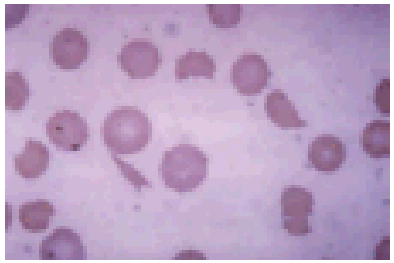
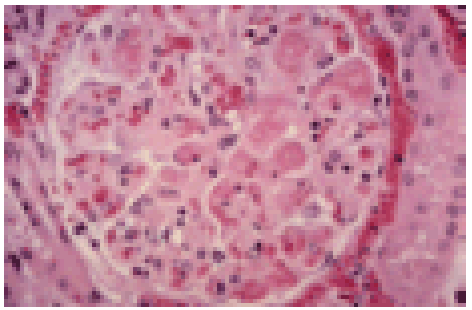
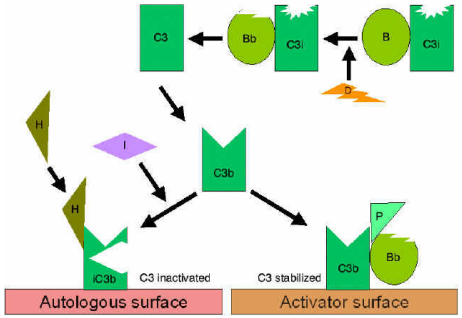
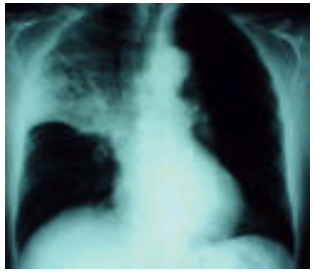
HUS = ???

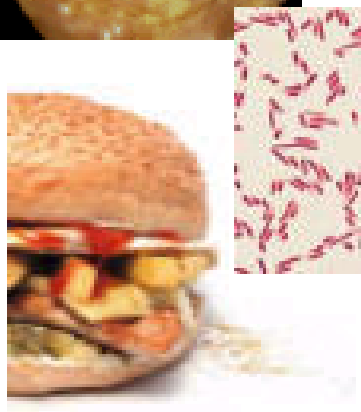
Juni 2011 / TN

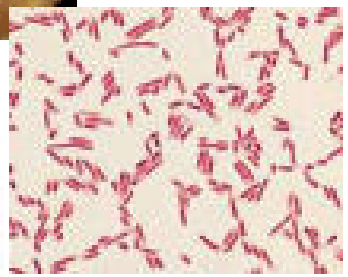


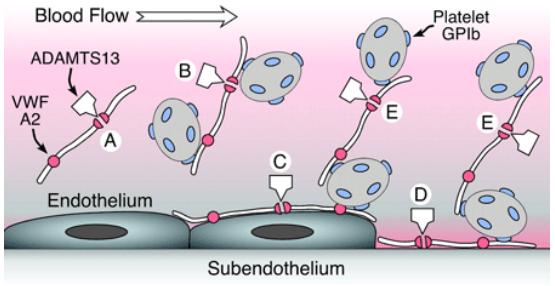


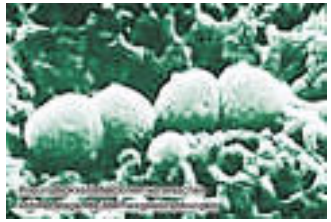












Cholera outbreak kills 352 in Nigeria

- **Schweiz**
  - Gastroenteritis mit Rotaviren… → Dehydrierung
  - Risikofaktor: Gabe von NSAR (Ibuprofen …)

Spitalalltag 1: Erfassung der Dehydrierung

1. Gewicht! aber: - Vorgewicht oft nicht bekannt
   - verschiedene Waagen ...
2. Klinische Zeichen! (s. Tabelle)
   - Urinmenge?! cave: wässriger Durchfall...
3. Laborbefunde
   - meist nicht hilfreich und ohne Einfluss auf Procedere!
   - Blut: Natrium, Blutgase ...
   - Urin: spezifisches Gewicht

	Milde Dehydrierung	Mittelschwere Dehydrierung	Schwere Dehydrierung
Gewichtsverlust	< 5% Körpergewicht	5 – 10 % KG	> 10% KG
ECV-Defizit	< 50 ml / kg	50 -100 ml / kg	> 100 ml / kg
Allgemeinzustand	durstig, wach	durstig unruhig (selten: irritabel, apathisch, somnolent)	somnolent, soporös, komatös, Krämpfe, Akrozyanose, kühle Periphere
Rekapillarisierung	rasch	bis 2 sec	> 2 sec
Periphere Pulse	normal und kräftig	tachykard	tachykard, schwach bis nicht palpabel
Atemfrequenz	normal	evtl. tachypnoisch und tief	tachypnoisch und tief
Fontanelle	normal	eingesunken	tief eingesunken
Hautturgor	normal	vermindert	stehende Hautfalten
Schleimhäute	feucht	trocken	sehr trocken
Augen	normal	mässig haloniert	sehr haloniert, keine Tränen
Urinmenge	normal	Oligurie, konzentriert	Oligo-Anurie, stark konzentriert

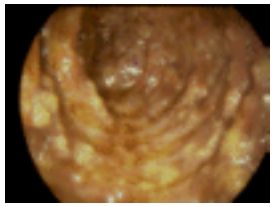
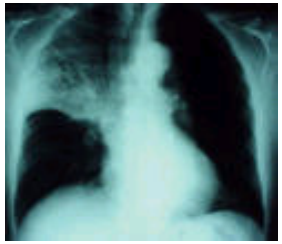
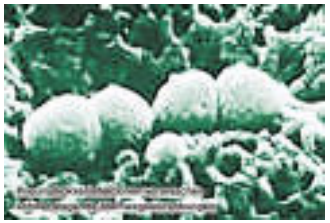
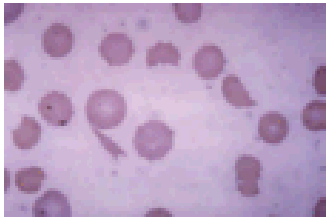
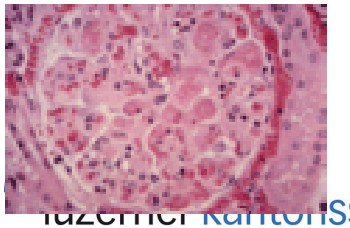
→ **Achtung: bei Durchfall Urinmenge oft sehr schwierig zu beurteilen → ev. Blasenkatheter legen!**

