), dok faktor komplementa H (CFH) i faktor komplementa I (CFI) blokiraju aktivaciju alternativnog puta sistema komplementa (5–9). Drugu grupu regulatornih proteina

čine proteini koji su vezani za membrane ćelija (membranski regulatorni proteini), a označavaju se još i kao regulatori „solidne“ faze aktivacije sistema komplementa (5–9). U ovu grupu regulatornih proteina spadaju: membranski kofaktor protein (MCP ili CD46), receptor za komplement tip 1/complement receptor 1 (CR1 ili CD35), DAF (decay accelerating factor) i protektin/protectin (CD59) (5–9). Klasterin (SP-40), vitronektin (S protein) i complement factor H related 1 (CFHR1) regulišu aktivaciju završnog puta sistema komplementa. Faktor komplementa H (solubilisan), MCP (CD46) i CR1 (membranski proteini) vezuju se za C3b fragment komponente komplementa i blokiraju vezivanje faktora B u alternativnom putu sistema komplementa (5–9). Faktor komplementa H (CFH) najznačajniji je protein za regulaciju aktivnosti alternativnog puta sistema komplementa. To je protein plazme, molekulske mase 150 kDa, koji sadrži dva mesta za vezivanje C3b fragmenta komponente komplementa C3 i koji u fiziološkim uslovima štiti domaćina od oštećenja izazvanog aktivacijom alternativnog puta sistema komplementa. Nedostatak ili poremećaj funkcije faktora H (mutacija gena 1q32 (20–30%), anti-CFH-antitela (60%)) za posledicu ima pojačanu aktivnost fragmenta C3b, pojačanu aktivaciju sistema komplementa (C3a, C5a, C5b-9), oštećenje endotelnih ćelija i stvaranje krvnih ugrušaka u malim krvnim sudovima organa, uključujući i bubrege (5–9).

### KLINIČKA SLIKA

Kod bolesnika sa tipičnim HUS-om (STEC-HUS), pre kliničkog ispoljavanja bolesti javlja se infekcija gastrointestinalnog trakta sojem *Escherichia coli*, koji proizvodi Shiga toksin (muka, gađenje, proliv, krvave stolice i bol u abdomenu). Klinička slika HUS-a zavisi od organa u kojima se odigrava mikrotromboza. Zahvaćenost

bubrega se manifestuje porastom koncentracije kreatinina u serumu (smanjenje jačine glomerulske filtracije) i razvojem oligoanurije (patološki sediment, hipertenzija). Kod 30–40% bolesnika potrebna je dijalizna potporna terapija, a kod 20% bolesnika, posle oporavka od STEC-HUS-a dolazi do razvoja hronične bolesti bubrega (hipertenzija, proteinurija, mikrohematurija) (3, 4). Kod 20–25% bolesnika sa STEC-HUS-om dolazi do zahvaćenosti centralnog nervnog sistema (pospanost, dezorjentisanost, hemipareza, konvulzije) (3, 4). Kod bolesnika sa aHUS-om, u prodromalnoj fazi, klinička slika zavisi od kliničkog stanja koje je uzrokovalo razvoj aHUS-a (okidači aHUS-a), a bubrege i mozak su takođe dva primarna ciljna organa u kojima se odigrava proces mikrotromboze i oštećenja, sa već pomenutim kliničkim manifestacijama (5, 6).

