

DIE HEMOLITIES-UREMIESE SINDROOM*

B. BUITENDAG, M.B., CH.B. (PRET.), *Departement Kindergeneeskunde, Universiteit van Pretoria en H. F. Verwoerd-hospitaal, Pretoria*

Die hemolities-uremiese sindroom van Gasser bestaan uit hemolitiese anemie, trombositopenie en uremie. Hierdie artikel word gewy aan die kliniese en patologiese bevindings soos in die literatuur beskryf, met spesiale vermelding van die gegewens gevind by 18 pasiënte wat sedert 1963 tot die H. F. Verwoerd-hospitaal met hierdie sindroom toegelaat is.

Hoewel aanvaar word dat Gasser¹ gedurende 1955 die eerste pasiënt met die hemolities-uremiese sindroom in Switserland beskryf het, het die pasiënt wat Hensley² alreeds gedurende 1952 beskryf het waarskynlik aan dieselfde siektetoestand gely. Sedertdien het die aantal vermelde gevalle snel toegeneem. In 1964 is 'n groot reeks³ van 58 gevalle in Argentinië beskryf. Teen Mei 1966 het die totale getal beskryfde gevalle 152 bedra.⁴

Alhoewel die siektetoestand moontlik reeds voor 1952 voorgekom het, is dit nogtans onwaarskynlik dat veel gevalle nie herken is nie aangesien die kliniese beeld so kenmerkend is. Gevolglik kan aanvaar word dat die voorkomsyfer van die siektetoestand gedurende die afgelope 10 jaar aansienlik toegeneem het. Gianantonio *et al.*⁵ berig dat na noukeurige studie van hul patologiesverslae hulle gevalle kon opspoor wat reeds so vroeg soos 1947 aan die toestand gely het. Die hemolities-uremiese sindroom is nou in meeste Westerse lande beskryf asook in Suid-Amerika en Afrika insluitende Rhodesië en Suid-Afrika.⁶⁻⁸

DIE KLINIESE BEELD

Ongeveer twee-derdes van die tot dusver beskryfde gevalle was jonger as 'n jaar en die jongste was slegs 1 maand. In die huidige reeks was die jongste pasiënt 2 maande en die oudste 3 jaar oud (Tabel I). Minder as 10% van die gerapporteerde pasiënte was ouer as 4 jaar.

*Ontvang op 11 Julie 1968.

Die oorgrote meerderheid van gevalle presenteer met gastroënteritis. Af en toe gaan 'n boonste lugweginfeksie die sindroom vooraf. Die temperatuur is gewoonlik verhoog. Eers 1-14 dae na die aanvang van die diarree (wat bloederig kan wees) of die respiratoriese infeksie, verskyn die volledige kliniese beeld wat gekenmerk word deur bleekheid, swakheid, velbloedings, olig- of anurie en somtyds edeem, stupor, koma en konvulsies. Twaalf uit ons 13 pasiënte het diarree en/of braking vertoon, terwyl slegs 1 pasiënt 'n boonste lugweginfeksie gehad het. Agt pasiënte het vóór hospitalisasie stuiptrekkings gehad en 12 het olig- of anurie vertoon (Tabel I). Die volgende kliniese tekens word ook dikwels gevind: koors, tagikardie, tagipnee, hipertensie, bleekheid, matige geelsug, sentrale senuweesisteamafwykings, spleno- en/of hepatomegalie, tekens van hartversaking en, meer seldsaam, urtikaria.

Die urine bevat sonder uitsondering proteïene en rooi-bloedselle en soms witbloedselle en/of silinders (Tabel II). Die konsentrasie van serumkreatinien en bloedureum is gewoonlik verhoog, selfs wanneer die urienuitskeiding nie ingekort is nie. Asidose kom soms voor maar is gewoonlik nie erg nie. Hipercholesterolemie is by 5 gevalle beskryf.⁹ Die hoogste cholesterolwaarde was 448 mg./100 ml. Hiperkalemie mag heelwat probleme oplewer. Die serumkalium kan verminder wees.

Anurie of oligurie is gewoonlik teenwoordig (Tabel I). Die duur van die anurie is van prognostiese belang en hoe langer dit voortduur hoe swakker is die prognose. Pasiënte op wie peritoneale dialise uitgevoer is, het egter volledig herstel na 17 dae van totale anurie.

Al 13 die pasiënte in die huidige reeks het hipertensie gehad, terwyl 9 hepatomegalie en 11 oligurie of anurie gehad het. Twaalf van die pasiënte moes bloedtransfusies ontvang.

