

# Atipični hemolitičko-uremijski sindrom

---

**Horvat, Alan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:114935>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2021-10-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine  
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Alan Horvat**

**Atipični Hemolitičko – Uremijski sindrom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Alan Horvat**

**Atipični Hemolitičko – Uremijski sindrom**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad je izrađen u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Nikoline Bašić-Jukić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## SAŽETAK

Naslov rada: Atipični hemolitičko – uremijski sindrom

Autor rada: Alan Horvat

Atipični hemolitičko – uremijski sindrom (aHUS) je rijetka bolest koja spada u skupinu trombotičnih mikroangiopatija. Obilježen je trijasom simptoma: mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom, trombocitopenijom i zatajenjem bubrega. Napredovanjem genetike i imunologije, aHUS je povezan s poremećajima alternativnog puta (AP) komplementa i to najčešće regulatornih proteina kao što su komplement faktor H (CFH), faktor I (CFI) i sl. Osim poremećaja komplementa postoje razni okidači s kojima se povezuje aHUS. Klinička slika se razlikuje ovisno o etiopatogenezi bolesti. Neki genetski poremećaji su skloniji bržoj progresiji zatajenja bubrega. Transplantacija bubrega je terapija izbora za pacijente sa zatajenjem bubrega, no u aHUS-a česta je ponovna pojava bolesti i odbacivanje presatka. Dolaskom ekulizumaba na tržište stvorila se nova terapijska opcija za tu skupinu bolesnika. Ekulizumab je monoklono protutijelo protiv C5 komponente komplementa. Njegovim djelovanjem sprječava se dovršavanje kaskade aktivacije komplementa i otpuštanje tvari koje oštećuju bubrege. Na KBC-u Zagreb zabilježen je slučaj transplantirane 51 godišnje žene s dijagnozom aHUS-a i potvrđenim mutacijama.

Ključne riječi: aHUS, komplement, transplantacija bubrega, ekulizumab

## SUMMARY

Title: Atypical hemolytic – uremic syndrome

Author: Alan Horvat

Atypical hemolytic – uremic syndrome (aHUS) is a rare disease from thrombotic microangiopathies group. It is clinically presented as a characteristic trias of symptoms: microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal impairment. With recent advances in genetics and imunology, aHUS has been asocieted with defects of alternative pathway of complement, mostly in regulatory proteins such as complement factor H, complement factor I, etc. Except defects of complement system, there are different triggers associated with development of aHUS. Depending of the etiopathogenic background of the illness there are differencies in clinical presentation. Some genetic dissorders are prone to faster progression of kidney failure. Kidney transplantation is the therapy of choice in patients with kidney failure, but patients with aHUS often have relapses of primary disease and graft rejection. When eculizumab was introduced it stared to present new therapeutic possibility. Eculizumab is a monoclonal antibody aginst C5 component of coplement. It prevents finishing of a complement cascade and further damaging of kidne tissue. A case of aHUS with confirmed mutations was noted in the Hospital University Center Zagreb.

Key words: aHUS, complement, kidney transplantation, eculizumab

## Popis i objašnjenje kratica

AH50 - Funkcija alternativnog puta komplementa

aHUS – Atipični hemolitičko – uremijski sindrom

AOB – Akutno oštećenje bubrega

AP – Alternativni put (komplementa)

CCP – komplement – kontrolirajući proteinski moduli (*eng. complement – controlling protein module*)

CFB – Faktor B komplementa (*eng. complement factor B*)

CFH – Faktor H komplementa (*eng. complement factor H*)

CFHR – Faktor H komplementa povezani protein (*eng. complement factor H-related*)

CFI – Faktor I komplementa (*eng. complement factor I*)

CNI – Inhibitori kalcijneurina (*eng. calcineurin inhibitors*)

ESRD – Završni stadij bubrežne bolesti (*eng. end stage renal disease*)

GFR – Razina glomerularne filtracije (*eng. glomerular filtration rate*)

HUS – Hemolitičko – uremijski sindrom

KBB – Kronična bubrežna bolest

LDH – Laktat dehidrogenaza

MBL – Lektinski put (komplementa) (*eng. Mannose – binding lectin*)

MCP – Membranski kofaktor protein (*eng. Membran cofactor protein*)

STEC – Shiga – like toxin producirajuća Escherichia Coli (*eng. Shiga-toxin producing E.Coli*)

Stx – Shiga – like toxin

TMA – Trombotične mikroangiopatije

TTP – Trombotična trombocitopenična purpura



# Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1 Zatajivanje bubrežne funkcije .....	1
1.2 Dijaliza.....	2
1.3 Transplantacija.....	2
3. Klasifikacija aHUS-a.....	5
4. Epidemiologija .....	6
5. Patologija .....	6
6. Uloga komplementa u patogenezi aHUS-a .....	6
6.1 Alternativni put komplementa .....	8
6.2 Faktor H komplementa .....	8
6.3 Faktor I komplementa .....	9
6.5 Faktor B komplementa.....	10
6.6 C3 komponenta komplementa.....	10
6.7 Protutijela faktor H i faktor I.....	10
7. Klinička slika i dijagnoza .....	11
8. Terapija.....	13
8.1 Plazmafereza i infuzije plazme .....	13
8.2 Ekulizumab .....	13
9. Prikaz slučaja .....	15
10. Zaključak.....	17
11. Zahvale.....	18
12. Popis literature .....	19
13. Životopis.....	26

# 1. Uvod

## 1.1 Zatajivanje bubrežne funkcije

Akutno bubrežno oštećenje očituje se kao nagli pad bubrežne funkcije zbog čega dolazi do nakupljanja razgradnih produkata metabolizma, acidobaznog poremećaja, nakupljanja vode i promjene u serumskim koncentracijama elektrolita (1,2). Prema KDIGO smjernicama iz 2012. godine, akutno oštećenje bubrega (AOB) definiramo kao porast serumskog kreatinina za 26,5  $\mu\text{mol/L}$  u 48 sati ili 1,5 puta veći kreatinin nego poznati unutar 7 dana ili volumen urina manji od 0,5 ml/kg/h tijekom 6 sati (2). Uzroci akutnog oštećenja se dijele na prerrenalne, intrarenalne i postrenalne. Prerenalni uzroci se odnose na smanjenu perfuziju bubrega koja je uglavnom uzrokovana hipovolemijom ili hipotenzijom te čine 40-70% AOB. Intrarenalne patologije su u podlozi 10-50% zatajenja, a odnose se na glomerularna i tubularna oštećenja od kojih su tubularna češća, naročito kod trovanja metalima, organskim otapalima, štetnim učincima lijekova i slično. Postrenalno oštećenje uzrokovano je opstrukcijama. Neki od faktora rizika su dijabetes, dob iznad 75, sepsa, zatajenje srca, kronična bolest jetre i kronična bolest bubrega. Akutna oštećenja bubrega uglavnom su reverzibilna te se uz pravodobno prepoznavanje i usmjerenu terapiju može izbjeći završni stadij zatajenja bubrega (3,4).

