

# TABLOUL CLINIC ȘI PARACLINIC ÎN SINDROMUL HEMOLITIC-UREMIC LA COPIL

## *Clinical and paraclinical picture in haemolytic-uraemic syndrome in children*

Dr. Maria Daniela Tănăsescu, Dr. Dorin Dragoș, Prof. Dr. Adrian Georgescu

### REZUMAT

Sindromul hemolitic uremic (SHU) este o afecțiune cu etiologie necunoscută, care apare mai frecvent la copii. Debutează acut și se manifestă prin insuficiența renală, anemie hemolitică acută microangiopatică, asociată frecvent cu trombocitopenie, manifestări hemoragice și neurologice. Articolul se referă la studiul efectuat în clinicile de pediatrie Alfred Rusescu, Fundeni, Grigore Alexandrescu, între anii 1972 și 2003. Au fost studiate 48 de cazuri cu vârste cuprinse între 28 zile și 15 ani, dintre care 23 copii de sex feminin și 25 de copii de sex masculin, 14 copii proveniți din mediul urban, 34 proveniți din mediul rural, dintre care 34 supraviețuitori și 14 decedați. Și prezintă tabloul clinic al sindromului hemolitic-uremic caracterizat prin manifestări hematologice, renale și neurologice și manifestările paraclinice caracterizate prin anemie hemolitică, trombocitopenie, nefropatie.

**Cuvinte cheie:** anemie hemolitică, trombocitopenie, nefropatie.

### ABSTRACT

#### Clinical and paraclinical picture in haemolytic-uraemic syndrome

Haemolytic uraemic syndrome (HUS) is a disorder of unknown aetiology, which occurs more frequently in children. It starts acutely and leads to renal failure, acute microangiopathic haemolytic anaemia, frequently associated with thrombocytopenia, hemorrhagic and neurological symptoms. The present paper analyzes the HUS cases hospitalized during 1972-2003 in the paediatric clinics Alfred Rusescu, Fundeni and Grigore Alexandrescu. A number of 48 children cases were included in our study, with ages varying from 28 days to 15 years; 23 female and 25 male; 14 of urban background, 34 of rural background; 34 survived, while 14 died. Our paper substantiates the clinical picture of the haemolytic-uraemic syndrome, characterized by haematological, renal and neurological signs and symptoms. The main laboratory anomalies are those reflecting the haemolytic anaemia, the thrombocytopenia, and the kidney injury.

**Keywords:** haemolytic uraemic syndrome, haemolytic anaemia, thrombocytopenia, nephropathy.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul de față este de tip *longitudinal* și este efectuat pe cazuistica Clinicii de Pediatrie din IOMC, Institutului Clinic Fundeni, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“.

Cuprinde cazurile diagnosticate, tratate și urmăriți în aceste clinici în perioada 1 ianuarie 1972 – 31 decembrie 2003.

Au fost studiate 48 de cazuri cu SHU care au prezentat triada clasică:

- Anemie hemolitică microangiopatică severă;
- Trombocitopenie;

- Nefropatie.

Metoda de lucru folosită a fost studiul clinic și statistic de tip retrospectiv, prin analizarea foilor de observații ale copiilor internați.

### REZULTATE

Lotul este alcătuit din 48 de copii cu vârste cuprinse între 28 de zile și 15 ani și 3 luni, dintre care:

- 23 copii de sex feminin;
- 25 copii de sex masculin.

Repartiția copiilor pe grupe de vârstă reiese din tabelul următor:

Vârsta	Sex feminin	Procentaj	Sex masculin	Procentaj
Sugari	7	14%	8	16%
Preșcolari	12	27%	10	20%
Școlari	4	8%	7	15%

Repartiția pe mediul de proveniență, urban și rural, este următoarea: dintre cei 48 de copii studiați:

- 14 au proveniență în mediul urban;
- 34 au proveniență în mediul rural.

Din punctul de vedere al incidenței pe ani de studiu, rezultă următoarea repartiție:

An	Număr cazuri	Procentaj
1972	1	2%
1977	1	2%
1980	1	2%
1982	1	2%
1984	1	2%
1985	1	2%
1987	1	2%
1988	1	2%
1991	3	7%
1992	3	7%
1993	4	9%
1994	4	9%
1996	5	11%
1997	4	9%
1998	6	4%
1999	3	7%
2000	3	7%
2001	1	2%
2002	2	5%
2003	2	5%

Din punctul de vedere al repartiției lotului pe grupe de vârstă, rezultă:

- 30% pentru sugari;
- 47% pentru preșcolari;
- 23% pentru școlari.

Din totalitatea cazurilor studiate, din cei 48 de copii cu SHU:

- 34 au supraviețuit;
- 14 au decedat.

Aceasta corespunde cu 71% supraviețuitori și 29% decedați.

### TIPUL CLINIC

SHU se împarte în (7):

- SHU tipic;
- SHU atipic.

Dintre cele 48 de cazuri, 37 sunt de *SHU tipic*, ceea ce reprezintă 77% și se caracterizează prin (3):

- Episod de diaree prodromal, de obicei sanguinolentă;

- Origine infecțioasă și survine de obicei în perioada estivală (iunie-septembrie);
  - Microorganismele cele mai frecvent implicate în etiologia infecțioasă sunt: *Escherichia Coli* entero-hemoragică, capabilă să producă verotoxine (VT1 și VT2);
  - Histologic: leziuni de microangiopatie trombotică glomerulară sau de necroză corticală.
- Dintre cele 48 de cazuri, 11 sunt de *SHU atipic*, reprezintă 23% și se caracterizează prin (3):
- Survin fără predominanță sezonieră;
  - Absența prodromelor digestive;
  - Afectare familială;
  - Histologic: leziuni de microangiopatie trombotică arterială;
  - C3 scăzut;
  - Depozite glomerulare de C3;
  - În unele cazuri, factor C3 nefritic;

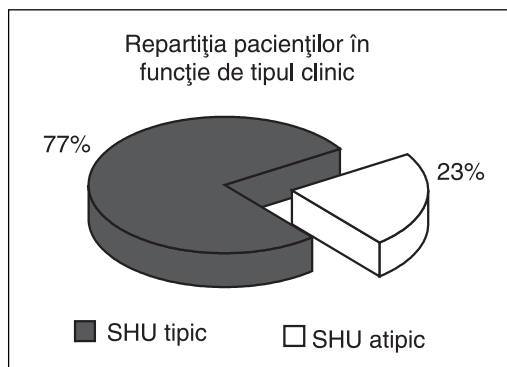


Figura 1

- Microangiopatia renală este predominant arterială.
- Așa cum reiese din studiul de față, SHU tipic:
- este cel mai frecvent;
  - apare mai ales la copiii mai mici de 3 ani, cea mai mare incidență este la grupa de vârstă sub un an;
  - reprezintă una dintre principalele cauze de insuficiență renală acută (IRA) la copilul de 1-3 ani în Europa.

