

## **Ostra niewydolność nerek w przebiegu zespołu hemolityczno-mocznicowego leczona skutecznie nerkozastępczo oraz wlewami prostacykliny – opisy przypadków**

Ostra niewydolność nerek (ONN) w przebiegu zespołu hemolityczno-mocznicowego (ZHM) z towarzyszącą trombocytopenią jest poważnym, zagrażającym życiu powikłaniem. Istniejące w literaturze dane wskazujące na ochronne, anty-agregacyjne działanie prostacykliny na płytki krwi i jej niedobór w zespole hemolityczno-mocznicowym skłoniły nas do jej zastosowania u chorych wymagających zabiegów hemodializy w przebiegu tego zespołu.

W pracy opisano dwóch chorych z ONN w przebiegu ZHM leczonych z sukcesem, gdzie w złożonej terapii zastosowano między innymi prostacyklinę jako lek przeciwkrzepliwy przy hemodializie.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 262-265)

## **Acute renal failure due to hemolytic-uremic syndrome treated successfully by renal replacement therapy and prostacyclin infusion – case reports**

Acute renal failure (ARF) in the course of hemolytic-uraemic syndrome (HUS) with co-existing thrombocytopenia is a severe, life threatening complication. Present literature data indicate protective, anti-aggregating prostacycline activity on platelets and their deficiency in hemolytic-uraemic syndrome. These facts incline us for the use of prostacycline in patients requiring hemodialysis treatment during this syndrome.

We described two patients with ARF in the course of HUS successively treated, where prostacycline (as one of the concomitant treatments), was administered as an anti-clotting drug during hemodialysis.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 262-265)

Powszechnie stosowana w trakcie hemodializy heparyna zapobiega ciężkim powikłaniom zakrzepowym, nie eliminuje jednak aktywacji układu krzepnięcia i tworzenia mikrozakrzepów na powierzchni dializatorów i łączzeń [1,13,14]. Przejawia się to między innymi spadkiem liczby płytek krwi, zwłaszcza w pierwszej godzinie zabiegu, jako wynik ich pobudzenia i osadzania na sztucznej powierzchni z następowym uwalnianiem płytkowych czynników krzepnięcia. Wlew egzogennej prostacykliny podanej w trakcie hemodializy może zapobiegać aktywacji płytek i tworzeniu się ich agregatów i mikrozakrzepów podczas zabiegu [7,22,24]. Prostacyklina była efektywna w tym zakresie nawet wtedy, gdy użyto małej dawki heparyny [15,21,22] lub zrezygnowano z jej podania [26]. Zapobiegała nie tylko spad-

kowi liczby płytek, ale również stężenia fibrynogenu obserwowanym po zabiegu hemodializy prowadzonym z użyciem samej heparyny [11,12].

Konieczność przeprowadzenia hemodializy u chorych z ostrą niewydolnością nerek w przebiegu zespołu hemolityczno-mocznicowego z bardzo niską liczbą płytek i objawami skazy krwotocznej skłoniła w obawie przed pogłębieniem trombocytopenii do zastosowania prostacykliny, która działa nie tylko przeciwkrzepliwie ale również cytoprotekcyjnie na płytki krwi.

### **Opis chorego Nr 1**

35 letni chory (A.S.), został przyjęty do szpitala rejonowego z powodu małopłytkowej skazy krwotocznej objawiającej się masywnymi krwoto-

Władysław SUŁOWICZ<sup>1</sup>

Marek KUŹNIEWSKI<sup>1</sup>

Janina LANKOSZ-LAUTERBACH<sup>3</sup>

Jacek A. PIETRZYK<sup>2</sup>

Maria RYTLEWSKA<sup>3</sup>

Krystyna DUŻYK-ŻABIŃSKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Kliniki Nefrologii UJ CM w Krakowie  
Kierownik: Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

<sup>2</sup>Oddział Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie  
Kierownik: Prof. dr hab. med. Jacek A. Pietrzyk.

