

Prikaz primera / Case report

HEMOLITIČNO-UREMIČNI SINDROM – PREDSTAVITEV PRIMERA

HAEMOLYTIC URAEMIC SYNDROME - A CASE REPORT

L. Kragelj¹, T. Kersnik Levart²*(1) Enota Šentvid, ZD Ljubljana, Ljubljana, Slovenija**(2) Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Hemolitično-uremični sindrom (HUS) je klinični pojem, ki praviloma zajema hkrati prisotne mikroangiopatsko neimunske hemolitično anemijo, trombocitopenijo in akutno ledvično okvaro. HUS je tudi eden najpogostejših vzrokov akutne ledvične okvare pri otrocih. Tradicionalno razlikujemo med HUS z drisko (t. i. tipični HUS) in HUS brez driske (t. i. atipični HUS). Zaradi novih spoznanj danes HUS razvrščamo na primarni ali atipični HUS z motnjo v uravnavanju delovanja alternativne poti komplementnega sistema in sekundarni HUS, ki je posledica drugega opredeljenega stanja (najpogosteje okužbe). V prispevku najprej na kratko povzemamo osnovne značilnosti HUS, nato pa predstavljamo primer devetletne deklice z dokaj tipičnim potekom sekundarnega HUS ob okužbi z bakterijo *Escherichia coli*. Izpostavljamo tudi posebnosti, ki morda vplivajo na klinično odločanje in potek bolezni.

Ključne besede: hemolitično-uremični sindrom, *Escherichia coli*, otrok.

ABSTRACT

Haemolytic uraemic syndrome (HUS) is a clinical entity generally defined by the simultaneous occurrence of microangiopathic non-immune haemolytic anaemia, thrombocytopenia and acute kidney injury. It is among the most common causes of the latter in children. Traditionally, HUS had been divided into diarrhoea-positive (typical HUS) and diarrhoea-negative HUS (atypical HUS). Based on new findings, the definitions of primary or atypical HUS and secondary HUS have been established. Primary or atypical HUS is due to alternative complement pathway dysregulation, whereas secondary HUS is the consequence of another coexisting disease (most commonly infection). In this article, we describe the basic characteris-

tics of HUS, followed by a case report of a nine-year-old girl with a relatively typical course of secondary HUS, caused by *Escherichia coli* infection. We outline the features that could have altered the clinical decision-making and course of the disease.

Key words: haemolytic uraemic syndrome, *Escherichia coli*, child.

UVOD

Hemolitično-uremični sindrom (HUS) obsega naslednje hkrati prisotne znake:

- mikroangiopatsko neimunsko hemolitično anemijo (vrednost hemoglobina < 100 g/l, negativen izvid direktnega Coombsovega testa, povišano vrednost laktatne dehidrogenaze, znižano vrednost haptoglobina, > 1 % fragmentiranih eritrocitov)
- trombocitopenijo (število trombocitov < 150 x 10⁹/l ali zmanjšanje za > 25 % izhodiščne vrednosti);
- akutno ledvično okvaro (porast dušičnih retenotov, oligo- ali anurija).

Histološko gre za trombotično mikroangiopatijo z značilnimi poškodbami endotela, ki poleg HUS zajema tudi trombotično trombocitopenično purpuro (TTP) (1, 2).

HUS so v preteklosti razdelili na tipični HUS in atipični HUS. Tipični HUS ali HUS z drisko je najpogostejše posledica okužbe z enterohemoragičnim sevom bakterije *Escherichia coli* (EC) ali bakterije *Shigella dysenteriae* tipa 1, ki izloča verotoksin (VT) oz. šigatoksin (ST). Od tod tudi poimenovanja D+ HUS, VTEC HUS in STEC HUS. Vse ostale oblike HUS brez driske so uvrščali v skupino atipični HUS (D- HUS).

