

# Hemolitičko-uremijski sindrom u djece

## Hemolytic Uremic Syndrome in Children

Petra Ptiček<sup>1\*</sup>, Ana Milardović<sup>2</sup>

**Sažetak.** Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) je klinički sindrom koji karakterizira istodobna pojava trombocitopenije i mikroangiopatske hemolitičke anemije uz akutnu bubrežnu ozljedu. Znatnu ulogu u patogenezi bolesti ima nekontrolirana aktivacija sustava komplementa. Prema najnovijoj klasifikaciji razlikuju se nasljedni i stečeni HUS. Za oko 90 % slučajeva HUS-a odgovorna je shiga toksin-producirajuća *E. coli* (STEC), dok je otprilike polovica ostalih slučajeva uzrokovana mutacijama gena za komponente i regulatorne proteine sustava komplementa. Nasljedni oblik HUS-a može biti povezan i s mutacijama gena *THBD*, *PLG* i *DGKE* ili s poremećenim metabolizmom kobalamina C. Skupini stečenih HUS-eva, posredovanih infekcijama, pripadaju i oni uzrokovani drugim mikroorganizmima kao što su *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella dysenteriae*, virus influence i HIV. S druge strane, neinfektivni uzroci stečenih HUS-eva mogu biti neželjene posljedice uslijed uzimanja lijekova i posebna stanja poput autoimunih bolesti, stanja nakon transplantacije organa i tkiva te malignih bolesti, ali i protutijela na komponente komplementa. Povrh mokraćnog, HUS može zahvatiti i ostale organske sustave. Dijagnoza HUS-a je klinička i potvrđuje se laboratorijski, a nakon postavljanja dijagnoze određuje se etiologija bolesti. Terapijski postupci, koji se provode prilikom liječenja HUS-a, najvećim su dijelom potporne mjere. Specifični postupci koji se koriste za liječenje HUS-a posredovanog poremećajima komplementa, jesu ekulizumab, plazmafereza i infuzije svježe smrznute plazme te transplantacija bubrega ili simultana transplantacija bubrega i jetre.

**ključne riječi:** akutna bubrežna ozljeda; hemolitičko uremijski sindrom; komplement; shiga toksin-producirajuća *E. coli*

**Abstract.** Hemolytic uremic syndrome is a clinical syndrome characterized by simultaneous occurrence of thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and acute renal injury, which is the main cause in children. A significant role in the pathogenesis of HUS plays an excessive activation of the complement system. According to the latest classification we distinguish hereditary and acquired HUS. Shiga toxin produced by *E. coli* (STEC) is responsible for about 90% of HUS cases, while about half of the other cases are caused by complement gene mutations. Hereditary HUS can also be associated with *THBD*, *PLG* and *DGKE* mutations or with a cobalamin C metabolism disorder. The group of acquired HUS, mediated by infections, also includes those caused by other microorganisms such as *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella dysenteriae*, influenza virus and HIV. On the other hand, non-infectious causes of acquired HUS are adverse effects of medication, specific conditions such as autoimmune disorders, tissue and organ transplantation, and malignancies, as well as autoantibodies to complement factors. In addition to the urinary system, HUS can affect other organ systems. The diagnosis is clinical, and it is confirmed by laboratory tests. After it is established, the etiology must be determined. Therapeutic procedures are mostly supportive measures. Specific procedures used in the treatment of HUS mediated by complement disorders are eculizumab, plasmapheresis, fresh frozen plasma infusions, and kidney or combined kidney-liver transplantation.

**Keywords:** Acute Kidney Injury; Complement System Proteins; Hemolytic-Uremic Syndrome; Shiga-Toxigenic Escherichia coli

<sup>1</sup> Zavod za hitnu medicinu DNŽ, Dubrovnik, Hrvatska

<sup>2</sup> Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za pedijatriju, Rijeka, Hrvatska

**\*Dopisni autor:**

Petra Ptiček, dr. med.  
Zavod za hitnu medicinu DNŽ,  
Dr. A. Šercera 4b, 20000 Dubrovnik,  
Hrvatska  
E-mail: petra.pticek01@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Hemolitičko-uremijski sindrom (engl. *Hemolytic Uremic Syndrome*; HUS) klinički je sindrom obilježen istodobnom pojavom trombocitopenije, mikroangiopatske hemolitičke anemije te akutne bubrežne ozljede, a najčešće se javlja u pedijatrijskoj populaciji. HUS se smatra jednim od najznačajnijih uzroka akutne bubrežne ozljede (engl. *Acute Kidney Injury*; AKI) u djece, posebice mlađe od pet godina. Središnju ulogu u nastanku HUS-a

HUS je klinički sindrom obilježen istodobnom pojavom trombocitopenije, mikroangiopatske hemolitičke anemije i akutne bubrežne ozljede, a glavnim uzrokom HUS-a u djece smatra se shiga toksin-producirajuća *E. coli* koja je odgovorna za gotovo 90 % slučajeva HUS-a.

ima oštećenje endotela glomerularnih kapilara, zbog čega dolazi do stvaranja mikrotromba i edema te pada brzine glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration rate*; GFr). Prolaskom kroz takve kapilare dolazi do raspada eritrocita i javlja se mikroangiopatska hemolitička anemija. Do trombocitopenije dolazi zbog kombinacije agregacije i oštećenja trombocita u bubrežnim krvnim žilama, ali i zbog njihove povećane potrošnje i sekvencijacije u jetri<sup>1</sup>. HUS može zahvatiti i brojne druge organe<sup>2</sup>. Budući da ishod bolesti i klinička slika mogu varirati, bitno je postaviti sumnju na HUS, dijagnosticirati ga i upotrijebiti adekvatne terapijske postupke da bi se spriječila nepoželjne posljedice na zdravlje te moguća smrt djeteta<sup>3</sup>.

## KLASIFIKACIJA HEMOLITIČKO-UREMIJSKOG SINDROMA

Klasifikacija HUS-a učestalo se mijenjala zadnjih desetljeća zbog raznolikosti kliničke slike te tijekom i ishoda bolesti. Dugo se koristila podjela prema kojoj se razlikuju atipični (dijareja-negativan) i tipični (dijareja-pozitivan) HUS. Nove su studije dovele do boljeg shvaćanja HUS-a te su, na temelju etiologije i patofiziologije, ponudile novu klasifikaciju HUS-a<sup>2</sup>.