### DEBUTUL

Din studiul foilor de observație al celor 48 de copii cu SHU, reiese faptul că debutul a fost brutal și se caracterizează prin:

- manifestări digestive în 36 de cazuri cu scaune striuri de sânge proaspăt, febră, vărsături alimentare și bilioase, dureri abdominale cu 7-14 zile înaintea internării;
- manifestări respiratorii în 12 cazuri – infecții acute de căi respiratorii superioare asociate cu convulsii febrile, respectiv bronhopneumonie acută.

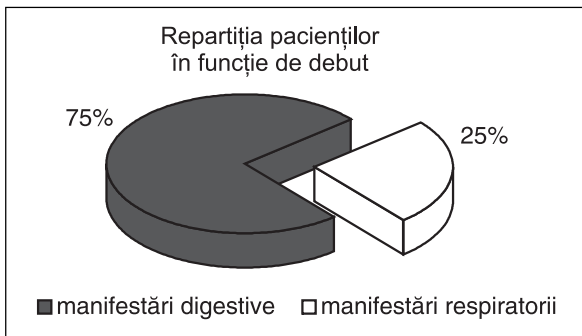


Figura 2

## MANIFESTĂRI CLINICE

Tabloul clinic în perioada de stare cuprinde 3 categorii de semne (15):

- semne hematologice;
- semne renale;
- semne neurologice.

### Manifestări hematologice

Manifestarea caracteristică este anemia hemolitică microangiopatică al cărei marker morfologic este prezența de schizocite pe frotiul de sânge periferic. În afară de schizocite se mai pot observa sferocite și eritrocite în picătură.

Sindromul anemic se manifestă prin paloare cutaneomucoasă +/- icter, astenie, fatigabilitate, anorexie, tahicardie.

Sindromul hemoragic determinat de trombocitopenie se caracterizează prin apariția de peteșii și echimoze.

### Paloarea

Paloarea, simptom clinic constant, a fost apreciată pe trei grade clinice:

- ușoară;
- medie;
- severă.

Dintre cele 48 de cazuri studiate toate prezintă anemie, care este o anemie hemolitică care se instalează brutal, este severă și are toate caracteristicile anemiei hemolitice microangiopatice.

Sindromul anemic poate fi și expresia stării de șoc.

Anemia este adeseori importantă (sub 2 milioane de eritrocite/mm<sup>3</sup>), cu scăderea paralelă a nivelului de hemoglobină.

### Icterul

La fel ca și sindromul anemic, icterul este practic prezent la toate cazurile studiate.

### Urine hiperchrome

Un alt simptom clinic întâlnit la pacienții cu SHU este urina hiperchromă prezentă la toți pacienții

studiați. Cele trei simptome: paloare, icter și urină hiperchromă sunt elemente constante ale SHU. Ele ne dau informații despre indicele de prognostic sau despre evaluarea stadiului de boală.

### Sindromul hemoragipar cutaneo-mucos

Apare prin trombocitopenie, elementul cardinal al definirii SHU și se exprimă prin hemoragii cutanate cu elemente purpurice; peteșii, echimoze, sângerări gingivale, hematoame, sufuziuni sanguine pe mucoasa palatină, epistaxis (4).

De asemenea, apar modificări hemoragipare la locul de „agresiune medicală”: garou, aparat de măsurare TA, locul de prelevare – administrare cu ac percutan și la locul de implantare a cateterului de hemodializă unde poate fi o sângerare deschisă, echimoză și/sau peteșii. Acestea par a fi legate de intensitatea traumatismului și nu de numărul de trombocite.

Sindromul hemoragipar se exprimă printr-un polimorfism lezional, de la peteșii și echimoze, la HDS și HDI.

Hemoragia digestivă apare din cauza trombocitopeniei, dar și, leziunilor vasculare și suferinței hepatice.

Din lotul de copii, 21 dintre ei au prezentat HDS cu vărsătură „în zaț de cafea” și HDI. Dar vărsătura „în zaț de cafea” nu este patognomonică pentru HDS, ea putând să apară prin epistaxis posterior sau gingivoragii; astfel, sângele digerat neavând origine digestivă.

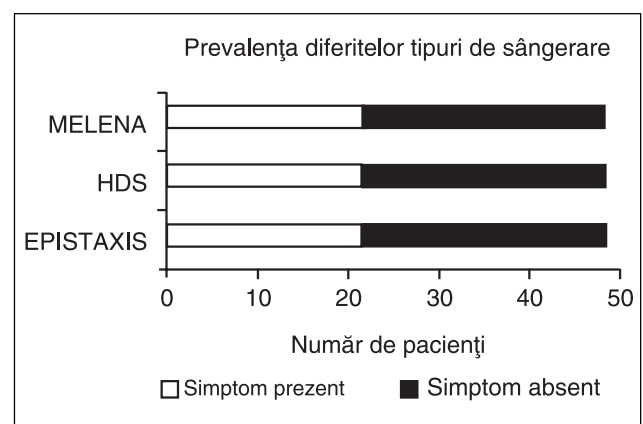


Figura 3

Din acest grafic rezultă că HDS a fost prezentă la 33% dintre cazurile studiate, fiind un parametru care apare la cazurile grave, cu prognostic sever.

### Manifestări digestive

SHU poate debuta ca o boală diareică acută infecțioasă, care se însoțește de:

- febră moderată;
- diaree cu scaune sanguinolente;

- vărsături;
- sindrom de deshidratare a copilului;
- are origine infecțioasă și survine de obicei în perioada estivală;
- microorganismele cele mai frecvent implicate în etiologia infecțioasă sunt Escherichia Coli enterohemoragică, capabilă să producă verotoxine;
- alte bacterii izolate din coproculturi sunt Campylobacter, Salmonella, Yersinia, enterovirus, echo;
- contaminarea prin apă sau alimente infectate (12).  
Ținând cont de etiologia infecțioasă a SHU a fost necesară terapia antibiotică cu chinolone, la care s-a asociat colimicina.

Dintre simptomele digestive întâlnite în lotul studiat, menționăm:

- dureri abdominale difuze;
- greață și vărsături care apar în cadrul sindromului uremic, dar și ca expresie a enterocolitei;
- hepatomegalie;
- distensie abdominală;
- scaune sanguinolente;
- iritație peritoneală.

Diagnosticul diferențial al manifestărilor digestive se face cu (8):

- colita ulceroasă;
- prolapsul rectal;
- invaginația intestinală;
- gastroenterita acută (salmoneloză sau shigelloză);
- boala Crohn sau rectocolita ulcero-hemoragică.

