

## AĞIR SANTRAL SİNİR SİSTEMİ BULGULARI OLAN BİR HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM VAKASI

Nurettin Vurgun\*, Ruhan Düşünsel\*\*, Olcay Kandemir\*\*\*, Türkan Patıroğlu\*\*, Erdal Adal\*

**Özet:** Hemolitik üremik sendrom (HÜS) etyolojisi bilinmeyen mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği triadı ile karakterizedir. Bunun yanısıra birçok hastada barsaklar, karaciğer, kalp ve santral sinir sistemi (SSS) de tutulur. Bu yazıda klasik HÜS triadına ek olarak SSS, karaciğer ve akciğer tutulumu da gösterilmiş bir vaka takdim edilerek ilgili literatür gözden geçirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Hemolitik üremik sendrom, SSS, Akut böbrek yetmezliği

**A case of hemolytic uremic syndrome with severely affected central nervous system**

**Summary:** Hemolytic uremic syndrome occurs with an unknown etiology and characterized with the triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. However intestine, liver, heart and central nervous system can also be affected. In this article, in addition to classical triad of HUS, a case with affected CNS, liver and lung is presented with the relevant literature.

**Key Words:** Hemolytic uremic syndrome, CNS, acute renal failure

Hemolitik üremik sendrom özellikle sekiz yaş altındaki küçük çocukların ve infantların hastalığıdır. Bazı yazarlar benzer klinik ve laboratuvar bulguları olan trombotik trombositopenik purpurayı HUS'un adult formu olarak tanımlarlar(4,13). Başlama yaşı daha erken olanlar, HÜS hastalığı için daha tipiktir ve prognozu da daha iyidir.

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başasistanı,

\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi,

\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Hemolitik üremik sendromun etyolojisinde; klinik tablo ortaya çıkmadan önce viral bir gastroenterit veya üst solunum yolu enfeksiyonuna ait belirtilerin olması (%33), etyolojiden sıklıkla viral ajanların sorumlu olabileceğini düşündürmüştür(6,12). Viruslar dışında shigella, salmonella enfeksiyonları, E.coli, pseudomonas, pnömokok ve riketsiyalar HÜS'dan sorumlu diğer ajanlar olabilir. Ayrıca aşılar ve östrojen içeren ilaçların alımından sonra da gelişen HÜS vakaları bildirilmiştir(2).

Hemolitik üremik sendromun patogeneğinde intravasküler koagülasyon veya mikroanjyopatik olaylar söz konusudur. Ancak bu artmış trombosit agregasyonunun mekanizma(lar)sı aydınlatılamamıştır(9).

Hastalığın kliniği ortaya çıkmadan önce gastroenterit veya üst solunum yolu enfeksiyonuna ait belirtiler ön planda olabilir. Barsak perforasyonu, gangrenli iskemik nekroz, invajinasyon ve toksik megakolon gibi akut batin tablosu gösteren vakalar da tanımlanmıştır(6). Hemolitik üremik sendrom nadiren de akut hepatite benzer. Sarılık çocukların %15-30'unda, hepatomegali %13-50'sinde bildirilmiştir. Ek olarak perikard, myokard ve pulmoner tutulum da rapor edilmiştir. Diğer fizik bulgular ateş, solukluk, ekimoz, peteşi (%30-40) ve hipertansiyon (%40-50)dur(4,6).

Bu yazıda tipik HÜS bulguları gösteren ağır santral sinir sistemi tutulumu olan bir vaka takdim edildi.