Zaradi novih spoznanj o patofiziologiji in etiologiji se je v zadnjih letih najbolj uveljavila razdelitev na primarni ali atipični HUS (aHUS), ki je posledica prirojene ali pridobljene motnje v uravnavanju alternativne poti komplementnega sistema, in sekundarni HUS, ki je lahko posledica številnih vzrokov. Najpogostejši vzrok sekundarnega HUS je okužba

z bakterijami *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* ali *Citrobacter freundii*. Izločajo namreč VT/ST, ki po dobro poznanih patofizioloških mehanizmi povzroča okvaro endotela, ter VTEC HUS/STEC HUS (v nadaljevanju VTEC HUS). Ostali mikrobiološki sprožilci so še virus HIV, virus gripe tipa A in pnevmokok. Slednji je vzrok 5–15 % primerov HUS, zlasti pri otrocih, mlajših od dveh let (3). Sekundarni HUS se lahko pojavi tudi v povezavi z nosečnostjo ali porodom, ob sistemskih boleznih (sistemski eritematozni lupus), pri maligni hipertenziji, karcinomih, po presaditvi solidnih organov in kostnega mozga, ob jemanju določenih zdravil (oralna kontracepcijska sredstva, kinin, interferon beta itd.) ali ob prirojeni motnji v presnovi vitamina B12 (metilmalonska acidurija). Omenjena stanja so lahko tudi zgolj sprožilec aHUS, kar je lahko dodaten diagnostični izziv (1).

EPIDEMIOLOGIJA

HUS je eden najpogostejših vzrokov akutne ledvične okvare v zgodnjem otroštvu. V več kot 90 % primerov HUS pri otrocih gre za VTEC HUS, ki se pojavlja v povezavi z geografsko lego (pogostejši v toplejših predelih) in letnim časom (pogostejše poleti), navadno v obliki manjših epidemij. Najpogostejše je posledica zaužitja hrane ali vode, onesnažene z enterohemoragičnim sevom EC (EHEC). Letna pojavnost v zahodni Evropi je v povprečju 2–3/100.000 otrok, mlajših od 5 let (4). Oblika aHUS je z letno pojavnostjo približno 0,5–3/1.000.000 otrok mnogo redkejša (5). V Sloveniji to pomeni približno en nov otrok z aHUS na 1,5–4 leta.

PATOFIZIOLOGIJA

Pri vseh oblikah HUS je primarni patofiziološki mehanizem poškodba endotelne celice, do katere pri različnih oblikah HUS pride na različne načine. Poškodovane endotelne celice sproščajo vazoaktivne in tromboagregativne snovi z znotrajžilno koagulopatijo, odlaganjem fibrina, tvorbo mikrotrombov, zamašitvijo svetlin malih žil in posledičnima slabšo perfuzijo in poškodbo tkiva.

V nadaljevanju opisujemo patofiziologijo aHUS, saj je aHUS s terapevtskega vidika najpomembnejša oblika HUS, ter patofiziologijo VTEC HUS, ki je pri otrocih najpogostejši.

Pri aHUS gre za moteno uravnanje alternativne poti komplementnega sistema, ki je v fizioloških razmerah stalno aktivna. Do motnje in posledične prekomerne aktivacije pride na ravni C5 konvertaze na površini glomerulnih kapilar. Tvori se litični kompleks, ki predstavlja poro v celicah. Pride do lize endotelne celice s posledico, ki jo opisujemo v uvodnem stavku. Povečana aktivnost alternativne poti komplementa je posledica izgube njenega uravnavanja zaradi številnih dejavnikov (angl. *multiple hits theory*), med katerimi so najpomembnejši genetski dejavniki (mutacije na genih za regulatorne komponente komplementnega sistema, npr. na CFH, CFI, MCP, THB, CFB, C3), pridobljeni dejavniki (npr. protitelesa proti regulatorjem komplementa – faktorji H, I, B, C3NeF) ter vplivi okolja (npr. okužba) (1, 6).

Pri VTEC HUS se verotoksin veže na endotelne celice (največ receptorjev je v glomerulnih kapilarah) in jih na ta način aktivira oz. poškoduje s posledicami, opisanimi v uvodnem odstavku. Verotoksin sam po sebi dodatno inaktivira tudi encim ADAMTS13 (angl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 – von Willebrand factor cleaving protein*) s posledičnim zmanjšanim cepljenjem multimerov von Willebrandovega faktorja (vWF) in pospešenim nastajanjem

mikrotrombov (1, 7). Podobno verotoksin aktivira tudi komplement po alternativni poti in začarani krog je sklenjen (1, 7).

Poudariti moramo, da vsaka okužba z VTEC ne privede do nastanka HUS, saj se HUS pojavi samo pri 6–9 % okuženih bolnikov (8).

