

## Caso clínico

### Síndrome hemolítico-urémico: a propósito de dos casos

E. ORTEGA VICENTE<sup>1</sup>, B. SALAMANCA ZARZUELA<sup>2</sup>, M. BENITO GUTIÉRREZ<sup>3</sup>, S. PUENTE MONTES<sup>4</sup>,  
M. PINO VELÁZQUEZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Residente de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>2</sup>Residente de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. <sup>3</sup>Médico Adjunto de UCI Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>4</sup>Médico Adjunto de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

#### RESUMEN

**Introducción.** El síndrome hemolítico-urémico (SHU) se define por la tríada: anemia hemolítica microangiopática, trombopenia e insuficiencia renal aguda. Existen dos variantes: típico y atípico. El síndrome hemolítico-urémico típico suele ser secundario a un proceso gastrointestinal principalmente diarrea mucosanguinolenta producida por *E. coli* enterotoxigénico y menos frecuentemente por *Shigella dysenteriae* y otras bacterias productoras de la toxina Shiga. El SHU típico supone el 90% de los casos en niños. La variante atípica (10% de los casos), no asocia diarrea y puede ser secundaria a infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*, a trastornos en la regulación del complemento de origen genético o a factores externos (fármacos, infecciones...). Tienen, en general, peor pronóstico y su menor frecuencia dificulta su reconocimiento.

**Casos clínicos.** A continuación presentamos dos casos de SHU ocurridos en nuestra UCIP, uno atípico y otro típico en los que el diagnóstico, evolución y tratamiento fue notablemente diferente.

**Palabras clave:** Síndrome hemolítico-urémico (SHU); Atípico; *Streptococcus pneumoniae*; Insuficiencia renal.

#### ABSTRACT

**Introduction.** Hemolytic-uremic syndrome (HUS) is defined by the triad of microangiopathic hemolytic anemia,

thrombocytopenia and acute renal failure. There are two variants: typical and atypical. The typical HUS is usually secondary to gastrointestinal mucosanguinolenta process mainly diarrhea caused by enterotoxigenic *E. coli* and *Shigella dysenteriae* less frequently, producing the Shiga toxin. The typical HUS accounts for 90% of cases in children. Atypical variant (10% of cases), not associated diarrhea and may be secondary to infection by *Streptococcus pneumoniae* invasive and disturbances in complement regulation genetic or external factors (drugs, infections...). Generally they have worse prognosis and less often difficult to recognize.

**Clinical cases.** Here are two cases of HUS occurring in our PICU, one atypical and other typical in the diagnosis, treatment and evolution was remarkably different.

**Key words:** Hemolytic-uremic syndrome (HUS); Atypical; *Streptococcus pneumoniae*; Renal failure.

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome hemolítico-urémico (SHU) se define por la tríada: anemia hemolítica microangiopática, trombopenia e insuficiencia renal aguda. Existen dos variantes: típico y atípico.

El síndrome hemolítico-urémico típico suele ser secundario a un proceso gastrointestinal principalmente diarrea mucosanguinolenta producida por *E. coli* enterotoxigénico y menos frecuentemente por *Shigella dysenteriae* y otras bacterias productoras de la toxina Shiga. El SHU típico supo-

Correspondencia: Elena Ortega Vicente. C/ Huelgas nº 17, 3ª izda. 47005 Valladolid.  
Correo electrónico: elenaovicente@gmail.com

© 2016 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. DATOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES 1 Y 2.

|         | Microorganismo       | Deposiciones con sangre | Hb mínima (g/dl) | Plaquetas mínimo (/ul) | Urea máx (mg/dl) | Creatinina máx (mg/dl) | Depuración extrarrenal | Secuelas                       | Estancia en UCIP |
|---------|----------------------|-------------------------|------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------|
| Típico  | <i>E. coli</i> O:111 | Sí                      | 6,9              | 22.000                 | 116              | 0,88                   | No                     | No                             | 7                |
| Atípico | <i>S. pneumoniae</i> | No                      | 5,9              | 11.000                 | 245              | 3,45                   | Diálisis peritoneal    | HTA<br>Sordera neuro-sensorial | 21               |

ne el 90% de los casos en niños. La variante atípica (10% de los casos), no asocia diarrea y puede ser secundaria a infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*, a trastornos en la regulación del complemento de origen genético o a factores externos (fármacos, infecciones...). Tienen, en general, peor pronóstico y su menor frecuencia dificulta su reconocimiento.

