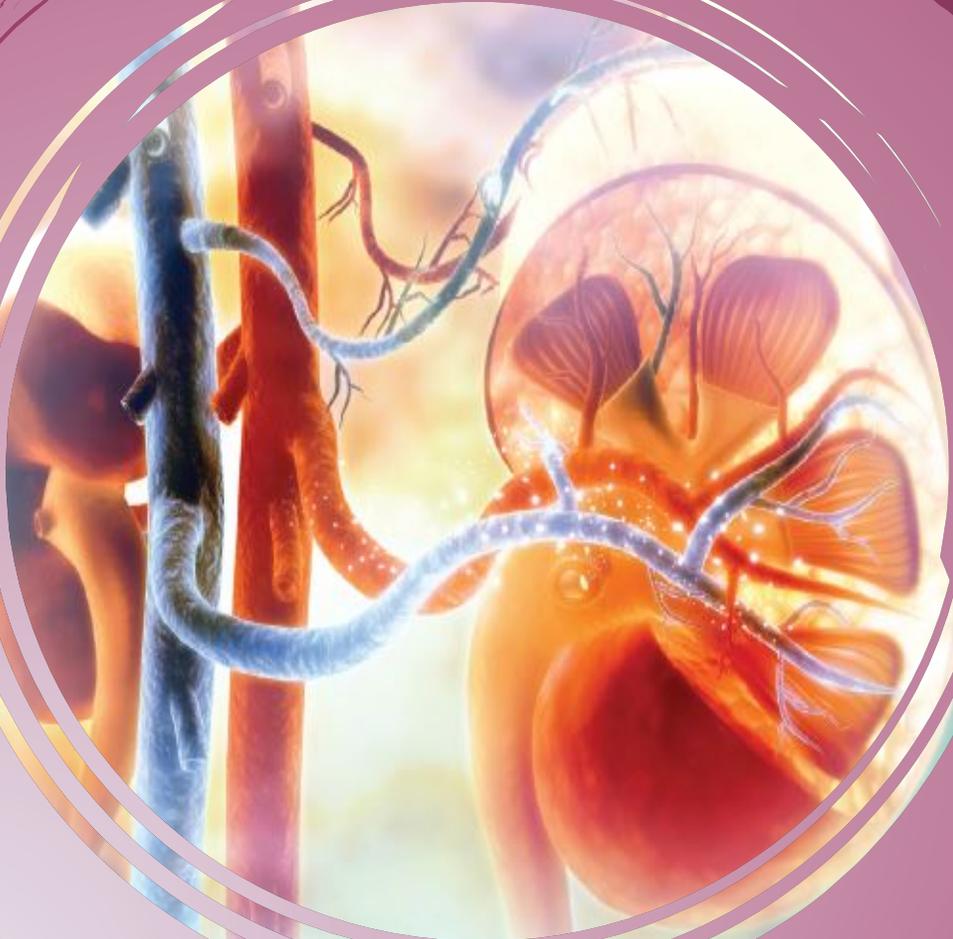




UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN



SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

Dra. Constanza Villanueva – Residente Pediatría
Dra. Alexis Strickler – Pediatra Docente

MARTES 13 DE DICIEMBRE DE 2022

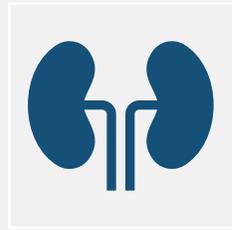
Hoja de ruta



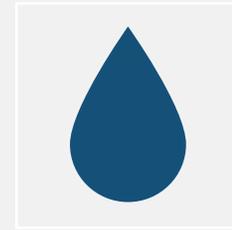
SHU: Definición



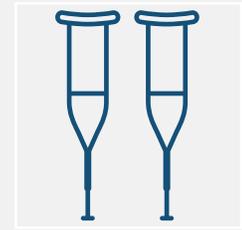
Enfermedad sistémica que pertenece a la familia de las **microangiopatías trombóticas (MAT)**.



Se caracteriza por **anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y agresión multiorgánica, principalmente renal**.



MAT es un espectro de enfermedades caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia



3 enfermedades principales: SHU, PTT y HELLP

Epidemiología

Incidencia de **1.1-1.4 por 100.000** niños < 5 años en Canadá, Inglaterra, menor en Sudáfrica, Holanda, Francia, costa Oeste de EEUU y Australia.

Argentina tiene una incidencia 7 a 10 veces mayor que en las zonas de mayor riesgo del resto del mundo, **12 a 14 casos por 100.000** niños < 5 años. Con 350 pacientes nuevos por año.

En Chile, tiene una incidencia de **3,4 por 100.000** niños < 15 años.

Aunque la mayoría de los niños se recuperan completamente, un número variable presenta **compromiso renal a largo plazo:** proteinuria, HTA o ERC.

Es el factor etiológico en el **12% de pacientes pediátricos portadores de enfermedad renal crónica** y en 7% de niños portadores de trasplante renal.

En nuestro país, el SHU STx(+) afecta principalmente a niños **entre los 6 meses y los 4 años.**

La **mortalidad** oscila entre el **2 y 5%.**

En el contexto de la frecuencia y gravedad de esta patología, y de que por el momento no se dispone de un tratamiento específico para atenuar los efectos de esta enfermedad una vez que ésta se ha declarado, los esfuerzos más importantes deben abocarse a su **prevención.**

Clasificación

Asociado a diarrea (D+)

El SHU asociado a pródromo diarreico, generalmente disentérico es el **más frecuente**, cerca del 90% de los casos y con **mejor pronóstico**.

