

# Hemolüütilis-ureemiline sündroom

Reile Juhanson<sup>1</sup>

Juhendaja: Kadri Tamme<sup>2</sup>

Hemolüütilis-ureemiline sündroom on harva esinev sündroom, millele on iseloomulik hemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia ning äge neerupuudulikkus. Tegemist on sagedasima neerupuudulikkuse põhjustajaga lastel. Hemolüütilis-ureemiline sündroom võib tekkida infektsiooni järel või olla põhjustatud komplemendi komponente kodeerivate geenide mutatsioonidest. Ravis on kesksel kohal neerufunktsiooni toetamine, atüüpilise vormi puhul plasmateraapia ning monokloonse antikeha ekulizumabi manustamine. Artikli eesmärk on anda ülevaade sündroomi patofüsioloogiast, diagnostikast ja ravimeetoditest.

## KLASSIFIKATSIOON JA EPIDEMIOLOOGIA

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS) on trombootiline mikroangiopaatia, mida iseloomustab hemolüütilise aneemia, trombotsütopeenia ja ägeda neerupuudulikkuse triaad.

Sündroomi saab jagada kaheks: tüüpiliseks ja atüüpiliseks vormiks (vt tabel 1). Tüüpilise HUSi kõige sagedasem tekitaja on *Shiga*-toksiini tootev *Escherichia coli* (STEC) serotüüp O157:H7, harvem võib esineda *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* ja *Streptococcus pneumoniae* tekkelist HUSi. Tüüpilise vormi keskmine esinemissagedus aastas on 0,6 kuni 1,4 juhtu 100 000 alla 16aastase lapse kohta, täiskasvanutel on tüüpilist HUSi harvem (1). Alla 5aastastel

tütarlastel on *E. coli* O157:H7 infektsiooni järel HUSi tekkerisk suurim (2). Arenenud maades on sündroomist tingitud suremus alla 5%, 3%-l lastest tekib nelja aasta jooksul pärast haigestumist lõppstaadiumi neerupuudulikkus ja 25%-l püsib neerufunktsiooni halvenemine (1).

Atüüpilise HUSi (aHUS) põhjuseks on komplemendisüsteemi alternatiivse raja regulatsiooni häire. Teoorias võib atüüpiline HUS avalduda neonataalperioodist kuni täiskasvanueani (3). Sellegipoolest esineb atüüpilist vormi rohkem täiskasvanutel, lastel esinevatest HUSi-juhtudest moodustab atüüpiline vorm 5–10% (1, 3). Täpne esinemissagedus ei ole teada, hinnanguliselt esineb aastas 1–2 juhtu 1 000 000 inimese kohta (4). Suremus on 2–10%, kolmandikul

Eesti Arst 2018; 97(8):417–423

Saabunud toimetusse: 21.05.2018  
Avaldamiseks vastu võetud: 03.06.2018  
Avaldatud internetis: 27.09.2018

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala 5. kursuse üliõpilane, <sup>2</sup> Tartu Ülikooli Kliinikumi anestezioloogia ja intensiivravi kliinik

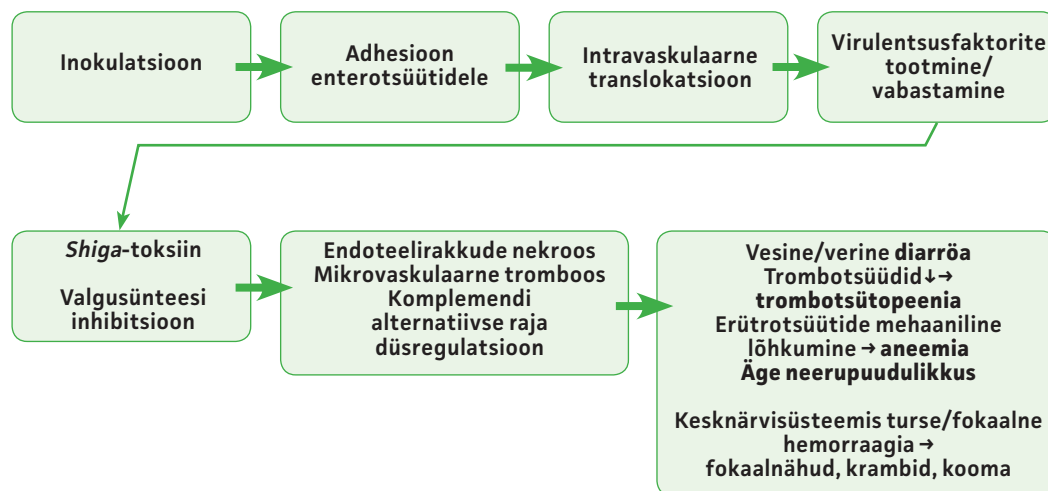
Kirjavahetajaautor: Reile Juhanson  
reilejuhanson@gmail.com

Võtmesõnad: hemolüütilis-ureemiline sündroom, neerupuudulikkus, plasmaravi, ekulizumab

Eesti Arstiteadus-üliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artikliskonkursi „Minu esimene publikatsioon” 2. koha pälvinud töö.

