

SINDROME UREMICO HEMOLITICO MANIFESTACIONES CLINICAS. TRATAMIENTO

RAMON A. EXENI

Departamento de Nefrología, Hospital de Niños de San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Resumen Se describen las manifestaciones clínicas en niños que padecen SUH típico con diarrea. Se destacan las alteraciones intestinales del período prodrómico, las manifestaciones cardinales del período agudo, insuficiencia renal aguda, alteraciones hematológicas con trombocitopenia, anemia hemolítica, leucocitosis hipertensión arterial, alteraciones extrarrenales, destacándose la afectación neurológica, pancreática y cardíaca. Se resume el tratamiento como el manejo del período agudo, tratamiento de las manifestaciones hidroelectrolíticas y del estado ácido-base provocados por la insuficiencia renal aguda (hiperkalemia, hiponatremia, acidosis metabólica). Manejo de la anemia, las manifestaciones neurológicas y la hipertensión arterial. Se discute el tratamiento etiopatogénico, experiencias con vacunas y control de período alejado con dieta y drogas destinadas a evitar la esclerosis glomerular, bloqueantes de la enzima convertasa o de sus receptores.

Palabras claves: síndrome urémico hemolítico, insuficiencia renal aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica, microangiopatía trombótica renal

Abstract *Hemolytic Uremic Syndrome. Clinical manifestations. Treatment.* Clinical manifestation are described in children with epidemic HUS. The intestinal involvement in the prodromic period, is outlined and the most common disturbances such acute renal failure, thrombocytopenia, hemolytic anemia, leucocytosis hypertension, neurological, pancreatic and cardiac manifestations are described. We discuss the acid-base and electrolyte disturbances, metabolic acidosis, hyponatremia, hyperkalemia. The etiopathogenic treatment and the control of renal sequelae are also discussed.

Key words: hemolytic uremic syndrome, acute renal failure, thrombocytopenia, hemolytic anemia, thrombotic microangiopathy

Manifestaciones clínicas

Describiremos las manifestaciones clínicas del síndrome urémico hemolítico (SUH), con diarrea (D+), endémico en nuestro país.

Período prodrómico

La infección por cepas de *E. coli* productoras de verotoxina (VT) o toxina Shiga (Stx) se asocia con diversas enfermedades cuyo espectro clínico incluye diarrea inespecífica, diarrea sanguinolenta y SUH. Algunos casos se reducen a deposiciones sanguinolentas, se autolimitan sin llegar al cuadro de SUH. Otros padecen la enfermedad. Si bien hay cifras variables, se estima en un 10% la incidencia de SUH entre los niños con diarrea en los que se aísla *E. coli* 0157:H7.

Las manifestaciones digestivas incluyen diarrea con sangre, cólicos y con menor frecuencia vómitos que pueden terminar luego de 3 o 4 días o continuar con un

cuadro que incluye desde prolapso rectal hasta infartos colónicos y necrosis intestinal, ambos signos de muy mala evolución. Es rara la deshidratación.

La invaginación intestinal, o vólvulos intestinales complican el cuadro.

Pasado el período prodrómico, se desencadena bruscamente el período crítico de la enfermedad que incluye la insuficiencia renal aguda, manifestaciones hematológicas, neurológicas, hipertensión arterial, y compromiso extrarrenal que puede incluir corazón, páncreas e hígado, entre las más frecuentes.

Manifestaciones hematológicas

Son la expresión clínica de la microangiopatía trombótica (MAT) y están caracterizadas por anemia hemolítica, trombocitopenia y alteraciones leucocitarias.

Anemia hemolítica. Es de comienzo brusco y habitualmente el motivo de hospitalización por su repercusión sobre el estado general del niño. Se manifiesta con

intensa palidez, y en casos de hemólisis muy intensa, ictericia. El hematocrito desciende a niveles que oscilan entre el 18% y el 24% al ingreso, con casos extremos del 8% al 10%.

Se caracteriza por la presencia de esquizocitos, glóbulos rojos fragmentados conocidos clásicamente como "crenados" o "crenocitos". Esta peculiar forma de los eritrocitos sugiere el diagnóstico y en la mayoría de los casos aparecen precozmente, aunque pueden observarse en el segundo o tercer día de internado el niño o aun más tarde. Se observa aniso y poiquilocitosis, reticulocitosis, policromatofilia y eritroblastos circulantes.

