

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25967>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

# Het hemolytisch-uremisch syndroom op de kindertijd

N.C.A.J. VAN DE KAR, A.A.M. KRISPIJN, A.H.J.M. PIJERS EN P.A. VAN SETTEN

### SAMENVATTING

Dit artikel geeft een overzicht van de laatste inzichten in de pathogenese van het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) op de kindertijd. De meeste aandacht gaat uit naar HUS voorafgegaan door een prodromale fase van diarree. Bijna altijd is hier sprake van een infectie met verocytotoxine-producerende *Escherichia coli*. De rol van verocytotoxine in de systemische manifestaties van HUS wordt hier besproken.

### SUMMARY

The hemolytic uremic syndrome (HUS) is one of the leading causes of acute renal failure in childhood in North America and Western Europe. The commonest form of HUS in children is the post-diarrheal HUS due to an infection with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC). In this review the role of VTEC and especially its verocytotoxin in the pathogenesis of HUS is discussed.

### INLEIDING

Het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) wordt gekarakteriseerd door hemolytische anemie, trombocytopenie en acute nierinsufficiëntie. In de loop der jaren is gebleken dat HUS uiteenlopende oorzaken kan hebben (tabel 1). De meeste patiënten met HUS zijn kinderen; HUS is de meest voorkomende oorzaak van acute nierinsufficiëntie op deze leeftijd. In meer dan 90% wordt HUS voorafgegaan door een prodromale fase van diarree die vaak bloederig van aard is.<sup>1</sup> De minderheid van de gevallen van HUS die niet worden voorafgegaan door een prodromale fase van diarree, hebben een slechtere prognose, met name indien zich recidieven voordoen of indien er sprake is van een familiale vorm. Het hier gegeven overzicht heeft voornamelijk betrekking op de met diarree geassocieerde vorm van HUS (D+ HUS) op de kindertijd. In het kort zullen tevens enkele niet met diarree gepaard gaande vormen van HUS (D- HUS) worden besproken.

Een kwart eeuw na de eerste beschrijving van HUS door Gasser<sup>2</sup> staat vast dat D+ HUS in het merendeel van de gevallen wordt veroorzaakt door een infectie met verocytotoxine-producerende *Escherichia coli* (VTEC), ook wel genoemd enterohemorragische *Escherichia coli* (EHEC).<sup>3</sup> In de afgelopen 10 tot 15 jaar heeft dit geleid tot een sterke toename in wetenschappelijke publicaties over D+ HUS. De incidentie van HUS in Nederland bedraagt 2 per 100.000 kinderen jonger

dan 5 jaar.<sup>4</sup> In andere landen varieert de incidentie van 2,6 à 3,3 in Canada, de Verenigde Staten en Groot-Brittannië tot maar liefst 21,7 per 100.000 kinderen in Argentinië. D+ HUS treedt met name op bij kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar, en wordt voornamelijk gezien in de maanden juli tot oktober. Vaak hebben naaste familieleden ook diarree. Vijf tot 10% van de kinderen met HUS sterven in de acute fase en bij nog eens 5 tot 10% verdwijnt de ontstane nierschade niet volledig; dit laatste kan uiteindelijk leiden tot nierinsufficiëntie. Nog steeds is de behandeling symptomatisch. Tijdige herkenning van het ziektebeeld blijft belangrijk.

### INFECTIE MET VEROCYTOTOXINE-PRODUCERENDE *ESCHERICHIA COLI* (VTEC) EN D+ HUS

De associatie VTEC en D+ HUS werd voor het eerst beschreven door Karmali et al,<sup>5</sup> Sindsdien zijn er vele epidemiologische studies verricht en blijkt dat zowel in Noord-Amerika als in West-Europa meer dan 90% van de kinderen met D+ HUS geïnfecteerd zijn met VTEC. In meer dan 70% gaat het hier om het serotype O157.<sup>1</sup> Onlangs (zomer 1996) werd in Sakai te Japan de grootste epidemie van VTEC-infectie met serotype O157 gemeld, waar meer dan 6000 kinderen besmet raakten met VTEC na consumptie van ongekookt voedsel afkomstig uit centraal verspreide lunchpakketten (De Volkskrant 25 juli 1996). Naast de consumptie van gemalen, onvoldoende verhit rundvlees als belangrijkste transmissieweg van VTEC, zijn tevens overdracht aan ongepasteuriseerde melk en drinkwater en persoon op persoon transmissie beschreven.<sup>3</sup> De VTEC bevindt zich gewoonlijk in de ingewanden van vee, voornamelijk runderen, en leidt in deze dieren niet tot ziekte. Contaminatie van vlees met VTEC geschiedt met name tijdens het slachtproces en de verdere verwerking.<sup>3</sup> Een infectie met VTEC kan asymptomatisch verlopen en aanleiding geven tot milde diarree of hemorragische colitis. De kans op het ontstaan van HUS bij VTEC-infectie bedraagt ongeveer 8%. Risicofactoren zijn een jonge leeftijd en infectie met VTEC-stammen die verocytotoxine 2 produceren.<sup>6</sup> Een gunstig effect van antibiotica is niet bewezen.

*Verocytotoxinen*

VTEC-stammen produceren één of twee verocytotoxinen. Tot nu toe zijn drie verschillende typen verocytotoxinen beschreven: verocytotoxine 1 (VT1) (op één aminozuur na identiek aan het shiga-toxine geproduceerd door *Shigellae dysenteriae* type I), verocytotoxine 2 (VT2) en verocytotoxine 2 varianten (VT2c). VT1 vertoont 60% homologie met VT2. Met name VT2-producerende *E. coli*-stammen worden geassocieerd met HUS.<sup>6</sup> Verocytotoxinen zijn exotoxinen bestaande uit een A-unit en vijf B-subunits. De B-subunits herkennen specifieke glycolipiden op de celmembraan waardoor het toxine kan binden aan de celmembraan. Deze glycolipiden hebben het terminale disaccharide Galactose $\alpha$ 1-4Galactose. Verocytotoxinen binden met name aan de functionele receptor globotriaosylceramide (Gal $\alpha$ 1-4Gal $\beta$ 1-4GlcCer of Gb3), maar kunnen zich ook binden aan galabiosylceramide en pentosylceramide (P1-antigeen). Deze laatste bevindt zich op erythrocyten en zou mogelijk competitie kunnen aangaan met globotriaosylceramide.<sup>7</sup> Intracellulair leidt activatie van de A-unit tot vrijkomen van een specifiek N-glycosidase dat adenine van het 28S-ribosomaal RNA klieft en hierdoor de eiwitsynthese van de cel remt, waardoor de cel uiteindelijk sterft.<sup>8</sup>

Recentelijk werd in de literatuur genoemd dat celschade door verocytotoxine mogelijk ook op apoptose kan berusten. Apoptose, geprogrammeerde celdood trad op wanneer vero-cellen afkomstig van apennieren werden geïncubeerd met verocytotoxine.<sup>9</sup> Verder onderzoek ter bevestiging van deze bevindingen is gewenst.

