

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MODOVA
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

Sindromul hemolitico-uremic la copii

Bernic Jana, Emil Ceban, Ciuntu Angela

Compendiu

Chișinău 2024

CZU 616.61-053.2-008.64

B 49

Lucrarea a fost aprobată de Consiliul metodic central al USMF „Nicolae Testemițanu”; proces-verbal nr. 05 din 20.03.2023.

Autori:

Jana Bernic – dr. hab. șt. med., prof. univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Emil Ceban – dr. hab. șt. med., prof. univ., membru corespondent al AȘM, Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Angela Ciuntu – dr. hab. șt. med., prof. univ., Departamentul de pediatrie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Recenzenți:

Doghier Lidia, dr. șt. med., conf. univ.

Dănilă Alina, dr. șt. med., conf. univ.

Compendiu la tema: „Sindromul hemolítico-uremic la copii” este elaborat în conformitate cu programul de instruire a studenților și rezidenților în cadrul Catedrei de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Redactor: Batîr Valentina

Machetare computerizată: Marina Dimitriu

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Bernic, Jana.

Sindromul hemolítico-uremic la copii: Compendiu / Bernic Jana, Ceban Emil, Ciuntu Angela; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Chișinău: [S. n.], 2024 (Print-Caro). – 31 p.: fig.

Bibliogr.: p. 29-31 (40 tit.). – [50] ex.

ISBN 978-9975-180-19-1.

616.61-053.2-008.64

B 49

Tipar executat la Tipografia *Print-Caro*

ISBN 978-9975-180-19-1.

Lista de abrevieri:

SHU – sindrom hemolitic uremic
aSHU – sindrom hemolitic uremic atipic
BRC – boala renală cronică
STEC – Shiga-toxin asociat E. Coli.
HTA – hipertensiune arterială
LDH – lactatdehidrogenaza
LRA – leziune renală acută
MCP – proteina cofactorului membranelor
RFG – rata filtrației glomerulare
TMA – microangiopatie trombotică
VT – verotoxină
PTT – purpură trombotică trombocitopenică
PCR – Proteina C reactivă
LES – lupus eritematis sistemic
STx – toxina Shiga-like
GB3 – globotriozilceramid
SNC – sistemul nervos central
AVC – accident vascular cerebral
DGKE – diacydiacylglycol kinase Σ
HIV – virus imunodeficienței umane
IECA – inhibitori de enzimă de conversie

CUPRINS

1. Istoric	5
2. Epidemiologie	5
3. Etiologie	7
4. Fiziopatologie	7
5. Tabloul clinic al D ⁺ SHU	11
6. Histopatologie	15
7. Examinări paraclinice	16
8. Diagnostic pozitiv	19
9. Diagnostic diferențial.....	22
10. Factori de risc.....	24
11. Tratamentul	25
12. Evoluția bolii.....	28
Bibliografie	29

Introducere. Sindromul hemolitic uremic (SHU) reprezintă cea mai frecventă cauză de leziune renală acută la sugar și copilul mic, constituind în același timp o cauză semnificativă de mortalitate acută și de morbiditate cronică. SHU reprezintă o serie de manifestări cauzate de apariția concomitentă a anemiei hemolitice microangiopatie, trombocitopeniei și a leziunii renale acute [5, 6, 9].

SHU asociază încă multe complicații severe, iar incidența acestui sindrom a crescut față de anii '50 ai secolului trecut. Considerat inițial a fi o boală renală, cu manifestări hematologice secundare, SHU este de fapt o boală sistemică, o microangiopatie sistemică hemoragică.

1. Istoric

Termenul „sindrom hemolitic uremic” a fost introdus pentru prima dată în anul 1955, către hematologul pediatru elvețian Conrad von Gasser care a raportat cinci cazuri de pacienți cu SHU decedați în faza acută a bolii. Cu toate acestea, numai în anul 1983 Karmali și colab. au făcut o legătură între SHU-ul sporadic de origine postdiareică, necunoscută până atunci, și toxina produsă de tulpini specifice de *E. coli* pe care le-au depistat în scaunele copiilor afectați. Această toxină era toxică pentru celulele Vero (o linie de celule epiteliale renale izolate din maimuța verde africană), de unde și denumirea de *verotoxină*.

În același an, Dr. O'Brien și colab. au izolat o toxină letală din tulpina H7 E. coli O157: H7, care seamănă structural cu cea din *Shigella dysenteriae* tip 1 și au denumit-o toxina Shiga. V-om menționa, că, anterior descoperirii importante a lui Karmali et al's, D⁺SHU a fost asociată cu diarea infecțioasă SD1 încă din 1975.

2. Epidemiologie

SHU este o microangiopatie trombotică caracterizată prin triada clasică de anemie hemolitică microangiopatică (TMA), trombocitopenie și leziunea renală acută (LRA) [5, 6, 7]. SHU provocat de *Escherichia coli* producătoare de toxină Shiga (STEC) cuprinde circa 85-90% din toate cazurile cu o incidență variabilă în diferite regi-

uni geografice, variind de la 4 la 1.000.000 în Australia, 7,8-19 la 1.000.000 în SUA, 9,6-44 în Europa și până la 100-170 la 1.000.000 în Argentina. Incidență estimată aSHU (SHU-a) este de 0,11-0,23 la 1.000.000 în țările europene cu ponderea de 5-10% din totalul de cazuri de SHU [1, 7, 15].

Cea mai mare incidență a D⁺ SHU este raportată în rândul copiilor cu vârsta mai mică de 6 ani, în timpul lunilor de vară și toamnă. Prevalența D⁺ SHU este strâns legată de incidența STEC (*E. Coli enterohemoragic*), iar principalul rezervor pentru agenții patogeni STEC este tractul gastrointestinal al bovinelor sănătoase [1, 2, 8].

Numărul cazurilor de îmbolnăvire cu D⁺ SHU este de regulă sporit în zonele rurale cu o industrie de producție a cărnii dezvoltată. Cea mai mare incidență a D⁺ SHU în lume a fost raportată în Argentina, în timp ce, în Canada, a fost atestată în provincia Alberta; ambele regiuni geografice au dezvoltat industrii de producție a cărnii de vită [1, 8, 38].

Clasificarea SHU

Clasificarea etiologică a SHU [7]

Cauze primare fără maladii coexistente, datorate tulburărilor sistemului complement

- Mutații în genele complementului
- Anticorpi către factorul H al complementului
- Erori înnăscute ale metabolismului cobalaminei C
- Mutații în gena diacydiacylglyrol kinase Σ (DGKE)

Cauze secundare

- Infecții
 - ECTS
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - Virus imunodeficienței umane (HIV)
- Medicamente, în special, la copii cu cancer sau transplant
- Maladii autoimune lupus eritematos sistemic (LES)
- SHU tipic
- SHU atipic (aSHU)

3. Etiologie

Anumite forme de glomerulonefrită, transplantul medular, mononucleoza infecțioasă, infecția cu *H. pylori*, hipertensiunea malignă, administrarea de medicamente antiplachetare (ticlopidină), tratamentele cu L-asparaginază și vincristină, stafilococul auriu și *Streptococcus pneumoniae* reprezintă afecțiuni, medicamente și germeni implicați în etiologia SHU [9].

Prodromul ISHU tipic este colita hemoragică. Forma enterohemoragică a *E.coli* este asemănătoare cu forma enteropatogenică a *E.coli*, cauză de diaree apoasă la copil. Agresivitatea acestei bacterii este dată de o serie de factori de virulență adiționali, responsabili de manifestările hemoragice ale bolii. Prototipul este *E.coli* 0157:H7. Germenele a fost identificat pentru prima dată ca patogen în anul 1982 în timpul unei epidemii de colită hemoragică declanșată de consumul de hamburgeri contaminați. D⁺ SHU definește o patologie complexă, acută, caracterizată într-o primă fază prin diaree, urmată la foarte scurt timp de leziunea renală acută [11].

4. Fiziopatologie

D⁺ SHU

Severitatea infecțiilor cu STEC depinde de tipul acestor tulpini și de prezența factorilor de virulență. Tulpinile foarte virulente, Stx2 și Stx2c, posedă gena *eae* care codifică intimina. Este foarte probabil ca o mare cantitate de agenți toxici, activați de mucus *in vivo*, să compenseze absența intiminei, moleculă ce mediază adeziunea intestinală a STEC pozitiv, promovând astfel transportul eficient al Stx dinspre intestin către circuitul sangvin.

