

# Atypický hemolyticko-uremický syndrom asociovaný s graviditou

## Pregnancy-associated atypical hemolytic-uremic syndrome

FRANTIŠEK ŠIMČÍK

*Alergomed s.r.o., Třinec  
Dětské lékařství, Městská nemocnice Ostrava*

### SOUHRN

Atypický hemolyticko-uremický syndrom patří do kategorie vzácných poruch regulace alternativní cesty komplementu. Je definován triádou mikroangiopatická hemolytická anemie, trombocytopenie a akutní poškození ledvin. Podkladem pro vznik atypického hemolyticko-uremického syndromu je genetická predispozice, kdy dochází k mutacím v genech pro regulaci komplementu nebo přítomnost protilátek proti složkám komplementu. Heterozygotní mutace v regulačních proteinech komplementu nemusejí být vždy fenotypicky aktivní a vyžadují určitý vyvolávající faktor k manifestaci onemocnění. Spektrum etiopatogenetických činitelů onemocnění se s možnostmi podrobnější diagnostiky dynamicky rozvíjí. Rychlé stanovení diagnózy má zásadní význam pro léčbu a prognózu onemocnění. Článek uvádí kazuistiku sedmnáctileté dívky s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem se vznikem v průběhu gravidity.

**Klíčová slova:** atypický hemolyticko-uremický syndrom, hemolytická anemie, gravidita, komplement

### SUMMARY

Atypical hemolytic-uremic syndrome belongs to the category of rare alternative pathway complement dysregulation. It is defined by the triad microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. Genetic mutations in complement regulation genes or presence of antibodies against complement parts are the essence of syndrome. Heterozygous mutations in complement regulatory proteins may not always be phenotypically active and require a certain triggering factor for disease manifestation. The list of etiopathogenetic factors is developing dynamically with the possibilities of more detailed diagnostics. Rapid diagnosis is a key for treatment and prognosis. The article presents a case report of a 17 year old girl with atypical hemolytic-uremic syndrome that developed during pregnancy.

**Key words:** atypical hemolytic-uremic syndrome, hemolytic anemia, pregnancy, complement

### Úvod

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) patří mezi raritní, život ohrožující onemocnění se systémovými projevy a s nepříznivou prognózou. Tvorbí 5–10 % všech případů hemolyticko-uremického syndromu (1). Jeho podstatou je dysregulace alternativní cesty komplementu, která vede k aktivaci a zánětlivému poškození endotelu. Následný protrombotický a prokoagulační stav způsobuje systémovou trombotickou mikroangiopatii (TMA), která byla před zavedením inhibitorů terminálního komplementu do léčby příčinou konečného stadia poškození ledvin a extrarenálních komplikací u více než poloviny pacientů (2, 3, 4). Nejčastější extrarenální projevy vyskytující se u aHUS jsou shrnuty v tab. 1.

Vzhledem k tomu, že v současnosti neexistuje časné a přímé vyšetření, je onemocnění stále spojeno s vysokou morbiditou a mortalitou (5, 6). Diagnostika je stanovena přítomností mikroangiopatické hemolytické anemie, trombocytopenie a renální insuficience u pacienta s aktivitou ADAMTS13 >10 % a negativním shiga toxinem (7).

Atypický hemolyticko-uremický syndrom spojený s graviditou (pregnancy-associated atypical hemolytic-uremic syndrome; p-aHUS) je zvláštní formou TMA, která je výsledkem nekontrolované aktivity komplementu v těhotenství nebo v poporodním

období. Incidence onemocnění je jeden případ na každých 25 000 těhotenství a představuje 7 % všech aHUS a 20 % případů u žen (3). Od počátku 90. let bylo základem léčby podávání infuzí mražené plazmy (PI) nebo výměnné plazmaferézy (PE); (8). Léčebným průlomem se stalo farmakologické ovlivnění blokády terminálního komplementu. Eculizumab je první humanizovaný monoklonální inhibitor terminálního komplementu, schválený v roce 2011 Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA, Food and drug administration). Eculizumab se váže s vysokou afinitou k C5 složce komplementu, zastavuje tak její štěpení na C5a a C5b, a tím brání tvorbě terminálního komplementového komplexu C5b-9. Dochází tak k inhibici komplementem zprostředkovaného poškození endotelu a vzniku TMA. Před zavedením terapie rekombinantních protilátkových inhibitorů C5 složky komplementu do praxe (eculizumab a ravulizumab) zemřelo nebo dospělo do konečného stadia selhání ledvin do jednoho roku od stanovení diagnózy 50 % pacientů. C5 inhibitory snížily toto číslo na 15 % (7, 8, 9).

