

Síndrome hemolítico urémico secundario a *Streptococcus pneumoniae*. Reporte de un caso clínico

Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. Case report

Rafaela Salveraglio Hernández de Souza¹, Emilia Alonso Zurmendi¹, Federica Badía de Ferrari¹, Mónica Pujadas¹ y Catalina Pérez¹

¹Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Declaración de conflictos de interés: Declaramos no tener conflicto de interés.

Fuente de financiamiento: Los autores no cuentan con financiamiento externo.

Recibido: 27 de junio de 2023 / Aceptado: 17 de octubre de 2023

Resumen

El síndrome hemolítico urémico secundario a *Streptococcus pneumoniae* (SHU-Sp) es una complicación poco frecuente de las enfermedades invasoras por *S. pneumoniae*. Presenta una alta morbimortalidad, con requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, terapia de sustitución de la función renal de inicio precoz y más prolongada, así como mayores complicaciones a largo plazo, comparado con las formas secundarias a infección entérica por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga. Presentamos el caso clínico de una preescolar de dos años, previamente sana, vacunada con tres dosis de PCV13, que desarrolló una insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica y plaquetopenia, en el contexto de una neumonía con empiema y bacteriemia por *S. pneumoniae*.

Palabras clave: Síndrome hemolítico urémico; *Streptococcus pneumoniae*; insuficiencia renal; anemia; plaquetopenia; neumonía.

Abstract

Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome (Sp-HUS) is an uncommon complication of invasive pneumococcal infections. Patients with Sp-HUS have a higher mortality and long term morbidity than those due to HUS from Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections (STEC-HUS). They often require more red blood cells and platelet transfusions, and early initiation of renal substitution therapy, presenting a higher rate of arterial hypertension and chronic renal disease in the long term, compared to STEC-HUS. We report a healthy 2 year-old infant, vaccinated with three doses PCV13, that developed acute renal failure, hemolytic anemia and thrombocytopenia in the course of a complicated pneumococcal pneumonia with empyema and bacteremia.

Keywords: Hemolytic uremic syndrome; *Streptococcus pneumoniae*; renal failure; anemia; thrombocytopenia; pneumonia.

Introducción

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una forma de microangiopatía trombótica sistémica, que se define por la tríada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e injuria renal aguda¹. Las lesiones histológicas del SHU se caracterizan por una microangiopatía trombótica (MAT) sistémica, que afecta preferentemente a los vasos intrarrenales^{2,3}. Es una de las principales causas de insuficiencia renal aguda en la infancia⁴.

Las etiologías son variadas, con distintas formas de presentación, manejo y pronóstico. Existen múltiples clasificaciones de las MAT, siendo actualmente un tema de debate en la comunidad científica como

consecuencia de la mayor comprensión de la fisiopatología de estas entidades^{2,3}. La forma más frecuente, presente en alrededor del 90% de los casos, corresponde al SHU secundario a infecciones entéricas por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC-SHU) o SHU típico. El otro 10% solía englobarse bajo el nombre de SHU atípico (SHUa)⁵. En el SHUa los fenómenos de MAT son consecuencia de la desregulación de la vía alternativa del complemento sobre las superficies celulares, identificándose factores genéticos con mutaciones en las proteínas del sistema del complemento. Además, se incluyen las MAT secundarias asociadas con infecciones invasoras por *Streptococcus pneumoniae* y virus como influenza H1N1¹⁻⁵ y causas no infecciosas como enfermedades autoinmunes, quimioterapia, tumores, y trasplantes

Correspondencia a:

Rafaela Salveraglio Hernández de Souza
rafaelasalve@gmail.com

de órganos^{1,5,6}. También en esta clasificación se incluyen casos con solapamiento de distintas entidades, en los que la disregulación del complemento tiene también probablemente un rol en los SHU-Sp^{2,3}.