Rezervorul principal de *E.coli* 0157:H7 sunt cornutele sănătoase, fecalele de animale, dar și muștele. Germenul patogen în cauză s-a izolat și în eșantioane de carne proaspătă de vacă, porc, miel și păsare, în apa de băut, lapte crud, brânză, iaurt, maioneză, fructe și legume [7].

Germenii se distrug de obicei la căldură, dar se pot interioriza și rămân virulenți dacă temperatura de preparare nu este suficient de ridicată. Doza necesară infectării este foarte mică; mai puțin de 50 de

bacterii viabile izolate în anumite tipuri de salam au fost asociate cu declanșarea bolii. O cale de răspândire a boii este și contactul direct cu persoane/animale infectate. Persoanele care au intrat în contact direct cu pacienți diagnosticați cu SHU (50% din cazuri) pot face gastroenterită, elimină asimptomatic germeni în fecale sau fac sero-conversie [29].

Ingerată, toxina *E.coli* se multiplică în colon; există 2 tipuri de toxine, Stx1 și Stx2, molecule similare toxinei Shigella.

Aderența bacteriană la epiteliul intestinal duce la eliberarea de verotoxină (VT), o toxină extrem de agresivă de tip Shiga („Shiga-like”), care, prin transcitoză, ajunge la nivelul mucoasei intestinale determinând leziuni microvasculare (tromboză, hemoragii, necroze), manifestate prin diaree sanghvinolentă. Afectarea peretelui intestinal, corelată cu absorbția toxinei în tractul gastrointestinal, determină atât modificări locale, cât și leziuni severe multiorganice.

Există două subtipuri principale de VT: VT1 și VT2; majoritatea tulpinilor de *E.coli* 0157:H7 produc VT2, cu care se asociază de obicei SHU [7].

VT intră în circuitul sangvin, determinând o reacție inflamatorie vasculară (endotelială) la nivelul vaselor renale și al tuturor țesuturilor, urmată de injuria renală acută și consumpție plachetară. Trombocitopenia rezultată nu afectează valorile serice ale fibrinogenului, factorilor de coagulare și ale produșilor de degradare a fibrinei, care se situează în limite normale în contextul unui SHU, nefiind vorba despre un sindrom de coagulare intravasculară diseminată.

În cursul procesului de hemoliză microangiopatică, cheagurile plachetare (microtrombii) distrug hematii și le modifică forma (schizocite), cauzând anemie severă. Reducerea fluxului sanguin renal prin vasele îngustate scade fluxul sangvin către organele importante, rinichiul și sistemul nervos central fiind primele afectate [33].

Structura verotoxinei

În compoziția VT există subunitatea A, enzimatic activă, și cinci subunități de legătură B. Pentru majoritatea VT, receptorul este globotriozilceramidul (GB3), un glicolipid neutru conținut, în diferite

cantități, de membranele celulelor eucariote. GB3 este identic cu antigenul Pk eritrocitar, cu CD77 din centrul germinal al limfocitelor B și cu antigenul limfomului Burkitt. Fiecare subunitate B a VT se leagă de fracțiunea carbohidrată a câte trei molecule de GB3. Prin endocitoză, toxina ajunge în interiorul celulei și este transportată în aparatul (rețeaua) Golgi. Subunitatea A este clivată în fragmentul A1, enzimatic activ, și A2, care rămâne legat de subunitățile B. Fracțiunea A1 ajunge în reticulul endoplasmatic, unde clivează ARN ribozomal, împiedică legarea ARN de transfer, inhibă sinteza proteică și determină în final moartea celulei [16].

E.coli 0157:H7 poate fi izolat în coproculturi în primele șapte zile de boală; posibilitățile de izolare a germeului scad spre 30% în ziua a șasea, prin urmare *E.coli* producător de VT trebuie cercetat în coproculturi în orice diaree cu sânge. *E.coli 0157:H7* nu poate fi deosebit de alte tipuri de *E.coli* pe medii tradiționale, se impune deci ca indicele de suspiciune clinică să fie foarte mare. Detectarea VT libere în scaun poate fi făcută în 50% din cazuri și cât mai precoce în cursul bolii, în timp ce dozarea față de germeni producători de VT se poate face numai la câteva săptămâni de la debutul bolii [31].

aSHU

Patogeneza aSHU asociată cu infecțiile invazive cu *Streptococcus pneumoniae* este legată de efectul enzimei pneumococice neuraminidaza. Se estimează faptul că prin expunerea antigenului T pe suprafața celulelor endoteliale, această enzimă face ca celulele endoteliale să fie vulnerabile la leziuni printr-un răspuns imun, care declanșează cascada evenimentelor ce duc la microangiopatie trombotică (TMA) și SHU. În aproximativ 50% din cazurile de aSHU sunt implicate variații ale genelor ce codifică proteinele care participă la controlul sistemului de complement. După cum se poate observa în Figura 1, mutațiile genelor care codifică factorii de complement H, I și B, trombomodulina, C3 și proteina cofactorului de membrană au ca efect activarea anormală a sistemului de complement. Autoanticorpii împotriva factorului H cu sau fără mutații asociate cu proteine legate de factorul de complement H au fost, de asemenea, descrise. Recent, o mutație a genei care codifică enzima diacilglicerolkinaza

s-a dovedit a fi responsabilă de un anumit număr de cazuri de aSHU familiale, de un complement printr-un mecanism independent [3, 37, 40].

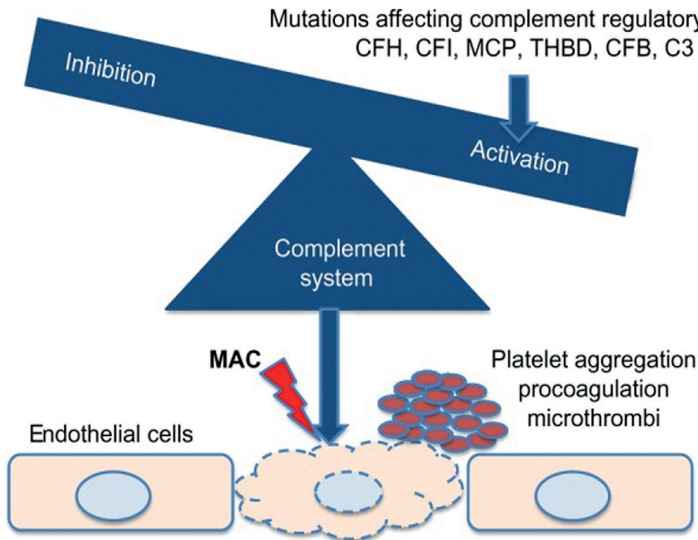


Figura 1. Variațiile genetice care afectează factorii complementului sau proteinele reglatoare ale complementului care determină activarea complementului, ceea ce duce la microangiopatie trombotică și sindrom hemolitic uremic. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014; 7: 231–239.

Colectarea anamnesticalui [13]:

- *anamneza epidemiologică*: consumul de carne prelucrată termic neadecvat; consumul de lapte nepasteurizat/nefiert; precizarea sursei de apă pentru consum; prezența cazurilor familiale concomitente de diaree acută/ SHU (transmiterea prin contact)
- *istoricul bolii*: prodrom de diaree acută hemoragică; apariția la a 1-3-a zi a palidității marcate, slăbiciunii generale, edemelor periorbitale/periferice, hipertensiunii arteriale, anuriei; prodrom sugestiv pentru infecție cu *S.pneumoniae*: OMA, sinusită acută, pneumonie comunitară, meningită; prodrom de infecție respiratorie acută (aSHU).

- *anamneza familială*: prezența cazurilor familiale de SHU (cca 30% din cazurile de aSHU au istoric familial pozitiv).
- *anamneza patologică*: episoade anterioare de SHU; istoric de glomelurulopatii primare; LES; copil cu transplant de organ solid; medicamente (quinina, interferoni, agenți antitumorali, inhibitori de calcineurină etc.).

