

EVOLUȚIA ȘI TRATAMENTUL ÎN SINDROMUL HEMOLITIC-UREMIC LA COPIL

*The evolution and treatment in
haemolytic-uraemic syndrome in children*

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

REZUMAT

Articolul trece în revistă tratamentul și evoluția unui lot de 48 de pacienți cu sindrom hemolitic - uremic din clinicile de pediatrie Alfred Rusescu, Fundeni și Grigore Alexandrescu. Strategia terapeutică la pacienții cu SHU din lotul nostru de studiu a cuprins mai multe etape:

1. Tratamentul conservator suportiv;
2. Dializa;
3. Tratamentul etiopatogenic;
4. Tratamentul complicațiilor;
5. Tratamentul formelor recurente.

Unele cazuri au necesitat substituția rapidă a funcției renale, intrarea în dializă fiind o urgență majoră. Substituția funcției renale prin dializă a îmbunătățit prognosticul SHU.

Rapiditatea stabilirii diagnosticului de SHU și inițierea cât mai precoce a terapiei influențează pozitiv evoluția și prognosticul SHU.

În cadrul SHU tipic, evoluția a fost către *restitutio ad integrum* și prognostic favorabil, fără recidivă.

În cazul SHU atipic, recuperarea se face cu sechele:

1. Proteinurie persistentă;
2. HTA;
3. Insuficiență renală cronică.

Cuvinte cheie: dializă, dializă peritoneală, hiperpotasemie.

ABSTRACT

The present paper reviews the treatment and the outcome of a sample of 48 children with haemolytic-uraemic syndrome (HUS) hospitalized during 1972-2003 in the paediatric clinics Alfred Rusescu, Fundeni and Grigore Alexandrescu. The therapeutic approach includes several stages:

1. conservative and supportive treatment;
2. dialysis;
3. aetiopathogenic treatment;
4. the treatment of complications;
5. the treatment of recurrences;

In some cases a rapid substitution of the renal function was required. A rapidly deteriorating renal function should be regarded as a major emergency, and the dialysis should be initiated with no further delay. When needed, the substitution of the renal function clearly improves the outcome in HUS children.

The earlier the diagnosis of HUS is established and the sooner the therapy is initiated, the better are the outcome and the prognosis.

The outcome in the typical form of HUS was generally toward *restitutio ad integrum*, with a favourable prognosis and no recurrence.

In the atypical form of HUS, the recovery is usually flawed with sequelae:

1. persistent proteinuria;
2. high blood pressure;
3. chronic renal failure.

Keywords: haemolytic-uraemic syndrome, peritoneal dialysis, hyperkalemia.

Adresa de corespondență:

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

MATERIAL ȘI METODĂ

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

Cuprinde cazurile diagnosticate, tratate și urmărite 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

Strategia terapeutică

Strategia terapeutică la pacienții cu SHU din lotul nostru de studiu a cuprins mai multe etape:

1. Tratamentul conservator suportiv;
 - Dializa;
 - Tratamentul etiopatogenic;
 - Tratamentul complicațiilor;
 - Tratamentul formelor recurente.

Unele cazuri au necesitat substituția rapidă a funcției renale, intrarea în dializă fiind o urgență majoră. De aceea, evaluarea pacientului trebuie făcută cât mai rapid.

Unele cazuri au evoluat favorabil cu un tratament mai simplu. În majoritatea cazurilor sunt necesare proceduri speciale:

- Plasmafereza;
- Hemodializa;
- dializa peritoneală;
- transplant renal.

Se consideră că SHU este afecțiunea în care rapiditatea diagnosticului și a tratamentului sunt cel mai important factor de prognostic de supraviețuire.

Așa cum am arătat mai sus, SHU se clasifică în (3):

- SHU tipic, care debutează cu diaree prodromală;
- SHU atipic, care debutează fără sindrom digestiv.

La camera de gardă trebuie făcută evaluarea pacienților, care se clasifică în 3 categorii:

- risc mare – pacienți care necesită includerea de urgență în program de dializă;
- risc mediu – în care includerea în programul de dializă poate fi temporizată;

- risc mic – în care se folosește terapie farmacologică, dializa rămânând ca alternativă în cazul în care tratamentul farmacologic nu are rezultate favorabile.

Analizând foile de observații ale pacienților cu SHU se observă că, în general, aceștia prezintă risc mare și necesitatea includerii în program de dializă.