Uz akutno oštećenje, uzrok potpunog gubitka bubrežne funkcije je i kronična bubrežna bolest (KBB) koja se očituje progresivnim i, za razliku od akutnog, ireverzibilnim gubitkom funkcije bubrega (5). Incidencija KBB je u porastu, zbog porasta incidencije bolesti koje uzrokuju oštećenje bubrega kao što su šećerna bolest tip 2 te loše regulirana hipertenzija (6). KBB je definirana kao oštećenje bubrega, koje se klinički očituje progresivnim smanjenjem bubrežne funkcije, odnosno, glomerularne filtracije (GFR) u trajanju od 3 mjeseca. Uz gubitak funkcije može se naći patološki nalaz urina (najčešće albuminurija) ili morfološka promjena bubrega (7).

Progresija kronične bubrežne bolesti vodi u završni stadij bubrežnog zatajenja (ESRD).

Prema KDIGO smjernicama ESRD je definiran padom GFR ispod 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Osim snižene GFR razvijaju se simptomi uremije te potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije. U SAD-u je 2015. godine zabilježeno 124 411 novih slučajeva ESRD. Iako je incidencija stabilna, radi se o velikom broju pacijenata koje je potrebno liječiti nadomještanjem bubrežne funkcije (8,9).

## **1.2 Dijaliza**

Dijaliza je jedan od načina nadomještanja izgubljene bubrežne funkcije, a osniva se na principu razmjene tvari između dva odjeljka s tekućinom, odvojenih polupropusnom membranom. Tvari se između odjeljaka razmjenjuju difuzijom, konvekcijom i ultrafiltracijom. Osim razmjene, molekule se mogu vezati na samu membranu i taj mehanizam nazivamo adsorpcija (10). U slučaju hemodijalize svi se ti procesi odvijaju u vantjelesnoj cirkulaciji putem uređaja za dijalizu. Krv pacijenta prolazi kroz dijalizator i pročišćena se vraća natrag. Za uspješnu hemodijalizu potreban je protok između 250 i 450 mL/min pa je zato potrebno napraviti arteriovensku fistulu. Ukoliko pacijent ima lošu vaskulaturu moguće je postaviti sintetički arteriovenski graft. Osim hemodijalizom, nadomještanje bubrežne funkcije je moguće i peritonejskom dijalizom. U tom slučaju postavlja se kateter u peritonealnu šupljinu pa peritonej funkcionira kao polupropusna membrana. Peritonejska dijaliza je jeftinija i jednostavnija od hemodijalize (11).

## **1.3 Transplantacija**

Transplantacija bubrega je zlatni standard u liječenju pacijenata sa ESRD koji nemaju kontraindikacije za istu. Transplantacijom se postiže potpuno izlječenje te pacijenti prestaju biti ovisni o dijalizi. Time se produljuje očekivano trajanje i poboljšava se kvaliteta života (12). Za uspješnu transplantaciju potreban je multidisciplinarni tim. Nakon dobivanja organa i uspješne operacije slijedi posttransplantacijsko razdoblje koje nosi veliki rizik za gubitak presatka. Imunološki sustav prepoznaje presađeni organ kao narušavanje integriteta

organizma, stoga je potrebno odabrati ispravnu imunosupresiju. Sama imunosupresija također nosi nuspojave kao što su infekcije i karcinomi što pokazuje koliko je transplantacija kompleksan proces liječenja (13).

## **2. Trombocitopenične mikroangiopatije i aHUS**

Hemolitičko uremijski sindrom (HUS) je bolest koja spada u skupinu trombocitopeničnih mikroangiopatija, a klinički je karakterizirana trombocitopenijom, mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom i akutnim oštećenjem bubrega. U djece je uglavnom uzrokovana Shiga-like-toksinom (Stx) koji proizvodi enterohemoragična *Escherichia coli*, najčešće serotipa O157:H7 (14,15). S druge strane, atipični hemolitičko uremijski sindrom (aHUS) se odnosi na skupinu pacijenata zahvaćenih istim simptomima bez prisutstva Stx-a u ulozi okidača razvoju bolesti. Atipični HUS čini oko 5-10% HUS u djece, ali je u odraslih češći od Stx posredovanog tipa bolesti (16).

**Tablica 1.** – *Provocirajući faktori aHUS-a podijeljeni po skupinama. Preuzeto i prevedeno uz dopuštenje Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. Semin Nephrol [Internet]. 2013;33:508–30.*

Okidači	
Proljev koji nije uzrokovan Stx-om	Norovirus
	Campylobacter upsaliensis
	Clostridium difficile
Respiratorne infekcije	Bordetella pertussis
	Streptococcus pneumonia
	Haemophilus influenzae
Ostali bakterijski uzročnici	Fusobacterium necrophorum
Virusne bolesti	Varicella
	Citomegalovirus
	Influenca H1N1
	Hepatitis A
	Hepatitis C
	HIV
	Coxsackie B
	Epstein-Barr virus
	Denga
	HHV6
	Humani parvovirus B19
Paraziti	Plasmodium falciparum
Trudnoća	
Lijekovi	Cisplatina
	Gemcitabin
	Mitomycin
	Kinin
	Interferon alfa, beta
	Anti-vascularni endothelni faktor rasta
	Campath
	Ciklosporin
	Takrolimus
	Ciprofloksacin
	Oralni kontraceptivi
	Illegalne droge (kokain, heroin, ecstasy)
Autoimune bolesti	Antikardiolipin
	C3NeF
	Sistemska eritematozni lupus
Cijepivo	Hepatitis B
Transplantacija koštane srži	
Maligna bolest	Želudac, Dojka, Prostata, Pluća, Kolon, Jajnik, Pankreas, Limfom
Kombinirana metilmalonična acidurija i homocistinurija	

### 3. Klasifikacija aHUS-a

Tradicionalna podjela HUS-a je na D+ i D-, pri čemu D+ označava HUS koji je počeo proljevom a D-, HUS bez proljeva, te se često krivo D- HUS poistovjećuje s aHUS-om iako u otprilike četvrtine pacijenata, upravo proljev može biti okidač za aHUS (15).

Otkrićem uloge sustava komplementa u razvoju bolesti, nadopunjena je podjela aHUS-a pa se tako pod pojmom primarnog aHUS-a misli na pacijente koji u podlozi HUS-a imaju identificiran genetski poremećaj regulacije alternativnog puta komplementa, dok se HUS zbog ostalih uzroka koji nisu Stx-posredovani naziva sekundarni aHUS (17). Osim po uzroku, aHUS se može podijeliti na obiteljski tip bolesti te sporadični. Obiteljski tip se odnosi na manje od 20% slučajeva. U istraživanjima su opisani i autosomno dominantni i autosomno recesivni tipovi nasljeđivanja bolesti. Ovaj tip bolesti ima jako lošu prognozu, naime 50-80% pacijenata umre ili razvije ESRD. Obiteljski aHUS karakterističan je za djecu (18). Drugi tip aHUS-a je sporadični koji može biti uzrokovan infekcijom HIV-om, karcinomom, transplantacijom organa, trudnoćom i lijekovima te može biti idiopatski koji je uglavnom genetski. Genetski poremećaji identificiraju se u 60% pacijenata s aHUS-om, a radi se o mutacijama na genima koji kodiraju molekule za regulaciju alternativnog puta (AP) komplementa ili komponentama sustava komplementa. Od lijekova koji su okidači za aHUS opisani su mitomicin-C, ciklosporin, kinin i tiklopidin. U 3,6-14% slučajeva humoralno posredovanog odbacivanja bubrega i upotrebe kalcijneurinskih inhibitora (CNI) prijavljeni su de novo nastali slučajevi aHUS-a. Većina sporadičnih slučajeva aHUS-a zapravo su kombinacija nekog vanjskog faktora i genetske predispozicije (18–21). Zabilježeni okidači aHUS-a prikazani su u **Tablici 1**.

