

ARTYKUŁ ORYGINALNY
ORIGINAL PAPER

Analiza przyczyn i przebiegu klinicznego zespołu hemolityczno-mocznicowego u dzieci – doświadczenie jednego ośrodka

Analysis of causes and clinical course of hemolytic-uremic syndrome in children – one center experience

Joanna Przychodzień¹, Maria Daniel¹, Beata Leszczyńska¹, Dominika Adamczuk¹, Karolina Cichoń-Kawa¹, Edyta Podsiadły^{2,3}, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska¹

¹Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

²Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

³Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieków Rozwojowego, Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny, Warszawa, Polska

¹Department of Pediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

²Faculty of Medicine, University of Rzeszów, Rzeszów, Poland

³Department of Laboratory Diagnostics and Clinical Immunology of Developmental Age, Public Pediatric Teaching Clinical Hospital, Warsaw, Poland

STRESZCZENIE

Wstęp: Zespół hemolityczno-mocznicowy (ZHM) to mikroangiopatia zakrzepowa, którą charakteryzuje triada objawów: anemia hemolityczna, małopłytkowość oraz ostre uszkodzenie nerek. Typowy ZHM (tZHM), wywołany przez bakterie produkujące werotoksynę, stanowi 88,1% przypadków.

Cel pracy: Ocena przyczyn i przebiegu klinicznego ZHM u dzieci hospitalizowanych w 2016 r. w Katedrze i Klinice Pediatrii i Nefrologii WUM.

Materiał i metody: Przeanalizowano historie chorób 15 dzieci z ZHM w wieku od 7 miesięcy do 15 lat. U wszystkich wykonano posiew kału, badania na obecność werotoksyn metodą PCR, przeciwciała przeciwko *Escherichia coli*, CH50, C3, C4, inhibitor i aktywność ADAMTS13 oraz parametry biochemiczne.

Wyniki: W 2016 r. stwierdzono wzrost liczby przypadków ZHM. U 13 dzieci występowała biegunka, w tym u 1 z atypowym ZHM (aZHM). U 3 dzieci z kału wyhodowano *E. coli*, jednak u żadnego nie stwierdzono obecności werotoksyny. Badania serologiczne potwierdziły obecność przeciwciał przeciwko *E. coli* O26, O157, O145, odpowiednio u 6, 2 i 1 dziecka. U 13 dzieci rozpoznano tZHM, a u 2 z ciężkim przebiegiem klinicznym – aZHM. Rozpoznanie aZHM potwierdziły badania genetyczne wykazujące mutacje w obrębie alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. Dzieci z tZHM były leczone objawowo. Dializoterapii wymagało 11 dzieci (2 z aZHM i 9 z tZHM). U pacjentów z aZHM stosowano plazmaferezy i świeżo mrożone osocze, jednak nie osiągnięto poprawy funkcji nerek.

Wnioski: Wzrost zachorowalności na ZHM w 2016 r. mógł być spowodowany zakażeniami *E. coli* O26. W przypadku ujemnych posiewów kału w potwierdzeniu typowej etiologii ZHM przydatne może być oznaczenie miana przeciwciał dla lipopolisacharydów *E. coli*. U pacjentów z tZHM zwykle następuje szybki powrót funkcji nerek.

SŁOWA KLUCZOWE:

zespół hemolityczno-mocznicowy, ZHM, *Escherichia coli* O26, werotoksyna, ostre uszkodzenie nerek, testy serologiczne.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Joanna Przychodzień, Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Żwirki i Wigury 63 A, 02-091 Warszawa, e-mail: joanna.przychodzien@spdk.edu.pl

ABSTRACT

Introduction: The hemolytic-uremic syndrome (HUS) is a thrombotic microangiopathy characterized by a triad of symptoms: hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute kidney injury. The typical HUS (tHUS), caused by verotoxin-producing bacteria, accounts for 88.1% of cases.

Aim of the study: Assessment of the causes and clinical course of HUS in children hospitalized in 2016 in the Department of Pediatrics and Nephrology of the Medical University of Warsaw.

Material and methods: Medical histories of 15 children with HUS, aged from 7 months to 15 years, were analyzed. In all cases stool culture, verotoxin testing by PCR, antibody titers for *Escherichia coli*, CH50, C3, C4, ADAMTS13 inhibitor and activity and biochemical parameters were examined.

Results: In 2016 an increase in the number of HUS cases among children was recorded. In 13 children, including one with atypical HUS (aHUS), diarrhea preceded the disease onset. In 3 children stool culture was positive for *E. coli*, but verotoxin testing by PCR was negative in all patients. Serological tests confirmed the presence of antibodies against *E. coli* O26, O157, O145, respectively in 6, 2 and 1 children. Thirteen children were diagnosed with tHUS. In 2 children with severe clinical course aHUS diagnosis was set. Diagnosis of aHUS was confirmed by genetic testing showing mutations in the alternative complement activation pathway. Children with tHUS were treated symptomatically. 11 children required dialysis (2 with aHUS and 9 with tHUS). Plasmapheresis and fresh frozen plasma infusions were used in aHUS patients but no improvement in kidney function was observed.

Conclusion: The increase in number of cases of HUS could have been caused by *E. coli* O26 infections. When the stool culture is negative, serological testing may be useful to confirm typical etiology of HUS.

KEY WORDS:

hemolytic-uremic syndrome, HUS, *Escherichia coli* O26, verotoxin, acute kidney injury, serological testing.

WSTĘP

Zespół hemolityczno-mocznicowy (ZHM) to mikroangiopatia zakrzepowa, którą charakteryzuje triada objawów:

- nieimmunologiczna anemia hemolityczna,
- małopłytkowość ($< 150 \times 10^3/\mu\text{l}$),
- ostre uszkodzenie nerek [5].

Do mikroangiopatii zakrzepowych, które mogą przebiegać z ostrą niewydolnością nerek (ONN), poza ZHM, należą zakrzepowa plamica małopłytkowa (*thrombotic thrombocytopenic purpura* – TTP) oraz występujący u kobiet ciężarnych zespół HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*). Podział mikroangiopatii zakrzepowych wg Loirat i wsp. [1] przedstawiono na rycinie 1.

EPIDEMIOLOGIA

U dzieci najczęściej występuje typowy, biegunkowy ZHM (tZHM), który według *North Italian HUS Network* stanowi 88,1% wszystkich ZHM [2]. Najczęstszą przyczyną tZHM jest enterokrwotoczna *Escherichia coli* (EHEC) serotypy: O157 (42%), O26 (13%), O103 (11%) i O111 (17%) [3]. Sporadycznie tZHM może wywołać *Shigella dysenteriae* typ I, *Citrobacter freundii* lub *Campylobacter jejuni* [4]. Rezerwuarem EHEC jest bydło domowe. Zapadalność na tZHM w grupie największego ryzyka zachorowania (tj. u dzieci < 5 . roku życia) wynosi 6,1/100 000 [5].

