

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA ASSOCIADA COM *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EM PEDIATRIA: SÉRIE DE CASOS

Hemolytic uremic syndrome associated with *streptococcus pneumoniae* in pediatrics: a case series

Oscar Javier León Guerra^a , Ricardo Saul Galeano Rodríguez^a , William Javier Morales Camacho^{b,*} , Jessica Estefanía Plata Ortiz^b , María Alejandra Morales Camacho^c 

RESUMO

Objetivo: Descrever uma série de casos de quatro pacientes com síndrome hemolítico-urêmica por pneumococo em uma instituição de referência em Bogotá, Colômbia.

Descrição dos casos: Descrevemos os casos de quatro pacientes que apresentaram sintomas respiratórios e febre. Todos estavam em estado geral regular à admissão hospitalar e necessitaram de cuidados intensivos e suporte ventilatório. Na admissão, em três dos casos foi evidenciada a complicação pleuropulmonar. Isolamento de *Streptococcus pneumoniae* sensível à penicilina foi realizado em todos os casos. Os quatro pacientes precisaram de transfusão sanguínea e terapia de reposição renal durante a hospitalização. Nos testes laboratoriais, observou-se anemia, trombocitopenia grave, presença de esquizócitos em esfregaço de sangue periférico e hiperazotemia. Com esse quadro, o diagnóstico foi de síndrome hemolítico-urêmica associada à infecção por *S. pneumoniae*. Houve recuperação progressiva da função renal em três dos quatro pacientes, que tiveram alta após 36 dias de internação hospitalar, em média. Um paciente teve complicações vasculares trombóticas, resultando em duas amputações nas extremidades, e teve alta após 99 dias de internação, com necessidade de hemodiálise em dias alternados.

Comentários: A síndrome hemolítico-urêmica por *Streptococcus pneumoniae* é uma complicação rara, mas grave, da doença invasiva pneumocócica. A pneumonia complicada é a principal condição associada a essa entidade. Destaca-se o curto período em que esses casos foram apresentados, levando em conta a baixa incidência anual de síndrome hemolítico-urêmica.

Palavras-chave: Síndrome hemolítico-urêmica; *Streptococcus pneumoniae*; Insuficiência renal.

ABSTRACT

Objective: To describe a case series of four (4) patients with hemolytic uremic syndrome due to *Streptococcus pneumoniae* in a level four complexity institution in the city of Bogotá, D.C., Colombia.

Cases description: We describe cases of four patients who presented respiratory symptoms and fever. All four patients were in regular conditions on hospital admission, after which they required intensive care and ventilatory support. Upon admission, three cases showed evidence of pleuropulmonary complication. Penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* was isolated in all cases. All patients presented anemia, severe thrombocytopenia, schistocytes on peripheral blood smear, and hyperazotemia. They required blood transfusion and renal replacement therapy during their hospitalization. The patients were diagnosed with hemolytic uremic syndrome due to *S. pneumoniae*. Three of the four patients had a progressive recovery of the renal function and were discharged after an average of 36 days of hospital stay. The remaining patient had two amputations in the extremities due to thrombotic vascular complications and was discharged after 99 days of hospital stay, requiring hemodialysis every other day.

Comments: Hemolytic uremic syndrome due to *Streptococcus pneumoniae* is a rare but severe complication of invasive pneumococcal disease. Complicated pneumonia is the main condition associated with this entity. It is noteworthy the short period in which these cases were presented, considering the low annual incidence of the disease.

Keywords: Hemolytic-uremic syndrome; *Streptococcus pneumoniae*; Renal insufficiency.

*Autor correspondente. E-mails: wmoralesc@unbosque.edu.co/wmorales31@unab.edu.co (W.J.M. Camacho).

^aFundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colômbia.

^bUniversidad El Bosque, Bogotá, Colômbia.

^cUniversidad Antonio Nariño, Bogotá, Colômbia.

Recebido em 01 de março de 2018; aprovado em 08 de julho de 2018; disponível on-line em 08 de novembro de 2019..