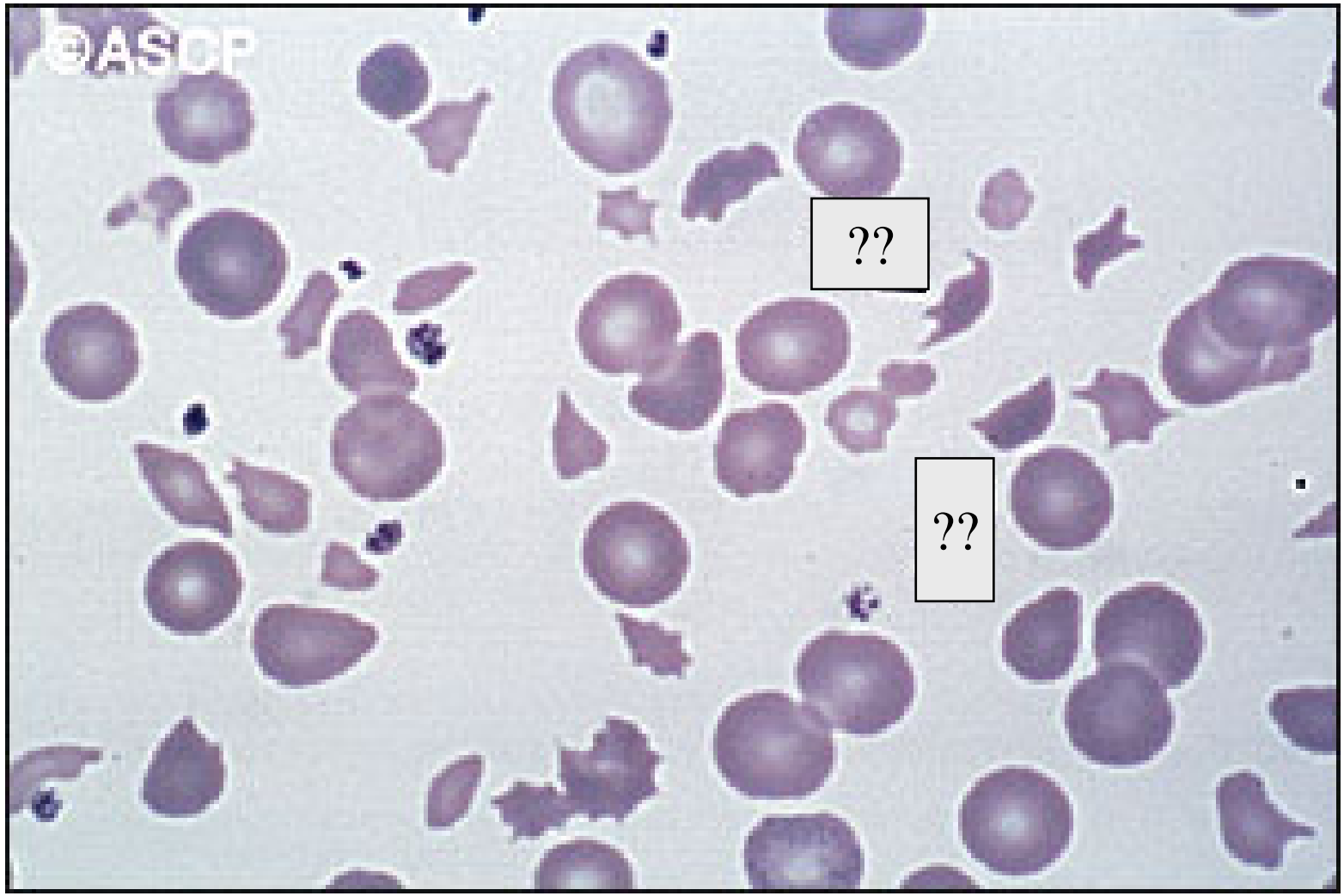
Spitalalltag 2: Pat mit (blutiger) Gastroenteritis

- frühzeitiges Erkennen eines Nierenversagens / HUS
  - Urinmenge?
  - Oligurie - Anurie: Urin vs Durchfall?
  - Blasenkatheter?
- Allgemeinzustand?
  - Vitalparameter - Kreislauf
  - Blässe - Apathie
- Symptomatische Therapie
  - Schmerzmittel: Paracetamol, ev. Novalgin
  - ***keine*** NSAR

HUS = Hämolytisch-urämische Syndrome (1)

- 1955: Gasser et al: Erstbeschreibung aus Kispi ZH
- 5 Kinder mit HUS, alle verstorben
  - 2 mit Durchfall)
  - 2 mit Pneumokokken-Infektion) „Vielfalt“ !
  - 1 „ohne“ Ursache)

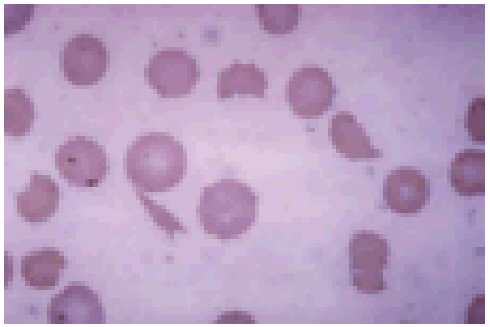








luzerner kantonsspital
KINDERSPITAL LUZERN

HUS = Hämolytisch-urämische Syndrome (2)

- **Hämolytische, mikroangiopathische Anämie: Fragmentozyten, LDH ↑, Coombs negativ**



- **Thrombocytopenie**
- **Urämie": akute Niereninsuffizienz**
- Weitere Symptome / Komplikationen
  - ZNS (Krämpfe, Blutungen)
  - Hypertonie und Herzinsuffizienz
  - Pankreatitis (mit Diabetes mellitus)
  - Invagination
  - Retinablutungen ...