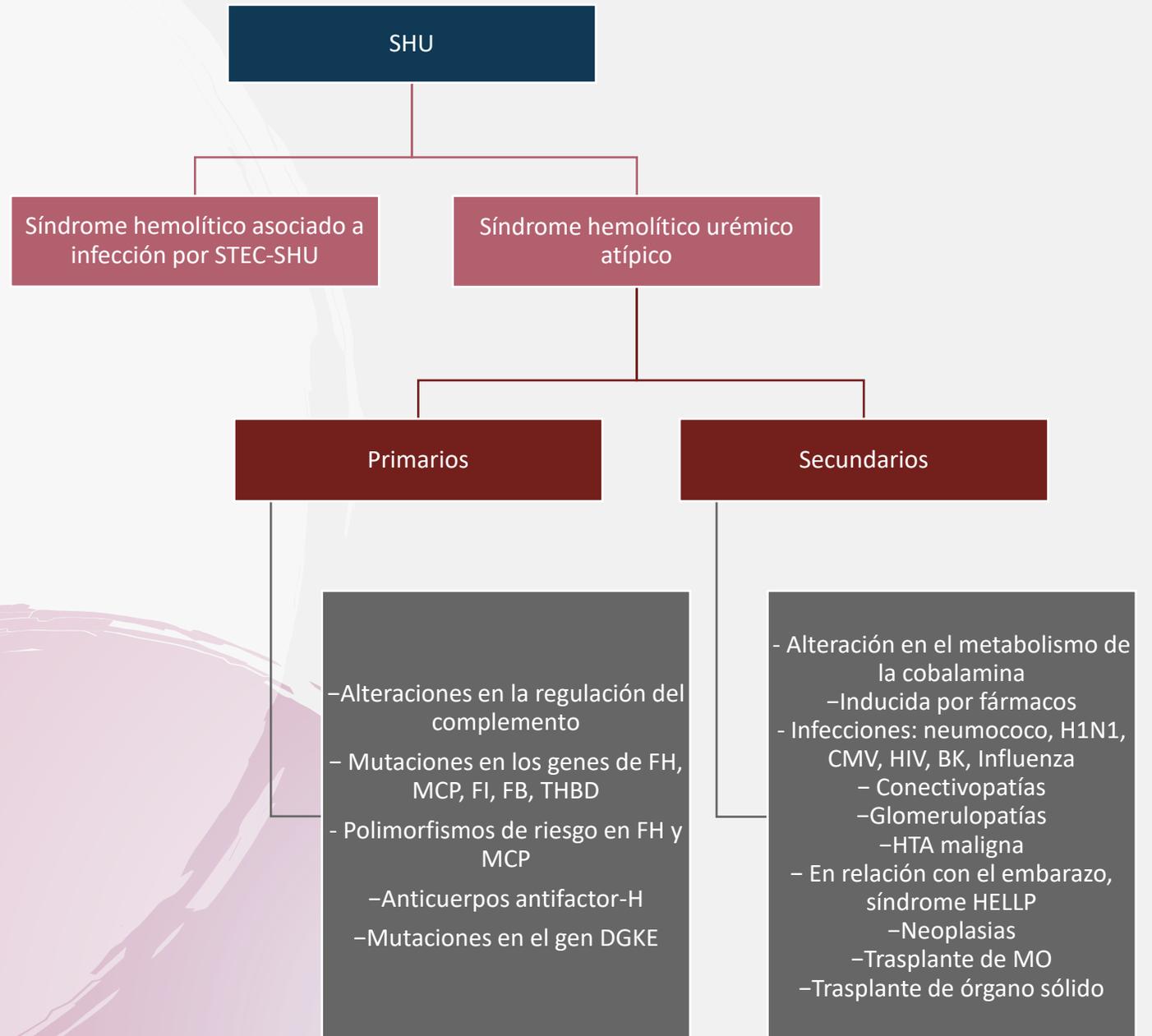
No asociado a diarrea (D-)

Es de baja ocurrencia, conocido como **SHU atípico**, tiene un enfrentamiento clínico diferente, es más agresivo y se asocia a **peor pronóstico de la función renal**.

- Dentro del atípico, algunos autores incluyen el asociado a infección por neumococo (P-SHU).

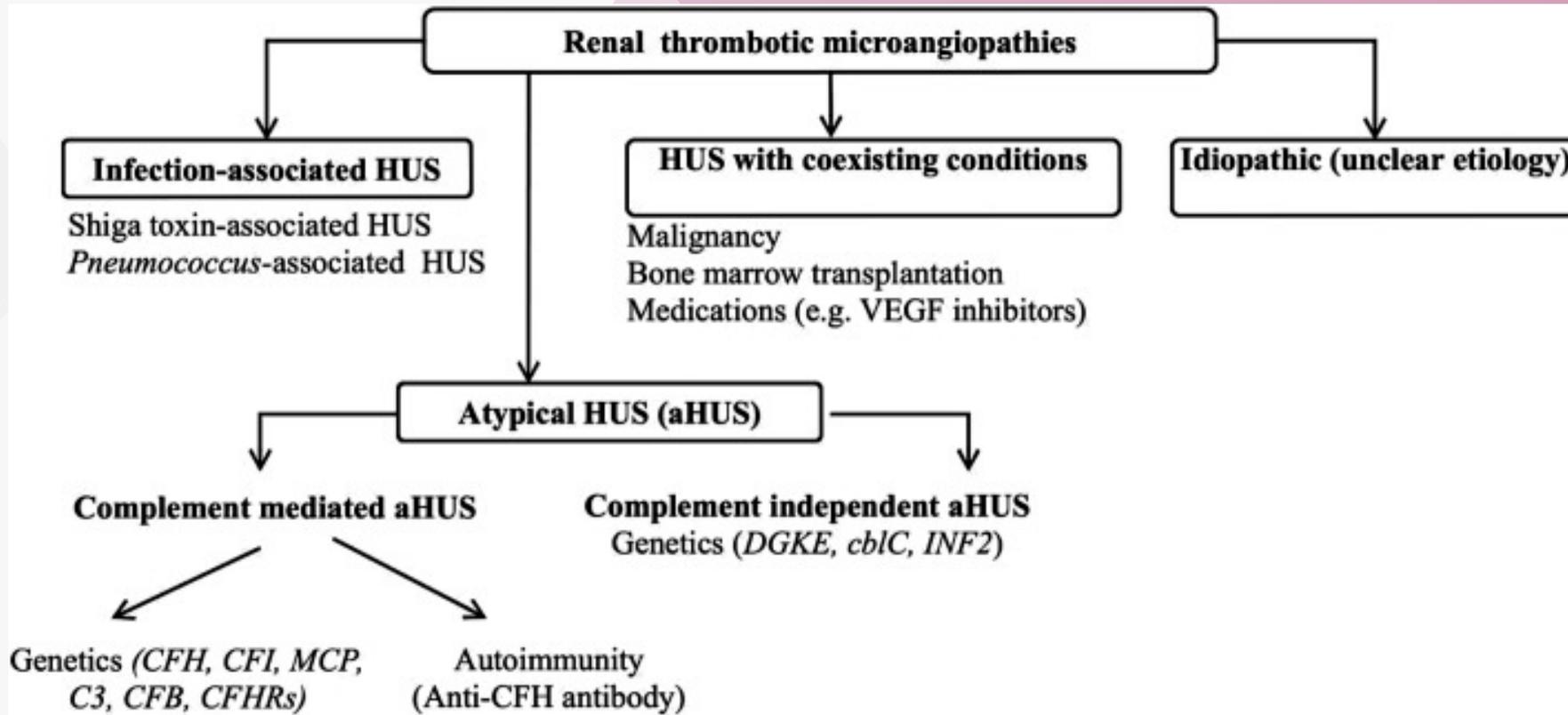
El SHU se clasificaba como “diarrea positivo” (típico) y “diarrea negativo” (atípico). Como la diarrea se puede observar tanto en casos "típicos" como "atípicos", esta clasificación sería engañosa y, por lo tanto, se abandonó.

Clasificación según KDIGO



Clasificación

Clasificación de 2021 de las microangiopatías trombóticas renales



Etiología

SHU asociado a diarrea

- Causa más frecuente en niños (90%) habitualmente relacionado con *E. coli* productora de la toxina Shiga (Stx) (STEC).
- La *E. coli* 0157:H7 es el serotipo más frecuentemente aislado.
- Otra causa es la *Shigella dysenteriae* tipo 1.
- Otros son *Salmonella typhi*, *Campilobacter yeyuni*, *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Bacterioides*, *Entamoeba histolytica* y *Aeromonas hydrofila*.



SHU atípico o no asociado a diarrea

- 1. Asociado a alteraciones del complemento. El 50% de los casos de D- SHU se debe a mutaciones en genes que regulan factores del complemento.
- 2. Asociado a alteraciones de la proteasa del fVW (ADMTS13).
- 3. Asociado a alteraciones del metabolismo de la cobalamina.