KLINIČNA SLIKA

HUS se največkrat prične nenadno. Ob anemiji so prisotne bledica, zlatenica in tahikardija, zaradi trombocitopenije pa prihaja do (kožnih in sluzničnih) krvavitev. Ob ledvični okvari lahko ugotovljamo oligo- ali anurijo, proteinurijo, hematurijo, motnje v elektrolitskem in kislinsko-bazičnem ravnovesju in arterijsko hipertenzijo. Prizadeti so lahko tudi drugi organi in organski sistemi: centralno živčevje (nemir, motnje zavesti, zmedenost, krči, hemisimptomatika), prebavila (driska, bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje), srce (infarkt, kardiomiopatija, srčna odpoved) in drugi. Pri VTEC HUS so navadno pred pojavom klinične slike HUS prisotni prodromalni znaki z bruhanjem, krvavo drisko in/ali bolečinami v trebuhu, ki jim pred pojavom HUS sledi t. i. nemo okno, ki lahko traja tudi 7–10 dni. Ob tem približno četrtina bolnikov z VTEC HUS v anamnezi nima driske, pri tretjini bolnikov z aHUS pa je driska sprožilni dejavnik. Čeprav aHUS največkrat prizadene več organov hkrati, razlikovanje med obema vrstama HUS zgoj na podlagi klinične slike ni mogoče (1, 6, 9).

DIAGNOSTICIRANJE

Ob sumu na HUS takoj opravimo osnovne preiskave krvi in urina (hemogram, diferencialna krvna slika in razmaz, ionogram, ledvični retenti, nativni urin in sediment, urinokultura ter morda – glede na klinično sliko – tudi odvzem drugih kužnin, po možnosti testi koagulacije). Bolnika ob klinično in laboratorijsko potrjeni značilni triadi čim prej napotimo v

terciarni center, ki omogoča nadaljnje diagnosticiranje in nudi vse možne načine tako simptomatskega kot specifičnega zdravljenja. V Sloveniji je za otroke tak center le Pediatrična klinika v Ljubljani kot del Univerzitetnega Kliničnega centra Ljubljana.

Za odločitev o hitrosti uvedbe akutnega specifičnega zdravljenja, ki določa napoved izida bolezni, sta ključni dve preiskavi:

1. preiskava blata na verotoksin (najbolj zanesljiva metoda je verižna reakcija s polimerazo (angl. *polimerase chain reaction*, PCR), s katero potrdimo najpogostejšo obliko, tj. VTEC-HUS;
2. določitev aktivnosti encima ADAMTS13 (< 5 % kaže na TTP).

Diagnoza aHUS je ob negativnem izvidu prisotnosti verotoksina v blatu in normalni aktivnosti ADAMTS13 ob odsotnosti drugih dejavnikov HUS (druge značilne okužbe, nosečnost, porod, določena zdravila, karcinom, presaditev itd.) zelo verjetna in zato diagnoza izključitve.

Pred začetkom specifičnega zdravljenja je smiselno odvzeti še kri za preiskave komplementa, zlasti za določitev morebitnih krožečih protiteles proti posameznim komponentam (anti-CFH). Normalne plazemske vrednosti C3, C4, CFH in CFI ter drugih faktorjev komplementnega sistema diagnoze aHUS ne izključujejo in v akutni fazi bolezni niso v bistveno pomoč.

Pri vsakem bolniku z aHUS moramo izvesti molekularnogenetske preiskave in opredeliti vrsto mutacije in/ali patofiziološki mehanizem, ki je povzročil aHUS. To ni vedno mogoče. Pridobitev rezultatov omenjenih preiskav navadno zahteva precej časa, zato niso odločilni glede načina zdravljenja v akutni fazi bolezni; so pa zelo pomembni za napoved izida bolezni, nadaljnji potek bolezni, trajanje zdravljenja ter morebitno dodatno zdravljenje ob potrebi po presaditvi ledvice.

