

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

THE HAEMOLYTIC URAEMIC SYNDROME

Eduardo Cuestas.

Resumen

Los recientes avances en la comprensión de la etiología de los trastornos que componen el síndrome urémico hemolítico (síndrome urémico hemolítico) permiten una clasificación revisada del síndrome. Con apoyo de un laboratorio apropiado, un diagnóstico etiológico puede ser hecho en casi todos los casos. El síndrome urémico hemolítico causado por *Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH) sigue siendo, con mucho, el subgrupo más frecuente, y se discuten los nuevos conocimientos sobre esta zoonosis. El subgrupo de más rápida expansión de área del interés es el subgrupo de las anomalías heredadas y adquiridas del complemento. Aunque algunos detalles de la patogénesis son aún incompletos, es razonable concluir que la activación de la vía alterna del complemento en el glomérulo es un evento central. No hay pruebas suficientes para fundamentar el tratamiento de este subgrupo de diagnóstico. Sin embargo, en circunstancias en las que existe un factor mutado como el factor de complemento H, las estrategias para sustituir la proteína anormal es la plasmaféresis o más radicalmente el trasplante hepático pudiera parecer lógico, se han informado éxitos anecdóticos. En resumen, la presentación clínica de síndrome urémico hemolítico puede dar indicios claros de la causa subyacente. Los pacientes sin evidencia de infección por ECEH deben ser plenamente investigados para determinar la etiología. Cuando se sospeche la existencia de anomalías del complemento existe un fuerte argumento empírico en favor de la plasmaféresis. Los rápidos avances en este campo seguramente proporcionarán tratamientos más específicos en un futuro próximo.

Abstract

Recent advances in understanding the aetiology of the disorders that make up the haemolytic uraemic syndrome (HUS) permit a revised classification of the syndrome. With appropriate laboratory support, an aetiologically-based subgroup diagnosis can be made in all but a few cases. HUS caused by enterohaemorrhagic *Escherichia coli* remains by far the most prevalent subgroup, and new insights into this zoonosis are discussed. The most rapidly expanding area of interest is the subgroup of inherited and acquired abnormalities of complement regulation. Details of the pathogenesis are incomplete but it is reasonable to conclude that local activation of the alternative pathway of complement in the glomerulus is a central event. There is no evidence-based treatment for this diagnostic subgroup. However, in circumstances where there is a mutated plasma factor such as complement factor H, strategies to replace the abnormal protein by plasmapheresis or more radically by liver transplantation are logical, and anecdotal successes are reported. In summary, the clinical presentation of HUS gives a strong indication as to the underlying cause. Patients without evidence of EHEC infection should be fully investigated to determine the aetiology. Where complement abnormalities are suspected there is a strong argument for empirical and early plasma exchange, although rapid advances in this field may provide more specific treatments in the near future.

Cátedra de Clínica Pediátrica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Centro Formador: Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado. ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar

Fecha de envío: 27-06-2008
Fecha de aceptación: 01-08-2008

Introducción

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) es un grupo heterogéneo de entidades definidas comúnmente por: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y fallo renal agudo (FRA). El SUH es la causa más frecuente de FRA en nuestro país en la edad pediátrica.

Básicamente se reconocen dos formas clínicas una epidémica (D+), que representa el 90% de los casos, y está precedida por un período prodrómico de diarrea, generalmente sanguinolenta, y que puede presentar además fiebre, vómitos y dolor abdominal. La forma esporádica (D-), puede ser desencadenada por diversos cuadros de diferentes etiologías y obviamente lo presenta los pródromos gastrointestinales.

El objetivo de este trabajo es revisar los adelantos más recientes ocurridos en el estudio de esta enfermedad.

Etiología

Nivel 1. Etiología conocida

- 1.i. Inducido por infecciones
 - (a) bacterias productoras de toxina Shiga (TSx): *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* tipo I, *Citrobacter freundii*
 - (b) Neuraminidasas y exposición a antígenos T (Tag): *Streptococcus pneumoniae*
- 1.ii. Desordenes de la regulación del complemento
 - (a) Desordenes genéticos de la regulación del complemento (mutación en el gen HF1 del cromosoma 5, que codifica la proteína cofactor de membrana [MCP])
 - (b) Desordenes adquiridos de la regulación del complemento (anticuerpo antifactor H)
- 1.iii. Deficiencia de proteinasa von Willebrand o ADAMTS 13
 - (a) Desordenes genéticos de ADAMTS 13
 - (b) Deficiencia adquirida de ADAMTS 13: autoinmune e inducida por drogas
- 1.vi. Defectos del metabolismo de la Cobalamina
- 1.v. Inducida por Quinina