HUS se recentno dijeli u dvije skupine – hereditarni (primarni, nasljedni) i stečeni (sekundarni). Hereditarni HUS može biti povezan s mutacijama

gena za komplement, urođenim defektom metabolizma kobalamina C (engl. *cobalamin C*; cblC) i mutacijama gena nepovezanih s komplementom<sup>2,4</sup>. Stečeni HUS može biti povezan s infekcijom ili neinfektivnim čimbenicima<sup>2</sup>.

## EPIDEMIOLOGIJA

Glavni uzrok HUS-a u pedijatrijskoj populaciji je shiga toksin-producirajuća *E. coli* (engl. *Shiga toxin-producing Escherichia coli*; STEC) te je odgovorna za gotovo 90 % slučajeva HUS-a<sup>2</sup>. Studije očekivano pokazuju da je HUS kod dojenčadi mlađe od šest mjeseci češće vezan uz poremećenu regulaciju sustava komplementa nego uz STEC<sup>4</sup>. HUS ranije klasificiran kao atipičan (HUS kojemu uzrok nije STEC), rjeđi je u djece, ali postoji<sup>5</sup>. Tada je on najčešće primaran, rezultat poremećaja regulacije komplementa, ili se radi o stečenom HUS-u uzrokovanom pneumokoknom infekcijom<sup>2</sup>. Isto tako, zabilježena je rjeđa pojavnost u djece crne rase, no nije zabilježena razlika u incidenciji s obzirom na spol. Ipak, u djevojčica se češće javlja teža klinička slika<sup>3</sup>.

## HEREDITARNI (NASLJEDNI) HUS

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

Za pojavu otprilike polovine slučajeva HUS-a, kojima uzrok nije STEC, odgovorne su mutacije gena za komponente i regulatorne proteine alternativnog puta komplementa. Mutacije mogu biti na genima za proteine CD46 i CD3 te faktore komplementa (engl. *complement factor*; CF) H, B i I. Penetracija ove bolesti iznosi otprilike 50 %, dok je u 20-30 % oboljelih pozitivna obiteljska anamneza na HUS<sup>2,4</sup>. Bolest se može nasljeđivati autosomno dominantno i autosomno recesivno<sup>6</sup>. Inicijalnu ulogu u patogenezi ima događaj koji dovodi do neinhibirane neprekidne aktivacije alternativnog puta komplementa<sup>4</sup>.

Najčešće su mutacije koje zahvaćaju gen za CFH i proteine povezane s CFH (engl. *CFH-related proteins*; CFHR). Najlošiju prognozu i ishod bolesti imaju osobe s varijantama CFH. Kod 60-70 % pacijenata dolazi do zadnjeg stadija bubrežnog zatajenja, a često završi letalno unutar godine dana od pojave simptoma<sup>4</sup>. Bolest se kod pacijenata s varijantama *CD46* javi u ranom djetinjstvu, a is-

hod je povoljniji nego u osoba s varijantama *CFH*. Osobe s mutacijama *CFI* imaju kliničku sliku blažu od osoba s varijantama *CFH*, ali težu od osoba s varijantama *CD46*. Kod mutacija vezanih za komponentu komplementa C3 klinička slika obično je teška. Varijante *CFB* čine 1-3 % slučajeva HUS-a povezanog s komplementom, no izdvajaju se po tome što do zadnjeg stadija bubrežnog zatajenja dolazi kod 70 % bolesnika<sup>4</sup>. Mutacija regulatornih proteina komplementa rizični je faktor za recidiv HUS-a poslije transplantacije bubrega. Taj je rizik izuzetno visok kod mutacija gena za *CFH* (70 %), *C3* i gena za *CFB* te nešto manji, no i dalje značajan kod mutacija gena za *CFI* (50 %)<sup>7</sup>.

#### **HUS posredovan mutacijama gena koje nisu povezane s komplementom**

Atipični HUS može biti povezan i s mutacijama gena za proteine koji ulogu ostvaruju u koagulacijskoj kaskadi. Toj skupini pripadaju mutacije gena za diacilglicerol-kinazu epsilon (engl. *diacylglycerol kinase epsilon*; DGKE), gena za trombomodulin (engl. *Thrombomodulin*; THBD) te mutacije gena PLG koji kodira plazminogen<sup>2</sup>.

#### **HUS posredovan urođenim defektima metabolizma kobalamina C**

Posljedica mutacije gena koji se naziva *metilmalonska acidurija i homocistinurija tip C* (engl. *methylmalonic aciduria and homocystinuria type C*; MMACHC) najčešći je poremećaj metabolizma vitamina B12, odnosno manjak funkcionalnog kobalamina koji je prepoznat kao uzrok nastanka ranog HUS-a<sup>2,8</sup>. Zbog poremećaja katalitičke aktivnosti kobalamina C javlja se metilmalonska acidemija i homocistinurija<sup>2</sup>. U težim slučajevima dolazi do visoke smrtnosti djece starosti do šest godina i novorođenčadi<sup>9</sup>. Što se ranije jave simptomi, to je klinička slika teža i ishod bolesti lošiji<sup>2,9</sup>.