5. Tabloul clinic al D⁺ SHU

Tabloul clinic al D⁺ SHU este de obicei precedat de o formă severă de gastroenterită infecțioasă, care începe mai frecvent la 3 zile de la consumul alimentelor sau apei contaminate cu STEC. În unele studii, au fost raportate perioade de incubație cuprinse între 1-12 zile. Incubația bolii durează în general trei-patru zile (1-12 zile). Diareea este inițial nonsangvinolentă, fiind însoțită de crampe abdominale, tenesme și vărsături. Febra la debut nu este obligatorie. La 72% dintre pacienți diareea devine sangvinolentă după una-două zile, persistând aproximativ o săptămână. În 95% din cazuri colita hemoragică se vindecă, iar 5% din cazuri evoluează în SHU [20, 22].

Vârsta pacienților este între șase luni și patru ani, boala apare în special în lunile de vară, în familii cu nivel socioeconomic, în general, ridicat.

După câteva zile de boală diareică se instalează, relativ brusc, simptomele: paloare; edeme; oligurie/anurie; hipertensiune arterială (HTA), până la LRA, chiar dacă diareea pare să se amelioreze; Pacienții prezintă dureri și sensibilitate abdominală accentuată, iritabilitate, convulsii, halucinații, pareze, afectare oculară.

Rinichiul este organul cel mai frecvent afectat și aproximativ jumătate dintre pacienții cu D⁺ SHU afectați necesită dializă. De asemenea, alte sisteme de organe pot fi afectate, inclusiv sistemul nervos central și sistemele gastrointestinal, cardiac și musculo-scheletic [35].

Leziunea renală acută se caracterizează prin progresia spre oligoanurie și dezechilibre electrolitice severe, care necesită terapie de substituție renală la 50-70% dintre pacienți. Leziunea renală acută la pacienții cu STEC-SHU variază de la anomalii asimptomatice ale

sistemului urinar până la boală cronică renală în stadiu final. Proteiuria este de obicei ușoară și a fost descrisă la 30% dintre pacienți, în asocieră cu hematurie la 6,6% și leucociturie în 26%. Între 30% și 61% dintre pacienții cu STEC-SHU necesită terapie de substituție renală pe parcursul bolii, cu o durată medie de oligurie sau terapie de substituție renală de 9–10 zile; și 15% dintre copii dezvoltă hipertensiune arterială.

Severitatea afectării renale la copilul cu SHU are mai multe explicații: rinichiul uman conține niveluri ridicate de GB3 în cortex, în celulele epiteliale, endoteliale și în mezangiu. VT1 are afinitate pentru glomerulul sugarului, neafectând rinichiul adult. Procesul patologic se diminuează progresiv după vârsta de doi ani. VT1 se leagă de tubii colectorii și de tubii contorți distali atât la copil, cât și la adult. Afinitatea glomerulară a VT, legată de vârstă, marchează severitatea SHU la copil față de adult. Legătura dintre severitatea complicațiilor infecției cu *E.coli 0157:H7* și statusul imunitar este discutabilă [35].

Afectarea extrarenală

Rinichiul și sistemul nervos sunt organele cele mai vulnerabile în STEC-SHU, dar sunt implicate și alte sisteme de organe [17, 22].

Manifestările neurologice

Afectarea neurologică constituie una dintre cele mai severe complicații ale STEC-HUS, fiind responsabilă pentru majoritatea deceselor pacienților. Manifestările neurologice sunt legate de HTA, tulburări electrolitice (hiponatremie) și microtromboze la nivelul sistemului nervos central. Convulsiile și coma, apărute în 5-20% din cazuri, sunt cauze de mortalitate crescută. Manifestările neurologice sunt diferite și diverse: alterări ale stării de conștiență, confuzie, convulsii – 25% din cazuri (stare de rău convulsiv), agitație, halucinații, sindrom piramidal/extrapiramidal, hemipareze, hemiplegii, tulburări de vedere/orbire, dizabilități severe persistente/permanente. Edemul cerebral și herniile cerebrale sunt implicate în cazurile de deces.

Aproximativ 25% dintre pacienții cu STEC-SHU dezvoltă simptome neurologice la patru zile după debutul bolii [17, 22].

Cele mai frecvente două simptome neurologice sunt coma și convulsiile, dar au fost descrise și diverse defecte focale, sindroame piramidale sau extrapiramidale. În timpul focarului cu O104: H4, în care jumătate dintre pacienți au prezentat simptome neurologice, convulsiile epileptice au fost observate la 20%, iar deficiență cognitivă sau afazie la 67,3% cazuri.

Manifestările cardiace sunt determinate de miocardită, insuficiență cardiacă secundară tulburărilor miocardice, distensiei volemice sau anemiei, anevrism cardiac sau cardiomiopatie. Deși mai rar întâlnit infarctul miocardic acut reprezintă o altă complicație severă care poate pune viața în pericol la pacienții cu STEC-SHU. Incidența nu a fost evaluată, chiar dacă leziunile histologice au fost identificate în 30% din cazurile de autopsie, manifestările clinice (ischemie cardiacă, tulburări de ritm, stop cardiac) se estimează a fi prezente la mai puțin de 10% pacienți pediatrici cu STEC-SHU. De asemenea, a fost înregistrată implicarea pericardului cu tamponada cardiacă [17, 22].

Manifestările abdominale au drept cauze: pancreatita, obstrucția intestinală prin alte tipuri de dureri abdominale și diaree sangvinolentă (din gastroenterite, apendicită, boli inflamatorii intestinale, invaginația intestinală, posibila afectare hepatică, prolapsul rectal.

Simptomele sunt nespecifice, incluzând greață, crampe, dureri abdominale și diaree, care este inițial apoasă, ulterior devine sangvinolentă în mai mult de 70% din cazuri, în 2-3 zile de la debutul simptomelor. Infecțiile cu *E. coli* producătoare de toxine Shiga aparținând familiei STEC pot provoca leziuni extinse ale colonului cu crampe abdominale, și o colită hemoragică severă. Au fost descrise de asemenea forme mai ușoare, cu simptome minime și diaree fără sânge [17, 22].

În 85-90% din cazuri, gastroenterita este autolimitată, iar simptomele cedează sau dispar după 5-8 zile de la debutul lor, ceea ce duce la o recuperare completă. Complicațiile colitei infecțioase inclusiv perforația intestinală sau hemoragia masivă, pot fi fatale; cu toate acestea, cea mai frecventă și mai severă complicație a infecțiilor cu STE, care se dezvoltă la 10-15% din pacienții afectați, în a 7-10-a zi de la debutul simptomelor [17, 22].