Streptococcus pneumoniae causa aproximadamente 40% de los SHUa, y representa 5-15% de todos los casos de SHU^{3,7}. Su prevalencia es mayor en menores de dos años, y se presenta con mayor frecuencia asociada a neumonía complicada o meningitis⁸.

Presentamos el caso clínico de un SHU secundario a una infección invasora por *S. pneumoniae* en una preescolar de dos años asistida en un Hospital Pediátrico de Referencia de Uruguay.

Caso clínico

Preescolar de 2 años, sexo femenino, previamente sana, con tres dosis de vacuna conjugada neumocócica 13-valente (a los 2 y 4 meses y refuerzo a los 12 meses). Presentó una historia de cinco días de fiebre, tos catarral, vómitos y dolor abdominal; a los que se agregó anorexia, y dificultad respiratoria.

En el Departamento de Emergencia se encontraba pálida, febril, con polipnea 45 por min, con quejido espiratorio y tiraje intercostal; taquicardia 135 por min; saturación de oxígeno al aire de 93%; presión arterial normal. Presentaba crepitantes y disminución de la entrada de aire en base y tercio medio de hemitórax izquierdo, con matidez a la percusión. El resto del examen no mostraba alteraciones.

Se confirmó el diagnóstico de pleuroneumonía en la radiografía de tórax (Figura 1), por lo que inició terapia antibacteriana con ceftriaxona.

Los exámenes de laboratorio evidenciaron una anemia con hemoglobina 7,8 g/dl, plaquetopenia con

12.000 céls/mm³, y alteración de la función renal con azoemia 1,8 mg/dl y creatinina 2,7 mg/dl, que sugirió el diagnóstico de SHU.

Ingresó a Unidad Cuidados Intensivos (UCI), requiriendo ventilación mecánica invasiva, y soporte inotrópico vasopresor. Se inició terapia de sustitución de la función renal por hemodiálisis; y se transfundieron glóbulos rojos y plaquetas.

Se realizó drenaje pleural con instalación de tubo; el estudio del líquido pleural mostró glucosa 0,02 g/l y lactato deshidrogenasa (LDH) 7567 U/l, con abundantes neutrófilos y macrófagos en la citología, característicos de empiema.

Evolucionó con un aumento de reactantes de fase aguda, con una proteína C reactiva hasta 441 mg/l. Estudios adicionales revelaron la presencia de esquistocitos en frotis de sangre periférica; descenso de Hb hasta 5,9 mg/dl; hepatograma con aumento de la LDH 5534 U/l; bilirrubina aumentada de 3,57 mg/d; hipoalbuminemia de 2,4 g/dl; alteraciones en la coagulación con tiempo de protrombina 19,1 seg APTT 167 seg fibrinógeno 814 mg/dl y dímero D: 10 mg/l. El test de Coombs directo fue positivo; y la complementemia fue normal.

Hubo aislamiento de *S. pneumoniae* en hemocultivos (identificación por técnica de aglutinación en látex y prueba por difusión en disco), con CIM por E-test a penicilina 0,016 µg/ml y ceftriaxona 0,016 µg/ml. Se confirmó un serotipo 3 (Laboratorio de Referencia del Departamento de Laboratorios de Salud Pública). También se detectó en el líquido pleural por técnicas moleculares FilmArray ME Panel Multiplex PCR (BioFire®, Biomerieux).

Permaneció un mes en UCI, en anuria por nueve días, requiriendo terapia de reemplazo renal por 23 días: una semana de diálisis peritoneal y 16 días hemodiálisis. El máximo valor de creatinina alcanzado fue de 3,2 mg/dl, que normalizó al mes, y de azoemia de 2,1 mg/dl, que persistió en el límite superior de la normalidad. Evolucionó con cifras tensionales elevadas que se controlaron con nifedipina.

Se retiró el tubo de drenaje pleural a los 12 días y completó 10 días de ceftriaxona. Recibió 10 transfusiones de glóbulos rojos y 5 de concentrados de plaquetas.