#### **STEČENI HUS POSREDOVAN INFEKCIJOM**

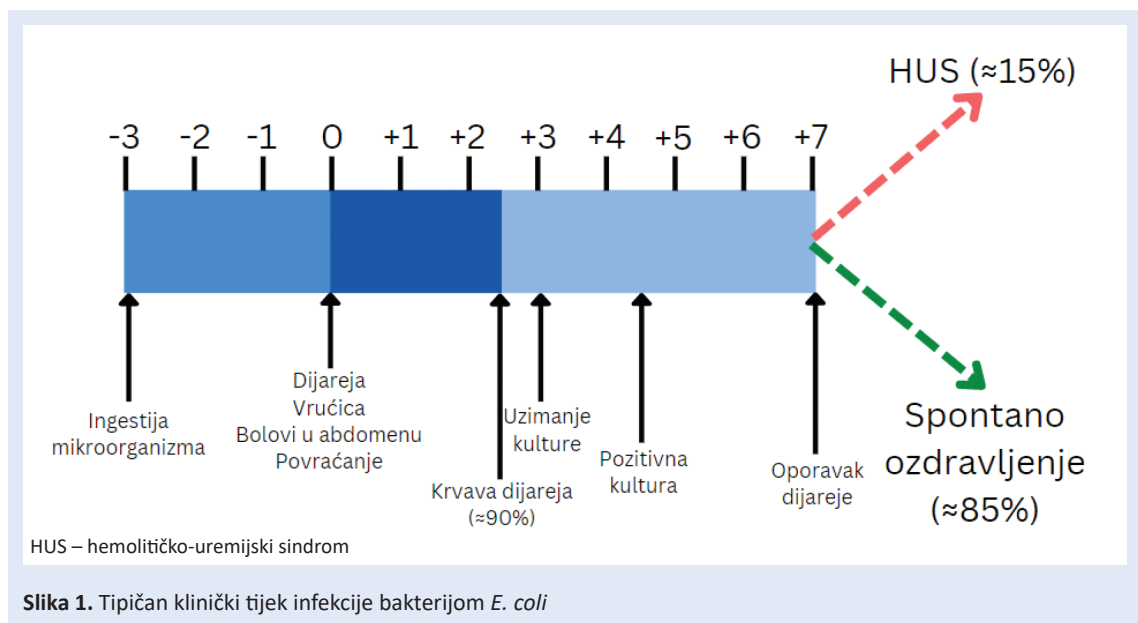
Mnoge su bakterije i virusi mogući uzročnici HUS-a, ali najznačajniji i najčešći uzročnik je STEC i tada je riječ o STEC-HUS-u. Stečenom HUS-u posredovanom infekcijom može prethoditi dijareja. Prema novoj klasifikaciji, skupini stečenog HUS-a posredovanog infekcijom pripada STEC-HUS, ali i HUS posredovan brojnim drugim mikroorganizmima<sup>2</sup>.

#### **STEC-HUS**

Uslijed infekcije uzrokovane enterohemoragičnom bakterijom *E. coli* koja stvara shiga-toksin 2 može nastati STEC-HUS. STEC je zaslužan za 90 % slučajeva HUS-a u djece<sup>10</sup>. STEC-HUS se češće javlja u sklopu epidemija proljeva tijekom ljeta i rane jeseni<sup>3</sup>. Shiga-toksin se veže za receptore Gb3 (engl. *Globotriaosylceramide*; Gb3) na površini endotelnih stanica kapilara glomerula koje oštećuje i dovodi do izlaska vazoaktivnih tvari i spojeva koji uzrokuju agregaciju trombocita. U kapilarama glomerula stvaraju se mikrotrombi i dolazi do intravaskularne koagulopatije te posljedično pada GFr i javlja se zatajivanje bubrežne funkcije. Zbog raspadanja eritrocita dolazi do pojave mikroangiopatske hemolitičke anemije, a trombociti bivaju uništeni i javlja se trombocitopenija. Također, dolazi do vezanja shiga-toksina za aktivirane trombocite, dok su preostali trombociti degranulirani te je njihova agregacija poremećena. Abnormalnosti prostaglandina I<sub>2</sub>, von Willebrandovog faktora (engl. *von Willebrand factor*; vWF) i tromboksana A<sub>2</sub> pridonose trombocitopeniji. Proizvedeni slobodni radikali, citokini i elastaza iz aktiviranih leukocita oštećuju endotel<sup>1</sup>. Između 2 i 12 dana od ingestije STEC-a jave se bolovi u abdomenu, vrućica, povraćanje i proljev, a proljev postaje krvav tijekom iduća tri dana u 80-90 % djece (Slika 1)<sup>2,3,10</sup>. Mogu nastupiti edem, oligurija i hematurija, a do iznenadne pojave trombocitopenije, hemolitičke anemije i AKI-ja dolazi kod 6-9 % oboljele djece<sup>1,10</sup>. Faktori rizika za pojavu HUS-a jesu uporaba antimotilitetnih lijekova ili antibiotika, visoka tjelesna temperatura i visoka leukocitoza<sup>1</sup>. Stupanj bubrežnog oštećenja varira od najblažeg do teškog AKI-ja. Hematurija se javlja u svih oboljelih, a teški oblik AKI-ja javit će se u otprilike polovine djece. Iako mnogo djece u akutnoj fazi bolesti bude podvrgnuto dijalizi, povoljne su prognoze za oporavak<sup>10</sup>.

#### **HUS povezan s pneumokoknom infekcijom i s infekcijom virusom H1N1 (influenza A)**

*Streptococcus pneumoniae* uzrokuje 5-15 % slučajeva HUS-a u djece, najčešće u novorođenčadi i male djece, osobito između prve i druge godine života. HUS je komplikacija pneumokokne bolesti koja se javlja s učestalošću od 0,5 %. Smatra se da



antigen T (antigen Thomsen-Friedenreich) nema toliko značajnu ulogu u patogenezi kako se ranije mislilo. Pretpostavlja se da dolazi do poremećaja veznog mjesta za CFH zbog desijalizacije stanice, što remeti regulaciju komplemента i dovede do njegove prekomjerne aktivacije. Promatrajući HUS povezan s pneumokokom i STEC-HUS, primijetilo se da od HUS-a povezanog s pneumokokom obolijevaju mlađa djeca, da je inicijalna bolest teža, a trajanje oligurije i trombocitopenije je duže. Pacijenti dobivaju više transfuzija, češće bivaju podvrgnuti dijalizi, a pojava komplikacija i zahvaćenost drugih organa su učestali. Premda su zabilježeni slučajevi nastanka HUS-a nakon infekcije virusom H1N1 (influenca A), ne zna se javlja li se HUS kao komplikacija sekundarne bakterijske infekcije pneumokokom ili je influenza okidač za nastanak HUS-a posredovanog komplementom, onda kada postoji predispozicija za njegov razvoj<sup>2</sup>.