### DIJAGNOSTIKA

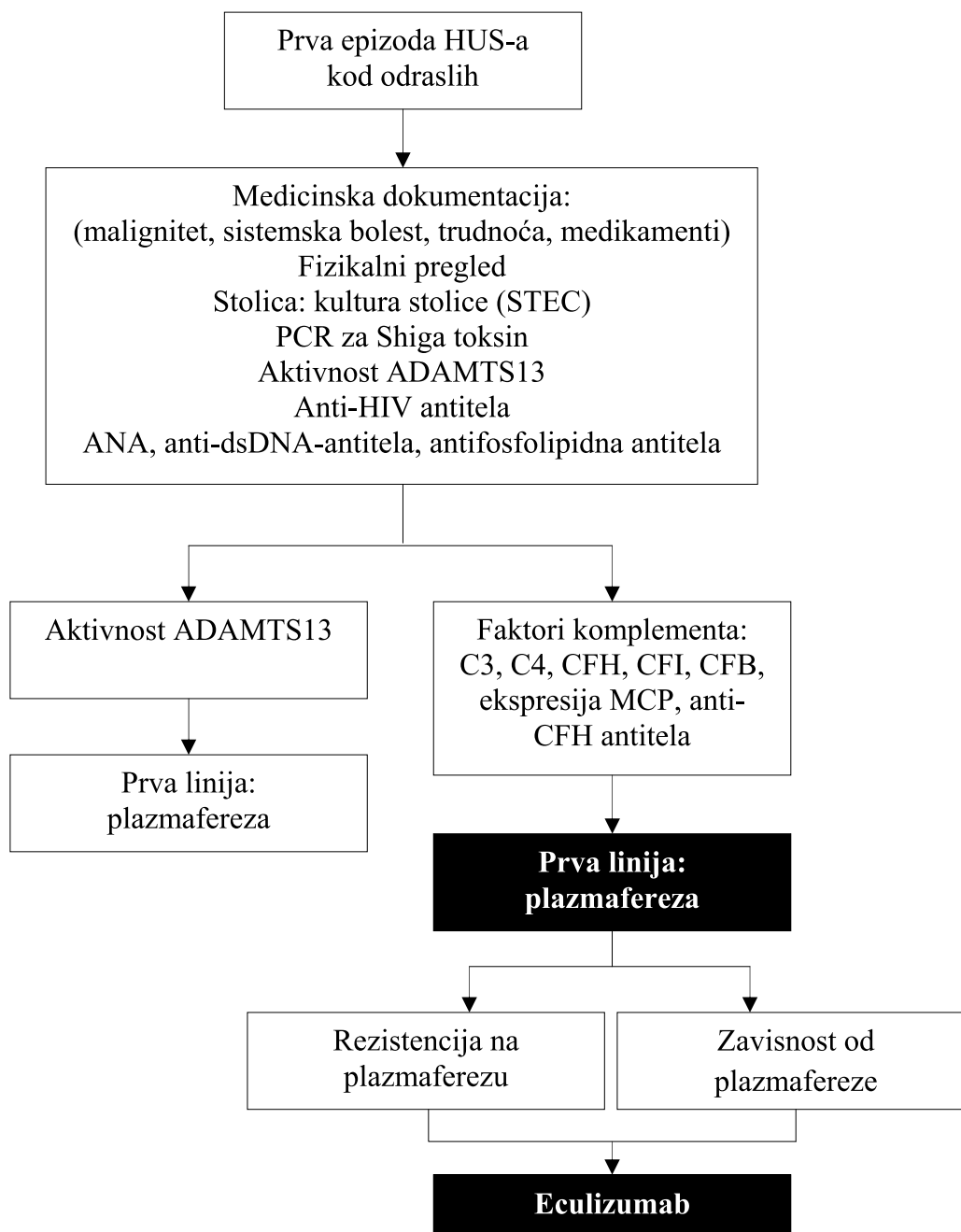
Za dijagnostikovanje tipičnog HUS-a treba uraditi mikrobiološka ispitivanja (kultura stolice ili brisa rektuma (kultura stolice za STEC [O157:H7]), antilipopolisaharidna antitela (anti-LPS antitela) i PCR (polymerase chain reaction) za Shiga toksin. Dijagnostikovanje poremećaja regulacije alternativnog puta sistema komplementa uključuje: određivanje koncentracije C3 i C4 komponente komplementa u serumu (normalna koncentracija C3 u serumu iznosi 660–1250 mg/l, nefelometrija), test za dokazivanje C3 nefritičkog faktora (C3 nephritic factor – C3NF), određivanje koncentracije CFH (normalno iznosi 330–680 mg/l, ELISA), CFI (normalno iznosi 40–80 mg/l, ESLISA) i CFB (normalno iznosi 93–380 mg/l, nefelometrija) u serumu. Vrednosti CFH i CFI manje od 60% normalne vrednosti ukazuju na postojanje deficita (5–9). Dijagnostikovanje aHUS-a uključuje i procenu ispoljavanja membranskog kofaktor proteina (MCP) na

Tabela 1. Ispitivanja alternativnog puta sistema komplementa

Ispitivanje kaskade alternativnog puta sistema komplementa
C3 komponenta komplementa
faktor komplementa H / complement factor H (CFH)
faktor komplementa I / complement factor I (CFI)
faktor komplementa B / complement factor B (CFB)
Test za dokazivanje C3 nefritičkog faktora (C3 nephritic factor [C3NF])
Test za dokazivanje antitela: anti-CFH antitela, anti-CFB antitela
Test za ispoljavanje MCP na mononuklearnim ćelijama periferne krvi
Test za mutacije gena regulatornih proteina
faktor komplementa H / complement factor H (CFH)
faktor komplementa I / complement factor I (CFI)
membranski kofaktor protein / membrane cofactor protein (MCP/CD46)
faktor komplementa B / complement factor B (CFB)

