

Hemolyticko-uremický syndrom

MUDr. Jakub Zieg, doc. MUDr. Květa Bláhová, CSc., doc. MUDr. Jiří Dušek, CSc., prof. MUDr. Jan Janda, CSc.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Hemolyticko-uremický syndrom je nejčastější příčinou akutního renálního selhání v dětském věku. Při manifestaci tohoto onemocnění se setkáváme se specifickým klinickým i laboratorním obrazem. V současnosti jsou známy různé formy této nemoci s rozdílnou patogene-
nezou. Článek se zabývá nejnovějšími poznatky v etiologii a léčbě tohoto syndromu, jejichž znalost je nezbytná pro stanovení prognózy
pacientů a zvolení správného terapeutického postupu.

Klíčová slova: hemolyticko-uremický syndrom, akutní renální selhání, komplement, mutace, léčba.

Hemolytic uremic syndrome

Hemolytic uremic syndrome is the most frequent cause of acute renal failure in children. The disease is characterised by a specific clinical
picture and by particular laboratory results. However, various forms of this disease with different pathogenesis have been recognised
recently. This article deals with the up to date knowledge of etiology and therapeutic strategies of this syndrome. This is essential for
the outcome of patients and the right treatment.

Key words: hemolytic uremic syndrome, acute renal failure, complement, mutation, treatment.

Pediatr. praxi 2011; 12(2): 102–104

Úvod

Termín hemolyticko-uremické syndromy (HUS) byl použit poprvé švýcarským hemato-
logem Gasserem a jeho spolupracovníky, kteří
popsali klinické příznaky tohoto onemocnění
u 5 dětí v roce 1955 (1). Nemoc je charakteri-
zována triádou příznaků: neimunní Coombs
negativní hemolytickou anemií, trombocy-
topenií a akutním renálním selháním. HUS je
nejčastější příčinou akutního selhání ledvin
v dětském věku s nejvyšší incidencí v kojeneckém
a batolecím věku.

V praxi rozlišujeme postinfekční HUS, kde
většinu případů tvoří D+HUS s prodromálním
průjmem (diarrhea-associated HUS), vznikající
nejčastěji na podkladě střevní infekce shiga toxin
(Stx) produkujících kmenů bakterie *Escherichia coli*.
Druhou formu postinfekčního HUS s nižší in-
cidencí, odlišnou patogene-
zou, avšak závažnější
prognózou představuje HUS sdružený s pneu-
mokokovou infekcí. Další skupinu (označovanou
také D-HUS) tvoří jedinci s poruchou regulace
alternativní cesty komplementu, pacienti s de-
ficitem ADAMTS13 proteázy, děti s vrozenou
poruchou metabolismu vitamínu B₁₂ a postiže-
ní s HUS indukovaným podáním chininu. HUS
může být také podmíněn HIV infekcí, maligni-
tami a jejich léčbou, těhotenstvím, systémovým
lupusem erythematodes a dalšími. Současná
klasifikace HUS je shrnuta v tabulce 1 (2).

Typický D+HUS

D+HUS s incidencí 2,1 případů na 100 000
obyvatel/rok tvoří asi 90 % z celkového počtu
HUS. Je zpravidla způsoben enterohemoragic-
kými kmeny *E. coli* (EHEC) produkujícími Stx. Je

známo několik serotypů Stx schopných vyvolat
různě závažné formy D+HUS (3), celosvětově
se nejčastěji vyskytuje O157:H7, nicméně i další
sérotypy – O26, O111, O103 a O145 se uplatňují
při spuštění choroby. V Asii a Africe je také pro-
kazována jako infekční agens *Shigella dysenteriae*
serotyp 1. D+HUS se vyskytuje při epidemiích,
např. v 80. letech minulého století v Argentině
(4) a v roce 1990 v Japonsku. EHEC nejčastěji ko-
lonizuje zažívací trakt hovězího dobytka, ale byla
izolována i u koz, ovcí, koní, psů, ptáků a hmy-
zu. Člověk se může nakazit kontaminovaným
mlékem, masem, ovocem, zeleninou, vodou,
eventuálně přímým kontaktem s infikovaným
zvířetem nebo jeho exkrety.

