



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

SINDROMUL HEMOLITIC-UREMIC LA COPIL

**Protocol clinic național
(ediția I)**

PCN-419

Chișinău, 2022

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al
Republicii Moldova, proces verbal nr.4 din 28.11.2022
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății nr.1266 din 29.12.2022 Cu privire la aprobarea
Protocolului clinic național „Sindromul hemolitic-uremic la copil”**

Cuprins

ABREVIERI	3
SUMARUL RECOMANDĂRILOR	3
PREFAȚĂ	4
A.PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1 Diagnosticul	4
A.2. Codul bolii	4
A.3. Utilizatorii	4
A.4. Obiectivele protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data următoarei revizuirii	5
A.7. Lista autorilor care au participat la elaborarea PCN	5
A.8. Definiții folosite în document	6
A.9. Informație epidemiologică	6
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	8
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (nefrolog/internist/urolog)	8
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	10
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	12
C.1.1. Algoritm diagnostic al SHU	12
C.1.2. Algoritm diagnostic al SHU suspect	13
C.1.3. Algoritm de diagnostic al copiilor cu SHUa	14
C.1.4. Algoritm de diagnostic diferențial al SHU	15
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	16
C.2.1. Conduita pacientului	17
C.2.1.1. Anamneza	17
C.2.1.2. Manifestările clinice	17
C.2.1.3. Criterii de diagnostic	19
C.2.1.4. Investigațiile de laborator și paraclinice	20
C.2.1.5. Diagnosticul diferențial	21
C.2.2. Tratamentul	22
C.2.3. Prognosticul	24
C.2.4. Criterii de spitalizare	24
C.2.5. Supravegherea pacienților	24
C.2.6. Complicațiile (subiectul protoalelor separate)	25
D.RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PROTOCOLULUI	27
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	27
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată	27
E.INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	29
Anexa 1. Ghidul pacientului cu SHU	30
Anexa 2. Fișa standartizată de audit bazat pe criterii pentru ”Sindromul hemolitic-uremic la copil”	31
BIBLIOGRAFIE	35

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AHMA	Anemie hemolitică microangiopatică
AMP	asistența medicală primară
AM	asistența medicală
AGS	analiza generală a sângelui
AGU	analiza generală a urinei
AINS	antiinflamatoare nesteroidiene
AVC	accident vascular cerebral
BCR	boală cronică renală
CEDL	concentrate eritocitar de leucocitat
CID	Coagulare intravasculară diseminată
CFH	Complement H factor
DGKe	Kinaza diacilglicerol epsilon
ECEH	<i>Escherichia coli</i> enterohemoragică
ECTS	<i>Escherichia coli</i> producătoare de toxină Shiga
HIV	virusul imunodeficienței umane
HTA	hipertensiune arterială
IM	intramuscular (administrare intramusculară)
IV	intravenos (administrare intravenoasă)
IRA	insuficiență renală acută
LES	lupus eritematos sistemic
LRA	leziune renală acută
MAT	microangiopatie trombotică
OMA	otită medie acută
PTT	purpură trombotică trombocitopenică
SATI	secția anestezie și terapie intensivă
SHU	sindrom hemolitic uremic
aSHU	sindrom hemolitic uremic atipic
SNC	sistem nervos central
TP	timpul de protrombină
TTP	timpul tromboplastinei parțiale

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Sindromul hemolitic uremic (SHU) reprezintă un sindrom clinic caracterizat prin triada: anemie hemolitică, trombocitopenie și leziune renală acută(LRA).
- SHU tipic sau enteropatic cu toxină Shiga (STEC-HUS) este precedat de diaree și rezultă dintr-o infecție gastrointestinală cu *Escherichia coli* producătoare de toxină Shiga, în timp ce sindromul hemolitic uremic atipic (aHUS) sau diaree negativ (D-), caracterizat prin aceeași triadă clasică, este o formă rară de microangiopatie trombotică (MAT) cauzată de dereglarea căii alternative de activare a complementului.
- Incidența anuală variază în diferite țări, rămânând cea mai frecventă cauză renală primară a LRA, în special la copiii până la 5 ani.
- Tabloul clinic include: simptomele caracteristice anemiei hemolitice, trombocitopenie și LRA, la care se pot asocia și semne rezultate în urma afectării multisistemice.
- Examinările paraclinice ale SHU includ: anemie hemolitică, prezența schistocitelor în frotiul de sânge periferic, scăderea numărului de trombocite și indici specifici leziunii acute a rinichilor.
- Diagnosticului diferențial se va efectua cu sindromul CID, PTT etc. Prezența coagulopatiei este

momentul cheie pentru a diferenția CID de PTT și SHU.

- Managementul este bazat pe principiile terapiei de suport în vederea asigurării hidratării precoce, gestionarea potențialelor complicații, inclusiv leziuni renale acute, hipertensiune arterială și sechele neurologice etc.
- Tratatamentul patogenetic în SHUa este reprezentat de eculizumab – anticorp monoclonal Ig G umanizat care se atașează la componentul C5 al complementului, prevenind clivarea C5 în C5a și C5b, astfel blocând formarea complexului terminal C5b-9 sau complexului de atac membranar.
- Prognosticul pe termen lung depinde de gradul de severitatea bolii, gradul de afectare a rinichilor în perioada acută și durata terapiei de substituție renală și nu în ultimul rând prezența complicațiilor din partea altor organe și sisteme.

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din colaboratorii Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu” și reprezentanții secției Nefrologie pediatrică a IMSP IMȘiC.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu sursele științifice contemporane privind conduita pacientului în boala polichistică renală. Recomandările și algoritmi expuși corespund principiilor medicinei bazate pe dovezi și vor servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Sindrom hemolitic uremic

Exemple de diagnostic clinic:

1. Sindrom hemolitic uremic asociat cu diaree (ECTS-SHU). Leziune renală acută. Stadiul de oligoanurie.
2. Sindrom hemolytic uremic. Varianta atipică .Leziune renală acută. Stadiul III. Hemodializă.

A.2. Codul bolii (CIM 10): D 59.3

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de asistență medicală primară (medicii de familie, asistenți medicali)
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală specializată de ambulatoriu (medici pediatri, asistenți medicali)
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală urgentă prespitalicească (echipele AMU specializate de profil general, de felcer, AVIASAN)
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală spitalicească: secțiile de neonatologie, pediatrie, reanimare și terapie intensivă ale spitalelor raionale, municipale (medici nefrologi, urologi, pediatri, reanimatologi, asistenți medicali,)
- Subdiviziunile de nefrologie a instituțiilor medicală republicane (medici nefrologi, pediatri, reanimatologi, asistenți medicali)

NOTĂ: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști, implicați în asistența medicală acordată pacienților cu HUS/aHUS

A.4. Scopurile protocolului:

1. Depistarea precoce a pacienților cu SHU/aSHU
2. Ameliorarea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu SHU/aSHU
3. Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu SHU/aSHU
4. A optimiza supravegherea pacienților cu SHU/aSHU de medicul de familie și de medicii specialiști(pediatri, nefrologi, urologi etc).

○ Clase de recomandare și nivele de evidență

Clasa I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acord unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice sau tratament	Este recomandat/este indicat
Clasa II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/ eficacitatea tratamentului sau procedurii	
Clasa IIa	Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Condiții pentru care există dovezi și/sau acord unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Nu este recomandat

Nivel de evidență A	Date provenite din mai multe studii clinice randomizate
Nivel de evidență B	Date provenite dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studiu clinic non-randomizat de amploare
Nivel de evidență C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, Registre

A.5. Data elaborării protocolului: 2022

A.6. Data următoarei revizuirii: 2027

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Prenume/Nume	Funcția deținută
<i>Angela Ciuntu</i>	- dr.hab.șt.med., prof.univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, medic pediatru-nefrolog, Secția Nefrologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului
<i>Svetlana Beniș</i>	- dr.șt.med., conf.univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, medic pediatru-nefrolog, Secția Nefrologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului
<i>Valeriu Gavriluța</i>	- medic pediatru-nefrolog, șef Secție Nefrologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului
<i>Elena Paveliuc</i>	- medic pediatru-nefrolog, Secția Nefrologie IMSP Institutul Mamei și Copilului
<i>Valentin Țurea</i>	- dr.hab.șt.med., prof.univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Sergiu Postolachi</i>	- dr.șt.med., șef Secție de hemodializă, metode extracorporale și toxicologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului
<i>Adrian Tănase</i>	- dr.hab.șt.med., prof.univ., șef Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea	Persoana responsabilă
Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie	<i>Ninel Revenco</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de familie	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Farmacologie și farmacologie clinică.	<i>Bacinschi Nicolae</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de laborator	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte

A.8. Definițiile folosite în document

Sindromul hemolitic uremic (SHU) reprezintă o serie de manifestări cauzate de apariția concomitentă a anemiei hemolitice microangiopatice, trombocitopeniei și a leziunii renale acute.

Diagnostic	Criterii
Anemie hemolitică microangiopatică	Anemia: nivelul Hb < 100g/l Hemoliza angiopatică: 1. ↑ nivelului seric al LDH 2. ↓ nivelului seric de haptoglobină prezența în frotiul sângelui periferic a fragmentelor de eritrocite
Trombocitopenie	Trombocite < 150 x 10 ⁹ /l
LRA	Conform KDIGO 2012: creșterea valorilor SCr x 1,5 ori peste nivelul de referință pentru vârstă și sex

Diareea acută se definește clinic ca o emisie frecventă (de 3 ori și mai mult în 24 ore) de mase fecale lichide, ce duce la pierdere spontană de apă și electroliți.