Al cuadro de hemólisis, suele añadirse el efecto de una reducción de la eritropoietina¹, como demostramos en la etapa aguda de la enfermedad.

Trombocitopenia. Las cifras de plaquetas descienden invariablemente a niveles entre 10 000 y 100 000 /mm³. La trombocitopenia tiende a normalizarse entre los 8 y 15 días de la enfermedad y puede ser seguida por un período de trombocitosis, sin manifestaciones clínicas. La persistencia de la plaquetopenia, así como su descenso cuando parecía haber comenzado su recuperación, son marcadores de una evolución desfavorable.

Las plaquetas están disminuidas en su número y calidad (plaquetas "exhaustas"), y su recuperación va paralela a la mejoría del paciente. Las hemorragias severas son excepcionales, pero puede encontrarse equimosis en zonas de roce, protuberancias óseas o en sitios de punción, acompañadas en algunos pacientes de petequias.

Leucocitos. Son características la leucocitosis con neutrofilia y circulación de elementos inmaduros. Se ha discutido la relación entre la severidad de la leucocitosis y la gravedad en la evolución, el tema es tratado en extenso en la discusión de la participación de la respuesta inmune en la fisiopatología.

Insuficiencia renal aguda. Todos los pacientes presentan algún grado de insuficiencia renal que puede ser transitoria y leve en algunos niños. Estamos convencidos de que existe un grupo grande de pacientes, que algunas publicaciones denominan "casos frustrados", que tienen cuadros muy leves que pasan inadvertidos.

La mayor parte de los pacientes presenta insuficiencia renal aguda severa, con períodos de oligoanuria de duración variable. En nuestra experiencia los pacientes presentaron de 2 a 39 días de anuria, con una media de 8,8 días. La oligoanuria hace que generalmente los pacientes ingresen con retención hidrosalina leve, aunque en algunos casos presentan hipervolemia con repercusión hemodinámica, que obliga a medidas terapéuticas de emergencia que en la mayoría de estos casos incluye procedimientos de diálisis.

El examen de orina muestra hematuria microscópica en todos los casos, y macroscópica en alrededor del 30% de los niños. Se encuentra proteinuria de intensidad variable y en rango nefrótico en el 13% de nuestros pacientes.

Existen alteraciones tubulares proximales, particularmente glucosuria e hiperaminoaciduria en el período agudo de la enfermedad.

El ascenso en las cifras de urea y creatinina suele ser rápido. La función renal se recupera lentamente, y con frecuencia se presentan alteraciones electrolíticas y acidosis metabólica intensa. La hiperkalemia es la complicación más peligrosa y la causa habitual de muerte antes de instituir la diálisis peritoneal como tratamiento en estos niños. La hiperkalemia depende de las causas propias de la insuficiencia renal aguda a la cual se agregan la hemólisis, la resolución de las trombosis, la hemorragia digestiva y el intenso catabolismo. La hiponatremia debe ser motivo de alarma ya que sus manifestaciones neurológicas pueden ser muy severas.

Estudios de nuestro grupo han demostrado una intensa hiperfosfatemia e hipocalcemia con niveles muy elevados de la hormona paratiroidea, mientras que los metabolitos de la vitamina D y la osteocalcina están dentro de límites normales. Existe acidosis metabólica generalmente importante, con brecha aniónica elevada e hiperuricemia, considerada por algunos como factor contribuyente a la insuficiencia renal aguda.

Hipertensión arterial. Se presenta en los primeros días de la enfermedad y es secundaria a la sobrecarga de volumen. Su frecuencia es similar en las diversas series: 43% en Holanda, 55% en la de Gianantonio, 34% en nuestra casuística. Grunfeld et al, estudiando 19 niños en etapa aguda encontraron elevación de los niveles de renina en 17 de ellos, lo cual representaría una estimulación primaria del sistema en un paciente con expansión de volumen plasmático.

La hipertensión es generalmente transitoria, pero en ocasiones puede dominar el cuadro clínico y ser de muy difícil manejo. Es más grave en algunos casos de SUH atípico, en los que se suma el compromiso arterial.

Manifestaciones neurológicas. La mayoría de los niños presenta manifestaciones del sistema nervioso central que varían entre una ligera irritabilidad hasta cuadros convulsivos. Muy raramente pueden presentarse coma y rigidez de descerebración.