HUS = Hämolytisch-urämische Syndrome (3)

- DD HUS
- Durchfall positiv (D+HUS) vs Durchfall negativ (D-HUS)
  - erst seit 90-er Jahren „klar“: trotz Gasser 1955 …
  - Unterschiede: Ursache und Prognose
- HUS =
  - häufigste Ursache für akute Niereninsuffizienz bei (Klein)-Kindern
  - DD: meist prärenal, v.a. Sepsis, Schock (v.a. postop. nach Herzop), seltener GN

D+ HUS: 1 2/12 jährige Patientin XX (1)

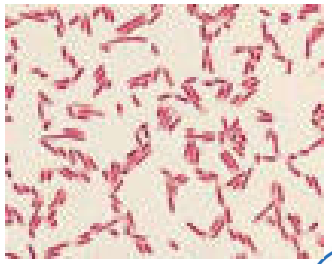
- 27.12.99 **blutiger Durchfall, Erbrechen, Fieber**
- 29.12. „Fieber“-Krampf ?!
- 30.12. 2. Krampf: Schädel-CT ob, Na: 131 mmol/l

- **DD ??**

- **DD Blutige Diarrhöe**
  - **4 x:** Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, Yersinien ...
  - Antibiotika-induzierte Colitis
  - Chronisch-entzündliche Darmkrankheiten ....

und

- **Verotoxin-produzierende enterohämorrhagische *E. coli:* VTEC, resp. EHEC**



D+ HUS: 1 2/12 jährige Patientin XX (2)

- **27.12.99** **blutiger Durchfall, Erbrechen, Fieber**
- 29.12. „Fieber“-Krampf ?!
- 30.12. 2. Krampf: Schädel-CT ob, Na: 131 mmol/l
- 1.1.2000 Oedeme, blutiges Erbrechen, Tachypnoe, 3. Krampf
- **2.1.2000** Anämie: Hb 54 g/l, LDH: 9000 U/l; Tc-penie: 8 G/l

(nach 6 d!) Natrium tief: 121 mmol/l (zu viel H_20)

Kreatinin: 250 umol/l, Harnstoff: 25 mmol/l

Stuhl: Verotoxin-prod. *E. Coli* positiv

Beginn → Peritoneal-Dialyse

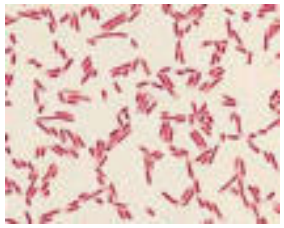
D+ HUS: Patientin XX (3)

- 4.1. Lunge: Intubation bei ARDS
  Niere: Peritonealdialyse → Hämofiltration
- 15.1. Niere: Hämofiltration → PD
  allgemeine Besserung AZ und Beginn Urinproduktion !
- 16.1. **Hirn: akute Hirndruck-Symptome**
  Schädel-CT: Subdural-Blutung und Einklemmung Hirnstamm

  Exitus letalis bei D+ HUS

D+ HUS = ≥ 75 %

- **Verotoxin-prod. enterohämorrhagische *E. coli***
  - Serotypen…: **O157:H7 in CH selten**, in USA häufig
  - O: somatic, H: flagellar antigen

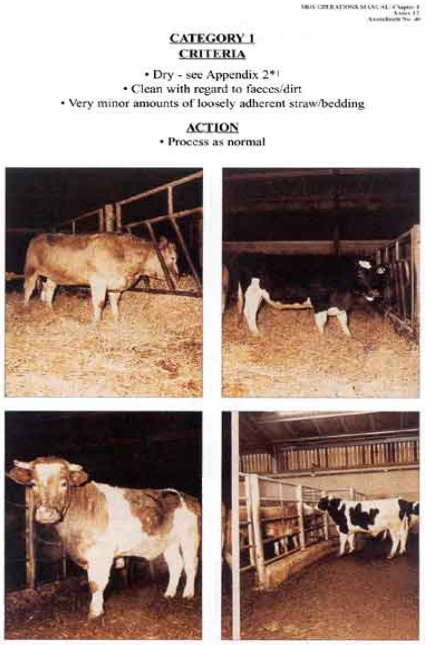


E. coli serotypes that cause hemorragic diarrhea.

- In CH: selten Shigellen etc

D+ HUS = ≥ 75 %

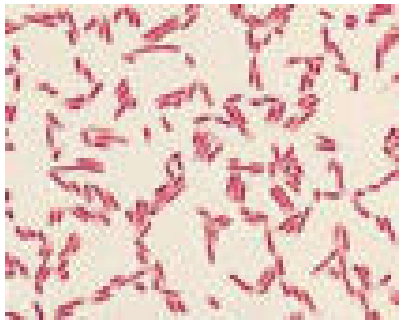
- **Quelle**: Rohmilch, ungenügend gekochtes Rindfleisch
  ("Big-Mac Disease); selten Mensch zu Mensch !



luzerner kantonsspital
KINDERSPITAL LUZERN

D+ HUS = ≥ 75 %

- **Verotoxin-produzierende enterohämorrhagische *E. coli:* VTEC, resp. EHEC**



- **DD Blutige Diarrhöe**
  - **4 x:** Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, Yersinien ...
  - Antibiotika-induzierte Colitis
  - Chronisch-entzündliche Darmkrankheiten ....

D+ HUS

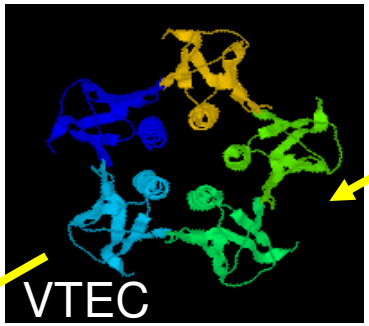
- **Akute Phase**
  - Dialyse — 75 %
  - Definitives Nierenversagen — < 5 %
  - Letalität (kardial / cerebral) — 5 – 10 %

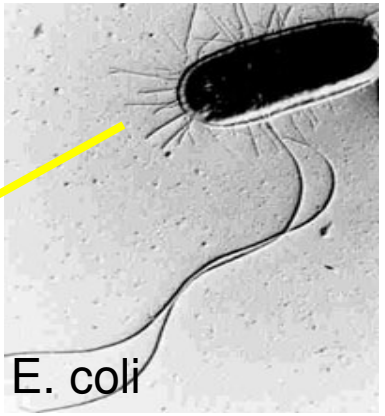
- **Follow-up**
  - Remission — > 50 %
  - Niereninsuffizienz (Kreatinin ↑), Hypertonie, Proteinurie: nach 10 – 20 Jahren — bis 50 %
  - definitives Nierenversagen — ≥ (?)10 %
  - Rezidiv — nein

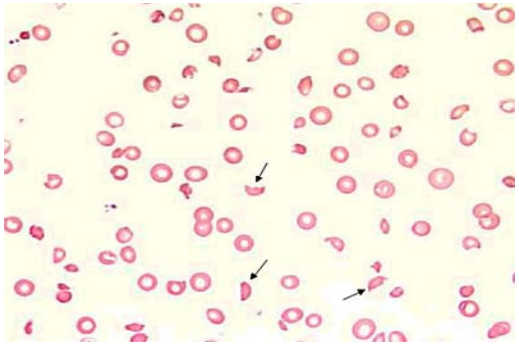
D+ HUS: Pathogenese (1)