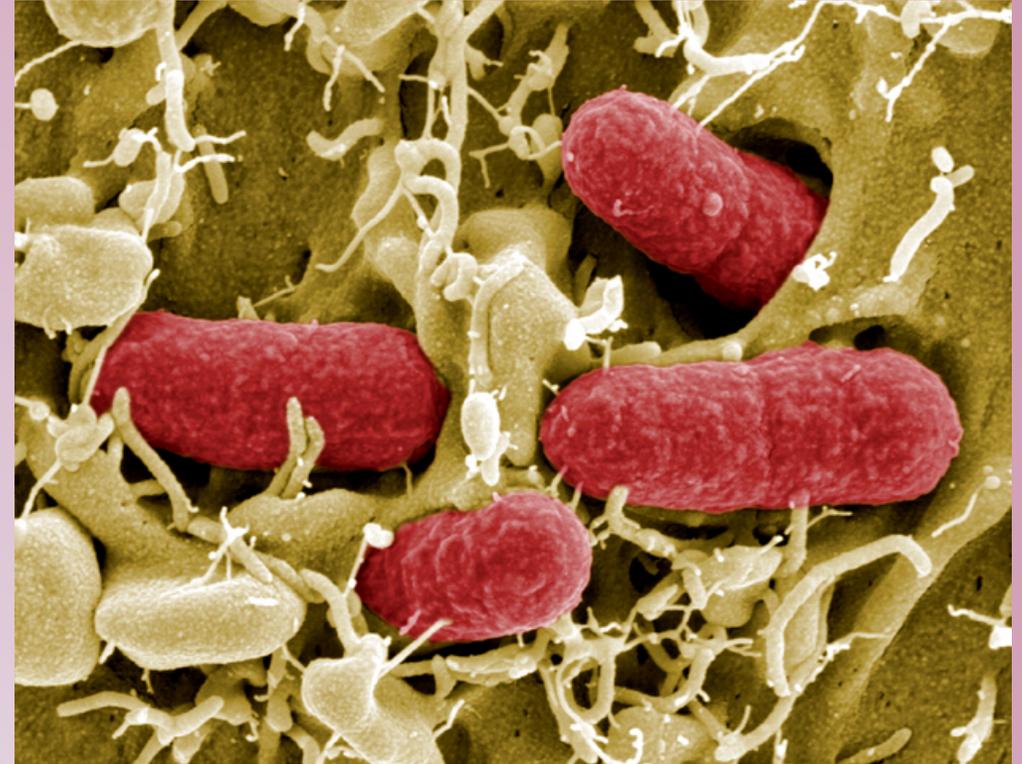


SHU asociado a infección neumocócica

- Generalmente sin diarrea.
- La mayoría de los autores la consideran una entidad independiente del SHU atípico.
- Es la forma más común de SHU sin diarrea
- Aunque la infección neumocócica ha aumentado, el riesgo SHU es muy bajo (< 1%).

Etiología

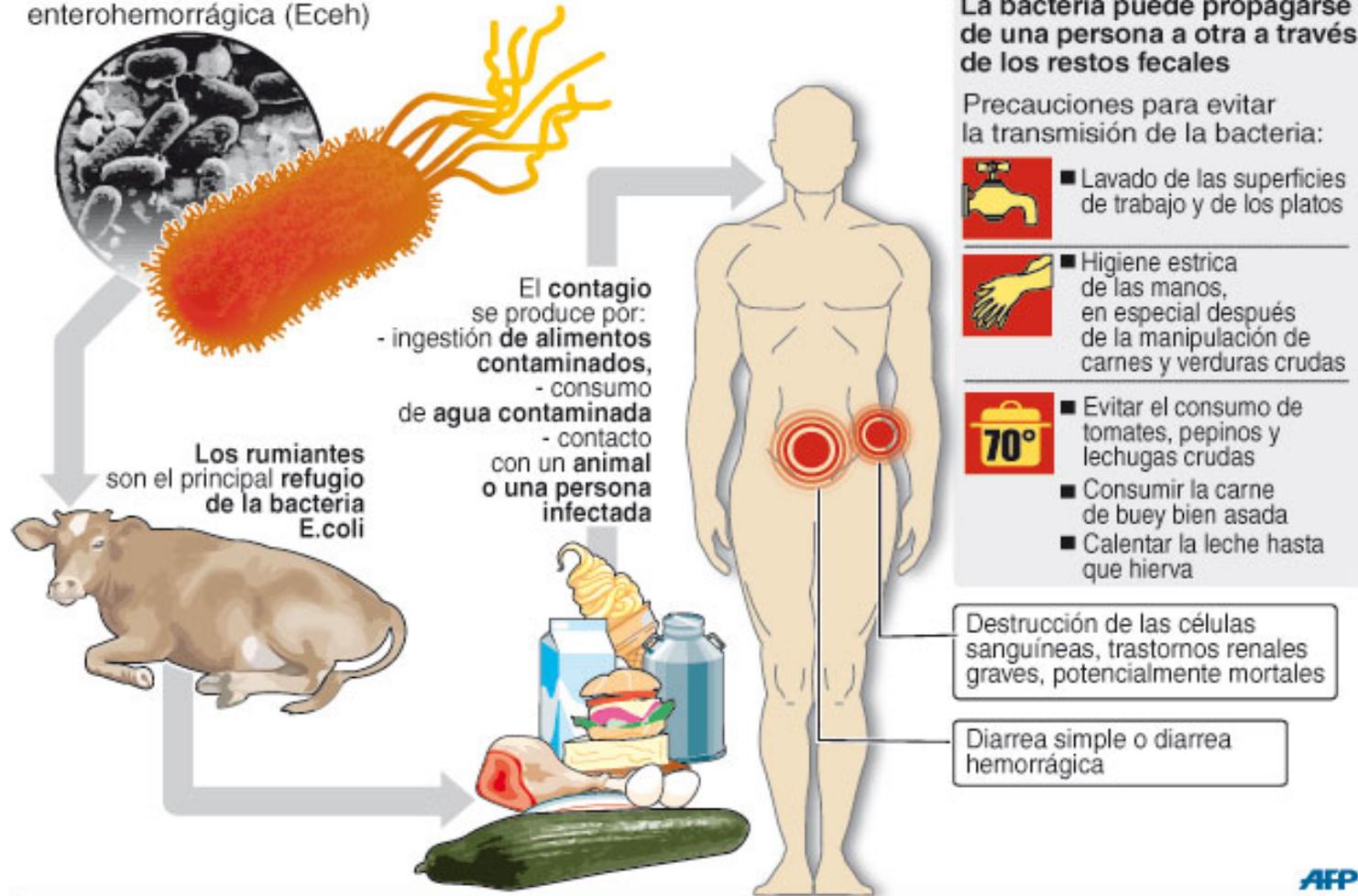
- Multicausal.
- Infección intestinal por E. Coli enterohemorrágica (ECEH), especialmente serotipo **O157:H7** productora de **la toxina Shiga** es la más frecuente en edad pediátrica.
- Reservorio natural en el intestino de animales vacunos, ovejas, cerdos y otros.
- Más frecuente en población rural.
- La ECEH crece en forma óptima entre 30 y 42°C, tolerando temperaturas de congelación y el pH ácido del estómago, pero se inactiva y destruye sobre 68°C.
- Su supervivencia alcanza hasta los 60 días en materia fecal.
- Su baja dosis infectante (< 100 UFC/g) le permite incluso causar infección sin necesidad de multiplicarse en los alimentos.