Dintre semnele și simptomele descrise mai sus distensia abdominală și iritația peritoneală sunt relevante pentru gravitatea cazului.

Simptom clinic	Număr cazuri	Procentaj
Dureri abdominale	48	100%
Scaune sanguinolente	29	60%
Grețuri	28	58%
Vărsături	28	58%
Hepatomegalie	19	40%
Distensie abdominală	17	35%
Iritație peritoneală	3	4%

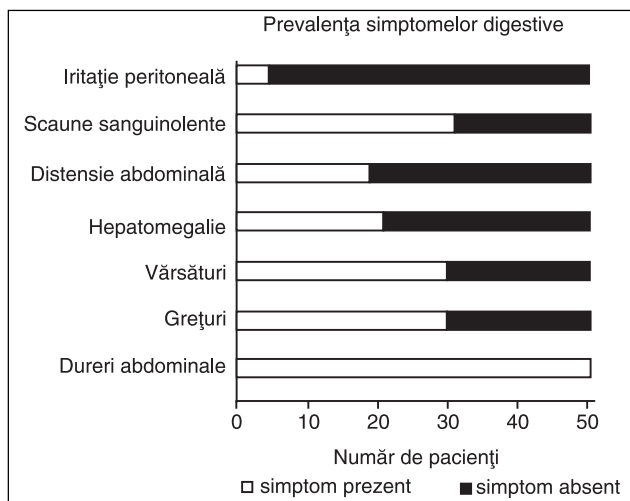


Figura 4

### Manifestări respiratorii

O parte din cazurile de SHU debutează cu manifestări respiratorii (7), infecții acute de căi respiratorii superioare asociate cu convulsii febrile, respectiv bronhopneumonie acută.

Simptomele și semnele care apar sunt următoarele:

- dispnee;
- polipnee;
- tuse;
- expectorație sanguinolentă;
- hemoptizie;
- edem pulmonar acut.

Dintre simptomele și semnele respiratorii cele mai frecvente au fost dispneea prezentă la 25 dintre pacienți și polipneea prezentă la 20 dintre pacienți, urmate de tuse, care apare la 13 pacienți.

Semn clinic	Număr de cazuri	Procentaj
Dispnee	25	35%
Polipnee	20	28%
Tuse	13	18%
Expectorație sanguinolentă	8	11%
Hemoptizie	3	4%
Edem pulmonar acut	3	4%

Edemul pulmonar acut și hemoptizia apar la un număr mic de pacienți – 3.

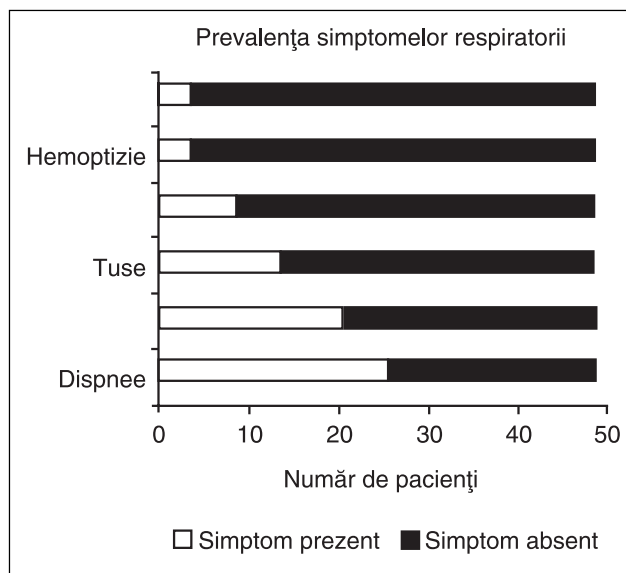


Figura 5

Din acest grafic rezultă un procent mare al cazurilor cu dispnee și polipnee. În mare parte acestea se datorează acidozei metabolice în general, și în 3 cazuri în contextul edemului pulmonar acut.

Dispneea apare în 35% dintre cazuri, fiind expresia dezechilibrelor acido-bazice și hidroelectrolitice care apar în cadrul SHU.

Suferința respiratorie este prezentă practic la toți pacienții studiați, chiar dacă debutul este sau nu cu manifestări ale tractului respirator, ea apărând și în cazul debutului cu enterocolită.

Deci suferința respiratorie apare la toți pacienții, ca expresie a dezechilibrelor hidroelectrolitice și acidobazice, al acidozei metabolice din cadrul retenției azotate.

### Manifestări renale

Cea mai importantă manifestare renală (5) în SHU este reducerea diurezei. Tensiunea arterială poate fi normală sau crescută.

În cazurile cu retenție hidrică importantă se pot nota edeme, HTA, insuficiență cardiacă.

### Insuficiența renală acută

În SHU afectarea renală se exprimă prin insuficiență renală acută care se caracterizează prin:

- retenție azotată;
- urine hiperchrome, oligurie, oligoanurie, anurie;
- HTA;
- Dezechilibru hidroelectrolitic și acidobazic.

Din lotul studiat, toți pacienții au prezentat retenție azotată.

Valorile urcii sanguine au variat între 0,44 mg % și 3,60 mg %, iar creatinina, între 2,2 mg % și 6,6 mg %.

Sindromul urinar este reprezentat de:

- urină hiperchromă;
- oligurie;
- oligoanurie;
- anurie.

Analizând lotul de studiu din punct de vedere al IRA pe criterii clinice s-au obținut următoarele date:

Simptom	Număr de cazuri	Procentaj
Oligoanurie	34	73 %
Oligurie moderată	3	6 %
Anurie	10	21 %

Reducerea diurezei poate fi cuantificată astfel:

- oligoanurie;
- oligurie moderată;
- anurie.

Cei mai mulți pacienți prezintă oligoanurie – 34 de cazuri, iar oliguria moderată este prezentă doar la 3 dintre cazuri.

Rezultă o incidență de 100% pentru urina hiperchromă. Majoritatea pacienților prezintă oligoanurie – 73% și numai 6% oligurie. Procentul mare al pacienților anurici și oligoanurici reprezintă un indice de gravitate mare.