#### CASO 1

Varón de 8 meses trasladado a nuestra UCIP por cuadro de shock séptico asociado a meningitis. Sin antecedentes familiares y personales de interés y calendario vacunal actualizado con tres dosis de vacuna antineumocócica 13valente. A su llegada, precisa 3 expansiones de suero salino fisiológico por inestabilidad hemodinámica y signos de hipoperfusión. Tras la estabilización inicial, empeoramiento brusco con distrés respiratorio grave y depresión neurológica por lo que se inicia ventilación mecánica. Recibe antibioterapia con cefotaxima intravenosa, confirmándose sepsis-meningitis por *S. pneumoniae* serotipo 10 A, en hemocultivo y LCR. Desde el ingreso mantiene tensiones arteriales por encima del percentil 99 para su edad, iniciándose tratamiento con furosemida. Empeoramiento progresivo de la función renal con valores máximos de urea de 245 mg/dl y creatinina 3,16 mg/dl, junto con oligoanuria y hipertensión a pesar de añadir nifedipino al tratamiento. Anemia progresiva con cifras mínimas de hemoglobina de 5,8 g/dl, sugerente de hemólisis y plaquetopenia mínima de 11.000/ul precisando varias transfusiones de concentrado de hematíes y una de plaquetas. Ante fallo renal se sospecha SHU secundario a neumococo, iniciando diálisis peritoneal durante ocho días tras los cuales mejoran los parámetros analíticos y de función renal. El resultado del Coombs directo fue negativo y las cifras de complemento normales. Tras la estabilización y mejo-

ría, se realiza resonancia magnética cerebral, apreciándose colección subdural izquierda y empiema frontal que es drenado de manera urgente, permaneciendo el paciente con buena recuperación neurológica y resolución total de hemiparesia. Finalmente se realiza valoración de la función auditiva con otoemisiones y potenciales auditivos sin detectarse audición de forma bilateral, por lo que se colocan implantes cocleares con buena evolución. Actualmente permanece asintomático con función renal normal y sin tratamiento, tiene un desarrollo psicomotor adecuado a la edad y audición conservada.

#### CASO 2

Mujer de 15 meses con gastroenteritis enteroinvasiva de 5 días de evolución y deshidratación leve. En las primeras 24 horas de ingreso aparecen signos clínicos y analíticos de hemólisis con anemia (hemoglobina mínima 6,9 g/dl y esquistocitos en frotis de sangre periférica), tromboopenia (valor mínimo 22.000 plaquetas), y elevación de cifras de urea de hasta 116 mg/dl con creatinina de 0,88 mg/dl, compatible con SHU típico. Precisa una única transfusión de concentrado de hematíes el día previo al alta. Mantiene constantes estables salvo tensión arterial al ingreso por encima del percentil 95 y oligoanuria, con normalización progresiva tras restricción hídrica y furosemida. Realiza varias deposiciones hemorrágicas durante las primeras 48 horas (2-3 al día), posteriormente deposiciones semilíquidas sin productos patológicos hasta la total resolución. Afebril en todo momento, con PCR máxima de 14 mg/l sin tratamiento antibiótico. Coprocultivo positivo para *E. coli* O:111. En control posterior al alta, función renal y tensión normales sin necesidad de medicación antihipertensiva.

Los datos clínicos de ambos pacientes se resumen en la tabla I. En la tabla II se resumen las características principales de ambos tipos de SHU.

TABLA II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO D+ Y D-.

|                                     | SHU D+                     | SHU D-           |
|-------------------------------------|----------------------------|------------------|
| Antecedentes patológicos familiares | No                         | Sí               |
| Edad                                | < 1 año                    | > 5 años         |
| Variedad estacional                 | Sí                         | No               |
| Pródromos                           | Diarrea                    | No diarrea       |
| Hipertensión endocraneana           | Moderada                   | Severa           |
| Complicaciones                      | Poco comunes               | Comunes          |
| Histología                          | Microangiopatía glomerular | Arteriopatía     |
| Recurrencia                         | Rara                       | Común            |
| Frecuencia                          | 90% de los casos           | 10% de los casos |
| Evolución                           | Buena                      | Mala             |
| Factor vonWillebrand disfuncional   | Presente                   | Ausente          |
| Alteración factor H                 | No                         | Sí               |

## DISCUSIÓN

La tríada constituida por anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda define el síndrome hemolítico urémico. En la mayoría de los casos la tendencia es hacia la recuperación de la función renal y normalización de la tensión arterial, aunque existen casos en los que la afectación extrarrenal (alteraciones digestivas y pancreáticas, infarto cerebral...) producen secuelas que empeoran la calidad de vida a largo plazo.