*Adhesie van VTEC aan darmepitheel*

Een belangrijke factor in de pathogenese van HUS is de adhesie van de bacterie aan de darmmucosa. In tegenstelling tot *S. dysenteriae* is VTEC niet invasief. Na ingestie van VTEC treedt kolonisatie op in het distale deel van het ileum en het colon. Tot nu toe wordt aangenomen dat verocytotoxinen zelf nauwelijks of geen rol spelen bij de adhesie van VTEC aan de darmmucosa. Studies met diermodellen en in vitro-kweeksystemen laten zien dat het adhesiepatroon veel gelijkens vertoont met dat van de humane enteropathogene *E. coli* (EPEC).<sup>10</sup> Dit verloopt in fasen. Een initiële fase, gecoördineerd door onder andere plasmide factoren, wordt gevolgd door een stijging van het intracellulaire calcium door middel van signaaltransductie. Daarna treedt een hechte adhesie van VTEC aan het darmepitheel op, waarbij typische laesies ontstaan, gekenmerkt door afvlakking van de microvilli en accumulatie van actine-filamenten in het onderge-

legen cytoplasma van de epitheelcel. Hierbij speelt het eiwit intimin, gecodeerd door het 'effacing and attaching'-gen (eae-gen) van de VTEC een belangrijke rol. Het merendeel van de humane VTEC-isolaten is in het bezit van dit eae-gen.<sup>11</sup>

Het is vooralsnog onduidelijk hoe verocytotoxinen uiteindelijk de bloedbaan bereiken. Transcellulaire en paracellulaire routes en passage via 'gaten' in beschadigde darmmucosa worden in de literatuur als mogelijkheden genoemd. In een onlangs gepubliceerde in vitro-studie blijkt dat translocatie van verocytotoxine door intact darmepitheel eveneens een mogelijkheid is.<sup>12</sup>

Verocytotoxinen komen vermoedelijk samen met andere bacteriële producten zoals lipopolysacchariden in de bloedbaan terecht. Hier bindt het verocytotoxine zich snel aan de functionele receptor glycolipide Gb3. Bij konijnen is aangetoond dat de hoogste opname van intraveneuze toegediende verocytotoxine plaatsvindt in het centrale zenuwstelsel en de darm, maar niet in de nieren.<sup>13</sup> Deze lokalisatie komt overeen met de trombotische microangiopathie in deze weefsels en correleert met de aanwezigheid van de Gb3.<sup>14</sup> Tevens leidt intraveneuze toediening van verocytotoxine in muizen tot bilaterale tubulusnecrose en niet tot glomerulaire vasculaire lesies. Ook hier vindt men de Gb3 met name in de tubuli en niet in glomeruli.<sup>15</sup> De observatie dat Gb3 aanwezig is in de glomeruli van de nier van kinderen jonger dan 3 jaar en niet in die van oudere kinderen en volwassenen, is in dit opzicht interessant en verdient bevestiging.<sup>16</sup>

## TROMBOTISCHE MICROANGIOPATHIE

*Endotheel*

Het vasculaire endotheel, dat een dunne, continue monolaag van cellen tussen de weefsels en het circulerende bloed vormt, speelt een belangrijke rol bij de handhaving van de hemostase, de initiatie en modulatie van de inflammatoire respons en de controle van de vasculaire tonus en de lokale bloedstroom. Bij trombotische microangiopathie, kenmerkend voor HUS, speelt endotheelschade een centrale rol. Histopathologische studies van de nier bij HUS-patiënten laten gezwollen glomerulaire capillaire endotheelcellen zien, die loslaten van de basaalmembraan.<sup>1</sup> Verocytotoxinen worden medeverantwoordelijk gehouden voor de systemische manifestaties van HUS en kunnen, zoals verderop beschreven, aanleiding geven tot endotheelschade.

Gekweekte humane endotheelcellen maken het mogelijk om het effect van verocytotoxine op endotheel te bestuderen. Het merendeel van deze studies is tot nu toe verricht met endotheelcellen uit de vena umbi-



