

پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

سال ۷، شماره ۲، صفحات ۱۷۱ تا ۱۷۵، تابستان ۸۱

بررسی موارد سندرم همولیتیک اورمیک کودکان در بیمارستانهای

آموزشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ۷۷-۱۳۶۷

دکتر علی درفشان^۱، دکتر معصومه مکه^۲

خلاصه

سابقه و هدف: در اکثر نقاط دنیا از سندرم همولیتیک اورمیک به عنوان شایعترین علت نارسایی حاد کلیه در شیرخواران و کودکان کوچک نام برده می‌شود. در کشور ما با وجود شیوع بیماری در کودکان، مطالعات چندانی در مورد آن صورت نگرفته است و آمار دقیقی موجود نمی‌باشد. لذا به منظور تعیین موارد سندرم همولیتیک اورمیک در کودکان، این تحقیق روی مراجعین به بیمارستانهای آموزشی شیراز طی سالهای ۷۷-۱۳۶۷ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: این تحقیق به روش مطالعه داده‌های موجود بر روی پرونده ۸۰ کودک که با تشخیص سندرم همولیتیک اورمیک در بیمارستانهای آموزشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز بستری بوده‌اند، انجام شده است. اطلاعات مربوط به علائم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی، درمان، عوارض و پیش‌آگهی بیماران از پرونده‌ها استخراج و مورد ارزیابی آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: سن کودکان بین سه ماه تا ۱۴ سال (میانگین $2/29 \pm 2/38$ سال) بود. ۴۵ نفر پسر و ۳۵ نفر دختر بودند. ۷۴ نفر مبتلا به نوع کلاسیک بیماری (بیماری به دنبال اسهال) و ۶ نفر (۷/۵٪) مبتلا به نوع غیرکلاسیک بیماری بودند. رنگ پریدگی در ۱۰۰٪، کاهش و یا قطع جریان ادرار در ۷۰٪، کاهش سطح هوشیاری در ۳۵٪ و تشنج در ۲۴٪ بیماران گزارش شد. طول مدت اسهال تا بروز علائم بالینی بطور متوسط ۶/۵ روز بوده‌است. سایر یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی در زمان مراجعه عبارت بودند از: پتشی و پورپورا (۱۱٪)، یرقان (۴٪)، افزایش فشار خون (۱۶٪)، کم خونی (۱۰۰٪)، افزایش اوره و کراتینین (۱۰۰٪)، کاهش پلاکت‌ها (۸۷/۵٪)، لکوسیتوز (۵۹٪)، هیپوناترمی (۵۲/۵٪)، هیپوکالمی (۶۵٪)، هیپرکالمی (۱۴٪)، کاهش آلومین (۷۰٪) و افزایش آنزیم‌های کبدی (۱۴٪). تمام کودکان بین ۱۴-۱ بار پلاسماپیاز تازه منجمد شده دریافت نموده‌بودند و ۷۰٪ کودکان بطور متوسط ۶/۴ روز دیالیز شده‌بودند. کولونوسکوپی در ۶ کودک با اسهال طولانی به نفع کولیت با غشای کاذب بوده است. دو کودک مبتلا به گانگرن روده، ۹ کودک درجانی از نارسایی کلیوی، یک کودک وابسته به دیالیز و ۶ کودک جهت کنترل فشار خون نیاز به دارو داشته‌اند. میزان مرگ‌ومیر ۱۵٪ بوده و اسهال طولانی، کاهش یا فقدان ادرار و نیاز به دیالیز عوامل مؤثر در آن گزارش شدند.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: سندرم همولیتیک اورمیک از بیماریهای مهم طب کودکان می‌باشد که متأسفانه می‌تواند عوارض شدید و مهلکی را در پی داشته‌باشد. علائم بالینی و آزمایشگاهی و عواقب این بیماری در مطالعه ما با سایر مطالعات در کشورهای دیگر همخوانی دارد.

