

# Trudności diagnostyczne w rozpoznaniu przyczyny zespołu hemolityczno-mocznicowego u dzieci

Maria Szczepańska<sup>1</sup>, Piotr Adamczyk<sup>1</sup>, Elżbieta Trembecka-Dubel<sup>1</sup>, Sylwia Sulik-Gajda<sup>2</sup>, Dawid Nowak<sup>2</sup>, Paulina Rączkowska<sup>2</sup>, Katarzyna Lipiec<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Pediatrii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup> Koło STN przy Katedrze i Klinice Pediatrii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Szczepańska M, Adamczyk P, Trembecka-Dubel E, Sulik-Gajda S, Nowak D, Rączkowska P, Lipiec K. Trudności diagnostyczne w rozpoznaniu przyczyny zespołu hemolityczno-mocznicowego u dzieci. Med Og Nauk Zdr. 2016; 22(1): 77–81. doi: 10.5604/20834543.1198728

## Streszczenie

**Wstęp.** Zespół hemolityczno-mocznicowy (ZHM) pod względem etiologii jest heterogennym zespołem objawów, stanowiącym najczęstszą przyczynę ostrego uszkodzenia nerek (OUszN) u dzieci poniżej 4 r.ż. Choć istnieją proste kryteria diagnostyczne, to w praktyce klinicznej napotyka się jednak trudności, zwykle związane z ustaleniem przyczyny ZHM.

**Materiał i metodyka.** W pracy przedstawiono przebieg diagnostyki i leczenia trojga dzieci ze wstępnie ustalonym klinicznym rozpoznaniem ZHM.

Pierwszy pacjent został przyjęty do szpitala w wieku 5 miesięcy, kiedy ujawnił „klasyczne” objawy ZHM poprzedzone epizodem ostrej biegunki. Po skutecznym leczeniu pierwszego epizodu ZHM u chłopca w ciągu kolejnych 30 miesięcy obserwowano 6 nawrotów „aktywnej” fazy choroby, łączących cechy ZHM i zespołu nerczycowego. Wprowadzenie profilaktycznych infuzji osocza utrzymuje aktualnie u chłopca stan remisji.

Drugie dziecko zostało skierowane do szpitala w wieku 3 miesięcy z powodu triady objawów typowych dla ZHM, a ostatecznym wyjaśnieniem obserwowanych zaburzeń okazała się rozległa malformacja naczyniowa przestrzeni zaotrzewnowej z wtórną aktywacją wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

Trzeci pacjent w wieku 2,5 roku zmanifestował objawy ZHM o łagodnym nasileniu. Wywiad rodzinny był obciążony zgonem brata z powodu ZHM o skrajnie ciężkim, uporczywie nawracającym przebiegu. Pełną remisję objawów uzyskano w wyniku terapii osoczem.

**Wnioski.** W przypadku współistnienia niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości i OUszN trzeba brać pod uwagę także przyczyny inne niż ZHM. Zróżnicowanie mechanizmów prowadzących do rozwoju ZHM przekłada się na szeroki zakres działań terapeutycznych w tej grupie pacjentów. Właściwie dobrane formy terapii dają szansę na szybkie i wolne od trwałych następstw uzyskanie remisji.

## Słowa kluczowe

zespół hemolityczno-mocznicowy, dzieci, ostre uszkodzenie nerek

## WPROWADZENIE

Zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *Hemolytic Uremic Syndrome* – HUS, ZHM) jest zespołem heterogennym pod względem etiologii, obejmującym triadę objawów klinicznych: niedokrwistość hemolityczną, małopłytkowość oraz ostre uszkodzenie nerek u dzieci poniżej 4 roku życia (wyłączając noworodki) i ważną przyczynę nabytej przewlekłej choroby nerek u dzieci.