Nr. cazuri cu risc mare	Nr. cazuri cu risc mediu	Nr. cazuri cu risc mic
28	12	8
58%	25%	17%

Din tabelul de mai sus se observă că mare parte din pacienți au necesitat dializă comparativ cu cei la care se încearcă terapie farmacologică.

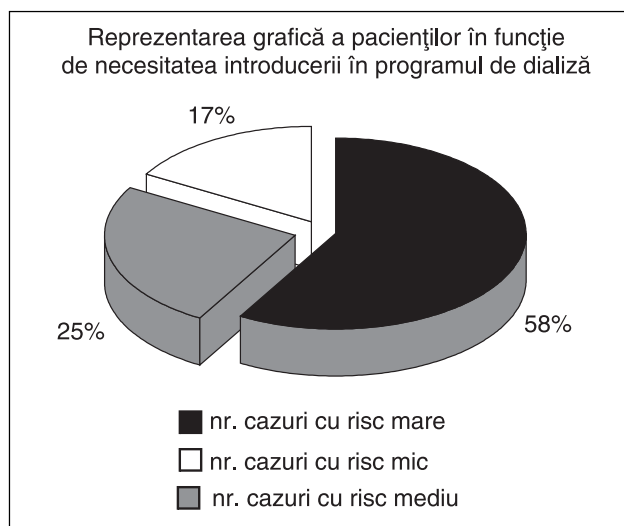


Figura 1

Din graficul de mai sus rezultă următoarea repartitie a pacienților din lotul studiat:

- 28 dintre pacienți care reprezintă 58% au prezentat risc mare, impunând introducerea de urgență în programul de dializă;
- 8 pacienți care reprezintă 17% au prezentat risc mediu cu temporizarea dializei;
- 12 pacienți, (25%) au primit tratament farmacologic, nefiind nevoie de dializă.

Pentru toți pacienții, primele etape ale diagnosticului au fost aceleași (10):

- examen clinic complet;
- recoltarea analizelor;
- prinderea și menținerea unei linii venoase pentru PEV, linie utilizată și pentru anestezie, în vederea montării în siguranță a cateterului venos dublu pentru dializă;
- monitorizarea EKG, AV, TA, diureză;
- refacerea volemiei.

Reechilibrarea hidroelectrolitică

Refacerea volemiei s-a făcut cu plasmă proaspătă congelată (PPC) (8). În cazul absenței PPC se utilizează NaCl 9% în PEV.

În funcție de severitatea cazului, aportul oral trebuie abandonat, fiind necesară hidratarea pe cale parenterală. Se impune restricția de lichide pentru cazurile cu oligoanurie.

Rata lichidelor perfuzate se calculează în funcție de pierderile digestive și diureză.

Hiponatremia moderată (Na < 130 mEq/l) care rămâne cel mai des asimptomatică, nu a necesitat administrare de Na în scop corectiv.

În cazul în care diureza se reia, hiponatremia va fi corectată prin aport endovenos sau oral, astfel încât natremia să nu crească cu mai mult de 10 mEq/l/zi.

Corectarea hipovolemiei s-a făcut cu NaCl.

Hiperpotasemia este periculoasă și necesită urmărirea biologică ritmică, eventual monitorizare EKG.

Valori ale potasemiei de 7,5-8 mEq/l au reprezentat indicații de dializă. Când aceasta nu a fost posibilă au fost administrate:

- insulină și glucoză hipertonă;
- calciu;
- bicarbonat de sodiu;
- Kayexate.

Corecția hipopotasemiei s-a făcut cu clorură de potasiu.

Tamponarea acidozelor metabolice se face cu bicarbonat de sodiu, atunci când valorile „excesului de baze“ (BE) au fost sub -15 mEq/l sau la valori ale rezervei alcaline de sub 27 volume CO₂.

Dar corectarea acidozei metabolice s-a făcut cel mai bine prin dializă.

Antibiototerapia

Toți pacienții din lotul studiat au primit tratament cu antibiotice.

Au fost preferate *Ceftriaxona* (Rocephin) și *Cefoperazona* la copiii cu afectarea funcției renale. La o parte din pacienți s-a adăugat *Netilmicină/Amikacină* în doză unică și adaptată funcției renale.

Ceftriaxona a fost administrată în doză medie de 50 mg/kg/zi, în administrare unică, post-hemodializă. Utilizarea de rutină a antibioticului a avut în vedere sterilizarea focarelor bacteriene care sintetizează *Verotoxină* și *Neuraminidază*, precum și profilaxia infecțiilor iatrogene la un pacient în stare de șoc multiplu, cateterizat (cateter HD, PEV, urinar) la care se practică multiple manevre invazive. Alegerea antibioticului s-a făcut ținând cont de

acoperirea întregului spectru bacterian și posibilitatea utilizării în insuficiența hepato-renală. Nu au fost semnalate reacții adverse și/sau secundare.