TABEL I. SIMPTOMATOLOGIE, KLINIESE ONDERSOEK, BEHANDELING EN VERLOOP

Gevalle met opname datums	Ouderdom	Geslag	Geskiedenis	Bloeddruk	Hepatomegalie	Petechiae, ecchymoses	Oligurie, anurie	Getal bloedtransfusies	Getal gehospitaliseer	Dialiseer	Verloop	Post-mortemverslag of opvolging
1 31/10/63	8 maande	M	Braking, diarree, konvulsies	165/110	Ja	Ja	Ja	6	32	Ja	Progressief versleg, oorlede	Post-mortem: Gassersindroom
2 11/10/64	3 jaar	M	Braking, diarree, anurie	140/90	Nee	Ja	Ja	1	7	Ja	Progressief versleg, oorlede	Post-mortem: kortikale nekrose
3 9/11/64	1 jaar	V	Braking, diarree, konvulsies	130/80	Ja	Nee	Ja	1	12	Nee	Verbeter en ontslaan	Geen opvolg
4 21/10/65	1½ jaar	M	Diarree, konvulsies	170/80	Nee	Nee	Ja	1	8	Ja	Oorlede	Post-mortem: Gassersindroom, gastroënterokolitis
5 25/12/65	9 maande	V	Braking, diarree, konvulsies	120/70	Nee	Nee	Ja	2	2	Ja	Oorlede	Post-mortem: Gassersindroom
6 22/3/66	5 maande	M	Braking, diarree, konvulsies	100/60	Ja	Ja	Nee	1	31	Nee	Verbeter en ontslaan	Geen opvolg
7 26/11/66	10 maande	V	Braking, diarree, konvulsies	100/85	Ja	Nee	Ja	2	34	Ja	Verbeter en ontslaan	Opvolg: na 1 jaar 2+ albuminurie. Bloeddruk normaal
8 6/1/67	3 maande	M	Hardnekkige diarree, bleekheid	80 sistolies	Nee	Nie vermeld	Ja	2	37	Ja	Oorlede	Post-mortem: Gassersindroom
9 2/10/67	5 maande	M	Diarree, konvulsies	170/100	Ja	Nee	Ja	3	53	Ja	Verbeter en ontslaan	Opvolg: na 2 maande 1+ albuminurie. Bloeddruk verhoog
10 13/10/67	6 maande	M	Braking, diarree, konvulsies	120/70	Ja	Ja	Ja	3	41	Ja	Verbeter en ontslaan	Geen opvolg
11 22/10/67	9 maande	M	Braking, diarree, bleekheid	140/70	Ja	Nee	Ja	1	22	Nee	Verbeter en ontslaan	Geen opvolg
12 19/2/68	7 maande	M	Diarree, braking	120/60	Ja	Ja	Ja	1	14	Nee	Verbeter en ontslaan	Opvolg: na 1 maand spoor albumien. Bloeddruk normaal
13 28/2/67	2 maande	M	Verkoue, koorsig, oligurie	55 sistolies	Ja	Nee	Ja	Geen	25	Ja	Verbeter en ontslaan	Gereëide opvolg: urine skoon. Bloeddruk normaal

TABLE II. LABORATORIUMGEGEWENS

Gevalle	Hemoglobien met opname (G./100 ml.)	Veranderde rooibloedmorfologie	Bloedplaatjies	Rooiselle in urien		Bloedureum (mg./100 ml.)	Serumkalium (mEkw./liter)	Serumbikarbonaat (mEkw./liter)
				Proteïene in urien	(hoë veldvergroting)			
1	50.5	Nie vermeld	Min gevind	4+	30	230	5.6	15
2	62	Nie vermeld	Normaal	3+	20	>325	5.2	24.9
3	57.5	Baie selle gebreek	Min gevind	3+	20	173	4.2	20.4
4	47	Nie vermeld	Min	3+	Nie vermeld	385	5.4	12.8
5	40	Nie vermeld	Nie vermeld	3+	Nie vermeld	238	4.6	11.9
6	60	Burr-selle	Minder as normaal	4+	15	315	5.5	14.6
7	52.5		Normaal	3+	30	152	4.5	12.4
8	43	Burr-selle	Min gevind	4+	3	355	5.3	7.8
9	52	Burr-selle	Min gevind	3+	20	370	5.1	11.2
10	45.5	Burr-selle	Minder as normaal	3+	15	204	4.2	13.8
11	59	Burr-selle	Normaal	3+	10	190	5.3	10.4
12	28.5	Burr-selle	Min gevind	2+	30	60	4.5	14.1
13	63.5	Geen gevind	Verminder	4+	Enkele	430	4.6	16.4

