

Trombotična mikroangiopatija u djece : uzroci, dijagnostika, liječenje, praćenje i ishod

Kosović, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:110841>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-13**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivona Kosović

**TROMBOTIČNA MIKROANGIOPATIJA U DJECE: UZROCI, DIJAGNOSTIKA,
LIJEČENJE, PRAĆENJE I ISHOD**

Diplomski rad

Akadska godina 2016./2017.

Mentor:

prof. dr. sc. Marijan Saraga

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | UVOD | 1 |
| 1.1. | TROMBOTIČNA MIKROANGIOPATIJA | 2 |
| 1.2. | HEMOLITIČKO UREMIČKI SINDROM | 2 |
| 1.2.1. | Tipični oblik HUS-a | 3 |
| 1.2.2. | HUS povezan s pneumokoknim streptokokom | 3 |
| 1.2.3. | Atipični oblik HUS-a | 4 |
| 1.2.4. | Klinička slika HUS-a | 4 |
| 1.2.5. | Dijagnostika HUS-a | 6 |
| 1.2.6. | Liječenje | 7 |
| 1.2.7. | Praćenje | 8 |
| 1.3. | TROMBOTIČNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA | 8 |
| 2. | CILJ ISTRAŽIVANJA | 10 |
| 3. | ISPITANICI I POSTUPCI | 12 |
| 3.1. | Ispitanici i materijali | 13 |
| 3.2. | Organizacija studije | 13 |
| 3.3. | Mjesto studije | 13 |
| 3.4. | Metode prikupljanja i obrade podataka | 13 |
| 3.5. | Opis istraživanja | 13 |
| 4. | REZULTATI | 14 |
| 5. | RASPRAVA | 32 |
| 6. | ZAKLJUČCI | 38 |
| 7. | POPIS CITIRANE LITERATURE | 40 |
| 8. | SAŽETAK | 44 |
| 9. | SUMMARY | 46 |
| 10. | ŽIVOTOPIS | 48 |

Zahvaljujem se svom mentoru prof. dr. sc. Marijanu Saragi na stručnom vodstvu, pomoći i susretljivosti pri izradi ovog rada. Bila mi je čast imati Vas za mentora.

Hvala mojoj obitelji, osobito roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i podršci tijekom cijelog mog školovanja. Na vašem primjeru sam naučila kakav čovjek želim biti. Hvala vam što ste uvijek vjerovali u mene.

Hvala mom Tomi na ljubavi, savjetima i osloncu kad je bilo najpotrebnije.

Hvala mojim prijateljima i kolegama koji su uljepšali moje studentske dane.

1. UVOD

1.1. TROMBOTIČNA MIKROANGIOPATIJA

Trombotična mikroangiopatija (TMA) je patološki termin koji se koristi za opisivanje okluzivne mikrovaskularne tromboze. Patološke značajke uključuju zadebljanje stijenke krvne žile, otekuće i odvajanje endotelne stanice od bazalne membrane, nakupljanje materijala u subendotelnom prostoru, opstrukciju lumena krvne žile i fragmentaciju eritrocita (1).

Kliničke značajke su trombocitopenija, mikroangiopatska hemolitička anemija te ishemija pojedinih organa. Simptomi ovise o zahvaćenim krvnim žilama i organima. Termin trombotična mikroangiopatija se najčešće povezuje uz hemolitičko uremički sindrom (HUS) i trombotičnu trombocitopeničnu purpuru (TTP). U TTP-u su dominantno zahvaćene neurološke endotelne stanice, što klinički rezultira neurološkim simptomima. Što se tiče HUS-a, TMA je primarna promjena u glomerulima pa ima za posljedicu akutno zatajenje bubrega. TTP i HUS se često opisuju zajedno zbog slične etiologije i činjenice da klinički može doći do preklapanja simptoma ovih dviju bolesti, dakle neuroloških simptoma u HUS-u i bubrežnih simptoma u TTP-u. U vrsti HUS-a koja se zove atipični HUS (aHUS) se češće javljaju ekstrarenalni znakovi bolesti u usporedbi s tipičnim HUS-om (1).

1.2. HEMOLITIČKO UREMIČKI SINDROM

Hemolitičko uremički sindrom je prvi put opisan 1955 od Gassera i sur. (2). Hemolitičko-uremički sindrom se definira kao kombinacija mikroangiopatske hemolitičke anemije sa trombocitopenijom i akutnim bubrežnim zatajenjem, čiji je indikator povišeni serumski kreatinin. Najčešće se pojavljuje u zdrave djece i često mu prethodi gastrointestinalni enteritis. HUS može utjecati i na druge organske sustave poput SŽS-a, a pojava groznice i neuroloških simptoma mogu otežati njegovo razlikovanje od trombotičke trombocitopenične purpure (2,3). HUS je i najčešći uzrok akutnog zatajenja bubrega u dječjoj dobi (4).

HUS se dijeli u nekoliko skupina, primjerice kao: postinfekcijski, posredovan komplementom ili povezan s nekim drugim koegzistirajućim čimbenicima kao što su trudnoća, zaraženost HIV-om, transplantacija, maligna bolest, autoimuna bolest, droge, maligna hipertenzija i druga stanja. Najčešći oblik je HUS uzrokovan infekcijom E. coli koja proizvodi Shiga toxin (STEC – Shiga toxin-producing Escherichia coli), koji se još naziva i enterohemoragičnim (EHEC – Enterohaemorrhagic Escherichia coli). Osim tog najčešćeg oblika, bitno je opisati atipični HUS (aHUS) koji je povezan s disregulacijom komplementa i

HUS povezan infekcijom bakterijom *Streptococcus pneumoniae*, koji se manifestira simultano s pojavom pneumonije (5,6).

1.2.1. Tipični oblik HUS-a

Tipični se javlja nakon proljeva (D+) dok je atipični uglavnom bez proljeva (D-). 90 % slučajeva HUS-a su povezane s infekcijom. Većina slučajeva tipičnog HUS-a je uzrokovana infekcijom *E. coli* koja stvara shiga toksin (STEC), a najčešće preko serotipa O157:H7, koji se ljudima prenosi preko raznih nositelja (7). Osim *E. coli*, HUS mogu uzrokovati i druge bakterije kao što su *Shigella* i *Campylobacter*. STEC se ne nalazi u fiziološkoj flori ljudi, no često je prisutna u crijevnoj flori stoke. Kontaminacija mesa se može dogoditi pri klanju i obradi stoke te se konzumiranjem kontaminiranog, nedovoljno termički obrađenog mesa može dogoditi infekcija. Infekcija se može dogoditi i konzumiranjem nepasteriziranog voća te sokova ili nekloriranom vodom. Rijetko se prenosi izravno s čovjeka na čovjeka. Kod 10-15% djece zaraženih *E. coli* O157:H7 nastane HUS. Ostaje nejasno zašto se u neke djece razvije TMA, pretpostavlja se da podloga leži u genetičkoj predispoziciji (1,8).

Kada STEC dospije do crijeva čovjeka, ona oslobađa snažni citotoksin koji ulazi u krvotok te uzrokuje ozljedu endotela na način da se citotoksini vežu na receptor globotriaosilceramida (Gb3) na plazma membranu ciljnih stanica. To vezanje posljedično kaskadnim putem uzrokuje apoptozu stanice, oslobađanje citokina i kemokina te aktivaciju trombocita. Taj proces uzrokuje disfunkciju endotelnih stanica te stvaranje mikrotromba koji dovode do okluzije i ishemije glomerula, koja zatim dovodi do akutnog bubrežnog zatajenja (9). Aktivacija i agregacija trombocita dovode do potrošne trombocitopenije, dok do hemolitičke anemije dolazi zbog mehaničkog oštećenja eritrocita prilikom prolaska kroz djelomično okludiranu krvnu žilu (8).

1.2.2. HUS povezan s pneumokoknim streptokokom

Infekcija pneumokoknim streptokokom (*Streptococcus pneumoniae*) također može uzrokovati HUS koji se najčešće prezentira bez proljeva (1). Kod osoba s pneumokoknom infekcijom HUS se javlja u 0,4-0,6% slučajeva. HUS povezan sa streptokokom (SPA-HUS *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome) čini oko 5% slučajeva HUS-a kod djece i 40% slučajeva HUS-a koji nisu povezani sa STEC-om. Postoji mogućnost da ima slučajeva SPA-HUS-a koji nisu pravilno dijagnosticirani zbog preklapanja simptoma s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK) i slučajeva gdje ove dvije bolesti

koegzistiraju (10,11). SPA-HUS nastaje zbog izloženosti Thomsen-Friedenreichovom (TF) antigenu. Taj antigen se nalazi na površini eritrocita, trombocita i glomerularnih endotelih stanica, ali je zamaskiran neuraminskom kiselinom. Svi serotipovi *S. pneumoniae* proizvode neuraminidazu, enzim koji uklanja neuraminsku kiselinu s površine stanica i na taj način čini TF antigen izloženim. IgM protutijela se zatim vežu na TF antigen što dovodi do imunološkog odgovora što kulminira oštećenjem eritrocita, trombocita i endotela. Neki pacijenti mogu imati i oštećenje jetrene funkcije, jer se TF antigen može naći i na površini hepatocita (1).

1.2.3. Atipični oblik HUS-a

Atipični HUS čini 5-10% slučajeva HUS-a (2). Atipični oblik karakterizira odsutnost bakterija koje proizvode shiga toksin te nastaje zbog disregulacije komplementa (12). Može se javiti sporadično i familijarno. Sporadično se javlja zbog raznih neenteričnih infekcija, lijekova, transplantacije, trudnoće, sistemskih bolesti, itd. Familijarno se javlja zbog nasljedne abnormalnosti regulatornih proteina sustava komplementa, faktora H, I ili B koji dovode do nemogućnosti supresije aktivacije komplementa (8). Mutacije gena koji kodiraju regulatorne proteine komplementa (npr. CFH, CFI, MCP) i komponente alternativnog puta C3 konvertaze (npr. C3 i CFB) ili anti-komplement faktor H autoantitijela su identificirane kod 60-70 % pacijenata s aHUS-om. Nedavne studije su identificirale i mutacije diacil-glicerol kinaze (DGKE), trombomodulina (THBD,CD141) u trombotičnim mikroangiopatijama, uključujući aHUS (13).

1.2.4. Klinička slika HUS-a

Tipični HUS se javlja najčešće u djece mlađe od 5 godina i u odrasloj dobi. Najčešće se zaraza javlja tijekom ljeta i potreban je samo mali broj bakterija da bi došlo do infekcije (4). U tipičnom obliku HUS-a proljev se javlja između 3-8 dana nakon unosa hrane kontaminirane STEC-om. U početku proljev je vodenast, dok kasnije postaje i krvav. Uz proljev se javljaju mučnina i povraćanje te bol u trbuhu. U nekim slučajevima se može javiti i groznica. Glavnu kliničku sliku predstavljaju hematološki i bubrežni nalazi (14).

U većine bolesnika obično se javljaju nespecifični simptomi poput slabosti, mučnine, povraćanja, blijedila te gubitka apetita. Glavni znak koji bi mogao upućivati na bolest je oligurija. Oligurija posljedično uzrokuje edem te hipertenziju koji su također klasični simptomi bolesti. Laboratorijski nalazi ukazuju na klasičan trijas bolesti: mikroangiopatska

hemolitička anemija, trombocitopenija i akutno oštećenje bubrega (14). Jedan od kliničkih znakova je i bljedilo te vrlo rijetko purpura i hematomi (2). Studije su pokazale i kako prisutnost neuroloških simptoma nije tako rijetka u STEC HUS-u, točnije zahvaća oko 3% tih bolesnika. Prisutnost neuroloških komplikacija nije povezana s većom smrtnošću ili ozbiljnijim neurološkim simptomima, ali je uočeno kako su gotovi svi pacijenti s neurološkim komplikacijama imali teže oštećenje bubrega koje je zahtijevalo dijalizu (15).

Spontano povlačenje bolesti uglavnom nastaje 1-3 tjedna od nastupa bolesti. Uz pravilno liječenje, većina slučajeva bolesti rezultira povoljnim ishodom (2).

Atipični HUS se najčešće javlja u djece u dobi do 2 godine. Nastup bolesti prije dobi od 6 mjeseci je visoko indikativan za aHUS, jer se EHEC HUS vrlo rijetko javlja u toj dobnoj skupini. Nastup bolesti je uglavnom izazvan infekcijom respiratornog ili gastrointestinalnog sustava praćen febrilnim stanjem (5). Klinička slika atipičnog HUS-a je teža i ima lošiju prognozu. U bolesnika s aHUS-om se češće javljaju teži slučajevi arterijske hipertenzije i kroničnog zatajenja bubrega. Može doći do respiratornog distresa, neuroloških simptoma, kardioloških komplikacija te kome. Smrtnost se u akutnoj fazi javlja u 25% djece, a u obiteljskom obliku još i veća, oko 60-70% (2,8,13).

