

# Hemolyticko-uremický syndrom u dětí

doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. LF a FN v Motole, Praha

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) patří do spektra trombotických mikroangiopatií, je charakterizován přítomností akutního poškození ledvin (APL), neimunní hemolytické anémie a trombocytopenie. HUS představuje jednu z hlavních příčin APL dětského věku. Naše současné porozumění patogenезi jednotlivých forem HUS spolu s moderními diagnostickými metodami a terapeutickými postupy významně zlepšily prognózu nemocných. Cílem tohoto přehledového článku je seznámit čtenáře se současným pohledem na toto onemocnění.

**Klíčová slova:** hemolyticko-uremický syndrom, děti, diagnostika, komplement, léčba.

## Hemolytic-uremic syndrome by children

Hemolytic-uremic syndrome (HUS) is thrombotic microangiopathy characterised by the presence of acute kidney injury, nonimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia. It is one of the most common cause of pediatric acute kidney injury. Our current understanding of the pathogenesis of HUS along with modern diagnostic and therapeutic methods significantly improved outcomes of affected patients. This review summarizes the current state of knowledge of the topic.

**Key words:** hemolytic-uremic syndrome, children, diagnostics, complement, management.

## Úvod

Hemolyticko-uremický syndrom, onemocnění charakterizované triádou příznaků – akutní poškození ledvin (APL), mikroangiopatická neimunní hemolytická anémie a trombocytopenie, patří do skupiny trombotických mikroangiopatií (TMA), které se vyznačují dysfunkcí endotelu a tvorbou mikrotrombů v cévách malého kalibru. Termín HUS je známý již od roku 1955, kdy byl poprvé použit švýcarským hematologem Conradem von Gasserem, nicméně spojitost mezi infekcí *Escherichii coli* (*E. coli*) a vznikem HUS popsal poprvé až v roce 1985 kanadský mikrobiolog Mohamed Karmali (1). HUS můžeme dle etiologie rozdělit do několika podskupin (tabulka 1).

## HUS spojený s infekcí Shiga-toxin produkující *Escherichii coli* (STEC-HUS)

HUS spojený s infekcí Shiga-toxin produkující *E. coli* (STEC-HUS) představuje více než

85 % případů z celkového počtu dětí s HUS a je jednou z nejčastějších příčin APL v pediatrické populaci s incidencí u dětí pod 5 let věku 2–3/100 000 dětí/rok. Dříve se toto onemocnění nazývalo D+HUS (s průměrem asociované diarrhea+ HUS) vzhledem k tomu, že se obvykle objevuje v časové návaznosti na průjemovitě onemocnění. Jelikož ale někteří pacienti před rozvojem této formy HUS průjem neprodělají (5–10 %), označuje se přesněji jako STEC-HUS.

Onemocnění je způsobeno infekcí enterohemoragické *E. coli* s produkcí shigatoxinu (Stx). Nejčastějším sérotypem vyvolávajícím STEC-HUS v Evropě a Severní Americe je *E. coli* O157, další časté sérotypy jsou O26, O103 a O145. *E. coli* může produkovat 2 typy Stx: Stx1, Stx2. Produkce Stx2 je spojena s těžším průběhem choroby. Také *Shigella dysenteriae* byla identifikována jako vyvolavatel HUS. Pacient se nakazí nejčastěji kontaminovanou stravou či vodou,

Tab. 1. Rozdělení HUS dle etiologie

Spojený s infekcí	HUS spojený s infekcí Shiga-toxin produkující <i>E. coli</i>
	Pneumokokový HUS
	HUS asociovaný s dalšími infekcemi
Atypický	HUS spojený s aktivací alternativní cesty komplementu
	HUS na podkladě mutace genu DGKE
	HUS spojený s nedostatkem vitamínu B12
	Polékový HUS
	HUS asociovaný s transplantací
	HUS spojený s autoimunitním/onkologickým onemocněním