INTRODUÇÃO

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é caracterizada pela tríade clássica de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal aguda.¹ Mais de 90% dos casos ocorrem após um processo infeccioso causado por cepas de *Escherichia coli*, que produzem a toxina tipo Shiga.¹ A SHU associada ao *Streptococcus pneumoniae* (SHU-Sp) é uma complicação não frequente, porém grave da infecção pneumocócica invasiva, descrita pela primeira vez por Fischer et al. em 1971.² Atualmente, é responsável por 5 a 15% de todos os casos de SHU no mundo.³⁻⁵ A incidência anual estimada é de 0,015 casos por 100.000 crianças entre 0 e 17 anos de idade.^{6,7} A evolução clínica costuma ser mais grave e está associada a um aumento da mortalidade.^{1,8} O tratamento da SHU-Sp é de suporte, com administração precoce de antibióticos, transfusão de sangue e terapia de substituição renal, conforme necessidade.^{1,3,8}

O objetivo deste artigo é descrever uma série de casos de quatro pacientes com SHU por infecção de pneumococo em uma instituição de nível quatro de complexidade na cidade de Bogotá, na Colômbia.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

CASO 1

Paciente do sexo masculino, 2 anos, previamente saudável, com histórico de febre há 2 dias associada a rinorreia e tosse, sem história recente de viagens ou contato com doenças infecciosas. Ao exame físico na admissão, sua condição era regular: taquicardia, taquipnéia, com retrações subcostais e hipoventilação na base pulmonar direita. Exames laboratoriais mostraram ausência de leucocitose ou neutrofilia, presença de trombocitopenia grave ($20.000/\text{mm}^3$), proteína C-reativa (PCR) elevada (318 mg/L) e painel viral respiratório negativo (vírus sincicial respiratório – VSR, adenovírus, influenza A e B). Radiografia de tórax mostrou pneumonia do lado direito com derrame pleural, levando ao início do tratamento antibiótico com ceftriaxona e clindamicina. A subsequente deterioração progressiva de seu quadro clínico exigiu suporte ventilatório e vasopressor. Durante sua permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sua condição progrediu para oligúria-anúria persistente associada à hiperazotemia. Foi iniciada terapia de reposição renal com hemofiltração venovenosa contínua. O tratamento da anemia e trombocitopenia grave incluiu múltiplas transfusões de hemoderivados. A cultura do líquido pleural foi positiva para pneumococos sensíveis.

Esfregaço de sangue periférico mostrou anisocitose e esquistócitos. O diagnóstico foi choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos de origem pulmonar por pneumonia, complicada por SHU, com presença de azotemia, trombocitopenia e

anemia hemolítica microangiopática. Foram realizadas lobectomia e decorticação devido à complicação pleuropulmonar. Durante sua permanência na UTI, o paciente apresentou deterioração infecciosa e recebeu meropenem e linezolida. Houve recuperação progressiva da diurese com normalização da função renal. Deixou a instituição em bom estado, com recuperação do estado clínico cerca de 50 dias após a admissão.

CASO 2

Paciente do sexo masculino, 18 meses de idade, sem histórico de doenças prévias, com queixa de tosse há 5 dias associada à febre e deterioração clínica progressiva, sem histórico recente de viagens ou contato com doenças infecciosas. Ao exame físico, o paciente apresentava-se muito irritável, com taquicardia, taquipnéia e hipoventilação difusa no campo pulmonar esquerdo, predominantemente em bases pulmonares, necessitando de oxigênio suplementar. Radiografia de tórax mostrou pneumonia multilobular. A ultrassonografia torácica foi compatível com empiema septado no hemitórax esquerdo. Na admissão, o hemograma estava normal e o paciente apresentava reagentes elevados de fase aguda (PCR: 326,6 mg/L). Foi internado devido à pneumonia complicada e iniciou tratamento antibiótico com ceftriaxona e clindamicina. Posteriormente, foi submetido à decorticação toracoscópica, que revelou líquido pleural purulento. Hemoculturas foram positivas para *Streptococcus pneumoniae* multissensível na admissão.