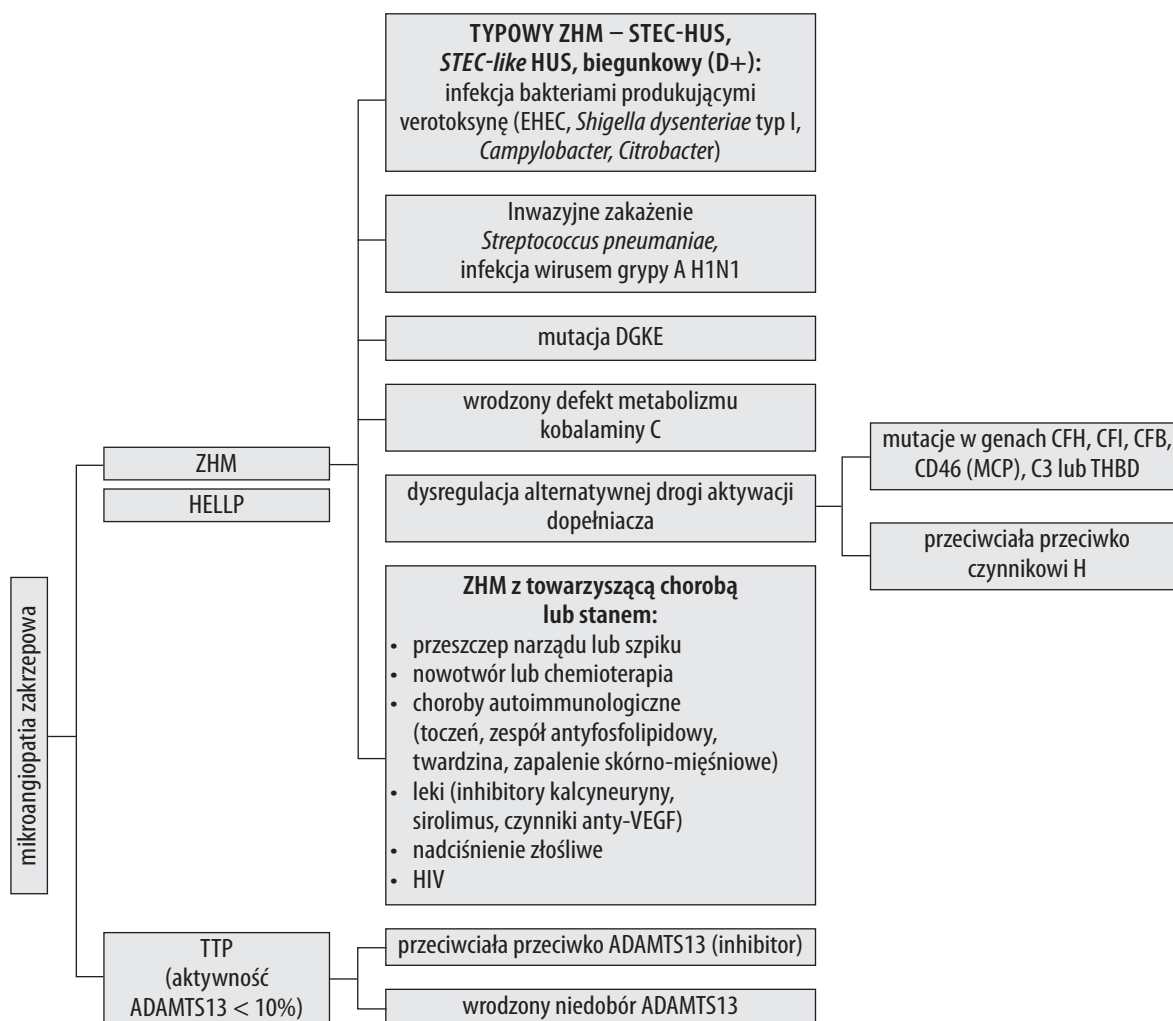
Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aZHM) stanowi 11,9% [2] wszystkich zachorowań na ZHM i w 60–70% przypadków jest spowodowany mutacjami genetycz-

ny w obrębie alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza, najczęściej (20–30%) skutkującymi utratą funkcji czynnika H (*complement factor H* – CFH), rzadziej (4–10%) czynnika I (*complement factor I* – CFI), CD46 (5–15%; inaczej: MCP – *membran cofactor protein* – błonowy kofaktor białkowy), sporadycznie występują także mutacje skutkujące zyskaniem funkcji, np. mutacje czynnika B lub składowej C3 [1, 5, 6]. Obecnie hematolodzy i nefrolodzy są zgodni, że termin aZHM powinien być zarezerwowany dla pacjentów z ZHM bez współistniejącej choroby [1]. Niezależnie od definicji wskazującej na odrębność mechanizmu aZHM, choroba ta może się ujawniać w przebiegu dodatkowych schorzeń, będących bodźcem do niekontrolowanego pobudzenia dopełniacza. Biegunka poprzedzająca rozwój mikroangiopatii wskazuje na tZHM, jednak niezbyt jelitowy może także poprzedzać pierwszy epizod aZHM.

PATOFIZJOLOGIA

Przyczyną wszystkim mikroangiopatii wewnątrznaczyniowych, w tym ZHM, jest uszkodzenie śródbłonna małych naczyń przez bakterie, wirusy, leki lub aktywację alternatywnej drogi dopełniacza.

W przypadku tZHM werotoksyny uwalniane z komórek bakteryjnych wnikają do komórek śródbłonna, wyzwalają z nich multimery czynnika von Willebranda i prowadzą do ich śmierci [7, 8]. Duża liczba receptorów Gb3, z którymi łączą się werotoksyny, znajduje się w śródbłonku tętniczek doprowadzających, włóscinek kłębuszków nerkowych oraz cewek proksymalnych. Receptory te występują także w obrębie innych narządów, czym tłumaczy się



TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura) – zakrzepowa plamica małopłytkowa, ADAMTS13 – metaloproteinaza rozkładająca czynnik von Willebranda, HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes levels, low platelet count) – hemoliza, zwiększone stężenie enzymów wątrobowych, małopłytkowość, EHEC (enterohemorrhagic Escherichia coli) – enterokrwotoczny szczep Escherichia coli, STEC (Shiga toxin-producing Escherichia coli) – szczep Escherichia coli wytwarzający toksynę Shiga, HUS (haemolytic-uraemic syndrome) – zespół hemolityczno-mocznicowy, CFH (complement factor H) – czynnik H, CFI (complement factor I) – czynnik I, CD46 (MCP) – błonowy kofaktor białkowy (membrane cofactor protein), C3 (complement component 3) – składowa C3 dopełniacza

RYCINA 1. Podział mikroangiopatii zakrzepowych ze względu na przyczynę (za Loirat i wsp. [1])

obecność pozanerkowych ognisk ZHM. Ponadto werotoksyna uwrażliwia komórki cewek nerkowych na toksyczne działanie hemu wyzwolonego ze zhemolizowanych erytrocytów [7, 8]. Skutkiem uszkodzenia komórek śródbłoka i uwolnienia czynnika von Willebranda jest aktywacja i agregacja płytek krwi, zwężenie światła drobnych naczyń, a w efekcie mechaniczne niszczenie erytrocytów w ich świetle [7]. Wynikiem zachodzącej hemolizy jest obniżenie liczby płytek krwi, niedokrwistość, podwyższenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz bilirubiny.