Gastroenterocolită acută severă la copil este definită ca:

- grețuri, vome repetate
- mai mult de 20 scaune în 24 ore și/sau diaree cu sânge
- scădere în greutate mai mult de 5% de la debutul simptomelor sau deshidratare > 8-10%

Sindromul hemolitic uremic atipic (aHUS) este cauzat de dereglarea căii alternative a complementului, care duce la microangiopatie trombotică sistemică (TMA) și leziuni severe sistemice.

A.9. Informația epidemiologică

SHU este una dintre cele mai frecvente cauze de LRA la copii [1,14].

Până la 90% din cazurile de SHU, în cadrul populației pediatrice, sunt induse de infecția cu *Escherichia coli* producătoare de toxina Shiga (ECTS) [1,7,12,14,17,19].

Incidența anuală în rândul copiilor variază larg, de la 0,28 până la 1,1 cazuri la 100.000 de populație pediatrică [1,8,10,12]. Studiile științifice anterioare au arătat că incidența medie anuală pentru SHU a fost de 0.71 la 100,000 de copii în Germania, în Franța de 0.7 cazuri la 100,000 și 0.6 cazuri la 100,000 în Australia. Cea mai mare incidență SHU la nivel mondial este descrisă în Argentina. O incidență relativ scăzută a fost raportată în Italia (0.2 cazuri/100,000 copii). Amer Ahmed Balla Ahmed1, Aliah Saad Mohammad Alruwaili1, Noof Saad Mohammad Alruwaili2*. Hemolytic uremic syndrome: a brief review. International

Incidența maximă a SHU asociat cu ECTS se înregistrează la copii sub 5 ani – 2-3 cazuri la 100.000 de populație pediatrică, iar în SUA s-au raportat chiar și 6,5 cazuri la 100.000 de populație pediatrică [1,4,7,14,19]. Pentru copii mai mari (6-18 ani) este caracteristică o incidență de 1-2 cazuri per 100.000 populație [7,15,19].

Sezonalitatea SHU asociat cu ECTS se caracterizează printr-o incidență crescută pe parcursul verii, începând cu luna mai și finisând cu septembrie, dar cazuri sporadice se înregistrează pe parcursul întregului an [4,19]. SHU asociat cu ECTS are o distribuție egală pe sexe, deși există discrepanțe în unele studii.

Cazurile de SHU non-ECTS reprezintă SHU atipic cu o pondere de 5-10% din totalul de cazuri raportate. Deși aceste cazuri includ și restul cauzelor infecțioase (Str. pneumoniae, HIV), în mare parte această entitate desemnează SHU cu cauze primare – tulburări ale căii alternative de activare a complementului. [11,14,19]. Incidența aSHU este de 1-2 cazuri la 1000000 de populație [5,14,19,20]. SHU atipic poate apărea la pacienții de orice vârstă, deși 70% dintre tulburările pediatrice au un debut înainte de 2 ani, iar 25% s-au dezvoltat înainte de vârsta de 6 luni. SHU care apare înainte de vârsta de 6 luni este sugestivă pentru SHU, deoarece mai puțin de 5% dintre pacienții cu SHU diaree pozitiv (D+ HUS) apar înainte de vârsta de 6 luni Amer Ahmed Balla Ahmed1, Aliah Saad Mohammad Alruwaili1, Noof Saad Mohammad Alruwaili2*. Hemolytic uremic syndrome: a brief review. International Journal of Medicine in Developing Countries. 2020. 4(7):1086–1091.

Boala cronică de rinichi apare la 9% până la 28% dintre pacienții cu STEC HUS, crescând până la 69% la pacienții cu anurie mai mult de 11 zile. Boala renală în stadiu terminal apare la aproximativ 3% dintre pacienți.

Deși ratele globale de mortalitate sunt de aproximativ 3% până la 5% în STEC-HUS, aceste rate pot crește substanțial în prezența complicațiilor bolii (de exemplu, neurologice, cardiovasculare și intra-abdominale) sau anumite mutații în gene specifice complementului, în caz de SHUa. Carlos L. Manrique-Caballero, MDa,b, Sadudee Peerapornratana, MDa,b,c,d, Cassandra Formeck, Mda. Typical and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Critically Ill. Crit Care Clin - (2019). 0749-0704/19/© 2019 Elsevier Inc.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală primară (medicul de familie)

Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Diagnostic		
1.1. Recunoașterea semnelor clinice precoce SHU	Recunoașterea semnelor clinice precoce ale SHU va permite stabilirea diagnosticului precoce.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Aprecierea factorilor de risc (caseta 4); • Colectarea anamnezei (caseta 5); • Examenul fizic (caseta 6); • Investigații paraclinice pentru diagnosticul SHU (caseta 11,12); • Estimarea indicațiilor pentru consultația pediatrului.(caseta 8)
1.2. Luarea deciziei pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea tacticii de tratament. <i>C 2.1;</i>	Îndreptarea în instituții specializate pentru evaluare și reevaluare clinico-explorativă	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă consultul pediatrului al pacienților cu SHU • Evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 27).
2. Tratamentul		
2.1. Tratamentul simptomatic	Tratamentul medicamentos este unul suportiv simptomatic și are ca scop managementul acut de urgență al triadei clinice.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Regim protectiv; • La necesitate, asigurarea rehidratării orale; • Tratament simptomatic(casetele 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24) • Instruirea părinților și îngrijitorilor, furnizarea informației suplimentare despre SHU/ complicațiilor SHU.
3.Supravegherea		
3.1. Supravegherea copiilor pentru evidențierea eventualelor complicații ale SHU	Se va efectua în comun cu medicul nefrolog-pediatru și pediatru, la necesitate, alți specialiști.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Conform indicațiilor nefrologului - pediatru
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (medic pediatru, nefrolog, hematolog)		
Descriere	Motive	Pași

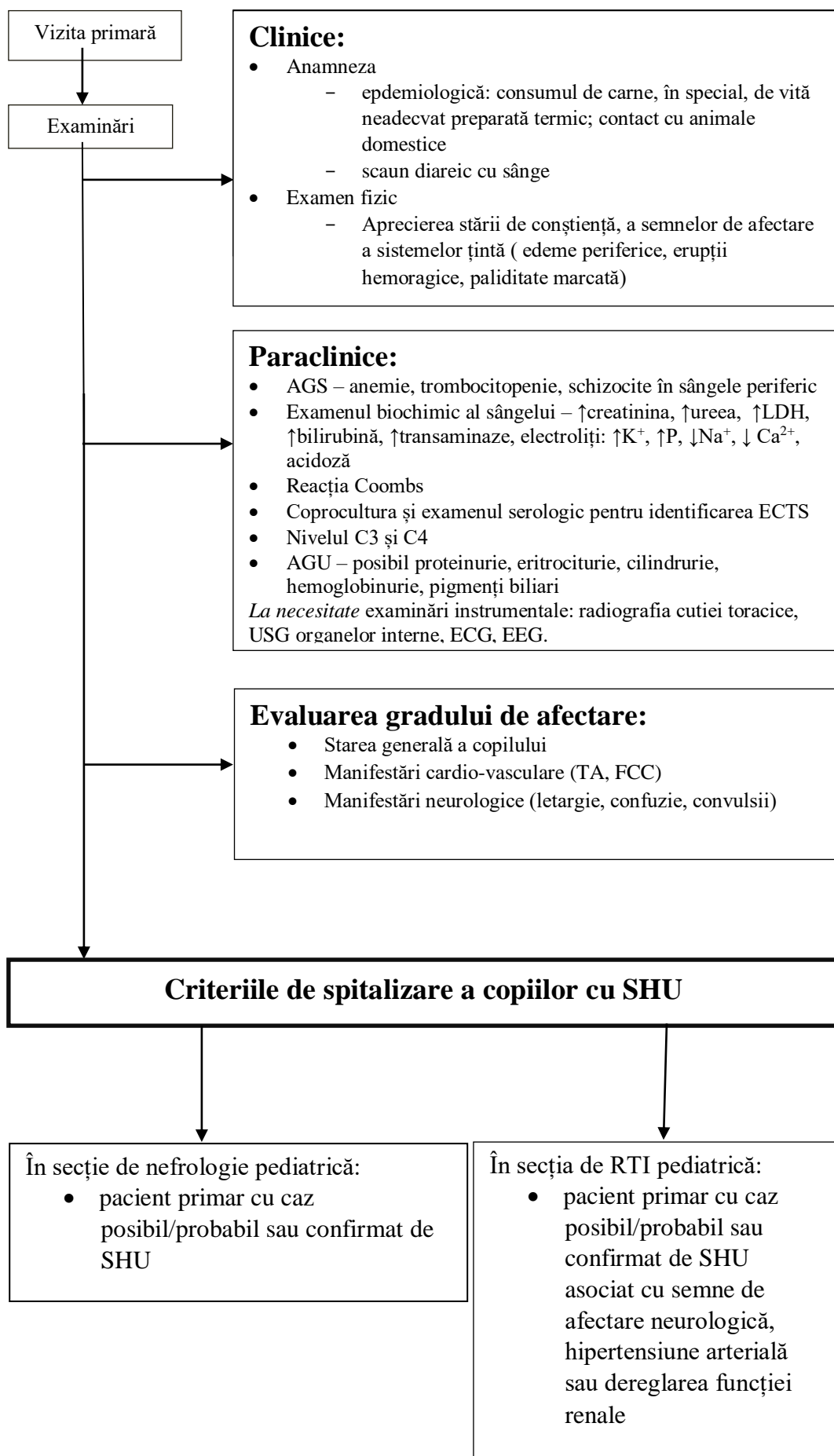
(măsurii)	(reper)	(modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Diagnostic		
1.1. Suspectarea și confirmarea SHU	Recunoașterea semnelor clinice precoce ale SHU și efectuarea examenului paraclinic obligatoriu va permite stabilirea precoce a diagnosticului de SHU.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (caseta 5) Examenul clinic (caseta 6) Examenul paraclinic obligatoriu (caseta 11,12) Diagnosticul diferențial (tabelul 1, C1.4.) Recomandabil <ul style="list-style-type: none"> Consultația altor specialiști (la necesitate caseta 14) Examenul paraclinic recomandat de către specialiști (casetele 10,11,12)
1.2. Luarea deciziei pentru confirmarea diagnosticului și spitalizare	Îndreptarea în instituții specializate la nivel terțiar pentru evaluare și reevaluare clinico-paraclinică	<ul style="list-style-type: none"> Se recomandă estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor de profil (caseta 14) Evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 27).
2. Tratamentul		
2.1 Tratamentul simptomatic	Tratamentul medicamentos este unul suportiv simptomatic și are ca scop managementul acut de urgență al triadei clinice.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Regim protectiv; La necesitate, asigurarea rehidratării orale; Tratament simptomatic (casetele 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24) Instruirea părinților și îngrijitorilor, furnizarea informației suplimentare despre SHU/ complicațiilor SHU.
3. Supravegherea		
3.1 Supravegherea permanentă a pacientului pe parcursul vieții	Monitorizarea eficacității supravegherii medicale în asistența medicală primară. SHU cu LRA necesită supraveghere de durată, în cazul prezenței sechelelor (HTA, proteinurie, scăderea RFG). Va permite depistarea semnelor de progresare a procesului de afectare distructivă renală.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Reevaluarea periodică a evoluției complicațiilor existente.