- Ingestion von VTEC / EHEC *E. coli*
- EHEC binden an Darmepithelien (sind nicht invasiv!) und setzen Toxine und Lipopolysaccharide (LPS) frei:
- **ca. 10% aller Patienten mit Ingestion von EHEC → hämorrhagische Colitis**
- Translokation und hämatogene Verbreitung des Toxins und LPS via ?? (früher: via Neutrophile, aber nicht bestätigt …)
  - keine Bakteriämie
  - selten: Mensch - Mensch Übertragung / familiäre Fälle

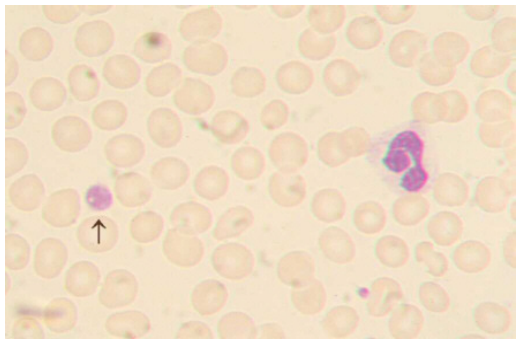
Pathogenese



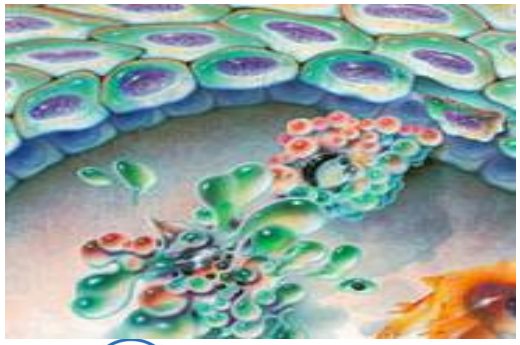




Fragmentocyten



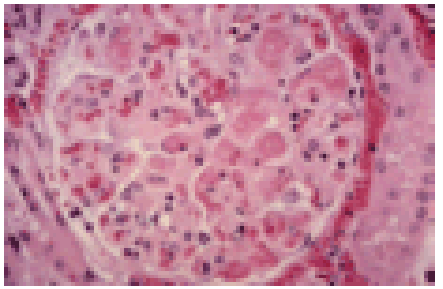
Thrombocytopenie



Endothelschaden

D+ HUS: Pathogenese (2)

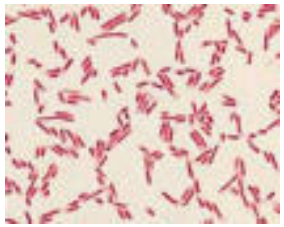
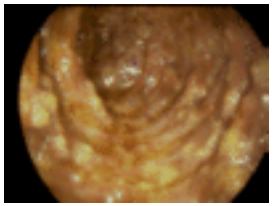
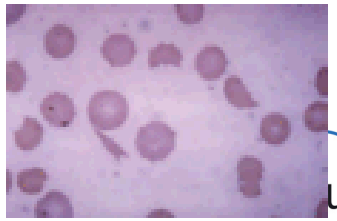
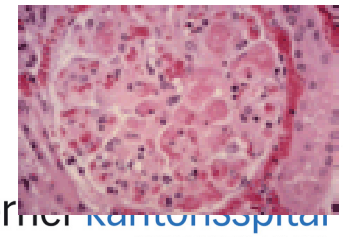
- **10% aller Kinder mit Colitis entwickeln ein HUS**
- Verotoxin resp. Shigatoxin 1 und 2 (Shigellen):
  - 5 x B Subunits: binden z.B. an Blutgruppen-Antigene (Pk, P, P_1) und Gb3 (Globotriaosylceramid)
  - 1 x A Subunit: hemmt ribosomale RNA und somit auch Proteinsynthese → Zelltod / Apoptose



- Nierenkapillaren
  - exprimieren Gb3 → Toxin internalisiert → Zelltod/Apoptose
  - Sekundär: lokale Aktivierung der Gerinnung → Fibrinthromben in den Kapillaren der Glomeruli

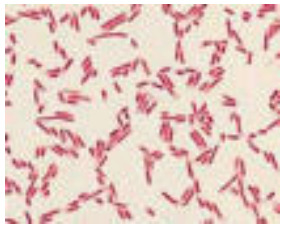
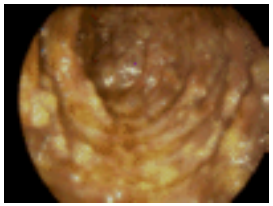
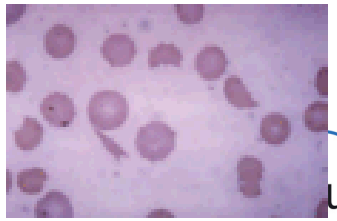
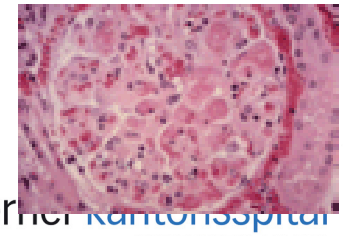
D+ HUS: Pathogenese (3)

- **Anämie / Thrombocytopenie:**
  - direkte Bindung des Toxins ?
  - Verbrauch in den Nieren ?
  - aber keine disseminierte intravasale Gerinnung
- **Warum nur 10% mit Colitis, resp. 1% mit HUS ?**
  - Unterschiedliche “Dosis” (Bakt. resp. Toxin) ?
  - Genetische Prädisposition: Gen-Polymorphismen, z.B. Gb3, Komplement ? Protektive Gene ? Promotoren ?

