

## SINDROME UREMICO HEMOLITICO. UBICACION NOSOLOGICA ACTUAL

HORACIO A REPETTO

*Hospital Nacional Prof. A. Posadas. Dep. Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

**Resumen** Se presenta una actualización de las causas y mecanismos que pueden generar el SUH. Después de más de 40 años de investigaciones se puede definir la responsabilidad de agentes infecciosos, la toxina involucrada y las moléculas responsables de la lesión endotelial y los microtrombos en patología con alteraciones genéticas o inmunológicas. Este mejor conocimiento nosológico permite enfrentar el problema con métodos diagnósticos más racionales, y desarrollar acciones preventivas y de tratamiento basadas en mejores evidencias.

**Palabras claves:** SUH, microangiopatía trombótica, entidades asociadas, *Escherichia coli* enterohemorrágica

**Summary** *Hemolytic uremic syndrome (HUS). An up-dated nosological classification.* An up-date of the causes and pathogenesis of the HUS is reported. After more than 40 years of research we are able to define the infectious agents and the toxin involved. The mechanisms and the molecules involved in the non-diarrheal (atypical) entities producing HUS have also been characterized. This new situation allows us to develop a diagnostic algorithm that enables us to better define preventive and therapeutic measures, based on more rational evidence.

**Key words:** HUS, thrombotic microangiopathy, associated diseases, enterohemorrhagic *Escherichia coli*

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) recibió su nombre en una publicación de Gasser y col<sup>1</sup>. Los autores comunicaron su experiencia con 5 niños que presentaron *anemia hemolítica microangiopática, insuficiencia renal aguda y compromiso del sistema nervioso central*.

La lesión encontrada se denominó microangiopatía trombótica del riñón<sup>2</sup>, caracterizada por lesión endotelial y trombos plaquetarios en la microcirculación.

La anemia hemolítica microangiopática reconoce un mecanismo extracorpúscular y se caracteriza por la presencia de hematíes fragmentados (esquistocitos, microesferocitos) y trombocitopenia.

En la década del '60 Gianantonio y su equipo<sup>3</sup>, en el Hospital de Niños de Buenos Aires, observaron que este síndrome se presentaba preponderantemente en niños pequeños, precedido por diarrea frecuentemente sanguinolenta, y que producía una insuficiencia renal aguda que podía requerir diálisis peritoneal hasta la recuperación parcial o total de la función renal. El curso de este proceso no era similar al de otros cuadros con el mismo tipo de lesión anatómica. Se trataba de episodios únicos, no había recurrencias y una vez superada la etapa aguda la mayoría tenían una evolución favorable con baja

incidencia de secuelas. En un editorial, en 1978 Kaplan y Drummond<sup>4</sup> revisaron la experiencia publicada, entre la que se incluía la entidad llamada Púrpura Trombocitopénica Trombótica, más frecuente en los adultos, y concluyeron que el SUH era realmente un síndrome con diferentes cuadros nosológicos y una lesión endotelial sistémica con microtrombosis común.

Durante la década del '70 se hicieron múltiples estudios intentando descubrir un agente infeccioso en la forma clínica asociada a diarrea (D+) descrita por Gianantonio. Al mismo tiempo se documentó que esta forma se presentaba en forma epidémica, pero que en la Argentina era endémica, y su incidencia era 7 a 10 veces mayor que en los países que seguían en frecuencia<sup>5</sup>.

La publicación de una epidemia de gastroenteritis por *Shigella* en Bangladesh<sup>6</sup>, en la que aproximadamente 1/3 de los enfermos desarrollaron SUH, planteó la hipótesis de que el SUH D+ podía deberse a infecciones por enterobacterias productoras de toxinas. En 1987, Karmali y col.<sup>7,8</sup> describieron el aislamiento de una cepa de *E. coli* enterohemorrágico (ECEH), la O157H7, en una miniepidemia en un lugar de veraneo a orillas de un lago en Canadá. Los autores detectaron que la infección se había adquirido por el agua de bebida contaminada y que las bacterias tenían una toxina capaz de generar una microangiopatía trombótica.