#### HUS povezan s HIV-infekcijom

Virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*; HIV) prepoznat je kao potencijalni uzročnik HUS-a te se obično javi u kasnim stadijima bolesti<sup>11</sup>. HUS je tada okarakteriziran izostankom oligurije, dijareje i znatne arterijske hipertenzije koje su inače karakteristične za akutnu fazu HUS-a<sup>12</sup>. Do zadnjeg stadija bubrežnog zatajivanja dolazi u znatnog broja bolesnika, a prognoza je loša<sup>2, 11</sup>.

#### HUS povezan sa šigelozom

Djeca inficirana *S. dysenteriae 1* imaju 8 % šanse za razvoj HUS-a za koji je odgovoran shiga-toksin, protein strukturno i genetski sličan toksinima koje stvara enterohemoragična *E. coli*. Poznato je da potencijal za izazivanje HUS-a imaju izolati *S. flexneri* i *S. sonnei* koji proizvode shiga-toksin, ali još nisu evidentirani ti slučajevi<sup>13</sup>. U male djece klinička slika započinje naglo, pojavom vrućice, pospanosti, anoreksije, mučnine i povraćanja te bolova u trbuhu s tenezmima i distenzijom. Poslije približno tri dana dolazi do pojave krvi, sluzi i gnoja u stolici<sup>14</sup>. Nakon završetka prvog tjedna bolesti ili tijekom faze rekonvalescencije javljaju se simptomi HUS-a, dok se u težim slučajevima mogu javiti epileptički napadaji i cerebrovaskularni infarkt. Liječenje antibioticima smanjit će rizik za nastanak HUS-a povezanog sa šigelozom, a pretpostavka je da je razlog tome razlika u genu u odnosu na STEC<sup>15</sup>.

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

Za razvoj HUS-a veže se velik broj mikroorganizama. *Campylobacter upsaliensis*, norovirus i *Clostridium difficile* neki su od uzročnika infektivnog proljeva koji mogu biti uzročnici HUS-a. Bakterije koje je bitno spomenuti jesu *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Pseudomonas spp.*, *Yersinia spp.*, *Bacteroides spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Aeromo-*

*nas hydrophilia, Mycoplasma spp., Legionella pneumophila* i druge. Virusi dovedeni u vezu s pojavom HUS-a jesu echovirus, coxsackievirus, virus influenzae, virus herpesa simplexa, Epstein-Barrov virus, varicella, virusi hepatitisa A i C, citomegalovirus, virus denge, parvovirus B19, HHV6 i ostali. Bitne gljive i paraziti su *Entamoeba histolytica, Plasmodium falciparum* i *Aspergillus fumigatus*<sup>1, 2, 6, 16</sup>.

### STEČENI HUS POSREDOVAN NEINFektivnim UZROCIMA

U tri kategorije mogu se svrstati neinfektivni uzroci stečenog HUS-a. To su neželjene posljedice uzimanja droga i lijekova, protutijela na komponente komplementa te specifična stanja poput trudnoće, malignih i autoimunih bolesti, maligne hipertenzije, stanja nakon transplantacije koštane srži, hematopoetskih matičnih stanica ili solidnih organa i dr.<sup>1, 2</sup>.

#### HUS posredovan protutijelima na komponente komplementa

Protutijela na regulatorne proteine i komponente komplementa mogu biti okidačem za razvoj HUS-a jer dovode do nekontrolirane aktivacije komplementa. Studije govore da je skoro 25 % slučajeva atipičnog HUS-a u pedijatrijskoj populaciji uzrokovano protutijelima na komponente komplementa. Navodi se da su mutacije za gene *CFHR1, CFHR3* i *CFHR4* najveći faktori rizika za pojavu protutijela na CFH, ali te mutacije nisu nužne za nastanak protutijela. Anti-CFH protutijela primarno su IgG razreda, a dovode do narušavanja

zaštite površine stanice i do ubrzanog raspada ili smanjene aktivnosti kofaktora. Bolesti obično prethode gastrointestinalni simptomi, a recidivi se javljaju često u prve dvije godine od pojave simptoma. Protutijela na CFI javljaju se mnogo rjeđe, ali o njihovom kliničkom značaju i patogenetskim mehanizmima još nema saznanja<sup>16</sup>.

#### HUS posredovan uzimanjem lijekova i droga

Okidači za razvoj HUS-a mogu biti mnogi lijekovi, a oni mogu razotkriti, do tada neotkrivene, defekte komplementa (Tablica 1)<sup>2, 6, 16, 17</sup>. Zabilježena je pojava HUS-a u primatelja solidnih organa koji u terapiji imaju inhibitorime kalcineurina. Tada se HUS javi prvih mjeseci nakon transplantacije. Osobina citotoksičnih lijekova da induciraju HUS, uočena je među djecom koja boluju od malignih bolesti<sup>2</sup>.

#### HUS posredovan specifičnim stanjima

U djece s autoimunim bolestima poput sistemskog eritemskog lupusa (engl. *Systemic Lupus Erythematosus*; SLE) i antifosfolipidnog sindroma (engl. *antiphospholipid syndrome*; aPL) uočena je češća pojava HUS-a<sup>2</sup>. Lupus nefritis može dovesti do nastanka HUS-a i zatajivanja bubrega<sup>18, 19</sup>. Kada je riječ o antifosfolipidnom sindromu, HUS se javlja kao posljedica aPL-nefropatije. Lupus antikoagulans je aPL-protutijelo koje dovodi do oštećenja endotela, formiranja mikrotromba i ishemične atrofije kore bubrega<sup>19</sup>. Nakon transplantacije tkiva i organa HUS može biti primaran ili rekurentan te se javlja s medijanom od šest mjeseci nakon transplantacije i njezina je kasna

**Tablica 1.** Lijekovi povezani s nastankom hemolitičko-uremijskog sindroma

Skupina lijekova	Primjer lijeka
Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	bleomicin, mitomicin, gemcitabin
	cisplatina
	lijekovi s djelovanjem na VEGF
	interferon $\alpha$ i $\beta$
Antimalarici	kinini
Oralni kontraceptivi	
Antibiotici	ciprofloksacin
Inhibitori agregacije trombocita	klopidogrel
Droge za zlouporabu	kokain, oksimorfon, heroin, <i>ecstasy</i> i oksikodon u formulacijama koje sadrže polietilen-oksidi

