



Hemolitik üremik sendrom olgusunda uzun süreli renal replasman ve plazmaferez tedavisi: Yoğun bakım ünitesi deneyimi

Ozan Gökuç¹, Hacer Şebnem Türk², Tolga Totoz³, Oya Ünsal², Gül Şumlu Özçelik⁴, Sibel Oba²

ÖZET:

Hemolitik üremik sendrom olgusunda uzun süreli renal replasman ve plazmaferez tedavisi: Yoğun bakım ünitesi deneyimi

Hemolitik üremik sendrom (HÜS); hemolitik anemi, trombositopeni ve akut renal yetmezlik ile karakterize klinik bir tablodur. İnfant ve çocuklarda akut böbrek yetmezliğinin en sık nedenlerinden biridir. HÜS'ün iki tipi mevcuttur. Tipik HÜS; Shigatoksine bağlı olarak gelişen, %90 diyare veya üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan ve çocuklarda en sık görülen formdur. Atipik HÜS, kompleman alternatif yolunun regülasyonundaki bozukluğa bağlı gelişen primer hastalıktır ve non Shigatoksin-HÜS olarak da bilinir. HÜS gelişen çocukların %5-10'u atipik HÜS'dür ve bu olguların %20'sine ekstra-renal hastalıklar eşlik eder. İlk atakta son dönem böbrek yetmezliği gelişme ve mortalite oranları yüksektir. Hipertansiyonun hemen düzeltilmesi, uygun elektrolit ve sıvı tedavisi, erken diyaliz ve nütisyonel destek mortaliteyi azaltır. Günümüzde, yoğun plazmaterapi en etkin tedavi yöntemidir. Biz de olgumuz eşliğinde HÜS'de yoğun destek tedavisini, plazmaferezi ve uzun süreli renal replasman tedavisini tartışmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Hemolitik Üremik Sendrom, plazmaferez, yoğun bakım

ABSTRACT:

Long term renal replacement and plasmapheresis therapy in case of hemolytic uremic syndrome: intensive care unit experience

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a clinical situation which is characterized by hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. This syndrome is one of the most common causes of acute renal failure in infants and children. There is two types of HUS. Typical HUS is the most frequent form of HUS in children, occurs due to Shigatoxin and %90 presents after diarrhea and upper airway infection. Atypical HUS is a primary disease due to a disorder in complement alternative pathway regulation and known as non Shigatoxin-HUS. 5-10% of HUS in children is atypical HUS and 20% of these cases have extra renal manifestations. Rates of deterioration to the end-stage renal failure and mortality are high at first episode. Normalizing hypertension, appropriate fluid and electrolyte therapy, early dialysis and nutritional support decreases the mortality. Nowadays, intensive plasmatherapy is the first line treatment. By our case; we aimed to discuss the intensive support treatment, longterm renal replacement treatment and plasmatherapy in HUS.

Key words: Hemolytic Uremic Syndrome, plasmatherapy, intensive care

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2012;46(3):148-152

¹Uzm. Dr., Erzurum Karayazı Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji, Erzurum-Türkiye

²Uzm. Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul-Türkiye

³Uzm. Dr., Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Trabzon-Türkiye

⁴Uzm. Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Nefroloji, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Uzm. Dr. Hacer Şebnem Türk, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-532-443-2544

E-posta / E-mail: hacersebnem@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Date of receipt:
06 Eylül 2011 / September 06, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:
19 Ocak 2012 / January 19, 2012

GİRİŞ

Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) süt çocuklarında akut böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir (1). Endotel hücre zedelenmesi, trombüs oluşumu ve mikroanjiopati sonucu gelişen hemolitik anemi (coombs negatif), trombositopeni ve akut böbrek yet-

mezliği ile tanımlanan bir hastalıktır (2).

Hastalığın nedeni bilinmemekle birlikte oluşumunda genetik ve enfeksiyöz etkenler rol oynar (3). Sıklıkla gastroenterit ya da üst solunum yolu enfeksiyonunu izler, özellikle 5 yaş altı çocuklarda görülür. Tipik formu vakaların %90'ıdır ve prodromunda diyare yer alır. Çocuklarda hastalık shigellaya benzer

enterotoksin tarafından tetiklenir. Shigella enterotoksini Shigella dysenteriae tip 1 bakteri tarafından oluşturulur. Bu enterotoksin, Enterohemorajik Escherichia coli'nin (E.coli) verotoksini ile de meydana gelmektedir (3,4). Özellikle serotip O157: H7 tarafından oluşturulur. Atipik HÜS formunda ise mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliğinin bulunduğu, ancak ishal başlangıcı ve shiga toksinin bulunmadığı heterojen klinik bozukluk söz konusudur (5).