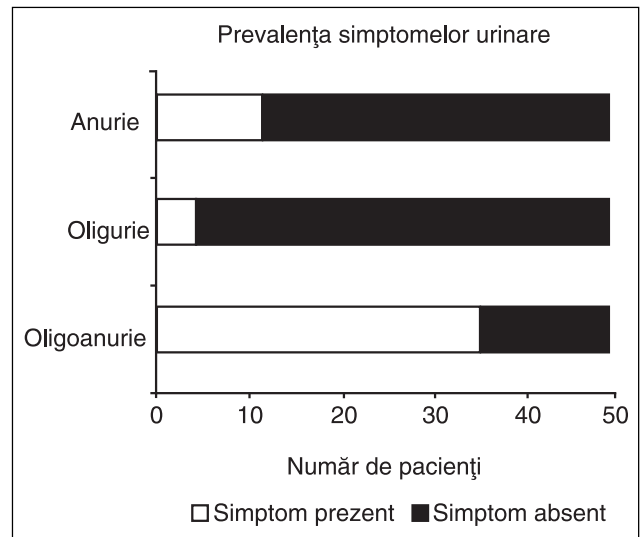


Figura 6

### Hipertensiunea arterială

Sindromul hipertensiv (15) este prezent la 18 dintre pacienții studiați, ceea ce reprezintă 58%. Din cei 18 copii cu HTA, unul a prezentat HTA malignă cu valori de 240/210 mmHg cu encefalopatie hipertensivă și crize repetate de convulsii tonico-clonice generalizate.

În general, HTA apare precoce și are valori cuprinse între 140-160 mmHg. În cazul în care HTA >160 mmHg, apare riscul de insuficiență cardiacă stângă și edemul pulmonar acut prezent la 3 cazuri din lotul studiat, care reprezintă 13%.

În 8 cazuri dintre cele studiate, HTA a fost însoțită de edem cerebral, reprezentând 26%.

În cadrul SHU poate să apară suferință pluri-organică, cu șoc și hipotensiune. Creșterea tensiunii arteriale este un semn de prognostic prost.

De obicei, în asemenea cazuri apar complicațiile majore ale hipertensiunii arteriale, respectiv edem cerebral și edem pulmonar acut.

Simptom	Număr de cazuri	Procentaj
HTA	18	58 %
HTA malignă	1	3 %
Edem pulmonar acut	3	10 %
Edem cerebral	8	26 %

### Sindromul hidroelectrolitic și acidobazic

Sindroamele hidroelectrolitice și acidobazice (5) sunt cele care apar în IRA și se caracterizează prin:

- modificări ale potasiului;
- hipocalcemie;
- hiperfosfatemie;
- acidoză metabolică.

Dezechilibrul hidroelectrolitic este reprezentat de edeme sau deshidratare.

Edemele au fost:

- localizate: palpebrale, pretibiale, de perete abdominal;
- generalizate.

Semnele de deshidratare au fost reprezentate de: uscăciunea mucoaselor și uscăciune cutaneo-mucoasă.

Deshidratarea a fost:

- deshidratare < 10% din greutatea corpului;
- deshidratare > 10% din greutatea corpului.

În cadrul SHU, hiperhidratarea este de preferat, având în vedere faptul că se mențin presiunea de perfuzie și diureza. Din lotul de copii studiat cei cu hiperhidratare au prezentat pronostic mai bun decât cei cu deshidratare.

Supraîncărcarea hidrică apare sub forma edemului pulmonar acut și a ascitei.

Pacienții cu hipovolemie și deshidratare prezintă prognostic prost, deoarece apar fenomene de hipotrigare.

Manifestări clinice	Număr de cazuri	Procentaj
Edeme discrete	23	47%
Edeme generalizate	8	17%
Uscăciune cutaneomucoasă	7	15%
Deshidratare < 10 %	3	6%
Deshidratare > 10 %	7	15%

Culegerea datelor clinice care reflectă tulburările hidrice în lotul de studiu este figurată în graficul de mai jos.

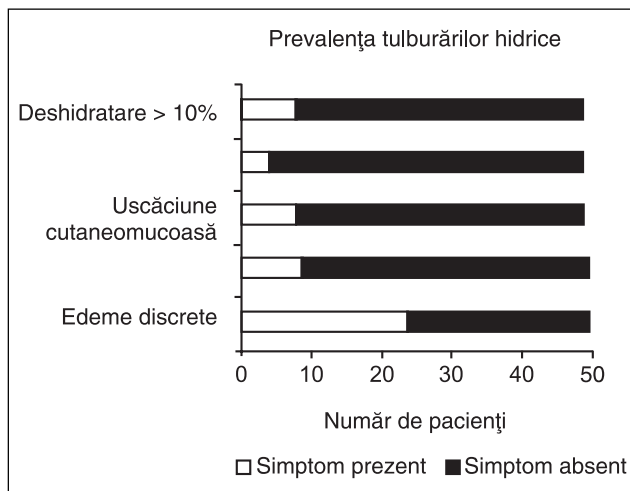


Figura 7

### Manifestări neurologice

Majoritatea pacienților prezintă semne și simptome de afectare neurologică minoră (15):

- iritabilitate;
- somnolență;
- modificări comportamentale;
- neliniște;

- ataxie;
- tremurături;
- ticuri.

Unii pacienți prezintă semne de afectare neurologică majoră:

- convulsii localizate sau generalizate;
- comă.

### Manifestări din partea sistemului nervos central

Semnele clinice neurologice sunt legate de HTA pe de o parte, iar pe de altă parte de anomaliile biologice pe care le antrenează I.R.A., în special:

- hipernatremia;
- hipopotasemia;
- acidoza metabolică.

Simptomele neurologice includ:

- convulsiile;
- coma;
- stupoarea;
- hemipareza;
- afazii și spasm prin decerebrare.

Cele mai importante cauze ale convulsiilor sunt:

- hipertensiunea;
- hipervolemia;
- hipernatremia;
- modificările acido-bazice;
- hipocalcemia;
- leziunea vasculară constituită;
- hemoragia intercraniană.

Simptomatologia neurologică la cazurile studiate este împărțită în:

1. Starea de conștiință afectată, care apare la mare parte din pacienții studiați. Celelalte simptome neurologice: iritabilitate, agitație, ticuri, tremurături și sindromul de agitație meningeală apar la un număr mai mic de cazuri.
2. Semnele de focalizare (reprezentate de hemipareză, hemoragie cerebrală, decerebrare) sunt întâlnite la foarte puțini pacienți.
3. Convulsiile reprezintă simptomul cel mai des întâlnit la lotul studiat.

Convulsiile au fost:

- Tonice;
- Clonice;
- Tonico-clonice: generalizate, localizate.

Semnul clinic	Număr de cazuri	Procentaj
Tonice	8	32%
Clonice	0	0%
Tonico-clonice generalizate	13	52%
Tonico-clonice localizate	4	16%

S-a observat existența unui palier larg de semne și simptome generale cerebrale, manifestate ca tulburări



ale stării de conștiență, cu decelare dificilă la examenul clinic de rutină, fără indice de prognostic negativ, expresie a edemului și dismetabolismului cerebral.