Tabel 1. Tüüpiline versus atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS)

	TÜÜPILINE HUS	ATÜÜPILINE HUS
Esinemine	Sagedamini lastel	Sagedamini täiskasvanutel
Etioloogia	<i>Escherichia coli</i> serotüüp O157:H7, <i>Shigella dysenteriae</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Komplemendi süsteemi alternatiivse raja regulatsiooni häire
Kliiniline pilt	Kõhuvalu, iiveldus-oksendamise, diarröa + ekstrarenaalsed nähud	
Laboratoorne leid	Hemolüütiline aneemia: Hb < 100 g/l, LDH ja indirektse bilirubiini ↑, haptoglobiini ↑ Trombotsütopeenia < 150 × 10 <sup>9</sup> /l, seerumi kreatiniini ↑	
Diferentseerimine	Roojakülv, <i>Shiga</i> -toksiini ja seerumi antikehade määramine	C3 ja C4 ↓
Ravi	Toetav ravi	Toetav ravi, plasmaravi, ekulizumab
Kaugtulemus	25% neerufunktsiooni halvenemine, 3% lõppstaadiumi neerupuudulikkus, suremus < 5%	30% lõppstaadiumi neerupuudulikkus, suremus 2–10%



Joonis 1. *Shiga*-toksiinist tingitud hemolüütilis-ureemilise sündroomi patogenees (3).

patsientidest tekib pärast esimest episoodi lõppstaadiumi neerupuudulikkus (3).

Sündroomi võivad põhjustada mutatsioonid membraani kofaktorvalku (MCP), faktor H-d (CFH), faktor I-d (CFI), trombomoduliini (THBD), C3 konverteasi (C3) ja faktor B-d (CFB) kodeerivates geenides, mille esinemissagedused on vastavalt 5–15%, 20–30%, 4–10%, 3–5%, 2–10% ja 1–4% (3, 4). Väikesel osal juhtudest (5–10%-l) võib aHUS tekkida CFH-vastaste autoantikehade tõttu, kui need takistavad CFH seostumist C3 konverteasi C3bBb-ga, põhjustades düsreguleeritud komplemendi aktivatsiooni (5). Relaps, sageli vallandatud infektsioonidest, on eriti sage MCP-HUSi korral, esinedes 70–90%-l juhtudest. MCP-HUS on võrreldes teiste vormidega parema prognoosiga: neerufunktsioon säilib keskmiselt 5 aastat. CFH-HUS on halvima prognoosiga: 60–70%-l patsientidest on aasta jooksul välja arenenud lõppstaadiumi neerupuudulikkus või saanud surmlõpe (3).

Perekondlikku atüüpilist HUSi on leitud 20%-l juhtudest, kuid haiguse 50%-lise penetrantsuse tõttu on geneetiline nõustamine keerukas. Sekundaarse atüüpilise HUSi korral on sündroomi vallandavad tegurid teada – selleks võivad olla infektsioonid, süsteemsed sidekoehaigused, rasedus, ravimid ja siirdamisjärgne seisund (1, 3, 4).

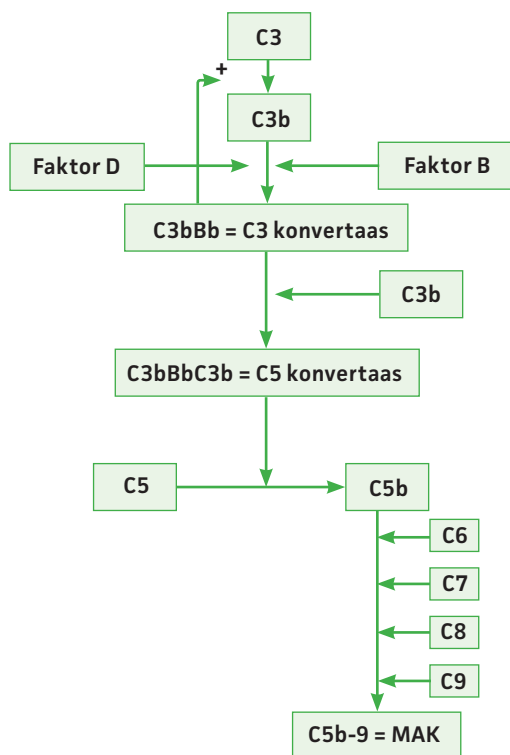
Eesti kohta pole epidemioloogilised andmed teada.