SHU asociado a Escherichia coli productora de shigatoxina (STEC)

E.coli: de la contaminación a la intoxicación

Bacteria Escherichia coli
enterohemorrágica (Eceh)



AFP

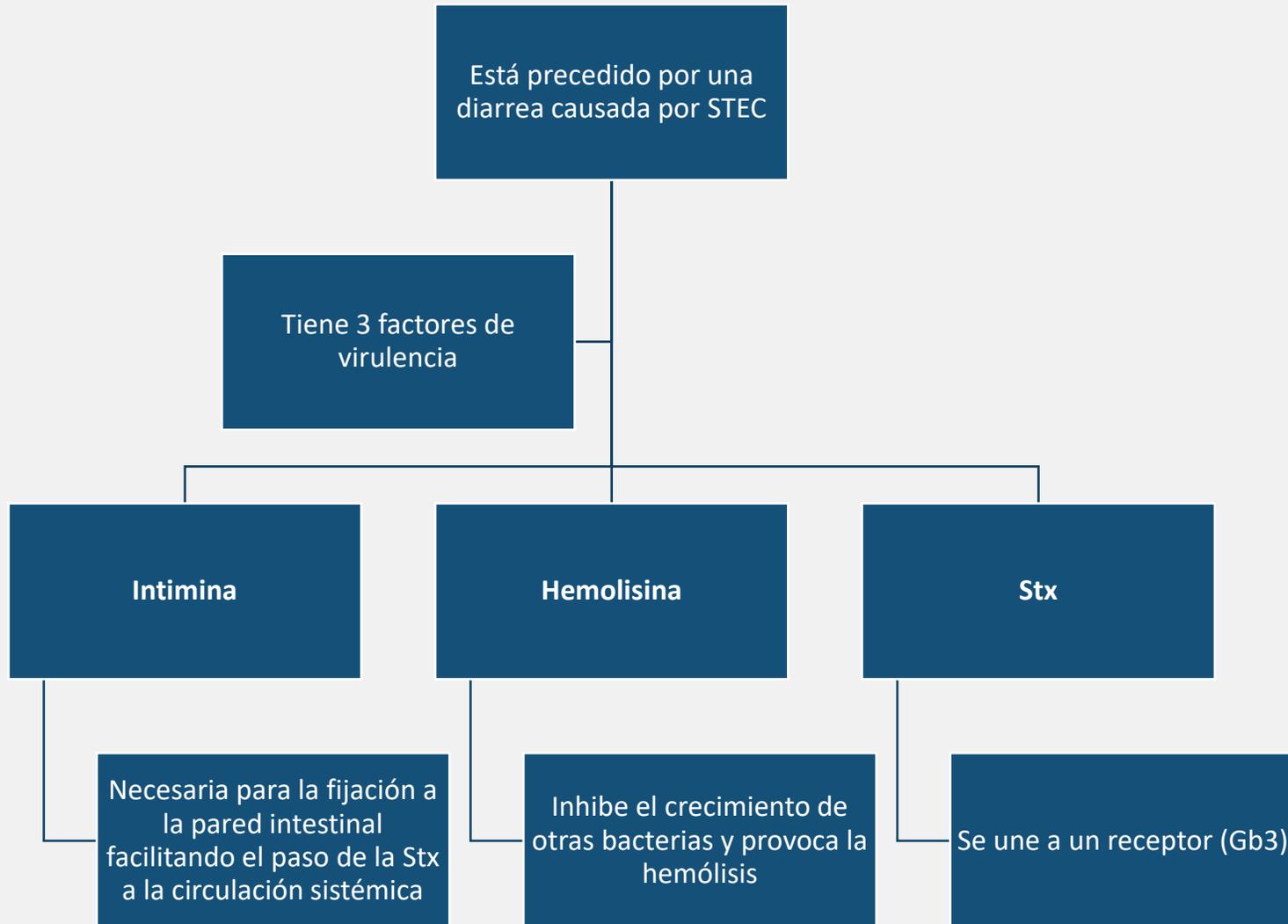
Etiología

- Los brotes epidémicos se relacionan con ingestión de carne poco cocida, leche no hervida o sin pasteurizar.
- Casos esporádicos pueden resultar de contaminación por ingestión de agua, jugos de fruta, vegetales y frutas contaminadas.
- Contaminación cruzada entre alimentos cuando hay pérdida de la cadena de frío.
- Raramente en piscinas y lagos.
- Se ha comprobado el contagio directo entre niños que padecen la enfermedad.