membrani leukocita (polimorfonuklearni ili mononuklearni leukociti) FASC (fluorescence-activated cell sorter) metodom i analizu mutacije gena za CFH, CFI, CFB, MCP, C3 i određivanje titra anti-CFH-antitela, tabela 1 (5–9). Za diferencijalnu dijagnozu aHUS-a treba uraditi koncentraciju enzima u jetri (HELLP sindrom), aktivnost ADAMTS13 (trombotična trombocitopenijska purpura – TTP), test za trudnoću (okidač razvoja aHUS-a)

i testove za dijagnostikovanje autoimunskih bolesti (okidač za razvoj aHUS-a): antinuklearna antitela – ANA (sistemska eritemski lupus), anti-dsDNA antitela (sistemska eritemski lupus), antitela na antigene citoplazme neutrofila – ANCA (vaskulitis), antifosfolipidna antitela: lupus antikoagulans (LA), kardiolipinska antitela (aCL), anti-β2-GPI antitela (antifosfolipidni sindrom – APS/CAPS) (5–12).



Slika 1. Algoritam za lečenje aHUS-a

HUS – hemolitičko-uremijski sindrom, Stx – Shiga toksin, STEC – Stx-producing Escherichia coli, PCR – polymerase chain reaction, ANA – antinuklearna antitela, C3 – komponenta komplementa C3, C4 – komponenta komplementa C4, CFH – faktor komplementa H, CFI – faktor komplementa I, CFB – faktor komplementa B, MCP – membranski kofaktor protein  
 Izmenjeno prema referenci (23).

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

U kliničkoj praksi HUS treba razlikovati od trombotične trombocitopenijske purpore (TTP). TTP je klinički sindrom koji se odlikuje trombocitopenijom, hemoliznom anemijom, akutnim oštećenjem centralnog nervnog sistema i blagim do umerenim oštećenjem bubrega (13, 14). Na površini endotelnih ćelija malih krvnih sudova organa, veliki molekuli von Willebrandovog faktora (oslobađaju se iz endotelnih ćelija) razgrađuju se pod dejstvom enzima metaloproteaze ADAMTS13 (stvara se u jetri i vezuje se za površinu endotelnih ćelija u malim krvnim sudovima). Na taj način se sprečava njihovo međusobno povezivanje, spajanje s trombocitima, stvaranje ugrušaka krvi (krvni ugrušci se sastoje od vWF, trombocita i fibrinogena/fibrina) (13, 14). Nedostatak (mutacija gena 9q34 za ADAMTS13) ili smanjena aktivnost (anti-ADAMTS13-antitela) ovog enzima za posledicu imaju pojačanu mikrotrombozu u centralnom nervnom sistemu i bubregu (13, 14). Normalna aktivnost enzima ADAMTS13 iznosi od 30–120%, a aktivnost  $\leq 10\%$  ( $\leq 5\%$ ) ukazuje na trombotičnu trombocitopenijsku purpuru (TTP) (13, 14). Lečenje trombotične trombocitopenijske purpore sastoji se od infuzije sveže smrznute plazme i plazmafereze. Plazmaferezom se odstranjuju anti-ADAMTS13-antitela i obnavlja aktivnost ovog enzima (za supstituciju se koristi sveža smrznuta plazma) (13, 14). Kod bolesnika sa lošom kontrolom bolesti uključuje se i imunosupresivna terapija (kortikosteroidi, rituksimab) (13, 14).

## LEČENJE

Lečenje tipičnog HUS-a se sastoji od primene rastvora za infuziju (optimalni hemodinamski status bolesnika), antibiotika i dijalizne potporne terapije (akutno oštećenje bubrega). Od antibiotika se primenjuju ciprofloksacin, meropenem, fosfomicin i hloramfenikol (ne povećavaju oslobađanje Shiga toksina i ne povećavaju rizik od razvoja HUS-a) (3, 4).