Antes de atribuir las manifestaciones neurológicas a microtrombosis del sistema nervioso central, deben descartarse trastornos hidroelectrolíticos que puedan causar las manifestaciones clínicas; en particular, hipo e hipernatremia, hipocalcemia e hipomagnesemia y síndromes de hiperosmolaridad provocadas por hiperglicemia extrema, causada por el daño pancreático y por el aporte de glucosa en la diálisis peritoneal.

La punción lumbar es un procedimiento de excepción, por el peligro que representan los trastornos de coagulación, la plaquetopenia y, si existiese, el edema cerebral. Por ello es preferible el uso de procedimientos diagnósticos no invasivos como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética.

Alteraciones pancreáticas. La incidencia de daño pancreático en las series publicadas es 8-10%. Esta incidencia probablemente aumentará cuando se estudie prospectivamente la afectación de este órgano. El daño pancreático ocurre por trombosis de la microvasculatura y se expresa por disfunción de los islotes, mientras que la función exócrina permanece inalterada. Las manifestaciones varían entre anomalías de la prueba de tolerancia glucosada hasta diabetes post-SUH. La hiperglicemia es la manifestación cardinal, agravada en niños que reciben tratamiento con diálisis peritoneal por el contenido alto de glucosa de las soluciones.

Alteraciones cardíacas. En algunos casos estas manifestaciones son secundarias a alteraciones en el equilibrio electrolítico. La hipertensión arterial, cuando existe, es otro factor adicional al desarrollo de insuficien-

cia cardíaca. Por otra parte, puede existir compromiso intrínseco de miocardio por la trombosis de la microvasculatura, y miocarditis causada por el agente infeccioso. Los cambios electrocardiográficos y las determinaciones seriadas de troponina puede ayudar en demostrar la existencia y la evolución del daño miocárdico isquémico. La miocarditis ha sido descrita en pacientes con SUH asociado a infección con virus Cocksakie B4.

Alteraciones oculares. Son muy raras. En nuestra experiencia, 3 niños presentaron bruscamente amaurosis transitoria, con recuperación total en 2 de ellos y parcial en el restante.

La Tabla 1 muestra la experiencia de 2 Centros de Referencia en Nefrología Pediátrica correspondientes a la Capital Federal (Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez) y al Conurbano Bonaerense (Hospital Municipal del Niño de San Justo)

TABLA 1.- Síndrome Urémico Hemolítico período agudo

Número de pacientes	1302
Niños	667 (51.2%)
Niñas	635 (48.8%)
Edad	4-120 meses
Prodromos	
Diarrea con sangre	1249 (96%)
Sin diarrea	53 (4%)
Infección respiratoria	130 (10%)
Alteraciones hematológicas	
Anemia hemolítica	1302 (100%)
Trombocitopenia	1302 (100%)
Leucocitosis	218/321 (67.9%)
Manifestaciones renales	
Insuficiencia renal aguda	1302 (100%)
Oligoanuria menor de 7 días	660 (50.69%)
Oligoanuria mayor de 7 días	312 (23.97%)
Anuria sin recuperación	32 (2.6%)
Hipertensión arterial	348 (34%)
Prolapso rectal	62 (4.7%)
Manifestaciones neurológicas	
Mayores	260 (20%)
Mortalidad	35 (2.6%)
Compromiso SNC	12
Colitis isquémica	7
Sepsis	5
Hiperkalemia	5
Infarto de miocardio	3
Coma hiperosmolar	3

1970-2000 (Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires Argentina. Hospital de Niños de San Justo, Provincia Buenos Aires Argentina)

Pronóstico

En el período agudo, la mortalidad oscila entre el 2% y el 4%. Su dramático descenso de una mortalidad cercana al 50% es el resultado del uso de la diálisis peritoneal por el grupo de Gianantonio². Actualmente, la mortalidad se presenta solamente en formas arteriales con grave daño renal y severo compromiso neurológico e intestinal.

En la mayoría de los pacientes, la anemia hemolítica y la trombocitopenia mejoran en una o dos semanas mientras que la función plaquetaria continúa alterada por un período mayor de tiempo. Superado el período agudo, 70% a 75% de estos niños curan sin secuelas. Normalizan la función renal y la tensión arterial y la proteinuria se hace negativa. La microhematuria puede persistir por un período mayor de tiempo.