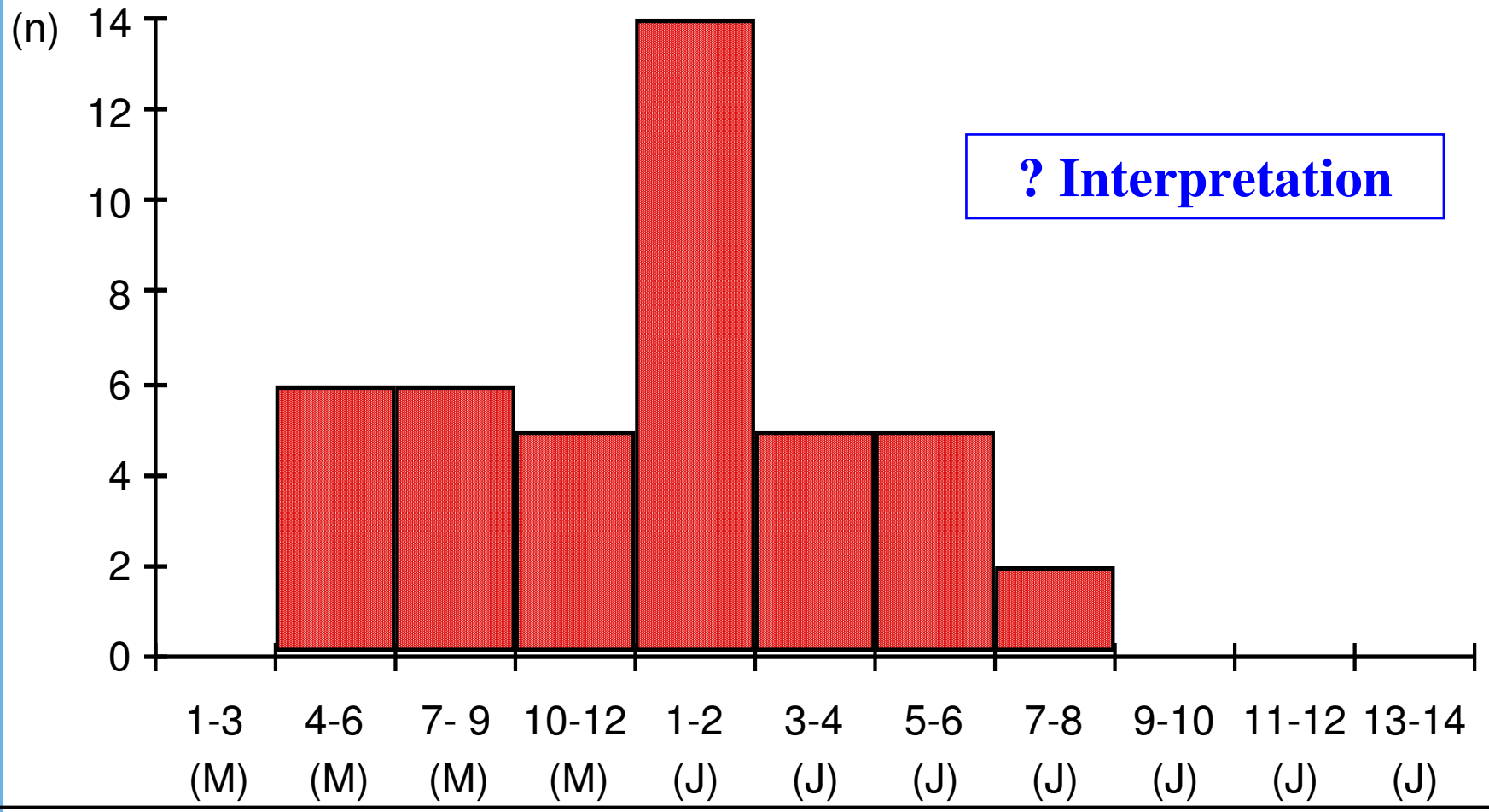





D+ HUS: Therapie

- **Rein symptomatisch**
  - Volumen- und Elektrolyt-Zufuhr
  - Dialyse
  - Ec-Transfusion bei ausgeprägter Anämie: Hb < 55 g/l
  - Tc-Transfusionen: nur falls
    - Einlage zentraler Katheter
    - Blutungen (aber zum Glück selten…)
- **Keine** Antibiotika / Steroide / Immunglobuline
- Plasmapherese / Eculizumab (anti-C5) bei ZNS-Beteiligung!?

1970 – 95: D + HUS Altersverteilung: n = 43 (Zürich)

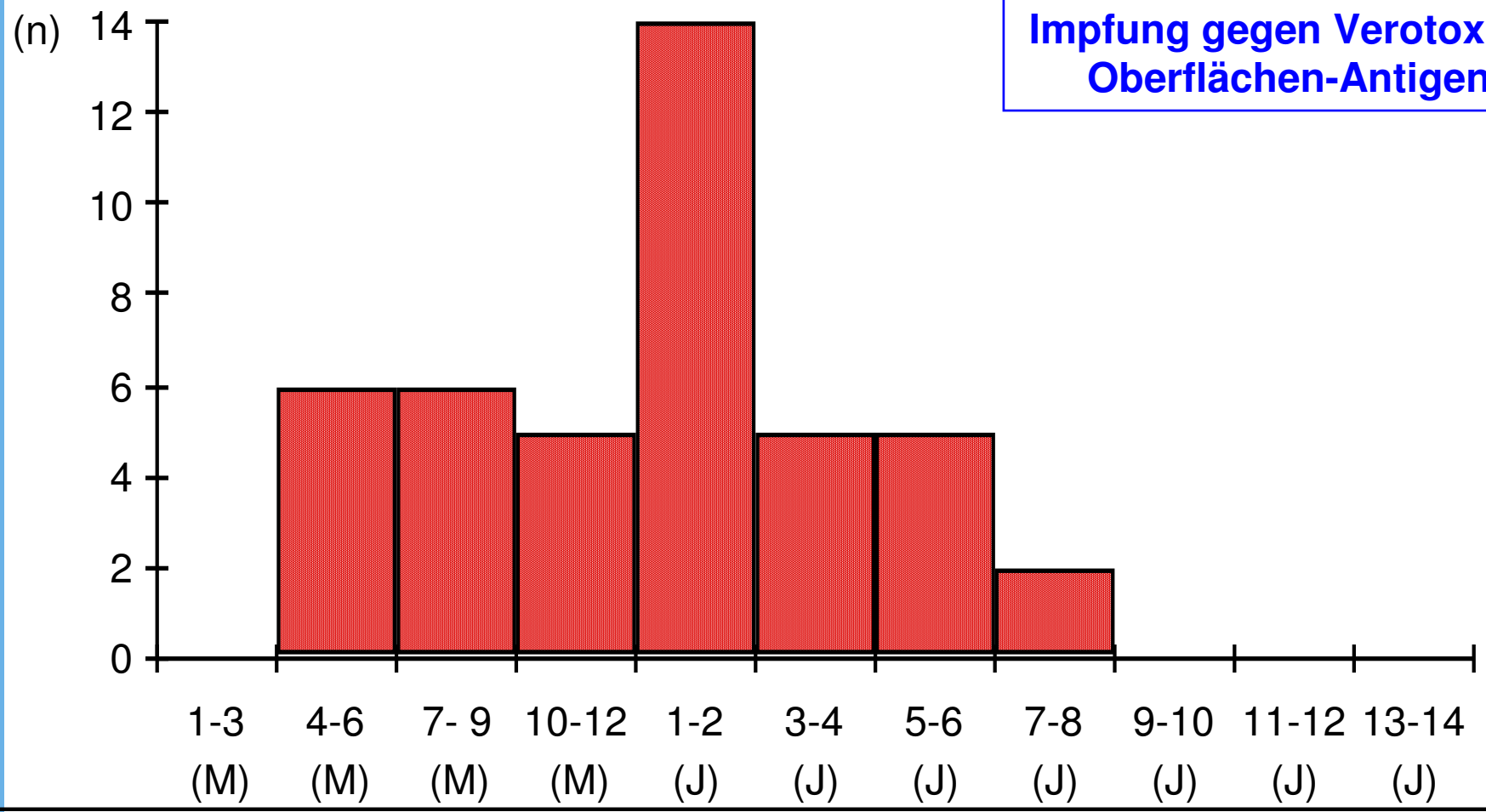


? Interpretation

luzerner kantonsspital
KINDERSPITAL LUZERN

1970 – 95: D + HUS Altersverteilung: n = 43 (Zürich)