<sup>3</sup>Szpitalny Oddział Ratunkowy Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie  
Kierownik: Dr med. Janina Lankosz-Lauterbach

### **Słowa kluczowe:**

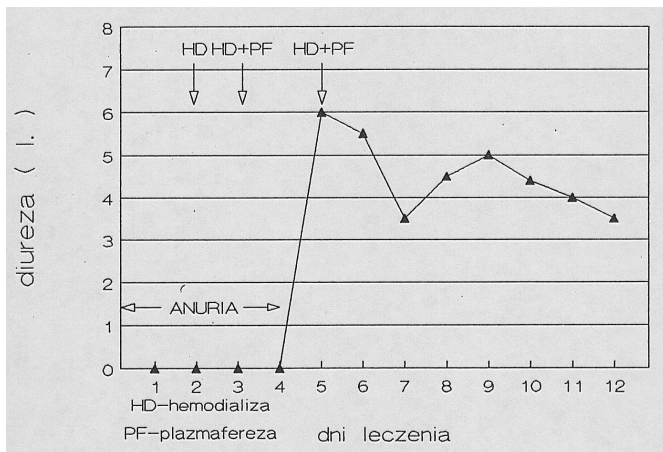
- ostra niewydolność nerek
- infekcja wirusowa
- skaza krwotoczna
- zespół hemolityczno-mocznicowy
- prostacyklina

### **Key words:**

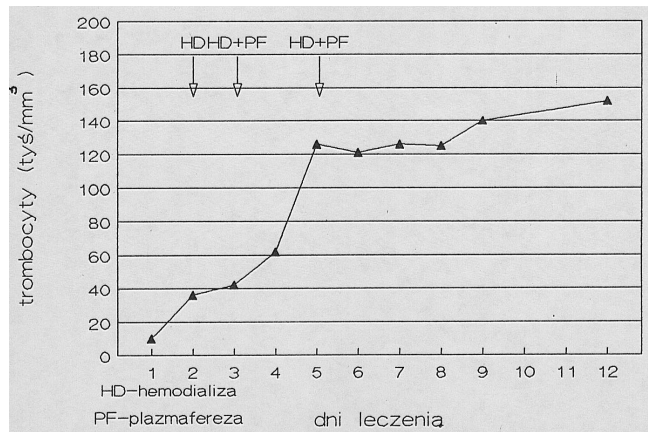
- acute renal failure
- viral infection
- diathesis haemorrhagica
- haemolytic uraemic syndrome
- prostacyclin

### **Adres do korespondencji:**

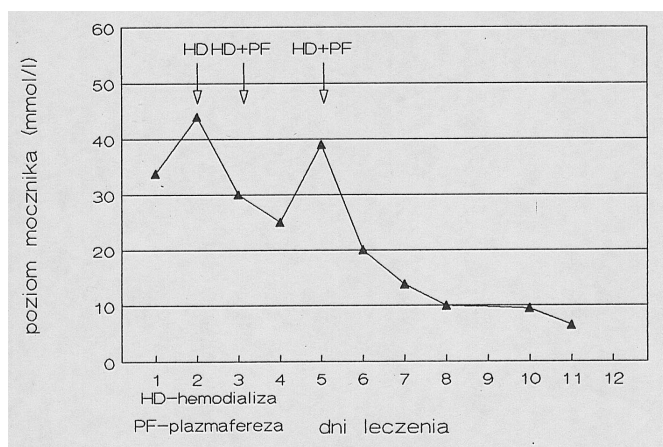
Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz  
Katedra i Klinika Nefrologii CM UJ  
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15c  
e-mail: wladsul@mp.pl



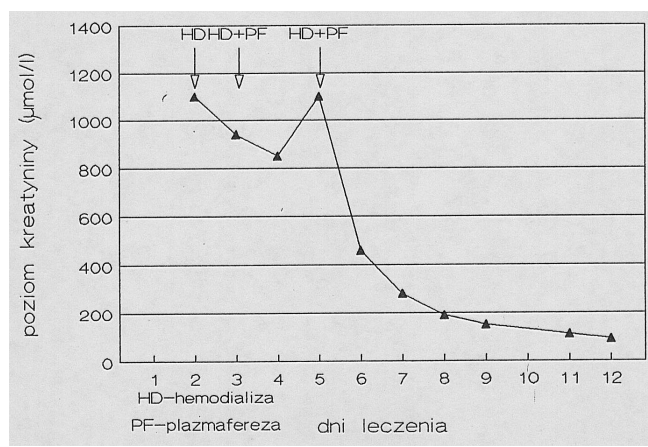
**Rycina 1**  
Diureza w kolejnych dniach leczenia.  
Urine volume in the consecutive days of treatment.



