

## Zespół hemolityczno-mocznicowy (ZHM) u chorego z bakteryjnym zatruciem pokarmowym

### Haemolytic-uraemic syndrome in a patient with bacterial food poisoning

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych  
Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie  
Kierownik:  
Prof. nadzw. UJ dr habil. med. Jerzy Caban

**Dodatkowe słowa kluczowe:**  
zespół hemolityczno-mocznicowy  
bakteryjne zatrucie pokarmowe  
*Salmonella enteritidis*

**Additional key words:**  
haemolytic-uraemic syndrome  
bacterial food poisoning  
*Salmonella enteritidis*

**Opisano rzadki przypadek powikłania przebiegu bakteryjnego zatrucia pokarmowego wywołanego przez *Salmonellę enteritidis* zespołem hemolityczno-mocznicowym u 47-letniego chorego.**

Zespół hemolityczno-mocznicowy (ZHM) to zrzepowa mikroangiopatia z malopłytkowością, niedokrwistością hemolityczną i ostrą niewydolnością nerek [5]. Najczęstszą przyczyną choroby jest zakażenie bakteriami *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella* lub infekcja wirusem HIV. ZHM może także wystąpić jako powikłanie EPH-gestozy, w przebiegu chorób autoimmunologicznych, nowotworów, po transplantacji narządów, po lekach (doustne środki antykoncepcyjne, antymityki).

Głównymi objawami ZHM są: malopłytkowość, anemia hemolityczna i niewydolność nerek. Często występują one po kilku dniach lub tygodniach od objawów zatrucia pokarmowego (wymioty, biegunka, bóle brzucha). ZHM częściej występuje u dzieci niż u dorosłych. Przebiega wówczas w postaci zachorowań zbiorowych, rzadko sporadycznych. U dorosłych najczęściej ma postać zakrzepowej plamicy malopłytkowej – zespołu *Moschcowilza*. W zespole tym do niewydolności nerek, anemii hemolitycznej i malopłytkowości dołączają się dominujące wówczas objawy neurologiczne: niedowłady, afazja, zaburzenia świadomości i widzenia, drgawki oraz gorączka. Zespoły te są trudne do rozróżnienia w praktyce klinicznej i stanowią prawdopodobnie różne przebiegi tej samej jednostki chorobowej zwanej mikroangiopatią zakrzepową [3,5,6].

W rozpoznaniu decydujące znaczenie ma stwierdzenie niedokrwistości hemolitycznej. Cechuje ją w badaniu krwi obwodowej obniżenie liczby erytrocytów, spadek wartości hematokrytu i hemoglobiny, wzrost retikulocytozy, wzrost stężenia bilirubiny pośredniej, aktywności dehydrogenazy mleczanowej, oraz żelaza, pojawienie się w rozmazie ponad 20% erytrocytów o zmienionym kształcie. Wzrasta zawartość urobilinogenu w moczu oraz sterkobilinogenu w stolcu. Odczyn *Coombsa* jest ujemny. Liczba płytek krwi zmniejsza się zwykle do około 50 000 - 60 000/mm<sup>3</sup>, czas przeżycia płytek jest skrócony, wzrasta poziom produktów degradacji fibrynogenu. Rozwijająca się ostra niewydolność nerek może być poprzedzona krwiomoczem i białkomoczem, w surowicy krwi wzrasta poziom mocznika i kreatyniny, ilość moczu zmniejsza się, występuje oliguria lub anuria (objętość moczu poniżej 500 ml/dobę, w anurii poniżej 100 ml/dobę, wzmożony ciężar właściwy moczu) [3,8].

**A rare case of a 47-year-old man with bacterial food poisoning due to *Salmonella enteritidis*, complicated by haemolytic-uraemic syndrome was described.**

#### Opis przypadku

Chory J.P. 1.47 przyjęty do Kliniki Chorób Zakaźnych CMUJ w Krakowie w dniu 8.05.98. z powodu występujących od 3 dni nudności, wymiotów, licznych wodnistych stolców ze śluzem, bez zawartości krwi, z temperaturą ciała 40°C. W wywiadzie od 5 lat nadciśnienie tętnicze, od 3 lat cukrzyca II typu leczona środkami doustnymi.