واژگان کلیدی: سندرم همولیتیک اورمیک، نارسایی حاد کلیه، تظاهرات بالینی، عوارض، کودکان

مقدمه

نقاط از HUS به عنوان شایع‌ترین علت نارسایی حاد کلیوی در شیرخواران و کودکان کمتر از ۵ سال نام برده می‌شود (۴،۳). این سندرم را می‌توان با پورپورا، ترومبوتیک ترمبوسیتوپنیک، نارسایی حاد کلیوی بعد از زایمان، فشار خون بدخیم، رد خیلی سریع کلیه

سندرم همولیتیک اورمیک (=Hemolytic Uremic Syndrome) با تریاد کمخونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، ترمبوسیتوپنی و نارسایی حاد کلیوی مشخص می‌گردد و نخستین بار به وسیله گاسر و همکارانش توضیح داده شد (۲،۱). در اغلب

^۱ استادیار، بخش اطفال، مرکز آموزشی درمانی نمازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

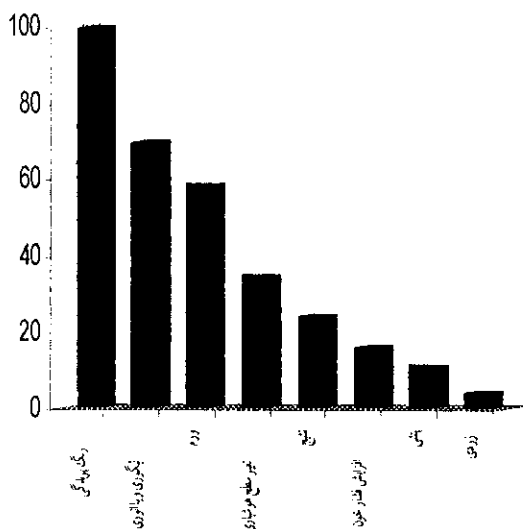
^۲ استادیار، بخش اطفال، مرکز آموزشی درمانی مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

پرونده ۸۰ کودک مسورد مطالعه قرار گرفت. از این تعداد، ۴۵ نفر پسر و ۳۵ نفر دختر بودند. ۷۵٪ کودکان کمتر از سه سال، ۱۷/۵٪ بین سه تا هفت سال و ۷/۵٪ بیش از هفت سال سن داشتند. میانگین سنی آنها ۲/۲۹±۲/۳۸ سال بود.

۷۴ نفر از کودکان به دنبال اسهال (اسهال خونی) و ۶ نفر (۷/۵٪) بسدون سابقه اسهال مبتلا به این بیماری شده بودند. در گروه دوم در یک نفر بیماری سه بار، در سه نفر دو بار و در یک نفر بیش از ده بار تکرار شده و در یک نفر اصلاً تکرار نشده بود. در مورد کودکی که بیماری وی بیش از ده بار تکرار شده بود دو بار نمونه برداری کلیه به نفع گلوبولونفریت مسامبرانوپرولیفراتیو بوده و در چندین نوبت در مرحله حاد بیماری‌ها سطح کمپلمان سرم طبیعی گزارش شده بود.

در کودکانی که به دنبال اسهال مبتلا به سندرم همولیتیک اورمیک شده بودند طول مدت اسهال تا بسروز علامت بالینی بین یک تا سی روز (میانگین ۶/۵ روز) متغیر بود (۷-۱ روز در ۴۵ نفر، ۱۴-۸ روز در ۲۱ نفر و ۳۰-۱۵ روز در ۸ نفر).

در هیچ مورد کشت مثبت مدفوع، ادرار و خون وجود نداشت. اغلب بیماران قبل از مراجعه یک یا چند آنتی‌بیوتیک دریافت کرده بودند. علائم و یافته‌های مهم بالینی و آزمایشگاهی در بدو مراجعه در نمودار ۱ و جدول ۱ خلاصه شده‌است.



نمودار ۱: علائم و یافته‌های بالینی در کودکان مبتلا به HUS، بیمارستان

نمازی، شیراز، ۱۳۶۷-۷۷

پیوندی، اسکرودرما، لوپوس و همچنین با استفاده از بعضی داروها مانند سیکلوسپورین، میتومیسین، رادیوتراپی و شیمی درمانی مشاهده نمود (۱۱-۵).