HÜS olgularının %55-70'inde akut böbrek yetmezliği gelişir. Ancak %70 olguda renal fonksiyonlar geri döner (2). Erken tedavi ile mortalite %5'in altına inmektedir (4). Non-shigella toxinle oluşan atipik HÜS daha ağır seyredir, %50 olguda son dönem böbrek yetmezliği ve kalıcı nörolojik hasar gelişebilir (2). Destek tedavisi olarak; plazma değişimi ve/veya plazma infüzyonundan oluşan plazmaterapi; ayrıca renal replasman tedavisi uygulanmaktadır (6-9). Çalışmalarda atipik HÜS'lü hastaların serum kompleman faktör H düzeylerinin düşük olduğu ve ailevi olgularda kompleman sisteminin intrinsek anormallikleri ile kompleman faktör H mutasyonları bildirilmiştir. Bu hastalarda faktör H düzey ve işlevini geçici olarak düzeltmek için plazmaterapi uygulanmaktadır (6-9).

Biz de ishal sonrası HÜS tanısı alan böbrek yetmezliği ve nörolojik tutulumla seyreden olgumuz

eşliğinde HÜS'ün plazmaterapi başta olmak üzere yoğun bakım ünitesinde uygulanan destek tedavisini tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

5 yaşında erkek olgu, bir haftadır süren karın ağrısı, ishal ve kusma şikayetleri ardından idrar miktarında azalma ve son iki gündür idrar yapamama nedeni ile hastanemiz çocuk kliniğine başvurmuş. Laboratuvar incelemesinde; serum üre: 205 mg/dL, kreatinin: 4.9 mg/dL, potasyum (K): 4.9 mmol/L, aspartat transaminaz (AST): 131 U/L, alanin transaminaz (ALT): 84 U/L, laktat dehidrojenaz (LDH): 1210 U/L yüksek bulunmuş. Hemogram incelemesinde Lökosit değeri (WBC): 17600/mm³ yüksek, hemoglobin (HGB): 7.2gr/dL, hematokrit (HCT): %21.2, trombosit: 97000/mm³ düşük ve periferik yaymada hemolizi gösteren parçalanmış eritrositler görülmüş. Akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi ve trombositopeni birlikteliği olan olguda, klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde HÜS düşünülmüştür. Acil tedavi olarak hemodiyalize alınan olgu, hemodiyaliz esnasında konvülsiyon geçirdiğinden tarafımızca değerlendirilerek takip ve tedavi amaçlı yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alınmıştır.

YBÜ'deki fizik muayenesinde soluk, ödemli, postiktal dönemde ve uykuya meyilliydi. Kalp tepe atımı:

Tablo 1: Plazmaferez günlerine göre tedavi etkinliği

| Plazmaferez günleri | HGB (gr/dl) | PLT (/mm ³) | LDH (U/L) | Kreatinin(mg/dl) | İdrar Çıkışı (ml/saat) |
|---------------------|-------------|-------------------------|-----------|------------------|------------------------|
| 1. Gün | 6.0 | 78000 | 1663 | 5.3 | 0 |
| 2. Gün | 7.2 | 97000 | 1522 | 4.9 | 0 |
| 3. Gün | 5.2 | 78000 | 1210 | 3.5 | 0 |
| 4. Gün | 6.4 | 85000 | 1203 | 4.9 | 0 |
| 5. Gün | 6.5 | 153000 | 1034 | 4.6 | 0 |
| 6. Gün | 6.4 | 116000 | - | 1.8 | 0 |
| 7. Gün | 7.0 | 125000 | 979 | 1.1 | 0 |
| 8. Gün | 7.2 | 110000 | 579 | 1.0 | 0 |
| 9. Gün | 6.8 | 52000 | 615 | 1.1 | 0 |
| 10. Gün | 6.7 | 91000 | 378 | 1.0 | 0 |
| 11. Gün | 7.7 | 118000 | - | 1.3 | 0 |
| 12. Gün | 8.2 | 113000 | 412 | 1.5 | 0 |
| 13. Gün | 8.3 | 152000 | 365 | 1.2 | 0 |
| 14. Gün | 8.6 | 180000 | 262 | 0.8 | 0 |
| 17. Gün | 5.4 | 214000 | 512 | 1.0 | 0 |
| 24. Gün | 8.7 | 210000 | 362 | 1.0 | 0 |
| 48. Gün | 7.3 | 390000 | 367 | 0.9 | 20 |