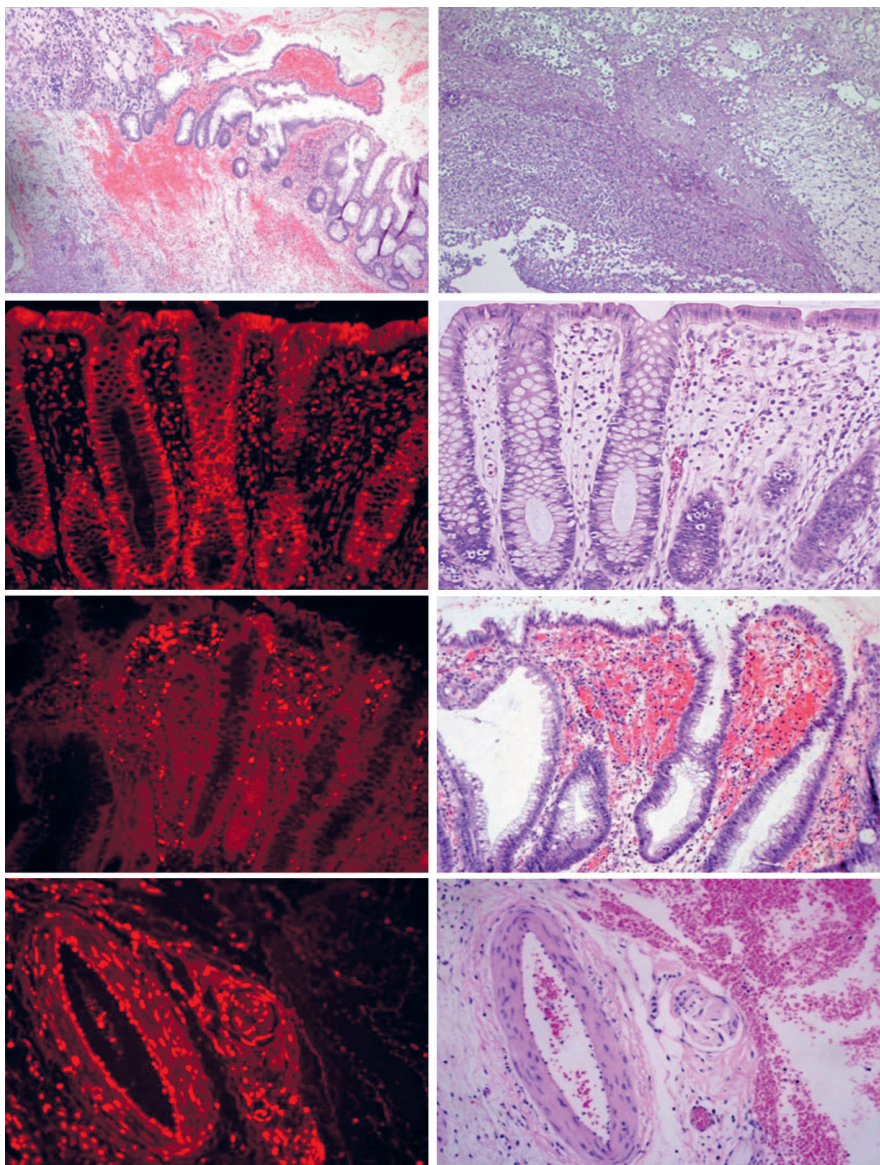


Figura 2. Patologie intestinală la pacienți cu EHEC (*Escherichia coli* enterohemoragică) asociată cu SHU: leziuni de colon, hemoragii, edem, necroză în regiunea submucoasă. Colonul sigmoid a fost îndepărtat parțial rezecat la 2 pacienți cu infecții asociate cu EHEC. În țesuturi sunt prezente hemoragii (săgețile scurte), edeme (săgețile lungi) și infiltrate inflamatorii.

Manifestările respiratorii (stop respirator) pot apărea în contextul unei detrese respiratorii acute.

Tabloul clinic al aSHU

Tabloul clinic al aSHU nu este precedat de diaree sangvinolentă, simptom caracteristic unei infecții cu *E. coli* heterohemoragică; cu toate acestea, deoarece în majoritatea cazurilor este implicată dereglarea sistemului complementului, este frecvent declanșat de un factor infecțios, inclusiv gastroenterita cu diaree. De aceea, inițial poate fi dificil de diferențiat acest sindrom de D⁺ SHU. Mai mult de 60% dintre pacienții cu aSHU prezent în copilărie – majoritatea la copii cu vârsta mai mică de 2 ani, este de asemenea un criteriu comun pentru D⁺ SHU. Vom menționa că, spre deosebire de aSHU, D⁺ SHU mai rar afectează copiii mai mici de 1 an și aproape nu evoluează niciodată înainte de vârsta de 6 luni. Manifestările clinice sunt nespecifice. Ele depind de factorul declanșator al infecției sau de TMA sistemic în curs de dezvoltare, fiind similare cu simptomele depistate în D⁺ SHU [13, 22, 24, 25, 26].

6. Histopatologie

La nivelul arteriolelor aferente, mai rar eferente, se constată tumefacție endotelială, depozitare de substanțe fibrinoide subendoteliale și tromboza arteriolelor. La nivelul glomerulilor se observă tumefacția și dilatația capilarelor celulelor endoteliale. În evoluție, apar depozite de fibrină în capilare, cu tromboză și hialinoză consecutivă. Afectarea tubulară focală, sau segmentară, cu necroză și atrofie tubulară, semnifică evoluția progresivă a bolii. S-au descris și modificări interstițiale. Studii experimentale, utilizând Stx, evidențiază modificarea tuturor celulelor renale cu afectare endotelială, mezangială, tubulară și podocitară. Alături de toxina Stx, sunt implicate lipozaharide, hemolizina, *cytolethal distending toxin* (depistată în STEC-0157:H7 și ser) și proteaza EspPa ce clivează factorul V, depistată în serotipurile STEC [14].

Diagnosticul pozitiv renal este dominat de leziuni de microangiopatie asociate, de obicei, cu microtromboze și leziuni ischemice.

Glomerulii apar măriți în volum, cu perete capilar îngroșat, cu subțierea lumenului capilar, tumefierea celulelor endoteliale și acumulare de material amorf în spațiul subendotelial. Infiltratul leucocitar este semn precoce de boală, iar microtrombozele determină ocluzia anselelor capilare glomerulare. Se mai descriu leziuni de necroză focală glomerulară, necroze corticale și modificări tubulointerstițiale (Fig. 3).

Microtromboze se pot depista și în alte organe: plămân, cord, ficat, pancreas, suprarenale, creier, tiroidă, timus, ovare și ganglioni limfatici.

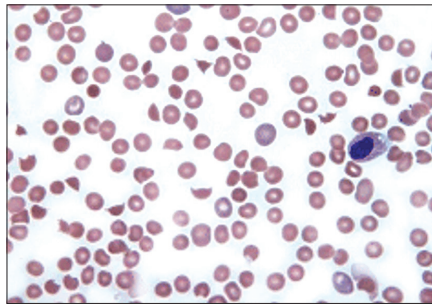


Figura 3. Morfologia celulelor roșii în SHU. Fragmentarea eritrocitelor în schizocite. Se notează reducerea numărului de trombocite, care reprezintă un tablou tipic pentru SHU. Schizocitele sunt fragmente cu formă neregulată, fără paloare centrală la microscopie. (Barcellini & Fattizzo 2015). Slide taken from (<https://emedicine.medscape.com/article/779218-workup>) (accessed December 2016).

7. Examinări paraclinice

Triada clasică descrisă în SHU asociază *anemie moderată/severă* cu hematii modificate structural, fragmentate (schizocite), *trombocitopenie moderată/severă* și *uremie* (uree și creatinină serică crescute). Durata de viață a hematiilor și trombocitelor este scăzută. Leucocitoza asociată cu deviere spre stânga poate fi impresionantă. Hiponatremia, hiperpotasiemia, hiperfosfatemia și hiperglicemia sunt semne întâlnite constant. Amilazele și lipaza serică crescute sunt în egală măsură rezultatul afectării hepatice și renale. Hematuria, proteinuria, piuria și cilindruria, sunt frecvente. Hemograma completă și frotiul de sânge periferic evidențiază prezența anemiei, hemolizei și trom-

bocitopeniei. Leucocitoza severă (și progresiv crescândă), trombocitopenia pronunțată și depistarea eritrocitelor fragmentate (schizocite) sunt primele investigații ce sugerează SHU în evoluție. Nivelul crescut al lactatdehidrogenazei (LDH) este un indicator precoce al SHU.

Sunt necesare, de asemenea, teste rapide VT1 și VT2, coproculturi pentru tipizarea *E.coli* și determinări genetice (serice, salivare) pentru depistarea factorilor de virulență prin PCR [21].

Examinări paraclinice în SHU tipic

Investigații de laborator [13, 28, 30, 32, 34]

Obligatorii:

- Hemoleucograma cu numărul trombocitelor
 - Frotiu periferic pentru schizocite; reticulocite
 - Lactat dehidrogenaza, haptoglobina
 - Sumarul urinei
 - Analiza biochimică a sângelui: transaminaze, bilirubina totală și indirectă, LDH, ureea, creatinina, RFG, electroliți, glucoza, amilaza
 - Proteina C-reactivă
 - Test Coombs direct
 - Fibrinogen, protrombina, INR
 - Coprocultura, examinări serologice pentru identificarea infecției STEC
- Complementul, fracțiile 3 și C4.

Examinări instrumentale [30, 32]

Obligatorii:

- Ecografia reno-urinară
- Ecografia cavității abdominale

La necesitate:

- Ecografia cavității pleurale
- Ecografia cordului
- ECG
- CT fără contrast sau RMN a sistemului nervos central (SNC)

Evaluarea paraclinică în aSHU: [23]

- Complementul, fracția C3;
- Test pentru anticorpi anti-factor H;
- Citometrie de flux pentru determinarea proteinei cofactor membranară (MCP, CD46) pe neutrofile;
- Secvențierea CFH, CFI, CFB, C3, CD46, THBD și DGKE.

Se sugerează că pacienții cu anticorpi anti-FH asociați cu SHU nu necesită în mod obișnuit screening pentru examinarea genetică.

Consultul specialiștilor [23]

La necesitate

- hematolog
- neurolog
- chirurg
- specialist în hemodializă
- endocrinolog
- cardiolog

Indicații pentru testarea genetică în aSHU [39]

Când?