Prevalencija pneumokoknog HUS-a je najveća u djece do 2 godine starosti, što se poklapa s incidencijom pneumokokne infekcije. HUS izazvan *Streptococcus pneumoniae* uglavnom se manifestira težom kliničkom slikom. Klinička slika može uključivati septikemiju, meningitis i pneumoniju s empijemom. Studije su pokazale kako SPA-HUS povezan s meningitisom ima puno veći mortalitet od SPA-HUS-a bez meningitisa u kliničkoj slici. Stoga se meningitis kao dio ove bolesti smatra najvećim prediktorom smrtnosti. Djeca sa SPA-HUS-om, u odnosu na HUS uzrokovan Shiga toxinom, imaju uglavnom teže oblike bubrežne bolesti i veću potrebu za dijalizom (2,10,11).

Sastavnice HUS-a:

Mikroangiopatska hemolitička anemija

Mikroangiopatske hemolitičke anemije nastaju zbog promjene u endotelu arteriola i kapilara koji dovode do intravaskularne fragmentacije eritrocita i hemolize. U HUS-u do hemolize dolazi i zbog mehaničkog oštećivanja eritrocita udarcem o trombon okludiranu kapilaru u glomerulima (16). Svojstva anemije u HUS-u: hemoglobin < 100g/L, negativan Coombsov test, nalaz shizocita, snižen haptoglobin, povišen LDH te trombocitopenija < 150

g/L (14). Što se tiče SPA-HUS-a, direktni Coombsov test je pozitivan u 90% slučajeva. Naime Coombsov test detektira antitijela koja se vežu na TF antigen koji se nalazi na površini eritrocita u SPA-HUS-u i postaje izložen djelovanjem neuraminidaze. Ovaj test je visoko osjetljiv za pneumokokni HUS, međutim nije specifičan jer ne postoji dovoljno podataka o rezultatima Coombsovog testa kod pneumokokne infekcije koju ne prati HUS (10,11).

Trombocitopenija

Trombocitopenija u HUS-u nastaje zbog aktivacije trombocita i njihove agregacije u mikrotrombe duž oštećene krvne žile. Aktivacija trombocita nastaje uslijed izloženosti subendotela nakon oštećenja endotelnih stanica uzrokovanih toksinom, pri čemu trombociti djeluju zajedno s fibrinogenom, kolagenom i von Willebrandovim faktorom u formiranju agregata (5). Trombocitopenija je poremećaj označen smanjenjem broja trombocita ispod $150 \times 10^9/L$ (17).

Akutno zatajenje bubrega

Akutno zatajenje bubrega nastaje kao posljedica tromboze glomerularnih kapilara i ozljede tubula uzrokovanih toksinom. Mikroskopski je karakterističan nalaz dvostrukih kontura glomerularne bazalne membrane te nalaz nestanka i otapanja mezangija - mezangioliza. U kliničkoj slici nalazimo oliguriju ili anuriju, proteinuriju te arterijsku hipertenziju. Ponekad je potrebna dijaliza zbog teškog oštećenja bubrega (5,18).

1.2.5. Dijagnostika HUS-a

Svi bolesnici s enterohemoragičnim proljevom, a osobito u endemskim ili epidemijским područjima STEC-a ili sa pozitivnom obiteljskom anamnezom HUS-a trebaju biti primljeni u specijalizirane medicinske jedinice radi daljnje obrade i liječenja. Potrebno je uzeti uzorak stolice te ga testirati na EHEC s kulturom, reakcijom polimeraze lanca (PCR – polymerase chain reaction), serologijom i titrom antitijela u serumu. Također treba provesti PCR i ispitivanje anti-LPS antitijela prevladavajućih serotipova. Svi bolesnici s pozitivnom obiteljskom anamnezom trebaju biti pregledani za proteine komplementa te za ADAMTS13 metaloproteinazu, koja regulira von Willebrandov faktor. Manjak ADAMTS13 metaloproteinaze uzrokuje spontanu agregaciju trombocita te stvaranje mikrotromba krvnih žila bubrega, srca i mozga. Taj test je bitan kako bi razlučio HUS od TTP-a. (8,19).

1.2.6. Liječenje

Trenutno nema sigurno učinkovitog liječenja HUS-a. Ciljano liječenje je potpuno koje se usmjerava na liječenje gastrointestinalnih, hematoloških, vaskularnih i bubrežnih komplikacija. To liječenje među ostalim uključuje nadoknadu vode i elektrolita, transfuzije eritrocita i trombocita, a za teške oblike akutnog bubrežnog zatajenja indicirana je dijaliza te u krajnjem slučaju transplantacija bubrega. Podijeljena su mišljenja oko potrebe za transfuzijom trombocita u bolesnika s HUS-om, osim kod aktivnih krvarenja i preoperativne obrade. Studije navode kako, usprkos trombocitopeniji, nije potrebna transfuzija trombocita kod bolesnika kojima se postavlja kateter za peritonejsku dijalizu zbog rizika od krvarenja. Razmatra se i mogućnost da bi primjena trombocita mogla povećati stvaranje mikrotromba, međutim ovi stavovi još nisu dokazani i razjašnjeni (4,20,21). U atipičnom obliku ponekad je korisna terapija plazmom. Postoje dva tipa plazma terapije, a to su svježe smrznuta plazma i plazmafereza. Kod aHUS-a se preporuča plazmafereza kojom se uklanjaju mutirani faktori komplementa te ih zamjenjuju normalni faktori. Terapija svježe smrznutom plazmom se preporuča samo kod potpunog manjka faktora H. Kod HUS-a povezanog s pneumokokom plazmafereza se ne preporuča, jer se u plazmi odraslih nalaze protutijela na Thomsen-Friedenreichov antigen (8,22,23).

U novije vrijeme se kod atipičnog HUS-a pokušava provoditi terapija Eculizumabom. Eculizumab je humanizirano anti-C5 monoklonsko protutijelo koje inhibira cijepanje na C5a i C5b te time sprječava stvaranje kompleksa komplementa koji oštećuje tkivo. Iako taj lijek dovodi do revolucije liječenja i prognoze aHUS-a, do danas nije obavljen dovoljan broj istraživanja (24). Studije su do sada pokazale kako liječenje eculizumabom prevenira povratak hematoloških recidiva i zatajenje bubrega. Pokazan je napredak u funkciji bubrega i smatra se da bi eculizumab mogao prevenirati relaps aHUS-a nakon transplantacije. Preporuča se početi s liječenjem što prije, jer odgađanje liječenja može rezultirati lošijom prognozom. Također, liječenje eculizumabom je povezano s povećanim rizikom od infekcije inkapsuliranim bakterijama, osobito meningokokom, pa se preporuča primanje meningokoknog cjepiva barem 2 tjedna prije početka liječenja (5). Studije su pokazale uspješnost ovog lijeka, no točno trajanje terapije i doza lijeka su još predmet rasprave (13).

Ako bolest rezultira razvojem kroničnog zatajenja bubrega, indicirana je transplantacija bubrega (8). Rizik od rekurentnog HUS-a nakon transplantacije bubrega je manji od 1% (2). Kod atipičnog HUS-a transplantacija nije dobar izbor, jer u 50% slučajeva dolazi do recidiva bolesti te zatajenja presatka u više od 90% bolesnika (8).

1.2.7. Praćenje

Dugotrajno praćenje se preporuča u bolesnika s proteinurijom, arterijskom hipertenzijom, patološkim promjenama uočenima na ultrazvučnom pregledu i/ili s pogoršanjem glomerulske filtracije bubrega. Trajni poremećaj renalne funkcije je uočen u 5-25% slučajeva (2).

1.3. TROMBOTIČNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) je prvi put opisana 1924. godine. Javlja se češće u ženskoj populaciji u dobi od 10 do 39 godina. Klinički se prezentira kao pentada simptoma: mikroangiopatska hemolitička anemija (sa shizocitima i negativnim Coombsovim testom), trombocitopenija, neurološki simptomi, oštećenje bubrega i groznica. Ostali pokazatelji mogu biti ikterus i hiperbilirubinemija. TTP je rijetka, životno ugrožavajuća bolest koja zahtijeva učinkovit dijagnostički pristup. Ponekad je teško donijeti dijagnozu zbog atipičnog načina prezentacije bolesti te znakova i simptoma koji se mogu zamijeniti nekom drugom bolešću kao što je HUS. Nekada se dijagnoza TTP-a donosila isključenjem ostalih sličnih bolesti. Međutim, danas postoji test aktivnosti ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) koji dijagnosticira TTP (1,25,26).

TTP je sada poznata kao poremećaj regulacije von Willebrandovog faktora (vWF). Godine 1982. zabilježeno je da bolesnici oboljeli od TTP imaju izuzetno velike multimerne von Willebrandovog faktora koji cirkuliraju u krvi tijekom perioda remisije. Stoga je pretpostavljeno da ti bolesnici nemaju proteazu koja normalno cijepa ove ultra-velike multimerne. vWF je glikoprotein kojeg proizvode endotelne stanice, koje reguliraju agregaciju i adheziju trombocita. Kada dođe do vaskularne ozljede, vWF se oslobađa iz endotelne stanice u obliku ultra velikih multimera (UL-vWF). Neki od njih ostaju povezani s površinom endotelne stanice koja osigurava mjesta vezanja trombocita. Oni također mogu vezati i druge krvne komponente, npr. leukocite. Vezivanje trombocita na UL-vWF regulirano je metaloproteazom ADAMTS13. Manjak ADAMTS13 može biti prirođen ili stečen. Većina bolesnika s prirođenom TTP ima urođeni manjak ADAMTS13. Većina stečenih slučajeva javlja se zbog stvaranja protutijela na ovu molekulu. U odgovarajućim uvjetima

dijagnosticiranja, aktivnost ADAMTS13 koja je niža od 10% je visoko indikativna za TTP (1,25).

Pravovremena dijagnoza je vrlo bitna zbog važnosti rane primjene plazmafereze i kako bi se izbjegla moguće štetna transfuzija trombocita. Pokazalo se da izmjena plazme poboljšava simptome i danas je standardno liječenje za TTP. Prije primjene plazmafereze, TTP je imao visoku stopu smrtnosti, oko 90%. ADAMTS13 test je imperativ za ranu dijagnozu bolesti, ali se primjena plazmafereze preporuča i prije dolaska rezultata tog testa ako postoji opravdana sumnja na TTP (1,25,26,27). Kaplacizumab je novi lijek, anti-vWF humani imunoglobulin, koji inhibira interakciju između UL-vWF i trombocita. Smatra se kako bi mogao značajno doprinijeti liječenju TTP-a. Studije su dosad pokazale da uz primjenu ovog lijeka brže dolazi do normalizacije broja trombocita, no nije dokazano da ima utjecaj na rizik od relapsa TTP-a (27,28).

Relaps se javlja kod 20-50% pacijenata s idiopatskim TTP-om. Većina relapsa se događa unutar dvije godine od prve epizode bolesti. Relaps je češći kod osoba sa izrazito sniženom aktivnosti ADAMTS13 i kod bolesnika u kojih su dokazana protutijela na ADAMTS13 (25). U slučajevima razvitka protutijela na ADAMS13, u liječenju se koristi rituximab, koji sprječava stvaranje protutijela (27,28).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je utvrditi pojavnost trombotične mikroangiopatije u djece liječene na Klinici za dječje bolesti u Kliničkom bolničkom centru Split, u razdoblju od siječnja 2006. do prosinca 2015. godine. U sklopu ove studije utvrdit ćemo:

1. Broj i spol djece oboljele od trombotične mikroangiopatije.
2. Vrste bolesti prikazane slikom trombotične mikroangiopatije.
3. Dijagnostičke postupke.
4. Načine terapijskog pristupa.
5. Ishode liječenja.
6. Konačne posljedice nakon završetka liječenja.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici i materijali

Ispitanici su sva djeca sa slikom trombotične mikroangiopatije liječena na Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od siječnja 2006. do prosinca 2015. godine.

3.2. Organizacija studije

Presječna retrospektivna studija.

3.3. Mjesto studije

Istraživanje je provedeno u Klinici za dječje bolesti KBC Split.