Istotą zespołu jest uszkodzenie śródbłonna naczyń oraz adhezja i agregacja płytek krwi prowadzące do mikroangiopatii zakrzepowej (MZ) z wtórnym uszkodzeniem erytrocytów. Na podstawie etiopatogenezy dokonuje się klasyfikacji zespołu i wyróżnia: postać typową (ok. 90% przypadków ZHM), z prodromalną biegunką infekcyjną (D+) [3, 4, 5, 6], atypową – bez biegunki (D-) [7, 8, 9, 10], wtórną (w przebiegu

innych chorób lub polekową) oraz postać związaną z infekcjami pneumokokowymi. Typowa postać jest wywoływana przez bakterie: przede wszystkim *Escherichia coli* (szczególnie serotyp 0157:H7) oraz *Shigella dysenteriae*, wytwarzające werotoksynę lub shigellopodobną toksynę – Stx, której jedna z podjednostek łączy się ze specyficznym receptorem komórek docelowych Gb<sub>3</sub> (m.in. błon komórkowych cewek nerkowych, komórek mezangium). Powstały kompleks doprowadza do uszkodzenia śródbłonna naczyń i odsłonięcia włókien kolagenu błony podstawnej, co powoduje aktywację płytek krwi i uruchomienie procesu wewnątrznaczyniowego wykrzepiania w świetle drobnych naczyń oraz uszkodzenie erytrocytów. Prowadzi to do mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej z obecnością schistocytów (rozfragmentowanych erytrocytów) w rozmazie krwi obwodowej. Małopłytkowość wynika ze zużycia zaktywowanych płytek krwi. W przypadku typowego ZHM brakuje ewidentnych opcji leczenia, które mogą pozwolić na bezpośrednią inaktywację toksyny lub skutecznie odwrócić kaskadę niszczących zdarzeń wywołaną po związaniu toksyny z receptorem [2, 3, 6].

Postać atypowa ZHM przebiega z reguły bez prodromalnej biegunki i miewa charakter nawrotowy, może występować

Adres do korespondencji: Maria Szczepańska, Oddział Nefrologii Dzieci, Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze  
E-mail: szczep57@poczta.onet.pl

Nadesłano: 5 sierpnia 2014; zaakceptowano do druku: 5 stycznia 2016

rodzinnie. Uwarunkowania genetyczne D- ZHM obejmują mutacje genów białek regulatorowych układu dopełniacza (czynnik H, B, I, białko CD46, składowa c3) i muszą być różnicowane z mutacjami genów białek układu krzepnięcia (np. powodującymi niedobór proteazy rozszczepiającej czynnik von Willebranda – ADAMTS-13 (*ang. a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type-1 motifs*), które mogą się początkowo manifestować klinicznie jako atypowy ZHM (aZHM) [7, 8, 11, 12, 13].

Przypadki wtórnej postaci ZHM mogą być spowodowane zakażeniami wirusowymi, infekcją pneumokokową (neuraminidaza uszkadza elementy morfotyczne krwi i śródbłonna oraz nasila proces adhezji leukocytów), zażywaniem leków (mitomycyna, cyklosporyna A, arabinozyd cytozyny) lub mogą towarzyszyć innym chorobom (toczeń trzewny, sklerodermia, nowotwory, EPH gestoza) [9]. Kolejny podział (Aricetta i wsp. [7]) klasyfikuje przypadki ZHM na ZHM/MZ o znanej etiologii i mechanizmach powstawania zaburzeń [3, 6, 11]. Drugą grupę stanowią postaci, których patomechanizmy pozostają nieznanne.

W pracy przedstawiono przypadki trojga dzieci z rozpoznaniem ZHM leczonych w Oddziale Nefrologii Dzieci w Zabrzu SPSK nr 1, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