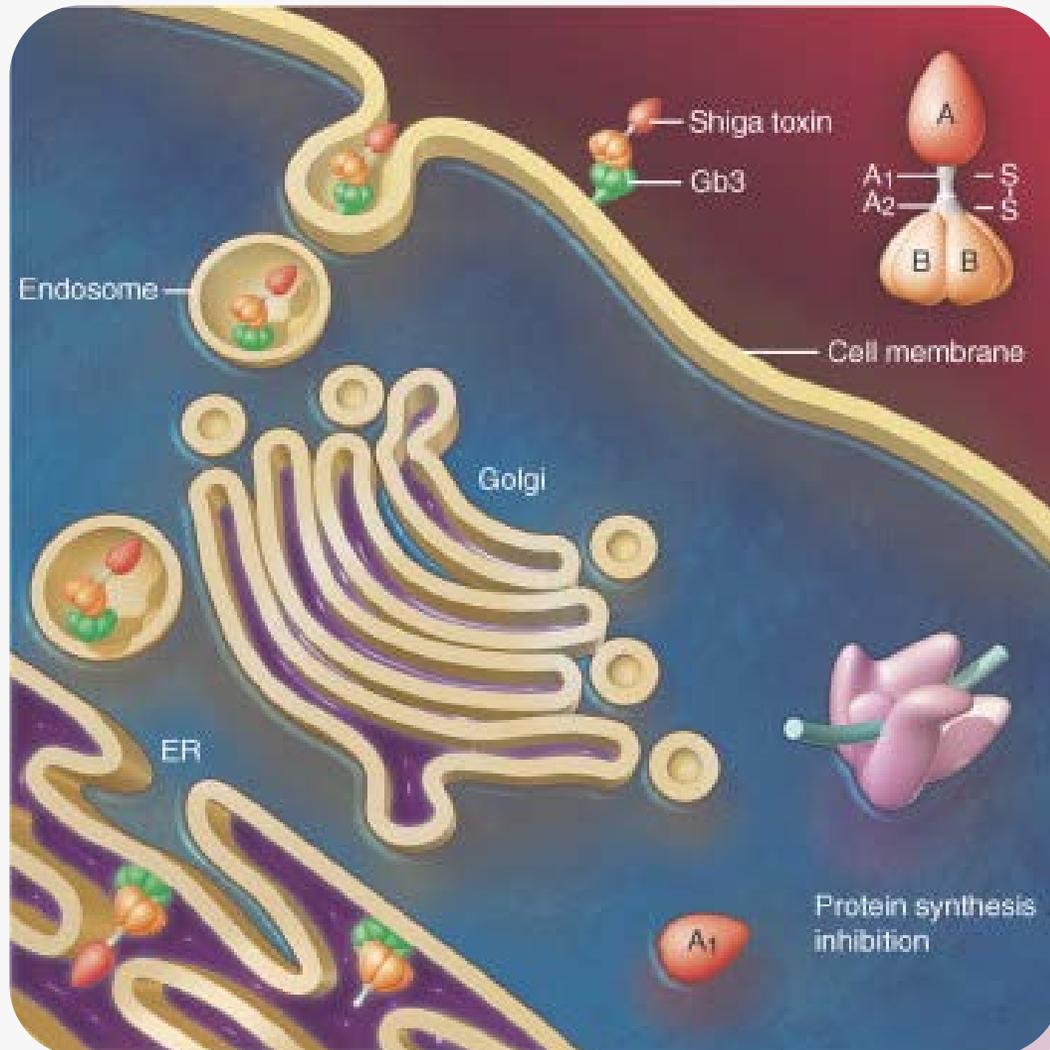


Patogenia

Síndrome hemolítico urémico típico o asociado a diarrea

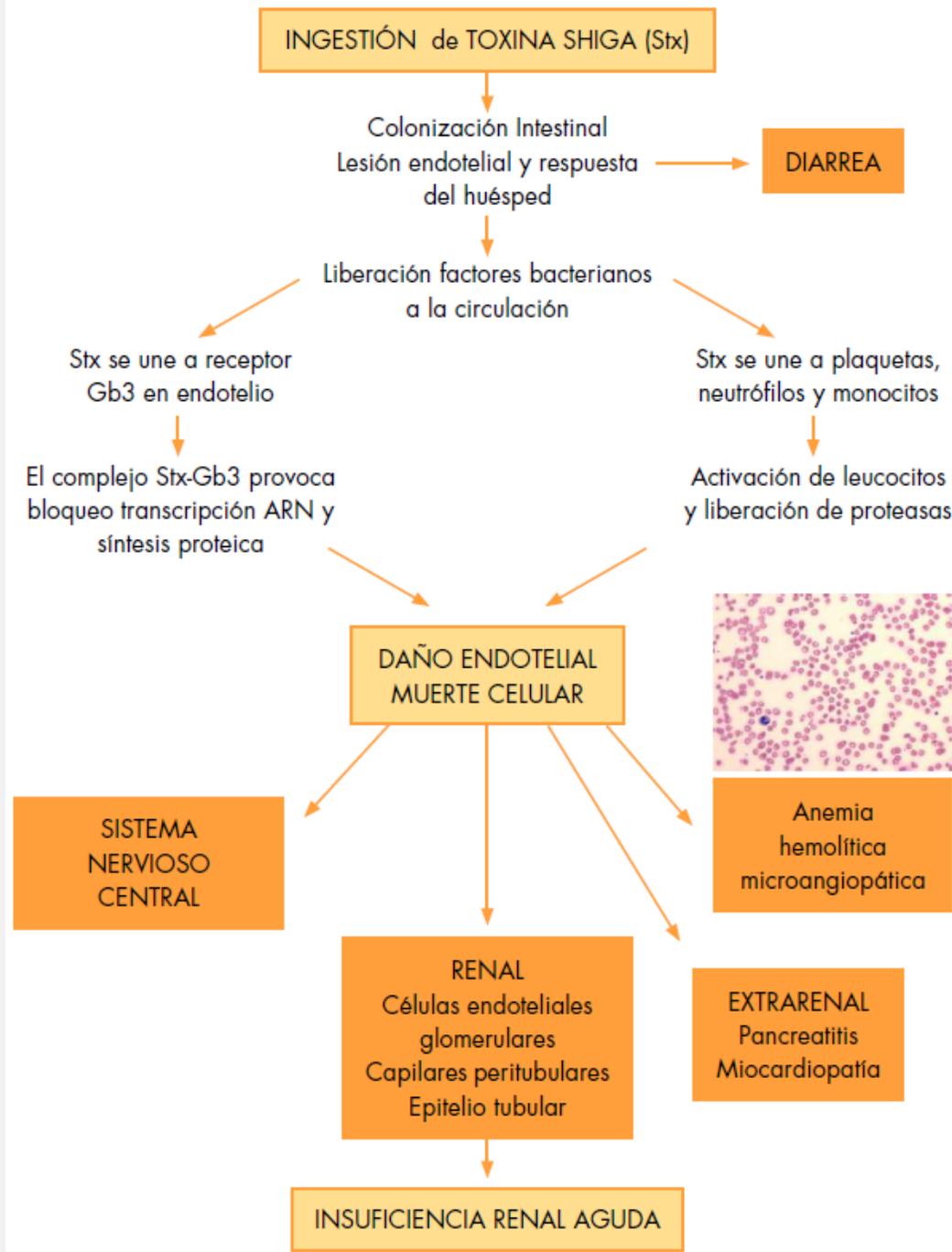


Fisiopatología



- La Stx presenta una subunidad A central y 5 subunidades B periféricas.
- Hay 2 tipos de toxina Shiga: Stx 1 y la Stx2.
 - Las productoras de Stx2 se relacionan con cuadros más graves.
- Receptor Gb3 en riñón, cerebro, corazón, páncreas, pulmón. Mayor expresión de Gb3 en el capilar glomerular.
- El complejo Stx- Gb3 se internaliza en el citoplasma y la subunidad A bloquea la transcripción del ARN y síntesis proteica, provocando muerte celular.
- Daño endotelial favorece la agregación plaquetaria y formación de microtrombos que ocluyen los vasos.
- A nivel renal, disminuye TGF. Los hematíes son dañados y fragmentados, conduciendo a la anemia hemolítica microangiopática y la destrucción plaquetaria.