HUS را عمدتاً به دو فرم کلاسیک (بیماری به دنبال اسهال) و غیر کلاسیک تقسیم بندی می‌کنند (۲،۱۱). در فرم کلاسیک عامل بروز آن رورتوکسین (verotoxin)، میکروارگانسیم عامل اسهال (شیگلا، E-coli) می‌باشد. در بیشتر موارد بیماری بوسیله E-coli انتروهموراژیک (0157:H7) ایجاد می‌شود (۱۲). در بعضی از مطالعات لکوسیتوز ($WBC > 11000/mm^3$)، $CRP > 1.2mg/dl$ ، تب بیشتر از ۳۸ درجه سانتیگراد و همچنین آنتی بیوتیک درمانی در ابتدای عفونت با E-coli انتروهموراژیک ریسک ابتلا به HUS را افزایش داده‌است (۱۳،۱۴).

در این مطالعه، اپیدمیولوژی بیماری، علائم بالینی، آزمایشگاهی، عوارض و پیش آگهی بیماری در بیمارستانهای آموزشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز طی سالهای ۷۷-۱۳۶۷ مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

این پژوهش به روش مطالعه داده‌های موجود بر روی پرونده کودکانی که با تشخیص سندرم همولیتیک اورمیک در بخش کلیه کودکان تحت درمان قرار گرفته‌اند، انجام شده‌است. سن، جنس، محل سکونت، وجود اسهال، فاصله بین اسهال تا ظهور علائم و یافته‌های موجود در معاینه بیمار به ویژه رنگ پریدگی، ورم، کاهش حجم ادرار، پتشی، پورپورا و پرفشاری خون مورد مطالعه قرار گرفتند. تمام آزمایشهای بیماران در بدو بستری شدن و در هنگام ترخیص و درمانهای انجام شده شامل دیالیز و سایر درمانهای حمایتی نیز بررسی شده‌اند. آزمایشات مربوط به انعقاد خون، کشت خون، کشت مدفوع و ادرار برای حصول اطمینان از صحت تشخیص و هم چنین رد سایر تشخیص‌های افتراقی چون سپتی‌سمی مورد توجه قرار گرفتند و پیش آگهی بیماران بر اساس فوت در بیمارستان، کاهش عملکرد کلیه، افزایش فشار خون و سایر عوارض بررسی گردید. همچنین تاثیر بعضی متغیرها در مرگ‌ومیر با تست دقیق‌تر مورد ارزیابی آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۹۹ کودک که با تشخیص سندرم همولیتیک اورمیک از بیمارستانهای آموزشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز مرخص شدند،

جدول ۱: یافته‌های آزمایشگاهی در کودکان مبتلا به HUS، بیمارستان

نوع آزمایش	نمازی، شیراز، ۱۳۶۷-۷۷		
	کمتر از طبیعی	بیشتر از طبیعی	محدوده طبیعی
هموگلوبین	۸۰ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
اوره نیترژنی	۸۰ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
کراتینین	۸۰ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
پلاکت	۷۰ (۸۷/۵)	۰ (۰)	۱۰ (۱۲/۵)
گلبولهای سفید	۰ (۰)	۴۷ (۵۹)	۲۳ (۲۱)
آلبومین	۵۶ (۷۰)	۰ (۰)	۲۴ (۳۰)
پتاسیم	۵۲ (۶۵)	۱۱ (۱۴)	۱۷ (۳۱)
سدیم	۴۲ (۵۲/۵)	۶ (۷/۵)	۳۲ (۴۰)
آنزیمهای کبدی	۰ (۰)	۱۱ (۱۴)	۶۹ (۸۶)

برای کنترل تشنج داشتند. تاثیر بعضی متغیرها در مرگ‌ومیر با تست دقیق فیشر بررسی گردید، عواملی مانند هیپوناترمی، هیپوکالمی، هیپرکالمی، ترومبوسیتوپنی، لکوسیتوز، بیماری کلاسیک و غیر کلاسیک و پرفشاری خون تأثیری در مرگ‌ومیر نداشتند ولی الیگوری، نیاز به دیالیز و اسهال بیش از ۱۴ روز باعث افزایش مرگ‌ومیر شده بود ($p < 0/05$).