Estudios posteriores en nuestro país confirmaron que esta era la enfermedad endémica y que los agentes infecciosos eran ECEH productoras de toxina Shiga (verotoxina) (STEC)<sup>9-11</sup>.

Recientemente se documentó un caso de SUH en presencia de infección urinaria por *E. coli* (O103:H2) productora de Stx1 sin bacteriemia ni diarrea previa y coprocultivos negativos<sup>12</sup>, y existen comunicaciones de SUH asociado a infecciones por otros agentes (*Clostridium difficile*, *Entamoeba histolítica*, *Coxiella burnetii*, VIH, salmonella, etc.)<sup>13-17</sup>. Los pacientes de estas comunicaciones esporádicas podrían tener infecciones ocultas por STEC, a pesar de los estudios concomitantes realizados por los autores para descartarlas.

Sin embargo, la responsabilidad del neumococo como agente causal está bien documentada, y su mecanismo a través de la enzima neuraminidasa y la exposición del antígeno Thomsen Friedenreich endotelial y generación de anticuerpos ha sido exhaustivamente estudiado<sup>18,19</sup>. Este cuadro clínico se encuentra en infecciones graves o sepsis neumocócica y tiene en general una mala evolución.

El SUH puede presentarse en presencia de condiciones sistémicas (LES, cancer), glomerulonefritis inmunológicas, en la forma maligna de hipertensión arterial, en el embarazo o postparto o en rechazo de trasplantes de pacientes cuya enfermedad de base no fue SUH. Se ha descrito también asociado a medicamentos inmu-

nosupresores (ciclosporina, tacrolimus y sirolimus) o citotóxicos (mitomicina)<sup>20</sup>.

Sin embargo, en el área en la que más se ha progresado en el conocimiento de etiologías y patogenias de las entidades nosológicas, es en lo que se denominaba SUH idiopático atípico (D-)<sup>21</sup>, entre los que se encontraban los familiares<sup>22</sup>.

Existen 2 mecanismos bien caracterizados: 1. la activación de la vía alterna del sistema del complemento (C), y 2. la lesión generada por los multímeros del factor de von Willebrandt (v W).

1. A partir de la detección de formas con hipocomplementemia, algunas recurrentes y que podían además recurrir en el trasplante, se encontró que algunos pacientes tenían un déficit de la concentración o de la actividad del factor H, cuya función es mantener frenada la activación de la vía alterna del C. Estos pacientes tenían mutaciones en el gen que codifica dicha proteína, ubicado en el cromosoma 1<sup>23</sup>. Deficiencias homo y heterocigotas han sido descritas<sup>24</sup>. La activación del C conduce a la generación del complejo de ataque a la membrana de las células endoteliales (CAM). La infusión de plasma que aporta el factor deficitario mejora la microangiopatía.

Otros enfermos demostraron un mecanismo final igual con función normal del factor H. La investigación posterior demostró que tenían un déficit de una proteína constitutiva de la pared celular (CD46)<sup>25</sup>, llamada MCP (por

Causas	Patogenia	Denominación y características
Infeciosas	ECEH (Stx) Shigella (Stx) Salmonella, Campilobacter, Entamoeba histolítica, Clostridium, etc. Neumococo (neuraminidasa)	Clásico, D+, Típico, Epidémico
Activación vía alterna del C	Déficit Factor H: Genético Inmunológico (Ac)	Recurrente. Recurre en Tx
Multímeros del factor v W	Déficit de MCP (CD46) Genético Genético Inmunológico (Ac)	Recurrente. No recurre en Tx Recurrentes Púrpura trombocitopénica trombótica
Otras condiciones sistémicas o renales	Hipertensión maligna. Cáncer Glomerulonefritis Rechazo del Tx Post-parto	
Tóxicos	Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus Mitomicina	Inmunosupresores Citotóxico

Abrev. ECEH: Escherichia coli enterohemorrágico. Stx: toxina Shiga. D+: con diarrea. Tx: trasplante. Ac: anticuerpo. C: complemento. MCP: "membrane cofactor protein". ADAMTS: "a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-like domains". v W : von Willebrandt

“Membrane Cofactor Protein”), cuya función es también detener la activación del C. A diferencia de los que tenían déficit de factor H, el SUH no recurre en el transplantado ya que el injerto posee la proteína normal. En esta entidad, la infusión de plasma no sería efectiva.