Presentó una peritonitis médica a *Actinomyces naeslundii* sensible a penicilina, clindamicina y meropenem, identificado en el enriquecimiento del cultivo del líquido peritoneal (por técnica MALDI-TOF), que se trató con meropenem durante 18 días debido a la gravedad de la paciente.

Evolucionó con mejoría progresiva de la función renal, niveles de hemoglobina y cifras de presión arterial. En el seguimiento al alta, luego de 10 meses, la paciente ya se encontraba sin anemia, normotensa, persistiendo con albuminuria y cifras de función renal en el límite superior de la normalidad.

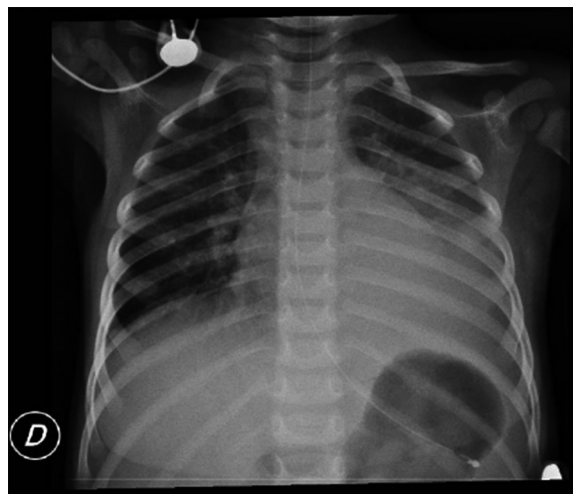


Figura 1: Radiografía de tórax niño de 2 años, neumonía neumocócica con empiema y síndrome hemolítico urémico (SHU-Sp).

Discusión

Uruguay tiene una incidencia de SHU de 4-5 casos cada 100.000 niños menores de cinco años⁹, similar a otros países latinoamericanos como Argentina (5,9 casos/100.000 niños menores de cinco años)¹⁰ y Chile (3,4 casos/100.000 menores de cinco años)¹¹.

En Uruguay existen escasos reportes de SHU no secundario a STEC, y ningún caso comunicado de SHU-Sp¹². La incidencia mundial estimada de SHU-Sp es de 0,015-0,065/100.000 menores de 17 años¹³. Se estima que 0,4 a 0,6% de los pacientes con enfermedad invasora neumocócica (EIN) desarrollarán SHU³. El 72% de los SHU-Sp están asociados a neumonía, 29% a meningitis, y 5% a ambas¹⁴.

Como en este caso, se presenta con mayor frecuencia en niños bajo los dos años y en meses de invierno, asociado a la incidencia de infección neumocócica¹⁵.

La fisiopatología del SHU-Sp no ha sido completamente dilucidada. Uno de los mecanismos propuestos es que la neuraminidasa liberada por *S. pneumoniae* eliminaría el ácido neuramínico que cubre el antígeno de Thomsen-Friedenreich (antígeno T) presente en hematíes, plaquetas, células endoteliales glomerulares y hepatocitos¹⁶. Una vez expuesto el antígeno T, la inmunoglobulina M previamente formada reacciona e inicia la cascada proinflamatoria con activación del complemento causando hemólisis, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda^{4,15}. Se describe una mayor actividad de la neuraminidasa en las meningitis neumocócicas, planteándose una exposición mayor y más temprana del antígeno T al sistema nervioso central, lo cual ha sido vinculado a una mayor gravedad y mortalidad de los casos de SHU-Sp, en relación a los asociados a STEC^{3,4,8}. Además, se sugiere una susceptibilidad genética, existiendo haplotipos de riesgo, en los que la infección neumocócica gatilla la activación del complemento para el desarrollo del SHU⁷.

Se han propuesto ciertos criterios clínicos del SHU-Sp. Scobell y cols.³ proponen incorporar, además del diagnóstico de SHU y la detección de *S. pneumoniae*, la evidencia de activación del antígeno T y, entonces, de la neuraminidasa neumocócica. La prueba de Coombs positiva sería un indicador de esta activación, permitiendo diferenciarlo de la coagulación intravascular diseminada en los pacientes con sepsis⁴, aunque puede no estar presente en todos los casos³. En este reporte, la paciente presentó un SHU con la tríada clásica, aislamiento de *S. pneumoniae* en hemocultivos y test de Coombs positivo.