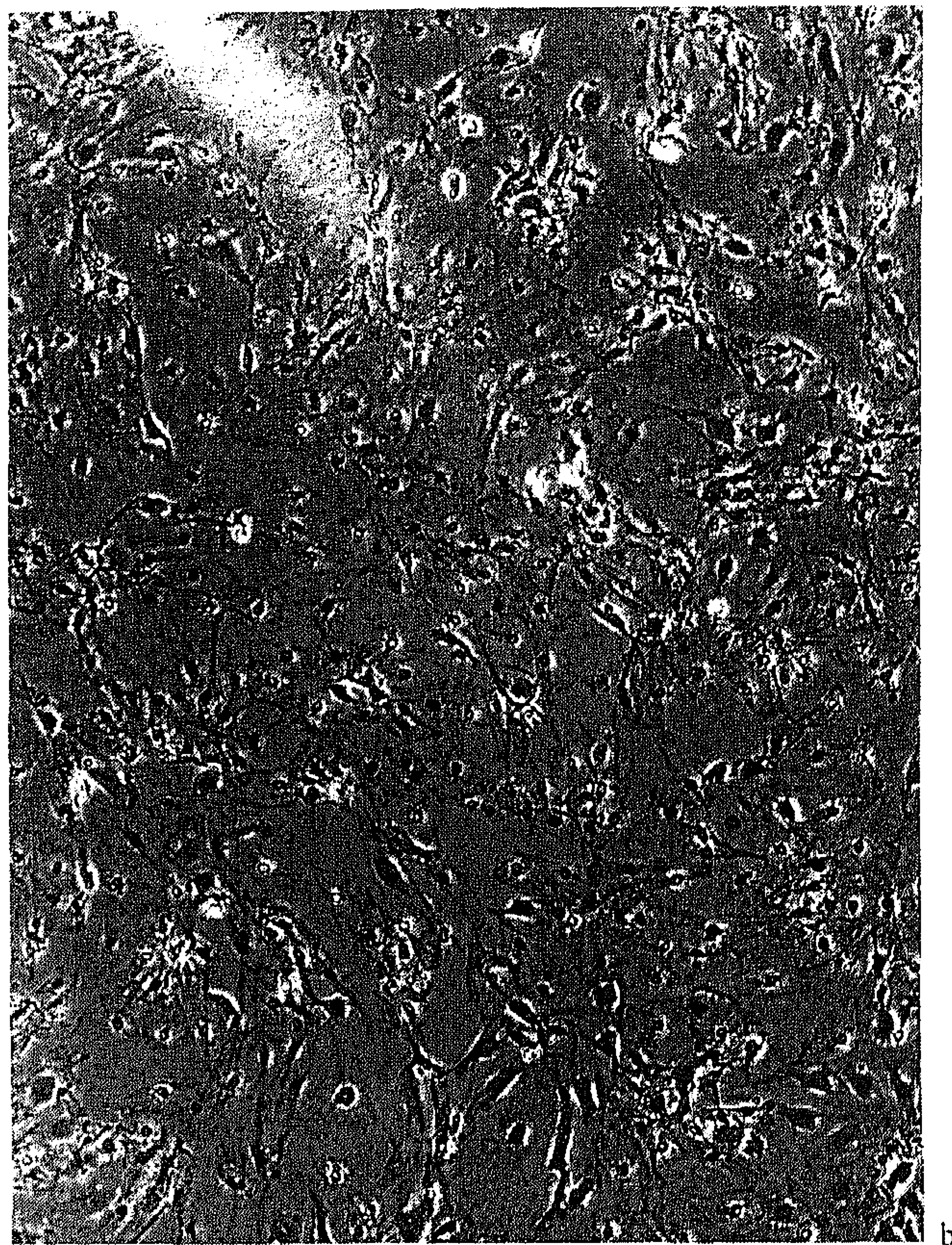
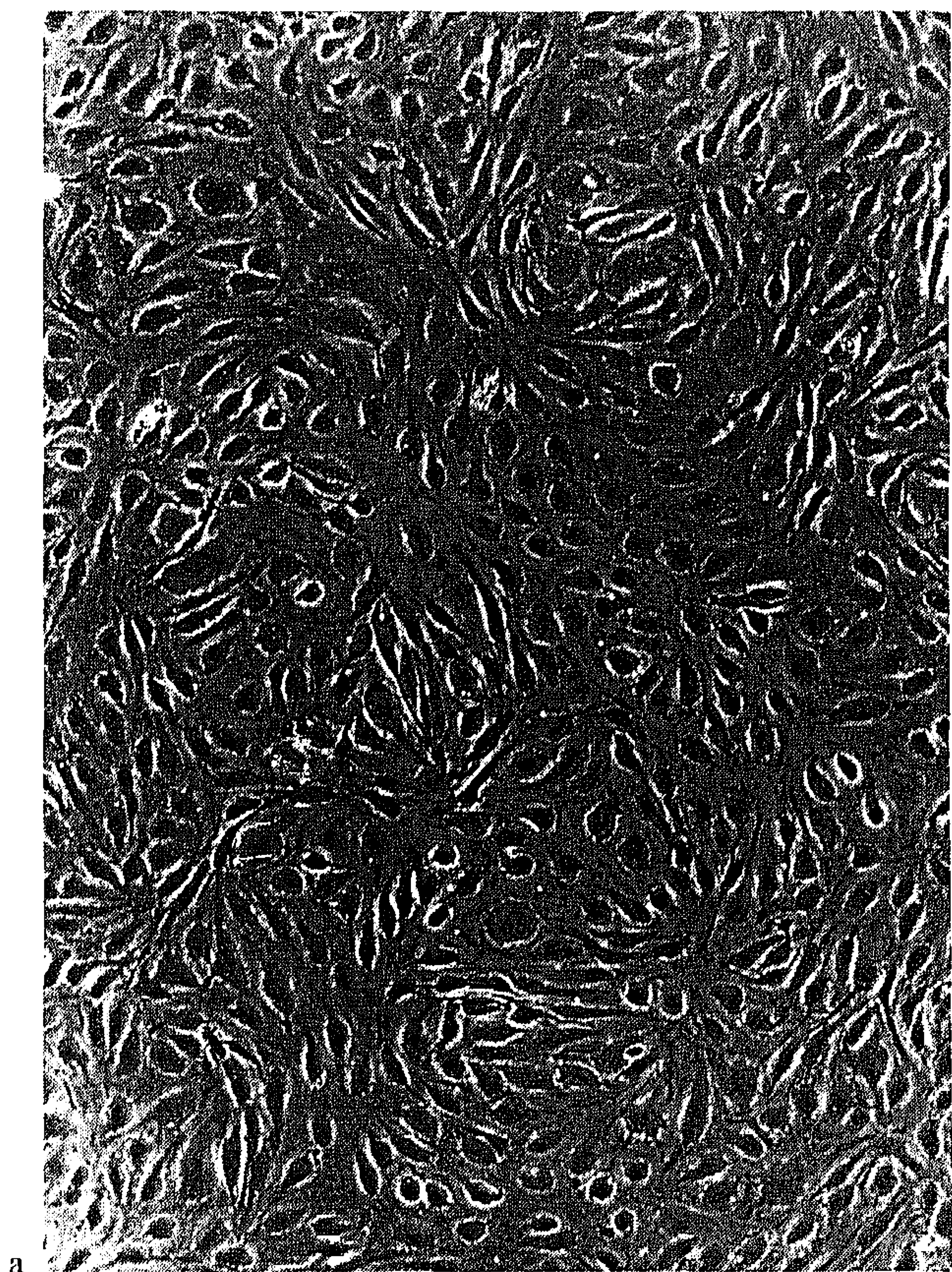


