

Atypický hemolyticko-uremický syndrom a nové možnosti léčby

prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je relativně vzácnou příčinou trombotické mikroangiopatie (TMA). Typicky se manifestuje hemolytickou anémií s negativním Coombsových testem, přítomností schistocytů, trombocytopenií a multiorgánovým postižením, kde dominuje renální selhání. Postižení dalších orgánů, zejména myokardu a orgánů zažívacího traktu je časté, stejně jako neurologická symptomatologie. Typické formy HUS jsou způsobeny poškozením endotelu Shiga toxinem, produkovaným některými sérotypy *E. coli* při střevních infekcích. Asi 10% HUS má jinou příčinu. Sekundární formy HUS mohou být vyvolány léky, infekcemi, souviset s graviditou či s přítomností malignity. Atypické formy HUS (aHUS) jsou způsobeny alterací funkce některých složek komplementu, kdy dochází k trvalé aktivaci jeho alternativní cesty. Tyto odchylky mohou mít genetický původ, kdy v důsledku mutace v různých genech regulujících komplement dochází k poruše funkce těchto faktorů, nebo se mohou tvořit protilátky proti složkám komplementu. Nejčastěji se setkáváme s mutacemi v genu pro komplementární faktor H a I, které jsou spojené i s těžkým průběhem aHUS. Naopak prognosticky nejméně závažné bývají mutace postihující geny pro některé proteiny na povrchu endotelu, jako je membránový proteinový kofaktor či trombomodulin. Dlouhodobě používanou léčbou je podávání mražené plazmy či plazmaferézy, během kterých se dodá chybějící faktor či se odstraní protilátka namířené proti němu, které cirkuluje v plazmě. Tato léčba nicméně může být spojena s řadou komplikací a sama o sobě není léčbou kauzální. Velkou nadějí pro nemocné s aHUS je nový lék, eculizumab, který je registrovaný i v ČR. Jde o humanizovanou monoklonální protilátku proti komplementárnímu faktoru C5, která rychle normalizuje laboratorní parametry a zlepšuje renální funkci. Prognóza nemocných s aHUS se díky eculizumabu výrazně zlepšila, i nadále ale jde o velmi závažné onemocnění s vysokým rizikem nevratného poškození ledvin a s vysokou mortalitou.

Klíčová slova: trombotická mikroangiopatie, atypický hemolyticko-uremický syndrom, faktory komplementu, renální selhání.

Atypical haemolytic-uraemic syndrome and new treatment options

Haemolytic-uraemic syndrome (HUS) is a relatively rare cause of thrombotic microangiopathy (TMA). It is typically manifested by haemolytic anaemia with a negative Coombs test, the presence of schistocytes, thrombocytopenia, and multiple organ failure, particularly renal failure. Damage to other organs, particularly the myocardium and organs of the alimentary tract, is frequent, as is neurological symptomatology. Typical forms of HUS result from endothelial damage induced by Shiga toxin, produced by some *E. coli* serotypes in intestinal infections. Approximately 10% of HUS result from a different cause. Secondary forms of HUS can be induced by drugs, infections, or be associated with pregnancy or the presence of a malignancy. Atypical forms of HUS (aHUS) are caused by altered function of some complement components when there is permanent activation of alternative complement pathway. These deviations may be of genetic origin when, due to a mutation in various complement-regulating genes, there is impaired function of these factors or antibodies against complement components are formed. Most commonly, mutations in the gene for complement factor H and I are encountered that are associated with a severe course of aHUS. By contrast, mutations affecting genes for some endothelial cell–surface proteins, such as membrane protein cofactor or thrombomodulin, tend to be least serious in terms of prognosis. The administration of frozen plasma or plasmapheresis has been well established and is aimed at supplementing a missing factor or filtering out antibodies acting against it, which are circulating in the plasma. However, this treatment can be associated with a number of complications and is not a causal therapy in itself. Eculizumab, a novel agent that has also been registered in the Czech Republic, holds great promise for patients with aHUS. It is a humanized monoclonal antibody against complement factor C5 that rapidly restores the laboratory findings to normal and improves renal function. The prognosis for patients with aHUS has improved significantly owing to eculizumab; however, aHUS continues to be a very serious disease with a high risk of irreversible kidney damage and a high mortality rate.