W przypadku najczęstszej formy aZHM (z utratą funkcji czynnika H, czynnika I, CD46, mutacją czynnika B lub składowej C3) defekt genetyczny dotyczy białek biorących udział w alternatywnej drodze aktywacji dopełniacza. W efekcie czynnik wyzwalaający, np. infekcja lub ciąża, powoduje niekontrolowaną aktywację alternatywnej drogi dopełniacza, a co za tym idzie – formowanie kompleksu atakującego błonę (MAC) i uszkodzenie komórek śródbłoka, co prowadzi do wewnątrznaczyniowego wykrzepiania [7].

Patomechanizm ZHM spowodowany inwazyjnym zakażeniem *Streptococcus pneumoniae* jest niezależny od mutacji genetycznych i nie do końca poznany. Przypuszcza się, że uwalniana przez bakterie neuraminidaza odślania antygen Thomsena-Friedenreicha (antygen T) na erytrocytach, płytkach krwi oraz komórkach kłębuszków nerkowych. W osoczu występują naturalne przeciwciała IgM przeciwko zwykle ukrytemu antygenowi T. Efektem połączenia przeciwciał z antygenem Thomsena-Friedenreicha jest aglutynacja erytrocytów i hemoliza [9].

OBJAWY

W ciągu 3–8 dni po ekspozycji na EHEC u 38–60% osób rozwija się biegunka, a u 3–9% tZHM [5, 10]. W przypadku epidemii liczba ta może wzrosnąć do 20% [5]. Do czynników ryzyka zachorowania oprócz wieku poniżej 5 lat należy stosowanie leków hamujących perystaltykę przewodu pokarmowego [10]. Dyskusyjne pozostaje stosowanie antybiotyków w przypadku biegunki

spowodowanej EHEC. Laundera i wsp. uważają, że uszkodzenie bakteryjnego DNA na skutek antybiotykoterapii może powodować zwiększenie ekspresji genów kodujących werotoksyny i wzrost ryzyka tZHM [11].

Typowe objawy to osłabienie, obrzęki lub rzadziej cechy odwodnienia na skutek długotrwałej biegunki, oliguria lub anuria, bladożółte zabarwienie powłok skórnych, nadciśnienie tętnicze (NT), ból brzucha oraz powiększenie wątroby, wybroczyny na skórze i błonach śluzowych. Choroba, poza nerkami, może także obejmować ośrodkowy układ nerwowy (OUN), mięsień sercowy lub układ pokarmowy [6].

Zwykle pierwszym laboratoryjnym wskaźnikiem mikroangiopatii zakrzepowej jest zmniejszenie liczby płytek krwi, a jej ponowne zwiększenie uznawane jest za pierwszy objaw zdrowienia [12].

ROKOWANIE

W typowym ZHM w ostrej fazie choroby śmiertelność wśród dzieci wynosi 2,9% [13]. Po ostrej fazie całkowite wyzdrowienie obserwuje się u 70% chorych [14], przewlekła choroba nerek rozwija się u 25% pacjentów [10]. Innymi odległymi powikłaniami są: nadciśnienie tętnicze, białkomocz lub mikroalbuminuria. Czynniki związane z gorszym odległym rokowaniem są: oliguria trwająca powyżej 10 dni lub anuria dłuższa niż 5 dni [14], konieczność leczenia nerkozastępczego [16], leukocytoza powyżej $20 \times 10^3/\mu\text{l}$ stwierdzana na początku choroby [17], wiek poniżej 12 miesięcy [15] oraz zakrzepy w ponad 50% kłębuszków w badaniu histopatologicznym biopsji nerki [16].

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena przyczyn i przebiegu klinicznego ZHM u dzieci hospitalizowanych w 2016 r. w Katedrze i Klinice Pediatrii i Nefrologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

MATERIAŁ I METODY

Przeanalizowano historie chorób 15 dzieci z rozpoznaniem ZHM hospitalizowanych w okresie od stycznia do grudnia 2016 r.

U wszystkich dzieci analizowano wybrane parametry kliniczne: występowanie biegunki trwającej powyżej 24 godzin w ciągu 14 dni poprzedzających zachorowanie, czas trwania bezmoczności lub skąpomoczności (diureza poniżej 0,5 ml/kg m.c./godzinę przez 6 godzin), metodę i czas leczenia nerkozastępczego, występowanie nadciśnienia tętniczego w ostrym okresie choroby i w odległej obserwacji oraz występowanie objawów pozanerkowych.

Oceniono wybrane wskaźniki laboratoryjne krwi obwodowej: stężenie mocznika i kreatyniny, morfologię, stężenie LDH, bilirubiny, kwasu moczowego, CRP. Wy-

konano też badanie ogólne moczu. Metodą Schwartza wyliczono eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) wg wzoru: $eGFR = 0,413 \times \text{wzrost w centymetrach} / \text{stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl}$.

Zespół hemolityczno-mocznicowy rozpoznawano na podstawie typowej triady objawów. W celu wykluczenia ONN w przebiegu TTP u wszystkich dzieci oznaczono aktywność oraz stężenie inhibitora ADAMTS13.

W celu identyfikacji przyczyny ZHM wykonano następujące badania:

- posiew kału w kierunku EHEC wraz z oceną metodą *real time* PCR obecności genów Stx1 i Stx2 kodujących werotoksyny 1 i 2 (Amplisens EHEC – FRT PCR, Rosja),
- miano przeciwciał dla lipopolisacharydów *Escherichia coli* grup serologicznych O26, O103, O111, O121, O145 i O157 w klasach IgA, IgG i IgM,
- całkowita aktywność hemolityczna dopełniacza (CH50) i stężenia składowych dopełniacza C3 i C4.