Cerca de 30 horas após a admissão, houve piora progressiva do estado hemodinâmico, com oligúria, edema generalizado e tendência à hipotensão, apesar das repetidas administrações de cristaloides. Foi transferido para a UTI com suporte ventilatório, vasopressor e inotrópico. À época, a criança apresentava anemia grave (Hb: 4 g/dL), baixa contagem de plaquetas ($15.000/\text{mm}^3$) e hipazonemia. Esfregaço de sangue periférico mostrou esquistócitos. Foi diagnosticado com SHU por infecção pneumocócica associada à disfunção de múltiplos órgãos. Iniciou-se terapia de reposição renal com hemofiltração venovenosa contínua. Durante a internação, apresentou complicação por infecção associada ao cateter central, que exigiu antibioticoterapia com cefepima após o isolamento de *Enterobacter cloacae*. O paciente melhorou lentamente e recebeu alta após 36 dias de internação.

CASO 3

Adolescente do sexo masculino, 16 anos de idade, com histórico de síndrome de Wiskott-Aldrich e esplenectomia prévia, apresentava queixa de febre há 2 dias associada a sintomas respiratórios superiores. Havia sido internado recentemente por pneumonia basal esquerda, que foi tratada com penicilina cristalina. O exame físico mostrou quadro clínico regular, hipotensão, má perfusão, taquicardia e sinais de desidratação

moderada. Foi internado com diagnóstico de choque séptico. Iniciou-se tratamento com fluidos e antibiótico (ceftriaxona). Exames laboratoriais iniciais mostraram acidose metabólica com níveis elevados de lactato, trombocitopenia leve ($115.000 /\text{mm}^3$) e esquistócitos no esfregaço de sangue periférico. Devido à insuficiência cardiorrespiratória, o paciente necessitou de ventilação mecânica e suporte inotrópico e vasopressor. As hemoculturas revelaram *Streptococcus pneumoniae* sensível. Durante a permanência hospitalar, o paciente apresentou múltiplas complicações devido a sangramento (hemorragia digestiva alta e hemorragia pulmonar), necessitando de transfusões repetidas, além de hiperazotemia progressiva e anúria persistente, necessitando de terapia renal substitutiva com hemofiltração. Lesões isquêmicas múltiplas foram documentadas nas extremidades, que progrediram para necrose. Também recebeu plasmaferese em cinco ocasiões. Em seu contexto clínico, o diagnóstico de microangiopatia trombótica por SHU foi considerado. Os níveis ADAMTS-13 foram medidos sem déficit adjacente ($>5\%$). Após estabilização hemodinâmica e respiratória, foi necessária a amputação supracondiliana do membro superior esquerdo e amputação transtibial do membro inferior direito. Recebeu alta hospitalar após 99 dias de internação, sem recuperação da função renal, necessitando de hemodiálise em dias alternados.

CASO 4

Paciente do sexo masculino, 9 meses de idade e sem história clínica significativa, foi admitido com febre há 5 dias e desconforto respiratório progressivo. Estava irritado na admissão, com taquipneia, dessaturações e retrações subcostais. Exames laboratoriais iniciais mostraram contagem normal de células sanguíneas; gases sanguíneos com acidose respiratória mista; reagentes de fase aguda elevada (PCR: $458,6 \text{ mg/L}$); radiografia de tórax mostrou envolvimento parenquimatoso multilobar direito associado a derrame pleural, confirmado por ultrassonografia. A terapia antibiótica foi iniciada com ceftriaxona e clindamicina. Posteriormente, foi submetido a decorticação toracoscópica direita. Os exames de controle clínicos e laboratoriais 48 horas depois mostraram anemia moderada (hemoglobina: $8,3 \text{ g/dL}$), trombocitopenia grave ($17.000 /\text{mm}^3$) e hiperazotemia, com sinais de sobrecarga hídrica e oligúria persistente, teste direto de Coombs e presença de esquistócitos e níveis aumentados de reticulócitos no esfregaço de sangue. Devido a uma hemorragia do trato digestivo durante sua internação, precisou de transfusão de sangue em várias ocasiões. Além disso, devido ao agravamento dos testes de função renal, foi instituída terapia de substituição renal com diálise peritoneal. Hemoculturas à admissão revelaram *Streptococcus pneumoniae* sensível. No processo de recuperação, a toracotomia revelou secreção purulenta, com reaparecimento da febre e aumento da PCR, com necessidade de tratamento com

carbapenem e linezolida. O paciente teve melhora clínica lenta, com recuperação progressiva da função renal e estabilidade hemodinâmica. Recebeu alta após 37 dias de internação (Tabela 1).