140/ritmik, kan basıncı: 150/80 mmHg, S1 normal, S2 sertleşmişti. Laboratuvar incelemesinde; serum üre: 218 mg/dL, kreatinin: 5.3 mg/dL, AST: 137 U/L, ALT: 92 U/L, LDH: 1663 U/L, K: 5.2 mmol/L, indirekt bilirubin: 2.52 mg/dL, WBC: 14280/mm³, retikülosit: %7.85 yüksek; HGB: 6.0gr/dL, HTC: %17.9, trombosit: 78000/mm³ düşük olarak bulundu. Protrombin aktivitesi ve protrombin zamanı normaldi. Arter kan gazında yüksek anyon açıklı metabolik asidoz tespit edildi. Direkt coombs testi negatif bulundu. Anürik olduğu için idrar tetkiki yapılamadı. Periferik yaymada anizositoz, poikilositoz, parçalanmış eritrositler ile yer yer tekli trombositler saptandı. Periferik yayma bulguları mikroanjiopatik hemolitik anemi ile uyumluydu. Akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi, trombositopeni triadı HÜS tanısı koydurdu. Ancak Shiga toksin veya verotoksin izole edilmedi. Olguya renal yetmezlik nedeniyle devamlı venovenöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF) ve ağır HÜS tablosu için plazmaferez (50ml/kg) tedavileri başlandı.

YBÜ'deki takibinin 2. gününde tekrar konvülziyon geçiren olguda akciğer ödemine bağlı solunum sıkıntısı gelişti. Hipoksisi olan ve konvülziyonları devam eden olgu orotrakeal entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı; midozolam infüzyonu ve fenitoin tedavisi başlandı. Ultrafiltrasyon miktarı artırılarak negatif sıvı dengesi sağlandı. Kan basıncı kontrol edilemeyen hastaya esmolol infüzyonu başlandı. Kraniyal magnetik rezonans (MR) görüntüleme hipertansif ensefalopati ile uyumlu bulgulara rastlandı.

14 gün üst üste ve daha sonra haftada bir kez plazmaferez (50ml/kg) tedavisi uygulandı (Tablo1). Sıvı dengesi korunacak şekilde sürekli Hemodiyafiltrasyon yapıldı. İdrar çıkışı olana kadar günde 2 Ü taze donmuş plazma (TDP) transfüze edildi. Hipertansif ataklarının olduğu dönemlerde esmolol infüzyonuna devam edildi. Hastaya HGB 6 gr/dL'nin altına düşmedikçe eritrosit tranfüzyonu uygulanmadı, toplamda 300 cc eritrosit transfüzyonu yapıldı.

Takibinin 14. gününde melenası gelişmesi ve trombosit değerlerinin 44000/mm³ olması üzerine sadece bir kez trombosit süpsansiyonu verildi.

Konvülziyonu duran, hipoksisi düzelen, hemoliz atağı olmayan ve bilinci tamamen açılan olgumuz YBÜ'deki takibinin 20. gününde ekstübe edildi.

Ancak YBÜ'deki 48. gününe kadar anürik seyretti, 48. günde 1 mg/kg/h idrar çıkışı başladı.

Kompleman düzeyi C3 72.3 mg/dl düşük, ADAMTS 13 aktivitesi %68 normal bulundu. Tedavi sonu kontrol laboratuvar değerlerinde; serum üre: 55 mg/dL, kreatinin: 0.9 mg/dL, AST: 15 U/L, ALT: 8 U/L, LDH: 367 U/L, indirekt bilirubin: 0.42 mg/dL, WBC: 10110/mm³, HGB: 7.3gr/dL, HCT: %22.5, trombosit: 390000/mm³, retikülosit: %1 olarak düzelmeye gözlemlendi ve çocuk kliniğine transfer edildi. Takipleri çocuk nefroloji polikliniğinde devam eden olgunun hipertansiyon ve proteinürisinin devam ettiği öğrenildi.