Fig. 1. a. Monolaag van confluenta humane glomerulaire microvasculaire endotheelcellen (fasecontrast-microscopie) onder basale kweekomstandigheden; b. Celtoxiciteit zoals deze wordt gezien na verocytotoxine-incubatie in gedurende 24 uur met  $TNF\alpha$ -voorbehandelde humane glomerulaire microvasculaire endotheelcellen. Incubatie met  $TNF\alpha$  in deze glomerulaire endotheelcellen geeft nauwelijks celtoxiciteit, maar leidt tot inductie van de receptor van verocytotoxine.

lialis. Studies met deze cellen en met cellen uit de vena femoralis en de voorhuid (microvasculair) laten zien, dat onder basale kweekomstandigheden het endotheel niet gevoelig is voor verocytotoxinen.<sup>17,18</sup> Verhoogde expressie van Gb<sub>3</sub>, bereikt door preïncubatie van de cellen met lipopolysacchariden en/of ontstekingsmediatoren zoals tumor-necrose-factor  $\alpha$  ( $TNF\alpha$ ) en interleukinen leidt wel tot toename van de cytotoxiciteit.<sup>18</sup> Sinds kort is het mogelijk om met een intensieve isolatiemethode glomerulaire capillaire endotheelcellen uit de humane nier te isoleren. Afhankelijk van de groeidichtheid heeft verocytotoxine een toxisch effect op deze cellen. Zeer confluenta endotheelcellen, die de in vivo-situatie het dichtst benaderen, zijn in tegenstelling tot subconfluente endotheelcellen onder basale omstandigheden niet of nauwelijks gevoelig voor verocytotoxine. Wanneer daarentegen de confluenta cellen voorbehandeld zijn met ontstekingsmediatoren zoals  $TNF\alpha$ , worden ze wel gevoelig voor het toxische effect van verocytotoxine<sup>19</sup> (figuur 1). Deze onderzoeken laten zien dat naast verocytotoxine additionele factoren noodzakelijk zijn voor het ontstaan van endotheelschade.

#### Ontstekingsmediatoren

Additionele factoren in de pathogenese van HUS zijn ontstekingsmediatoren zoals tumor-necrose-factor ( $TNF\alpha$ ) en interleukines (IL). Onder invloed van  $TNF\alpha$  komt bijvoorbeeld Von Willebrand factor vrij, vindt een toename plaats van expressie van verscheidene leukocyten-adhesiemoleculen op het oppervlakte van het endotheel en krijgt het endotheel stollingsbevorderende eigenschappen zodat onder andere thrombusvorming makkelijker kan plaatsvinden. In de acute fase van HUS worden verhoogde spiegels van  $TNF\alpha$  en interleukine 6 (IL-6) in de urine aangetroffen.<sup>20,21</sup> Tevens melden verscheidene studies licht tot matig verhoogde spiegels van ontstekingsmediatoren in het serum.<sup>20-22</sup> In transgene muizen bleek verocytotoxine de productie van  $TNF\alpha$  wél in de nier, maar niet in andere weefsels te induceren.<sup>23</sup> Recent bleek dat verocytotoxine in humane monocytten, anders dan in humane endotheelcellen, de eiwitsynthese niet remt, maar juist aanzet tot de productie van ontstekingsmediatoren. Deze respons is net zo intens als de belangrijkste stimulators van monocytten, lipopolysacchariden. Interactie van verocytotoxine met humane monocytten



geschiedt middels een glycolipide, die verschilt van de klassieke Gb<sub>3</sub>-receptor op endotheelcellen. De exacte structuur van deze receptor is tot op heden niet opgehelderd. Lipopolysacchariden zijn in staat om deze receptor te induceren.<sup>24</sup> Lokale productie van ontstekingsmediatoren in de nier door monocytten, macrofagen en mogelijk ook mesangiale cellen zou een belangrijke rol kunnen spelen in de pathogenese van HUS.

Naast activatie van monocytten vindt ook activatie van leukocyten plaats. De serumspiegels van IL-8, een stimulator van leukocyten, zijn verhoogd in de acute fase van HUS. De mate van leukocytose in de acute fase van D<sup>+</sup> HUS correleert met de ernst van de ziekte.<sup>25,26</sup> Enige jaren geleden bleek dat neutrofiele segmentkernigen afkomstig van kinderen met HUS geactiveerd waren, en dat de adhesie er van aan endotheel tweemaal zo hoog was als bij neutrofiele segmentkernigen van controle-personen. De adhesie leidt degradatie van cellulair fibronectine, wijzend op inductie van endotheelschade.<sup>27</sup> Wanneer verocytotoxine wordt toegevoegd aan gekweekte endotheelcellen onder dynamische condities, leidt dat tot toename van de adhesie van neutrofiele segmentkernigen aan endotheel.<sup>28</sup> Mogelijk spelen endotheel-leukocytenadhesie-moleculen hierbij een belangrijke rol.