## PATOGENEES

Tüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi tekitaja STEC levib kõige sagedamini

saastunud toiduga. Pärast 1–10päevast inkubatsiooniperioodi koloniseerivad bakterid jämesoole ja vabastavad *Shiga*-toksiini, mis kahjustab enterotsüüte ja käivitab põletikuliste tsütokiinide tootmise (vt joonis 1). Vereringes seostub toksiin globotriaotsüülseramiidi (Gb3) retseptoritega, mida on rohkelt neerude endoteeli rakkudes, vähemal määral ka ajus, maksas, südames, pankreases ja hematopoeetilistes rakkudes (1). *Shiga*-toksiini seostumine retseptoritega inhibeerib valkude sünteesi, indutseerib põletikulise reaktsiooni ning toob kaasa tsütokiinide ja kemokiinide vabanemise (2). Endoteeli kahjustuse tõttu paljastub subendoteliaalne kude koefaktori ja von Willebrandi faktoriga, mis on vastavalt seotud hüübimise ja trombotsüütide agregatsiooniga. Seega on klassikalise HUSi triaadi – trombotsüütide kulutamise, erütrotsüütide mehaanilise lõhkumise ja ägeda neerupuudulikkuse – tekkes võtmetähtsusega mikrotromboos. Tekkiv isheemia ning põletikuliste tsütokiinide vabanemine süvendavad tromboosi ja koekahjustuse progresseerumist. On leitud, et ka tüüpilise HUSi korral võib patogeneesis oma roll olla komplemendisüsteemi düsregulatsioonil. Neil patsientidel on suurenenud alternatiivse komplemendiraja produktide ning vähenenud C3 sisaldus vereseerumis (1).

Atüüpilise HUSi teke on peamiselt tingitud komplemendisüsteemi regulatsiooni häirest (vt joonis 2). Süsteemi alternatiivse raja düsregulatsioon toob kaasa membraaniründe kompleksi ja mitmete anafülatoksiinide moodustumise, mis teki-



**Joonis 2.** Komplementi alternatiivne rada (1).

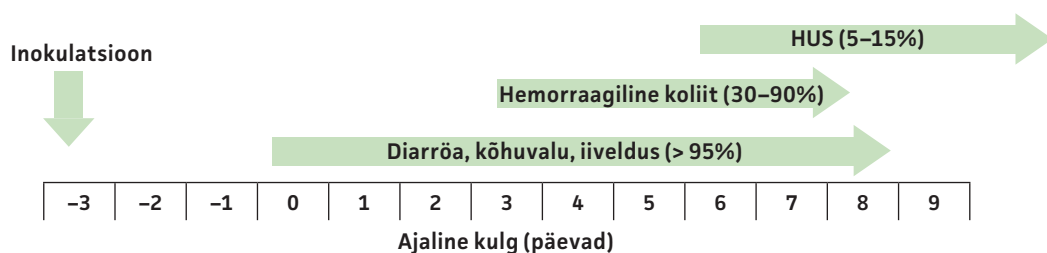
tavad endoteelikahjustust, trombotsüütide agregatsiooni, põletikulist reaktsiooni, tromboosi, trombotsütopeeniat, aneemiat ja neerupuudulikkust (1).

**AVALDUMINE**

Tüüpilisele HUSile eelneb tavaliselt kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja profuusne, sageli ka verine kõhulahtisus, mis on tingitud enterotsüütide kahjustusest (1). Klassikaline triaad kujuneb välja 5 kuni 10 päevaga (vt joonis 3). Hemolüütilist aneemiat iseloomustab vere vaba hemoglobiinisisaldus alla 100 g/l, Coombsi testi negatiivne vastus, seerumi indirektse bilirubiini ja LDH sisalduse suurenemine ning haptoglobiini

vähenenud kontsentratsioon. Iseloomulik on trombotsütopeenia ja skisotsüütide, retikulotsüütide ning tuumaga erütrotsüütide esinemine vereäige preparaadis. Ägedat neerukahjustust on raskem defineerida, kuna leid võib varieeruda hematuuriast ja proteinuuriast kuni oliguuria ja dialüüsravi vajava raske neerupuudulikkuseni. Uuringud on näidanud, et 50% HUSiga patsientidest vajab ägedas faasis dialüüsravi. Ekstrarenaalsetest nähtudest esineb 20–25%-l juhtudest neuroloogiline leid letargia, apnoe, kooma, krampide, kortikaalse pimeduse ja hemipareesiga. Aju magnetresonantstomograafilisel uuringul ilmestub ebanormaalne leid basaalganglionites, talamuses ja ajutüves. Kesknärvisüsteemi haaratus on seotud suurema suremusega. Saksamaal 2011. aastal esinenud *E. coli* O157:H7 infektsiooniga seotud HUSi puhangul olid ägedas faasis surmajuhtumid seotud enamasti ajuturse ja -infarktiga, sepsisega ning elektrolüütide tasakaalu häiretega (2).