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta

komplikacija<sup>6,20</sup>. Smatra se da uzrok HUS-a može biti i odbacivanje presatka posredovano humoralnom imunošću<sup>6</sup>. Interleukin 8 i drugi citokini mogu oštetiti endotel krvnih žila i tako dovesti do pojave HUS-a<sup>20</sup>. Velik broj pacijenata s malignom hipertenzijom ili kroničnim mezangiokapilarnim glomerulonefritisom nakon transplantacije bubrega razvije HUS *de novo*. Pacijenti nakon transplantacije jetre isto mogu oboljeti od HUS-a<sup>16</sup>. HUS se može javiti kao popratna pojava kod različitih malignih oboljenja, a posebno kod karcinoma prostate koji je izuzetno rijedak u djece<sup>21</sup>. U jednog se djeteta HUS razvio nakon primanja cjepiva protiv hepatitisa B te je ono potvrđeno kao okidač za pojavu HUS-a<sup>22</sup>.

#### DIJAGNOSTIKA HUS-a

Dijagnoza HUS-a obično se postavlja na temelju simptoma i znakova, a potvrđuje se laboratorijskim pretragama<sup>6,23</sup>. Karakterističan trijas simptoma visoko je suspektan<sup>1,24</sup>. Budući da nema specifičnih dijagnostičkih pretraga za potvrdu dijagnoze, potrebno je provesti druge pretrage radi potvrde dijagnoze i otkrivanja etiologije bolesti<sup>2,24</sup>. Kompletna krvna slika, citološka analiza razmaza periferne krvi, biokemijske pretrage za evalvaciju bubrežne funkcije, analiza urina i Coombsov test rade se u sve djece sa sumnjom na HUS<sup>2</sup>. Snižene razine hemoglobina i haptoglobina, stanice poput kacige, ehinociti te više od 10 % shistocita u razmazu periferne krvi, povišene vrijednosti laktat-dehidrogenaze, aspartat-aminotransferaze, retikulocita i bilirubina upućuju na mikroangiopatsku hemolitičku anemiju<sup>1,2,25</sup>. Coombsov test uobičajeno je negativan, ali može biti pozitivan kod HUS-a uzrokovanog infekcijom pneumokokom<sup>1</sup>. Prisutna je trombocitopenija, a na AKI ukazuju porast dušičnih spojeva i serumskog kreatinina u krvi te pad GFr-a. Analizom urina utvrde se proteinurija, hematurija, piurija i cilindurija<sup>1,2,5</sup>. Zbog AKI-ja ili gastroenterokolitisa može doći do elektrolitske neravnoteže<sup>2</sup>. Često je prisutna leukocitoza sa skretanjem ulijevo<sup>2,5</sup>. Kod početne dijagnostičke obrade obično se napravi koagulogram koji je uredan, ali razina fibrinogena i njegovih raspadnih produkata nerijetko su povišene<sup>1</sup>. HUS se može prezentirati slikom akutnog abdomena i mogu se javiti komplikacije gastroin-

testinalnog sustava, pa u nekim slučajevima treba učiniti ultrasonografiju i/ili kompjutoriziranu tomografiju abdomena<sup>1,26</sup>. Biopsija bubrega indicirana je kada se dijagnoza ne može sa sigurnošću potvrditi, ali nije nužan korak u dijagnostici HUS-a. U rijetkim nejasnim slučajevima, za potrebe dijagnoze, može biti indicirano učiniti biopsiju drugih tkiva i organa<sup>1</sup>.

#### ETIOLOGIJA HUS-a

U svrhu otkrivanja etiologije HUS-a potrebna je šira dijagnostička obrada. HUS posredovan transplantacijama i uzimanjem lijekova isključuje se ako dijete nije primatelj organa ili koštane srži te u terapiji nema lijekove povezane s nastankom HUS-a. Imunološke pretrage govore o prisutnosti i mogućoj ulozi autoimunih bolesti u nastanku HUS-a<sup>2,27</sup>. Kada su istovremeno prisutni znakovi HUS-a i infekcije, važno je isključiti ili potvrditi infektivne uzroke HUS-a. Istodobna pojava HUS-a u člana obitelji govori u prilog HUS-a posredovanog infekcijom<sup>2</sup>. U svrhu dokazivanja infekcije nekim od ranije navedenih mikroorganizama mogu se uzeti uzorci stolice, krvi, urina, sputuma, cerebrospinalnog likvora, pleuralne tekućine i različiti brisevi za kulturu i mikrobiološku analizu<sup>2,27</sup>. Diferencijalno-dijagnostički valja isključiti trombotičnu trombocitopeničnu purpuru (engl. *thrombotic thrombocytopenic purpura*; TTP) zbog mnogih podudarnosti u simptomatologiji i laboratorijskim nalazima<sup>1</sup>. Pri tome se koriste testovi određivanja aktivnosti proteina ADAMTS13. Smanjena aktivnost tog proteina karakteristična je za TTP dječje dobi, a dovodi do nastanka tromba u malim krvnim žilama<sup>4,28</sup>. Kada novorođenče boluje od HUS-a, bitno je misliti na efikasnost metabolizma kobalamina C<sup>4</sup>. Najbolji pokazatelji manjka kobalamina C jesu niske vrijednosti metionina i povišene vrijednosti homocisteina i metilmalonične kiseline u serumu. Tada je pojačano izlučivanje homocisteina i metilmalonične kiseline urinom<sup>2,27,29</sup>. Moguće je napraviti direktno sekvenciranje gena *MMACHC* i tako dokazati postojanje urođenog defekta metabolizma kobalamina C<sup>2,27</sup>.