B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (secțiunile de pediatrie, nefrologie și/sau SATI pediatrică)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Spitalizarea în secțiunile pediatrie, nefrologie pediatrică și/sau în SATI conform criteriilor de spitalizare (caseta 8,15)
2. Diagnosticul		
2.1. Diagnosticul și confirmarea SHU	Diagnosticul precoce și tratamentul precoce poate controla evoluția bolii și minimalizarea apariția complicațiilor posibile.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Aprecierea factorilor de risc (caseta 4) Anamneza (caseta 5) Examenul fizic (caseta 6) Examenul de laborator și imagistic obligatoriu (casetele 11,12,13,14) Efectuarea diagnosticului diferențiat (tabelul1) Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor: hematolog, neurolog, endocrinolog etc. Examene de laborator și imagistice suplimentare recomandate de către specialiști
3. Tratamentul		
3.1 Tratamentul nemedicamentos	Măsuri generale igieno-dietetice	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Regim protectiv Respectarea regimului igieno-dietetic
3.2 Tratamentul medicamentos	Tratamentul medicamentos este unul suportiv simptomatic și are ca scop managementul acut de urgență al triadei clinice: anemie hemolitică, trombocitopenie și LRA/ afectarea altor organe și sisteme	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Respectarea și supravegherea tratamentului prescris de către medicul nefrolog-pediatru și alți specialiști Tratament simptomatic (casetele 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24) Tratament de substituție renală acută (hemodializa) la

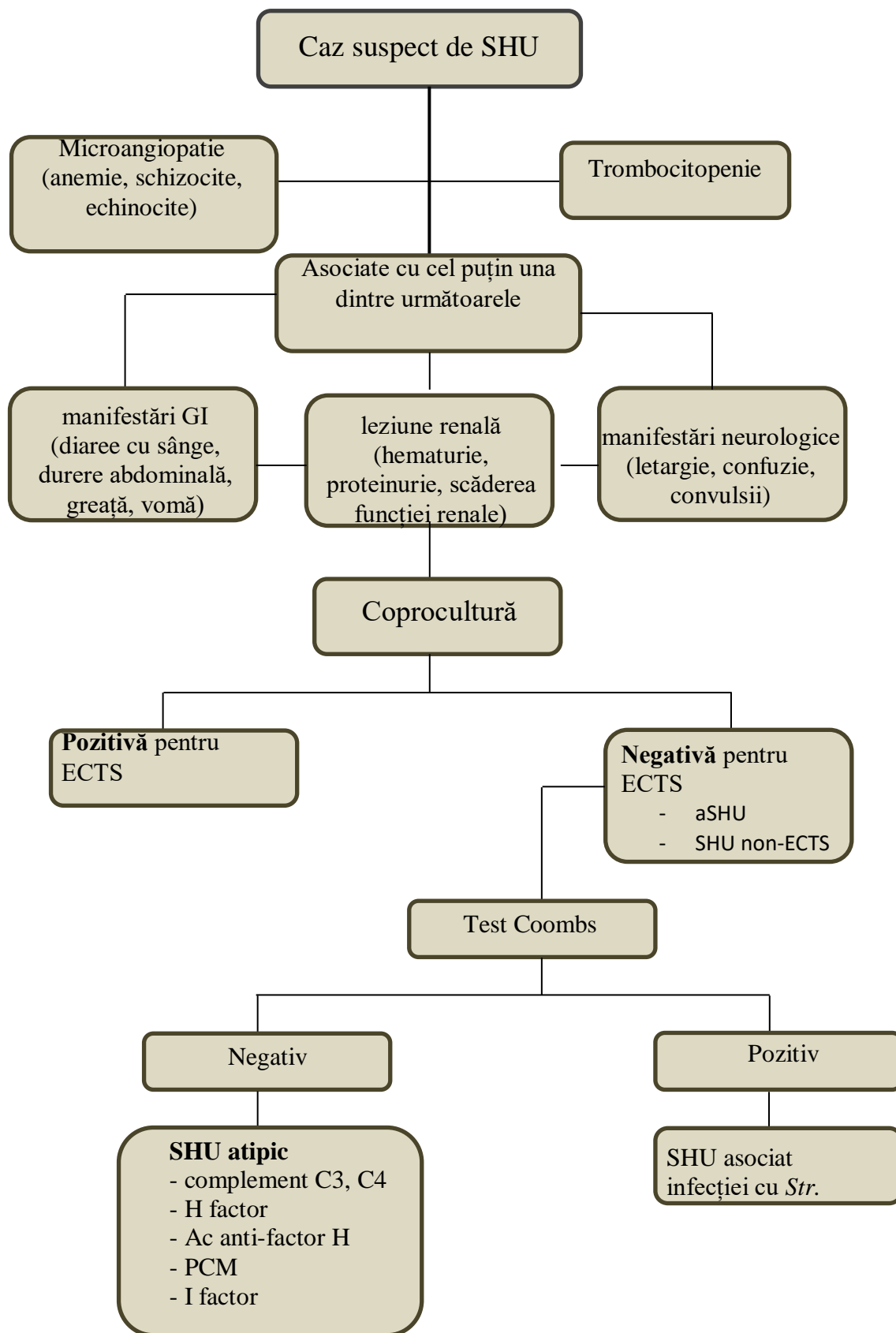
		<p>necesitate (caseta 19)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea eventualelor complicații (<i>caseta 28</i>)
4. Externarea	<ul style="list-style-type: none"> • Durata spitalizării pacientului cu SHU este variabilă, în funcție de evoluția bolii și eficacitatea tratamentului. • Externarea pacientului se recomandă după restabilirea completă a funcției renale, ameliorarea stării clinice și hematologice a pacientului cu SHU. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea criteriilor de externare: <ul style="list-style-type: none"> • restabilirea funcției renale • ameliorarea stării clinice • ameliorarea <i>tabloului hematologic</i> • Eliberarea extrasului din foia de observație care va conține obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • diagnosticul precizat desfășurat • rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat • recomandări explicite pentru părinți și medici