Sam prefiks atipičan je novim otkrićima vezanim uz komplement i identifikacijom ostalih uzroka postao upitan pa je primjerenije koristiti primarni aHUS nazvati komplement – HUS-om, a sekundarnom aHUS-u u prefiks staviti uzrok ukoliko je identificiran (22).

## 4. Epidemiologija

Procjenjuje se da je godišnja incidencija aHUS-a 0,23 – 0,42 slučaja na milijun stanovnika, što pokazuje da je aHUS izrazito rijetka bolest (22). Bolest zahvaća sve dobne skupine te nema razlike u pojavnosti između spolova (23). Stopa smrtnosti je veća u djece i iznosi 8 - 14%, a u odraslih 2-4% u tri do petogodišnjim praćenjima (24). S druge strane u odraslih češće dolazi do ESRD, 46% naspram 16% u djece (25).

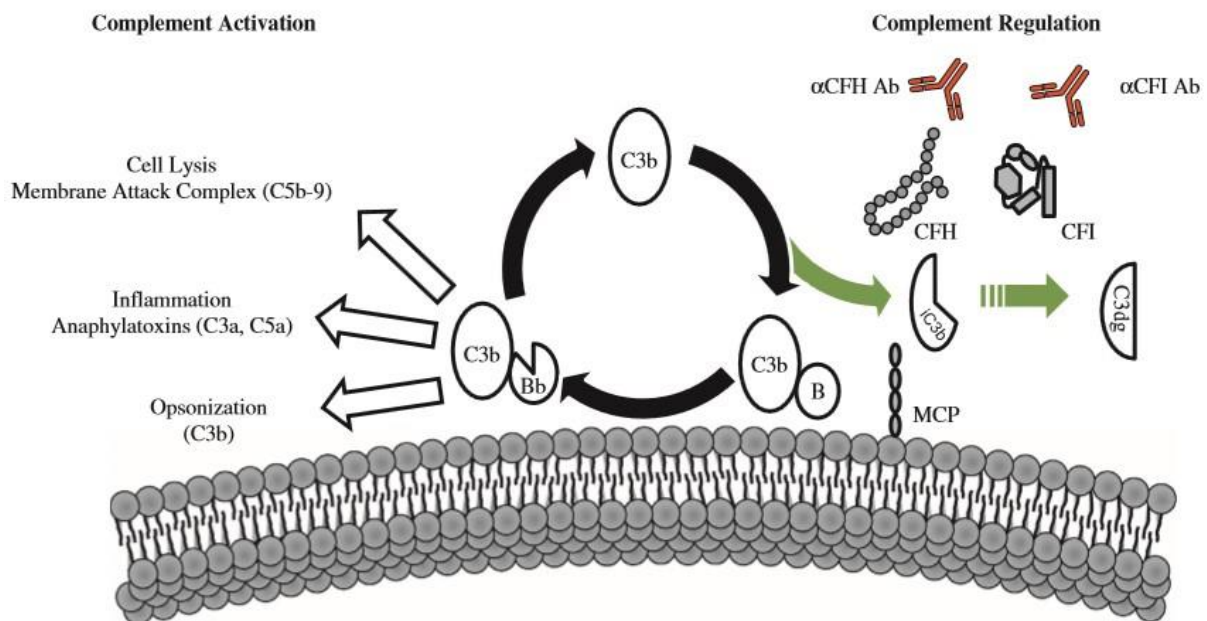
## 5. Patologija

Atipični HUS prema svojoj patologiji zajedno s HUS-om i TTP-om spada u veću grupu bolesti koja se naziva TMA. TMA je naziv koji se koristi za patološki nalaz mikrovaskularnog oštećenja endotelnih stanica, trombocitopeniju te hemolitičku anemiju (26). Histološki nalazimo zadebljanje zidova glomerula te stijenki arteriola i kapilara. Endotel je otečen i odvojen, a subendotelno se nalaze nakupine proteina i staničnog debrisa. Kapilare su okludirane trombima sačinjenima od fibrina i trombocita. Na perifernom krvnom razmazu mogu se vidjeti fragmentirani eritrociti (17,18). Trombi u aHUS-u sadržavaju veliku količinu fibrina u odnosu na trombole za razliku od tromba u TTP, u kojeg je količina fibrina manja. Također se može naći perivaskularnog infiltrata te depozita terminalnih komponenta komplementa (C5a i C5-9). U TTP postoji minimalni infiltrat ili ga uopće nema (27).

## 6. Uloga komplementa u patogenezi aHUS-a

Tijekom 70-tih godina prošlog stoljeća, u literaturi se opisuju slučajevi aHUS-a sa smanjenim koncentracijama C3 i normalnim koncentracijama C4 komponentama komplementa. S druge strane, isti ti pacijenti s aHUS-om te niskim C3 imaju i povišene koncentracije aktiviranih komponenti komplementa, kao što su C3b, C3c i C3d, što govori u prilog da je niska koncentracija C3 komponente refleksija aktivnosti komplementa. Uz promjene u serumskim koncentracijama prisutni su i granularni depoziti C3 u glomerulima te arteriolama tijekom

akutne faze bolesti (18). Tijekom 2000-ih ustanovljeno je da postoji povezanost aHUS-a s alternativnim putem (AP) komplementa. Otkriven je velik broj mutacija i polimorfizama u genima koji kodiraju regulatorne proteine AP komplementa, koje bi same ili u kombinaciji s vanjskim faktorima mogle biti podloga za razvijanje aHUS-a. Otprilike 60% pacijenata s aHUS-om ima gubitak funkcije u genima koji kodiraju za regulatorne proteine komplementa i to najčešće faktor H komplementa (CFH), faktor I komplementa (CFI) i membranski kofaktor protein (MCF ili CD46) (28). Osim mutacija na regulatornim proteinima, mutacije se mogu javiti u samim komponentama komplementa kao što su C3 i faktor B komplementa (CFB), u trombomodulinu te može doći do stvaranja protutijela na CFH i CFI (17).