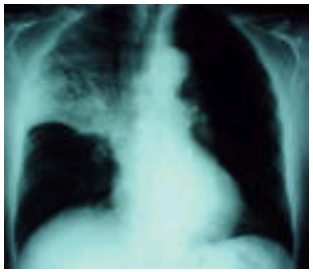
„wie bei typischer Kinderkrankheit“

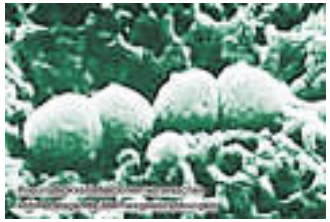


Impfung gegen Verotoxin oder Oberflächen-Antigene ?!

luzerner kantonsspital
KINDERSPITAL LUZERN

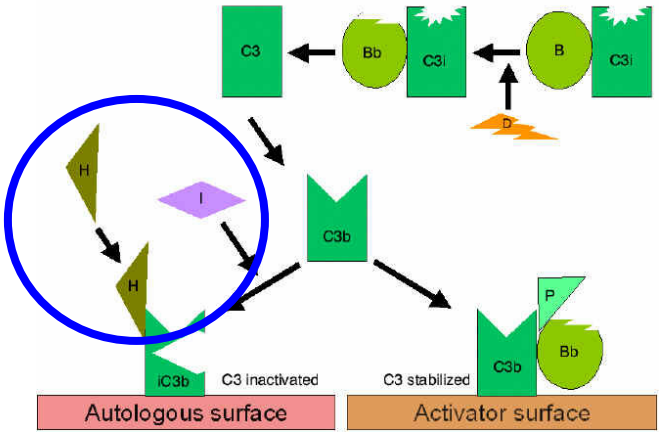
D- = atypisches HUS: < 25 %: DD (1)

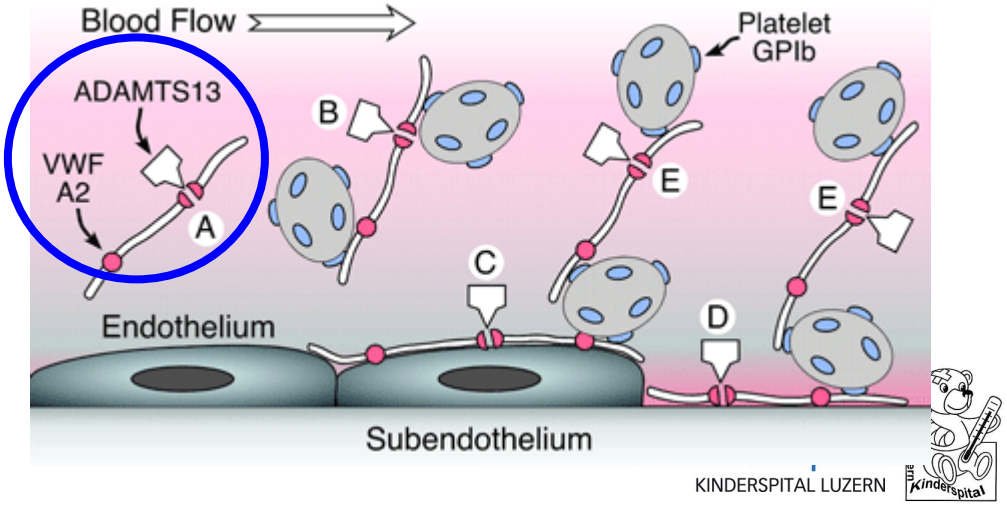




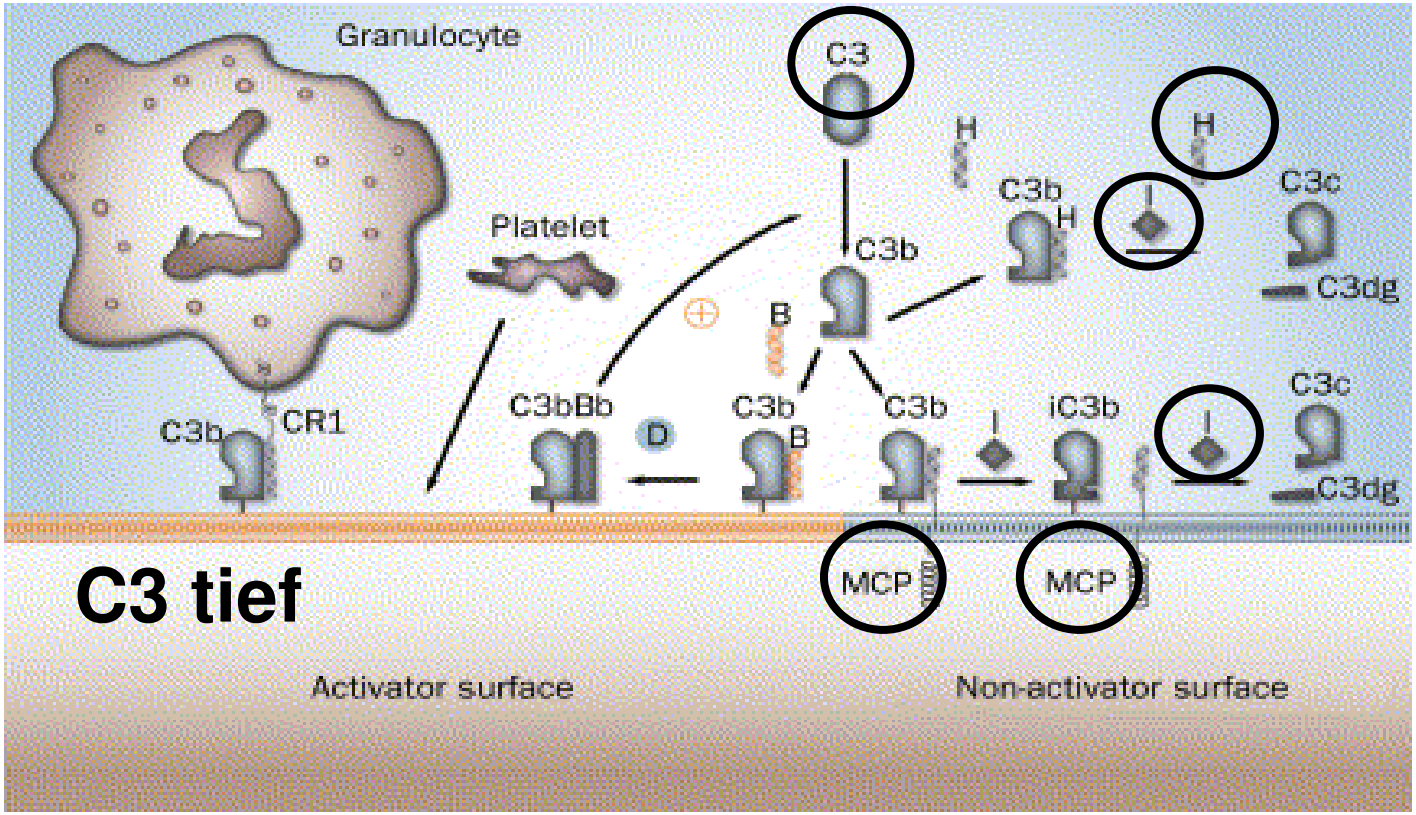
- **Pneumokokken: Pneumonie, Sepsis, Meningitis**