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

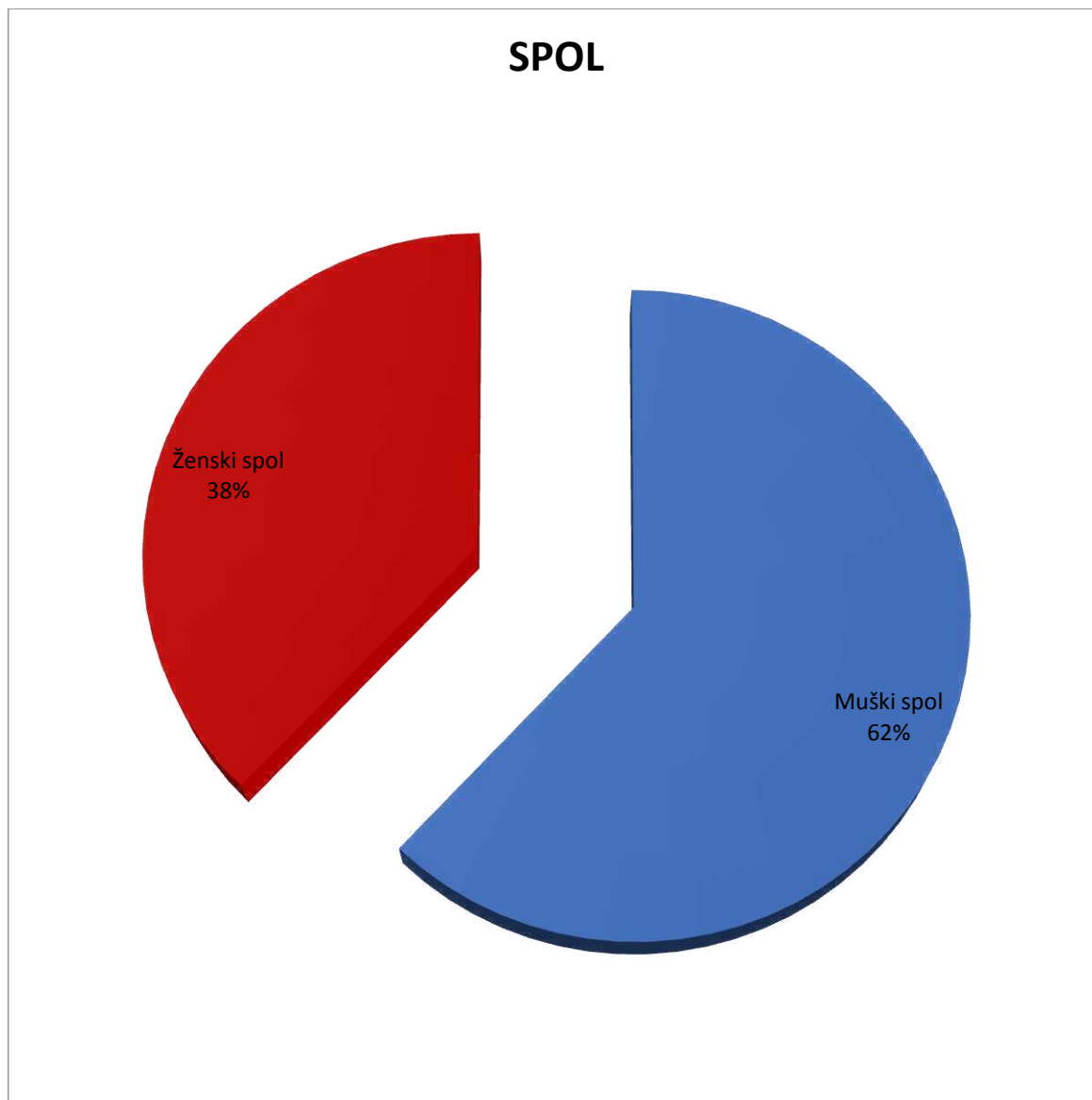
Podaci su prikupljeni pretraživanjem bolničke dokumentacije, tj. povijesti bolesti i ambulantnih nalaza 29 bolesnika Klinike za dječje bolesti. Prikupljeni podaci biti će uneseni u programski alat Microsoft Excel u svrhu statističke obrade.

3.5. Opis istraživanja

Studija je organizirana kao presječna retrospektivna studija. Koristeći podatke iz povijesti bolesti, bolesnicima su analizirani sljedeći parametri: spol, dob, prisutnost proljeva i krvavog proljeva u kliničkoj slici, mogući uzročnik bolesti, prisutnost vrućice, razni laboratorijski parametri (vrijednosti hemoglobina, trombocita, shizocita, haptoglobina, proteina u urinu, bilirubina, LDH, ureje, kreatinina, C3, C4, D-dimera, Coombsovog testa, aktivnosti ADAMTS13), boja kože, prisutnost hematoma, neuroloških simptoma i arterijske hipertenzije. Također je zabilježen broj bolesnika liječenih u JILD-u, vrste terapijskih postupaka (transfuzija eritrocita, transfuzija svježe smrznute plazme, transfuzija trombocita, plazmafereza, diuretici, antibiotici, antihipertenzivni lijekovi, inotropi, dijaliza) te konačan ishod liječenja (živ, umro, premješten/nepoznato). Analizirani su i podaci iz ambulantnih nalaza čime se dobio uvid u postojanje mogućih konačnih posljedica u 29 bolesnika liječenih od trombotične mikroangiopatije u Klinici za dječje bolesti KBC Split.

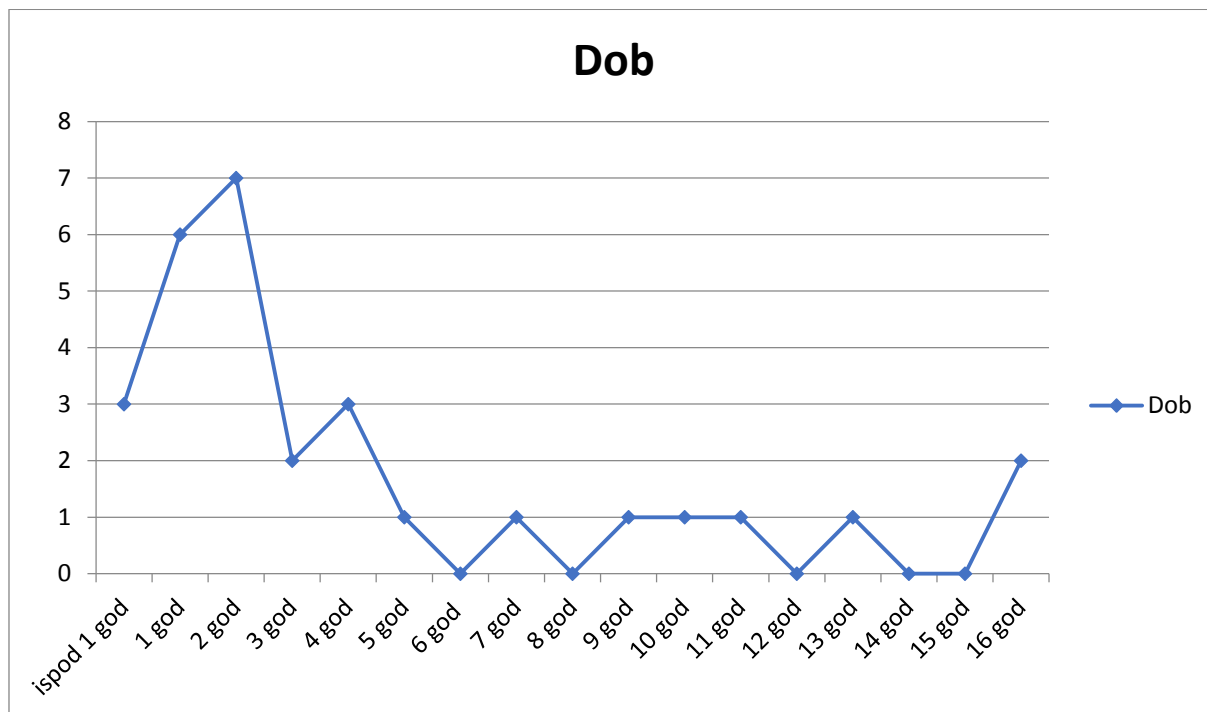
4. REZULTATI

U izabranom razdoblju, od siječnja 2006. do prosinca 2015. u Klinici za dječje bolesti KBC Split, istraživanje je obuhvatilo 29 djece s trombotičnom mikroangiopatijom. S obzirom na spol, od ukupno 29 ispitanika, 62% (n=18) je bilo dječaka i 38% (n=11) djevojčica (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela ispitanika prema spolu izražena u postotcima.

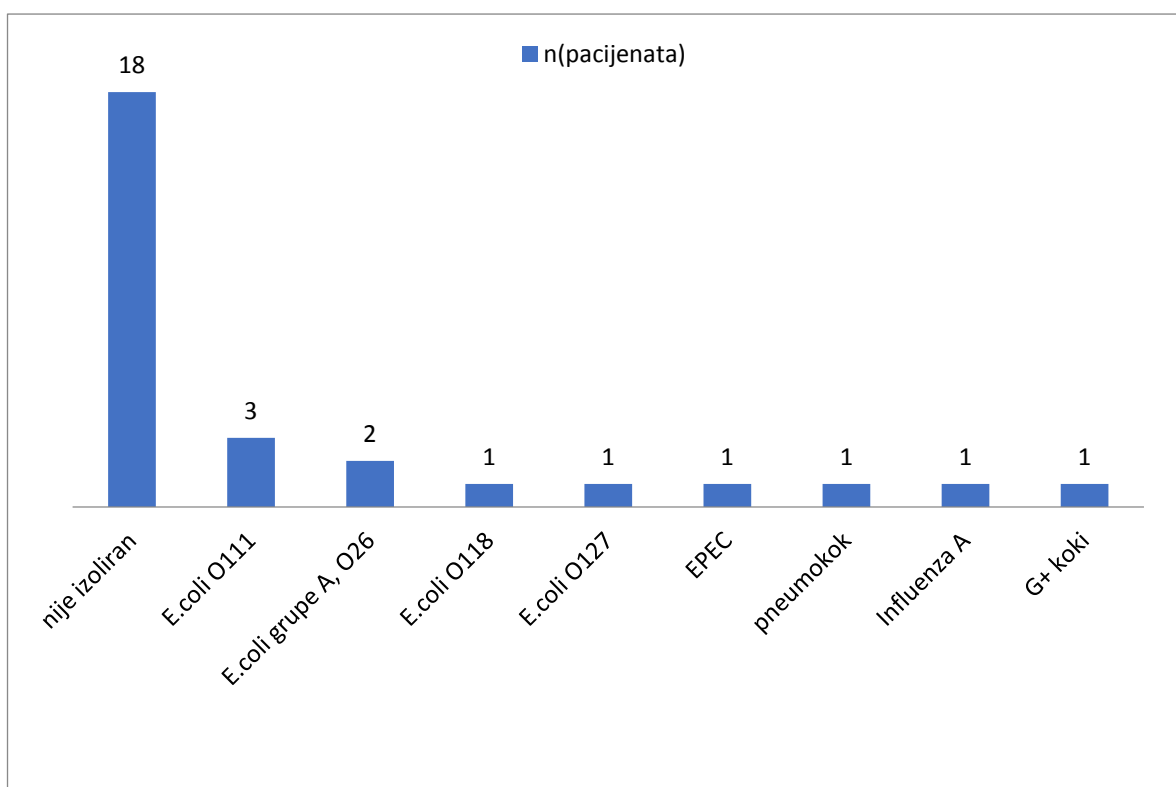
Najmlađi ispitanik je imao 7 mjeseci, najstariji 16 godina i 6 mjeseci, a prosječna starost ispitanika 5 godina i 9 mjeseci (Slika 2).



Slika 2. Broj bolesnika po dobnim skupinama

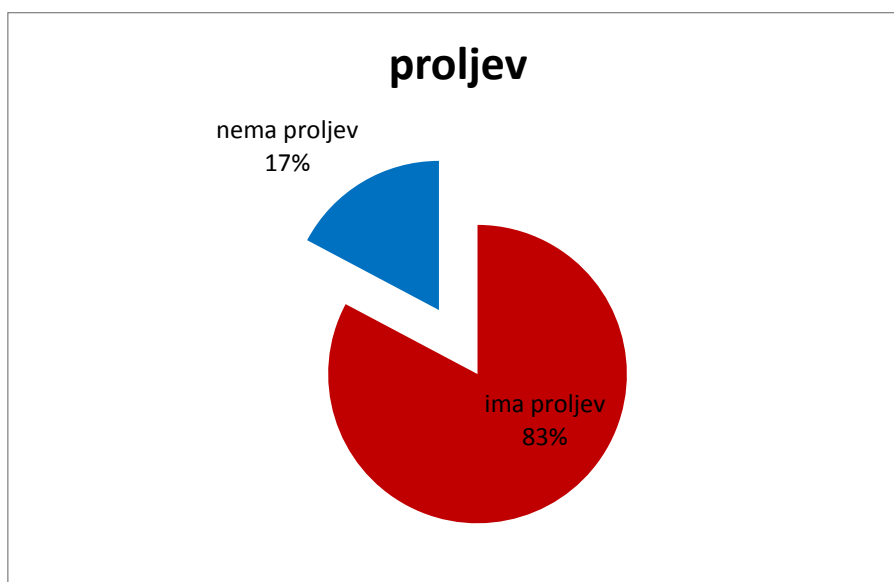
Tablica 1 prikazuje podatke 29 ispitanika o spolu, dobi, uzročniku, proljevu i krvavom proljevu. Podatci o spolu i dobi su prethodno grafički prikazani (Slika 1, Slika 2).