Recientemente se publicó el hallazgo de autoanticuerpos funcionales contra el factor H en niños con SUH que no tenían alteraciones genéticas del mismo, configurando un mecanismo inmunológico<sup>26</sup>.

2. Algunos pacientes presentaban SUH recurrente con función normal del sistema C. La investigación de los mecanismos de microtrombosis mostró la presencia de multímeros “grandes” del factor v W que estimulan agregación plaquetaria y lesión endotelial<sup>27</sup>. En condiciones normales, estos multímeros son clivados por una proteasa (ADAMTS 13), la que tiene disminuida su función en los pacientes que desarrollan SUH por este mecanismo<sup>28</sup>. Un grupo de ellos tienen una mutación del gen que la codifica, forma que se observa predominantemente en niños. En adultos, se ha podido establecer la presencia de autoanticuerpos inactivantes de la proteasa ADAMTS 13<sup>29</sup>. Esta entidad corresponde a lo que se ha llamado púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

La génesis distinta explicaría porque en la PTT han sido mejores los resultados con plasmaféresis que con infusión de plasma<sup>30</sup>, ya que la primera también actuaría removiendo anticuerpos.

El descubrimiento de estas causas y sus mecanismos de acción permiten actualmente plantear una clasificación nosológica más realista. (Tabla)

Este ordenamiento diagnóstico es la base conceptual de un algoritmo de acción clínica ante un paciente con sospecha de SUH.

1° En Argentina, todo niño que presenta diarrea aguda con sangre debe ser estudiado para buscar ECEH. (no dar antibióticos).

2° Si ésta es detectada debe conectarse con Centro de Referencia (en otros artículos se informarán los estudios necesarios).

3° Ante sospecha de SUH documentar el diagnóstico con laboratorio que detecte anemia microangiopática, trombocitopenia, y compromiso renal en orina y funcional.

4° Registro cuidadoso en la Historia Clínica (H Cl) de antecedentes epidemiológicos (los que figuran en recomendaciones de *Prevención*).

5° Búsqueda exhaustiva de ECEH y Stx (el Centro de Referencia certificará el agente y estudiará respuesta inmune del huésped y factores de riesgo de la bacteria).

6° Si el paciente no tiene diarrea dosar factores de C, y si los datos de ECEH y Stx son negativos o se detecta hipocomplementemia, intentar estudiar concentración de factor H y activación de la vía alterna. Si éstos no están alterados estudiar multímeros de v W, actividad de su proteasa y anticuerpos contra la misma.

7° En niños con sospecha de SUH atípico y sin hallazgos de EHEC y/o Stx, se debería iniciar infusión de plasma fresco, hasta recibir los resultados de los estudios y observando la respuesta. Hay experiencias que indican que este tratamiento es más efectivo cuando antes se instituya. La respuesta positiva inicial se evalúa a través del aumento del recuento plaquetario.