Wskazaniami do dializy były bezmocz lub skąpomocz z eGFR poniżej 35 ml/min/1,73 m² lub konieczność zwiększenia podaży płynów [koncentrat krwinek czerwonych (KKCz), żywienie parenteralne] przy braku skuteczności stymulacji diurezy lekami moczopędnymi. W leczeniu nerkozastępczym stosowano ciągłą żyłno-żylną hemodiafiltrację (CVVHDF), hemodializę (HD) lub dializę otrzewnową (DO).

W przypadku znacznej niedokrwistości (hemoglobina poniżej 8 g/dl) stosowano KKCz 5–10 ml/kg m.c./wlew. W przypadku małopłytkowości (poniżej $50 \times 10^3/\mu\text{l}$) i konieczności wykonania procedur inwazyjnych przetaczano koncentrat krwinek płytkowych (KKP). W razie podejrzenia aZHM stosowano terapeutyczne wlewy świeżo mrożonego osocza (*fresh frozen plasma* – FFP) 10–20 ml/kg m.c./wlew oraz plazmaferezy.

Okres obserwacji wynosił 11–18 miesięcy od rozpoznania ZHM.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Do oceny zależności pomiędzy badanymi parametrami (ciężkością przebiegu ocenianą na podstawie czasu trwania bezmoczności lub skąpomoczności a wynikami badań laboratoryjnych: leukocytozą przy przyjęciu, minimalną liczbą płytek krwi, minimalnym stężeniem hemoglobiny oraz maksymalnym stężeniem mocznika, kreatyniny i LDH) użyto współczynnika korelacji rang Spearmana. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

WYNIKI

W 2016 r. z powodu ZHM hospitalizowano w naszym ośrodku 15 dzieci w wieku od 7 miesięcy do 15 lat (średni wiek 4,5 roku). Większość zachorowań (60%) wystąpiła w okresie od czerwca do września. Biorąc pod uwagę przebieg kliniczny oraz wywiad rodzinny, rozpoznano 13 przypadków tZHM (86%) oraz 2 przypadki aZHM.

U 13 dzieci wystąpienie objawów ZHM poprzedzała biegunka, w tym u 6 dzieci z obecnością krwi w stolcu. U 1 dziecka chorobę poprzedzała biegunka, jednak dodatni wywiad rodzinny wskazywał na atypową etiologię ZHM – dwóch braci matki dziecka z powodu aZHM otrzymało przeszczep nerki, trzeci zmarł w młodym wieku z powodu ostrej niewydolności nerek. U drugiego dziecka z aZHM zachorowanie poprzedzała gorączka oraz wymioty, a wywiad rodzinny w kierunku aZHM lub innych chorób nerek był ujemny.

Dziesięciu pacjentów (w tym 2 z aZHM) pochodziło z terenów wiejskich, ale tylko 1 pacjent miał bezpośredni kontakt z bydłem domowym, u 5 ustalono potencjalny kontakt pośredni: 1 przebywał w domu weterynarzy pracujących z bydłem, rodzice jednego z dzieci zajmowali się hodowlą bydła domowego, 1 pacjent jadł warzywa z przydomowego ogródka nawożonego obornikiem, 1 pił niepasteryzowane mleko, 1 pochodził z terenów, gdzie stwierdzano zanieczyszczenie wody bakterią *E. coli*.

Objawy ZHM wystąpiły po 1–14 dniach (średnio 6,7 dnia) od początku biegunki. U 5 dzieci z posiewu kału wyhodowano *E. coli*, ale tylko u 2 z nich stwierdzono szczepy potencjalnie werotoksyczne O128 i O26. U żadnego dziecka metodą PCR nie wykryto genu kodującego produkcję werotoksyn 1 lub 2. Badania serologiczne wykonano u 14 dzieci, potwierdzono obecność przeciwciał przeciwko szczepom werotoksycznym *E. coli* (O26, O145, O157) u 9 dzieci z tZHM, w tym u 1, u którego zachorowania nie poprzedzała biegunka.

Dokładne dane dotyczące charakterystyki biegunki u dzieci z ZHM przedstawiono w tabeli 1.

Pierwszym objawem ZHM zauważanym przez opiekunów dzieci były obrzęki powiek lub całej twarzy, które wystąpiły u 12 pacjentów. U 2 dzieci, u których nie występowały obrzęki, obecne były cechy odwodnienia. Typowe były także: apatia, zmniejszenie diurezy, wymbroczyny i krwiomocz. Anuria wystąpiła u 9 dzieci (60%), a skąpomocz u 5 (33%). Objawem rzadko zgłaszanym przez opiekunów, a często zauważanym przy przyjęciu do szpitala było blade lub woskowożółte zabarwienie skóry.

U wszystkich pacjentów przy przyjęciu stwierdzano klasyczną triadę objawów: małopłytkowość, niedokrwistość oraz cechy ostrego uszkodzenia nerek. U opisywanych pacjentów liczba płytek obniżała się do $6\text{--}96 \times 10^3/\mu\text{l}$, średnio do $32 \times 10^3/\mu\text{l}$ (u 10 pacjentów poniżej $30 \times 10^3/\mu\text{l}$). Małopłytkowość utrzymywała się przez 1–10 dni (średnio 7 dni) u dzieci z tZHM i 23–85 dni u dzieci z aZHM. Najniższe stężenie hemoglobiny (HGB) wynosiło 5,1–7,9 g/dl (średnio 6,5 g/dl), a niedokrwistość utrzymywała się przez 2–23 dni (średnio 12,4 dnia) u dzieci z tZHM i przez 53–94 dni u dzieci z aZHM. Wszystkie dzieci wymagały przetoczenia KKCz.

Spośród 15 pacjentów u 7 stwierdzono zmniejszenie stężenia składowej C3 dopełniacza oraz u 7 składowej C4, jednak tylko u 2 dzieci z aZHM oraz 1 dziecka

z tZHM występowało zmniejszenie C3 przy prawidłowym C4. Warto zaznaczyć, że u dziecka z tZHM stężenie C3 wynosiło 85,9 mg/dl (norma 88–201 mg/dl), a więc niewiele poniżej dolnej granicy normy. U pozostałych dzieci z tZHM występowało albo zmniejszenie jedynie składowej C4 (3 dzieci) albo obu składowych (4 dzieci). Obniżenie CH50 stwierdzono jedynie u 2 dzieci z aZHM. Wyniki badań laboratoryjnych dzieci z ZHM przedstawiono w tabeli 2.