DIFERENCIALNO DIAGNOSTICIRANJE

S podobno klinično sliko kot HUS se lahko kažejo tudi druge resne bolezni. Že omenjena **trombotična trombocitopenična purpura (TTP)** je posledica prirojene ali pridobljene slabše aktivnosti encima ADAMTS13, ki normalno cepi ultradolge multimerne vWF v plazmi. Ob kopičenju vWF pride do vezave trombocitov, zlasti v drobnem žilju. Patohistološka slika je enaka kot pri HUS, saj gre za trombotično mikroangiopatijo. Klinična slika je pri TTP navadno bolj sistemska in pogosto z vodilno prizadetostjo osrednjega živčevja. Predvsem pa se razlikuje zdravljenje, ki je pri TTP obvezno plazemsko in ob prisotnosti protiteles proti ADAMTS13 tudi imunosupresivno.

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) je lahko pridružena hudim boleznim (sepsa, opekline). Triadi HUS so pridružene tudi motnje koagulacije in povišana vrednost D-dimera.

Sistemski vaskulitis se pogosto kaže z znaki kožnega in kostno-mišičnega sistema, prizadetost živčevja pa je za razliko od HUS praviloma periferna.

Tudi **hemoragična vročica z renalnim sindromom** ima lahko podobno klinično sliko kot HUS, a ob odsotnosti hemolitične anemije (1, 10).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje HUS je – ne glede na vrsto HUS – v prvi vrsti podporno. S transfuzijami koncentriranih eritrocitov vzdržujemo vrednost hemoglobina na spodnji meji normalnih vrednosti. Transfuzije trombocitov so indicirane samo pri klinično pomembni krvavitvi ali pred invazivnim posegom. Ob ledvični okvari moramo pozorno spremljati in vzdrževati vodno, elektrolitsko in kislinsko-bazično ravnovesje. Po potrebi uvedemo zdravljenje z dializo.

Specifično zdravljenje je odvisno od etiopatogeneze HUS. Z antibiotiki zdravimo le pnevmokokno okužbo, gastroenteritisa pa tudi ob krvavi driski ne, saj antibiotično zdravljenje ne vpliva na potek bolezni oziroma jo lahko zaradi povečanega sproščanja verotoksina ob lizi bakterij še poslabša.

Ukinemo potencialno vzročna zdravila in zdravimo osnovno bolezen (1).

Zlati standard zdravljenja aHUS so bile do leta 2009 infuzije sveže zmrznjene plazme in membranska plazmafereza; z njimi naj bi obvladovali prekomerno aktivacijo alternativne poti komplementnega sistema. Plazmafereza v kombinaciji z imunosupresivnimi zdravili je še danes zdravilo izbire pri aHUS kot posledici protiteles proti komponentam komplementa. Sicer je v Evropi od leta 2012 – kadar je le mogoče – zdravilo prve izbire za aHUS pri otrocih eculizumab (Soliris®). Gre za humanizirano monoklonsko protitelesno razreda IgG, ki se veže na komponento komplementa C5 in moti nastanek terminalnega litičnega kompleksa ter s tem blokira nenadzorovano aktivnost komplementa. Zdravljenje z eculizumabom v obliki intravenske infuzije je v Sloveniji 24 ur na dan dosegljivo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, kar je ključnega pomena, saj moramo za ugoden izid z zdravljenjem začeti čim prej, po možnosti v 24 urah po postavljenem kliničnem sumu na aHUS. Če bolnika morebiti ne moremo premestiti takoj ali uvesti zdravljenja z eculizumabom, je bolje uvesti zdravljenje s plazmaferezo ali z infuzijami sveže zmrznjene plazme, kot pa z zdravljenjem sploh ne začeti.

Ob blokadi terminalne poti komplementnega sistema z eculizumabom bolnike še zlasti ogrožajo okužbe z inkapsuliranimi bakterijami, ki zahtevajo cepljenje proti pnevmokoku, povzročitelju *Haemophilus influenzae* tipa B (HiB) in meningokoku, in/ali antibiotično profilakso. Opozarjamo na nizek prag občutljivosti za morebitne simptome in znake invazivne okužbe z omenjenimi bakterijami (6, 11).

NAPOVED IZIDA BOLEZNI

Napoved izida bolezni je odvisna od oblike HUS in njenega vzroka.

Pred uvedbo zdravljenja aHUS z eculizumabom je v treh letih polovica otrok utrpela končno ledvično odpoved. Tudi po presaditvi se je v 60 % primerov bolezen na presajeni ledvici ponovila, pri čemer pa ugotavljamo razlike v izidu glede na vrsto vzročne mutacije oziroma motnje v delovanju komplementa. Z uvedbo eculizumaba se je potek aHUS bistveno izboljšal. Zdravljenje z eculizumabom je sicer dolgotrajno, jasnih priporočil, kdaj ga lahko varno ukinemo, za zdaj ni; nekoliko bolj jasno je le, da ukinitvev pri določenih mutacijah odsvetujemo (1, 6, 11).