Atüüpiline HUS võib olla idiopaatiline või sekundaarne, mil vallandavaks teguriks võivad olla ülemiste hingamisteede infektsioon, palavik, rasedus või ravimid. Sarnaselt tüüpilise STEC-HUSiga avaldub ka atüüpiline HUS mikroangiopaatilise hemolüütilise aneemia, trombotsütopeenia ja neerupuudulikkusena. Ekstrarenaalseid nähte esineb 20%-l juhtudest, sagedamini esineb häired kesknärvisüsteemis (teadvushäired, krambihood või koldeleid 8%-l täiskasvanutest ja 16%-l lastest) ning seedeelundkonnas (diarröa kuni 28%-l). Järelikult ei ole kõhulahtisuse esinemine atüüpilist HUSi välistav tegur. Võib esineda ka hüpertensiooni, halba enesetunnet ja teisi mittespetsiifilisi nähte, mis on sageli seotud neerukahjustusega. Sündroomile iseloomulikku kliinilist pilti võib komplitseerida seda vallandanud teguri (näiteks infektsiooni) sümptomaatika (4).



**Joonis 3.** *Shiga*-toksiinist tingitud diarröa ja hemolüütilis-ureemilise sündroomi (HUS) ajaline kulg (1).

## DIAGNOSTIKA

HUSile on iseloomulik mikroangiopaatile hemolüütiline aneemia (hemoglobiini < 100 g/l, laktaat dehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemine, seerumi haptoglobiini sisalduse vähenemine ja vereäigepreparaadis skisotsüütide leidumine), trombotsütopeenia < 150 x 10<sup>9</sup>/l ning äge neerupuudlikkus (seerumi kreatiniinisalduse suurenemine). Hoolimata trombotsütopeeniast ei esine tavaliselt purpurit ega aktiivseid veritsusi. Uriinianalüüsi leid on sageli mikroskoopiline hematuuria (4).

Tüüpilise HUSi teket iseloomustab üldseisundi kiire halvenemine pärast näilist paranemist kõhulahtisusega kulgevast haigusest. Tuleks teha roojakülvi ja määrata *Shiga*-toksiini STEC kinnitamiseks, lisaks korraldada seroloogiline testimine: määrata IgM ja sagedaste STEC serotüüpide vastaste lipopolüsahhariidivastased antikehad. Võimalik on ka *Shiga*-toksiini geenide polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR, ingl *polymerase chain reaction*) analüüs. Etioloogiline diagnostika on oluline, eriti ebataavalise kliinilise kulu korral, sest ka atüüpilisele HUSile võib eelneeda kõhulahtisus – kahe vormi ravi on aga erinev (3).

aHUS-i diagnoosimisel tuleb määrata C3, C4, faktorid H, I ja B, faktor H vastased antikehad. C3 ja C4 vähene sisaldus seerumis viitab komplemendi vahendatud HUSile. STEC välistamiseks peab tegema roojakülvi ja määrama *Shiga*-toksiini.

aHUS-i peab eristama idiopaatilisest trombootilisest trombotsütopeenilisest purpurist, STEC-HUSist, ravimitekkelisest trombootilisest mikroangiopaatiast, dissemineerinud intravaskulaarsest koagulatsioonist, rasedusega seotud HELLP-sündroomist (hemolüüs, maksaensüümide sisalduse suurenemine, trombotsütopeenia) jt (4).

## RAVI

### Tüüpiline HUS

Tüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi spetsiifiline ravi puudub, sümptomaatilise ravi eesmärk on ennetada neerupuudulikkust ja sellest tingitud tüsistuste teket (6).

Tüüpilise HUSiga patsientidel esineb üldjuhul hüповolemia, mis on tingitud kõhulahtisusega kaasnevast vedelikukaost (7). See omakorda põhjustab neeruparenhüümi hüpoperfusiooni ja isheemia (3).