Specifieke antilichamen tegen lipopolysacchariden van verocytotoxine-producerende *E. coli* in het serum van kinderen met HUS duiden erop dat naast ontstekingsmediatoren ook lipopolysacchariden een rol spelen bij de pathogenese van HUS.<sup>29-31</sup>

#### *Plaatjes-activatie en stolling*

Zoals reeds genoemd, spelen endotheelcellen een belangrijke rol in het handhaven van de hemostase. Een intacte endotheellaag voorkomt stolling, stimuleert de fibrinolyse en voorkomt trombocyttenaggregatie. Schade aan endotheelcellen in glomeruli van kinderen met HUS leidt tot trombose. Microtrombi worden niet alleen gezien in de nier, maar ook in andere organen, zoals colon, hersenen en pancreas.<sup>32</sup> Verhoogde plasmaspiegels van hoog-moleculaire multimeren van Von Willebrand-factor (VWF) antigeen in de acute fase van HUS, wijzend op endotheelschade, reageren met geactiveerde trombocytten in de circulatie, waardoor plaatjesaggregatie optreedt.<sup>34</sup> Beide in vitro-studies van Kavi en Moake laten zien, dat wanneer verocytotoxine aan het kweekmedium wordt toegevoegd, hoog moleculaire multimeren van VWF-antigeen vrijkomen uit endotheelcellen.<sup>33,34</sup> De lage aantallen circulerende trombocytten bij kinderen met HUS zijn 'leeg' en daardoor functioneel uitgeput. In het serum vindt men dan ook verhoogde aanwezigheid van bèta-trombomoduline, plaatjesfactor 4 en serotonine; alle drie

eiwitten afkomstig van trombocytten.<sup>35</sup> Trombineantitrombine III-complex, protrombinefragmenten 1 en 2, fibrine- en fibrinogeen-degradatie-producten zijn verhoogd aanwezig in de acute fase van HUS, hetgeen wijst op activatie van de intravasale stolling.<sup>36</sup> Verhoogde aanwezigheid van plaatjesaggregatie-factor (PAF) in de urine van HUS-patiënten duidt op betrokkenheid van PAF bij de trombotische microangiopathie in de nier.<sup>37</sup>

#### *Prostacycline*

Prostacycline (PGI<sub>2</sub>), geproduceerd door het endotheel, is een sterke vasodilatator en inhibitor van plaatjesaggregatie. De tegenhanger tromboxaan daarentegen, afkomstig van geactiveerde plaatjes, is een vasoconstrictor en stimulator van plaatjesaggregatie. Verschuiving in dit evenwicht kan leiden tot vasoconstrictie en microtrombi in de nier. In 1978 postuleerden Remuzzi et al. dat een verminderde productie van PGI<sub>2</sub>, mogelijk door een ontbrekende stimulerende factor in plasma, bijdroeg aan het ontstaan van HUS.<sup>38</sup> Sindsdien zijn verschillende, tegenstrijdige publicaties verschenen omtrent de betekenis van prostacycline in de pathogenese van HUS.<sup>39</sup> Meting van PGI<sub>2</sub> geschiedt indirect via de metaboliet 6-keto-PGF<sub>1α</sub>. Verzamelen en verwerken van monsters luistert nauw, hetgeen de interpretatie van de verschillende studies bemoeilijkt. In de acute fase van HUS wordt zowel een toegenomen als een afgenomen excretie van 6-keto-PGF<sub>1α</sub> in de urine aangetroffen. Ook hier is interpretatie moeilijk daar afname van de bloedstroom bij nierinsufficiëntie leidt tot een verandering in het metabolisme en de verdeling van 6-keto-PGF<sub>1α</sub> in urine en bloed.<sup>39</sup> Of verocytotoxine de bovengenoemde balans kan verstoren is vooralsnog niet duidelijk.

#### *Endotheline/stikstofoxide*

Endotheline is een ander eiwit dat mogelijk betrokken is bij de acute nierinsufficiëntie van HUS. Endotheline, niet alleen geproduceerd door endotheelcellen, maar ook door mesangiale en epitheliale cellen, heeft een sterke vasoconstrictoire werking. Dit leidt tot toename van de renale vaatweerstand, daling van de glomerulaire filtratiesnelheid en stijging van de bloeddruk. Verhoogde spiegels van endotheline worden zowel in urine als in plasma gevonden in de acute fase van HUS.<sup>40,41</sup> Cyclisch guanosine-monofosfaat (cGMP), een marker voor stikstofoxide-activiteit, wordt in verlaagde concentratie aangetroffen in de urine van HUS-patiënten in de acute fase en wijst op een disbalans tussen endotheline en zijn tegenhanger van stikstofoxide (NO) ook genoemd endothelium derived relaxing factor (EDRF).<sup>42</sup> Dit dient echter verder onderzocht te worden.