#### Pacjent nr 1

Pięcioletni niemowlę przyjęto na oddział z objawami ostrego uszkodzenia nerek. Od 3 dni u dziecka występowało osłabienie, gorączka do 39°C, nieżyt żołądkowo-jelitowy, bezmocz, drobnogrudkowa wysypka, bledność skóry i nadciśnienie tętnicze (NT). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość, małopłytkowość, hipoproteinemię, podwyższoną aktywność aminotransferaz i wysokie wartości wskaźników czynności nerek, białkomocz, obecność schistocytów. Niezwłocznie po przyjęciu rozpoczęto dializę otrzewnową i leczenie objawowe. Przetaczano preparaty krwiopochodne. Leczenie nerkozastępcze kontynuowano przez 19 dni. W wyniku zastosowanej terapii uzyskano stopniową poprawę i normalizację zaburzeń uchwytnych w badaniach dodatkowych. W wieku 2 lat dziecko ponownie przyjęto na Oddział Nefrologii Dzieci w związku z białkomoczem, krwinkomoczem i obrzękami, poprzedzonymi infekcją górnych dróg oddechowych oraz nasileniem objawów skazy atopowej. W badaniach laboratoryjnych obserwowano małopłytkowość, niedokrwistość (Hb: 9,5 g/dl) z wysoką retikulocytozą, hipoproteinemię, hipoalbuminemię, hipercholesterolemię, białkomocz nerczycowy oraz erytrocyturię. Ciśnienie tętnicze i wskaźniki czynności nerek były w normie. Kontynuowano leczenie objawowe i uzyskano regresję zaburzeń.

Po 7 miesiącach chłopiec został ponownie przyjęty do szpitala z powodu wystąpienia pełnoobjawowego zespołu nerczycowego. Stwierdzono także małopłytkowość i cechy niedokrwistości hemolitycznej. Testy antyglobulinowe – bezpośredni i pośredni – były ujemne. Przyjęto, że obserwowane zaburzenia odpowiadają aZHM o przebiegu nawrotowym. Rozpoczęto terapię wlewami osocza, którą kontynuowano 14 dni. Białkomocz uległ zmniejszeniu aż do wartości śladowych. W związku z wątpliwościami diagnostycznymi wykonano przezskórną biopsję nerki. W badaniu histopatologicznym wykazano zmiany o charakterze rozlanego mezangialno-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek. Ponieważ stwierdzano NT, zmodyfikowano leczenie

hipotensyjne oraz włączono enalapril jako lek nefroprotektoryny. Ponownie został przyjęty w 35 miesiącu życia z objawami infekcji dróg oddechowych, białkomoczem z hipercholesterolemią, skojarzonym z pełnoobjawowym ZHM (nie wymagającym dializoterapii). Zastosowano wlewy osocza i po ok. tygodniu uzyskano ustąpienie zaburzeń hematologicznych, po 2 tygodniach – normalizację funkcji nerek, po 3 tygodniach – ustąpienie białkomoczu. Podjęto decyzję o przewlekłej terapii profilaktycznymi wlewami osocza jako formy leczenia przewidzianej dla nawrotowych lub przewlekłych MZ o endogennym patomechanizmie. Ze względu na prawdopodobne tło genetyczne zaburzeń, przesłano próbki krwi chłopca w celu identyfikacji podłoża aZHM.

#### Pacjent nr 2

Trzymiesięczną dziewczynkę przyjęto w stanie ciężkim z powodu skąpomoczu. Od 5 poprzedzających dni obserwowano apatię oraz stopniowe powiększanie się obwodu brzucha. Ze względu na skąpomocz oraz biegunkowe stolce z domieszką krwi, obecność schistocytów, niedokrwistość z wysoką retikulocytozą (4%) i małopłytkowość wysunięto podejrzenie ZHM. Fizykalnie stwierdzono wodobrzusze, bledność skóry, prawidłowe ciśnienie tętnicze, tachykardię. W badaniach laboratoryjnych wykazano małopłytkowość, obniżone stężenie Hb i wysokie wartości stężenia dimerów D (18 µg/ml). Przetoczono osocze, koncentrat krwinek czerwonych i płytkowych, nawadniano pozajelitowo, podano furosemid oraz heparynę drobnocząsteczkową. W diagnostyce obrazowej (USG jamy brzusznej oraz TK) uwidoczono masywne wodobrzusze, obecność płynu w lewej jamie opłucnej, niedodmę lewego płuca oraz rozległe obszary o charakterze patologicznych naczyń w okolicy wnęki śledziony i w sąsiedztwie lewej nerki, bez zobrazowania prawidłowej żyły śledzionowej. U dziecka założono drenaż otrzewnowy.