- **1° genetisch (AD, AR)**
  - Mangel an Komplement Faktoren H / I …
  - Mangel an v. Willebrand cleaving protease = ADAMTS-13
  - Intrazellulärer B12-Mangel





D- = atypisches HUS und Komplementsystem



Bannardeaux et al., *Lancet*, 2003
Noris M et al., *Lancet*, 2003

D- = atypisches HUS: < 25 %: DD (2)

- **Im Rahmen eines SLE (Lupus erythematodes) und disseminierter Mikroangiopathie**
- **bei Adulten**
  - Schwangerschaft / Medikamente...
- **Varia**
- **Abgrenzung / Übergang zu TTP = Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura ?!**

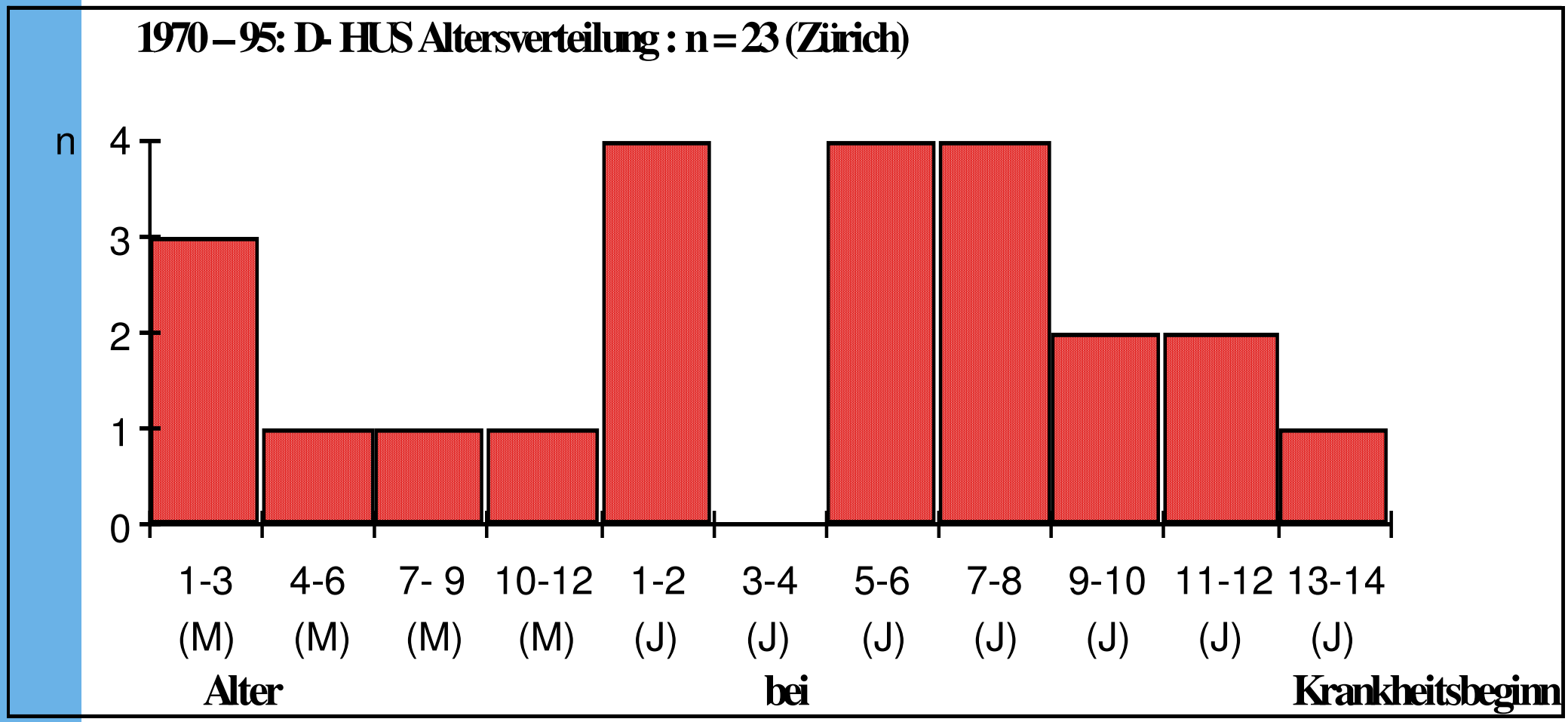
D- = atypisches HUS: Verlauf (3)

- **Akute Phase:**
  - Dialyse 75 %
  - Definitives Nierenversagen **25 %**
  - Letalität (kardial / cerebral) **- 20 %**

- **Follow-up:**
  - Remission **selten**
  - Niereninsuffizienz, (Kreatinin ↑), Hypertonie, Proteinurie: nach 10 – 20 Jahren: **Mehrzahl**
  - definitives Nierenversagen **> 50 %**
  - Rezidiv **bis 20%, auch nach Tx!**