Pentru manifestările digestive s-au asociat *Colimicina* sau *Ciprofloxacina*. Având în vedere etiologia digestivă a majorității pacienților cu SHU, toleranța digestivă practic zero, necesarul caloric crescut, toate cazurile au necesitat *nutriție parenterală continuă* cu glucoză, săruri, vitamine, aminoacizi și după 5-7 zile, lipide.

După normalizarea tranzitului intestinal pe o perioadă de 3-5 zile de tranziție sau până la reluarea tranzitului p.o., pacienții au primit *nutriție enterală continuă* pe sondă naso-gastrică.

Tratamentul HTA

Pacienții cu HTA au primit medicație antihipertensivă, ținându-se seama de riscul insuficienței cardiace și al manifestărilor de encefalopatie hipertensivă.

Dintre medicamentele antihipertensive, s-au folosit:

- Nifedipin, Captopril;
- Raunerwill i.m. în doze de 0,02 mg/Kgcorp – în HTA malignă;
- derivați de hidralazină i.v. în doză de 0,15 mg/Kgcorp – în HTA malignă;
- derivați de metildopa – ALDOMET – în HTA malignă.

Furosemidul a fost folosit în formele anurice ale SHU și în formele hipertensive cu edeme și semne de supraîncărcare cardiovasculară.

Terapia substitutivă

Terapia substitutivă s-a făcut cu:

- masă eritocitară sau transfuzii de sânge atunci când hemoglobina < 8 g %;
- masă trombocitară când numărul de trombocite a fost mai mic de 50.000/mm³;
- PPC (plasmă proaspătă congelată) pentru refacerea volemiei.

Terapia anticoagulantă

Toți pacienții studiați au primit terapie anticoagulantă cu heparină în timpul hemodializei (HD) și între ședințele de HD pentru întreținerea – conservarea cateterului de HD. Teoretic, heparina se adresează procesului de coagulare intravasculară care însoțește microangiopatia renală. Heparinoterapia trebuie începută foarte repede, deoarece are rolul de a întrerupe un ipotetic proces localizat intrarenal de coagulare intravasculară. Durata heparinoterapiei s-a situat între 5-6 zile din momentul inițierii tratamentului.

Terapia antiagregantă

În scop antiagregant și coronarodilatator, toți pacienții studiați au primit DIPIRIDAMOL 8mg/Kgcorp/24 ore. Nu au fost semnalate efecte secundare, dar nici un avantaj al administrării drogului.

Terapia trombolitică

În lotul studiat nu s-a folosit *Streptokinază*, dat fiind prețul de cost al medicamentului, dar și datele incerte (neconvingătoare) din literatură (7).

În cazul pacienților cu tulburări de coagulare și hipoproteinemie s-a folosit *albumină umană* 20%. Pentru tulburările de coagulare s-au asociat vitamina K, tarosin.

Corticoterapia

Corticoterapia, cu *Dexametazonă* sau *Solu-decortin*, s-a folosit în toate cazurile, în timpul fazei acute până la creșterea numărului de trombocite la $> 100.000/\text{mm}^3$.

Protecția gastrică

Protecția gastrică s-a făcut cu *Zantac*.

Tratament chirurgical

Tratamentul chirurgical s-a făcut la un pacient de 7 ani la care evoluția s-a complicat cu ileită-ulcero necrotică cu perforație de ileon și peritonită generalizată, urmată de ocluzie intestinală prin aglutinare de anse.

Suținerea funcțiilor vitale

În două cazuri au fost necesare protezarea respiratorie și ventilația controlată.

Dializa

O parte dintre pacienții studiați au necesitat substituția funcției renale prin *dializă*.

Dintre cei 48 de pacienți:

- 28 de pacienți (58%) au făcut hemodializă (HD);
- 9 pacienți (19%) au făcut dializă peritoneală (DP);
- 3 pacienți (6%) au făcut hemodiafiltrare continuă (HDF);
- 8 pacienți (17%) nu au făcut dializă.

Rezultă o incidență mare a pacienților care fac hemodializă comparativ cu cei care fac alte tipuri de dializă.