kontaktem s infikovanými zvířaty, byl popsán i interhumánní přenos onemocnění. Většina případů vznikla v souvislosti s konzumací nedostatečně upraveného masa a kontaminací vody. HUS se často vyskytuje v epidemiích, v roce 2011 v Německu propukla poslední velká epidemie STEC-HUS po konzumaci kontaminovaných fazolových klíčků (2). Pouze 10–15 % jedinců s infekcí STEC onemocní HUS. Po požití kontaminované potravy kolonizuje STEC střevní sliznici, Stx se dostává do oběhu, váže se na specifické Gb3 receptory na cílových buňkách a působí endoteliální poškození, mikrovaskulární trombózu a ve výsledku orgánové poškození. Stx inhibuje ribozomální aktivitu, tím blokuje transkripci proteinů a navozuje buněčnou apoptózu. Gb3 receptory se nacházejí hlavně v ledvinách, ale i v centrálním nervovém systému, játrech, myokardu a pankreatu. Stx kromě endotelu poškozuje i buňky hematopoetického systému – erytrocyty, trombocyty (3).

## Klinický průběh

Infekce STEC vyvolává enteritidu projevující se bolestmi břicha, zvracením a průjmey, které se postupně stávají krvavými (v 60 %). K rozvoji trombocytopenie a APL dochází 3–8 dní od začátku průjmů. Závažnost projevů onemocnění závisí na infekční dávce, sérotypu *E. coli* a typu toxinu. Na straně pacienta hrají roli genetické faktory, užívání léků a mikrobiom (4). 50–60 % nemocných je nutno vzhledem k akutnímu selhání ledvin dialyzovat. Průměrná doba náhrady funkce ledvin je 7–14 dní. U 20 % pacientů dochází k rozvoji extrarenálního postižení. Nejčastější a nejzávažnější jsou neurologické projevy onemocnění (ischemie, krvácení do CNS, porucha vědomí, křeče, ložiskový nález) (5). Postiženy mohou být i další orgány – myokard (ischemie, srdeční selhání), gastrointestinální trakt (pankreatitida, střevní nekróza/perforace), pankreas (pankreatitida, diabetes mellitus). Mortalita STEC-HUS se udává do 5 %. U 30 % pacientů se rozvine chronické onemocnění ledvin, projevující se poklesem funkce ledvin, proteinurií či hypertenzí, a proto je u dětí po prodělaném HUS na místě dlouhodobá dispenzarizace nefrologem (6).

## Diagnostika

Laboratorní nálezy typické pro HUS shrnuje tabulka 2. Diagnostika spočívá ve vyšetření kultivace stolice na STEC, určení sérotypu a detekci Stx. Pokud je dostupné vyšetření protilátek

proti STEC, může pomoci v diagnostice hlavně v případech, kdy se vyšetřením stolice nepodaří objasnit etiologii nemoci. Ta se podaří prokázat v 70 % případů. Mezi faktory, které mohou negativně ovlivnit výsledek vyšetření stolice, patří pozdní doba odběru stolice a podávání antibiotik. Výhodou vyšetření protilátek proti STEC je jejich možná detekce i s delším odstupem od proběhlé infekce, kdy už STEC ani Stx ve stolici nejsou přítomny (7).

## Léčba

Symptomatická terapie spočívá v korekci iontových dysbalancí, hypertenze a udržování adekvátní hydratace. Důležité je udržení dobré perfuze ledvin a tím předcházení dehydrataci, jež je spojena s horší prognózou. Většina pacientů vyžaduje podání erymasy (při hemoglobinu pod 60 g/dl nebo hematokritu pod 18 %) s cílem navýšit hladinu hemoglobinu na hodnoty mezi 80 a 90 g/dl. Trombocytární náplav se indikuje před invazivními výkony, ev. v případech klinicky významného krvácení. Kontraindikované je podání nesteroidních antirevmatik a léků zpomalujících střevní motilitu. Podání antibiotik není obecně doporučováno, i když výsledky recentních studií nejsou jednoznačné. Některá antibiotika mohou dokonce potlačovat produkci

Stx, a tím snižovat riziko vzniku HUS (9). Stejně tak pro efekt léčebného podání plazmy či provádění plazmaferéz nemáme k dispozici podpůrná data.

Řada prací prokazuje zvýšenou aktivitu komplementu u dětí s těžším průběhem STEC-HUS. (10). Kazuistiky jednotlivých pacientů ukazují na možný příznivý vliv eculizumabu (humanizované monoklonální protilátky proti C5 složce komplementu) v případech extrarenálních (hlavně neurologických) komplikací. V současné době probíhají dvě velké randomizované kontrolované studie s podáním eculizumabu u dětí se STEC-HUS, jejichž závěry by měly objasnit roli blokady komplementu u těchto pacientů (11).