W drugiej dobie hospitalizacji po zastosowaniu nawodnienia dożylnego uzyskano zadowalającą diurezę. Parametry wydolności nerek pozostawały prawidłowe. Uzyskano stabilizację morfologii krwi oraz ujemne wyniki badań serologicznych w kierunku cytomegalii i toksoplazmozy. Po konsultacji radiologicznej, hematologicznej, gastroenterologicznej, nefrologicznej i chirurgicznej stwierdzono, że przyczyną obecnego stanu wydaje się być mikroangiopatia zakrzepowa wtórna do anomalii naczyniowej opisanej w TK o charakterze zespołu Kasabacha-Merritt. Dziewczynkę przekazano do Oddziału Chirurgii w celu kontynuacji leczenia i wykonania embolizacji naczyniaka.

#### Pacjent nr 3

2,5-letni chłopiec został przyjęty z powodu żółtaczki oraz ciemnego zabarwienia moczu. W wykonanych badaniach dodatkowych stwierdzono niedokrwistość, trombocytopenię, hiperbilirubinemię, erytrocyturię, białkomocz. U matki chłopca 3 ciąży zakończyły się samoistnym poronieniem, a przed 11 laty brat chłopca zmarł z powodu aZHM o ciężkim, nawrotowym przebiegu. W badaniu fizykalnym u chłopca zwracała uwagę bledność i zażółcenie powłok skórnych oraz podwyższone ciśnienie tętnicze. W badaniach dodatkowych stwierdzono niedokrwistość, małopłytkowość, hiperbilirubinemię z przewagą bilirubiny pośredniej, podwyższoną aktywność ALT, CPK, LDH, podwyższone stężenie kreatyniny, azotu mocznika, białkomocz, erytrocyturię. Aktywność proteazy ADAMTS-13 wynosiła 597,8 ng/ml (N). Wdrożono leczenie wlewami osocza, przetaczano preparaty krwinek

**Tabela 1.** Wyniki badań laboratoryjnych u dzieci z ZHM

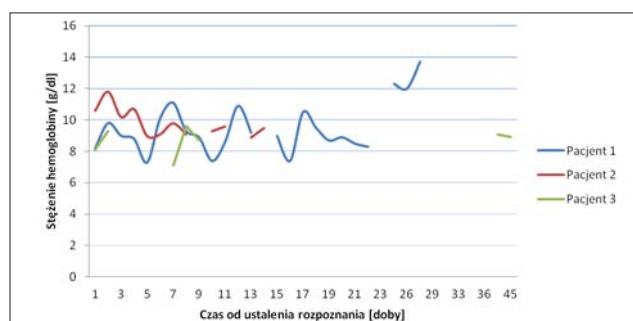
	eGFR [ml/min]	RR [mmHg]	Kreatynina [μmol/l]	pH	HCO <sub>3</sub> [mmol/l]	Retikulo- -cyty [%]	Białko całkowite [g/l]	Kwas moczowy [μmol/l]	Er [T/l]	L [G/l]	PLT [G/l]
Pacjent 1	7,0	130/100	393	7,30	10	3,2	43,9	846	3,36	12,8	70
	7,9	100/70	176	7,47	21,7	ND	45,9	252	3,89	13,6	267
	51,6	100/60	27	7,46	22,1	ND	65,6	151	4,01	12	398
Pacjent 2	19,7	71/50	41	ND	ND	6,76	36,0	529	3,50	10,1	9
	35,5	71/36	23	7,47	18,2	4,0	51,1	68	3,92	7,7	14
	23,1	75/50	35	ND	ND	ND	56,4	82	3,85	6,4	47
Pacjent 3	24,9	99/68	84	7,43	23,5	5,3	60,4	347	3,13	8,9	66
	22,3	130/70	103	7,43	23,4	5,5	87,3	264	3,06	3,9	279
	33,7	90/60	68	7,47	21,6	1,5	82,2	332	3,27	4,3	303