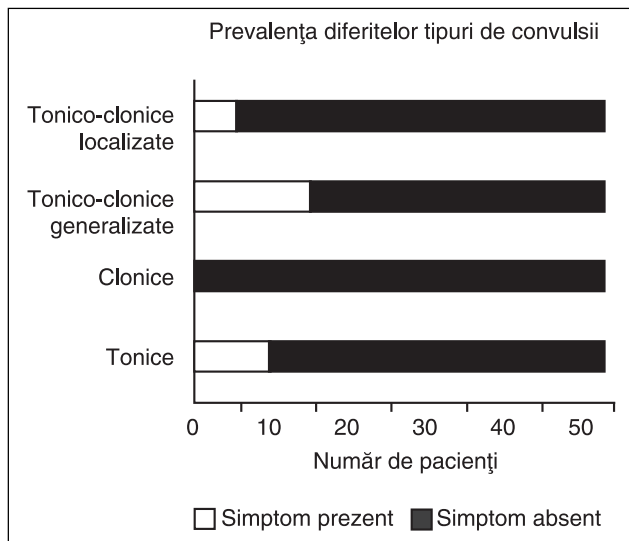


Figura 8

Convulsiile au apărut în condiții de afebrilitate la majoritatea pacienților: 1 caz din cauza convulsiilor febrile și 1 caz de convulsii posttraumatice (cădere din pat).

### Manifestări paraclinice

Pentru confirmarea diagnosticului sunt necesare datele paraclinice.

Triada diagnostică a SHU e reprezentată de:

- anemie hemolitică;
- trombocitopenie;
- insuficiență renală acută.

La triada paraclinică diagnostică, se adaugă:

- sindromul inflamator: leucocitoză, fibrinogen, electroforeza proteinelor serice ( $\alpha$  2);
- sumarul de urină, urina pe 24 de ore;
- imunograma;
- ecografia abdominală;
- examenul LCR;
- examenul lichidului de ascită;
- tomografie cerebrală;
- examenul F.O (13).

### Anemia hemolitică

Anemia hemolitică se confirmă prin studiul următorilor parametri:

- hemoglobina;
- hematocrit;
- reticulocite;
- bilirubina (totală, indirectă, directă);
- sideremie;
- frotiu de sânge.

Studiind foile de observație ale pacienților din lotul studiat, rezultă următoarele date pentru Hb.

Anemia a fost:

- ușoară (Hb > 10g/dl);
- medie (Hb între 5 și 10 g/dl);
- severă (Hb <5 g/dl).

Valoare Hb (g/dl)	Număr de cazuri	Procentaj
> 10	2	4%
10-5	39	81%
< 5	7	15%

Reprezentarea grafică a valorilor Hb reiese din graficul următor:

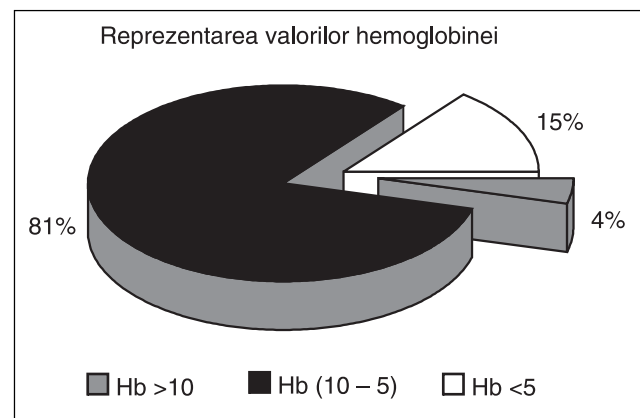


Figura 9

Din foile de observație ale pacienților rezultă o anemie hemolitică cu Hb cuprinsă între 5 mg/dl - 10 mg/dl la cei mai mulți dintre pacienți. Analizând datele hematologice ale copiilor din lotul studiat, evidențiem următoarele concluzii:

- creșterea sideremiei;
- hiperbilirubinemie indirectă;
- reticulocitoză > 1%;
- frotiul din sângele periferic a evidențiat microcitate hipocrome, microsferocite, schizocite, poikilocitoză în toate cazurile;
- apariția schizocitelor > 2% s-a produs în toate cazurile, la 47 dintre copii la câteva zile de la internare și într-un caz, încă de la debut.

Cazurile de copii cu reticulocitoză scăzută sunt cazurile cu gravitate mare și cu prognostic sever.

### Trombocitopenia

Trombocitopenia apare la 46% dintre copiii studiați. Aceasta are valori între 51.000/mm<sup>3</sup> și 100.000/mm<sup>3</sup> și este necorelabilă cu durata și severitatea bolii. Un număr de trombocite < 20.000/mm<sup>3</sup> constituie factor de risc major pentru hemoragia cerebrală.

### Insuficiența renală acută

Insuficiența renală acută se caracterizează prin:

- acidoză metabolică cu  $\text{pH} < 7,30$ ;  $\text{HCO}_3 < 15$  mmol/l și  $\text{BE} > 10$  mmol/l;
- diselectrolitemie cu hipo Na  $< 130$  mEq/l, hiperpotasemie;
- retenție azotată – uree  $> 100$  mg %, creatinină  $> 1,5$  mg %.

Retenția azotată este expresie a disfuncției glomerulare și în mică măsură a hiperproducției prin liza celulară și catabolism.

După valorile ureei, retenția azotată a fost împărțită în:

- retenție azotată ușoară (uree cu valori cuprinse între 80-120 mg/dl);
- retenție azotată medie (uree cu valori cuprinse între 120-260 mg/dl);
- retenție azotată severă (uree cu valori mai mari de 260 mg/dl).

Primul palier cu valori mai mici de 80 mg/dl reprezintă eventuala azotemie prerenală.

Valorile ureei la pacienții studiați sunt reprezentate în tabelul următor.

Valorile ureei sanguine (mg/dl)	Număr de cazuri	Procentaj
80-120	3	6%
120-260	39	81%
> 260	6	13%

Dintre cei 48 de copii studiați, cei mai mulți, 39 au prezentat valori ale ureei între 120-260 mg/dl.

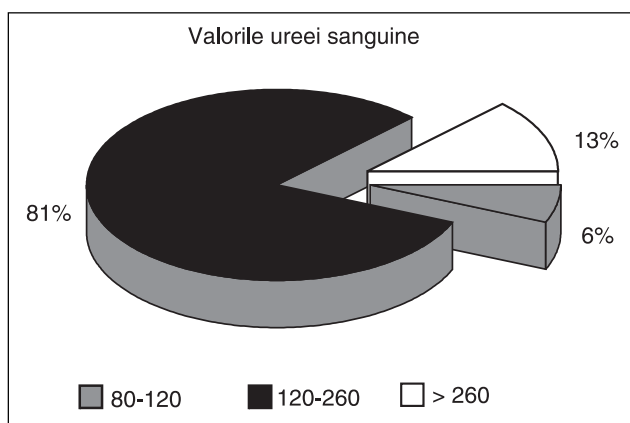


Figura 10

Valorile creatininei sanguine sunt următoarele.