**Rycina 2**  
Liczba płytek krwi w kolejnych dniach leczenia.  
Thrombocytes in the consecutive days of treatment.



**Rycina 3**  
Stężenie mocznika w kolejnych dniach leczenia.  
Urea concentration in the consecutive days of treatment.



**Rycina 4**  
Stężenie kreatyniny w kolejnych dniach leczenia.  
Creatinine concentration in the consecutive days of treatment.

kami z nosa wymagającymi tamponady, krwiomoczem, wybroczynami na skórze i śluzówkach. W wywiadzie przed kilkoma dniami przebył infekcją wirusową górnych dróg oddechowych. Z istotnych odchyłeń w badaniach dodatkowych stwierdzono: obniżoną liczbę płytek do 14 000 a następnie do 10 000 w 1 µl, czas krwawienia 76 minut i 18 sekund, czas krzepnięcia 8 minut i 46 sekund, hemoglobina 12 g/dl, erytrocyty - 3 670 000 w 1 µl, Ht - 35%, L - 14 700 w 1 µl, stopniowe narastanie poziomu mocznika do 33,8 mmol/l i kreatyniny do 700 µmol/l oraz spadek ilości oddawanego moczu a od 4 doby całkowity bezmocz mimo prawidłowego obrazu układu kielichowo-miedniczkowego nerek w badaniu ultrasonograficznym. Po trzykrotnym przetoczeniu masy płytkowej, masy erytrocytarnej i włączeniu leczenia steroidami chory został przeniesiony do kliniki.

W chwili przyjęcia stan ogólny chorego ciężki, na skórze całego ciała drobnoplamiste wybroczyny i sińce, duszność oraz całkowity bezmocz. W badaniach dodatkowych z istotnych odchyłeń od normy stwierdzono wzrost stężenia w surowicy mocznika do 44 mmol/l, kreatyniny do 1100 µmol/l, utrzymującą się niską liczbę płytek (10 000 w 1 µl), podwyższony poziom FDP w surowicy do 40

ng/ml (norma do 9 ng/ml), fibrynogen 2,5 g/l, retikulocyty 17%, bilirubina 16 µmol/l, OB- 28/64 oraz niedokrwistość; hemoglobina - 10,6 g/dl, erytrocyty - 3 000 000 w 1 µl, Ht 31%.

Po założeniu cewnika do żyły centralnej rozpoczęto leczenie hemodializami stosując minimalną dawkę heparyny przy stałym wlewie prostacykliny (Flolan 5 ng/kg/min.) a także od 3 dnia pobytu zabiegi plazmaferezy. Ze względu na niską liczbę płytek i niedokrwistość chory otrzymał 400 ml masy płytkowej i 800 ml masy erytrocytarnej oraz witaminy i kwas foliowy.

W związku z podwyższonym ciśnieniem tętniczym (170/105 mmHg) wdrożono leczenie Dihydralazyną. Kontynuowano również rozpoczęte leczenie steroidami (Solu-Medrol a następnie Encorton). W trakcie trzeciego zabiegu hemodializy powróciła diureza (rycyna 1) osiągając w ciągu 14 godzin 6 litrów (bez podaży środków moczopędnych). Stan ogólny chorego systematycznie się poprawiał. Łącznie wykonano 3 hemodializy i 2 plazmaferezy. Wykonane 2 krotnie badania serologiczne potwierdziły rozpoznawaną wcześniej infekcję wirusową. W 5 dniu leczenia ustąpiły objawy skazy krwotocznej a liczba płytek osiągnęła 126 000 w 1 µl (rycyna 2). Normalizacja stężenia

mocznika i kreatyniny nastąpiła w 11 dniu hospitalizacji (rycyna 3 i 4). W toku dalszej obserwacji funkcja nerek pozostawała prawidłowa.