Nr. pacienți cu FD	Nr. pacienți cu DP	Nr. pacienți cu HDF	Pacienți fără dializă
28	9	3	8
58%	19%	6%	17%

Se observă că a fost preferată hemodializa în favoarea celorlalte tipuri de dializă; dializa peritoneală fiind folosită în 19% dintre cazuri și hemodiafiltrarea doar în 6% dintre cazuri. Dializa peritoneală este un proces relativ, puțin eficient pentru îndepărtarea soluțiilor cu greutate moleculară mare,

din cauza rezistenței filmului fluid în acest sistem. Suprafața peritoneului, raportată la greutatea corporală este crescută la copii față de adulți.

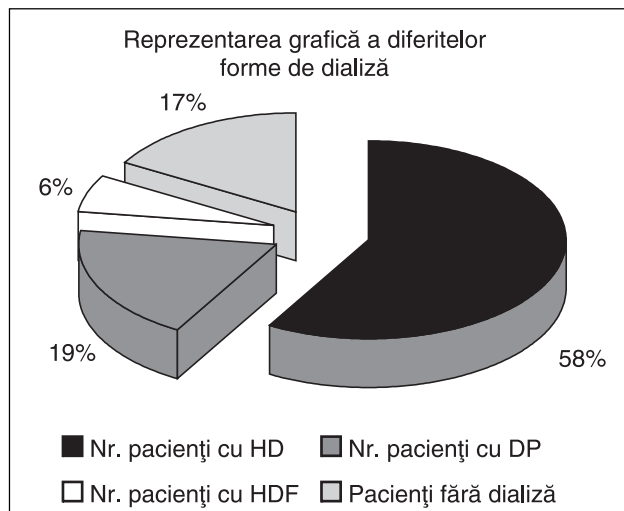


Figura 2

Din cei 48 de pacienți ai lotului studiat, 28 au efectuat hemodializă, numărul de ședințe variind între 3 și 5.

- 9 pacienți au făcut dializă peritoneală, durata DP a variat între 3 și 22 de zile.
- 3 pacienți au făcut hemodiafiltrare continuă, iar numărul de ședințe a variat între 1 și 3.
- 8 pacienți nu au necesitat dializă, tratamentul fiind unul farmacologic.

Din totalul de 48 de pacienți studiați, 40 au făcut diferite forme de dializă și 8 nu au fost dializați.

Nr. pacienți dializați	Nr. pacienți nedializați
40	8
83%	17%

Concluzionând: dintre cei 48 de pacienți studiați, 40 au făcut diferite forme de dializă, ceea ce corespunde la 83% și numai 8 nu au necesitat dializă ceea ce corespunde la 17%.

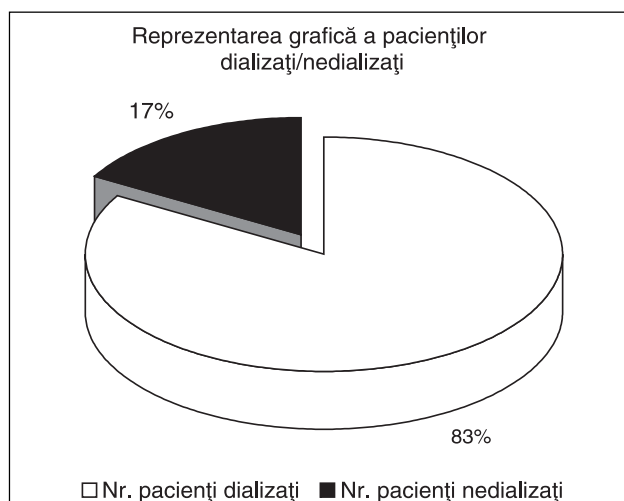


Figura 3

De aici rezultă că dializa este esențială în tratamentul SHU.

Nr. pacienți dializați supraviețuitori	Nr. pacienți dializați decedați
30	10
75%	25%

Este important de afirmat că dintre cei 40 de copii care au fost cuprinși în programul de dializă 30 au supraviețuit și 10 au decedat. Aceasta corespunde la un raport de 3:1 în favoarea supraviețuitorilor (o mortalitate de 25%).

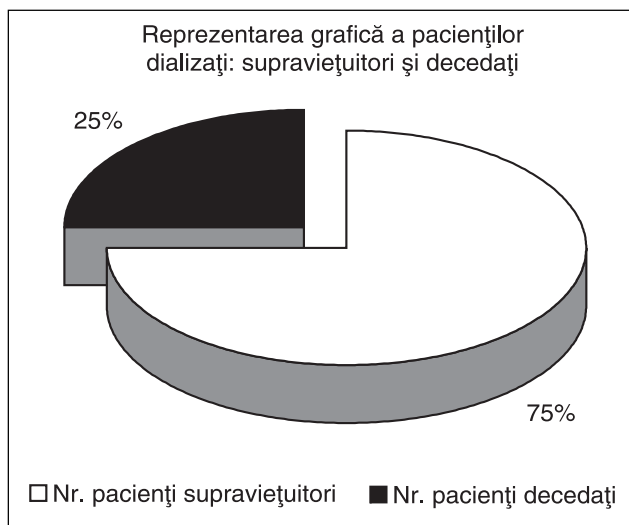


Figura 4

Dintre pacienții decedați:

- 6 au decedat în perioada programului de hemodializă;
- 1 după 2 ședințe de HDF și 7 zile de DP;
- 2 pacienți au decedat ca urmare a complicațiilor SNC-hemoragie cerebrală;
- 1 pacient a decedat prin puseu HTA cu EPA cu evoluție fulminantă.

Alegerea metodei de epurare s-a făcut în funcție de:

- vârsta copilului (de exemplu: la nou-născut s-a utilizat dializa peritoneală);
- starea generală;
- stabilitatea cardiovasculară;
- severitatea retenției azotate și a supraîncărcării hidrice, știut fiind că acestea răspund mai rapid la hemodializă;
- existența tulburărilor de coagulare.

În cazurile studiate nu s-a făcut plasmafereză ca terapie de epurare extrarenală, deși în literatură este descrisă ca modalitate terapeutică (13).

Menționăm adăugarea în cazurile de dializă peritoneală de ROCEPHINE +/- NETILMICINĂ în soluția de dializă.

Includerea epurării extrarenale în terapia SHU, precum și standardizarea terapeutică generală

permit ameliorarea netă a procentului mortalității, aceasta situându-se astăzi în jurul valorii de 10%, fiind grevat în principal de complicațiile neurologice și în secundar de cele gastrointestinale.

RECĂDEREA

Recăderea (13) trebuie considerată ca fiind reapariția semnelor și simptomelor bolii în perioada de defervescență și/sau convalescență, reprezentând cel mai probabil o insuficiență sterilizare bacteriană cu resinteza de verotoxină și închiderea ciclului patogenic.

În lotul nostru de studiu nu au apărut recăderi.

DURATA DE BOALĂ

Am considerat ca durată de boală perioada cuprinsă între debutul simptomatologiei clinico-biologice caracteristice SHU și amendarea simptomatologiei biologice respectiv: dispariția hemolizei subclinice, retenția azotată fiind prelungită în perioada de convalescență sau chiar rămânând la valori înalte care justifică diagnosticul de IRC post SHU (10).

Lotul nostru de studiu are o durată de boală între 7 și 25 de zile.

COMPLICAȚIILE BOLII

Complicațiile (5) care au fost observate sunt:

- Supraîncărcarea volemică cu:
 - EPA în 3 cazuri;
 - Ascită în 3 cazuri;
 - HTA în 19 cazuri.
- Într-un caz, ileită ulceronecrotică cu perforație ileală, peritonită generalizată și ocluzie intestinală prin bride;
- Hemoragie digestivă superioară, cu vărsături în „zaț de cafea” și melenă în 48 de cazuri;
- Alterarea statusului neurologic, mergând de la somnolență la convulsii și comă în 25 de cazuri;
- Stare toxico-septică, cu insuficiență multiplă de organ (MODS) care a necesitat în 3 cazuri protezare respiratorie;
- Nu au apărut complicații ale tratamentului.

CONVALESCENȚA

Durata dintre dispariția hemolizei și amendarea tuturor manifestărilor de boală cu reluarea integrală a stării de sănătate a fost încadrată în convalescență.

Lotul nostru de studiu are o convalescență între 4-10 săptămâni, cu o medie de 6 săptămâni.

EVOLUȚIE ȘI PRONOSTIC

Au fost observate următoarele variante de evoluție:

- Restitutio ad integrum în 23 de cazuri;
- Sechele minore în SHU atipic (proteinurie și/sau HTA) în 8 cazuri;
- Sechele moderate sau severe în SHU atipic (insuficiență renală terminală) în 3 cazuri;
- Decese în 14 cazuri.