Die Bloed

Die uitstaande kenmerk is 'n matige of erge hemolitiese anemie.⁴ Dit was ook sonder uitsondering by al ons pasiënte teenwoordig. Die perifere bloed vertoon ook dikwels rooibloedselfragmentasie (Burr-selle)¹⁰ (Tabel II). Verhoogde rooibloedselfbreekbaarheid is ook beskryf.⁴ Sowel die pasiënt se rooibloedselle as dié van die donoor word teen 'n verhoogde snelheid afgebreek.

Die trombositopenie wissel in graad van geval tot geval, maar is meestal baie erg. Dit was ook die geval by meeste van ons pasiënte (Tabel II). Trombositopenie is nie 'n vereiste vir die diagnose nie.⁴ Daar word vermoed dat die trombositopenie ontstaan a.g.v. of die vinnige verbruik of die vernietiging van plaatjies. Klinies is die bloeding meestal beperk tot die maagdermkanaal, vel, retina, sentrale senuweestelsel en die plek van venapunksies. Geelsug kom selde voor omdat die lewer in staat is om die ekstra bilirubien uit te skei. Lewerfunksieproewe is gewoonlik of normaal of net gering verstoort.

Epidemiologie

Gedurende 1966 is 'n epidemie van 10 gevalle beskryf in Noord-Wallis wat oor 'n kort tydperk van 8 weke voorgekom het.¹¹ Andere^{3,6,7} rapporteer ook dat hulle 'n paar gevalle van die siekte terselfdertyd in die hospitaal toegelaat het. Ons pasiënte is almal gedurende die somermaande tot die hospitaal toegelaat (Oktober tot Maart) en daar was dikwels 2 of meer gevalle terselfdertyd in die hospitaal (Tabel I). Hierdie verskynsel kan dui op 'n toksiese of infektiewe oorsaak van die siektetoestand. Met uitgebreide ondersoek in die Noord-Walliese gebied, kon daar egter geen bewyse vir 'n toksiese middel as oorsaak gevind word nie. Daar kon ook geen infektiewe faktor bespeur word nie. Daarom het hierdie skrywers¹¹ tot die gevolgtrekking gekom dat die etiologie meer waarskynlik op 'n eksogene faktor berus, moontlik 'n reaksie van die liggaam teenoor 'n vorige infeksie.

Patologiese Aspekte

Die nierglomeruli vertoon meestal hiperplasie van die endoteel.⁶ Die arteries vertoon meestal hialiensklerose en arteriële nekrose.¹² Die hialienmateriaal bestaan uit fibrin of fibrinoïede elemente. Rooibloedselsameklompings is ook in die niervate gevind. Die brein-kapillêre toon somtyds endotele proliferasie en in die dunderm word

daar dikwels segmentele arteriële letsels, soortgelyk aan dié van die niervate, gevind.

Indien die pasiënt die eerste paar dae oorleef, vind daar gewoonlik geleidelike verbetering binne 4-8 weke plaas.⁴ Verbetering word gekenmerk deur staking van die hemolise, verhoging van die plaatjietelling, diuresis en opheffing van die asotemie.

'n Sikliese verloop is veel meer kenmerkend van 'n verwante toestand, nl. trombotiese trombositopeniese purpura.⁴ Die ligte vorm van die hemolities-uremiese sindroom is waarskynlik veel meer algemeen as wat tot dusver vermoed is. Dit behoort in gedagte gehou te word in alle gevalle van hemolitiese anemie en akute nierversaking in die kinderjare.

ETIOLOGIESE TEORIEË

Hipersensitiwiteitsreaksie

Die aanneembaarste hipotese om die patologiese beeld te verklaar, is dat die beeld ontwikkel a.g.v. die Sanarelli-Schwartzmannreaksie. Hierdie reaksie kan eksperimenteel uitgelok word wanneer Gram-negatiewe endotoksien binne-aars in konyne ingespuut word 24 uur na 'n vorige soortgelyke inspuiting, wanneer daar dan renale kortikale nekrose optree.⁵ Rapaport *et al.*⁵ verklaar dat na 'n tweede endotoksieninspuiting, progressiewe intravaskulêre stolling in die jong konyne plaasvind. Hulle beweer dat daar goeie bewyse is dat die hemolities-uremiese sindroom die menslike ekwivalent van die algemene Schwartzmannreaksie is, nl. (a) die voorkoms in jong kinders; (b) die voorafgaande gastroënteritis wat die liggaam sensitiseer; (c) die letsels wat hoofsaaklik tot die nier beperk is; en (d) die neerslag van fibrin in die glomerulêre bloedvate. Tot dusver kon intravaskulêre stolling nog nie aangetoon word nie. Indien dié teorie egter waar blyk te wees, kan feitlik sonder twyfel aangeneem word dat daar verskeie grade van die siekte voorkom.