Od 29 slučajeva trombotične mikroangiopatije, kod 62,1% djece (n=18) nije izoliran uzročnik. Od njih 18 kod kojih nije izoliran uzročnik, u 1 djeteta su nađeni verotoksini u serumu i stolici. Također je među bolesnicima bio 1 slučaj aHUS-a posredovanog komplementom te 1 slučaj TTP-a, a dijagnoze tih bolesti su potvrđene drugim testovima. Od bolesnika s TMA na Klinici za dječje bolesti u razdoblju od siječnja 2006. do prosinca 2016., kojima je izoliran uzročnik, najčešće je izolirana E. coli O111 (n=3) što čini 27,3% tih ispitanika. Kod 18,2% ispitanika (n=2) izolirana je E. coli O26. Za jednu ispitanicu čiji je uzročnik izoliran u Mostaru podatak govori samo o enteropatogenoj E. coli (EPEC). Ostali izolirani uzročnici su E. coli O118, E. coli O127, G+ (gram pozitivni) koki, Influenza A, Streptococcus pneumoniae. U bolesnika s izoliranim uzročnikom E. coli O127 rađen je test na verotoksin 1 i 2 koji je bio negativan. Podatci su grafički prikazani na Slici 3.



Slika 3. Prikaz izoliranih uzročnika u djece s TMA liječenih na Klinici za dječje bolesti KBC Split od siječnja 2006. do prosinca 2015.

Što se tiče proljeva, iz Tablice 1 vidimo da je 24 ispitanika (82,7%) imalo proljev, točnije D+HUS. Krvavi proljev je imalo 45% od ukupnog broja (n=13) (Slika 4). Iz Tablice 1 iščitavamo i da su proljev imali svi bolesnici s EPEC-om kao dokazanim uzročnikom bolesti (n=8) te 81% ispitanika (n=13) kod kojih nije izoliran uzročnik. Od ispitanika koji su imali proljev, 54% je imalo krvavi proljev (Slika 5). Krvavi proljev su imali i ispitanici s aHUS-om, TTP-om te G+ kokima kao izoliranim uzročnikom.



Slika 4. Incidencija proljeva prikazana u postotcima kod ispitanika s TMA liječenih na Klinici za dječje bolesti KBC Split od siječnja 2006. do prosinca 2015.



Slika 5. Incidencija krvavog proljeva u ispitanika s proljevom prikazana u postotcima kod ispitanika liječenih na Klinici za dječje bolesti KBC Split od siječnja 2006. do prosinca 2015.

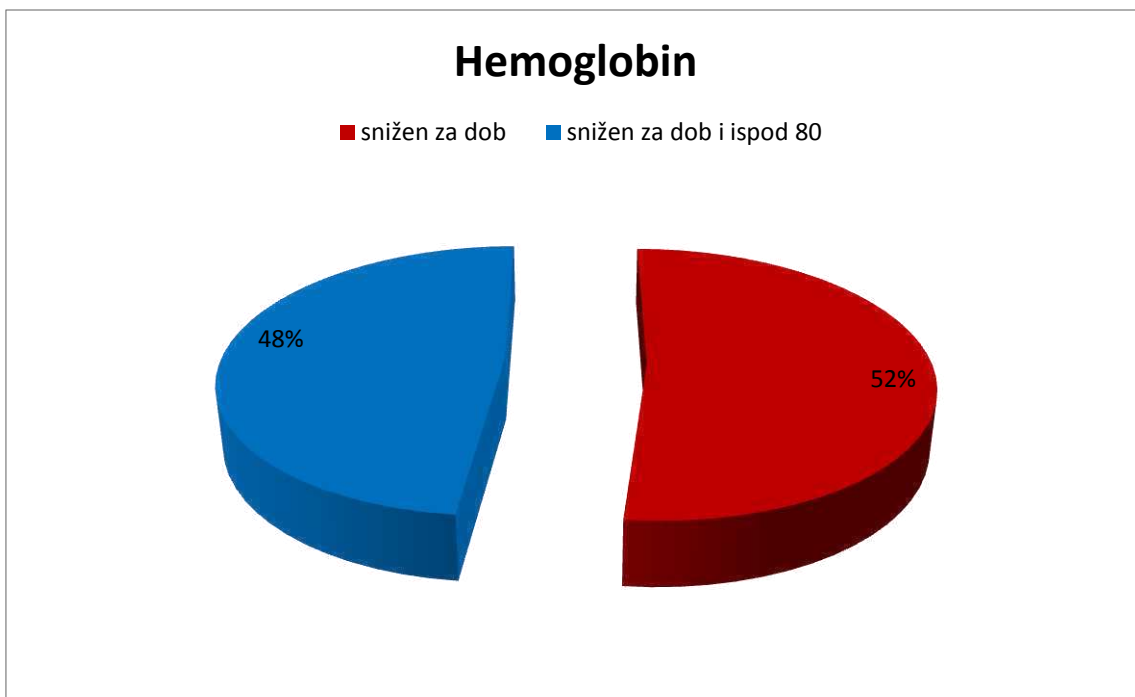
Tablica 1. Podatci o spolu, dobi, uzročniku i prisutnost proljeva te krvavog proljeva kod djece liječene na Klinici za dječje bolesti KBC Split od siječnja 2006. do prosinca 2015.

| RB | Spol | Dob | Uzročnik | Proljev | Krv.proljev |
|----|------|------------------|--|---------|-------------|
| 1 | Ž | 12 god i 10 mj | Nije izoliran | Ne | Ne |
| 2 | Ž | 2 godine i 8 mj | Nije izoliran | Da | Da |
| 3 | Ž | 7 mj | Nije izoliran | Da | Ne |
| 4 | M | 5 godina i 5 mj | E. coli O118 | Da | Da |
| 5 | Ž | 1 godina i 8 mj | EPEC | Da | Da |
| 6 | M | 12 mj | E. coli O111.k 58b4 | Da | Da |
| 7 | Ž | 1 god i 5 mj | Nije izoliran | Da | Ne |
| 8 | M | 4 godine | Nije izoliran | Da | Da |
| 9 | M | 9 mj | Nije izoliran | Da | Ne |
| 10 | M | 7 godina i 6 mj | Nije izoliran | Ne | Ne |
| 11 | M | 10 mj | Nije izoliran | Ne | Ne |
| 12 | Ž | 4 godine i 5 mj | Nije izoliran | Da | Ne |
| 13 | Ž | 1 godina i 4 mj | E. coli grupe A, O26 | Da | Ne |
| 14 | M | 1 godina i 5 mj | Nije izoliran | Da | Ne |
| 15 | M | 12 mj | G+ koki | Da | Da |
| 16 | M | 2 godine i 4 mj | Pneumokok | Ne | Ne |
| 17 | M | 4 god i 5 mj | Nije izoliran (verotoksini u serumu i stolici) | Da | Da |
| 18 | Ž | 2 god i 3 mj | E. coli O111 | Da | Da |
| 19 | Ž | 2 god i 5 mj | Nije izoliran | Da | Ne |
| 20 | Ž | 2 godine | Nije izoliran | Da | Ne |
| 21 | M | 3 godine | Nije izoliran | Da | Ne |
| 22 | Ž | 3 godine i 3 mj | E. coli O26 | Da | Da |
| 23 | M | 11 godina i 4 mj | Nije izoliran | Da | Da |
| 24 | M | 9 god i 11 mj | Nije izoliran | Da | Da |
| 25 | M | 2 god i 5 mj | E. coli O111 | Da | Ne |
| 26 | M | 1 god i 11 mj | Nije izoliran (ahus) | Da | Da |
| 27 | M | 16 godina i 6 mj | U tijeku Influenze A | Ne | Ne |
| 28 | M | 9 godina | E. coli O127 | Da | Ne |
| 29 | m | 16 godina | Nije izoliran (TTP) | Da | Da |

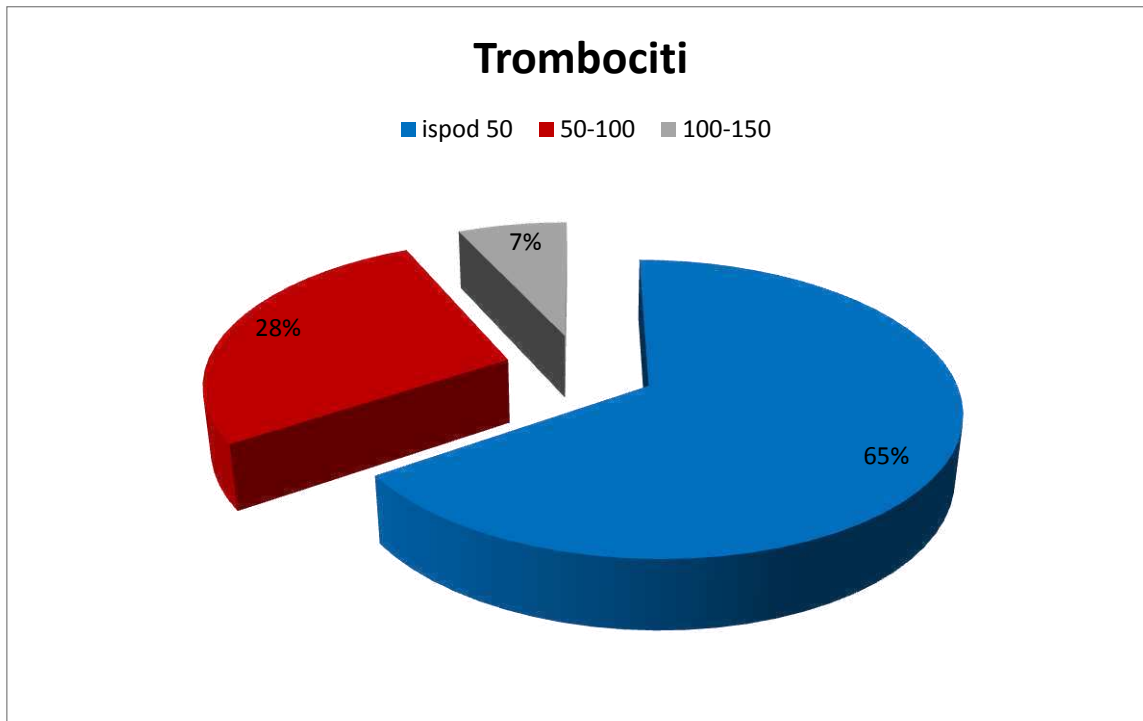
Kratice: RB = redni broj, Ž = ženski spol, M = muški spol

Iz Tablice 2 i statističke analize možemo iščitati sljedeće:

- Minimalna vrijednost hemoglobina u ispitanika je bila 42, maksimalna vrijednost 107, a medijan 79. Hemoglobin je bio snižen u svih ispitanika (n=29). 48% (n=14) ispitanika je imalo hemoglobin smanjen za dob, a 15 ispitanika (52%) je imalo smanjen za dob u vrijednostima ispod 80 (Slika 6).
- Minimalna vrijednost trombocita je bila 8, maksimalna 126, a medijan 37. Vrijednosti trombocita ispod 50 su bile u 65% ispitanika (n=19), vrijednosti 50-100 u 28% ispitanika (n=8) te 100-150 u 7% (n=2) (Slika 7).
- Shizociti su dokazani u 23 bolesnika (79,3%).
- Haptoglobin je bio nemjerljiv u 26 bolesnika (89,6%) i smanjen u 3 bolesnika (10,3%).
- Proteini u urinu su bili pozitivni u svih bolesnika (n=29).
- Nedostaju podaci o ukupnom i indirektnom bilirubinu za neke ispitanike te su označeni slovima Np (nema podataka). U 17 bolesnika (58,6%) bilirubin je bio povišen, normalan u 8 bolesnika (27,5%), a nema podataka za 4 bolesnika (13,7%). Dakle od podataka koje imamo, bilirubin je bio povišen u 68%, a normalan u 32%. Indirektni bilirubin je bio pozitivan u 79,3% bolesnika (n=23), a nema podataka za 20,6% (n=6). Znači, indirektni bilirubin je bio pozitivan u svih ispitanika za koje imamo taj podatak.



Slika 6. Vrijednosti hemoglobina prikazane u postotcima u bolesnika liječenih na Klinici za dječje bolesti KBC Split od siječnja 2006. do prosinca 2015.



Slika 7. Vrijednosti trombocita prikazane u postotcima u bolesnika liječenih na Klinici za dječje bolesti KBC Split od siječnja 2006. do prosinca 2015.