#### Opis chorego Nr 2

Pacjent D.B (3,5 letni), przyjęty do oddziału intensywnej terapii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego z zakaźnego oddziału dziecięcego, gdzie hospitalizowany był w związku z podejrzeniem zapalenia wątroby. Przy przyjęciu stan dziecka ciężki, z objawami niewydolności krążenia obwodowego, hepatosplenomegalią i zmianami zapalnymi w płucach, z zażółconymi powłokami. W obrazie morfologicznym krwi obwodowej znaczna niedokrwistość (Hb 7,5 g/dl, Ht 19%, erytrocyty 2 430 000 w 1 µl), podwyższona leukocytoza do 13 100/µl, z przesunięciem obrazu w lewo: 1 promiencyt, 2 mielocyty, 7 metamielocytów, 12 pałeczek, 45 segmentów i małopłytkowość - 16 000/µl płytek. W badaniach biochemicznych krwi stwierdzono podwyższenie stężenia bilirubiny całkowitej (58 mmol/l), wysoką aktywność transaminaz (AspAT 583 U/l, AlAT 155 U/l), podwyższoną aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (896 U/l), hipoproteinemię (białko całkowite 48 g/l) oraz towarzyszące bezmoczowi podwyższone stężenia mocz-

Tabela I

Zestawienie wyników stężeń mocznika, kreatyniny, aktywności enzymów oraz liczby płytek krwi u 3,5 letniego dziecka D.D. z ostrą niewydolnością nerek, z objawami zespołu hemolityczno-mocznicowego i niewydolności wielonarządowej, leczonego prostacykliną.

Set of data in 3,5 yrs old child presenting acute renal failure due to HUS and MOF syndromes, treated with prostacyclin, including urea and serum creatinine concentration, LDH, LFTs activity, platelet count and diuresis.

Doba leczenia/parametr	3	6	9	12	15	18	21
Mocznik (mmol/l)	24,4; 31	21,3	19,4	20,0	23,0	12,8	10,4
Kreatynina (μmol/l)	182; 269	253; 187				57,0	
LDH (U/l)		846	318	264	307		
Bilirubina (μmol/l)	60				20		
Płytki (tys/mm <sup>3</sup> )	16	47	141; 162	214		358	
AspAT/AlAT (U/l)	583/83	526/155		250/40			92/17
Diureza (ml/dobę)	0	0	69,136,271	521	700	900	
HD/HF	2 doba					14 doba	
Respirator	1 doba					14 doba	

nika (24 mmol/l), kreatyniny (180 μmol/l) i kw. moczowego (478 μmol/l). W związku z objawami niewydolności oddechowej dziecko zaintubowano i podłączono do respiratora. Otrzymał osłonę antybiotykową z Netromycyny i Fortum, podano dożylnie steroidy (Dexaven a następnie hydrokortyzon), roztwór 20% albuminy oraz preparat immunoglobulin (Intraglobin). Próba forsowania diurezy furosemidem w łącznej dawce zbliżającej się do 8 mg/kg/dobę oraz ciągły wlew dopaminy (3,5 μg/kg/min) nie przyniosły żadnego efektu. Wobec narastania stężeń mocznika i kreatyniny w drugiej dobie (odpowiednio: mocznik 31 mmol/l i kreatynina 269 μmol/l) rozpoczęto zabiegi hemodializy naprzemiennie z hemofiltracją, które kontynuowano przez 2 tygodnie. W drugiej dobie, w związku z nasileniem się objawów wykrzepiania śródnaczyniowego i krwawienia dojelitowego rozpoczęto przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych, masy płytkowej i świeżo mrożonego osocza. Krwawienie opanowano. Diurezy nie udało się uzyskać. Jej brak w 3 dobie był podstawą podjęcia decyzji o rozpoczęciu podawania dożylnie prostacykliny (Flolan, 5 ng/kg/min; łącznie 100 ng/dobę, po rozpuszczeniu leku w 50 ml 0,9% NaCl i rozcieńczeniu go 1:4 solą fizjologiczną, podając 2 ml roztworu/godz.) W piątej dobie od podania prostacykliny pojawiła się diureza -16 ml/dobę, narastająca w kolejnych dniach do 69, 136, 271, 294, 521 do 900 ml/dobę - po tygodniu. Łzostenuryczny moczu zawierał 3,1 g/l białka, wykazywał dodatni (+2) odczyn na obecność cukru, w osadzie badanym mikroskopowo stwierdzano ok. 20 leukocytów i 40 erytrocytów oraz po kilka wałeczków ziarnistych w polu widzenia. Zwiększonej diurezie towarzyszyła normalizacja stężeń mocznika (20; 23; 12,8; 10,4 mmol/l) i kreatyniny (156, 57, 34, 30 μmol/l). Całkowite odżywianie pozajelitowe prowadzono od 4 do 19 doby hospitalizacji. Zakończenie dializy w 14 dobie połączone było z ekstubacją pacjenta i odłączeniem go od respiratora. W końcowej fazie leczenia w oddziale IT niedokrwistość u dziecka skutecznie leczono erytropoetyną. Po miesiącu od