DISCUSSÃO

A SHU-Sp é uma complicação rara, porém grave, da doença pneumocócica invasiva¹, que afeta principalmente neonatos e crianças menores de dois anos de idade.^{1,8} Apesar da gravidade do quadro, sua patogênese ainda não está bem definida. Acredita-se que a enzima neuraminidase produzida pelo *Streptococcus pneumoniae* remova o ácido N-acetilneuramínico de várias glicoproteínas e glicolipídios na superfície da membrana de eritrócitos, plaquetas e capilares glomerulares, expondo assim o antígeno de Thomsen-Friedenreich (antígeno T)^{3,9,10}, que reage ao anticorpo anti-T, presente na maioria dos indivíduos, e inicia a tríade clínica característica: insuficiência renal, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia.^{3,9,10} Além disso, em mais de 90% dos casos de SHU-Sp, o teste direto de Coombs pode ser positivo devido à ligação de anticorpos anti-T a antígenos T recentemente expostos na membrana dos eritrócitos.¹¹ Os mecanismos descritos contribuem para a patogênese da SHU-Sp. No entanto, alguns autores destacam que os fatores genéticos, imunológicos e ambientais do hospedeiro desempenham um papel importante no desenvolvimento dessa complicação em pacientes com doença pneumocócica invasiva.⁹

Estima-se que a incidência anual varie entre $0,015 \pm 0,065$ casos por 100.000 crianças de 0 a 18 anos.⁶ No entanto, a incidência real é incerta, pois acredita-se que a doença seja significativamente subdiagnosticada, principalmente pela falta de exames específicos e critérios diagnósticos bem definidos, o que dificulta o diagnóstico diferencial adequado com entidades como a coagulação intravascular disseminada¹²⁻¹⁴, que apresenta consumo de fibrinogênio e anormalidades no tempo de coagulação.¹⁵ Um dos aspectos marcantes da nossa casuística é o curto intervalo (<4 meses) de admissão desses 4 pacientes no hospital, considerando que nossa instituição é um centro de referência colombiano e um estudo anteriormente realizado no mesmo hospital, com 24 casos de doença pneumocócica invasiva em um período de 5 anos, teve apenas um caso de SHU-Sp relatado.

Alguns autores incluem a SHU-Sp no grupo do que se conhece tradicionalmente como síndrome urêmica hemolítica atípica (SHUa).¹⁶⁻¹⁸ Mas, recentemente, há uma tendência a referir-se à doença como síndrome hemolítico-urêmica mediada por complemento, caracterizada por mutações genéticas de fatores do sistema complemento.¹⁶⁻¹⁸ As mutações mais comuns ocorrem no nível do fator complemento H (20–30%), CD46 — anteriormente conhecido como MCP — (5–15%), fator complemento I (4–10%), C3 (2–10%) e o fator complemento B

(1,4%), entre outros.¹⁶⁻¹⁸ Apesar dos avanços no diagnóstico dessas mutações, cerca de 40% dos casos de SHUa não apresentam anormalidades identificáveis no sistema complemento.¹⁶⁻¹⁸

Em geral, os pacientes com SHUa têm prognóstico ruim, e estima-se que mais de 60% daqueles que apresentem algumas das mutações descritas morrem ou desenvolvem doença renal terminal dentro de um ano após o início dos sintomas.¹⁶⁻¹⁸ Todos os nossos pacientes foram tratados para o diagnóstico de SHU por pneumococo. Durante a permanência hospitalar, não foram realizados estudos adicionais para determinar mutações genéticas em fatores do complemento; portanto, o uso de Eculizumab, um anticorpo monoclonal anti-C5, não foi considerado. Esse anticorpo tem efeitos benéficos claros no tratamento de SHUa, sendo, portanto, a primeira linha de tratamento considerada.¹⁶⁻¹⁸