### Popis případu

Pacientka ve věku 17 let byla přijata na gynekologické oddělení ve 37. gestačním týdnu pro počínající děložní činnost. Při vstupním gynekologickém vyšetření byl zjištěn mrtvý plod. Jednalo se o první

**Tab. 1:** Extrarenální manifestace aHUS (převzato a upraveno z (4))

Postižený orgán	Klinické projevy
Centrální nervový systém	Podrážděnost, ospalost, křeče, kóma Encefalopatie Diplopie, kortikální slepota Hemiparéza, hemiplegie
Kardiovaskulární systém	Kardiomyopatie, myokarditida, Srdeční selhání, Stenookluzivní postižení koronárních tepen, infarkt myokardu
Periferní cévy	Gangrenózní léze aker končetin
Respirační systém	Plicní hemoragie
Gastrointestinální systém	Pankreatitida – kolitida, průjmy Gastrointestinální krvácení Jaterní cytolyza
Muskuloskeletální systém	Rhabdomyolýza

graviditu po spontánní koncepci se zcela fyziologickým průběhem, dívka přiznala kouření během těhotenství. Osobní anamnéza byla také zcela negativní. Dosud byla zdravá, neužívala žádnou trvalou medikaci. Ve vstupním krevním obraze (KO) byla zjištěna mírná anemie (hemoglobin (Hb) 96 g/l), trombocyty, parametry koagulace a biochemický panel bez patologie.

Za tři hodiny po přijetí pacientka porodila mrtvý plod, chlapce. Základní klinické vyšetření neprokázalo vývojovou vadu či jinou patologii, plod byl bez známek macerace. Současně během porodu byla zjištěna parciální abrupce placenty, masivní retroplacentární koagulum (cca 350 ml), peripartální ztráta krve byla odhadována na dalších 400 ml.

V poporodním období pacientka udávala mírné bolesti v podbřišku, byla ventilačně i oběhově stabilizovaná. Na poporodním ultrazvuku (UZ) břicha byla děloha kontrahovaná, lochia odcházela přiměřeně. V kontrolních laboratorních odběrech, které provedeny 8 hodin po porodu, bylo zjištěno prohloubení anemie s Hb 53 g/l, trombocytopenie  $89 \times 10^9$ . Současně byla verifikována hypoalbuminemie (25 g/l), zvýšená hodnota laktátdehydrogenázy a elevace kreatininu na 202  $\mu\text{mol/l}$  a kyseliny močové na 455  $\mu\text{mol/l}$ . Anemie a koagulopatie byly korigovány podáním transfuze erymasy a mražené plazmy. Gynekologem byl diferenciatně diagnosticky

zvažován HELLP syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Plateles) nebo preeklampsie.

Od třetího dne hospitalizace byly u pacientky zaznamenávány patologické hodnoty krevního tlaku, došlo k rozvoji perimaleolárních otoků a mikroskopické proteinurie, diuréza zůstala trvale v normě. Laboratorně došlo k částečné úpravě krevního obrazu, renální parametry se však setrvale zhoršovaly. Vybrané laboratorní parametry jsou uvedeny v tab. 2.