**Slika 1.** – Aktivacija i regulacija AP komplementa. Prikazano je stalno stvaranje C3 konvertaze. C3b stupa u interakciju s faktorom B, faktor D ga cijepa i nastaje C3bBb odnosno C3 konvertaza kojoj je supstrat C3 komponenta komplementa. CFH, CFI i MCP rade inhibiciju ovog spontanog procesa. Preuzeto uz dopuštenje Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* [Internet]. 2013;33:508–30.



## 6.1 Alternativni put komplementa

Postoje tri puta koji mogu aktivirati sustav komplementa: klasični put, lektinski put (MBL) te alternativni put (AP). AP komplementa je filogenetski najstariji te za razliku od klasičnog i MBL nije povezan sa imunokompleksima. Alternativni put se sastoji od mreže solubilnih proteina prisutnih u tekućoj fazi i od integralnih membranskih proteina u solidnoj fazi (29). Karakteristika AP komplementa je njegova aktivacija putem samo-amplifikacije bez prethodne senzibilizacije na antigen. Samo-amplifikacija je moguća zbog labilne tioesterske veze. AP se stalno aktivira i ima aktivnost 1 – 2%/h, ali bude inhibiran čim se C3 veže na zdrave stanice domaćina. Ako se veže na stanicu mikroorganizma, AP se amplificira pomoću faktora B (CFB) i D (CFD) te stvara C3 konvertazu (C3bBb). C3 konvertaza može pocijepati C3 komponentu na C3a i C3b i dovesti do kemotaksije i opsonizacije. Stvaranjem velikih količina C3b dolazi do stvaranja C5 konvertaze. C5 konvertaza producira C5a, anafilatoksin koji pospješuje upalu, te na C5b koji zajedno sa C6, C7, C8 i C9 tvori kompleks C5b-9 (30). Shematski prikaz aktivacije i regulacije komplementa prikazan je na **Slici 1**.

## 6.2 Faktor H komplementa

Faktor H komplementa (CFH) je jednolančani polipeptidni plazmatski glikoprotein koji regulira AP komplementa u njegovoj tekućoj i solidnoj fazi vežući se na stanice domaćina. CFH se veže C3b komponentu, ubrzava raspad C3 konvertaze AP-a (C3bBb) ireverzibilnom disocijacijom Bb komponente od C3bBb te je kofaktor u faktor I – posredovanoj proteolitičkoj inaktivaciji C3b. U tekućoj fazi djeluje jako brzo te je najbitniji regulator iste, dok u solidnoj fazi ovisi o molekuli za koju je vezana C3b, pa tako prisutnost sijalične kiseline povećava afinitet za CFH i time inaktivaciju putem CFI. Osim sijalične kiseline utjecaj na afinitet imaju i heparin i sulfatirani glikozaminoglikani (31).

Najčešće mutacije CFH se nalaze na 2 od 20 komplement – kontrolirajućih proteinskih modula (CCP) i to na CCP 19 i 20 C – terminalnim krajevima koji se vežu za stanične membrane na stanicama bubrega. Mutacije su uglavnom heterozigotne i ne rezultiraju

kvantitativnim manjkom CFH te dobro obavljaju regulaciju tekuće faze komplementa, ali se slabije vežu za površinske C3b molekule i polianione pa se u takvih C – terminalnih mutanata CFH ne može ostvariti dostatna inaktivacija komplementa u glomerulu i oslabljeno je vezanje CFH za trombocite (17,31).

Osim C – terminalnih mutacija opisane su i s aHUS-om povezane mutacije unutar N – terminalne CCP-a. Radi se o CCP modulima 1 – 4 koji su bitni u regulaciji tekuće faze komplementa. N – terminalne mutacije pokazuju slabiju funkciju CFH kao kofaktora i u solidnoj i u fluidnoj fazi, te su slabiji akceleratori raspada C3bBb. Iako su manje značajne od C – terminalnih mutacija, mogu predisponirati razvoju aHUS-a (32).

U 25% pacijenata s aHUS-om koji ima genetičku podlogu nađena je mutacija za CFH (17).

### **6.3 Faktor I komplementa**

Mutacije CFI nalaze se u 5 – 10% slučajeva aHUS-a (17). Faktor I komplementa je dvolančana plazmatska serin proteaza koja regulira sva tri puta komplementa na način da cijepa C3 i C4 komponente u prisutnosti kofaktorskih proteina. Sve mutacije CFI su heterozigotne, a uzrokuju kvantitativni manjak CFI ili remete aktivnost kofaktora što dovodi do disregulacije u solidnoj i u tekućoj fazi (18,33).

### **6.4 Membranski kofaktor protein**

Mutacije MCP-a (CD46) nalaze se u 10% pacijenata s aHUS-om (17). Membranski kofaktor protein je tip 1 transmembranski protein koji služi kao kofaktor CFI. Veže se na C3b i C4b eksprimirane na staničnoj membrani (34). MCP ima središnju ulogu u inhibiciji AP komplementa u glomerularnom endotelu. U 75% slučajeva radi se o heterozigotnoj mutaciji (18). Ovaj regulator „skenira“ površinu stanice i „traži“ C3b komponente te se veže na njih. U istraživanju Fang i suradnika 2008. uočeno je da mutirani tipovi MCP-a ne prepoznaju i vežu

C3b komponente na staničnim membranama u jednakoj mjeri kao divlji tip (34).

## **6.5 Faktor B komplementa**

Faktor B (CFB) reagira s C3b komponentom te ga nakon toga cijepa faktor D na Ba i Bb fragmente od kojih Bb s C3b formira konvertazu AP-a C3bBb. U istraživanju Jorge i suradnika promatrane su mutacije F286L i K323E te je uočeno naglašeno stvaranje C3bBb konvertaze i rezistencija na regulatore aktivnosti komplementa. Zbog pojačavanja funkcije nakon mutacije, ovakve mutacije nazivaju se „gain of function“ mutacije (35).

## **6.6 C3 komponenta komplementa**

Mutacije C3 komponente komplementa povezane s aHUS-om prekrivaju čitavo mjesto vezanja CFH CCP 1-4 i CCP 19 i 20. U skladu s tim u istraživanju Schramm i suradnika identificiran je poremećaj funkcije vezanja za CFH u 17 od 23 te smanjen afinitet za MCP u 14 od 23 (36).

## **6.7 Protutijela faktor H i faktor I**

Osim greški u genomu koji kodiraju CFH i CFI postoje opisani slučajevi stvaranja autoimunih protutijela na regulatore komplementa. Mutacija se opisuje u 6 do 10% slučajeva aHUS-a. Uglavnom se pojavljuje u djece od 9 do 13 godina, ali ima i zabilježenih slučajeva u odraslih pacijenata (37).

Uz protutijela na CFH veže se poremećaji komplement H faktor povezani protein (CFHR) kao što su homozigotna delecija CFHR1 i CFHR3 te su u nekih pacijenata s točkastim mutacijama CFHR1 i delecijama CFHR1 i CFHR4 nađena protutijela. U istraživanju Abarrategui-Garrido i suradnika u 5 od 7 pedijatrijskih pacijenata s protutijelima nađene su deficijencije CFHR (38).

