

NEFROLOGIA

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO (Revisión Bibliográfica)

Silvia Sanabria Fonseca*
H. Pablo Lara Vega**

SUMMARY

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a disease primarily of infancy and early childhood. It is characterized by the triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure. HUS has been recognized as the most common cause of acute renal failure in the pediatric population. Studies have revealed distinct subgroups of HUS and have identified several etiologies for the disease. The distinction is important because the clinical courses and prognoses differ for each category.

INTRODUCCIÓN

Descrito inicialmente por Gasser y col. en Suiza, en 1955, el Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) es una entidad clínica y anatomopatológica caracterizada por la aparición brusca de anemia hemolítica, compromiso renal agudo y trombocitopenia, consecuencia de una microangiopatía de localización renal predominantemente.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

El SUH se clasifica en dos categorías principales según su asociación con la toxina Shiga: el SUH Típico y el SUH Atípico. El SUH Típico

corresponde al 90% de los casos (17, 22) y se asocia con infecciones entéricas producidas por cepas de *Escherichia coli* productoras de una toxina citopática específica (verotoxina) emparentada bioquímica y funcionalmente con la exotoxina que produce la *Shigella dysenteriae* tipo 1, por esa razón, también es llamada toxina tipo Shiga (Stx). (12)

Escherichia coli productor de toxina Shiga (ECTS) es el serotipo aislado con mayor frecuencia; sin embargo se reportan otros serotipos de *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC) productoras de verotoxinas como: O26:H11, O103:H2, O111:H8/NM y O145:H28 relacionados

* Médico General. Universidad de Ciencias Médicas.

**Médico General. Universidad de Costa Rica.

con cerca de la mitad de los casos esporádicos de la entidad (4). El SHU afecta principalmente a niños entre los 6 meses y los 5 años de edad y es mucho menos frecuente en adultos. Puede aparecer en cualquier parte del mundo y presenta un aumento estacional de casos en primavera y verano; durante esta época pueden desencadenarse importantes epidemias. La incidencia anual de la infección humana por *E. coli* O157 ha sido reportada de al menos 8 por 100.000 habitantes en Norteamérica. (22) Se ha descrito que el porcentaje de casos con diarrea sanguinolenta que progresan a hacia SUH oscila entre el 3% y el 7% en series de casos esporádicos y hasta un 20% y 30% si se trata de brotes. En estudios recientes la mortalidad durante la fase aguda ha sido reportada de un 2% (4). Los rumiantes, especialmente bovinos y ovinos, son los principales reservorios de ECTS. Distintos alimentos como carne cruda, hamburguesas, embutidos fermentados, lácteos no pasteurizados, mayonesa, jugos de manzana no pasteurizados y algunos vegetales (lechuga, brotes de soja y alfalfa, entre otros) han sido señalados como fuente de contaminación en casos esporádicos o brotes asociados a ECTS, la bacteria es resistente a los ácidos y puede sobrevivir en alimentos fermentados. (13) El ganado vacuno no es un huésped específico de ECTS, en heces de animales sanos se pueden aislar

distintos serotipos de ECTS O157 y no-O157 y un mismo animal puede portar más de un serotipo. Se transmite también mediante la contaminación cruzada durante la preparación de los alimentos, el contacto directo del hombre con animales, de persona a persona y por la ruta fecal-oral debido a las bajas dosis infectivas que posee este grupo bacteriano ya que menos de 100 bacterias por gramo de alimento pueden causar enfermedad (5). El SUH Atípico es menos común y más heterogéneo en su presentación. Puede ser esporádico o familiar (asociado con anomalías genéticas de las proteínas reguladoras del complemento). En esta variante, las bacterias productoras de Stx no son la causa y usualmente el cuadro no está precedido por un pródromo gastrointestinal. Estudios recientes sugieren que el 30-50% de los casos familiares se atribuyen a una disregulación de la vía alternativa del complemento (22). Estos pacientes tienen peor pronóstico y un 50% progresa hacia enfermedad renal terminal o daño cerebral irreversible. En muchos de los casos no existe tratamientos efectivos y la mortalidad durante la fase aguda se aproxima al 26% (22)