V léčbě APL vyžadující náhradu funkce ledvin (v 50 % případů) můžeme využít kontinuální či intermitentní hemodialýzu i peritoneální dialýzu. Výběr eliminační metody se řídí klinickým stavem pacienta, zvyklostmi a možnostmi dialyzačního centra.

## Pneumokokový HUS

Pneumokokový HUS (P-HUS) vzniká jako komplikace invazivní pneumokokové infekce – nejčastěji pneumonie s empyémem či meningitidy. Postihuje obvykle kojence a batolata do 2 let věku. Onemocnění se obvykle rozvíjí 3–13 dní od počátku pneumokokové infekce.

**Tab. 2.** Laboratorní nálezy u pacienta se STEC-HUS (Převzato a upraveno z (8))

Test	Výsledek u dítěte sHUS	Interpretace
<b>Krevní obraz</b>	Anémie, trombocytopenie	Anémie a trombocytopenie jsou hlavními známkami HUS.
<b>Krevní nátěr</b>	Schistocyty	Mikroangiopatická hemolytická anémie
<b>Urea, kreatinin, cystatin C</b>	Elevace	Akutní poškození ledvin
<b>LDH, bilirubin</b>	Elevace	Hemolýza
<b>Haptoglobin</b>	Pokles	Hemolýza
<b>Kultivace stolice</b>	Pozitivní	Detekce STEC
<b>Koagulační vyšetření</b>	Normální	Odlišení od diseminované intravaskulární koagulopatie
<b>Anti-STEK protilátky</b>	Pozitivní	Vhodné při negativním nálezu ve stolici
<b>ADAMTS 13 aktivita</b>	Normální	Vyloučení trombotické trombocytopenické purpury
<b>Moč chemicky</b>	Hematurie, proteinurie, erytrocytární válce	Poškození ledvin
<b>Přímý Coombsův test</b>	Negativní	Hemolytická neimunní anémie
<b>C3 složka komplementu</b>	Pokles C3	Aktivace alternativní cesty komplementu

**Tab. 3.** Infekční etiologie HUS (Převzato a upraveno z (4))

<b>Virové infekce</b>	Norovirus, HIV, CMV, EBV, VZV, Influenza, virus hepatitidy A, B, Cocksackie, Dengue virus
<b>Bakteriální infekce</b>	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Campylobacter upsaliensis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Fusobacterium necrophorum</i>

Průběh onemocnění je obvykle závažnější ve srovnání se STEC-HUS, i mortalita je vyšší – 10 %. Hlavně P-HUS asociovaný s meningitidou je spojený s vyšší úmrtností. P-HUS se někdy obtížně odlišuje od diseminované intravaskulární koagulopatie, kdy je typická pro tuto formu HUS pozitivita přímého Coombsova testu, ale koagulační parametry bývají bez významné alterace. Patogeneze P-HUS není zcela objasněna. Dlouhodobě se předpokládá, že důležitou roli hraje neuraminidáza – enzym produkovaný pneumokokem, který je schopen odštěpit kyselinu sialovou z glykoproteinů, přítomných v plazmě a na buněčném povrchu erytrocytů, trombocytů a glomerulů. Následně dochází k expozici kryptického T-antigenu a vazbě preformovaných IgM (12). Tato teorie byla řadou studií zpochybňována. Další hypotéza předpokládá jako etiologii P-HUS dysregulaci alternativní cesty komplementu způsobenou právě expozicí T-antigenu (13).

Léčba spočívá v účinné antibiotické a symptomatické terapii a v náhradě funkce ledvin. Na základě kazuistických sdělení lze zvážit podání eculizumabu, především u pacientů se sníženou C3 složkou komplementu, ale stejně jako u STEC-HUS nemáme k dispozici data z randomizovaných studií. Zprávy o léčbě jednotlivých pacientů rovněž podporují provádění plazmaferéz. Obecně se považovalo za nevhodné podání plazmy vzhledem k riziku přítomnosti IgM proti T antigenu, které by potencionálně mohly dále podporovat hemolýzu, což se ale v současnosti nezdá pravděpodobné, jelikož tyto protilátky jsou aktivní při teplotě 4 °C. Také se doporučuje doplnit genetické vyšetření příčin atypického komplementem mediovaného HUS, jelikož u některých pacientů byly identifikovány kauzální varianty právě v těchto genech (14).

