

# Hemolitičko-uremijski sindrom u djece

---

**Ptiček, Petra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:869731>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Petra Ptiček

HEMOLITIČKO-UREMIJSKI SINDROM U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Petra Ptiček

HEMOLITIČKO-UREMIJSKI SINDROM U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je u lipnju 2022. u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr. med.
2. doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.
3. izv. prof. dr. sc. Gordana Blagojević Zagorac, dr. med.

Rad sadrži 47 stranica, 0 slika, 0 tablica i 46 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Hvala mojoj obitelji koja mi je pružala neizmjernu podršku tijekom cijelog školovanja jer bez njih ovo ne bi bilo moguće. Najviše hvala mojoj mami koja mi je neprestano bila vjetar u leđa i podržavala me u svemu što sam naumila.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima koji su bili veliki dio mog studiranja i koji su učinili ovaj period moga života posebnim. Hvala što ste me voljeli, slušali i bili uz mene. Po vama ću pamtiti dane provedene na fakultetu.

Puno hvala mojoj divnoj mentorici, Ani Milardović, što me vodila kroz pisanje diplomskog rada i zadnje dane studiranja, a posebno na predivnim vježbama koje su učvrstile moju ljubav prema medicini i pedijatriji.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
---------------	---

2.	SVRHA RADA.....	2
3.	PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	2
3.1.	KLASIFIKACIJA HEMOLITIČKO-UREMIJSKOG SINDROMA .....	2
3.2.	EPIDEMIOLOGIJA .....	3
3.3.	HEREDITARNI (NASLJEDNI) HUS .....	4
3.3.1.	HUS posredovan mutacijama gena za regulatorne proteine sustava komplementa.....	4
3.3.1.1.	Mutacije gena za faktor komplementa H.....	5
3.3.1.2.	Mutacije gena za regulatorni protein komplementa CD46 i za faktor komplementa I .....	6
3.3.1.3.	Mutacije gena za C3 komponentu komplementa .....	6
3.3.1.4.	Mutacije gena za faktor komplementa B .....	6
3.3.2.	Mutacije gena koji nisu povezani s komplementom .....	7
3.3.3.	Urođeni defekti metabolizma kobalamina C.....	7
3.4.	STEČENI HUS POSREDOVAN INFEKCIJOM .....	8
3.4.1.	STEC-HUS.....	8
3.4.1.1.	Epidemiologija .....	9
3.4.1.2.	Patofiziologija .....	9
3.4.1.3.	Klinička slika i laboratorijski pokazatelji .....	10
3.4.1.4.	Patologija.....	12
3.4.2.	HUS povezan s pneumokoknom infekcijom.....	13
3.4.2.1.	Epidemiologija .....	13
3.4.2.2.	Patofiziologija .....	13

3.4.2.3.	Klinička slika.....	14
3.4.3.	HUS povezan s HIV infekcijom.....	14
3.4.4.	HUS povezan s infekcijom H1N1 influenzom A .....	14
3.4.5.	HUS povezan sa šigelozom .....	15
3.4.5.1.	Epidemiologija .....	15
3.4.5.2.	Patofiziologija .....	15
3.4.5.3.	Klinička slika.....	15
3.4.6.	Ostali mikroorganizmi povezani s nastankom HUS-a.....	16
3.5.	STEČENI HUS POSREDOVAN NEINFEKTIVNIM UZROCIMA .....	16
3.5.1.	HUS posredovan protutijelima na komponente komplementa .....	17
3.5.2.	HUS posredovan uzimanjem lijekova .....	17
3.5.3.	HUS posredovan autoimunim bolestima .....	18
3.5.4.	HUS posredovan transplantacijom solidnih organa i koštane srži .....	19
3.5.5.	HUS posredovan ostalim neinfektivnim uzrocima .....	19
3.6.	DIJAGNOSTIKA I PROCJENA ETIOLOGIJE.....	20
3.6.1.	Dijagnostika HUS-a .....	20
3.6.1.1.	Slikovne dijagnostičke metode.....	21
3.6.1.2.	Biopsija bubrega .....	22
3.6.2.	Procjena etiologije HUS-a.....	22
3.6.2.1.	Preegzistirajuće bolesti i stanja .....	22
3.6.2.2.	Infekcije .....	23
3.6.2.3.	Trombotična trombocitopenična purpura .....	24

3.6.2.4.	Urođeni defekti metabolizma kobalamina C.....	24
3.6.2.5.	Nasljedni i stečeni poremećaji regulacije sustava komplementa .....	25
3.7.	DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	26
3.8.	LIJEČENJE .....	27
3.8.1.	Suportivne mjere.....	27
3.8.1.1.	Liječenje poremećaja tekućine i elektrolita.....	27
3.8.1.2.	Nadomještanje bubrežne funkcije .....	28
3.8.1.3.	Liječenje anemije i trombocitopenije.....	28
3.8.1.4.	Liječenje hipertenzije.....	29
3.8.1.5.	Liječenje boli.....	29
3.8.1.6.	Nutritivna potpora.....	29
3.8.2.	Specifična terapija kod liječenja STEC-HUS-a .....	30
3.8.3.	Specifična terapija kod liječenja HUS-a posredovanog poremećajima komplementa .	30
3.8.3.1.	Ekulizumab .....	31
3.8.3.2.	Plazmafereza i infuzije svježe smrznute plazme .....	32
3.8.3.3.	Transplantacija bubrega.....	32
3.8.3.4.	Kombinirana transplantacija jetre i bubrega.....	33
3.8.4.	Specifična terapija kod HUS-a posredovanog pneumokoknom infekcijom .....	33
3.9.	PROGNOZA.....	33
4.	RASPRAVA .....	35
5.	ZAKLJUČCI.....	37
6.	SAŽETAK.....	38



7. SUMMARY .....	39
8. LITERATURA.....	40
9. ŽIVOTOPIS.....	47

### **Popis skraćenica i akronima**

ACMG – Američko društvo za medicinsku genetiku i genomiku (eng. The American College of Medical Genetics and Genomics)

AKI – akutna bubrežna ozljeda (eng. acute kidney injury)

anti-dsDNA – protutijela na dvostruku uzvojniju deoksiribonukleinske kiseline (eng. anti-double-stranded DNA)

aPL – antifosfolipidni sindrom (eng. antiphospholipid syndrome)

AST – aspartat-aminotransferaza (eng. aspartate aminotransferase)

cbC – kobalamin C (eng. cobalamin C)

CFB – faktor komplementa B (eng. complement factor B)

CFH – faktor komplementa H (eng. complement factor H)

CFI – faktor komplementa I (eng. complement factor I)

CFHR – proteini povezani s faktorom komplementa H (eng. CFH-related proteins)

CH50 ili THC – ukupni hemolitički komplement (eng. . the total hemolytic complement)

CoA – koenzim A (eng. coenzyme A)

CT – kompjuterizirana tomografija (eng. computerized tomography)

DGKE – diacilglicerol kinaza epsilon (eng. diacylglycerol kinase epsilon)

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija (eng. disseminated intravascular coagulation)

Gb3 – globotriaosilceramid (eng. globotriaosylceramide)

GFr – brzina glomerularne filtracije (eng. glomerular filtration rate)

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. human immunodeficiency virus)

HUS – hemolitičko-uremijski sindrom (eng. hemolytic uremic syndrome)

ITP – imunosna trombocitopenija (eng. immune thrombocytopenia)

LDH – laktat dehidrogenaza (eng. lactat dehydrogenase)

MAC – kompleks koji napada membranu (eng. membrane attack complex)

MCP – membranski kofaktorski protein (eng. membrane cofactor protein).

MMACHC – metilmalonska acidurija i homocistinurija tip C (eng. methylmalonic aciduria and homocystinuria tiype C)

MRI – magnetska rezonanca (eng. magnetic resonance imaging)

PCR - lančana polimerazna reakcija (eng. polymerase chain reaction)

PGI<sub>2</sub> – prostaglandin I<sub>2</sub> (eng. prostaglandin I<sub>2</sub>)

PspC – pneumokokni površinski proteini (eng. pneumococci surface proteins)

SLE – sistemni eritemski lupus (eng. systemic lupus erythematosus)

spp. – više, nekoliko vrsta (eng. species plural, several species)

STEC – Shiga toksin-producirajuća Escherichia coli (eng. Shiga toxin-producing Escherichia coli)

Stx – Shiga toksin (eng. Shiga toxin)

THBD – trombomodulin (eng. thrombomodulin)

TMA – trombotička mikroangiopatija (eng. thrombotic microangiopathy)

TTP – trombotična trombocitopenična purpura (eng. thrombotic thrombocytopenic purpura)

TXA<sub>2</sub> – tromboksan A<sub>2</sub> (eng. thromboxane A<sub>2</sub>)

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta (eng. vascular endothelial growth factor)

vWF – von Willebrandov faktor (eng. von Willebrand factor)

## 1. UVOD

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS, eng. Hemolytic Uremic Syndrome) klinički je sindrom koji se najčešće javlja u pedijatrijskoj populaciji, a okarakteriziran je istovremenom pojavom mikroangiopatske hemolitičke anemije, trombocitopenije i akutne bubrežne ozljede. Ovaj je sindrom prvi put opisao švicarski hematolog Conrad von Gasser davne 1955. godine, a od tada je zabilježeno više tisuća slučajeva te je HUS prepoznat kao jedan od glavnih uzroka akutne bubrežne ozljede u djece, osobito mlađe od pet godina. U nastanku sindroma, središnju ulogu ima oštećenje endotela glomerularnih kapilara koje može biti različite etiologije. Posljedično dolazi do nastanka mikrotromba i edema, a brzina glomerularne filtracije opada (GFr, eng. Glomerular Filtration rate) što dovodi do insuficijencije rada bubrega. Prolazeći kroz promijenjene kapilare, eritrociti se razaraju te nastaje mikroangiopatska hemolitička anemija. Ranije spomenuta trombocitopenija uzrokovana je kombinacijom oštećenja i agregacije trombocita u krvnim žilama bubrega, ali i njihovom povećanom potrošnjom te sekvestracijom u jetri (1). Iako karakterističan trijas simptoma uključuje anemiju, trombocitopeniju i akutnu bubrežnu ozljedu, prilikom HUS-a mogu biti zahvaćeni brojni drugi organi i organski sustavi u sklopu čega se javlja i simptomatologija karakteristična za zahvaćeni organ (2).

Kroz povijest se koristilo nekoliko podjela HUS-a, ali prema najnovijoj klasifikaciji, s obzirom na patofiziologiju i etiologiju bolesti, razlikujemo nasljedni HUS, stečeni – infekcijom inducirani HUS i stečeni – induciran drugim (neinfektivnim) uzrocima (2). Budući da se klinička slika i ishod bolesti mogu uvelike razlikovati, bitno je pravodobno posumnjati, dijagnosticirati i upotrijebiti odgovarajuće suportivne i terapijske mjere kako bi se izbjegle neželjene posljedice na zdravlje, ali i najgori mogući ishod – smrt djeteta (3).

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je proučiti i pobliže opisati hemolitičko-uremijski sindrom u djece, od etiologije i patofiziologije, preko simptomatologije i dijagnostike do terapijskih mogućnosti. Također, temeljem suvremene znanstvene literature, cilj je osvrnuti se na promjene u klasifikaciji HUS-a. Budući da je HUS prepoznat kao jedan od glavnih uzroka akutne bubrežne ozljede u djece i vrlo je kompleksno stanje, u ovom će radu biti obuhvaćene sve najrelevantnije činjenice bitne za postupanje s djecom oboljelom od HUS-a.

## 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

### 3.1. KLASIFIKACIJA HEMOLITIČKO-UREMIJSKOG SINDROMA

U klasifikaciji HUS-a došlo je do velikog broja promjena zbog raznolike kliničke slike te tijeka i ishoda bolesti, a time i potrebe za drugačijim dijagnostičkim i terapijskim pristupom. Dugo je bila korištena podjela u kojoj se razlikuju tipični, odnosno dijareja-pozitivni i atipični, odnosno dijareja negativni HUS. Tipični je HUS najčešće posljedica infekcije Shiga toksin-producirajućom *E. coli* (STEC, eng. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*), a rjeđe nastaje zbog infekcije *Shigellom dysenteriae* tip 1 (2). Kao iznimka se navodi teška diseminirana infekcija uzrokovana streptokokima koja u rijetkim slučajevima može biti uzrokom tipičnog HUS-a (3). S druge strane, svaki HUS kojem uzrok nije bila STEC, svrstavao se u kategoriju atipičnog HUS-a, iako je bilo moguće da je i njemu prethodio proljev (2). U zadnje se vrijeme mnogo raspravljalo o klasifikaciji HUS-a jer se uvidjelo da HUS može nastati i u sklopu težih sistemnih infekcija, trudnoće, transplantacije organa i uzimanja nekih lijekova. Pokazalo se i da sustav komplementa nema presudnu ulogu samo u atipičnom HUS-u, već je njegova uloga značajna i u tipičnom obliku (3). Novije su studije dovele do boljeg razumijevanja HUS-a, a temeljem uzročnih faktora i patofiziologije, ponudile su novu klasifikaciju sindroma (2).