Patogénesis del síndrome hemolítico urémico asociado a diarrea



Patogenia

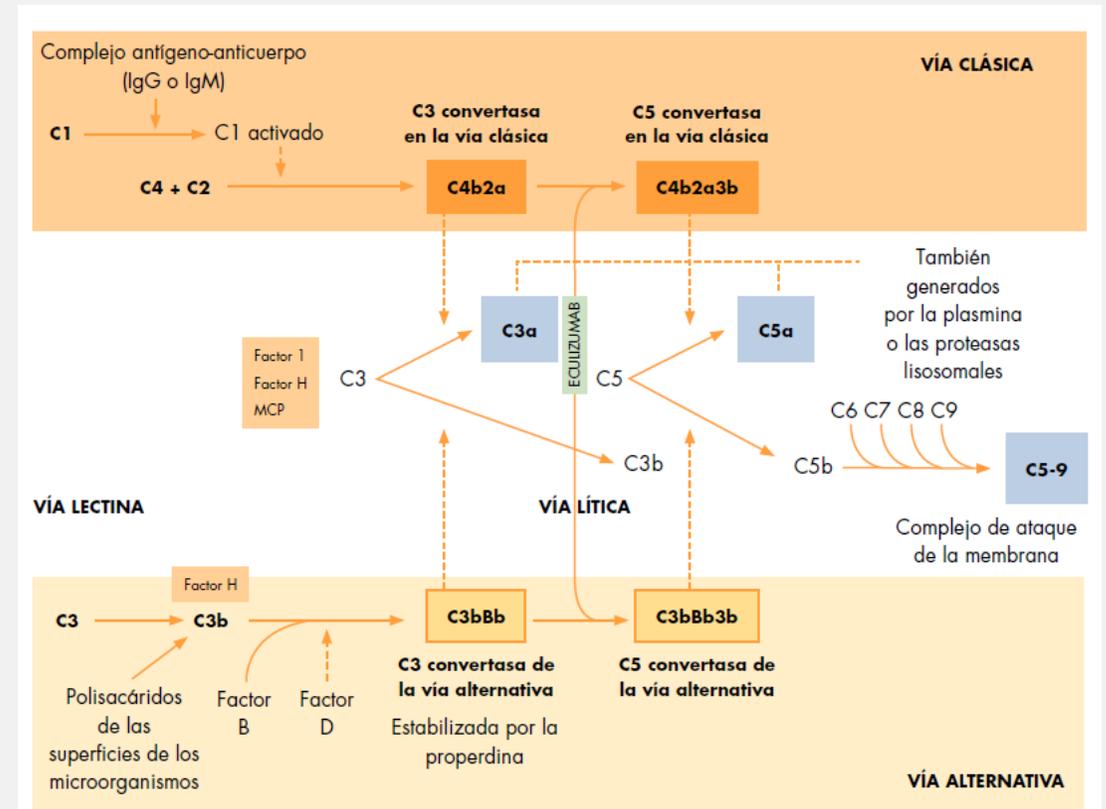
Síndrome hemolítico urémico secundario a infección por *streptococcus pneumoniae*

- 5% del total de los casos de SHU no asociados a STEC.
- Riesgo de SHU ante infección por neumococo es bajo: 0,4-0,6% y afecta mayormente a < 2 años.
- El *S. pneumoniae* produce la enzima neuraminidasa que elimina al ácido siálico de las membranas celulares (endotelio, hematíes y plaquetas) exponiendo el antígeno T.
- La interacción del antígeno T con anticuerpos IgM anti-T presentes en el plasma explicaría la poliaglutinación, hemólisis y el daño del endotelio.

Patogenia

Síndrome hemolítico urémico atípico primario (SHUa)

- El mayor progreso de la última década ha sido demostrar que la mayoría de los casos de SHU atípico se deben a alteraciones de la vía alternativa del complemento.
- La activación se puede hacer por la vía clásica, vía de la lectinas o la vía alternativa, provocando finalmente la activación del factor C3.
- Exceso en la producción de complejo de ataque a la membrana provoca el daño endotelial y el desarrollo de microangiopatía trombótica (SHUa).



Cuadro Clínico

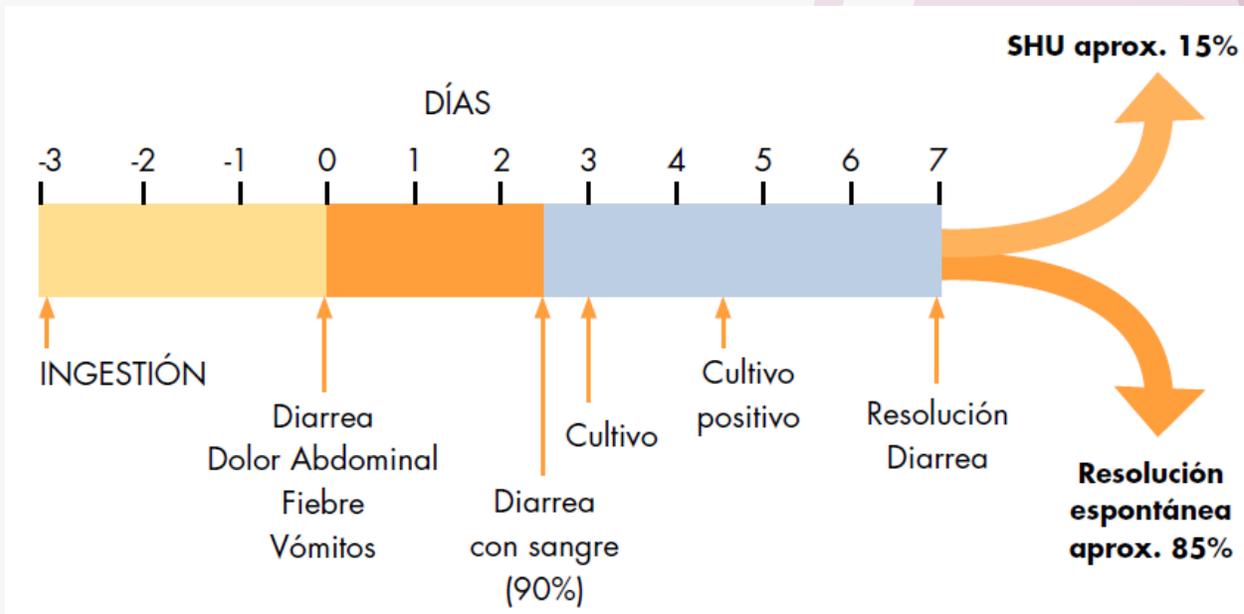
SHU típico o asociado a diarrea

Manifestaciones digestivas; diarrea disintérica, dolor abdominal, vómitos y fiebre

2-14 días, aparecen las manifestaciones propias del SHU

Oligoanuria, palidez, vómitos, astenia, manifestaciones neurológicas y cardiovasculares (miocarditis, shock cardiogénico, HTA)

Al examen físico palidez y/o ictericia, petequias, hepatomegalia, esplenomegalia, HTA. El prolapso rectal es frecuente y considerado de mal pronóstico.



Convulsiones, temblor, ataxia, letargia o irritabilidad

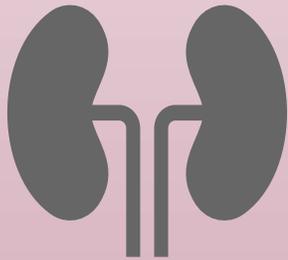
Miocarditis, shock cardiogénico, HTA

Cuadro Clínico



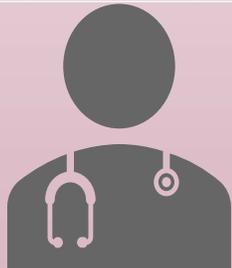
Manifestaciones hematológicas

- Anemia hemolítica
- Anisocitosis, poiquilosis, reticulocitosis, policromatofilia
- Trombocitopenia
- Leucocitosis con neutrofilia



Insuficiencia renal aguda

- Desde hematuria y proteinuria hasta oligoanuria
- Glucosuria e hiperaminoaciduria
- Creatinina, BUN elevadas
- Hiperkalemia, acidosis metabólica



Hipertensión arterial

- Secundaria a sobrecarga de volumen
- Elevación de renina en fase aguda
- Transitoria

Cuadro Clínico

Cuadro Clínico



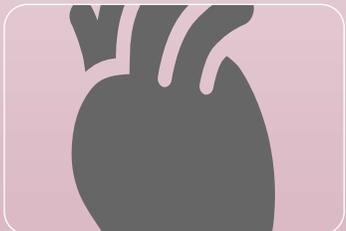
Manifestaciones neurológicas

- Hasta 25%
- Desde irritabilidad a convulsiones
- Descartar trastornos hidroelectrolíticos antes de microtrombosis SN



Alteraciones pancreáticas

- 8-10% incidencia de daño pancreático
- Por trombosis de la microcirculación
- Disfunción de islotes, función exocrina normal
- Hiperglicemia



Alteraciones cardíacas

- HTA
- Insuficiencia cardíaca
- Miocarditis, daño miocárdico isquémico

Cuadro Clínico

SHU secundario a infección por *Streptococcus pneumoniae*

Las manifestaciones clínicas propias enfermedad neumocócica, es frecuente neumonía complicada y empiema

SHU puede aparecer entre 3 y 10 días.