Kada se isključe infektivni uzroci HUS-a te podliježuće bolesti, stanja i lijekovi, treba razmisliti o nasljednim i stečenim poremećajima regulacije

sustava komplementa<sup>27</sup>. U prilog hereditarnom HUS-u ide pozitivna osobna i/ili obiteljska anamneza na HUS<sup>2</sup>. Genetskim testiranjem trebaju se evaluirati geni *CFH*, *CFI*, *CFB*, *CD46*, *C3*, *CFHR*, *DGKE* i *THBD*, a može im se pridodati i gen za membranski kofaktorski protein (engl. *membrane cofactor protein*; MCP)<sup>4,27</sup>. Ako se dokaže mutacija nekog od navedenih gena, genetičko savjetovanje treba biti omogućeno svakoj obitelji<sup>27</sup>. Unatoč tome što se genetskim metodama dolazi do definitivne potvrde dijagnoze, one ne smiju imati utjecaj na početak liječenja jer do prispjeća rezultata nerijetko prođe i više tjedana ili mjeseci<sup>1</sup>. Mogu se odrediti razine C4, C3, CFH, CFI i CFB u krvi, ali njihove normalne vrijednosti ne mogu isključiti dijagnozu<sup>2,27</sup>. Prije primjene transfuzija plazme i trombocita treba provjeriti prisutnost protutijela anti-CFH kako se ne bi dobili lažno pozitivni rezultati<sup>27</sup>.

#### DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Kod sumnje na HUS diferencijalno-dijagnostički treba isključiti ostala stanja koja mogu izazvati anemiju, AKI i/ili trombocitopeniju<sup>2</sup>. Pri tome treba misliti na akutni poststreptokokni glomerulonefritis, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, bakterijsku sepsu, vaskulitis IgA, imunosnu trombocitopeniju, TTP, SLE te druge vaskulitise i tromboflebitise<sup>1,2,4</sup>.

#### LIJEČENJE

Potporne mjere čine osnovu liječenja HUS-a, a njihova primjena ovisi o kliničkoj slici i stanju svakog pacijenta. Također, specifične mjere i postupci koriste se u svrhu zbrinjavanja HUS-a ovisno o njegovoj etiologiji<sup>1,2</sup>.

##### Potporne mjere

HUS je obično samolimitirajuća bolest, a potporne su mjere najčešće dovoljne za kontrolu bolesti<sup>30</sup>. One obuhvaćaju kontrolu krvnog tlaka, elektrolita i volumnog statusa, boli te postupke kao što su transfuzije trombocita i eritrocita, dijaliza i kontrola bubrežne funkcije, ali i adekvatna prehrana<sup>1,2</sup>. Primjenu lijeka treba odmah zaustaviti ako se smatra da on ima ulogu u nastanku bolesti<sup>2</sup>. Pravovremena i dovoljna hidracija bitna je za sprječavanje nastanka oligurije i anurije te AKI-

ja<sup>1</sup>. Kod 50-70 % djece za vrijeme akutne faze HUS-a dođe do potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije<sup>31</sup>. Transfuzije eritrocita primjenjuju se ako je razina hematokrita manja od 18 % ili naglo pada, ako dijete ima simptomatsku anemiju te kod razine hemoglobina ispod 6 g/dL<sup>1,2,32</sup>. Procjenjuje se da bi potrebu za transfuzijama eritrocita mogla smanjiti terapija eritropoetinom, rano nakon postavljanja dijagnoze<sup>32</sup>. Transfuzije trombocita daju se samo ako dijete aktivno krvari<sup>31</sup>. Antihipertenzivi izbora u djece su blokatori kalcijevih kanala, a u slučaju hipertenzivne krize terapija se daje intravenski<sup>1,32</sup>. Bol u sklopu HUS-a treba biti adekvatno liječena. Za liječenje boli preporučuju se paracetamol i opioidni analgetici kao što su fentanil, hidromorfon i metadon, a zbog nefrotoksičnosti treba izbjegavati nesteroidne antireumatike<sup>1</sup>. U svrhu adekvatnog oporavka treba osigurati dovoljan unos energije i hranjivih tvari<sup>1</sup>.

##### Specifična terapija

Infekcija uzrokovana enterohemoragičnom bakterijom *E. coli* obično je samolimitirajuća i liječi se potpunim mjerama. Neki terapijski postupci mogu pogoršati stanje djeteta i dovesti do pojave sistemskih komplikacija bolesti. Do nepovoljnije prognoze bolesti može dovesti korištenje antimotilitetnih lijekova. Recentne smjernice ne govore u prilog uporabe antibiotika za liječenje STEC infekcije jer se kod djece liječene antibioticima u oko 25 % slučajeva češće javljao HUS<sup>10,31</sup>. Sve više značaja ima istraživanje lijekova koji blokiraju ili vežu shiga-toksine 1 i 2, to jest štite stanice od toksina<sup>33</sup>. Mnogo se raspravlja i o ulozi ekulizumaba kod liječenja STEC-HUS-a. U bolesnika sa zahvaćanjem središnjeg živčanog sustava, terapija plazmom i ekulizumab mogu imati korisne učinke<sup>1,32</sup>. Transplantacija bubrega rijetko je potrebna djeci oboljeloj od STEC-HUS-a, a rizik od odbacivanja organa nije veći u odnosu na ostale bolesnike jer je recidiv bolesti iznimka<sup>34</sup>. Plazmafereza, infuzije svježe smrznute plazme i ekulizumab koriste se, uz potporne mjere, za liječenje HUS-a posredovanog poremećajima komplementa<sup>1</sup>. Ekulizumab je rekombinantno, humano monoklonsko protutijelo na komponentu komplementa C5, a ujedno je jedini rutinski primjenji-

van inhibitor komplementa koji spriječava cijepanje komponente C5 na podjedinice C5a i C5b<sup>32</sup>. Njegova je djelotvornost dokazana kontroliranim kliničkim istraživanjima, a odlikuje ga jednostavan način primjene, izvrstan oporavak bubrežne funkcije i povoljnija prognoza bolesti<sup>1,4</sup>. Lijek treba dati 24-48 sati od nastupa bolesti. Prva je linija u liječenju djece oboljele od hereditarnog HUS-a posredovanog poremećajima sustava komplementa. Primjenjuje se i u akutnoj fazi teških oblika HUS-a posredovanog protutijeli-

Iako potporne mjere čine osnovu liječenja HUS-a, ekulizumab je prva linija u liječenju djece oboljele od hereditarnog HUS-a posredovanog poremećajima sustava komplementa. Sve se više raspravlja o njegovoj uporabi kod STEC-HUS-a.