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

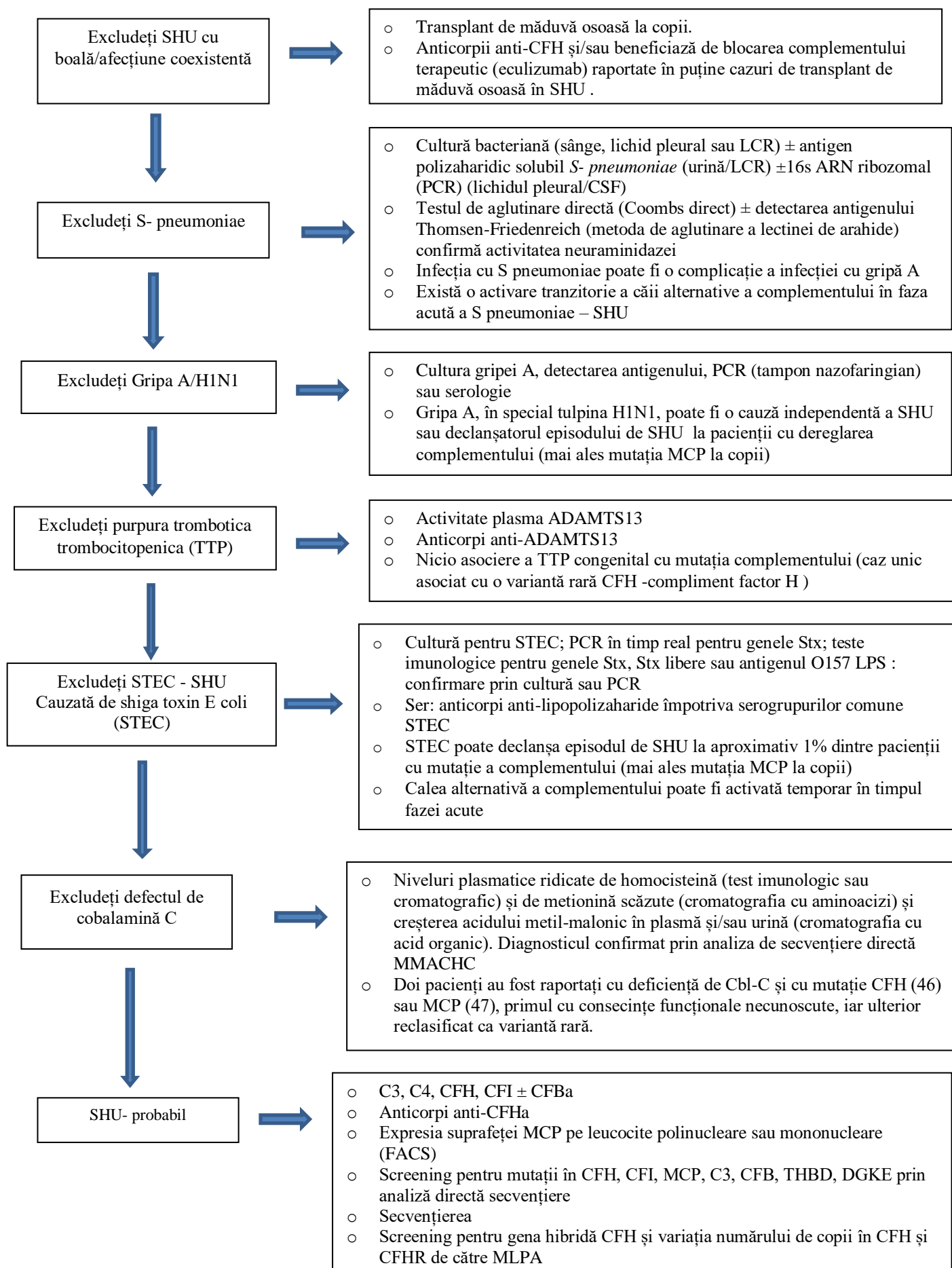
C. 1.1. Algoritm diagnostic al SHU



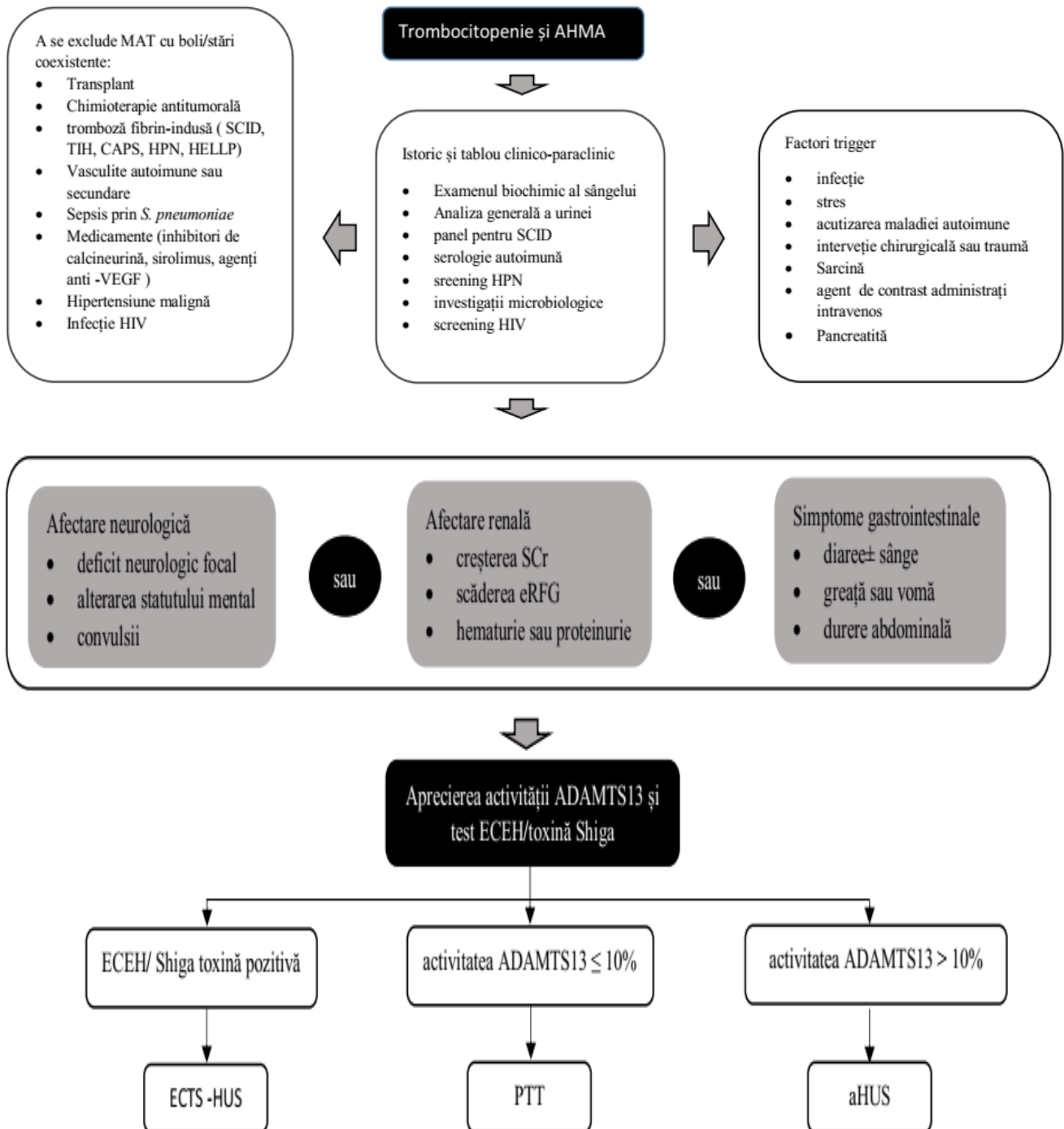
C.1.2. Algoritm diagnostic al copiilor cu SHU suspect [2,19]



C1.3. Algoritm de diagnostic al copiilor cu SHUa



C 1.4 Algoritmul de diagnostic diferențial al SHU [5]



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

Caseta 1. Definiția de caz pentru SHU [12,18]

Cazul posibil:

- copil cu vârsta sub 5 ani

ȘI

- spitalizat cu suspiciune de SHU SAU gastroenterită acută severă

Criterii de excludere: cazuri cu istoric de călătorie în afara țării, cu 2 săptămâni anterior debutului bolii.

Cazul probabil:

- persoana cu SHU confirmat clinic

ȘI

- fără izolarea ECEH (ECTS/ECTV) din coprocultura

SAU

- copil cu vârsta sub 5 ani care prezintă diaree severă și a avut contact apropiat cu o persoană cu infecție ECEH (ECTS/ECTV) confirmată paraclinic

Cazul confirmat:

- persoană cu ECEH (ECTS/ECTV) izolat din coprocultură

Cazul de SHU este definit ca un copil ce prezintă[2,5,11,12,18,19]:

- anemie de origine hemolitică (Hb < 100 g/l), cu nivele serice crescute de lactat dehidrogenază (LDH > 500 U/l)

ȘI

- trombocitopenie < 150 x 10⁹/l

ȘI

- dereglarea acută a funcției renale (conform KDIGO 2012)

ȘI

una din următoarele două situații

- prezența fragmentelor de eritrocite (schizocite) în frotiul sângelui periferic
- caz probabil de SHU confirmat prin consult de către un nefrolog pediatru, dacă frotiul de sânge periferic lipsește.

Caseta 2. Clasificarea etiologică a SHU [1]

Cauze primare fără maladii coexistente, datorate tulburărilor sistemului complement

- Mutații în genele complementului
- Anticorpi către factorul H al complementului
- Erori înnăscute ale metabolismului cobalaminei C
- Mutații în gena DGKE

Cauze secundare

- Infecții
 - ECTS
 - Streptococcus pneumoniae
 - HIV
- Medicamente, în special, la copii cu cancer sau transplant

În sarcină sau la copii cu maladii autoimune (LES)

Caseta 3. Clasificarea clinică a SHU (Kaplan b et al., 1971)

I. Formă ușoară:

- A. Triada clinică: anemie, trombocitopenie, azotemie.
 - B. Triada clinică în asociere cu sindrom convulsiv sau HTA.
- II. Formă gravă:
- A. Triada clinică în asociere cu anurie > 24 ore.

Triada clinică în asociere cu anurie și HTA și/sau în asociere cu sindrom convulsiv.

Caseta 4. Factori de risc pentru dezvoltarea SHU la copii [8,19]

- Istoric familial de SHU
- Copil mai mic de 5 ani
- Diaree acută hemoragică/ infecții cu *S.pneumoniae*/ infecție respiratorie acută (aSHU)
- Leucocitoză semnificativă în primele zile de prodrom ($> 20 \times 10^9/l$)
- Administrare de inhibitori ai peristaltismului (loperamid, atropină etc.)