A pneumonia complicada é a principal condição associada à SHU-Sp e pode estar presente em até 90% dos casos.^{4,19,20} A meningite é a segunda condição mais frequente e foi relatada em até 29% dos casos; no entanto, sua taxa de mortalidade é maior que a de outras condições associadas ao desenvolvimento da doença (37 vs. 2%).^{8,21} Apesar de apenas cerca de 30% das hemoculturas dos pacientes com pneumonia serem positivas,¹³ em todos os casos, o isolamento microbiológico de *Streptococcus pneumoniae* multissensível foi bem-sucedido. Em nossa casuística,

destacamos a faixa etária jovem, menor de 2 anos, de três dos pacientes. Além disso, todos apresentavam processo pneumônico, e três tinham pneumonia complicada documentada à admissão, conforme descrito na literatura. Historicamente, a SHU-Sp é uma entidade com taxas de mortalidade e morbidade mais altas quando comparada à SHU típica desencadeada por cepas de *Escherichia coli* produtoras de toxinas Shiga, cuja taxa de mortalidade e frequência de sequelas renais se aproximam dos 5%.^{1,8,10} As taxas de mortalidade reportadas para SHU-Sp atingem 12,3%. A literatura descreve que 10% dos pacientes podem evoluir com doença renal em estágio terminal, e até 16% deles podem desenvolver doença renal crônica ou hipertensão.^{1,4,11,13,21}

Os pacientes que desenvolvem essa complicação grave tendem a ser mais jovens e a ter maior acometimento renal, hematológico e neurológico, refletindo maior duração da oligúria, necessidade de terapia dialítica e transfusão de sangue, e mais tempo de internação, o que aumenta o risco de desfechos desfavoráveis e os custos para o sistema de saúde.^{1,3,4,15} Todos os nossos pacientes necessitaram de início precoce da terapia de substituição renal e transfusão sanguínea, dado o envolvimento clínico e hemodinâmico, e o tempo prolongado de internação (≥ 36 dias). No entanto, ao contrário do que já foi relatado sobre a mortalidade por SHU-Sp em pediatria, nenhum dos nossos pacientes foi a óbito.

Tabela 1 Características clínicas e laboratoriais dos pacientes.

| Características | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Caso 4 |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------|--------------------|
| Idade | 24 meses | 18 meses | 16 anos | 9 meses |
| Gênero | Masculino | Masculino | Masculino | Masculino |
| Doença | Pneumonia | Pneumonia | Pneumonia | Pneumonia |
| Creatinina máxima (mg/dL) | 2,69 | 3,27 | 8,4 | 1,57 |
| AST/ALT máx. (U/L) | 502/195 | 671/189,5 | 2.363/574,8 | 67,3/16,6 |
| Hemoglobina mínima (g/dL) | 5,6 | 4,9 | 5,5 | 7 |
| Plaquetas máx. (μ L) | 18.000 | 15.000 | 13.000 | 12.000 |
| PCR máxima* (mg/L) | 318 | 326,6 | 365,5 | 458,6 |
| Esquistócitos em esfregaço de sangue periférico | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Teste direto de Coombs | Positivo | Positivo | Positivo | Positivo |
| Dias de diálise | 27 | 21 | >48 | 10 |
| Tipo de diálise | Hemofiltração venovenosa contínua | Hemofiltração venovenosa contínua | Hemofiltração | Diálise peritoneal |
| Duração da internação | 50 | 36 | 99 | 37 |
| Recuperação da função renal | Sim | Sim | Não | Sim |
| Complicações extrarrenais | Não | Não | Sim** | Não |
| Mortalidade | Não | Não | Não | Não |

*Método semiquantitativo; **limb amputation; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; PCR: proteína C-reativa.