Valorile creatininei sanguine (mg/dl)	Număr de cazuri	Procentaj
1-2	5	10%
2-6	30	63%
> 6	13	27%

Se observă o creștere paralelă a valorilor creatininei, dar mai lent decât valorile ureei sanguine.

La pacienții studiați s-a observat:

- retenție azotată cu valori mici ale creatininei (valori cuprinse între 1-2 mg/dl);
- retenție azotată cu valori medii ale creatininei (valori cuprinse între 2-6 mg/dl);
- retenție azotată cu valori mari ale creatininei (valori mai mari de 6 mg/dl).

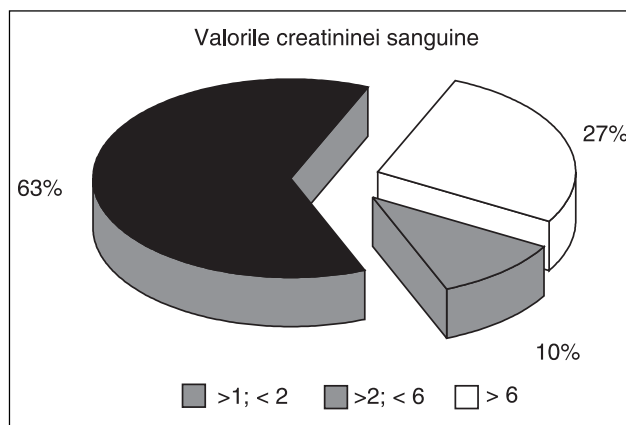


Figura 11

În ceea ce privește creatinina, cei mai mulți pacienți (63%) au creatininemia între 2-6 mg/dl. Alături de uree și creatinină se ia în considerație și uricemia, împreună constituind criteriile de diagnostic în SHU.

Analizând valorile acidului uric sanguin la lotul de copii studiat, se constată o creștere peste 5,5 mg/dl cu o valoare maximă de 12,3 mg/dl.

Așa cum am arătat mai sus, la triada diagnostică se adaugă leucocitoza.

### Creșterea transaminazelor

În lotul studiat, 24 de copii au prezentat citoliză hepatică cu creșterea transaminazelor și tulburări de coagulare. Valorile crescute ale transaminazelor trădează o hipoxie hepatică severă în cadrul suferinței pluriorganice din SHU. Atunci când este crescut doar AST, se pot lua în discuție hemoliza sau afectarea miocardică.

Electroforeza proteinelor serice arată:

- hiperalfa 1 și 2;
- hiperbetaglobulinemie;
- hipoproteinemie.

Imunograma – hiper IgM în 4 cazuri, hemoculturile, coproculturile, uroculturile repetate, ca și culturile din lichidul de dializă peritoneală au fost sterile.

Cazurile cu MODS (insuficiență multiorganică) au prezentat semne de citoliză hepatică, cu creșterea transaminazelor, insuficiență hepatică cu tulburări de coagulare (creșterea timpilor Quick și Howell, scăderea activității protrombinice).



În cazurile cu MODS a a existat și o reacție pancreatică, în cea mai mare parte fiind vorba de o creștere a amilazemiei; creșterea amilazelor se însoțește de o creștere paralelă a glicemiei.

Au existat cazuri cu hipoglicemie, ca rezultat al epuizării pancreatice din șoc.

Examenul LCR în cazurile cu convulsii – aspect normal.

Examenul lichidului de ascită a arătat următoarele:

- Rivalta +;
- proteine 3,7 g%, hematii frecvente – 1 caz;
- fără germeni,

### Leucocitoza

Leucocitoza cu neutrofilie este prezentă constant la lotul de copii studiați. Leucocitele sunt în general la valori  $> 12.000/mm^3$ , dar au existat cazuri în care leucocitele au avut valori de  $20.000/mm^3$ , situație ce se corelează cu severitatea SHU și este un factor de prognostic nefavorabil.

De asemenea, leucopenia apărută în 3 cazuri, este expresia epuizării capacității de reacție a măduvei hematogene. Cazurile cu leucopenie sunt cazurile în care apare hemoliza severă. Au existat cazuri cu eozinofilie.

### Sindromul inflamator

Sindromul inflamator cu creșterea VSH, a fibrinogenului, hiper  $\alpha 2$  și proteina C reactivă +.

Studiind foile de observație ale pacienților, rezultă următoarele:

- VSH crescut în toate cazurile;
- fibrinogenul plasmatic ușor crescut la un număr mic de cazuri, în rest normal;
- proteina C reactivă pozitivă în 2 cazuri;
- hiper  $\alpha 2$  la mare parte din cazuri;

Prođușii de degradare ai fibrinei au fost pozitivi în 5 cazuri, iar etanol, testul în 2 cazuri.

### Sindromul urinar

Sindromul urinar s-a exprimat prin oligoanurie și s-a obiectivat prin:

- hematurie;
- proteinurie;
- cilindrurie (6).

Urina pe 24 de ore evidențiază o albuminurie  $> 1g/l$  în toate cazurile.

În cadrul IRA, pe lângă retenția azotată apar și tulburări hidro-electrolitice și acido-bazice.

Clasic, acestea se exprimă prin:

- hiperpotasemie;
- acidoză metabolică;
- bicarbonat scăzut;
- hiponatremie.

Valorile Na sunt cuprinse în tabelul următor.

Valoarea Na (mEq/dl)	Număr de cazuri	Procentaj
$> 145$	9	19%
145-130	33	68%
$< 130$	6	13%

Cazurile cu natremie peste 145 mEq/dl se suprapun perfect cu cele la care, clinic, avem sindrom de deshidratare. Cazurile cu natremie sub 130mEq/dl se suprapun cu cele la care avem semne de hiperhidratare iatrogenă – sindrom edematos.

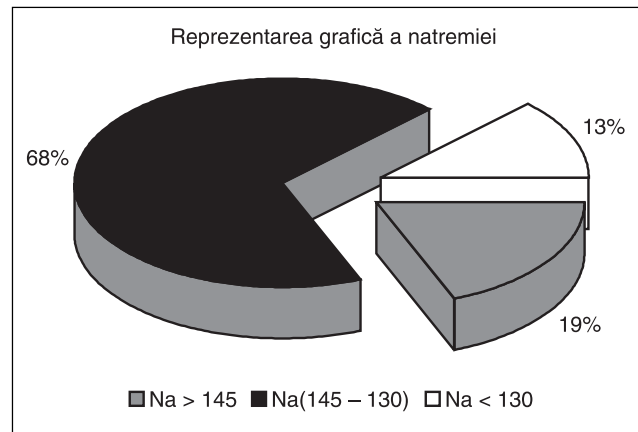


Figura 12

Din reprezentarea grafică de mai sus rezultă că marea majoritate a pacienților prezintă o natremie cuprinsă între 145-130 mEq/dl.