Tablica 2. Podatci o bitnim parametrima za dijagnozu i tijek bolesti TMA: hemoglobin, trombociti, shizociti, haptoglobin, proteini u urinu, ukupni bilirubin te indirektni bilirubin kod djece liječene na Klinici za dječje bolesti KBC Split od siječnja 2006. do prosinca 2015.

| RB | Spol | Hgb | Trc | Shizociti | Haptoglobin | Proteini u urinu | Ukupni bilirubin | Indirektni bilirubin |
|----|------|-----|-----|-----------|-------------|------------------|------------------|----------------------|
| 1 | Ž | 103 | 15 | | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 2 | Ž | 59 | 62 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Normalan | Np |
| 3 | Ž | 63 | 124 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Np | Np |
| 4 | M | 66 | 55 | | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Np |
| 5 | Ž | 82 | 52 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Np | Np |
| 6 | M | 66 | 53 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Np | Np |
| 7 | Ž | 89 | 67 | | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 8 | M | 93 | 38 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Normalan | Pozitivan |
| 9 | M | 42 | 32 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Normalan | Pozitivan |
| 10 | M | 83 | 19 | Poz | Sniženi | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 11 | M | 91 | 50 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Normalan | Pozitivan |
| 12 | Ž | 81 | 32 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 13 | Ž | 84 | 70 | | Nemjerljiv | Pozitivni | Np | Np |
| 14 | M | 67 | 126 | | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 15 | M | 81 | 81 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Normalan | Pozitivan |
| 16 | M | 106 | 27 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 17 | M | 86 | 21 | Poz | Sniženi | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 18 | Ž | 89 | 41 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Normalan | Pozitivan |
| 19 | Ž | 61 | 99 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Normalan | Pozitivan |
| 20 | Ž | 62 | 12 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 21 | M | 68 | 14 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 22 | Ž | 74 | 40 | Poz | Sniženi | Pozitivni | Normalan | Pozitivan |
| 23 | M | 79 | 13 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 24 | M | 93 | 15 | | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 25 | M | 79 | 37 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 26 | M | 67 | 22 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 27 | M | 107 | 20 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 28 | M | 73 | 15 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |
| 29 | M | 68 | 8 | Poz | Nemjerljiv | Pozitivni | Povišen | Pozitivan |

Kratice: RB = redni broj, Ž = ženski spol, M = muški spol, Poz = pozitivni, Np = nema podataka, Hgb = hemoglobin, Trc = trombociti

Iz Tablice 3 i statističke obrade možemo iščitati sljedeće:

- LDH je bio povišen u svih ispitanika.
- Minimalna vrijednost ureje u ispitanika je bila 8,2, maksimalna vrijednost 72,9 te medijan 25. Svi ispitanici su imali povišene vrijednosti ureje.
- Minimalna vrijednost kreatinina u ispitanika je bila 58, maksimalna vrijednost 699 te medijan 201. 28 ispitanika (96,5%) je imalo povišene vrijednosti kreatinina, 1 ispitanik je imao uredne vrijednosti (uzročnik=Streptococcus pneumoniae).
- C3 je bio urednih vrijednosti u 11 ispitanika (37,9%), nedostaju podatci za 14 ispitanika (48,3%), a smanjen je u 4 ispitanika (13,8%). Dakle, od ispitanika za koje imamo podatak o C3, uredne vrijednosti bile su u 73,3%, a smanjene u 26,7% ispitanika. Tablica 4 prikazuje uzročnike TMA sa smanjenim vrijednostima C3.
- C4 je bio unutar normalnih vrijednosti u 11 ispitanika (37,9%), nedostaju podatci za 14 ispitanika (48,3%), a smanjene vrijednosti su uočene u 4 ispitanika (13,8%). Dakle, od ispitanika za koje imamo podatak o C4, uredne vrijednosti bile su u 73,3%, a smanjene u 26,7% ispitanika. Tablica 5 prikazuje uzročnike TMA sa smanjenim vrijednostima C4.
- D-dimeri su povišeni u 23 ispitanika (79,3%), uredni u 1 ispitanika (3,4%), a nedostaju podatci za 5 ispitanika (17,2%). Znači, od ispitanika za koje imamo podatak o D-dimerima, uredne vrijednosti su u 1 pacijenta (4,2%), a povišene u 95,8% (n=23).
- Coombsov test: U troje ispitanika direktni Coombsov test je bio pozitivan (10,3%), a u 2 ispitanika direktni Coombsov test je bio slabo pozitivan (6,9%). Tablica 6 prikazuje uzročnike TMA s pozitivnim Coombsovim testom.
- 3 bolesnika su dodatnom laboratorijskom obradom analizirani na Semmelweis University u Budimpešti, Mađarska. Kod bolesnika s TTP-om identificiran je deficit ADAMTS13 aktivnosti koja je bila 0% i pozitivan inhibitor ADAMTS13 antitijela. U bolesnika s aHUS-om vrijednost je iznosila 38%. On je imao snižen i C3, faktor H antigen i komplement faktor B antigen. U bolesnika s izoliranim uzročnikom E. coli O127 rađen je test na verotoksin 1 i 2 koji je bio negativan zbog čega je i u tog pacijenta analiziran sustav komplementa i aktivnost ADAMTS13. Vrijednost ADAMTS13 u tog bolesnika je bila 58% te se navodi normalan profil komplementa.

Tablica 3. Podatci o bitnim parametrima za dijagnozu i tijek bolesti TMA: LDH (laktat dehidrogenaza), ureja, kreatinin, C3, C4, D-dimeri, Coombsov test te ADAMTS13 u djece liječene na Klinici za dječje bolesti KBC Split od siječnja 2006. do prosinca 2015.

| RB | Spol | LDH | Ureja | CR | C3 | C4 | D-dimeri | Coombs test | ADAMTS13 aktivnost |
|----|------|-----|-------|-----|----|----|----------|--------------------------|--------------------|
| 1 | Ž | ↑ | 15,6 | 193 | ↔ | ↔ | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 2 | Ž | ↑ | 17,8 | 82 | ↔ | ↔ | Np | Neg | Nije rađen |
| 3 | Ž | ↑ | 20,3 | 328 | ↔ | ↔ | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 4 | M | ↑ | 24,1 | 356 | ↔ | ↔ | Np | Neg | Nije rađen |
| 5 | Ž | ↑ | 42 | 508 | Np | Np | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 6 | M | ↑ | 35 | 372 | Np | Np | ↔ | Neg | Nije rađen |
| 7 | Ž | ↑ | 16,8 | 99 | Np | Np | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 8 | M | ↑ | 25 | 281 | Np | Np | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 9 | M | ↑ | 38,2 | 521 | Np | Np | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 10 | M | ↑ | 27,9 | 99 | Np | Np | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 11 | M | ↑ | 20,1 | 132 | Np | Np | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 12 | Ž | ↑ | 35,2 | 180 | Np | Np | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 13 | Ž | ↑ | 27,6 | 95 | Np | Np | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 14 | M | ↑ | 28,2 | 150 | ↔ | ↔ | Np | Neg | Nije rađen |
| 15 | M | ↑ | 21,2 | 368 | Np | Np | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 16 | M | ↑ | 8,2 | 58 | ↓ | ↓ | ↑ | Direktni pozitivan | Nije rađen |
| 17 | M | ↑ | 22,5 | 380 | Np | Np | ↑ | Direktni slabo pozitivan | Nije rađen |
| 18 | Ž | ↑ | 19,5 | 201 | Np | Np | Np | Neg | Nije rađen |
| 19 | Ž | ↑ | 72,9 | 699 | Np | Np | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 20 | Ž | ↑ | 32,1 | 76 | ↔ | ↔ | ↑ | Direktni slabo pozitivan | Nije rađen |
| 21 | M | ↑ | 56,1 | 481 | ↔ | ↔ | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 22 | Ž | ↑ | 27 | 660 | ↓ | ↔ | ↑ | Direktni pozitivan | Nije rađen |
| 23 | M | ↑ | 30,4 | 321 | Np | Np | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 24 | M | ↑ | 17,3 | 120 | ↔ | ↔ | Np | Neg | Nije rađen |
| 25 | M | ↑ | 32,3 | 614 | ↓ | ↓ | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 26 | M | ↑ | 33,1 | 214 | ↓ | ↓ | ↑ | Direktni pozitivan | 38% |
| 27 | M | ↑ | 16,1 | 118 | ↔ | ↔ | ↑ | Neg | Nije rađen |
| 28 | M | ↑ | 19,3 | 96 | ↔ | ↔ | ↑ | Neg | 58% |
| 29 | M | ↑ | 14,5 | 115 | ↔ | ↓ | ↑ | Neg | 0% |

Kratice: RB = redni broj, Ž = ženski spol, M = muški spol, Np = nema podataka, Neg = negativan, CR = kreatinin, ↑ = povišeno, ↔ = normalno, ↓ = smanjeno.

Tablica 4. Uzročnici TMA sa smanjenim vrijednostima C3.

| RB | Uzročnik | C3 |
|----|--------------------------|-------|
| 16 | Streptococcus pneumoniae | 0,603 |
| 22 | E. coli O26 | 0,73 |
| 25 | E. coli O111 | 0,71 |
| 26 | Nije izoliran (aHUS) | 0,63 |

Kratice: RB = redni broj

Tablica 5. TMA sa smanjenim vrijednostima C4 i njihovi uzročnici.

| RB | Uzročnik | C4 |
|----|--------------------------|-------|
| 16 | Streptococcus pneumoniae | 0,09 |
| 25 | E. coli O111 | 0,097 |
| 26 | Nije izoliran (aHUS) | 0,115 |
| 29 | Nije izoliran (TTP) | 0,208 |

Kratice: RB = redni broj

Tablica 6. TMA s pozitivnim Coombsovim testom i njihovi uzročnici.

| RB | Uzročnik | Coombsov test |
|----|--|--------------------------|
| 16 | Streptococcus pneumoniae | Direktni pozitivan |
| 17 | Nije izoliran (verotoksini u krvi i stolici) | Direktni slabo pozitivan |
| 20 | Nije izoliran | Direktni slabo pozitivan |
| 22 | E. coli O26 | Direktni slabo pozitivan |
| 26 | Nije izoliran (aHUS) | Direktni slabo pozitivan |

Kratice: RB = redni broj

Tablica 7 prikazuje načine liječenja TMA koji uključuju transfuziju eritrocita, transfuziju svježe smrznute plazme, transfuziju trombocita, plazmaferezu, davanje diuretika, antibiotika, antihipertenziva, inotropa te dijalizu. Iz Tablice 7, statističke obrade i povijesti bolesti možemo iščitati sljedeće:

- Transfuzijom eritrocita je liječeno 26 djece (89,7%)
- Transfuziju SSP je primilo 12 djece (41,4%), a jedna (3,4%) je odbijena od strane roditelja.
- Transfuzija trombocita je ordinirana u 10 djece (34,5%).
- Plazmaferezom je liječeno 5 djece (17,2%) (Tablica 8).
- 18 djece (62,1%) je liječeno diureticima.
- Antibioticima je liječeno 19 djece (65,5%).
- Antihipertenzivima je liječeno 11 djece (37,9%).
- 5 djece je primilo inotrope (17,2%).
- Dijalizi je podvrgnuto 16 djece (55,2%). 87,5% (n=14) te djece je primilo peritonejsku dijalizu, 1 dijete je primilo kontinuiranu veno-vensku hemodijalizu, a 1 venovensku hemoultrafiltraciju.
- 72,4 % bolesnika je liječeno u JILD-u (n=21).
- Bitno je napomenuti i kako je bolesniku pod rednim brojem 29 (TTP) u terapiju uvedeno monoklonalno protutijelo rituksimab. Na primijenjeno imunosupresivno liječenje došlo je do redukcije broja CD20 limfocita (sa 37% na 0%) uz i dalje prisutnu blažu trombocitopeniju.

Tablica 7. Podatci o liječenju TMA u djece liječene na Klinici za dječje bolesti KBC Split od siječnja 2006. do prosinca 2015.

| RB | spol | Trf Erc | Trf SSP | Trf Trc | Plazmf | Diur | AB | AntiH | Inotr | Dijaliza | JILD |
|----|------|---------|---------|---------|--------|------|----|-------|-------|----------|------|
| 1 | Ž | Ne | Odbio | Ne | Ne | Ne | Da | Ne | Ne | Ne | Ne |
| 2 | Ž | Da | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne |
| 3 | Ž | Da | Da | Ne | Ne | Da | Da | Da | Da | Da | Da |
| 4 | M | Da | Ne | Ne | Ne | Da | Ne | Ne | Da | Ne | Da |
| 5 | Ž | Da | Da | Ne | Ne | Da | Ne | Ne | Da | Ne | Da |
| 6 | M | Da | Da | Da | Ne | Ne | Da | Da | Ne | Da | Da |
| 7 | Ž | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Da | Ne | Ne | Ne | Ne |
| 8 | M | Da | Da | Ne | Ne | Da | Da | Da | Ne | Da | Da |
| 9 | M | Da | Da | Da | Ne | Da | Da | Da | Ne | Da | Da |
| 10 | M | Da | Da | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Da |
| 11 | M | Da | Da | Ne | Ne | Da | Da | Da | Da | Da | Da |
| 12 | Ž | Da | Da | Da | Ne | Da | Da | Da | Ne | Da | Da |
| 13 | Ž | Da | Ne | Ne | Ne | Da | Da | Ne | Ne | Ne | Ne |
| 14 | M | Da | Ne | Ne | Ne | Ne | Da | Ne | Ne | Ne | Ne |
| 15 | M | Da | Ne | Ne | Ne | Da | Da | Ne | Ne | Da | Da |
| 16 | M | Da | Ne | Ne | Ne | Da | Da | Ne | Ne | Ne | Da |
| 17 | M | Da | Ne | Da | Ne | Da | Da | Da | Ne | Da | Da |
| 18 | Ž | Da | Da | Da | Ne | Ne | Da | Da | Ne | Da | Ne |
| 19 | Ž | Da | Ne | Ne | Da | Ne | Da | Da | Ne | Da | Da |
| 20 | Ž | Da | Ne | Da | Ne | Da | Da | Ne | Ne | Da | Da |
| 21 | M | Da | Ne | Da | Ne | Da | Ne | Ne | Ne | Da | Da |
| 22 | Ž | Da | Ne | Ne | Ne | Da | Da | Ne | Ne | Da | Da |
| 23 | M | Da | Ne | Da | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne |
| 24 | M | Ne | Ne | Ne | Ne | Da | Da | Ne | Ne | Ne | Da |
| 25 | M | Da | Da | Da | Da | Da | Ne | Ne | Da | Da | Da |
| 26 | M | Da | Da | Ne | Da | Da | Da | Da | Ne | Da | Da |
| 27 | M | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne |
| 28 | M | Da | Ne | Ne | Da | Da | Ne | Da | Ne | Da | Da |
| 29 | M | Da | Da | Da | Da | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne | Da |