TARTIŞMA

Mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği triadının klinik ve laboratuvar bulgularının bulunması nedeniyle olgumuza HÜS tanısı konuldu. HÜS'de periferik yaymada fragmente eritrositler, sferosit ve şistositlerin varlığı; protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanının normal olması tanıyı destekler. Laktat dehidrogenaz (LDH) ve indirekt bilirubin yüksek, üre ve kreatinin değerlerinin çok yüksek olması tipiktir (1). Olgumuzun laboratuvar verileride tamamen HÜS ile uyumlu bulunmuştur.

Tipik HÜS sıklıkla diyare sonrası görülmektedir. Shigella veya Enterohemorajik E.Coli infeksiyonunu takiben sitotoksin salınımına bağlı gelişir (3,4). Atipik HÜS, non shiga toksin HÜS'tür. Bazı yazarlar streptococcus pneumoniae infeksiyonu sonrası gelişen sekonder bir durum olarak tanımlasa da, atipik HÜS kompleman alternatif yolundaki bozukluk sebebiyle ortaya çıkan primer bir hastalıktır. Atipik HÜS çocukların %5-10'unda görülür, erişkinlerde daha sıklıkla (10). Tipik HÜS ise en sık 5 yaş altı çocuklarda görülür (1). Atipik HÜS'lü %20 olguda santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sistemi ilgilendiren ekstrarenal tutulumlar görülür. İlk atakta %30 son dönem böbrek yetmezliği gelişebilir, mortalite oranı %10'dur. %50 relaps izlenir. Atipik HÜS tanısı; geçirilmiş ishal öyküsünün bulunmaması, shiga toksinin gösterilememesi (kültür, PCR, antilipopolisakkarid antikor), trombotik trombositopenik purpura (TTP) için kriter bulunmaması (serum ADAMTS

13 aktivitesi > %10) triadı ile tanı alır. Atipik HÜS düşünülen olgularda kompleman sisteminin araştırılması gerekir, %20 ailesel olup genetik geçişlidir (10).

Olgumuzda da HÜS tablosu, diyare ve karın ağrısını takiben görülmekle birlikte, toksin ve enfeksiyon etkeni izole edilemedi. Hastalığın başlangıcında ishal öyküsünün varlığı ve yaş grubu tipik HÜS'e benzemekle birlikte shiga toksin izole edilememesi, ADAMTS 13 aktivitesinin normal olması ile TTP'den ayırımının yapılabilmesi, kompleman düzeyinin düşük olması, erken dönem uygulanan plazmatrapiden fayda görmesi ve ciddi renal ve nörolojik tutulumun olması nedeniyle atipik HÜS kabul edildi. Ancak aile öyküsü mevcut değildi.

Hastalığıdaki mikrotrombüsler en sık böbrekte hasar oluşturur. İnsan böbreğinde yapılan çalışmalar, sitotoksinin özellikle glomerullere yakın renal tubuler hücrelere bağlandığını ve bu hücrelerde üretilen sitokinlerin HÜS patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (1). Histopatolojik olarak glomerüllerin %80-100'nün tutulduğu vakalarda kronik böbrek yetersizliği gelişir. Olgumuzunda böbrek biopsisi sonucunda yaygın glomerüler ve vasküler tutulum saptandı. Atipik HÜS'de nörolojik ve kardiyak tutulum gibi ekstra renal tutulumların saptanması da kötü prognostik faktördür(10). Olgunun nörolojik takibinde sorun olmayıp böbrek fonksiyonları halen normaldir. Hipertansif olması ve proteinürisinin devamı kronik böbrek yetmezliği açısından risk taşıdığını göstermektedir.