## HUS asociovaný s dalšími infekcemi

Vznik HUS byl popsán ve spojitosti s řadou infekcí, nicméně nelze jasně určit zda tyto infekce byly příčinou či spouštěčem vzniku TMA. Tabulka 3 shrnuje etiologická agens.

## Atypický HUS spojený s aktivací alternativní cesty komplementu

Atypický HUS spojený s aktivací komplementu (aHUS) představuje 5–10 % všech pacientů s HUS v dětském věku. Incidence se pohybuje mezi 1–2 dětmi/1 000 000. Komplement

tvoří součást nespecifické humorální imunity. Mezi jeho hlavní funkce patří opsonizace patogenu, chemotaxe, tvorba zánětlivé reakce a lýza buněk. Může být aktivován 3 cestami – lektinovou, klasickou a alternativní. Zatímco aktivace lektinové a klasické cesty vyžaduje spouštěč (protilátka, sérový lektin), alternativní cesta je aktivována přímo povrchem patogenu. U většiny pacientů (50–60 %) lze nalézt genetickou predispozici pro vznik aHUS, jedná se o kauzální varianty genů pro regulační proteiny a faktory komplementu. Získané příčiny představuje přítomnost protilátek proti faktoru H, které se často vyskytují u jedinců s delecí *CFHR1* genu, a jsou identifikovatelné u 5–60 % nemocných. Pozoruhodné je, že vysoká incidence těchto protilátek byla zjištěna v indické a české populaci (15). U části postižených jedinců nelze etiologii identifikovat, je však možné předpokládat, že se jedná o pacienty s doposud neznámou genetickou příčinou. Faktor H, jehož kauzální varianty predisponují 20–30 % nemocných ke vzniku aHUS, představuje hlavní regulační faktor alternativní cesty komplementu. Další geny spojené s dysregulací alternativní cesty komplementu shrnuje tabulka 4.

Lékem první volby v případě aHUS je podání eculizumabu s cílem blokády aktivace komplementu. Pokud je tato monoklonální protilátka podána včas, dochází u naprosté většiny postižených k hematologické i renální remisi onemocnění. Eculizumab významně zlepšil prognózu dětí s aHUS. Podáním tohoto

preparátu však vzniká zvýšené riziko rozvoje meningokokové meningitidy, a proto je nutno zároveň nasadit antibiotickou profylaxi a pacienta očkovat proti meningokokovým onemocněním. V případě positivity protilátek proti faktoru H se v další fázi v závislosti na závažnosti příznaků podává imunosupresivní terapie, příp. se zahajují plazmaferézy (17). Druhou léčebnou modalitu představuje kombinovaná transplantace jater a ledvin, která je však spojena s velkou zátěží pro pacienta a nižší úspěšností. Velmi dobré jsou i výsledky léčby eculizumabem u dětí po transplantaci ledviny. V zemích, kde eculizumab není dostupný, se k terapii aHUS používají samotné plazmaferézy, případně podání plazmy.

## HUS na podkladě mutace genu *DGKE*

Kauzální varianty v *DGKE* genu představují vzácnou formu geneticky podmíněného HUS bez aktivace alternativní cesty komplementu. Představují asi 8 % ze všech forem atypického HUS. Kauzální varianty *DGKE* genu byly nalezeny taktéž u jedinců se steroid rezistentním nefrotickým syndromem a membranoproliferativní glomerulonefritidou. Popsán byl i smíšený fenotyp. Následkem enzymatické dysfunkce u těchto pacientů dochází ke vzniku hyperkoagulačního stavu. Léčba je převážně symptomatická, nasazují se ACE inhibitory nebo blokátory receptoru pro angiotenzin II s antiproteinurickým účinkem (18).

**Tab. 4.** Genetické predispozice a HUS (Převzato a upraveno z (16))

Gen	Typ kauzální varianty spojeného s aktivací alternativní cesty komplementu	% pacientů
FH	inaktivační	21–22
MCP	inaktivační	15
C3	aktivační	2–8
FB	aktivační	1–4
FI	inaktivační	4–8
delece <i>CFHR1–3</i> *	inaktivační	četnost závisí na populaci

\* Kauzální varianty v tomto genu jsou často spojené s tvorbou protilátek proti FH  
FH – faktor H, MCP – membrane cofactor protein, FB – faktor B, FI – faktor I, *CFHR1–3* – complement factor H-related gene 1–3

**Tab. 5.** Léky spojené se vznikem HUS (Převzato a upraveno z (4))

Chemoterapeutika	cisplatina, mitomycin, gemcitabin, vinkristin, oxaliplatina, pentostatin
Antiagregancia	clopidogrel, ticlodipin
Inhibitory cévních růstových faktorů	bevacizumab, ramucirumab, aflibercept
Imunosupresiva	cyklosporin A, takrolimus, sirolimus, everolimus, alemtuzumab, munitomab
Interferony	interferon α, β
Antimalatika	chinin

## HUS spojený s nedostatkem vitamínu B12

Velmi vzácně vzniká atypická forma HUS podmíněná mutacemi genu *MMACHC*. Toto onemocnění představuje asi 1 % všech forem TMA a postihuje obvykle děti < 1 rok věku. V laboratoři nacházíme zvýšenou hodnotu plazmatického homocysteinu, nízký methionin a methylmalonovou acidurii. Mohou být přítomné další orgánové projevy – kardiální, neurologické a plicní – typicky plicní hypertenze. K potvrzení diagnózy je vhodné doplnit molekulárně genetické vyšetření. Léčebně se podává hydroxykobalamin a betain (19).

## Polékový HUS

Podávání řady léků může vyvolat HUS jednak přímým poškozením endotelu, jednak indukci tvorby protilátek. Léky asociované se vznikem HUS ukazují tabulka 3. Léčba spočívá v ukončení podávání suspektně kauzální medikace a současně v nasazení podpůrné terapie. V indikovaných případech je na místě podání eculizumabu.

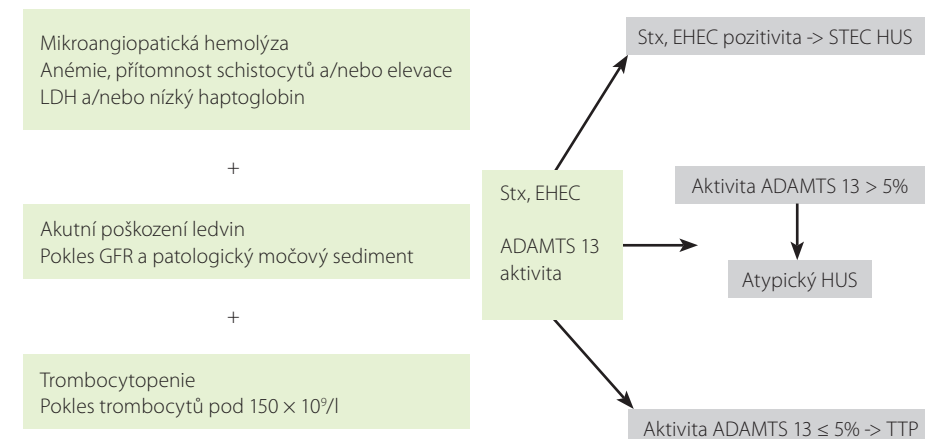
## HUS asociovaný s orgánovou transplantací

Mezi hlavní příčiny vzniku HUS po orgánové transplantaci patří podávání imunosupresivní medikace, ischemicko-reperfuční poškození transplantovaného orgánu, virové infekce a protilátkami indukované rejekční mechanismy. HUS se může rozvinout i po transplantaci kostní dřeně, kdy se při jeho vzniku uplatňuje navíc reakce štěpu proti hostiteli. Léčebně byl úspěšně podán eculizumab, nicméně k obecnému doporučení komplementové blokady musíme vyčkat kontrolovaných studií. U těchto pacientů je nutno také zvažovat vliv genotypu (možné mutace genů regulátorů komplementu) na vznik HUS (20).