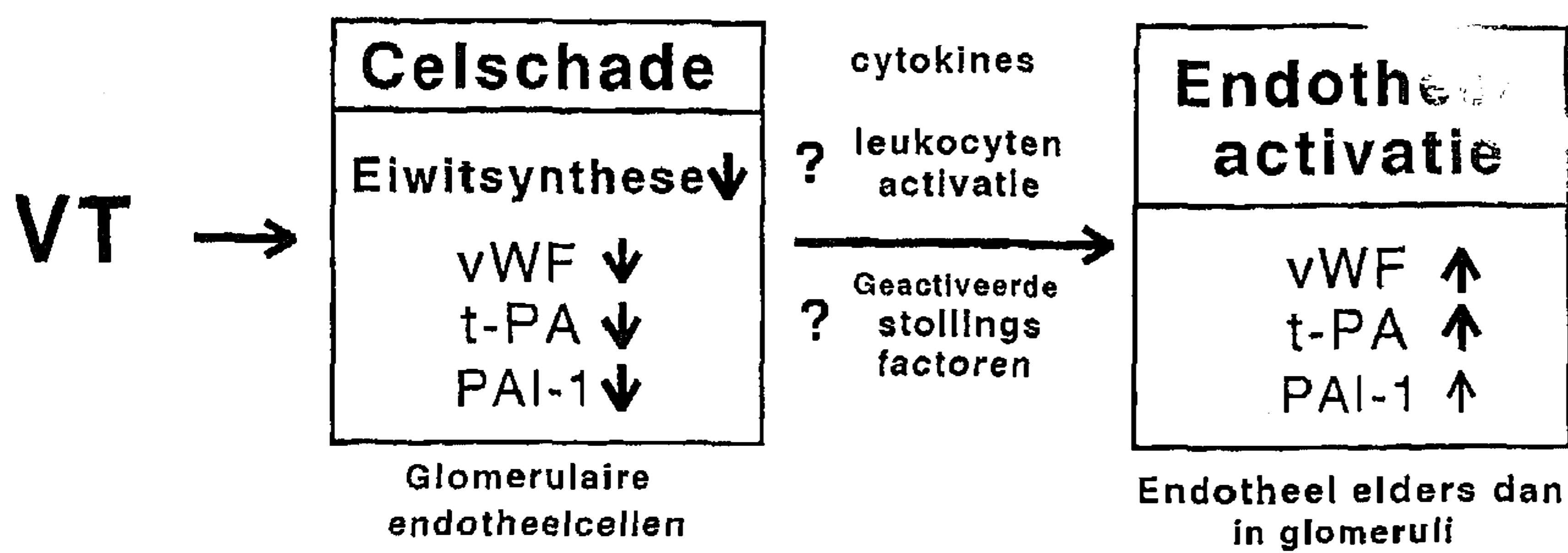


Fig. 2. Celschade van glomerulaire endothelcellen door verocytotoxine (VT) leidt tot remming van de eiwitsynthese waardoor de productie van de endotheliale eiwitten weefsel-plasminogeen-activator (t-PA), plasminogeenactivator-inhibitor type I (PAI-I) en Von Willebrand-factor-antigeen (vWF) afneemt. Celschade in de nier, maar mogelijk ook elders in het lichaam, en activatie van monocytten door VT leiden tot het vrijkomen van cytokine en activatie van leukocyten en stollingsfactoren. Deze eiwitten kunnen op hun beurt het endothelium buiten het aangedane orgaan activeren, hetgeen leidt tot verhoogde productie van t-PA, PAI-I en vWF.

### Fibrinolyse

Weefsel-plasminogeenactivator (t-PA) is een van de belangrijkste enzymen van de fibrinolytische cascade. De endothelcel is verantwoordelijk voor de productie van t-PA en voor een groot gedeelte ook voor de circulerende inhibitor van de fibrinolyse, plasminogeen-activator-inhibitor type I (PAI-I). Verhoogde concentraties van PAI-I in het plasma van kinderen met HUS zijn gecorreleerd met een slechtere prognose.<sup>43</sup> Niet alleen PAI-I, maar ook t-PA is verhoogd aanwezig in het serum in de acute fase van HUS. Na twee tot drie weken dalen zowel t-PA als PAI-I tot de uitgangswaarden.<sup>44</sup> Naast de hemorragische colitis en de acute nierinsufficiëntie wijst dit op een gegeneraliseerde activatie van het endothelium van kinderen met HUS. Dit is hoogst waarschijnlijk niet een direct effect van verocytotoxine op het endothelium. Immers, in vitro-experimenten laten juist zien dat er onder invloed van verocytotoxine afname van de productie van t-PA en PAI-I door het endothelium plaatsvindt. Deze afname is gecorreleerd met afname van de eiwitsynthese. Dit heeft geleid tot de volgende hypothese. Eerst is er een periode van hemorragische colitis. Omdat de humane nier een receptor voor verocytotoxine heeft, draagt het toxine bij tot de beschadiging van het glomerulaire endothelium, waardoor microtrombi ontstaan. In deze fase of reeds eerder zorgen ontstekingsmediatoren, de vorming van trombine en de activatie van leukocyten ervoor dat het endothelium in de rest van het lichaam geactiveerd is of wordt (figuur 2).<sup>44</sup>

### HUS NIET VOORAFGEGAAN DOOR DIARREE (D- HUS) OF- TEWEL DE ATYPISCHE VORM VAN HUS

In tegenstelling tot D+ HUS kan de zeldzame vorm van D- HUS op elke leeftijd optreden. Er is meestal geen prodromale fase aanwezig. Deze D- HUS vormt een heterogene groep (tabel 1) en kan recidiveren. Het beloop is vaak progressief en de prognose in het algemeen slecht.<sup>45</sup>

Een pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* kan leiden tot de met neuraminidase geassocieerde vorm van HUS.<sup>46</sup> Circulerend neuramini-

dase afkomstig van deze bacterie verwijdert N-acetylneuraminezuurgroepen (sialzuurgroepen) van glycoproteïnen die zich bevinden op de celmembraan van erythrocyten, trombocyten en endothelcellen. Dit leidt tot expressie van het Thomsen-Friedenreich-antigeen aan het oppervlak van deze cellen, waartegen het in normaal plasma voorkomende IgM reageert. Hierdoor ontstaat hemolyse, agglutinatie van trombocyten en endothelbeschadiging. De directe Coombs-test is bij deze patiënten positief, hetgeen transfusies met plasma onmogelijk maakt.

De niet-infectieuze oorzaken van D- HUS op de kinderleeftijd zijn familiair of idiopathisch. Complement activatie met verlaagde plasma concentraties van C3

Tabel 1: Etiologie van het hemolytisch-uremisch syndroom

<p>Infectieus</p> <p>Voorafgegaan door diarree (D+ HUS)</p>	<p>Verocytotoxine-producerende <i>Escherichia coli</i> (VTEC)</p> <p><i>Shigella dysenteriae</i> type 1</p> <p>Verocytotoxine-producerende <i>Citrobacter Freundii</i></p>
<p>Neuraminidase-geassocieerd</p> <p>Andere</p>	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p>Infectie met HIV</p>
<p>Niet infectieus</p> <p>Idiopathisch</p> <p>Medicamenteus</p>	<p>oa cyclosporine, mitomycine, quinine, FK-506, cocaïne</p>
<p>Systemische aandoeningen</p>	<p>Systemische lupus erythematosus</p>
<p>Geassocieerd met zwangerschap</p> <p>Geassocieerd met maligniteit</p> <p>Geassocieerd met transplantatie</p> <p>Erfelijk</p>	<p>Autosomaal dominant of recessief</p> <p>Cobalamine C-deficiëntie</p> <p>Prostacycline-deficiëntie</p> <p>Afwijkingen in het complementensysteem</p>



en C4 wordt gevonden in de acute fase van D+ HUS. Maar bij de recidiverende en familiere vormen van D- HUS blijken deze afwijkingen in het complement systeem pre-existent aanwezig te zijn. Pichette et al. beschreven een familiere vorm van HUS met een homozygote factor H-deficiëntie.<sup>47</sup> Factor H is een regulerend eiwit van de alternatieve route van het complementsysteem. Bij afwezigheid van factor H wordt de alternatieve route niet voldoende geremd en leiden geactiveerde complementfactoren tot beschadiging van het endotheel.