Un grupo pequeño de pacientes evoluciona con una disminución moderada de función renal, proteinuria e hipertensión, y una proporción variable de estos pacientes desarrolla más tarde una insuficiencia renal crónica. Finalmente, un pequeño grupo de pacientes no se recupera de la etapa aguda y luego de una prolongada oligoanuria progresa a la insuficiencia renal terminal.

En nuestra casuística, desde el punto de vista evolutivo clasificamos a los pacientes en 4 grupos: *Grupo A*= Pacientes sanos, con tensión arterial, función renal y sedimento urinario normal; *Grupo B*= Pacientes con función renal normal, sedimento anormal, proteinuria y/o hipertensión arterial; *Grupo C*= Pacientes con insuficiencia renal crónica, depuración de creatinina < 40 ml/min/1.73 m² y *Grupo D*= Pacientes en diálisis crónica. En un seguimiento a 152 pacientes (103 de ellos por más de 10 años), 107 pacientes (70.3%) correspondieron al grupo A, 21 (13.8%) al grupo B, 19 (12.6%) al grupo C y 5 (3.2%) al grupo D³.

Manifestaciones de importancia en el pronóstico. En nuestra experiencia, y en coincidencia con la mayoría de las casuísticas, existe una relación entre la severidad de la etapa aguda y el pronóstico a largo plazo. En particular, la anuria con una duración mayor de 15 días y la presentación de manifestaciones extrarrenales, en particular neurológicas severas, se asocia con un peor pronóstico. Por otra parte, el pronóstico es mejor en casos con antecedente de diarrea (casos D+) y la demostración de la presencia de Stx. La neutrofilia intensa, para algunos signo de peor pronóstico, ha sido exculpada por un estudio reciente.

Estudios de evaluación del incremento en la depuración de creatinina en respuesta a una carga oral de proteína, demostraron que esta "reserva funcional" estaba reducida en pacientes con SUH post-enteroepático epidémico que habían sufrido períodos prolongados de anuria⁴.

Tratamiento

El tratamiento comprende medidas terapéuticas destinadas a corregir las alteraciones hidroelectrolíticas, hematólogicas, neurológicas o la hipertensión arterial durante el período agudo, y otras dirigidas a modificar la etiopatogenia de la enfermedad.

La transfusión de glóbulos rojos (10 ml/kg) está indicada cuando el hematocrito desciende a 20%. El uso de eritropoietina debe ser evaluado porque su producción está reducida en la etapa aguda.

La transfusión de plaquetas (15 ml/kg) debe reservarse solamente para aquellos casos que por alguna circunstancia requieran intervención quirúrgica.

La hipertensión arterial puede tratarse con nifedipina por vía oral (0.25-0.50 mg/kg/dosis), diazóxido (5 mg/kg/dosis) o en casos extremos, nitroprusiato de sodio.

La diálisis peritoneal debe utilizarse tempranamente y actualmente se utiliza el catéter de diálisis peritoneal continua ambulatoria evitando el uso de catéteres rígidos.

Las indicaciones de diálisis son: Acidosis metabólica –sobrecarga hídrica– hiperkalemia-hiponatremia-hipertensión arterial sostenida. Compromiso neurológico - necesidad de aporte calórico.

Tratamiento dirigido a la etiopatogenia del SUH

Se ha intentado el uso de heparina, anti-agregantes plaquetarios, drogas trombolíticas y los corticosteroides sin resultados beneficiosos. El fracaso de estas medidas puede deberse a que los fenómenos microtrombóticos están presentes antes de las manifestaciones clínicas. En palabras de Gianantonio, la microtrombosis y la plaquetopenia se instalan "en la casa del paciente".

La plasmaféresis, la infusión de plasma fresco y las prostaciclina no tienen utilidad en el niño con SUH D+.

El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas no ha dado resultado, probablemente porque estos preparados no tienen anticuerpos neutralizantes anti-Stx. Igualmente inefectivos son los preparados de anti-citotoxinas.

Los resultados del uso de Synsorb Pk (compuesto por secuencias de oligosacáridos sintetizados químicamente y organismos unicelulares) por vía oral, cuya afinidad por la Stx1 y Stx2 hacía pensar que a través de la absorción en el tracto gastrointestinal evitaría sus acciones citotóxicas, han sido decepcionantes. Modificaciones de esta droga han producido nuevos compuestos denominados Starfish⁵ y Daisy⁶ que, pensados para ser administrados por vía sistémica, están en proceso de ser evaluados.