Kratice: RB = redni broj, Ž = ženski spol, M = muški spol, SSP = svježe smrznuta plazma, AB = antibiotici, AntiH = antihipertenzivi, JILD = Jedinica intenzivnog liječenja djece, Trf = transfuzija, Erc = eritrociti, Trc = trombociti, Plazmf = Plazmaferaza, Diur = diuretici, Inotr = inotropi

Tablica 8. Ispitanici liječeni plazmaferezom.

| RB | Uzročnik |
|----|----------------------|
| 19 | Nije izoliran |
| 25 | EPEC O111 |
| 26 | Nije izoliran (aHUS) |
| 28 | EPEC O127 |
| 29 | Nije izoliran (TTP) |

Kratice: RB = redni broj

Iz Tablice 9, povijesti bolesti i statističke obrade možemo iščitati sljedeće:

- Povišenu tjelesnu temperaturu je imalo 18 ispitanika (62,1%), a afebrilno je bilo njih 11 (37,9%).
- 72,4% ispitanika je imalo blijedu kože (n=21), 17,2% (n=5) je bilo ikterično, a u 10,3% ispitanika (n=3) koža je bila normalne boje.
- Hematomi na koži su uočeni u 4 ispitanika (13,8%), a 1 ispitanik je imao crvene točkice na dlanovima obiju šaka (dijete s aHUS-om).
- Neurološke simptome je imalo 7 ispitanika (24,1%). Tablica 10 prikazuje neurološke simptome s uzročnicima TMA.
- Povišene vrijednosti arterijskog tlaka su uočene kod 18 ispitanika (62,1%), uredne vrijednosti arterijskog tlaka je imalo 10 djece (34,5%), a snižene vrijednosti (bradikardija) je imao 1 ispitanik (smrtni ishod) (3,4%).
- Petero djece (17,2%) je premješteno u druge bolnice. Dvoje je premješteno zbog mjesta prebivališta izvan Republike Hrvatske. Troje djece je premješteno u KBC Zagreb u svrhu daljnjeg liječenja.
- Za 24 djece (82,8%) pouzdano znamo ishod liječenja (živ, umro). 23 (95,8%) djece je preživjelo, a 1 dijete (4,2%) je preminulo za vrijeme hospitalizacije u Jedinici intenzivnog liječenja na Klinici za dječje bolesti u KBC-u Split.

Tablica 9. Podatci o temperaturi, boji kože, prisutnosti hematoma, neurološkim simptomima, arterijskom tlaku te ishodu u djece s TMA liječene na Klinici za dječje bolesti KBC Split od siječnja 2006. do prosinca 2015.

| RB | Spol | Temp | Koža | Hemat | Neurološki | Art. tlak | Ishod |
|----|------|------|------------------|-------|------------------------------------|------------|-------------|
| 1 | Ž | F | Ikterična | Neg | Neg | 100/60(N) | Premještena |
| 2 | Ž | AF | Blijeda | Neg | Neg | 132/91(P) | Živ |
| 3 | Ž | F | Blijeda | Neg | Somnolentna | 131/88(P) | Živ |
| 4 | M | F | Blijeda | Neg | Neg | N | Živ |
| 5 | Ž | AF | Blijeda | Neg | † | 120/80(P) | Premještena |
| 6 | M | AF | Blijeda | Neg | Somnolentan, konvulzije | 128/89(P) | Živ |
| 7 | Ž | F | Blijeda | Poz | Neg | 100/70(N) | Živ |
| 8 | M | F | Blijeda | Neg | Neg | 110/85(P) | Premješten |
| 9 | M | F | Blijeda | Neg | Neg | 120/72(P) | Živ |
| 10 | M | F | Ikterična | Neg | Neg | N | Živ |
| 11 | M | AF | Blijeda | Poz | Neg | 150/70(P) | Premješten |
| 12 | Ž | F | Blijeda | Neg | Neg | P | Živ |
| 13 | Ž | F | Blijeda | Neg | Neg | 120/70(P) | Živ |
| 14 | M | AF | Blijeda | Neg | Neg | 110/50(N) | Živ |
| 15 | M | F | Blijeda | Neg | Neg | 118/83(P) | Premješten |
| 16 | M | F | Normalne boje | Neg | Neg | 111/58(N) | Živ |
| 17 | M | F | Blijeda | Neg | Somnolentan | 130/90(P) | Živ |
| 18 | Ž | F | Normalne boje | Neg | Neg | 148/87(P) | Živ |
| 19 | Ž | AF | Blijeda | Neg | Neg | 150/105(P) | Živ |
| 20 | Ž | AF | Ikterična | Poz | Neg | 114/80(P) | Živ |
| 21 | M | AF | Blijeda | Neg | Neg | N | Živ |
| 22 | Ž | F | Blijeda | Neg | Neg | 110/77(P) | Živ |
| 23 | M | AF | Normalne boje | Neg | Neg | 110/75(N) | Živ |
| 24 | M | F | Ikterična | Neg | Neg | 120/60(P) | Premješten |
| 25 | M | F | Blijeda | Neg | Sopor | S | Umro |
| 26 | M | F | Blijeda | * | Somnolentan | 110/68(P) | Živ |
| 27 | M | F | Blijeda | Neg | Neg | 110/80(N) | Živ |
| 28 | M | AF | Ikterična | Neg | Neg | 129/59(P) | Živ |
| 29 | M | AF | Blijeda | Poz | CVI, somnolentan, konvulzije | 120/60(N) | Živ |

Kratice: RB = redni broj, ž = ženski spol, m = muški spol, temp. = temperatura, F = febrilan/na, AF = afebrilan/na, neg = negativni, N = normalan, P = povišen, S = snižen, Hemat = hematomi, * = Crvene točkice na dlanovima obiju šaka, † = Simptomi uslijed okluzije desne a.carotis interne

Tablica 10. TMA s neurološkim simptomima i njihovi uzročnici.

| RB | Uzročnik | Neurološki simptomi |
|----|--|---|
| 3 | Nije izoliran | Somnolentna |
| 5 | EPEC | Simptomi uslijed okluzije desne a.carotis interne |
| 6 | E. coli O111 | Somnolentan, konvulzije |
| 8 | Nije izoliran, nađeni verotoksini u krvi i stolici | Somnolentan |
| 25 | E. coli O111 | Sopor |
| 26 | Nije izoliran (aHUS) | Somnolentan |
| 29 | Nije izoliran (TTP) | Somnolentan, konvulzije |

Kratice: RB = redni broj

Što se tiče praćenja, od 23 djece za koje znamo da su preživjeli akutnu fazu HUS-a, u 11 djece (47,8%) nemamo podatak o praćenju. Od 12 djece za koje imamo podatke o praćenju (52,2%), 7 djece (58,3%) nema posljedice TMA, a petero ima (41,7%). Od djece koju smo pratili, 1 ispitanik (8,3%) ima samo kroničnu bubrežnu bolest, samo proteinuriju imaju 2 bolesnika (16,7%), a arterijsku hipertenziju udruženu s kroničnom bubrežnom bolesti i proteinurijom imaju 2 ispitanika (16,7%) (Tablica 11).

Tablica 11. Podatci o praćenju djece s TMA liječene na Klinici za dječje bolesti KBC Split od siječnja 2006. do prosinca 2015.

| RB | spol | uzročnik | Praćenje |
|----|------|---------------|--|
| 1 | Ž | Nije izoliran | Np |
| 2 | Ž | Nije izoliran | Np |
| 3 | Ž | Nije izoliran | Kbb gr.3., arterijska hipertenzija, proteinurija |
| 4 | M | EPEC | Nema posljedica |
| 5 | Ž | EPEC | Np |
| 6 | M | EPEC | Nema posljedica |
| 7 | Ž | Nije izoliran | Np |
| 8 | M | Nije izoliran | Np |
| 9 | M | Nije izoliran | Nema posljedica |
| 10 | M | Nije izoliran | Nema posljedica |
| 11 | M | Nije izoliran | Np |
| 12 | Ž | Nije izoliran | Nema posljedica |
| 13 | Ž | EPEC | Proteinurija |
| 14 | M | Nije izoliran | Np |
| 15 | M | G+ koki | Nema posljedica |
| 16 | M | Pneumokok | Nema posljedica |
| 17 | M | Nije izoliran | Kbb gr.2., arterijska hipertenzija, proteinurija |
| 18 | Ž | EPEC | Nema posljedica |
| 19 | Ž | Nije izoliran | Np |
| 20 | Ž | Nije izoliran | Nema posljedica |
| 21 | M | Nije izoliran | Np |
| 22 | Ž | EPEC | Kbb gr.2. |
| 23 | M | Nije izoliran | Nema posljedica |
| 24 | M | Nije izoliran | Np |
| 25 | M | EPEC | Umro |
| 26 | M | aHus | Nema posljedica |
| 27 | M | Nije izoliran | Np |
| 28 | M | EPEC | Nema posljedica |
| 29 | M | TTP | Proteinurija |

Kratice: RB = redni broj, Ž = ženski spol, M = muški spol, Np = nema podataka, Kbb = kronična bubrežna bolest, gr. = gradus

5. RASPRAVA

Cilj ovog rada je napraviti pregled trombotične mikroangiopatije u djece liječene na Klinici za dječje bolesti u Kliničkom bolničkom centru Split, u razdoblju od siječnja 2006. do prosinca 2015. godine. U nastavku je osvrt na najzanimljivije podatke iz rezultata, njihov kritički osvrt te usporedba s drugim radovima bliske tematike.

Što se tiče spola, rezultati nam ukazuju na to da je u razdoblju iz kojeg su prikupljeni podaci bilo gotovo dvije trećine muške djece (62,1%). S obzirom na mali broj ispitanika ovaj se podatak ne može uzeti kao pokazatelj raspodjele TMA između spolova. Salvadori M. i Bertoni E. te Canpolat N. u svojim radovima navode kako je ženski spol jedna od predispozicija za razvoj HUS-a, no to još nije dovoljno dokazano (14,19).

TMA je uglavnom bolest najranije životne dobi, kako je i opisano u literaturi (1). Naši rezultati to i potvrđuju jer vidimo da je 21 bolesnik (72,4%) bio u dobi do 5 godina života. Također se navodi kako je TTP bolest koja se češće javlja u dobi od 10-39 godina (1), a naš ispitanik s TTP-om je imao 16 godina.

U 18 ispitanika nije izoliran uzročnik te zbog toga smatramo kako bi trebalo poboljšati dijagnostiku etiologije TMA. Međutim, odsutnost STEC u kulturi stolice ili negativni testovi za ST1 i ST-2 ne isključuju dijagnozu HUS-a (29). Zbog toga dijagnostika TMA često ostaje u domeni kliničara. Također, u jednog ispitanika u kojeg nije izoliran uzročnik su nađeni verotoksini u serumu i stolici što može značiti da u trenutku u kojem su rađeni testovi nije više bilo klica *E. coli* u organizmu, no zaostao je verotoksin kojeg ta bakterija proizvodi. Bitno je i prokomentirati kako od 18 ispitanika u kojih nije izoliran uzročnik, u 2 ispitanika nismo ni očekivali uzročnika jer su to bili ispitanici s TTP-om i aHUS-om. Dakle, možemo zaključiti da u 16 pacijenata u kojih smo očekivali D+ HUS nije izoliran uzročnik, a u jednog od njih su nađeni verotoksini u serumu i stolici.

Najčešći serotip STEC-a, O157:H7 (7) nije izoliran kod naših ispitanika. Najčešće izoliran uzročnik u naših ispitanika je *E. coli* O111 (n=3). Interesantno je da su izolirani G+ koki i Influenza A. Za ispitanika kojem su izolirani G+ koki (u Kninu) se u povijesti bolesti navodi kako je u početku bolesti prebolio sepsu. Našli smo više prikaza slučajeva koji povezuju HUS s infekcijom Influenza A virusom. Još ostaje nejasno može li Influenza A biti uzročnik bolesti, smatra se kako je zapravo okidač razvoja HUS-a (30,31,32). Što se tiče aHUS-a, do sada je poznato nekoliko gena uključenih u patologiju te bolesti, ali samo se kod 50% nositelja razvije bolest. Razlog za taj fenomen ostaje nejasan i pretpostavlja se kako kod nekih slučajeva postoji okidač za razvoj te bolesti. U tom kontekstu, vrlo su zanimljivi

izvještaji o razvoju aHUS-a u bolesnika kojima je istodobno dijagnosticirana Influenza A (33).