Seetõttu on voluümeni taastamine keskse tähtsusega. Ilma ringleva veremahu taastamiseta esineb 1,6 korda suurem risk anuurilise HUSi tekkeks võrreldes vedelikravi saajatega (7). Oligoanuurilise neerupuudulikkuse, jääkainete sisalduse suurenemise, veremahu ülekoormuse ning muule ravile refraktaarsete elektrolüütide tasakaalu häiretega kaasneb dialüüsravi vajadus.

Plasmateraapia on soovitatud atüüpilise HUSi korral, kuid tüüpilise HUSi puhul ei ole see osutunud tõhusaks (3).

Toetava ravi hulka kuuluvad ka vereülekannete tegemine või erütropoetiini manustamine aneemia raviks (1). Trombotsüütide ülekandmine on näidustatud ainult aktiivsete verejooksude korral või invasiivsete protseduuri eel (6).

Antibiootikumid ei ole näidustatud enterohemorraagilise *E. coli* infektsiooniga patsientidele. Ravist põhjustatud stressiseisund võib suurendada bakteri sünteesitud ja vabastatud toksiinide hulka ning seetõttu HUSi tekkeriski. Uuringutes on leitud, et DNA sünteesi mõjutavate antibiootikumide kasutamisel suurenes *E. coli* O157:H7 poolt toksiinide produktsioon, samas rakumembraani, transkriptsiooni ja translatsiooni mõjutavate antibiootikumidega seda efekti ei täheldatud (8). Tüvi O104:H4 ei vabasta tsiprofloksatsiini, meropenemi, fosfomütsiini ega klooramfenikooli terapeutilise kontsentratsiooni juures suuremas koguses *Shiga*-toksiini (9). Saksamaal *E. coli* O104:H4 levikul asitromütsiiniga ravides HUSi esinemissagedus ja sümptomid ei vähenenud, küll aga olid patsiendid lühemat aega nakkusohtlikud ja said kiiremini igapäevatoimingute juurde naasta (10). Seega võib antibiootikumraviga olla kasulik toimeid, kui bakteri tüvi on kiiresti identifitseeritud. Juhuslikustatud uuringud on vajalikud, et selgitada välja antibiootikumide efektiivsus HUSi ennetuses ja ravis. Seni ei ole antibiootikumravi HUSi puhul näidustatud (1).

Antikoagulatsioon hepariini, urokinaasi või dipüramiidooliga ei ole HUSi kulgu kergendanud ega kiirendanud. Vastupidi: täheldatud on suurenenud veritsusriski. HUSi varases faasis on kaalutud diureesi säilitamiseks ravi lingudiureetikumidega, kuid korduvates kliinilistes uuringutes ei ole nende kasutamisel näidatud elulemuse paranemist, taastumisperioodi lühenemist ega neerukahjustuse ennetamist. Lisaks,

kuna *Shiga*-toksiin stimuleerib põletikuliste tsütokiinide vabanemist, on proovitud ravi glükokortikoididega. Ainsas platseeboga kontrollitud juhuslikustatud uuringus, mida on kirjeldatud, täheldati kiiremat seerumi kreatiniinisalduse vähenemist, kuid oligoanuuriiline periood ja dialüüs-ravi vajadus ei vähenenud (3) Seega ei ole tromboosivastased ravimid, diureetikumid ja põletikuvastased preparaadid osutunud efektiivseks ning pole seetõttu näidustatud (1).

### Atüüpiline HUS

Ka atüüpilise HUSi puhul on vajaduse korral näidustatud infusioonravi, aneemia ning neeruasendusravi.

Täiskasvanutel on atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi puhul plasmateraapia esmavaliku ravimeetod (11). Selle kliiniline kasutamine rajaneb empiirilistel andmetel ning eksperdiarvamustel, kliinilised uuringud puuduvad (1). Plasmateraapia eesmärk on eemaldada vereringest defektsed komplemendisüsteemi komponendid ning asendada need n-ö tervete komponentidega. Plasmavahetuse kaudu elimineeritakse endoteeli kahjustust ja trombotsüütide hüperagregatsiooni põhjustavad põletikulised ja trombootilised tegurid (3). Arvatakse, et kvantitatiivsete komplemendisüsteemi häirete korral piisab värskest külmutatud plasma ülekannetest ning kvalitatiivsete häirete korral on eelistatud plasmavahetus (11). Küll aga tuleb värske külmutatud plasma ülekande puhul silmas pidada mahuülekoormuse tekkeriski (3).

Euroopa hiljuti avaldatud ravijuhendis on soovitatud plasmateraapiat alustada esimesel võimalusel – esimese 24 tunni jooksul või niipea, kui patsiendi üldseisund seda võimaldab – paralleelselt sümptomaatilise raviga.