czzerwonych. Ze względu na adekwatną diurezę i umiarkowane obniżenie filtracji kłębuszkowej nie wdrożono leczenia nerkozastępczego. Przesłano próbki krwi chłopca do ewentualnej identyfikacji mutacji genów białek regulatorowych układu dopełniacza (wyniki badania w toku). W trakcie hospitalizacji stan chłopca ulegał systematycznej poprawie, wycofały się wykładniki kliniczne i laboratoryjne ZHM. Stabilizacji uległy wartości eGFR (na poziomie 1/2 stadium przewlekłej choroby nerek). Ze względu na utrzymujący się białkomocz i NT włączono ramipril oraz uzyskano całkowite ustąpienie białkomoczu. Zaplanowano kontynuację terapii osoczem z częstością początkowo co 8–10 dni, a ostatecznie co 14–21 dni. W okresie półtorarocznej obserwacji nie obserwowano nawrotów ZHM. Ostateczną formę przewlekłej terapii można będzie ustalić po uzyskaniu wyników badań genetycznych wyjaśniających mechanizm powstawania zaburzeń prowadzących u pacjenta do rozwoju objawów aZHM.

## OMÓWIENIE

Diagnostyka ZHM jest problematyczna ze względu na rzadkie występowanie choroby, bogatą symptomatologię oraz mnogość potencjalnych czynników wywołujących. Mimo że ZHM opisuje triada objawów, współistnieją często zaburzenia ze strony wielu narządów, które zacierają klasyczny obraz zespołu i są przyczyną trudności w postawieniu prawidłowej diagnozy. Początkowe objawy ZHM występują zazwyczaj w związku czasowym z chorobami infekcyjnymi, zażywaniem leków bądź chorobami przewlekłymi czy procesami autoimmunologicznymi [7, 14]. Każdy z tych czynników może stanowić niezależną przyczynę ZHM. Kolejnym aspektem utrudniającym diagnostykę są ograniczenia dostępu do wysoce specjalistycznych badań laboratoryjnych, w tym genetycznych, dzięki którym możliwe jest określenie mutacji sprawczej [15].

Ogromna większość przypadków ZHM jest związana z przebyciem nieżyty żołądkowo-jelitowego z krwistą biegunką lub zakażenia układu oddechowego [3, 12, 16]. Objawy pojawiają się najczęściej w 10±5 dniu po pierwotnej infekcji. U pacjentki nr 2 wystąpienie objawów było poprzedzone infekcją jelitową. W związku z małopłytkowością i podwyższonym stężeniem dimerów D oraz uzyskanym obrazem radiologicznym można było rozpoznać zespół Kasabacha-Merritt, który manifestował się triadą objawów typowych dla ZHM.

**Rycina 1** Stężenie hemoglobiny u dzieci z ZHM w początkowym okresie leczenia

Objawy ZHM na ogół rozwijają się stopniowo, choć notowane są również przypadki o nagłym początku, kiedy bezpośrednio po ostrym okresie choroby może dojść do schyłkowej niewydolności nerek [5, 16]. Dodatkowe objawy w ZHM są skutkiem uszkodzenia wielu narządów w przebiegu przetrwałej, patologicznej aktywacji układu dopełniacza i związanej z nią destrukcji komórek – np. krwotoczne zapalenie jelita grubego, ostre zapalenie trzustki, obecność obrzęku lub mikrozakrzepów w obrębie OUN z objawami neurologicznymi, zaburzenia czynności wątroby, rzadziej zapalenie mięśnia sercowego i zmiany śródmiąższowe w płucach. Objawy laboratoryjne obok klasycznych (zgodnie z definicją) obejmują obecność 2–10% schistocytów i innych form uszkodzonych erytrocytów, podwyższoną leukocytozę, wzrost aktywności LDH, wzrost stężenia bilirubiny bezpośredniej, haptoglobiny i wolnej hemoglobiny w osoczu, hiperurykemię. Charakterystyczne jest nieproporcjonalnie wysokie stężenie kwasu moczowego względem wzrostu stężenia kreatyniny. Zaburzenia składu elektrolitów występują najczęściej pod postacią hiponatremii, hipokalcemii, hypoalbuminemii, kwasicy metabolicznej. Hiperkaliemia wskazuje na zaawansowaną niewydolność nerek [4, 6, 16].