Autoimmuune Reaksie

Volgens hierdie teorie word outo-antiliggames teen die bloedvate, bloedplaatjies en rooiselle gevorm.¹³ Hierdie hipotese is egter onwaarskynlik om die volgende redes: Die Coombstoets is negatief; geen bloedplaatjie-agglutiniene is al ooit aangetoon nie; en die siekte kom ook voor in kinders met agammaglobulinemie.¹⁴ Michael *et al.*¹⁵ skryf die niervatverandering toe aan 'n 'veranderde gammaglo-

bulien', veroorsaak deur 'n onbekende infektiewe organisme. Gianantonio *et al.*³ het veranderinge in sekere fraksies van die serum gammaglobulien beskryf.

Die Patofisiologie van die Veranderinge van die Bloed

Rooibloedselfragmentasie en -hemolise vind moontlik plaas a.g.v. meganiëse of chemiese beskadiging van die rooibloedsele membraan weens kontak tussen die rooiesele en die abnormale endoteel van die vaatwande.¹⁰ Die rooibloedsele word gevolglik vervorm en beskadig. Onlangse werk van Rand¹⁶ ondersteun ook hierdie hipotese. Hierdie beskadigde selle het waarskynlik 'n baie verkorte lewensduur. Sferosiete word ook dikwels gevind.

'n Alternatiewe verklaring vir die hemolitiese- en stollingsgebreke is dat hemoliese eerste plaasvind a.g.v. beskadiging van plaatjies deur trombien gedurende intravaskulêre stolling.⁵

Barnard en Kibel^{6,7} het voorgestel dat die plaatjiegerek plaasvind a.g.v. oormatige verbruik wanneer plaatjies op die beskadigde endoteel vasheg en moontlik ook weens intravaskulêre stolling. Soos blyk uit die gepubliseerde reekse is daar verskeie organismes en virusse uit stoelgange en urine geïsoleer.^{3,6,13,17} By ons pasiënte kon geen organismes gekweek word van die 9 stoelgangmonsters wat ondersoek is nie, maar virusstudies is nie gedoen nie.

Dit is veelseggend dat hierdie siektetoestand al hoe meer voorkom in 'n era van wydverspreide geneesmiddel- en antibiotiese gebruik. Feitlik sonder uitsondering word antibiotika in die prodromale fase van die siekte, gewoonlik vir gastroënteritis of respiratoriese infeksie, gebruik.

BEHANDELING

Differensiële Diagnose

Die hemolities-uremiese sindroom moet van die volgende siektetoestande onderskei word:

1. Ander oorsake vir hemolitiese anemie, bv. a.g.v. geneesmiddels, toksiene, of onverenigbare bloedoortappings.
2. Akute glomerulonefritis.
3. Lupus erytematose en peri-arteritis nodosa.
4. Trombotiese trombositopeniese purpura. Diarree kom selde by hierdie gevalle voor en uremie is nie 'n konstante bevinding nie.¹³

Vroeë herkenning van die siekte is uiters belangrik. Al te dikwels ontstaan oorhidrasie omdat die vroeë oliguriese fase nie raakgesien word nie en te veel vog toegedien word. Peritoneale dialise moet nie te lank uitgestel word in gevalle met nierversaking nie. Dit kan sommige van die lastige komplikasies van nierversaking uitskakel, nl. elektrolietstoornisse, slaperigheid, bloeding, braking en konvulsies. Sonder veel moeite kan die pasiënt vir lang tydperke in 'n relatiewe goeie toestand gehandhaaf word met minimale asotemie.

Anemie word behandel d.m.v. bloedoortappings. Toediening van plaatjeryke plasma sonder meegaande anti-stollingsterapie is 'n kontra-indikasie aangesien dit intravaskulêre stolling mag presipiteer.

Antihypertensiewe middels word aanbeveel vir aanhoudende hipertensie, nl. reserpien en soms ook apresolien of selfs Aldomet. Volgens sommige skrywers⁴ dui volgehoue

hipertensie op 'n veel swakker prognose as die duur van die anurie sodanig.