Plasmateraapiat peaks algul tegema kord päevas, kuni trombotsüütide arv normaliseerub, hemolüüs taandub ja neerufunktsioon paraneb. Kui seda ei saavutata 3 kuni 5 päevaga, võiks kaaluda ekulizumabi manustamist. Seejärel võib ravi vähendada: teha 5 sessiooni nädalas 2 nädala jooksul ning siis 3 sessiooni nädalas kuni 2 nädala jooksul (3). Itaalia registri andmetel allub 70% HUSi episoodidest (50% patsientidest) plasmateraapiale (plasmainfusioonile või plasmavahetusele) (3). Ravi sagedasemad tüsistused on hüpotensioon, sümptoma-

tiline hüpokaltseemia, allergilised reaktsioonid, tromboos ja kateeterinfektsioonid (12). Tüsistuste esinemissagedus on lastel suurem kui täiskasvanutel (vastavalt 55% vs. 28%) (3). Oluline on ka meeles pidada, et membraani kofaktorvalkude mutatsioonidest tingitud aHUS plasmaravile ei allu, sest tegemist pole plasmavalguga (5).

Hiirmudelitel on leitud, et aHUS-i tekkes on tähtsal kohal komplemendi komponent C5, mistõttu on sündroomi ravis hakatud kasutama komplemendi inhibiitorit ekulizumabi (1, 13). Ekulizumab on rekombinantne humaanne monokloonne C5 vastane immunoglobuliin G, mis blokeerib C5 lõikumise C5a-ks ja C5b-ks ning seega membraaniründe kompleksi tekke (3). Praegu on ravi anti-kehaga soovitatud, kui positiivset efekti ei saavutata esimese 3–5 plasmateraapiaga, plasmaravi lõpetades esineb relaps, kui plasmateraapiat ei taluta või kui esineb probleeme veenitee rajamisega (14). Seda peetakse ka efektiivseks pärast siirdamist, et ennetada atüüpilise HUSi taasteket (15). Konsensus täpse raviskeemi ja ravikuuri pikkuse suhtes puudub (1).

Ekulizumabiga kaasneb *Neisseria meningitidis*'e infektsiooni tekke suurenenud risk, mistõttu on vajalik vaksineerimine meningokoki neljavalentse konjugeeritud vaktsiiniga. Olemasolevad vaktsiinid ei kaitse *N. meningitidis*'e B-tüve vastu, seepärast on soovitatav profülaktiline penitsilliini manustamine, lähtudes meningokoki tüvede levikust riigis (3).

Patsientidel, kel esinevad H-faktori vastased antikehad (anti-CFH), soovitatakse kohe alustada plasmavahetust koos prednisolooni ja veenisisesse tsüklofosfamiidi või rituksimabiga, kuni autoantikehade sisaldus väheneb. Seejärel tuleb jätkata säilitusravi prednisolooni ja mükofenolaatmofetiiliga (16, 17).

Lõppstaadiumi neerupuudulikkusega patsientidel tuleb kaaluda neerusiirdamise vajalikkust. Kuna esineb sündroomi ja seega neerukahjustuse taastekke suur risk, peab arvestama patsiendi geneetilist profiili. Faktorite H, I ja C3 mutatsioonide korral on haiguse taastekke ning siiriku äratõukereaktsiooni esinemise risk vastavalt 79–90%, 45–80% ja 40–70%. Seega ei ole nende mutatsioonide esinemise korral neerusiirdamine näidustatud (18). MCP mutatsiooniga patsientidel on siiriku säilimise tõenäosus suurem, relapsi risk



on 20% (3). Anti-CFH esinemise puhul on relapsi risk väiksem, kui autoantikehade tiiter hoitakse immunosupressiivse raviga madalal. Efektiivseimaks peetakse kaltsineuriini inhibiitoreid. Lisaks soovitatakse profülaktilist plasmateraapiat siirdamisjärgse HUSi taastekke ennetamiseks (19).

Atüüpilise HUSi ravis on olnud efektiivne maksasiirdamine. Maksasiirdamist on tehtud 20 korda (19 CFH ja 1 CFB mutatsiooni korral). Siirdamine on võrreldav kroonilise plasmaravi ja ekulizumabriga. Siiani pole kirjeldatud aHUS-i taasteket (3).