Hiperpotasemia este cuprinsă în tabelul următor.

Valoarea K+ (mEq/dl)	Număr de cazuri	Procentaj
$< 3,5$	5	10 %
3,5-7	35	73 %
$> 7$	8	17 %

Pentru 35 dintre pacienții studiați, potasemia este crescută, evoluând paralel cu gravitatea IRA.

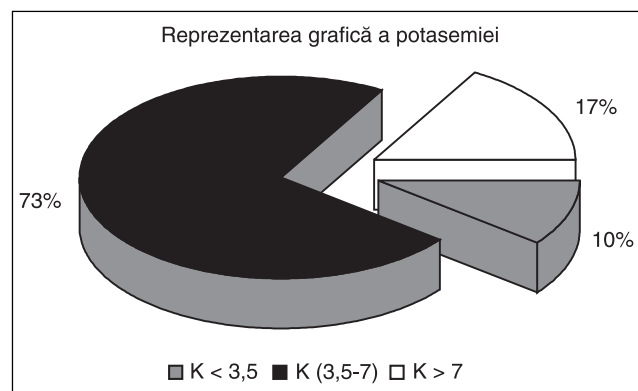


Figura 13

Din graficul alăturat reiese o kaliemie cuprinsă între 3,5-7 mEq/dl pentru 35 dintre pacienții studiați, 5 dintre pacienți au avut diureza păstrată și valoarea k+ s-a menținut la valori sub 3,5 mEq/dl, 8 dintre ei

prezintă  $k > 7$  mEq/dl, o hiperpotasemie rezistentă la tratament. Aceștia din urmă au o evoluție gravă. Valorile bicarbonatului sunt următoarele.

În lotul de copii studiat s-au observat cazuri cu:

- potasiu  $< 3,5$  mEq/dl, cazurile în care diureza a fost păstrată și probabil s-a făcut exces de diuretice;
- potasiu între 3,5 și 7 mEq/dl, reprezentând o hiperpotasemie moderată;
- potasiu  $> 7$  mEq/dl, reprezentând o hiperpotasemie severă.

Valoarea $\text{NaHCO}_3$ (mEq/dl)	Număr de cazuri	Procentaj
$> 21$	3	
12-21	35	
$< 12$	10	

Din totalul copiilor studiați, 3 au avut un bicarbonat seric mai mare de 21 mEq/dl, dar cei mai mulți au prezentat bicarbonatul seric între 12-21 mEq/dl.

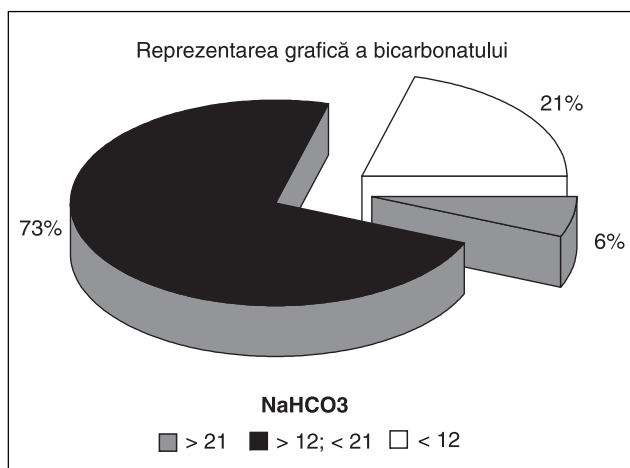


Figura 14

Deci, așa cum reiese de mai sus, sindromul hidro-electrolitic și acido-bazic se exprimă prin hiperpotasemie și acidoză cu bicarbonat scăzut.

## EXPLORĂRI IMAGISTICE

### Radiografia cardio-pulmonară

Radiografia cardio-pulmonară a fost efectuată la toți pacienții. Dintre aceștia:

- 3% dintre pacienții studiați au prezentat semne de EPA (edem pulmonar acut) cu condensare hilară în ambele câmpuri pulmonare și cardiomegalie globală;
- 97% dintre pacienți au prezentat desen interstițial accentuat bilateral

Radiografia abdominală pe gol arată distensie colonică cu acumulare de gaze, perete colonic îngroșat, secundar unei hemoragii submucoase.

De asemenea, se observă spasme, ulcerări, edeme ale mucoasei, arii de dilatare segmentară și stenoză colonică.

### Ecografia abdominală

Ecografia abdominală a fost efectuată la toți pacienții din lotul nostru. În general, examenul evidențiază:

- rinichi mari pentru vârstă, cu corticala hiper-ecogenă;
- ștergerea diferențierii cortico-medulare +/- dilatații parenchimotoase.

Ecografia cardiacă arată, într-un caz de HTA malignă, hipertrofie concentrică. În două cazuri s-a evidențiat lichid în fundul de sac Douglas.

### Tomografia computerizată (CT)

Examenul CT(15) cranian decelează leziunile structurale determinate de ischemie sau hemoragie.

Examenul CT s-a efectuat în 7 cazuri:

1. într-un caz cu convulsii în afebrilitate a evidențiat ușoară atrofie cortico-subcorticală supra-și subtentorială;
2. un caz cu HTA malignă unde se evidențiază spații subarahnoidiene de dimensiuni reduse, substanța albă și cenușie cu dimensiuni reduse față de normal;
3. un caz în comă cu convulsii de hemicorp drept, examenul CT evidențiază hemoragie intracraniană difuză subarahnoidiană și microhemoragii intraparenchimotoase periventriculare difuz;
4. un caz de pacient comatos, catatonice, cu deshidratare  $> 10\%$ , la care examenul CT arată hemoragii difuze subarahnoidiene;
5. un alt pacient comatos, cu convulsii la care CT arată edem cerebral difuz;
6. pacient cu convulsii tonico-clonice generalizate la care examenul CT nu evidențiază nici un fel de leziuni;
7. pacient la care ecografic, se evidențiază rinichi unic congenital, se efectuează CT abdominal și cerebral. La examenul CT abdominal se confirmă agenezia renală, iar CT cerebral arată întinderea leziunilor hemoragice subarahnoidiene și intraparenchimatose frontal stâng.

### Electroencefalograma

Examinarea EEG s-a efectuat în 12 dintre cele 48 de cazuri și a evidențiat alterări ale traseelor bioelectrice caracterizate prin apariția de unde lente, generalizate, fără semne de focalizare.

### Examenul fundului de ochi (FO)

Examenul fundului de ochi (FO) arată edem papilar și retinian în 25 de cazuri dintre cele 48 studiate ceea ce reprezintă 52% din cazuri. În 10

cazuri se evidențiază hemoragiile retiniene punctiforme. În cazul cu HTA malignă, examenul FO a evidențiat:

- edem papilar masiv;
- edem macular;
- hemoragii „în flacăra”;
- retină edemațiată cu tendință la dezlipire.