Key words: thrombotic microangiopathy, atypical haemolytic-uraemic syndrome, complement factors, renal failure.

Interní Med. 2014; 16(1): 22–25

Úvod

TMA jsou charakterizovány mikroangiopatickou hemolytickou anémií, trombocytopenií a postižením orgánů v důsledku formování destičkových trombů v mikrocirkulaci. Společným patogenetickým mechanismem je u všech forem TMA poškození endotelu. Klinicky jsou definovány dvě základní jednotky: **hemolyticko-uremický syndrom** (HUS) a **trombotická trombocytopenická purpura** (TTP). HUS

dále dělíme na **STEC-HUS** (vyvolaný infekcí kmeny *E. coli* produkujícími Shiga-toxin, Stx; dříve označovaný jako typický či také d+HUS) a **aHUS** (atypický HUS; někdy také označovaný jako non-Stx-HUS či VTEC-HUS). aHUS můžeme z hlediska výskytu rozdělit na **sporadický** (jedna ataka onemocnění vyvolaná specifickou situací; někdy také označovaný jako sekundární HUS) a **familiární** (geneticky podmíněný; aHUS v užším slova smyslu) (tabulka 1).

Epidemiologie a patogenese aHUS

Atypický HUS představuje asi 10% všech nemocných s HUS. aHUS je způsoben nerovnováhou mezi aktivátory a regulátory alternativní cesty aktivace komplementu ve prospěch aktivátorů. Mezi regulátory patří zejména komplementární faktor H (CFH), komplementární faktor I (CFI), membránový proteinový kofaktor MCP/CD46 (MCP) a trombomodulin (THBD), mezi aktivátory pak C3 složka komplementu a kom-

Tabulka 1. Přehled nejčastějších příčin hemolyticko-uremického syndromu (upraveno podle: Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013; 33(1): 27-45)

Klasifikace onemocnění	Příčina
Typický HUS	Infekce s produkcí Shiga toxinu (způsobené <i>E.coli</i> či <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1) Infekce spojené se <i>Streptococcus pneumoniae</i> produkující neuraminidázu
Sekundární HUS (sporadický výskyt)	Virová onemocnění (HIV, influenza) Léky indukovaná ■ Cytostatika (mitomycin C, bleomycin, gemcitabin, bevacizumab, sunitinib) ■ Imunosupresiva (cyklosporin A, takrolimus, sirolimus) ■ Antitrombotika (klopidogrel, tiklopidin) ■ Ostatní (orální kontraceptiva) Vzniká během gravidity či post-partum Systémové choroby pojiva (systémový lupus erythematosus, sklerodermie, antifosfolipidový syndrom) Maligní hypertenze Malignity (zejména karcinomy) Stavy po transplantaci orgánů či kostní dřeně
Atypický HUS ■ familiární výskyt ■ nově vzniklé	Genetická (mutace v genech pro proteiny regulující aktivaci komplementu – faktor H, I, B, C3, MCP, trombomodulin) Asociované se vznikem protilátek proti některým faktorům komplementu (zejména proti faktoru H, C3)
MCP – membrane cofactor protein	

plementární faktor B (CFB) (1). Komplement se aktivuje 3 způsoby, a sice klasickou cestou, lektinovou cestou a alternativní cestou. Všechny vedou ke konverzi C3 složky komplementu (pomocí C3 konvertázy) na její aktivní složku C3b. Ta následně spouští procesy ochraňující organismus před útokem zvenčí, zejména před bakteriemi. Dochází jednak k opsonizaci (vazbě C3b na povrch mikrobů), k formování C5b-9 komplexu (membrane attack complex, MAC), který vede k lýze mikrobů a dále k uvolňování anafylatoxinů, jako jsou C3a a C5a (2). Tato aktivace komplementu je prakticky trvalá, a tak musí být nějakým způsobem regulována, aby nedošlo k poškození vlastních tkání. Hostitelská buňka je před trvalou aktivací komplementu chráněna komplementárními faktory cirkulujícími v plazmě (CFH a CFI), které se po aktivaci komplementu nějakým zevním podnětem váží na buněčný povrch. Další ochranu představují proteiny exprimované na povrchu endotelu (MCP a trombomodulin), které spolu s faktory cirkulujícími v plazmě dohromady neutralizují efekt C3b a MAC. Dominantní roli v této kaskádě na úrovni cirkulace hraje CFH.