## RAVI VÄLJAVAATED TULEVIKUS

Teadaolevalt on tüüpilise HUSi tekkes kesksel kohal *Shiga*-toksiin. Seetõttu võivad efektiivseks osutada suu kaudu manustatud toksiini retseptorid, mille eesmärk oleks takistada toksiini pääsemist vereringesse, või parenteraalselt manustatud preparaat, mis blokeeriks toksiini toime süsteemses vereringes (1, 20). Loomkatsetes on head efekti andnud tsirkuleerivat toksiini neutraliseerivad monokloonsed antikehad, parim tulemus on saavutatud urtoksasumabiga (21). Lisaks on uuringutes urtoksasumabi hästi talunud ka haigestunud lapsed ja terved täiskasvanud inimesed (22).

Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi ravis võib kasu olla rekombinantsete komplemendi regulatoorsete valkude infusioonist. Muteerunud faktor H olemasolust tingitud aHUS-i võiks ravida faktor H manustamisega, mis oleks võrreldes plasmateraapiaga odavam ning väheneks tsentraalveenikateetriga seotud infektsioonide risk. Kliinilisi uuringuid selles vallas pole tehtud (23). Praegu on kliiniliseks kasutuseks kättesaadavad üksnes humaansed preparaadid, küll aga on rekombinantset faktor H-d *in vitro* edukalt toodetud (24, 25). Kahtlemata on edasised uuringud selles vallas vajalikud.

## KOKKUVÕTE

Hemolüütilis-ureemiline sündroom on harva esinev haigusseisund, mis võib olla põhjustatud *Shiga*-toksiini produtseerivatest patogeenidest või komplemendisüsteemi pärilikust või sporaadilisest regulatsioonihäirest. Sündroomi sagedaseks kaugtagajärjeks on lõppstaadiumi neerupuudulikkus. Sündroomile peaks mõtlema, kui patsiendil esineb ebaselge põhjusega hemolüütiline

aneemia, trombotsütopeenia ning neerufunktsiooni halvenemine.

Ravis on kesksel kohal infusioon- ja neeruasendusravi. Komplemendisüsteemi regulatsiooni häirest tingitud atüüpilise vormi puhul tuleks esmasel võimalusel rakendada plasmaravi defektsete komplemendi valkude ja autoantikehade eemaldamiseks ning korrektselt funktsioneerivate valkude asendamiseks. Kui plasmaravi ebaõnnestub, tuleb alustada ravi monokloonsel C5 vastase antikeha ekulizumabiga. Tromboosivastased ravimid, diureetikumid ja põletikuvastased preparaadid ei ole näidustatud.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

## SUMMARY

### Hemolytic uremic syndrome

Reile Juhanson<sup>1</sup>  
Supervisor: Kadri Tamme<sup>2</sup>

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterized by a triad of hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. The underlying lesion is thrombotic microangiopathy, which includes endothelial swelling with fibrin deposition that predominates in the renal microvasculature, but extrarenal manifestation can also occur.

There are two forms of HUS: typical and atypical. Typical HUS is often preceded by diarrhea, the most common pathogens are *Shiga*-toxin producing *Escherichia coli* (STEC) serotype O157:H7, *Shigella dysenteriae* and *Shigella flexneri*. Atypical form (aHUS) is caused by the dysregulated activation of the complement cascade. This can be caused by mutations in the genes encoding regulatory proteins factor H, membrane cofactor protein etc, as well as by mutations in the genes encoding C3 convertase proteins.

In the treatment of typical HUS, the emphasis should be on supporting the kidney function and in aHUS on plasma therapy and administration of eculizumab.

## KIRJANDUS / REFERENCES

- Picard C, Burtey S, Bornet C, et al. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol (Paris)* 2015;63:136–43.
- Ko H, Maymani H, Rojas-Hernandez C, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with *Escherichia coli* O157:H7 infection

<sup>1</sup> student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,  
<sup>2</sup> Anaesthesiology and Intensive Care Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:  
Reile Juhanson  
reilejuhanon@gmail.com

Keywords:  
haemolytic uremic syndrome, renal failure, plasma therapy, eculizumab