Sekundarni HUS ima načeloma bolj ugodno napoved izida, seveda, če uspemo odstraniti vzrok ali pozdraviti osnovno bolezen. VTEC HUS se pri 60–70 % bolnikov popolnoma pozdravi in se praviloma ne ponovi. Zaradi možnih dolgoročnih posledic, npr. proteinurije, povišanega krvnega tlaka in kronične ledvične bolezni, bolnike redno spremljamo tudi po prebolelem VTEC HUS (12).

PREDSTAVITEV PRIMERA

Starši s podpisom izjave, ki jo hranimo v njihovi mapi, dovoljujejo objavo kliničnega primera svoje hčerke.

Devetletna, do tedaj zdrava deklica, je poleti zbolela z bolečinami v trebuhu in krvavo drisko do kar 15-krat dnevno; ob tem ni bruhalo ali imela povišane telesne temperature. Naslednji dan je ob obisku urgence prejela analgetik in infuzijo glukosalinične raztopine. Epidemiološka anamneza je bila negativna. Dva dni po začetku bolezni je bila zaradi hudih bolečin v spodnjem delu trebuha in znakov dehidracije sprejeta v periferno bolnišnico. V labo-

ratorijskih izvidih so bile blago povišane vrednosti vnetnih parametrov, kislinsko-bazično in elektrolitsko ravnovesje sta bili vzpostavljeni. Izvid testiranja blata na prisotnost rotavirusnih in adenovirusnih antigenov je bil negativen, prav tako izvid testiranja na verotoksin z imunofotometrično metodo. Testi strjevanja krvi so bili v mejah normalnih vrednosti, krvna skupina B RhD negativna, direktni Coombsov test negativen, vrednosti komponent komplemента C3 in C4 pa v mejah normalnih vrednosti. Na ultrazvočnem posnetku trebuha so videli močno zadebeljeno, hiperemično steno distalnega ileuma, mezenterija in mezenterialnega maščevja ter sled proste tekočine v trebuhu. Ves čas je odvajala manjše količine krvavega tekočega blata ter ob tem postajala vedno bolj utrujena in bleda z oligurijo in stabilnimi osnovnimi življenjskimi funkcijami. V laboratorijskih izvidih so opazili stopnjujočo se anemijo (zmanjšanje vrednosti hemoglobina s 135 g/l na 78 g/l), trombocitopenijo (zmanjšanje z $246 \times 10^9/l$ na $18 \times 10^9/l$) in uremijo (porast sečnine z 2,7 mmol/l na 13 mmol/l). Deklico so parenteralno hidrirali, diureze spodbujali s furosemidom in jo peti dan po začetku bolezni premestili na Klinični oddelek za nefrologijo Pediatrične klinike Ljubljana na nadaljnje diagnosticiranje in zdravljenje razvijajočega se HUS.

Ob premostitvi je bila utrujenega videza, astenične konstitucije, blede ikterična, afebrilna, vitalno stabilna s frekvenco srčnega utripa 99/min in vrednostjo krvnega tlaka 107/60 mmHg. Vidne sluznice so bile blede. Po golenih je imela več modric v različnih fazah, spredaj na vratu in zadaj na stegnih pa drobne petehije. Bila je brez znakov okužbe dihal, avskultatorni izvid nad pljuči in srcem pa je bil v mejah normalnih vrednosti. Trebuh je bil mehak, blago občutljiv v epigastriju in suprapubično, ter brez rezistenc, peristaltika pa normalno slišna. Odvajala je rdečerrjavo obarvan urin in enkrat manjšo količino tekočega krvavega blata.