Proljev je jedan od inicijalnih pokazatelja tipičnog D+ HUS-a te je kao takav bio simptom kod svih bolesnika sa STEC-om. Također, proljev je imalo i 81,2% od ispitanika kojima nije izoliran uzročnik kod kojih se može sumnjati na D+ HUS. Krvavi proljev je imalo oko polovice ispitanika s proljevom (54%). Zanimljivo je kako su krvavi proljev imali i ispitanici s aHUS-om, TTP-om te G+ kokima kao izoliranim uzročnikom. Naime aHUS se najčešće ne manifestira proljevom te se zato često navodi kao D- HUS (8). Zbog mogućih preklapanja simptoma, aHUS bi bilo bolje definirati kao oblik HUS-a kojeg karakterizira odsutnost bakterija koje proizvode shiga toksin te nastaje zbog disregulacije komplementa (12). Klinička slika TTP-a se također može preklapati s drugim uzrocima TMA (1). Zbog toga je vrlo bitna pravilna dijagnostika jer inače postoji mogućnost greške u liječenju. Za TTP je to mjerenje aktivnosti ADAMTS13 (25). Za aHUS je bitno mjerenje komponenti komplementa (1).

Promatrali smo razne laboratorijske parametre. Hemoglobin je bio smanjen u svih ispitanika kao jedan od pokazatelja anemije. Trombociti su u svih pacijenata bili ispod 150 g/L što je karakteristično za TMA (17). Proteini u urinu su pozitivni u svih ispitanika što je i jedan od pokazatelja akutnog bubrežnog zatajenja (5). LDH je povišen u svih ispitanika, a indirektni bilirubin u svih ispitanika za koje imamo taj podatak (n=23). Oni su pokazatelji intravaskularne hemolize (8). Ureja je povišena u svih, a kreatinin je povišen kod 28 ispitanika. Ureja i kreatinin također služe kao pokazatelj akutnog bubrežnog zatajenja (18).

Aktivnost ADAMTS13 je rađena u 3 ispitanika. U jednog bolesnika identificiran je deficit ADAMTS13 aktivnosti koja je bila 0% i pozitivan inhibitor ADAMTS13 antitijela. ADAMTS13 aktivnost ispod 10% je visoko indikativna za TTP (25) te je u ovog ispitanika s obzirom na nalaze utvrđena dijagnoza TTP. U drugog ispitanika, za kojeg se kasnije pretpostavilo da je riječ o aHUS-u zbog poremećaja aktivnosti komplementa, vrijednost je iznosila 38%, što ukazuje na deficit ADAMTS13, ali ne i na dijagnozu TTP. Nalazi trećeg ispitanika nisu ukazivali ni na TTP, niti na aHUS.

Premda smanjen C3 očekujemo samo u HUS-u prouzročenom poremećajem aktivnosti komplementa (aHUS) te u C3 glomerulopatiji, iz rezultata se može iščitati kako je C3 bio smanjen i kod još troje ispitanika kod kojih su izolirani uzročnici *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* O26 i *E. coli* O111. Iz literature izdvajamo prikaz slučaja 18-mjesečne djevojčice kojoj

je dijagnosticiran HUS povezan sa streptokokom. Kod djevojčice su pronađene smanjene vrijednosti C3, koji je iznosio 0.699g/L, te C4, koji je iznosio 0.064 g/L. Nakon antibiotske terapije te terapije transfuzijom vrijednosti C3 i C4 su se vratili na normalne vrijednosti (34). Taj slučaj pokazuje kako smanjene vrijednosti C3 nisu specifičan nalaz samo za aHUS kao što se vidi i iz naših rezultata. U članku objavljenom 2017. godine nailazimo na vrlo bitnu konstataciju, a to je da se smanjene vrijednosti C3 mogu vidjeti i u akutnim fazama STEC-HUS-a i pneumokoknog HUS-a što se poklapa s našim rezultatima (35).

Samo HUS prouzročen pneumokokom bi trebao imati pozitivan Coombsov test jer se njime detektiraju antitijela koja se vežu na TF antigen koji se nalazi na površini eritrocita u SPA-HUS-u (10,11). Međutim, u ovom radu je direktni Coombsov test bio pozitivan i u 2 ispitanika u kojih uzročnik nije izoliran (1 je imao verotoksine u serumu i stolici), u ispitanika s aHUS-om i u ispitanika u kojeg je izoliran uzročnik E. coli O26. Moguće je da je došlo do lažno pozitivnog rezultata i to se nameće kao najizglednije objašnjenje. Uzroci lažno pozitivnog rezultata direktnog Coombsovog testa mogu biti neprimjeren uzorak, visoke razine imunoglobulina ili proteina u serumu, antifosfolipidni sindrom, neke infekcije (npr. HIV, malarija), neadekvatna serološka tehnika ili tehnička pogreška (36).

U literaturi se komentira potreba transfuzije trombocita i njena potencijalna štetnost. Weil B.R. i suradnici navode kako se uvođenje katetera za peritonejsku dijalizu može sigurno izvesti, bez potrebe za transfuzijom trombocita, u većine djece (20). Objavljen je i rad o štetnosti transfuzije trombocita u akutnoj fazi TTP-a. Autori navode kako su u 36% ispitanika zabilježili kliničko pogoršanje u vidu novog (ili značajnog pogoršanja postojećeg) neurološkog ili kardiovaskularnog događaja koji se dogodio unutar 24 sata od transfuzije trombocita. Glavne indikacije transfuzije trombocita bile su izolirana trombocitopenija, aktivno krvarenje, invazivne procedure i umetanje katetera. Značajno je da su dva bolesnika u ovoj skupini iznenadno umrla u kontekstu srčanog udara tijekom transfuzije trombocita. Kliničko pogoršanje bilo je češće u bolesnika koji su primili više od jedne transfuzije trombocita. Također, bolesnici koji su doživjeli kliničko pogoršanje nakon transfuzije trombocita imali su veću stopu smrtnosti (37). Ova dva rada su nam izrazito bitna jer je među našim ispitanicima jedan slučaj koji je završio smrtnim ishodom. U tom slučaju bolesnik je dobio koncentrat trombocita u sklopu prijeoperacijske pripreme za postavljanje peritonejskog katetera. Šestog dana liječenja dolazi do pojave neuroloških simptoma koji se sve više pogoršavaju. Bolesnik na koncu umire od kardiorespiracijskog zatajenja. U koprokulturi bolesnika je pronađena EPEC O111, no kako nije bila dostupna dijagnostika otkrivanja

aktivnosti ADAMTS13, ne možemo u potpunosti ukloniti TTP kao moguću podlogu ovakvog tijeka bolesti. Transfuzija trombocita je ordinirana kod 10 ispitanika naše studije (34,5%), a četvero tih ispitanika (40%) je imalo neku neurološku simptomatologiju. Među njima je i ispitanik s TTP-om koji je i prije liječenja bio somnolentan, no tijekom boravka doživio je generalizirani toničko-klonički napad, a na slikovnim pretragama mozga diagnosticiran je cerebrovaskularni infarkt. Postavlja se pitanje je li upravo transfuzija trombocita rizični čimbenik ili pak stanje koje je dovelo do potrebe za transfuzijom trombocita. To još nije u potpunosti razjašnjeno u literaturi.

Plazmaferezom je liječeno 5 ispitanika (17,2%). Kod aHUS-a se preporuča plazmafereza kojom se uklanjaju mutirani faktori komplementa te ih zamjenjuju normalni faktori. Terapija svježom smrznutom plazmom se preporuča samo kod potpunog manjka faktora H. Kod HUS-a povezanog s pneumokokom plazmafereza se ne preporuča, jer se u plazmi odraslih nalaze protutijela na Thomsen-Friedenreichov antigen (8). Što se tiče TTP-a, pokazalo se da izmjena plazme poboljšava simptome i danas je standardno liječenje za tu bolest (25). U naših ispitanika plazmaferezom su liječeni: 1 ispitanik u kojeg nije izoliran uzročnik niti je poznato koji je tip TMA, dva u kojih nije izoliran uzročnik, ali se kasnije potvrdilo da se radi o aHUS-u i TTP-u, ispitanik s teškom kliničkom slikom koja je završila smrtnim ishodom u kojeg je izolirana *E. coli* O111 (sumnjalo se i na TTP) i ispitanik s izoliranom *E. coli* O127, ali bez dokazanog verotoksina u stolici. Vidimo da plazmaferezom nismo liječili pacijente sa nedvojbenom dijagnozom D+ HUS-a. U pregledu HUS-a, kojeg su pisali Karpman i suradnici, ističe se kako još nije razjašnjena uloga plazmafereze u D+ HUS-u te da studije navode kako kod tipičnog HUS-a u djece nema koristi od plazmafereze. S obzirom da Shiga toxin ne cirkulira u slobodnoj formi, plazmafereza bi mogla utjecati na tijek bolesti uklanjanjem toksičnih mikrovezikula, protrombotskih i proupalnih faktora i nakupljanja faktora koagulacije i komplementa. Međutim, kad bolesnik ima kliničku prezentaciju HUS-a, oštećenje organa toksinom se već dogodilo i plazmafereza moguće ne bi bila djelotvorna (5).

Dijalizi je podvrgnuto 16 djece, a 87,5% (n=14) te djece je primilo peritonejsku dijalizu. 1 dijete je primilo kontinuiranu veno-vensku hemodijalizu, a 1 venovensku hemodiaultrafiltraciju.

Što se tiče neuroloških simptoma, samo 1 naš ispitanik je imao TTP, a neurološki simptomi su se javili u 7 ispitanika (24,1%). Od ostalih 6 ispitanika s neurološkom simptomatologijom jedan je imao aHUS, u 2 uzročnik nije izoliran s tim da su u jednog od ta

2 nađeni verotoksini u krvi i stolici, a ostala tri su uzročnici D+ HUS-a. Ovaj nam je podatak bitan jer pokazuje kako se preklapaju simptomi bolesti koje uzrokuju TMA, zbog čega je jako bitna adekvatna i pravovremena dijagnostika zbog različitih načina liječenja tih bolesti (1).

U JILD-u je liječeno 72,4% bolesnika (n=21). U Klinici za dječje bolesti Split se može napraviti sve što je potrebno za uspješno liječenje TMA, a uspješnost liječenja TMA je proporcionalna razvijenosti JIL-a (38).

Za 23 djece znamo za pozitivan ishod liječenja. TMA je u jednog djeteta završila smrtnim ishodom. Dakle, za 24 djece (83%) pouzdano znamo ishod liječenja (živ, umro). U tom kontekstu, smrtnost je 4,2% (n=1), što je u skladu s rezultatima svjetskih studija (4,28). U njemačkoj epidemiji 2011 g. prijavljeno je više od 800 slučajeva HUS-a među kojima je više od 90% bolesnika bilo odrasle dobi. Međutim prijavljeno je i više od 90 slučajeva E. coli O104:H4 kod djece. Samo je jedno dijete umrlo, oko 1%, što je najmanji postotak u dosadašnjoj literaturi, ali je umrlo 35 odraslih što je na broj od nekih 800 slučajeva oko 4,5% (39). Petero djece je premješteno u druge bolnice od kojih četvero ima mjesto stanovanja izvan Republike Hrvatske, a jedan u Zagrebu. 1 ispitanik je premješten u Austriju, 1 ispitanica u Češku, a troje u Zagreb radi daljnje obrade i liječenja.

Od 12 (52,2%) djece za koje imamo podatke o praćenju, 7 djece (58,3%) nema posljedice TMA, a petero ima (41,7%). Jedan ispitanik (8,3%) ima samo kroničnu bubrežnu bolest, samo proteinuriju imaju 2 bolesnika (16,7%), a arterijsku hipertenziju udruženu s kroničnom bubrežnom bolesti i proteinurijom imaju 2 ispitanika (16,7%). Postotak od 58,3% nam govori koliki broj ispitanika od onih koje smo pratili je postiglo potpuni oporavak (n=7). U literaturi se navodi kako oko 70% djece postigne potpuni oporavak (29). Međutim, ograničenje ovog istraživanja je da od broja ispitanika za koje znamo da su preživjeli TMA (n=23), za gotovo pola bolesnika nemamo podatak o praćenju (n=11).