Čtvrtý den hospitalizace bylo doplněno pediatrické konsilium s diagnózou non oligurického renálního selhání a vysloveno podezření na aHUS jako poporodní komplikaci. K další monitoraci a došetření byla dívka přeložena na oddělení pediatrické a resuscitační intenzivní péče. V laboratorních odběrech přetrvávala hemolytická anemie bez průkazu schistocytů, došlo k normalizaci hladiny trombocytů i leukocytů. Hodnoty C3, C4 komplementu v normě, hemopexin a haptoglobin negativní. Zánětlivé markery zůstávaly opakovaně nízké. Postupně dochází ke spontánnímu poklesu azotemie (maximální hodnota kreatininu 312  $\mu\text{mol/l}$ ), bez potřeby náhrady funkce ledvin. Dívka byla subjektivně zcela bez potíží. Byla potvrzena hypertenze, s maximem hodnot 170/84 mm Hg. Byla zahájena terapie urapidilem v kombinaci s diuretikem. Pro hyperurikemii byl nasazen alopurinol. Jako prevence tromboembolické nemoci aplikován nízkomolekulární heparin.

**Tab. 2:** Laboratorní parametry

Vývoj laboratorních parametrů v průběhu hospitalizace										
Den hospitalizace	1.	1.	2.	3.	4.	5.	7.	9.	12.	15.
Laboratorní hodnoty a referenční rozmezí										
Hemoglobin (120–160 g/l)	96	53	74	69	70	64	68	81	89	91
Trombocyty (150–400 $\times 10^9/l$ )	211	89	90	112	149	142	211	335	421	488
Laktátdehydrogenáza (2,1–3,7 $\mu\text{kat/l}$ )	4,9	6,5	6,1	4,6	5,6	6,9	4,6	4	3,6	
Urea (2,5–6,7 mmol/l)	3,7	7,6	8,2	11,3	12,7	12	8,8	6,4	5,8	
Kreatinin (49–90 $\mu\text{mol/l}$ )	65	202	239	318	299	277	188	110	93	
Kyselina močová (150–350 $\mu\text{mol/l}$ )	371	455	480	553	595	621	505	297	301	

Kardiologické vyšetření neprokázalo strukturální nebo funkční patologii, za pravou komorou byl zjištěn drobný perikardiální výpotek. Kontrolní gynekologické vyšetření bylo bez patologie. Otoky dolních končetin a perikardiální výpotek po nasazení medikace rychle regredovaly. Pro neuspokojivou kompenzaci tlaku krve dle 24hodinového monitoringu byl do terapie přidán blokátor kalciového kanálu. Dále již byla dívka normotenzní. Na UZ břicha zjištěna splenomegalie, při kontrolním vyšetření byla velikost sleziny upravena do normy. Zákonný zástupce dívky v průběhu hospitalizace odmítl provedení genetického vyšetření se zaměřením na diagnostiku aHUS. Dívka byla propuštěna do domácí péče 16. den hospitalizace.

K dalšímu sledování byla zařazena do nefrologické poradny. V kontrolních odběrech měsíc po propuštění bylo zjištěno hraniční snížení C3 složky komplementu (0,83 g/l) a mírné snížení exprese CD 46 (membránový proteinový kofaktor, MCP) – nálezy podporovaly úvahu o p-aHUS. Trvala sideropenická anemie, která byla korigována substitucí železa, ostatní parametry KO, biochemie i moči v normě. Dívka byla očkována pneumokokovou a meningokokovou vakcínou. V následném genetickém vyšetření (dovršila plnoletost a dala souhlas k vyšetření) byla potvrzena mutace v genech pro MCP a komplementový faktor H (CFH). Byly prokázány protilátky proti CFH (aCFH) v nízkém titru 40,7 aU/ml. Vzhledem k přítomnosti aCFH byla doplněna genetika CFH related genů, následně byly potvrzeny mutace v CFHR 1, 2 a 5.

Během sledování pacientka prodělala bronchopneumonii, 2× užívala antibiotika pro vysoce suspektivní infekci močových cest bez průkazu etiologického agens. Průběhy všech onemocnění byly nekomplikované. Sedm měsíců po primoatace onemocnění znovu otěhotněla. Vzhledem k relativně krátké době od předchozího porodu mrtvého plodu spojeným s p-aHUS bylo gynekologem indikováno ukončení

této gravidity. V současnosti je v klinické remisi onemocnění na antihypertenzní medikaci. 3,5 roku po proběhlé atace p-aHUS porodila fyziologického termínového novorozence. Průběh gravidity byl nekomplikovaný, k relapsu onemocnění u pacientky nedošlo.