Ob sprejemu so v laboratorijskih izvidih izstopale naslednje vrednosti: hemoglobin 73 g/l, hematokrit

0,208 z anizocitozo, mikrocitozo in hiperkromijo eritrocitov ter 8-odstotni delež fragmentiranih eritrocitov. Vrednost trombocitov je bila $15 \times 10^9/l$, vrednost levkocitov pa z $7,2 \times 10^9/l$ normalna. V diferencialni krvni sliki so prevladovali segmentirani nevtrofilci z 1 % nesegmentiranih. Prisotna je bila blaga retikulocitoza. Vrednost C-reaktivnega proteina je bila s 54 mg/l povišana. Prisotni so bili blagi hipokalemija in hipokalcemija ter blagi hipoproteinemija in hipoalbuminemija. Vrednost sečnine je bila povišana na 16,7 mmol/l, vrednost kreatinina pa normalna. Vrednost haptoglobina je bila znižana na $< 0,07$ g/l, vrednost indirektnega bilirubina pa povišana. Vrednost laktatne dehidrogenaze je bila s 40,95 μ kat/l visoka.

Takoj smo ponovili test blata na prisotnost verotoksina z metodo PCR; rezultat je bil pozitiven. V koprokulturi je porasla vrednost enterohemoragične *E.coli* (EHEC), njenega serotipa pa nismo uspeli opredeliti. Urinska kultura je bila negativna. V začetnih izvidih komplemента je bila minimalno znižana vrednost komponente C4, vrednost komponente C3 in aktivnost komplemента po alternativni poti sta bili normalni. Izvidi koagulacije so bili normalni. Vrednost antigena ADAMTS13 in aktivnost sta bili normalni ter brez patološke prisotnosti protiteles proti ADAMTS13.

Z ultrazvočno preiskavo trebuha smo prepoznali znake akutne ledvične okvare in znake kolitisa z lokalnim peritonitisom levega spodnjega kvadranta, na rentgenski sliki pa ni bilo vidnih znakov ileusa ali predrtja črevesa.

Zaradi natančnega vodenja bilance tekočin smo deklici prvi dan vstavili trajni urinski kateter, diureze pa smo spodbujali s furosemidom ter z glukosaliničnimi in s hranilnimi raztopinami vzdrževali tekočinsko bilanco. Redno je prejela zaviralec protonske črpalke in paracetamol po potrebi. Že prvi dan bolnišničnega zdravljenja je prejela transfuzijo koncentriranih eritrocitov, ki smo jo nato ponavljali glede na vrednost hemoglobina in intenzivnost he-

molize, skupaj 7 enot. Blata po prvem dnevu pri nas ni več odvajala. Ob pojavu periorbitalnih edemov ob hipoproteinemiji je prejela infuzijo humanih albuminov.

Osmi dan bolezn (in četrti dan hospitalizacije pri nas) je v času dežurstva obilno odvajala približno 300 ml sveže krvi, pri čemer so se pojavili znaki hemodinamske nestabilnosti. Prejela je koncentrirane trombocite in eritrocite ter nadomestke plazme, nato se je klinično stanje stabiliziralo. Krvavitve se ni ponovila. Po krvavitvi smo zabeležili najvišjo vrednost serumske sečnine – 34,9 mmol/l, a se ob ohranjenih diurezah ter le blago povišani vrednosti serumskega kreatinina in stabilnem kislinsko-bazičnem in elektrolitskem ravnovesju za zdravljenje z dializo nismo odločili.

V naslednjih dneh se je klinično stanje postopno izboljševalo, ledvična funkcija se je popravljala, vrednost hemoglobina pa stabilizirala (najnižja vrednost 54 g/l, ob odpustu 115 g/l). V stabilnem, kardiorespiratorno kompenziranem stanju in z diurezami, ki so sledile vnosu, smo jo po dveh tednih odpustili v domačo oskrbo.

Iz tujine smo kasneje prejeli izvide preiskav kompleksa, ki niso pokazali prekomerne aktivacije komplemnega sistema.

Ob kontrolnem pregledu čez en teden smo v kliničnem statusu še opažali bledico. Vrednost hemoglobina je bila stabilna, kazalniki hemolize pa so se še naprej zmanjševali. Ledvična funkcija ni bila okrnjena, a s še vedno prisotno mikrohematurijo. V blatu smo še naprej ugotavljali prisotnost verotoksin pozitivnega povzročitelja EHEC.

Po osmih mesecih je klinično stanje pri deklici povsem normalno, prav tako krvni in urinski izvidi. Sledenje naj bi izvajali enkrat letno.