Byl popsán i interhumánní přenos (5). Stx
produkovaný bakteriemi adhe-
ruje na buň-
ky střevní sliznice. Transcelulárním přenosem
se dostane do oběhu a váže se na receptory
buněk endotelu. V endoteliálních buňkách

ledvin Stx blokuje syntézu proteinů, indukuje
apoptózu a zánětlivé změny, což vede k tvorbě
trombů. V patogenezi nemoci hraje roli celá
řada cytokinů, tumor necrosis factor alfa je
schopen zvýšit denzitu receptorů na endotelo-
vých buňkách a prohloubit závažnost nemoci.
Histologicky nacházíme na ledvinách edém en-
doteliálních buněk, fibrinoidní subendoteliální
depozita a trombózu arteriol (6).

Pokud je pacient infikován EHEC produkující
Stx, existuje asi 15% pravděpodobnost, že u něj
dojde k rozvoji HUS. Inkubační doba onemocně-
ní je 3–8 dní. V anamnéze pacientů obvykle do-
minují bolesti břicha a průjemovitě onemocnění
charakteru hemoragické enterokolitidy. Zvracení
se vyskytuje v 50% případů, horečka asi u 1/3
dětí. Pacient bývá bledý, subikterický, vzácně
se u něj objevují petechie a sufuze na kůži, ma-
nifestuje se renální selhání často s poklesem
diurézy, v některých případech lze pozorovat

Tabulka 1. Klasifikace HUS

1. etiologie známá	
postinfekční	D+HUS – shiga toxin, shiga like toxin pozitivní s pneumokokovou infekcí sdružený
poruchy regulace komplementu	vrozený – geneticky podmíněný
	získaný – protilátky proti FH
deficit ADAMTS 13	vrozený – geneticky podmíněný
	získaný
poruchy metabolismu vitamínu B ₁₂	vrozený
chininem indukovaný	polékový
2. etiologie neznámá	
HIV, malignity, chemoterapie, radioterapie, transplantace, kalcineurinové inhibitory, těhotenství, HELLP syndrom, orální kontraceptiva, systémový lupus erythematodes, antifosfolipidový syndrom, glomerulo- patie, familiární (nezahrnutý výše), nezařazený	

otoky. Klinický obraz nemoci je ovlivněn závažností onemocnění. Při známkách těžké kolitidy může dojít k invaginaci, někdy až k perforaci střevní stěny. Ve 25–50 % se vyskytují neurologické příznaky – somnolence, poruchy vědomí, křeče, edém mozku, krvácení do centrálního nervového systému (CNS) (7). Vzácně se rozvíjí akutní pankreatitida s elevací pankreatické amylázy nebo inzulin dependentní diabetes mellitus. Jsou popisovány případy postižení myokardu s elevací srdečních enzymů a projevy rabdomyolýzy.

V laboratoři jsou patrné známky hemolytické anemie – pokles hemoglobinu pod 10 g/dl, často až pod 6 g/dl se zvýšeným počtem schistocytů v krevním náteru, trombocytopenie < 150 × 10⁹/l, elevace urey, kreatininu, laktát dehydrogenázy, bilirubinu, hladina haptoglobinu je snížena. Charakteristický je patologický močový sediment s nálezem proteinurie a hematurie (2, 4).

Základem léčby je symptomatická stabilizace vnitřního prostředí, udržení tekutinové rovnováhy a kontrola krevního tlaku. Je potřebné předcházet intravaskulární dehydrataci, ve 2/3 případů je nutná dialýza vzhledem k akutnímu renálnímu selhání. Indikací k dialyzační léčbě bývá výrazné snížení hodnoty glomerulární filtrace, hyperhydratace s edémy, hyperkalemie a metabolická acidóza. Můžeme přistoupit k peritoneální dialýze nebo hemodialýze, event. k některé z kontinuálních eliminačních metod. O výběru eliminační metody a jejím zahájení rozhoduje dětský nefrolog, jednotná doporučení v tomto ohledu nejsou k dispozici, záleží na klinickém stavu pacienta a postupech jednotlivých dialyzačních center (8). Během léčby D+HUS je nutná u většiny dětí opakovaná substituce krevními převody, indikované při hodnotě hemoglobinu pod 7 g/dl. Podání trombocytů je vhodné pouze při jasném krvácení nebo před zavedením invazí či chirurgickým výkonem, neboť může vést naopak ke zhoršení průběhu nemoci.