## Diskuse

Hemolyticko-uremický syndrom spojený s infekcí Shiga-toxin produkující bakterii *Escherichia coli* představuje 85–90 % všech případů tohoto onemocnění. Většinu postižených tvoří pacienti do 5 let věku, incidence onemocnění se pohybuje mezi 2–3/100 000/rok (2, 10). Atypický HUS je vzácné onemocnění, tvoří 5–10 % případů HUS s incidencí 1–2/1 000 000/rok. Procentuální zastoupení v pediatrické i dospělé populaci je shodné, v dětském věku jsou častěji postiženi chlapci, v dospělosti více ženy. Výskyt aHUS spojeného s graviditou se v literatuře uvádí okolo 7 % ze všech forem aHUS (6, 11). V literatuře je zmiňováno, že až 80 % pacientek s p-aHUS mělo před porodem v anamnéze HUS (12). Existují dvě formy této nemoci nemocí související s graviditou. První z nich se vyvíjí jako raritní komplikace preeklampsie a většinou po porodu dochází ke kompletní remisi onemocnění. Největší riziko vzniku je spojeno s druhou graviditou. Druhá, častější forma onemocnění se vyvíjí po porodu, tvoří až 73–79 % případů p-aHUS a je spojena s 50–60% mortalitou (3, 12). Velmi častým následkem u přeživších je hypertenze a postižení ledvin (11, 13). Naše pacientka, i když patřila do druhé skupiny, měla mírnější průběh onemocnění s perzistující hypertenzí, bez vývoje chronického poškození ledvin. Průběh těhotenství a dopad p-aHUS na plod je velmi různorodý. Jsou popisovány porody živých termínových novorozenců, předčasných porodů i mrtvorozených plodů. Data jsou omezená, jednotlivé studie zmiňují pouze jednotlivé případy, kdy výsledky mohou být ovlivněny malým

**Tab. 3:** Souhrn genetických nebo získaných abnormit komplementu spojených s aHUS (převzato a upraveno z (15))

Abnormity funkce faktorů souvisejících s komplementem a jejich vztah s aHUS			
		Frekvence výskytu u aHUS (%)	Vliv mutace na aktivitu faktoru
Regulátory komplementu	CFH	20–30 %	snížená
	CFI	4–8 %	snížená
	MCP	8–10 %	snížená
	Anti-CFH protilátky	5–20 %	snížená
Aktivátory komplementu	C3	4–8 %	zvýšená
	CFB	<1–4 %	zvýšená
Mutace související s koagulací a jejich vztah k aHUS			
	THBD	3–5 %	snížená aktivita kofaktorů
	DGKE	8,00 %	upregulace protrombotických faktorů a aktivace trombocytů *
	PLG	–	snížená fibrinolytická aktivita *
Jiné	INF2	–	*

CFH – komplementový faktor H; CFI – komplementový faktor I; MCP – membránový kofaktorový protein; C3 – C3 složka komplementu  
 CFB – komplementový faktor B; THBD – thrombomodulin, DGKE – diacylglycerolkináza epsilon; PLG – plasminogen, INF – invertovaný formin 2  
 \*patologický mechanismus aHUS způsobený variantami DGKE, PLG, INF 2 nebyl dobře popsán

počtem pacientů v souboru. Podle rakouské databáze TMA autoři dokonce vzhledem k velmi dobrému fetálnímu outcomu u prenatalních epizod aHUS avizují, že výsledky těhotenství s aHUS jsou mnohem lepší, než je běžně uváděno (14). U naší pacientky se domníváme, že na mrtvorozenost kromě aHUS měla zásadní vliv abrupce placenty a možné zhoršení mikrocirkulačních podmínek u matky kuřačky.

Podstatou aHUS je dysbalance mezi aktivátory a regulátory alternativní cesty komplementu ve prospěch aktivátorů. Tato nerovnováha může mít genetický původ, vzácněji k ní dochází v přítomnosti protilátek proti složkám komplementu. Nejčastěji se vyskytují mutace v genech pro CFH, komplementové faktory I (CFI) a B (CFB), které zpravidla signalizují závažnější průběh choroby. Prognosticky méně závažné bývají mutace pro MCP a thrombomodulin (6). Následné genetické vyšetření u naší pacientky prokázalo vícečetné komplementové mutace a přítomnost aCFH protilátek v klinicky nevýznamném titru. Kompletní přehled genetických mutací spojených s aHUS je uveden v tab. 3.