Kortikosteroïedtoediening het nie die mortaliteit of morbiditeit van hierdie siektetoestand verander nie. Aangesien steroïede 'n kataboliese effek uitoefen, word die stikstoflading vermeerder, wat 'n ekstra las vir die olig- of anuriese pasiënt is. Dit is ook bekend dat kortikosteroïede die Schwartzmannreaksie in proefdier hewiger kan maak en om hierdie rede word dit nie meer dikwels gebruik nie.

Die waarde van heparientoediening moet nog bewys word. Indien intravaskulêre stolling reeds plaasgevind het, sal dit nie van nut wees nie. Indien daar egter aanhoudende episodes van stolling plaasvind, mag dit dalk blyk om van groot waarde te wees. Daar moet gepoog word om die stolyd net matig te verleng.

Binnearse dekstranbehandeling in kinders word as onprakties beskou, vanweë die groot volumes wat nodig is in 'n pasiënt wat gewoonlik alreeds nierversaking vertoon.¹⁸ Akute nierversaking kan voorkom word of verbetering kan bewerkstellig word deur intraveneuse mannitoltoediening vroeg in die oliguriese fase.¹⁰

Toediening van streptokinase-streptodornase skyn 'n belowende behandelingsmetode te wees.⁵ Een van ons pasiënte is met hierdie middel behandel (nr. 12) en het genees, maar dit is vanselfsprekend onmoontlik om enige afleiding hiervan te maak.

SUMMARY

The clinical and pathological findings in the haemolytic-uraemic syndrome are briefly discussed. Special reference is made to the clinical and laboratory examinations done on 13 cases admitted to the H. F. Verwoerd Hospital since 1963. The importance of early diagnosis of the condition is emphasized and the value of peritoneal dialysis is mentioned. The value of heparin and proteolytic enzymes has still to be assessed.

Ek wil dr. P. N. Swanepoel, Superintendent van die H. F. Verwoerd-hospitaal, bedank vir sy toestemming om besonderhede van die pasiënte te publiseer.

VERWYSINGS

1. Gasser, C., Gautier, E., Steck, A., Siebenmann, R. E. en Oeschlin, R. (1955): *Schweiz. med. Wschr.*, **85**, 905.
2. Hensley, W. J. (1952): *Aust. Ann. Med.*, **1**, 180.
3. Gianantonio, C. A., Vitacco, M., Mendilaharsu, F., Rutty, A. en Mendilaharsu, J. (1964): *J. Pediat.*, **64**, 478.
4. Piel, F. C. en Phibbs, R. H. (1966): *Pediat. Clin. N. Amer.*, **13**, 295.
5. Hammond, D., Lieberman, E., Wright, H. T., Henser, E. en Rapaport, S. I. (1967): *Amer. J. Dis. Child.*, **114**, 440.
6. Barnard, P. J. en Kibel, M. (1965): *Cent. Afr. J. Med.*, **11**, 4.
7. *Idem* (1965): *Ibid.*, **11**, 31.
8. Javett, S. N. en Senior, B. (1962): *Pediatrics*, **29**, 209.
9. Campbell, S. en Carré, I. J. (1965): *Arch. Dis. Childh.*, **40**, 654.
10. Brain, M. C., Dacie, J. V. en Hourihane, D. O'B. (1962): *Brit. J. Haemat.*, **8**, 358.
11. McLean, M. M., Jones, C. H. en Sutherland, D.A. (1966): *Arch. Dis. Childh.*, **41**, 76.
12. Lieberman, E., Hanser, E., Dornell, G. N., Landing, B. H. en Hammond, G. D. (1966): *New Engl. J. Med.*, **275**, 227.
13. Shumway, C. N. en Terplan, K. L. (1964): *Pediat. Clin. N. Amer.*, **11**, 577.
14. Waddell, A. J. H. en Matz, L. R. (1966): *Med. J. Aust.*, **2**, 893.
15. Michael, A. F., Drummond, K. N., Vernier, R. L. en Good, R. A. (1965): *Pediat. Clin. N. Amer.*, **11**, 685.
16. Rand, R. P. (1964): *Biophys. J.*, **4**, 303.
17. Leiken, S. L. (1964): *Pediat. Clin. N. Amer.*, **11**, 667.
18. Patterson, J. H., Amerson, R. B. en Watkins, W. L. (1965): *New Engl. J. Med.*, **273**, 734.
19. Silverberg, D. S. en Johnson, W. J. (1966): *Med. Clin. N. Amer.*, **50**, 1159.