Todos los serotipos de *S. pneumoniae* presentan actividad de neuraminidasa capaz de exponer el antígeno T, aunque solo algunos podrían presentar mayor probabilidad de desarrollar SHU. En la era pre-vacunal los serotipos más identificados eran: 3, 6B, 8, 9V, 14, 19 y 23F¹⁷. Luego de la introducción de las vacunas

conjugadas neumocócicas (PCV) 7 y 13-valentes, se observó un descenso en las enfermedades invasoras por *S. pneumoniae*, sin embargo, habría un aumento en los casos de SHU-Sp¹⁷⁻¹⁹. La mayoría de los casos comunicados de SHU-Sp han sido causados por serotipos no vacunales, aunque se han descrito casos por serotipos 19A y 3^{7,17,20}. No se han observado diferencias de evolución y pronóstico entre los serotipos^{3,4,20}.

En Uruguay se incorporó la vacuna PCV7 desde 2008 y PCV13 en 2010, logrando un descenso significativo de la enfermedad neumocócica invasora. Se realiza además una vigilancia activa de las neumonías y neumonías neumocócicas complicadas, donde el serotipo 3 es el más frecuentemente identificado en los casos de neumonía necrosante y empiema neumocócico¹⁸.

El desarrollo de una infección grave por un serotipo vacunal en un niño correctamente vacunado podría suponer una inmunodeficiencia, lo que no fue considerado en nuestra paciente, tratándose de una niña previamente sana, sin antecedentes de infecciones. Asimismo, el serotipo 3 aislado presenta características biológicas únicas que lo tornan más resistente a la fagocitosis *in vitro*. La respuesta inmune específica para el serotipo 3, inducida por las vacunas conjugadas, difiere de la alcanzada para los otros serotipos contenidos en la vacuna. Si esta menor inmunogenicidad significa una menor efectividad, aún no se ha determinado²¹.

El tratamiento del SHU-Sp se basa en tres pilares: inicio oportuno de terapia de sustitución de la función renal, transfusión de plaquetas y glóbulos rojos “lavados”, e inicio precoz de antimicrobianos^{3,4,7,13}. Los hemoderivados “lavados” se utilizan para evitar la posibilidad de que el plasma contenga inmunoglobulinas frente al antígeno T que pudiera agravar las manifestaciones clínicas⁸. Esta paciente recibió en total 10 transfusiones de glóbulos rojos, mayor a otros casos reportados¹⁴, aunque no recibió hemoderivados “lavados”.

Como en el SHU se sugiere la activación de la vía alternativa del complemento, ésta se ha propuesto como un posible objetivo terapéutico. Eculizumab, anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, se une a la porción C5 del complemento, y bloquea su “clivaje” a C5a y C5b, evitando la generación de la cascada pro-inflamatoria. Desde su aprobación en 2011, se ha observado una mejoría más rápida de la función renal y del proceso trombótico microangiopático, que se mantiene a largo plazo, en pacientes con o sin mutaciones identificadas del complemento¹⁷. El hecho de que el bloqueo del complemento con eculizumab se asocie con una respuesta clínica favorable y una reversibilidad de la MAT, sugiere que la desregulación del complemento de base no genética tiene probablemente un papel importante en muchos casos de MAT secundarias, predisponiendo a los pacientes a su desarrollo². Se ha descrito su uso en SHU-Sp, mostrándose

como una terapia prometedora⁷. Scobell y cols. sugieren la terapia con eculizumab en casos graves de SHU-Sp con concentraciones reducidas de C3³.