Literární zdroje uvádějí přítomnost genetických mutací u 50–60 % pacientů s aHUS. Penetrace je udávána mezi 40–50 % a ukazuje spíše predispozici než kauzalitu. Vznik klinicky významného onemocnění vyžaduje spouštěč amplifikující komplement, jako je gravidita, infekce, operace, nádorové onemocnění nebo autoimunita (1, 6, 7).

Diagnostika p-aHUS je nesnadná, protože může napodobovat jiné stavy zjištěné v graviditě nebo poporodním období. Společné příznaky vykazuje těžká preeklampsie s HELLP syndromem, trombotická trombocytopenická purpura a akutní těhotenská steatóza (1). Existují však drobné klinické rozdíly, které pomáhají při diferenciální diagnostice. Pro p-aHUS svědčí spíše poporodní manifestace, výrazná renální dysfunkce, relativně mírná trombocytopenie a neurologické postižení (12). Důležité je na toto raritní onemocnění myslet, u naší pacientky bylo podezření na p-aHUS vysloveno až pediatrem.

Úvodními léčebnými modalitami u dospělých zůstává podávání infuzí mražené plazmy (PI) nebo výměnné plazmaferézy (PE), ačkoliv ani jedna z metod neřeší základní příčinu onemocnění, kterou je patologie komplementu. Naše pacientka měla od počátku mírnější příznaky onemocnění, navíc diagnóza p-aHUS byla zvažována až od čtvrtého dne hospitalizace. Byla léčena podáním jedné jednotky PI, poté se již hematologické a renální parametry postupně normalizovaly, proto další specializovaná terapie (PE, terapie rekombinantními protilátkovými inhibitory C5 složky komplementu) nebyla indikována.

Výměnná plazmaferéza je výhodná u pacientů se srdečním nebo renálním selháním, kde množství plazmy, které je možné podat, omezené. Léčba se zpravidla zahajuje do 24 hodin od stavení diagnózy a zahrnuje denní výměny. Obvykle je podáván 1,5násobek plazmy (60 ml/kg) po dobu nejméně 5 dní a do počtu krevních destiček na  $100 \times 109$  a schistocytů 2 % po dobu 2 dní. Následují výměny obden a poté dvakrát týdně. Studie ukazují, že empirická terapie PE a PI u pacientů s aHUS nemusí

být adekvátní k dosažení hematologické a renální remise u 60–75 % pacientů. Jsou rovněž spojeny s vyšším rizikem progresivního poškození ledvin (4, 6, 7). V případě, že pacient nevykazuje normalizaci hematologických a renálních parametrů po 5–7 dnech, nebo je léčba spojená s nežádoucími účinky (nejčastěji komplikace plynoucí z katetrizace centrálního žilního řečiště – až 31 % (4)), je doporučeno pacienta převést na eculizumab. Ten je lékem první volby u pediatrických pacientů. Jeho včasné podání významně zlepšilo prognózu dětí s aHUS. Potvrzení genetické příčiny není před podáním nutné. Remise základního onemocnění dosáhne na léčbě eculizumabem 90 % pacientů. Vzhledem k blokádě terminální cesty komplementu je u takto léčených pacientů zvýšené riziko infekčních komplikací. Proto je nutné nasadit antibiotickou profylaxi a pacienty očkovat proti meningokokovým onemocněním (16). V současnosti je jednou z nejdiskutovanějších otázek týkajících se použití eculizumabu u aHUS délka léčby. Ačkoli k aktivaci alternativní dráhy komplementu dochází prakticky u všech pacientů během akutní fáze aHUS, bez ohledu na přítomnost vzácných variant genů komplementu, není jasné, zda tato aktivace přetrvává u všech pacientů během remise a zůstává klinicky relevantní. Faktorů ovlivňujících úvahu lékaře o ukončení léčby je více, patří sem např. pominutí vyvolávající příčiny onemocnění, riziko infekce opouzdřenými patogeny na medikaci (oproti zdravé populaci více než 2 000násobné), nežádoucí účinky léčby (některé studie naznačují hepatotoxicitu eculizumabu) a samozřejmě vysoké náklady na léčbu. Proti vysazení eculizumabu stojí riziko znovuvzplanutí onemocnění s možností vývoje akutního či chronického poškození ledvin a kardiovaskulárních nebo neurologických komplikací. Riziko relapsu po ukončení léčby je udáváno mezi 25–30 %, ale až 50 % u pacientů se vzácnou variantou alespoň v jednom komplementovém genu (6, 7, 17). Zdá se, že patogenní mutace v CFH a MCP jsou spojeny s vyšší pravděpodobností recidivy (8).