## Bibliografía

- Gasser C, Gautier C, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hämolytisch-urämische syndrome. Bilaterale nierenindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen anämien. *Schweiz Med Wochenschr* 1955; 85: 905-9.
- Royer P, Habib R, Mathieu H. La microangiopathie thrombotique du rein chez l'enfant. *J Urol* 1959; 65: 169-77.
- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Rutty A. The hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1964; 54: 478-91.
- Kaplan BS, Drummond KN. The hemolytic uremic syndrome is a syndrome (editorial). *N Eng J Med* 1978; 298: 964-6.
- Lopez EL, Gianantonio C, Cleary TG. The hemolytic uremic syndrome in Argentina, en *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, ed. Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL. New York, Dekker 1992, pp. 89-96.
- Koster F, Levin J, Walker L, et al. Hemolytic-uremic syndrome after shigellosis. *N Eng J Med* 1978; 289: 927-33.
- Karmali MA, Steele BT, Petric M, et al. Sporadic cases of hemolytic-uremic associated with fecal cytotoxin and cytotoxin-producing *E. coli*. *Lancet* 1983; 1: 619-20.
- Karmali MA, Petric M, Lim C, et al. The association between idiopathic hemolytic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985; 151: 775-82.
- De Cristóforo MG, Fayad A, Ferraris J, et al. Síndrome urémico hemolítico de la infancia. Su relación con la presencia de verotoxina libre fecal. *Arch Arg Pediatr* 1986; 339-42.
- Novillo A, Voyer L Cravioto R, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with fecal cytotoxin and verotoxin neutralizing antibodies. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 288-90.
- Lopez EL, Diaz M, Grinstein S, et al. Hemolytic uremic syndrome and diarrhea in Argentine children: the role of Shiga like toxins. *J Infect Dis* 1989; 160: 469-75.
- Tarr PI, Fouser LS, Stapleton AE, et al. Hemolytic-uremic syndrome in a six-year-old girl after urinary tract infection with Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O103:H2. *N Eng J Med* 1996; 335: 635-7.
- Butani L. Hemolytic uremic syndrome associated with *Clostridium difficile* colitis. *Pediatric Nephrol* 2004; 19: 1430.
- Cavagnaro F, Guzmán C, Harris P. Hemolytic uremic syndrome associated with *Entamoeba histolytica* intestinal infection. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 126-28.
- Maltezou HC, Kallergi C, Kavazarakis E, et al. Hemolytic-uremic syndrome associated with *Coxiella burnetii* infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 811-2.
- Badesha PS, Saklayen MG. Hemolytic uremic syndrome as a presenting form of HIV infection. *Nephron* 1996; 72: 472-5.
- Albaqali A, Ghuloom A, Al Arrayed AA, et al. Hemolytic

- uremic syndrome in association with typhoid fever. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 709-13.
18. Klein PJ, Bulla M, Newman RA, et al. Thomsen Friederichsen antigen in hemolytic-uremic syndrome. *Lancet* 1977; 2: 1024-5.
  19. Novak RW, Martin CR, Orsini EN. Hemolytic-uremic syndrome and T-crypt-antigen exposure by neuraminidase-producing pneumococci: an emerging problem?. *Pediatr Pathol* 1983; 1: 409-13.
  20. Repetto HA. Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. *Nephrology Forum. Kidney Int* 1997; 52: 1708-19.
  21. Fitzpatrick MM, Walters MDS, Trompeter RS, et al. Atypical (non-diarrhea associated) hemolytic-uremic syndrome in childhood. *J Pediatr* 1993; 122: 532-7.
  22. Kaplan BS, Chesney RW, Drummond KN. Hemolytic uremic syndrome in families. *N Eng J Med* 1975; 292: 1090-3.
  23. Warwicker P, Goodship THJ, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998; 53: 836-44.
  24. Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, et al. Heterozygous and homozygous factor H deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 787-95.
  26. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec MA, et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 555-63.
  27. Sánchez Avalos JC. Microangiopatías trombóticas: SUH/PTT. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 46-58.
  28. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von Willebrandt factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and in the hemolytic uremic syndrome. *N Eng J Med* 1998; 339: 1578-84.
  29. Tsai HM, Lian ECY. Antibodies to von Willebrandt factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 1998; 339: 1585-94.
  30. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 1991; 325: 393-7.

-----

#### LA PORTADA

#### **Oscar Mario Deza. La mamá. 1965**

Témpera sobre cartón, 50 × 35 cm. Oscar Mario Deza, argentino naturalizado nacido en Orense, España. Realizó sus estudios de pintura y dibujo en las Escuelas de Bellas Artes Manuel Belgrano y Prilidiano Pueyrredón. Desde 1955 realizó 35 muestras individuales, 13 muestras integrando el "Grupo Libre de Expresión", 80 muestras colectivas y 98 Salones Nacionales, Provinciales y Municipales. Artista exclusivo de la Galería Rubbers (1971-1975) y de la Galería Vermeer (1976-1993) en Buenos Aires. Entre las 30 distinciones más destacadas se encuentra el Primer Premio del Fondo Nacional de las Artes (1967), Primer Premio del XVI Salón Nacional de Tucumán (1971), Gran Premio de Honor de la II Bienal Regional de Florencio Varela (1981).

Actualmente es Profesor de Dibujo y Pintura de la Asociación Estímulo de Bellas Artes.