## 7. Klinička slika i dijagnoza

Dijagnoza aHUS-a nije jednostavna i ne postoji test koji je zlatni standard, već se dijagnoza postavlja isključivanjem. Nakon što se isključe ostale TMA-e, da bi postavili definitivnu dijagnozu aHUS-a potrebno je uzeti u obzir kliničku prezentaciju pacijenta, serologiju komplementa te genetičku analizu komplementa (39).

Atipični HUS zbog svoje patologije i kliničke slike spada u skupinu bolesti koja se naziva trombotične mikroangiopatije (TMA) zajedno s trombotičnom trombocitopeničnom purpurom (TTP). aHUS je obilježen trijasom koji čine trombocitopenija s padom trombocita ispod  $150 \times 10^9/L$ , mikroangiopatska anemija te akutno zatajenje bubrega s porastom serumske ureje i kreatinina. Anemija je definirana padom hemoglobina ispod 100 g/L, a mikroangiopatska hemoliza porastom laktat dehidrogenaze (LDH), smanjenjem serumsko haptoglobina i prisutnošću fragmenata eritrocita na perifernom razmazu krvi. Trijas tih simptoma često se javlja nakon proljeva i respiratornih infekcija (17,25,40,41).

Klinička prezentacija svih triju gavnih TMA, aHUS-a, HUS-a i TTP, može biti jednaka i zbog toga je uputno napraviti testove za isključivanje TTP i Stx-HUS. Ako bolest započne s krvavim proljevom treba imati na umu da krvavi proljev ne znači da je u pitanju Stx-HUS, jer se kao simptom može javiti u sve tri bolesti. Također, proljev je jedan od najpotentnijih aktivatora AP komplementa. Bakterije i virusi koji uzrokuju proljev, oštećuju epitel u crijevima te dolazi do mogućnosti translokacije bakterijskih produkata u krvotok što u konačnici može aktivirati komplement (27). Pacijentima s proljevom pri prijemu treba uzeti bris rektuma i uzeti kulturu na STEC – E.coli i testirati na Stx. Osim brisa moguće je napraviti STEC imunotestove s komercijalnim kitovima te reakciju lančane polimeraze (PCR) na Stx1 i Stx2 gene (41). Činjenica je da pacijenti s aHUS-om češće razvijaju bubrežno oštećenje od pacijenata s TTP-om i progrediraju u ESRD pa prilikom razvoja cijelog trijasa treba razmišljati u smjeru aHUS-a (39). Za isključivanje TTP-a potrebno je dokazati da je aktivnost ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) veća od 10% kako bi isključili TTP (39). Uloga ADAMTS-13 je cijepanje

vonWillebrandovog faktora usidrenog za površinu endotela. Deficijencija ADAMSTS-13 zbog genetske mutacije ili stvaranja protutijela uzrokuje TTP (42).

Osim toga potrebno je napraviti serologiju komplementa koja uključuje određivanje C3 i C4 komponente, funkcije alternativnog puta (AH50), CFH, CFI, CFB, Bb i C5b-C9 (39). U gotovo svim slučajevima koncentracija C4 u serumu je normalna dok C3 može biti snižen i to češće u mutacija koje uzrokuju gubitak funkcije CFH, CFI i MCP. Test nema dovoljnu osjetljivost jer 40% CFI mutacija, 50% CFH i 70% MCP imaju normalnu serumsku koncentraciju C3 (43). Također se očekuje smanjena AH50 te niski CFH i CFI, nakupljanje CFB, Bb i C5b-C9 te je moguće naći protutijela na CFH i CFI. Iako je određivanje koncentracija pojedinih komponenti i regulatora komplementa korisno u dijagnostičkom postupku, dobivenim normalnim vrijednostima nije moguće isključiti dijagnozu aHUS-a (39).

Klinička slika i prognoza bolesti razlikuju se s obzirom na mutaciju koja se nalazi u podlozi aHUS-a. Pacijenti s mutiranim CFH imaju najlošiju dugoročnu prognozu, 73% ih razvije ESRD unutar pet godina od dijagnoze. CFI mutacije razvijaju ESRD u 50%, a MCP u 38% unutar pet godina (44). Pacijenti s C3 mutacijama razvijaju ESRD u 55 – 66 % slučajeva unutar jedne godine od dijagnoze (36). Atipični HUS posredovan autoimunim protutijelima na CFH i CFI ima lošu prognozu, osim ESRD javljaju se i ekstrarenalne komplikacije te se pacijenti često prezentiraju s gastrointestinalnim simptomima (37).

Osim bubrežnog oštećenja postoje i ekstrarenalne manifestacije u oko 20% pacijenata. Najčešće se radi o oštećenjima središnjeg živčanog sustava. Ti se pacijenti prezentiraju napadajima, komom ili hemiparezom. Kardiovaskularne prezentacije javljaju se u otprilike 10% slučajeva i uključuju infarkt miokarda, kardiomiopatije, zatajenje srca, miokarditis i okluzivne koronarne lezije. Osim toga od ekstrarenalnih manifestacija prijavljivani su pankreatitis, crijevno krvarenje, pulmonarna hemoragija te ozljeda jetre (39). Ovisno i o podlozi aHUS-a postoje razlike u prezentaciji pacijenata, pa je tako naprimjer pankreatitis češći u pacijenata s protutijelima na CFH (17).

## **8. Terapija**

### **8.1 Plazmafereza i infuzije plazme**

Plazmafereza i infuzije plazme su do pojave ekulizumaba bile zlatni standard liječenja aHUS-a, s time da se plazmafereza pokazala kao superiornija. Terapija plazmaferezom po europskim smjernicama iz 2009. pokazuje određeni stupanj uspješnosti kao terapija aHUS-a i oko 60% pacijenata reagira na terapiju. Terapija se temelji na činjenici da se pripravcima plazme mogu zamjeniti nefunkcionalni regulatori komplementa, hiperfunkcionalne komponente i da se mogu isprati protutijela protiv CFH. To ne vrijedi za MCP mutacije, jer nefunkcionalni protein nije slobodan u plazmi već je vezan za staničnu membranu. Komplikacije plazmafereze su: infekcija mjesta pristupa, preosjetljivost na sastojke plazme, poremećaji tjelesnih tekućina tijekom izvođenja postupka i transmisije virusa putem plazme. Mortalitet samog postupka je manji od 1 na 10000 (17,18,45).