C.2.1. Conduita pacientului

C.2.1.1. Anamneza

Caseta 5. Recomandări de colectare a anamnezei [15,19]:

- anamneza epidemiologică: consumul de carne prelucrată termic neadecvat; consumul de lapte nepasteurizat/nefiert; precizarea sursei de apă pentru consum; prezența cazurilor familiale concomitente de diaree acută/ SHU (transmiterea prin contact)
- istoricul bolii: prodrom de diaree acută hemoragică; apariția la a 1-3-a zi a palidității marcate, slăbiciunii generale, edemelor periorbitale/periferice, hipertensiunii arteriale, anuriei; prodrom sugestiv pentru infecție cu *S.pneumoniae*: OMA, sinusită acută, pneumonie comunitară, meningită; prodrom de infecție respiratorie acută (aSHU).
- anamneza familială: prezența cazurilor familiale de SHU (cca 30 % din cazurile de aSHU au istoric familial pozitiv)
- anamneza patologică: episoade anterioare de SHU; istoric de glomerulopatii primare; LES; HIV; copil cu transplant de organ solid; medicamente (quinina, interferoni, agenți antitumorali, inhibitori de calcineurină etc.).

C.2.1.2. Manifestări clinice

Caseta 6. Manifestările clinice conform evoluției clinice ale SHU [19]

1. Faza de prodrom – semne generale (febră/subfebrilitate, inapetență, fatigabilitate etc.) și de afectare gastro-intestinală:
 - durere abdominală
 - diaree acută, de obicei, hemoragică
 - vome
 - semne de deshidratare: iritabilitate, scăderea turgorului pielii, tegumente și mucoase uscate, scădere în greutate.
2. Faza manifestărilor clinice ale SHU apare, de obicei, peste 3-7 zile după debutul fazei de prodrom
 - accentuarea semnelor generale: anorexie, slăbiciune generală și fatigabilitate marcate
 - paliditate cu nuanță icterică, în rezultatul anemiei hemolitice
 - erupții peteșiale sau purpură, hemoragii în rezultatul trombocitopeniei
 - edeme periorbitale/periferice, oligoanurie, mai rar, hematurie macroscopică
 - hipertensiune arterială
 - convulsii, somnolență comă, AVC, hemipareză, cecitate corticală, în rezultatul afectării SNC
 - hepatomegalie, splenomegalie.

Manifestări clinice în SHUa:

Sistemul renal :

- Microangiopatia trombotică glomerulară
- Arterială TMA (Microangiopatie trombotică)
- Necroza coticală

Sistemul nervos:

- Convulsii
- Cefalee
- Alterarea conștienței
- Hemipareză
- Pierderea vederii
- Halucinații
- Encefalopatie
- Agitație
- Confuzie
- Reflexe reduse
- Hemiplegie
- Nistagm
- Diplopie
- Deficiențe neurologice focale
- Comă

Sistemul respirator:

- Embolie pulmonară
- Hemoragie
- Edem
- Insuficiența respiratorie

Sistemul cardiovascular:

- Cardiomiopatie hipertrofica
- Hipertrofie ventriculară stânga
- Nivel crescut de CK-MB
- Cardiomiopatie dilatativă
- Insuficiență valvulară
- Tahicardie
- Tromboză cardiacă
- Boala arterială steno-ocluzivă a vaselor arteriale mari (stenoza arterei cerebrale medii și anterioare)

Sistemul gastrointestinal:

- Vărsături
- Dureri abdominale
- Hemoragie gastro-intestinală
- Colelitiază
- Hepatită
- Transaminaze crescute

Manifestări oculare:

- Acuitate vizuală redusă
- Dureri oculare
- Scotoame vizuale
- Diplopie
- Vedere încețoșată
- Edem al discului optic, bilateral în formă de flacără
- Hemoragie intraretiniană
- Retinopatie de stază venoasă

Manifestări dermatologice:

- Gangrenă periferică
- Ischemie
- Erupții cutanate

Caseta 7. Examinare fizică completă [15,19,20]

Poate evidenția:

- semne de deshidratare: scăderea turgorului pielii, tegumente și mucoase uscate, scădere în greutate, iritabilitate
- paliditatea marcată a tegumentelor și mucoaselor
- edeme periferice/ periorbitale
- hipertensiune arterială
- erupții peteșiale, în cazul trombocitopeniilor severe
- afectarea SNC: tulburări ale stării de conștiență, hemipareză, scăderea acuității vizuale
- aprecierea FCC, SpO₂ pentru evidențierea complicațiilor cardiovasculare
- hepatomegalie
- semne peritoneale suspecte/ pozitive, în cazul complicațiilor gastrointestinale

C.2.1.3. Criterii de diagnostic**Caseta 8. Criterii de diagnostic pentru SHU [11]**

[Sushmita Banerjee](#)¹, [Jyoti Sharma](#) Summary of 'Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines' As. Pediatrics Nephrology, 2019, Volume 2, Issue : 2, Page : 71-74

[Priyanka Khandelwal](#)², [Arvind Bagga](#) Guidelines on Hemolytic Uremic Syndrome by Indian Society of Pediatric Nephrology: Key Messages Indian Pediatr . 2020 Aug 15;57(8):744-747.

A. Teste diagnostice:

anemie hemolitică microangiopatică, definită prin **anemie**

- hemoglobină <10 g/dl ,
- hematocrit <30%
- eritrocite fragmentate pe frotiu periferic (schistocite ≥2%),
- sau lactat dehidrogenază (LDH) crescută; >450 UI/l) sau haptoglobină nedetectabilă;

trombocitopenie (trombocite <150.000/μl);

LRA , definită ca creșterea creatininei serice cu 50% față de nivelul inițial.

B. Simptome concomitente:

1. Afectarea SNC: dereglări ale stării de conștiență, convulsii, cefalee și AVC hemoragic
2. Afectare gastro-intestinală: diaree, scaun cu sânge, dureri abdominale, perforație intestinală, stenoză intestinală, prolaps rectal și invaginație
3. Afectare cardiacă: infarct miocardic și insuficiență cardiacă datorată leziunii miocardice

4. Afectarea pancreasului: pancreatită
5. Sindromul de coagulare intravasculară diseminată

De notat:

1. Alți markeri serici pot fi utilizați la stabilirea diagnosticului:
 - creșterea marcată a nivelului LDH
 - scăderea nivelului de haptoglobină
 - test Coombs negativ, în pofida hiperbilirubinemiei
2. Coprocultura cu detectarea ECTS, poate fi utilizat la stabilirea diagnosticului de SHU asociat ECTS.

Caseta 9. Fazele evoluției clinice a SHU [19]

1. Faza de prodrom
2. Faza manifestărilor clinice ale SHU
3. Faza de recuperare sau de progresare spre BCR

C.2.1.4. Investigațiile de laborator și paraclinice

Caseta 10. Monotorizarea

- Greutatea corporală- minim zilnic
- Balanța hidrică-evaluarea fiecare 6 ore
- Tensiunea arterială- evaluare fiecare 4-6 ore
- Pulsul - evaluare fiecare 4-6 ore

Caseta 11. Investigații de laborator [14,15,19,20]

Obligatorii

- Analiza generală a sângelui cu numărul trombocitelor și reticulocitelor
- Analiza generală a urinei
- Analiza biochimică a sângelui: transaminaze, bilirubina totală și indirectă, LDH, ureea, creatinina, electroliți, glucoza, amilaza
- Test Coombs direct
- Fibrinogen, INR, protrombina
- Coprocultura, examinări serologice pentru identificarea infecției ECTS
- Componentele C3 și C4, în caz de suspecție a aSHU

Caseta 12. Examinări instrumentale [19,20]

Obligatorii:

- Ecografia reno-urinară
- Ecografia organelor cavității abdominale

La necesitate:

- Ecografia cavității abdominale
- Ecografia cavității pleurale
- Ecografia cordului
- ECG
- CT fără contrast sau RMN a SNC

Caseta 13 . Indicații pentru testarea genetică în SHUa

Când?

- **Primul episod de SHUa:** Inițierea screening-ului genetic după confirmarea că nu există boală cauzală, lipsa infecției cu STEC, absența deficienței ADAMTS 13 severe și lipsa hiperhomocisteinemie/acidurie metil-malonic.
- **Inițierea promptă pentru screening-ul genetic în cazul:**
 - Recidive ale SHU
 - Antecedente familiale de SHU nesincronic
 - Sarcina/ SHU postpartum
 - SHU post-transplant *de novo*
- **Screeningul genetic** este necesar înainte de transplantul de rinichi, pentru SHUa. Nu este justificat înainte de transplant pentru STEC-SHU, cu excepția cazului în care acest diagnostic a fost incert/nedovedit.

De ce?

Caracterizarea genetică necesară pentru:

- Confirmarea că maladia este dependentă de complement sau nu
- Stabilirea prognosticului, riscului de recidive și de progresie spre BCR terminală
- Consiliere genetică pentru părinți și familie
- Decizii pentru transplantul de rinichi: alegerea donatorului, programul de tratament pentru prevenirea sau tratarea recidivei post-transplant, decizia de transplant combinat rinichi-ficat

Caseta 14. Consultul specialiștilor [19,20]

La necesitate

- hematolog
- neurolog
- chirurg
- specialist în hemodializă
- endocrinolog
- cardiolog

C.2.1.5. Diagnosticul diferențial

Tabel. 1. Profilul de laborator la pacientul cu suspiciune de MAT

Boala/ Condiția	Nr. trombocite	AHMA ^a	PT (INR)	PTT	Fibrinogen	Fibrină ^b	Activitatea ADAMTS13
SHU	↓	+	↔	↔	↔	↔ ^c	↔
CID	↓	+	↓	↓	↓	↓	↔
PTT	↓	+	↔	↔	↔	↔	↓ ^d

↓, nivel scăzut; ↔ nivel normal; + prezent.

a Prezența oricăreia dintre următoarele: bilirubină indirectă crescută și LDH, scădere a hemoglobinei și haptoglobinei, prezența schistocitelor în frotiul de sânge periferic.

b Include D-dimer și produși de degradare a fibrinei.

c Poate exista activarea căii fibrinolitice cu niveluri circulante crescute de produși de degradare a fibrinei.

d Mai puțin de 10% activitate a ADAMTS13 este indicată pentru PTT.