#### **Vaka Takdimi**

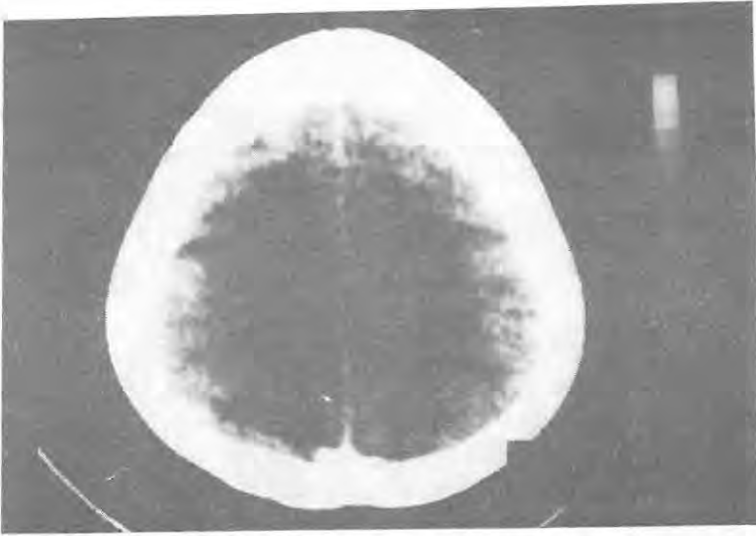
Oniki yaşında kız hasta (K.K.446879) 26.11.1988 tarihinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Servisine burun kanaması ve kanlı idrar yapma şikayetleri ile yatırıldı. Hikayesinden; bir hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği, ardından yüzünde şişlik, aralıklı ateş, baş ağrısı, burun kanaması, kusma ve kanlı idrar şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu.

Fizik muayenesinde; ateş 36.2°C, nabız 104/dk, solunum 24/dk, TA 100/65 mmHg, ağırlık 33 kg., genel durumu orta, halsiz görünümde, ciltte gövde ve ekstremitelerde peteşial döküntüler ve ekimozları vardı. Skleraları subikterik, burnundan sızıntı şeklinde kanama oluyordu. Kalpte tüm odaklarda II/VI°den sistolik üfürüm duyuluyordu.

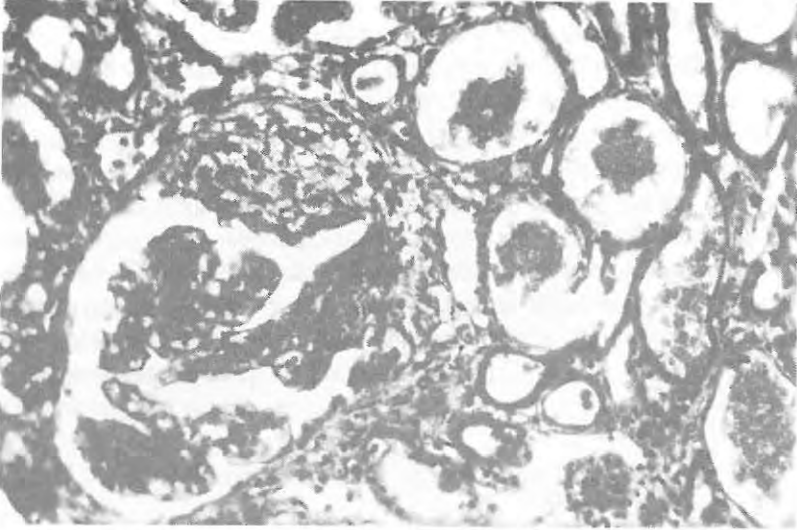
Laboratuvar incelenmesinde, idrar et suyu renginde, pH 6, dansite 1018, protein(++), kan reaksiyonu(+++), mikroskobisinde silme eritrosit ve lökosit vardı. Hb 9.5 gr/dl (5.7 gr/dl), beyaz küre 7400/mm<sup>3</sup> idi. Periferik kan yaymasında %12 çomak, %62 parçalı, %2 monosit, %24 lenfosit, trombositleri tekli-nadir(trombosit sayısı 72.000/mm<sup>3</sup>), alyuvar yapısı anizositoz, fragmente eritrositler, helmet ve burr cell'ler şeklinde görüldü.

Eritrosit sedimantasyon hızı 100 mm/saat, BUN 60 mg/dl(136 mg/dl), Na 130 mEq/L, (119 mEq/L), K 4.6 mEq/L, kan kreatinini 3 mg/dl (7.6 mg/dl), bilirubin 3.4/0.6 mg/dl, SGOT 63 Ü, SPGT 22 Ü, alkalin fosfataz 127 Ü, PT 14 saniye, PTT 45 saniye, fibrin yıkım ürünleri (FDP) 40 mikrogram/ml'den yüksek, fibrinojen 0 nanogram/ml direkt Coombs menfi, boğaz kültüründe Staf. Aureus üredi.

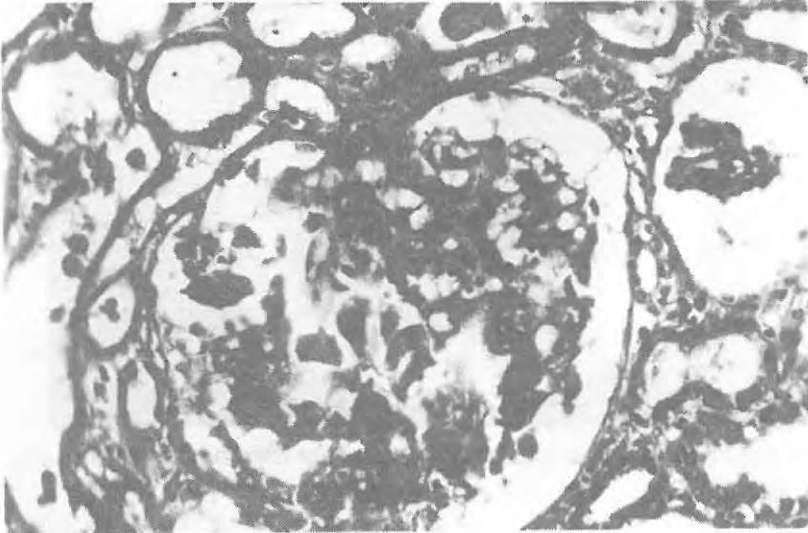
Klinik seyir ve takibi: Trombositleri nadir, fibrinojen değeri sıfır ve FDP'nin yüksek olması nedeniyle yaygın damar için pıhtılaşması düşünülerek hasta 400 ü/kg/gün dozunda heparinize edildi. Heparin 10.gün kesilerek destekleyici tedaviye devam edildi. Proteinden kısıtlı (20 gr. proteinli Gionetti diyeti) diyet alan hastanın BUN değeri bu miktarda idrar çıkarmasına rağmen giderek yükseldi. Yatışının yirminci günü hipertansiyonu çıktı ve hasta generalize konvülsiyon geçirdi. Tedaviye propranolol 1 mg/kg, kaptopril 1 mg/kg, dipiridamol 5 mg/kg ve fenobarbital 5 mg/kg/gün dozlarında ilave edildi. Bilgisayarlı Beyin Tomografisinde (BBT) yaygın mikrohemorajik görünüm ve beyin ödemi olduğu belirlendi (Resim 1). Genel durumu bozulan hasta yatışının 22. günü eksitus oldu. Postmortem yapılan lomber ponksiyonda  $20/mm^3$  de tırtıklı eritrosit görüldü. Postmortem incelemede; böbrekler çıkarıldı, akciğer ve karaciğer iğne biopsisi alındı. Böbreklerin kapsülü kolayca soyulabilmekte ve kesit yüzünde, kapsül altında korteksin kanamalı olduğu görüldü. Mikroskopik incelemede glomerül yumağında kapiller duvar kalınlaşması, yer yer çift kontur ve bazı glomerüllerde kresent ve sineşi oluşumu izlenmesi ile genellikle glomerüllerin hastalığa iştirak ettiği görüldü. Birçok tüp lümeninde hiyalin tıkaçları, eritrosit kümeleri ve fibrin kitleleri, interstisyumda iltihabi yuvarlak hücre infiltrasyonu dikkat çekiyordu (Resim 2,,3,4).



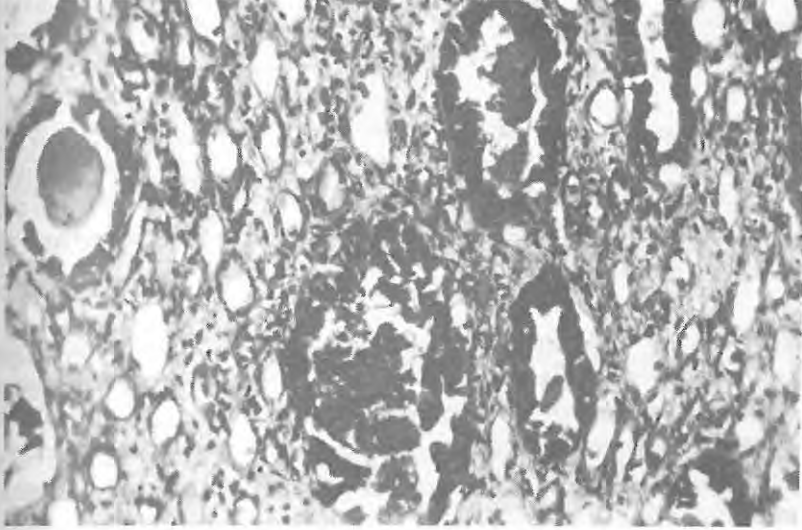
Resim 1. Hastanın BBT'sinde yaygın mikrohemorajik görünüm ve infarkt alanları görülmektedir.



Resim 2. Böbrek kesitlerinde glomerüllerde Bowman epiteli proliferasyonuna bağlı olarak kresent oluşumu, glomerül yumağında solidifikasyon ve proksimal tüp lümeninde eritrosit ile fibrin birikimleri görölmektedir(H-E, X400).



Resim 3. Glomerülde sineşi, kapiller kümende eozinofilik granüler görünümdede fibrin materyali izlenmektedir(H-E, X400).



Resim 4. Yer yer atrofik tüplerin yanı sıra bazı tüp lümenlerinde hiyalin tıkaçlar ve eritrosit kümeleri görülmektedir. İnterstisyumda lenfosit infiltrasyonu mevcuttu (H-E, X400).

Akciğer kesitlerinde, alveol mesafeleri fibrin ve eritrositlerle tıkabasa dolu ve interalveolar septumlar kalınlaşmıştı. Karaciğer kesitlerinde hepatositlerde yaygın granüler ve vakuoler dejenerasyon dikkati çekiyordu. Hücre kordonları düzensizleşmiş, sinüzoidlerde Kuppfer hücreleri belirgindi. Bazı sahalarda da safra pigmenti mevcuttu.

### Tartışma

İlk kez 1955 yılında Gasser ve arkadaşları tarafından tanımlanan hemolitik üremik sendromda santral sinir sistemi tutulumu da siktir(5). İrritabilite, letarji, şahsiyet değişiklikleri gibi hafif, konvülsiyon, hemiparezi, kortikal körlük, deserebre postur ve koma gibi ağır belirtiler görülebilir. Nöropatolojik lezyonların tanımlanamaması yüzünden önceki yazılarda araştırmacılar nörolojik belirtileri üremi, hipertansiyon ya da diğer metabolik bozukluklardan birine yorumlama eğilimindeydiler. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi ile bazal ganglionlarda infarkt alanlar ve kanamalar gösterilmiştir(3,11). Patolojik olarak mikrotrombüs, iskemik zedelenme veya infarkt alanları tesbit edilmiştir. Vakanın BBT'sinde de yaygın hemoraj alanları ve iskemi bulguları görülmüştür.

Ağır SSS bozukluklarına eklenen metabolik değişiklikler (hiponatremi, BUN yükselmesi...) ve hipertansiyon kötü prognoza işaret eder ve böyle hastalar yüksek mortalite hızına (%33-80) sahiptir(1,5).

Hemolitik anemi, HUS'un bir komponenti olup hemoliz, Hb değeri 4 mg/dl'ye düşecek kadar hızla gelişir. Eritrositlerin renal damar ağında fibrin ağları içinden geçerken parçalandığına inanılır. Eritrosit anti-oksidan durumu, membran lipidlerinin artmış oto oksidasyonu ve azalmış plazma alfa-tokoferol konsantrasyonları gibi diğer durumlar mekanik zedelenmeyi artırır(4).

HÜS'da trombositopeni 7-14 gün sürer, ancak hastalığın şiddeti veya prognozu ile ilişkili değildir. Kemik iliğinde megakaryositlerin normal görülmesi periferik trombosit yıkımının iyi bir göstergesidir. Nefrektomi sonrası trombositopeninin düzelmesi de yıkım yerinin RES'den çok böbrek olduğunu akla getirmektedir. Bazı çalışmalarda da trombosit fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynayan ajanlardan prostocyclinin (PGI<sub>2</sub>, antiagregan ajan) çocuk ve erişkin HÜS'da düşük bulunduğu rapor edilmiştir(8).