Bolesnik sa aHUS-om treba da se leči u specijalizovanoj zdravstvenoj ustanovi (jedinica intenzivnog lečenja), koja je opremljena i primenjuje različite modalitete dijalizne potporne terapije i plazmaferezu u svakodnevnoj kliničkoj praksi (5, 6). Transfuzija trombocita je kontraindikovana zbog mogućnosti pogoršanja stvaranja ugrušaka krvi u malim krvnim sudovima različitih organa (bubrega), osim kod bolesnika koji krvare i kod kojih je planirana hirurška intervencija (broj trombocita manji od  $30 \times 10^9/l$ ) (5, 6). Plazmafereza je prva linija lečenja bolesnika sa aHUS-om (5, 6, 15–21). Plazmaferezom se odstranjuju izmenjeni, nefunkcionalni proteini koji regulišu aktivnost alternativnog puta sistema komplementa (CFH, CFI, CFB, C3), kao i autoantitela na CFH (anti-CFH antitela) (5, 6,

15–21). Za nadoknadu (supstituciju) odstranjene plazme koristi se sveža smrznuta plazma, koja sadrži funkcionalne proteine sistema komplementa i obnavlja njihovu koncentraciju u serumu bolesnika (5, 6, 15–21). Plazmaferezu treba primeniti unutar 24 h od kliničkog ispoljavanja aHUS-a, svakodnevno tokom 3–5 dana, menja se 1,0–1,5 volumen plazme (60–65 ml/kg), a za supstituciju se koristi sveža smrznuta plazma (5, 6, 15–21). U toku lečenja plazmaferezom, svakodnevno se određuje broj trombocita u krvi, koncentracija kreatinina i koncentracija laktat dehidrogenaze u serumu. Odnos koncentracije LDH u serumu pre treće i pre prve sesije plazmafereze manji od 0,6 ( $LDH3/LDH1 < 0,6$ ) ukazuje na dobar odgovor na lečenje plazmaferezom. Ako se aktivnost bolesti kontroliše svakodnevnim plazmaferezama, preporučuje se postepeno smanjivanje njene učestalosti: pet puta nedeljno u toku dve nedelje, a zatim tri puta nedeljno u toku dve nedelje. Učestalost plazmafereze nije isključiva, ona se prilagođava svakom bolesniku (rizik od plazmafereze, broj trombocita, koncentracija kreatinina i LDH u serumu) (5, 6, 15–21). Ukoliko se posle pet uzastopnih svakodневnih plazmafereza održava hemoliza ili ne oporavlja funkcija bubrega, govori se o nekontrolisanom aHUS-u, čak i ako se broj trombocita poveća do normalnog broja. Nekontrolisani aHUS je indikacija da se lečenje nastavi plazmaferezom ili da se primeni blokator C5 komponente komplementa (eculizumab) (5, 6, 15–21). Kod bolesnika sa aHUS-om i anti-CFH-antitelima pored plazmafereze, istovremeno se primenjuje imunosupresivna terapija (kortikosteroidi, azatioprin, mikofenolat mofetil, ciklofosamid, rituksimab), radi sprečavanja relapsa aHUS-a. Glavni nedostaci u lečenju bolesnika sa aHUS-om plazmaferezom jesu: tehnička opremljenost ustanove (aparati za plazmaferezu), potrošni materijal za plazmaferezu, vaskularni pristup za plazmaferezu (komplikacije povezane s plasiranjem centralnog venskog katetera), rastvor za supstituciju (alergijska reakcija na svežu smrznutu plazmu), stručan i uigran tim zdravstvenih radnika (stalna edukacija kadra) (20–22).

Kod bolesnika sa aHUS-om, kod kojih postoji rezistencija (nemogućnost povećanja broja trombocita do normalnog praga ( $\square 150 \times 10^9/l$ ), smanjenja koncentracije LDH u serumu na normalan nivo, smanjenja koncentracije kreatinina u serumu za najmanje 25% u odnosu na početnu vrednost (smanjenje koncentracije kreatinina u serumu za  $\geq 25\%$ ) posle pet uzastopnih svakodnevnih plazmafereza) ili nekompletan odgovor na plazmaferezu (održiva hemoliza i/ili trombocitopenija i/ili odsustvo popravljavanja funkcije bubrega posle), zavisnost od plazmafereze (relaps bolesti posle prekidanja plazmafereze: pad broja trombocita, porast koncentracije LDH u serumu), nepodnošljivost sveže smrznute plazme, nemogućnost plasiranja centralnog venskog katetera za plazmaferezu) u lečenju se primenjuje blokator C5 komponente