El SHU típico, forma más frecuente, se presenta en el contexto de procesos digestivos, principalmente producidos por *Escherichia coli* O157:H7 u otras bacterias enterotoxigénicas productoras de toxina *shiga*, denominándose D+.

En esta forma, el antecedente de diarrea sanguinolenta suele ser clave para el diagnóstico. En general el tratamiento es de sostén. El uso de antibióticos o antidiarreicos no acorta la duración de la diarrea y parece aumentar el riesgo de SHU. El pronóstico ha mejorado notablemente debido a la rápida instauración de tratamiento para evitar el fallo renal principalmente. Se debe poner especial interés en el tratamiento de la anemia y trombopenia así como del fallo renal agudo y la hipertensión arterial.

La forma atípica, menos frecuente, suele ser secundaria a infección por *Streptococcus pneumoniae* ya sea respiratoria o meningitis, sin antecedente de infección gastrointestinal. Se

denomina también D- y conlleva un peor pronóstico. El SHU atípico se ha descrito en el contexto de enfermedades sistémicas, asociado a fármacos, infecciones o debido a alteraciones genéticas en el sistema de regulación del complemento.

La asociación de neumococo y SHU es la causa más frecuente de las formas atípicas y fue publicado por primera vez en España en el año 1974 en nuestro hospital. Desde este caso la frecuencia ha ido aumentando, siendo la incidencia actual de 0,015 casos por cada 100.000 niños. Numerosas series de casos publicados las últimas décadas coinciden en el predominio de la infección neumocócica en la etiología del SHU atípico. Según esto, casi la mitad (40-50%) estarían causados por neumococo. El serotipo más frecuentemente implicado es el 19 A no incluido en la primera vacuna heptavalente pero sí en las posteriores 13 y 23-valente. Nuestro paciente estaba vacunado con la vacuna Prevenar 13® que no incluye el serotipo causante en este caso, 10 A.

Aunque la patogenia es todavía incierta, se ha propuesto que la neuraminidasa producida por el *Streptococcus pneumoniae* durante la infección juega un papel importante al unirse a la membrana de las células endoteliales, plaquetas y hematíes, exponiendo el antígeno de Thomsen-Friedenreich o antígeno T. Este antígeno es reconocido por anticuerpos de tipo IgM circulantes que activan la reacción antígeno-anticuerpo, dando lugar a poliaglutinación con hemólisis y trombosis intravascular con lesión vascular asociada. La teoría de la neuraminidasa tiene detractores que aportan estudios en los que no se ha encontrado el antígeno T en niños con SHU asociado a neumococo.

La clínica en este caso se caracteriza por la ausencia de prodromos de tipo gastrointestinal además del inicio insidioso y seguir un curso recidivante o progresivo antes del establecimiento de disfunción renal.

Los D-SHU debidos a neumococo tienen peor pronóstico que los causados por *E. coli* y que otros SHU atípicos, con mayor mortalidad y mayor frecuencia de secuelas permanentes. Para la mayoría de los autores, los pacientes suelen recuperar la función renal a largo plazo pero existen series en las que se ha documentado insuficiencia renal crónica o hipertensión arterial permanente con tratamiento de por vida. En un estudio realizado en nuestro país, el porcentaje de afectación renal y/o enfermedad renal crónica a los 5 y 10 años de seguimiento, es del 35% (incluyendo disminución del filtrado glomerular, proteinuria residual e hipertensión arterial persistente). La HTA aislada supone en torno al 3% de las secuelas.

La primera línea de tratamiento en pacientes con SHU atípico agudo debe ser el recambio plasmático con plasma fresco congelado diario, hasta mantener plaquetas, hemo-

globina y LDH en valores normales y la función renal mejor. Numerosos estudios recomiendan iniciar plasmaféresis empírica lo antes posible, ya que previene la sobrecarga de volumen, el daño cardíaco y la hiperproteinemia que se desarrolla al infundir grandes cantidades de plasma. En nuestro caso no se pudo hacer por imposibilidad técnica de tratar al paciente pediátrico por los Servicios de Hematología y Nefrología en nuestro hospital.