See y cols.²² comunicaron el uso precoz de eculizumab en una paciente de 2 años con SHU-Sp, que, si bien presentaba una disminución en los valores de C3 y C4, no se detectaron mutaciones a nivel del complemento. A partir del tercer día de la primera dosis de eculizumab presentó un aumento de plaquetas, descenso en los niveles de LDH, disminución de los requerimientos transfusionales y mejoría progresiva en la función renal, requiriendo 15 días de diálisis. Holle y cols.⁷ describieron el uso de eculizumab en dos pacientes de 18 y 27 meses de edad con SHU-Sp por el serotipo 3. Ambos tenían descenso de C3, y, si bien no se detectaron anomalías genéticas a nivel de los genes reguladores del complemento, sí se detectó en ambos el haplotipo MCP-H2, asociado a un mayor riesgo de SHU hereditario. También presentaron aumento de plaquetas y descenso de los niveles de LDH en los primeros días posteriores a su administración, con duración de diálisis de 31 y 25 días; respectivamente.

En Uruguay no se ha reportado el uso de eculizumab en SHU, dado su difícil acceso y alto costo. En el presente caso, si bien la paciente no presentaba alteraciones en los niveles del complemento (C3 y C4 normales), no se buscaron mutaciones específicas, y el tratamiento fue dirigido a la infección invasora por *S. pneumoniae* y al SHU secundario a la misma, presentando una evolución similar a la descrita en las series de casos. De haber estado disponible, nuestro paciente podría haber sido candidata a terapia con eculizumab.

Los pacientes con SHU-Sp tienen una mortalidad a largo plazo superior al 10% (5% en STEC-SHU), 10% progresan a enfermedad renal terminal y 16% a enfer-

medad renal crónica (ERC)²³. Se sugiere que uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de ERC es el requerimiento de más de 20 días de diálisis⁸.

Nuestra paciente presentó una enfermedad neumocócica grave con una estadía prolongada en la UCI. Permaneció en anuria por 9 días y 23 días en diálisis, con estabilización de su función renal al mes del ingreso, permaneciendo con proteinuria persistente.

Conclusiones

El SHU-Sp es una enfermedad poco frecuente, con un curso clínico más grave y de mayor mortalidad que otras formas de SHU. Es necesario un alto índice de sospecha para un tratamiento oportuno de sustitución de la función renal y antibioticoterapia precoz. Se presenta un caso de una preescolar con una neumonía neumocócica grave por serotipo 3 complicada con empiema, con criterios diagnósticos de SHU, que presentó una enfermedad prolongada con buena evolución, aunque con compromiso renal persistente. La vacunación para *S. pneumoniae* sigue siendo la mejor estrategia de prevención de la enfermedad neumocócica invasora y sus complicaciones. Se requiere de mayor conocimiento de esta entidad y de las nuevas alternativas terapéuticas en estos pacientes.

Agradecimientos a: Dra. María Inés Mota Ciganda Prof. Agregada del Departamento de Bacteriología y Virología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; y Dra. Adriana Varela Médico microbiólogo, Laboratorio Microbiología, CHPR ASSE, Montevideo, Uruguay; por su apoyo en el diagnóstico microbiológico.

Referencias bibliográficas

- Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 60. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-60>
- Campistol J, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2015; 35: 421-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.005>
- Scobell R R, Kaplan B S, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020; 35: 1585-91. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04342-3>
- Niaudet P, Boyer G. Overview of hemolytic uremic syndrome in children. UpToDate 2022. Disponible: www.uptodate.com. Fecha de acceso: mayo 2023.
- Goodship T, Cook H, Fakhouri F, Fervenza F, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91: 539-51. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>
- Martínez de Azagra A, Iglesias M, Belda S. Microangiopatía trombótica. Síndrome hemolítico urémico. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2021; 1: 671-91. https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/46_microangiopatía_s_hemolitico_uremico.pdf
- Holle J, Habbig S, Gratopp A, Mauritsch A, Muller D, Thumfart J. Complement activation in children with *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 1311-5. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04952-w>
- Spinale J M, Ruebner R L, Kaplan B S, Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 203-8. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835d7f2c>
- Varela G, Schelotto F. Síndrome urémico hemolítico en Uruguay. Aspectos microbiológicos y clínicos, aportes para su conocimiento regional. *Rev Fac Cienc Salud UDES* 2015; 2: 25-30. <https://doi.org/10.20320/rfcsudes-201521-416>
- Ministerio de Salud de Argentina. Boletín epidemiológico nacional N° 630 SE 48 | 2022 [en línea] 2022. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recursos/boletin-epidemiologico-nacional-n-630-se-48-2022>. Fecha de acceso: septiembre 2023.
- Prado V, Cavagnaro F, Grupo de Estudio de