### **8.2 Ekulizumab**

Ekulizumab je humano monoklonalno protutijelo koje radi terminalnu inhibiciju komplementa vežući se na C5 komponentu i tako sprječava njeno vezanje na C5 konvertazu. Na taj način se sprječava stvaranje C5a komponente i C5b-C9 kompleksa. Ekulizumab je prvotno ušao u upotrebu kao terapija za paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju (46). Nakon nekolicine prikaza slučajeva gdje je ekulizumab korišten kao terapija za aHUS, u istraživanju Legendre i suradnika na većoj grupi pacijenata uočena je povezanost između terapije ekulizumabom i porasta trombocita, ukinuta je plazmafereza te nije bila potrebna nova dijaliza. Nakon prekida plazmafereze i uvođenja ekulizumaba uočen je i porast GFR-a uz pad proteinurije u pacijenata u kojih je bila prisutna (47). Nakon sveukupno četiri uspješne prospektivne nerandomizirane studije, sa rezultatima sličnim navedenom istraživanju, 2011. godine, FDA i EMA su odbrile ekulizumab kao terapiju za aHUS (48). Za liječenje aHUS-a postoji intravenski ekulizumab koji se daje dva puta tjedno, u početku predviđen za doživotno liječenje. Danas se ide prema personalizaciji terapije i u određenih pacijenata se može razmotriti mogućnost ukidanja terapije nakon 6 do 12 mjeseci praćenja. Ciljane terapijske

koncentracije lijeka u krvi su 50 – 100 µg/ml, s namjerom potpune blokade komplementa. Ekulizumab uzrokuje prestanak formiranja C5b-9 i sukladno time raste rizik za infekciju s *Neisseria meningitidis*. Stoga je pacijente kojima se planira uvesti ekulizumab potrebno cijepiti protiv serogrupa A, C, W135, Y i B, a u slučaju potrebe za hitnim uvođenjem može se dati i antibiotska profilaksa u trajanju od 2 tjedna (48,49).

Pošto je potrebno nekoliko dana da bi se dobili podaci o aktivnosti ADAMTS-13 početak terapije s ekulizumabom obično je odgođen i pacijente se za to vrijeme tretira plazmaferezom ili infuzijama plazme. U pedijatrijske populacije s ekulizumabom se počinje čim se postavi opravdana sumnja na aHUS jer je TTP u njih rijedak (41).

### **8.3 Transplantacija bubrega u pacijenata s aHUS-om**

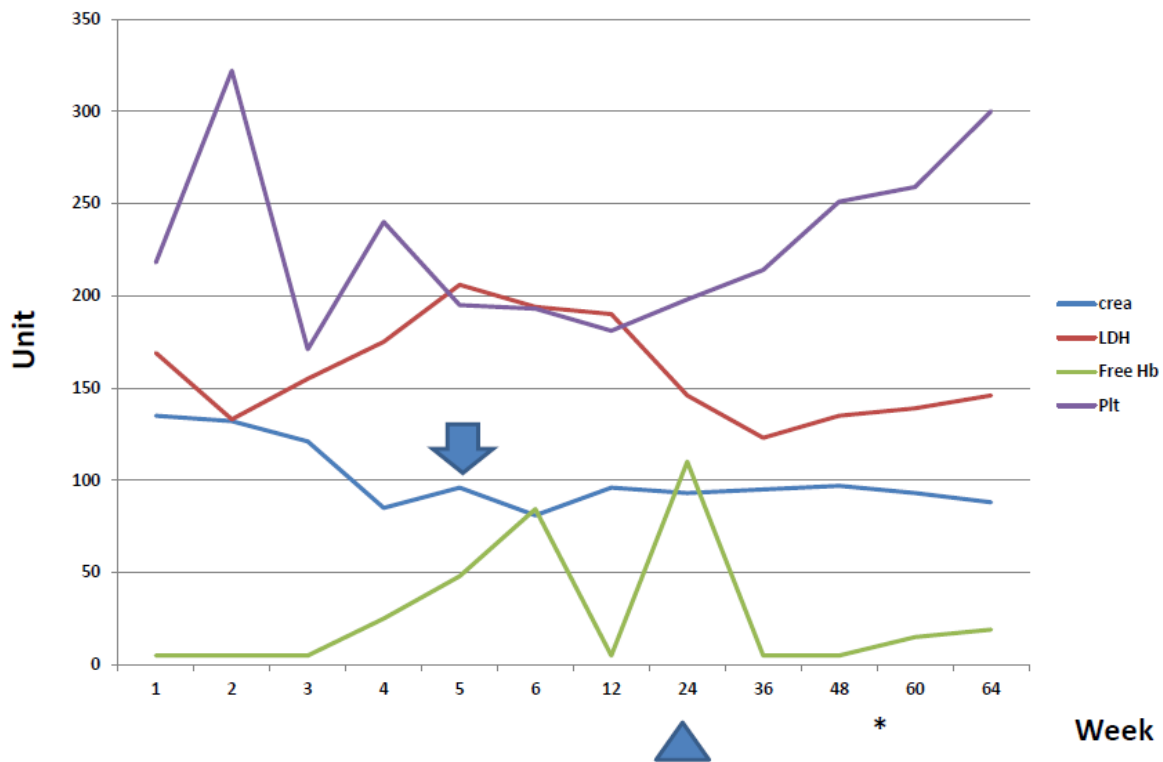
Transplantacija bubrega u pacijenata s aHUS-om povezana je s povećanim rizikom od ponovne pojave bolesti u 50 – 80% slučajeva, uglavnom u ranom post-transplantacijskom razdoblju (24). Najviše u prvih godinu dana nakon transplantacije, a značajno manje u dvije godine nakon transplantacije. Ishodi transplantacije uvelike ovise o mutaciji koja je u podlozi aHUS-a. Pacijenti s CFH, C3, CFB te hibridnim CFH/CFHR1 mutacijama imaju značajno veći rizik od ponovnog pojavljivanja aHUS-a u post-transplantacijskom razdoblju od pacijenata s CFI i MCP mutacijama. U pacijenata s CFH mutacijama taj rizik iznosi 86% (50). S obzirom na činjenicu da je MCP vezan uz stanične membrane u bubrezima i ne cirkulira u plazmi, transplantacijom se uvode zdravi MCP-ovi vezani na membrane alografta pa je i rizik od vraćanja bolesti manji, odnosno oko 20%. S druge strane CFH, CFI, C3 i CFB su proteini koje sintetizira jetra, pa postoji opcija kombinirane transplantacije jetre i bubrega (17). Transplantacijom jetre smanjuje ponovno vraćanje osnovne bolesti u CFH i CFI mutiranih i na taj način štiti bubreg stoga ju je potrebno razmotriti u pacijenata u kojih je dokazana CFH ili CFI mutacija (51). Nakon što je na tržištu predstavljen ekulizumab, transplantacija je postala sigurnija te se smanjila incidencija gubitka funkcije presatka zbog vraćanja bolesti nakon transplantacije (22).

## 9. Prikaz slučaja

Na KBC Zagreb zabilježen je slučaj zatajenja bubrega u čijoj se podlozi nalazi TMA i poremećaj u sustavu komplementa. Radi se o 51 godišnjoj ženi kojoj je 2009. biopsijom dokazana TMA. Također je zabilježena smanjena aktivnost ADAMTS13 i genetski poremećaji faktora komplementa. Pacijentica je heterozigot za R381R varijaciju CFB-a, heterozigot za CFH H3 i heterozigot za MCP (CD46). Od siječnja 2010. godine uključena je u kronični program plazmafereze. Nakon neuspješnog liječenja plazmaferezom te primjenom kortikosteroida i rituksimaba, pacijentica je razvila ESRD te je započeto s hemodijalizom kao nadomjesnom terapijom.