D- = atypisches HUS: Therapie (4)

- **Symptomatisch**
  - Volumen- und Elektrolyt-Zufuhr
  - Dialyse
  - Ec- und Tc-Transfusion
- **Antibiotika**
  - bei Pneumokokken
- **Plasma-Infusionen / oder Plasmaaustausch**
  - bei 1° Mangel an Komplement- oder Gerinnungsfaktoren



luzerner kantonsspital
KINDERSPITAL LUZERN

Zürich: Epidemiologie HUS

Period	N	Per year	D + (n)	Exitus	ESRF	D - (n)	Exitus	ESRF	D+ /D -
1970 – 79	14	1.4	7			7			1 : 1
1980 – 89	25	2.5	16			9			1.8 : 1
1970 – 1994	63	2.5	40	2	1	23	7	8	1,8 : 1
1995 – 2005	68	6.2	52	4	4	16	3	4	3.2 : 1
Total	131	3.6	92	6 (7%)	5 (6%)	39	10 (26%)	12 (31%)	2.4 : 1

luzerner kantonsspital
KINDERSPITAL LUZERN

Spitalalltag 1: Erfassung der Dehydrierung

1. Gewicht! aber: - Vorgewicht oft nicht bekannt
   - verschiedene Waagen ...
2. Klinische Zeichen! (s. Tabelle)
   - Urinmenge?! cave: wässriger Durchfall...
3. Laborbefunde
   - meist nicht hilfreich und ohne Einfluss auf Procedere!
   - Blut: Natrium, Blutgase ...
   - Urin: spezifisches Gewicht

Spitalalltag 2: Pat mit (blutiger) Gastroenteritis

- frühzeitiges Erkennen eines Nierenversagens / HUS
  - Urinmenge?
  - Oligurie - Anurie: Urin vs Durchfall?
  - Blasenkatheter?
- Allgemeinzustand?
  - Vitalparameter - Kreislauf
  - Blässe - Apathie
- Symptomatische Therapie
  - Schmerzmittel … (keine NSAR)

Pädiatrische Klinik

Nephrologie 9

luzerner kantonsspital
KINDERSPITAL LUZERN

Autor/en: Neuhaus

Version 07/08

Abklärung und Therapie: typisches und atypisches HUS (Hämolytisch-urämisches Syndrom)

1. Definitionen

1.1. D+ HUS: sog. "typisches" Durchfall-positives HUS"

- Verotoxin (Shigatoxin)-assoziiert: meist *E. coli*, in CH selten andere Bakterien wie Shigellen ....
- selten familiäre Infektionskette

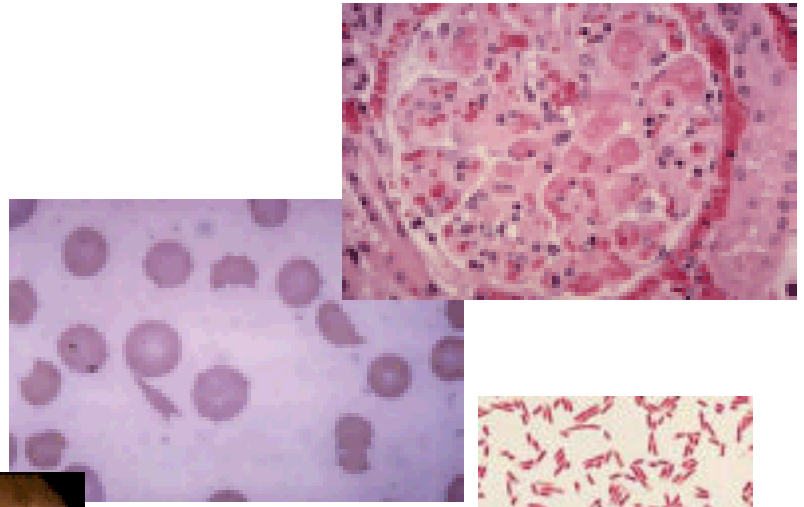
1.2. D- HUS: sog. durchfall-negatives = "atypisches" HUS

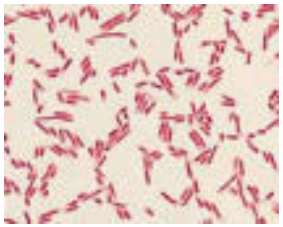
- Pneumokokken-assoziiert (meist T-Antigen positiv)
- familiär/genetisch: autosomal dominant / rezessiv; z.T. rezidivierend
  - Mutation in Faktor H, I, MCP (Serumwerte können aber dennoch normal sein !)
  - v. Willebrand Faktor-Cleaving Protease-mangel (=ADAMTS 13; 1° oder 2° wegen Auto-AK)
  - Vitamin B12 Stoffwechsel
- cave: HUS im Rahmen eines Lupus (SLE; C3 tief)
- Kombination: HUS und postinfektiöse Glomerulonephritis (C3 tief, Dg in der Regel nur histologisch möglich)

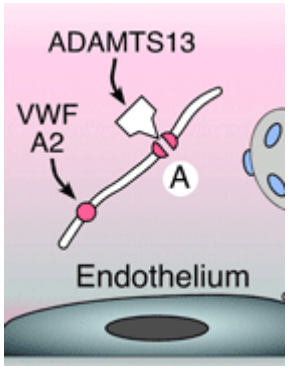
luzerner kantonsspital
KINDERSPITAL LUZERN

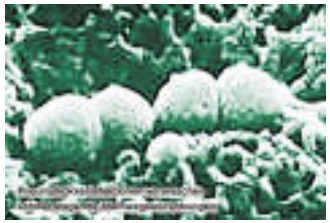
HUS: Zusammenfassung

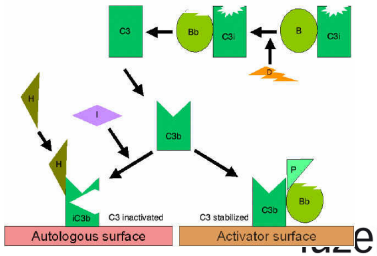
- Definition
- Unterschiede: D+ vs D-
  - Ursache(n)
  - Häufigkeit
  - Therapie
  - Verlauf / Komplikationen
  - Prognose
- In Luzern/CH am häufigsten
  - D+HUS mit VTEC *E. coli*
  - daran denken

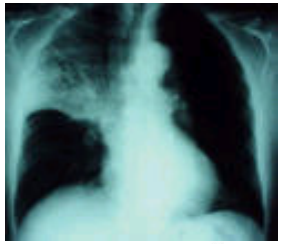












luzerner kantonsspital
KINDERSPITAL LUZERN