Asi u 5 % všech případů aHUS jde o geneticky podmíněnou mutaci v některém z komplementárních faktorů s **familiálním výskytem**. Genetickými vyšetřeními se ale podaří prokázat mutaci jen asi u poloviny z nich. Tyto hereditární formy onemocnění mohou mít autozomálně dominantní i recesivní typ dědičnosti a podle typu mutace se nejčastěji manifestují v dětském věku či adolescenci. Rychle dochází ke zhoršování renální funkce až s renálním selháním, které u řady nemocných může být ireverzibilní. U nemocných s mutací v CFH může dojít během první ataky onemocnění k renálnímu

selhání či smrti až u 70 % postižených jedinců, u mutací postihujících ostatní proteiny to bývá o něco méně. Někteří jedinci mohou trpět i průjmy, které nejsou infekčního původu, ale jsou známkou poškozeného střevního epitelu při TMA; neurologické či kardiální postižení není výjimkou. Jde o život ohrožující stav s možností multiorgánového poškození.

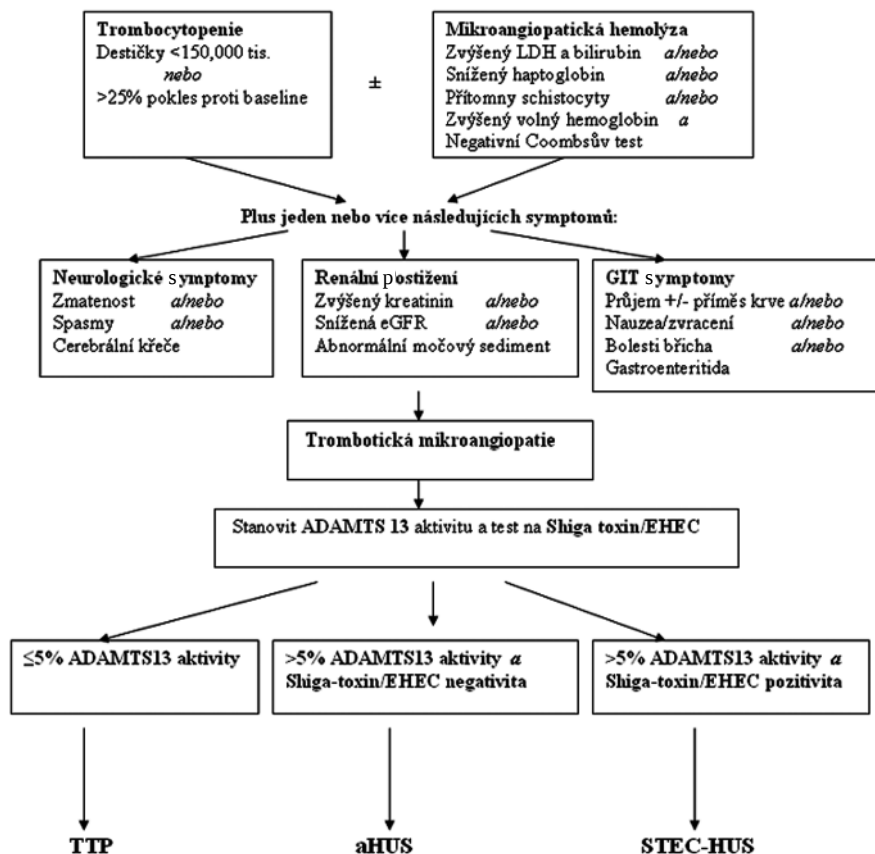
Nejčastěji mutace v souboru dětí s aHUS postihovaly CFH (20–30 % všech případů), MCP (5–15 %) a CFI (4–10 %) (3). Mutace v CFB a C3 byly méně časté (do 10 %). Velmi časný začátek onemocnění (krátce po porodu) je typický pro mutace v CFH a CFI, naopak mutace postihující MCP se klinicky manifestují až v pozdějším věku. Pro většinu mutací v CFH a CFI je typickým nálezem snížení plazmatické koncentrace C3 složky komplementu, což je projevem aktivace komplementu; u mutací v MCP bývá C3 normální. Normální koncentrace C3 ale v žádném případě nevylučují přítomnost mutace. C4 složka komplementu bývá povětšinou v normě. Z hlediska rozvoje renálního selhání či úmrtí v prvním roce od rozvoje onemocnění mají jednoznačně nejhorší prognózu mutace v CFH (až 60 % pravděpodobnost), zatímco u mutací v MCP je prognóza nejpříznivější (do 6 %). K rozvoji aHUS mohou vést také genetické abnormality v genech, které nepřímo ovlivňují funkčnost komplementárních proteinů. Sem patří například delece v genech pro CFHR1 a CFHR3 (4). CFHR (CFH related genes) je celkem 5 genů (CFHR1–5), které jsou uloženy v těsné blízkosti genu pro CFH s velmi vysokou homologií ve struktuře genu s genem pro CFH. Určitá kombinace delece (nejčastější CFHR1/CFHR3) či dokonce vznik genu CFH/CFHR1 pak vede k syntéze hybridního nefunkčního proteinu s rozvojem aHUS.

Vznik takto chybně syntetizovaných proteinů může být jednou z příčin vzniku protilátek proti CFH (5). Nejenom delece celých částí genu, ale i záměny jednoho nukleotidu (SNP) mohou, pokud se vyskytují v určité kombinaci, být příčinou určité predispozice ke vzniku onemocnění (6). Byly popsány určité kombinace tří SNP, které vedly k rozvoji tzv. rizikového haplotypu (jeho nositelé nemají symptomy onemocnění, ale v případě „druhé záhady“ se onemocnění rozvine), a naopak protektivní haplotypy, které svého nositele chrání před rozvojem aHUS.

MCP je transmembránový glykoprotein, který funguje jako kofaktor CFI, spolu s nímž štěpí C3b

Tabulka 2. Nejčastější klinické projevy vyskytující se u nemocných s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem

Postižený orgán	Klinické projevy
Ledviny	Zvýšený kreatinin Proteinurie, erytrocyturie Otoky, maligní hypertenze Renální selhání
Srdce a cévy	Infarkt myokardu Tromboembolizmus Kardiomyopatie Difúzní vaskulopatie
Plíce	Dušnost Plicní edém Krvácení do plic
CNS	Zmatenost, poruchy chování Křeče, epilepsie Cévní mozkové příhody Encefalopatie Ložiska mozkové hemoragie
Gastrointestinální trakt	Jaterní nekróza Pankreatitida, diabetes mellitus Kolitida, průjmy Nauzea/zvracení Bolesti břicha
Ostatní	Purpura na kůži Únava

Obrázek 1. Algoritmus při vyšetřování trombotické mikroangiopatie

a C4b na membráně hostitelských buněk. MCP je vysoce exprimován v ledvinách na povrchu endoteliálních buněk. Je hlavním ochráncem renálního endotelu před negativním vlivem aktivovaného C3 (7). Trombomodulin je endoteliální glykoprotein, který vykazuje antikoagulační, protizánětlivý a cytoprotektivní efekt. Mutace v genu pro THBD způsobují, že C3b složka komplementu není na povrchu endotelu dostatečně inhibována a může tak dojít k jeho poškození (8).