U travnju 2016., učinjena je transplantacija s kadaveričnog donora. Terapija indukcije uključuje se od ekulizumab (900 mg), uz takrolimus, mikofenolata te prednizon. Primila je 4 doze ekulizumaba po 900 mg svakih sedam dana. Dva tjedna kasnije, pri prvom pokušaju da se poveća razmak između primjene lijeka, došlo je do akutnog odbacivanja presatka (Banff IIA). Odmah je primila 1200 mg ekulizumaba s tri bolusa steroida, svaki po 500 mg. Terapija ekulizumabom nastavlja se jednom tjedno do 6 mjeseci nakon transplantacije, te se smanjuje na svaka dva tjedna do 12 mjeseci nakon transplantacije. Terapija ekulizumabom je nakon godinu dana liječenja ukinuta zbog ekonomskih razloga. Pacijentica je na zadnjem pregledu bila dobrog općeg stanja uz urednu i stabilnu funkciju grafta. Serumski kreatinin iznosio je 96  $\mu\text{mol/L}$ , LDH 140 IU/L, trombociti  $260 \times 10^9/\text{L}$  i hemoglobin 142 g/L. Imunosupresivna terapija sastoji se od takrolimusa, mikofenolat mofetila i prednizona.





**Slika 2.** – Laboratorijski parametri u posttransplantacijskom razdoblju. *Strelica označava epizodu akutnog odbacivanja prilikom prvog pokušaja produljivanja intervala između terapija ekulizumabom. Trokut označava trenutak kad je interval produljen na dva tjedna i traje do zvijezdice. LDH- laktat dehidrogenaza u IU/L, crea- kreatinin u  $\mu\text{mol/L}$ , free Hb- slobodni hemoglobin, Plt- trombociti. Slika je u vlasništvu Zavoda za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega Kliničkog bolničkog centra Zagreb*

## 10. Zaključak

Atipični hemolitičko – uremijski sindrom je kompleksan klinički entitet koji zahtjeva detaljnu dijagnostičku obradu s ciljem da se isključe ostale TMA te da se ordinira adekvatna terapija. Genetički poremećaji u sustavu komplementa utječu na kliničku sliku stoga je važno odrediti o kojem se poremećaju radi i poznavati patofiziološke mehanizme koje isti uzrokuje. Uvođenjem ekulizumaba kao terapijske opcije, pacijentima koji boluju od aHUS-a, naročito s mutacijama povezanim s povećanom učestalosti ponovne pojavnosti, porasle su šanse za bolje dugoročno preživljenje. Pravilnim titriranjem terapije moguće je smanjiti dozu lijeka te ga konačno ukinuti, a pritom izbjeći ponovno pojavljivanje aHUS-a kao što je opisano u prikazu slučaja pacijentice s KBC-a Zagreb.

## **11. Zahvale**

Želio bih zahvaliti doc. dr. sc. Bašić-Jukić na mentorstvu i usmjeravanju prilikom posljednje etape mog fakultetskog obrazovanja. Neizmjereno se zahvaljujem obitelji, majci Boženi, ocu Franji te bratu Denisu. Hvala prijateljima na podršci i razumjevanju tijekom posljednjih šest godina. Posebno se zahvaljujem Tinu Horvatiću, Marku Baniću i Gei Kirin koji su mi bili moralna podrška tijekom pisanja diplomskog rada i samog studiranja. Na kraju, moram spomenuti svoj bend, „Daliborovo Granje“, te se zahvaliti na strpljenju i toleriranju moje odsutnosti tijekom studiranja i pisanja diplomskog rada.

## 12. Popis literature

1. Kes P. Hemodijaliza : prošlost i sadašnjost Haemodialysis : Past and Present. *Medicus* 2001;10(1):269–82.
2. International Society of Nephrology. Chapter 5.4: Vascular acces for renal replacement therapy in AKI. KDIGO Clin Pract Guidel Acute Kidney Inj [Internet]. 2012;2(1):3. Dostupno na:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310406>
3. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E. Renal medicine. In: Oxford Handbook of Clinical Medicine. 2014. p. 284–316.
4. Hall JE (John E, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology [Internet]. Saunders Elsevier; 2011 [cited 2019 May 21]. Dostupno na:  
[https://books.google.hr/books?hl=hr&lr=&id=Po0zyO0BFzwC&oi=fnd&pg=PP1&dq=guyton&ots=0Yp1P7xRVP&sig=4Ejc8FOb0CxPjPkYdQoIAFaFVbg&redir\\_esc=y#v=onepage&q=guyton&f=false](https://books.google.hr/books?hl=hr&lr=&id=Po0zyO0BFzwC&oi=fnd&pg=PP1&dq=guyton&ots=0Yp1P7xRVP&sig=4Ejc8FOb0CxPjPkYdQoIAFaFVbg&redir_esc=y#v=onepage&q=guyton&f=false)
5. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *J Int Soc Nephrol* [Internet]. 2013;3(1):Supplement. Dostupno na:  
[http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
6. Prkačin I. Kronična bubrežna bolest. In: Bašić Jukić N, editor. Hemodijaliza. Zagreb: Medicinska Naklada; 2018. p. 1–22.
7. Čala S. Kronična bubrežna bolest i arterijska hipertenzija Chronic Kidney Disease and Arterial Hypertension. *Medicus* 2015;16(2):219–25.
8. KDIGO. Ckd DOF, Graded N. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney*

- Int Suppl [Internet]. 2013;3(1):19–62. Dostupno na:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615311011>
9. Benjamin O, Lappin SL. End-Stage Renal Disease [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 May 27]. Dostupno na:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763036>
  10. Bašić-Jukić N. Osnovni principi hemodijalize. In: Bašić-Jukić N, editor. Hemodijaliza. Zagreb: Medicinska Naklada; 2018. p. 36–43.
  11. Magdi Yaqoob M, Ashman N. Kidney and urinary tract disease. In: Kumar P, Clark M, editors. Kumar & Clark's Clinical Medicine. Ninth. Elsevier; 2017. p. 782–6.
  12. Wolfe R, Ashby V, Milford E, Ojo A, Ettenger R, Agodoa L, i sur. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999;1725–30.
  13. Bašić-Jukić N, Kaštelan Ž. Transplantacija bubrega. Bašić-Jukić N, Kaštelan Ž, editors. Zagreb: Medicinska Naklada;
  14. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 16: 1035-1050, 2005. doi: 10.1681/ASN.2004100861
  15. Ali U, Dixon BP. Hemolytic uremic syndrome. Crit Care Nephrol Ren Replace Ther Child. 2018;129–44. doi: 10.1007/978-3-319-90281-4
  16. Loirat C, V F-B. Atypical hemolytic uremic syndrome. Indian Pediatr [Internet]. 2010;19(5):432–8. Dostupno na:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3198674&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  17. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. Semin Nephrol [Internet]. 2013;33:508–30. Dostupno na:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.08.003>

18. Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676-87.
19. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844–59. doi: 10.2215/CJN.02210310
20. Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(6):681–90. doi: 10.1055/s-2005-925474
21. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol* 2014. doi: 10.1007/s00281-014-0416-x
22. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* Feb 2017; 390: 681–96. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4
23. Yoshida Y, Kato H, Nangaku M. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Ren Replace Ther*. 2017; 3:5. doi: 10.1186/s41100-016-0088-1
24. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, Kar NCAJ Van De. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome : strategies toward restrictive use. *Pediatric Nephrology* 2018. doi: 10.1007/s00467-018-4091-3
25. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, Tappenden P, Bessey A, Cantrell A. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome ( aHUS ). *BMJ Open* 2013;3:e003573. doi:10.1136/bmjopen-2013003573
26. Vieira-Martins P, El Sissy C, Bordereau P, Gruber A, Rosain J, Fremeaux-Bacchi V. Defining the genetics of thrombotic microangiopathies. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2016;54(2):212–9. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2016.04.011>

27. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(10 Suppl 17):1–12.
28. Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA. Atypical hemolytic uremic syndrome: Update on the complement system and what is new. *Nephron - Clin Pract.* 2010;114(4):219–36.
29. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL, Smith RJH. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat.* 2010;31(6):1445–60. doi: 10.1159/000276545
30. Liszewski MK, Java A, Schramm EC, Atkinson JP. Complement Dysregulation and Disease : Insights from Contemporary Genetics. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2017. 12:3.1–3.28. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044145
31. Rodríguez De Córdoba S, Esparza-Gordillo J, Goicoechea De Jorge E, Lopez-Trascasa M, Sánchez-Corral P. The human complement factor H: Functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol Immunol.* 2004;41(4):355–67. doi: 10.1016/j.molimm.2004.02.005
32. Pechtl IC, Kavanagh D, Mcintosh N, Harris CL, Barlow PN. Disease-associated N-terminal complement factor H mutations perturb cofactor and decay-accelerating activities. *J Biol Chem.* 2011;286(13):11082–90. doi: 10.1074/jbc.M110.211839
33. Kavanagh D, Richards A, Noris M, Hauhart R, Liszewski MK, Karpman D, i sur. Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol.* 2008;45(1):95–105. doi:10.1016/j.molimm.2007.05.004
34. Fang CJ, Fremeaux-Bacchi V, Liszewski MK, Pianetti G, Noris M, Goodship THJ, i sur. Membrane cofactor protein mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), fatal Stx-HUS, C3 glomerulonephritis, and the HELLP syndrome. *Blood*

- [Internet]. 2008;111(2):624–32. Dostupno na:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17914026><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2200836>
35. Jorge EG De, Harris CL, Esparza-gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Sa P, i sur. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. PNAS Jan 7 2007;104(1):240-245
  36. Schramm EC, Roumenina LT, Rybkine T, Chauvet S, Vieira-martins P, Hue C, i sur. Mapping interactions between complement C3 and regulators using mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. Blood, 2015. 125: 2359-2369. doi: 10.1182/blood-2014-10609073..
  37. Dragon-Durey, MA, Kumar Sethi S, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B i sur. Clinical Features of Anti-Factor H Autoantibody – Associated Hemolytic Uremic Syndrome. J Am Soc Nephrol 21: 2180–2187, 2010. doi: 10.1681/ASN.2010030315
  38. Abarrategui-Garrido C, Lo M. Characterization of complement factor H – related ( CFHR ) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. Blood 2009;114(19):4261–72. doi: 10.1182/blood-2009-05-223834
  39. Sridharan M, Go RS, Willrich MAV. Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management. Jim (2018), doi:10.1016/j.jim.2018.07.006
  40. Sakari Jokiranta T. HUS and atypical HUS. Blood. 2017;129(21):2847–56. doi: 10.1182/blood-2016-11-709865
  41. Cheong H II, Jo SK, Yoon SS, Cho H, Kim JS, Kim YO, i sur. Clinical practice guidelines for the management of atypical hemolytic uremic syndrome in Korea. J Korean Med Sci. 2016;31(10):1516–28. doi: 10.3346/jkms.2016.31.10.1516



42. Long Zheng X. ADAMTS13, TTP and Beyond. *Hereditary Genet.* 2013 ; 2(1): e104–. doi:10.4172/2161-1041.1000e104
43. Kavanagh D, Richards A, Fremeaux-Bacchi V, Noris M, Goodship T, Remuzzi G, i sur. Screening for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 591-596, 2007. doi: 10.2215/CJN.03270906
44. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable & Rare Diseases Research.* 2014; 3(2):34-45. doi: 10.5582/irdr.2014.01001
45. Rees L. Atypical HUS : time to take stock of current guidelines and outcome measures ? *Pediatr Nephrol* (2013) 28:675–677. doi: 10.1007/s00467-013-2423-x
46. Hillmen P, Hall C, Marsh JCW, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, i sur. Effect of Eculizumab on Hemolysis and Transfusion Requirements in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350:552-9
47. C.M. Legendre, C. Licht, P. Muus, L.A. Greenbaum, S. Babu CB, C. Bingham, D.J. Cohen, Y. ,i sur. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic – Uremic Syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368(23), 2169-2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981
48. Ariceta G. Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome ( aHUS ) — a question to be addressed in a scientific way.*Pediatric Nephrology* 2019; doi: 10.1007/s00467-019-4192-7
49. Lente K, Rob W, Jan D, Saskia ARM, Saskia L, Volokhina EB, i sur. Pharmacology , Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Eculizumab , and Possibilities for an Individualized Approach to Eculizumab. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2019;(0123456789). Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00742-8>

50. Quintrec M Le, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, i sur. Complement Genes Strongly Predict Recurrence and Graft Outcome in Adult Renal Transplant Recipients with Atypical Hemolytic and Uremic Syndrome. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 663–675. doi: 10.1111/ajt.12077
  
51. Kim S , Park E, Min S-il, Yi NJ ,Ha J, Ha IS , i sur. Kidney transplantation in atypical hemolytic uremic syndrome from complement factor H defect: Impact of liver transplantation. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2017;21(1):51. Dostupno na: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616240313%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/petr.12972>

## 13. Životopis

### OSOBNI PODACI

Ime i Prezime: Alan Horvat

Datum rođenja: 22. studenog 1994.

E-mail: alanhorvat22@gmail.com

### OBRAZOVANJE

2013.-2019. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2009.-2013. Gimnazija Josipa Slavenskog Čakovec

### AKTIVNOSTI

2018. Aktivno sudjelovanje na simpoziju Diatransplant u Opatiji

2018. Aktivno sudjelovanje na kongresu Hrvatskog društva za transplantacijsku medicinu u Zagrebu

### JEZICI

Engleski B2 razina

Njemački A2 razina

### VJEŠTINE

Računalne vještine – *Microsoft Office, Photoshop CS*, programi za glazbenu produkciju (*Fruity loops, Cubase*)

Komunikacijske vještine

### HOBIJI

glazba, plivanje, košarka, književnost