Curso clínico suele ser más grave que el de SHU típico.

Son más frecuentes también las alteraciones extrarrenales: neurológicas, pancreáticas y afectación hepática o intestinal

Cuadro Clínico

SHU atípico

Se manifiesta de forma brusca, siendo más grave y de evolución más tórpida.

Otros pacientes pueden presentarse de forma más insidiosa, con anemia subclínica, trombocitopenia fluctuante y función renal conservada al diagnóstico.

La afectación del SNC es más frecuente así como la afectación cardíaca con miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio y muerte súbita.

Las manifestaciones renales son variables.

Los síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos o dolor abdominal) es menos frecuente que en el STEC-SHU, pero puede manifestarse con diarrea hasta en el 30% de los casos.

Diagnóstico

Son importantes la anamnesis y el examen clínico completo.

Se sugiere:

Hemograma

- **Anemia con signos de hemólisis**, anisocitosis, poiquilocitosis, policromatofilia, hematíes fragmentados o esquistocitos; **trombocitopenia y leucocitosis**.

Bioquímica sanguínea

- **Creatinemia y nitrógeno ureico elevados**, puede existir hiperbilirrubinemia e hiperglicemia; hipocalcemia e hiperfosfatemia; además hiperuricemia.

Hidroelectrolítico-ácido-base

- **Hiponatremia** dilucional. **Hipercalemia**, **acidosis metabólica** con anión gap elevado.

Pruebas de coagulación

- Protombina y TTPK suelen ser normales. Complemento normal o bajo.

Examen de orina

- **Hematuria**, **proteinuria**, cilindruria y/o leucocituria.

Coprocultivo y estudio de shigatoxina en deposiciones.

Diagnóstico

SHU típico

- Detección en heces de toxinas Stx1 y Stx2 confirma el diagnóstico de STEC-SHU.
- En fase de diarrea sanguinolenta debería realizarse precozmente:
- **Coprocultivo**
- Detección de **Stx1 y Stx2** mediante técnicas inmunológicas



SHU 2° a infección por neumococo

- **MAT** (trombopenia, anemia hemolítica e insuficiencia renal), **en ausencia de CID** en el curso de enfermedad neumocócica, permite realizar el diagnóstico definitivo.
- Test de Coombs directo (+) en el 90%.
- Diagnóstico diferencial con sepsis.



SHU atípico

- Dada su gravedad y tratamiento específico, debe realizarse un diagnóstico sindrómico precoz en las primeras 24-48 hr.
- Diagnóstico de exclusión.
- Edad < 6 meses, inicio insidioso, grave, historia familiar o recurrencias apoyan el diagnóstico.
- Confirmación por niveles de C3, C4 y estudio genético.

Diagnóstico Etiológico

Tabla 4. Pruebas recomendadas para el diagnóstico del síndrome hemolítico urémico atípico

Infección por STEC	Muestra fecal si diarrea o frotis rectal: cultivo de STEC (MacConkey para <i>E. coli</i> O157:H7); PCR para genes <i>Stx</i> O157:H7 y otros serotipos, y otras características virulentas; ELISA y/o ensayo de cultivo de tejido celular Vero para suero <i>Stx</i> : anticuerpos anti-LPS contra serotipos prevalentes
Infección por neumococos	Cultivo bacteriano (generalmente) de fluidos corporales estériles; DAT (test de Coombs), prueba viral (respiratoria), radiografía de tórax (derrame pleural asociado de modo característico en casi todos los casos), citoquimia y cultivo de LCR en los casos secundarios a meningitis por neumococo
Alteraciones de la regulación del complemento	C3, C4 (plasma/suero), AH50 FH, FI, FB (plasma/suero) Autoanticuerpos anti-FH Expresión de MCP superficial en leucocitos (leucocitos poli o mononucleares mediante prueba FACS) Análisis de mutación en el FH, FI, MCP, C3, FB ± THBD

Tratamiento

SHU típico

Pronóstico

- La mayoría de los pacientes recuperan la función renal totalmente, 5% secuelas graves.
- Mortalidad ~ 3%, por complicaciones extrarrenales como daño miocárdico.
- 25-30% secuelas tardías: HTA persistente, proteinuria o insuficiencia renal

De soporte.

Exige un control estricto del balance hídrico y de las alteraciones electrolíticas.

Un porcentaje importante requieren depuración extrarrenal por sobrecarga de líquidos y por la duración de la oligoanuria.

Los IECA deben evitarse en las primeras fases porque provocan una disminución del flujo sanguíneo renal.

Los antibióticos no están indicados. Solo si hay signos de infección asociada grave, utilizándose aquellos que se ha comprobado que no liberan toxinas: meropenem, azitromicina.

Los tratamientos dirigidos a disminuir la absorción de toxinas con quelantes intestinales o el bloqueo de las toxinas circulantes con anticuerpos monoclonales antishigatoxina, han tenido efecto en modelos animales, pero no en la práctica clínica.

Tratamiento

SHU 2° a infección por neumococo

- Tratamiento precoz de la infección con ATB.
- El tratamiento de soporte es similar al del SHU asociado a E. coli.
- Debido a la evidencia de activación del complemento, también se ha utilizado eculizumab con buena respuesta hematológica, aunque no existen ensayos que confirmen su eficacia.

Pronóstico

- Peor pronóstico que SHU típico.
- Hasta el 23% evolucionan a ERC.
- 20% mantienen HTA y 28% proteinuria.
- También requerirán trasplante renal un porcentaje mas elevado.

Tratamiento

SHU atípico primario

De soporte y, además tratamiento específico con eculizumab, que debe iniciarse precozmente tras el diagnóstico de sospecha.

La plasmaferesis se limita a situaciones graves en las que no se disponga de eculizumab.

Pronóstico

- Ha cambiado con Eculizumab.
- Antes, la mortalidad o evolución a insuficiencia renal terminal dependía de la mutación presente, tasas >50% en mutaciones en el factor H y C3.
- Eculizumab mejora las alteraciones hematológicas y renales y evita la recurrencia en cerca del 90%.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al factor C5 del complemento, impidiendo su activación y bloqueando la formación del complejo C5-C9 de ataque a la membrana.

Efectos secundarios más frecuentes: cefalea, náuseas y vómitos, e incremento de infección por meningococo. Por ello, previa al tratamiento es necesaria la vacunación contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Además de la vacunación, se debe realizar profilaxis antibiótica frente a meningococo con penicilina o amoxicilina durante todo el tratamiento con eculizumab.