- **Primul episod de SHUa:** Inițierea screening-ului genetic după confirmarea că nu există boală cauzală, lipsa infecției cu STEC, absența deficienței ADAMTS 13 severe și lipsa hiperhomocisteinemie/acidurie metil-malonic.
- **Inițierea promptă pentru screening-ul genetic în cazul:**
 - Recidive ale SHU
 - Antecedente familiale de SHU nesincronic
 - Sarcina/ SHU postpartum
 - SHU post-transplant *de novo*
- **Screeningul genetic** este necesar înainte de transplantul de rinichi, pentru SHUa. Nu este justificat înainte de transplant pentru STEC-SHU, cu excepția cazului în care acest diagnostic a fost incert/nedovedit.

Indicații pentru biopsia renală

Se recomandă ca biopsia renală să fie luată în considerare la pacienți cu:

- diagnostic neclar de SHU;
- răspuns clinic nesatisfăcător, pentru a determina gradul de afectare renală și aprecierea prognosticului bolii;
- pentru a face distincția între cauzele disfuncției alogrefei, inclusiv recurența SHU.

8. Diagnostic pozitiv

Criteria de diagnostic în SHU [28, 32]

A. Teste diagnostice:

anemie hemolitică microangiopatică, definită prin ***anemie***

- hemoglobină < 10 g/dl,
- hematocrit < 30%,
- eritrocite fragmentate pe frotiu periferic (schistocite $\geq 2\%$),
- sau LDH crescută; > 450 UI/l) sau haptoglobină nedetectabilă;

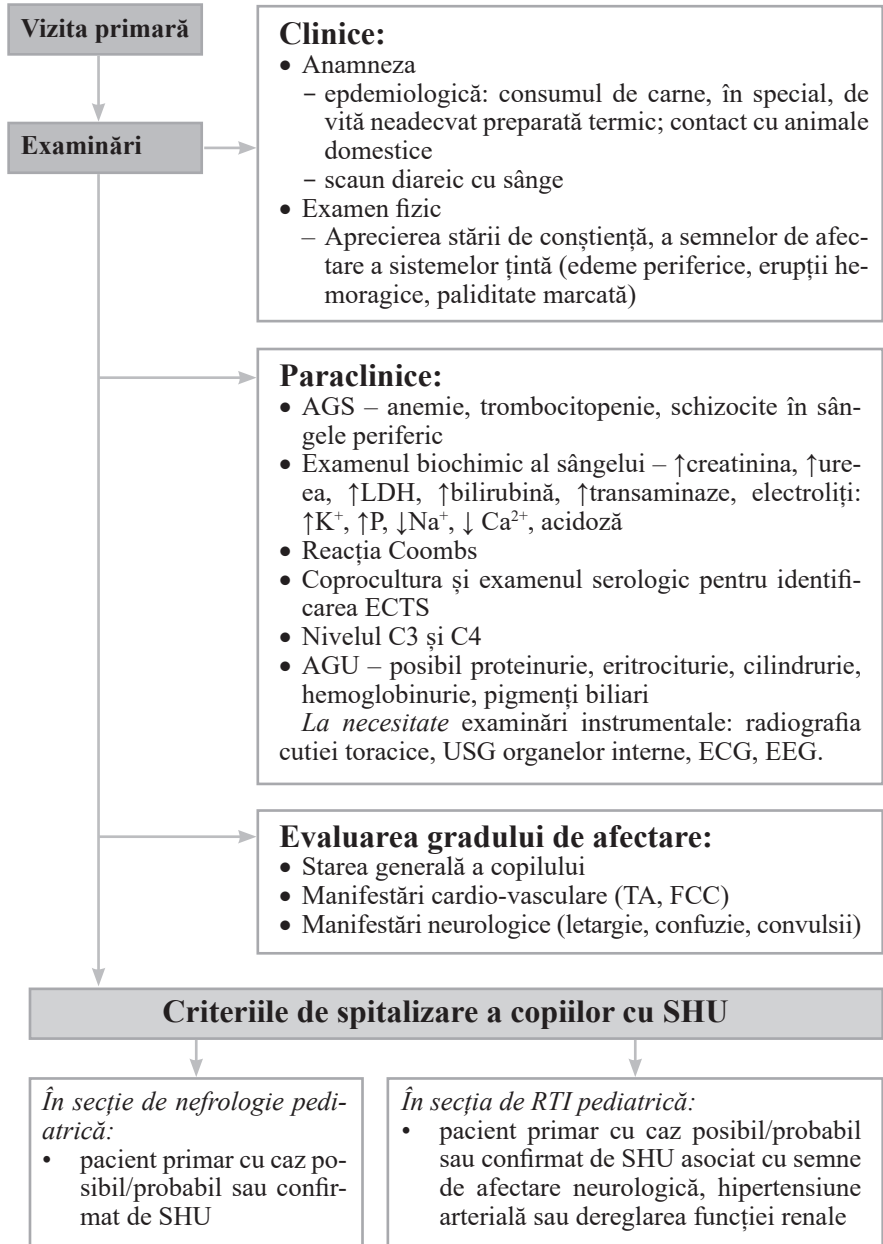
trombocitopenie (trombocite <150.000/ μ l).

LRA, definită ca creșterea creatininei serice cu 50% față de nivelul inițial.

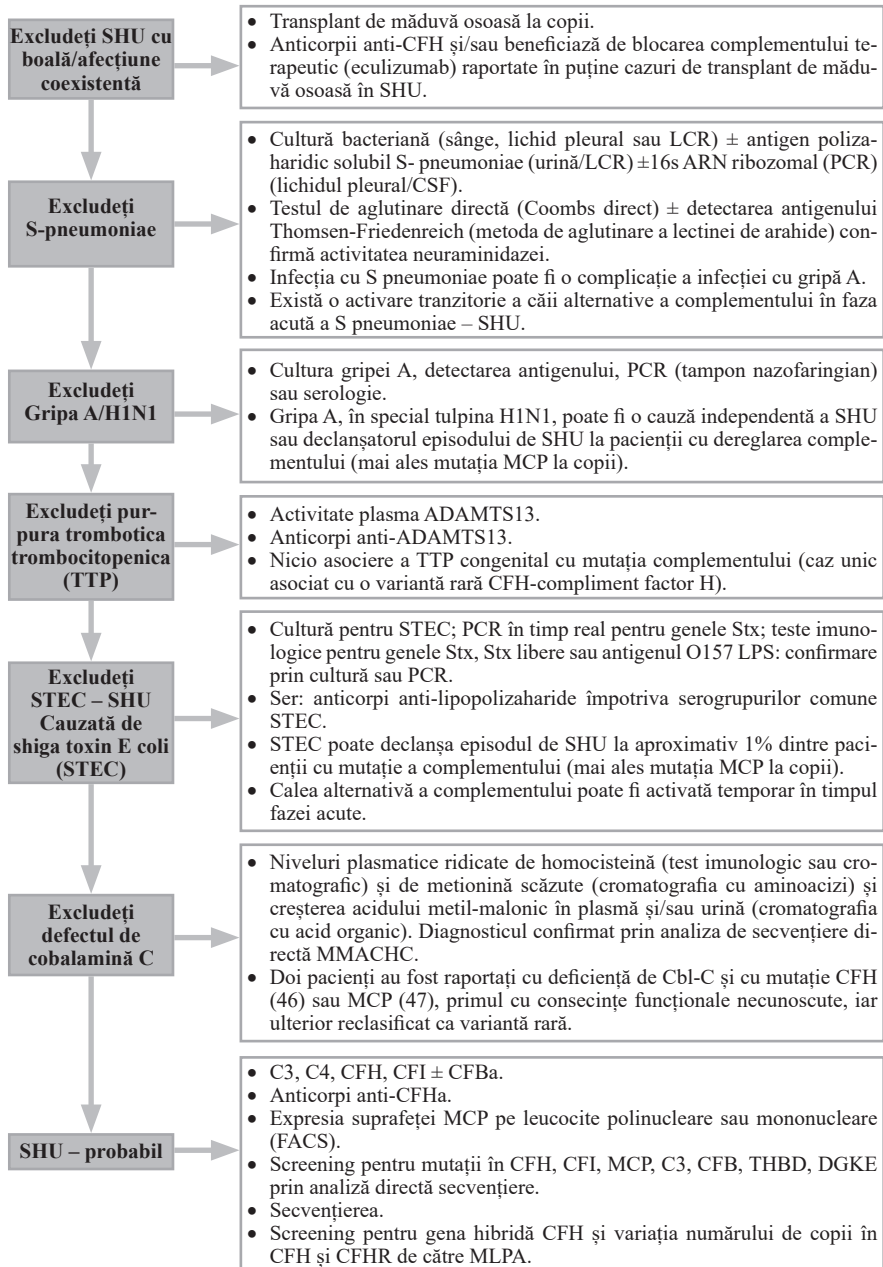
B. Simptome concomitente:

1. Afectarea SNC: dereglări ale stării de conștiență, convulsii, cefalee și accident vascular cerebral (AVC) hemoragic;
2. Afectare gastro-intestinală: diaree, scaun cu sânge, dureri abdominale, perforație intestinală, stenoză intestinală, prolaps rectal și invaginație;
3. Afectare cardiacă: infarct miocardic și insuficiență cardiacă datorată leziunii miocardice;
4. Afectarea pancreasului: pancreatită;
5. Sindromul de coagulare intravasculară diseminată.