Carlos L. Manrique-Caballero, MDa,b, Sadudee Peerapornratana, MDa,b,c,d, Cassandra Formeck, Mda. Typical and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Critically Ill. Crit Care Clin - (2019). 0749-0704/19/ª 2019 Elsevier Inc.

C.2.2 Tratamentul SHU

Caseta 15. Obiectivele tratamentului suportiv al SHU [11,16,19,20]

- Corecția anemiei
- Echilibrare hidro-electrolitice
- Managementul LRA
- Managementul HTA
- Managementul afectării neurologice
- Corecția trombocitopeniei
- Managementul afectării altor organe și sisteme (colon, inimă, pancreas, sistem respirator)

Caseta 16. Managementul anemiei* la copii cu SHU [11,20]

- la nivelul Hb < 60 g/l sau hematocrit < 18 % se recomandă transfuzie de CEDL în volum de 10 ml/kgcorp la fiecare 3-4 ore
- nivelul țintă de Hb – 80-90 g/l

!!! 1. Concentratul eritrocitar deleucocitat se va transfuza cu monitorizarea TA, FCC și/sau FR pentru a evita supraumplerea circulatorie

2. Se va monitoriza nivelul seric de potasiu – risc de hiperkalemie la pacienții cu LRA

*se recomandă consultația hematologului

Caseta 17. Managementul dezechilibrelor hidro-electrolitice la copii cu SHU [4,9,11,20]

- Hipovolemie: se recomandă administrarea de soluție izotonică în bolus sau CEDL, în dependență de situația clinică – 10 ml/kgcorp, se repetă la necesitate.
- Euvolemie: - se recomandă administrarea lichidelor per os, dacă copilul bea
 - se va ține cont de echilibru lichidian: lichid administrat = lichid eliminat (urina + pierderi insesizabile* + alte pierderi ex. vomă, diaree)
 - se admite o ușoară supraumplere circulatorie pentru a asigura o perfuzie renală adecvată.
 - la necesitate se pot administra CEDL, iar tipul de cristaloid va depinde de concentrația Na seric: Na seric în limitele normei se poate administra bolus de NaCl 0,45 % + dextroză 5%
- Hipervolemie: semn de LRA cu oligurie.

*pierderi insesizabile = 300-400 ml/m²/zi

Caseta 18. Managementul LRA în cadrul SHU [9,11]

- se recomandă stării de hidratare a copilului, pentru a diferenția LRA prerenală de LRA renală
- LRA prerenală - se recomandă administrarea de soluție izotonică în bolus sau CEDL, în dependență de situația clinică – 10 ml/kgcorp, se repetă la necesitate.
- LRA renală:
 - se recomandă stoparea terapiei cu potențial nefrototoxic sau ajustarea dozelor în conformitate cu RFG actual
 - în cazul pacientului cu hipervolemie și oligurie se recomandă administrarea diureticelor - furosemid: 1-5 mg/kg/doză intravenos
 - în cazul ineficienței diureticelor și/sau reducerea debitului urinar până la anurie se recomandă inițierea terapiei de substituție a funcției renale

Caseta 19. Indicațiile terapiei de substituție a funcției renale în SHU [4,9,10,11]

- oliguria (< 0,5 ml/kg/h pe parcursul a 12 ore) ce nu se corijează prin tratament
- hiperkalemia ($\geq 6,5$ mmol/l)
- hiponatremia (120 mmol/l)
- acidemia (pH < 7,2)
- supraumplere volemică, rezultând semne de insuficiență ventriculară stângă, hipertensiunea arterială incorijabilă prin tratament, edem pulmonar
- simptome uremice: hemoragii, pericardită, encefalopatie

Caseta 20. Managementul HTA [la copii SHU 9,11,16]

- restricția de lichide și sare (în contextul hipervolemiei).
- În HTA ușoară/moderată de obicei, este suficient controlul volemiei.
- în caz de control inefficient al HTA se recomandă de primă linie administrarea blocantelor canalelor de calciu: nifedipinum sau amlodipinum
- în caz de inefficientă a blocantelor canalelor de calciu orale se recomandă asocierea IECA.

Caseta 21. Managementul trombocitopeniei în SHU [11,16,20]

- nu se recomandă administrarea de rutină a concentratului plachetar.
- în cazul sindromului hemoragic pronunțat sau necesității unor intervenții invazive
- se transfuzează o doză de concentrat plachetar la fiecare 10 kg/corp

Caseta 22. Managementul afectării altor organe și sisteme la copii cu SHU [11,13,20]

- afectarea colonului necesită consultația chirurgului
- afectarea cardiovasculară este corijată prin controlul volemiei și HTA
- afectarea pancreasului necesită suport nutritiv special și consultația endocrinologului din cauza episoadelor de hiperglicemie
- afectarea pulmonară – edemul pulmonar – este corijată prin controlul volemiei

Caseta 23. Managementul terapeutic al aSHU la copii [11,13,20]

- Se recomandă efectuarea plasmaferezei prin membrană cu volum de substituție inițial 20 ml/kg pentru prima ședință, cu o ulterioară creștere a volumului de substituție până la 50-60 ml/kg.
- O alternativă a plasmaferezei ar putea fi transfuzarea plasmei proaspăt congelate în volum de 10-20 ml/kg.

Tratamentul patogenetic este reprezentat de eculizumabum– anticorp monoclonal Ig G umanizat care se atașează la componentul C5 al complementului, prevenind clivarea C5 în C5a și C5b, astfel blocând formarea complexului terminal C5b-9 sau complexului de atac membranar.

Tabel 2. Regimul de dozare recomandat de eculizumab pentru pacienții cu SHU atipic (SHUa)

Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, *et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:15–39.

Greutatea corporală a pacientului	Regim de inducție	Regim de întreținere
40 kg și peste	900 mg săptămânal x 4 doze	1200 mg în săptămâna 5; apoi 1200 mg la fiecare 2 săptămâni
30 kg până la mai puțin de	600 mg săptămânal x 2 doze,	900 mg în săptămâna 3, apoi 900

40 kg		mg la fiecare 2 săptămâni
20 kg până la mai puțin de 30 kg	600 mg săptămânal x 2 doze,	600 mg în săptămâna 3, apoi 600 mg la fiecare 2 săptămâni
10 kg până la mai puțin de 20 kg	600 mg săptămânal x 1 doză,	300 mg în săptămâna 2; apoi 300 mg la fiecare 2 săptămâni
5 kg până la mai puțin de 10 kg	300 mg săptămânal x 1 doză,	300 mg în săptămâna 2, apoi 300 mg la fiecare 3 săptămâni

C.2.3. Prognosticul în SHU

Caseta 24. Indicatori de prognostic nefavorabil al SHU [9,19]

- Leucocitoză pronunțată ($> 20 \times 10^9/l$) cu neutrofilie
- Afectarea sistemului nervos central (comă, AVC sau convulsii)
- Colită ischemică
- Oligoanurie > 10 zile
- Terapie de substituție a funcției renale > 4 săptămâni

Pronosticul SHU ECTS asociat per total este favorabil.

Caseta 25. Evoluția aSHU [14,19]

- Riscul de recurență, în dependență de cauza aSHU, variază de la 30 până la 76%.

Riscul de evoluție către BCR stadiu final la 5 ani după stabilirea diagnosticului, la fel, variază în limite largi - 38 – 73 %, în dependență de cauza aSHU.

Caseta 26. Evoluția SHU ECTS asociat [16,19]

- La copiii SHU ECTS asociat are o evoluție autolimitantă în cca 90%.
- 5% dintre pacienți dezvoltă BCR cu evoluție spre stadiu final sau sechele ale AVC.
- 5% dintre pacienți prezintă potențial letal.

Pronosticul SHU ECTS asociat per total este favorabil.

C.2.4. Criterii de spitalizare

Caseta 27. Criterii de spitalizare a pacienților cu SHU [15,20]

- Pacient primar cu SHU de severitate moderată, necomplicată

Criterii de spitalizare în SATI a SHU

- pacienți cu semne de deshidratare severă
- pacienți cu SHU complicat cu afectare neurologică: afectarea stării de conștiență, sindrom convulsiv, semne de focar etc.
- pacienți cu SHU complicat cu oligoanurie/anurie
- pacienți cu anemie gravă
- pacienți cu trombocitopenie severă

C. 2.5. Supravegherea pacienților

Caseta 28. Supravegherea pacienților cu SHU

1. Frecvența consultațiilor de medicul familiei

În perioada remisiei – o dată în 2 luni, mai frecvent după indicații.