Spośród wszystkich pacjentów 11 (73%) wymagało wdrożenia leczenia nerkozastępczego (w tym 2 z aZHM). Znacznie podwyższone wykładniki funkcji nerek i bezmocz w większości przypadków stwierdzano już przy przyjęciu. U dzieci z tZHM maksymalne stężenie kreatyniny występowało zwykle w ciągu pierwszych 4 dni hospitalizacji (od 1. do 14. dnia), a u dzieci z aZHM parametry funkcji nerek miały tendencję do narastania w kolejnych tygodniach leczenia. Wskazaniem do dializoterapii u 9 dzieci był bezmocz, u 1 skąpomocz oraz wysokie parametry niewydolności nerek (eGFR 13 ml/min/1,73 m²), a u 1 skąpomocz z eGFR 17 ml/min/1,73 m² oraz konieczność zwiększenia podaży płynów w związku z żywieniem parenteralnym. Czas trwania bezmoczności lub skąpomoczności w tZHM wynosił 2–14 dni (średnio 6 dni). Jako metodę leczenia nerkozastępczego najczęściej stosowano CVVHDF, rzadziej DO lub HD. Czas leczenia nerkozastępczego w tZHM wynosił 2–11 dni (średnio 6,8 dnia). U wszystkich dzieci z typowym ZHM stwierdzano normalizację parametrów funkcji nerek w ciągu 6–60 dni od zachorowania (średnio 30 dni), a po 11–18 miesiącach od rozpoznania u żadnego nie występował białkomocz ani mikroalbuminuria. U dzieci z aZHM stosowano wlewy FFP, a następnie plazmaferezy, jednak nie uzyskano poprawy funkcji nerek. Po 3 miesiącach leczenia u obojga pacjentów rozpoznano przewlekłą chorobę nerek w stadium V. Obecnie są oni dializowani otrzewnowo, jeden pozostaje w bezmoczności, u drugiego po 4 miesiącach od zachorowania odnotowano powrót diurezy do ok. 600 ml/m²/dobę, co jednak nie skutkowało poprawą biochemicznych wykładników funkcji nerek. Dane dotyczące przebiegu choroby przedstawiono w tabeli 3.

Nadciśnienie tętnicze rzadko stwierdzano w początkowej fazie choroby, jednak w trakcie hospitalizacji wystąpiło ono u 9 dzieci z ZHM (60%) – w tym u 2 z aZHM oraz u 7 z tZHM. U 2 dzieci z aZHM NT było ciężkie i odporne na leczenie, a u pozostałych pacjentów osiągnęto zadowalający efekt, stosując jeden lek hipotensyjny. U 6 dzieci z tZHM NT ustąpiło po normalizacji parametrów funkcji nerek lub w ciągu roku od zachorowania, u pozostałych (w tym 2 z aZHM) konieczne jest przewlekłe leczenie hipotensyjne.

Objawy pozanerkowe wystąpiły u 3 dzieci. U 1 dziewczynki z tZHM (7%) doszło do udaru niedokrwienego, a u chłopca z aZHM wystąpił zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). U obojga dzieci objawy neurologiczne ustąpiły całkowicie. U dziewczynki z aZHM

TABELA 1. Charakterystyka zespołu hemolityczno-mocznicowego u dzieci hospitalizowanych na Oddziale Klinicznym Pediatrii i Nefrologii w 2016 r.

Pacjent	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Płeć	M	K	K	K	M	K	K	K	K	M	K	K	M	K	M
Wiek	4 lata	2 lata i 6 miesięcy	11 lat	3 lata	6 lat	15 lat	3 lata	2 lata i 6 miesięcy	1 rok i 6 miesięcy	2 lata	7 miesięcy	2 lata	6 lat	7 lat	10 miesięcy
Data zachorowania	II	V	VI	VII	VII	VII	VII	VIII	VIII	IX	IX	X	X	X	X
Typ ZHM	tZHM	tZHM	tZHM	tZHM	tZHM	tZHM	tZHM	tZHM	tZHM	tZHM	tZHM	tZHM	tZHM	aZHM: mutacja CD46, CFH i C3	aZHM: mutacja CFHR1/CFHR3 i CFH
Biegunka	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	nie
Krwista biegunka	tak	tak	tak	nie	tak	nie	nie	nie	nie	tak	tak	nie	nie	nie	nie
Czas od wystąpienia biegunki do rozpoznania ZHM (dni)	3	4	8	7	4	10	1	6	6	14	14	brak biegunki	7	4	brak biegunki
Antybiotykoterapia przed posiewem kału	tak – brak danych ujemny	nie	nie	NF	CTR, MTZ, VAN	nie	CTR	nie	CXM	NF	CXM	nie	nie	nie	nie
Posiew kału	ujemny	<i>E. coli</i> 026/025	<i>E. coli</i> 026	<i>E. coli</i> 0145	ujemny	<i>E. coli</i> 0128	ujemny	ujemny	ujemny	<i>E. coli</i>	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny
Werotoksyna	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
Serologia <i>E. coli</i> (IgM, IgA oraz IgG)	nie oznaczano	<i>E. coli</i> 026	<i>E. coli</i> 026	<i>E. coli</i> 0145	<i>E. coli</i> 0157	ujemna (0128 nie jest badana)	ujemna	<i>E. coli</i> 026	<i>E. coli</i> 026	<i>E. coli</i> 026	ujemna	<i>E. coli</i> 0157	<i>E. coli</i> 026	ujemna	ujemna

tZHM – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, aZHM – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, CFH (complement factor H) – czynnik H, CFi (complement factor I) – czynnik I, CFB (complement factor B) – czynnik B, CD46 (MCP) – białony kofaktor białkowy (membrane cofactor protein), C3 (complement component 3) – składowa C3 dopełniacza, CTR – ceftriakson, MTZ – metronidazol, VAN – wanlomycyna, CXM – cefuroksym, NF – rifunoksazyd

TABELA 2. Wyniki badań laboratoryjnych dzieci z zespołem hemolityczno-mocznicowym