Algoritm diagnostic al SHU



Algoritmul de diagnostic al copiilor cu SHUa



9. Diagnostic diferențial

Boala debutează insidios, ca stare gripală, nu are prodrom diareic, iar unele cazuri evoluează către purpură trombotică trombocitopenică (PTT). Nu apare de obicei la copil, nu ține de sezon, se caracterizează prin recurențe frecvente, evoluează cu sechele renale cronice (proteinurie persistentă, Boala Cronică de Rinichi (BRC), HTA). Recurența după transplantul renal este caracteristică. Plasmafereza este utilă.

Forma recesivă începe în copilărie, este recidivantă, are mortalitate mare. Boala este de suspectat dacă apare la frați, la distanță mai mare de un an. Forma dominantă s-a descris la adult și este, de asemenea, recidivantă. Mortalitatea este mare.

Se asociază cu infecții cauzate de *S. pneumoniae*. Neuramidaza streptococică clivează acidul N-acetilneuraminic, rezultând glicoproteine care eliberează anti- genul criptic T (Thomsen-Friedenreich), prezent în hematii, trombocite, glomeruli. Anticorpi anti-T de tip IgM au fost depistați în plasmă. Boala determină anemie hemolitică, trombocitopenie și insuficiență renală. Debutează în jurul vârstei de 16 luni, cu SHU în primele 72 de ore de boală sau chiar de la debut. Evoluează către IRC și boală renală terminală în 50% din cazuri. Mortalitatea este foarte mare.

Distincția dintre SHU și PTT nu este foarte clară, ambele evoluează cu anemie hemolitică microangiopatică și trombocitopenie. PTT tinde să afecteze adultul, afectarea SNC este primordială, iar recăderile sunt frecvente. Transplantul renal este de obicei necesar, iar mortalitatea este mai mare decât în SHU. Distincția dintre SHU și PTT se poate face prin notificarea absenței factorului „von Willebrand cleaving protease” în plasma pacienților cu PTT. Aceasta ar explica eficiența transfuziilor și a plasmaferezei în PTT, dar nu și în SHU [21, 27].

În microangiopatia trombotică (TMA), injuria endoteliului vascular poate fi cauzată de: toxine bacteriene, medicamente, boli sistemice, malignități, anomalii în reglarea căii alternative a complementului, diminuarea proteinei care clivează factorul von Willebrand

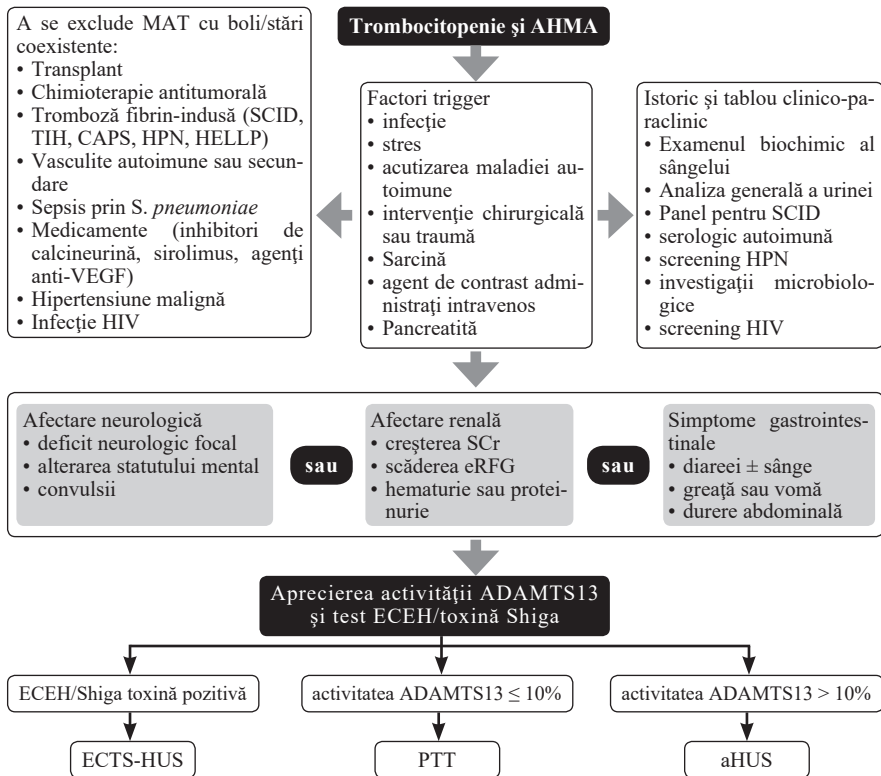
și preeclampsie (sindromul Hellp). Termenul de microangiopatie trombotică (propus de W. St. C. Symmers în 1952] cuprinde un grup de entități caracterizate printr-o leziune histopatologică identică: trombi arteriolari, edem al intimei vasculare și necroza fibrinoidă a peretului vascular.

Există două tablouri clinice care explică leziunile din TMA: SHU și PTT, caracterizate ambele prin microangiopatie și tromboze, fiind însă entități diferite.

Menționăm, că SHU este definit prin triada anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și LRA, în timp ce PTT este caracterizată de cinci factori: anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, febră, LRA și anomalii neurologice. În general, în SHU sunt mai importante manifestările renale, iar în PTT cele neurologice. În SHU, activarea complementului și a produșilor noi rezultați afectează celulele endoteliale și matricea subendotelială. C3 – convertaza în cantitate mare (sau mecanisme de control inadecvate) amplifică cascada complementului cu modificări locale, transferate ulterior plachetelor, cu formare de trombi.

În PTT se descriu mecanisme similare de tromboză locală plecând de la polimerii factorului von Willebrand. Procesarea polimerilor eliberați de factorul von Willebrand este împiedicată de deficiențele existente la nivelul ADAMST13 (o proteină de clivaj) sau al unei enzime inactivate de autoanticorpi. Ca urmare, se acumulează o mare cantitate de polimeri vWF, care, legați de suprafața plachetelor, le activează și inițiază formarea trombilor.

Algoritm de diagnostic diferențial al SHU [5]



10. Factori de risc

În infecțiile cu *E.coli* 0157:H7 riscul este legat de vârsta mică, cantitatea de *E.coli* producător de VT2, de utilizarea antibioticelor și a medicației care influențează motilitatea intestinală. Leucocitoza crescută este semnul de boală tipică și prognostic nefavorabil. Dacă sunt necesare mai mult de opt zile de dializă, numai un număr redus dintre pacienți își restabilesc funcția renală, în timp ce peste 28 de zile de dializă semnifică, de obicei, rinichi irecuperabili din punct de vedere funcțional.

HTA severă și proteinuria persistentă (peste un an) reprezintă semne nefavorabile pe termen lung; chiar în absența oligoanuriei boala poate evolua spre BRC.

Mortalitatea, notată în 5% din cazuri în SUA, este cauzată în special de complicațiile neurologice apărute de obicei în faza acută a bolii. Sechelele pe termen lung sunt reprezentate de: proteinurie persistentă, diminuarea funcției renale, HTA, colelitiază, pancreatită cronică, stricturi de colon și de diferite tulburări neurologice (convulsii, retard mental, deficite motorii focale) și atrofie optică de comportament, care apar în 60% din cazuri [8, 9].