- 2. Atenție deosebită se va atrage la:**
Starea generală, tensiunea arterială, rezultatele hemograma, trombocitele, sumarul urinii, RFG, urea, creatinina serică, ionograma
- 3. Examinări în ATM a medicilor de familie și spitalul raional**
Hemoleucograma, trombocite, sumarul urinei, aprecierea RFG conform formulei Schwarz, ureea, creatinina, ionograma
- 4. Frecvența consultațiilor specialiștilor la locul de trai:**
 ✓ Pediaterul – o dată în trei luni, apoi o dată în șase luni până la scoaterea de la evidență.
 ✓ Nefrolog - o dată în trei luni.
- 5. Frecvența consultațiilor la DCSI pentru copii a IMSP IMȘIC**
O dată în șase luni, la pediatru, nefrolog, urolog, cardiolog etc.
- 6. Examinări la DCSI pentru copii:**
La necesitate sunt repetate investigările suplimentare- USG abdominală, renală, CT/RMN.
- Scoaterea de la evidență:** Nu se scot de la evidență.

C.2.6.Complicațiile SHU la copii

Caseta 29. Complicațiile acute ale SHU [16,19,20]

neurologice	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsii • Comă • AVC • orbire corticală • pareză
cardiace	<ul style="list-style-type: none"> • ocluzia arterelor coronariene • cardiomiopatie • infarct miocardic
gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> • ileus • invaginație • infarctizare • perforație • strictură
pancreatice	<ul style="list-style-type: none"> • pancreatită • diabet zaharat
hepatice	<ul style="list-style-type: none"> • leziune hepatocelulară • infarctizare
musculare	<ul style="list-style-type: none"> • miopatie

Complicații ale SHUa

Sistemul nervos :

- Simptome neurologice certe
- Rezultate RMN cerebrale neregulate, hiperintensități multifocale
- Conștiință alterată

Sistemul cardiovascular:

- Cardiomiopatie și alterarea funcției cardiace
- Stenoza arterei cerebrale medii și anterioare

Sistemul respirator

- 21% dintre pacienții cu SHU au dezvoltat insuficiență respiratorie

Sistemul gastrointestinal :

- 10% au prezentat vărsături
- Durere abdominală
- Colelitiază
- Transaminită, pancreatită, hepatită
- Hemoragii gastrointestinale
- <80% dintre pacienții au anticorpi anti-CFH

Manifestări oculare:

- Scăderea acuității vizuale (20/100 la ochiul drept, 20/200 la ochiul stâng)
- Hemoragii intraretinale
- Retinopatie de stază venoasă și ocluzii venoase.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medicul de familie certificat; • asistenta medicală.
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • fonendoscop; • taliometru; • panglica-centimetru; • cântar; • laborator clinic standard pentru determinarea hemoglobinei, numărului de trombocite, VSH, sumarului de urină, creatininei serice, ureei, ALT, AST, bilirubinei totale și fracțiilor ei.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SRO; • anticonvulsivante; • antihipertensive.
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pediatru; • nefrolog; • hematolog; • chirurg; • neurolog; • pediatru - reanimatolog; • pediatru sau internist certificat în realizarea terapiei de substituție a funcției renale; • asistente medicale.
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • fonendoscop; • electrocardiograf; • oftalmoscop; • taliometru; • panglica-centimetru; • cântar; • ecocardiograf; • cabinet de diagnostic funcțional; • cabinet radiologic; • laborator clinic standard pentru determinarea: hemoglobinei, numărului de trombocite, VSH, sumarului de urină, creatininei serice, ureei, ALT, AST, bilirubinei totale și fracțiilor ei, LDH, haptoglobinei

	Medicamente:
--	---------------------

- anhipertensive;
- diuretice;
- anticonvulsivante;
- plasma proaspăt congelată;
- concentrat plachetar;
- soluții de cristalozizi;
- hemodializa acută
- eculizumab

INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți diagnosticarea pacienților cu SHU	1.1. Ponderea pacienților diagnosticați cu SHU pe parcursul unui an (în %)	1.1. Numărul pacienților diagnosticați cu SHU pe parcursul ultimului an x 10	Numărul total de copii suspecti la SHU/aSHU care se află la evidența medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A îmbunătăți calitatea tratamentului pacienților cu SHU	2.1. Ponderea pacienților cu SHU supuși tratamentului conform recomandării PCN „Sindromul hemolitic uremic la copii” pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu SHU/aSHU supuși tratamentului conform recomandării PCN „Sindromul hemolitic uremic la copii” pe parcursul ultimului an x 10	Numărul total de pacienți cu SHU/aSHU care se află la evidența medicului de familie și medicului specialist (nefrolog-pediatru) pe parcursul ultimului an
		2.2. Ponderea pacienților cu SHU/aSHU supuși tratamentului pe parcursul unui an, care au dezvoltat complicații în primele 10 zile după tratament (în %)	Numărul pacienților cu SHU/aSHU supuși tratamentului, care au dezvoltat complicații în primele 10 zile pe parcursul ultimului an x 10	Numărul total de pacienți cu SHU/aSHU supuși tratamentului pe parcursul ultimului an
3.	A reduce rata complicațiilor prin BCR la pacienții cu SHU/aSHU	3.1. Ponderea pacienților cu SHU/aSHU care au dezvoltat BCR pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu SHU/aSHU care au dezvoltat BCR pe parcursul ultimului an x 10	Numărul total de pacienți cu SHU/aSHU care se află la evidența medicului de familie și medicului specialist (nefrolog-pediatru) pe parcursul ultimului an
		3.2. Ponderea pacienților cu SHU/aSHU , la care a survenit complicații pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu SHU/aSHU, la care a survenit complicații	Numărul total de pacienți cu SHU/aSHU pe parcursul ultimului an
		3.3. Ponderea pacienților cu SHU/aSHU care sunt supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor PCN „Sindromul hemolitic uremic la copii” pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu SHU/aSHU care sunt supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor PCN „Sindromul hemolitic uremic la copii” ” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu SHU/aSHU care se află la evidența medicului de familie și medicului specialist (nefrolog-pediatru) pe parcursul ultimului an

***Informație pentru familia copilului cu Sindrom hemolitic-uremic
(Ghid pentru pacienți, părinți)***

Sindromul hemolitic uremic (SHU) este printre cele mai frecvente cauze de insuficiența renală acută la copii.

Sindromul hemolitic uremic este o maladie caracterizată prin:

- Anemia hemolitică microangiopatică (distrugerea globulelor roșii).
- Insuficiență renală acută.
- Trombocitopenie.

Ce este sindromul hemolitic uremic (HUS) la copii?

Sindromul hemolitic uremic (HUS) apare atunci când celulele roșii deteriorate blochează sistemul de filtrare al rinichilor, ceea ce poate duce la insuficiență renală la copii. În cadrul bolii celulele roșii din sânge blochează vasele sanguine mici ale rinichilor. Astfel se produc leziuni ale țesuturilor renale. Aceste modificări conduc la dificultatea rinichilor de a elimina deșeurile și lichidele suplimentare din sânge. HUS este o maladie severă și poate fi fatală.

Ce cauzează sindromul hemolitic uremic la un copil?

La copii, HUS se poate dezvolta după o infecție cu o tulpină toxică a bacteriilor *E. coli*. *E. coli* poate fi depistată în alimente contaminate, cum ar fi carnea și produsele lactate. *E. coli* poate fi depistată și în apa contaminată. HUS este mai frecvent întâlnită în timpul verii și poate apărea în focare. Au fost raportate focare în grădinițe și parcuri acvatice.

Cauze ale SHU la copii :

Cauze Infecțioase:

- Boală post diareică acută:
 - o *Escherichia coli* producătoare de toxină Shiga (STEC), care reprezintă 90% din cazuri.
 - o *Shigella*, *Campylobacter* și alți virusuri.
- cauze Non-diareice
 - o *Streptococcus pneumoniae*, aproximativ 10% din totalul HUS pediatric.

Cauze Neinfecțioase:

- Defecte ale sistemului de complement.
- Cazuri familiale.
- Medicamente (de exemplu, tacrolimus, ciclosporină, valaciclovir, chinină etc.).
- Mediate imun.
- Malignitate.
- Ereditare (de exemplu, eroare înăscută a deficitului de cobalamină).
- maladii ale țesutului conjunctiv (de exemplu, lupus eritematos sistemic (LES), sclerodermie, etc.).
- Alte glomerulonefrite (de exemplu, glomerulonefrita acută post-infecțioasă, glomerulonefrita

membranoproliferativă).

Care sunt simptomele sindromului hemolitic-uremic la un copil?

Simptomele pot apărea diferit la fiecare copil. Primele simptome ale HUS durează adesea între 1 și 15 zile și pot include:

- Dureri în abdomen
- Diaree sangvinolentă
- Vărsături
- Febră

Probleme severe la nivelul intestinului și colonului pot apărea la unii copii, chiar și după ce simptomele de mai sus dispar. În aceste cazuri, un copil poate avea simptome precum:

- Iritabilitate
- Oboseală
- Mici vânătăi în mucoasa gurii
- Piele palidă
- Semne de pierdere suplimentară de apă (deshidratare)

Dacă deșeurile și lichidele suplimentare nu sunt îndepărtate din organism, acest lucru poate cauza:

- Tensiune arterială crescută
- Părți umflate ale corpului din cauza lichidului suplimentar (edem)
- Scăderea producției de urină
- Simptomele HUS pot părea ca alte afecțiuni de sănătate.

Cum este diagnosticat sindromul hemolitic uremic la un copil?

Copilul dumneavoastră poate avea nevoie pentru stabilirea diagnosticului de teste, cum ar fi:

Analize de sange care verifică numărul de celule sanguine, electroliții și funcția rinichilor.

Teste de urină care determină prezența hematiilor și proteinele în urină.

Teste ale scaunului pentru a determina prezența sângelui și verificarea de bacterii precum E. coli.

Cum este tratat sindromul hemolitic uremic la un copil?