SHU

Prevención de SHU asociado a diarrea

- Comer la carne de vacuno suficientemente cocida.
- Evitar el consumo de alimentos caseros no pasteurizados.
- Evitar el consumo de vegetales recogidos en áreas contaminadas con deposiciones de vacunos o cerdos.
- Mantener las normas higiénicas para evitar la contaminación doméstica de alimentos o utensilios de cocina.
- Mantener las normas higiénicas, en especial el lavado de manos en manipuladores de alimentos.
- Aislar a los pacientes con coprocultivos positivos para E. coli 0157 H:7 y observar cercanamente a los contactos.
- La adopción de estas recomendaciones por parte de la comunidad permitirá evitar la presentación de estos cuadros producidos por E. coli y la aparición de otras infecciones entéricas.



Hemolytic uremic syndrome following complicated appendicitis in a child: what is the missing link?

Alexis Belgacem¹, Hortense Miane²,
Wasfi Fillali³, Pauline Hangard²,
Laure Ponthier² and Quentin Ballouhey¹ 

- El paciente desarrolló fiebre persistente y distensión abdominal progresiva en el día 2 del postoperatorio.
- TC: derrame peritoneal en FID en el día postoperatorio 6.
- Nueva laparotomía, se tomaron cultivos (+) a E. Coli.
- Lab: trombocitopenia, hemólisis y anemia no regenerativa, esquistocitos, LDH elevada e insuficiencia renal.
- Se sospechó STEC y el paciente ingresó a UCI para seguimiento.
- El diagnóstico se confirmó mediante hisopado rectal, que reveló la presencia de E. coli con toxina Shiga Stx-2.

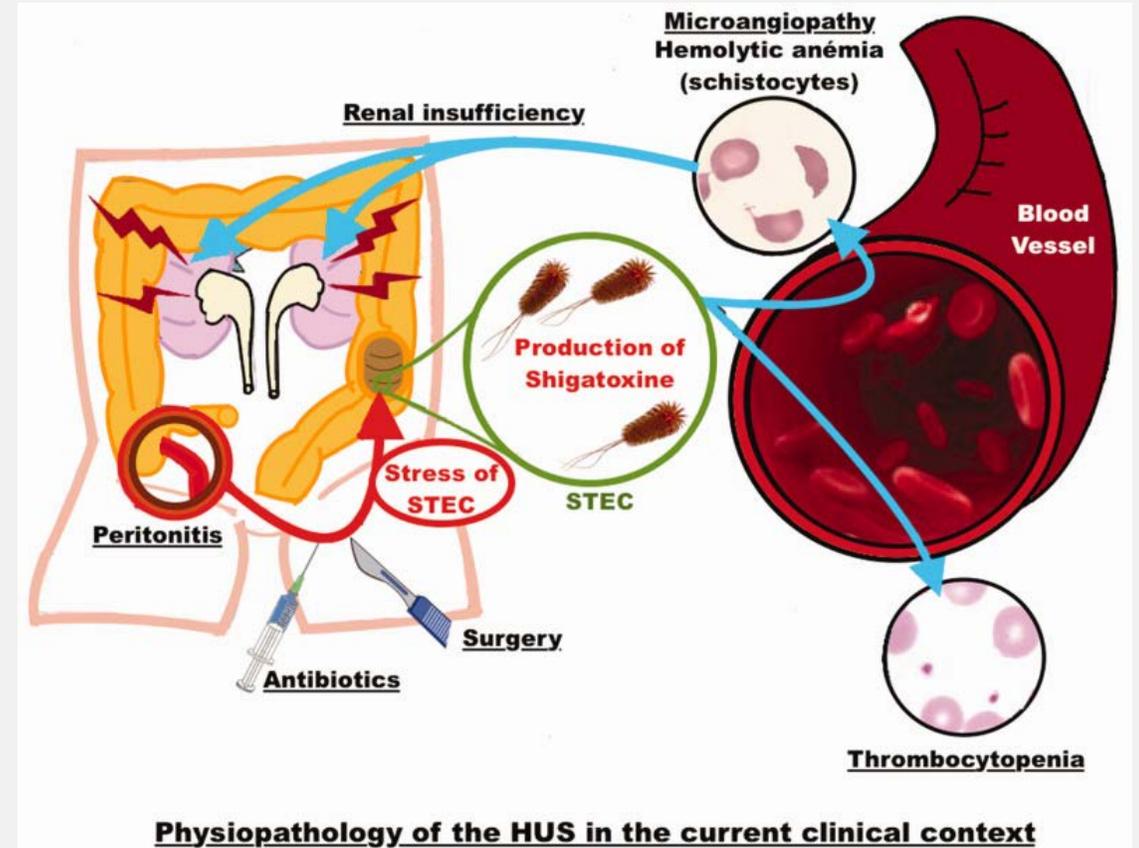
- Niño de 18 meses ingresa a servicio de urgencias por dolor abdominal y fiebre de 2 días de evolución a pesar del tratamiento con amoxicilina por sospecha de otitis. No tenía diarrea sanguinolenta. No tenía antecedentes médicos y todos los demás miembros de su familia estaban sanos.
- Al examen físico: febril 38°C, distensión abdominal y cansancio.
- Lab: PCR 236 mg/L, GB 9.42×10^9 /L con 75 % de neutrófilos, Hb 9,5 g/dL y plaquetas 252 G/L.
- TC indicó apendicitis.
- Laparotomía: apendicitis aguda perforada. Se inició antibioterapia con gentamicina, cefotaxima y metronidazol

Los dos hermanos del paciente fueron positivos para la toxina, ambos estaban asintomáticos.

La asociación de Stx-2 y apendicitis se ha descrito en un pequeño número de informes de casos en la literatura, pero aún no se ha establecido un vínculo claro entre estas dos entidades.

Hipótesis de presencia previa asintomática de STEC en este paciente se basa en la presencia del mismo STEC en los dos hermanos pequeños del paciente.

La presencia de ciertas bacterias en la microbiota junto con el uso de antibióticos influye en la susceptibilidad del paciente a la infección por STEC y aumenta el riesgo de SUH típico. La microbiota intestinal de individuos sanos normalmente tiene la capacidad de reprimir la expresión de factores de virulencia.



- Los factores de riesgo:
 - Edad y por tanto, inmadurez intestinal
 - Antibióticos bactericidas
 - contexto estresante del manejo de la peritonitis

Bibliografía

- Monteverde, M. Manejo síndrome urémico hemolítico: Hospital de pediatría Garrahan, Servicio de Nefrología, Junio 2014.
- Josep M. Campistol, Manuel Arias at col: An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrología (English Edition)*, Volume 35, Issue 5, September–October 2015, Pages 421-447.
- Gülhan, B., & Özaltın, F. (2021). Hemolytic Uremic Syndrome in Children. *Turkish archives of pediatrics*, 56(5), 415–422. <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediater.2021.21128>
- Martínez de Azagra Garde A, Iglesias Bouzas MI, Belda Hofheinz S. Microangiopatía trombotica. Síndrome hemolítico urémico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2021;1:671-91