ma anti-CFH<sup>1,4,32</sup>. Plazmafereza kod HUS-a služi za uklanjanje nenormalnih komponenata CFB, CFH, CFI i C3 i anti-CFH protutijela iz krvi<sup>1,4,32</sup>. Pacijentima s protutijelima na CFH nakon plazmafereze treba dati imunosupresive kako bi se smanjila proizvodnja protutijela<sup>4</sup>. Infuzije svježe smrznute plazme primjenjuju se kada ne postoji mogućnost plazmafereze. Kod djece s hereditarnim HUS-om infuzije svježe smrznute plazme i plazmafereza nisu adekvatna zamjena za ekulizumab jer nemaju jednako dobar učinak<sup>1,4</sup>. Preventivnu terapiju ekulizumabom prije transplantacije bubrega trebaju primiti svi bolesnici s varijantama *CFH*, *CFI*, *C3* i *CFB*<sup>4</sup>. U bolesnika s genskom mutacijom komplementa visokog rizika može se napraviti istovremena transplantacija bubrega i jetre. Ona se rjeđe primjenjuje kod ostalih mutacija<sup>1,4</sup>. Budući da genetski materijal donora jetre nema mutaciju odgovornu za nastanak HUS-a u primatelja organa, jetra donora proizvodit će normalne regulacijske proteine i komponente komplementa. S druge strane, ako pacijent nema zatajenje bubrega, može se učiniti samo transplantacija jetre<sup>1,32</sup>.

U svrhu liječenja i prevencije invazivne pneumokokne bolesti može se primijeniti antibiotska terapija. O uporabi ekulizumaba za vrijeme pneumokokne infekcije još se raspravlja jer je u

pojednim slučajevima došlo do poboljšanja, a u drugima do razvoja infekcije opasne po život<sup>2</sup>.

## PROGNOZA

STEC-HUS ima dobru prognozu i rijetko se javljaju recidivi, no ukoliko ga prati i genetska mutacija regulatornih proteina komplementa, prognoza je lošija. Viša stopa mortaliteta i morbiditeta vezana je za HUS posredovan pneumokoknom infekcijom u odnosu na STEC-HUS. Mortalitet takvih bolesnika iznosi oko 12 %, a većina djece umire zbog po život opasnih infekcija kao što su sepsa i meningitis ili zbog plućne tromboembolije povezane s hemodijalizom. Prognoza je nepovoljnija u djece s HUS-om posredovanim stečenim i nasljednim poremećajima komplementa. Tada je visok rizik od pojave relapsa, a češće dolazi do završnog stadija zatajivanja bubrega s potrebom za dijalizom i transplantacijom bubrega. Prognoza HUS-a uzrokovanog poremećajima komplementa povoljnija je od kada je u terapiju uveden ekulizumab, osobito što se tiče pojave relapsa nakon transplantacije bubrega<sup>1</sup>.

## RASPRAVA

Od kada je prvi put opisan pa do danas, znatno se promijenio pristup bolesnicima s ovim sindromom. Rano je utvrđeno da je HUS ozbiljno stanje koje može dovesti do brojnih komplikacija, posebno što se tiče poremećaja bubrežne funkcije, no i poremećaja ostalih organskih sustava<sup>1</sup>. Posebnim iskorakom u poimanju HUS-a smatra se otkriće nezanemarive uloge komplementa u patogenezi, iz kojeg je proizašla nova klasifikacija te promjene u dijagnostici i terapiji djece<sup>35</sup>. HUS je recentno podijeljen u tri kategorije: hereditarni, stečeni posredovan infektivnim uzrocima i stečeni posredovan neinfektivnim uzrocima. Ipak, u literaturi se i sada nailazi na pojam „atipični“ HUS koji recentno označava onaj nastao zbog poremećaja regulacije sustava komplementa, a u ovisnosti o vremenu pisanja stručnih radova, navedeni termin može označavati još neke druge podtipove ovog sindroma<sup>27,35</sup>. Klinički najznačajniji korak u pristupu djeci oboljeloj od HUS-a jest rano prepoznavanje sindroma. Karakterističan trijas simptoma, uz mnoge simptome i znakove koji upućuju na zahvaćenost drugih organskih sustava, treba



pobuditi sumnju. Potom je potrebno učiniti skup dijagnostičkih postupaka u svrhu potvrde dijagnoze te treba utvrditi o kojoj se etiološkoj skupini radi. Potvrda genetskih mutacija regulacijskih proteina i komponenata komplementa ne smije utjecati na početak liječenja iako donosi vrijedne informacije. S potpornim mjerama treba započeti odmah<sup>2</sup>. Primjena ekulizumaba, infuzije svježe smrznute plazme i/ili plazmafereze također se ne smije odgađati onda kada za njihovu primjenu postoji indikacija. Najčešći oblik HUS-a je STEC-HUS, a usprkos tome što nema specifične terapije, prognoza je izvrsna. Trenutno nema indikacija za liječenje antibioticima, ali bi se u budućnosti to moglo mijenjati. Do indikacije za transplantaciju bubrega ne dolazi često, a onda kada se pokaže nužnost, ona se i učini. Relaps se javi iznimno rijetko<sup>34</sup>. S druge strane, HUS posredovan poremećajima regulacije sustava komplementa danas predstavlja velik problem. Premda su spoznaje o patogenezi ovog oblika HUS-a sve brojnije, isto se ne može reći i za uspjeh u liječenju. Na prognozu bolesti donekle je pozitivno utjecala primjena ekulizumaba, ali unatoč tome u 70-80 % djece dođe do završnog stadija bubrežne bolesti, dok u 80-90 % djece nakon transplantacije bubrega dođe do relapsa<sup>35</sup>. Tim podacima ide u prilog i činjenica da je mutacija na genu *CFH* ujedno najčešća i najrizičnija mutacija povezana s pojavom HUS-a<sup>4</sup>. Potrebna su, svakako, dodatna istraživanja s ciljem dosezanja što širih znanja o ovom, još uvijek, nedostavno poznatom sindromu<sup>3</sup>.