Nivel 2: Etiología desconocida

- 2.i. Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- 2.ii. Neoplasias, quimioterapia, radiación ionizante

- 2.iii. Inhibidores de Calcineurina, trasplantes
- 2.iv. Embarazo, síndrome HELLP, anticonceptivos orales
- 2.v. LES y síndrome de anticuerpos antifosfolípido
- 2.vi. Glomerulopatía
- 2.vii. Familiar (no incluida en la parte 1)
- 2.viii. No clasificada

Patogenia y fisiopatología

En el SUH (D+)

El SUH ocurre entre el 9 y el 30% de los niños con antecedentes de diarrea sanguinolenta de una semana de duración, infectados por *E. coli* O157:H7, productoras de Toxinas Shiga (TSx). Infecciones por otros serotipos de *E. coli* (EC), *Shigella dysenteriae* (SD), y ocasionalmente por otros microorganismos también pueden causar SUH.

Aquella *E. coli* capaz de producir diarrea con sangre, con o sin SUH, se denomina enterohemorrágica (ECEH). Estos microorganismos presentan varios factores virulentos, pero el requerimiento principal, es la capacidad de producir TSx, para la cual, huéspedes deberán poseer receptores específicos tipo EG3 en los diferentes tejidos. La TSx es una exotoxina de 70 kD, codificada por el ADN de *S. dysenteriae*, mientras que las TSx 1 y 2 que están presentes en varios serotipos de *E. coli* son codificadas por ADN bacteriófago. Contiene una subunidad A (33kD) y 5 subunidades B (7,7 kD). Cada subunidad B se une con una alta afinidad a los terminales α 1,4 β galactosa disacaridasa de los receptores globotriaosilcramida (EG3), en la membrana glomerular, colónica, de las células epiteliales cerebrales, endoteliales vasculares, mesangiales y tubulares renales, en los monocitos y plaquetas.

Las cepas de *S. dysenteriae* productoras de STx y de los serotipos de *E. coli* productores de STx1 y STx2, pueden contaminar carne, leche, queso y otros tipos de alimentos lavados, cocidos o pasteurizados en forma insuficiente. El ganado vacuno es el principal reservorio de *E. coli* O157:H7, pues sus células endoteliales vasculares carecen de receptores EG3, necesarios para la unión de STx 1 y 2.

En los seres humanos, la ECEH y la SD se adhiere a las células epiteliales de la mucosa

colónica, donde luego de invadirlas, se replican y finalmente destruyen las células. Las exotoxinas Shiga probablemente junto a endotoxinas bacterianas lipopolisacáridas, dañan el tejido subyacente y la vasculatura, causando diarrea con sangre. La lesión se potencia por los neutrófilos, los cuales son reclutados hacia el tejido colónico dañado por la activación de la citoquina IL-8 y la quimioquinas CXC relacionadas a los oncogenes α , β y γ y el péptido 78 activador de neutrófilos derivado de células epiteliales. Éstos péptidos son segregados por el epitelio del Colón en respuesta a la unión de la STx1 a los GB3 en la superficie de las células epiteliales. Luego las TSx ingresan en la circulación intestinal y se transportan adheridas a la superficie de monocitos y plaquetas. Las toxinas se ligan a moléculas sobre las células del epitelio capilar glomerular, células mesangiales y células epiteliales glomerulares y tubulares. La STx1 estimula la liberación de Factor de Necrosis Tumoral α (FNT α), IL-1, IL-6, de los monocitos y de las células epiteliales glomerulares y tubulares. Estas citoquinas aumentan la expresión de los receptores de membrana GB3 en las células endoteliales del riñón, y aumenta la capacidad de unión de la STx1. La STx1 inicialmente induce a las células epiteliales a segregar multímeros inusualmente grandes de factor de von Willebrand y aumentan la exposición a receptores de vitronectina (una $\alpha_v\beta_3$ integrina), selectina-P y moléculas endoteliales de adhesión plaquetaria sobre superficies celulares. Además, la STx1 activa la adhesión de las plaquetas por medio de la activación de los receptores celulares GB3, promoviendo la agregación de las plaquetas mediado por los multímeros inusualmente grandes de factor de von Willebrand, formando microtrombos que protuyen hacia la superficie de las células endoteliales.

El SUH no se asocia habitualmente a la deficiencia o severa reducción plasmática de la actividad de ADAMTS 13.