Een andere oorzaak van D- HUS is cobalamine C-deficiëntie. Cobalamine C (vitamine B12) is als cofactor noodzakelijk bij de omzetting van homocysteïne naar methionine en van L-methylmalonyl-CoA naar succinyl-CoA in de cel. Deficiëntie van cobalamine C resulteert in een verhoogde plasmaspiegels van homocysteïne en methylmalon-CoA. Hoe deze cobalamine C-deficiëntie leidt tot HUS is vooralsnog niet duidelijk. Wel laten verschillende in vivo- en in vitro-studies zien dat verhoogd homocysteïne in het plasma leidt tot endotheelschade.<sup>48</sup>

#### *Therapeutische consequenties*

Teneinde de trombotische microangiopathie in een vroeg stadium aan te pakken zijn verscheiden gecontroleerde en ongecontroleerde trials met oa heparine, fibrinolytische middelen, plaatjesaggregatie remmers (acetylsalicylzuur), vitamine E, 'fresh frozen plasma', gammaglobuline en PGI<sub>2</sub>-infusies en plasmaferese verricht.<sup>1</sup> Hierbij wordt echter geen significante verbetering in behandeling van D+ HUS aangetoond. In het Academisch Ziekenhuis Nijmegen worden patiëntjes met D+ HUS gedurende de eerste drie dagen behandeld met intraveneuze toediening van urokinase.

Primaire preventie van VTEC-infecties, inclusief voortzetting van onderzoek naar besmettingsbronnen en transmissieroutes en verbetering van diagnostiek en mogelijkheden tot eliminatie van VTEC staat nu volop in de belangstelling. Sedert 1994 loopt in Canada een trial waarbij men kinderen met bloederige diarree poreuze partikels gecoat met synthetische oligosaccharide-receptoren voor verocytotoxine oraal geeft. Bij binding wordt het verocytotoxine geïnactiveerd en met de faeces uitgescheiden, waardoor geen systemische schade in het lichaam wordt aangericht. Binnenkort worden de eerste resultaten van deze studie verwacht. Tijdige herkenning van HUS en de daaropvolgende adequate symptomatische behandeling van de acute nierinsufficiëntie (peritoneaal dialyse of hemodialyse), correctie van water- en zouthuishouding en bestrijding van eventuele hypertensie blijven de belangrijkste aandachtspunten.

Een deel van de hier gemelde onderzoeksresultaten kwam tot stand dankzij subsidie van de Nierstichting (C94.1344, Drs. P.A. van Setten).

Mevr. dr N.C.A.J. van de Kar, arts-assistent kindergeneeskunde, mevr. drs. A.A.M. Krispijn, arts-onderzoeker, mevr. A.H.J.M. Pijpers, student medische biologie, mevr. drs. P.A. van Setten, arts-onderzoeker, afd. Kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Nijmegen.

Correspondent: Mevr. dr. N.C.A.J. van de Kar, afd. Kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

#### LITERATUUR

- 1 Remuzzi G, Ruggenti P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1995;47:2-19.
- 2 Gasser C, Gautier E, Stock A, et al. Hämolytisch uramisch Syndrom: Bilaterale Nierinnenkrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anemien. *Schweiz Med Wochenschr* 1955;38:905-9.
- 3 Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:364-8.
- 4 Kar NCAJ van de, Heuvelink AE, Boer E de, Monnens LAH. Infecties met verocytotoxine-producerende Escherichia coli en het hemolytisch-uremisch syndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:134-7.
- 5 Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing Escherichia coli in stools. *Lancet* 1983;i:619-20.
- 6 Cimolai N, Basalyga S, Mah DG, et al. A continuing assessment of risk factors for the development of Escherichia coli O157:H7-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1994;42:85-9.
- 7 Lingwood CA, Law H, Richardson S, et al. Glycolipid binding of purified and recombinant Escherichia coli produced verotoxin in vitro. *J Biol Chem* 1987;262:8834-9.
- 8 Endo Y, Tsurugi K, Yutsudo T, et al. Site of action of a Vero toxin (VT2) from Escherichia coli O157:H7 and of Shiga toxin on eukaryotic ribosomes. *Eur J Biochem* 1988;171:45-50.
- 9 Inward CW, Williams J, Chant I, et al. Verocytotoxin-1 induces apoptosis in vero cells. *J Infect* 1995;30:213-8.
- 10 Dytoc M, Soni R, Cockerill III F, et al. Multiple determinants of verotoxin-producing Escherichia coli to epithelial cells. *Infect Immun* 1993;61:3382-91.
- 11 Heuvelink AE, Kar NCAJ van de, Meis JFGM, et al. Characterization of verocytotoxin-producing Escherichia coli O157:H7 isolates from patients with haemolytic uraemic syndrome in Western Europe. *Epidemiol Infect* 1995;115:1-14.
- 12 Acheson DWK, Moore R, Breucker S de, et al. Translocation of shiga toxin across polarized intestinal cells in tissue culture. *Infect Immun* 1996;64:3294-300.
- 13 Richardson SE, Rothman TA, Jay V, et al. Experimental verocytotoxemia in rabbits. *Infect Immun* 1992;60:4154-67.
- 14 Zoja C, Corna D, Farina C, et al. Verotoxin glycolipid receptors determine the localization of microangiopathic process in rabbits given verotoxin-1. *J Lab Clin Med* 1992;120:229-38.
- 15 Wadolkowski EA, Burriss JA, O'Brien AD. Mouse model for colonization and disease by enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7. *Infect Immun* 1990;58:2438-45.
- 16 Lingwood C. Verotoxin-binding in human renal sections. *Ne-*