بحث

در این بررسی پرونده بیمارانی که در طول ده سال (۷۷-۱۳۶۷) با تشخیص نهائی HUS از بیمارستان مرخص شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفت. تشخیص عمدتاً بالینی بوده و بر مبنای وجود تریاد این بیماری و رد تشخیص‌های افتراقی مهم مانند سپسیس، انعقاد منتشره عروقی، ترومبوز ورید کلیوی و لوپوس صورت گرفته بود. اغلب کودکان در گروه سنی ۳ ماه تا ۳ سال قرار داشتند (۷۵٪) و میانگین سنی بیماران (۲۳۸±۲۹ سال) مشابه میانگین مطالعات دیگر است (۱۵،۱۶، ۴). در آفریقای جنوبی عمدتاً کودکان کمتر از ۱۸ ماه به HUS مبتلا می‌شوند (۱۷).

فاصله زمانی بروز علائم بالینی از شروع اسهال بین ۳۰-۱ روز (میانگین ۶/۵ روز) بوده که با مطالعات دیگر قابل مقایسه می‌باشد (۲، ۴، ۱۶، ۱۷). منفی بودن کشت مدفوع می‌تواند به دلیل استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیکها قبل از مراجعه باشد. ۶ مورد ابتلا به HUS غیر کلاسیک وجود داشت که در ۵ مورد از آنها بیماری بیش از ۱ بار تکرار شده بود و در تنها موردی که تکرار نشده بود در همان حمله اول مبتلا به نارسائی انتهایی کلیه شده بود و در یکی از ۵ مورد نیز بیماری بیش از ده بار، به فاصله ۶ ماه تا یکسال تکرار شده بود. در این مورد که در بعضی حملات احتیاج به چندین بار همودیالیز و در بعضی حملات نیاز به دیالیز نداشته، دوبار نمونه‌برداری کلیه به نفع نفریت ممبرانوپرولیفراتیو بود. در این خصوص گزارش‌های نادری وجود دارد (۱۸).

علائم بالینی در بدو مراجعه و همچنین یافته‌های آزمایشگاهی با مطالعات دیگر قابل مقایسه می‌باشد (۲، ۴، ۱۶، ۱۷، ۱۹، ۲۰). دو نکته قابل ذکر در آزمایشها، آنبومین و پتاسیم پائین سرم می‌باشد که هر دو می‌تواند ناشی از کولیست و اسهال طولانی باشند (۲۱). کاهش پلاکت‌های خون در ۸۷/۵٪ موارد دیده شد، در مطالعات دیگر نیز به گذرا بودن ترومبوسیتوپنی اشاره شده است (۲، ۴). چون تعداد زیادی از بیماران از شهرستانهای اطراف و بدنبال آشکار شدن کامل علائم

تمامی کودکان در طول دوره بستری بین یک تا ۱۴ بار پلاسماهای تازه منجمد دریافت نموده بودند. ۵۵ کودک نیاز به دیالیز داشته و ۲۵ کودک دیالیز نشده بودند. کودکانی که نیاز به دیالیز داشته از یک روز تا ده روز (میانگین ۶/۴ روز) دیالیز شده و یک کودک وابسته به دیالیز باقی مانده بود. یک مورد همودیالیز و بقیه دیالیز صفاقی شده بودند. ۲۵ کودکی که دیالیز نشده بودند، در زمان ترخیص همگی عملکرد کلیه طبیعی داشته و هیچ مورد فوت در این گروه اتفاق نیفتاده بود. پیش آگهی در HUS کلاسیک و غیر کلاسیک در جدول شماره ۲ خلاصه گردیده است.