Objawy uszkodzenia nerek manifestują się często zmianami o charakterze zespołu nefrytycznego lub krwinkomoczu, oligurią, NT, obrzękami, zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego oraz rzadko białkomoczem nerczycowym [4]. U pacjenta nr 1 nawracające objawy przemawiały za rozpoznaniem zespołu nerczycowego. Jednak powiązanie stanu klinicznego z małopłytkowością oraz z niedokrwistością hemolityczną pozwoliło wysunąć podejrzenie aZHM o charakterze nawrotowym. Biopsje nerek uzyskane od pacjentów często potwierdzają obecność zakrzepów w kłębuszkach nerkowych [10, 17]. W ocenie biopsjatu nerki pobranego u chłopca opisano natomiast obraz rozlanego rozplemu mezangium,



wykluczając tym samym MZ jako bezpośrednią przyczynę uszkodzenia nerek. Występujące zmiany mogą sugerować chorobę gęstych depozytów lub inną glomerulopatię z kręgu zaburzeń w układzie dopełniacza [17].

Ostatnie doniesienia potwierdziły, że mutacje wyłączające genu dla kinazy epsilon diacyloglicerolu (DKGE), która jest spotykana w śródbłonku naczyń krwionośnych, m.in. kapilar kłębuszka nerkowego i podocytach, mogą również wywoływać aZHM [18].

Wrodzony niedobór proteazy ADAMTS13, który występuje w okresie noworodkowym lub w późniejszym dzieciństwie, jest określony mianem zespołu Upshaw-Schulmana, postać nabyta jest związana natomiast z obecnością przeciwciał przeciw ww. proteazie i ujawnia się u dzieci starszych jako ZHM lub u osób dorosłych jako zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP) [13]. U pacjenta nr 3 w związku z podejrzeniem rodzinnego charakteru zespołu przeprowadzono rozszerzoną diagnostykę [1, 2, 3, 9] ukierunkowaną na poszukiwanie nieprawidłowości w układzie dopełniacza oraz niedoboru proteazy ADAMTS13. Aktywność badanej proteazy mieściła się w zakresie normy. Równolegle wykonywane są badania genetyczne w kierunku określenia tła aZHM.

Długoterminowa obserwacja pacjentów z atypowym ZHM pozwala na ocenę odległego rokowania, które bezpośrednio zależy od patologii leżącej u podstaw choroby. Ustalenie postaci atypowego ZHM ułatwia racjonalny wybór dalszego postępowania leczniczego i/lub profilaktycznego związanego z zapobieganiem nawrotom choroby w nerce własnej lub po jej przeszczepieniu.