- Infecciones por STEC. Síndrome hemolítico urémico asociado a infección intestinal por *Escherichia coli* productora de shigatoxina (STEC) en pacientes chilenos: aspectos clínicos y epidemiológicos. Rev Chil Infectol 2008; 25: 435-44. <https://scielo.cl/pdf/rci/v25n6/art03.pdf>
- 12.- Ruibal M, Telechea H, Mercado S, Menchaca A. Tos convulsa, causa extraña de síndrome hemolítico urémico. Arch Pediatr Urug 2014; 85: 161-5. Obtenido de: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492014000300004&lng=es&tlng=es.
 - 13.- Veesenmeyer A F, Edmonson M B. Trends in US hospital stays for *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 731-5. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828b31c8>.
 - 14.- Lucarelli L, Alconcher L. Enfermedad invasiva asociada a neumococo y síndrome urémico hemolítico, nuevo serotipo. Arch Argent Pediatr 2020; 118: e305-e308. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e305>.
 - 15.- Apilánhez M, Areses R, Ruiz M, Ubetagoyena M, Latorre J. Síndrome hemolítico-urémico secundario a neumonía por *Streptococcus pneumoniae*. Anales de Pediatría 2002; 57: 378-9. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(02\)77944-7](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(02)77944-7).
 - 16.- Novak R W, Martin C R, Orsini E N. Hemolytic-uremic syndrome and T-cryptantigen exposure by neuraminidase-producing pneumococci: an emerging problem?. Pediatr Pathol 1983; 1: 409-13. <https://doi.org/10.3109/15513818309025872>.
 - 17.- Lawrence J, Gwee A, Quinlan C. Pneumococcal haemolytic uraemic syndrome in the post vaccine era. Arch Dis Child (Aus) 2018; 103: 957-61. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313923>.
 - 18.- Machado K, Badía F, Assandri E, Gutiérrez C, Motta I, Varela A, et al. Neumonía necrotizante en niños: 10 años de experiencia en un hospital pediátrico de referencia. Arch Pediatr Urug 2020; 91: 294-302. <https://doi.org/10.31134/ap.91.5.4>.
 - 19.- Kent A, Makwana A, Sheppard C L, Collins S, Fry N K, Heath P T, et al. Invasive pneumococcal disease in UK children < 1 year of age in the post-13-valent pneumococcal conjugate vaccine era: what are the risks now?. Clin Infect Dis 2019; 69: 84-90. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy842>.
 - 20.- Banerjee R, Hersh A L, Newland J, Beekmann S E, Polgreen P M, Bender J, et al. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome among children in North America. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 736-9. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182191c58>.
 - 21.- Lapidot R, Shea K M, Yildirim I, Cabral H J, Pelton S I. Characteristics of serotype 3 invasive pneumococcal disease before and after universal childhood immunization with PCV13 in Massachusetts. Pathogens 2020; 9: 396. <https://doi.org/10.3390/pathogens9050396>.
 - 22.- See J, Bou Matar R, Baloglu O, Latifi S, Talati R, Agarwal H S. Early initiation of eculizumab therapy for *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Blood Cancer 2021; 68: e28589. <https://doi.org/10.1002/pbc.28589>.
 - 23.- Copelovitch L, Kaplan B. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatric Nephrology 2008; 23: 1951-6. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0518-y>.