Pacjent	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
WBC na początku choroby (tys./ μ l)	10,9	10,4	11,3	12,2	11,6	12,6	12,9	13,0	9,4	13,6	20,5	12,5	16,0	11,6	12,6
PLT – minimalnie (tys./ μ l)	9	53	64	12	29	61	26	9	52	96	6	27	13	14	16
HGB – minimalnie (g/dl)	7,2	6,9	5,6	7,3	6,7	6,1	6,1	6,4	7,9	7,0	6,3	7,6	5,4	5,1	6,2
LDH – maksymalnie (U/l)	10342	2317	8594	7714	18832	6283	14101	8432	3776	3854	7054	4300	10471	16860	3657
Bilirubina – maksymalnie (mg/dl)	2,9	1,4	1,5	2,5	1,1	1,8	1,9	1,6	1,3	1,5	1,4	2,6	2,0	4,9	0,8
Mocznik – maksymalnie (mg/dl)	211	115	499	162	200	468	152	221	93	75	101	256	287	270	112
Kreatynina – maksymalnie (mg/dl)	2,7	0,6	17,6	2,6	5,3	13,4	4,6	4,7	1,6	1,0	2,8	2,7	5,4	8,3	4,4
eGFR – minimalnie (ml/min/1,73 m ²)	17	66	bezmocz	17	bezmocz	bezmocz	bezmocz	bezmocz	22	40	bezmocz	13	bezmocz	bezmocz	bezmocz
Kwas moczowy – maksymalnie (mg/dl)	10,9	5,0	19,8	7,8	8,8	19,1	5,3	8,2	9,1	7,9	11,6	9,1	11,8	14,9	6,4
CRP przy przyjęciu (mg/dl)	3,6	< 0,5	< 0,5	0,8	6,2	< 0,5	5,0	5,2	< 0,5	0,1	0,9	3,4	2,3	0,4	< 0,5
Białkomocz – maksymalnie (mg/dl)	4935	93	900	3498	2055	1333	267	> 300	354	> 300	1114	2416	767	1507	6161
ADAMTS13 – aktywność (norma: 40–130%)	56	100	65	71	74	96	78	112	117	110	63	100	72	88	87
ADAMTS13 – inhibitor (norma: < 12 j./ml)	1	2	3	8	2	4	3	2	4	8	31	5	3	1	10
CH50 (norma: 70–180 uEq/ml)	157	126	174	186	75	183	101	117	105	154	88	105	208	18	48
C3 (norma: 88–201 mg/dl)	106,0	95,2	80,5	104,0	52,7	97,5	85,9	93,1	80,2	97,7	45,7	85,5	nie oznaczono	68,5	37,9
C4 (norma: 16–47 mg/dl)	17,3	20,1	14,8	15,6	7,4	21,7	16,8	15,5	12,9	17,9	7,2	12,3	nie oznaczono	41,7	18,5

TABELA 3. Przebieg kliniczny zespołu hemolityczno-mocznicowego u dzieci hospitalizowanych na Oddziale Klinicznym Pediatrii i Nefrologii w 2016 r.

Pacjent	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Objawy kliniczne przy przyjęciu	obrzęki, krwimocz, wybroczny, bladeść powłok skórnych	cechy odwodnienia, żółtaczka	obrzęki, wybroczny, apatia, bladeść powłok skórnych	obrzęki, wybroczny, apatia, bladeść powłok skórnych	obrzęki, bladeść powłok skórnych	cechy odwodnienia, osłabienie, bladeść powłok skórnych	obrzęki	obrzęki	obrzęki	obrzęki	obrzęki	obrzęki	obrzęki	krwimocz	obrzęki
Czas trwania bezmoczową pomocą (dni)	0/6	0	5	0/4	14	2	14	6	0/2	0/4	8	0/5	2	90	stały
Metoda leczenia nerkozastępczego	DO	brak	HD	brak	HD	CVVHDF	CVVHDF, HD	CVVHDF, HD	brak	brak	CVVHDF	DO	CVVHDF	HD, DO	CVVHDF, DO
Czas trwania leczenia nerkozastępczego (dni)	5	0	6	0	9	2	11	10	0	0	9	6	4	przewlekle	przewlekle
Czas trwania małopłytkowości (dni)	7	1	5	8	9	7	9	10	7	4	10	7	7	85	23
Czas trwania niedokrwistości (dni)	14	2	11	8	17	14	14	23	9	6	18	13	12	94	53
Leczenie hipotensyjne	amlodypina	nie	amlodypina	nie	nie	amlodypina	amlodypina	amlodypina	nie	nie	amlodypina	nie	amlodypina	amlodypina, enalapril, kaptopril, metanolol, labetalol, klonidyna	amlodypina, enalapril, kaptopril, dihidralazyne, metanolol, labetalol, nifedypina
Leczenie hipotensyjne po 12 miesiącach	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	tak – brak informacji jakże	nie	nie	amlodypina, enalapril, metanolol	kaptopril, metanolol
Leczenie preparatami (liczba jednostek) kriopochodnymi	KKcz	3	1	2	5	5	4	7	3	1	6	2	6	11	12
	KKP	1	0	1	0	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0
	FFP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	5	17
	krioprecypitat	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Plazmaferezy	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	17	8
Objawy pozanerkowe	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	PRES	niewydolność serca

w 2. miesiącu choroby stwierdzono obniżoną frakcję wyrzutową serca oraz umiarkowaną niedomykalność zastawki mitralnej. Po roku od zachorowania na podstawie badania echokardiograficznego rozpoznano kardiomiopatię rozstrzeniową (z frakcją wyrzutową 33%).

W toku dalszej diagnostyki u 1 dziecka z aZHM stwierdzono warianty genów CFH (heterozygota rs2274700, rs3753396 i rs1065489), CD46 (heterozygota rs1962149, rs7144) i składowej C3 dopełniacza [heterozygota wariant c.941C>T(rs1047286) i c.304C>G(rs2230199)] związane z podwyższonym ryzykiem aZHM oraz ADAMTS13 (homozygota wariant c.1342C>G) związany z podwyższonym ryzykiem TTP. U 2. dziecka wykryto homozygotyczną mutację CFHR1/CFHR3 (CFH-related protein, rs1061147 i rs1061170) oraz warianty genów CFH (homozygota rs2274700) i CFHR4 (rs3785341) związane z podwyższonym ryzykiem aZHM, a także przeciwciała przeciwko czynnikowi H w mianie 134 AU/ml (norma < 100 AU/ml).

U żadnego pacjenta nie stwierdzono zaburzeń aktywności ADAMTS13, u 1 (pacjent nr 11) wykryto podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko ADAMTS13 (inhibitor ADAMTS13) przy prawidłowej aktywności tej metaloproteiny.

U naszych pacjentów ani przebieg kliniczny, ani badania laboratoryjne nie wskazywały na obecność inwazyjnej choroby spowodowanej *Streptococcus pneumoniae* mogącej być przyczyną ZHM. U 2 dzieci o odmiennym przebiegu choroby, u których podejrzewano aZHM, wykluczono defekt metabolizmu kobalaminy C na podstawie oznaczenia stężenia homocysteiny w surowicy. Stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy czasem trwania bezmoczności lub skąpomoczności a maksymalnym stężeniem LDH w surowicy ($r = 0,66671$, $p = 0,01282$). Pozostałe parametry nie korelowały z czasem trwania anurii lub oligurii.