Las transfusiones de plaquetas están contraindicadas salvo sangrado masivo o disminución extrema del número, debido a que empeoran la microangiopatía.

En aquellos casos asociados al antígeno-T deben administrarse derivados hematológicos lavados y evitar el plasma fresco congelado hasta que la infección sea controlada, ya que se puede aumentar el daño celular debido a la reacción antígeno-anticuerpo.

La diálisis peritoneal estaría indicada en aquellos casos en los que el paciente se encuentra en oliguria sin respuesta a dosis altas de diuréticos (furosemida), en caso de sobrecarga hídrica, acidosis que no responde a la administración de bicarbonato y/o hipertensión arterial refractaria a fármacos. La duración del tratamiento de sustitución renal es un importante factor pronóstico, en nuestro caso fue de 8 días, menor respecto a otras publicaciones en los que se mantuvo durante 10, 19 y 35 días. Los pacientes con mayor duración de la diálisis tendrían mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica.

En los últimos años, se viene hablando de la utilización de eculizumab, anticuerpo monoclonal de tipo Ig G que inhibe la formación del complejo de ataque a membranas de la vía final del complemento, impidiendo el desarrollo de la microangiopatía. Estudios han demostrado que mejora el recuento plaquetario, la función renal y disminuye la hemólisis. Se está usando principalmente en SHU atípico asociado a alteraciones en la regulación del complemento. Se ha asociado a infecciones graves por *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae b* por lo que los pacientes deben recibir vacunación contra estos gérmenes lo antes posible. En algunos países como Francia, asocian antibióticos durante todo el tiempo que dura el tratamiento con eculizumab.

Para concluir, queremos destacar que actualmente el término de SHU está siendo sometido a debate y se prefiere hablar de microangiopatía trombótica (MAT) que incluye SHU asociado a infecciones (por gérmenes productores de toxina Shiga como *E. coli*, y *Streptococcus pneumoniae* debido a neuraminidasa), SHU atípico relacionado con anomalías en

el complemento, MAT secundarias (embarazo, otras infecciones, neoplasias, fármacos, acidurias...) y púrpura trombótica trombocitopénica (alteraciones en ADAMS 13). Debemos sospecharlo ante anemia hemolítica, trombocitopenia y signos de insuficiencia renal, sobre todo en el contexto de infecciones neumocócicas o diarreas enteroinvasivas. Tanto su origen como su evolución, así como las pruebas complementarias, nos orientarán a su importante clasificación, de cara al pronóstico ya que se trata de una entidad con una elevada morbimortalidad en el paciente pediátrico. Una vez superado el momento agudo, los pacientes deben tener un seguimiento estrecho de la función renal y la tensión arterial a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez S, Blanco Quirós A, Blanco García S, Peral I. A propósito del síndrome hemolítico-urémico. *An Esp Pediatr.* 1974; 7: 348.
2. Waters AM, Korecuk L, Luk D, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: The United Kingdom experience. *J Pediatr.* 2007; 151: 140-4.
3. Loirat C, Fremeaux-Becchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 60.
4. Boyer O, Niaudet P. Hemolytic uremic syndrome: New developments in pathogenesis and treatment. *Int J Nephrol.* 2011; 2011: 908407.
5. Merkus P, Free RH, Mylanus EA, et al. Dutch cochlear implant group. Consensus protocol of postmeningitis hearing evaluation and treatment. *Otol Neurotol.* 2010; 31: 1281-6.
6. Mencía Bartolomé S, Martínez de Azagra A, de Vicente Aymat A, Monleón Luque M, Casado Flores J. Síndrome hemolítico-urémico. Análisis de 43 casos. *An Esp Pediatr.* 2000; 52: 263-6.
7. Vanderkooi OG, Kellner JD, Wade AW, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection causing hemolytic uremic syndrome in children: Two recent cases. *Can J Infect Dis.* 2003; 14: 339-43.
8. Geary DF. Hemolytic uremic syndrome and *Streptococcus pneumoniae*: Improving our understanding. *J Pediatr.* 2007; 151: 113-4.
9. Bender JM, Ampofo K, Byington CL, et al. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*. Induced hemolytic uremic syndrome in Utah children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29: 712-6.
10. Banerjee R1, Hersh AL, Newland J, et al; Emerging Infections Network Hemolytic-Uremic Syndrome Study Group. *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome among children in North America. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30: 736-9.