Leziunile histologice renale tardive (glomeruloscleroza focală/segmentară, atrofia tubulară, fibroza interstițială) reflectă agresiunea fazei acute a bolii și nu angiopatia trombotică în evoluție.

În faza de boală renală terminală ajung 3,5% dintre pacienți, care necesită hemodializă cronică și/sau transplant renal, de obicei după zece ani de la debutul bolii. Recurența bolii este neobișnuită în cazul transplantului renal.

11. Tratamentul

Obiectivele tratamentului suportiv al SHU [30, 32]

- Corecția anemiei
- Echilibrare hidro-electrolitice
- Managementul LRA
- Managementul HTA
- Managementul afectării neurologice
- Corecția trombocitopeniei

Managementul afectării altor organe și sisteme (colon, inimă, pancreas, sistem respirator).

Terapia preventivă este esențială și se referă la pregătirea corectă a alimentelor: carnea va fi preparată la o temperatură internă de 68°C, va fi consumat numai lapte pasteurizat, legumele și fructele vor fi bine spălate, apa va fi controlată din punct de vedere epidemiologic, iar spălătul corect pe mâini este obligatoriu. De asemenea, este extrem de importantă separarea produselor crude de cele procesate și utilizarea atentă a ustensilelor de bucătărie la gătit!

Pacienții asimptomatici purtători de *E.coli* 0157-.H7 vor fi izolați; ei trebuie să aibă două coproculturi negative înainte de intrarea în colectivitate.

Pacienții vor fi spitalizați într-o secție de terapie intensivă dacă prezintă: *anemie hemolitică și/sau trombocitopenie evolutivă/severă, oligoanurie, valori progresiv crescute ale retenției azotate, tulburări electrolitice severe, acidoză metabolică, HTA sau afectare multiorganică* [7, 28, 32].

În faza de diaree, este foarte importantă menținerea balanței hidrice. Bolusurile saline (SF 0,9%, 10-15 ml/kg) la debut limitează depleția intravasculară, reducând astfel intensitatea trombozelor, hipoperfuzia, hipoxia și leziunile ischemice consecutive. Hiperhidratarea este un risc, dar și deshidratarea și hemoconcentrația sunt riscuri la debut pentru complicațiile neurologice și BRC evolutivă [9, 19].

Transfuziile cu masă eritocitară sunt necesare dacă valorile Hb scad rapid sau dacă Hb <6-7 g/dL; durata de 2-4 ore a transfuziei de sânge va asocia tratament diuretic pentru evitarea supraîncărcării lichidiene. Se recomandă transfuzii de masă eritocitară/trombocitară în anemiile severe, trombocitopenie pronunțată, sângerări active.

Va fi evitată administrarea antibioticelor (excepție făcând starea septică) și a antiemetizantelor în faza de diaree prodromală, chiar dacă VI și V2 sunt pozitive. (Crește astfel incidența SHU, pentru că intestinul vine în contact o mai lungă perioadă de timp cu toxina, iar leziunile produse de antibiotice la nivelul membranei bacteriene favorizează eliberarea unei mari cantități de toxine.) [7, 26, 28].

Tratamentul cu TMP-Sulfamethoxazole și chinolone *in vitro* poate stimula eliberarea de VT. Vor fi evitate, de asemenea, medicamentele care influențează motilitatea (peristaltismul) intestinală, existând riscul de megacolon toxic și progresia colitei hemoragice către SHU [7, 28, 32].

Plasmafereza nu este recomandată în schema inițială de tratament din SHU tipic, fiindcă există riscul să contribuie la deteriorarea funcției renale și la prognosticul nefavorabil pe termen lung. Plasmafereza este total contraindicată în SHU pneumococic; poate exacerba boala, din cauza anticorpilor circulanți conținuți împotriva antigenului Thomsen-Friedenreich). Ea reprezintă însă un tratament de elecție, fiind utilizată precoce în SHU atipic și PTT, în special la adult[7,32].

Anticorpii monoclonali (Eculizumab – anticorp monoclonal umanizat), îndreptați împotriva C5, ce blochează activarea componentelor terminale ale complementului, reprezintă singura medicație autorizată în SUA, la adult și adolescent > 12 ani, pentru tratarea SHU non-Stx (fiind aprobați în SUA de Food and Drug Administration, în 2011). Ei îmbunătățesc semnificativ RFG, ameliorând trombocitopenia și alți parametri serici [10, 12, 19, 36].

Tabel 2. Regimul de dozare recomandat de eculizumab pentru pacienții cu SHUa

Greutatea corporală a pacientului	Regim de inducție	Regim de întreținere
40 kg și peste	900 mg săptămânal × 4 doze	1200 mg în săptămâna 5; apoi 1200 mg la fiecare 2 săptămâni
30 kg până la mai puțin de 40 kg	600 mg săptămânal × 2 doze	900 mg în săptămâna 3, apoi 900 mg la fiecare 2 săptămâni
20 kg până la mai puțin de 30 kg	600 mg săptămânal × 2 doze	600 mg în săptămâna 3, apoi 600 mg la fiecare 2 săptămâni
10 kg până la mai puțin de 20 kg	600 mg săptămânal × 1 doză	300 mg în săptămâna 2; apoi 300 mg la fiecare 2 săptămâni
5 kg până la mai puțin de 10 kg	300 mg săptămânal × 1 doză	300 mg în săptămâna 2, apoi 300 mg la fiecare 3 săptămâni

Indicațiile de dializă în SHU sunt: uremie progresivă, supraîncărcare volemică rezistentă la tratamentul medical (restricție lichidiană, diuretice), necesitatea transfuziilor/nutriției parenterale, oligoanurie persistentă, tulburări electrolitice rebele la tratamentul medical și acidoză metabolică rezistentă la tratament [7, 28, 32].

Aproximativ 2/3 din copiii cu SHU (Stx-*E.coli*) necesită dializă (hemodializă sau dializă peritoneală). Pentru copilul de vârstă mică se preferă dializa peritoneală.

Date terapeutice noi recomandă încărcarea lichidiană intravenoasă precoce (imediat după diagnostic), în scopul diminuării trombozelor și a leziunilor ischemice multiorganice, cu efecte favorabile atât pe termen scurt, cât și în evoluția pe termen lung a bolii [8, 9].

În cazul tabloului clinic sugestiv de encefalopatie/manifestări neurologice asociat SHU există recomandări recente pentru utilizarea

pulsterapieii cu metilprednisolon timp de 3 zile consecutiv, cu prognostic evolutiv favorabil.

Tratamentul cu fosfomicină în primele zile de boală posedă efectul de a împiedica evoluția colitei hemorgice către SHU; se studiază utilitatea unor chelatori de VT[7].

Transplantul renal este recomandat pacienților cu SHU tipic, care progresează spre BCR terminală. Recurența bolii în rinichiul transplantat constituie 0-10%. Transplantul renal nu reprezintă însă o opțiune pentru pacienții cu SHU non-Stx, în cazul cărora se descrie recurența bolii în 50% din cazuri și eșecul grefei renale în peste 90% din recurențe; în cazul copiilor cu defect genetic de HF1 se recomandă transplant hepatic (HF1 este o proteină plasmatică cu origine hepatică). Transplantul simultan rinichi-ficat, în cazurile efectuate, a fost complicat de rejetul rapid al grefei hepatice [8, 9].

12. Evoluția bolii

Pe termen lung, 30-50% dintre pacienții cu SHU prezintă semne de boală renală progresivă și/sau HTA. Cei care au suferit afectarea pancreatică în faza acută pot dezvolta peste ani diabet insulino-dependent. Proteinuria, însoțită sau nu de modificarea ratei filtrației glomerulare (RFG), implică injurii de hiperfiltrare care pot evolua către BCR terminală, necesitând în timp tratament substitutiv renal, dializă cronică și/sau transplant renal. Pacienții diagnosticați cu SHU beneficiază de tratamentul cu inhibitori de enzimă de conversie (IECA), terapie recomandată și în alte patologii renale cronice, pentru încetinirea progresiei leziunilor de hiperfiltrare [4, 18].

Mortalitatea, de 5-15% în SHU, este constant asociată cu manifestările extrarenale ale bolii, insuficiența multiorganică și, în principal, cu afectarea sistemului nervos central prin edem cerebral, leziuni vasculare, hipertensiune intracraniană și apariția convulsiilor și a altor semne neurologice încă de la debutul bolii [32].