OMÓWIENIE

W 2016 r. w Klinice Pediatrii i Nefrologii WUM odnotowano znaczny wzrost zachorowalności na ZHM – chorobę rozpoznano u 15 dzieci, podczas gdy w latach poprzednich stwierdzano rocznie 2–4 zachorowań. Podobny trend odnotowano w całej Polsce: w 2016 r. rozpoznano ZHM u 51 dzieci, w 2014 r. u 28, a w 2015 r. u 25 dzieci (dane z polskiego rejestru HUS). Dziewięćro dzieci (8 z 13 z tZHM i 1 z 2 z aZHM) było w wieku zwiększonego ryzyka zachorowania na ZHM (poniżej 5 lat). Odnotowano sezonowość zgodną z obserwacjami innych autorów [17]. U 86% dzieci rozpoznano tZHM, podobnie jak w literaturze, gdzie szacuje się, że tZHM jest przyczyną 88,1% wszystkich ZHM [2].

Spśród naszych pacjentów 6 miało bezpośredni lub pośredni kontakt z bydłem domowym lub innymi produktami, które mogły być źródłem zakażenia EHEC. W okresie od grudnia 2016 r. do maja 2017 r. w Niemczech odnotowano wzrost zachorowalności na ZHM

spowodowany infekcją EHEC O157 [18]. Zarówno w Polsce, jak i w Niemczech przyczyna wzrostu zachorowalności pozostaje nieznana. W Niemczech za możliwe źródło zakażenia uznano mielone mięso sprzedawane w jednej z sieci marketów. Przyczyną wzrostu zachorowalności w Polsce w 2016 r. może być wysoka średnia temperatura powietrza w 2015 r. (dla okolic Warszawy 11°C, w latach 1971–2000 8°C) oraz łagodna zima. Grudzień 2015 r. był najcieplejszy w historii pomiarów instrumentalnych na obszarze niemal całej Polski [19]. Trudno jednak ustalić zależność pomiędzy wzrostem zachorowalności na ZHM a zmianami klimatycznymi w sytuacji, gdy etiologia choroby pozostaje w większości przypadków niepewna.

U naszych pacjentów z tZHM biegunka poprzedzała objawy mikroangiopatii zakrzepowej o średnio 7 dni, wg literatury objawy ZHM występują zwykle po upływie 6 dni od początku biegunki [2]. U 1 dziecka, u którego tZHM rozpoznano na podstawie podwyższonego miana przeciwciał przeciwko *E. coli* O157, zachorowania nie poprzedzała infekcja przewodu pokarmowego. Biegunka miała charakter krwisty u 6 dzieci (46%) z tZHM, tj. rzadziej niż w danych z piśmiennictwa, gdzie odsetek ten wynosi 74% [17]. Typowy, biegunkowy ZHM zwykle potwierdza dodatni posiew kału w kierunku EHEC oraz obecność werotoksyny. U naszych pacjentów posiewy kału pobrane były po upływie 3–14 dni od początku biegunki, były częściej dodatnie u pacjentów, u których od początku biegunki minęło powyżej 6 dni (66%) niż poniżej 6 dni (14%). Wyniki te są odmiennie niż w pracy Mele i wsp., którzy podają, że posiewy kału pobrane w ciągu 6 dni od wystąpienia pierwszych objawów infekcji są dodatnie w 90%, a pobrane później jedynie w 30% [10]. Siedmiu dzieci przed pobraniem posiewu kału otrzymało antybiotyki, co może tłumaczyć brak wzrostu bakterii w posiewie kału.

W przypadku ujemnych wyników posiewów kału oraz badania PCR w kierunku werotoksyny przydatne może być oznaczenie miana przeciwciał dla lipopolisacharydów *E. coli* grup serologicznych O26, O103, O111, O121, O145 i O157 w klasach IgA, IgG i IgM [20]. Na tej podstawie za przyczynę 50% tZHM można uznać *E. coli* O26 (6 z 12 pacjentów z tZHM, u których zbadano stężenie przeciwciał), podczas kiedy według danych z literatury odpowiada ona za ok. 13% zachorowań [4].

Na podstawie obserwacji zachorowań na tZHM w Szkocji w 2010 r. stwierdzono cięższy przebieg ZHM o etiologii *E. coli* O26 (z dłuższym średnim czasem trwania bezmoczności, częstszym występowaniem objawów ze strony OUN i zajęciem mięśnia sercowego oraz koniecznością hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki) niż w przypadku najczęściej występującej *E. coli* O157 [21]. Wśród naszych pacjentów nie zaobserwowano podobnej zależności – co prawda objawy ze strony OUN stwierdzono właśnie u dziecka, u którego wykryto podwyższone miano przeciwciał przeciwko *E. coli* O26, jednak czas trwania bezmoczności lub skąpomoczności były krótsze u dzieci

z przeciwciałami przeciwko *E. coli* O26 niż w pozostałych przypadkach tZHM. W całej grupie dzieci z tZHM mediana trwania bezmoczem lub skąpomoczem wynosiła 5 dni, co jest zbliżone do danych z populacji amerykańskiej, gdzie mediana trwania bezmoczem lub skąpomoczem wynosiła 6 dni [17]. Nasi pacjenci nieco częściej (72%), niż jest to opisywane w literaturze (Loirat i wsp. 50% [1]), wymagali leczenia nerkozastępczego. Częstość występowania NT u pacjentów hospitalizowanych w naszej Klinice w 2016 r. wynosiła 60% i była także zbliżona do wyżej wspomnianych danych amerykańskich, gdzie NT stwierdzono u 64% dzieci z ZHM. Po 11–18 miesiącach od zachorowania jedynie 1 dziecko po przebytym typowym ZHM wymaga leczenia hipotensyjnego. Jest to znacząco mniej niż obserwowano w populacji litewskiej, gdzie NT po roku występowało u 28,6% dzieci poniżej 1. roku życia oraz 12,5% powyżej 1. roku życia [14]. Warto zaznaczyć, że chłopiec ten zachorował w wieku 7 miesięcy, anuria trwała u niego ponad 5 dni, a leukocytoza przy przyjęciu wynosiła powyżej $20 \times 10^3/\mu\text{l}$, co według danych z literatury łączy się z większym ryzykiem rozwoju przewlekłego nadciśnienia tętniczego i gorszym rokowaniem [14, 15, 17].

Pozanerkowe objawy ZHM wystąpiły u obojga dzieci z aZHM. Wśród naszych pacjentów z tZHM częstość zająć OUN i mięśnia sercowego była znacząco niższa niż wg danych z piśmiennictwa, gdzie objawy ze strony OUN występowały u 20% pacjentów z tZHM i 16% z aZHM, a objawy uszkodzenia mięśnia sercowego odpowiednio w 2–5% i 2% [1].