RAZPRAVLJANJE

VTEC-HUS je praviloma bolezen otrok, mlajših od 5 let. Ob sprejemu naše bolnice, ki je bila starejša, smo zato diagnosticiranje zastavili nekoliko širše. Prav tako nismo ugotavljali značilnega klinično nemega okna med simptomi kolitisa in pojavom HUS, saj se je krvava driska nadaljevala tudi ob že jasno izraženi triadi HUS. Zavajajoč je bil negativen rezultat prve preiskave blata na verotoksin, ki smo jo opravili z imunofotometrično metodo. Pri vsakdanjem kliničnem delu pogosto pozabljamo na omejitve diagnostičnih metod in realno možnost lažno negativnih (in pozitivnih) izvidov. Ob ponovitvi preiskave smo kljub slabši kakovosti vzorca s PCR uspeli dokazati prisotnost plazmida, ki je odgovoren za proizvodnjo verocitotoksina, kar je ključno vplivalo na odločitev o nadaljnjem zdravljenju. Iz koprokulture smo naknadno osamili EHEC, ki ji kljub dodatnim preiskavam v tujem mikrobiološkem laboratoriju nismo uspeli določiti serotipa. Epidemiološka situacija je bila nenavadna tudi zaradi dejstva, da je deklica v dneh in tednih pred pojavom bolezn preživljala počitnice v Sloveniji z družinskimi člani, od katerih nihče ni razvil klinične slike gastroenteritisa, čeprav so se gibali v enakih mikrookoljih ter uživali enako hrano in vodo.

V laboratorijskih izvidih je ob sprejemu izstopala za HUS nenavadno nizka vrednost trombocitov v krvi ($15 \times 10^9/l$), ki je bolj značilna za TTP, sploh ob upoštevanju bolnične starosti. Zaradi odsotnosti simptomov s strani centralnega živčevja, predvsem pa po dokazu normalne aktivnosti ADAMTS13, smo sum na TTP ovrgli.

V prispevku omenjamo tudi možnost zdravljenja z dializo, a je odločitev o njeni uvedbi vedno klinična in prilagojena vsakemu bolniku posebej. Tako je pri naši deklici vrednost sečnine dosegla najvišjo vrednost 34,9 mmol/l, a kmalu po zapletu s krvavitvijo

iz črevesa. Ker je krvavitev že sama po sebi lahko razlog povišanja vrednosti sečnine, se ob ohranjenih diurezah po hemodinamski stabilizaciji za zdravljenje z dializo nismo odločili.

ZAKLJUČEK

Hemolitično-uremični sindrom (HUS) je relativno redka, a resna bolezen in nujno stanje v pediatrični nefrologiji. Za bolezen je značilna triada mikroangiopatska neimunska hemolitična anemija, trombocitopenija in akutna ledvična okvara. Ob kliničnem sumu na HUS je po potrditvi triade z osnovnimi laboratorijskimi preiskavami potrebna čim prejšnja premestitev v terciarni center, kjer so 24 ur na dan na voljo dodatne diagnostične preiskave ter vse oblike podpornega in vzročnega zdravljenja.

LITERATURA

1. Kersnik Levart T. Trombotična mikroangiopatija. *Slov Pediatr* 2015; 22: 224–39.
2. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1035.
3. Blazina Š, Meglič A. Hemolitično uremični sindrom, povezan z okužbo s *Streptococcus pneumoniae*. *Slov Pediatr* 2009; 16: 201–08.
4. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, Testa S, Borsa-Ghiringhelli N, Paglialonga F et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr* 2016; 175(4): 465–73.
5. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Ferrenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017 Mar; 91(3): 539–51.
6. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(1): 15–39.
7. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and hemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9464): 1073–86.
8. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 364.
9. Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 511–8.
10. Lorat C, Taylor CM. Hemolytic uremic syndromes. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. 4th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore 2004: 887.
11. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2016; 89(3): 701–11.
12. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *BMJ* 1991; 303: 489.

Kontaktna oseba / Contact person:

Izr. prof. dr. Tanja Kersnik Levart, dr. med.
 Klinični oddelek za nefrologijo
 Pediatrična klinika
 Univerzitetni klinični center Ljubljana
 Bohoričeva c. 20
 SI-1000 Ljubljana
 Slovenija
 E-pošta: tanja.kersnik@guest.arnes.si

Prispelo/Received: 7. 6. 2018

Sprejeto/Accepted: 10. 8. 2018