V méně než 5 % případů aHUS se může jednat o **získané onemocnění se vznikem protilátky**, která neutralizuje efekt příslušného regulačního faktoru (např. protilátky proti CFH, CFI). U většiny detekovaných protilátek proti CFH bylo prokázáno, že jsou namířeny proti C-terminální části CFH, která je důležitá pro vazbu tohoto faktoru na endotel (9). Výsledkem porušené vazby je trvalá aktivace alternativní cesty komplementu se zvýšenou produkcí MAC, který je zodpovědný za smrt buněk, trombózy a spuštění lokálního zánětu (1). aHUS vznikl jako kombinace HUS s tvorbou IgG protilátek proti CFH a genetické dispozice (kombinace určitých polymorfizmů v genech CFHR1/CFHR3 vedoucí k jejich deficienci) se označuje jako DEAP-HUS (deficient for CFHR proteins and factor H autoantibody positive) (9).

Pokud dojde v důsledku HUS k ireverzibilnímu renálnímu selhání a nemocní jsou po určité době transplantováni, pak riziko rekurence HUS je u STEC-HUS méně než 1 %, zatímco u nemocných s familiárními formami aHUS je to kolem 60 % (10). Nejvyšší pravděpodobnost rekurence (80–100 %) mají mutace v CFH nebo CFI, zatímco u mutací v MCP je to kolem 20 %. U nemocných, kde neprokážeme žádnou mutaci (což nevylučuje existenci nové, dosud nepopsané), se riziko rekurence odhaduje na 30 %. Problémem nadále zůstává vznik aHUS de novo po transplantaci ledviny, který postihuje 1–5 % příjemců orgánů. Ukazuje se, že až 30 % těch příjemců, kteří vyvinou aHUS po transplantaci, jsou nositeli nějaké genetické abnormality ve faktorech regulujících komplement. Jedná se u nich o určitou genetickou predispozici (či přítomnost tzv. rizikového haplotypu), která se za normálních okolností a před transplantací nemanifestuje. Určitý stupeň endoteliálního poškození, který vzniká po každé transplantaci (ischemicko-reperfúzní poškození, cytokinová bouře, vliv podávání kalcineurinových inhibitorů), je jakýmsi spouštěcím faktorem pro manifestaci této dosud skryté genetické abnormality (11). Vliv léků (cyklosporin A, takrolimus či např. OKT3 protilátky) na rozvoj *de novo* vzniklého aHUS po transplan-

taci rozhodně není zanedbatelný. Po samotném cyklosporinu A se riziko rozvoje aHUS odhaduje na 5–15 %, po takrolimu je podstatně nižší (jen asi 1 %) (12).

Klinický obraz a laboratorní nálezy

U pacientů s HUS jakékoli etiologie obvykle zjišťujeme trombocytopenii (< 150.109/l nebo pokles trombocytů o > 25 % proti vstupní hodnotě), která může být provázena purpurou, spíše zřídka větším krvácením. Dalším typickým rysem je hemolytická anémie (často výrazná s hemoglobinem pod 65 g/l s hyperbilirubinemii, retikulocytózou, zvýšeným volným hemoglobinem v plazmě, sníženým haptoglobinem a výrazně zvýšenou laktátdehydrogenázou), která odráží nejen hemolýzu, ale i tkáňovou hypoperfuzi v důsledku mikroinfarktů. Typický je nález schistocytů v krevním nátěru a negativní Coombsův test. Někdy se setkáváme se snížením C3 složky komplementu, což signalizuje aktivaci alternativní cesty komplementu. Většina pacientů vyvíjí různý stupeň renálního poškození až s rozvojem oligoanurie, obvykle i s těžkou hypertenzí. Průjmy, které jsou typické pro STEC-HUS, se ale mohou objevit i u nemocných s aHUS, a to až ve 30 % případů. Neurologickými příznaky trpí až 48 % pacientů s aHUS, kardiovaskulární příhody má kolem 43 % nemocných. Nejčastější klinické příznaky vyskytující se u aHUS jsou shrnuty v tabulce (tabulka 2).