Léčba antibiotiky u pacientů s D+HUS není indikovaná (9), nepodávají se přípravky zpomalující motilitu střev a nesteroidní antirevmatika. V poslední době probíhá řada experimentálních pokusů o kauzální léčbu, monoklonální anti-Stx protilátky se schopností neutralizovat Stx byly testovány na zvířecích modelech a nyní již probíhají i humánní studie (5).

V současnosti je mortalita D+HUS do 5 %. Mezi její příčiny patří pozdní diagnostika, výrazná hyperhydratace, septické a extrarenální příznaky (10). Především neurologické postižení může vést někdy velmi rychle k úmrtí pacienta (11). Prognóza D+HUS je příznivější ve srovnání

s ostatními formami HUS a jejím hlavním určujícím faktorem je doba oligo/anurie. Spontánní remisi onemocnění lze očekávat zpravidla za 1–3 týdny od prvních projevů. U většiny pacientů dojde postupně k plné úzdavě, u 20 % dětí se popisuje různě závažná renální reziduální symptomatologie, v některých případech přechod do chronické renální insuficience (CHRI) (12). Část nemocných má hypertenzi, eventuálně reziduální močové nálezy – proteinurii, hematurii a postižení tubulů ledvin, a to i v delším časovém odstupu od manifestace onemocnění. V případě chronického onemocnění ledvin po prodělaném D+HUS je indikováno podání ACE inhibitorů, event. sartanů pro jejich antihypertenzní, antiproteinurický a nefroprotektivní účinek (13). V případě terminálního chronického renálního selhání po D+HUS je pacient dialyzován a později transplantován s minimální pravděpodobností rekurence základního onemocnění ve štěpu. Mezi závažné následky nemoci patří také extrarenální příznaky, např. chronické postižení CNS či pankreatu.

HUS sdružený s pneumokokovou infekcí

Samostatnou jednotku představuje HUS sdružený s pneumokokovou infekcí. Vyskytuje se nejčastěji u dětí mladších dvou let jako komplikace primární pneumokokové infekce, obvykle při sepsi, pneumonii či meningitidě. Pneumokokem produkován enzym neuraminidáza odštěpuje N-acetylneuramidovou kyselinu z glykoproteinů na buněčné membráně erytrocytů, trombocytů a glomerulů. Tím dochází k expozici normálně krytého Thomsen-Friedenreich antigenu (T antigenu), jenž může poté reagovat s anti T IgM protilátkami přítomnými v plazmě. Aktivace T-antigenu vede ke klinickým projevům HUS. Typické je postižení plic a pozitivita přímého Coombsova testu, průběh nemoci bývá závažný. Podpůrná terapie, antibiotická léčba a provádění plazmaferéz (PF) jsou v léčbě zásadní. Podání mražené plazmy (MP) je v tomto

Obrázek 1. Pacientka s hemolyticko-uremickým syndromem léčená peritoneální dialýzou



případě kontraindikované, neboť by mohlo vést k další aktivaci nemoci. Mortalita se pohybuje okolo 30 % (14).

Poruchy regulace komplementu

Velmi důležitým mechanismem vzniku HUS je patologická aktivace komplementového systému. Komplement tvoří více než 40 proteinů včetně regulačních faktorů. Tyto proteiny jsou produkovány převážně v játrech a dále v menším množství jsou tvořeny makrofágy v místě zánětu. Jsou známy 3 cesty aktivace komplementu – alternativní, klasická a lektinová. Výsledkem aktivace komplementu je tvorba membranolytického komplexu (C5b-C9) s cytotoxickým působením. Nejznámější plazmatický regulátor aktivace alternativní cesty komplementu představuje faktor H (FH), toho času je již známo více než 80 mutací genu pro tento faktor. Membránový kofaktorový protein (MCP) hraje zásadní roli v inhibici aktivace C3 a je zároveň kofaktorem faktoru I (FI), dalšího regulátoru aktivace komplementu. Mutace genů pro tyto proteiny rovněž podmiňují vznik HUS. Byly popsány i mutace C3, faktoru B a trombomodulinu. Pacienti s geneticky podmíněnými formami D-HUS mají obvykle špatnou prognózu, častý je u nich rozvoj CHRI s přechodem do konečného stadia chronického selhání ledvin (ESRD) s nutností náhrady funkce ledvin. U mutací FH, FI je popisován velmi vysoký výskyt rekurence onemocnění ve štěpu po transplan-

Tabulka 2. Geneticky podmíněné poruchy regulace komplementu u atypického HUS

Příčina	Incidence	Pravděpodobnost úmrtí nebo ESRD	Pravděpodobnost rekurence po Tx
mutace genu pro FH	20–30 %	70–80 %	80–90 %
mutace genu pro MCP	10–15 %	< 20 %	15–20 %
mutace genu pro FI	4–10 %	60–70 %	70–80 %
mutace genu pro faktor B	1–2 %	70 %	popsána v 1 případě
mutace genu pro C3	5–10 %	60 %	40–50 %
mutace genu pro trombomodulin	5 %	60 %	popsána v 1 případě
protilátky proti FH	6 %	30–40 %	20 %

taci ledviny. Příznivější prognózu mají pacienti s mutací MCP. Jednotlivé typy geneticky podmíněného HUS a jejich prognózu shrnuje tabulka 2. Normální hladiny C3, FH a FI nevylučují možnost funkčního defektu regulátoru. Z uvedeného je zřejmé, že u D-formy HUS je nutno pátrat po příčinné mutaci (2, 5), jen tak lze zvolit vhodný léčebný postup. Před intravenózním podáním plazmy je důležité odebrat krev k vyšetření etiologie HUS, aby nedošlo ke zkreslení výsledků vyšetření.

6–10% pacientů s atypickým HUS (D- HUS) má získanou poruchu regulace komplementu. Dochází u nich k tvorbě IgG autoprotilátek proti FH, vyvolávajících také aktivaci alternativní cesty komplementu. U těchto pacientů byl často popisován nález antinukleárních protilátek a nižší hladina C3 složky komplementu (5).

Terapie D-HUS spočívá v symptomatické úpravě vnitřního prostředí, v indikovaných případech je nutné zahájení dialýzy. Léčba plazmaferézou (PF) nebo podání mražené plazmy (MP) do 24 hodin od manifestace onemocnění je zásadní na rozdíl od D+HUS. Pacienti s izolovanou MCP dysfunkcí neprofitují z podání plazmy, jelikož MCP je na membránu vázaný a necirkuluje v oběhu. U této formy HUS je častá spontánní remise (15), event. se provádějí PF, někteří pacienti vyžadují pravidelné podávání MP, imunosupresi či podání rituximabu, příp. splenektomii (16). Velmi slibné jsou výsledky podání anti-C5 monoklonální protilátky, eculizumabu, jenž je schopen účinně tlumit aktivaci komplementu. U pacientů s mutací FH je známo několik úspěšných případů kombinované transplantace jater a ledvin po předchozí přípravě plazmaferézami (5).

Deficit ADAMTS 13 proteázy

Tato jednotka, označovaná jako HUS/TTP (trombotická trombocytopenická purpura), je podmíněna deficitem ADAMTS 13 metaloproteinázy, enzymu štěpícího multimery von Willebrandova faktoru, vázícího na sebe trombocyty. Klinicky má onemocnění obdobnou symptomatologii jako HUS, horečku, více vyjádřené neurologickou a hematologickou symptomatologií. K akutnímu renálnímu selhání vyžadujícímu dialýzu dochází spíše

vzácně. Z klinického obrazu je odlišení od jiných forem HUS často velmi komplikované. U tohoto onemocnění rozlišujeme formu vrozenou a získanou. V mnoha orgánech dochází k tvorbě trombů, především v mozku, srdci a ledvinách. Onemocnění často relabuje a přechází do chronicity. Léčebně se v závislosti na etiologii podává MP, event. se provádějí PF, někteří pacienti vyžadují pravidelné podávání MP, imunosupresi či podání rituximabu, případně splenektomii.

HUS z ostatních příčin

Pacienti s HUS na podkladě kongenitálního defektu metabolismu vitamínu B₁₂ se obvykle manifestují v novorozeneckém nebo časně kojeneckém věku, jsou však popsány i protrahované formy. HUS se vyskytuje také po podání chininu, u malignit velmi pravděpodobně v souvislosti s terapií, u pacientů po orgánových transplantacích a transplantacích kostní dřeně při léčbě kalcineurinovými inhibitory. Jsou popsány sekundární formy nemoci po podání antiagregancií (ticlodipin, clopidogrel) (2). HUS se může manifestovat kdykoliv během těhotenství, nejčastěji v průběhu 3. trimestru, dále u pacientů s HIV, u nemocných se systémovým lupus erythematos, antifosfolipidovým syndromem i u jedinců s chronickou glomerulonefritidou. U velké části těchto pacientů je etiologie vzniku HUS nejasná (2).

Závěr

Na HUS je nutno myslet při diferenciální diagnostice akutního selhání ledvin s náhle vzniklou anémií a trombocytopenií. Od jiných příčin ho obvykle záhy odlišíme na základě charakteristických klinických příznaků a laboratorních nálezů. Léčba D+HUS je symptomatická, podávání anti-Stx protilátek je ve stadiu klinických zkoušek. I přes udávanou nízkou mortalitu pacientů s D+HUS se můžeme setkat s těžkým průběhem, závažnými extrarenálními komplikacemi a pozdní renální reziduální symptomatologií. Díky pokrokům v diagnostice a lepšímu porozumění patofyziologii atypického HUS (D-HUS) lze nyní rozlišit různé formy tohoto onemocnění, použít vhodné léčebné metody a odhadnout další vývoj nemoci.

Literatura

1. Gasser C, Gautier E, Steck A, et al. Hämolytisch urämisches Syndrom: Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. Schweiz Med Wochenschr 1955; 85: 905–909.
2. Besbas N, Karpman D, Landau D, et al. European Paediatric Research Group for HUS. A classification of haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. Kidney Int 2006; 70: 423–431.
3. Karch H, Friedrich AW, Gerber A, et al. New aspects in the pathogenesis of enteropathic hemolytic uremic syndrome. Semin Thromb Hemost. 2006; 32(2): 105–112.
4. Repetto HA. Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. Kidney Int. 1997; 52(6): 1708–1719.
5. Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. N Engl J Med. 2009; 22; 361(17): 1676–1687.
6. Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Today's understanding of the haemolytic uremic syndrome. Eur J Pediatr. 2010; 169(1): 7–13.
7. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2008; 23(10): 1749–1760.
8. Walters S, Porter C, Brophy PD. Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality. Pediatr Nephrol. 2009; 24(1): 37–48.
9. Mukherjee J, Chios K, Fishwild D, et al. Human Stx2-specific monoclonal antibodies prevent systemic complications of Escherichia coli O157:H7 infection. Infect Immun. 2002; 70(2): 612–619.
10. Doležel Z, Kopečná L, Štarha J, Dostálová D. Is it possible to influence the mortality in children with hemolytic uremic syndrome? Bratisl Lek Listy 2001; 102(2): 59–65.
11. Marejková M, Zieg J, Dušek J, et al. Smrtelný případ diareoapozitivního hemolyticko-uremického syndromu vyvolaného enterohemoragickým Escherichia coli O26. Zprávy CEM (SZÚ Praha) 2009; 18(6): 212–214.
12. Bláhová K. Hemolyticko-uremický syndrom. Vnitřní Lékařství 2004; 50: 519–525.
13. Van Dyck M, Proesmans W. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2004; 19(6): 688–690.
14. Cochran JB, Panzarino VM, Maes LY, Tecklenburg FW. Pneumococcus-induced T-antigen activation in hemolytic uremic syndrome and anemia. Pediatr Nephrol. 2004; 19(3): 317–321.
15. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. European Paediatric Study Group for HUS. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhoea – negative hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2009; 24(4): 687–696.
16. Liu J, Hutzler M, Li C, Pechem L. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS): the new thinking. J Thromb Thrombolysis 2001; 11(3): 261–272.

Článek doručen redakci: 23. 7. 2010

Článek přijat k publikaci: 5. 1. 2011

MUDr. Jakub Zieg

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
jakubzieg@hotmail.com