## ZAKLJUČCI

Hemolitičko-uremijski sindrom je ozbiljna bolest koja pretežno pogađa djecu. Uloga komplementa u patogenezi bolesti izrazito je značajna. Razlike u pristupu i liječenju ovise o etiologiji bolesti, a dominantno su zastupljene simptomatske i potporne mjere. Plazmafereza i infuzije svježe smrznute plazme i nadalje su široko primjenjivani postupci. Terapija ekulizumabom u ovoj indikaciji još se istražuje. STEC-HUS ima odličnu prognozu, a HUS posredovan stečenim ili hereditarnim poremećajima komplementa manje povoljnu. Genetska testiranja omogućila su dokazivanje točne etiologije HUS-a i genetičko savjetovanje obitelji. Najznačajniji koraci u postupanju s oboljelom djecom

jesu rano postavljanje dijagnoze i pravovremen početak liječenja.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

1. Medscape [Internet]. Gillespie RS: Pediatric hemolytic uremic syndrome. c1994-2023 [cited 2022 Mar 7]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/982025-overview>.
2. Niaudet P, Gillion Boyer O. Overview of hemolytic uremic syndrome in children. *In: UpToDate, Mattoo TK ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [cited 2022 Mar 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hemolytic-uremic-syndrome-in-children?search=hemolytic%20uremic%20syndrome>.*
3. Talarico V, Aloe M, Monzani A, Miniero R, Bona G. Hemolytic uremic syndrome in children. *Minerva Pediatr [Internet]. 2016;68. [cited 2022 Mar 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27768015/>.*
4. Niaudet P, Gillion Boyer O. Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children. *In: UpToDate, Mattoo TK ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [cited 2022 Mar 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome-in-children?search=hemolytic%20uremic%20syndrome>.*
5. Patel HP, Mahan JD. Hemolytic Uremic Syndrome. *In: Behrman RE, Kliegman RM, ed. Nelson essentials of pediatrics. 4<sup>th</sup> Edition. London, England: W B Saunders, 2001;624.*
6. Medscape [Internet]. Parmar MS. Hemolytic-uremic syndrome. c1994-2023 [cited 2022 Mar 8]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/201181-overview>.
7. 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]. 2012;12. [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22958221/>.*
8. 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]. 2019;142. [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000497822>.*
9. Adrovic A, Canpolat N, Caliskan S, Sever L, Kırıkım E, Agbas A et al. Cobalamin C defect-hemolytic uremic syndrome caused by new mutation in MMACHC: Rare cause of aHUS. *Pediatr Int [Internet]. 2016;58. [cited 2022 Mar 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324188/>.*
10. Niaudet P, Gillion Boyer O. Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. *In: UpToDate, Kaplan SL, Mattoo TK ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [cited 2022 Mar 17]. Available from: <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.](#)
11. 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]. 1999;27. [cited 2022 Mar 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10027100/>.
  12. 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]. 1997;11. [cited 2022 Apr 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9090654/>.
  13. Goldberg MB. Shigella infection: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *In: UpToDate*, Calderwood SB, Edwards MS ed. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: Uptodate; 2020 [cited 2022 Apr 4]. Available from:
  15. Agha R, Goldberg MB. Shigella infection: Clinical manifestations and diagnosis. *In: UpToDate*, Calderwood SB, Edwards MS ed. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: Uptodate; 2021 [cited 2022 Apr 7]. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161037/](https://www.uptodate.com/contents/shigella-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=hemolytic%20uremic%20syndrome.</a></li>
<li>16. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. <i>Semin Nephrol</i> [Internet]. 2013;33. [cited 2022 Apr 20]. Available from: <a href=).
  17. George JN, Cuker A. Drug-induced thrombotic microangiopathy (DITMA). *In: UpToDate*, Leung LLK ed. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [cited 2022 Apr 20]. Available from: [http://dx.doi.org/10.4081/hr.2016.6625](https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-thrombotic-microangiopathy-ditma?sectionName=Cancer%20therapies&search=hemolytic%20uremic%20syndrome.</a></li>
<li>18. 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. <i>Hematol Rep</i> [Internet]. 2016;8. [cited 2022 Apr 21]. Available from: <a href=).
  19. Hemed [Internet]. Altabas K: Lupusni nefritis. [cited 2022 Apr 21]. Available from: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=12966&search=lupus,nefritis>.
  20. 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]. 2005;11. [cited 2022 Apr 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16275594/>.
  21. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2012;91. [cited 2022 Apr 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22732949/>.
  22. 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]. 2012;27. [cited 2022 May 12]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-012-2131-y>.
  23. National Cancer Institute [Internet]. Rockville: NCI dictionary of Cancer Terms. c2011 [cited 2022 May 12]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/clinical-diagnosis>.
  24. Hemed [Internet]. Gačina P: Hemolitičko-uremijski sindrom. [cited 2022 May 12]. Available from: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=17628&search=hus>.
  25. Biron [Internet]. Montreal: Echinocytes, c2023 [cited 2022 May 13]. Available from: <https://www.biron.com/en/glossary/echinocytes/>.
  26. Lamont PM, Davidson AI. Haemolytic-uraemic syndrome presenting as an acute abdomen. *Postgrad Med J* [Internet]. 1987;63. [cited 2022 May 14]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.63.743.807>.
  27. 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. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2015;31. [cited 2022 May 14]. Available from: [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).
  28. Medline [Internet]. Bethesda (MD): ADAMTS13 gene, c2020 [cited 2022 May 15]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/adamts13/>.
  29. 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]. 1990;4. [cited 2022 May 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2339683/>.
  30. Canoplat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk Pediatr Ars* 2015;50:73–82.
  31. Grisar S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. 2014;7. [cited 2022 May 16]. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/IJNRD.S41837>.
  32. Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk Pediatr Ars* [Internet]. 2015;50. [cited 2022 May 16]. Available from: <http://dx.doi.org/10.5152/tpa.2015.2297>.
  33. Kavaliauskiene S, Dyve Lingelem A, Skotland T, Sandvig K. Protection against shiga toxins. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2017;9. [cited 2022 May 17]. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins9020044>.
  34. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2008;23. [cited 2022 May 17]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0935-6>.
  35. 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]. 2014;56. [cited 2022 May 19]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ped.12274>.