Diagnóza a diferenciální diagnóza HUS

Diagnóza je většinou možná na základě popsaných klinických a laboratorních změn. Největší problém je odlišit HUS od TTP. U většiny pacientů s TTP lze prokázat sníženou aktivitu proteázy ADAMTS13, která štěpí neobvykle velké multimery von Willebrandova faktoru (obrázek 1). V diferenciální diagnóze musíme dále zvážit zejména maligní hypertenzi, sklerodermii, diseminovanou intravaskulární koagulaci a systémové choroby, jako je systémový lupus erythematosus a vaskulitidy. Renální biopsie je indikována u pacientů s dominujícím renálním poškozením a ne zcela jasnou diagnózou za situace, že trombocytopenie není kontraindikací výkonu.

Terapie aHUS

U nemocných s aHUS se léčba obvykle zahajuje podáváním infuzí mražené plazmy (doplňování chybějícího faktoru, který je nefunkční či syntetizovaný v menším množství v důsledku genetické mutace) či plazmaferézami, které mají výhodu nejen v doplnění chybějícího faktoru,

ale i v odstranění případných protilátek proti němu. Je-li při plazmaferéze podáno srovnatelné množství plazmy jako infuzemi plazmy, jsou obě metody srovnatelně účinné z hlediska navození remise i přežití jedinců. Plazmaferéza je výhodnější u pacientů se srdečním nebo renálním selháním, kde je množství plazmy, které je možno podat, omezené. Obvykle je doporučena výměna jednoho plazmatického volumu (40 ml/kg hmotnosti) denně, v refrakterních případech je někdy nutné provádět plazmaferézu dvakrát denně. K zlepšení příznaků TMA, neurologického nálezu či renálního selhání dochází obvykle během 48 hodin, destičky se ale normalizují až v průběhu několika dní. Plazmaferéza (infuze plazmy) je nutné provádět do doby, než dojde k normalizaci laboratorních nálezů a zejména trombocytů. Pacienti s familiárními formami onemocnění ale často vyžadují dlouhodobou, někdy i doživotní léčbu. Dlouhodobé podávání plazmy ale může vést k četným alergickým reakcím či tvorbě alloprotilátek. Plazmaferéza pak může být (kromě výše zmíněných) doprovázena řadou dalších komplikací, jako je krvácení (odstranění koagulačních faktorů, podávání antikoagulancií jako prevence srážení v extrakorporálním řečišti), komplikace spojené s kanylací centrálního žilního řečiště či s anemizací při srážení krve v extrakorporálním systému.

Kortikosteroidy a popřípadě vinkristin, které se dříve používaly v léčbě TTP i HUS, se dnes již nepodávají. Jediným důvodem pro jejich použití by mohla být přítomnost protilátek proti některému komplementárnímu faktoru. Ani pro účinnost vysokých dávek intravenózních imunoglobulinů nebo prostacyklinu nemáme dostatečné doklady. Podávání kyseliny acetylsalicylové (jako prevence vzniku nových destičkových trombů) je doporučováno po vzestupu počtu trombocytů nad $50 \cdot 10^9/l$.

V poslední době se prognóza nemocných s aHUS významným způsobem zlepšila, a to díky nové terapeutické možnosti, kterou je eculizumab. Eculizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG2/4k protilátka, která obsahuje lidskou IgG2 a IgG4 oblast a myši variabilní části lehkých a těžkých řetězců cílenou proti C5 složce komplementu (13). Eculizumab se specificky a velmi těsně váže na C5 složku komplementu, zabraňuje jejímu štěpení na C5a a C5b složky a tím následně i vzniku komplexu C5b-9. Tímto mecha-