HÜS'lü olgularda gelişen akut oligürik böbrek yetmezliğinde sıkı bir sıvı-elektrolit dengesi takibi yapılmalı, hipertansiyon tedavi edilmeli, hiperkalemi-hipokalsemi-hiperfosfatemi ve metabolik asidoz düzeltilmeli, ve nutrisyonel destek sağlanmalıdır (11-13). Diyaliz gereksinimi farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda 2/3 olarak belirtilmiştir (12-14). Literatürde, özellikle küçük çocuklarda HÜS tedavisinde periton diyalizinin tercih edildiği görülmektedir (14). Ancak bu konuya işaret eden randomize sonuçlar yoktur ve bazı merkezler hemodiyalizi tercih etmektedirler. Burada teknik imkanlar öne çıkmaktadır(15). Diyalizin tedaviye girmesinden önce çocukların büyük bir bölümü sıvı yüklenmesi, metabolik dengesizlik ve üremiden dolayı ölmekteydi. HÜS'de mortaliteyle ilgili dünyanın değişik bölgelerinde yapılan

çalışmalarda mortalite oranı %5-24 arasında değişkenlik göstermiştir (4). Düşen mortalite oranlarında renal replasman tedavilerinin önemi büyüktür (14,15).

Anüri hastalığın takibindeki en iyi göstergedir (11-13). 8 günden fazla anürisi süren veya 15 günü aşan oligürisi olan hastaların kalıcı böbrek hasarı gelişme olasılığı fazladır (11-13). Olgumuzda uzun süren anürik döneme rağmen tedavi sonrası renal fonksiyonların düzelmesini erken dönemde yoğun bakım takibiyle uygulanan hemodiyafiltrasyon ve agresif destek tedaviye bağlayabiliriz.

Atipik HÜS vakaları, serum kompleman faktör H, faktör I ve MCP eksikliğiyle birlikte (16). HÜS'ün 2010 yılından beri ilk tedavisi plazmatrapidir(6-9). Ancak bu konu ile ilgili yeterli prospektif çalışma yoktur. Retrospektif çalışmaların bazılarında yetersiz renal yanıt alınmıştır. Bu durum gecikmiş, kısa süre ve yetersiz dozda yapılmış plazmaferezle ilişkilendirilebilir (6-9). Plazmatrapisi faktör H, faktör I ve C3 taşır, trombosit hiperagregasyonunu ve endotel disfonksiyonunu ortadan kaldırır. Plazmaferez volüm yüklenmesi ve kardiyak yetmezliği de engeller (17). İlk anda kompleman düzeyi ve ADAMTS 13 değeri bilinmediğinden atipik HÜS gibi düşünerek plazmafereze başlanmalıdır (6,7,18). İlk 24 saatte 60-70 ml/kg dozunda plazmaferez uygulanmalıdır. Plazmaferez uygulanamıyorsa, oğuda kardiyak yetmezlik ya da hipertansiyon yoksa önce 30-40 ml/kg/gün daha sonra 10-20 ml/kg/gün dozunda plazma infüzyonu uygulanmalıdır. Trombosit sayısı, LDH ve Hgb düzeyi normale gelene kadar plazmafereze hergün devam edilir. Önerilen 2 hafta boyunca haftada 5 seans, takip eden 2 hafta boyunca da haftada 3 seans plazmaferez uygulanmasıdır. Bu tedavi rejiminin plazma infüzyonuyla desteklenmesi gerekmektedir. Plazmaferezin tedavi başarısı atipik HÜS'ün alt tipiyle ilişkilidir. Bizim olgumuzda da ilk anda tipik-atipik HÜS ayrımı yapılamaması, erken ve yüksek doz plazmaferezin atipik HÜS'te tedavi başarısını artırması sebebiyle erken dönemde yüksek doz plazmaferez başlanmış; 2 hafta boyunca aralıksız devam edilmiştir. Aynı zamanda plazma infüzyonunda yapılmıştır. Plazmaferezin özellikle çocuklarda uzun vadeli uygulanması ancak yoğun bakım ünitesi gibi gelişmiş merkezlerde yapılabilmektedir. Teknik zorluk dışında santral kateterlerin trombozu ve enfeksiyonunu

engellemek, plazmaya ait anafilaktik yanıtları kontrol etmek için yakın takip gerektirir (19,20).