## PIŚMIENNICTWO

1. Neild GH. Haemolytic-uraemic syndrome in practice; Lancet 1994; 343: 398–401.
2. Van Why SK, Avner ED. Hemolytic – Uremic Syndrome; [W] Nelson Textbook of Pediatrics; [red] Kliegman RM, Bonita F, Stanton BF, Schor NF, RE; Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 19th ed. 2011, 1791–1794.
3. Keir LS, Marks SD, Kim JJ. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies; Drug Des Devel Ther. 2012; 6: 195–208.
4. Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome; Pediatr Nephrol. 2008; 23: 1303 – 1308.
5. Rahman RC, Cobeñas CJ, Drut R, Amoreo OR, Ruscasso JD, Spizzirri AP, i wsp. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: retrospective analysis of 54 children. Pediatr Nephrol. 2012; 27: 229 – 233.
6. Picard C, Burtey S, Bornet C, Curti C, Montana M, Vanelle P. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. Pathol Biol. (Paris) 2015; 63: 136–143.
7. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, i wsp. The European Paediatric Study Group for HUS. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 687–696.
8. Geerdink LM, Westra D, Van Wijk JA, Dorresteijn EM, Lilien MR, Davin JC, i wsp. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics; Pediatr Nephrol. 2012; 27: 1283 – 1291.
9. Franchini M. Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment. Clin Chem Lab Med. 2015 Mar 18. pii: /j/ cclm.ahead-of-print/cclm-2015-0024/ cclm-2015-0024.xml. doi: 10.1515/cclm-2015-0024.
10. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, i wsp. for HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol. 2015 Apr 11. Epub ahead of print. PMID: 25859752.
11. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Goodship TH, i wsp. Atypical aHUS: State of the art. Mol Immunol. 2015; 67: 31–42.
12. De D, Waters AM, Segal AO, Trautmann A, Harvey EA, Licht C. Severe atypical HUS caused by CFH S1191L — case presentation and review of treatment options. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 97 – 104.
13. McDonald V, Liesner R, Grainger J. Acquired, noncongenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children and adolescents: clinical management and the use of ADAMTS 13 assays. Blood Coagul. Fibrinolysis 2010; 21: 245–250.
14. Jander A, Krakowska A, Tkaczyk M. Atypowy zespół hemolityczno-mocznicy – opis przypadku. Med Og Nauk Zdr. 2013; 19: 75–77.
15. Żurowska A. Zespół hemolityczno-mocznicy u dzieci i młodzieży. Forum Nefrol. 2012; 5: 283–288.
16. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. Pediatr Nephrol. 2012; 27: 1407 – 1410.
17. Noris M, Remuzzi G. Glomerular Diseases Dependent on Complement Activation, Including Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Membranoproliferative Glomerulonephritis, and C3 Glomerulopathy: Core Curriculum 2015. Am J Kidney Dis. 2015; 66: 359–375.
18. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, i wsp. Recessive mutations in *DKGE* cause atypical hemolytic-uremic syndrome. Nat Genet. 2013; 45: 531–536.

# Diagnostic difficulties in establishing the cause of hemolytic uremic syndrome in children

## ■ Abstract

**Introduction.** Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a complex of symptoms with heterogeneous etiology, constituting the most common cause of acute kidney injury (AKI) in children below 4 years of age. Although there are simple diagnostic criteria, in clinical practice difficulties are observed, usually associated with the determination of HUS cause.

**Material and methods.** The study presents the course of diagnosis and treatment of three children with pre-established clinical diagnosis of HUS.

The first patient was admitted to hospital at the age of 5 months, when he presented the "classic" HUS symptoms preceded by an episode of acute diarrhea. After successful treatment of the first episode, in the next 30 months, 6 relapses of the "active" phase of HUS were observed, combining the features of HUS and nephrotic syndrome. The introduction of prophylactic plasma infusions currently enables maintaining the boy in the remission phase.

The second child was sent to hospital at the age of 3 months because of a triad of symptoms typical of HUS. The ultimate explanation for the observed abnormalities proved extensive retroperitoneal vascular malformation with secondary activation of intravascular coagulation.

The third patient was a 2.5-year-old boy, who manifested mild symptoms of HUS. Family history was remarkable (the death of his brother because of extremely severe HUS of persistent, relapsing course). A complete remission of the symptoms was obtained by repeated plasma infusions treatment.

**Conclusions.** In the case of coexistence of hemolytic anemia, thrombocytopenia and AKI, it is necessary to take into account also the other causes than HUS. Differentiation of the mechanisms leading to the development of HUS translates into a wide range of treatment modalities in this group of patients. Properly selected therapies offer the opportunity for a quick remission free of severe complications.

## ■ Key words

hemolytic-uremic syndrome, child, acute kidney injury