Bibliografie

1. Aldharman S.S., Almutairi S.M., Alharbi A.A., Alyousef M.A., Alzankrany K.H., Althagafi M.K., Alshalahi E.E., Al-Jabr K.H., Alghamdi A., Jamil S.F. The Prevalence and Incidence of Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 May 22;15(5):e39347. doi: 10.7759/cureus.39347.
2. Alfandary H., Rinat C., Gurevich E., Eisenstein I., Goldberg O., Kropach N., Landau D. Hemolytic Uremic Syndrome: A Contemporary Pediatric Experience. *Nephron*. 2020;144(3):109-117. doi: 10.1159/000505401.
3. Ana Isabel Avila Bernabeu, Teresa Caverro Escribano, Mercedes Cao Vilarino; Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: New Challenges in the Complement Blockage Era. *Nephron*. 2020;144(11):537-549 doi: 10.1159/000508920.
4. Ardissino G., Tell F., Possenti I. et al. Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics*, 2016; 137(1):1-9.
5. Ariceta G. Hemolytic Uremic Syndrome. *Curr Treat Options Peds*. 2020; 6, 252–262.
6. Bagga A., Khandelwal P., Mishra K., Thergaonkar R, Vasudevan A., Sharma J., Patnaik SK., Sinha A, Sethi S., Hari P., Dragon-Durey MA. Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2019 Aug;34(8):1465-1482. doi: 10.1007/s00467-019-04233-7.
7. Bălgrădean M. Sindromul hemolitic uremic, în: Infecții severe în patologia pediatrică. București, Editura Universitară „Carol Davila”, 2013, pp. 60-63.
8. Bernarda Viteri, Jeffrey M. Saland; Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Rev* April 2020; 41 (4): 213–215.
9. Bhandari J., Sedhai Y.R. Hemolytic Uremic Syndrome. Last Update: October 19, 2023.
10. Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, Cho H, Kim JS, Kim YO, Koo JR, Park Y, Park YS, Shin JI, Yoo KH, Oh D. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*. 2016 Oct; 31(10):1516-28. doi: 10.3346/jkms.2016.31.10.1516.
11. Cody E.M., Dixon B.P. Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Feb;66(1):235-246. doi: 10.1016/j.pcl.2018.09.011.
12. Fakhouri F., Schwotzer N., Frémeaux-Bacchi V. How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2023; Mar 2;141(9):984-995. doi: 10.1182/blood.2022017860.
13. Formeck C., Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol*. 2019; 34: 1337–1348.
14. Gasser C., Gautier E., Steck A., Siebenmann R.E., Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: Bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med. Wochenschr*. 1955; 85: 905–909.

15. Jacquinet S., De Rauw K., Pierard D., Godefroid N., Collard L., Van Hoeck K., Sabbe M. Haemolytic uremic syndrome surveillance in children less than 15 years in Belgium, 2009-2015. *Arch Public Health*. 2018 Aug 6;76:41.
16. Joseph A., Cointe A., Mariani Kurkdjian P., Rafat C., Hertig A. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)*. 2020 Jan 21;12(2):67. doi: 10.3390/toxins12020067.
17. Khalid M., Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol* 2019; 34:2495.
18. Laura Vaterodt, Johannes Holle, Dieter Hüseman, Dominik Müller, Julia Thumfart. Short- and Long-Term Renal Outcome of Hemolytic-Uremic Syndrome in Childhood. *Front Pediatr*. 2018; 6: 220.
19. Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G., Besbas N. et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*, 2016; 31:15-39
20. Manrique-Caballero CL., Peerapornratana S., Formeck C., Del Rio-Pertuz G., Gomez Danies H., Kellum JA. Typical and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Critically Ill. *Crit Care Clin*. 2020 Apr; 36(2):333-356. doi: 10.1016/j.ccc.2019.11.004.
21. McFarlane P.A., Bitzan M., Broome C., Baran D., Garland J., Girard L.P., Grewal K., Lapeyraque A.L., Patriquin C.J., Pavenski K., et al. Making the Correct Diagnosis in Thrombotic Microangiopathy: A Narrative Review. *Can. J. Kidney Health Dis*. 2021, 8, 20543581211008707
22. Michael MD., Arvind Bagga, Sarah E Sartain, Richard J., et al. Haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet*. 2022, v. 400, Issue 10364, pp. 1722-1740
23. Min-Hua Tseng, Shih-Hua Lin, Jeng-Daw Tsai, Mai-Szu Wu, I-Jung Tsai, Yeu-Chin Chen, Min-Chih Chang, Wen-Chien Chou, Yee-Hsuan Chiou, Chiu-Ching Huang. Atypical hemolytic uremic syndrome: Consensus of diagnosis and treatment in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*.2023,v. 122, Issue 5, pp. 366-375.
24. Myda Khalid, Sharon Andreoli. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS) *Pediatric Nephrology*. 2019, v.34, pp. 2495–2507.
25. Niaudet P., Boyer OG. UpToDate: Overview of hemolytic uremic syndrome in children. 2021 (health.wa.gov.au)
26. Olivia Boyer, Patrick Niaudet. Hemolytic-Uremic Syndrome in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2022 Dec;69(6):1181-1197. doi: 10.1016/j.pcl.2022.07.006.
27. Palma LMP., Vaisbich-Guimarães MH., Sridharan M., Tran CL., Sethi S. Thrombotic microangiopathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2022 Sep; 37(9):1967-1980. doi: 10.1007/s00467-021-05370-8.
28. Priyanka Khandelwal, Arvind Bagga. Guidelines on Hemolytic Uremic

- Syndrome by Indian Society of Pediatric Nephrology: Key Messages. *Indian Pediatr.* 2020 Aug 15;57(8):744-747.
29. Raina R., Krishnappa V., Blaha T., Kann T., Hein W., Burke L., Bagga, A. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial*, 2019;23:4-21.
 30. Sheerin N.S., Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *F1000Res.* 2019 Sep 25;8:F1000 Faculty Rev-1690. doi: 10.12688/f1000research.19957.1.
 31. Soysal N., Mariani-Kurkdjian P., Smail Y., et al. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Hybrid Pathotype O80:H2 as a New Therapeutic Challenge. *Emerg Infect Dis* 2016; 22:1604.
 32. Sushmita Banerjee, Jyoti Sharma. Summary of ‘Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines’ *As. Pediatrics Nephrology*, 2019, v. 2, Issue 2, pp. 71-74
 33. Talarico V., Aloe M., Monzani A., Miniero R., Bona G. Hemolytic uremic syndrome in children. *Minerva Pediatr.* 2016; 68: 441-455.
 34. Talathi S., Barnes M., Aban I., Dimmitt R., Askenazi DJ. Serum Transaminases at Presentation and Association with Acute Dialysis in Children with Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney.* 2020 Mar 19;1(5):337-342. doi: 10.34067/KID.0000222020.
 35. Vilardouro A.S., Cachão J., Rodrigues M., Durão F., Costa-Reis P., Sandes A.R., Silva J.E., Boto L., Stone R. Hemolytic-uremic syndrome: 24 years’ experience of a pediatric nephrology unit. *J Bras Nefrol.* 2023 Jan-Mar; 45(1):51-59. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0206.
 36. Wang Y., Al-Dakkak I., Garlo K., Ong ML., Tomazos I., Mahajerin A. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated With Ravulizumab or Eculizumab: A Claims-Based Evaluation of Health Care Resource Utilization and Clinical Outcomes in the United States. *Kidney Med.* 2023; May 31;5(8):100683. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100683.
 37. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation-an overview. *Semin Immunopathol.* 2018; 40:49–64.
 38. Yan K., Desai K., Gullapalli L., Druyt E., Balijepall C. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin. Epidemiol.* 2020;12: 295–305.
 39. Yerigeri K., Kadatane S., Mongan K., Boyer O., Burke LLG, Sethi SK., Licht C., Raina R. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: Genetic Basis, Clinical Manifestations, and a Multidisciplinary Approach to Management. *J Multidiscip Healthc.* 2023 Aug 4;16:2233-2249. doi: 10.2147/JMDH.S245620.
 40. Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y., Nangaku M. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 2019 Feb 1; 26(2): 99–110. doi: 10.5551/jat.RV17026