Yapılan çalışmalarda özellikle akut çocukluk çağı HÜS'ünde hipertansiyona, hiponatremiye veya üreminin toksik etkilerine bağlı olabileceği kabul edilen konvülsiyonların (%17-24) ve komanın (%7-40) görülebileceği bildirilmiştir (11). Olgumuzun kranial MR bulguları hipertansif ensefalopatiyi desteklemekle birlikte, üreminin toksik etkileride sorumlu tutulabilir. Merkezi sinir sistemi bulguları ön planda TTP'de görülmektedir. HÜS'de nörolojik bulgular daha az görülür ve kötü prognozu işaret eder (11). Aynı şekilde kardiyak yetmezlik bulguları da prognozu kötüleşirmektedir (11-13). Nörolojik ve kardiyak bulguları

olan olgumuz tüm kötü prognostik faktörlere rağmen uygun destek tedavisi ile iyi bir seyir göstermiştir.

SONUÇ

HÜS tanısı alan olgularda böbrek yetmezliği gelişme ihtimalinin çok yüksek olduğu ve yine böbrek yetmezliğinin çok yüksek ihtimalle kalıcı olabileceği bilinmelidir. Böbrek yetmezliğinin ve mortalitenin azaltılması için uygulanan destek tedavi ve zamanlaması oldukça önemlidir. Sıvı-elektrolit tedavisi, hemodiyafiltrasyon uygulaması, plazma infüzyonu ve plazmaferez tedavisi en kısa sürede ve yakın takip ile uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bergstein J. Hemolytic Uremic Syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, Saunders Company, 2000: 1586-7.
2. Halevy D, Radhakrishnan J, Markowitz G, et al. Thrombotic microangiopathies. *Crit Care Clin* 2002; 18: 309-320.
3. Devecioğlu Ö. Kanama ve Pıhtılaşma Bozuklukları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1083.
4. Loirat C. Post-diarrhea hemolytic uremic syndrome: Clinical aspects. *Arch Pediatr* 2001; 4: 776-84.
5. Niaudet, Patrick. Clinical manifestations and diagnosis of shigaliketoxin associated hemolytic uremic syndrome in children. *Uptodate.com*, September 2011.
6. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V: Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1957-72.
7. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Tylor C, Van De Kar N, Van De Wall J, Zimmerhackl L. Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea negative haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:687-96.
8. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010; 148:37-47.
9. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Know T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:673-81.
10. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6:60.
11. Shety KJ, Swick HM, Haworty N. Neurologic involvement in hemolytic uremic syndrome. *Ann Neurol* 1986; 19: 90-3.
12. Rowe PC, Orbine E, Wells GA, McLaine PN. Epidemiology of hemolytic uremic syndrome in Canadian children from 1986 to 1988. *J Pediatr* 1991; 119: 218-24.
13. Kinney JS, Gross TP, Porter CC, Rogers MF, Schonberger LB, Hurwitz ES. Hemolytic uremic syndrome: A population-based study in Washington DC and Baltimore, Maryland. *Am J Public Health* 1988; 78: 64-5.
14. Mahan JD. Hemolytic uremic syndrome. In: *Clinical Pediatric Nephrology*. Kher K, Schnaper HW and Makker SP (eds). 2007; 235-44.
15. Bonilla-Félix M. Peritoneal dialysis in the pediatric intensive care unit setting. *Perit Dial Int*. 2009; 29 Suppl 2: 183-5.
16. Ligth C, Weyersherg A, Heinen S, et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 415-21.
17. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, Van der Meer I, C onway EM, Zipfel pf, Goodship TH, Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1844-59.
18. Saland JM, Ruggenti P, Remuzzi G, Consensus Study Group. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:940-49.
19. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, Barrette S, Bernstein ML, Champagne J, David M, Duval M, Hume HA, Robitaille N, Belisle A, Champagne MA. Complications of apheresis in children. *Transfusion* 2007; 47:1837-42.
20. Witt V, Stegmayr B, Ptak J, Wikström B, Berlin G, Axelsson CG, Griskevicius A, Centoni PE, Liunbruno GM, Molfettini P, Audzjoniene J, Mokvist K, Sojka BN, Norda R, Ramlow W, Blaha M, Evergren M, Tomaz J. World apheresis registry data from 2003 to 2007, the pediatric and adolescent side of the registry. *Transfus Apher Sci*. 2008 Dec;39(3):255-60.