جدول ۲: پیش آگهی در بیماران HUS کلاسیک و غیر کلاسیک، بیمارستان

پیش آگهی	نمازی شیراز، ۱۳۶۷-۷۷	
	بیماری کلاسیک (تعداد)	بیماری غیر کلاسیک (تعداد)
عملکرد طبیعی کلیه	۵۴	۴
کاهش	۸	۲
فوت شده	۱۲	۰
جمع	۷۴	۶

تعداد کل فوت شدگان ۱۲ نفر بود (۱۵٪). ۲ کودک مبتلا به گانگرن روده گردیده و در ۶ مورد که اسهال طولانی داشتند، در کولونوسکوپی کولیست با غشاء کاذب مشاهده شده بود. ده مورد در زمان ترخیص درجائی از نارسائی کلیه داشتند که از این گروه یک نفر وابسته به دیالیز بوده و در نهایت تحت پیوند کلیه قرار گرفت. ۶ مورد نیاز به دارو برای کنترل فشار خون و یک مورد نیاز به دارو

دو مورد گانگرن روده و ۶ مورد که به علت اسهال طولانی مدت تحت کولونوسکوپی گرفته بودند مبتلا به کولیت با غشای کاذب بودند. در گزارشهای دیگران نیز به این موضوع اشاره شده است (۲۷-۲۵).

در این بررسی اولیگوانوری، نیاز به دیالیز و اسهال طولانی باعث افزایش مرگومیر شده ($p < 0/05$) و عواملی مانند تشنج، افزایش فشار خون، هیپوناترمی، هیپوکالمی، هیپرکالمی، لکوسیتوز، بیماری کلاسیک و غیر کلاسیک تأثیری در مرگومیر نداشتند ($p < 0/05$). البته در مورد لکوسیتوز همخوانی با مطالعات دیگر وجود نداشت (۱۶، ۲۵).

سپاسگزاری

از سرکار خانم دکتر مژگان اکبرزاده جهرمی که در امر تحقیق فعالیت داشتند و جناب آقای مهندس ناصر ولائی بدلیل راهنمایی‌هایی دلسوزانه ایشان قدردانی بعمل می‌آید.

بالینی به این مرکز ارجاع شده بودند، احتمال ترومبوسیتوپنی را در شروع بیماری نمی‌توان رد نمود.

تمام بیماران در طول دوره بیماری بین ۱ تا ۱۴ بار پلاسمای تازه منجمد دریافت کرده بودند که در بعضی مطالعات به اهمیت تئوریک آن اشاره شده است (۲۲، ۲۳)، ولی ارزش قطعی آن اثبات نشده است (۲۴). ۵۵ کودک بر مبنای الیگوری طولانی، کاهش سطح هوشیاری، افزایش شدید اوره و کراتینین و سایر اختلالات متابولیکی و الکترولیتی نیاز به دیالیز داشتند. میانگین تعداد روز انجام دیالیز ۶/۴ روز بود.

۱۲ نفر از کودکان (۱۵٪) فوت شدند که در مقایسه با رقم ۵ تا ۱۰ درصد در مطالعات دیگر بیشتر می‌باشد (۱۶، ۱۹، ۲۴). سه نفر از این کودکان در ساعتهای اولیه بستری برای دیالیز فوت شده بودند و تمامی فوت شدگان از گروهی بودند که نیاز به دیالیز داشتند. علت مرگومیر بالا در این مطالعه می‌تواند بعد زیاد مسافت از مناطق ارجاع شده و همچنین وخامت حال بیماران در زمان مراجعه باشد. عوارض مهم بیماری عبارت بودند از: ۹ مورد درجاتی از نارسائی کلیه، یک مورد نارسائی انتهایی کلیه و ۶ مورد نیاز به دارو برای کنترل فشار خون.