HUS se sada dijeli u dvije velike skupine – hereditarni i stečeni. Uzrok hereditarnog, odnosno nasljednog ili primarnog HUS-a mogu biti mutacije gena za komplement, urođeni defekti metabolizma kobalamina C (cbIC, eng. cobalamin C) i mutacije gena koje nisu povezane s komplementom (2, 5). Stečeni ili sekundarni HUS može biti odraz infekcije ili neinfektivnih čimbenika. Mikroorganizmi povezani s HUS-om su ranije spomenuta STEC, potom *Streptococcus pneumoniae* i virus humane imunodeficijencije (HIV, eng. human immunodeficiency virus), ali i mnogi drugi. U kategoriju neinfektivnih uzroka stečenog HUS-a spadaju autoantitijela na proteine koji sudjeluju u regulaciji sustava komplementa, određene rijetke pojave koje se javljaju za vrijeme trudnoće ili u osoba koje boluju od autoimunih ili malignih bolesti te kao posljedica toksičnosti lijekova, osobito u pacijenata nakon transplantacije organa (2).

### 3.2. EPIDEMIOLOGIJA

Epidemiologija HUS-a razlikuje se u odraslih i u djece. Kao glavni uzrok HUS-a u pedijatrijskoj populaciji navodi se STEC, a smatra se da je ona odgovorna za 90% slučajeva istog (2). STEC-HUS se dominantno javlja u djece mlađe od pet godina, ali nije neobično da se pojavi i u starije djece. Postoje studije koje govore da je HUS u djece mlađe od šest mjeseci vjerojatnije povezan s patološkom regulacijom sustava komplementa nego sa STEC-om (5). HUS ranije kategoriziran kao atipični, rjeđa je pojava u djece, ali postoji (4). U tim je slučajevima on najčešće primarni, uzrokovan poremećajem regulacije komplementa, s učestalošću <0,001% ili je riječ o stečenom HUS-u uzrokovanom pneumokoknom infekcijom (2). Zabilježena je povećana pojavnost STEC-HUS-a ljeti i za vrijeme rane jeseni u sklopu epidemija proljeva, nakon kojeg uslijedi klinička slika HUS-a. Češće je zabilježen u Južnoj Africi, Nizozemskoj i Argentini, dok je do najveće incidencije došlo u Njemačkoj 2011. godine (3). Uočena je rjeđa pojavnost u ljudi

crne rase, za što nije utvrđen točan razlog. Razlika u incidenciji nije zabilježena s obzirom na spol, no ženski je spol povezan s češćom pojavom teže kliničke slike (3).

### 3.3. HEREDITARNI (NASLJEDNI) HUS

#### 3.3.1. HUS posredovan mutacijama gena za regulatorne proteine sustava komplementa

Smatra se da je otprilike polovica zabilježenih slučajeva HUS-a, koje ne uzrokuje STEC, posljedica mutacije gena za regulatorne proteine i komponente alternativnog puta komplementa. Mutacija se može nalaziti na genima za protein C3 i CD46 te faktor komplementa H, B i I. Bitno je napomenuti da je penetracija bolesti niska, iznosi oko 50%, a u 20-30% pacijenata pozitivna je obiteljska anamneza na HUS (2, 5). Opisani su oblici koji se nasljeđuju autosomno dominantno i oni koji se nasljeđuju autosomno recesivno (6). U patogenezi inicijalnu ulogu ima događaj poput infekcije, koji u osoba s mutacijom gena dovodi do neinhibirane kontinuirane aktivacije alternativnog puta komplementa (5). Samim time dolazi do formiranja kompleksa koji napada membranu (MAC, eng. membrane attack complex), a s obzirom na to da je MAC citotoksična komponenta sustava komplementa, dolazi do oštećenja, to jest lize stanica (5, 7). U slučaju HUS-a, središnji je događaj oštećenje endotelnih stanica bubrega te neminovno dolazi do aktivacije sustava koagulacije i trombotske mikroangiopatije (5, 6). Mutacija regulatornih proteina komplementa prepoznata je kao rizični faktor za pojavu recidiva HUS-a nakon transplantacije bubrega. Rizik je izrazito visok (70%) kod *CFH*, *C3* i *CFB* mutacija, a nešto manji, ali značajan (50%) kod *CFI* mutacija (8).

Zbog izuzetno velikog napretka u mogućnostima analize različitih dijelova genoma došlo je do novih izazova u interpretaciji različitih sekvenci. Kako bi se tumačenje rezultata genetskih analiza olakšala, Američko društvo za medicinsku genetiku i genomiku (ACMG, eng. The American College of Medical Genetics and Genomics), prema najnovijim standardima,

donijelo je skup smjernica za interpretaciju varijanti sekvence. U smjernicama su kriteriji organizirani prema standardnoj terminologiji na benigne i patogene, a uz to su svrstani u dodatne kategorije prema tipovima dokaza varijanti (9).

#### 3.3.1.1. Mutacije gena za faktor komplementa H

Mutacije koje zahvaćaju gen za faktor komplementa H (*CFH*, eng. complement factor H) i za proteine povezane s CFH (*CFHR*, eng. CFH-related proteins) najčešće su od svih mutacija regulatornih proteina sustava komplementa. Zabilježeno je više od 100 varijanti *CFH*-a, a mogu biti povezane s nižom serumskom razinom CFH i C3 te poteškoćama vezanja CFH za C3b komponentu, glukozaminoglikane, heparin i stanice endotela, a one se mogu nasljeđivati i autosomno recesivno i autosomno dominantno (5). Postoje razlike koje se mogu uočiti kod pacijenata koji su homozigoti za određenu varijantu, u odnosu na pacijente koji su heterozigoti. U homozigota su razine CFH u serumu izrazito niske, a prisutna je i smanjena količina C3, faktora B komplementa (CFB, eng. complement factor B) i ukupnog hemolitičkog komplementa (CH50, eng. the total hemolytic complement). S druge strane, razina CFH i/ili C3 u heterozigota je normalna ili samo blago snižena, što govori u prilog tome da u osoba s normalnim vrijednostima CFH i C3 ne možemo isključiti mutaciju gena za CFH. Uzmu li se u obzir svi pacijenti kod kojih je HUS nastao kao posljedica disregulacije sustava komplementa, osobe s CFH varijantama imaju najlošiju prognozu i ishod bolesti te u 60-70% pacijenata bolest progredira do posljednjeg stadija bubrežnog zatajivanja. Bolest često završava letalno unutar jedne godine od početka simptoma, a ukoliko pacijent bude podvrgnut transplantaciji bubrega, uočena je češća pojava relapsa HUS-a (5).



### 3.3.1.2. Mutacije gena za regulatorni protein komplementa CD46 i za faktor komplementa I

Protein CD46 s faktorom komplementa I (CFI, eng. complement factor I) sudjeluje u cijepanju C3b i C4b komponente komplementa (5). CFI sudjeluje i u inaktivaciji klasičnog puta aktivacije sustava komplementa (10). Mutacija gena za protein CD46 dovodi ili do njegove smanjene količine na površini stanice ili do njegove nemogućnosti da kontrolira alternativni put aktivacije komplementa. Zbog mutacije gena za CFI javljaju se njegova snižena razina ili kvalitativni poremećaji. Klinička slika HUS-a u pacijenata s *CD46* varijantama javlja se u ranom djetinjstvu, ali je ishod povoljniji od onoga u osoba s *CFH* varijantama i recidivi nakon transplantacije bubrega su rjeđi. Kod *CFI* varijanti, klinička slika je blaža od one u *CFH* varijantama, ali teža od one u *CD46* varijantama (5).

### 3.3.1.3. Mutacije gena za C3 komponentu komplementa

Kada je riječ o C3 komponentama komplementa i povezanosti s HUS-om, bitne su mutacije veznog mjesta komponente C3 za *CFH*, *CD46* ili receptor komplementa 1. Posljedično dolazi do poremećaja u kontroli alternativnog puta aktivacije komplementa. Klinička slika obično je teška, a kod nešto više od polovice pacijenata dođe do posljednjeg stadija bubrežnog zatajivanja. Recidivi nakon transplantacije bubrega javljaju se vrlo često (5).

### 3.3.1.4. Mutacije gena za faktor komplementa B

Mutacije gena za faktor komplementa B (*CFB*, eng. complement factor B) dovode do povećane količine C3bBb konvertaze na račun njenog povećanog stvaranja ili odgađanja inaktivacije. Iako su *CFB* varijante rijetke i čine tek 1-3% slučajeva HUS-a posredovanog komplementom, bitno ih je spomenuti jer do zadnjeg stadija bubrežnog zatajivanja dolazi u čak 70% pacijenata (5).

### 3.3.2. Mutacije gena koji nisu povezani s komplementom

Pojava atipičnog HUS-a može biti povezana s mutacijama gena zaslužnih za kodiranje proteina koji svoju ulogu ostvaruju u koagulacijskoj kaskadi. U ovoj su skupini značajne mutacije gena za diacilglicerol kinazu epsilon (DGKE; eng. diacylglycerol kinase epsilon), potom *PLG* gena koji kodira plazminogen te mutacije gena za trombomodulin (*THBD*; eng. thrombomodulin) (2).

Smatra se da smanjenje funkcije DGKE dovodi do protrombotskog stanja, ali može dovesti i do značajne aktivacije komplementa te smanjene razine C3 komponente komplementa. Ako osoba ima mutaciju *PLG* gena, smanjena je količina plazminogena, a time i degradacija tromba. Pretpostavlja se da zbog povećane sklonosti trombozi nastaju trombi u malim krvnim žilama koji oštećuju eritrocite. Peptidi koji se otpuštaju iz oštećenih eritrocita uzrokuju aktivaciju sustava komplementa te kao posljedica toga nastaju oštećenje endotela i HUS. Treći u ovoj skupini je trombomodulin. On ima antikoagulantnu ulogu preko aktivacije proteina C. U slučaju mutacije gena za trombomodulin dolazi do disregulacije sustava komplementa jer je inaktivacija komponente C3b smanjena (2).

### 3.3.3. Urođeni defekti metabolizma kobalamina C

Najčešći poremećaj metabolizma vitamina B12 rezultat je mutacije gena pod nazivom *metilmalonska acidurija i homocistinurija tip C (MMACHC*, eng. methylmalonic aciduria and homocystinuria type C). Zbog mutacije tog gena javlja se manjak funkcionalnog kobalamina, odnosno vitamina B12. Taj je manjak prepoznat kao uzrok nastanka ranog HUS-a (2, 11). Kobalamin je nužan za normalnu katalitičku aktivnost dva enzima. Prvi je metionin-sintaza koja vrši pretvorbu homocisteina u metionin, a drugi je metil-transferaza čija je uloga pretvorba metilmalonil koenzima A (CoA; eng. coenzyme A) u sukcinil CoA. Zbog defekta navedenih reakcija dolazi do pojave metilmalonske acidemije i homocistinurije (2). U najtežim

slučajevima dolazi do visokog mortaliteta novorođenčadi i djece mlađe od šest godina (12). S obzirom na to da su uloge vitamina B12 višestruke, ovaj autosomno recesivni poremećaj, uz HUS, dovodi do širokog spektra neurokognitivnih poremećaja kao što su mikrocefalija, ataksija, epileptični i drugi napadaji, poremećaji razvoja i ponašanja, psihijatrijski poremećaji i ostali. Što ranije nastupe simptomi, to je klinička slika teža, a ishod lošiji (2, 12).

### 3.4. STEČENI HUS POSREDOVAN INFEKCIJOM

Nekoliko je mikroorganizama povezano s pojavom HUS-a. U literaturi se navode mnoge bakterije i virusi, ali najznačajniji i najčešći uzročnik je Shiga toksin producirajuća *Escherichia coli* i tada govorimo o STEC-HUS-u. Stečenom HUS-u posredovanom infekcijom može, ali i ne mora prethoditi dijareja. Ranije je STEC-HUS bio dijareja pozitivni, a ostali su spadali u skupinu dijareja negativnih hemolitičko-uremijskih sindroma, iako je i njima katkad prethodio period dijareje (2, 3). S obzirom na novu klasifikaciju, u skupinu stečenog HUS-a posredovanog infekcijom spadaju STEC-HUS te HUS uzrokovan i drugim mikroorganizmima (2). Ustanovljeno je da etiološki agens u nastanku HUS-a mogu biti *Shigella dysenteriae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella typhi* i *Campylobacter jejuni*. Sve je više dokaza koji govore u prilog tome da i drugi mikroorganizmi imaju ulogu u patogenezi HUS-a (1, 2).

#### 3.4.1. STEC-HUS

STEC-HUS se javlja kao posljedica infekcije enterohemoragičnom *E.coli* koja proizvodi Shiga toksin. STEC je odgovorna za gotovo sve slučajeve postdijarealnog HUS-a, a osobito u djece mlađe od pet godina. Za ovaj je oblik HUS-a specifično to da se ne javlja samo sporadično već i u manjim ili većim epidemijama. S obzirom na tip Shiga toksina koji proizvodi, STEC možemo podijeliti u dvije skupine. Prvoj skupini pripada STEC koja ima gen koji kodira Shiga toksin 2 i može, ali ne nužno, imati i gen koji kodira Shiga toksin 1. U drugoj je skupini STEC koja ima

samo gen koji kodira Shiga toksin 1. Budući da je Shiga toksin 2 bitan u patogenezi HUS-a, STEC koja ima gen za njegovo kodiranje bit će relevantan faktor u nastanku bolesti (13).

#### 3.4.1.1. Epidemiologija

STEC-HUS čini 90% svih slučajeva HUS-a u djece (13). U kontakt s *E. coli* obično se dolazi preko kontaminiranog mesa, mlijeka i mliječnih proizvoda, voća, povrća ili vode, gdje dospijeva preko fecesa kolonizirane stoke (4, 13). Moguć je i prijenos s čovjeka na čovjeka feko-oralnim putem, a tako se javljaju i epidemije u vrtićima i školama (1, 13). S obzirom na podneblje, odnosno regiju i period u kojem se HUS javlja, njegov je nastanak povezan s različitim serotipovima *E. coli*. Na primjer, u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama, HUS se najčešće javlja zbog infekcije *E. coli* O157:H7. Sve se češće javljaju i serotipovi O26, O111, O121, O145, O91, O103, O104 i O80. U Južnoj Americi dominira *E. coli* O157:H7, a u Australiji O111 (13). Najveća epidemija STEC-HUS-a dogodila se u Njemačkoj 2011. godine, a za nju je bio odgovoran do tada nepoznati serotip O104:H4 (1).

#### 3.4.1.2. Patofiziologija

STEC uzrokuje nastanak kolitisa, a zbog upale je olakšana apsorpcija Shiga toksina i lipopolisaharida iz gastrointestinalnog sustava. Shiga toksin se veže za glikolipidni receptor na površini endotelnih stanica pod nazivom globotriaosilceramid (Gb3, eng. globotriaosylceramide). Gb3 receptori se u velikoj količini nalaze na endotelnim stanicama kapilara glomerula u bubregu pa od tuda potječe izrazita zahvaćenost bubrega kod HUS-a. Vazoaktivne tvari i spojevi koji uzrokuju agregaciju trombocita izlaze iz oštećenih endotelnih stanica koje postaju edematozne. U glomerularnim kapilarama nastaju mikrotrombi i intravaskularna koagulopatija zbog koje GFr opada i dolazi do zatajivanja funkcije bubrega. Prolazeći kroz oštećene glomerularne kapilare bubrega, eritrociti se oštećuju i raspadaju što

dovodi do mikroangiopatske hemolitičke anemije. Kao i eritrociti, tako i trombociti bivaju uništeni te njihov broj pada i javlja se trombocitopenija. Tome doprinosi i povećana sekvestracija trombocita u jetri i njihova povećana potrošnja. Shiga toksin se veže i na aktivirane trombocite, a preostali su trombociti u degranuliranom obliku te se njihova agregacija ne može odvijati neometano. Značajnu ulogu u nastanku trombocitopenije imaju i abnormalnosti čimbenika poput prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>, eng. prostaglandin I<sub>2</sub>), tromboksana A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>, eng. thromboxane A<sub>2</sub>) i von Willebrandovog faktora (vWF, eng. von Willebrand factor). Agregacija trombocita je pojačana zbog veće količine TXA<sub>2</sub> i velikih vWF multimera jer oni imaju veću moć agregacije. Elastaza iz aktiviranih neutrofila, citokini iz monocita i proizvedeni slobodni radikali oštećuju endotel (1).

#### 3.4.1.3. Klinička slika i laboratorijski pokazatelji

Najčešće nakon tri dana od kontakta i ingestije STEC javljaju se bolovi u abdomenu, povišena tjelesna temperatura, proljev i povraćanje. U nekim slučajevima od kontakta do pojave simptoma može proći 2-12 dana (3, 13). Tijekom iduća tri dana, u 80-90% djece s pozitivnim uzorkom stolice, proljev postaje krvav (13). Od ostalih simptoma i znakova mogu se javiti oligurija, edem i hematurija (1). Do nagle pojave hemolitičke anemije s fragmentiranim eritrocitima, trombocitopenije i akutne bubrežne ozljede doći će u 6-9% djece sa STEC infekcijom (13). Kod pacijenata koji su dobivali antimotilitetne lijekove ili antibiotike, koji su imali visoku tjelesnu temperaturu i visoku leukocitozu, rizik za pojavu HUS-a je povećan (1).

Na postojanje mikroangiopatske hemolitičke anemije ukazuju hemoglobin niži od 8 g/dL, shistociti i stanice poput kacige u razmazu periferne krvi, a Coombsov test je negativan jer u slučaju HUS-a mikroangiopatska hemolitička anemija nije imunološki posredovana. Indirektni bilirubin i laktat dehidrogenaza (LDH, eng. lactat dehydrogenase) u serumu su povišeni, a

koncentracija haptoglobina je smanjena (13). Do hemolize može doći naglo pa i hematokrit pada izrazito brzo (1). Broj trombocita obično pada na vrijednosti niže od 40.000/ $\mu$ L, ali unatoč tome, purpura i druga krvarenja, javljaju se osobito rijetko. Stupanj anemije i trombocitopenije ni na koji način ne ukazuju na jačinu i ozbiljnost bubrežnog oštećenja (13).

Stupanj bubrežnog oštećenja može varirati od najblažeg, kada su prisutni samo hematurija i proteinurija, pa sve do teške akutne bubrežne ozljede (13). Akutna bubrežna ozljeda (AKI, eng. acute kidney injury) je stanje pri kojem dolazi do gubitka bubrežne funkcije, a obilježeno je padom GFr, povišenim vrijednostima ureje i drugih dušičnih spojeva u krvi te poremećajem vode i elektrolita (14). Hematurija se javlja u sve djece koja boluju od HUS-a, a do pojave teškog oblika AKI dolazi u otprilike polovice oboljele djece. Unatoč tome što velik dio djece biva podvrgnut dijalizi u akutnoj fazi bolesti, prognoze za oporavak su dobre (13).

Iako HUS dominantno pogađa bubrege, i ostali organski sustavi mogu biti zahvaćeni. U slučajevima kada je zahvaćen središnji živčani sustav, naglo nastupaju letargija i iritabilnost, a može doći do pojave ataksije, kvantitativnih poremećaja svijesti, epileptičnih napadaja, moždanog edema, hemipareze, kortikalne sljepoće i ostalih fokalnih neuroloških poremećaja (1, 13). U slučajevima ozbiljnijeg zahvaćanja središnjeg živčanog sustava i prognoza je lošija, a mortalitet veći (13). Bilo koji dio gastrointestinalnog sustava, od jednjaka do perianalne regije, može biti pogođen. Mogu se javiti komplikacije opasne po život, poput ozbiljnog hemoragičnog kolitisa, nekroze i perforacije crijeva, peritonitisa i intususcepcije. Zbog hipertenzije, preopterećenja tekućinom ili hiperkalijemije može doći do zatajivanja srca. Srce može biti i direktno zahvaćeno, a u tom se slučaju javljaju miokarditis, perikarditis s mogućom tamponadom te ishemija miokarda. U sklopu HUS-a može doći do pojave prolazne

intolerancije glukoze, ali i do potpunog trajnog zatajenja endokrine i egzokrine funkcije gušterače (1, 13). Često se javlja hepatomegalija s povišenim transaminazama (13).

#### 3.4.1.4. Patologija

Potreba za biopsijom bubrega djece koja boluju od HUS-a nije česta. Biopsiji se može pristupiti ako se temeljem kliničkih nalaza ne može sa sigurnošću reći o kojoj se dijagnozi radi, ali pod uvjetom da trombocitopenija nije toliko teška da bi bila kontraindikacija za zahvat. Patohistološki se kod HUS-a mogu vidjeti glomerularna trombotička mikroangiopatija (TMA, eng. thrombotic microangiopathy), kortikalna nekroza i predominantno arterijska TMA. Glomerularna TMA je obilježena zadebljanjem stijenke kapilara, endotelne stanice postaju edematozne te mogu potpuno zatvoriti lumen kapilare, a subendotelni prostor se proširuje. Ove se promjene uočavaju na aferentnoj arterioli. Također, zbog navedenih promjena glomeruli su povećani, a u lumenu kapilara mogu se nalaziti eritrociti i trombociti (13). Zahvaćanje glomerula kod HUS-a je varijabilno, odnosno može se raditi o difuznoj ili fokalnoj glomerulopatiji (13, 15). O difuznoj glomerulopatiji govorimo kada određena bolest zahvaća 50% ili više glomerula, dok je kod fokalne glomerulopatije zahvaćeno manje od 50% glomerula (15). Kada je riječ o kortikalnoj nekrozi, bitno je napomenuti da veličina može varirati od točkastih lezija do velikih, difuznih lezija i zahvaćanja cijele kore bubrega. Zabilježeno je da u težim slučajevima s produljenom anurijom češće dolazi do pojave kronične bubrežne bolesti. Predominantno arterijska TMA obično se javlja kod HUS-a druge etiologije, ali u rijetkim se situacijama može vidjeti u djece koja boluju od STEC-HUS-a. U tom slučaju javlja se edem intime, nekroza stijenke, suženje lumena i tromboza arteriola i interlobularnih arterija. Kao posljedica navedenih promjena, javlja se ozbiljna arterijska hipertenzija. Promjene karakteristične za glomerul, odnosno krvne žile bubrega, mogu se naći i u drugim organima (13).

### 3.4.2. HUS povezan s pneumokoknom infekcijom

#### 3.4.2.1. Epidemiologija

*Streptococcus pneumoniae* povezan je s 5-15% slučajeva HUS-a u djece, a javlja se u 0,5% slučajeva kao komplikacija pneumokokne bolesti. Ovaj se oblik HUS-a najčešće javlja u male djece i u novorođenčadi, osobito u dobi između prve i druge godine života, dok je u odraslih izuzetno rijedak. Od uvođenja cjepiva protiv pneumokoka, porastao je broj slučajeva HUS-a za koje su zaslužni serotipovi pneumokoka koji nisu pokriveni cjepivom (2).

#### 3.4.2.2. Patofiziologija

Ranije se smatralo da glavnu ulogu u patofiziologiji HUS-a uzrokovanog pneumokokom ima N-acetil neuraminidaza (sijalidaza) koja s glikokaliksa stanice uklanja sijaličnu kiselinu. Time se na površini eritrocita, trombocita i stanica glomerula otkriva inače skriveni T antigen (Thomsen-Friedenreich antigen). Kako se u serumu nalaze IgM protutijela na T antigen, došlo bi do poliaگلutacije i oštećenja tih stanica s posljedičnom hemolitičkom anemijom (1, 2). Danas se smatra da patogenetski značaj T antigena nije toliko velik. Kao alternativa tome navodi se činjenica da desijalizacija stanice dovodi do poremećaja veznog mjesta za CFH, a time dolazi do poremećaja regulacije komplementa i njegove pretjerane aktivacije zbog nemogućnosti CFB da se veže za konvertazu C3. Također, postoje još dva predložena mehanizma za koje se smatra da imaju ulogu u patogenezi HUS-a povezanog s pneumokokom. Jedan od njih govori o povećanoj ekspresiji pneumokoknih površinskih proteina (PspC, eng. pneumococci surface proteins) koji vežu plazminogen gdje do oštećenja endotela dolazi zbog stvaranja plazmina, razgradnje fibrinogena te aktivacije komplementa. Druga teorija govori o tome kako u djece s patogenom varijantom gena za sustav komplementa, pneumokokna infekcija postaje okidač za pojavu HUS-a (2).



#### 3.4.2.3. Klinička slika

70% pacijenata koji boluju od HUS-a povezanog s pneumokoknom infekcijom imaju pneumoniju s ili bez prisutnosti empijema i pleuralnog izljeva. Druga po učestalosti pneumokokna infekcija koja prethodi HUS-u jest meningitis koji se javlja u 20-30% slučajeva, a potom slijede bakterijemija i sepsa, sinuitis te upala srednjeg uha. Uspoređujući STEC-HUS i HUS povezan s pneumokokom uočeno je da su djeca koja boluju od HUS-a povezanog s pneumokokom mlađa, inicijalna bolest od koje boluju je teža, a oligurija i trombocitopenija traju dulje. Također, češće se podvrgavaju dijalizi i dobivaju više transfuzija. Komplikacije i zahvaćanje drugih organa su uobičajeni, a mogu se javiti pankreatitis, purpura fulminans, kolelitijaza, tromboze, zatajivanje i disfunkcija srca te gubitak sluha (2).

#### 3.4.3. HUS povezan s HIV infekcijom

HIV je prepoznat kao jedan od mogućih uzročnika HUS-a, a osobito se često javlja u kasnim stadijima bolesti (16). Klinička slika obilježena je izostankom dijareje i ostalih faktora rizika vezanih uz pojavu HUS-a. Također, izostaju oligurija i značajna arterijska hipertenzija koji su inače specifični za akutnu fazu bolesti (17). U velikog dijela pacijenata dolazi do zadnjeg stadija bubrežnog zatajivanja, a prognoza je loša (2, 16).

#### 3.4.4. HUS povezan s infekcijom H1N1 influenzom A

Iako je zabilježeno nekoliko slučajeva razvoja HUS-a nakon infekcije H1N1 influenzom A, još se ne zna je li HUS zapravo komplikacija česte sekundarne infekcije pneumokokom. Osim toga, infekcija influenzom može biti okidač za razvoj HUS-a posredovanog komplementom u slučaju kada osoba ima predispoziciju za razvoj istog (2).

### 3.4.5. HUS povezan sa šigelozom

#### 3.4.5.1. Epidemiologija

Bakterije roda *Shigella* jedan su od uobičajenih uzročnika infektivnog proljeva, a incidencija je češća u zemljama s ograničenim resursima. U 8% djece inficirane sa *S. dysenteriae 1* doći će do pojave HUS-a za čiji je razvoj odgovoran Shiga toksin (Stx, eng. shiga toxin) koji je strukturno i genetski sličan Stx1 i Stx2 proizvedenih od strane enterohemoragične *E. coli* (18). Ljudi su jedini prirodni rezervoar *Shigella* te se prijenos najčešće odvija fekalno-oralnim putem nakon kontakta s fecesom zaraženih osoba. Osim toga, moguć je i posredni prijenos preko insekata, u prvom redu muha, ali i putem hrane (19).

#### 3.4.5.2. Patofiziologija

Sojevi ove bakterije proizvode tri različita toksina, ali u patogenezi HUS-a bitan je Stx koji proizvodi *Shigella dysenteriae 1*. Postoje izolati *S. sonnei* i *S. flexneri* koji produciraju Stx i za sada se zna da imaju potencijal da izazovu HUS, ali ti slučajevi još nisu zabilježeni (18). Stx je citotoksin koji oštećuje endotel krvnih žila. Ranije je spomenuto da osobe koje su primale antibiotik za vrijeme infekcije sa STEC-om imaju povećan rizik od nastanka HUS-a. U ovoj situaciji to nije slučaj i smatra se da uporaba antibiotika smanjuje rizik od nastanka HUS-a povezanog sa šigelozom. Pretpostavlja se da je uzrok tome razlika u genomu (20).

#### 3.4.5.3. Klinička slika

U male djece, klinička slika započinje naglo. Od simptoma se javljaju povišena tjelesna temperatura, pospanost, poremećaji apetita u vidu anoreksije, mučnina i povraćanje te bolovi u trbuhu s distenzijom i tenezmima. Nakon otprilike 3 dana, u stolici se javljaju krv, sluz i gnoj. Zbog dijareje dijete može izrazito gubiti na težini i dolazi do teške dehidracije (19). Na kraju prvog tjedna bolesti ili za vrijeme rekonvalescencije, odnosno oporavka od simptoma dijareje

i/ili dizenterije, počinju se javljati simptomi HUS-a. Javljaju se trombocitopenija, oligurija, potom i anurija, dijete je anemično, a u težim slučajevima može doći do pojave epileptičkih napadaja i moždanog udara (20).

#### 3.4.6. Ostali mikroorganizmi povezani s nastankom HUS-a

U posljednje se vrijeme nastanak HUS-a povezuje s mnogim drugim mikroorganizmima. Još neki uzročnici infektivnog proljeva mogu uzrokovati HUS, a to su norovirus, *Campylobacter upsaliensis* i *Clostridium difficile*. Od ostalih bakterija spominju se *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Fusobacterium necrophorum*, *Yersinia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Bacteroides spp.*, *Aeromonas hydrophilia*, *Neisseria meningitidis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma spp.* i druge. Također, dosta je virusa dovedeno u vezu s pojavom ovog sindroma, a neki od njih su HIV, coxsackievirus, echovirus, influenza virus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, varicella, citomegalovirus, hepatitis A i C virusi, denge, HHV6, parvovirus B19 i ostali. Od gljiva i parazita bitno je spomenuti *Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica* i *Aspergillus fumigatus* (1, 2, 6, 21).

#### 3.5. STEČENI HUS POSREDOVAN NEINFEKTIVNIM UZROCIMA

Neinfektivni uzroci sekundarnog, odnosno stečenog HUS-a, mogu se svrstati u tri kategorije. Tu spadaju protutijela na komponente komplementa, neželjene posljedice uzimanja lijekova i specifična stanja kao što su trudnoća, autoimune bolesti, stanje po transplantaciji koštane srži, hematopoetskih matičnih stanica ili solidnih organa, malignih bolesti, maligne hipertenzije i druge (1, 2).

### 3.5.1. HUS posredovan protutijelima na komponente komplementa

Uz ranije spomenute genetske abnormalnosti regulatornih proteina i komponenata komplementa, poznato je da i protutijela na njih mogu biti okidač za nastanak HUS-a tako što dovedu do nesputane aktivacije alternativnog puta komplementa (21).

Postoje studije koje govore kako HUS zbog protutijela na CFH čini gotovo 25% slučajeva atipičnog HUS-a u djece (21). Kao najveći rizični faktori za nastanak protutijela na CFH spominju se mutacije za *CFHR1*, *CFHR3* i *CFHR4* gene, ali zabilježeni su i slučajevi postojanja protutijela bez tih mutacija. Anti-CFH protutijela dominantno su IgG razreda, ali postoje i IgA i IgM protutijela. Mehanizam kojim anti-CFH protutijela dovode do pojave HUS-a je taj da smanjenjem vezanja za C3b i druge C3 fragmente dovode do narušavanja zaštite površine stanice što je inače uloga CFH. Osim toga, može doći i do smanjenja aktivnosti ili ubrzanog raspada kofaktora (21). Što se kliničke slike tiče, pojavi bolesti nerijetko prethode gastrointestinalni simptomi u vidu dijareje i povraćanja, a recidivi su česti, osobito unutar prve dvije godine od prvih simptoma bolesti (5). Mnogo rjeđe od anti-CFH protutijela, javljaju se protutijela na CFI, ali njihov klinički značaj i patogenetski mehanizmi još nisu poznati (21).

### 3.5.2. HUS posredovan uzimanjem lijekova

Nekoliko je skupina lijekova povezano s nastankom HUS-a (2). Lijekovi mogu biti potencijalni okidači za pojavu HUS-a, ali mogu i razotkriti defekte komplementa koji su još uvijek latentni (21). Zabilježeno je da se HUS javljao u primatelja nakon transplantacije solidnih organa koji su u terapiji dobivali inhibitore kalcineurina, odnosno ciklosporin i/ili takrolimus. U tih bi se pacijenata HUS javio u prvim mjesecima nakon transplantacije što je ujedno i vrijeme kada su primali najviše doze lijeka. Oštećenje bubrega rezultat je endotelne disfunkcije i pojačane agregacije trombocita zbog inhibicije prostaciklina (22).

Sposobnost citotoksičnih lijekova da ostvare ulogu u indukciji HUS-a otkrivena je među djecom oboljelom od malignih bolesti. Iz ove skupine lijekova treba istaknuti mitomicin, bleomicin, gemcitabin, cisplatinu i lijekove koji djeluju na vaskularni endotelni čimbenik rasta (anti-VEGF, eng. anti-vascular endothelial growth factor) (2). HUS zbog terapije kemoterapeutičima posljedica je dozno-ovisne toksičnosti lijeka, odnosno njegovog nakupljanja kroz period od nekoliko tjedana. Zbog njegovog kumulativnog učinka bolest se javlja postupno, a čak i nakon prestanka uzimanja lijeka može doći do pojave bubrežne ozljede. S druge strane, kada je HUS izazvan jako visokom dozom lijeka, tada će i njegov nastup biti nagao (22).

Od ostalih lijekova spominju se interferon alfa i beta, kinini, oralni kontraceptivi, ciprofloksacin, klopidogrel te neke droge za zlouporabu kao što su kokain, oksikodon u formulacijama koje sadrže polietilen oksid, oksimorfon, heroin i ecstasy (6, 21, 22).

### 3.5.3. HUS posredovan autoimunim bolestima

HUS je zabilježen u djece s autoimunim poremećajima kao što su sistemni eritemski lupus (SLE, eng. systemic lupus erythematosus) i antifosfolipidni sindrom (aPL, eng. antiphospholipid syndrome) (2). Lupus nefritis je glomerulonefritis koji se javlja u pacijenata koji boluju od SLE, a predstavlja veliki problem jer, između ostalog, može dovesti do pojave HUS-a i zatajivanja bubrega (23, 24). U slučaju antifosfolipidnog sindroma, HUS se javlja kao posljedica aPL-nefropatije koja se može javiti s ili bez lupus nefritisa (24). U patogenezi glavnu ulogu imaju protutijela prisutna kod autoimunih bolesti poput antinuklearnih protutijela (ANA, eng. antinuclear antibodies), protutijela na dvostruku uzvojnici deoksiribonukleinske kiseline (anti-dsDNA, eng. anti-double-stranded DNA) i antifosfolipidnih protutijela (21). Lupus antikoagulans pripada u skupinu antifosfolipidnih protutijela, uz antikardiolipinska i anti-

beta2-glikoprotein-I protutijela, te cirkulirajući krvlju dovode do stvaranja mikrotromba, oštećenja endotela, ishemične atrofije kore bubrega (24).

#### 3.5.4. HUS posredovan transplantacijom solidnih organa i koštane srži

HUS koji se javlja nakon transplantacije solidnih organa, koštane srži i hematopoetskih matičnih stanica može biti primarni, odnosno novonastali (de novo) ili rekurentni, a obično se javlja kao kasna komplikacija transplantacije, s medijanom od šest mjeseci nakon iste (6, 25). U otprilike 10% djece koja su podvrgnuta alogenoj transplantaciji koštane srži javio se HUS (25). Smatra se da u ovim slučajevima uzrok HUS-a može biti neki od lijekova koje bolesnik mora uzimati, poput inhibitora kalcineurina, ili odbacivanje presatka posredovano humoralnom imunošću, osobito C4b pozitivno odbacivanje (6). Studije su pokazale da veći rizik za razvoj HUS-a, nakon transplantacije koštane srži, imaju djeca koja su primila graft od starijeg donora, djeca seronegativna na citomegalovirus i ona djeca koja su dobivala antitimocitni globulin u terapiji. Citokini poput interleukina 8 mogu oštetiti endotel krvne žile i tako dovesti do razvoja HUS-a (25). Veliki dio pacijenata koji je nakon transplantacije bubrega imao malignu hipertenziju ili kronični mezangiokapilarni glomerulonefritis, razvio bi de novo HUS. Također, u posljednje se vrijeme pokazalo da i pacijenti nakon transplantacije jetre mogu oboliti od HUS-a (21).

#### 3.5.5. HUS posredovan ostalim neinfektivnim uzrocima

HUS se javlja i kao popratna pojava kod različitih malignih oboljenja. Premda je rijetka komplikacija malignih bolesti, vrlo se često javlja u osoba s karcinomom prostate koji je iznimno rijedak u djece (26).

Cjepivo protiv hepatitisa B potvrđeno je kao okidač za pojavu HUS-a u jednog djeteta, a to je potvrđeno relapsom nakon kombiniranog cjepiva protiv difterije, pertusisa, tetanusa i poliomijelitisa. HUS se u tog djeteta javio nedugo nakon cijepljenja (27).

### 3.6. DIJAGNOSTIKA I PROCJENA ETIOLOGIJE

#### 3.6.1. Dijagnostika HUS-a

Dijagnoza HUS-a obično je klinička dijagnoza što znači da se postavlja na temelju simptoma i znakova uočenih pri uzimanju anamneze i za vrijeme fizikalnog pregleda, a potvrđuje se laboratorijskim pretragama (6, 28). Kao što je ranije navedeno, u djece koja boluju od HUS-a, javlja se karakterističan trijas koji čine mikroangiopatska hemolitička anemija, trombocitopenija i AKI, a ukoliko se on uoči treba posumnjati na HUS (1, 29). S obzirom na to da ne postoje specifične dijagnostičke pretrage koje bi potvrdile dijagnozu HUS-a, provode se druge pretrage u svrhu potvrđivanja dijagnoze i razlikovanja HUS-a od drugih, njemu sličnih, poremećaja te radi otkrivanja uzroka, to jest etiologije bolesti (2, 29). Od laboratorijskih testova potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku, biokemijske pretrage za evaluaciju funkcije bubrega, analizu urina, citološku analizu razmaza periferne krvi te Coombsov test (2).

Razina hemoglobina manja od 8 g/dL, stanice poput kacige, ehinociti (eritrociti sa šiljcima na površini, nalik na ježa) i više od 10% shistocita u razmazu periferne krvi, potom snižena vrijednost haptoglobina, povišene vrijednosti LDH, aspartat-aminotransferaze (AST; eng. aspartate aminotransferase), bilirubina i retikulocita upućuju na postojanje mikroangiopatske hemolitičke anemije (1, 2, 30). Coombsov test je negativan, ali u slučajevima kada nastanak HUS-a uzrokuje infekcija bakterijom *S. pneumoniae*, on može biti pozitivan (1). Također, prisutna je trombocitopenija pri kojoj broj trombocita obično pada na otprilike 40 000/mm<sup>3</sup>. Porast serumskog kreatinina i dušičnih spojeva poput ureje te pad GFr ukazuju na postojanje

AKI. Analizom uzorka urina utvrđuje se postojanje hematurije, proteinurije, piurije te cilindurije (1, 2, 4). U sklopu AKI ili gastroenterokolitisa koji obično prethoditi HUS-u, može doći do elektrolitskog disbalansa u vidu hiponatremije, hipokalcemije, hiperfosfatemije i metaboličke acidoze (2). Nerijetko je u krvi prisutna leukocitoza sa skretanjem ulijevo (2, 4). Uobičajeno je kod početne dijagnostičke obrade učiniti i koagulogram. Protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme će biti u granicama normale, a razine fibrinogena i njegovih raspadnih produkata mogu biti povišene (1).

#### 3.6.1.1. Slikovne dijagnostičke metode

U slučajevima kada za to postoji indikacija, mogu se napraviti i slikovne metode u svrhu isključivanja po život opasnih komplikacija bolesti. Radiogram grudnih organa može isključiti prisutnost plućne kongestije ili edema onda kada se klinički posumnja na ta stanja. Ultrazvuk bubrega obično neće pokazati specifične promjene, ali ultrasonografija može biti korisna u procjeni krvnih žila bubrega kada dijagnoza nije sigurna ili kada se postavi sumnja na neprohodnost velikih krvnih žila bubrega (1). S obzirom na podatke da se HUS može prezentirati slikom akutnog abdomena i da se u sklopu HUS-a mogu javiti komplikacije gastrointestinalnog sustava u vidu volvulusa, intususcepcije te opstrukcije probavne cijevi s pojavom ileusa, na što može ukazati klinička slika akutnog abdomena, dijagnostičku obradu treba proširiti ultrasonografijom i/ili kompjuteriziranom tomografijom (CT; eng. computerized tomography) abdomena (1, 31). CT i magnetska rezonanca (MRI; eng. magnetic resonance imaging) glave mogu se napraviti kod sumnje na zahvaćenost središnjeg živčanog sustava i pripadajućih simptoma (1, 2). Bitno je napomenuti da se prilikom slikovnih metoda koje zahtijevaju primjenu kontrasta, isti treba primijeniti s oprezom zbog smanjene bubrežne funkcije (1).



### 3.6.1.2. Biopsija bubrega

Biopsija bubrega nije nužna za postavljanje dijagnoze HUS-a u djece, ali u slučajevima kada se dijagnoza ne može sa sigurnošću potvrditi, biopsija je indicirana (1). Ranije je spomenuto kako se biopsija ne smije raditi kod teške trombocitopenije koja predstavlja povišen rizik od krvarenja. Patohistološki nalaz govori u prilog trombotičke mikroangiopatije, endotel je edematozan, a trombociti i eritrociti ispunjavaju kapilare. Stijenka kapilara je zadebljana jer se u subendotelni prostor odlaže materijal nalik fibrinu. Trombi se mogu nalaziti u kapilarama glomerula, ali i u arteriolama (1). Arteriolarna TMA ukazuje na HUS posredovan poremećajima sustava komplementa i smatra se uzrokom povišenog krvnog tlaka, a glomerularna TMA ukazuje na STEC-HUS (5). Navedene promjene mogu progredirati do nastanka akutne kortikalne nekroze (1).

Ukoliko postoji indikacija, može se uzeti uzorak tkiva drugih organa. Mikrotrombi se mogu pronaći u krvnim žilama mozga, pluća, srca, štitnjače, timusa, jetre, nadbubrežnih žlijezda, gušterače, limfnih čvorova, jajnika i brojnih drugih organa. Patohistološki nalaz bioptata crijeva ukazuje na postojanje mikroangiopatije, tromboze, submukoznog edema i krvarenja, a endotelne stanice se oštećuju i bubre (1).

### 3.6.2. Procjena etiologije HUS-a

Kada se postavi dijagnoza HUS-a, u svrhu otkrivanja točne etiologije, odnosno vrste HUS-a, treba proširiti dijagnostičku obradu.

#### 3.6.2.1. Preegzistirajuće bolesti i stanja

Ranije je spomenuto da neki lijekovi koje pacijent uzima mogu biti posrednici u nastanku HUS-a, kao i maligne bolesti i transplantacije organa pa je bitno utvrditi postoje li rizični čimbenici u tim kategorijama (2). Ukoliko dijete nije bilo podvrgavano transplantaciji koštane srži ili

drugih organa te ako ne uzima lijekove koji mogu dovesti do pojave HUS-a, može se isključiti HUS posredovan transplantacijama i lijekovima. Različite imunološke pretrage, uključujući i one na SLE (antifosfolipidna i antinuklearna protutijela), nude podatke o postojanju preegzistirajućih autoimunih bolesti i o njihovoj mogućoj ulozi u patogenezi HUS-a (2, 32).

#### 3.6.2.2. Infekcije

U slučajevima kada su istodobno prisutni znakovi infekcije, potrebno je potvrditi ili isključiti HUS posredovan infektivnim uzrocima. Anamnestički podaci poput istodobne pojave HUS-a u drugog člana obitelji govore u prilog stečenog HUS-a posredovanog infekcijom (2). Moguće je uzeti uzorke krvi, sputuma, urina, stolice, različite briseve, uzorak pleuralne tekućine i cerebrospinalnog likvora za kulturu i mikrobiološku analizu (2, 32). Danas se sve češće koriste brzi antigenski testovi kojima se može otkriti prisutnost pneumokoknih antigena u urinu, pleuralnoj tekućini ili cerebrospinalnom likvoru u svrhu dokazivanja infekcije pneumokokom (32, 33, 34). Coombsov test u slučaju pneumokokne infekcije može biti pozitivan, a može se otkriti i prisutnost T antigena. U kulturi stanica, detekcijom antigena iz brisa nazofarinksa, serologijom ili metodom lančane polimerazne reakcije (PCR; eng. polymerase chain reaction) može se utvrditi postoji li infekcija influenzom A. S obzirom na to da je u djece najčešći STEC-HUS, bitno je dokazati radi li se o toj etiologiji (1, 2, 32). Potrebno je uzeti bris rektuma ili uzorak stolice za kulturu za STEC na sorbitol MacConkey agaru. To su posebne podloge koje omogućuju rast E. coli. S obzirom na to da se rast kolonija u kulturi smanjuje sedmog dana dijareje, negativna kultura ne može isključiti postojanje bolesti. PCR i druge imunološke i molekularne metode koriste se u svrhu dokazivanja produkcije Shiga toksina 1 i 2. Također, u serumu se mogu detektirati IgM protutijela i protutijela na lipopolisaharide STEC-a, ali njihova klinička primjena još nije dovoljno dobro definirana (1, 2, 32, 35). Osim STEC-a, koprokultura će poslužiti i za dokazivanje infekcije bakterijama roda *Shigella* (6). Serologija na HIV koristi se

u svrhu isključenja ili potvrde infekcije ovim virusom kako bi se on mogao uzeti u obzir kao mogući uzrok HUS-a (2).

#### 3.6.2.3. Trombotična trombocitopenična purpura

S obzirom na sličnosti u kliničkoj slici i laboratorijskim pokazateljima, diferencijalno dijagnostički treba isključiti trombotičnu trombocitopeničnu purpuru (TTP; eng. thrombotic thrombocytopenic purpura) (1). U tu svrhu koriste se testovi određivanja aktivnosti proteina kojeg kodira gen *ADAMTS13*. Protein ADAMTS13 produkt je istoimenog gena, a uloga mu je da cijepa vWf na manje jedinice te tako regulira njihovu interakciju s trombocitima i sprječava nastanak tromba u normalnim krvnim žilama (36). Mutacije tog gena mogu dovesti do smanjene aktivnosti ADAMTS13 proteina, a samim time i do nastanka tromba u malim krvnim žilama. Smanjena aktivnost ADAMTS13 proteina karakterističan je nalaz za TTP dječje dobi dok je kod HUS-a nema (5, 36).

#### 3.6.2.4. Urođeni defekti metabolizma kobalamina C

Ako od HUS-a boluje novorođenče, potrebno je procijeniti efikasnost metabolizma kobalamina C (5). Kromatografskim se metodama može odrediti razina kobalamina u plazmi, no najnovija saznanja upućuju na to da taj podatak nužno ne odražava realnu situaciju u organizmu, odnosno osobe s niskom razinom kobalamina u serumu ne moraju imati deficijenciju istog (37). Kao bolji pokazatelji deficijencije kobalamina C pokazale su se povišene vrijednosti metilmalonične kiseline i homocisteina te snižene vrijednosti metionina u serumu. Također, izlučivanje metilmalonične kiseline i homocisteina urinom bit će pojačano, što znači da će razine tih metabolita u urinu biti povišene (2, 32, 37). Moguće je napraviti direktno sekvenciranje gena *MMACHC* te na taj način dokazati postojanje urođenog defekta metabolizma kobalamina C (2, 32).

### 3.6.2.5. Nasljedni i stečeni poremećaji regulacije sustava komplementa

Kada se nabrojenim dijagnostičkim postupcima isključe svi infektivni uzroci HUS-a te lijekovi i koegzistirajuće bolesti i stanja koji mogu biti uzrok pojave HUS-a, pažnju treba obratiti na poremećaje regulacije sustava komplementa, nasljedne i stečene (32). Pozitivna obiteljska ili osobna anamneza na HUS nekada u prošlosti govori u prilog hereditarnog HUS-a (2). Probir na genetske poremećaje regulacije sustava komplementa treba započeti bez odgode u slučajevima kada se javi relaps HUS-a, onda kada je obiteljska anamneza pozitivna na HUS, ali ne sinkrono s aktualnim slučajem i kod de novo HUS-a nakon transplantacije. Osim toga, probir je potrebno učiniti u slučajevima pojave HUS-a u vrijeme trudnoće ili u postpartalnom periodu, kada se HUS javi u dobi od šest mjeseci do dvije godine te kod izrazito teške kliničke slike bez dokazane etiologije (5, 32). Podaci o genetskoj podlozi pojave HUS-a bitni su za procjenu rizika od relapsa, progresije do završnog stadija bubrežnog zatajivanja te dugoročnu prognozu bolesti i za odabir adekvatnih terapijskih metoda (1, 32). U slučajevima kada se genetskim testiranjem dokaže postojanje mutacije, obitelji treba omogućiti genetičko savjetovanje (32).

Među dijagnostičke testove koji se koriste u svrhu dokazivanja HUS-a posredovanog poremećajima u regulaciji sustava komplementa, spadaju genotipizacija, odnosno genetska testiranja sustava komplementa, ali i otkrivanje protutijela na proteine komplementa (5). Geni koji se trebaju evaluirati u ovom slučaju su *CFH*, *CD46*, *CFI*, *C3*, *CFB*, *THBD*, *CFHR* geni i *DGKE*, a njima se može dodati i gen za membranski kofaktorski protein (*MCP*; eng. membrane cofactor protein) (5, 32). Iako se genetskim metodama definitivno potvrđuje dijagnoza, one ne bi trebale utjecati na početak liječenja jer do dospijeca rezultata testova može proći od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci (1).

Moguće je odrediti vrijednosti C3, C4, CFB, CFH i CFI u krvi, a unatoč tome što su one u pacijenata s HUS-om često niske, normalne vrijednosti niti jednog od ovih parametara ne mogu isključiti dijagnozu HUS-a posredovanog poremećajima sustava komplementa (2, 32). Također, ekspresija MCP na polinuklearnim i mononuklearnim leukocitima nerijetko je niska. Bitno je spomenuti da se snižene razine C3 komponente i MCP ekspresije mogu vidjeti i akutnoj fazi STEC-HUS-a i HUS-a posredovanog pneumokoknom infekcijom. Prisutnost anti-CFH protutijela trebala bi se provjeriti prije transfuzije trombocita ili plazme kako bi se izbjegli lažno pozitivni rezultati (32).

### 3.7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Prilikom obrade djeteta zbog sumnje na HUS, diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir i druga stanja koja se mogu manifestirati pojavom anemije, trombocitopenije i/ili AKI (2). U diferencijalnu dijagnozu HUS-a spadaju akutni poststreptokokni glomerulonefritis, bakterijska sepsa, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK; eng. disseminated intravascular coagulation), Henoch-Schonlein purpura odnosno IgA vaskulitis, TTP, imunosna trombocitopenija (ITP; eng. immune thrombocytopenia), SLE te drugi vaskulitisi i tromboflebitisi (1, 2, 5). Dostupnim dijagnostičkim metodama mogu se isključiti stanja koja su nalik HUS-u (5). Na primjer, u djeteta koje ima DIK bit će produženo protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, a vrijednosti raspadnih proizvoda fibrina i D-dimera u krvi budu povišene. S druge strane, koagulogram će biti normalan u djeteta koje boluje od HUS-a. Određivanjem ADAMTS13 aktivnosti može se razlučiti HUS od TTP kao što je ranije opisano. U sklopu sistemskih vaskulitisa javljaju se simptomi poput artralgijske i osipa, ali i simptomi živčanog sustava koji će u ovom slučaju ukazivati na lezije perifernih živaca, a ne središnjeg živčanog sustava kao što je to kod HUS-a (2).

### 3.8. LIJEČENJE

Najveći dio terapijskih postupaka koji se provode prilikom liječenja HUS-a čine suportivne mjere koje su slične kod svakog oblika HUS-a, a ovise o kliničkoj slici svakog pojedinog pacijenta. S druge strane, postoje specifični postupci i mjere koje se koriste za zbrinjavanje HUS-a ovisno o njegovoj etiologiji (1, 2).

#### 3.8.1. Suportivne mjere

HUS je najčešće samolimitirajuća bolest i suportivne mjere su obično dovoljne da bi se stanje pacijenta poboljšalo (38). Suportivne mjere uključuju kontrolu volumnog statusa i elektrolita, krvnog tlaka, boli te postupke poput transfuzije eritrocita i trombocita, dijalizu i kontrolu bubrežne funkcije te adekvatnu prehranu (1, 2). Ukoliko se smatra da nastanku HUS-a pogoduje neki lijek, njegovo uzimanje treba odmah obustaviti (2).

##### 3.8.1.1. Liječenje poremećaja tekućine i elektrolita

Pravovremena i dovoljna hidracija bitna je kako bi se spriječio nastanak oligurije i anurije te AKI, a osobito u pacijenata kod kojih se javila i dijareja. Euvolemija se održava intravenskim davanjem izotoničnih tekućina, a ukoliko stanje pacijenta dozvoljava, tekućina se može uzimati i peroralno. Učestalo praćenje statusa tekućine i elektrolita potrebno je kako bi se na vrijeme uočili i liječili poremećaji istih. Do poremećaja rada bubrega i pojave abnormalnosti u laboratorijskim nalazima bubrežne funkcije, može doći prilično brzo te zbog toga može postojati potreba za ponavljanjem laboratorijskih nalaza više od jednom dnevno. Dodatni podaci o hidraciji mogu se dobiti mjerenjem tjelesne težine, krvnog tlaka i pulsa, a potrebno je bilježiti količinu unesene tekućine i njene gubitke. Iako je dovoljan unos tekućine bitan, treba ju davati s oprezom zbog mogućeg preopterećenja tekućinom i posljedičnog disbalansa elektrolita. Poremećaji elektrolita, a osobito promjene u koncentraciji kalija u organizmu,

javljaju se češće u djece na dijalizi te se u njih trebaju raditi češće provjere laboratorijskih nalaza (1).

#### 3.8.1.2. Nadomještanje bubrežne funkcije

Ranije je spomenuto da je HUS najčešći uzrok AKI-ja u djece, a time je i potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije kod ovog sindroma česta. Tehnika kojom će se nadomještanje vršiti ovisi o individualnim čimbenicima kao što su klinička slika i dob djeteta, ali i o dostupnosti različitih tehnika u pojedinim centrima. Ovisno o etiologiji HUS-a različita je učestalost potrebe za postupkom dijalize (1). Kod 50-70% djece u akutnoj fazi HUS-a javi se potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije (39). U slučajevima preopterećenja tekućinom, poremećaja elektrolita u vidu hiperkalijemije i hiponatrijemije, kod pojave acidoze, jake azotemije te oligurije i anurije otporne na lijekove, treba uzeti u obzir raniji početak postupka dijalize kako bi se smanjila mogućnost morbiditeta i mortaliteta (1, 39).

#### 3.8.1.3. Liječenje anemije i trombocitopenije

Ukoliko dijete ima simptomatsku anemiju, vrijednost hematokrita naglo pada ili je manja od 18% te kod vrijednosti hemoglobina manje od 6 g/dL potrebno je dati transfuziju eritrocita (1, 2, 40). Teška anemija može dovesti do pogoršanja stanja uslijed zamora kardiovaskularnog i respiratornog sustava (39). Ciljna vrijednost hemoglobina nešto je niža od normalne što doprinosi prevenciji nastajanja tromba jer je krv manje viskozna (1). Pretpostavlja se da bi terapija eritropoetinom rano nakon postavljanja dijagnoze HUS-a mogla umanjiti potrebu za transfuzijama eritrocita (40). Osim transfuzija eritrocita, mogu se dati i transfuzije trombocita no samo u slučajevima kada dijete aktivno krvari. Razlog tome je pojačano nastajanje mikrotromba koje se može javiti uslijed transfuzija trombocita (39). Transfuzije bi trebale biti

bez leukocita zbog moguće potrebe za transplantacijom bubrega u budućnosti kako bi se smanjila mogućnost aloimunizacije (40).

#### 3.8.1.4. Liječenje hipertenzije

Blokatori kalcijevih kanala su antihipertenzivi izbora za snižavanje krvnog tlaka u pedijatrijskoj populaciji (1, 40). U slučaju hipertenzivne krize terapiju je potrebno dati intravenski (40). Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatori angiotenzinskih receptora nisu lijek izbora u akutnoj fazi kod djece. Iako su te skupine lijekova djelotvorne, zbog smanjene GFR i/ili hiperkalijemije treba ih davati s oprezom (1, 40). Također, bitno je kao uzrok hipertenzije isključiti volumno preopterećenje (1).

#### 3.8.1.5. Liječenje boli

Bol koja se javlja u sklopu HUS-a treba biti adekvatno tretirana. Kolitis koji se javlja u sklopu STEC-HUS-a može biti ozbiljan, a bol može biti toliko jaka da oponaša kliničku sliku akutnog abdomena, a tada treba isključiti prisustvo akutne kirurške bolesti. Nesteroidni antireumatici trebali bi se izbjegavati zbog nefrotoksičnosti, a u obzir dolaze paracetamol, ali i opioidni analgetici poput fentanila, hidromorfona i metadona (1).

#### 3.8.1.6. Nutritivna potpora

Poput drugih bolesti i kod HUS-a je prisutna pojačana katalitička aktivnost u organizmu. Kako bi oporavak i iscjeljivanje organizma bili mogući, treba osigurati dovoljan unos energije i hranjivih tvari, osobito proteina. Ograničavanje unosa soli može smanjiti zadržavanje tekućine u tijelu. Parenteralna prehrana se može dati u slučajevima jačih gastrointestinalnih poremećaja poput jake abdominalne boli, dijareje, povraćanja, ileusa, ali i kod anoreksije (1).



### 3.8.2. Specifična terapija kod liječenja STEC-HUS-a

Infekcija koju uzrokuje EHEC obično je samolimitirajuća i razrješava se sama uz suprotno liječenje, bez specifičnih intervencija. Nasuprot tome, neki terapijski postupci mogu dovesti do pogoršanja stanja djeteta i pojave sistemskih komplikacija bolesti. Kao primjer se može navesti upotreba antimotilitetnih lijekova koja može rezultirati lošijom prognozom bolesti. Studije i aktualne smjernice govore u prilog izbjegavanju uporabe antibiotika kod STEC infekcije zbog zapažanja kako se u djece koja su liječena antibioticima oko 25% češće javljao HUS. Trenutno ne postoje dovoljno uvjerljive studije koje ukazuju na dobrobiti korištenja antibiotika u visokorizičnih STEC infekcija (13, 39). Danas se sve više značaja pridaje istraživanjima lijekova koji vežu ili blokiraju Shiga toksine 1 i 2, odnosno štite stanicu od toksina. Kao jedan od problema spominje se jaka potentnost toksina, odnosno mogućnost nastanka HUS-a kod jako male količine toksina u organizmu (41).

Lijek ekulizumab je monoklonsko protutijelo na C5 komponentu komplemента, a koristi se u liječenju HUS-a posredovanog poremećajima regulacije sustava komplemента. Sve se više raspravlja o njegovoj uporabi kod STEC-HUS-a. Smatra se da ekulizumab i terapija plazmom mogu biti korisni u pacijenata sa zahvaćenim središnjim živčanim sustavom (1, 40). Transplantacija bubrega izuzetno je rijetko potrebna u djece koja boluju od STEC-HUS-a, a ukoliko se pokaže potreba za istom, rizik za odbacivanje organa nije veći nego inače jer je povratak bolesti iznimka (43).

### 3.8.3. Specifična terapija kod liječenja HUS-a posredovanog poremećajima komplemента

Uz ranije opisane suportivne mjere, u liječenju HUS-a posredovanog poremećajima komplemента mogu se koristiti infuzije svježe smrznute plazme, plazmafereza i ekulizumab (1).

### 3.8.3.1. Ekulizumab

Ekulizumab je rekombinantno, humano monoklonsko protutijelo na C5 komponentu komplementa i jedini je rutinski primjenjivan inhibitor komplementa. Djeluje na posljednju fazu aktivacije komplementa, odnosno onemogućava cijepanje C5 komponente na C5a i C5b podjedinice (40). Djelotvornost ekulizumaba dokazana je kontroliranim kliničkim istraživanjima, a način primjene je izrazito jednostavan, bubrežne funkcije se odlično oporavljaju i prognoza je bolja (1, 5). Ovaj se lijek koristi kao prva linija u liječenju hereditarnog HUS-a posredovanog poremećajima sustava komplementa u djece, a treba ga dati u prvih 24-48 sati bolesti, a primjenjuje se u akutnoj fazi ili kod teških oblika HUS-a posredovanog protutijelima na CFH (1, 5, 40). Lijek se daje svaka dva tjedna, osim u djece čija je tjelesna masa manja od 10 kg koja terapiju primaju svaki treći tjedan. Preporuke za trajanje terapije još ne postoje i trenutno je trajanje liječenja individualno, a smatra se da u nekim slučajevima može biti doživotno. Ukoliko se terapija ukine, bolesnika treba aktivno kontrolirati jer na 10 pacijenata svaki treći doživi relaps unutar šest tjedana (1). Bitno je napomenuti da bi svi pacijenti prije terapije ekulizumabom trebali biti cijepljeni protiv *Neisseriae meningitidis*, *S. pneumoniae* i *Hemophilusa influenzae tip B* (40). Razlog tome jest negativan utjecaj ekulizumaba na obrambene mehanizme imunskog sustava u borbi protiv različitih mikroorganizama, osobito inkapsuliranih (1, 38). U slučajevima kada je dijete ispod dobi dopuštene za primanje meningokokne vakcine ili se iz drugih razloga cjepivo ne može dati, treba uvesti profilaksu penicilinom (40). Druge nuspojave uključuju pojavu hipertenzije, asimptomatske bakterijemije, influence, peritonitisa i skleroze vena na mjestu davanja lijeka (5).

### 3.8.3.2. Plazmafereza i infuzije svježe smrznute plazme

Terapijskom plazmaferezom iz krvi se uklanjaju sastojci plazme odgovorni za pojavu određenih kliničkih simptoma, a eritrociti i trombociti se vraćaju u zamjensku otopinu (42). Inače se prednost daje 5%-tnoj otopini albumina zbog manje nuspojava, no prilikom HUS-a prednost ima svježe smrznuta plazma jer sadrži vWF metaloproteinazu, komponente komplementa i regulatorne proteine komplementa (1, 40, 42). Plazmaferezom se kod HUS-a iz krvi uklanjaju nenormalni CFH, CFB, CFI i C3 komponenta, ali i protutijela na CFH zbog čega ovaj terapijski postupak ima iznimno bitnu ulogu u pacijenata kod kojih je HUS posredovan protutijelima na regulatorne proteine sustava komplementa (1, 5, 40). U pacijenata s protutijelima na CFH se nakon plazmafereze daju imunosupresivi (prednizon, rituximab, mikofenolat mofetil, azatioprin), kako bi se smanjila proizvodnja protutijela (5). Učestalost ponavljanja postupka je individualizirana i nema striktnih smjernica i preporuka za raspored ponavljanja plazmafereze. Ukoliko nije moguće učiniti plazmaferezu, daju se infuzije svježe smrznute plazme. U djece s hereditarnim oblikom HUS-a, plazmafereza i infuzije svježe smrznute plazme nemaju dobar učinak kao ekulizumab te nisu adekvatna zamjena za taj lijek (1, 5).

### 3.8.3.3. Transplantacija bubrega

U djece koja boluju od HUS-a posredovanog poremećajima komplementa izrazito često dolazi do završnog stadija zatajivanja bubrega, ali i potrebe za transplantacijom. Prije transplantacije treba učiniti genetsko testiranje kako bi se utvrdio rizik za relaps bolesti i odbacivanje presatka nakon postupka. Isto je potrebno učiniti i kod donora kako bi se isključila mogućnost postojanja iste mutacije kod njega. Pacijenti s *CD46* i *DGKE* varijantama i protutijelima na CFH imaju niži rizik te njima nije potrebna preventivna terapija ekulizumabom i/ili svježe smrznutom plazmom, a istu će primiti svi s *CFH*, *CFI*, *C3* i *CFB* varijantama (5).

#### 3.8.3.4. Kombinirana transplantacija jetre i bubrega

Istovremena transplantacija jetre i bubrega koristi se kao terapijski postupak u pacijenata s visokorizičnom genskom mutacijom komplementa, najčešće kod *CFH* i *CFI* mutacija, ali može se raditi i kod ostalih mutacija (1, 5). Razlog tome je činjenica da genetski materijal donora jetre ne sadrži mutaciju koja je odgovorna za pojavu bolesti u primatelja organa. To znači da će jetra proizvoditi normalne komponente i regulacijske proteine komplementa. U slučaju kada pacijent nema zatajivanje bubrega, može se transplantirati samo jetra (1, 40).

#### 3.8.4. Specifična terapija kod HUS-a posredovanog pneumokoknom infekcijom

Antibiotska terapija treba se dati kako bi se liječila ili prevenirala invazivna pneumokokna bolest, a izbor antibiotika ovisi o geografskoj rezistenciji sojeva (2). Iako još postoje kliničko-znanstvene dileme, plazmafereza i infuzije svježe smrznute plazme trebaju se izbjegavati jer se u plazmi mogu nalaziti IgM protutijela na T antigen što bi posljedično pogoršalo hemolizu. Postoje mišljenja da bi se plazmaferezom omogućilo uklanjanje protutijela na T antigen i neuraminidaze iz plazme i da bi se kao zamjenska otopina trebala koristiti 5%-tna otopina albumina jer se u njoj ne nalaze protutijela (1). O koristi ekulizumaba se još raspravlja jer je u nekim slučajevima došlo do poboljšanja, dok je u drugima došlo do pojave teške, po život opasne infekcije (2).

### 3.9. PROGNOZA

Kada je riječ o STEC-HUS-u, ukoliko su poduzete sve potrebne mjere, prognoza je dobra, a povratak bolesti je rijedak. Nekoliko čimbenika ukazuje na lošiju prognozu bolesti, a to su svakako zahvaćenost velikog broja organskih sustava, dugotrajna anurija, teška prodromalna faza bolesti s gastrointestinalnim komplikacijama u vidu teškog hemoragičnog kolitisa, prolapsa rektuma i ishemije crijeva s gangrenom te perzistirajuća proteinurija. Ukoliko dijete

koje boluje od STEC-HUS-a ima i genetsku mutaciju regulatornih proteina komplementa, prognoza će biti lošija. Iako dugotrajna prognoza još nije dovoljno poznata, savjetuje se u budućnosti izbjegavanje rizičnih faktora za bolesti bubrega (1). Uspoređujući HUS posredovan pneumokoknom infekcijom i STEC-om, HUS posredovan pneumokoknom infekcijom povezan je s višom stopom morbiditeta i mortaliteta. Mortalitet je otprilike 12%, a većina djece umire zbog teških infekcija poput meningitisa i sepse ili od posljedica plućne embolije uslijed hemodijalize. Završni stadij bubrežnog zatajivanja javlja se u 10% pacijenata, a 16% ih preživi, ali s kroničnom bubrežnom bolešću kao posljedicom HUS-a (5).

U djece s HUS-om posredovanim nasljednim i stečenim poremećajima komplementa, prognoza je lošija. Rizik od pojave relapsa je visok, a završni stadij bubrežnog zatajivanja s potrebom za postupcima dijalize i transplantacije bubrega javlja se češće (1). Kod *CFH* mutacije bolest obično napreduje do završnog stadija bubrežnog zatajivanja, a u gotovo svih bolesnika dolazi do ponovne pojave HUS-a nakon transplantacije bubrega (1). Nešto povoljniju prognozu imaju djeca s *CD46* i *DGKE* mutacijama jer u odnosu na *CFH* mutacije rjeđe dolazi do odbacivanja presatka (44). Od uvođenja ekulizumaba u terapiju, prognoza ove vrste HUS-a nešto je bolja nego ranije, osobito u vidu pojave relapsa nakon transplantacije bubrega (1).

Studije su pokazale kako primjena tekućine rano po postavljanju dijagnoze HUS-a pozitivno utječe na kratkoročnu i dugoročnu prognozu bolesti. Naime, zahvaćenost središnjeg živčanog sustava je rjeđa, potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije je manja i kraći je period hospitalizacije, a osobito u jedinicama intenzivne njege (2).

Smatra se kako patohistološki nalaz bioptata bubrega ima određenu prognostičku vrijednost. Pojava kronične bubrežne bolesti i potreba za postupcima dijalize i transplantacije bubrega češće su u djece kod koje se uz vaskularnu trombozu nalazi i fibroza intersticija. S druge strane,

kortikalna nekroza te nekroza i skleroza glomerula povezane su s pojavom kronične bubrežne bolesti, ali bez potrebe za dijalizom. Najbolji je ishod bolesti u djece s oticanjem endotela, proširenjem subendotelnih prostora i nalazom fragmentiranih eritrocita (45).

Ključ za dobru prognozu bolesti je njeno pravovremeno prepoznavanje i dijagnosticiranje te provođenje adekvatnih terapijskih postupaka (1).

#### 4. RASPRAVA

Od sredine 20. stoljeća kada je HUS prvi put opisan, do danas, mnogo se mijenjao pristup tom teškom sindromu. HUS je vrlo rano prepoznat kao ozbiljno stanje i izvor brojnih komplikacija, osobito u vidu poremećaja rada bubrega, ali i komplikacija drugih organskih sustava (1). Veliki korak u shvaćanju HUS-a bilo je otkriće značajne uloge sustava komplementa u njegovoj patogenezi. Taj je korak doveo do nastanka nove klasifikacije HUS-a te promjena u dijagnostici sindroma i liječenju oboljele djece (46). Iako je HUS danas svrstan u 3 kategorije – hereditarni, stečeni posredovan infektivnim uzrocima i stečeni posredovan neinfektivnim uzrocima, u literaturi se još uvijek spominje atipični HUS koji sada označava HUS nastao zbog poremećaja u regulaciji sustava komplementa (32). Također, treba obratiti pažnju na to da termin „atipični HUS“ može označavati različite skupine HUS-a ovisno o periodu u kojemu je pojedini znanstveni rad pisan (46). Najbitniji korak u postupanju s djecom oboljelom od HUS-a jest njegovo pravovremeno prepoznavanje. Karakterističan trijas simptoma koji čine mikroangiopatska hemolitička anemija, trombocitopenija i AKI uz mnoge simptome i znakove koji mogu upućivati na zahvaćenost brojnih organa, trebaju pobuditi sumnju liječnika na to da dijete boluje od ovog po život opasnog sindroma (2). Kada se postavi sumnja na HUS, potrebno je učiniti skup dijagnostičkih postupaka kojim će se dijagnoza potvrditi, ali i odrediti o kojoj se etiološkoj podlozi radi. Premda potvrda genetskih mutacija regulacijskih proteina i

komponenta sustava komplementa donosi korisne informacije, taj proces može potrajati dugo i ne smije utjecati na početak liječenja koji se ne smije nikako odgađati. Sa suportivnim mjerama treba se započeti odmah, a ukoliko dijete uzima neki lijek za koji se sumnja da može biti u podlozi nastanka HUS-a, potrebno je obustaviti njegovu primjenu (2). Primjenu ekulizumaba, plazmafereze i/ili infuzije svježe smrznute plazme ne smije se odgađati kada se postavi sumnja na HUS posredovan poremećajima sustava komplementa. STEC-HUS je najčešći oblik ovog sindroma, a unatoč tome što specifičnog liječenja nema, on ima izvrsnu prognozu. Indikacija za antibiotsku terapiju za sada nema, ali zbog nedostatka konkretnih činjenica to bi se u budućnosti moglo promijeniti. Do potrebe za transplantacijom bubrega dolazi rijetko, a i u slučajevima kada se pokaže potreba za transplantacijom i ista se učini, pojava relapsa je iznimno rijetka (43). Nasuprot tome, danas veliki problem stvara HUS posredovan poremećajima regulacije sustava komplementa. Iako su spoznaje o patogenezi ovog oblika HUS-a sve veće, ne može se isto reći i za uspješnost liječenja. Upotreba ekulizumaba donekle je pozitivno utjecala na prognozu bolesti, ali smatra se da u 70-80% djece dolazi do završnog stadija bolesti bubrega, a u čak 80-90% djece s transplantiranim bubregom dolazi do relapsa (46). U prilog tome svakako ide činjenica da je najčešća mutacija povezana s pojavom HUS-a na CFH genu, a ona je ujedno najrizičnija među mutacijama sustava komplementa (5). Kako bi se što više utjecalo na ishod bolesti i kako bi se smanjila stopa morbiditeta i mortaliteta, potrebno je u što je moguće kraćem roku započeti s adekvatnim suportivnim i terapijskim postupcima trenutno dostupnima na tržištu. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se dosegule dodatne činjenice za bolje shvaćanje ovog, još uvijek, uvelike nepoznatog i neshvaćenog sindroma (3).

## 5. ZAKLJUČCI

Hemolitičko-uremijski sindrom je teška bolest koja uglavnom pogađa pedijatrijsku populaciju, a rjeđe odrasle osobe. Dostupna je nova klasifikacija HUS-a s obzirom na etiologiju bolesti, a s obzirom na kategoriju kojoj pojedina vrsta HUS-a pripada, postoje razlike u pristupu i liječenju djece. Uloga komplementa u patogenezi HUS-a izrazito je velika i značajna, a smatra se da je bitna i kod pojave STEC-HUS-a.

Najčešći oblik HUS-a je STEC-HUS koji se nerijetko javlja u manjim ili većim epidemijama. Bolesti prethodi prodromalni stadij s dijarejom i različitim stupnjem hemoragičnog kolitisa. STEC-HUS ima odličnu prognozu, a liječi se simptomatski, suportivnim mjerama. Primjena ekulizumaba u ovoj indikaciji još se istražuje.

HUS posredovan stečenim ili hereditarnim poremećajima komplementa rjeđi je od STEC-HUS-a, ali njegova je prognoza manje povoljna. Otkriće ekulizumaba kao lijeka izbora za liječenje ove vrste HUS-a bilo je veliki korak u poboljšanju dugoročne i kratkoročne prognoze bolesti.

Postupci poput plazmafereze i infuzija svježe smrznute plazme i nadalje su klinički esencijalni i njihova se primjena ne smije odgađati onda kada ne postoji mogućnost da se odmah primjeni ekulizumab.

Pojava genetskog testiranja omogućila je dokazivanje točne etiologije HUS-a, genetsko savjetovanje obitelji, a ponajprije adekvatnu skrb ovisno o tipu mutacije koju pacijent ima. Mutacije različitih gena imaju različitu učestalost komplikacija i različitu prognozu.

Najbitniji korak u postupanju s oboljelima od HUS-a jest pravovremeno postavljanje dijagnoze i promptni početak liječenja.



## 6. SAŽETAK

Hemolitičko-uremijski sindrom klinički je sindrom okarakteriziran istovremenom pojavom mikroangiopatske hemolitičke anemije, trombocitopenije i akutne bubrežne ozljede. HUS je glavni uzrok akutne bubrežne ozljede u djece. Značajnu ulogu u patogenezi ima pretjerana aktivacija sustava komplementa. Prema najnovijoj klasifikaciji razlikujemo nasljedni i stečeni HUS. 90% slučajeva HUS-a uzrokuje STEC, a otprilike polovicu ostalih slučajeva uzrokuju mutacije gena za regulatorne proteine i komponente sustava komplementa. *Streptococcus pneumoniae* povezan je s 5-15% slučajeva HUS-a. Pojava nasljednog HUS-a može biti povezana s mutacijama drugih gena kao što su *DGKE*, *PLG* i *THBD* gen ili s poremećajem metabolizma kobalamina C. U skupinu stečenog HUS-a posredovanog infekcijom spadaju STEC-HUS te HUS uzrokovan brojnim drugim mikroorganizmima poput *Shigellae dysenteriae*, *Streptococcus pneumoniae*, HIV-a te influenza virusa. Neinfektivni uzroci stečenog HUS-a mogu biti protutijela na komponente komplementa, neželjene posljedice uzimanja lijekova i specifična stanja (autoimune bolesti, stanje po transplantaciji tkiva i organa te maligne bolesti). Iako HUS dominantno pogađa bubrege, i ostali organski sustavi mogu biti zahvaćeni. Dijagnoza HUS-a obično je klinička, a potvrđuje se laboratorijskim pretragama. Po postavljanju dijagnoze treba odrediti etiologiju koja je dovela do pojave HUS-a. Najveći dio terapijskih postupaka koji se provode prilikom liječenja HUS-a čine suportivne mjere. U liječenju HUS-a posredovanog poremećajima komplementa koriste se infuzije svježe smrznute plazme, plazmafereza, ekulizumab, transplantacija bubrega i istovremena transplantacija jetre i bubrega. Ekulizumab je rekombinantno, humano monoklonsko protutijelo na C5 komponentu komplementa, a doveo je do poboljšanja u liječenju HUS-a. Njegova primjena kod drugih oblika HUS-a još se istražuje.

Ključne riječi: HUS; sustav komplementa; akutna bubrežna ozljeda; STEC; ekulizumab

## 7. SUMMARY

Hemolytic uremic syndrome is a clinical syndrome characterized by simultaneous occurrence of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal injury. HUS is a major cause of acute renal injury in children. Excessive activation of the complement system plays a significant role in the pathogenesis. According to the latest classification there are two main groups of HUS – hereditary and acquired. 90% of HUS cases are caused by STEC, about half of the other cases are caused by mutations of genes for regulatory proteins and components of the complement system. *S. pneumoniae* is associated with 5-15% cases of HUS. The occurrence of atypical HUS may be associated with mutations of other genes such as *DGKE*, *PLG* and *THBD* gene or with a cobalamin C metabolism disorder. Acquired HUS can be caused by STEC, and several other microorganisms such as *Shigella dysenteriae*, *Streptococcus pneumoniae*, HIV and influenza virus. Non-infectious causes of acquired HUS are antibodies to complement components, adverse effects of medication and specific conditions (autoimmune diseases, tissue and organ transplantation, and malignancies). Although HUS predominantly affects the kidney, other organ systems can be affected. The diagnosis of HUS is usually clinical, and it is confirmed by laboratory tests. When the diagnosis is made, the etiology must be determined. Most of the therapeutic procedures are supportive measures. Fresh frozen plasma infusions, plasmapheresis, eculizumab, kidney transplantation, and combined liver-renal transplantation are used to treat complement-mediated HUS. Eculizumab is a recombinant, human monoclonal antibody to the C5 component of complement, and has led to a positive shift in the treatment of HUS. Its role in other forms of HUS is still being investigated.