Acesta e aspectul tipic de neuropatie hipertensivă cu dezlipire de retină secundară.

### Biopsie renală

La biopsia renală se găsesc depozite de fibrinoid în vasele mici glomerulare și arteriale aferente.

- microangiopatie glomerulară;
- celulele endoteliale tumefiate;
- celulele epiteliale glomerulare cu podocite fuzionate;
- depozit de material amorf constituit din fibrină și lipide PAS+ în spațiul endotelial.

### Alte analize

- culturi bacteriene și virale
- În cazurile de sindrom nefrotic:
- colesterol seric crescut;
  - trigliceride crescute;
  - fosfolipide crescute;
  - fracțiunea C3 a complementului normală.

## DISCUȚII

Din literatura de specialitate (7, 8, 10) reiese o afectare egală pentru ambele sexe așa cum rezultă și din analizarea lotului de copii studiat. Diferența este foarte mică fiind vorba despre 23 copii de sex feminin, ceea ce reprezintă 48%, și respectiv 25 copii de sex masculin, care reprezintă 52%.

Se observă o dominanță a celor din mediul rural, ca urmare, probabil, a nivelului cultural diferit și lipsa accesului la tehnicile moderne de diagnostic și tratament.

Se observă incidențe similare (reduse) în anii 1972-1988, urmate de o aparentă creștere a incidenței în anii următori 1992-2000, cu un maxim în anul 1996, ca urmare a apariției unor noi tehnici de investigare și diagnosticare performante (13, 15). Această creștere se datorează, probabil, sporirii accesibilității facilităților medicale (de diagnosticare și spitalizare), și nu unei reale creșteri de incidență.

Rezultă o dominanță a provenienței din mediul rural față de mediul urban, ca urmare a nivelului scăzut de educație medicală și a neapelării în timp util la serviciile medicale de specialitate.

Din acest studiu rezultă o incidență mai mare a cazurilor pentru vârstele mai mari, decât pentru cele mici, contrar cu ceea ce știm din literatura de spe-

cialitate care afirmă o frecvență foarte mare pentru vârstele mici (2, 5, 13).

De aici rezultă că 77% dintre cazuri sunt reprezentate de SHU tipic și 23% dintre cazuri de SHU atipic, ceea ce corespunde și datelor din literatură care afirmă că SHU tipic e mai frecvent decât SHU atipic.

Debutul este în special prin manifestări digestive (75%) și mai puțin prin manifestări respiratorii, ceea ce e în concordanță și cu literatura de specialitate (8,14).

## CONCLUZII

1. SHU este o afecțiune rară din punct de vedere al evoluției și prognosticului.
2. Diagnosticul SHU se stabilește pe baza triadei clasice:
  - a. anemie hemolitică microangiopatică severă;
  - b. trombocitopenie;
  - c. nefropatie.
3. Repartiția pacienților a fost următoarea:
  - a. repartiția în funcție de sex: se observă o distribuție cvasiegală a pacienților;
  - b. repartiția în funcție de vârstă: sunt mai afectați copiii de vârstă mică cu un maximum în palierul de vârstă 1-3 ani;
  - c. repartiția pe anii de studiu: cele mai multe cazuri au fost în anul 1996.
4. Verotoxina (SHIGA-toxina) produsă de E.COLI și neuraminidaza produsă de STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE au rol important în patogenia SHU.
5. În funcție de tipul clinic, SHU tipic corespunde celui mai mare număr de pacienți.
9. Debutul SHU a fost în cea mai mare parte cu manifestări digestive – 75% din cazuri.
7. SHU este cea mai frecventă cauză de insuficiență renală acută la sugar și copilul mic.
8. Paloarea, icterul, urina hiperchromă și sindromul hemoragipar cutanecomucos sunt prezente la toți pacienții studiați.
9. Suferința respiratorie este prezentă practic la toți pacienții studiați, chiar dacă debutul este sau nu cu manifestări ale tractului respirator, ea apărând și în cazul debutului cu manifestări digestive.
10. Investigațiile de laborator au arătat în toate cazurile:
  - a. anemie hemolitică microangiopatică
  - b. retenție azotată
  - c. trombocitopenie
  - d. schizocite pe frotiu și anizocitoză
  - e. hiperleucocitoză cu neutrofilie

11. Pentru toți pacienții, primele etape de diagnostic sunt obligatorii:
- examen clinic complet;
  - recoltarea analizelor;
  - monitorizarea EKG, AV, TA, diureza.

## BIBLIOGRAFIE

- Ardissino G, Dacco V, Paglialonga F, Testa S, Loi S, Edefonti A, Cusi D, Sereni F** – Weather and hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003 Nov;(11):1195-6.
- Barre P, Kaplan BS, de Chadreviall JP** – Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia serum C3 and glomerular depositis of C3. *Arch. Pathol Lab Med;* 101:357; 1997.
- Blaser MJ** – Bacteri and diseases of unknown cause: hemolytic-uremic syndrome. *J Infect Dis.* 2004 Feb 1;189 (3):552-5
- Brandenburg VM, Gaertner S, Lindemann-Docter K; Ortlepp JR, Westerhuis R, Ketteler M, Westenfeld R, Floege J** – Underestimated complications in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Aug;19 (8):2142 -6.
- Brumariu O, Cucer F, Munteanu M** – Current aspects of hemolytic uremic syndrome in children *Rev Med Nat Iasi.*2003 *Apr Jun*;107 (2):253 -60.
- Brunner K, Bianchetti MG, Neuhaus TJ** – Recovery of renal function after long-term dialysis in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004 Feb;19 (2):229-31.
- Ciofu E, Carmen Ciofu** – Esențialul în pediatrie 1997, Ed. Amaltea
- Ciofu E** – Tratat de pediatrie 2002, Ed. Medicală.
- Ciofu EP** – Sindromul hemolitic uremic: evoluție și prognostic *JAMA*, vol 2, nr.2 163+69, iunie 2004.
- Harisson** –Principiile medicinei interne, 2003.
- Popescu V, Dragomir D, Arion** – Curs de hematologie și oncologie pediatrică, litografia UMF București.
- Popescu V** – Tratat de pediatrie Ed. Medicală Buc. 1985.
- Trompeter, RS et al** – Haemolytic uraemic syndrome in childhood:analysis of prognostic features. *Archives of disease in Childhood*, 58, 101-5; 1983.
- Voiculescu M** – Boli infecțioase – SHU. vol 1, Editura Medicală 1990.
- Manualul MERCK -1999.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Adrian Georgescu, Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Alfred D. Rusescu“, Bd. Lacul Tei, Nr. 120, Sector 2, București