A SHU pode levar a uma série de sequelas renais e extrarrenais que podem afetar a qualidade de vida dos pacientes pediátricos. A porcentagem de pacientes com sequelas em longo prazo pode chegar a 40%.⁸ Uma das comorbidades mais temidas é a doença renal crônica, cujo principal fator de risco é a necessidade de terapia dialítica por mais de 20 dias.⁴ Em nossa casuística, embora três pacientes tenham apresentado esse fator de risco, apenas um desenvolveu doença renal crônica e continuou com terapia renal substitutiva. As complicações extrarrenais mais comuns são pancreatite, colecistite, hepatite, perda auditiva e amputação de extremidades,⁴ como observado no Caso 3. Embora o diagnóstico diferencial em relação a outras entidades, como a síndrome antifosfolípide catastrófica (SAF), tenha sido dificultado devido à falta de exames adicionais, como a pesquisa de anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina, durante a internação nosso paciente não teve trombose documentada nos principais órgãos envolvidos na SAF (rim, coração, cérebro, fígado).²²⁻²⁴ A trombose multissistema na SAF causa alta morbidade e mortalidade.²²⁻²⁴

Além disso, a trombocitopenia grave e a esquistocitose observadas no Caso 3 são muito raras ou ausentes na SAF, porém frequentes na SHU.²²⁻²⁵ Observamos também o uso de plasmáfereze com 5% de albumina no Caso 3, pela possibilidade de eliminar o anticorpo IgM anti-T e neuraminidase bacteriana,²⁶ com bons resultados no estado clínico e hemodinâmico do paciente. No entanto, alguns autores não recomendam essa terapia, pois ela pode aumentar a hemólise secundária preexistente na presença de anticorpos da classe IgM anti-T no plasma e causar uma reação com o antígeno T exposto em pacientes com SHU-Sp. Observações *in vitro* indicam que o anti-T provoca tais reações principalmente a temperaturas mais baixas que 4 °C. A significância deste fenômeno a 37 °C (temperatura do corpo) não foi documentada. A indicação de plasmáfereze é

atualmente considerada categoria III.^{13,26} Nos casos que requerem transfusão adicional de hemoderivados, estes devem idealmente ser lavados para evitar aumento nos níveis de anticorpos anti-T pré-formados, presentes em altos níveis nos produtos que não recebem tal intervenção.²⁶

Desde a implementação da vacina pneumocócica conjugada 7-valente, os casos de doença pneumocócica invasiva diminuíram cerca de 90% em países como os Estados Unidos.²⁷⁻²⁹ Entretanto, posteriormente, as chamadas “cepas de reposição”, como 3, 6A, 12F e 19A, frequentemente resistentes à penicilina e outros antibióticos, levaram à introdução da vacina conjugada pneumocócica 13-valente (PCV13) em 2010^{27,29,30}, com o intuito de aumentar a cobertura para diferentes sorotipos. No entanto, apesar dessas vacinas, foram relatados novos sorotipos emergentes que não são cobertos por nenhuma das vacinas mencionadas, como 15B, 23A, 23B e 35B.²⁷ Um programa de vacinação adequado para crianças é uma ferramenta importante que não elimina a possibilidade de se desenvolver uma infecção pneumocócica, mas reduz drasticamente as chances de uma doença invasiva ou de complicações associadas a essa patologia.²⁷⁻³⁰

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à *Fundación Hospital de la Misericordia* pela assistência acadêmica durante a pesquisa para este trabalho.

