

# 103

## ATIPIČNI HEMOLITIČKO-UREMIJSKI SINDROM (aHUS)

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom (dalje u tekstu: aHUS) je rijetka, ozbiljna, progresivna i sustavna bolest koja poglavito utječe na bubrege, krvne žile i krvne stanice. Uzrok aHUS-a su često genetske mutacije ili protutijela u krvi radi kojih dio imunološkog sustava poznat kao sustav komplementa biva pretjerano aktiviran, što dovodi do temeljne lezije aHUS-a, tzv. trombotske mikroangiopatijske (dalje u tekstu: TMA). Usljed TMA dolazi do stvaranja tromba, oštećenja malenih krvnih žila u tijelu i raspada krvnih stanica. To dovodi do zatajenja bubrega, anemije, trombocitopenije, mogućeg moždanog i srčanog udara, a moguće je i smrtni ishod.

### EPIDEMIOLOGIJA BOLESTI

Smatra se da aHUS zahvaća između 2 - 3 bolesnika na milijun stanovnika (2 - 3 : 1 000 000).

### PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI

aHUS je bolest u kojoj dolazi do pretjerane aktivacije dijela imunološkog sustava poznatog kao sustav komplementa. Sustav komplementa je u zdravim pojedinaca strogo reguliran različitim proteinima, poput faktora H, faktora I, membranskog kofaktornog proteina, itd. Postoje tri glavna načina aktivacije sustava komplementa, a tzv. alternativni put u pojedinaca koji boluju od aHUS-a je kontinuirano aktiviran radi urođenog (genetskog) ili stečenog poremećaja sustava komplementa (uslijed poroda, maligne bolesti, infekcije HIV-om, transplantacije organa, itd.). Kontinuirana aktivacija sustava komplementa bez adekvatne kontrole dovodi do toga da relativno bezazleni događaji, poput infekcije gornjih dišnih puteva ili infekcije probavnog sustava, mogu postati okidači i dovesti do potpune aktivacije sustava komplementa što u aHUS-u dovodi do nastanka TMA,

karakterizirane difuznim trombozama, oštećenjem malih krvnih žila i raspadom krvnih stanica. Najčešće zahvaćeni organi su bubrezi te dolazi do zatajenja njihove funkcije, iako se simptomi (nastali ishemijskim oštećenjem radi nastanka tromba) mogu manifestirati i u ostalim organskim sustavima – najčešće u središnjem živčanom sustavu, gastrointestinalnom sustavu, koži i srcu. Također, uslijed TMA dolazi i do tzv. mikroangiopatske hemolitičke anemije, čija je posljedica raspad (hemoliza) eritrocita i potrošnja trombocita. Takva hemolitička anemija, trombocitopenija i zatajenje funkcije bubrega su temeljne značajke aHUS-a.

### SIMPTOMI

Težina i klinički tijek aHUS-a mogu značajno varirati, ovisno o tipu mutacije ili stечene disfunkcije, okidaču aHUS-a, razini prethodnog oštećenja organa i brojnim drugim čimbenicima. Nekim se bolesnicima simptomi razvijaju izrazito naglo, dok drugi imaju kronični subklinički tijek koji se očituje blažim simptomima. Među simptomima se ističu:

1) OPĆI SIMPTOMI – javlja se bljedilo, slab apetit, umor, smušenost i malaksalost. Ovi simptomi su izravna posljedica anemije i velike količine raznih upalnih molekula oslobođenih u krvožilni sustav, nastalih uslijed aktivacije komplementa.

2) SIMPTOMI BUBREŽNOG ZATAJENJA – javlja se oligurija/anurijska (smanjenje ili prestanak izlučivanja mokraće) te popratni edemi (otekline tkiva nastale radi manjka izlučivanja mokraće i radi gubitka proteina mokraćom) uz povećanje krvnog tlaka. Također, opisana malaksalost i smušenost nastaju i radi povećanja količine dušikovih spojeva koji se uslijed bubrežnog zatajenja ne izlučuju mokraćom van tijela.

3) NEUROLOŠKI SIMPTOMI – mogu uključivati konfuziju, epileptične napadaje, moždani udar, komu, poremećaje vida i ostale neurološke znakove.

4) SIMPTOMI OD STRANE PROBAVNOG SUSTAVA – javljaju se mučnina, povraćanje, proljev, grčeviti bolovi u trbuhi, a moguće je i upala gušterače.

5) KARDIOVASKULARNI SIMPTOMI – osim spomenutog povećanja krvnog tlaka, moguće je pojava nepravilnog rada srca, srčane angine i srčanog udara.

