

Haemolyticus uraemiás szindróma gyermekkorban

• Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium •

Az irányelvet összeállította: dr. Túri Sándor

Definíció

1. **Típusos haemolyticus uraemiás szindróma (HUS):** hasmenéshez társult (D+HUS), amelynek jellemző tünetei a hirtelen kezdet, a haemolyticus anaemia, a thrombocytopenia és az akut veseelégtelenség szimultán megjelenésével többnyire véres hasmenés bevezető tünetei után.
2. **Atípusos vagy sporadikus, nem hasmenéshez társult (D-HUS):** bizonytalan, aszinkron kezdetű, de progresszív lefolyású betegség, amely recidiválhat.
3. **Recidív HUS:** a HUS egyszer vagy többször ismétlődik. Típusos HUS esetén ez ritkán fordul elő. A recidívák előfordulhatnak autosom recesszív és esetenként autosom domináns HUS-formákban.
4. **Streptococcus pneumoniaéhoz társult HUS:** toxikus állapotban lévő pneumóniás, meningitises betegeknél fordul elő. A Streptococcus pneumoniae neuraminidázt termel, amely leválasztja a siálsavköpenyt az erythrocytákról, thrombocytákról és a glomerulusokról, ezáltal felszínre kerül a Thomsen-Friedenreich (TF)-cryptantigén, amely hemagglutinációt, hemolízist, thrombocytopeniát, intravascularis trombózist, vascularis károsodást okoz.
5. **Öröklött HUS:** a HUS családi halmozódásának 3 típusa ismert:
 - A HUS napokon vagy heteken belül a család több tagján jelentkezik. Recidíva nem fordul elő, az ok E. coli O157:H7 fertőzés. Ez valójában nem öröklött, csak halmozott fertőződés következménye. A prognózis jó.
 - Autosom recesszív öröklődés. A testvérek betegségének kezdete között hónapok vagy évek telnek el. A prognózis rossz, a mortalitás 65%.
 - Autosom domináns öröklődés. Néhány családtagnál HUS, másoknál trombotikus thrombocytopeniás purpura (TTP) jelentkezik. Az ok prosztaciklin- vagy komplementabnormalitás. A klinikai lefolyás atípusos haemolyticus uraemiás szindrómának vagy TTP-nek felel meg. A prognózis általában rossz.
6. **Trombotikus thrombocytopeniás purpura:** jellemzője láz, haemolyticus anaemia, thrombocytopeniás purpura, változó neurológiai tünetek. Csecsemőknél, kisgyermekknél nem fordul elő, az urémia ritka, de haematuria, proteinuria jelentkezhet.

Panaszok, tünetek általános jellemzők

A világ legtöbb részéről közölték az előfordulását. A leggyakoribb nyáron és ősszel. A D+HUS főleg a kisgyermeket érinti, de előfordulhat felnőtteknél is, epidémiaként is jelentkezhet, többnyire kevésbé átsütött húsok fogyasztása miatt. Az atípusos formák gyakrabban nagyobb gyermekeknél vagy felnőtteknél fordulnak elő mint öröklődő, recidiváló vagy gyógyszerek (cyclosporin, orális contraceptívumok, mitomycin-C stb.) által kiváltott betegség.

A betegség leírása

A típusos formában a gyermekek rendszerint egészségesek a gastroenteritis kezdete előtt. A kezdeti tünetek a hasi fájdalom, hányinger, véres, nyákos hasmenés, ami 1–15 nap múlva folytatódik a hemolízis okozta sápadtság/icterus, thrombocytopenia, oliguria, veseelégtelenség tüneteivel. A renalis microvascularis thrombusok és fibrindepózitumok ellenére normális a protrombinidő, a parciális tromboplastinidő, a fibrinogén-, az V-ös és a VIII-as faktor szint. A fibrindegadációs produktumok mennyisége fokozott. Érintett szerv lehet még a vastagbél, a máj, a pancreas és a központi idegrendszer. Az oligo-anuria az esetek felében kialakul, mikroszkópos haematuria pedig a legtöbb esetben kimutatható. Kezdetben lehet hypokalaemia a gastroenteritis miatt. Később azonban a veseelégtelenség következtében hyperkalaemia és acidózis alakul ki. Gyakran nincs korreláció a hemolízis és a veseelégtelenség súlyossága között. A vörösvértest-morfológiában jellegzetes a fragmentocytosis, amelyhez fokozott laktátdehidrogenáz, indirekt bilirubin- és reticulocytaszám-emelkedés társul. A kezdeti fehérvérsejtszám a rossz kimenetelű esetekben kifejezetten magas. Enyhe neurológiai tünetekkel járó esetek még nem jelentenek rossz prognózist, viszont a strukturális károsodással járó formák halálos kimenetelűek vagy súlyos neurológiai maradványtünetekkel járnak. Az atípusos HUS esetén a tünetek aszinkron manifesztációját figyelhetjük meg, a vérnyomás gyakran magas.