nizmem přerušuje alternativní cestu aktivace komplementu, která se uplatňuje v patogenezi řady imunitních stavů. Vzhledem k bloádě terminální cesty aktivace komplementu jsou nemocní více náchylní k infekčním komplikacím. Z těchto důvodů je podmínkou podání proběhlé očkování proti meningokokové meningitidě a vysoké opatrnosti je potřeba u infekcí *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenza*. Tato léčba vede během hodin k vymizení příznaků TMA a ke stabilizaci či pozvolnému zlepšení renální funkce. Léčba by měla být zahájena co nejdříve od stanovení diagnózy a není podmíněna průkazem genetické mutace. Eculizumab by se měl podávat u všech nemocných s nově diagnostikovaným aHUS (familiární formy), zejména pokud vznikne v dětském věku. Recentně publikované studie u pacientů s aHUS starších 12 let ukázaly, že podávání eculizumabu je spojeno se signifikantním zlepšením glomerulární filtrace a vzestupem počtu trombocytů. 80 % nemocných ve studii bylo během sledování bez relapsu onemocnění po dobu delší než 1 rok (14). Vzhledem k tomu, že podávání této léčby je v ČR vázáno na schválení revizním lékařem pojišťovny, je často nutné léčbu aHUS zahájit nejprve klasickou léčbou infuzemi plazmy či plazmaferézami. Pokud se její efekt dostaví, pak je možné s nasazením eculizumabu vyčkat. Vyčkávat na efekt této léčby ale nelze dlouho (ne více jak týden), jelikož by mohlo dojít i irreverzibilnímu poškození zasažených orgánů. Jednoznačnou indikací k léčbě **eculizumabem** jsou pak stavy, kdy nedochází k odpovědi na léčbu plazmaferézami, nemocní, kteří relabují po jejím ukončení, nebo tam, kde přes léčbu standardními metodami nedochází k úpravě renálních parametrů. V případě geneticky podmíněného aHUS je léčba doživotní. Výjimečně lze o přerušení léčby uvažovat u nemocných, kde aHUS vznikl z důvodu tvorby protilátek proti CFH či CFI a kde vyvolávající příčina pominula (tedy tam, kde tvorba protilátek není spojena s genetickou abnormalitou). Léčba eculizumabem je také jednoznačně indikována u nemocných, u kterých již došlo s terminálnímu selhání ledvin a plánuje se transplantace ledviny (vždy je nutné hledat geneticky nepříbuzného dárce). Zde léčba eculizumabem zabraňuje rekurenci aHUS v transplantované ledvině.

Další léčebné možnosti aHUS, jako rekombinantní CFH či trombomodulin, jsou zatím ve fázi klinických studií. Klinické studie probíhají i s jinou

látkou, která je označována jako TT30. Jde o monoklonální protilátka proti komplementárnímu faktoru C3, která by, podobně jako eculizumab, měla být schopna blokovat aktivaci komplementu alternativní cestou.

Literatura

1. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1035–1050.
2. 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: c219–c235.
3. Loir CH, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 60.
4. Zipfel PF, Edey M, Heinen S, et al. Deletion of complement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *PLoS Genet* 2007; 3: e41.
5. Józsi M, Licht C, Strobel S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood* 2008; 111: 1512–1514.
6. Caprioli J, Castelletti F, Buccioni S, et al. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Human Molecular Genetics* 2003; 12(24): 3385–3395.
7. Nakanishi I, Moutabarrik A, Hara T, et al. Identification and characterization of membrane cofactor protein (CD46) in the human kidneys. *Eu J Immunol* 1994; 24: 1529–1535.
8. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical haemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 345–357.
9. Strobel S, Hoyer PF, Mache CJ, et al. Functional analyses indicate a pathogenic role of factor H autoantibodies in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 136–144.
10. Loir CH, Frémeaux-Bacchi V. Haemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 619–629.
11. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussa R, et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Na Rev Nephrol* 2011; 7: 23–35.
12. Ruggenenti P. Post-transplant hemolytic-uremic syndrome. *Kidney Int* 2002; 62: 1093–1104.
13. Schmidtko J, Peine S, El-Housseini Y, et al. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies: a focus on eculizumab. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(2): 289–299.
14. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169–2181.

Článek přijat redakcí: 12. 8. 2013
Článek přijat k publikaci: 17. 10. 2013

prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
rysavar@vfn.cz