Badaniem fizykalnym stwierdzono: skóra blada, język suchy, obłożony nalotem, akcja serca przyspieszona do około 110/min, RR-120/80 mmHg, brzuch miękki, tkliwy w śródbrzuszu, bez oporów patologicznych, bez objawów otrzewnowych, z bardzo żywą perystaltyką jelitową.

Badania dodatkowe: hematokryt-45%, hemoglobina - 16,6 g%, erytrocyty - 4 720 000/mm<sup>3</sup>, leukocyty - 14 800/mm<sup>3</sup> (2% mielocytów, 8% metamielocytów, 55% granulocytów pałeczkowatych, 14% granulocytów obojętnochłonnych, 16% limfocytów, 5% monocytów), płytki krwi - 360 000/mm<sup>3</sup>, mocznik - 21,2 mmol/l, kreatynina - 506 μmol/l, K - 4,63 mmol/l, Na - 135 mmol/l, glukoza - 10,3 mmol/l, AlAT - 18 U/l, amylaza w surowicy - 19 U/l, bilirubina - 15 mmol/l. Badanie bakteriologiczne stolca: wyhodowano pałeczki *Salmonella enteritidis*. Posiewy krwi: wielokrotnie jałowe. Odczyn *Widala* ujemny, odczyn aglutynacyjny z *Salmonella enteritidis* w pierwszym dniu ujemny, w dziesiątym 1/200.

W leczeniu zastosowano nawadnianie chorego roztworem 0,9% NaCl, dietę kleikową, Nifuroksyd, Buskolinzynę, Zinacef.

W drugiej dobie hospitalizacji u chorego wystąpiła oliguria (diureza w ciągu 12 godzin wynosiła 100 ml) ze wzrostem mocznika do 35 mmol/l i kreatyniny do 1030 μmol/l, oraz towarzyszącą kwasica metaboliczną: pH - 7,33, pCO<sub>2</sub> - 27,3 mm Hg, pO<sub>2</sub> - 92,5 mm Hg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - 14 mmol/l, BE - (-10). W badaniu ultrasonograficznym nerki były powiększone: lewa o wym. 15x6,5 cm, prawa o wym. 13x6 cm. Próba forsowania diurezy nie przyniosła efektu (diureza - 500 ml, mocznik - 38 mmol/l, kreatynina - 1002 μmol/l, K - 4,5 mmol/l), chorego zakwalifikowano do dializoterapii. Po założeniu cewnika do żyły szyjnej wewnętrznej prawej wykonano 2 sesje hemodializy w kolejnych dniach dializatorem GFE 0,9 przy przepływie krwi 150 ml/min przez 3 godziny. W trakcie dializy ciśnienie tętnicze krwi

Adres do korespondencji:  
Dr Anna Kalinowska-Nowak  
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych CM UJ  
31-501 Kraków, ul. Śniadeckich 5

było stabilne: 130/80 – 150/80 mm Hg, akcja serca miarowa ok. 80/min. W piątej dobie stwierdzono powrót funkcji nerek i odstąpiono od leczenia hemodializami (bilans płynów był prawidłowy, OCZ – 8 cm H<sub>2</sub>O, RR – 170/110, mocz – 32 mmol/l, kreatynina – 272 μmol/l, K – 4,0 mmol/l, Ca<sup>++</sup> – 1,1 mmol/l, pH – 7,4, pCO<sub>2</sub> – 44,5 mm Hg, pO<sub>2</sub> – 71,7 mm Hg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> – 27,1 mmol/l, BE – (+)4,5, glukoza – 4,6 mmol/l, hematokryt – 31%, hemoglobina – 11 g%, erytrocyty – 3 250 000/mm<sup>3</sup>, leukocyty – 13 800/mm<sup>3</sup>, obraz krwi nadal wskazywał na wzmożoną granulopoezę).