En las células renales, la subunidad A de la STx, STx1 y STx2 conducen a proteólisis parcial y reducción de las uniones disulfuro. Este proceso genera una enzima que separa una adenina de la porción 28S del ARN, inhibiendo la elongación de cadenas peptídicas, y la síntesis proteica, lo que finalmente conduce a la muerte celular. El

-56-

daño es potenciado por acción de neutrófilos y monocitos que invaden el glomérulo en respuesta a la señal producida por IL-8 y la producción de monocitos quimioatrayentes de proteína 1 por las células renales. Los neutrófilos activados liberan radicales superóxido, peróxido de hidrógeno, elastasa y otras proteasas que potencian el daño de las células renales. De hecho, los neutrófilos incrementan notablemente la posibilidad de que se produzca un daño renal irreversible.

La muerte y descamación de las células endoteliales en el riñón también puede promover por medio de una glucoproteína Iba, la adhesión de las plaquetas en el subendotelio uniéndose estas a las moléculas inusualmente grandes del factor de von Willebrand. Subsecuentemente la unión de fibrinógeno a las plaquetas activa la liberación de complejos IIb/IIIa que inducen la agregación de las plaquetas en condiciones de alto flujo, como ocurre en la microcirculación glomerular. La exposición a dichos factores titulares junto a la activación del factor VII, altera las superficies de las células epiteliales, que es seguida por la generación de trombina y polímeros de fibrina.

En el SUH (D-)

El SUH familiar representa entre el 5 y el 10% de todos los casos de la enfermedad. La mortalidad es muy elevada (cerca al 54%), mucho más elevada que el SUH típico (D+) que oscila entre 3 y un 5%.

Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan recaídas, y más de un tercio requieren diálisis a largo plazo. 16% de los pacientes tranplantados renales pierden la función del órgano durante el primer mes.

Estos pacientes padecen un defecto o deficiencia del factor H del complemento, codificado en el área cromosómica 1q32.

Normalmente el factor H, una proteína plasmática de 150-kD, protege las células del daño accidental por activación de la vía alterna del complemento. C3bBb, la convertasa C3 de la vía alterna, amplifica la generación de moléculas de C3b sobre la superficie de las células susceptibles. El factor H regula este proceso por desplazamiento de Bb a C3b, exponiendo a éste último a la inactivación por el factor I (el factor inhibidor de C3b). La deficiencia o la disfunción del factor H resulta en una sobreactivación de C3, que puede potenciar

la injuria glomerular mediada por autoanticuerpos o complejos inmunes, conduciendo a la muerte de las células y a la activación de la cascada de la coagulación en forma similar a la comentada en el párrafo anterior.

Se ha descrito una forma autonómica dominante y otra recesiva de herencia. La herencia recesiva se asocia a niveles de entre 10 y 50% de los valores normales de factor H. Los niveles séricos de C3 son bajos, y el SUH se desarrolla en etapas tempranas de la vida. La herencia dominante se asocia a funcionamiento anormal del factor II e inicio de la enfermedad a edades más tardías. En cualquiera de las dos formas, el SUH puede precipitarse por una infección, otra enfermedad concurrente y el embarazo.

Epidemiología

En Argentina donde el SUH (D+) es endémico, se producen aproximadamente 400 casos nuevos por año. La enfermedad constituye la primera causa de IRA en la infancia y la segunda de IRC en la misma edad. El SUH es responsable del 20% de los trasplantes renales en niños y adolescentes. La EC productora de STx1 y 2 es responsable del 59% de los casos, el serotipo prevalente es el O157:H7. Es una enfermedad de notificación obligatoria (Resolución 346/00 del MSP de la Nación). La tasa de notificación fue en promedio de 14 casos por 100000 niños menores de 5 años, una tasa 10 veces mayor a la que ocurre en los países desarrollados. Ocurre en niños de 6 meses y 4 años (62% de los casos en menores de 2 años), en forma mucho más precoz que en los países industrializados. 55% de los casos ocurren en los meses cálidos, no hay diferencia por género. La letalidad reportada fue de 3,4%. En EUA la mortalidad varía de 4 a 12% por lo que los datos nacionales podrían reflejar subregistro importante.

Dada la alta prevalencia, la carencia de tratamiento específico y la elevada morbilidad, la prevención primaria de la infección por STxEC es fundamental para disminuir su efecto sanitario. En un estudio caso-control realizado por Rivas et al, se encontró que los principales factores de riesgo fueron comer carne mal cocida, convivir con animales, contacto con niños con GEA, no lavarse las manos y los utensilios después de manipular carne. Otros factores de riesgo son: recuento inicial de

leucocitos superior a 13000, edad menor de 2 años, y presentación de anemia, IRA o trombopenia antes de los 3 días de diarrea.