6. ZAKLJUČCI

1. U izabranom razdoblju, od siječnja 2006. do prosinca 2015. u Klinici za dječje bolesti KBC Split, istraživanje je obuhvatilo 29 djece s trombotičnom mikroangiopatijom, od čega 18 (62,1%) dječaka i 11 (37,9%) djevojčica, što odudara od nekih podataka iz literature. Stoga, možemo zaključiti da teorija o sklonosti ženskog spola TMA nije nedvojbeno utvrđena.
2. 21 bolesnik je bio u dobi do 5 godina života, što potvrđuje da je TMA u našem slučaju D+HUS u najvećem dijelu bolest ranog djetinjstva.
3. U 62,1% djece (n=18) nije izoliran uzročnik te zbog toga smatramo kako bi trebalo poboljšati dijagnostiku etiologije TMA. Od njih 18 u kojih nije izoliran uzročnik, u 1 djeteta su nađeni verotoksini u serumu i stolici. Također je među bolesnicima bio 1 slučaj aHUS-a posredovanog komplementom te 1 slučaj TTP-a. Od bolesnika kojima je izoliran uzročnik, najčešće je izolirana E. coli O111 (n=3) što čini 27,3% tih ispitanika. U 18,2% ispitanika (n=2) izolirana je E. coli O26. Za jednu ispitanicu čiji je uzročnik izoliran u Mostaru podatak govori samo o enteropatogenoj E. coli (EPEC), dakle izolirana je klica samo skupinom. Ostali izolirani uzročnici su E. coli O118, E. coli O127, G+ (gram pozitivni) koki, Influenza A, Streptococcus pneumoniae. U bolesnika s izoliranim uzročnikom E. coli O127 rađen je test na verotoksin 1 i 2 koji je bio negativan. To sve ukazuje da mnoge bakterije i mikroorganizmi mogu biti uzročnici i biti povezani s nastankom TMA ili pak u određenim slučajevima mogu biti usputni nalaz, a da nemaju konkretnu ulogu u nastanku TMA.
4. Pokazano je preklapanje kliničke slike među bolestima koje spadaju u TMA što također ukazuje na to da je laboratorijska dijagnostika iznimno važna, posebice određivanje serotipova STEC-a, verotoksina, profila i genetike komplementa te ADAMTS13, kako bi se što uspješnije liječili bolesnici od TMA.
5. Od 24 djece, koja su od početka do kraja liječena na našoj Klinici, 23 (95,8%) je preživjelo, dok je TMA je u jednog djeteta završila smrtnim ishodom (4,2%), što spada u domenu standarda dobrih svjetskih klinika. To nam dokazuje i uspješnost liječenja TMA u našoj Klinici.
6. Potpuni oporavak u dugotrajnom praćenju je postiglo 58,3% (n=7) bolesnika od ukupno 11 praćenih, što je nešto manje nego što se navodi u literaturi (29). Obzirom na manjak podataka o dugotrajnom praćenju bolesnika, što se često događa u retrospektivnim studijama, broj od 58,3% možemo uvjetno uzeti kao točan i to bi ujedno bilo ograničenje ove studije.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Keir L, Coward RJ. Advances in our understanding of the pathogenesis of glomerular thrombotic microangiopathy. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(4):523-33.
2. Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Clinical practice: Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169(1):7-13.
3. Corrigan JJ, Boineau FG. Hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Rev*. 2001;22(11):365–9.
4. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1749-60.
5. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Haemolytic uraemic syndrome (Review). *J Intern Med* 2017;281:123-48.
6. Saraga M. Hemolitičko-uremički sindrom. *Paediatr Croat*. 1998;42(Supl. 1):135-9.
7. Amirlak I, Amirlak B. Haemolytic uraemic syndrome: an overview. *Nephrology Carlton*. 2006;11(3):213-8.
8. Batinić D. Bolesti mokraćnih i spolnih organa. U: Mardešić D i suradnici. *Pedijatrija* 8.izdanje. Zagreb:Školska knjiga;2016. Str. 893-950.
9. Boyer O, Niaudet P. Hemolytic Uremic Syndrome: New Developments in Pathogenesis and Treatment. *Int J Nephrol* [Internet]. 2011 [citirano 20.6.2017]. Dostupno na: <https://www.hindawi.com/journals/ijn/2011/908407/cta/>
10. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae – associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1951-6.
11. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae – Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Classification and the Emergence of Serotype 19A. *Pediatrics*. 2010;125(1):74-82.
12. Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V. Atypical haemolytic uraemic syndrome and mutations in complement regulator genes. *Semin Immunopathol*. 2005;27(3):359-74.
13. Besbas N, Gulhan B, Soylemezoglu O, Ozcakar B, Korkmaz E, Hayran M, i sur. Turkish pediatric atypical hemolytic uremic syndrome registry: initial analysis of 146 patients. *BMC Nephrol*. 2017;18:6.
14. Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk pediatri ars*. 2015;50(2):73–82.
15. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, i sur. Acute Neurological Involvement in Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1218-28.

16. Jakšić B, Nemet D. Krvotvorni sustav i zloćudni tumori. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, urednici. Interna medicina 4.izdanje. Zagreb:Naklada Ljevak;2008. Str. 911-1073.
17. Sallée M, Ismail K, Fakhouri F, Vacher-Coponat H, Moussi-Francés J, Frémaux-Bacchi V, i sur. Thrombocytopenia is not mandatory to diagnose haemolytic and uremic syndrome. *BMC Nephrol.* 2013;14:3.
18. Ćorić M, Damjanov I. Bolesti bubrega i mokraćnoga sustava. U: Damjanov I, Jukić S, Nola M, urednici. Patologija 3.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada;2011. Str. 643-99.
19. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol.* 2013;2(3):56–76.
20. Weil BR, Andreoli SP, Billmire DF. Bleeding risk for surgical dialysis procedures in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1693-8.
21. Balestracci A, Martin SM. Impact of platelet transfusions in children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:919-25.
22. Bitzan M. Treatment options for HUS secondary to *Escherichia coli* O157:H7. *Kidney Int Suppl.* 2009;2(112):S62-6.
23. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, i sur. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2013;33(1):27-45.
24. Carter S, Hewitt I, Kausman J. Long-term remission with eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrology Carlton.* 2017;22(1):S7-10.
25. Rogers HJ, Allen C, Lichtin AE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: The role of ADAMTS13. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(8):597-603.
26. Arapović A, Prgomet S, Kovacevic T, Prohaszka Z, Stricevic L, Despot R, Saraga M, i sur. Acute appendicitis and thrombocytopenia – First signs of thrombotic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:1876.
27. Veyradier A. Von Willebrand Factor – A new Target for TTP treatment? *N Eng J Med.* 2016;374:583-5.
28. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, i sur. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Eng J Med.* 2016;374:511-22.
29. Nester CM, Andreoli SP. Renal involvement in children with HUS. U: *Pediatric Nephrology*, 7.izdanje. Springer Berlin Heidelberg. 2015. Str. 1489-1521.

30. Bento D, Mapril J, Rocha C, Marchbank KJ, Kavanagh D, Barge D, i sur. Triggering of atypical hemolytic uremic syndrome by Influenza A (H1N1). *Ren Fail.* 2010;32(6):753-6.
31. Lei TH, Hsia SH, Wu CT, Lin JJ. Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uremic syndrome following influenza A virus infection. *Eur J Pediatr.* 2010;169(2):237-9.
32. Watanabe T. Hemolytic uremic syndrome associated with influenza A virus infection. *Nephron.* 2001 Nov;89(3):359-60.
33. Allen U, Licht C. Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS-more than just another trigger? *Pediatr Nephrol.* 2011;26(1):3-5.
34. Meng SS, Yang Q, Han CQ, Yang JH, Zhang HL, Ye LP, i sur. Clinical analysis of hemolytic-uremic syndrome associated with Streptococcus pneumoniae serotype 3 infection in a child. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2013;51(7):535-9.
35. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, i sur. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International.* 2017;91(3):539-51.
36. Parker V and Tormey CA. The Direct Antiglobulin Test: Indications, Interpretation, and Pitfalls. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2017;141(2):305-10.
37. Benhamou Y, Baudel JL, Wynckel A, Galicier L, Azoulay E, Provot F, i sur. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol.* 2015;90(6):E127-9.
38. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:687-96.
39. Kemper MJ. Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by E. coli O104:H4 in Germany: a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(2):161-4.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada bio je utvrditi pojavnost trombotične mikroangiopatije u djece liječene na Klinici za dječje bolesti u Kliničkom bolničkom centru Split, u razdoblju od siječnja 2006. do prosinca 2015. godine.

Ispitanici i metode: Retrospektivno je pregledana bolnička dokumentacija, tj. povijesti bolesti i ambulantni nalazi 29 bolesnika sa slikom trombotične mikroangiopatije na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split. Bolesnicima su analizirani sljedeći parametri: spol, dob, prisutnost proljeva i krvavog proljeva u kliničkoj slici, mogući uzročnik bolesti, prisutnost vrućice, razni laboratorijski parametri (vrijednosti hemoglobina, trombocita, shizocita, haptoglobina, proteina u urinu, bilirubina, LDH, ureje, kreatinina, C3, C4, D-dimera, Coombsovog testa, aktivnosti ADAMTS13), boja kože, prisutnost hematoma, neuroloških simptoma i arterijske hipertenzije. Također je zabilježen broj bolesnika liječenih u JILD-u, vrste terapijskih postupaka (transfuzija eritrocita, transfuzija svježe smrznute plazme, transfuzija trombocita, plazmafereza, diuretici, antibiotici, antihipertenzivni lijekovi, inotropi, dijaliza) te konačan ishod liječenja (živ, umro, premješten/nepoznato). Analizirani su i podaci iz ambulantnih nalaza čime se dobio uvid u postojanje mogućih konačnih posljedica u 29 bolesnika liječenih od trombotične mikroangiopatije u Klinici za dječje bolesti KBC Split.

Rezultati: U izabranom razdoblju istraživanje je obuhvatilo 29 ispitanika, 18 (62%) dječaka i 11 (38%) djevojčica. 21 bolesnik je bio u dobi do 5 godina života (72%). Od 29 slučajeva trombotične mikroangiopatije, u 62% djece (n=18) nije izoliran uzročnik. Među tih 18 ispitanika je bio 1 slučaj aHUS-a posredovanog komplementom te 1 slučaj TTP-a. Izolirani su uzročnici: E. coli O111 (n=3), E. coli O26 (n=2), EPEC (nije poznat serotip), E. coli O118, E. coli O127, G+ (gram pozitivni) koki, Influenza A, Streptococcus pneumoniae. Proljev je bio simptom u svih bolesnika sa STEC-om. Također, proljev je imalo i 81% ispitanika kojima nije izoliran uzročnik u kojih se može sumnjati na D+ HUS. Krvavi proljev je imalo oko polovice ispitanika s proljevom (54%). Krvavi proljev su imali i ispitanici s aHUS-om, TTP-om te G+ kokima. Neurološki simptomi su se javili kod 7 ispitanika, a samo je jedan imao TTP. Smrtnost kod ispitanika je 4% (n=1).

Zaključci: Pokazano je preklapanje kliničke slike i nekih laboratorijskih parametara među bolestima koje spadaju u TMA što ukazuje na važnost unapređenja dijagnostike s ciljem što uspješnijeg liječenja bolesnika.

9. SUMMARY

Objective: The aim of this paper was to determine the occurrence of thrombotic microangiopathy in children treated at the Department of Pediatrics, Split University Hospital in the period from January 2006 to December 2015.

Subjects and methods: Retrospectively reviewed medical records of 29 patients with a clinical picture of thrombotic microangiopathy at the Department of Pediatrics, Split University Hospital. The following parameters were analyzed: gender, age, diarrhea and bloody diarrhea in the clinical picture, possible cause of the disease, presence of fever, various laboratory parameters (hemoglobin, platelet count, shizocytes, haptoglobin, urine protein, bilirubin, LDH, urea, creatinine , C3, C4, D-dimer, Coombs test, ADAMTS13 activity), skin color, presence of hematoma, neurological symptoms and arterial hypertension. The number of patients treated at PICU, types of therapeutic procedures (erythrocyte transfusions, fresh frozen plasma transfusions, platelet transfusions, plasma perfusion, diuretics, antibiotics, antihypertensive drugs, inotropes, dialysis) and ultimate outcome of treatment (live, dead, unknown). Data from outpatient findings were also analyzed to give an insight into the possible final outcome in 29 patients treated with thrombotic microangiopathy at the Department of Pediatrics, Split University Hospital.

Results: In the selected period, the survey included 29 respondents, 18 (62%) boys and 11 (38%) girls. 21 patients were up to 5 years of age (72%). Out of 29 cases of thrombotic microangiopathy, in 62% of our respondents (n=18) cause was unknown. Among these 18 respondents was 1 case of aHUS mediated by complement and 1 TTP case. Isolated Causes: E. coli O111 (n=3), E. coli O26 (n=2), EPEC (unknown serotype), E. coli O118, E. coli O127, G + (Gram positive) cocci, Influenza A, Streptococcus pneumoniae. Diarrhea was a symptom in all patients with STEC. Also, diarrhea was found in 81% of subjects in which hasn't been isolated the suspected cause of D + HUS. About half of the patients with diarrhea had bloody diarrhea (54%). Bloody diarrhea was also a symptom in children with aHUS, TTP and G+ cocci. Neurological symptoms occurred in 7 subjects, and only one had TTP. Mortality among respondents was 4% (n=1).

Conclusions: The clinical picture and some laboratory parameters that overlaped in various diseases of TMA have shown the importance of improving diagnostics in order to treat patients more succesfully and according to the cause of the disease.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ivona Kosović

Datum i mjesto rođenja: 14. svibnja 1993. godine, Makarska, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Ravanje 27, 21335 Podaca, Hrvatska

Telefon: +385911634464

E-adresa: ivona.kosovic@gmail.com

OBRAZOVANJE

1999. – 2007. Osnovna škola Gradac, Gradac

2007. – 2011. Srednja škola fra Andrije Kačića Miošića, Ploče

2011. – 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu