

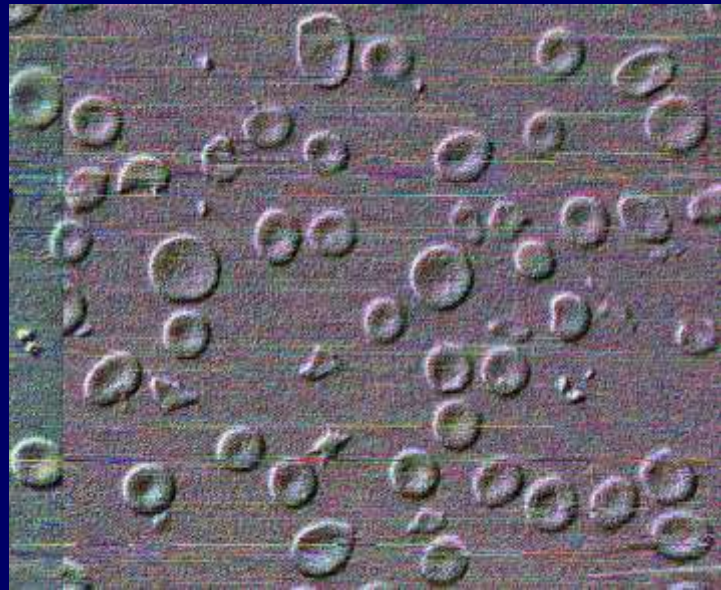
Hemolyticko-uremický syndrom

doc. MUDr. Květa Bláhová
Pediatrická klinika

Poprvé byl HUS klinicky popsán ve v Kinderspital Zürich Gaseerem a spolupracovníky v r. 1955. V názvu práce použit plurál- „...Syndrome“..- jako by autoři tušili, že nejde o jednu entitu

Onemocnění charakterizované

- . mikroangiopatickou hemolytickou anémií
- . trombocytopenií
- . akutním selháním ledvin

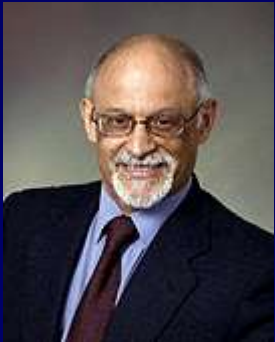


Historie 2)

V r. 1983 Karmali se spolupracovníky poprvé popsali souvislost mezi

infekcí Escherichia coli – serotyp O157:H7 (STEC) produkující verocytotoxin (shiga toxin) a rozvojem HUS

Karmali Ma, Steele B, Petric M., Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing Escherichia coli in stools. Lancet 1983; i: 619-620



Nejčastější serotypy STEC

O 157:H7, O26, O111, O145:H7, O104:H4

Shiga toxin 1,2 (Stx 1,2)

Marejková M, Bláhová K, Dušek J, Petráš P: Rodinný výskyt enterohemoragického Escherichia coli O145:H28
Zprávy EM (SZÚ, Praha) 2010; 19(10): 300.302

Definice - D+HUS

- . typický, (“klasický”) HUS, průjem v předchorobí (D+)
- . **D+ HUS představuje 90% všech HUS u dětí**
- . průkaz patogenních E. coli přibližně v 80 %
- . **vodnatý průjem s krví – hemoragická kolitida**
- . po 5-7 dnech rozvoj hemolýzy, trombocytopenie
- . **po několika dnech oligurie/anurie**
- . mortalita D+HUS nízká, pod 5%, obvykle jen v akutní fázi onemocnění
- . **nicméně u některých pacientů s D+HUS progrese do ESRD**

Incidence D+HUS ve světě/100 000 dětí

Země	děti < 5let	děti <15 years	Zdroj dat
USA		1.6-1.74	WHO meeting, 1998
USA	1.85	0.67	Am J Epid, 2002
Canada		1.44	J Pediatr, 1994
Italy		0.28	Emerg Inf Dis, 2003
Austria		0.7	ESPN, 2003
CZECH REP.		1.4	monografie, 2000
ARGENTINA	22!!!	?	WHO meeting,1998



Monografie:

Bláhová, K., Bielaszewska, M., Stejskal, J., Matějková, E.:

Hemolyticko-uremický syndrom

Triton, Praha 2000



Epidemiologie 1)

(zdroj infekce STEC)



Hovězí dobytek (jejich zažívací trakt a výkaly) hlavním vektorem E.coli O157:H7 (též vysoká zvěř, kozy, pižmoni...)

Kontaminace

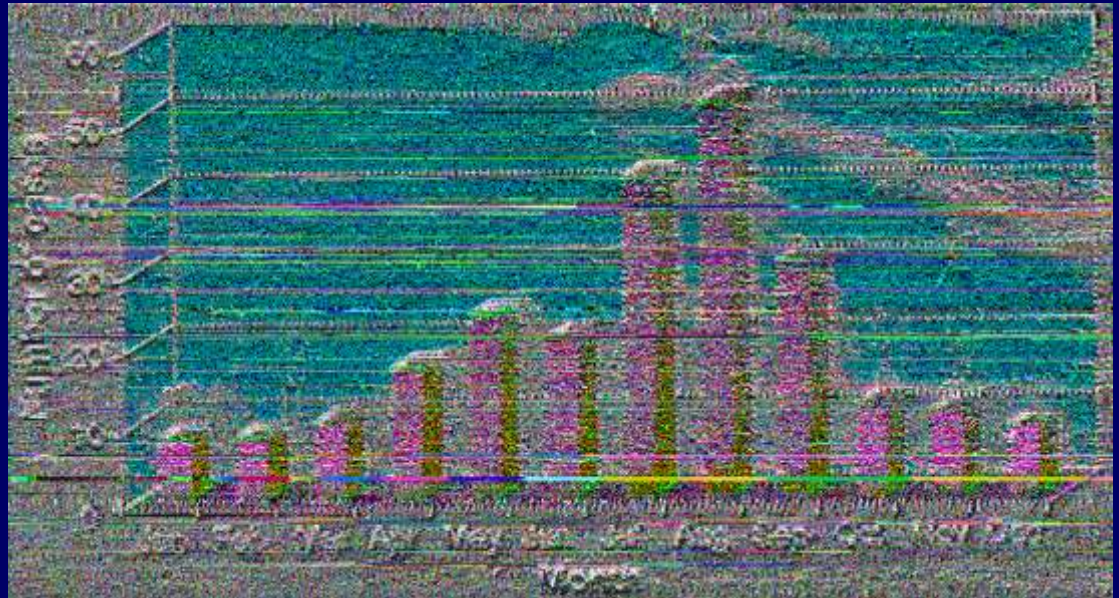
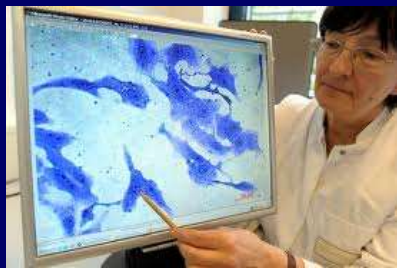
- . požití kontaminovaného, nedostatečně tepelně upraveného masa (“hamburger disease”)
- . nepasterizované mléko a mléčné výrobky (sýry)
- . kontaminovaná voda (pitná, užitková - bazény)
- . kontaminované ovoce, zelenina, ovocné džusy
- . přímý či nepřímý kontakt se zvířaty



Epidemiologie 2)

(zdroj infekce STEC)

- . přenos „person-to-person“ (azylové domy, stacionáře pro mentálně postižené ...)
- . popisován sezónní výskyt



Italy, number of cases from 1988 to 2000.

Human E.coli O157:H7 infection associated with the consumption of unpasteurized goat milk.

Bielaszewska M, Bláhová K, Janda J: Epid Inf, 1997

Epidemický výskyt D+HUS s prokázaným zdrojem infekce E.coli O157:H7



country	date	number of pts with enterocol.	number of hospit. pts	number of HUS pts (% of all pts)	number of deaths	sources of E. coli
USA (Cabool)	1989 - 90	243	32	2 (0.8%)	4	contamin. drinking water
USA (Washington, Idaho, Nevada, California)	1992 - 93	732	195	55 (7.5%)	4	hamburgers
UK (Lothian, Scotland)	1994	>100	33	9 (9%)	1	unpasteur. cow milk
Australia (Adelaide)	1995	>200	non identif.	22 (11%)	0	sausage
UK (Scotland)	1996	501	151	27 (5.3%)	20	beef
Japan (Sakai City)	1996	8576	606	106 (1.24%)	3	vegetables

Epidemie HUS v severním Německu, 2011

- **Agresivní kmen *Escherichia coli* O104:H4, s produkcí Stx 2 – kontaminace klíčků *Trigonella* (farma-Sasko, původ semen –Egypt)**
- **N Engl J Med 2011, 365:1771-1780.**
- **Všechny izoláty *E. coli* O104:H4 vykazovaly virulentní znaky typické pro STEC a exprimovaly fenotypy produkující stx2 se zvýšenou schopností adherence k epitelu střeva**
- **Celkový počet infikovaných pacientů: 3 816 (54 úmrtí) !**
- **Rozvoj HUS u 845 pacientů (22%), 88% pac. bylo dospělých (median 42 let), převažovaly ženy (68%)- „zdravá bio-strava“?, inkubace 8 dní. Vrchol epidemie byl 21-22 května 2011.**



Latinsky **Trigonella** sp , česky Pískavice- řecké seno

Patogeza HUS 1)

požití STEC, kolonizace and adheze na enterocyty (tenké i tlusté střevo)

↓
Stx moves across the intestinal mucosa into systemic circulation

Stx ... A-subunit (enzym.active)

B-subunit (part for binding)

STx
from circulation rapidly binds (2 hours after ingestion) to Gb3 receptors on endothelial cells

in target organs:

KIDNEY, CNS, PANCREAS

↘
interaction and binding of Stx with:

- POLYMORPHONUCLEARS (crucial aspect in pathogenesis)
- erythrocytes (P1 antigen)
- platelets
- monocytes

↘
ENDOTHELIAL DAMAGE

(inhibition of protein synthesis about 30 min. after binding)

Gb3 receptor ...globotriaosylceramide receptor

Patogeneze HUS 2)

poškození endotelu

Synthesis of **PGI(2)**
(prostacyclin=potent vasodilatator, inhib of platelet aggregat. and adhesion)

release of ultra large **vWF multimers**

upregulation of cytokine genes
-macrophage related **cytokines**
-fibrosis related cytokines (**TNF**, **fibroblast growth factor**)

synthesis of **NO**(antioxydant)

release prothrombotic agents
PAI-1 (plasminogen activator inhibitor)
PAF (platelet activating factor)
TM (plasma thrombomedulin)

THROMBOTIC MICROANGIOPATHY
(vessel wall thickening, intraluminal platelet thrombosis)

ACUTE RENAL FAILURE
(partial or complete obstruction of the vessel lumina)

Diagnostika STEC

- 1) Izolace STECkultivace E.coli (sorbitol Mac Conkey agar)
.....detekce antigenů (O157,O111... - ELISA)
- 2) Sekvence Stx génů (PCR - gény pro STx 1,2)
- 3) Detekce volného Stx (1,2) ve stolici (ELISA)
- 4) Průkaz sérových IgM, IgG protilátek proti E.coli (O157) lipopolysacharidu (ELISA, Immunoblot)
- 5) Průkaz protilátek IgM, IgA proti E. coli (O157) lipopolysacharidu ve slinách
Saliva-based immunoassays as a noninvasive method for the diagnosis of E.coli O157.
Ludwig et al:Pediatr Res, 2002, 52(2):307-13

Léčba HUS 1)

podpůrná, symptomatická léčba

- úprava vnitřního prostředí (ionty, hyperhydratace)
- zajištění dostatečné výživy (obvykle centrálním žilním katétrem)
- transfúze
(erymasa při $\text{Hb} < 60 \text{g/L}$, preferované jsou promyté erytrocyty)
- podání krevních destiček při trombocytopenii $< 10\text{-}20 \times 10^9/\text{L}$ (před kanylací CŽK)
- dialýza (PD, HD, HDF)
- léčba komplikací (hypertenze, diabetes mellitus, křeče, atd.)
- transplantace

Extrarenální postižení u D+ HUS

1)

- **Gastrointestinální trakt**

(tlusté střevo, tenké střevo, nekrózy, perforace, intvaginace, prolaps, striktury, pankreatitida, diabetes mellitus, elevované jaterní enzymy, cholelithiáza)

- **Centrální nervový systém**

(křeče, somnolence, kóma, krvácení - predilekčně oblast bazálních ganglií)

- **Srdce** (ischemie, infarkt)

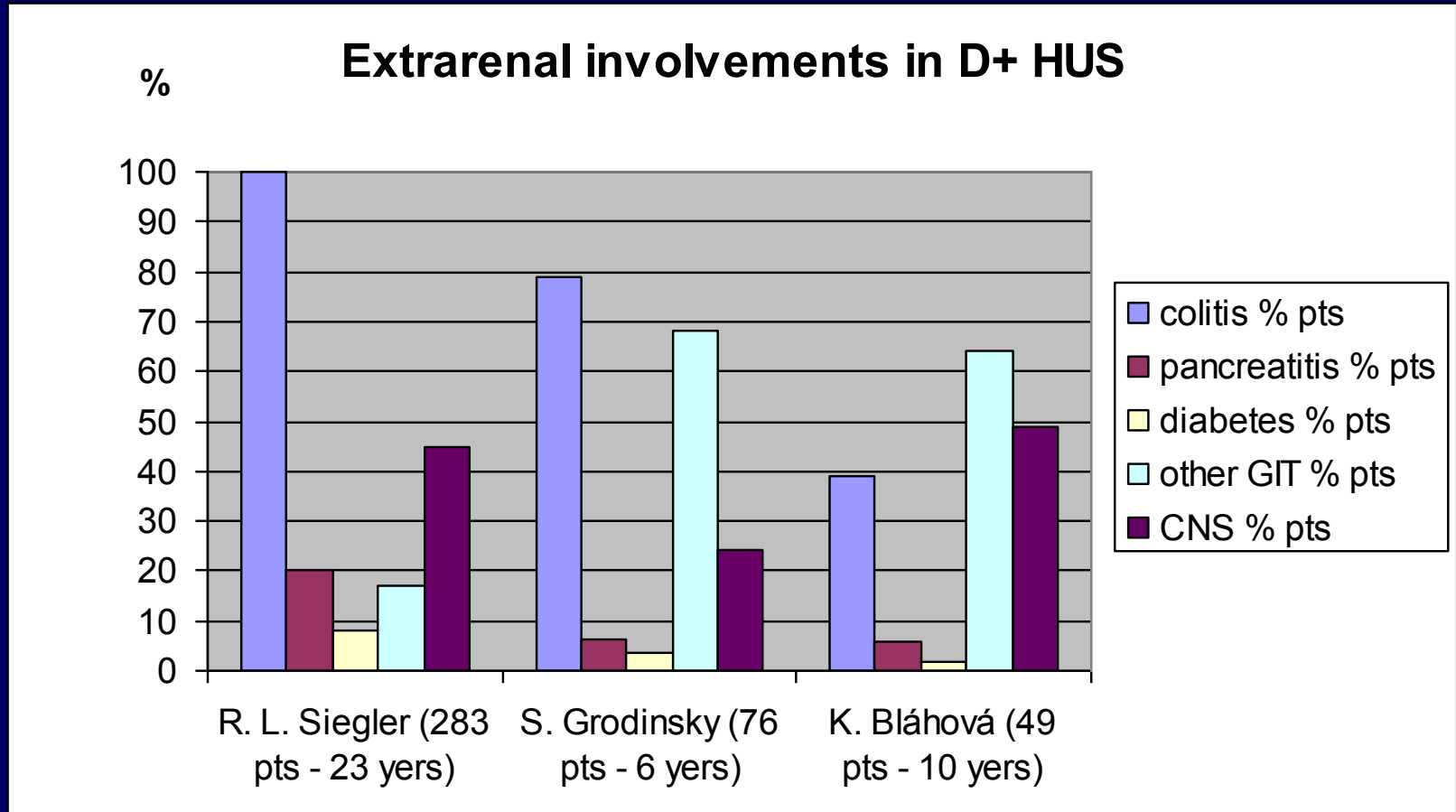
- **Plíce** (krvácení/edém)

- **Ostatní**

(svaly – rabdomyolýza, příušní žláza – parotitida, oči- retinální krvácení)

Extrarenální postižení u D+ HUS

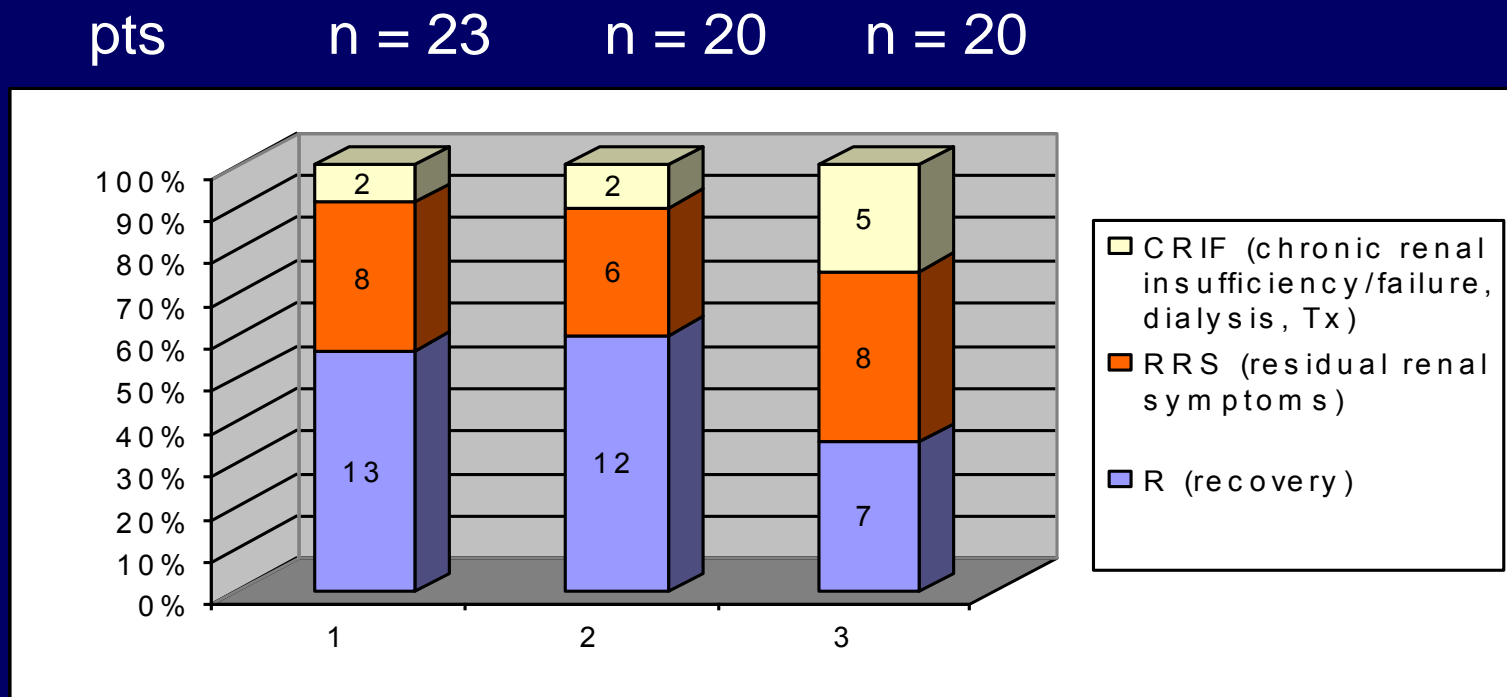
2)





Dlouhodobá prognóza renálních funkcí u pacientů po D+HUS 2)

Results of examinations up to 5 years, 5-10 years and more than 10 years after the acute phase of HUS in Czech children



up to 5 years 5 – 10 years > 10 years interval between
acute phase of HUS and performed reexamination (1998/99)