FISIOPATOLOGÍA

SUH Típico

La base patogénica del SUH está determinada por el daño

de las células endoteliales de los pequeños vasos del colon, riñón y sistema nervioso central, lo anterior como consecuencia directa de la acción de Stx que, después de ser ingerida, es liberada por las bacterias y atraviesa la barrera intestinal para acceder posteriormente a la circulación sanguínea. Los genes de esta toxina se encuentran codificados en fagos que infectan las bacterias *Escherichia coli*. Estos fagos pueden ser liberados mediante el uso de terapia antibiótica, terapia con rayos UV u otros estímulos. (4). La toxina Shiga tipo 1 (Stx1) difiere en un sólo aminoácido con la toxina Shiga de *S. dysenteriae*, mientras que la tipo 2 (Stx2) tiene aproximadamente un 60% de identidad con Stx1. Además, algunas variantes de Stx2 son más virulentas en humanos. Si bien las infecciones por ECTS están asociadas a Stx1, Stx2 o ambas, la producción de Stx2 aumenta el riesgo de SUH (3, 13, 15). Stx está compuesta por una subunidad A (~33kDa) y cinco subunidades B (~7.7kDa). Las subunidades B son las responsables de la unión de la toxina a las células del huésped mediante el receptor globotriaosilceramida (Gb3) expresado en las células tubulares renales y en la microvasculatura de cerebro, riñón e intestino. (20). Una vez que la toxina se une al receptor, se internaliza y sigue un transporte retrógrado hacia el retículo endoplásmico y la membrana nuclear. (13) La subunidad A de

Stx se trasloca al citoplasma donde remueve una adenina de la unidad ribosomal 28S, lo que resulta en una inhibición irreversible de la síntesis de proteínas. Recientes estudios demuestran que la actividad ribotóxica también puede inducir apoptosis. Se conocen otros determinantes de virulencia de ECTS (9, 15) como el gen eae que codifica para la proteína intimina, ésta induce la unión íntima de la bacteria al enterocito y la desorganización de las microvellosidades y el gen ehxA que codifica para la enterohemolisina que es tóxica para la microvasculatura cerebral in vitro sin embargo aún se desconoce con exactitudsumecanismo patológico. Stx también favorece la liberación de $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6 e IL-10 a partir de monocitos y células del epitelio renal glomerular y tubular. (22) Estas citoquinas incrementan la expresión de Gb3 en el endotelio renal y así la unión de Stx. Se produce edema, hemorragia en la capa submucosa, ulceración de la mucosa, infiltración por neutrófilos y formación de trombos en la microcirculación. La interacción entre la lesión de los vasos sanguíneos renales, asociada con el depósito de fibrina, condiciona el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática, pues los eritrocitos y las plaquetas son dañados mecánicamente cuando intentan atravesar los vasos que presentan disminución del lumen capilar. La adherencia de las plaquetas a la pared capilar

afectada, contribuye con la formación de microtrombos con daño anóxico adicional resultando en la reducción del filtrado glomerular.

SUH Atípico

Esta variante es menos común, correspondiendo al 5%-10% de todos los casos de SUH. Puede ocurrir a cualquier edad; sin embargo es más frecuente en adultos.

FORMA ESPORÁDICA

Se reconocen diferentes desencadenantes, entre estos: infecciones no entéricas, drogas (Ciclosporina, Mitomicina C, bleomicina, cisplatino, ganciclovir, anticonceptivos orales, cocaína, quinina, entre otras) embarazo, puerperio, neoplasias (médula ósea, riñón) y enfermedades como Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome Antifosfolípido. La enfermedad neumocócica invasiva se ha asociado con SUH, especialmente en los casos de neumonía con empiema y en un menor porcentaje en casos de meningitis.(7) Streptococcus pneumoniae produce neuraminidasa, una enzima que se une al ácido N-acetilneuramínico de la superficie de las membranas celulares de los eritrocitos, plaquetas, y capilares glomerulares, exponiendo el antígeno de Thomsen-Freidenreich (antígeno T) que al presentarse

a los anticuerpos IgM que están presentes en el plasma, producen poliaglutinación con hemólisis, trombosis intravascular y lesión vascular.

FORMA FAMILIAR

Corresponde a menos del 3% de todos los casos de SUH y se asocia principalmente con la disregulación en la vía alternativa del complemento. Se han descrito mutaciones en las proteínas reguladoras del complemento como el factor H (la más común), la proteína de membrana del cofactor, el factor I, el factor B y C3. El factor H (FH) del complemento es una proteína plasmática sintetizada en el hígado que, entre otras cosas, actúa como regulador central en la vía de activación del complemento. La forma autosómica recesiva a menudo se manifiesta en la infancia, tiene pobre pronóstico, las recurrencias son frecuentes y la mortalidad oscila entre el 60%-70% mientras la forma autosómica dominante generalmente ocurre en adultos y también tiene pobre pronóstico. En este caso la mortalidad y el riesgo de enfermedad renal terminal oscila entre el 50%-90%.