Ultrastrüktürel çalışmalarda glomerüler kapiller endotelial hücre harabiyeti HUS'da en önemli renal bulguyu teşkil eder. Şiddetli etkilenen hastalarda uzun süren anüri ile akut böbrek yetmezliği gelişir. Böbreklerindeki harabiyete sekonder diğer olaylar, hiperfosfatem, hiperürikasidemi, hiperreninemi, hipertansiyondur(6). Çeşitli elektrolit, asit-baz dengesizlikleri, hipoproteinemi, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, hipokalsemi, Fibrin yıkım ürünlerinde artma, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, faktör D ve komplemanın hemolitik aktivitesinde azalma HÜS'lu hastalarda gösterilebilen diğer laboratuvar bulgularıdır(4,7).

Akut hastalığın tedavisinde başarı, dikkatli kan transfüzyonlarının yapılması, elektrolit ve sıvı bozukluklarının kontrolü, kan basıncının normale döndürülmesi ve anürik vakalarda periton dializinin erken yapılması ile elde edilebilir(10).

Heparin, streptokinaz, aspirin ve dipiridamol kullanımı hakkında lehte ve aleyhte görüşler vardır. HUS'da plazmaferezin yeri üzerine yeterli bilgi yoktur (4,6,10).

Şiddetli hipertansiyon, Propranolol ve/veya kaptoprilden, trombosit agregasyonu gösterilebilen hastalar postocyclin veya düşük doz aspirinden yarar görebilir. Çok küçük plazma antitrombin III düzeyi olanlara AT-III infüzyonu yarar sağlar (4,6).

Tromboxane sentetaz inhibitörü, Cyclo-oxygenase inhibitörleri, prostocyclin stümölanları ve fosfolipaz A<sub>2</sub> gibi yeni bazı ilaçlar henüz araştırmadadır (6,10).

Yukarıda önerilen tedavilerin yapılmasına karşın vakanın kaybedilmesi, ağır renal hasardan çok, yüksek mortalite nedeni olan SSS bulgularının varlığına bağlanmıştır.

## Kaynaklar

1. Bale JRF, Brasher C, Siegler RL: CNS manifestations of the hemolytic uremic syndrome. *AJDC* 134:869-872,1980.
2. Brown CB, Robson JJ, Thomson D, et al: Hemolytic Uraemic syndrome in women taking oral contraceptives. *Lancet* 1:1479-1481,1973.
3. Crisp DE, Siegler RL, Bale JF, et al: Hemorrhagic cerebral infarction in the hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 99:273-276,1981.
4. Fong JS, de Chadaverian JP, Kaplan BS: Hemolytic-Uremic syndrome, Current concepts and management. *Pediatr Clin North Am* 29:835-856,1982.
5. Markel H, McLean RH: Central nervous system involvement in hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 114:901-902,1989.
6. Miller K, Kim Y: Hemolytic uremic syndrome. In Holiday MA, Barratt TM, Vernier RL(eds): *Pediatric Nephrology*. Williams and Wilkins, Baltimore 1987,pp 487-491.
7. Monnens L, Molenaar J, Lambert PH, et al: The complement system in hemolytic-uremic syndrome in childhood *Clin Nephrol* 13:168-171,1980.
8. Remuzzi G, Mecca G, Livio M, et al: Prostacyclin generation by cultured endothelial cells in hemolytic- uremic syndrome. *Lancet* 1:656-657,1980.
9. Rose PE, Taylor CM, Kavi J: Pathogenesis of Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 1:580,1988.
10. Siegler RL: Management of hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 112:1014-1020,1988.
11. Steele BT, Murphy N, Chuang SH, et al: Recovery from prolonged coma in hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 102:402-404,1983.
12. Van Wierengen PMV, Monnens LAH, Schretten ED: Hemolytic-uremic syndrome, Epidemiological and clinical study. *Arch Dis Child* 49:432-437,1974.
13. Wardle N: What is HUS and what is TTP? *Nephron* 50:389,1988.