Copilul dumneavoastră poate avea nevoie de monitorizare atentă într-o unitate de terapie intensivă (UTI). Tratamentele în UTI pot include:

- ✓ Fluide și electroliți IV (intravenos). Acest lucru se face pentru a trata deshidratarea.
- ✓ Transfuzii de sânge.
- ✓ Nutriție. Copilul dumneavoastră poate avea nevoie de nutriție IV dacă are probleme digestive severe.
- ✓ **Dializă.** Dializa poate fi necesară la până la jumătate din toți copiii care dezvoltă HUS. Dializa este o procedură de îndepărtare a deșeurilor și a lichidului suplimentar din sânge atunci când rinichii nu mai funcționează.

- ✓ medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale crescute.

Cum prevenim sindromul hemolitic-uremic la copil ?

Puteți ajuta la prevenirea infecției cu E. coli în familia dvs. prin acești pași:

- ✓ Aveți grijă când manipulați carne crudă care poate conține E. coli.
- ✓ Spălați-vă mâinile și toate suprafețele.
- ✓ Nu contaminați suprafețele curate.
- ✓ Gătiți bine toate alimentele care pot conține E. coli.
- ✓ Nu lăsați copilul să bea sucuri sau lapte nepasteurizat.
- ✓ Rugați copilul să se spele pe mâini înainte de a mânca și după ce a folosit baia.
- ✓ Nu înotați în zonele de înot necurate.

Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru ”Sindromul hemolitic-uremic la copil”

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
Numele medicului curant	
Boala de baza	
Stadiul LRA	
INTERNAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
Secția de internare	Secția de profil terapeutic = 0; Secția de profil chirurgical = 1; Secția de terapie intensivă = 2;
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea LRA	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL	
Monitorizarea TA	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Monitorizarea lichidului consumat și eliminat	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Hemoleucograma	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște= 9
Sedimentul urinar	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște= 9
Examenul biochimic al sângelui (proteina totală + fracțiile, ureea, creatinina, colesterol, β-lipoproteide, clearance-ul creatininei, bilirubina, ALAT, ASAT)	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut (pentru fiecare indicator în parte): negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Complement seric, fracțiile C3, C4	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște= 9
Coagulograma (protrombin, fibrinogen)	A fost prelevată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște= 9
Ionograma	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9

Urina după Neciporenko (în cazul hematurtiei)	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Urina la proteine timp 24 ore (în cazul sindromului nefrotic)	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Ecografia renală	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Ecografia cavității abdominale (prezența lichidului liber)	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Ecografia cavității pleurale (prezența lichidului liber)	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
urocultură	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
cultură de scaun (pentru a detecta E. coli)	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Consultatia nefrologului	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Consultatia hematolog altor specialiști	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Biopsia renală	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: nu s-a efectuat = 0; s-a efectuat = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacient depistat primar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții internați de urgență în staționar pentru mai mult de 7 zile în ultimele 30 zile	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții cu antibioticoterapie intravenoasă recentă	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL	
Pînă la stabilirea diagnosticului	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Corecția dereglărilor electrolitice și metabolice	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Corecția anemiei	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Tratament cu antihipertensive	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratament cu anticonvulsivante	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Prevenirea hemoragiilor digestive	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Efectuarea dializei	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
	EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA
Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE	Nu = 0; Decesul cauzat de GN = 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște = 9

BIBLIOGRAFIE

1. Aigner C, Schmidt A, Gaggl M, Sunder-Plassmann G. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clin Kidney J* 2019; 12:333.
2. Amer Ahmed Balla Ahmed, et al. Hemolytic uremic syndrome: a brief review. *International Journal of Medicine in Developing Countries*. 2020. 4(7):1086–1091.
3. Ardissino G. et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian SHU network. *Eur J Pediatr*. 2016 Apr;175(4):465-73
4. Bagga A, Khandelwal P, Mishra K, Thergaonkar R, Vasudevan A, Sharma J, et al. Hemolytic Uremic Syndrome in a Developing Country: Consensus Guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:1465–82.
5. Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F: The differential diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 327–34.
6. Bora Gülhan et.al. Hemolytic Uremic Syndrome in Children. *Turk Arch Pediatr* 2021; 56(5): 415-422
7. Brophy P.D., Jetton J.G., Pediatric acute kidney injury: Indications, timing, and choice of modality for renal replacement therapy (RRT). <https://www.uptodate.com> Accesat la Ianuarie 26,2019
8. Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk Pediatri Ars*. 2015;50(2):73–82.
9. Carlos L. Manrique-Caballero, Sadudee Peerapornratana, Cassandra Formeck, Typical and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Critically Ill. *Crit Care Clin*.2019; 0749-0704/19/^a
10. Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*. 2016;31(10):1516–1528.
11. Corcimaru I., Cebotari S., Borș M. și coaut. Ghid Național de în Transfuziologie. Min. Sănătății al Rep. Moldova, Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate. – Ch.: „Elena-V.I.” SRL, 2011. – 34-37 p.
12. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681.
13. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017; 390:681.
14. Fidan, K.; Goknar, N.; Gulhan, B.; Melek, E.; Yildirim, Z.Y.; Baskin, E.; Hayran, M.; Gulleroglu, K.; Ozcakar, Z.B.; Ozaltin, F.; et al.Extra-Renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol*. 2018, 33, 1395–1403.
15. Formeck, C.; Swiatecka-Urban, A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol*. 2019, 34,1337–1348.
16. Geary D.F and Schaefer F. *Pediatric Kidney Disease*, 2 rd edition, 2016, p. 833-940
17. Gould H L, Demma L, Jones TF, et al. Hemolytic uremic syndrome and death in persons with *Escherichia coli* O157:H7 Infection, Foodborne Diseases ActiveSurveillance Network Sites, 2000–2006. *Clin InfectDis*. 2009;49:1480–5
18. Govindarajan, S.; Rawat, A.; Ramachandran, R.; Hans, R.; Dawman, L.; Tiewsoh, K. Anti-complement factor I antibody associated atypical hemolytic uremic syndrome—A new insight for future perspective! *Immunobiology* 2020, 225, 152000.

19. Guo, W.Y.; Song, D.; Liu, X.R.; Chen, Z.; Xiao, H.J.; Ding, J.; Sun, S.Z.; Liu, H.Y.; Wang, S.X.; Yu, F.; et al. Immunological features and functional analysis of anti-CFH autoantibodies in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2019, 34, 269–281.
20. Igarashi, T., Ito, S., Sako, M. et al. Guidelines for management and investigation of hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 525.
21. Jenssen et al. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: a nationwide retrospective study from 1999–2008. *BMC Infectious Diseases* .2016; 16:285
22. Lapeyraque, A.L.; Bitzan, M.; Al-Dakkak, I.; Francis, M.; Huang, S.S.; Kaprielian, R.; Larratt, L.; Pavenski, K.; Ribic, C.; Tosikyan, A.; et al. Clinical Characteristics and Outcome of Canadian Patients Diagnosed With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2020, 7, 2054358119897229.
23. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, *et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:15–39.
24. Matrat, L.; Bacchetta, J.; Ranchin, B.; Tannй, C.; Sellier-Leclerc, A.L. Pediatric atypical hemolytic-uremic syndrome due to auto-antibodies against factor H: Is there an interest to combine eculizumab and mycophenolate mofetil? *Pediatr. Nephrol.* 2021, 36, 1647–1650.
25. Niaudet P., Guillon Boyer O. Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. <https://www.uptodate.com> Accesat la Ianuarie 26,2019
26. Niaudet P., Guillon Boyer O. Overview of hemolytic uremic syndrome in children. <https://www.uptodate.com> Accesat la Ianuarie 12,2019
27. Niaudet P., Guillon Boyer O. Treatment and prognosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. <https://www.uptodate.com> Accesat la Ianuarie 26,2019
28. Noris, M.; Bresin, E.; Mele, C.; Remuzzi, G. Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. 2007 Nov 16 [Updated 2016 Jun 9]. In *Gene Reviews*® [Internet]; University of Washington: Seattle, WA, USA, 2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1367/> (accessed on 15 November 2021).
29. Priyanka Khandelwal, Arvind Bagga Guidelines on Hemolytic Uremic Syndrome by Indian Society of Pediatric Nephrology: Key Messages *Indian Pediatr* . 2020 Aug 15;57(8):744-747.
30. Puraswani M, Khandelwal P, Saini H, Saini S, Gurjar BS, Sinha A, *et al.* Clinical and immunological profile of antifactor H antibody associated atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide database. *Front Immunol.* 2019;10:1282
31. Raina, R.; Krishnappa, V.; Blaha, T.; Kann, T.; Hein, W.; Burke, L.; Bagga, A. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther. Apher. Dial.* 2019, 23, 4–21.
32. Rupesh Raina, Nina Vijayvargiya et al. Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Advances Cells* 2021, 10, 3580. <https://doi.org/10.3390/cells10123580>
33. Sushmita Banerjee, Jyoti Sharma Summary of 'Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines' *As. Pediatrics Nephrology.* 2019; Vol. 2 , Issue 2 , P.71-74

34. Taylor Francis Group. Clinical Pediatric Nephrology, 3rd edition, 2017, 451-477 p.
35. Yan, K.; Desai, K.; Gullapalli, L.; Druyts, E.; Balijepalli, C. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. Clin. Epidemiol. 2020, 12, 295–305.
36. Neil S Sheerin¹, Emily Glover. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management F1000Res . 2019 Sep 25;8:F1000 Faculty Rev-1690.