Financiamento

Este estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Groves AP, Reich P, Sigdel B, Davis TK. Pneumococcal hemolytic uremic syndrome and steroid resistant nephrotic syndrome. *Clin Kidney J.* 2016;9:572-5. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw025>
- Fischer K, Poschmann A, Oster H. [Severe pneumonia with hemolysis caused by neuraminidase. Detection of cryptantigens by indirect immunofluorescent technic]. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1971;119:2-8.
- Novak D, Lundgren A, Westphal S, Valdimarsson S, Olsson ML, Trollfors B. Two cases of hemolytic uremic syndrome caused by Streptococcus pneumoniae serotype 3, one being a vaccine failure. *Scand J Infect Dis.* 2013;45:411-4. <https://doi.org/10.3109/00365548.2012.737019>
- Kim SH, Kim SY. A case of Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome with DIC. *Child Kidney Dis.* 2015;19:48-52. <https://doi.org/10.3339/chikd.2015.19.1.48>
- Chen SY, Wu CY, Tsai IJ, Tsau YK, Su YT. Nonenteropathic hemolytic uremic syndrome: the experience of a medical center. *Pediatr Neonatol.* 2011;52:73-7. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2011.02.002>
- Veesenmeyer AF, Edmonson MB. 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>

7. Bender JM, Ampofo K, Byington CL, Grinsell M, Korgenski K, Daly JA, et al. Epidemiology of Streptococcus pneumoniae-induced hemolytic uremic syndrome in Utah children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:712-6. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181db03a7>
8. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:203-8. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835d7f2c>
9. Singh AK, Osman AS, Woodiga SA, White P, Mahan JD, King SJ. Defining the role of pneumococcal neuraminidases and O-glycosidase in pneumococcal haemolytic uraemic syndrome. *J Med Microbiol*. 2016;65:975-84. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000322>
10. Choy WH, Hui YW, Lai WM, Chiu MC. Haemolytic uraemic syndrome associated with pneumococcal sepsis. *HK J Paediatr (New Series)*. 2001;6:63-5.
11. Lee CS, Chen MJ, Chiou YH, Shen CF, Wu CY, Chiou YY. Invasive pneumococcal pneumonia is the major cause of paediatric haemolytic-uraemic syndrome in Taiwan. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17:48-52. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2011.01500.x>
12. Loupiac A, Elayan A, Cailliez M, Adra AL, Decramer S, Thouret MC, et al. Diagnosis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1045-9. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829ee872>
13. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome: classification and the emergence of serotype 19A. *Pediatrics*. 2010;125:e174-82. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2017>
14. Banerjee R, Hersh AL, Newland J, Beekmann SE, Polgreen PM, 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>
15. Brandt J, Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*. 2002;110:371-6. <https://doi.org/10.1542/peds.110.2.371>
16. Joseph C, Gattineni J. Complement disorders and hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:209-15. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835df48a>
17. Niaudet P, Boyer OG. Complement-mediated hemolytic uremic syndrome [Internet]. Uptodate [cited 2018 May 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome>
18. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood*. 2017;129:2847-56. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-709865>
19. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr*. 2007;151:140-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.055>
20. Prestidge C, Wong W. Ten years of pneumococcal-associated haemolytic uraemic syndrome in New Zealand children. *J Paediatr Child Health*. 2009;45:731-5. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2009.01603.x>
21. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1951-6. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0518-y>
22. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:482. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0482-z>
23. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Gregory S, Meis E, Rodrigues CE, et al. Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev*. 2014;13:157-62. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.004>
24. Go EJ, O'Neil KM. The catastrophic antiphospholipid syndrome in children. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:516-22. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000426>
25. Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *J Nephropathol*. 2014;3:9-17. <https://doi.org/10.12860/jnp.2014.03>
26. Adamski J. Thrombotic microangiopathy and indications for therapeutic plasma exchange. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014:444-9. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.444>
27. Tuomanen EI. Impact of universal infant immunization with pneumococcal (Streptococcus pneumoniae) conjugate vaccines in the United States [cited 2018 May 13]. Uptodate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/impact-of-universal-infant-immunization-with-pneumococcal-streptococcus-pneumoniae-conjugate-vaccines-in-the-united-states>
28. Andrade DC, Borges IC, Adrian PV, Meinke A, Barral A, Ruuskanen O, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on the natural antibodies and antibody responses against protein antigens from streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae and moraxella catarrhalis in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:683-9. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001126>
29. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Pneumococcal vaccines for children: a global public health priority. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 5:25-36. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03938.x>
30. Beral AC, Harris D, Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal vaccination strategies. An update and perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:933-44. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201511-778FR>