El tratamiento con antibióticos intentando actuar sobre los enteropatógenos no ha sido efectivo, y en algunos estudios *in vitro* el efecto de trimetropina y ciprofloxacina es contraproducente al inducir incremento en el número de bacterias. Es también contraindicado el uso de drogas que afectan la motilidad intestinal, tal el caso de los antiespasmódicos.

Los anticuerpos monoclonales anti-stx1 y anti-stx2 deben ser cuidadosamente evaluados como armas terapéuticas. Por el momento, no se justifica su uso en niños hasta que los estudios sobre los efectos indeseables sean clarificados.

La posibilidad de preparar vacunas efectivas contra la enfermedad está siempre presente y un estudio reciente reporta buenos resultados utilizando plásmidos que codifican para la Stx2 en modelos murinos para inducir una respuesta inmune contra dicha toxina⁷.

El aporte más trascendente es la comunicación muy reciente de experiencias exitosas con la preparación de una vacuna utilizando el lipopolisacárido (LPS) de la *E. coli* O157:H7 conjugado con la exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*. Se utilizó en 49 niños documentándose un incremento del título de anticuerpos IgG para LPS a la semana de la administración, títulos que persistieron en los controles efectuados 26 meses después de la dosis inicial. No hubo efectos secundarios indeseables⁸.

El uso de vitamina E como antioxidante ha dado resultados preliminares interesantes que deben evaluarse en estudios posteriores.

Trasplante renal en SUH

El trasplante renal es exitoso y no se asocia con recurrencia de la enfermedad en los casos de SUH D+. Una alta incidencia de recurrencia se ha reportado en casos de SUH atípico D-, como fue mencionado anteriormente.

Educación sanitaria

La prevención de la forma epidémica, entérica de SUH D+ depende en buena medida de la aplicación de medidas sanitarias y de la posibilidad de educar a la población sobre los riesgos del consumo de agua y alimentos contaminados con enterobacterias productoras de Stx.

Tratamiento del período alejado

Del total de niños que padecen esta enfermedad, un grupo que se puede estimar entre un 20 y un 30% va a quedar con alteraciones que van desde cifras altas de proteinuria o microalbuminuria hasta caídas progresivas del filtrado glomerular, que llevarán lenta pero indefectiblemente a la insuficiencia renal crónica terminal.

Es en esta etapa en que se deben indicar dietas controladas en proteínas, debiéndose administrar de acuerdo a las recomendaciones nutricionales que impiden la desnutrición.

Se debe asociar los bloqueantes de la convertasa, enalapril a dosis de 0.10 a 0.25/kg/día o los bloqueantes de los receptores, losartán entre los más utilizados.

Bibliografía

1. Exeni R, Grimoldi I, Amore A, Exeni A, et al. Low levels of serum erythropoietin in children with endemic HUS. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 226-30.
2. Gianantonio C, Vitaco M, Mendilaharsu F, Gallo G, Sojo E. Hemolytic Uremic Syndrome. *J Pediatr* 1964; 64: 478-91.
3. Exeni R, Grimoldi I, Antonuccio M, et al. Hemolytic uremic syndrome: our experience in 283 cases. *Pediatr Nephrol* 1998; 12 C 179.
4. Repetto H. Epidemic HUS in children (Nephrology Forum). *Kidney Int* 1997; 52: 1708-19.
5. Kitov P, Sadowska J, George M, et al. Shiga-like toxins are neutralized by tailored multivalent carbohydrate ligands. *Nature* 2000; 403: 669-72.
6. Mulvey G, Marcato P, Kitov P, Sadowska J, Bundle D, Armstrong G. Assessment in mice of the therapeutic potential of tailored shiga toxin carbohydrates ligands. *J Infect Dis* 2003; 187: 640-9.
7. Capozzo A, Pistone Creydt V, Dran G, et al. Development of DNA vaccines against hemolytic uremic syndrome in a murine model. *Infect Immun* 2003; 71: 3971-8.
8. Ahmed A, Li J, Shiloach V, Robbins J, Szu S. Safety and immunogenicity of *Escherichia coli* 0157: H7 O-specific polysaccharide conjugate vaccine in 2-5-year-old children. *J Infect Dis* 2006; 193: 515-21.