REFERENCES

- Gasser C, Gautier E, Steck A, et al. Hamolytische – Uramische Syndrome: Bilaterle Nierenindennekrosen bei Akuten Erworbenen Hamolytischen Anamien. *Schweiz Med Wochenschr* 1955;85:905-9.
- Meyer K, Kaplan B. Hemolytic uremic syndrome In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*. 4 th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 811-22.
- Grimm PC, Ogborn MR. Hemolytic uremic syndrome : the most common cause of acute renal failure in chidhood. *Pediatr Ann* 1994;23:505-11.
- Fong JS, de Chadarevian JP, Kaplan BS. Hemolytic uremic syndrome: current concepts and management. *Pediatr Clin North Am* 1982;29:835-56.
- Kaplan B, Proesmans W. The hemolytic uremic syndrome of childhood and its variants. *Semin Hematol* 1987; 24:148-160.
- Kaplan B, Drummond K. The hemolytic – uremic syndrome is a syndrome. *N Engl J Med* 1978;298:964-66.
- Remuzzi G. Nephrology forum: HUS and TTP: variable expression of a single entity. *Kid Int* 1987;32:292-308.
- Segnods A, Louradour N, Suc JM, et al. Postpartum hemolytic uremic syndrome: A study of three cases with a review of the literature. *Clin Neph* 1979;12:229-42.
- Tobon H. Malignant hypertension , uremia and hemolytic anemia in a patient on oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1979;40:681-85.
- Magalhaes R, Braun W, Straffon R, et al. Microangiopathic hemolytic anemia in renal allotransplantation. *Am J Med* 1975;58:862-68.
- Neild GH. Haemolytic – uraemic syndrome in practice. *Lancet* 1994; 343: 398-401.
- Karmali M, Petric M, Lim C, et al. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin – produing E. coli. *J Infect Dis* 1985;151:775-82.

- 13- Ikeda K, Ida O, Kimoto K, et al. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome with Escherichia coli O157: H7 infections; with focus on the day of illness. *Epidemiol Infect* 2000;124:343-9.
- 14- Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic – uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000; 342:1930-6.
- 15- Kelles A, Dyck MV, Proesmanans W. Childhood hemolytic uremic syndrome: Long– term outcome and prognostic features. *Eur J Pediatr* 1994;153:38-42.
- 16- Siegler R, Pavia A, Christofferson R, et al. A 20- year population – based study of post diarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics* 1994;94:35-40.
- 17- Kaplan B, Katz J, Krawitz S, et al. An analysis of the results of therapy in 67 cases of the hemolytic – uremic syndrome . *J Pediatr* 1971;78:420 – 25.
- 18- Jha V, Murthy MS, Kohli HS, et al . Secondary membranoproliferative glomerulonephritis due to hemolytic uremic syndrome : an unusual presentation. *Ren Fail* 1998;20:845-50.
- 19- Levin M, Barratt TM. Haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 1984;59:397-400.
- 20- Bhimma R, Rollins NC, Coovadia – HM, et al. Post – dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of shigella dysentery in kwazulu / Natal. *Pediatr Nephrol* 1997;11:560-4.
- 21- Siegler R. Management of hemolytic – uremic syndrome. *J Pediatr* 1988;112:1014-20.
- 22- Kakishita E. Pathophysiology and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS). *Int J Hematol* 2000;71:320-7.
- 23- Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, et al . Treatment of hemolytic uremic syndrome with fresh frozen plasma (FFP):a prospective trial from the French Society of Pediatric Nephrology (Abstact). *Pediatr Nephrol* 1987; C 52.
- 24- Fitzpatrick M, Shah V, Trompeter R, et al. Long term renal outcome of childhood haemolytic uraemic syndrome. *BMJ* 1991;303:486-492.
- 25- Gallo G, Gianantonio C. Extrarenal involvement in diarrhea-associated haemolytic uraemic syndrome. *BMJ* 1991; 303:489-92.
- 26- Whittington P, Friedman A, Chesney R. Gastrointestinal disease in the hemolytic uremic syndrome. *Gastroenterology* 1979; 76:728-33.
- 27- Schwartz D, Becker J, So H, et al. Segmental colonic gangrene: A surgical emergency in the hemolytic uremic syndrome . *Pediatrics* 1978; 62: 54-6.