Az öröklődő HUS esetén komplement-, illetve prosztaciklinabnormalitás mutatható ki. A *Streptococcus pneumoniae* által okozott HUS során a T-F antigén elleni ellenanyagok korábbi sensitizáció révén is bejuthattak a vérbe vérkészítmények adásával. Ezért friss, fagyasztott plazma adása ebben a típusban nem ajánlott. A TTP-ben thrombocytopenia, leukocytosis, balra tolt vérkép látható. A legjellegzetesebb klinikai tünete a változó jellegű neurológiai zavarok és a mikroszkópos méretű erek disszeminált laesiója. Ennek megfelelő helyeken, főleg az alsó végtagokon sötétvörös-lilás purpurák láthatók.

A HUS patológiai alapja a trombotikus microangiopathia (TMA), bár trombózis nincs minden esetben. A veseelégtelenség súlyossága is ennek kiterjedtségétől függ. A vörösvértestek (vt.) hemolízise a vt.-membrán peroxidatív károsodásának következménye az oxidatív stressz miatt. A mechanikai sérülékenységek kisebb jelentősége lehet.

Diagnózis

A fentebb részletezett anamnézis és klinikai tünetek mellett a HUS diagnózisának feltétele a haemolyticus anaemia, a thrombocytopenia és a veseelégtelenség szinkron vagy aszinkron manifesztációja, amelyből az egyes komponensek változó súlyosságúak lehetnek. Ezekhez társulhatnak neurológiai tünetek. A TTP diagnózisának kritériuma a thrombocytopenia, a disszeminált trombotikus purpura, a haemolyticus anaemia és neurológiai tünetek, amelyhez – nem kötelező jelleggel – veseelégtelenség is társulhat.

A kötelező diagnosztikai vizsgálatok: vér: hemoglobin, hematokrit, reticulocytaszám, fehérvérsejt-, thrombocytaszám, kvalitatív vérkép, vörösvértest-morfológia, rutinvizet, szérumkreatinin, urea, nitrogén, kálium, nátrium-klór, bilirubin, májenzimek (SGOT, SGPT, gamma GT). Ezeket a betegség súlyosságától és lefolyásától függően többször ismételni kell. Ezenkívül ajánlott a szérumamiláz, a haptoglobin, a fibrindegadációs produktum és a betegség elején az alvadási faktorok vizsgálata. Neurológiai tünetek esetén lumbálpunkció és liquorvizsgálat szükséges. A betegség lefolyása során rendszeres vérnyomáskontrollt kell végezni. A betegség elején hasi ultrahangvizsgálat javasolt az egyéb vese-, máj- és hasnyálmirigy-betegségek

kizárására. TTP-ben bélfali vascularis érintettség is lehet, amely bélnekrózissal jár. Emiatt ileus paralyticus, illetve később bélperforáció is bekövetkezhet. Az ilyen esetekben képalkotó vizsgálat (natív hasröntgen, komputertomográfia, esetleg mágneses rezonancia), szoros sebészeti felügyelet, szükség esetén műtét indokolt.

Differenciáldiagnosztika

A HUS, illetve a TTP elkülönítendő a különböző haemolyticus anaemiáktól, a szepszis talaján kialakult diffúz intravascularis coagulopathiától, az idiopathiás thrombocytopeniás purpurától, a hemofliáktól, az akut veseelégtelenség egyéb formáitól (tubulointerstitialis nephritis, akut tubularis nekrózis), rapidan progrediáló glomerulonephritis különböző formáitól, a vesevéna trombózistól, az akut medullaris, illetve az akut corticomedullaris nekrózistól.