- phron 1994;66:21-8.
- 17 Obrug T, Louise C, Lingwood C, et al. Endothelial heterogeneity in Shiga toxin receptors and responses. *J Biol Chem* 1993;268:15484-8.
  - 18 Kar NCAJ van de, Monnens LAH, Karmali MA, Hinsbergh VWM van. Tumor necrosis factor and interleukin-1 induce expression of the verocytotoxin receptor globotriaosylceramide on human endothelial cells: implications for the pathogenesis of the hemolytic uremic syndrome. *Blood* 1992;80:2755-64.
  - 19 Setten PA van, Hinsbergh VWM van, Velden TJAN van der, et al. Isolation, purification and characterization of human glomerular microvascular endothelial cells. The effects of TNF $\alpha$  and degree of confluence on verocytotoxin cytotoxicity. *Kidney Int*; conditionally accepted.
  - 20 Karpman D, Andreasson A, Thysell H, et al. Cytokines in childhood hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol* 1995;9:694-9.
  - 21 Siegler RL, Edwin SS, Christofferson RD, Mitchell MD. Plasma and urinary cytokines in childhood hemolytic uremic syndrome (HUS). (abstract) *J Am Soc Nephrol* 1991;2:274.
  - 22 Kar NCAJ van de, Sauerwein RW, Demacker PNM, et al. Plasma cytokine levels in hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 1995;71:309-13.
  - 23 Harel Y, Silva M, Giroir B, et al. A reporter transgene indicates renal-specific induction of tumor necrosis factor (TNF) by Shiga-like toxin. *J Clin Invest* 1993;92:2110-6.
  - 24 Setten PA van, Monnens LAH, Verstraten RGG, et al. Effect of verocytotoxin-1 on non-adherent human monocytes: Binding characteristics, protein synthesis, and induction of cytokine release. *Blood* 1996;88:174-83.
  - 25 Milford DV, Staten J, MacGreggor I, et al. Prognostic markers in diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome: Initial neutrophil count, human neutrophil elastase and von Willebrand factor antigen. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:232-7.
  - 26 Fitzpatrick MM, Shah, Trompeter RS, et al. Interleukin-8 and polymorphonuclear leucocyte activation in hemolytic uremic syndrome of childhood. *Kidney Int* 1993;42:951-6.
  - 27 Forsyth KD, Simpson AC, Fitzpatrick MM, et al. Neutrophil-mediated endothelial injury in haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 1989;ii:411-4.
  - 28 Morigi M, Micheletti G, Figliuzzi M, et al. Verotoxin-1 promotes leucocyte adhesion to cultured endothelial cells under physiologic flow conditions. *Blood* 1995;12:4553-8.
  - 29 Chart H, Scotland SM, Rowe B. Serum antibodies to *Escherichia coli* O157:H7 in patients with hemolytic uremic syndrome. *J Clin Microbiol* 1989;27:285-90.
  - 30 Bitzan M, Moebius E, Ludwig K, et al. High incidence of serum antibodies to *Escherichia coli* lipopolysaccharide in children with hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 1991;119:380-5.
  - 31 Kar NCAJ van de, Roelofs HGR, Tolboom JJM, et al. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infection in hemolytic uremic syndrome in part of Western Europe. *Eur J Pediatr* 1996;155:592-5.
  - 32 Upadhyaya K, Barwick K, Fisant M, et al. The importance of non-renal involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics* 1980;63:115-21.
  - 33 Moak. Haemolytic uraemic syndrome: basic science. *Lancet* 1994;ii:103-7.
  - 34 Kavi J, Chaturvedi Maris M, Rose PE. Cytopathic effect of verocytotoxin on endothelial cells. *Lancet* 1987;ii:1035.
  - 35 Walters MDS, Levin M, Smith C et al. Intravascular platelet activation in the hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1982;33:107-15.
  - 36 Monteagudo J, Pereira A, Reverter JC et al. Thrombin generation and fibrinolysis in the thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Thromb Haemostas* 1991;66:515-9.
  - 37 Benigny A, Boccardo P, Noris M, et al. Urinary secretion of platelet-activating factor in haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 1992;339:835-6.
  - 38 Remuzzi G, Marchesi D, Mecca G, et al. Haemolytic uraemic syndrome. Deficiency of plasma factor(s) regulating prostacyclin activity? *Lancet* 1978;ii:871-2.
  - 39 Taylor CM, Lote CJ. Prostacyclin in diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993;7:515-9.
  - 40 Siegler RL, Edwin SS, Christofferson RD, Mitchell MD. Endothelin in the urine of children with the hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 1991;88:1063-6.
  - 41 Kohan DE, Padilla EC, Siegler RL. Endothelin concentrations and endothelin stimulating activity in the plasma of children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. In: Recent advances in Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infections. Proceedings of the 2nd International Symposium and Workshop on verocytotoxin (Shiga-like toxin)-producing *Escherichia coli* infections, Bergamo, Italy, 27-30 June 1994. Editors Karmali MA and Goglio AG, 1994;377-80.
  - 42 Siegler RL, Christofferson RD, Edwin SS. Urinary cyclic GMP as a measure of endothelin derived relaxation factor (EDRF) in the hemolytic uremic syndrome (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1991;2:274.
  - 43 Bergstein JM, Riley M, Bang NU. Role of plasminogen-activator inhibitor type I in the pathogenesis and outcome of the hemolytic uremic syndrome. *New Engl J Med* 1992;327:755-9.
  - 44 Kar NCAJ van de, Hinsbergh VWM van, Brommer EJP, Monnens LAH. The fibrinolytic system in the hemolytic uremic syndrome: *in vivo* and *in vitro* studies. *Pediatr Res* 1994;36:257-64.
  - 45 Fitzpatrick MM, Walters MDS, Trompeter RS, et al. A-typical (non-diarrhea associated) hemolytic uremic syndrome in childhood. *J Pediatr* 1993;122:532-7.
  - 46 Erickson LC, Smith WS, Biwas AK, et al. Streptococcus pneumonia-induced hemolytic uremic syndrome: a case for early diagnosis. *Pediatr Nephrol* 1994;8:211-3.
  - 47 Pichette V, Quwerin S, Schurch W, et al. Familial hemolytic-uremic syndrome and homozygous factor H deficiency. *Am J Kidney Dis* 1994;24:936-41.
  - 48 Russo PA, Doyon J, Sonsino E, et al. Inborn errors of cobalamin metabolism and the hemolytic uremic syndrome. In: Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL (red). 'Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura'. New York: Marcel Dekker Inc, 1992;255-70.

Aanvaard 16 april 1997.