DIAGNÓSTICO

La presentación del SUH Típico generalmente está precedida por un cuadro de gastroenteritis caracterizado por dolor abdominal, náuseas, vómitos,

fiebre y diarrea que inicialmente es acuosa y posteriormente adquiere características hemorrágicas. Con menos frecuencia se desarrolla posterior a un cuadro de infección de vías respiratorias superiores. Aproximadamente 5-10 días después del cuadro inicial los pacientes presentan palidez, debilidad, irritabilidad y oliguria. A la exploración física se encuentra deshidratación, edema, petequias y hepatoesplenomegalia. La anemia suele ser severa y el frotis de sangre periférica revela la presencia de esquistocitos y células en casco. Hay un aumento moderado en el recuento de reticulocitos, niveles disminuidos de haptoglobina y la prueba de Coombs es negativa. La leucocitosis puede superar los 30000/mm³ y la trombocitopenia que oscila entre los 20.000 y 100.000/mm³ usualmente resuelve en 2 semanas. El tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial suelen estar normales. Estos pacientes presentan microhematuria y proteinuria de rango muy variable. El sedimento urinario puede presentar todo tipo de cilindros. La gravedad del daño renal oscila entre la insuficiencia renal leve y la insuficiencia renal oligúrica o anúrica que amerita diálisis. *E. coli* O157:H7 se aísla utilizando agar de MacConkey con lactosa sustituida por sorbitol pues a diferencia de la mayor parte de las cepas intestinales humanas de *E. coli*, ésta no fermenta el sorbitol. En laboratorios de referencia se realiza la identificación definitiva

de ECTS mediante PCR, sondas de ADN y enzimoimmunoanálisis. Entre los diagnósticos diferenciales se debe tener en cuenta la invaginación intestinal, la púrpura trombótica trombocitopénica, el Lupus Eritematoso Sistémico y la trombosis bilateral de la vena renal. Las complicaciones más comunes incluyen: acidosis, hiperkalemia, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y uremia. Las complicaciones extrarrenales son posibles causas de muerte y comprenden: infartos de la corteza cerebral y los ganglios basales, convulsiones y coma. También puede presentarse colitis isquémica, perforación intestinal, intususcepción, hepatitis y pancreatitis. A nivel cardíaco se reportan casos de pericarditis, disfunción miocárdica y arritmias.

TRATAMIENTO

Está basado en el control hidroelectrolítico y tensional, una nutrición enérgica y la instauración precoz de diálisis. La plasmaféresis o la administración de plasma fresco congelado puede ser beneficiosa en el caso de SUH Atípico siempre y cuando no se trate de SUH asociado con enfermedad neumocócica en cuyo caso exacerba el cuadro. El trasplante renal en el caso de SUH atípico puede ser beneficioso aunque la enfermedad puede recidivar. En los casos familiares asociados con mutaciones del factor H el trasplante hepatorrenal

se ha descrito como una opción sin embargo en esta variedad de SUH aún faltan estudios que estandaricen el manejo de estos pacientes. Los pacientes que se recuperan de la fase aguda de SUH Típico deben ser monitorizados a largo plazo por la posibilidad de desarrollar hipertensión arterial, proteinuria o insuficiencia renal crónica.

RESUMEN

El Síndrome Urémico Hemolítico afecta principalmente a pacientes en edad pediátrica. Se caracteriza por la triada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. El SUH es la principal causa de fallo renal agudo en niños. Se conocen diferentes tipos y agentes causales de SUH que es importante distinguir pues los cursos clínicos y pronósticos de cada una son diferentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atkinson J, Goodship T. Complement factor H and the hemolytic uremic syndrome. *JEM* 2007; 204: 1245-1248
2. Berger S, Daba M. Complement in glomerular injury. *Semin Immunopathology* 2007; 29: 375-384
3. Beutin L et al. Evaluation of Major Types of Shiga Toxin 2e-Producing *Escherichia coli* Bacteria Present in Food, Pigs, and the Environment as Potential Pathogens for Humans. *Applied and environmental microbiology* 2008;74 (15): 4806-4816
4. Bielaszewska M et al. Shiga Toxin-Mediated Hemolytic Uremic Syndrome: Time to Change the Diagnostic Paradigm? *PLoS ONE* 2(10): e1024. doi:10.1371/journal.pone.0001024

5. Cicuta, M. Detección de *Escherichia coli* productor de toxina Shiga en reses bovinas y carne molida de Corrientes, Argentina. *Rev. vet.* 2006; 17: 1, 20–25
6. Davin J et al. Plasma therapy in atypical haemolytic uremic syndrome: lessons from a family with a factor H mutation. *Pediatric Nephrology* 2008; 23:1517–1521
7. Fàbregas A, et al. Enfermedad neumocócica invasiva y síndrome hemolítico urémico. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(3):269-272
8. Kejariwal D. Cholelithiasis associated with haemolytic-uraemic syndrome. *World Journal Gastroenterology* 2006; 12(14): 2291-2292
9. Leotta G et al. Characterisation of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 strains isolated from humans in Argentina, Australia and New Zealand. *BMC Microbiology* 2008; 8(46): 1-8
10. Medellín-Peña M, et al. Probiotics Affect Virulence-Related Gene Expression in *Escherichia coli* O157:H7. *Applied and environmental microbiology* 2007; 73 (13): 4259–4267
11. Mellmann A. Analysis of Collection of Hemolytic Uremic Syndrome-associated Enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Emerging Infectious Diseases* 2008; 14(8): 1287-1290
12. Pérez del Campo Y et al. Síndrome Hemolítico Urémico: aspectos epidemiológicos y patogénicos. *Rev Cubana Pediatr* 2000;72(3):203-13
13. Pistone V et al. Papel de la toxina Shiga en el Síndrome Urémico Hemolítico. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2006; 66 (3): 11-15
14. Pistone V et al. Efecto citotóxico de la toxina Shiga tipo 2 y su subunidad B en células epiteliales tubulares renales humanas en cultivo. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2005; 65: 147-150
15. Pradel N et al. Molecular Analysis of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Strains Isolated from Hemolytic-Uremic Syndrome Patients and Dairy Samples in France. *APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY* 2008; 74 (7): 2118–2128
16. Rivas M, et al. Risk Factors for Sporadic Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* Infections in Children, Argentina. *Emerging Infectious Diseases* 2008; 14(5): 763-771
17. Schimmer B et al. Outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Norway caused by stx2-positive *Escherichia coli* O103:H25 traced to cured mutton sausages. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8(41): 1-10
18. Sinha A, Rai R. Haemolytic Uraemic Syndrome Following Acute Pancreatitis. *Journal of Pancreas* 2005; 6(4):365-368.
19. Sorrell D. Hemolytic Uremic Syndrome. *Oncology Nursing Forum* 2008;35 (4); 593-596
20. Taylor M. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* and *Shigella dysenteriae* type 1-induced haemolytic uraemic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2008; 23:1425–1431
21. Venables J et al. Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome Associated with a Hybrid Complement Gene. *PLoS Med* 2006; 3 (10): e431. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030431
22. Zheng L, Sadler J. Pathogenesis of Thrombotic Microangiopathies. *Annu Rev Pathol.* 2008; 3: 249–277

NORMAS PARA LA PUBLICACION DE TRABAJOS EN REVISTA MEDICA DE COSTA RICA

- 1.- Los trabajos deben ser originales e inéditos.
- 2.- Los trabajos se reciben siempre y cuando sean escritos a máquina o en computadora, a doble espacio con el respectivo CD, debidamente corregidos, indicando el puesto académico y el número telefónico del autor. Si el artículo tiene más de 7 páginas, se publicará en dos ediciones.
3. Si el trabajo es presentado sin el CD, el autor debe sufragar los costos del levantado de texto, diagramación y los negativos para la impresión.
4. Todo trabajo debe ser ordenado en la forma que internacionalmente se reconoce, con la bibliografía en orden alfabético que coincida con las citas del texto como se hace en el INDEX MEDICO.
5. Los negativos y las separaciones de color que se confeccionen, grabados y fotografías a color deben ser sufragados por el autor.
6. Se exige en todo trabajo un resumen en español y otro en inglés.
7. Una vez publicado el trabajo en Revista Médica de Costa Rica, se puede reproducir en otra revista, siempre y cuando se solicite la autorización para la reproducción y se cite el nombre de nuestra revista, como primicia de publicación.
8. La Dirección, Redacción, Consejo Editorial y el Comité Científico se reservan el derecho de corregir, o rechazar los trabajos que no se ajusten a las normas de publicación científica.