## Další příčiny HUS/TMA

HUS/TMA se může rozvinout u pacientů s autoimunitním onemocněním – např. systémový lu-

Obr. 1. Základní diferenciální diagnostika trombotické mikroangiopatie



pus erythematodes, ANCA asociované vaskulitidy a také u jedinců s onkologickým onemocněním. Léčba se liší podle etiologie onemocnění, v některých případech se obtížně odlišuje, zda je příčinou HUS/TMA onemocnění či medikace.

## Diferenciální diagnostika pacienta s trombotickou mikroangiopatií

Etiologie trombotické mikroangiopatie je široká a zahrnuje mimo HUS další choroby, jejichž podrobný rozbor není předmětem tohoto článku. K odlišení HUS od jiných onemocnění, případně k určení typu HUS je zapotřebí provést základní vyšetření (obrázek 1) a tato správně interpretovat.

- Pozitivita stolice na STEC/Stx je typická pro STEC-HUS.
- Nízkou hladinu ( $\leq 5\%$ ) aktivity enzymu disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13 (ADAMTS 13) zjišťujeme u pacientů s trombotickou trombocytopenickou purpurou.
- Přítomnost invazivní pneumokokové infekce spolu s pozitivitou přímého Coombsova testu jsou charakteristické pro pneumokokový HUS.
- U pacienta s HUS obvykle nejsou patrné známky aktivace koagulačního systému narozdíl od dítěte s diseminovanou intravasku-

lární koagulopatií – prodloužené koagulační časy – APTT, INR.

- Důkladně provedená farmakologická anamnéza je důležitá k vyloučení polékového HUS. Při podezření na postinfekční HUS provádíme cíleně sérologická vyšetření např. HIV, hepatitidy, influenza.
- Posouzení aktivity komplementu, analýza exprese CD46 na neutrofilech průtokovou cytometrií a stanovení titru protilátek proti FH jsou vyšetření prováděná při suspekci na aHUS. Důležité je doplnění molekulárně genetického vyšetření faktorů regulujících komplement k určení dlouhodobé terapie i prognózy.

## Závěr

HUS je závažné onemocnění s velmi rozmanitou etiologií. Včasně určení příčiny TMA je velmi důležité pro zvolení správné terapie a dalšího diagnostického postupu. Porozumění patofyziologii HUS spolu s moderními diagnostickými a léčebnými metodami významně přispěly ke zkvalitnění péče a ke zlepšení prognózy nemocných. Blokáda komplementu představuje zásadní zlom v terapii HUS spojeného s aktivací alternativní cesty komplementu, v současnosti probíhají studie s eculizumabem i u dalších forem HUS.

## LITERATURA

1. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior H. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *The Journal of infectious diseases* 1985; 151: 775–782.
2. Buchholz U, Bernard H, Werber D, Bohmer MM, Remschmidt C, Wilking H, Delere Y, an der Heiden M, Adlhoch C, Dreesman J, Ehlers J, Ethelberg S, Faber M, Frank C, Fricke G, Greiner M, Hohle M, Ivarsson S, Jark U, Kirchner M, Koch J, Krause G, Lubert P, Rosner B, Stark K, Kuhne M. German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. *The New England journal of medicine* 2011; 365: 1763–1770.

3. Jokiranta TS HUS and atypical HUS. *Blood* 2017; 129: 2847–2856.
4. Sheerin NS, Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. 2019; F1000 Research 8.
5. Zieg J, Dusek J, Marejkova M, Limrova P, Blazek D, Pavlicek P, Grega M, Janda J, Blahova K. Fatal case of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome with severe neurologic involvement. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society* 2012; 54: 166–167.
6. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology* 2013; 28: 2097–2105.

7. Wijnsma KL, van Bommel SA, van der Velden T, Volokhina E, Schreuder MF, van den Heuvel LP, van de Kar NC. Fecal diagnostics in combination with serology: best test to establish STEC-HUS. *Pediatric nephrology* 2016; 31: 2163–2170.
8. Walsh PR, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Archives of disease in childhood* 2018; 103: 285–291.

Další literatura u autora  
a na [www.pediatriepropraxi.cz](http://www.pediatriepropraxi.cz)