U dzieci z aZHM w badaniach stwierdzono obniżenie składowej C3 dopełniacza przy prawidłowej C4 oraz obniżenie CH50. Obniżone stężenie C3 przy prawidłowym C4 jest charakterystyczne dla chorób przebiegających z aktywacją alternatywnej drogi dopełniacza, jednak nie jest ani charakterystyczne, ani konieczne do rozpoznania aZHM. W przypadku defektu genu CFH, który stwierdzono u obojga naszych pacjentów z aZHM, niskie stężenie C3 występuje u ok. 70% pacjentów [1]. Całkowita aktywność dopełniacza CH50 jest testem stosowanym w ocenie klasycznej drogi aktywacji dopełniacza, jednak może być obniżona w przypadku mutacji CFH oraz CD46 [5]. U obojga dzieci z aZHM stwierdzono niskie CH50, co w połączeniu z obniżonym stężeniem składowej C3 sugerowało mutację genu CFH, którą potwierdzono badaniem genetycznym. Na podstawie badań genetycznych dostępnych w Polsce u obojga dzieci stwierdzono współistnienie wariantu CFH z innymi mogącymi być przyczyną aZHM: CD46, C3, CFRHR4 oraz mutacje CFHR1/CFHR3. Ponadto u dziecka z mutacją CFHR1/CFHR3 stwierdzono przeciwciała przeciwko czynnikowi H w mianie 134 AU/ml. Współwystępowanie mutacji CFHR1 lub CFHR1/3 oraz podwyższonego miana przeciwciał anty-CFH zostało opisane przez wielu autorów [23]. Istotny może być fakt, że w przypadku mutacji CFHR1/CFHR2 może występować defekt naturalnego unieczynniania przeciwciał anty-CFH [24]. U jednego z dzieci stwierdzono także

wariant genu ADAMTS13 związany z podwyższonym ryzykiem TTP, który z uwagi na prawidłową aktywność ADAMTS13 wydaje się nieistotny klinicznie.

W przypadku aZHM leczeniem przyczynowym jest ekulizumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw składowej C5 dopełniacza. Najnowsze zalecenia postępowania w aZHM wskazują na liczne korzyści z rozpoczęcia leczenia już po wykluczeniu obecności werotoksyny oraz TTP (aktywność ADAMTS13 > 10%) [1]. W Polsce do sierpnia 2017 r. ekulizumab pozostaje poza listą leków refundowanych, a jego bardzo wysoka cena praktycznie uniemożliwia polskim pacjentom dostęp do tego leczenia.

Na uwagę zasługuje fakt, że u dzieci z tZHM stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy ciężkością przebiegu choroby definiowaną długością trwania bezmoczem lub skąpomoczem, a stężeniem LDH. Nie stwierdzono takiej zależności z innymi parametrami biochemicznymi lub morfologicznymi. Wcześniejsze nasze prace [20] oraz badania innych autorów [22] także wskazywały na korelację pomiędzy ciężkością przebiegu choroby a stężeniem LDH w surowicy krwi.

WNIOSKI

Wzrost zachorowalności na ZHM w 2016 r. mógł być spowodowany zakażeniami *E. coli* O26. W przypadku ujemnych posiewów kału w potwierdzeniu typowej etiologii ZHM przydatne może być oznaczenie miana przeciwciał dla lipopolisacharydów *E. coli*. U pacjentów z tZHM zwykle następuje szybki powrót funkcji nerek.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G i wsp. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 15-39.
- Ardissino G, Salardi S, Colombo E i wsp. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 465-473.
- <http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/newsletters/dcn/sum14/ecoli.html>. Dostęp: sierpień 2017.
- Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol* 2013; 2: 56-76.
- Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1035-1050.
- Noris M, Remuzzi G. Genetic abnormalities of complement regulators in haemolytic uremic syndrome: how do they affect patient management? *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 2-3.
- Adamczuk D, Bierzoja I, Roszkowska-Blaim M. Zespół hemolityczno-mocznicowy. *Nowa Pediatr* 2009; 2: 63-67.
- Myśliwiec M. Mikroangiopatie zakrzepowe – postępy w patogenezie, diagnostyce i leczeniu. *Nefrol Dial Pol* 2008; 12: 124-127.

9. Geary DF. Hemolytic uremic syndrome and streptococcus pneumoniae: improving our understanding. *J Pediatr* 2007; 151: 113.
10. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 399-420.
11. Lauanders N, Byrne L, Jenkins C i wsp. Disease severity of Shiga toxin-producing *E. coli* O157 and factors influencing the development of typical haemolytic uremic syndrome: a retrospective cohort study, 2009-2012. *BMJ Open* 2016; 6: e009933.
12. Bitzan M, Lapeyraque AL. Postinfectious Hemolytic Uremic Syndrome. W: Geary DF, Schaefer F (Ed.). *Pediatric Kidney Disease*. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2016: 653-732.
13. Mody RK, Gu W, Griffin PM i wsp. Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: clinical spectrum and predictors of in-hospital death. *J Pediatr* 2015; 166: 1022.
14. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L i wsp. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 2097.
15. Pundzienė B, Dobilienė D, Čerkauskienė R i wsp. Long-term follow-up of children with typical hemolytic uremic syndrome. *Medicina (Kaunas)* 2015; 51: 146-151.
16. Gagnadoux MF, Habib R, Gubler MC i wsp. Long-term (15-25 years) outcome of childhood haemolytic-uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1996; 46: 39.
17. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD i wsp. A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics* 1994; 94: 35-40.
18. Vygen-Bonnet S, Rosner B, Wilking H i wsp. Ongoing haemolytic uremic syndrome (HUS) outbreak caused by sorbitol-fermenting (SF) Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O157, Germany, December 2016 to May 2017. *Euro Surveill* 2017; 22. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.21.30541.
19. Instytut Meteorologii i Gospodarki Wodnej, Państwowy Instytut Badawczy. *Mapy klimatyczne dla Polski*. <http://www.imgw.pl/klimat/>. Dostęp: listopad 2016.
20. Leszczyńska B, Ziółkowska H, Podsiadły E i wsp. Diagnostic value of serological tests against verotoxigenic *Escherichia coli* in hemolytic uremic syndrome in children. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24: 1031-1036.
21. Pollock KG, Bhojani S, Beattie TJ i wsp. Highly virulent *Escherichia coli* O26, Scotland. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1777-1779.
22. Cobeñas CJ, Bresso PS, Lombardi LL i wsp. Relationship between red blood cell transfusion requirements and severity of renal disease during the acute stage of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 2115-2119.
23. Hofer J, Janecke AR, Zimmerhackl LB i wsp. Complement factor H-related protein 1 deficiency and factor H antibodies in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 407-415.
24. Grenda R, Jarmużek W, Rubik J i wsp. Favorable four-yr outcome after renal transplantation in a patient with complement factor H antibody and CFHR1/CFHR3 gene mutation-associated HUS. *Pediatr Transplant* 2015; 19: E130-E134.