## Závěr

Atypický hemolyticko-uremický syndrom spojený s graviditou je raritní onemocnění s potenciale fatálními následky. Tento syndrom je nutno zvažovat zejména v přítomnosti trombotické mikroangiopatie spolu s trombocytopenií a akutním poškozením ledvin. Genetické vyšetření abnormit komplementu může potvrdit diagnózu, ale jeho dokončení trvá mnoho týdnů a pro řešení akutního stavu zpravidla nebývá užitečné. Při podezření na tuto diagnózu je základem léčby podávání infuzí mražené plazmy nebo použité výměnné plazmaferézy. Na zvážení je podávání monoklonální protilátky eculizumab, které zlepšuje renální a hematologickou prognózu.

### Poděkování:

Děkuji MUDr. Alici Nogolové, Ph.D., MBA, za její laskavost, čas a odbornou konzultaci, kterou mi poskytl k této práci.

**Prohlášení o střetu zájmů:**

*Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.*

**LITERATURA**

1. Saad A, Roman J, Wyble A, et al. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Perinatol Reports* 2016; 6:125-128.
2. Fakhouri F, Zuber J, Freméaux-Bacchi V, et al. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017; 390:681-696.
3. Huerta A, Arjona E, Portoles J, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2018; 93:450-459.
4. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Therap Apher Dial* 2019; 23:4-21.
5. Grand'Maison S, Lapinsky S. Insights into pregnancy associated and atypical hemolytic uremic syndrome. *Obstetric Med* 2018; 11:137-140.
6. Ryšavá R. Atypický hemolyticko-uremický syndrom a současné názory na jeho léčbu. *Interní Med* 2017; 19:116-124.
7. Brodsky, RA. Eculizumab and aHUS: to stop or not. *Blood* 2021; 137:2419-2420.
8. Wijnsma, KL, Duineveld C, Wetzels JFM, et al. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol* 2019; 34:2261-2277.
9. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol* 2019; 20:125
10. Zieg J. Hemolyticko-uremický syndrom u dětí. *Pediatr Praxi* 2020; 21:311-314.
11. Freméaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Amer Soc Nephrol* 2013; 8:554-562.
12. Gately R, San A, Kurtikoti J, et al. Life-threatening pregnancy-associated atypical haemolytic uraemic syndrome and its response to eculizumab. *Nephrology* 2017; 22:32-35.
13. Demir, E, Yazici H, Ozluk Y, et al. Pregnant woman with atypical hemolytic uremic syndrome delivered a healthy newborn under eculizumab treatment. *Case Rep Nephrol Dial* 2016; 6:143-148.
14. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:1237-1247.
15. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, et al. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J AtheroThrom* 2019; 26:99-110.
16. Zieg J, Skálová S. Dětská nefrologie do kapsy. Praha: Mladá fronta, 2019; 283-302.
17. Fakhouri F, Fila M, Provot F, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Amer Soc Nephrol* 2017; 1:50-59.

*MUDr. František Šimčík*

*Alergomed, s r.o.*

*Dětské lékařství, Městská nemocnice Ostrava*

*e-mail: frantisek.simcik@alergomed.cz*

*Obdrženo: 12. 1. 2024*

*Revidováno: 6. 2. 2024*

*Přijato k tisku: 25. 3. 2024*