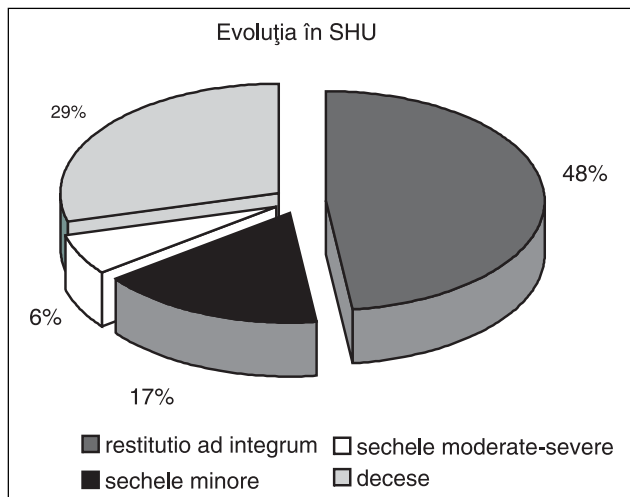


Figura 5

DISCUȚII

Dintre pacienții studiați, mare parte au fost dializați, de aceea se poate afirma că s-a îmbunătățit indicele de supraviețuire al copiilor cu SHU. Așa cum s-a arătat la cel de-al IV-lea Congres de Pediatrie de la Sibiu din 1998, epurarea extrarenală a modificat drastic evoluția SHU la copil.

CONCLUZII

1. Pentru toți pacienții, primele etape de tratament sunt obligatorii:
 - a. menținerea echilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic;

- b. refacerea volemiei;
 - c. tratamentul conservator al IRA;
 - d. toți pacienții din lotul studiat au primit tratament antibiotic, având în vedere sterilizarea focarelor bacteriene care sintetizează *Verotoxină* și *Neuraminidază*;
 - e. terapia anticoagulantă și antiagregantă precum și corticoterapia au fost necesare la toți pacienții.
2. Substituția funcției renale prin dializă a îmbunătățit prognosticul SHU.
3. Rapiditatea stabilirii diagnosticului de SHU și inițierea cât mai precoce a terapiei influențează pozitiv evoluția și prognosticul SHU.
4. Complicațiile care au fost observate în SHU au fost:
 - a. supraîncărcarea volemică;
 - b. HDS cu vărsături în „zaț de cafea” și melenă;
 - c. alterarea statusului neurologic.
5. În cadrul SHU tipic, evoluția a fost către *restitutio ad integrum* și prognostic favorabil, fără recidivă.
6. În cazul SHU atipic, recuperarea se face cu sechele:
 - a. Proteinurie persistentă;
 - b. HTA;
 - c. Insuficiență renală cronică.
7. Factorii de prognostic sever au fost:
 - a. manifestări neurologice;
 - b. leucocitoză la debut > 20.000/mm³;
 - c. HTA persistentă și rezistentă la tratament;
 - d. anurie peste 7 zile;
 - e. debut neonatal;
 - f. necesitatea dializei acute;
 - g. formele familiale recurente.
8. Au fost observate următoarele variante de evoluție:
 - a. *restitutio ad integrum*;
 - b. sechele minore în SHU atipic proteinurie și/sau HTA;
 - c. sechele moderate sau severe în SHU atipic: insuficiență renală terminală – decese.

BIBLIOGRAFIE

1. 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.
2. Barre P, Kaplan BS, de Chaderevial JP – Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia serum C3 and glomerular depositis of C3. *Arch.Pathol Lab Med*; 101:357;1997.
3. Blaser MJ – Bacteria and diseases of unknown cause :hemolytic-uremic syndrome. *J Infect Dis.* 2004 Feb 1;189 (3):552-5
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Ciofu E, Carmen Ciofu – Esențialul în pediatrie 1997, Ed. Amaltea
8. Ciofu E – Tratat de pediatrie 2002, Ed. Medicală.
9. Ciofu EP – Sindromul hemolitic uremic: evoluție și prognostic *JAMA*, vol 2, nr.2 163+69, iunie 2004.
10. Harisson – Principiile medicinei interne, 2003
11. Popescu V, Dragomir D, Arion – Curs de hematologie și oncologie pediatrică, litografia UMF București.
12. Popescu V – Tratat de pediatrie Ed. Medicală Buc. 1985.
13. Trompeter, RS et al – Haemolytic uraemic syndrome in childhood: analysis of prognostic features. *Archives of disease in Childhood*, 58, 101-5; 1983.
14. Voiculescu M – Boli infecțioase – SHU. vol 1, Editura Medicală 1990.