Clínica

El SUH suele presentarse en un niño previamente sano, que presenta un pródromo de diarrea, generalmente sanguinolenta, vómitos, cólicos, irritabilidad y ocasionalmente fiebre baja, entre 3 y 7 días antes, que presenta luego de que éstos se han atenuado o cedido, palidez, petequias, oligoanuria, deshidratación, edema e HTA en forma súbita. A veces la colitis es muy severa y puede complicarse parálisis intestinal, prolapso rectal, necrosis o perforación del colon.

1/3 de los pacientes pueden presentar síntomas neurológicos, que incluyen irritabilidad, depresión del sensorio, coma, convulsiones, edema cerebral y lesiones focales. En el 10% de los casos las convulsiones son el signo inicial de la enfermedad.

Rara vez puede observarse sintomatología de pancreatitis y miocarditis, que puede complicarse con ICC y arritmias.

Se debe diferenciar especialmente en las fases iniciales de apendicitis, enfermedad inflamatoria intestinal, Meckel, invaginación intestinal, púrpura trombocitopénica trombótica, trastornos neurológicos, LES, trastornos renales, CID y sepsis.

Exámenes complementarios

Hematológicos: anemia, con esquistocitos, elevación de LDH y bilirrubina indirecta, leucocitosis, trombocitopenia, aumento de productos de degradación de la fibrina, con TP y TTPK normales.

Renales: creatinina, urea, K, P, H+, y ácido úrico elevados. Disminución de Na, CO₃ y Ca. Hematuria micro o macroscópica y proteinuria variable.

Gastrointestinales: hipoalbuminemia, en caso de pancreatitis hiperglucemia y elevación de lipasa y amilasa.

Microbiológicos: coprocultivo con serotipificación, urocultivo (existen cepas de EC que sólo se aíslan en orina en pacientes sin diarrea), test serológicos para STx.

Otros: Según necesidad, especialmente indicadas para evaluar complicaciones. Rx directa de abdomen, TAC, RNM, EEG, ECG, Rx de tórax, ecografía abdominal, endoscopia, laparotomía.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico. Se debe planear un tratamiento de soporte y otro para Mantenimiento de líquidos y electrolitos y manejo de déficit y excesos. Mantenimiento del equilibrio ácido-básico. Si es necesario diálisis peritoneal. Tratar HTA. Nutrición adecuada al estado metabólico. Transfusión de GRS, plasma o plaquetas (sólo si hay sangrado).

No existe un tratamiento específico que haya demostrado eficacia. Se están ensayando algunas resinas coloidales que se unen a la STx, anticuerpos monoclonales quiméricos, que inhibirían STx 1 y 2 (posiblemente promisorios).

Como los adultos convivientes con niños afectados presentan Ac naturales contra STx1 y 2, y la inoculación nasal de cepas atenuadas de ECEH productora de STx en ratas, induce la formación de altos títulos de Ac, existe la real posibilidad de desarrollar una vacuna.

Aún no existe evidencia sobre la utilidad de plasmaféresis para remover factores alterados de la cascada del complemento, como el factor H. El trasplante hepático es todavía un evento anecdótico.

Pronóstico:

La resolución normalmente está precedida por la elevación de las plaquetas y la disminución de los requerimientos de transfusiones de GRS. En la recuperación los pacientes pueden requerir Fe⁺⁺ y ácido fólico. Una anuria de más de dos semanas es signo de mal pronóstico.

Los pacientes en que persisten los signos neurológicos por más de dos semanas presentan altas chances de secuelas. La diabetes puede persistir requiriendo tratamiento con insulina.

La proteinuria persistente por más de un año constituye un signo de pésimo pronóstico renal. La IRC ocurre entre 4 y 9% de los pacientes. La persistencia de la HTA es común y requiere tratamiento.

las complicaciones.

Bibliografía

- 1) M Joishy, P Jauhari, A Mathew, T Rangarajan. Can we predict the development of haemolytic uraemic syndrome in the early stage of *Escherichia coli* O157 infection. Arch Dis Child 2009;93:180-1.
- 2) Johnson S, Taylor CM. What's new in haemolytic uraemic syndrome. Eur J Pediatr 2008; 167:965-71.
- 3) CM Taylor. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* and *Shigella dysenteriae* type 1- induced haemolytic uraemic syndrome. Pediatr Nephrol 2008;23:1425-31.
- 4) M Rivas, E Miliwebsky, I Chinen, N Deza, G Leotta. Epidemiología del síndrome urémico hemolítico en Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión. Medicina (BsAs) 2006;66(SIII):27-32.
- 5) JL Moake. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 2002;347:589-600.