przyjęcia białkomoczu ustąpił a większość wyników badań biochemicznych i aktywność enzymów, w tym LDH i GGPT -wróciła do normy. Całość obrazu klinicznego przemawiała za ciężką niewydolnością wielonarządową w przebiegu infekcji mimo, iż nie udało się wyhodować z krwi szczepów patogennych. Podwyższona aktywność LDH w pierwszej fazie choroby, hiperbilirubinemia, małopłytkowość i objawy ostrej niewydolności nerek z całkowitym, trwającym blisko tydzień bezmoczem wskazują na współistnienie zespołu hemolityczno-mocznicowego.

#### Dyskusja

Zespół hemolityczno-mocznicowy, który cechuje mikroangiopatia niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia i niewydolność nerek jest często poprzedzony ostrą chorobą infekcyjną [9]. W badaniu histologicznym biopsji nerki stwierdza się zakrzepy w kapilarach i tętniczkach przedwosowatych kłębuszków nerkowych złożone z włókniaka i płytek krwi [6].

Istnieją dowody wskazujące na niedobór prostacykliny w tym zespole co przejawia się bardzo niskim lub niewykrywalnym poziomem metabolitu przemiany prostacykliny jakim jest 6 keto-PGF 1 alfa [18-20,23]. Postuluje się, że w zespole hemolityczno-mocznicowym brakuje czynnika osoczonego odpowiedzialnego za stymulację syntezy prostacykliny. Z drugiej jednak strony wykazano zwiększoną syntezę tromboksanu w tym zespole [18,19,20,23]. Ten ostatni jako antagonist prostacykliny obkurcza naczynia krwionośne i wywołuje agregację płytek krwi [9].

Dotychczasowe wyniki leczenia zespołu hemolityczno-mocznicowego obejmujące steroidy, antykoagulanty, leki trombolityczne i inhibitory agregacji płytek nie dały oczekiwanych wyników [6,16,17]. Pewien postęp uzyskano po wprowadzeniu plazmaferezy [4,6,17]. Zdania na temat skuteczności prostacykliny są podzielone [2,25]. W obserwowanych przez nas przypadkach uzyskano bar-

dzo korzystny efekt leczenia stosując wszystkie zalecane w takich stanach metody.

Dodatkowym czynnikiem warunkującym uzyskanie szybkiego powrotu funkcji nerek u pierwszego z opisanych chorych było wcześnie ich zastosowanie. Szczególnie korzystny wpływ przypisujemy prostacyklinie.

Przypuszczamy, że zastosowanie prostacykliny nie tylko zapobiegło dalszemu spadkowi liczby płytek w czasie hemodializy i pogłębieniu skazy krwotocznej, ale również poprzez działanie deagregacyjne i rozszerzające naczynia [10,24] pozwoliło na zwiększenie przepływu nerkowego i szybki powrót funkcji nerek. W prowadzonej obserwacji ambulatoryjnej czynność nerek u obu pacjentów jest prawidłowa.