W czwartej dobie po dializie stwierdzono złednienie powłok skórnych, zażółcenie spojówek, powiększenie śledziony. Badania laboratoryjne wykazały znaczną anemię hemolityczną: hemoglobina – 7,0 g%, hematokryt – 19%, erytrocyty – 1 990 000/mm<sup>3</sup>, retikulocytoza – 26%, bilirubina całkowita – 39 mmol/l, bilirubina pośrednia – 26 mmol/l, LDH – 798 U/l, wzmożona zawartość urobilinogenu w moczu, próba na krew utajoną w stolcu ujemna, odczyn Coombsa ujemny. Przetoczono 4 jednostki koncentratu krwinek czerwonych plukanych, 2 jednostki świeżo mrożonego osocza, a następnie uzupełniano żelazo, podawano witaminy z grupy B oraz kwas foliowy, hydrokortyzon 400 mg przez 3 dni.

W układzie hemostatycznym nie stwierdzono odchyłań od normy, prócz podwyższonego poziomu produktów degradacji fibrynogenu (płytki krwi – 249 000/mm<sup>3</sup>, protrombina – 0,94 INR, APTT – 28,5 sek, fibrynogen – 3,45 g/l, FDP – 10-40 ng/ml).

W kolejnych dniach parametry nerkowe i morfologia normalizowały się i w 20 dobie hospitalizacji wynosiły: mocznik – 3,4 mmol/l, kreatynina – 103 mmol/l, hematokryt – 31%, hemoglobina – 10,8 g%, erytrocyty – 3 250 000/mm<sup>3</sup>, leukocyty – 8 100/mm<sup>3</sup>. Pacjenta wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym.

#### Omówienie

ZHM to zespół objawów klinicznych wywołanych zakrzepową mikroangiopatią. W ZHM dochodzi do uszkodzenia śródbłonna, przede wszystkim naczyń nerkowych oraz agregacji płytek krwi przez obecne w krążeniu toksyny bakteryjne jak werotoksyna produkowana przez *E.coli* typ O157:H7, cytotoxyna bakterii *Shigella* i *Salmonella*, wirusy, przeciwciała skierowane przeciw śródbłonkowi naczyń, kompleksy immunologiczne. Do rozwoju choroby mogą również przyczynić się leki przeciwbiegunkowe, które

utrudniają eliminację patogennych bakterii z przewodu pokarmowego zwiększając we krwi stężenie werotoksyny [1,2,3,4,9]. W badaniu mikroskopowym stwierdza się zmiany zakrzepowe w naczyniach nerkowych, głównie w drobnych tętniczkach i kłębuszkach nerkowych. Stwierdza się również proliferację mięśniówki drobnych tętniczek i zwężenie ich światła. Przyczyną rozwoju mikroangiopatii zakrzepowej jest uszkodzenie śródbłonna naczyń, zwłaszcza nerkowych przez m.in. toksyny bakteryjne. Istotną rolę przypisuje się neutrofilom, które przylegając do śródbłonna uwalniają elastazę uszkadzającą go. Dochodzi do zwolnienia przepływu krwi, fragmentacji produkowanego przez śródbłonek czynnika *von Willebranda*, agregacji płytek krwi. Największe nasilenie zmian zakrzepowych w naczyniach nerkowych spowodowane jest prawdopodobnie większą niż w innych naczyniach liczbą receptorów glikolipidowych dla werotoksyny.

Leczenie ZHM polega na zastosowaniu plazmaferezy z przetaczaniem świeżo mrożonego osocza, która powoduje usunięcie czynnika patogennego z krążenia i dostarcza do organizmu brakujące składniki biorące udział w homeostazie. W łagodnie przebiegającym zespole wystarcza przetaczanie świeżo mrożonego osocza do momentu normalizacji liczby płytek krwi i ustąpienia hemolizy. Duże znaczenie ma zwalczanie hipowolemii, antybiotyko-terapia w przypadkach infekcyjnych, leczenie hipotensyjne, a w razie wystąpienia niewydolności nerek dializoterapia. Leki przeciwkrzepliwie i heparyna są mało skuteczne, brak także dowodów na skuteczność działania glikokortykosteroidów. Nieodwracalna niewydolność nerek jest wskazaniem do transplantacji, choć istnieje niebezpieczeństwo nawrotu ZHM w przeszczepionym narządzie.