6) PLUĆNI SIMPTOMI – iako su rijetki kao izravna posljedica oštećenja krvnih žila u plućima, nerijetko se javlja nespecifičan osjećaj nedostatka zraka, moguće krvarenje u plućima i razvitan plućnog edema.

7) KOŽA/PERIFERIJA – moguće je javljanje tamnih odignutih kožnih lezija i gangrene udova uslijed mikrotromboze.

### DIJAGNOSTICIRANJE I POTVRDA DIJAGNOZE

Prvi korak u dijagnostici aHUS-a je potvrda postojanja TMA, koja se dokazuje kombinacijom laboratorijskih parametara trombocitopenije i mikroangiopatske hemolize – povišene vrijednosti laktat-dehidrogenaze (LDH), smanjena vrijednost hemoglobina, smanjenje broja eritrocita, iznimno smanjena vrijednost haptoglobina, povećana razina hemoglobina te prisutnost šistocita na perifernom razmazu krvi. Klinički se postavlja dijagnoza TMA ako su laboratorijski prisutne trombocitopenija i hemoliza uz znakove oštećenja organa (bubrežno zatajenje, zahvaćanje središnjeg živčanog sustava, probavnog sustava ili vanbubrežni znaci).

Nakon toga je nužno isključiti ostale entitete koji uzrokuju TMA – TTP se isključuje testiranjem vrijednosti enzima ADAMTS 13, a klasični HUS se isključuje mikrobiološkim testiranjem (stolica, toksini). aHUS je tako često isključna dijagnoza.

Od rjeđe dostupne dijagnostike rade se testiranja koncentracija molekula C3 i C4 komplementa, kao i CH50 test aktivnosti komplementa. Moguće je izvršiti i genetsko testiranje mutacija proteina komplementa, što nije nužno za potvrdu dijagnoze niti za početak liječenja.

# ATIPIČNI HEMOLITIČKO-UREMIJSKI SINDROM (aHUS)

---

**LIJEČENJE**

Liječenje aHUS-a uključuje različite pristupe i prilagođava se svakom individualnom pacijentu. Općenito, terapija se usredotočuje na smanjenje hemolize, poboljšanje funkcije bubrega i prevenciju novih napada aHUS-a te ostalu nužnu suportivnu terapiju. Često je liječenje aHUS-a dugotrajno i složeno te se nerijetkoprovodi u jedinicama intenzivne njegе.

**ZAMJENA BUBREŽNE FUNKCIJE:** dijaliza se koristi za uklanjanje otpadnih tvari iz krvi u slučaju prevelikog akutnog pada bubrežne funkcije. Dugoročno se može planirati transplantacija bubrega.

**PLAZMAFEREZA:** Plazmafereza je postupak koji se koristi za uklanjanje frakcije plazme iz krvi pacijenta. Ova terapija može biti korisna u liječenju aHUS-a u nekim slučajevima uzrokovanim stečenim protutijelima na kontrolne proteine komplementa jer se plazmaferezom takva protutijela uklanjuju iz krvi bolesnika.

**PRIMJENA IMUNOGLOBULINA:**

Imunoglobulini su proteini češće poznati pod nazivom protutijela. U liječenju aHUS-a, intravenozno primjenjeni imunoglobulini se ponekad koriste zajedno s plazmaferezom kako bi se smanjila razina onih protutijela koja štete pacijentima.

**PRIMJENA INHIBITORA KOMPLEMENTA:**

Inhibitori komplementa su lijekovi koji direktno blokiraju djelovanje sustava komplementa.

**SUPPORTIVNA TERAPIJA:** često se koriste antihipertenzivi i nadoknada elektrolita.

**PRAĆENJE BOLESTI**

Bolesnike koji boluju od aHUS-a je nužno redovito pratiti, što osim fizikalnog pregleda i redovne kontrole prisutnosti visokog tlaka i edema uključuje i laboratorijsku dijagnostiku (KKS, laboratorijske testove hemolize, testiranje urina i bubrežne funkcije). Mogu se ponoviti i testovi aktivnosti komplementa u slučaju potrebe za boljom procjenom, a nerijetko se i radi slikovna dijagnostika poput ultrazvuka bubrega. Praćenje pacijenata s aHUS-om je individualno i ovisi o svakom pojedinačnom pacijentu.

**REFERENCE**

- 1) Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:60.
- 2) Raina R, Vijayvargiya N, Khooblall A, et al. Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Advances. *Cells.* 2021;10(12):3580.
- 3) Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(10 Suppl 17):1-12.