komplementa (monoklonsko antitelo eculizumab) (23–27). Terapijska koncentracija eculizumaba u serumu od 50–100 µg/ml, obezbeđuje kompletnu blokadu aktivnosti završnog komplementa (povećava se broj trombocita, smanjuje se koncentracija LDH u serumu, stabilizuje se koncentracija kreatinina u serumu – oporavak funkcije bubrega) (23–27). Lečenje se sastoji od dve faze: inicijalna i faza održavanja. U inicijalnoj fazi eculizumab se primenjuje u dozi od 900 mg, u obliku i. v. infuzije u toku 25–45 minuta, jednom nedeljno tokom četiri nedelje. U fazi održavanja eculizumab se primenjuje u dozi od 1.200 mg, u obliku i. v. infuzije u toku 25–45 minuta, pete nedelje, a zatim svake druge nedelje (pet doza) (23–27). Eculizumab povećava rizik od meningokokne infekcije, zbog toga je neophodno primeniti meningokoknu vakcinu (najmanje dve nedelje pre primene eculizumab-a (US Advisory Committee in Immunization Practices – USACIP) ili dugotrajnu profilaksu antibiotikom (azithromycin) (neophodan je monitoring bolesnika za otkrivanje ranih znakova meningokokne infekcije) (23–27). Procena odgovora na primenjenu terapiju uključuje praćenje broja trombocita, određivanje koncentracije kreatinina i laktat dehidrogenaze u serumu na svake dve nedelje. Remisija aHUS-a (normalizacija hematoloških parametara) definiše se kao normalan broj trombocita (broj trombocita > 150 x 10<sup>9</sup>/l) i normalna koncentracija LDH u serumu, u najmanje dva uzastopna merenja, s razmakom od najmanje četiri nedelje (≥ 4 nedelje) (23–27). Posle primene eculizumaba i postizanja kompletne remisije potreban je monitoring za otkrivanje simptoma i znakova aHUS-a u periodu od najmanje 12 nedelja (tri meseca) (23–27).

## ZAKLJUČAK

Rano dijagnostikovanje HUS-a i precizno razlikovanje tipičnog od atipičnog HUS-a omogućava pravovremenu primenu odgovarajućeg lečenja. Savremeno lečenje aHUS-a uključuje plazmaferezu, imunosupresivne agense i blokator C5 komponente komplementa (eculizumab) i u značajnoj meri popravlja ishod.

## ZAHVALNOST

Autori zahvaljuju Ministarstvu za prosvetu i nauku Republike Srbije za projekat N0175014 čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku istraživanja.

## LITERATURA

- Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1035–50.
- Petrović D. Akutno oštećenje bubrega: etiologija, dijagnostika i lečenje. *Medicinska Istraživanja* 2011; 45: 7–13.
- Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 622–33.
- Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RAK. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 658–69.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Eng J Med* 2009; 361: 1676–87.
- Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 2013; 33: 508–30.
- McCaughan JA, Orourke DM, Courtney AE. The complement cascade in kidney disease: from sideline to center stage. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 604–14.
- Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol* 2013; 33: 479–92.
- Koscielska-Kasprzak K, Bartoszek D, Myszk M, Zabinska M, Klinger M. The complement cascade and renal disease. *Arch Immunol Ther Exp* 2014; 62: 47–57.
- Nikolić A, Petrović D, Tirmenštajn-Janković B, Živanović M, Veselinović M, Stojimirović B. Dijagnostika i lečenje lupus nefritisa. *Timoč Med Glas* 2011; 36: 48–55.
- Nikolić A, Petrović M, Đurđević P, Veselinović M, Petrović D. Pulmo-renalni sindrom: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. *Med Čas* 2011; 45: 36–41.
- Cvetković M, Nikolić A, Veselinović M, Petrović D. Vaskulitisi malih krvnih sudova bubrega: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. *Med Čas (Krag)* 2014; 48: 54–8.
- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Eng J Med* 2002; 347: 589–600.
- Barbour T, Johnson S, Cohnez S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2673–85.
- Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 1180–96.
- Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in immunologic renal disease. *Blood Purif* 2012; 33:190–8.
- Sanchez AP, Ward DM. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Semin Dial* 2012; 25: 119–31.
- Clark WF. Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Semin Dial* 2012; 25: 214–9.
- Baweja S, Wiggins K, Lee D, Blair S, Fraenkel M, McMahon LP. Benefits and limitations of plasmapheresis in renal disease: an evidence-based approach. *J Artif Organs* 2011; 14: 9–22.

20. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013; 28: 145–284.
21. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 181–90.
22. Kaplan A. Complications of apheresis. *Semin Dial* 2012; 25: 152–8.
23. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V; on behalf of the French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 643–57.
24. Keating GM. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs* 2013; 73: 2053–66.
25. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169–81.
26. Verhave JC, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Novel aspect of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(Suppl 4): 131–41.
27. Davin JC, van de Kar NCAJ. Advances and challenges in the management of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Ther Adv Hematol* 2015; 6: 171–85.