Diagnosztikai algoritmusok

A klasszikus tünetcsoport együttes jelenléte (haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, veseelégtelenség), az anamnézisben szereplő véres-nyákos hasmenés mindenképpen a típusos HUS diagnózisát erősíti.

Ha a fenti tünetek aszinkron manifesztálódnak, esetleg neurológiai tünetek is társulnak hasmenéses prodroma nélkül, az atípusos HUS-ra utal.

Ha a HUS klasszikus tüneteit pleuropneumonia vezeti be, akkor neuraminidáztermelő Streptococcus-fertőzéshez társult HUS-ra gondolhatunk.

Ha a beteg családjában hónapokkal vagy évekkel ezelőtt előfordult HUS vagy TTP, genetikai eredetű (autosom recesszív vagy autosom domináns öröklődésű) haemolyticus uraemiás szindrómával állhatunk szemben.

Ha a thrombocytopeniához diffúzan jelentkező purpurák társulnak neurológiai tünetek, haemolyticus anaemia, vizeleteltérések és láz kíséretében, TTP a valószínű diagnózis.

Kezelés

A folyadékelektrolit-háztartás gondos felügyelete és kezelése alapfeltétele a túlélésnek. Típusos HUS esetén gyakori a dehidráció. A hyponatraemia lehet következménye annak, hogy a vese nem képes a megfelelő szabadvíz-kiválasztásra, és a kezelés során esetleg túl sok hipotóniás folyadékot kap a beteg. A hyperkalaemia, hyperphosphataemia és a súlyos acidózis gyógyszeresen kezelendő, de ha insufficiens, peritonealis dialízis vagy hemofiltrációs kezelés lehet indikált. A haemolyticus anaemia miatt gyakori vvt.-massza-transzfúzió szükséges. A hipertónia jól reagál folyadékmegvonásra, de gyakran vérnyomáscsökkentő kezelésre van szükség (kalciumcsatorna-blokkoló vagy hydralazin). Furosemiddel megpróbálkozhatunk, bár arra utaló meggyőző bizonyíték nem áll rendelkezésre, hogy a lefolyást lényegesen befolyásolná. Gyermeknél a peritonealis dialízis a gyakrabban választott dialízismódszer, de hasi sebészeti beavatkozás esetén

hemofiltráció válhat szükségessé. A gyermekkori típusos HUS esetén a plazmaferézis vagy a friss, fagyasztott plazmainfúzió indikációja nem bizonyított. Gondos kezeléssel ezek nélkül is a gyógyulás 85% felett lehet. A plazmaferézist, illetve a friss, fagyasztott plazma adását fenntartjuk a sokkal rosszabb prognózisú atípusos HUS- és TTP-esetekre. Újabban egyre több adat szól a nagy dózisú antioxidáns E-vitamin adjuváns kezelés lehetséges jótékony hatásáról főleg atípusos HUS esetén. A heparin, illetve a thrombocytaaggregációt gátló gyógyszerek adása nem ajánlott, miután semmilyen kedvező hatásuk nem bizonyított. Fontos a szénhidrátokkal történő kalóriabevitel és az esszenciális aminosavak adása.

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

Nyugat európai közlések szerint D+HUS esetén az akut mortalitás 9%, és a végstádiumú veseelégtelenség előfordulása is 8%. A krónikus veseelégtelenség és hipertónia együttes kialakulásának gyakorisága 4%, a késői veseszövődmények előfordulása 12%, a komplett gyógyulás gyakorisága 62%. Azon betegek közül, akiknél az anuria 8 napnál, az oliguria 15 napnál tovább tartott, egy sem menekült meg a krónikus veseelégtelenségtől. Mindemellett a krónikus veseelégtelenségben szenvedő, volt típusos HUS-esetek 45%-ánál nem is volt anuria, egyharmaduknál pedig nem volt oliguria az akut stádiumban. Tehát az akut mortalitási arány drámai javulása ellenére számos betegnek késői veseszövődménye alakulhat ki D+HUS során, ezért sok évig rendszeres gondozást igényelnek.