Rokowanie u dzieci z ZHM jest dość dobre, u dorosłych natomiast choroba stanowi często zagrożenie życia, zwłaszcza przy nietypowym przebiegu. Wysoka śmiertelność dotyczy tych chorych, u których wystąpiła ciężka niewydolność nerek i którzy nie reagują na leczenie plazmaferezami. U ciężarnych ZHM powoduje dużą śmiertelność płodów (80%), jednakże właściwe leczenie znacząco poprawia rokowanie. Po porodzie zespół samoistnie ustępuje. Zastosowanie w ZHM plazmaferezy przyczyniło się do wzrostu przeżywalności do ponad 80%, a wymiany osocza do ponad 90%. U części chorych mimo tych zabiegów dochodzi do trwałego uszkodzenia nerek wymagającego przewlekłej dializoterapii.

Prezentowany przez nas przypadek jest dobrą ilustracją przebiegu ZHM u dorosłego mężczyzny zakażonego pałeczką *Salmonella enteritidis* [1,3,7]. Rozpoznanie postawiono na podstawie przebiegu klinicznego, wystąpienia ostrej niewydolności nerek i anemii hemolitycznej, stwierdzenia wzrostu poziomu produktów degradacji fibrynogenu, ujemnego odczynu Coombsa, przy równocześnie prawidłowych pozostałych parametrach układu krzepnięcia. Wystąpieniu ostrej niewydolności nerek i następnej anemii hemolitycznej nie towarzyszyła trombocytopenia a jedynie znaczne zmniejszenie liczby płytek w zakresie objętym normą. Uważamy, że wczesne włączenie leczenia spowodowało niewielkie nasilenie procesów zakrzepowych i małe zużycie płytek krwi. Prawidłowa ocena stanu chorego, korekcja hipowolemii, wczesne włączenie leczenia hemodializą, stosowanie antybiotykoterapii, przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych plukanych i osocza przyczyniły się do pełnego wyleczenia chorego.

#### Piśmiennictwo

1. Fica A., Caorsl B., Piemonte P.: Dysenteric syndrom, acute renal failure and lethal septic shock associated to *Salmonella enteritidis* infection. Report of 3 cases. *Revista Medica de Chile*. 1997, 125, 1055.
2. Gonera E.: *Salmonelozos* w 1995 roku. *Przegl. Epidemiol.* 1997, 51, 79.
3. Grzywacz A., Psuja P., Zawilska K.: Haemolytic-uremic syndrom associated with sepsis due to *Salmonella enteritidis*. *Tromb. Haemorrh. Disord.* 1993, 7, 23.
4. Ludwig K., Ruder H., Biltzan M. et al.: Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection in large family. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1997, 16, 238.
5. Orłowski T.: Choroby nerek. PZWL 1997.
6. Sens Y., Miorlin L., Silva H. et al.: Acute renal failure due to hemolytic uremic syndrome in adult patients. *Ren. Fail.* 1997, 19, 279.
7. Shibusawa N., Aral T., Hashimoto K. et al.: Fatality due to severe *Salmonella enteritidis* associated with acute renal failure and septicemia. *Internal Medicine* 1997, 36, 750.
8. Slon M., Hatzitollos A., Toullis E. et al.: Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with *Salmonella enteritidis* bacteremia. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1998, 13, 532.
9. Yagi Y., Yagi Y., Terada K., Kataoka N.: A case of hemolytic uremic syndrome documented co-infection of verotoxin producing *Escherichia coli* O157 and other pathogens. *Kansenshogaku zasshi* 1997, 71, 935.