#### Piśmiennictwo

1. Amanzadeh J., Reilly R.F. Jr.: Anticoagulation and continuous renal replacement therapy. *Semin. Dial.* 2006, 19, 311.
2. Balik M., Waldauf P., Plasil P., Pacht J.: Prostacyclin versus citrate in continuous haemodiafiltration: an observational study in patients with high risk of bleeding. *Blood Purif.* 2005, 23, 325.
3. Budd G.T, Bukowski R.M., Lucas F.V. et al.: Prostacyclin therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1980, 2, 915.
4. Bukowski R.M., King J., Hevlett J.S.: Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1971, 50, 413.
5. Caruana R.J., Smith M.C., Glyne D. et al.: Controlled study of heparin versus epoprostenol sodium (prostacyclin) as sole anticoagulant for chronic hemodialysis. *Blood Purif.* 1991, 9, 296.
6. Conte F., Meroni M., Battini G. et al.: Plasma exchange in acute renal failure due to postpartum hemolytic-uremic syndrome. Report of case. *Nephron* 1988, 50, 167.
7. Fiacordi E., Maggiore U., Parenti E. et al.: Sustained low-efficiency dialysis (SLED) with prostacyclin in critically ill patients with acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 529.
8. Gainza F.J., Quintanilla N., Pijoan J.I. et al.: Role of prostacyclin (epoprostenol) as anticoagulant in continuous renal replacement therapies: efficacy, security and cost analysis. *J. Nephrol.* 2006, 19, 648.
9. Hammond D., Lieberman E.: The hemolytic uremic syndrome. *Renal cortical thrombotic micro-angiopathy.* *Archs. Intern. Med.* 1970, 126, 816.
10. Kozek-Langenecker S.A., Spiss C.K., Gamsjager T. et al.: Anticoagulation with prostaglandins and unfractionated heparin during continuous veno-venous haemofiltration: a randomized controlled trial. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2002, 114, 96.
11. Kozek-Langenecker S.A., Spiss K., Michalek-Sauberer A. et al.: Effect of prostacyclin on platelets, polymorphonuclear cells, and heterotypic cell aggregation during hemofiltration. *Crit. Care. Med.* 2003, 31, 864.
12. Kuźniewski M., Sułowicz W., Hanicki Z. et al.: Effect of heparin and prostacyclin/heparin infusion on platelet aggregation in hemodialysed patients. *Nephron* 1990, 56, 174.
13. Kuźniewski M., Sułowicz W., Lisiewicz J.: Effect of heparin and prostacyclin-heparin infusion on blood coagulation in haemodialysed patients. *Internat. Urol. Nephrol.* 1991, 23, 89.
14. Lindsay R.M., Prentice C.R.M., Davidson J.F. et al.: Haemostatic changes during dialysis associated with thrombus formation of dialysis membranes. *Brit. Med. J.* 1972, 4, 454.
15. Maurin N., Ballmann M.: Prevention of coagulation during hemodialysis by combination of the stable prostacyclin analogue CG 4203 and low-dose heparin. *Clin. Nephrol.* 1988, 30, 35.
16. Poch E., Almirall J., Nicolas J.M. et al.: Treatment of Mitomycin-C-associated hemolytic uremic syndrome with plasmapheresis. *Nephron*, 1990, 55, 89.
17. Ponikvar R., Kandus A., Urbancic A. et al.: Con-

tinuous renal replacement therapy and plasma exchange in newborns and infants. *Artif. Org.* 2002, 26, 163.

18. **Remuzzi G., Misiani R., Marchesi D. et al.:** Hemolytic uremic syndrome: deficiency of plasma factor(s) regulating prostacyclin activity. *Lancet* 1978, 2, 871.
19. **Ruggenti P., Remuzzi G.:** Thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1990, 4, 219.
20. **Ruggenti P., Remuzzi G.:** Pathophysiology and management of thrombotic microangiopathies. *J. Nephrol.* 1998, 11, 300.
21. **Smith M., Danviryasup K., Crow J. et al.:** Prostacyclin substitution for heparin in long-term hemodialysis. *Am. J. Med.* 1982, 73, 669.
22. **Tolwani J.A., Wille M.K.:** Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Semin. Dial.* 2009, 22, 141.
23. **Tonshoff B., Momper R., Kuhl P.G. et al.:** Increased thromboxane biosynthesis in childhood hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 1990, 37, 1134.
24. **Turney J.H., Fewell M.R., Willimas L.C. et al.:** Platelet protection and heparin sparing with prostacyclin during regular dialysis therapy. *Lancet* 1980, 2, 219.
25. **Webster J., Borysiewicz L.K., Rees A.J., Lewis P.J.:** Prostacyclin therapy for hemolytic uremic syndrome. W: *Clinical pharmacology of prostacyclin.* Lewis P.J., O'Grady J. (Red.), Raven Press, New York 1981, 77.
26. **Zusman R., Rubin R., Cato A. et al.:** Hemodialysis using prostacyclin instead of heparin as the sole antithrombotic agent. *N. Engl. J. Med.* 1981, 304, 934.