- in older adults: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2016;10:175–9.
3. Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Méd* 2012;41:e115–35.
  4. Zhang K, Lu Y, Harley K, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: a brief review. *Hematol Rep* 2017;9:62–7.
  5. Kumar M, Mandal P, De R, et al. Atypical HUS caused by anti-complement factor H antibody: a hematologist's perspective. *Blood Res* 2015;50:63–5.
  6. Tarr P, Gordon C, Chandler W. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet* 2005;365:1073–86.
  7. Hickey C, Beattie T, Cowieson J, et al. Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:884–9.
  8. McGannon C, Fuller C, Weiss A, et al. Different classes of antibiotics differentially influence Shiga toxin production. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3790–8.
  9. Corogeanu D, Willmes R, Wolke M, et al. Therapeutic concentrations of antibiotics inhibit Shiga toxin release from enterohemorrhagic *E. coli* O104:H4 from the 2011 German outbreak. *BMC Microbiology* 2012;12:160–70.
  10. Nitschke M, Sayk F, Härteel C, et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA* 2012;307:1046–52.
  11. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc A, et al. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:673–81.
  12. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, et al. Complications of apheresis in children. *Transfusion* 2007;47:1837–42.
  13. De Jorge E, Macor P, Paixao-Cavalcante D, et al. The development of atypical hemolytic uremic syndrome depends on complement C5. *J Am Soc Nephrol* 2010;22:137–45.
  14. Maga T, Nishimura C, Weaver A, et al. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat* 2010;31:E1445–60.
  15. Matar D, Naqvi F, Racusen L, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Transplantation* 2014;98:1205–12.
  16. Dragon-Durey M, Loirat C, Cloarec S, et al. Anti-factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:555–63.
  17. Sinha A, Gulati A, Saini S, et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 2014;85:1151–60.
  18. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol* 2013;2:56–76.
  19. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1957–72.
  20. Nishikawa K, Watanabe M, Kita E, et al. A multivalent peptide library approach identifies a novel Shiga toxin inhibitor that induces aberrant cellular transport of the toxin. *The FASEB Journal* 2006;20:2597–9.
  21. Yamagami S, Motoki M, Kimura T, et al. Efficacy of postinfection treatment with anti-Shiga toxin (Stx) 2 humanized monoclonal antibody TMA-15 in mice lethally challenged with Stx-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 2001;184:738–42.
  22. Lopez E, Contrini M, Glatstein E, et al. Safety and pharmacokinetics of urtoxazumab, a humanized monoclonal antibody, against Shiga-like toxin 2 in healthy adults and in pediatric patients infected with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;54:239–43.
  23. Brandstätter H, Schulz P, Polunic I, et al. Purification and biochemical characterization of functional complement factor H from human plasma fractions. *Vox Sang* 2012;103:201–12.
  24. Schmidt C, Slingsby F, Richards A. Production of biologically active complement factor H in therapeutically useful quantities. *Protein Expr Purif* 2011;76:254–63.
  25. Sharma A, Pangburn M. Biologically active recombinant human complement factor H: synthesis and secretion by the baculovirus system. *Gene* 1994;143:301–2.

## Verapamiil toetab pankrease beetarakkude funktsiooni 1. tüüpi diabeediga haigetel

1. tüüpi diabeedi patogeneesi peamiseks teguriks on pankrease beetarakkude progresseeruv hävinemine ja sellest tulenevalt insuliini produktsiooni vähenemine. Eksperimentides hiirtega on leitud, et raku redoksprotsesside regulaatori, tioredoksiini siduva proteiini (TXNIP) üleproduktsiooni korral kiireneb pankrease beetarakkude apoptoos ja L-tüüpi kaltsiumikanali blokaatorid, näiteks verapamiil, inhibeerivad TXNIP toimet.

Nendele andmetele toetudes korraldasid USA Alabama ülikooli

teadlased platseeboga kontrollitud kliinilise uuringu, et selgitada verapamiili mõju 1. tüüpi diabeediga haigete kliinilisele kulule. Osales 26 haiget (vanuses 18–44 eluaastat), kel oli viimase 6 kuu jooksul diagnoositud 1. tüüpi diabeet. Kõigile haigetele ordineeriti insuliini 0,24 ühikut kehakaalu kg kohta päevas. Pooltele uuritustest ordineeriti verapamiili 80 mg päevas, ülejäänud moodustasid platseeborühma. Haigeid jälgiti 1 aasta vältel.

Aasta möödudes tuli 70%-l platseeborühma haigetest glükeemilise kontrolli tagamiseks suurendada insuliinidoosi, verapamiili-grupis oli see vajalik vaid 27%-l patsientidest. Verapamiiligrupi

patsientidel esines hüpo-glükeemilisi episoode jälgimisperioodi vältel keskmiselt 5 korda harvemini kui platseeborühma haigetel.

Uuringust järeldub, et verapamiilravi säilitab ja soodustab pankrease beetarakkude funktsiooni äsja diagnoositud 1. tüüpi diabeediga patsientidel. Verapamiili kasutamine on uudne 1. tüüpi diabeedi ravivõimalus ning edasised uuringud toovad kindlasti uusi ja täpsustavaid andmeid selle raviviisi efektiivsuse kohta.

## REFEREERITUD

Ovalle F, Grimes T, Xu G, et al. Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. *Nat Med* 2018;24:1108–12.