Key words: HUS; complement system; acute kidney injury; STEC; eculizumab

## 8. LITERATURA

1. Gillespie RS. Pediatric hemolytic uremic syndrome. Medscape.com. [Internet]. 25.5.2022. [citirano 7.3.2022.]; 2022. Dostupno na:  
<https://emedicine.medscape.com/article/982025-overview>
2. Niaudet P, Gillion Boyer O. Overview of hemolytic uremic syndrome in children. U: UpToDate, Mattoo TK ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 7.3.2022.]. Dostupno na:  
[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hemolytic-uremic-syndrome-in-children?search=hemolytic%20uremic%20syndrome&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hemolytic-uremic-syndrome-in-children?search=hemolytic%20uremic%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
3. Talarico V, Aloe M, Monzani A, Miniero R, Bona G. Hemolytic uremic syndrome in children. Minerva Pediatr [Internet]. 12.2016. [citirano 7.3.2022.]; 2016;68(6):441–55. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27768015/>
4. Behrman RE, Kliegman RM. Nelson essentials of pediatrics. 4th ed. London, England: W B Saunders; 2001.
5. Niaudet P, Gillion Boyer O. Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children. U: UpToDate, Mattoo TK ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Uptodate; 2022 [citirano 3.7.2022.]. Dostupno na:  
[https://www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome-in-children?search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=89549&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome-in-children?search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=89549&source=see_link)
6. Parmar MS. Hemolytic-uremic syndrome. Medscape.com. [Internet]. 2.6.2021. [citirano 8.3.2022.]; 2022. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/201181-overview>

7. Placebo d.o.o Split i MSD Hrvatska. [Internet]. Sustav komplementa. Placebo.hr. 2014. [citirano 7.3.2022.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/imunologija-i-alergije/biologija-imunosustava/sustav-komplementa>
8. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation: Eculizumab for posttransplant aHUS recurrence. Am J Transplant [Internet]. 12.2012. [citirano 8.3.2022.]; 2012;12(12):3337–54. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22958221/>
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med [Internet]. 5.2015. [citirano 8.3.2022]; 2015;17(5):405–24. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741868/>
10. Karamehić J, Dizdarević Z, Heljić B, Margayan A, Kučukalić Selimović E, Šerić N. Klinička imunologija; Sistem komplementa. 1st ed. Sarajevo: Svjetlost; 2007
11. Topaloglu R, İnözü M, Gülhan B, Gürbüz B, Talim B, Coşkun T. Do not miss rare and treatable cause of early-onset hemolytic uremic syndrome: Cobalamin C deficiency. Nephron [Internet]. 6.2019. [citirano 8.3.2022.]; 2019;142(3):258–63. Dostupno na: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000497822>
12. Adrovic A, Canpolat N, Caliskan S, Sever L, Kiykim E, Agbas A, et al. Cobalamin C defect-hemolytic uremic syndrome caused by new mutation in MMACHC: Rare cause of aHUS. Pediatr Int [Internet]. 8.2016. [cited 2022 May 31]; 2016;58(8):763–5. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324188/>

13. Niaudet P, Gillion Boyer O. Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. U: UpToDate, Kaplan SL, Mattoo TK ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Uptodate; 2021 [citirano 8.3.2022.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-shiga-toxin-producing-escherichia-coli-stec-hemolytic-uremic-syndrome-hus-in-children?search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=89549&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-shiga-toxin-producing-escherichia-coli-stec-hemolytic-uremic-syndrome-hus-in-children?search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=89549&source=see_link)
14. Devarajan P. Acute kidney injury in children: Clinical features, etiology, evaluation and diagnosis. U: UpToDate, Mattoo TK ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [citirano 20.3.2022.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/acute-kidney-injury-in-children-clinical-features-etiology-evaluation-and-diagnosis?search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=6081&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/acute-kidney-injury-in-children-clinical-features-etiology-evaluation-and-diagnosis?search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=6081&source=see_link)
15. Aralica G, Babić D, Batelja Vuletić L, Brčić I, Bulimbašić S, Ćorić M i sur. Patologija. 5th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
16. Sutor GC, Schmidt RE, Albrecht H. Thrombotic microangiopathies and HIV infection: report of two typical cases, features of HUS and TTP, and review of the literature. Infection [Internet]. 2.1999. [citirano 10.3.2022.]; 1999;27(1):12–5. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10027100/>
17. Turner ME, Kher K, Rakusan T, D'Angelo L, Kapur S, Selby D, et al. A typical hemolytic uremic syndrome in human immunodeficiency virus-1-infected children. Pediatr Nephrol [Internet]. 4.1997. [citirano 3.4.2022.]; 1997;11(2):161–3. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9090654/>
18. Goldberg MB. Shigella infection: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis. U: UpToDate, Calderwood SB, Edwards MS ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA:

Uptodate; 2020 [citirano 3.4.2022]. Dostupno na:

[https://www.uptodate.com/contents/shigella-infection-epidemiology-microbiology-and-pathogenesis?sectionName=United%20States&search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=2711&anchor=H6&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/shigella-infection-epidemiology-microbiology-and-pathogenesis?sectionName=United%20States&search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=2711&anchor=H6&source=see_link)

19. Bush ML, Perez MT, authors; Papić N, Vince A, editors. Treće hrvatsko izdanje MSD priručnik dijagnostike i terapije. Šigeloza. [Internet]. 3. izd. Placebo d.o.o Split i MSD Hrvatska. Hemed.hr; 2020 - [citirano 3.4.2022.] Dostupno na:

<https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=13404&search=shigella>

20. Agha R, Goldberg MB. Shigella infection: Clinical manifestations and diagnosis. U: UpToDate, Calderwood SB, Edwards MS ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Uptodate; 2021 [citirano 3.4.2022.]. Dostupno na:

[https://www.uptodate.com/contents/shigella-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=2719&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/shigella-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=2719&source=see_link)

21. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. Semin Nephrol [Internet]. 11.2013. [citirano 20.4.2022.]; 2013;33(6):508–30. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161037/>

22. George JN, Cuker A. Drug-induced thrombotic microangiopathy (DITMA). U: UpToDate, Leung LLK ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Uptodate; 2021 [citirano 20.4.2022.]. Dostupno na:

[https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-thrombotic-microangiopathy-ditma?sectionName=Cancer%20therapies&search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=89549&anchor=H174813&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-thrombotic-microangiopathy-ditma?sectionName=Cancer%20therapies&search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=89549&anchor=H174813&source=see_link)

23. Raufi AG, Scott S, Darwish O, Harley K, Kahlon K, Desai S, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome secondary to lupus nephritis, responsive to Eculizumab. Hematol Rep

[Internet]. 30.9.2016. [citirano 21.4.2022.]; 2016;8(3):6625. Dostupno na:

<http://dx.doi.org/10.4081/hr.2016.6625>

24. Jaipaul N, author; Altabas K, editor. Treće hrvatsko izdanje MSD priručnik dijagnostike i terapije. Lupusni nefritis. [Internet]. 3. izd. Placebo d.o.o Split i MSD Hrvatska. Hemed.hr; 2020 - [citirano 21.4.2022.] Dostupno na:

<https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=12966&search=lupus,nefritis>

25. Hale GA, Bowman LC, Rochester RJ, Benaim E, Heslop HE, Krance RA, et al. Hemolytic uremic syndrome after bone marrow transplantation: clinical characteristics and outcome in children. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 11.2005. [citirano 21.4.2022.]; 2005;11(11):912–20. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16275594/>

26. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. Medicine (Baltimore) [Internet]. 6.2012. [citirano 22.4.2022.]; 2012;91(4):195–205. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22732949/>

27. Geerdink LM, Westra D, van Wijk JAE, Dorresteijn EM, Lilien MR, Davin J-C, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. Pediatr Nephrol [Internet]. 8.2012. [citirano 12.5.2022.]; 2012;27(8):1283–91. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-012-2131-y>

28. NCI dictionary of Cancer Terms [Internet]. National Cancer Institute. [ažurirano 2011.; citirano 12.5.2022.]. Dostupno na:

<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/clinical-diagnosis>

29. Kuter DJ, author; Gaćina P, editor. Treće hrvatsko izdanje MSD priručnik dijagnostike i terapije. Hemolitičko-uremijski sindrom. [Internet]. 3. izd. Placebo d.o.o Split i MSD

Hrvatska. Hemed.hr; 2020 - [citirano 12.5.2022.] Dostupno na:

<https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=17628&search=hus>

30. Echinocytes [Internet]. Biron.com. [ažurirano 2022.; citirano 12.5.2022.]. Dostupno na:

<https://www.biron.com/en/glossary/echinocytes/>

31. Lamont PM, Davidson AI. Haemolytic-uraemic syndrome presenting as an acute abdomen. Postgrad Med J [Internet]. 9.1987. [citirano 13.5.2022.]; 1987;63(743):807–9.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.63.743.807>

32. Liorat 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. Researchgate.net. [Internet]. 26.1.2015. [citirano 13.5.2022.]; 2015. Dostupno na:

[https://www.researchgate.net/publication/281838127\\_An\\_international\\_consensus\\_approach\\_to\\_the\\_management\\_of\\_atypical\\_hemolytic\\_uremic\\_syndrome\\_in\\_children](https://www.researchgate.net/publication/281838127_An_international_consensus_approach_to_the_management_of_atypical_hemolytic_uremic_syndrome_in_children)

33. Hyams C, Williams OM, Williams P. Urinary antigen testing for pneumococcal pneumonia: is there evidence to make its use uncommon in clinical practice? ERJ Open Res [Internet]. 10.1.2020. [citirano 14.5.2022.]; 2020;6(1):00223–2019. Dostupno na:

<http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00223-2019>

34. Marcos MA, Martinez E, Almela E, Mensa J, Jimenez de Anta M. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. TheLancet.com. [Internet].12.5.2001. [citirano 14.5.2022.]; 2001;357(9267):1499–500. Dostupno na:

<https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140673600046584.pdf>

35. Holtz LR, Tarr PI. Shiga toxin-producing Escherichia coli: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. U: UpToDate, Calderwood SB, Kaplan SL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 14.5.2022.]. Dostupno na:



[https://www.uptodate.com/contents/shiga-toxin-producing-escherichia-coli-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment?search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=2711&source=see\\_link#H332804854](https://www.uptodate.com/contents/shiga-toxin-producing-escherichia-coli-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment?search=hemolytic%20uremic%20syndrome&topicRef=2711&source=see_link#H332804854)

36. ADAMTS13 gene [Internet]. Medlineplus.gov. [ažurirano 1.5.2020.; citirano 14.5.2022.]. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/adamts13/>
37. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Diagnosis of cobalamin deficiency I: usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. Am J Hematol [Internet]. 6.1990. [citirano 15.5.2022.]; 1990;4(2):90–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2339683/>
38. Wedro B. Hemolytic uremic syndrome (HUS) [Internet]. MedicineNet. [citirano 15.5.2022.]. Dostupno na: [https://www.medicinenet.com/hemolytic\\_uremic\\_syndrome/article.htm](https://www.medicinenet.com/hemolytic_uremic_syndrome/article.htm)
39. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. Int J Nephrol Renovasc Dis [Internet]. 12.6.2014. [citirano 16.5.2022.]; 2014;7:231–9. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.2147/IJNRD.S41837>
40. Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. Turk Pediatri Ars [Internet]. 1.6.2015. [citirano 16.5.2022.]; 2015;50(2):73–82. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.5152/tpa.2015.2297>
41. Kavaliauskiene S, Dyve Lingelem A, Skotland T, Sandvig K. Protection against shiga toxins. Toxins (Basel) [Internet]. 3.2.2017. [citirano 17.5.2022.]; 2017;9(2):44. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins9020044>
42. Placebo d.o.o Split i MSD Hrvatska. Terapijska hemaferaza [Internet]. Placebo.hr. [citirano 17.5.2022.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/transfuzijska-medicina/terapijska-hemaferaza>

43. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol* [Internet]. 10.2008. [citirano 17.5.2022.]; 2008;23(10):1749–60. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0935-6>
44. Noris M, Bresin E, Mele C, Remuzzi G. Genetic atypical hemolytic-uremic syndrome. 16.11.2007. [citirano 18.5.2022.]; 1993-2022;20301541. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301541/>
45. Yüksel S, Işık Gönül İ, Canpolat N, Gökçe İ, Özlü SG, Özçakar ZB, et al. Renal biopsy prognostic findings in children with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 10.2020. [citirano 18.5.2022.]; 2020;23(5):362–71. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406813/>
46. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, et al. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society: AHUS diagnostic guidelines. *Pediatr Int* [Internet]. 18.2.2014. [citirano 19.5.2022.]; 2014;56(1):1–5. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1111/ped.12274>

## 9. ŽIVOTOPIS

Petra Ptiček rođena je u Zagrebu 9. kolovoza 1997. godine. U razdoblju od 2004. do 2012. godine pohađala je Osnovnu školu Tituša Brezovačkog u Zagrebu. Potom je upisala VII. gimnaziju u Zagrebu koju je završila 2016. godine. Iste godine, nakon položene državne mature, upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom fakultetskog obrazovanja radila je kao demonstrator na Zavodu za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju te na Katedri za internu medicinu. 2021.

godine dobila je Dekanovu nagradu za izniman volonterski rad u Kliničkom bolničkom centru Rijeka za vrijeme COVID-19 pandemije. Govori engleski i njemački jezik.